明　細　書

発明の名称 ： ＭＹＴ１阻害活性を有する含窒素複素環化合物

技術分野

[0001] 本発明は、ＭＹＴ１阻害活性を有する含窒素複素環化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に関する。また、それらを有効成分として含有する、がんの治療および予防に有用な医薬に関する。

背景技術

[0002] 細胞は、外因性、又は内因性のストレス因子に日々暴露されており、ＤＮＡ損傷を受けている。通常、ＤＮＡ損傷を受けた細胞は、ＤＤＲ（ＤＮＡ　Ｄａｍａｇｅ　Ｒｅｓｐｏｎｓｅ）　Ｐａｔｈｗａｙを活性化させることで、ＤＮＡ損傷を修復する。多くのがんでは、ＤＤＲ　Ｐａｔｈｗａｙに関与する遺伝子及びタンパク質に異常があることが知られており、治療法が検討されている（非特許文献１－２）。ＤＤＲ　Ｐａｔｈｗａｙに関与する遺伝子及びタンパク質に異常があるがんの治療方法の一つにＰＡＲＰ阻害剤の使用があり、ＢＲＣＡ１変異、又はＢＲＣＡ２変異を有するがんの治療に用いられている（非特許文献３）。また、現在、ＤＤＲ　Ｐａｔｈｗａｙに関与する遺伝子及びタンパク質である、ＡＴＭ、ＡＴＲ、ＣＨＫ１、ＤＮＡ－ＰＫ、ＷＥＥ１等が標的候補として挙げられ、研究が盛んに行われている（非特許文献４）。

[0003] ＭＹＴ１は、ＷＥＥ１ファミリーの酵素であり、ＣＤＫ１の負の調整因子であることが知られている。ＭＹＴ１が、ＣＤＫ１をリン酸化することでＣＤＫ１が不活性化され、細胞周期の調節に重要な役目を果たしている。近年、新たなＭＹＴ１阻害剤が報告され、特定のがんに対する合成致死を引き起こすことが報告された（非特許文献５）が、承認されている医薬品はまだなく、新たな治療薬が望まれている。

先行技術文献

非特許文献

[0004] 非特許文献1：Ｃａｎｃｅｒｓ （Ｂａｓｅｌ），２０２０ Ａｐｒ ２３；１２（４）：１０５０．

非特許文献2：Ｆｒｏｎｔ Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．，２０２１ Ｆｅｂ ８；１１：６２９２６６．

非特許文献3：Ｎ．Ｅｎｇｌ．Ｊ．Ｍｅｄ．，２０１８ Ｄｅｃ ２７；３７９（２６）：２４９５－２５０５．

非特許文献4：Ｎａｔ．Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，２０２３ ２３，７８－９４．

非特許文献5：Ｎａｔｕｒｅ，２０２２ Ａｐｒ；６０４（７９０７）：７４９－７５６．

非特許文献6：Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ（第5版，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ ２０１４）

非特許文献7：Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，２０１９ ｖｏｌ．６０，１５１１４７

非特許文献8：Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．，１９９５，ｖｏｌ．９５，ｎｏ．７，ｐ．２４５７－２４８３．

非特許文献9：Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．，２００８，ｖｏｌ．４１，Ｎｏ．１１，ｐ．１４６１－１４７３．

非特許文献10：Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，１９９２，ｖｏｌ．９，ｐ．８０３－８１５．

非特許文献11：Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２０１８，ｖｏｌ．２２，ｎｏ．４，ｐ．４３０－４４５．

非特許文献12：Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ，１９９２，ｖｏｌ．４８，ｎｏ．４４，ｐ．９５７７－９６４８．

非特許文献13：Ａｌｄｒｉｃｈｉｍｉｃａ Ａｃｔａ，２００５，ｖｏｌ．３８，ｎｏ．４，ｐ．７１－８８．

非特許文献14：Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．，２０１１，ｖｏｌ．４０，ｐ

．５０８４－５１２１．
非特許文献15：Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．，２０１６，ｖｏｌ．１１６，ｐ．１２５６４－１２６４９．
非特許文献16：Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．Ｄｅｖ．，２０２２，ｖｏｌ．２６，ｎｏ．６，ｐ．１６９０－１７５０．
非特許文献17：Ｊ．Ａｍ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，２０１６，ｖｏｌ．１３８，ｎｏ．２６，ｐ．８０８４－８０８７．
非特許文献18：ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．，２０２０，ｖｏｌ．１１，ｎｏ．４，ｐ．５９７－６０４．
非特許文献19：Ｎａｔｕｒｅ，２０２１，５９８，ｐ．４５１－４５６．
非特許文献20：ＡＣＳ　Ｃｅｎｔ．Ｓｃｉ．２０１７，　ｖｏｌ．３，ｉｓｓｕｅ　６，ｐ．６４７－６５３．
非特許文献21：Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２００８，　ｖｏｌ．６４，ｐ．５１３９－５１４６．
非特許文献22：Ｎａｔｕｒｅ．　２０１９　Ｍａｙ；５６９（７７５７）：５０３－５０８．
非特許文献23：ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ　Ｂｉｏｌ．　２０１９　Ｍａｙ　２０；１５（５）：ｅ１００６７５２．

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0005] 本発明の目的は、新たなＭＹＴ１の阻害活性を有する化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を提供することである。また、それらを有効成分として含有する、がんの治療および予防に有用な医薬を提供することである。

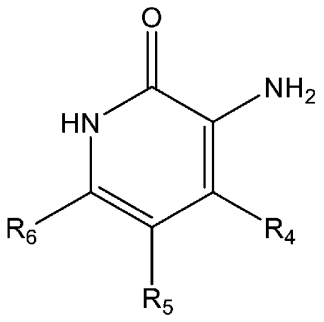
課題を解決するための手段

[0006] すなわち、本発明の１つの側面において、以下の発明が提供される。

〔Ａ１〕

式（１）：

[化1]



(1)

[式中、

R_4は、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）、置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリル、および置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）からなる群から選択され；

R_5およびR_6は、それらが結合する原子と一緒になって置換されていてもよいＤ環を形成しており；

Ｄ環は、３～１０員単環式脂環式環、ベンゼン環、３～１２員単環式複素環、および５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）からなる群から選択され；

Ｄ環上の任意の２つの隣接する置換基は、それらが結合する原子と一緒になって置換されていてもよいＥ環を形成してもよい。]

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２〕

Ｄ環が、ベンゼン環または５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）である、〔Ａ１〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３〕

Ｄ環が、ベンゼン環である、〔Ａ１〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４〕

Ｄ環が、５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）である、〔Ａ１〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ５〕

５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）が、フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、およびトリアジン環からなる群から選択される、〔Ａ４〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ６〕

５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）が、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、及びピラジン環からなる群から選択される、〔Ａ４〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ７〕

５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）が、ピリジン環である、〔Ａ４〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ８〕

Ｄ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、

１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに置換されていてもよい、

〔Ａ１〕～〔Ａ７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ９〕

Ｄ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、

１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アシルアミノ、モノC_1－C_6アルキルアミノ、C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ、C_3－C_8シクロアルキルスルホニルアミノ、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、ヒドロキシC_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アシル、モノC_3－C_8シクロアルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニル、ジC_1－C_6アルキルホスホリル、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、ジC_1－C_6アルキルアミノカルボニルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、ヒドロキシC_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、ヒドロキシC_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、オキソ、ハロC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されていてもよい、

〔Ａ１〕～〔Ａ７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１０〕

Ｄ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、

１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される、

〔Ａ１〕～〔Ａ７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１１〕

Ｄ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、

１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される、

〔Ａ１〕～〔Ａ７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１２〕

Ｄ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、

１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパン－２－イルオキシ、３－メチルブトキシ、［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、２－メチルプロピル、ブタン－２－イル、３－メチルブチル、ペンタン－３－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－メチルシクロプロピル、３，３－ジメチルシクロブチル、およびスピロ［２．３］ヘキサン－５－イルからなる群から選択される、

〔Ａ１〕～〔Ａ７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１３〕

Ｄ環上の任意の２つの隣接する置換基は、それらが結合する原子と一緒になって、置換されていてもよいＥ環を形成している、〔Ａ１〕～〔Ａ１２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１４〕

Ｅ環が、３～１０員単環式脂環式環、ベンゼン環、３～１２員単環式複素環、および５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）からなる群から選択される、〔Ａ１〕～〔Ａ１３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１５〕

Ｅ環が、ベンゼン環または５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）である、〔Ａ１〕～〔Ａ１３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１６〕

Ｅ環が、ベンゼン環である、〔Ａ１〕～〔Ａ１３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１７〕

Ｅ環が、５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）である、〔Ａ１〕～〔Ａ１３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１８〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、及びトリアジン環からなる群から選択される、〔Ａ１７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ１９〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、ピリジン環、ピリミジ

ン環、ピリダジン環、およびピラジン環からなる群から選択される、〔Ａ１７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２０〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、およびピラジン環からなる群から選択される、〔Ａ１７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２０．５〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、ピリジン環またはピラジン環である、〔Ａ１７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

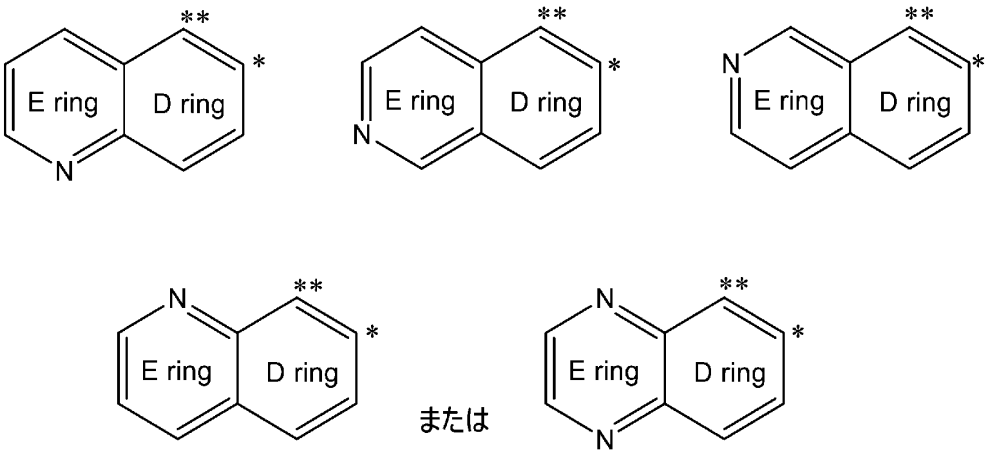
〔Ａ２１〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、ピリジン環である、〔Ａ１７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２２〕

Ｄ環とＥ環が以下の式：

[化2]

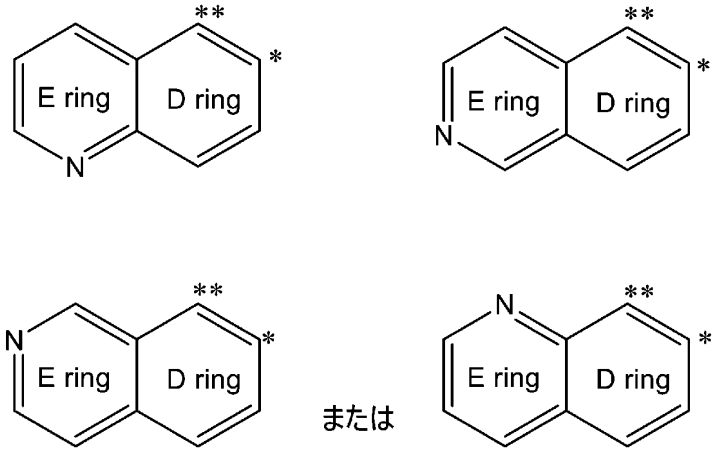


（式中、＊は式（１）においてＲ$_5$が結合する炭素を、＊＊は式（１）においてＲ$_6$が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｄ環を「D ring」、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される二環を形成している、〔Ａ１７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２３〕

Ｄ環とＥ環が以下の式：

[化3]



（式中、＊は式（１）においてR_5が結合する炭素を、＊＊は式（１）においてR_6が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｄ環 を「D ring」、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される二環を形成している、〔Ａ１７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２４〕

Ｅ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、

１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに置換されていてもよい、

〔Ａ１４〕～〔Ａ２３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそ

れらの溶媒和物。

〔Ａ２５〕

Ｅ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、

１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、およびボリルからなる群から選択される、

〔Ａ１４〕～〔Ａ２３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２５．５〕

Ｅ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、

１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、フッ素、塩素、メトキシ、ジヒドロキシボリル、メチル、およびｔ－ブチルからなる群から選択される、

〔Ａ１４〕～〔Ａ２３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２６〕

R_4が、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）または置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）である、〔Ａ１〕～〔Ａ２５．５〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２７〕

R_4が、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）である、〔Ａ１〕～〔Ａ２６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２８〕

C_6－C_{10}アリール（R_{4A}）が、フェニルである、〔Ａ２６〕または〔Ａ２７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ２９〕

C_6－C_{10}アリール（R_{4A}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、

ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい、

〔Ａ２６〕～〔Ａ２８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３０〕

C_6－C_{10}アリール（R_{4A}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ａ２６〕～〔Ａ２８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３１〕

C_6－C_{10}アリール（R_{4A}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ａ２６〕～〔Ａ２８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそ

れらの溶媒和物。

〔Ａ３２〕

R_4が、置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）である、〔Ａ１〕～〔Ａ２６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３３〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニル、およびフロピリジルからなる群から選択される、〔Ａ２６〕または〔Ａ３２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３４〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロ

ピラジニルおよびフロピリジルからなる群から選択される、〔Ａ２６〕または〔Ａ３２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３５〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択される、〔Ａ２６〕または〔Ａ３２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３６〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択される、〔Ａ２６〕または〔Ａ３２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３７〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－６－イル、または１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ａ２６〕または〔Ａ３２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３８〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ａ２６〕または〔Ａ３２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ３９〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０

員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい、

〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４０〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４１〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、アミノ、C_1－C_6アルキル、およびハロC_1－C_6アルキルからなる群から選択される、

〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４２〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－４－イル、または１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩

またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４３〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

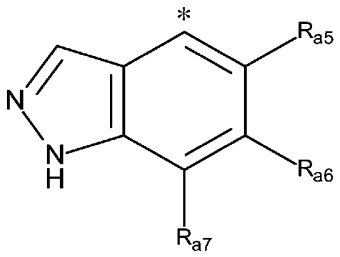
〔Ａ４４〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位の少なくともいずれか一つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４４．５〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、以下の式：

[化4]



[式中、＊は式（１）においてR_4が結合する炭素を表し、R_{a5}、R_{a6}及びR_{a7}は、独立して、水素又はハロゲンであり、R_{a5}、R_{a6}及びR_{a7}の少なくとも1つは水素ではない。]

で表される〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４５〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位の少なくともいずれか一つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

前記ハロゲンは、フッ素または塩素である、

〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４６〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位のいずれか一つまたは二つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

前記ハロゲンは、フッ素、塩素、フッ素とフッ素の組み合わせ、及びフッ素と塩素の組み合わせからなる群から選択される、

〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ａ４６．５〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位のいずれか一つまたは二つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

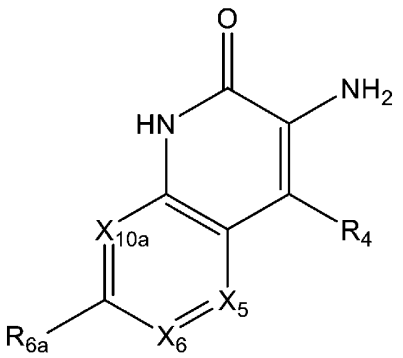
前記ハロゲンは、独立してフッ素又は塩素である、

〔Ａ３２〕～〔Ａ３８〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１〕

式（２）：

[化5]



(2)

[式中、

R_4は、置換されていてもよいC_6-C_{10}アリール（R_{4A}）、置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリル、および置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）からなる群から選択され；

X_5はCR_{x5}またはＮであり、

X_6はCR_{x6}またはＮであり、

X_{10a}はCR_{x10a}またはＮであり、

R_{x5}、R_{x6}、R_{6a}およびR_{x10a}は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6-C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6-C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよいか、

R_{x5}およびR_{x6}、R_{x6}およびR_{6a}、またはR_{6a}およびR_{x10a}は、それらが結合する原子と一緒になって、置換されていてもよいＥ環を形成してもよい。］

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２〕

X_5がCR_{x5}またはＮであり、

X_6がCR_{x6}であり、

X_{10a}がCR_{x10a}またはＮである、

〔Ｂ１〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３〕

X_5がＣＨであり、

X_6がCR_{x6}であり、

X_{10a}がCR_{x10a}である、

〔Ｂ１〕または〔Ｂ２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ４〕

R_{x6}が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アシルアミノ、モノC_1－C_6アルキルアミノ、C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ、C_3－C_8シクロアルキルスルホニルアミノ、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、ヒドロキシC_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アシル、モノC_3－C_8シクロアルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニル、ジC_1－C_6アルキルホスホリル、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、ジC_1－C_6アルキルアミノカルボニルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、ヒドロキシC_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、ヒドロキシC_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、オキソ、ハロC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されていてもよい、

〔Ｂ１〕～〔Ｂ３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ５〕

R_{x6}が、水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される、〔Ｂ１〕～〔Ｂ３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ６〕

R_{x6}が、水素、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される、〔Ｂ１〕～〔Ｂ３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ７〕

R_{x6}が、水素、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパン－２－イルオキシ、３－メチルブトキシ、［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、２－メチルプロピル、ブタン－２－イル、３－メチルブチル、ペンタン－３－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－メチルシクロプロピル、３，３－ジメチルシクロブチル、およびスピロ［２．３］ヘキサン－５－イルからなる群から選択される、〔Ｂ１〕～〔Ｂ３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ８〕

R_{x10a}が、水素、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ９〕

R_{x10a}が、水素、塩素、臭素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、ビニル、エチニル、およびシクロプロピルからなる群から選択される、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１０〕

R_{6a}が、水素、ハロゲン、シアノ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される、〔Ｂ１〕～〔Ｂ９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１１〕

R_{6a}が、水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ジフルオロメトキシ、メチル、およびエチルからなる群から選択される、〔Ｂ１〕～〔Ｂ９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１２〕

R_{6a}およびR_{x10a}が、それらが結合する原子と一緒になって、置換されていてもよいＥ環を形成している、〔Ｂ１〕～〔Ｂ７〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１３〕

Ｅ環が、３～１０員単環式脂環式環、ベンゼン環、３～１２員単環式複素環、および５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）からなる群から選択される、〔Ｂ１２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１４〕

Ｅ環が、ベンゼン環または５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）である、〔Ｂ１２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１５〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、チオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、およびピラジン環からなる群から選択される、〔Ｂ１３〕または〔Ｂ１４〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和

物。

〔Ｂ１６〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、及びピラジン環からなる群から選択される、〔Ｂ１３〕または〔Ｂ１４〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１７〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、ピリジン環またはピラジン環である、〔Ｂ１３〕または〔Ｂ１４〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

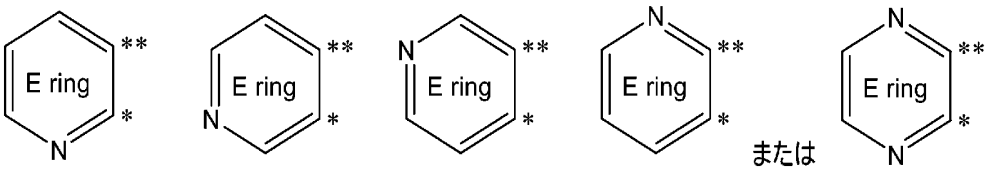
〔Ｂ１８〕

５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）が、ピリジン環である、〔Ｂ１３〕または〔Ｂ１４〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ１９〕

Ｅ環が以下の式：

[化6]

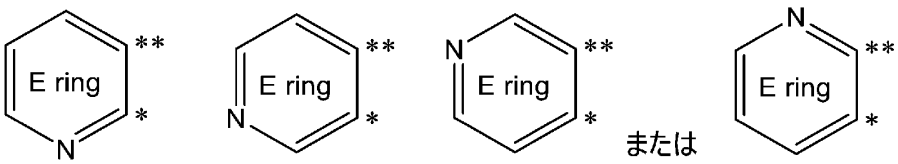


（式中、＊は式（２）においてR_{6a}が結合する炭素を、＊＊は式（２）においてR_{x10a}が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される、〔Ｂ１２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２０〕

Ｅ環が以下の式：

[化7]



（式中、＊は式（２）においてR_{6a}が結合する炭素を、＊＊は式（２）においてR_{x10a}が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される、〔Ｂ１２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２１〕

Ｅ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、

１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい、

〔Ｂ１２〕～〔Ｂ２０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２２〕

Ｅ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、

１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、ボリル、およびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される、

〔Ｂ１２〕～〔Ｂ２０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２３〕

Ｅ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、

１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、フッ素、塩素、メトキシ、ジヒドロキ

シボリル、メチル、およびｔ－ブチルからなる群から選択される、

〔Ｂ１２〕～〔Ｂ２０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２４〕

R_4が、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）または置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）である、〔Ｂ１〕～〔Ｂ２３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２５〕

R_4が、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）である、〔Ｂ１〕～〔Ｂ２３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２６〕

C_6－C_{10}アリール（R_{4A}）が、フェニルである、〔Ｂ２４〕または〔Ｂ２５〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２７〕

C_6－C_{10}アリール（R_{4A}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、及び５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、及び５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい、

〔Ｂ２４〕～〔Ｂ２６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２８〕

$Ｃ_{6}$－$Ｃ_{10}$アリール（$Ｒ_{4A}$）が、置換されていないか、１つ以上の$Ｒ_{a}$により置換され、

１つ以上の$Ｒ_{a}$は、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、ハロ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、ヒドロキシ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルコキシ、ハロ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルコキシ、および$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ｂ２４〕～〔Ｂ２６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ２９〕

$Ｃ_{6}$－$Ｃ_{10}$アリール（$Ｒ_{4A}$）が、置換されていないか、１つ以上の$Ｒ_{a}$により置換され、

１つ以上の$Ｒ_{a}$は、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルコキシ、ハロ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルコキシおよび$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ｂ２４〕～〔Ｂ２６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３０〕

$Ｒ_{4}$が、置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（$Ｒ_{4HA}$）である、〔Ｂ１〕～〔Ｂ２３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３１〕

５～１０員ヘテロアリール（$Ｒ_{4HA}$）が、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニ

ル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニル、およびフロピリジルからなる群から選択される、〔Ｂ２４〕または〔Ｂ３０〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３２〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニルおよびフロピリジルからなる群から選択される、〔Ｂ２４〕または〔Ｂ３０〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３３〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択される、〔Ｂ２４〕または〔Ｂ３０〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３４〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択

される、〔Ｂ２４〕または〔Ｂ３０〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３５〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－６－イル、または１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｂ２４〕または〔Ｂ３０〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３６〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｂ２４〕または〔Ｂ３０〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３７〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい、

〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３８〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上の

R_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシおよびC_1－C_6アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ３９〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、アミノ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキルからなる群から選択される、

〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ４０〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－４－イル、または１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ４１〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ４２〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位の少なくともいずれか一つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ４３〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位の少なくともいずれか一つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

前記ハロゲンは、フッ素または塩素である、

〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ４４〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位のいずれか一つまたは二つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

前記ハロゲンは、フッ素、塩素、フッ素とフッ素の組み合わせ、及びフッ素と塩素の組み合わせからなる群から選択される、

〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｂ４４．５〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位のいずれか一つまたは二つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

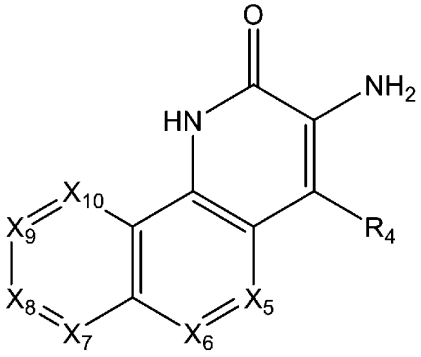
前記ハロゲンは、独立してフッ素又は塩素である、

〔Ｂ３１〕～〔Ｂ３６〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１〕

式（３）：

[化8]



(3)

[式中、

R_4は、置換されていてもよいC_6-C_{10}アリール（R_{4A}）、置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリル、および置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）からなる群から選択され；

X_5はCR_{x5}またはNであり、

X_6はCR_{x6}またはNであり、

X_7はCR_{x7}またはNであり、

X_8はCR_{x8}またはNであり、

X_9はCR_{x9}またはNであり、

X_{10}はCR_{x10}またはNであり、

R_{x5}、R_{x6}、R_{x7}、R_{x8}、R_{x9}およびR_{x10}は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6-C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1-C_6アルコキシ、C_1-C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1-C_6アルキル、C_2-C_6アルケニル、C_2-C_6アルキニル、C_3-C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6-C_{10}アリール、および５～１０員ヘ

テロアリールはさらに置換されていてもよい。］

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２〕

X_5がＣR_{x5}またはＮであり、

X_6がＣR_{x6}であり、

X_7がＣR_{x7}またはＮであり、

X_8がＣR_{x8}またはＮであり、

X_9がＣR_{x9}またはＮであり、

X_{10}がＣR_{x10}またはＮである、

〔Ｃ１〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３〕

X_5がＣＨであり、

X_6がＣR_{x6}であり、

X_7がＣR_{x7}またはＮであり、

X_8がＣR_{x8}またはＮであり、

X_9がＣR_{x9}またはＮであり、

X_{10}がＣR_{x10}またはＮである、

〔Ｃ１〕または〔Ｃ２〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ４〕

X_7がＮであり、X_8がＣR_{x8}であり、X_9がＣR_{x9}であり、X_{10}がＣR_{x10}であるか、

X_7がＣR_{x7}であり、X_8がＮであり、X_9がＣR_{x9}であり、X_{10}がＣR_{x10}であるか、

X_7がＣR_{x7}であり、X_8がＣR_{x8}であり、X_9がＮであり、X_{10}がＣR_{x10}であるか、

X_7がＣR_{x7}であり、X_8がＣR_{x8}であり、X_9がＣR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、

X_7がＮであり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、

X_7がCR_{x7}であり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、

X_7がＮであり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、

〔Ｃ１〕～〔Ｃ３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ４．５〕

X_7がＮであり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、

X_7がCR_{x7}であり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、

X_7がCR_{x7}であり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がＮであり、X_{10}がCR_{x10}であるか、

X_7がCR_{x7}であり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮである、

〔Ｃ１〕～〔Ｃ３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ５〕

R_{x6}が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アシルアミノ、モノC_1－C_6アルキルアミノ、C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ、C_3－C_8シクロアルキルスルホニルアミノ、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、ヒドロキシC_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アシル、モノC_3－C_8シクロアルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニル、ジC_1－C_6アル

キルホスホリル、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、ジC_1－C_6アルキルアミノカルボニルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、ヒドロキシC_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、ヒドロキシC_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、オキソ、ハロC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されていてもよい、

〔Ｃ１〕～〔Ｃ４〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ５．１〕

R_{x6}が、水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される、〔Ｃ１〕～〔Ｃ３〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ５．２〕

R_{x6}が、水素、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

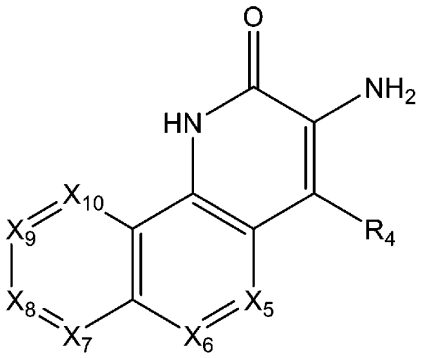
〔Ｃ６〕

R_{x6}が、水素、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパン－２－イルオキシ、３－メチルブトキシ、［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、２－メチルプロピル、ブタン－２－イル、３－メチルブチル、ペンタン－３－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－メチルシクロプロピル、３，３－ジメチルシクロブチル、及びスピロ［２．３］ヘキサン－５－イルからなる群から選択される、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ６．５〕

式（３）：

[化9]



(3)

［式中、

R_4は、置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）であり、

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）は、１Ｈ－インダゾール－４－イル、または１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

X_5はCR_{x5}またはＮであり、

X_6はCR_{x6}であり、

R_{x6}は、水素、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパン－２－イルオ

キシ、３－メチルブトキシ、［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、２－メチルプロピル、ブタン－２－イル、３－メチルブチル、ペンタン－３－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－メチルシクロプロピル、３，３－ジメチルシクロブチル、及びスピロ［２．３］ヘキサン－５－イルからなる群から選択され、

X_7はCR_{x7}またはNであり、

X_8はCR_{x8}またはNであり、

X_9はCR_{x9}またはNであり、

X_{10}はCR_{x10}またはNであり、

R_{x5}、R_{x7}、R_{x8}、R_{x9}およびR_{x10}は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

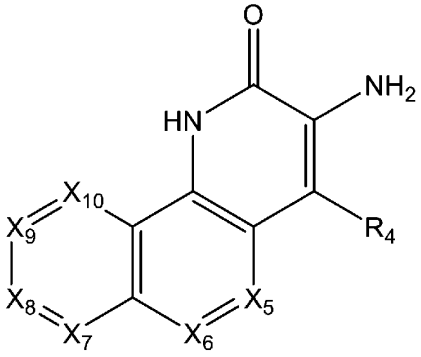
該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい。］

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ６．６〕

式（３）：

[化10]



(3)

[式中、

R_4は、１Ｈ－インダゾール－４－イル、または１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

X_5はCR_{x5}またはＮであり、

X_6はCR_{x6}であり、

R_{x6}は、水素、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパン－２－イルオキシ、３－メチルブトキシ、［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、２－メチルプロピル、ブタン－２－イル、３－メチルブチル、ペンタン－３－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－メチルシクロプロピル、３，３－ジメチルシクロブチル、及びスピロ［２．３］ヘキサン－５－イルからなる群から選択され、

X_7はCR_{x7}またはＮであり、

X_8はCR_{x8}またはＮであり、

X_9はCR_{x9}またはＮであり、

X_{10}はCR_{x10}またはＮであり、

R_{x5}、R_{x7}、R_{x8}、R_{x9}およびR_{x10}は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキ

ニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい。］

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ７〕

X_7がCR_{x7}である、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６．５〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ８〕

R_{x7}が水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシまたはC_1－C_6アルキルである、〔Ｃ７〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ９〕

X_7がＮである、〔Ｃ１〕～〔Ｃ６．５〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１０〕

X_8がCR_{x8}である、〔Ｃ１〕～〔Ｃ９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１１〕

R_{x8}が水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシまたはC_1－C_6アルキルである、〔Ｃ１０〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１２〕

X_8がＮである、〔Ｃ１〕～〔Ｃ９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１３〕

X_9がCR_{x9}である、〔Ｃ１〕～〔Ｃ１２〕のいずれかに記載の化合物もし

くはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１４〕

R_{x9}が水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキル、およびボリルからなる群から選択される、〔Ｃ１３〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１５〕

X_9がＮである、〔Ｃ１〕～〔Ｃ１２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１６〕

X_{10}がCR_{x10}である、〔Ｃ１〕～〔Ｃ１５〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１７〕

R_{x10}が水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシまたはC_1－C_6アルキルである、〔Ｃ１６〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ１８〕

X_{10}がＮである、〔Ｃ１〕～〔Ｃ１２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２０〕

R_4が、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）または置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）である、〔Ｃ１〕～〔Ｃ１８〕のいずれか（ただし、〔Ｃ６．５〕及び〔Ｃ６．６〕を除く）に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２１〕

R_4が、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）である、〔Ｃ１〕～〔Ｃ１８〕のいずれか（ただし、〔Ｃ６．５〕及び〔Ｃ６．６〕を除く）に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２２〕

C_6－C_{10}アリール（R_{4A}）が、フェニルである、〔Ｃ２０〕または〔Ｃ２

１〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２３〕

Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール（Ｒ$_{4A}$）が、置換されていないか、１つ以上のＲ$_{a}$により置換され、

１つ以上のＲ$_{a}$は、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい、

〔Ｃ２０〕～〔Ｃ２２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２４〕

Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール（Ｒ$_{4A}$）が、置換されていないか、１つ以上のＲ$_{a}$により置換され、

１つ以上のＲ$_{a}$は、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、ヒドロキシＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、ハロＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ｃ２０〕～〔Ｃ２２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２５〕

Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール（Ｒ$_{4A}$）が、置換されていないか、１つ以上のＲ$_{a}$によ

り置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびアルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ｃ２０〕～〔Ｃ２２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２６〕

R_4が、置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）である、〔Ｃ１〕～〔Ｃ１８〕のいずれか（ただし、〔Ｃ６．５〕及び〔Ｃ６．６〕を除く）に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２７〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニル、およびフロピリジルからなる群から選択される、〔Ｃ２０〕または〔Ｃ２６〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２８〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、フリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベン

ゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニルおよびフロピリジルからなる群から選択される、〔Ｃ２０〕または〔Ｃ２６〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ２９〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、ピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択される、〔Ｃ２０〕または〔Ｃ２６〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３０〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択される、〔Ｃ２０〕または〔Ｃ２６〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３１〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－６－イル、または１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｃ２０〕または〔Ｃ２６〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３２〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｃ２０〕または〔Ｃ２６〕に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３３〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい、

〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３４〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびアルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、

〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３５〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、アミノ、C_1－C_6アルキル、およびハロC_1－C_6アルキルからなる群から選択される、

〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそ

れらの溶媒和物。

〔Ｃ３６〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－４－イル、または１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３７〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３８〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位の少なくともいずれか一つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、

〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ３９〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位の少なくともいずれか一つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

前記ハロゲンは、フッ素または塩素である、

〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ４０〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位のいずれか一つまたは二つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

前記ハロゲンは、フッ素、塩素、フッ素とフッ素の組み合わせ、及びフッ

素と塩素の組み合わせからなる群から選択される、

〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｃ４０．５〕

５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、５位、６位、および７位のいずれか一つまたは二つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、

前記ハロゲンは、独立してフッ素又は塩素である、

〔Ｃ２７〕～〔Ｃ３２〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１〕

以下の化合物から選択される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物：

３－アミノ－７－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シ

クロプロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロブチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
（Ｓ）－３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－

イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロポキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－エトキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロブチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メトキシ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン、
８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－プロパン－２－イルオキシ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン、
８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン、
８－アミノ－５－シクロプロピル－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン、
８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン、
８－アミノ－５－シクロプロピル－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾー

ル－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５，６－ジメチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（５，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、及び
３－アミノ－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン。

〔Ｄ２〕

３－アミノ－７－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１

Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ６〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ７〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ８〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ９〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－

シクロプロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１０〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロブチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１１〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１２〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１３〕

３－アミノ－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１４〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１５〕

（Ｓ）－３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１６〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル

）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１６．５〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンの塩酸塩一水和物。

〔Ｄ１７〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１８〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ１９〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２０〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２１〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２２〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４

－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２３〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２３．５〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンの塩酸塩。

〔Ｄ２４〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロポキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２５〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２６〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２７〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２８〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩また

はそれらの溶媒和物。

〔Ｄ２９〕

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３０〕

３－アミノ－６－エトキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３１〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３１．５〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンの溶媒和物。

〔Ｄ３２〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３２．５〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンの塩酸塩一水和物。

〔Ｄ３３〕

３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３４〕

３－アミノ－６－シクロブチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３５〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３６〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３７〕

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３８〕

３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ３９〕

３－アミノ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４０〕

３－アミノ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４１〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４２〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４３〕

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メトキシ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４４〕

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－プロパン－２－イルオキシ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４５〕

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４６〕

８－アミノ－５－シクロプロピル－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４７〕

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４８〕

８－アミノ－５－シクロプロピル－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．１〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５，６－ジメチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．２〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．３〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．４〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．５〕

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．６〕

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．７〕

３－アミノ－４－（５，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．８〕

３－アミノ－６－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．９〕

３－アミノ－４－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ４９．１０〕

３－アミノ－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オンもしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５０〕

前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩である、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、及び〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５１〕

前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩

またはそれらの溶媒和物が、前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物である、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、及び〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５２〕

前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物の塩である、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、及び〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５３〕

前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩の溶媒和物である、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、及び〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５４〕

前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、及び〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５５〕

前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、前記式（１）、式（２）および式（３）で表される化合物もしくはその塩の水和物である、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、及び〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５６〕

〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩である、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５７〕

〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物である、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５８〕

〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物の塩である、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ５９〕

〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩の溶媒和物である、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ６０〕

〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの水和物である、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｄ６１〕

〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしく

はその塩の水和物である、〔Ｄ１〕～〔Ｄ４９〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｅ１〕

〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物。

〔Ｅ２〕

〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含む、がんの予防剤および／または治療剤。

〔Ｅ３〕

〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を含む、ＭＹＴ１の阻害剤。

〔Ｅ４〕

有効量の〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を対象に投与することを含む、がんの予防および／または治療方法。

〔Ｅ５〕

がんの予防および／または治療に使用するための、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

〔Ｅ６〕

がんの予防および／または治療のための医薬組成物を製造するための、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれ

らの溶媒和物の使用。

〔Ｅ６．２〕

化学療法剤と併用される、〔Ｅ１〕～〔Ｅ６〕のいずれか１項に記載の医薬組成物、がんの予防剤および／または治療剤、ＭＹＴ１の阻害剤、方法、使用するための〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物、或いは、使用。

〔Ｅ７〕

化学療法剤と組み合わせて、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者のがんを治療または予防するための、ＭＹＴ１阻害剤を有効成分として含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、医薬組成物。

〔Ｅ７．２〕

化学療法剤と組み合わせて、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがんを治療または予防するための、ＭＹＴ１阻害剤を有効成分として含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、医薬組成物。

〔Ｅ７．５〕

ＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者のがんを治療又は予防するための、化学療法剤を有効成分として含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、医薬組成物。

〔Ｅ７．７〕

ＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、またはＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがんを治療又は予防するための、化学療法剤を有効成分として含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、医薬組成物。

〔Ｅ８〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者のがんを治療または予防する方法であって、

化学療法剤と、ＭＹＴ１阻害剤を組み合わせて当該がん患者に投与することを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ８．１〕

がんを治療または予防する方法であって、

がん患者由来の生物学的試料において、がん患者のＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下を検出するか、又は第三者に検出させることと、

化学療法剤と、ＭＹＴ１阻害剤を組み合わせて当該がん患者に投与することを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ８．２〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがんを治療または予防する方法であって、

化学療法剤と、ＭＹＴ１阻害剤を組み合わせて当該がん患者に投与することを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ９〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者において、がん細胞の増殖を抑制する方法であって、ＭＹＴ１阻害剤および化学療法剤を前記がん細胞と接触させることを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ９．１〕

がん細胞の増殖を抑制する方法であって、

がん患者由来の生物学的試料において、がん患者のＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下を検出するか、又は第三者に検出させることと、

ＭＹＴ１阻害剤および化学療法剤を前記がん細胞と接触させることを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ９．２〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者において、がん細胞の増殖を抑制する方法であって、ＭＹＴ１阻害剤および化学療法剤を前記がん細胞と接触させることを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ１０〕

化学療法剤によるがん治療の反応性を向上させる方法であって、

がんが、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者のがんであり、

化学療法剤とともにＭＹＴ１阻害剤を該がん患者に投与することを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ１０．１〕

化学療法剤によるがん治療の反応性を向上させる方法であって、

がん患者由来の生物学的試料において、がん患者のＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下を検出するか、又は第三者に検出させることと、

化学療法剤とともにＭＹＴ１阻害剤を該がん患者に投与することを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ１０．２〕

化学療法剤によるがん治療の反応性を向上させる方法であって、

がんが、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがんであり、

化学療法剤とともにＭＹＴ１阻害剤を該がん患者に投与することを含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ１１〕

ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせによるがんの治療への応答性を予測する方法であって、

がん患者由来の生物学的試料において、ＲＢ１遺伝子変異の有無またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下の有無を検出するか、または第三者に検出させることと、

前記ＲＢ１遺伝子変異が陽性である場合、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質が発現低下している場合に、前記患者はＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせによるがんの治療への応答性があると判定することと、を含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ１２〕

ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせの投与がＭＹＴ１阻害剤又は／及び化学療法剤の単剤投与より効果的であるがん患者を選択する方法であって、

がん患者由来の生物学的試料において、ＲＢ１遺伝子変異の有無またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下の有無を検出するか、または第三者に検出させることと、

該変異が有ることまたは該発現低下に基づいて、該がん患者をＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせの投与がＭＹＴ１阻害剤又は／及び化学療法剤の単剤投与より効果的であるがん患者と判定することと、を含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、方法。

〔Ｅ１３〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低

下が検出されたがん患者におけるがんの治療または予防に有効な化合物のスクリーニング方法であって、

候補化合物のＭＹＴ１阻害活性を測定することと、ＭＹＴ１阻害活性がある候補化合物をがんの治療に有効な化合物として選定することを含む、方法。

〔Ｅ１３．２〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者におけるがんの治療または予防に有効な化合物のスクリーニング方法であって、

候補化合物のＭＹＴ１阻害活性を測定することと、ＭＹＴ１阻害活性がある候補化合物をがんの治療に有効な化合物として選定することを含む、方法。

〔Ｅ１４〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者におけるがんの治療または予防において化学療法剤と組み合わせて使用するためのＭＹＴ１阻害剤であって、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、ＭＹＴ１阻害剤。

〔Ｅ１４．２〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者におけるがんの治療または予防において化学療法剤と組み合わせて使用するためのＭＹＴ１阻害剤であって、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、ＭＹＴ１阻害剤。

〔Ｅ１５〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低

下が検出されたがん患者におけるがん治療または予防においてＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて使用するための化学療法剤であって、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、化学療法剤。

〔Ｅ１５．２〕

ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者におけるがん治療または予防においてＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて使用するための化学療法剤であって、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、化学療法剤。

〔Ｅ１６〕

化学療法剤と組み合わせて投与される、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者におけるがんの治療または予防用医薬組成物の製造のための、ＭＹＴ１阻害剤の使用であって、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、使用。

〔Ｅ１６．２〕

化学療法剤と組み合わせて投与される、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者におけるがんの治療または予防用医薬組成物の製造のための、ＭＹＴ１阻害剤の使用であって、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、使用。

〔Ｅ１７〕

ＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて投与される、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者におけるがんの治療または予防用医薬組成物の製造のための、化学療法剤の使用であって、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、使用。

〔Ｅ１７．２〕

ＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて投与される、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者におけるがんの治療または予防用医薬組成物の製造のための、化学療法剤の使用であって、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、〔Ａ１〕～〔Ａ４６〕、〔Ｂ１〕～〔Ｂ４４〕、〔Ｃ１〕～〔Ｃ４０〕および〔Ｄ１〕～〔Ｄ６１〕のいずれかに記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、使用。

〔Ｅ１８〕

前記化学療法剤が、代謝拮抗薬である、〔Ｅ７〕～〔Ｅ１７〕のいずれかに記載の医薬組成物、方法、使用のためのＭＹＴ１阻害剤、使用のための化学療法剤、又は、使用。

〔Ｅ１９〕

前記代謝拮抗薬が、葉酸代謝拮抗薬である、〔Ｅ１８〕に記載の医薬組成物、方法、使用のためのＭＹＴ１阻害剤、使用のための化学療法剤、又は、使用。

〔Ｅ２０〕

前記葉酸代謝拮抗薬が、ペメトレキセドである、〔Ｅ１９〕に記載の医薬組成物、方法、使用のためのＭＹＴ１阻害剤、使用のための化学療法剤、又は、使用。

〔Ｅ２１〕

前記がんは、肺がんである、〔Ｅ７〕～〔Ｅ２０〕のいずれかに記載の医薬組成物、方法、使用のためのＭＹＴ１阻害剤、使用のための化学療法剤、又は、使用。

[0007] 上記番号付けにおいて、従属項が引用する番号は、特に言及がない限りその番号の小数点以下が異なる番号をも含む。例えば、従属項において引用する［Ｃ６］は、［Ｃ６］とともに、［Ｃ６．５］を含むことを示す。他の番号付けにおいても同様である。

発明の効果

[0008] 本発明によれば、新たなＭＹＴ１の阻害活性を有する化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を提供することができる。また、それらを有効成分として含有する、がんの治療および予防に有用な医薬を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0009] [図1]実施例化合物（Ａ１２、Ａ５９、Ｂ３、Ｂ２２、Ｂ２３、Ｂ２４、Ｂ３２、Ｂ３５およびＢ３７）添加時におけるペメトレキセドによる細胞障害試験において算出された細胞生存率を示すグラフである。

[図2]実施例化合物（Ｂ４６、Ｂ４７、Ｂ４８、Ｂ４９、Ｃ１、Ｃ４、Ｃ８、Ｃ１３およびＣ６４）添加時におけるペメトレキセドによる細胞障害試験において算出された細胞生存率を示すグラフである。

[図3]実施例化合物（Ｃ６５、Ｃ６７、Ｃ６９、Ｃ７６、Ｃ７８、Ｃ８３、Ｃ８４、Ｃ８５およびＣ８６）添加時におけるペメトレキセドによる細胞障害試験において算出された細胞生存率を示すグラフである。

[図4]実施例化合物（Ｃ８８、Ｃ９０、Ｃ９１、Ｃ９２、Ｃ９８、Ｃ１００、Ｃ１０１、Ｃ１０２およびＣ１３４）添加時におけるペメトレキセドによる細胞障害試験において算出された細胞生存率を示すグラフである。

[図5]実施例化合物（Ｃ１３５、Ｃ１３６、Ｃ１３７、Ｃ１３８、Ｃ１３９、Ｃ１４０、Ｃ１４１、Ｃ１４３およびＣ１４４）添加時におけるペメトレキ

セドによる細胞障害試験において算出された細胞生存率を示すグラフである。

[図6]実施例化合物（Ｃ１４６、Ｃ１５５、Ｃ１５６、Ｃ１８５、Ｃ１９０、Ｃ１９５、Ｃ２００、Ｄ２およびＦ２）添加時におけるペメトレキセドによる細胞障害試験において算出された細胞生存率を示すグラフである。

[図7]実施例化合物（Ｇ１６、Ｈ３、Ｋ４、Ｌ３、Ｍ４、Ｎ２、Ｏ１、Ｐ１およびＰ４）添加時におけるペメトレキセドによる細胞障害試験において算出された細胞生存率を示すグラフである。

[図8]実施例化合物（Ｑ１）添加時におけるペメトレキセドによる細胞障害試験において算出された細胞生存率を示すグラフである。

[図9]サンプルＡの熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。左縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である。右縦軸は示差熱分析において観測された熱流（ｍＷ／ｍｇ）（左）および質量分析において観測されたピーク強度（右）である。

[図10]サンプルＡ－１の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。左縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である（本結果において、メッシュで濾過および乾燥したサンプルを直接測定しているため参考値となる）。右縦軸は示差熱分析において観測された熱流（ｍＷ／ｍｇ）（左）および質量分析において観測されたピーク強度（右）である。

[図11]サンプルＡ－２の熱重量、示差熱同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。右縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である。左縦軸は示差熱分析において観測された熱流（μＶ）である。

[図12]サンプルＢの熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。左縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である。右縦軸は示差熱分析において観測された熱流（ｍＷ／ｍｇ）（左）および質量分析において観測されたピーク強度（右）である。

[図13]サンプルＢ－２の熱重量、示差熱同時測定の結果を示す。横軸は温度

（℃）である。右縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である。左縦軸は示差熱分析において観測された熱流である。

[図14]サンプルＢ－３の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。左縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である（本結果において、メッシュで濾過および乾燥したサンプルを直接測定しているため参考値となる）。右縦軸は示差熱分析において観測された熱流（ｍＷ／ｍｇ）（左）および質量分析において観測されたピーク強度（右）である。

[図15]サンプルＣの熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。左縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である。右縦軸は示差熱分析において観測された熱流（ｍＷ／ｍｇ）（左）および質量分析において観測されたピーク強度（右）である。

[図16]サンプルＣ－１の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。左縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である（本結果において、メッシュで濾過および乾燥したサンプルを直接測定しているため参考値となる）。右縦軸は示差熱分析において観測された熱流（ｍＷ／ｍｇ）（左）および質量分析において観測されたピーク強度（右）である。

[図17]サンプルＣ－２の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。左縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である（本結果において、メッシュで濾過および乾燥したサンプルを直接測定しているため参考値となる）。右縦軸は示差熱分析において観測された熱流（ｍＷ／ｍｇ）（左）および質量分析において観測されたピーク強度（右）である。

[図18]サンプルＤの熱重量、示差熱同時測定の結果を示す。横軸は温度（℃）である。右縦軸は熱重量分析におけるサンプルの重量変化（％）である。左縦軸は示差熱分析において観測された熱流（μＶ）である。

[図19]サンプルＥの結晶構造の非対称単位を示す。Ｅｌｌｉｐｓｏｉｄモデ

ル（Ｐｒｏｂａｂｉｌｉｔｙ　ｌｅｖｅｌ：５０％）で描画している。

発明を実施するための形態

[0010] 以下に、本明細書において記載する記号、用語等の定義、本発明の実施の形態等を示して、本発明を詳細に説明する。

[0011] 本明細書において「ハロゲン」とは、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素を意味する。

[0012] 本明細書において「チオ（チオール）」とは、－ＳＨを意味する。

[0013] 本明細書において「アミノ」とは、－ＮＲＲ’を意味し、ここで、ＲおよびＲ’はそれぞれ独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される、または、ＲおよびＲ’はそれらが結合している窒素原子と一緒になって環を形成した基を意味する。アミノとして、好ましくは－NH_2、モノC_1－C_6アルキルアミノ（以下「C_p－C_q」とは炭素原子数がｐ～ｑ個であることを意味する）、ジC_1－C_6アルキルアミノ、４～８員環状アミノが挙げられる。

[0014] 本明細書において「アルコキシ」とは、本明細書定義の「アルキル」が結合したオキシ基を意味する。アルコキシとして、好ましくはC_1－C_6アルコキシ、より好ましくはC_1－C_4アルコキシが挙げられる。アルコキシとして、具体的には、例えば、メトキシ、エトキシ、１－プロポキシ、２－プロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｉ－ブトキシ、ｓ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ペンチルオキシ、３－メチルブトキシ等が挙げられる。

[0015] 本明細書において「アルキルチオ」とは、本明細書定義の「アルキル」が結合した「チオ」基を意味する。アルキルチオとして、好ましくはC_1－C_6アルキルチオ、より好ましくはC_1－C_4アルキルチオが挙げられる。アルキルチオとして、具体的には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、１－プロピルチオ、２－プロピルチオ、ｎ－ブチルチオ、ｉ－ブチルチオ、ｓ－ブチルチオ、ｔ－ブチルチオ等が挙げられる。

[0016] 本明細書において「スルホニル」とは、－$S(=O)_2$－Ｒを意味し、ここ

で、Ｒはヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される。スルホニルとして、好ましくは$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルスルホニルが挙げられる。

[0017] 本明細書において「ホスホリル」とは、－Ｐ（＝Ｏ）ＲＲ’を意味し、ここで、ＲおよびＲ’はそれぞれ独立して、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される。ホスホリルとして、好ましくはモノ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルホスホリル、ジ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルホスホリルが挙げられる。

[0018] 本明細書における「ボリル」とは、－ＢＲＲ’を意味し、ここで、ＲおよびＲ’はそれぞれ独立して、水素、ヒドロキシ、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、およびヘテロアリールからなる群から選択される、または、ＲおよびＲ’はそれらが結合しているホウ素原子と一緒になって環を形成する。ボリルとして、好ましくはジヒドロキシボリル、モノ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルボリル、ジ$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキルボリル、４～８員環状ボリルが挙げられる。ボリルとして、具体的には、例えば、ジヒドロキシボリル基、ピナコラートボリル基、ネオペンタンジオラートボリル基、カテコラートボリル基、９－ボラビシクロ［３．３．１］ノナン－９－イル基等が挙げられる。

[0019] 本明細書において「アルキル」とは、脂肪族炭化水素から任意の水素原子を１個除いて誘導される１価の基であり、骨格中にヘテロ原子（炭素及び水素原子以外の原子をいう。）または不飽和の炭素－炭素結合を含有せず、水素及び炭素原子を含有するヒドロカルビルまたは炭化水素基構造の部分集合を有する。アルキルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキルとして、好ましくは$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル、より好ましくは$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{4}$アルキルが挙げられる。アルキルとして、具体的には、例えば、メチル、エチル、ｎ－プロピル、ｉ－プロピル、ｎ－ブチル、ｓ－ブチル、ｔ－ブチル、イソブチル（２－メチルプロピル）、ｎ－ペンチル、ｓ－ペンチル（１－メ

チルブチル）、ｔ－ペンチル（１，１－ジメチルプロピル）、ネオペンチル（２，２－ジメチルプロピル）、イソペンチル（３－メチルブチル）、３－ペンチル（１－エチルプロピル）、１，２－ジメチルプロピル、２－メチルブチル、ｎ－ヘキシル、１，１，２－トリメチルプロピル、１，２，２－トリメチルプロピル、１，１，２，２－テトラメチルプロピル、１，１－ジメチルブチル、１，２－ジメチルブチル、１，３－ジメチルブチル、２，２－ジメチルブチル、２，３－ジメチルブチル、３，３－ジメチルブチル、１－エチルブチル、２－エチルブチル等が挙げられる。

[0020] 本明細書において「アルケニル」とは、少なくとも１個の二重結合（２個の隣接ｓｐ^{2}炭素原子）を有する１価の基である。二重結合および置換分（存在する場合）の配置によって、二重結合の幾何学的形態は、エントゲーゲン（Ｅ）またはツザンメン（Ｚ）、シスまたはトランス配置をとることができる。アルケニルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状ものも含む。アルケニルとして、好ましくはC_2－C_6アルケニル、より好ましくはC_2－C_4アルケニルが挙げられる。アルケニルとして、具体的には、例えば、ビニル、アリル、１－プロペニル、２－プロペニル、１－ブテニル、２－ブテニル（シス、トランスを含む）、３－ブテニル、ペンテニル、３－メチル－２－ブテニル、ヘキセニル等が挙げられる。

[0021] 本明細書において「アルキニル」とは、少なくとも１個の三重結合（２個の隣接ＳＰ炭素原子）を有する１価の基である。アルキニルは、直鎖状のものだけでなく、分枝鎖状のものも含む。アルキニルとして好ましくはC_2－C_6アルキニル、より好ましくはC_2－C_4アルキニルが挙げられる。アルキニルとして、具体的には、例えば、エチニル、１－プロピニル、プロパルギル、３－ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、３－フェニル－２－プロピニル、３－（２’－フルオロフェニル）－２－プロピニル、２－ヒドロキシ－２－プロピニル、３－（３－フルオロフェニル）－２－プロピニル、３－メチル－（５－フェニル）－４－ペンチニル等が挙げられる。

[0022] 本明細書において「シクロアルキル」とは、飽和または部分的に飽和した

環状の１価の脂肪族炭化水素基を意味し、単環、ビシクロ環、スピロ環を含む。シクロアルキルとして、好ましくはC_3－C_8シクロアルキル、より好ましくはC_3－C_6シクロアルキルが挙げられる。シクロアルキルとして、具体的には、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、シクロオクチル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、スピロ［３．３］ヘプチル、スピロ［２．３］ヘキシル、スピロ［４．５］デシル等が挙げられる。

[0023] 本明細書において「アリール」とは、１価の芳香族炭化水素環、すなわち芳香族炭化水素環基を意味する。アリールとして、好ましくはC_6－C_{10}アリールが挙げられる。アリールとして、具体的には、例えば、フェニル、ナフチル（例えば、１－ナフチル、２－ナフチル）等が挙げられる。

[0024] 本明細書において「ヘテロシクリル」とは、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の環状の１価の基を意味する。ヘテロシクリルは、環中に二重および／または三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は酸化されてカルボニルを形成してもよく、単環、縮合環、スピロ環を含む。縮合環の場合は、ベンゼン環、ピリジン環、ピリミジン環等の芳香環が、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等の飽和脂環式環、または、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ピロリジン環等の飽和複素環と縮合環を形成してもよい。ヘテロシクリルの環を構成する原子の数として、好ましくは４～１０（４～１０員ヘテロシクリル）、より好ましくは４～７（４～７員ヘテロシクリル）が挙げられる。ヘテロシクリルとして、具体的には、例えば、アゼチジニル、オキソアゼチジニル、オキシラニル、オキセタニル、アゼチジニル、ジヒドロフリル、テトラヒドロフリル（オキソラン－２－イル、オキソラン－３－イル）、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル（オキサン－４－イル）、テトラヒドロピリジル、テトラヒドロピリミジル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピロリジニル、オキソピロリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、ピラゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリジニル、イソオキサゾリジニル、チアゾリジニル、イソ

チアゾリジニル、１，２－チアジナン、チアジアゾリジニル、オキサゾリドニル、ベンゾジオキサニル、ベンゾオキサゾリル、ジオキソラニル、ジオキサニル、テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾール、チエタニル、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニル、２，４，５－トリメチルピペラジン－１－イル、スルタム、２－オキサスピロ［３．３］ヘプチル、６，７－ジヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾリル、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジニル、アゼパニル、ジオキセパニル、５，９－ジオキサスピロ［３．５］ノナニル、１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル、カルボニルアゼチジニル、アセチルピペリジニル、２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル、２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル、３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル、６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル、（９ａＲ）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル、３－（アゼチジン－１－イル）アゼチジン－１－イル、１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル、１－（オキサン－４－イル）ピペリジン－４－イル、４－ピロリジン－１－イルピペリジン－１－イル、４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル等が挙げられる。

[0025] 本明細書において「ヘテロアリール」とは、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を含有する、芳香族性の１価の環式基、すなわち芳香族複素環基を意味する。環は単環でも、他の環との縮合環でもよい。ヘテロアリールの環を構成する原子の数として、好ましくは５～１０（５～１０員ヘテロアリール）、より好ましくは５～７（５～７員ヘテロアリール）が挙げられる。ヘテロアリールとして、具体的には、例えば、フリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニル、フロピリジル等が挙げられる。

[0026] 本明細書において「アルキルスルホニル」とは、本明細書定義の「アルキル」又は「シクロアルキル」が結合した「スルホニル」基を意味する。アルキルスルホニルとして、好ましくはC_1－C_6アルキルスルホニル、C_3－C_8シクロアルキルスルホニル、より好ましくはC_1－C_4アルキルスルホニル、C_3－C_6シクロアルキルスルホニルが挙げられる。アルキルスルホニルとして、具体的には、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、１－プロピルスルホニル、２－プロピルスルホニル、ｎ－ブチルスルホニル、ｉ－ブチルスルホニル、ｓ－ブチルスルホニル、ｔ－ブチルスルホニル等が挙げられる。

[0027] 本明細書において「アシルアミノ」とは、本明細書定義の「アミノ」のうち、Ｒが水素であり、かつＲ’が本明細書定義の「アシル」である基を意味する。アシルアミノとして、好ましくはC_1－C_6アシルアミノ、より好ましくはC_1－C_4アシルアミノが挙げられる。アシルアミノとして、具体的には、例えば、アセチルアミノ等が挙げられる。

[0028] 本明細書において「モノアルキルアミノ」とは、本明細書定義の「アミノ」のうち、Ｒが水素であり、かつＲ’が本明細書定義の「アルキル」である基を意味する。モノアルキルアミノとして、好ましくはモノC_1－C_6アルキルアミノ、より好ましくはモノC_1－C_4アルキルアミノが挙げられる。モノアルキルアミノとして、具体的には、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、ｎ－プロピルアミノ、ｉ－プロピルアミノ、ｎ－ブチルアミノ、ｓ－ブチルアミノ、ｔ－ブチルアミノ等が挙げられる。

[0029] 本明細書において「アルキルスルホニルアミノ」とは、本明細書定義の「アミノ」のうち、Ｒが水素であり、かつＲ’が本明細書定義の「アルキルスルホニル」である基を意味する。アルキルスルホニルアミノとして、好ましくはC_1－C_6アルキルスルホニルアミノ、C_3－C_8シクロアルキルスルホニルアミノ、より好ましくはC_1－C_4アルキルスルホニルアミノ、C_3－C_6シクロアルキルスルホニルアミノが挙げられる。アルキルスルホニルアミノとして、具体的には、例えば、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ、シクロプロピルスルホニルアミノ等が挙げられる。

[0030] 本明細書において「ハロアルコキシ」とは、本明細書定義の「アルコキシ」の１つ、または複数の水素が「ハロゲン」で置換された基を意味する。ハロアルコキシとして、好ましくはハロC_1－C_6アルコキシ、より好ましくはハロC_1－C_4アルコキシが挙げられる。ハロアルコキシとして、具体的には、例えば、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、２，２－ジフルオロエトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、３－フルオロプロポキシ、２，２－ジフルオロプロポキシ、３，３－ジフルオロプロポキシ、（２Ｒ）－２－フルオロプロポキシ、［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］オキシ、３，３，３－トリフルオロ－２，２－ジメチルプロポキシ等が挙げられる。

[0031] 本明細書において「ヒドロキシアルコキシ」とは、本明細書定義の「アルコキシ」の１つ、または複数の水素が水酸基（ヒドロキシ基）で置換された基を意味する。ヒドロキシアルコキシとして、好ましくはヒドロキシC_1－C_6アルコキシ、より好ましくはヒドロキシC_1－C_4アルコキシが挙げられる。ヒドロキシアルコキシとして、具体的には、例えば、２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ、３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ、４－ヒドロキシブトキシ等が挙げられる。

[0032] 本明細書において「アルコキシアルコキシ」とは、本明細書定義の「アルコキシ」に「アルコキシ」が結合した基を意味する。アルコキシアルコキシ

として、好ましくはC_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、より好ましくはC_1－C_4アルコキシC_1－C_4アルコキシが挙げられる。アルコキシアルコキシとして、具体的には、例えば、２－メトキシエトキシ、（２Ｓ）－２－メトキシプロポキシ、（２Ｒ）－２－メトキシプロポキシ等が挙げられる。

[0033] 本明細書において「シクロアルキルアルコキシ」とは、本明細書定義の「シクロアルキルアルキル」が結合したオキシ基を意味する。シクロアルキルアルコキシとして、好ましくはC_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、より好ましくはC_3－C_6シクロアルキルC_1－C_4アルコキシが挙げられる。シクロアルキルアルコキシとして、具体的には、例えば、シクロプロピルメトキシ、シクロブタニルメトキシ、シクロペンチルメトキシ、シクロヘキシルメトキシ、１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメトキシ等が挙げられる。

[0034] 本明細書において「ヘテロシクリルアルコキシ」とは、本明細書定義の「ヘテロシクリル」が「アルキル」を介して結合したオキシ基を意味する。ヘテロシクリルアルコキシとして、好ましくは４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、より好ましくは４～７員ヘテロシクリルC_1－C_4アルコキシが挙げられる。ヘテロシクリルアルコキシとして、具体的には、例えば、（１，１－ジオキソチアン－４－イル）オキシ、オキソラン－２－イルメトキシ、オキソラン－３－イルメトキシ、オキサン－４－イルメトキシ、１，４－ジオキサン－２－イルメトキシ、（１－メチルピペリジン－４－イル）メトキシ、３－モルホリン－４－イルプロポキシ、（オキセタン－３－イル）メトキシ等が挙げられる。

[0035] 本明細書において「シクロアルコキシ」とは、本明細書定義の「シクロアルキル」が結合したオキシ基を意味する。シクロアルコキシとして、好ましくはC_3－C_8シクロアルコキシ、より好ましくはC_3－C_6シクロアルコキシが挙げられる。シクロアルコキシとして、具体的には、例えば、シクロプロポキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ等が挙げられる。

[0036] 本明細書において「ヘテロシクリルオキシ」とは、本明細書定義の「ヘテロシクリル」が結合したオキシ基を意味する。ヘテロシクリルの環を構成する原子の数として、好ましくは４～１０（４～１０員ヘテロシクリルオキシ）、より好ましくは４～７（４～７員ヘテロシクリルオキシ）が挙げられる。ヘテロシクリルオキシとして、具体的には、例えば、アゼチジニルオキシ、オキシラニルオキシ、オキセタニルオキシ、アゼチジニルオキシ、ジヒドロフリルオキシ、テトラヒドロフリルオキシ（［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］オキシ、［（３Ｓ）－オキソラン－３－イル］オキシ）、ジヒドロピラニルオキシ、テトラヒドロピラニルオキシ（オキサン－４－イルオキシ）、［（３Ｓ）－オキサン－３－イル］オキシ、［（３Ｒ）－オキサン－３－イル］オキシ）、テトラヒドロピリジルオキシ、テトラヒドロピリミジルオキシ、モルホリニルオキシ、チオモルホリニルオキシ、ピロリジニルオキシ、ピペリジニルオキシ、ピペラジニルオキシ、ピラゾリジニルオキシ、イミダゾリニルオキシ、イミダゾリジニルオキシ、オキサゾリジニルオキシ、イソオキサゾリジニルオキシ、チアゾリジニルオキシ、イソチアゾリジニルオキシ、１，２－チアジナンオキシ、チアジアゾリジニルオキシ、オキサゾリドニルオキシ、ベンゾジオキサニルオキシ、ベンゾオキサゾリルオキシ、ジオキソラニルオキシ、ジオキサニルオキシ、テトラヒドロピロロ［１，２－ｃ］イミダゾールオキシ、チエタニルオキシ、３，６－ジアザビシクロ［３．１．１］ヘプタニルオキシ、２，５－ジアザビシクロ［２．２．１］ヘプタニルオキシ、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタニルオキシ、スルタムオキシ、２－オキサスピロ［３．３］ヘプチルオキシ、テトラヒドロチオピラニルオキシ等が挙げられる。

[0037] 本明細書において「アシル（アルカノイル）」とは、水素または本明細書定義の「アルキル」にカルボニル基が結合した基を意味する。アシルとして、好ましくはC_1－C_6アシル、より好ましくはC_2－C_4アシルが挙げられる。アシルとして、具体的には、例えば、ホルミル、アセチル、プロピオニル、ブタノイル等が挙げられる。

[0038] 本明細書において「アミノカルボニル」とは、本明細書定義の「アミノ」が結合したカルボニル基を意味する。アミノカルボニルとして、好ましくは－ＣＯＮＨ$_2$、モノＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニル、モノＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルアミノカルボニル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニルが挙げられる。アミノカルボニルとして、具体的には、例えば、－ＣＯＮＨ$_2$、ジメチルアミノカルボニル、１－アゼチジニルカルボニル、１－ピロリジニルカルボニル、１－ピペリジニルカルボニル、１－ピペラジニルカルボニル、４－モルホリニルカルボニル、３－オキサゾリジニルカルボニル、１，１－ジオキシドチオモルホリニル－４－イルカルボニル、３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イルカルボニル、Ｎ－シクロプロピルアミノカルボニル等が挙げられる。

[0039] 本明細書において「アルキルホスホリル」とは、本明細書定義の「アルキル」が結合した「ホスホリル」を意味する。アルキルホスホリルとして、モノＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルホスホリル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルホスホリル、より好ましくはモノＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルホスホリル、ジＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルホスホリルが挙げられる。アルキルホスホリルとして、具体的には、例えば、メチルホスホリル、エチルホスホリル、ジメチルホスホリル、ジエチルホスホリル等が挙げられる。

[0040] 本明細書において「ハロアルキル」とは、本明細書定義の「アルキル」の１つ、または複数の水素が「ハロゲン」で置換された基を意味する。ハロアルキルとして、好ましくはハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、より好ましくはハロＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルが挙げられる。ハロアルキルとして、具体的には、例えば、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、２，２－ジフルオロエチル、２，２，２－トリフルオロエチル、３－フルオロプロピル、３，３－ジフルオロプロピル、３，３，３－トリフルオロプロピル、１，１，１－トリフルオロ－２－プロピル、４，４－ジフルオロブチル、５，５－ジフルオロペンチル等が挙げられる。

[0041] 本明細書において「ヒドロキシアルキル」とは、本明細書定義の「アルキ

ル」の１つ、または複数の水素が水酸基（ヒドロキシ基）で置換された基を意味する。ヒドロキシアルキルとして、好ましくはヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、より好ましくはヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルが挙げられる。ヒドロキシアルキルとして、具体的には、例えば、ヒドロキシメチル、１－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシエチル、２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル、５－ヒドロキシペンチル等が挙げられる。

[0042] 本明細書において「アミノカルボニルアルキル」とは、本明細書定義の「アルキル」の１つ、または複数の水素が本明細書定義の「アミノカルボニル」で置換された基を意味する。アミノカルボニルアルキルとして、好ましくはアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、モノＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、より好ましくはアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、モノＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキル、ジＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルが挙げられる。アミノカルボニルアルキルとして、具体的には、例えば、メチルアミノカルボニルメチル、ジメチルアミノカルボニルメチル、ｔ－ブチルアミノカルボニルメチル、１－アゼチジニルカルボニルメチル、１－ピロリジニルカルボニルメチル、１－ピペリジニルカルボニルメチル、４－モルホリニルカルボニルメチル、２－（メチルアミノカルボニル）エチル、２－（ジメチルアミノカルボニル）エチル、２－（１－アゼチジニルカルボニル）エチル、２－（１－ピロリジニルカルボニル）エチル、２－（４－モルホリニルカルボニル）エチル、３－（ジメチルアミノカルボニル）プロピル、４－（ジメチルアミノカルボニル）ブチル等が挙げられる。

[0043] 本明細書において「シクロアルキルアルキル」とは、前記定義の「アルキル」の１つ、または複数の水素が前記定義の「シクロアルキル」で置換された基を意味する。シクロアルキルアルキルとして、好ましくはＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、より好ましくはＣ$_3$－Ｃ$_6$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキルが挙げられる。シクロアルキルアルキルとして、具体的には、例

えば、シクロプロピルメチル、シクロブチルメチル、シクロペンチルメチル、シクロヘキシルメチル等が挙げられる。

[0044] 本明細書における「ヒドロキシアルケニル」とは、本明細書定義の「アルケニル」の１つ、または複数の水素が水酸基（ヒドロキシ基）で置換された基を意味する。ヒドロキシアルケニルとして、好ましくはヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、より好ましくはヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_4$アルケニルが挙げられる。ヒドロキシアルケニルとして、具体的には、例えば、（Ｅ）－４－ヒドロキシブター１－エニル等が挙げられる。

[0045] 本明細書において「ヒドロキシアルキニル」とは、本明細書定義の「アルキニル」の１つ、または複数の水素が水酸基（ヒドロキシ基）で置換された基を意味する。ヒドロキシアルキニルとして、好ましくはヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、より好ましくはヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_4$アルキニルが挙げられる。ヒドロキシアルキニルとして、具体的には、例えば、３－ヒドロキシ－３－メチルブター１－インイル等が挙げられる。

[0046] 本明細書において「脂環式環」とは、非芳香族炭化水素環を意味する。脂環式環は、環中に不飽和結合を有してもよい。環を構成する炭素原子は、酸化されてカルボニルを形成してもよい。脂環式環は、単環でもよく（本明細書において単環式脂環式環と呼称する）、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等の飽和脂環式環、ベンゼン環、ナフタレン環等の芳香族炭化水素環と縮合環を形成してもよい。脂環式環として、好ましくは３～１０員脂環式環が挙げられる。脂環式環として、具体的には、例えば、シクロプロパン環、シクロブタン環、シクロペンタン環、シクロヘキサン環、シクロヘプタン環、シクロオクタン環、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン環等が挙げられる。

[0047] 本明細書において「芳香族炭化水素環」とは、芳香族性を示す単環または縮合環から構成される炭化水素環を意味する。芳香族炭化水素環として、好ましくは６～１０員芳香族炭化水素環が挙げられる。芳香族炭化水素環として、具体的には、例えば、ベンゼン環、ナフタレン環等が挙げられる。

[0048] 本明細書において「複素環」とは、環を構成する原子中に好ましくは１～

５個、より好ましくは１～３個のヘテロ原子を含有する、非芳香族の複素環を意味する。複素環は、環中に二重および／または三重結合を有していてもよく、環中の炭素原子は、酸化されてカルボニルを形成してもよい。複素環は、単環でもよく（本明細書において単環式複素環と呼称する）、シクロペンタン環、シクロヘキサン環等の飽和脂環式環や、テトラヒドロピラン環、ジオキサン環、ピロリジン環等の飽和複素環と縮合環またはスピロ環を形成してもよい。複素環の環を構成する原子の数として、好ましくは３～１２（３～１２員複素環）、より好ましくは４～１０（４～１０員複素環）が挙げられる。複素環として、具体的には、例えば、アゼチジン環、オキセタン環、テトラヒドロフラン環、テトラヒドロピラン環、モルホリン環、チオモルホリン環、ピロリジン環、４－オキソピロリジン環、ピペリジン環、４－オキソピペリジン環、ピペラジン環、ピラゾリジン環、イミダゾリジン環、オキサゾリジン環、イソオキサゾリジン環、チアゾリジン環、イソチアゾリジン環、チアジアゾリジン環、オキサゾリドン環、ジオキソラン環、ジオキサン環、チエタン環、オクタヒドロインドール環、６，７－ジヒドロ－ピロロ［１，２－ａ］イミダゾール環、アゾカン環、４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン環、アゼパン環、ジオキセパン環、５，９－ジオキサスピロ［３．５］ノナン環またはこれらの飽和複素環中の１つ、または複数の単結合が二重結合または三重結合に置き換えられた環等が挙げられる。

[0049] 本明細書において「芳香族複素環」とは、ヘテロ原子を１個以上含む、芳香族性を示す単環または縮合環から構成される環状化合物を意味する。本明細書において芳香族性を示す単環から構成される環状化合物を単環式芳香族複素環と呼称する。芳香族複素環として、好ましくは５～１０員芳香族複素環が挙げられる。芳香族複素環として、具体的には、例えば、フラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、

ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、トリアジン環、ベンゾフラン環、ベンゾチオフェン環、ベンゾチアジアゾリン環、ベンゾチアゾリン環、ベンゾオキサゾリン環、ベンゾオキサジアゾリン環、ベンゾイミダゾール環、ベンゾトリアゾール環、インドール環、イソインドール環、インダゾール環、アザインドール環、キノリン環、イソキノリン環、シンノリン環、キナゾリン環、キノキサリン環、ベンゾジオキソール環、インドリジン環、イミダゾピリジン環、ピラゾロピリジン環、イミダゾピリジン環、トリアゾロピリジン環、ピロロピラジン環、フロピリジン環等が挙げられる。

[0050] 本明細書において「置換されていてもよい」とは、ある基が、置換されていないか、１つ以上の置換基によって置換されていていることを意味し、複数個の置換基によって置換されている場合、それらの置換基は同一であっても、互いに異なっていてもよい。さらにこれらそれぞれに置換基が付与されていてもよく、それら置換基も制限されず、例えば、ハロゲン原子、酸素原子、硫黄原子、窒素原子、ホウ素原子、ケイ素原子、又はリン原子を含む任意の置換基の中から独立して１つ又は２つ以上自由に選択されてよい。その置換基としては、例えば、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリール等が挙げられる。

[0051] 本明細書において「１つまたは複数の」とは、１つまたは２つ以上の数を意味する。「１つまたは複数の」が、ある基の置換基に関連する文脈で用いられる場合、この用語は、１つからその基が許容する置換基の最大数までの数を意味する。

[0052] 本明細書において、数値範囲を示す「～」とはその両端の値を含み、例えば、「Ａ～Ｂ」は、Ａ以上であり、かつＢ以下である数値範囲を意味する。

[0053] 本明細書において、「約」という用語は、数値と組み合わせて使用される

場合、その数値の＋１０％および－１０％の値範囲を意味する。

[0054] 本明細書において、「および／または」との用語の意義は、「および」と「または」が適宜組み合わされたあらゆる組合せを含む。具体的には、例えば、「Ａ、Ｂ、および／またはＣ」には、以下の７通りのバリエーションが含まれる；（ｉ）Ａ、（ｉｉ）Ｂ、（ｉｉｉ）Ｃ、（ｉｖ）ＡおよびＢ、（ｖ）ＡおよびＣ、（ｖｉ）ＢおよびＣ、（ｖｉｉ）Ａ、Ｂ、およびＣ。

[0055] 本発明の一つの実施形態は、一般式（１）で表される化合物（以下、「化合物（１）」とも称す）もしくは塩またはそれらの溶媒和物である。

[0056] 化合物（１）において、R_4は、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）、置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリル、および置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）からなる群から選択される。

[0057] R_4として好ましくは置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）または置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）である。

[0058] R_4が置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）である場合、R_{4A}として好ましくはフェニルである。

[0059] C_6－C_{10}アリール（R_{4A}）の好ましい一態様（ｉ）として、R_{4A}は置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい。

[0060] C_6-C_{10}アリール（R_{4A}）の好ましい一態様（ｉｉ）として、R_{4A}は置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1-C_6アルキル、ハロC_1-C_6アルキル、ヒドロキシC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、ハロC_1-C_6アルコキシ、およびC_1-C_6アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される。

[0061] C_6-C_{10}アリール（R_{4A}）の好ましい一態様（ｉｉｉ）として、R_{4A}は置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、ヒドロキシ、ハロC_1-C_6アルキル、C_1-C_6アルコキシ、ハロC_1-C_6アルコキシ、およびC_1-C_6アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される。

[0062] R_4が置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）である場合、R_{4HA}として好ましくはフリル、チエニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニル、およびフロピリジルからなる群から選択され、より好ましくはフリル、チエニル、ピロリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、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、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾトリアゾリル、インドリル、イソインドリル、

インダゾリル、アザインドリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、キナゾリニル、キノキサリニル、インドリジニル、イミダゾピリジル、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ピロロピラジニルおよびフロピリジルからなる群から選択され、さらに好ましくはピリジル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択され、よりさらに好ましくはピリミジル、ベンゾイミダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択され、特に好ましくは１Ｈ－インダゾール－６－イル、または１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、最も好ましくは１Ｈ－インダゾール－４－イルである。

[0063] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）の好ましい一態様（ｉ）として、R_{4HA}は置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい。

[0064] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）の好ましい一態様（ｉｉ）として、R_{4HA}は置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6アルキルスルホニルアミノからなる群から選択される。

[0065] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）の好ましい一態様（ｉｉｉ）として、R_{4HA}は置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、アミノ、C_1－C_6アルキル、およびハロC_1－C_6アルキルからなる群から選択される。

[0066] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）の好ましい一態様（ｉｖ）として、R_{4HA}は１Ｈ－インダゾール－４－イル、または１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである。

[0067] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）の好ましい一態様（ｖ）として、R_{4HA}は１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである。

[0068] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）の好ましい一態様（ｖｉ）として、R_{4HA}は５位、６位、および７位の少なくともいずれか一つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである。

[0069] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）の好ましい一態様（ｖｉｉ）として、R_{4HA}は５位、６位、および７位の少なくともいずれか一つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、前記ハロゲンは、フッ素または塩素である。

[0070] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）の好ましい一態様（ｖｉｉｉ）として、R_{4HA}は５位、６位、および７位のいずれか一つまたは二つがハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルであり、前記ハロゲンは、フッ素、塩素、フッ素とフッ素の組み合わせ、及びフッ素と塩素の組み合わせからなる群から選択される。

[0071] 化合物（１）において、R_5およびR_6は、それらが結合する原子と一緒になって置換されていてもよいＤ環を形成しており、Ｄ環は、３～１０員単環式脂環式環、ベンゼン環、３～１２員単環式複素環、および５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）からなる群から選択され、Ｄ環上の任意の２つの隣接する置換基は、それらが結合する原子と一緒になって置換されていてもよいＥ環を形成してもよい。

[0072] Ｄ環として好ましくはベンゼン環または５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）である。

[0073] Ｄ環が５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）である場合、D_{HA}として好ましくはフラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、およびトリアジン環からなる群から選択され、より好ましくはピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、及びピラジン環からなる群から選択され、さらに好ましくはピリジン環である。

[0074] Ｄ環の好ましい一態様（ｉ）として、Ｄ環は置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに置換されていてもよい。

[0075] Ｄ環の好ましい一態様（ｉｉ）として、Ｄ環は置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アシルアミノ、モノC_1－C_6アルキルアミノ、C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ、C_3－C_8シクロアルキルスルホニルアミノ、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、ヒドロキシC_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコ

キシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アシル、モノＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルホスホリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、ヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、ヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルチオ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、オキソ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

[0076] Ｄ環の好ましい態様（ｉｉｉ）として、Ｄ環は置換されていないか、１つ以上のＲ$_D$により置換され、１つ以上のＲ$_D$は、それぞれ独立に、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルからなる群から選択される。

[0077] Ｄ環の好ましい一態様（ｉｖ）として、Ｄ環は置換されていないか、１つ以上のＲ$_D$により置換され、１つ以上のＲ$_D$は、それぞれ独立に、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルからなる群か

ら選択される。

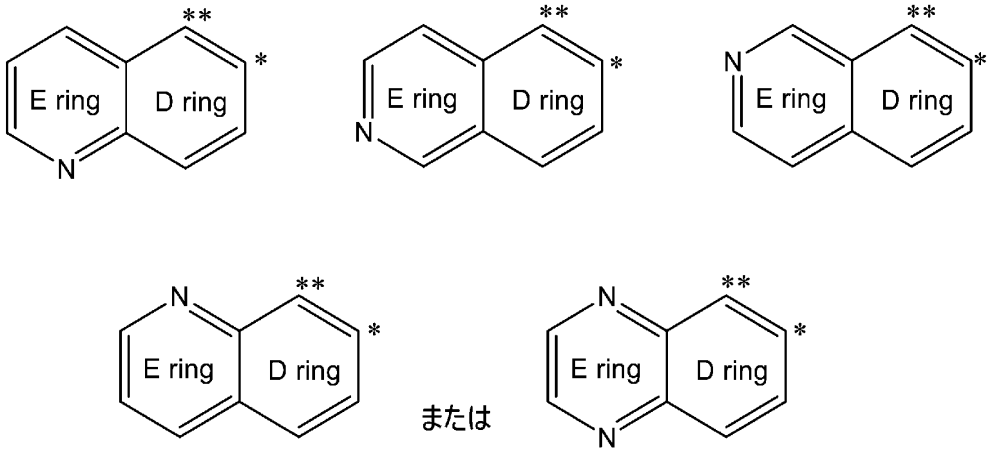
[0078] Ｄ環の好ましい一態様（ｖ）として、Ｄ環は置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパン－２－イルオキシ、３－メチルブトキシ、［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、２－メチルプロピル、ブタン－２－イル、３－メチルブチル、ペンタン－３－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－メチルシクロプロピル、３，３－ジメチルシクロブチル、およびスピロ［２．３］ヘキサン－５－イルからなる群から選択される。

[0079] 化合物（１）の一態様として、Ｄ環上の任意の２つの隣接する置換基は、それらが結合する原子と一緒になって、置換されていてもよいＥ環を形成している。この場合、Ｅ環は、好ましくは３～１０員単環式脂環式環、ベンゼン環、３～１２員単環式複素環、および５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）からなる群から選択され、より好ましくはベンゼン環または５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）である。

[0080] 化合物（１）においてＥ環が５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）である場合、E_{HA}として好ましくはフラン環、チオフェン環、ピロール環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、オキサジアゾール環、チアジアゾール環、トリアゾール環、テトラゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、ピラジン環、およびトリアジン環からなる群から選択され、より好ましくはチオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、およびピラジン環からなる群から選択され、さらに好ましくはピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、およびピラジン環からなる群から選択され、特に好ましくはピリジン環またはピラジン環であり、最も好ましくはピリジン環である。

[0081] 本発明の一態様として、化合物（１）においてＤ環とＥ環は以下の式：

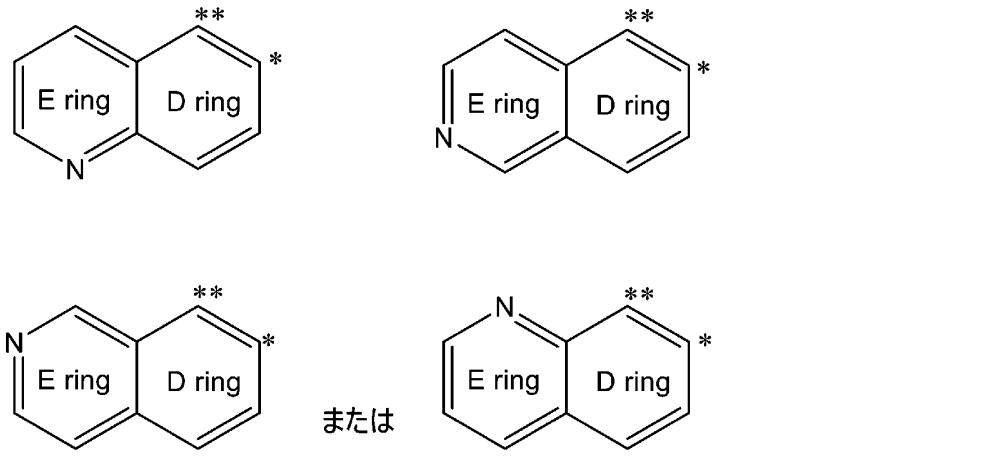
[化11]



（式中、＊は式（１）においてＲ$_5$が結合する炭素を、＊＊は式（１）においてＲ$_6$が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｄ環を「D ring」、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される二環を形成している。

[0082] 本発明の好ましい一態様として、化合物（１）においてＤ環とＥ環は以下の式：

[化12]



（式中、＊は式（１）においてＲ$_5$が結合する炭素を、＊＊は式（１）においてＲ$_6$が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｄ環 を「D ring」、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される二環を形成している。

[0083] 化合物（１）におけるＥ環の好ましい一態様（ｉ）として、Ｅ環は置換さ

れていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに置換されていてもよい。

[0084] 化合物（１）におけるＥ環の好ましい一態様（ｉｉ）として、Ｅ環は置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、およびボリルからなる群から選択される。

[0085] 化合物（１）におけるＥ環の好ましい一態様（ｉｉｉ）として、Ｅ環は置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、フッ素、塩素、メトキシ、ジヒドロキシボリル、メチル、およびｔ－ブチルからなる群から選択される。

[0086] 本発明の別の実施形態は、一般式（２）で表される化合物（以下、「化合物（２）」とも称す）もしくは塩またはそれらの溶媒和物である。

[0087] 化合物（２）におけるR_4は、上述した化合物（１）におけるR_4と同義である。

[0088] 化合物（２）において、X_5はCR_{x5}またはＮである。X_5として好ましくはCR_{x5}であり、より好ましくはＣＨである。

[0089] 化合物（２）において、X_6はCR_{x6}またはＮである。X_6として好ましくはCR_{x6}である。

[0090] 化合物（２）において、X_{10a}はCR_{x10a}またはＮである。X_{10a}として好

ましくはＣＲ$_{x10a}$である。

[0091] 化合物（２）において、Ｒ$_{x5}$、Ｒ$_{x6}$、Ｒ$_{6a}$およびＲ$_{x10a}$は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、該ヒドロキシ、チオ、アミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよいか、Ｒ$_{x5}$およびＲ$_{x6}$、Ｒ$_{x6}$およびＲ$_{6a}$、またはＲ$_{6a}$およびＲ$_{x10a}$は、それらが結合する原子と一緒になって、置換されていてもよいＥ環を形成してもよい。

[0092] Ｒ$_{x6}$の好ましい一態様（ｉ）として、Ｒ$_{x6}$は水素、ハロゲン、ヒドロキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルチオ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アシルアミノ、モノＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルスルホニルアミノ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アシル、モノＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルホスホリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、ヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、ヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールから

なる群から選択され、該C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、オキソ、ハロC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されていてもよい。

[0093] R_{x6}の好ましい一態様（ｉｉ）として、R_{x6}は水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシC_3－C_8シクロアルキル、C_3－C_8シクロアルコキシ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される。

[0094] R_{x6}の好ましい一態様（ｉｉｉ）として、R_{x6}は水素、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される。

[0095] R_{x6}の好ましい一態様（ｉｖ）として、R_{x6}は水素、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパン－２－イルオキシ、３－メチルブトキシ、［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、２－メチルプロピル、ブタン－２－イル、３－メチルブチル、ペンタン－３－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－メチルシクロプロピル、３，３－ジメチルシクロブチル、およびスピロ［２．３］ヘキサン－５－イルからなる群から選択される。

[0096] R_{x10a}の好ましい一態様（ｉ）として、R_{x10a}は水素、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される。

[0097] R_{x10a}の好ましい一態様（ｉｉ）として、R_{x10a}は水素、塩素、臭素、シアノ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、ビニル、エチニル、およびシクロプロピルからなる群から選択される。

[0098] R_{6a}の好ましい一態様（ｉ）として、R_{6a}は水素、ハロゲン、シアノ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される。

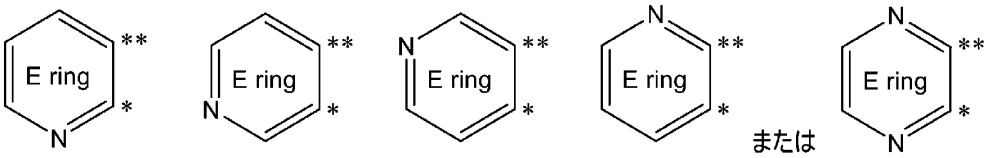
[0099] R_{6a}の好ましい一態様（ｉｉ）として、R_{6a}は水素、フッ素、塩素、臭素、シアノ、ジフルオロメトキシ、メチル、およびエチルからなる群から選択される。

[0100] 化合物（２）の一態様として、R_{6a}およびR_{x10a}が、それらが結合する原子と一緒になって、置換されていてもよいＥ環を形成している。この場合、Ｅ環は好ましくは３～１０員単環式脂環式環、ベンゼン環、３～１２員単環式複素環、および５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）からなる群から選択され、より好ましくはベンゼン環または５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）である。

[0101] Ｅ環が５～６員単環式芳香族複素環（E_{HA}）である場合、E_{HA}として好ましくはチオフェン環、イミダゾール環、ピラゾール環、チアゾール環、イソチアゾール環、ピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、およびピラジン環からなる群から選択され、より好ましくはピリジン環、ピリミジン環、ピリダジン環、及びピラジン環からなる群から選択され、さらに好ましくはピリジン環またはピラジン環であり、最も好ましくはピリジン環である。

[0102] 本発明の好ましい一態様として、化合物（２）においてＥ環は以下の式：

[化13]

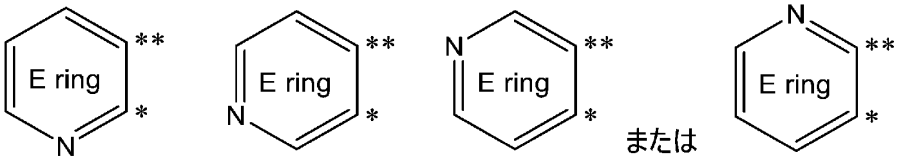


（式中、＊は式（２）においてR_{6a}が結合する炭素を、＊＊は式（２）においてR_{x10a}が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｅ環を「E ring」と表す

。）で表される。

[0103] 本発明の好ましい一態様として、化合物（２）においてＥ環は以下の式：

[化14]



（式中、＊は式（２）においてR_{6a}が結合する炭素を、＊＊は式（２）においてR_{x10a}が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される。

[0104] 化合物（２）におけるＥ環の好ましい一態様（ｉ）として、Ｅ環は置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、オキソ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい。

[0105] 化合物（２）におけるＥ環の好ましい一態様（ｉｉ）として、Ｅ環は置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、ボリル、およびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される。

[0106] 化合物（２）におけるＥ環の好ましい一態様（ｉｉｉ）として、Ｅ環は置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、フッ素、塩素、メトキシ、ジヒドロキシボリル、メチル、およ

びｔ－ブチルからなる群から選択される。

[0107] 本発明の別の実施形態は、一般式（３）で表される化合物（以下、「化合物（３）」とも称す）もしくは塩またはそれらの溶媒和物である。

[0108] 化合物（３）におけるR_4は上述した化合物（１）におけるR_4と同義であり、化合物（３）におけるX_5およびX_6は上述した化合物（２）におけるX_5およびX_6と同義である。

[0109] 化合物（３）において、X_7はCR_{x7}またはＮである。

[0110] 化合物（３）において、X_8はCR_{x8}またはＮである。

[0111] 化合物（３）において、X_9はCR_{x9}またはＮである。

[0112] 化合物（３）において、X_{10}はCR_{x10}またはＮである。

[0113] 化合物（３）において、X_7、X_8、X_9およびX_{10}の組合せとしては、X_7がＮであり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、X_7がCR_{x7}であり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、X_7がCR_{x7}であり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がＮであり、X_{10}がCR_{x10}であるか、X_7がCR_{x7}であり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、X_7がＮであり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、X_7がCR_{x7}であり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、X_7がＮであり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であることが好ましい。

[0114] 化合物（３）において、X_7、X_8、X_9およびX_{10}の組合せとしては、X_7がＮであり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、X_7がCR_{x7}であり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、X_7がCR_{x7}であり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がＮであり、X_{10}がCR_{x10}であるか、X_7がCR_{x7}であり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであることがより好ましい。

[0115] 化合物（３）において、R_{x7}、R_{x8}、R_{x9}およびR_{x10}は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、

スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、及び５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、及び５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい。

[0116] R_{x7}は好ましくは水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシおよびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される。

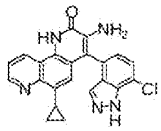
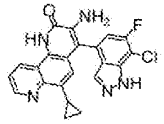
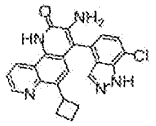
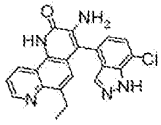
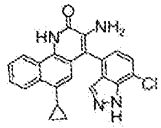
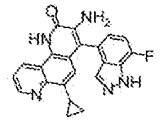
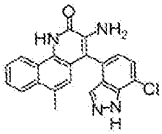
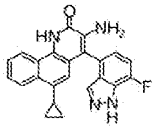
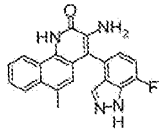
[0117] R_{x8}は好ましくは水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシおよびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される。

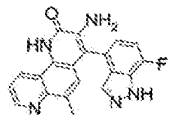
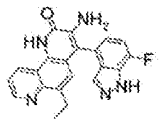
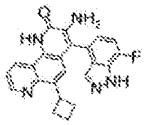
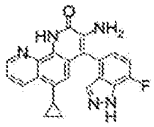
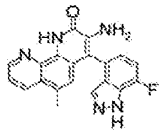
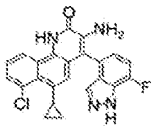
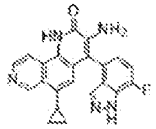
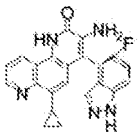
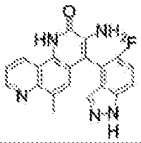
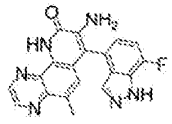
[0118] R_{x9}は好ましくは水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキル、およびボリルからなる群から選択される。

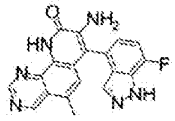
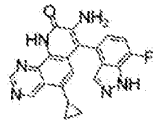
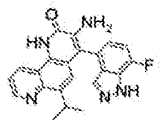
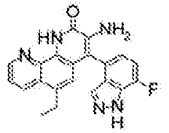
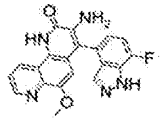
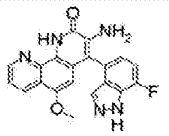
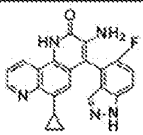
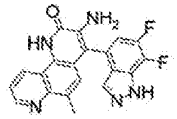
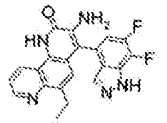
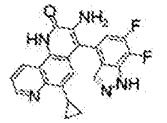
[0119] R_{x10}は好ましくは水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシおよびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される。

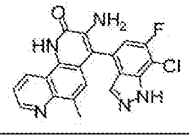
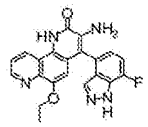
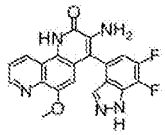
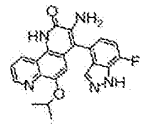
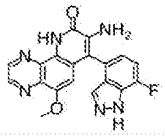
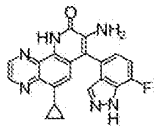
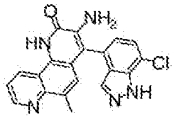
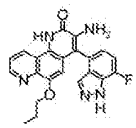
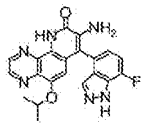
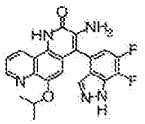
[0120] 本発明の別の実施形態は、下記表１１に記載の化合物もしくは塩またはそれらの溶媒和物である。

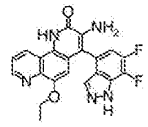
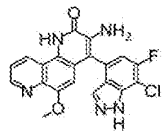
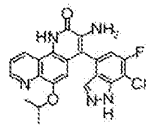
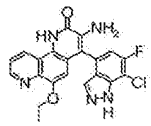
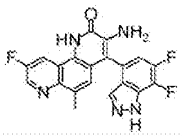
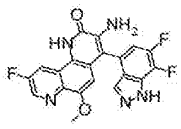
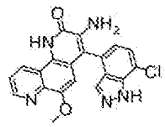
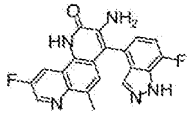
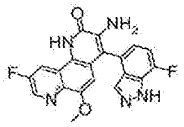
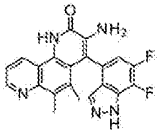
[表11]

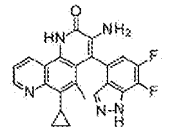
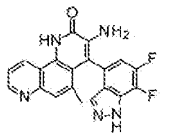
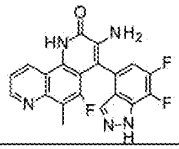
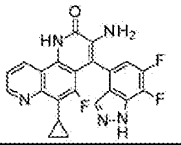
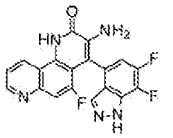
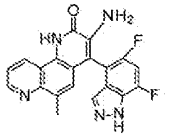
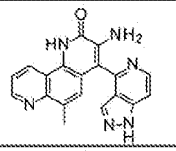
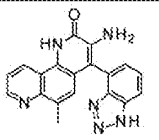
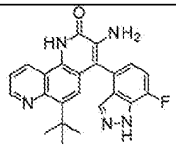
化合物の構造	化合物の名称
	3－アミノ－4－（7－クロロ－1H－インダゾール－4－イル）－6－シクロプロピル－1H－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－6－フルオロ－1H－インダゾール－4－イル）－6－シクロプロピル－1H－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－1H－インダゾール－4－イル）－6－シクロブチル－1H－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－1H－インダゾール－4－イル）－6－エチル－1H－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－1H－インダゾール－4－イル）－6－シクロプロピル－1H－ベンゾ［h］キノリン－2－オン
	3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（7－フルオロ－1H－インダゾール－4－イル）－1H－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－1H－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1H－ベンゾ［h］キノリン－2－オン
	3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（7－フルオロ－1H－インダゾール－4－イル）－1H－ベンゾ［h］キノリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－フルオロ－1H－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1H－ベンゾ［h］キノリン－2－オン

	3－アミノ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－エチル－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－シクロプチル－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，10－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，10－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－7－クロロ－6－シクロプロピル－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－ベンゾ［h］キノリン－2－オン
	3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，8－フェナントロリン－2－オン
	（S）－3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（5－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（5－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	8－アミノ－7－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－メチル－10Ｈ－ピリド［2，3－f］キノキサリン－9－オン

	8－アミノ－7－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－メチル－10Ｈ－ピリド［3，2－h］キナゾリン－9－オン
	8－アミノ－5－シクロプロピル－7－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－10Ｈ－ピリド［3，2－h］キナゾリン－9－オン
	3－アミノ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－プロパン－2－イル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－エチル－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，10－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メトキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メトキシ－1Ｈ－1，10－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（5－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－エチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン

	3－アミノ－4－（7－クロロ－6－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－エトキシ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メトキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－プロパン－2－イルオキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	8－アミノ－7－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－メトキシ－10Ｈ－ピリド［2，3－f］キノキサリン－9－オン
	8－アミノ－5－シクロプロピル－7－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－10Ｈ－ピリド［2，3－f］キノキサリン－9－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－プロポキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	8－アミノ－7－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－プロパン－2－イルオキシ－10Ｈ－ピリド［2，3－f］キノキサリン－9－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－プロパン－2－イルオキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン

	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－エトキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－6－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メトキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－6－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－プロパン－2－イルオキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－6－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－エトキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－9－フルオロ－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－9－フルオロ－6－メトキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（7－クロロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メトキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－9－フルオロ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－9－フルオロ－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メトキシ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3 －アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5，6－ジメチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン

	3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－フルオロ－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－シクロプロピル－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－フルオロ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（6，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－5－フルオロ－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（5，7－ジフルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－メチル－4－（1Ｈ－ピラゾロ［4，3－c］ピリジン－4－イル）－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－4－（1Ｈ－ベンゾトリアゾール－4－イル）－6－メチル－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン
	3－アミノ－6－（ｔｅｒｔ－ブチル）－4－（7－フルオロ－1Ｈ－インダゾール－4－イル）－1Ｈ－1，7－フェナントロリン－2－オン

[0121] 本明細書において、「化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物」には、化合物、化合物の塩、化合物の溶媒和物、および化合物の塩の溶媒和物が含まれる。

本明細書に記載の化合物は、その塩、好ましくはその薬学的に許容される

塩であることができる。本明細書に記載の化合物またはその塩は、それらの溶媒和物、好ましくはそれらの薬学的に許容される溶媒和物であることができる。化合物の塩には、例えば、塩酸塩；臭化水素酸塩；ヨウ化水素酸塩；リン酸塩；ホスホン酸塩；硫酸塩；メタンスルホン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩等のスルホン酸塩；酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、酒石酸塩、コハク酸塩、サリチル酸塩等のカルボン酸塩；または、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩等のアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩等のアンモニウム塩等が含まれる。これらの塩は、例えば、化合物と、酸または塩基とを接触させることにより製造される。本明細書において溶媒和物とは、化合物が溶媒とともに、一つの分子集団を形成したものをさし、医薬の投与に付随して摂取が許容される溶媒により形成された溶媒和物であれば特に限定されない。その例としては、水和物、アルコール和物（エタノール和物、メタノール和物、１－プロパノール和物、２－プロパノール和物等）、ジメチルスルホキシド等の単独の溶媒との溶媒和物だけでなく、化合物１分子に対して複数個の溶媒と溶媒和物を形成したもの、または化合物１分子に対して複数種類の溶媒と溶媒和物を形成したもの等が挙げられる。溶媒が水であれば水和物と言う。本発明の化合物の溶媒和物としては、水和物が好ましく、そのような水和物として具体的には１～１０水和物、好ましくは１～５水和物、さらに好ましくは１～３水和物が挙げられる。

[0122] 本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物は、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。例えば、式（１）で表される化合物またはその塩の水和物、エタノール和物等が挙げられる。具体的には、式（１）で表される化合物の半水和物、１水和物、２水和物、３水和物、４水和物、５水和物、６水和物、７水和物、８水和物、９水和物、１０水和物もしくは１エタノール和物、または式（１）で表される化合物のナトリウム

塩の半水和物、１水和物、２水和物、３水和物、４水和物、５水和物、６水和物、７水和物、８水和物、９水和物、１０水和物もしくは１エタノール和物、または式（１）で表される化合物の塩酸塩の水和物もしくはエタノール和物等が挙げられるが、これらに限定されるわけではない。水和物または溶媒和物は、結晶形または非結晶形で製造されてもよく、結晶形の場合、結晶多形をとりうる。水和物または溶媒和物の製造方法として、例えば、式（１）で表される化合物に、エタノール等の溶媒および／もしくは水を加え、攪拌、冷却、濃縮、および／もしくは乾燥を行う等、常法によって水和物または溶媒和物を得ることができる。

[0123] また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、当該化合物は、そのフリー体に常法に従って変換することができる。

[0124] 本明細書に記載された化合物は、このような化合物を構成する１個以上の原子に、非天然割合の同位体原子を含みうる。化合物中の任意の原子を、原子番号（陽子数）が同じで、質量数（陽子と中性子の数の和）が異なる別の同位体原子で置換することにより、天然中の同位体の存在比とは異なる存在比の同位体で置換した化合物、すなわち同位体原子で標識された化合物も本発明に含まれる。本明細書の化合物に含まれる同位体元素の例としては、水素原子、炭素原子、窒素原子、酸素原子、リン原子、硫黄原子、フッ素原子、塩素原子等があり、それぞれ、^{2}H、^{3}H、^{13}C、^{14}C、^{15}N、^{17}O、^{18}O、^{32}P、^{35}S、^{18}F、^{36}Cl等が含まれる。同位体原子で標識された化合物は、治療または予防剤、研究試薬（例えば、アッセイ試薬）、および診断剤（例えば、インビボ画像診断剤）として有用である。全ての割合の放射性または非放射性の同位体元素を含有する本明細書の化合物は、本発明の範囲に包含される。同位体原子で標識された化合物は、非標識化合物の製造方法と同様の手法で、対応する同位体原子を含む試薬や溶媒を用いることで製造することができる。

[0125] 本明細書に記載の化合物、その塩、またはこれらの溶媒和物には、それらの全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及

びトランス幾何異性体を含む。））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。例えば、本発明の化合物は、１以上の不斉点を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、およびエナンチオマーが含まれる。また、例えば、本発明の化合物は、軸不斉を有していてもよく、本発明には、そのような化合物のそれぞれの立体異性体及びそれらの混合物が含まれる。

[0126] ＜一般製法＞

式（１）～式（３）で表される化合物若しくはその塩又はそれらの溶媒和物の製造法の例を、以下のスキーム群により説明する。本発明の化合物は様々な方法により合成することが可能で、下記の製造法は例示であり、本発明は、明示された化学反応、及び条件だけに制限されない。以下の製造法のスキームでは、明解にするために一部の置換基が除外されているが、これらはスキーム開示の制限を意図するものではない。本発明の代表化合物は、適切な中間体、公知の化合物、及び試薬を用いて合成することができる。下記一般的合成法中の式においてR_1、R_2等で表される可変基及びｎ等で表される変数は、別途記載がある場合を除き、本明細書で定義される一般式で表される化合物においてR_1、R_2等で表される可変基及びｎ等で表される変数と同義である。なお、ある工程の出発物質又は目的物が、その工程の反応条件下で望まない化学的変換を受ける場合、例えば官能基の保護、及び脱保護を行うことにより、当該工程の目的物を得ることができる。保護基の選択、ならびに保護、及び脱保護の方法の選択に関しては、例えばT. W. Greene, P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis（第５版, John Wiley & Sons 2014）（非特許文献６）を参照することができる。官能基の保護、及び脱保護の一部については、以下のスキーム中にも記載した。

各工程で得られる化合物は、一般的技術により単離し、必要に応じて、結晶化又はクロマトグラフィーによって精製してもよい。

[0127] 本明細書で用いられる略語の例をその意味とともに以下に挙げる。

Ｂｏｃ：　ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル

ＤＣＭ：　ジクロロメタン

ＤＭＡ：　Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

ＤＭＦ：　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＳＯ：　ジメチルスルホキシド

ＥｔＯＨ：　エタノール

ＭｅＯＨ：　メタノール

ＮＭＰ：　Ｎ－メチル－２－ピロリドン

ＴＦＡ：　トリフルオロ酢酸

ＴＨＦ：　テトラヒドロフラン

ＴＢＭＥ：　ｔｅｒｔ－ブチルメチルエーテル

ＴＦＥ：　２，２，２－トリフルオロエタノール

ＨＡＴＵ：　Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩

ＤＩＰＥＡ：　Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン

ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３：　（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）　メタンスルホン酸　（ＣＡＳ番号：１４４５０８５－５５－１）

ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４：　（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’－（Ｎ－メチル）アミノ－１，１’－ビフェニル））パラジウム（ＩＩ）　メタンスルホン酸　（ＣＡＳ番号：１５９９４６６－８１－５）

ＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４：　（１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）（２－（２’－（Ｎ－メチル）アミノ－１，１’－ビフェニル））パラジウム（ＩＩ）　メタンスルホン酸（ＣＡＳ番号：１６２１２７４－１７－６）

ＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３：　（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル）（２－（２’－アミノ－

１，１－ビフェニル））パラジウム（ＩＩ）　メタンスルホン酸（ＣＡＳ番号：１４４７９６３－７３－６）

ＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２：　クロロ［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－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）（ＣＡＳ番号：２２３０７８８－６２－０）

ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３：　［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホン酸（ＣＡＳ番号：１５３６４７３－７２－９）

ＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４：　［（±）－２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフタレン］　（２’－メチルアミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）　メタンスルホン酸（ＣＡＳ番号：１５９９４６６－９０－６）

Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３：　［９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン］（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）　メタンスルホン酸　（ＣＡＳ番号：１４４５０８５－９７－１）

Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４：　［９，９－ジメチル－４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）キサンテン］（２’－メチルアミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）　メタンスルホン酸　（ＣＡＳ番号：１６２１２７４－１９－８）

ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３：　［（２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－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）　メタンスルホン酸　（ＣＡＳ番号：１４４７９６３－７５－８）

ＤＣＣ：　Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド

ＥＤＣ：　Ｎ－エチル－Ｎ’－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド

ＣＯＭＵ：　（１－シアノ－２－エトキシ－２－オキソエチリデンアミノオキシ）ジメチルアミノ－モルホリノ－カルベニウムヘキサフルオロリン酸塩

ＬｉＨＭＤＳ：　リチウムヘキサメチルジシラジド

ＮａＨＭＤＳ：　ナトリウムヘキサメチルジシラジド

ＫＨＭＤＳ：　カリウムヘキサメチルジシラジド

ＬＤＡ：　リチウムジイソプロピルアミド

ＤＩＡＤ：　アゾジカルボン酸ジイソプロピル

ＣＭＭＰ：　（シアノメチレン）トリメチルホスホラン

ＣＭＢＰ：　（シアノメチレン）トリブチルホスホラン

ＤＣＥ：　１，２－ジクロロエタン

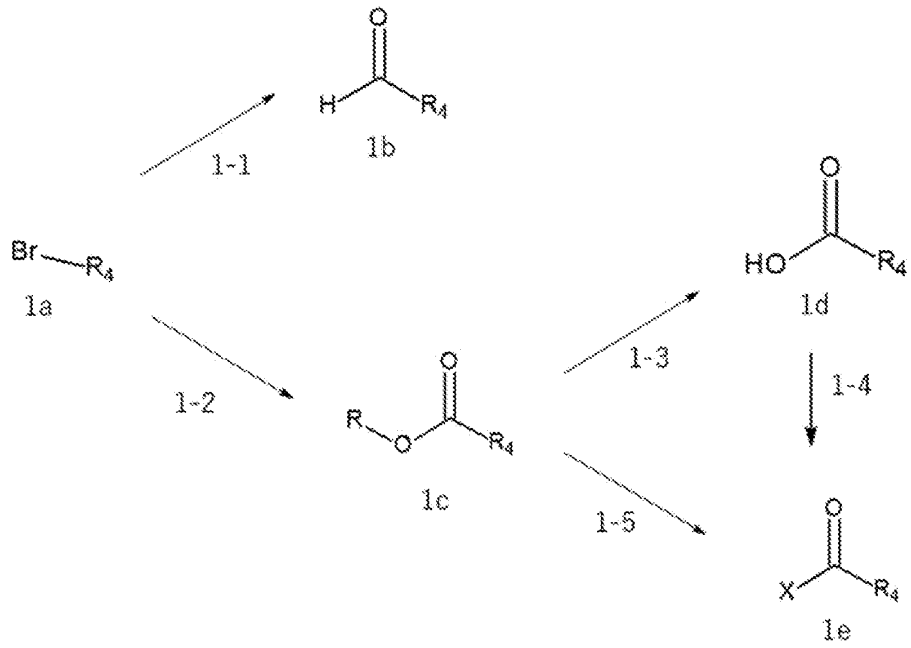
ＦＡ：　ギ酸

[0128]　本発明の化合物は、例えば以下に示す製造法によって合成できる。

[0129]（一般製法１－１）

一般製法１－１は、一般式（１）～（３）で表される化合物のうち、R_4が置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール、または置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリールである化合物の好ましい製造方法である。

[化15]



[0130] 工程１－１

本工程は、芳香族ブロミド１ａのホルミル化工程である。化合物１ｂは、芳香族ブロミド１ａを金属種と反応させた後に、ホルミル化試薬と反応させることで製造できる。金属種としては、例えば、マグネシウム、リチウム等の金属、及び有機金属試薬が挙げられる。有機金属試薬としては、例えば、イソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体、ｎ－ブチルリチウム、及びｓｅｃ－ブチルリチウム等が挙げられ、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体が好ましい。ホルミル化試薬としては、Ｎ－ホルムアミド類及びオルトギ酸エステル類から選択され、Ｎ－ホルムアミド類としては、ＤＭＦが好ましく、オルトギ酸エステル類としては、オルトギ酸トリメチルが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、エーテル類（ジエチルエーテル等のジアルキルエーテル、１，２－ジメトキシエタン、ＴＨＦ及び２－メチルテトラヒドロフラン等の環状エーテルが例示される）

、トルエン等の非プロトン性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ＴＨＦ、１，２－ジメトキシエタン、トルエン及びそれらの混合溶媒が好ましい。

[0131] 工程１－２

本工程は、芳香族ブロミド１ａから芳香族エステルを製造する工程である。芳香族エステル１ｃ（式中、Ｒは、C_1－C_6アルキル、２，４，６－トリクロロフェニル、または２，５－ジオキソピロリジン－１－イルを表す）は、Ｐｄ触媒及び塩基の存在下、芳香族ブロミド１ａをカルボニル化試薬と反応させることで製造できる。本工程は、例えば、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ Ｌｅｔｔ．，２０１９ ｖｏｌ． ６０， １５１１４７（非特許文献７）に記載の方法等を参考にして実施可能である。カルボニル化試薬試薬としては、例えば、ギ酸エステル、シュウ酸エステル及びそれらの塩が挙げられ、ギ酸２，４，６－トリクロロフェニルが好ましい。塩基としては、三級アミンが挙げられ、トリエチルアミン及びＤＩＰＥＡが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、アセトニトリル、ＴＨＦ、ＤＭＦ等の非プロトン性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられ、トルエンが好ましい。Ｐｄ触媒としては、酢酸パラジウムと４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテンの組み合わせ、Ｘａｎｔｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４及びＸａｎｔｐｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３が好ましい。本工程は、－２０℃～溶媒の沸点付近の反応温度で行うことができ、好ましくは６０℃～溶媒の沸点付近の温度で行うことができる。

[0132] 工程１－３

本工程は、芳香族エステル１ｃの加水分解工程である。芳香族カルボン酸１ｄは、芳香族エステル１ｃを水酸化物と反応させることで製造できる。水酸化物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、及び水酸化バリウムからなる群から選択できる。本工程に用いられる溶媒としては、水、エーテル類、アルコール類、ＤＭＳＯ等の極性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ＴＨＦと水との混合溶媒及びメタノールと水との混合溶媒が好ましい。

[0133] 工程１－４

本工程は、芳香族カルボン酸１ｄのアミド化工程である。芳香族アミド１ｅ（式中、Ｘは、メチル（メトキシ）アミノ、又はモルホリニルを表す）は、縮合剤の存在下、芳香族カルボン酸１ｄをアミン又はアミンの塩と反応させることで製造できる。縮合剤としては、例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣ、ＥＤＣ塩酸塩、ＨＡＴＵ、ＣＯＭＵ及びプロピルホスホン酸無水物（環状トリマー）からなる群から選択することができ、ＨＡＴＵが好ましい。また、本工程における添加剤として、塩基を用いてもよく、塩基としては、例えば、ＤＩＰＥＡ、トリエチルアミン、及びジアザビシクロウンデセン等が挙げられ、ＤＩＰＥＡが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＤＣＭ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、酢酸エチル、アセトニトリル及びそれらの混合溶媒が挙げられる。アミン又はアミンの塩としては、例えば、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩、及びモルホリンが挙げられ、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩が好ましい。

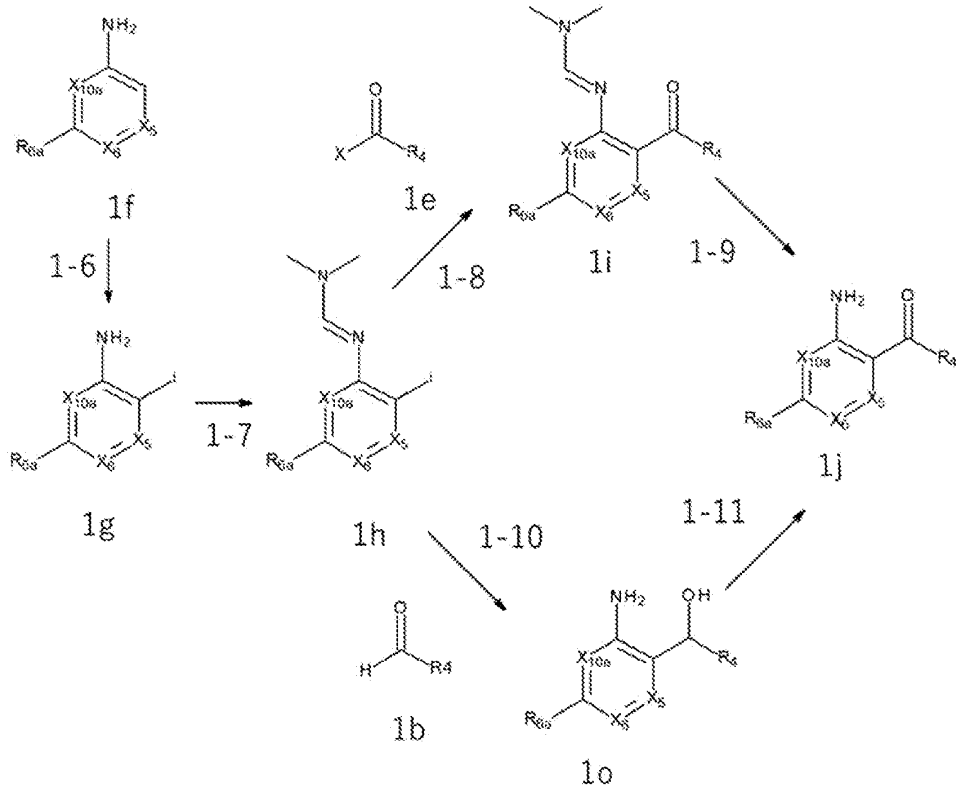
[0134] 工程１－５

本工程は、芳香族アミド１ｅを合成するための別法であり、芳香族エステル１ｃのエステル－アミド交換反応を行う工程である。本工程は、芳香族エステル１ｃのＲが２，４，６－トリクロロフェニル、２，５－ジオキソピロリジン－１－イル等である場合に実施可能である。芳香族アミド１ｅ（式中、Ｘは、メチル（メトキシ）アミノ、又はモルホリニルを表す）は、芳香族エステル１ｃをアミンと反応させることで製造できる。アミンとしては、モルホリンが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、アセトニトリル及びそれらの混合溶媒が挙げられ、トルエンが好ましい。本工程は、－２０℃～溶媒の沸点付近の反応温度で行うことができ、好ましくは６０℃以上～溶媒の沸点付近の温度で行うことができる。

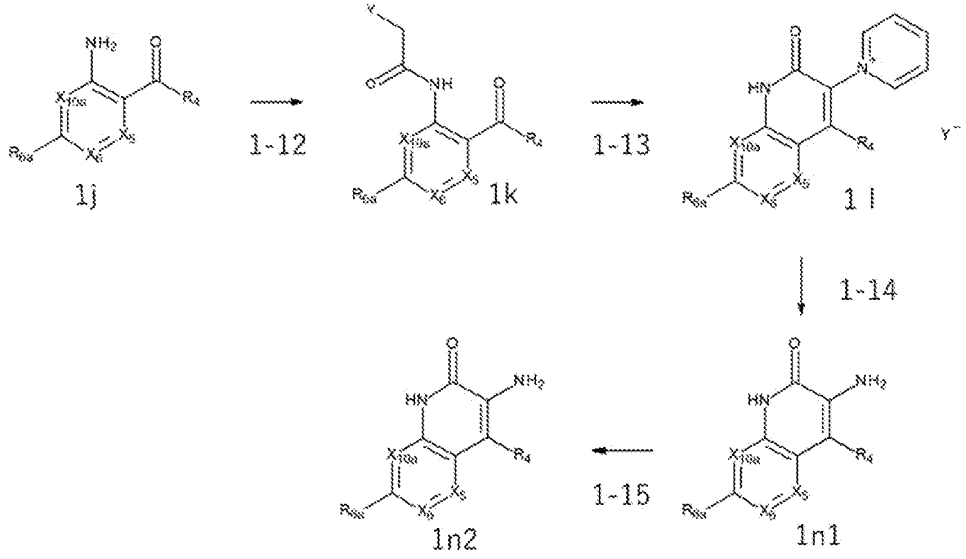
[0135] （一般製法１－２）

一般製法１－２は、一般式（１）～（３）で表される化合物のうち、R_4が置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール、または置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリールである化合物の好ましい製造方法である。

[化16]



[化17]



[0136] 工程１－６

本工程は、芳香族アミン１ｆをヨウ素化する工程である。芳香族アミン１ｇは、芳香族アミン１ｆをヨウ素化試薬と反応させることで製造できる。ヨウ素化試薬としては、例えば、ヨウ素、Ｎ－ヨードスクシンイミド、１，３－ジヨード－５，５－ジメチルヒダントイン、Ｎ－ヨードサッカリン、及び塩化ヨウ素等が挙げられ、Ｎ－ヨードスクシンイミドが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、ＤＣＭ、アセトニトリル、酢酸エチル、ＤＭＳＯ、及び酢酸等があげられ、ＤＣＭ、及びＤＭＳＯが好ましい。本工程における添加剤として、ＴＦＡ、酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、及びトリフルオロメタンスルホン酸等に例示される酸を適宜使用してもよい。

[0137] 工程１－７

本工程は、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミジン化試薬を用いて、芳香族アミン１ｇのアミノ基を変換する工程である。芳香族ヨウ素化合物１ｈは、芳香族アミン１ｇのアミノ基をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミジノ基に変換することで製造できる。Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミジン化試薬としては、例えば、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホ

ルムアミドジ－ｔｅｒｔ－ブチルアセタール、及びＤＭＦとオキシ塩化リン（Ｖ）の組み合わせ等が挙げられ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、アルコール類、ＤＭＳＯ、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、トルエン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、酢酸エチル、アセトニトリル及びそれらの混合溶媒等が挙げられ、エタノール、及びＤＭＳＯが好ましい。本工程は、－２０℃～溶媒の沸点付近の反応温度で行うことができ、好ましくは４０℃～溶媒の沸点付近の温度で行うことができる。

[0138] 工程１－８

本工程は、芳香族ヨウ素化合物１ｈを金属種と反応させた後に、芳香族アミド１ｅ（式中、Ｘは、メチル（メトキシ）アミノ、又はモルホリニルを表す）と反応させ、ケトン１ｉを合成する工程である。金属種としては、マグネシウム、ならびにリチウム等の金属、及び有機金属試薬が挙げられる。有機金属試薬としては、例えば、イソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体、ｎ－ブチルリチウム、及びｓｅｃ－ブチルリチウム等が挙げられ、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体が好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、エーテル類、トルエン等の非プロトン性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ＴＨＦ、１，２－ジメトキシエタン、トルエン及びそれらの混合溶媒が好ましい。また、添加剤としてヘキサメチルリン酸トリアミド、Ｎ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素、又はクラウンエーテル等を任意で添加してもよく、添加剤としては、Ｎ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素が好ましい。

[0139] 工程１－９

本工程は、ジメチルホルムアミジン１ｉを加水分解反応によりアニリン１ｊに変換する工程である。アニリン１ｊは、ジメチルホルムアミジン化合物１ｉを水酸化物と反応させることで製造できる。水酸化物としては、例えば水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、水酸化カリウム、及び水酸化バリウム

が挙げられ、水酸化ナトリウムが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、ＴＨＦ、アルコール、及びＤＭＳＯ等の極性溶媒が挙げられ、ＤＭＳＯが好ましい。

[0140] 工程１－１０

本工程は、芳香族ヨウ素化合物１ｈを金属種と反応させた後に、芳香族アルデヒド１ｂと反応させ、アルコールを製造する工程である。金属種としてはマグネシウム、並びにリチウム等の金属、及び有機金属試薬が挙げられる。有機金属試薬としては、例えば、イソプロピルマグネシウムブロミド、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体、ｎ－ブチルリチウム、及びｓｅｃ－ブチルリチウム等が挙げられ、イソプロピルマグネシウムクロリド－塩化リチウム錯体が好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、エーテル類、トルエン等の非プロトン性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ＴＨＦ、１，２－ジメトキシエタン、トルエン、及びそれらの混合溶媒が好ましい。また、添加剤としてヘキサメチルリン酸トリアミド、Ｎ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素、又はクラウンエーテル等を添加してもよく、添加剤としては、Ｎ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素が好ましい。また、反応混合物に酸及び塩基を順次加えることで、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミジノ基をアミノ基に変換することができる。酸としてはギ酸が好ましい。塩基としてはエチレンジアミンが好ましい。

[0141] 工程１－１１

本工程は、ベンジルアルコール１ｏを酸化反応によりケトンに変換する工程である。芳香族アミン１ｊは、ベンジルアルコール１ｏを酸化剤と反応させることで製造できる。酸化剤としては、例えば、二酸化マンガン、デス－マーチンペルヨージナン、酸化クロム（ＩＶ）、及び重クロム酸ピリジニウム等が挙げられ、二酸化マンガンが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、ＤＣＭ、クロロホルム、アセトニトリル、酢酸エチル等の非プロトン性溶媒及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ＤＣＭが好ましい。

[0142] 工程１－１２

本工程は、芳香族アミン１ｊをハロアセチル化する工程である。本工程は、以下の方法－１又は方法－２に従って行うことができる。

方法－１：ハロアセトアミド１ｋ（式中、Ｙはハロゲンを表す。）は、芳香族アミン１ｊをハロアセチル化剤と反応させることで製造できる。ハロアセチル化剤としては、例えば、クロロアセチルクロリド又はブロモアセチルクロリド等を用いることができる。本工程において、適宜、塩基を用いてもよく、塩基としては、例えば、ＤＩＰＥＡ、トリエチルアミン、及びピリジン等の有機塩基を用いることができる。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、ＤＣＭ、アセトニトリル、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＤＭＡ、及びＮＭＰ等が挙げられ、ＤＣＭ、及びＤＭＡが好ましい。

方法－２：ハロアセトアミド１ｋ（式中、Ｙはハロゲンを表す。）は、縮合剤の存在下、芳香族アミン１ｊとハロ酢酸と反応させることで製造できる。ハロ酢酸としてクロロ酢酸、及びブロモ酢酸を用いることができる。縮合剤としては、例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣ、ＥＤＣ塩酸塩、ＨＡＴＵ、ＣＯＭＵ、及びプロピルホスホン酸無水物（環状トリマー）が挙げられ、ＨＡＴＵ、及びプロピルホスホン酸無水物（環状トリマー）が好ましい。塩基としては、ＤＩＰＥＡ、及びトリエチルアミン等があげられ、ＤＩＰＥＡが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＤＣＭ、アセトン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、酢酸エチル、アセトニトリル及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ＤＭＦが好ましい。

[0143] 工程１－１３

本工程は、ハロアセトアミド１ｋ（式中、Ｙはハロゲンを表す。）から環化反応によりピリドン骨格を構築する工程である。ピリジニウムイリド１Ｉ（式中、Ｙはハロゲンを表す。）は、ハロアセトアミド１ｋをピリジンと反応させることで製造できる。ピリジンを本工程の溶媒として用いてもよい。また、工程１－１２の反応混合物とピリジンとを反応させてもよい。本工程は、－２０℃～溶媒の沸点付近の反応温度で行うことができ、好ましくは４

０℃～溶媒の沸点付近の温度で行うことができる。

[0144] 工程１－１４

本工程は、ピリジニウムイリド１ｌの脱保護工程である。３－アミノピリドン化合物１ｎ１は、ピリジニウムイリド１ｌを求核剤と反応させることで製造できる。求核剤としては、例えば、ヒドラジン、ヒドラジン塩酸塩、ヒドラジン一水和物、及びヒドロキシルアミン等が挙げられ、ヒドラジン一水和物、及びヒドラジン塩酸塩が好ましい。また、工程１－１３の反応混合物をそのまま用いてもよい。本工程は、－２０℃～溶媒の沸点付近の反応温度で行うことができ、好ましくは４０℃～溶媒の沸点付近の温度で行うことができる。

[0145] 工程１－１５

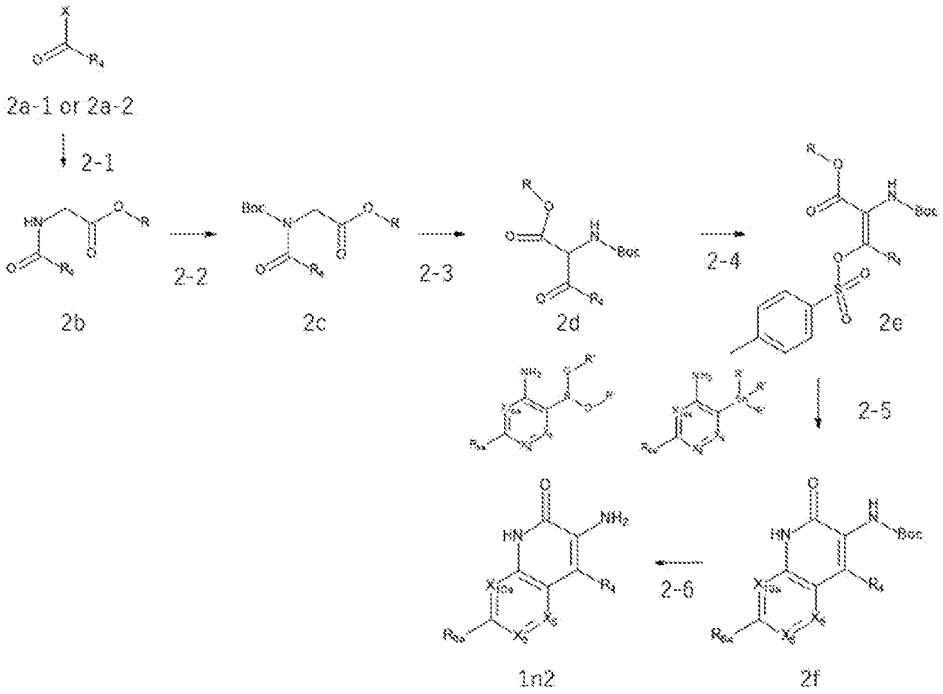
本工程は、３－アミノピリドン化合物１ｎ１のR_4が２－テトラヒドロピラニルに例示される酸で除去可能な保護基を有する場合、３－アミノピリドン化合物１ｎ１に酸を添加し、２－テトラヒドロピラニルに例示される酸で除去可能な保護基を脱離させる工程である。酸としては、例えば、硫酸、塩酸、スルホン酸類及びカルボン酸類が挙げられ、ＴＦＡが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、アルコール類（アルキルアルコールやフルオロアルキルアルコール等）、水及びＤＣＭ等が挙げられる。また、溶媒として用いたアルコール類中、例えばクロロトリメチルシラン（ＴＭＳＣｌ）で酸を生成させて２－テトラヒドロピラニル基に例示される酸で除去可能な保護基を脱離させてもよい。酸と溶媒の組み合わせとしては、例えば、ＴＭＳＣｌとＴＦＥの組み合わせ、ＴＦＡとＤＣＭの組み合わせ、及びＴＦＡと水の組み合わせが好ましい。

[0146] （一般製法２）

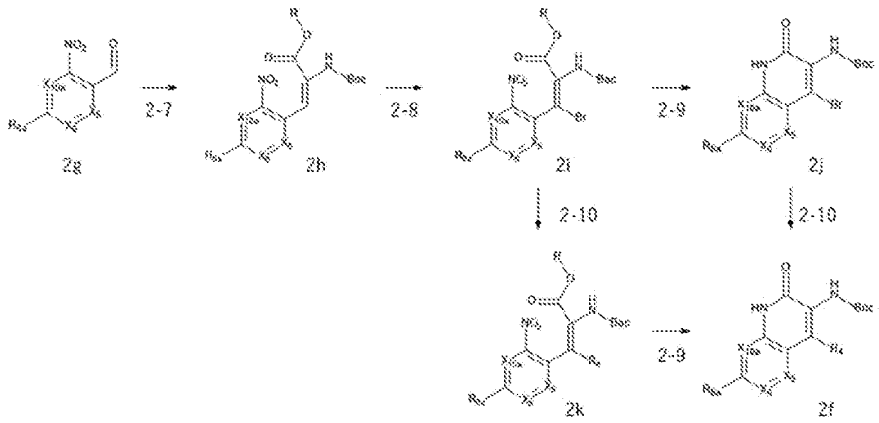
一般製法２は、３－アミノピリドン化合物１ｎ２を合成するための別の好ましい方法である。一般製法２は、一般式（１）～（３）で表される化合物のうち、R_4が置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール、または置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリールである化合物の好ましい製造方法であ

る。

[化18]



[化19]



[0147] 工程２－１

工程２－１は酸クロリド２ａ－１（式中、Ｘは塩素を表す）又はカルボン酸２ａ－２（式中、Ｘはヒドロキシを表す）を、グリシンアルキルエステル又はグリシンアルキルエステルの塩と縮合する工程である。本工程は、以下

の方法－１又は方法－２に従って行うことができる。

方法－１：アミド２ｂは、酸クロリド２ａ－１を塩基の存在下、グリシンアルキルエステル又はグリシンアルキルエステルの塩（式中、Ｒは、$Ｃ_{1}$－$Ｃ_{6}$アルキル）と反応させることで製造できる。グリシンアルキルエステルの塩としては、グリシンアルキルエステル塩酸塩が好ましい。塩基としては、ＤＩＰＥＡ、トリエチルアミン、及びピリジン等の有機塩基、並びに炭酸塩類、及び水酸化ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、トリエチルアミン又はＤＩＰＥＡが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、ＤＣＭ、アセトニトリル、ＴＨＦ、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、及び水等が挙げられ、ＤＣＭ、及びＴＨＦが好ましい。

方法－２：アミド２ｂは、縮合剤の存在下、カルボン酸２ａ－２をグリシンアルキルエステル又はグリシンアルキルエステルの塩と反応させることで製造できる。グリシンアルキルエステルの塩としては、グリシンアルキルエステル塩酸塩が好ましい。縮合剤としては、例えば、ＤＣＣ、ＥＤＣ、ＥＤＣ塩酸塩、ＨＡＴＵ、ＣＯＭＵ，及びプロピルホスホン酸無水物（環状トリマー）が挙げられ、ＨＡＴＵ、及びプロピルホスホン酸無水物（環状トリマー）が好ましい。また、本工程における添加剤として、塩基を用いてもよく、塩基としては、ＤＩＰＥＡ、トリエチルアミン等が挙げられ、ＤＩＰＥＡが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＤＣＭ、アセトン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、酢酸エチル、及びアセトニトリルからなる群から選択される溶媒、又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ＤＭＦが好ましい。

[0148] 工程２－２

本工程は、アミド２ｂをＢｏｃにより保護する工程である。Ｂｏｃ保護化合物２ｃは、アミド２ｂをＢｏｃ化試薬と反応させることで製造できる。本工程において、適宜、塩基及び触媒を用いることができる。塩基としては、ＤＩＰＥＡ、トリエチルアミン、及びジアザビシクロウンデセン等が挙げられる。触媒としては、ＤＭＡＰが挙げられる。本工程に用いられる溶媒とし

ては、例えば、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＤＣＭ、アセトン、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、酢酸エチル、及びアセトニトリルからなる群から選択される溶媒、又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ＤＭＦが好ましい。

[0149] 工程２－３

本工程は、塩基の存在下、Ｂｏｃ保護化合物２ｃのアシル基を転位させる工程である。塩基としては、例えばナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ＬｉＨＭＤＳ、ＮａＨＭＤＳ、ＫＨＭＤＳ、及びＬＤＡからなる群から選択される塩基を単独あるいは組み合わせて用いることができ、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ＬｉＨＭＤＳ、及びそれらの混合物が好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、トルエン、キシレン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ＴＨＦ、１，２－ジメトキシエタン、Ｎ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素、及びヘキサメチルリン酸トリアミドからなる群から選択される溶媒、又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ＴＨＦが好ましい。

[0150] 工程２－４

本工程は、塩基を用いてケトン化合物２ｄをトシル化する工程である。塩基としては、例えば、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ＬｉＨＭＤＳ、ＮａＨＭＤＳ、ＫＨＭＤＳ、ＬＤＡ、ＤＩＰＥＡ、トリエチルアミン、及びジアザビシクロウンデセンからなる群から選択される塩基、又はそれら塩基を組み合わせて用いることができ、ＬＤＡ、ＬｉＨＭＤＳ、ＤＩＰＥＡ及びトリエチルアミンが好ましい。本工程に用いられる溶媒としては、トルエン、キシレン、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、ＴＨＦ、１，２－ジメトキシエタン、アセトニトリル、及びＤＣＭからなる群から選択される溶媒、又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ＴＨＦが好ましい。また、工程２－３の反応混合物をそのまま用いて反応を行ってもよい。

[0151] 工程２－５

本工程は、Ｐｄ触媒によるクロスカップリング工程及び環化縮合工程である。Ｐｄ触媒の存在下、化合物２ｅを対応する有機ホウ素化合物（式中、Ｒ’は水素、アルキル、またはアルキレンが例示される。）、又は有機スズ化合物（式中、Ｒ’は水素、アルキル、またはアルキレンが例示される。）と反応させる。使用する有機ホウ素化合物又は有機スズ化合物は、ホウ素又はスズのオルト位にアミノ基を有しており、クロスカップリング工程に続いて環化縮合工程が起こる。本工程は、以下の方法－１又は方法－２に従って行うことができる。

方法－１（鈴木・宮浦クロスカップリング）：方法－１は、例えば、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１９９５，ｖｏｌ．９５，ｎｏ．７，ｐ．２４５７－２４８３．（非特許文献８）、Ａｃｃ．Ｃｈｅｍ．Ｒｅｓ．２００８，ｖｏｌ．４１，Ｎｏ．１１，ｐ．１４６１－１４７３．（非特許文献９）に記載の方法で実施可能である。本方法に用いられる塩基としては、例えば、炭酸塩、リン酸塩、及び水酸化物等の無機塩、並びにトリエチルアミン、ＤＩＰＥＡ等のアミンが挙げられ、炭酸セシウム、炭酸カリウム及びトリエチルアミンが好ましい。本方法に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ＴＨＦ、２－メチルテトラヒドロフラン、４－メチルテトラヒドロピラン、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、水等の極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、２－メチルテトラヒドロフラン、４－メチルテトラヒドロピランと水との混合溶媒が好ましい。Ｐｄ触媒としては、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、及び［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、１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４が挙げられ、［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、１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、ＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ３及びＸＰｈｏｓ Ｐｄ Ｇ４が好ましい。本工程は、－２０℃～溶媒の沸点付近の反応温度で行うことができ、好ましくは８

０℃以上～溶媒の沸点付近の温度で行うことができる。

方法－２（Ｓｔｉｌｌｅクロスカップリング）：方法－２は、例えばＳｙｎｔｈｅｓｉｓ　１９９２，ｖｏｌ．９，ｐ．８０３－８１５．（非特許文献１０）に記載の方法で実施可能である。Ｐｄ触媒としては、例えば$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、及び［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、及び１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド等が挙げられ、$Pd(PPh_3)_4$が好ましい。本方法に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、キシレン、ＴＨＦ、２－メチルテトラヒドロフラン、４－メチルテトラヒドロピラン、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、及びＮＭＰ等が挙げられ、トルエンが好ましい。本工程は、－２０℃～溶媒の沸点付近の反応温度で行うことができ、好ましくは８０℃～溶媒の沸点付近の温度で行うことができる。

[0152] 工程２－６

本工程は、Ｂｏｃ保護化合物２ｆのＢｏｃを脱保護する工程である。工程１－１５と同様の条件で行うことができる。

[0153] 工程２－７

本工程は、ホルミル化合物２ｇに対するＷｉｔｔｉｇ反応を行う工程である。α，β－不飽和エステル化合物２ｈは、ホルミル化合物２ｇを塩基の存在下、リン試薬と反応させることで製造できる。リン試薬としては、２－（ＢＯＣ－アミノ）－２－（ジメトキシホスホリル）酢酸エステル及びその等価体（式中、Ｒは、C_1－C_6アルキル）が挙げられ、２－（ＢＯＣ－アミノ）－２－（ジメトキシホスホリル）酢酸メチルが好ましい。塩基としては、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ＬｉＨＭＤＳ、ＮａＨＭＤＳ、ＫＨＭＤＳ、ＬＤＡ、及び１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンからなる群から選択される塩基、又はそれらの混合物が挙げられる。本方法に用いられる溶媒としては、トルエン、ＴＨＦ、１，２－ジメトキシエタン、アセトニトリル、及びＤＣＭ等が挙げられる

。

[0154] 工程２－８

本工程は、α，β－不飽和エステル化合物２ｈのブロモ化工程である。芳香族ニトロ体２ｉは、α，β－不飽和エステル２ｈをブロモ化試薬と反応させ、さらに塩基の存在下で異性化させることで製造できる。ブロモ化試薬としては、ＮＢＳ、１，３－ジブロモ－５，５’－ジメチルヒダントイン、及びＮ－ブロモサッカリン等が挙げられ、ＮＢＳが好ましい。塩基としては１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン、ジアザビシクロウンデセン、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、ＬｉＨＭＤＳ、ＮａＨＭＤＳ、及びＫＨＭＤＳ等が挙げられ、１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン及びジアザビシクロウンデセンが好ましい。本方法に用いられる溶媒としては、アセトニトリル、及びＤＣＭ等が挙げられる。

[0155] 工程２－９

本工程は、芳香族ニトロ化合物２ｉの還元工程及び連続する環化工程である。還元工程に関しては、例えば、Ｏｒｇ．Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．　Ｄｅｖ．２０１８，ｖｏｌ．２２，ｎｏ．４，ｐ．４３０－４４５．（非特許文献１１）に記載の方法で実施可能であり、特に、メタノール、酢酸エチル等の溶媒中でＰｄ（ＯＨ）$_2$／H_2の組み合わせ、又はエタノール中でＦｅ／NH_4Clの組み合わせで反応を行うことが好ましい。反応を室温から溶媒の沸点付近の温度で行うことにより、環化工程を連続して行うことができる。

[0156] 工程２－１０

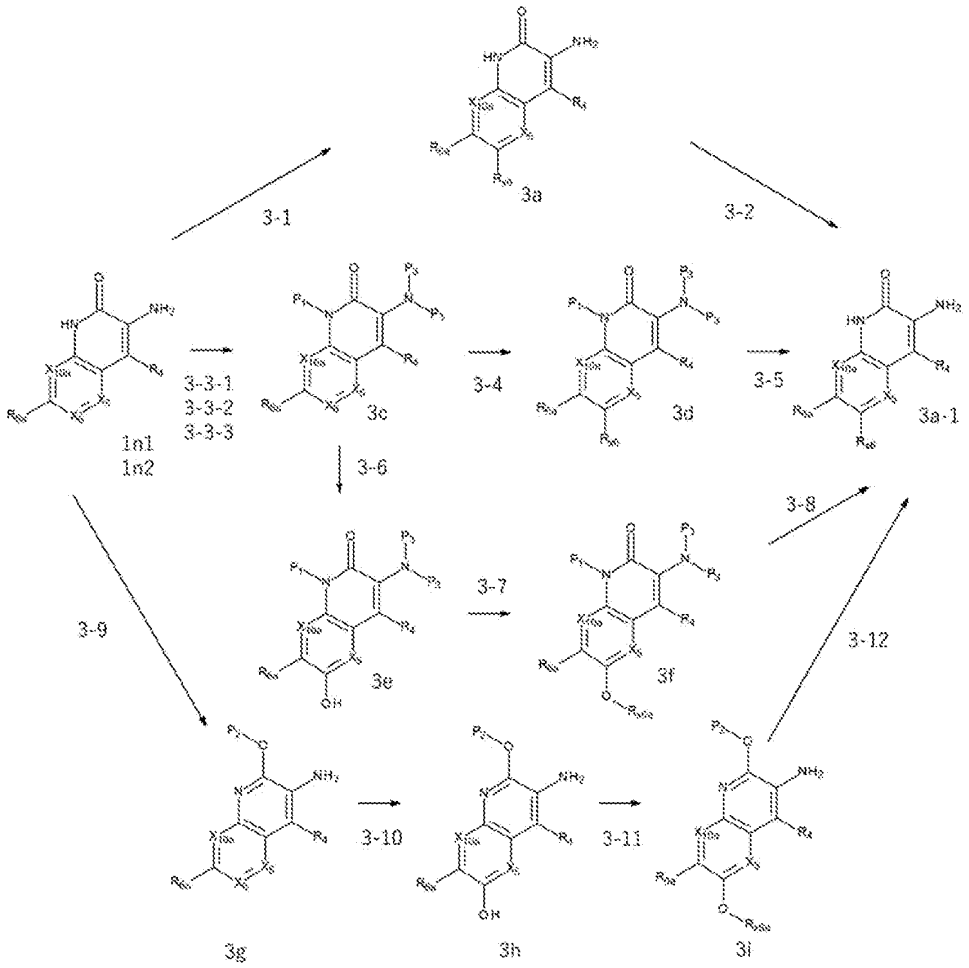
本工程は、Ｐｄ触媒によるクロスカップリング工程である。化合物２ｉ又は２ｊを対応する有機ホウ素化合物（R_4－Ｂ（ＯＲ）$_2$、R_4－BF_3K）又は有機スズ化合物（R_4－ＳｎR_3）（式中、Ｒは水素、アルキルが例示される。）と反応させる。工程２－５と同様の条件で行うことができる。

[0157] （一般製法３）

一般製法３は、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２において、式

中、X_6がCR_{x6}であり、R_{x6}がハロゲンである場合に実施可能な製法である。

[化20]



[0158] 工程３－１

本工程は、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２に対して、金属触媒の存在下、置換基R_{x6}を導入する工程である。本工程は、以下の方法－１から方法－６のいずれかに従って行うことができる。

方法－１（鈴木・宮浦クロスカップリング）：３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２を対応する有機ホウ素化合物（R_{x6}－Ｂ（ＯＲ）$_2$、R_{x6}－BF_3K）又は有機スズ化合物（R_{x6}－ＳｎR_3）（式中、Ｒは水素、アルキ

ルが例示される。）と反応させる。工程２－５の方法－１と同様の条件で行うことができる。

方法－２（根岸クロスカップリングによるアルキル化又はアルケニル化）：３－アミノピリドン化合物３ａは、Ｐｄ又はＮｉの存在下、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２を対応する有機亜鉛試薬（R_{x6}－ＺｎＸ）（式中、Ｘはハロゲンである）と反応させることで製造できる。方法－２は、例えば、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ．１９９２，ｖｏｌ．４８，ｎｏ．４４，ｐ．９５７７－９６４８．（非特許文献１２）又はＡｌｄｒｉｃｈｉｍｉｃａ　Ａｃｔａ．２００５，ｖｏｌ．３８，ｐ．７１－８８．（非特許文献１３）に記載の方法で実施可能である。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ等の極性溶媒、又はそれらの混合溶媒が挙げられ、ＴＨＦが好ましい。Ｐｄ又はＮｉとしては、例えば、Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ．１９９２，ｖｏｌ．４８，ｎｏ．４４，ｐ．９５７７－９６４８．（非特許文献１２）又はＡｌｄｒｉｃｈｉｍｉｃａ　Ａｃｔａ．２００５，ｖｏｌ．３８，ｐ．７１－８８．（非特許文献１３）に記載されているもの、並びに$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、及び［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）ジクロリドが挙げられ、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、及び［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）ジクロリドが好ましい。

方法－３（薗頭クロスカップリング）：３－アミノピリドン化合物３ａは、Ｐｄ、Ｃｕ及び塩基の存在下、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２を対応するアルキン（Ｒ－Ｃ≡Ｃ－Ｈ、式中、Ｒ－Ｃ≡Ｃ－は、R_{x6}－を示す）と反応させることで製造できる。方法－３は、例えば、Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．Ｒｅｖ．２０１１，ｖｏｌ．４０，ｐ．５０８４－５１２１．（非特許文献１４）に記載の方法で実施可能である。対応するアルキンはシリル基を有していてもよく、例えば、トリメチルシリルアセチレンが挙げられる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ＤＩＰＥＡ、ジアザビシクロウ

ンデセン等のアミン、及び酢酸ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、トリエチルアミン及びＤＩＰＥＡが好ましい。Ｐｄとしては、例えば、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、［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、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$，及び$Pd_2(dba)_3$が挙げられ、$PdCl_2(PPh_3)_2$、$Pd(PPh_3)_4$、及び［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）ジクロリドが好ましい。Ｃｕとしては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅及び塩化銅が挙げられ、ヨウ化銅が好ましい。本工程で用いられる溶媒としては、例えば、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＤＭＳＯ，メタノール、エタノール、２－プロパノール等の極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ＤＭＳＯ、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰが好ましい。

方法－４（チオエーテル化）：３－アミノピリドン化合物３ａは、Ｐｄ及び塩基の存在下、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２を対応するメルカプタン又はメルカプタン塩と反応させることで製造できる。メルカプタンとしては、例えば２－エチルヘキシル、及び３－メルカプトプロピオン酸が挙げられる。。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ＤＩＰＥＡ、ジアザビシクロウンデセン、及びピペリジン等のアミンが挙げられ、トリエチルアミン及びＤＩＰＥＡが好ましい。Ｐｄとしては、例えば、$Pd(PPh_3)_4$等の０価のＰｄ錯体が挙げられ、Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３が好ましい。本工程で用いられる溶媒としては、例えば、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＤＭＳＯ、メタノール、エタノール、２－プロパノール等の極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、１，４－ジオキサンが好ましい。

方法－５（エーテル化又はヒドロキシル化）：３－アミノピリドン化合物３ａは、Ｐｄの存在下、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２を対応するアルコール又は水と反応させることで製造できる。エーテル化の場合、塩基として例えば、対応するアルコールのナトリウム塩及びカリウム塩を用いることができる。またヒドロキシル化の場合、例えば、水酸化ナトリウム

及び水酸化カリウムを用いることができる。Ｐｄとしては、例えば、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$等の０価のＰｄ錯体が挙げられ、ｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３が好ましい。本工程で用いられる溶媒としては、例えば、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ等の極性溶媒が挙げられ、１，４－ジオキサンが好ましい。

方法－６（アミノ化）：３－アミノピリドン化合物３ａは、ＰｄあるいはＣｕ、及び塩基の存在下、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２を対応するアミンと反応させることで製造できる。Ｐｄを使用する場合は、例えば、Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．２０１６，ｖｏｌ．１１６，ｐ．１２５６４－１２６４９．（非特許文献１５）に記載の方法で実施可能である。Ｐｄとしては、例えば、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$等の０価のＰｄ錯体が挙げられ、Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３、Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４、及びｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３が好ましい。塩基としては、例えば、炭酸塩、リン酸塩、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、カリウム　及びｔｅｒｔ－ブトキシド等が挙げられ、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシドが好ましい。本工程で用いられる溶媒としては、例えば、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＤＭＳＯ等の極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、１，４－ジオキサンが好ましい。また、Ｃｕを使用する場合は、Ｏｒｇ．　Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．　Ｄｅｖ．２０２２，ｖｏｌ．２６，ｎｏ．６，ｐ．１６９０－１７５０．（非特許文献１６）に記載の方法で実施可能である。Ｃｕとしては、例えば、ヨウ化銅、臭化銅及び塩化銅が挙げられ、ヨウ化銅が好ましい。Ｃｕのリガンドとしては、１，１０－フェナントロリン、Ｌ－プロリン、及び２－（（２，６－ジメチルフェニル）アミノ）－２－オキソ酢酸（ＤＭＰＡＯ）等が挙げられ、２－（（２，６－ジメチルフェニル）アミノ）－２－オキソ酢酸（ＤＭＰＡＯ）が好ましい。塩基としては、例えば、炭酸塩、リン酸塩、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド、及びカリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド等が挙げられ、炭酸セシウム、炭酸カリウム及びリン酸三カリウムが好ましい。本工程で用いられる溶媒としては、例えば、ＴＨ

Ｆ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＤＭＳＯ等の極性溶媒、及びそれらの混合溶媒が挙げられ、ＤＭＳＯが好ましい。

[0159] 工程３－２

本工程は、３－アミノピリドン化合物３ａが、Ｂｏｃ基、２－テトラヒドロピラニル基、又はその両方を有している場合、Ｂｏｃ基、２－テトラヒドロピラニル基、又はその両方を脱保護させる工程である。工程１－１５と同様の条件で行うことができる。

[0160] 工程３－３－１、工程３－３－２、及び工程３－３－３は、いずれも３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２を保護基により保護する工程である。

[0161] 工程３－３－１：Ｂｏｃ化による保護

本工程は、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２をＢｏｃ基により保護する工程である。３－アミノピリドンの保護化合物３ｃは、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２をＢｏｃ化試薬と反応させることで製造できる。本工程では、適宜、塩基及び触媒を用いることができる。本工程において、式中、P_1はＢｏｃ基であり、P_3はＢｏｃ基又はＨである。本工程は、工程２－２と同様の条件で実施できる。

[0162] 工程３－３－２：パラメトキシベンジル化による保護

本工程は、塩基の存在下で、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２をｐ－メトキシベンジル化試薬と反応させ、パラメトキシベンジル化する工程である。本工程において、式中、P_1はｐ－メトキシベンジル基であり、P_3はＨである。ｐ－メトキシベンジル化試薬としては、ｐ－メトキシベンジルクロリド又はｐ－メトキシベンジルブロミドが挙げられる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸銀、炭酸セシウム、及び水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、炭酸カリウム及び炭酸銀が好ましい。本工程で用いられる溶媒としては、ＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＴＨＦ、ＤＣＭ、及びＤＣＥ等の非プロトン性溶媒が挙げられ、ＤＭＦ、ＤＭＡ又はＤＣＥが好ましい。

[0163] 工程３－３－３：２－（トリメチルシリル）エトキシメチル化による保護

本工程は、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２を塩基の存在下、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル化試薬と反応させ、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル化する工程である。本工程において、式中、P_1は２－（トリメチルシリル）エトキシメチル基であり、P_3はＨである。２－（トリメチルシリル）エトキシメチル化試薬としては、２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド等が挙げられる。塩基としては、炭酸カリウム、炭酸銀、炭酸セシウム、及び水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられ、炭酸カリウム又は炭酸セシウムが好ましい。本工程で用いられる溶媒としてはＤＭＦ、ＤＭＡ、ＮＭＰ、ＴＨＦ、ＤＣＭ、及び１，２－ジクロロエタン等の非プロトン性溶媒が挙げられ、ＤＭＦ及びＤＭＡが好ましい。

[0164] 工程３－４

本工程は、３－アミノピリドンの保護体３ｃのアルキル化工程である。光酸化還元触媒の存在下、３－アミノピリドンの保護体３ｃをアルコール（R_{x6}－ＯＨ）またはハロアルキル（R_{x6}－Ｘ、式中、Ｘはハロゲン）と反応させ、アルキル化することができる。ＪＡＣＳ．　２０１６，ｖｏｌ．１３８，ｎｏ．２６，ｐ．８０８４－８０８７．（非特許文献１７）、ＡＣＳ　Ｍｅｄ．Ｃｈｅｍ．Ｌｅｔｔ．２０２０，１１，５９７－６０４．（非特許文献１８）及びＮａｔｕｒｅ　２０２１，ｖｏｌ．５９８，ｐ．４５１－４５６．（非特許文献１９）に記載の方法等を参考にして実施可能である。

[0165] 工程３－５

本工程は、３－アミノピリドン体３ｄがＢｏｃ基、又は２－テトラヒドロピラニル基を有している場合、Ｂｏｃ基、又は２－テトラヒドロピラニル基を脱保護する工程である。工程１－１５と同様の条件で行うことができる。

[0166] 工程３－６

本工程は、３－アミノピリドンの保護体３ｃのヒドロキシル化工程である。工程３－１の方法５のヒドロキシル化と同様の条件で行うことができる。

[0167] 工程３－７

本工程は、ヒドロキシル化合物３ｅのアルキル化工程である。本工程は、

以下の方法－１又は方法－２に従って行うことができる。

方法－１（求核置換反応）：アルキル化化合物３ｆ（式中、$R_{x6a}O$は、R_{x6}を表す）は、ヒドロキシル化合物３ｅを塩基の存在下、対応するハロアルキル、アルキルトリフレート又はアルキルノナフレートと反応させることで製造できる。塩基としては、例えば、炭酸塩、及びリン酸塩等の無機塩基が挙げられ、炭酸セシウム及び炭酸カリウムが好ましい。また本工程に用いられる溶媒としては、例えば、ＴＨＦ、１，４－ジオキサン、ＤＭＦ、ＤＭＡ、及びＮＭＰ等が挙げられる。

方法－２（光延反応）：アルキル化体３ｆ（式中、$R_{x6a}O$はR_{x6}を表す）は、ヒドロキシル化合物３ｅを光延試薬の存在下、対応するアルコールと反応させることで製造できる。光延試薬としてはトリフェニルホスフィンとＤＩＡＤの組み合わせ、ＣＭＭＰ、及びＣＭＢＰ等が挙げられる。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、ＤＣＭ、ＴＨＦ、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、酢酸エチル、ＤＭＡ、ＤＭＦ、ＮＭＰ、及び１，４－ジオキサン等の非プロトン性溶媒が挙げられ、ＤＣＭ及びＴＨＦが好ましい。

[0168] 工程３－８

本工程は、アルキル化化合物３ｆが２－（トリメチルシリル）エトキシメチル基、ｐ－メトキシベンジル基、又は２－テトラヒドロピラニル基を有している場合、２－（トリメチルシリル）エトキシメチル基、ｐ－メトキシベンジル基、又は２－テトラヒドロピラニル基を脱保護する工程である。工程１－１５と同様の条件で行うことができる。

[0169] 工程３－９

本工程は、３－アミノピリドン化合物１ｎ１又は１ｎ２のｐ－メトキシベンジル化工程である。工程３－９は、工程３－３－２と同様の条件で実施可能である。式中、P_2は、ｐ－メトキシベンジル基を表す。

[0170] 工程３－１０

本工程は、ｐ－メトキシベンジル保護化合物３ｇのヒドロキシル化工程である。工程３－１の方法５のヒドロキシル化と同様の条件で行うことができ

る。

[0171] 工程３－１１

本工程は、ヒドロキシル化合物３ｈのアルキル化工程である。工程３－７と同様の条件で実施可能である。（化合物３ｉの式中、$R_{x6a}O$はR_{x6}を表す）

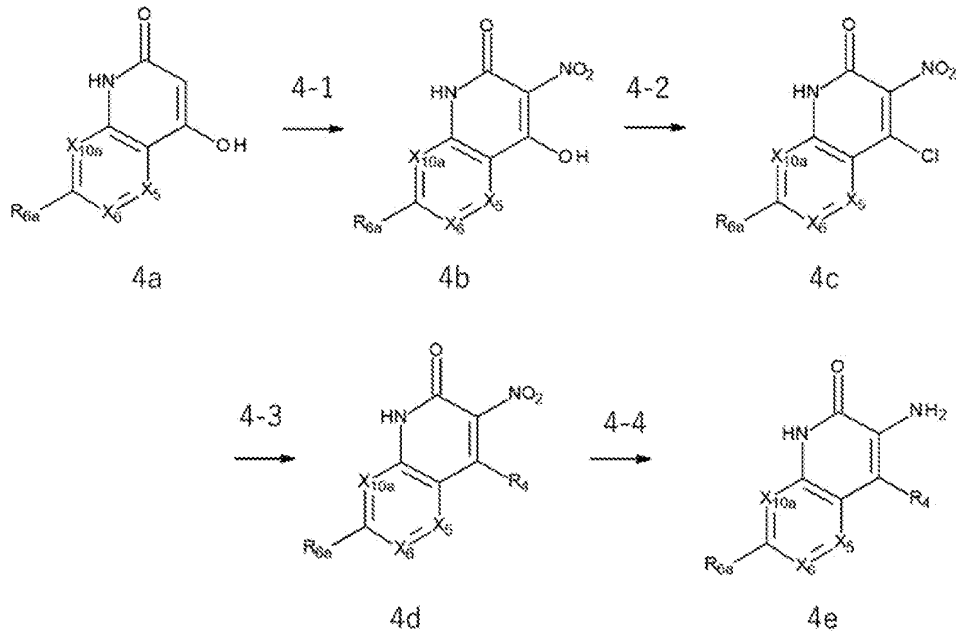
[0172] 工程３－１２

本工程は、化合物３ｉがｐ－メトキシベンジル基又は２－テトラヒドロピラニル基を有している場合、ｐ－メトキシベンジル基又は２－テトラヒドロピラニル基を脱保護する工程である。工程１－１５と同様の条件で行うことができる。

[0173] （一般製法４）

一般製法４は、一般式（１）～（３）で表される化合物のうち、R_4が置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリルである化合物の好ましい製造方法である。

[化21]



[0174] 工程４－１

本工程は、４－ヒドロキシルピリドン化合物４ａのニトロ化工程である。３－ニトロピリドン化合物４ｂは、４－ヒドロキシルピリドン化合物４ａを酸性条件下、ニトロ化試薬と反応させることで製造できる。ニトロ化試薬としては、硝酸及び硝酸塩が挙げられる。本工程に用いられる溶媒としては、酢酸、硫酸、及び硝酸等が挙げられる。

[0175] 工程４－２

本工程は、３－ニトロピリドン化合物４ｂのクロロ化工程である。４－クロロピリドン化合物４ｃは、３－ニトロピリドン化合物４ｂをクロロ化試薬と反応させることで製造することができる。クロロ化試薬としては、例えば、オキシ塩化リン、塩化チオニル及び塩化オキサリル等が挙げられ、これらクロロ化試薬は溶媒量を用いてもよい。本工程における触媒としてＤＭＦを用いてもよい。

[0176] 工程４－３

本工程は、４－クロロピリドン化合物４ｃの芳香族求核置換反応を行う工程である。３－ニトロピリドン化合物４ｄは、４－クロロピリドン化合物４ｃを対応するアミン（例えば、ピペリジンが挙げられる）と反応させることで製造できる。本工程に用いられる溶媒としては、例えば、トルエン、ＴＨＦ、ｎ－ヘキサン、シクロヘキサン、酢酸エチル、ＤＭＡ、ＤＭＦ、ＮＭＰ、１，４－ジオキサン、及びＤＭＳＯ等の非プロトン性溶媒が挙げられ、ＤＭＦが好ましい。

[0177] 工程４－４

本工程は、３－ニトロピリドン化合物４ｄの還元工程である。３－アミノピリドン化合物４ｅは、３－ニトロピリドン化合物４ｄを還元試薬と反応させることで製造できる。本工程は、例えば、Ｏｒｇ．　Ｐｒｏｃｅｓｓ　Ｒｅｓ．　Ｄｅｖ．２０１８，ｖｏｌ．２２，ｎｏ．４，ｐ．４３０－４４５．（非特許文献１１）に記載の方法で実施可能であり、メタノール、酢酸エチル等の溶媒中で、Ｐｄ（ＯＨ）$_2$／Ｈ$_2$の組み合わせ、又はエタノール中、Ｆｅ／ＮＨ$_4$ＣｌＩの組み合わせが好ましい。

[0178] ＜医薬組成物＞

本発明は、本発明の式（１）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物（第一成分）を含有する医薬組成物（以下、「本発明の医薬組成物」ともいう）を提供する。

本発明の医薬組成物は、本発明の式（１）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に加えて医薬的に許容し得る担体を導入し、公知の方法で製剤化することが可能である。製剤化には通常用いられる賦形剤、結合剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤や、必要により安定化剤、乳化剤、吸収促進剤、界面活性剤、ｐＨ調製剤、防腐剤、抗酸化剤等を使用することができ、一般に医薬品製剤の原料として用いられる成分を配合して常法により製剤化される。

製剤化は、公知の方法により医薬品に用いられる有効成分を使用方法や使用目的に合わせた最適の形状または性状、即ち剤型に加工することができる。通常用いられる剤型として、注射剤、懸濁剤、乳剤、点眼剤などのように液体状の医薬製剤（液剤）や、錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、坐剤のように固体状の医薬製剤（固形製剤）等が例示されるが、これらに限定されるものではない。

[0179] 例えば、液剤を製造するには、本発明の式（１）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物に、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤等の、医薬製剤分野で通常用いられる薬学的に許容される添加剤を適宜組み合わせて加えた後、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化する。また、液剤用に調製された固体状の製剤を、投与前に適当な溶媒、例えば滅菌水や生理食塩水を加えて要時溶解させた後に、投与に供することもできる。

[0180] このような液剤は、例えば、水もしくはそれ以外の薬学的に許容し得る液との無菌性溶液、又は懸濁液剤の注射剤の形で非経口的にも使用できる。例

えば、薬理学上許容される担体もしくは媒体、具体的には、滅菌水や生理食塩水、植物油、乳化剤、懸濁剤、界面活性剤、安定剤、香味剤、賦形剤、ベヒクル、防腐剤、結合剤等と適宜組み合わせて、一般に認められた製薬実施に要求される単位用量形態で混和することによって製剤化することができる。具体的には、軽質無水ケイ酸、乳糖、結晶セルロース、マンニトール、デンプン、カルメロースカルシウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ポリビニルアセタールジエチルアミノアセテート、ポリビニルピロリドン、ゼラチン、中鎖脂肪酸トリグリセライド、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油６０、白糖、カルボキシメチルセルロース、コーンスターチ、無機塩類等を担体として挙げることができる。これら製剤における有効成分量は指示された範囲の適当な容量が得られるようにするものである。

注射のための無菌組成物は注射用蒸留水のようなベヒクルを用いて通常の製剤実施に従って処方することができる。

[0181] 注射用の水溶液としては、例えば生理食塩水やその他の補助薬を含む等張液、例えばＤ－ソルビトール、Ｄ－マンノース、Ｄ－マンニトール、塩化ナトリウムが挙げられ、適当な溶解補助剤、例えばアルコール、具体的にはエタノール、ポリアルコール、例えばプロピレングリコール、ポリエチレングリコール、非イオン性界面活性剤、例えばポリソルベート８０（登録商標）、ＨＣＯ－５０と併用してもよい。

[0182] 油性液としてはゴマ油、大豆油があげられ、溶解補助剤として安息香酸ベンジル、ベンジルアルコールと併用してもよい。また、緩衝剤、例えばリン酸塩緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液、無痛化剤、例えば、塩酸プロカイン、安定剤、例えばベンジルアルコール、フェノール、酸化防止剤と配合してもよい。調製された注射液は通常、適当なアンプルに充填させる。

[0183] 例えば、固形製剤を製造するには、本発明の式（１）で表される化合物、もしくはその塩、またはそれらの溶媒和物に、賦形剤、さらに必要に応じて結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味矯臭剤等の医薬製剤分野で通常用い

られる薬学的に許容される添加剤を適宜組み合わせて加えた後、常法により錠剤、散剤、細粒剤、顆粒剤、被覆錠剤、カプセル剤、ドライシロップ剤、トローチ剤、坐剤等とする。

[0184] このような固形製剤に用いられる薬学的に許容される添加剤は、例えば、大豆油、牛脂、合成グリセライド等の動植物油；流動パラフィン、スクワラン、固形パラフィン等の炭化水素；ミリスチン酸オクチルドデシル、ミリスチン酸イソプロピル等のエステル油；セトステアリルアルコール、ベヘニルアルコール等の高級アルコール；シリコン樹脂；シリコン油；ポリオキシエチレン脂肪酸エステル、ソルビタン脂肪酸エステル、グリセリン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレン硬化ヒマシ油、ポリオキシエチレンポリオキシプロピレンブロックコポリマー等の界面活性剤；ヒドロキシエチルセルロース、ポリアクリル酸、カルボキシビニルポリマー、ポリエチレングリコール、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース等の水溶性高分子；エタノール、イソプロパノール等の低級アルコール；グリセリン、プロピレングリコール、ジプロピレングリコール、ソルビトール等の多価アルコール；乳糖、乳糖水和物、果糖、ショ糖等の糖；無水ケイ酸、ケイ酸アルミニウムマグネシウム、ケイ酸アルミニウム等の無機粉体、精製水等が挙げられる。

[0185] 賦形剤としては、例えば糖類（例えば乳糖、乳糖水和物、果糖、ショ糖等）、糖アルコール（例えば、マンニトール等）、デンプン（トウモロコシデンプン、馬鈴薯デンプン、コムギデンプン、コメデンプン、部分アルファー化デンプン、アルファー化デンプン等）、セルロース（例えば、結晶セルロース）、無機塩（例えば、ケイ酸カルシウム、無水リン酸水素カルシウム、沈降炭酸カルシウム等）等が挙げられる。

[0186] 結合剤としては、例えばポリビニルアルコール、ポリビニルエーテル、メチルセルロース、エチルセルロース、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、シェラック、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリビニルピロリドン、ポリプロピレングリコール・ポリオキ

シエチレン・ブロックポリマー等が挙げられる。

[0187] 崩壊剤としては、例えばクロスカルメロースナトリウム、カルメロースナトリウム、ヒドロキシプロピルセルロース、カルメロース、カルメロースカルシウム、メチルセルロース、結晶セルロース、ラウリル硫酸ナトリウム、ポビドン、またはポリソルベート等が挙げられる。

[0188] 滑沢剤としては、例えばステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、タルク、ショ糖脂肪酸エステル及びフマル酸ステアリルナトリウム、硬化油等が挙げられる。

[0189] 着色剤としては医薬品に添加することが許可されているものが、矯味矯臭剤としては、ココア末、ハッカ脳、芳香散、ハッカ油、竜脳、桂皮末等が用いられる。

[0190] これらの錠剤・顆粒剤には糖衣、その他必要により適宜コーティングすることはもちろん差支えない。また、シロップ剤や注射用製剤等の液剤を製造する際には、本発明にかかる化合物またはその薬理学的に許容される塩にｐＨ調整剤、溶解剤、等張化剤等と、必要に応じて溶解補助剤、安定化剤等を加えて、常法により製剤化する。

[0191] ＜ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者、及び、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがんの治療又は予防＞

ＭＹＴ１阻害剤は、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、ＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者、又はＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがんの治療又は予防を目的として、単独で、又は化学療法剤との併用で使用することができる。

[0192] 「併用」とは、二以上の成分を組み合わせて用いることを意味する。例えば、ＭＹＴ１阻害剤（以下、「第一成分」ということもある。）及び化学療法剤（以下、「第二成分」ということもある。）の併用とは、「第一成分及

び第二成分を含む単一の製剤として投与する態様」（すなわち、第一成分と第二成分とが配合剤として併用される態様）と、「第一成分及び第二成分がそれぞれ別個の製剤として同時に又は別々に投与される態様」とを含む。後者の態様においては、第一成分を含有する製剤を先に投与してもよいし、第二成分を含有する製剤を先に投与してもよい。後者の態様は、「第一成分及び第二成分を別々に製剤化して、同一投与経路で同時に投与する態様」、「第一成分及び第二成分を別々に製剤化して、同一投与経路で時間差をつけて別々に投与する態様」、「第一成分及び第二成分を別々に製剤化して、異なる投与経路（同一患者の異なる部位から投与する）で同時に投与する態様」及び「第一成分及び第二成分を別々に製剤化して、異なる投与経路で時間差をつけて別々に投与する態様」のいずれかとしてよい。「第一成分及び第二成分を別々に製剤化して、同一投与経路で同時に投与する態様」の場合、投与直前に両製剤を混合してもよい。「別々に」とは、ある製剤を他の製剤の投与前又は投与後に投与することを意味する。

[0193] 言い換えれば、「併用」とは、一方の成分が患者の体内に存在している状態で他の成分を患者の体内に存在させる使用方法ともいえる。すなわち、患者の体内、例えば血中において第一成分及び第二成分が同時に存在するように投与される態様が好ましく、患者に対して、ある製剤を同時に投与するか、ある製剤を投与してから４８時間以内に他の製剤を投与する態様が好ましい。

[0194] 本発明における「がんの治療」は、個体のがん細胞数が減少すること、がん細胞の増殖が抑制されること、腫瘍体積が減少すること、腫瘍重量が減少すること、がん細胞の転移を抑制すること、又はがんに起因する様々な症状が改善されること、およびこれらの組み合わせを意味する。また、本発明における「がんの予防」は、新たながん細胞が発生することを防止すること、減少したがん細胞が再度増殖することによるがん細胞数の増加を防止すること、増殖が抑制されたがん細胞の再増殖を防止すること、減少した腫瘍の体積又は重量が再度増大することを防止すること、およびこれらの組み合わせ

を意味する。

[0195] 〔がんの治療又は予防に関する第一実施形態〕

本発明の一実施形態は、化学療法剤と組み合わせて、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがんを治療又は予防するための、ＭＹＴ１阻害剤を有効成分として含む医薬組成物である。

本発明の一実施形態は、化学療法剤と組み合わせて、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがんを治療又は予防するための、ＭＹＴ１阻害剤を有効成分として含む医薬組成物である。

[0196] ＲＢ１（網膜芽細胞腫遺伝子、Ｒｂ又はＲＢとも呼ばれる。）は、代表的な細胞周期の制御因子ＲＢ１タンパク質をコードする遺伝子であり、Ｇ１／Ｓチェックポイントに関与する。ＲＢ１タンパク質（ＲＢ１又はｐＲｂとも呼ばれる。）は、細胞周期のＧ１期からＳ期への移行に関与する遺伝子の発現誘導を担う転写因子Ｅ２Ｆと複合体を形成することで、Ｅ２Ｆの働きを抑制する。Ｅ２Ｆの働きが抑制されると、Ｇ１期からＳ期への移行が阻害される。

[0197] 細胞周期では、一般的に、細胞増殖刺激によりサイクリンＤが合成され、ＣＤＫ４と結合し複合体を形成する。複合体はＣＡＫによりリン酸化（活性化）され、ＲＢタンパク質をリン酸化する。ＲＢタンパク質がリン酸化されると、ＲＢタンパクに結合している転写因子Ｅ２Ｆが遊離し、Ｓ期進行又はＤＮＡ複製に必要な遺伝子群の発現が誘導される。誘導される遺伝子の中にサイクリンＥが含まれ、サイクリンＥはＣＤＫ２と複合体を形成して、さらにＲＢ１のリン酸化を進めることでＲＢ１タンパク質のさらなる不活性化が進む。ＲＢ１遺伝子に変異（特に、ＲＢ１タンパク質の機能を低下させる変異）があるか、又はＲＢ１遺伝子又はタンパク質の発現量が低下していると、細胞周期が進行する。

[0198] 本明細書において、「ＲＢ１遺伝子変異の陽性」とは、対象のＲＢ１遺伝

子に対応する塩基配列を分析した場合に、その塩基配列が野生型のＲＢ１遺伝子の塩基配列に対して、何らかの変異（例えば、野生型のＲＢ１タンパク質に対して少なくとも１つのアミノ酸残基の挿入、置換、欠失及び／又は付加をもたらす変異）が発見されること、又はＲＢ１遺伝子の塩基配列に対する変異が転写産物における塩基の変化や翻訳産物におけるアミノ酸の変化に反映される場合には、これら転写産物や翻訳産物において当該変化が検出されることを意味する。特定の実施形態では、ＲＢ１遺伝子変異の陽性は、がん患者由来の生物学的試料（例えば、がん細胞）において検出されたものである。本明細書において「変異を検出する」とは、原則として、ゲノムＤＮＡ上の変異を検出することを意味するが、当該ゲノムＤＮＡ上の変異が転写産物における塩基の変化や翻訳産物におけるアミノ酸の変化に反映される場合には、これら転写産物や翻訳産物における当該変化を検出すること（すなわち、間接的な検出）をも含む意味である。本明細書の方法の好ましい態様は、がん細胞のＲＢ１の遺伝子領域の塩基配列を直接決定することにより、変異を検出する方法である。ＲＢ１遺伝子変異の陽性を検出する方法としては、特に制限はないが、例えば、ＮＧＳ（次世代シークエンサー）によって確認及び判定できる。

[0199] 本発明において「ＲＢ１遺伝子領域」とは、ＲＢ１の遺伝子を含むゲノムＤＮＡ上の一定領域を意味する。当該領域には、それぞれ独立に、翻訳領域以外に非翻訳領域として各遺伝子の発現制御領域（例えば、プロモーター領域、エンハンサー領域）や各遺伝子の３’末端非翻訳領域等も含まれる。この方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ試料を調製する。ＤＮＡ試料としては、ゲノムＤＮＡ試料、及びＲＮＡからの逆転写によって調製されるｃＤＮＡ試料が挙げられる。

[0200] 生物学的試料からゲノムＤＮＡ又はＲＮＡを抽出する方法としては特に制限はなく、公知の方法を適宜選択して用いることができ、例えば、ゲノムＤＮＡを抽出する方法としては、ＳＤＳフェノール法（尿素を含む溶液又はエタノール中に保存した組織を、タンパク質分解酵素（ｐｒｏｔｅｉｎａｓｅ

Ｋ）、界面活性剤（ＳＤＳ）、及びフェノールで該組織のタンパク質を変性させ、エタノールで該組織からＤＮＡを沈殿させ抽出する方法）、Ｃｌｅａｎ　Ｃｏｌｕｍｎｓ（登録商標、ＮｅｘＴｅｃ社製）、ＡｑｕａＰｕｒｅ（登録商標、Ｂｉｏ－Ｒａｄ社製）、ＺＲ　Ｐｌａｎｔ／Ｓｅｅｄ　ＤＮＡ　Ｋｉｔ（Ｚｙｍｏ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ社製）、ＡｑｕａＧｅｎｏｍｉｃＳｏｌｕｔｉｏｎ（登録商標、Ｍｏ　Ｂｉ　Ｔｅｃ社製）、ｐｒｅｐＧＥＭ（登録商標、ＺｙＧＥＭ社製）、ＢｕｃｃａｌＱｕｉｃｋ（登録商標、ＴｒｉｍＧｅｎ社製）を用いるＤＮＡ抽出方法が挙げられる。

[0201] また、生物学的試料からＲＮＡを抽出する方法及び抽出したＲＮＡからｃＤＮＡを調製する方法としては、特に制限はなく、公知の方法を適宜選択して用いることができ、例えば、フェノールとカオトロピック塩とを用いた抽出方法（より具体的には、トリゾール（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）、アイソジェン（和光純薬社製）等の市販キットを用いた抽出方法）や、その他市販キット（ＲＮＡＰｒｅｐトータルＲＮＡ抽出キット（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ社製）、ＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉ（ＱＩＡＧＥＮ社製）、ＲＮＡ　Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ社製）等）を用いた方法が挙げられる。さらに、抽出したＲＮＡからのｃＤＮＡの調製に用いる逆転写酵素としては、特に制限されることなく、例えば、ＲＡＶ（Ｒｏｕｓ　ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｖｉｒｕｓ）やＡＭＶ（Ａｖｉａｎ　ｍｙｅｌｏｂｌａｓｔｏｓｉｓ　ｖｉｒｕｓ）等のレトロウィルス由来の逆転写酵素や、ＭＭＬＶ（Ｍｏｌｏｎｅｙ　ｍｕｒｉｎｅ　ｌｅｕｋｅｍｉａ　ｖｉｒｕｓ）等のマウスのレトロウィルス由来の逆転写酵素が挙げられる。

[0202] この態様においては、次いで、ＲＢ１の遺伝子領域を含むＤＮＡを単離し、単離したＤＮＡの塩基配列を決定する。該ＤＮＡの単離は、例えば、ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部を挟み込むように設計された一対のオリゴヌクレオチドプライマーを用いて、ゲノムＤＮＡ、或いはＲＮＡを鋳型としたＰＣＲ等によって行うことができる。単離したＤＮＡの塩基配列の決定は、

マキサムギルバート法やサンガー法等当業者に公知の方法で行うことができ、遺伝子の塩基配列を高速かつ網羅的に読み出せる解析が可能な次世代シーケンサー等も用いることができる。

[0203] 決定したＤＮＡ若しくはｃＤＮＡの塩基配列を対照（例えば、生物学的試料が、がん患者由来の試料である場合には、同一患者の非がん組織由来のＤＮＡ、又はｃＤＮＡの塩基配列若しくは公知のデータベース）と比較することにより、生物学的試料のがん細胞におけるＲＢ１の遺伝子領域の変異の有無を判別することができる。

[0204] ＲＢ１の遺伝子領域の変異を検出するための方法は、ＤＮＡやｃＤＮＡの塩基配列を直接決定する方法以外に、変異の検出が可能な種々の方法によって行うことができる。

[0205] 例えば、本発明における変異の検出は、以下のような方法によっても行うことができる。先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、ＲＢ１の遺伝子領域の変異部位を含む塩基配列に相補的な塩基配列を有し、レポーター蛍光色素及びクエンチャー蛍光色素が標識されたオリゴヌクレオチドプローブを調製する。そして、前記ＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料に、前記オリゴヌクレオチドプローブをハイブリダイズさせ、さらに前記オリゴヌクレオチドプローブがハイブリダイズした前記ＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を鋳型として、ＲＢ１の遺伝子領域の前記変異部位を含む塩基配列を増幅する。そして、前記増幅に伴うオリゴヌクレオチドプローブの分解により、前記レポーター蛍光色素が発する蛍光を検出し、次いで、検出した前記蛍光を対照と比較する。このような方法としては、ダブルダイプローブ法、いわゆるＴａｑＭａｎ（登録商標）プローブ法が挙げられる。

[0206] さらに別の方法においては、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、ＤＮＡ二重鎖間に挿入されると蛍光を発するインターカレーターを含む反応系において、前記ＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を鋳型として、ＲＢ１の遺伝子領域の変異部位を含む塩基配列を増幅する。そして、前記反応系の温度を変化させ、前記インターカレーターが発する蛍光の

強度の変動を検出し、検出した前記温度の変化に伴う前記蛍光の強度の変動を対照と比較する。このような方法としては、ＨＲＭ（ｈｉｇｈ　ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎ　ｍｅｌｔｉｎｇ、高分解融解曲線解析）法が挙げられる。

[0207] さらに別の方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部を含むＤＮＡを増幅する。さらに、増幅したＤＮＡを制限酵素により切断する。次いで、ＤＮＡ断片をその大きさに応じて分離する。次いで、検出されたＤＮＡ断片の大きさを、対照と比較する。このような方法としては、例えば、制限酵素断片長変異（Ｒｅｓｔｒｉｃｔｉｏｎ　Ｆｒａｇｍｅｎｔ　Ｌｅｎｇｔｈ　Ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ／ＲＦＬＰ）を利用した方法やＰＣＲ－ＲＦＬＰ法等が挙げられる。

[0208] さらに別の方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部を含むＤＮＡを増幅する。さらに、増幅したＤＮＡを一本鎖ＤＮＡに解離させる。次いで、解離させた一本鎖ＤＮＡを非変性ゲル上で分離する。分離した一本鎖ＤＮＡのゲル上での移動度を対照と比較する。このような方法としては、例えばＰＣＲ－ＳＳＣＰ（ｓｉｎｇｌｅ－ｓｔｒａｎｄ　ｃｏｎｆｏｒｍａｔｉｏｎ　ｐｏｌｙｍｏｒｐｈｉｓｍ、一本鎖高次構造変異）法が挙げられる。

[0209] さらに別の方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部を含むＤＮＡを増幅する。さらに、増幅したＤＮＡを、ＤＮＡ変性剤の濃度が次第に高まるゲル上で分離する。次いで、分離したＤＮＡのゲル上での移動度を対照と比較する。このような方法としては、例えば、変性剤濃度勾配ゲル電気泳動（ｄｅｎａｔｕｒａｎｔ　ｇｒａｄｉｅｎｔ　ｇｅｌ　ｅｌｅｃｔｒｏｐｈｏｒｅｓｉｓ：ＤＧＧＥ）法が挙げられる。

[0210] さらに別の方法としては、生物学的試料から調製したＲＢ１の遺伝子領域の変異部位を含むＤＮＡ、及び、該ＤＮＡにハイブリダイズするオリゴヌク

レオチドプローブが固定された基板、を用いる方法がある。このような方法としては、例えば、ＤＮＡアレイ法等が挙げられる。

[0211] さらに別の方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。また、「ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部の塩基の１塩基３’側の塩基及びその３’側の塩基配列に相補的な塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマー」を調製する。次いで、該ＤＮＡを鋳型とし、該プライマーを用いて、ｄｄＮＴＰプライマー伸長反応を行う。次いで、プライマー伸長反応産物を質量分析機にかけ、質量測定を行う。次いで、質量測定の結果から遺伝子型を決定する。次いで、決定した遺伝子型を対照と比較する。このような方法としては、例えば、ＭＡＬＤＩ－ＴＯＦ／ＭＳ法が挙げられる。

[0212] さらに別の方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、５’－「ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部の塩基及びその５’側の塩基配列と相補的な塩基配列」－「ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部の１塩基３’側の塩基及びその３’側の塩基配列とハイブリダイズしない塩基配列」－３’（フラップ）からなるオリゴヌクレオチドプローブを調製する。また、「ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部の塩基及びその３’側の塩基配列と相補的な塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプローブ」を調製する。次いで、調製したＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料に、上記２種類のオリゴヌクレオチドプローブをハイブリダイズさせる。次いで、ハイブリダイズしたＤＮＡを一本鎖ＤＮＡ切断酵素で切断し、フラップを遊離させる。一本鎖ＤＮＡ切断酵素としては、特に制限はなく、例えばｃｌｅａｖａｓｅが挙げられる。本方法においては、次いで、フラップと相補的な配列を有するオリゴヌクレオチドプローブであって、レポーター蛍光及びクエンチャー蛍光が標識されたオリゴヌクレオチドプローブをフラップにハイブリダイズさせる。次いで、発生する蛍光の強度を測定する。次いで、測定した蛍光の強度を対照と比較する。このような方法としては、例えば、Ｉｎｖａｄｅｒ法が挙げられる。

[0213] さらに別の方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部を含むＤＮＡを増幅する。そして、増幅したＤＮＡを一本鎖に解離させ、解離させた一本鎖ＤＮＡのうち、片鎖のみを分離する。次いで、ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部の塩基の近傍より１塩基ずつ伸長反応を行い、その際に生成されるピロリン酸を酵素的に発光させ、発光の強度を測定する。そして、測定した蛍光の強度を対照と比較する。このような方法としては、例えば、Ｐｙｒｏｓｅｑｕｅｎｃｉｎｇ法が挙げられる。

[0214] さらに別の方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部を含むＤＮＡを増幅する。次いで、「ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部の塩基の１塩基３’側の塩基及びその３’側の塩基配列に相補的な塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマー」を調製する。次いで、蛍光ラベルしたヌクレオチド存在下で、増幅したＤＮＡを鋳型とし、調製したプライマーを用いて一塩基伸長反応を行う。そして、蛍光の偏光度を測定する。次いで、測定した蛍光の偏光度を対照と比較する。このような方法としては、例えば、ＡｃｙｃｌｏＰｒｉｍｅ法が挙げられる。

[0215] さらに別の方法においては、先ず、生物学的試料からＤＮＡ若しくはｃＤＮＡ試料を調製する。次いで、ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部を含むＤＮＡを増幅する。次いで、「ＲＢ１の遺伝子領域の全て又は一部の塩基の１塩基３’側の塩基及びその３’側の塩基配列に相補的な塩基配列を有するオリゴヌクレオチドプライマー」を調製する。次いで、蛍光ラベルしたヌクレオチド存在下で、増幅したＤＮＡを鋳型とし、調製したプライマーを用いて、一塩基伸長反応を行う。次いで、一塩基伸長反応に使われた塩基種を判定する。次いで、判定された塩基種を対照と比較する。このような方法として、例えば、ＳＮｕＰＥ法が挙げられる。

[0216] なお、変異がＲＢ１タンパク質におけるアミノ酸の変化を伴うものであれば、生物学的試料から調製される試料はタンパク質であってもよい。このよ

うな場合、変異を検出するには、上記変異によりアミノ酸の変化が生じた部位に特異的に結合する分子（例えば、抗体）を用いる方法、ペプチドマスフィンガープリンティング法（ＰＭＦ）、プロテインシーケンサー（エドマン分解法）等を利用することができる。

[0217] 本明細書において、「ＲＢ１遺伝子又はタンパク質の発現低下」とは、対象のＲＢ１遺伝子又はタンパク質を分析した場合に、ＲＢ１遺伝子又はタンパク質が対照（例えば、健常者や同一患者の非がん組織における発現量）との比較において、それよりも発現量が低いことを意味する。特定の実施形態では、ＲＢ１遺伝子又はタンパク質の発現量の低下は、がん患者由来の生物学的試料（例えば、がん細胞）において検出されたものである。

[0218] ＲＢ１遺伝子の発現低下の検出法としては、特に制限はないが、例えば、ＲＢ１の発現量を転写レベル又は翻訳レベルで検出し、前記対照と比較する方法が挙げられる。ＲＢ１遺伝子の発現量を転写レベルで検出する方法においては、先ず、生物学的試料からＲＮＡ又はｃＤＮＡを調製する。生物学的試料からＲＮＡを抽出する方法及び抽出したＲＮＡからｃＤＮＡを調製する方法としては、特に制限はなく、公知の方法を適宜選択して用いることができ、例えば、フェノールとカオトロピック塩とを用いた抽出方法（より具体的には、トリゾール（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）、アイソジェン（和光純薬社製）等の市販キットを用いた抽出方法）や、その他市販キット（ＲＮＡＰｒｅｐトータルＲＮＡ抽出キット（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ社製）、ＲＮｅａｓｙ　Ｍｉｎｉ（ＱＩＡＧＥＮ社製）、ＲＮＡ　Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ　Ｋｉｔ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ社製）等）を用いた方法が挙げられる。さらに、抽出したＲＮＡからのｃＤＮＡの調製に用いる逆転写酵素としては、特に制限されることなく、例えば、ＲＡＶ（Ｒｏｕｓ　ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ　ｖｉｒｕｓ）やＡＭＶ（Ａｖｉａｎ　ｍｙｅｌｏｂｌａｓｔｏｓｉｓ　ｖｉｒｕｓ）等のレトロウィルス由来の逆転写酵素や、ＭＭＬＶ（Ｍｏｌｏｎｅｙ　ｍｕｒｉｎｅ　ｌｅｕｋｅｍｉａ　ｖｉｒｕｓ）等のマウスのレトロウィルス由来の逆転写酵素が挙げられる。

[0219] 次いで、オリゴヌクレオチドプライマー又はオリゴヌクレオチドプローブをそれぞれ増幅反応又はハイブリダイゼーション反応に用い、その増幅産物又はハイブリッド産物を検出する。このような方法としては、例えば、ＲＴ－ＰＣＲ法、ノザンブロット法、ドットブロット法、ＤＮＡアレイ法、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法、ＲＮアーゼプロテクションアッセイ法、ｍＲＮＡ－ｓｅｑ等を利用できる。当業者であれば、ＲＢ１のｃＤＮＡの塩基配列を基に、各方法に適したオリゴヌクレオチドプライマーやオリゴヌクレオチドプローブを常法により設計することができる。

[0220] 遺伝子の発現低下は、プロモーターの過剰メチル化が要因の一つであることが当該技術分野で公知である。したがって、ＲＢ１の機能抑制の有無の検出においては、ＲＢ１の遺伝子プロモーターのメチル化を指標として検出することも考えられる。プロモーターのメチル化の検出には、例えば、メチル化されたシトシンをウラシルに変換する活性を有するバイサルファイト処理後の塩基配列の変化を塩基配列決定により直接的に検出する方法や、バイサルファイト処理前の塩基配列は認識できる（切断できる）がバイサルファイト処理後の塩基配列は認識できない（切断できない）制限エンドヌクレアーゼを利用して間接的に検出する方法等の公知の方法を利用することができる。

[0221] ＲＢ１タンパク質の発現低下を検出する方法としては、特に制限はないが、例えば、ＲＢ１タンパク質に特異的な抗体を用いたＩＨＣ（免疫組織化学染色）によって確認及び判定ができる。抗体を用いたタンパク質の検出法においては、先ず、生物学的試料からタンパク質試料を調製する。次いで、ＲＢ１タンパク質に特異的な抗体を用いて抗原抗体反応を用い、ＲＢ１タンパク質を検出する。ＲＢ１タンパク質に特異的な抗体が標識されている場合には、直接的にＲＢ１タンパク質を検出することができるが、標識されていない場合には、さらに、当該抗体を認識する標識された分子（例えば、二次抗体やプロテインＡ）を作用させて、当該分子の標識を利用して、間接的にＲＢ１タンパク質を検出することができる。このような方法としては、例えば

、免疫組織化学（免疫染色）法、ウェスタンブロッティング法、ＥＬＩＳＡ法、フローサイトメトリー、イメージングサイトメトリー、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降法、抗体アレイを用いた解析法等を利用することができる。この方法においては、免疫組織化学によって組織におけるがん細胞の形態や分布状態等の付加的な情報も同時に入手しうるという利点もある。

[0222] 使用する抗体の種類や由来等は特に制限はないが、好ましくはモノクローナル抗体である。十分な特異性でＲＢ１タンパク質を検出可能である限り、オリゴクローナル抗体（数種～数十種の抗体の混合物）やポリクローナル抗体を用いることもできる。また、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）$_2$、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｓｃ（Ｆｖ）$_2$、ｄｓＦｖ、及びダイアボディー等の、抗体の機能的断片やその多量体（例えば、ダイマー、トリマー、テトラマー、ポリマー）を用いることもできる。抗ＲＢ１タンパク質抗体としては、市販品であってもよい。

[0223] ＲＢ１タンパク質の検出は、質量分析法（ＭＳ）を使用して行うこともできる。特に液体クロマトグラフィーと連結した質量分析計（ＬＣ／ＭＳ）による解析は鋭敏であるため有利である。質量分析法による検出は、例えば、前記タンパク質試料に対して、当該タンパク質を標識し、標識したタンパク質を分画し、分画したタンパク質を質量分析に供し、質量分析値からＲＢ１タンパク質を同定することにより、行うことができる。標識としては、当技術分野で公知の同位体標識試薬を用いることができ、適当な標識試薬を市販品として入手することができる。また分画も当技術分野で公知の方法により行うことができ、例えば市販のイオン交換カラム等を用いて行うことができる。

[0224] 本明細書において、ＣＣＮＥ１遺伝子のコピー数の増幅は、がん患者由来の生物学的試料を用いたＣＣＮＥ１遺伝子のコピー数の評価（例えば、次世代シークエンサー、デジタルＰＣＲ、アレイＣＧＨ法又はＦＩＳＨ法）により、診断又は予後アッセイの際に判定されることができる。

[0225] 本明細書において、「患者」は、マウス、ラット、モルモット、サル、イ

ヌ、ヒツジ、ウマ、又はヒトであってもよい。本発明において「がん患者」とは、がんに罹患している者のみならず、がんに罹患していると疑いのある者であってもよい。特定の実施形態では、治療又は予防する対象は、対照と比べて、ＣＣＮＥ１遺伝子の増加が検出されてないがん患者である。また、特定の実施形態では、治療又は予防する対象は、ＯＶＣＡＲ３が移植されたマウスではない。医薬組成物は、ヒトに好適に使用できる。

[0226] 本明細書において、「がん患者由来の生物学的試料」とは、ＲＢ１遺伝子変異の有無又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下の有無を検出しうる生物学的試料であれば、特に制限はないが、好ましくはがん生検検体、血液、尿、体腔液、腫瘍細胞由来循環ＤＮＡ（ｃｉｒｃｕｌａｔｉｎｇ ｔｕｍｏｒ ＤＮＡ：ｃｔＤＮＡ）等の検体である。また、前記検体から得られるタンパク質抽出物や核酸抽出物（ｍＲＮＡ抽出物、ｍＲＮＡ抽出物から調製されたｃＤＮＡ調製物やｃＲＮＡ調製物等）であってもよい。本明細書において、「生物学的試料」には、がん患者由来の試料及びがん細胞培養物由来の試料が含まれる。

[0227] ＲＢ１遺伝子変異は、野生型のＲＢ１タンパク質に対して、少なくとも１つのアミノ酸残基が挿入されたり、欠失したり、付加されたり、又は既存のアミノ酸残基の置換をもたらす変異を含み得る。また、ＲＢ１遺伝子変異は、ナンセンス変異、フレームシフト変異、スプライス部位変異、ヘテロ接合欠失、又はホモ接合欠失であり得る。ＲＢ１遺伝子変異が、ＲＢ１の機能を低下させる変異であることが好ましい。「ＲＢ１の機能を低下させる変異」は、例えば、インターネット＜ＵＲＬ：ｈｔｔｐｓ：／／ｗｗｗ．ｏｎｃｏｋｂ．ｏｒｇ／ｇｅｎｅ／ＲＢ１＞［２０２３年２月２０日検索］により確認できる。

[0228] ヒトの野生型ＲＢ１遺伝子の典型的なＤＮＡ（ｃＤＮＡ）の塩基配列を配列番号１（ＮＣＢＩ参照番号：ＮＭ＿０００３２１．３）に、ヒトの野生型ＲＢ１タンパク質の典型的なアミノ酸配列を配列番号２（ＮＣＢＩ参照番号：ＮＰ＿０００３１２．２）に示す。ヒトのＲＢ１遺伝子である場合、ＲＢ

１遺伝子変異とは、塩基配列がＮＣＢＩ参照番号ＮＣ＿１３．１１の４８，３０３，７５１番から４８，４８１，８９０番までに記載されているヒトのＲＢ１のゲノム配列とは異なる塩基配列であること、塩基配列がＮＣＢＩ参照番号ＮＧ＿９００９．１の４９２１番から５１６１番に記載されているヒトのＲＢ１の塩基配列とは異なる塩基配列であること、又は、配列番号２として記載されているヒトのＲＢ１タンパク質のアミノ酸配列とは異なるアミノ酸配列をもたらす変異を含み、以下の（１）～（５）のうちの少なくとも１つをもたらす変異であり得る。なお、変異を生じていないＲＢ１であっても、多型等によって、配列には個体差が生じうる。

（１）配列番号２のアミノ酸配列の８２位セリン残基（Ｓ）に対応するコドンが終止コドンに置換している、

（２）配列番号２のアミノ酸配列の４６７位アルギニン残基（Ｒ）に対応するコドンが終止コドンに置換している、

（３）配列番号２のアミノ酸配列の１８２位のアミノ酸残基に対応するコドンにおいて、少なくとも１つの塩基が挿入又は欠失し、イソロイシン残基（Ｉ）から始まる新たなリーディングフレームが形成され、そこから３番目のリーディングフレームが終止コドンである、

（４）配列番号２のアミノ酸配列の８３７位グルタミン酸残基（Ｅ）がリシン残基（Ｋ）に置換し、かつＲＢ１遺伝子の一部がホモ接合欠失している、

（５）配列番号２のアミノ酸配列の４４９位グリシン残基（Ｇ）がグルタミン酸残基（Ｅ）に置換し、かつＲＢ１遺伝子の一部がホモ接合欠失している。

[0229] 本明細書において、ＲＢ１遺伝子又はタンパク質の発現低下は、ＲＢ１遺伝子のメチル化又はマイクロＲＮＡを介した遺伝子発現低下によるものを含む。

[0230] 本発明の医薬組成物は、がんを治療又は予防するために用いることができ、特にＲＢ１遺伝子変異の陽性、ＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者、又はＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子

若しくはタンパク質の発現低下を生じているがん患者のがんを治療又は予防するのに適している。本発明の医薬組成物は、単独で、又は化学療法剤との併用で使用することができる。

[0231] 特定の実施形態では、がんは、肺がんである。本発明の医薬組成物は、がんの治療又は予防、とりわけ、肺がんの治療又は予防により適している。

[0232] ある態様において、本発明の式（１）～（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物は、ＭＹＴ１阻害剤として用いることができる。

[0233] 本発明の式（１）～（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物（第一成分）を有効成分として含む医薬組成物（以下、「本発明の医薬組成物」ともいう）は、化学療法剤（第二成分）と併用されてもよい。ある実施形態では、本発明の医薬組成物は、化学療法剤と同時又は別々に投与される。別の実施形態では、本発明の医薬組成物は、化学療法剤との配合剤として投与される。

[0234] 化学療法剤とは、抗がん活性（抗腫瘍活性ともいう。）を有する物質である。化学療法剤は、例えば、代謝拮抗薬であり得る。

[0235] 代謝拮抗薬は、代謝物質（例えば、葉酸）と類似の化学構造を有し、生物の代謝機構を拮抗又は阻害する物質である。代謝拮抗薬としては、例えば、葉酸代謝拮抗薬が挙げられる。

[0236] 葉酸代謝拮抗薬は、葉酸を核酸合成に必須な活性型葉酸に還元する酵素の働きを抑制又は阻害することにより、ＤＮＡ生合成を阻害する物質である。葉酸代謝拮抗薬としては、例えば、メトトレキサート、ペメトレキセドが挙げられる。より好ましい葉酸代謝拮抗薬は、ペメトレキセドである。

[0237] 本実施形態において、ＭＹＴ１阻害剤及び化学療法剤の好ましい組み合わせは、ＭＹＴ１阻害剤が本発明の式（１）～（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物であり、化学療法剤がペメトレキセドである。

[0238] 本発明の式（１）～（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれら

の溶媒和物の投与量は、投与される対象の体重１ｋｇ当たり、１日０．００１～５０ｍｇ（０．００１～５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ）が好ましく、０．００１～２０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙがより好ましく、０．００２～１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが更に好ましい。本発明の式（１）～（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の投与量がこれらの範囲にあると、がんの治療又は予防効果がより高まる。本発明の式（１）～（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物の投与回数は、例えば、１週間に１回以上とすることができ、１週間に２回とすることができ、１日１回とすることができ、１日２回とすることができる。

[0239] 化学療法剤の投与量は、投与される対象の体重１ｋｇ当たり、１日０．００５～３００ｍｇ（０．００５～３００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ）が好ましく、０．０１～２５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙがより好ましく、０．０２～２００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが更に好ましい。化学療法剤の投与量がこれらの範囲にあると、がんの治療又は予防効果がより高まる。化学療法剤の投与回数は、例えば、１週間に１回以上とすることができ、１週間に２回とすることができ、１日１回とすることができ、１日２回とすることができる。

[0240] 本発明の式（１）～（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物（第一成分）及び化学療法剤（第二成分）の投与量は、投与される対象の体重１ｋｇ当たり、それぞれ、第一成分が０．０００１～５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．００５～３００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが好ましく、第一成分が０．００１～２０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．０１～２５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙがより好ましく、第一成分が０．００２～１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．０２～２００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが更に好ましい。第一成分及び第二成分の投与量がこれらの範囲にあると、がんの治療又は予防効果がより高まる。

[0241] 本発明において、投与方法としては、経口的、直腸的、非経口的（静脈内的、筋肉内的、皮下的、経皮吸収的）、槽内的、膣内的、腹腔内的、膀胱内的、又は局所的（注射、点滴、散剤、軟膏、ゲル又はクリーム）投与及び吸

入（口腔内又は鼻スプレー）等が挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性及び非水性の経口用溶液及び懸濁液、及び個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

[0242] 第一成分を、例えば上記の投与方法のいずれかとし、第二成分を、例えば第一成分の投与方法と同一又は異なる投与方法とすることができる。第一成分と第二成分との投与の間隔は、例えば０日～１４日の間隔、０日～１０日の間隔、又は０日～７日の間隔とすることができる。投与の間隔は、例えば、ＡＵＣ、Ｃｍａｘ、Ｔｍａｘ、消失半減期、対象の健康状態を指標に決定できる。例えば、第一成分が経口（錠剤、カプセル剤等）及び第二成分が点滴でそれぞれ投与されることができる。例えば、第一成分及び第二成分がいずれも経口（錠剤、カプセル剤等）で投与されることもできる。例えば、第一成分が点滴及び第二成分が経口（錠剤、カプセル剤等）でそれぞれ投与されることもできる。例えば、第一成分及び第二成分がいずれも点滴で投与されることもできる。このような場合、第一成分及び第二成分は、１日３回、１日２回、１日１回、１週１回、２週１回等の任意の間隔で投与されてよい。より具体的には、第一成分と第二成分とがいずれも１日１回投与されてよく、この場合、食前、食間、又は食後に投与されてよい。食前、食間、又は食後とは、朝食、昼食、夕食、夜食、又は間食のいずれかの食前、食間、又は食後であってよい。第一成分と第二成分との投与間隔が２４時間以内であれば、両者が１日１回投与されたことになりうる。必要に応じて、第一成分及び第二成分がそれぞれ、１日２回及び１日１回投与されること、１日１回及び１日１回投与されること、１日１回及び１日２回投与されること、１日１回及び２日に１回投与されること、１日１回及び３日に１回投与されること、１日１回及び７日に１回投与されること、１日３回及び７日に１回投与されること、並びに、１日２回及び７日に１回投与されることもある。必要に応じて、第二成分の投与間隔のみを増減すること、及び／又は第一成分の

投与間隔のみを増減することができる。第一成分の投与開始日に第二成分を投与開始してもよく、第一成分の投与開始日と第二成分の投与開始日とが別であってもよい。投与期間は７日間を１クールとし、総クール数は１クール以上とすることができ、２クール以上とすることもできる。また、各クールは連続して行っても、休薬期間を設けてもよい。クールの途中で休薬期間を設けてもよい。必要に応じて、クール中に第一成分のみを継続投与して第二成分を休薬することも、第一成分のみを休薬して第二成分を継続投与することもできる。第一成分及び第二成分を、同じ錠剤、カプセル剤等に含めることもできる。

[0243] 本実施形態に係る医薬組成物は、例えば、以下の「がんの治療又は予防に関する第二実施形態」として記載したＭＹＴ１阻害剤を含有する医薬組成物と組み合わせて投与することができる（併用投与）。

[0244] 本実施形態の一側面は、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがん治療又は予防において化学療法剤と組み合わせて使用するためのＭＹＴ１阻害剤である。

本実施形態の一側面は、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがん治療又は予防において化学療法剤と組み合わせて使用するためのＭＹＴ１阻害剤である。

[0245] 本実施形態の他の側面は、化学療法剤と組み合わせて投与される、ＲＢ１遺伝子変異の陽性又はＲＢ１遺伝子又はタンパク質の発現低下が検出された患者のがん治療又は予防用医薬の製造のための、ＭＹＴ１阻害剤の使用である。

本実施形態の他の側面は、化学療法剤と組み合わせて投与される、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が生じているがん患者のがん治療又は予防用医薬の製造のための、ＭＹＴ１阻害剤の使用である。

[0246] 〔がんの治療又は予防に関する第二実施形態〕

本発明のがんの治療又は予防に関する第二実施形態は、ＭＹＴ１阻害剤と

組み合わせて、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがんを治療又は予防するための、化学療法剤を有効成分として含む医薬組成物である。

[0247] 本明細書における各用語（例えば、ＭＹＴ１阻害剤、化学療法剤、ＲＢ１遺伝子変異、投与方法、がんの種類等）は、「がんの治療又は予防に関する第一実施形態」における定義を参照できる。本明細書において、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがんは、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が生じている患者のがんであってよい。本実施形態に係る医薬組成物は、例えば、「がんの治療又は予防に関する第一実施形態」として記載したＭＹＴ１阻害剤を含有する医薬組成物と組み合わせて投与することができる（併用投与）。

[0248] 特定の実施形態において、医薬組成物は、有効成分として化学療法剤（第二成分）を含む。化学療法剤を有効成分として含む医薬組成物は、ＭＹＴ１阻害剤（第一成分）と併用される。ある実施形態では、化学療法剤を含む医薬組成物は、ＭＹＴ１阻害剤と同時又は別々に投与される。別の実施形態では、化学療法剤を含む医薬組成物は、ＭＹＴ１阻害剤との配合剤として投与される。

[0249] 本実施形態において、ＭＹＴ１阻害剤及び化学療法剤の好ましい組み合わせは、ＭＹＴ１阻害剤が本発明の式（１）～（３）で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物であり、化学療法剤がペメトレキセドである。

[0250] ＭＹＴ１阻害剤（第一成分）及び化学療法剤（第二成分）の投与量は、投与される対象の体重１ｋｇ当たり、それぞれ、第一成分が０．０００１～５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．００５～３００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが好ましく、第一成分が０．００１～２０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．０１～２５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙがより好ましく、第一成分が０．００２～１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．０２～２００ｍｇ／ｋ

ｇ／ｄａｙが更に好ましい。第一成分及び第二成分の投与量がこれらの範囲にあると、がんの治療又は予防効果がより高まる。

[0251] 本実施形態の一側面は、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがん治療又は予防においてＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて使用するための化学療法剤でもある。

[0252] 本実施形態の他の側面は、ＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて投与される、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがん治療又は予防用医薬の製造のための、化学療法剤の使用である。

[0253] 〔がんの治療又は予防に関する第三実施形態〕

本発明のがんの治療又は予防に関する第三実施形態は、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがんを治療又は予防する方法であって、化学療法剤とＭＹＴ１阻害剤を組み合わせて当該がん患者に投与することを含む、方法である。本実施形態の一側面は、がんを治療または予防する方法であって、がん患者由来の生物学的試料において、がん患者のＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下を検出するか、又は第三者に検出させることと、化学療法剤と、ＭＹＴ１阻害剤を組み合わせて当該がん患者に投与することを含む、方法である。

[0254] ＭＹＴ１阻害剤（第一成分）及び化学療法剤（第二成分）の投与量は、投与される対象の体重１ｋｇ当たり、それぞれ、第一成分が０．０００１～５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．００５～３００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが好ましく、第一成分が０．００１～２０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．０１～２５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙがより好ましく、第一成分が０．００２～１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．０２～２００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが更に好ましい。第一成分及び第二成分の投与量がこれらの範囲にあると、がんの治療又は予防効果がより高まる。

[0255] 化学療法剤とＭＹＴ１阻害剤を組み合わせて投与するにあたり、ＭＹＴ１

阻害剤と化学療法剤の両方を同時に投与してもよく、一定の投与間隔を設けて別々に投与してもよい。また、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の各投与経路は、同一であってもよく、異なっていてもよい。また、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤を含有する配合剤の形態として投与してもよい。すなわち、医薬組成物は、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の両方を含有してもよい。

[0256]〔がんの治療又は予防に関する第四実施形態〕

本発明のがんの治療又は予防に関する第四実施形態は、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された対象において、がん細胞の増殖を抑制する方法であって、ＭＹＴ１阻害剤及び化学療法剤を前記がん細胞と接触させることを含む、方法である。本実施形態の一側面は、がん細胞の増殖を抑制する方法であって、がん患者由来の生物学的試料において、がん患者のＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下を検出するか、又は第三者に検出させることと、ＭＹＴ１阻害剤および化学療法剤を前記がん細胞と接触させることを含む、方法である。

[0257] 本実施形態に係る方法は、ｉｎ ｖｉｖｏ、ｉｎ ｖｉｔｒｏ、ｅｘ ｖｉｖｏのいずれの形態も包含する。例えば、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された対象とは、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された動物であればよく、動物種は、マウス、ラット、モルモット、サル、イヌ、ヒツジ、ウマ、又はヒトであってもよい。ｉｎ ｖｉｖｏの場合、上記対象にＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤を投与することにより、がん細胞の増殖を抑制することができる。ｉｎ ｖｉｔｒｏの場合、上記対象から採取したがん細胞を含む系に、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤を添加することにより、がん細胞の増殖を抑制することができる。ｅｘ ｖｉｖｏの場合、上記対象からがん細胞を含む器官（例えば、肺がんであれば肺）を採取し、その器官にＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤を投与することにより、がん細胞の増殖を抑制することができる。第一成分（ＭＹＴ１阻害剤）及び第二成分（化学療

法剤）の投与量は、がん細胞の量、使用するＭＹＴ１阻害剤及び化学療法剤の種類に応じて、適宜設定することができる。

[0258] 〔がんの治療又は予防に関する第五実施形態〕

本発明のがんの治療又は予防に関する第五実施形態は、化学療法剤によるがん治療の反応性を向上させる方法であって、がんが、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがんであり、化学療法剤とともにＭＹＴ１阻害剤を該がん患者に投与することを含む、方法である。本実施形態の一側面は、化学療法剤によるがん治療の反応性を向上させる方法であって、がん患者由来の生物学的試料において、がん患者のＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下を検出するか、又は第三者に検出させることと、化学療法剤とともにＭＹＴ１阻害剤を該がん患者に投与することを含む、方法である。

[0259] 本実施形態に係る方法では、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者のがんを治療するにあたり、ＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて当該患者に化学療法剤を投与することを含む。ＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて化学療法剤を投与することにより、化学療法剤によるがん治療の有効性を向上させることができる。

[0260] 化学療法剤とともにＭＹＴ１阻害剤を該がん患者に投与するにあたり、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の両方を同時に投与してもよく、一定の投与間隔を設けて別々に投与してもよい。また、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の各投与経路は、同一であってもよく、異なっていてもよい。また、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤を含有する配合剤の形態として投与してもよい。既存の化学療法剤で治療効果が不十分な患者であっても、ＭＹＴ１阻害剤と組み合わせることにより、十分な治療有効性を示し得る。

[0261] ＭＹＴ１阻害剤（第一成分）及び化学療法剤（第二成分）の投与量は、投与される対象の体重１ｋｇ当たり、それぞれ、第一成分が０．０００１～５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．００５～３００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが好ましく、第一成分が０．００１～２０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成

分が０．０１～２５０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙがより好ましく、第一成分が０．００２～１０ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙ及び第二成分が０．０２～２００ｍｇ／ｋｇ／ｄａｙが更に好ましい。第一成分及び第二成分の投与量がこれらの範囲にあると、がんの治療又は予防効果がより高まる。

[0262]〔がんの治療又は予防に関する第六実施形態〕

本発明のがんの治療又は予防に関する第六実施形態は、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせによるがんの治療への応答性を予測する方法であって、がん患者由来のがん細胞において、ＲＢ１遺伝子変異の有無、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下の有無を検出するか、又は第三者に検出させることと、ＲＢ１遺伝子変異が陽性である場合、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質が発現低下している場合に、当該がん患者は当該ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせによるがんの治療への応答性があると判定することと、を含む、方法である。

[0263] 本実施形態に係る方法では、治療対象となるがん患者から採取したがん細胞において、ＲＢ１遺伝子変異の有無、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質も発現低下の有無を検出するか、又は第三者に検出させ、ＲＢ１遺伝子変異が陽性である場合、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質が発現低下している場合に、当該がん患者は、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせを投与する治療の応答性（有効性）があると判定する。

[0264] 本実施形態に係る方法によれば、既存の化学療法剤に対する治療有効性が不十分な患者であっても、当該がん患者が、ＲＢ１遺伝子変異が陽性であるか、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質が発現低下している患者であれば、化学療法剤をＭＹＴ１阻害剤と組み合わせて投与することにより、治療有効性があると判定することができる。これにより、既存の化学療法剤のみで十分な治療効果が得られなかったがん患者に対して、事前に有効な化学療法を提示することができる。

[0265] がん細胞におけるＲＢ１遺伝子変異、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下の検出は、当業者に周知の方法で実施することができ、例えば

、直接シーケンス法、ＰＣＲ法、ＴａｑＭａｎ　Ｇｅｎｏｔｙｐｉｎｇ法、次世代シーケンス法等が挙げられる。

[0266] 本実施形態の一側面は、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせの投与がより効果的であるがん患者を選択する方法でもある。本方法は、がん患者由来のがん細胞において、ＲＢ１遺伝子変異の有無、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下の有無を検出するか、又は第三者に検出させることと、該変異が有ることに基づいて、該がん患者をＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせの投与がより効果的であるがん患者と判定することと、を含む。

[0267] 本実施形態の他の側面は、特定のがん患者に対して、ＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせの投与が化学療法剤の単独投与と比較して、がん治療に効果的であると診断する方法でもある。本方法は、がん患者由来のがん細胞において、ＲＢ１遺伝子変異の有無、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下の有無を検出するか、又は第三者に検出させることと、該変異が有ることに基づいて、該がん患者をＭＹＴ１阻害剤と化学療法剤の組み合わせの投与がより効果的であるがん患者と判定することと、を含む。

[0268] 〔がんの治療又は予防に関する第七実施形態〕

本発明のがんの治療又は予防に関する第七実施形態は、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者におけるがんの治療又は予防に有効な化合物のスクリーニング方法であって、候補化合物のＭＹＴ１阻害活性を測定することと、ＭＹＴ１阻害活性がある候補化合物をがんの治療に有効な化合物として選定することを含む、方法である。

[0269] 本実施形態に係る方法は、候補化合物のＭＹＴ１阻害活性を測定することと、その候補化合物がＭＹＴ１阻害活性を有する場合に、がんの治療に有効な化合物として選定することと、を含む。

[0270] 本発明においてＭＹＴ１阻害剤は、ＭＹＴ１の活性を直接的又は間接的に中和し、遮断し、阻害し、低減し又は妨害することが可能な物質を意味する

。前記ＭＹＴ１タンパク質の活性の例としてはスレオニンキナーゼ活性又はチロシンキナーゼ活性が挙げられる。

化合物がＭＹＴ１のスレオニンキナーゼ活性又はチロシンキナーゼ活性を阻害することは、例えば、精製ＭＹＴ１タンパク質標品を被験化合物で処理し、ＡＴＰを加え、ＡＴＰの加水分解の程度を指標に確認することができる。ＡＴＰ加水分解の程度はＫｉｎａｓｅ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ社製）又はＡＤＰ－Ｇｌｏ（Ｐｒｏｍｅｇａ社製）（非特許文献８）を用いることにより評価することが可能である。対照（例えば、被験化合物で処理していないＭＹＴ１によるＡＴＰ加水分解の程度）との比較において、前記被験化合物によりＭＹＴ１のスレオニンキナーゼ活性又はチロシンキナーゼ活性が阻害された場合には、当該ＡＴＰ加水分解の減弱が確認される。

[0271] 化合物がＭＹＴ１タンパク質のスレオニンキナーゼ活性を阻害することは、例えば、精製ＭＹＴ１タンパク質標品を被験化合物で処理し、ＭＹＴ１の基質であるＣＤＫ１を加え、ＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化の程度を指標に確認することができる。当該部位のリン酸化の程度はＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化を特異的に認識する抗体（Ａｂｃａｍ社製）を用いたウェスタンブロッティング法、ＣＤＫ１を特異的に認識する抗体とＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化を特異的に認識する抗体を用いたＥＬＩＳＡ法又はＣＤＫ１を特異的に認識する抗体とＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化を特異的に認識する抗体を用いたＡｌｐｈａＬＩＳＡ法（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社製）により評価することが可能である。対照（例えば、被験化合物で処理していないＭＹＴ１によるＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化の程度）との比較において、前記被験化合物によりＭＹＴ１のスレオニンキナーゼ活性が阻害された場合には、当該リン酸化の減弱が確認される。

[0272] また化合物がＭＹＴ１のスレオニンキナーゼ活性を阻害することは、例えば、被験化合物で処理した細胞の溶解物に対して、ＭＹＴ１のスレオニンキナーゼ活性の基質タンパク質であるＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化の程度を指標に確認することができる。当該部位のリン酸化の程度はＣＤＫ１

のＴｈｒ１４部位のリン酸化を特異的に認識する抗体（Ａｂｃａｍ社製）を用いたウェスタンブロッティング法、ＣＤＫ１を特異的に認識する抗体とＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化を特異的に認識する抗体を用いたＥＬＩＳＡ法又はＣＤＫ１を特異的に認識する抗体とＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化を特異的に認識する抗体を用いたＡｌｐｈａＬＩＳＡ法（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社製）（非特許文献８）により評価することが可能である。対照（例えば、被験化合物で処理していない細胞の溶解物におけるＣＤＫ１のＴｈｒ１４部位のリン酸化の程度）との比較において、前記被験化合物によりＭＹＴ１のスレオニンキナーゼ活性が阻害された場合には、当該リン酸化の減弱が確認される。

[0273] また化合物がＭＹＴ１の発現を阻害することは、例えば、被験化合物で処理した細胞におけるＭＹＴ１の発現低下を検出することにより確認することができる。ＭＹＴ１の発現低下の検出法としては、通常、ＭＹＴ１の発現量を転写レベル又は翻訳レベルで検出し、対照（例えば、被験化合物で処理していない細胞における発現量）との比較において、それよりも発現量が低いことを確認する方法が挙げられる。

[0274] ＭＹＴ１の発現量を転写レベルで検出する方法においては、まず、被験化合物で処理した細胞からＲＮＡ又はｃＤＮＡを調製する。前記細胞からＲＮＡを抽出する方法としては、特に制限はなく、公知の方法を適宜選択して用いることができ、例えば、フェノールとカオトロピック塩とを用いた抽出方法（より具体的には、トリゾール（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ社製）、アイソジェン（和光純薬社製）等の市販キットを用いた抽出方法）や、その他市販キット（ＲＮＡＰｒｅｐトータルＲＮＡ抽出キット（Ｂｅｃｋｍａｎ Ｃｏｕｌｔｅｒ社製）、ＲＮｅａｓｙ Ｍｉｎｉ（ＱＩＡＧＥＮ社製）、ＲＮＡ Ｅｘｔｒａｃｔｉｏｎ Ｋｉｔ（Ｐｈａｒｍａｃｉａ Ｂｉｏｔｅｃｈ社製）等）を用いた方法が挙げられる。さらに、抽出したＲＮＡからのｃＤＮＡの調製に用いる逆転写酵素としては、特に制限されることなく、例えば、ＲＡＶ（Ｒｏｕｓ ａｓｓｏｃｉａｔｅｄ ｖｉｒｕｓ）やＡＭＶ（Ａｖｉａ

ｎ　ｍｙｅｌｏｂｌａｓｔｏｓｉｓ　ｖｉｒｕｓ）等のレトロウィルス由来の逆転写酵素や、ＭＭＬＶ（Ｍｏｌｏｎｅｙ　ｍｕｒｉｎｅ　ｌｅｕｋｅｍｉａ　ｖｉｒｕｓ）等のマウスのレトロウィルス由来の逆転写酵素が挙げられる。

[0275] 次いで、オリゴヌクレオチドプライマー又はオリゴヌクレオチドプローブをそれぞれ増幅反応又はハイブリダイゼーション反応に用い、その増幅産物又はハイブリッド産物を検出する。このような方法としては、例えば、ＲＴ－ＰＣＲ法、ノザンブロット法、ドットブロット法、ＤＮＡアレイ法、ｉｎ　ｓｉｔｕハイブリダイゼーション法、ＲＮアーゼプロテクションアッセイ法、ｍＲＮＡ－ｓｅｑ等を利用できる。当業者であれば、ＭＹＴ１のｃＤＮＡの塩基配列を基に、各方法に適したオリゴヌクレオチドプライマーやオリゴヌクレオチドプローブを常法により設計することができる。

[0276] ＭＹＴ１の発現量を翻訳レベルで検出する方法においては、先ず、被検化合物で処理した細胞からタンパク質試料を調製する。次いで、ＭＹＴ１タンパク質に特異的な抗体を用いて抗原抗体反応を行い、ＭＹＴ１タンパク質を検出する。このような抗体を用いたタンパク質の検出法においては、例えば、前記タンパク質試料に対して、ＭＹＴ１タンパク質に特異的な抗体を添加して抗原抗体反応を行い、ＭＹＴ１タンパク質に対する前記抗体の結合を検出する。ＭＹＴ１タンパク質に特異的な抗体が標識されている場合には、直接的にＭＹＴ１タンパク質を検出することができるが、標識されていない場合には、さらに、当該抗体を認識する標識された分子（例えば、二次抗体やプロテインＡ）を作用させて、当該分子の標識を利用して、間接的にＭＹＴ１タンパク質を検出することができる。このような方法としては、例えば、免疫組織化学（免疫染色）法、ウェスタンブロッティング法、ＥＬＩＳＡ法、フローサイトメトリー、イメージングサイトメトリー、ラジオイムノアッセイ、免疫沈降法、抗体アレイを用いた解析法等を利用することができる。

[0277] 使用する抗体の種類や由来等は特に制限はないが、好ましくはモノクローナル抗体である。十分な特異性でＭＹＴ１タンパク質を検出可能である限り

、オリゴクローナル抗体（数種～数十種の抗体の混合物）やポリクローナル抗体を用いることもできる。また、Ｆａｂ、Ｆａｂ’、Ｆ（ａｂ’）２、Ｆｖ、ｓｃＦｖ、ｓｃ（Ｆｖ）２、ｄｓＦｖ、及びダイアボディー等の、抗体の機能的断片やその多量体（例えば、ダイマー、トリマー、テトラマー、ポリマー）を用いることもできる。このような抗ＭＹＴ１タンパク質抗体としては、市販品であってもよい。

[0278] また、ＭＹＴ１タンパク質の検出は、質量分析法（ＭＳ）を使用して行うこともできる。特に液体クロマトグラフィーと連結した質量分析計（ＬＣ／ＭＳ）による解析は鋭敏であるため有利である。質量分析法による検出は、例えば、前記タンパク質試料に対して、当該タンパク質を標識し、標識したタンパク質を分画し、分画したタンパク質を質量分析に供し、質量分析値からＭＹＴ１タンパク質を同定することにより、行うことができる。標識としては、当技術分野で公知の同位体標識試薬を用いることができ、適当な標識試薬を市販品として入手することができる。また分画も当技術分野で公知の方法により行うことができ、例えば市販のイオン交換カラム等を用いて行うことができる。

[0279] 本明細書において、「ＭＹＴ１阻害活性がある」とは、インビトロで、細胞培養系で、又は動物において、ＭＹＴ１活性を低下させることを意味し、例えば、測定されたＭＹＴ１の阻害活性IC_{50}が１０μＭ以下、５μＭ以下、又は１μＭ以下であることが好ましい。より好ましくは、ＭＹＴ１阻害活性（IC_{50}）が１００ｎＭ以下、１０ｎＭ以下、３ｎＭ以下、１００ｐＭ以下又は１０ｐＭ以下である化合物である。さらに好ましくは、ＭＹＴ１阻害活性（IC_{50}）が１ｎＭ～１μＭ、１ｎＭ～７５０ｎＭ、１ｎＭ～５００ｎＭ、又は１ｎＭ～２５０ｎＭである化合物である。特に好ましくは、ＭＹＴ１阻害活性（IC_{50}）が２０ｎＭ未満、又は１ｎＭ～２０ｎＭである化合物である。ＭＹＴ１阻害活性が高い（IC_{50}が小さい）化合物であるほど、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者におけるがんの治療又は予防により有効であると選定するこ

とができる。

[0280] 本実施形態に係る方法により選定された化合物は、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、又はＲＢ１遺伝子若しくはタンパク質の発現低下が検出された患者におけるがんの治療において、化学療法剤との併用によってより治療有効性が高まる。

実施例

[0281] 以下、本開示を実施例に基づいてさらに詳しく説明するが、本開示は以下の実施例に限定されるものではない。

[0282] ＮＭＲ解析はＢＲＵＫＥＲ社製ＡＶＡＮＣＥ ＩＩＩ ＨＤ４００（４００ＭＨｚ）を用いて行なった。ＮＭＲデータは、ｐｐｍ（ｐａｒｔｓ ｐｅｒ ｍｉｌｌｉｏｎ）（δ）で示し、サンプル溶媒からのデューテリウムロック信号を参照した。

[0283] 質量スペクトルデータは、島津製作所社製超高速液体クロマトグラフィー（Ｎｅｘｅｒａ ＵＣ）付きシングル四重極質量分析計（ＬＣＭＳ－２０２０）、Ｗａｔｅｒｓ社製Ａｃｑｕｉｔｙ超高速液体クロマトグラフィー（ＵＰＬＣまたはＵＰＬＣ Ｉ－Ｃｌａｓｓ）付きシングル四重極質量分析計（ＳＱＤまたはＳＱＤ２）を用いて得た。

[0284] 高速液体クロマトグラフィーによる分析は、下記表１及び表２に記載の分析条件Ａ～Ｗのいずれかを用いて行った。下記表１及び表２において、“ＴＦＡ”はトリフルオロ酢酸、“ＦＡ”はギ酸、“ＡＡ”は酢酸アンモニウム、“ＡＣ”は炭酸水素アンモニウムを意味する。

[0285]

[表1]

分析条件	装置	カラム	カラム温度	検出波長(PDA)
A	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
B	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
C	Acquity SQD/SQD2	ACQUITY UPLC BEH Phenyl 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 1.7 μm	35℃	210-400 nm
D	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
E	Acquity SQD/SQD2	ACQUITY UPLC BEH Phenyl 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 1.7 μm	35℃	210-400 nm
F	Nexera UC LCMS-2020	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
G	Acquity SQD/SQD2	Xselect CSH C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.5 μm	35℃	210-400 nm
H	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 5 μm	35℃	210-400 nm
I	Nexera UC LCMS-2020	Kinetex EVO C18 2.1mm I.D. × 50mm, 2.6 μm	35℃	210-400 nm
J	Acquity SQD/SQD2	YMC Triart C18 3 mm I.D. × 50 mm L, 5 μm	30℃	190-400 nm
K	Acquity SQD/SQD2	YMC Triart C18 3 mm I.D. × 50 mm L, 5 μm	30℃	190-400 nm
L	Acquity SQD/SQD2	YMC Triart C18 3 mm I.D. × 50 mm L, 5 μm	30℃	190-400 nm
M	Acquity SQD/SQD2	YMC Triart C18 3 mm I.D. × 50 mm L, 5 μm	30℃	190-400 nm
N	Acquity SQD/SQD2	Waters X-Bridge C18 3 mm I.D. × 50 mm L, 5 μm	30℃	190-400 nm
O	Acquity SQD/SQD2	Waters X-Bridge C18 3 mm I.D. × 50 mm L, 5 μm	30℃	210-400 nm
P	Acquity SQD/SQD2	CHIRALCEL OZ-H 4.6 mm I.D. × 250 mm, 5 μm	25℃	300 nm
Q	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
R	Nexera UC LCMS-2020	YMC Triart C18 3 mm I.D. × 50 mm L, 2.5 μm	40℃	190-400 nm
S	Nexera UC LCMS-2020	HALO 90A C18 3 mm I.D. × 30 mm L, 2.0 μm	40℃	190-400 nm
T	Nexera UC LCMS-2020	Shim-pack XR ODS-C18 3.0 mm I.D. × 50 mm L, 2.2 μm	40℃	190-400 nm
U	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
V	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
W	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express C18 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
X	Acquity QDa	Acquity UPLC HSS T3 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 1.8 μm	40℃	210-400 nm
Y	Acquity SQD/SQD2	Ascentis Express RP amide 2.1 mm I.D. × 50 mm L, 2.7 μm	35℃	210-400 nm
Z	Acquity SQD/SQD2	YMC Triart C18 3 mm I.D. × 50 mm L, 5 μm	30℃	190-400 nm

[0286] [表2]

分析条件	移動相	注入後の時間(分)	移動相 A)/B)	流速(mL/分)
A	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1.00
B	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1.00
C	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-3.0 3.0-3.6	20/80 → 100/0 100/0	1.00
D	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-4.5 4.5-5.0	5/95 → 100/0 100/0	1.00
E	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-3.0 3.0-3.2 3.2-3.6 3.6-5.0	5/95 → 67/33 67/33 → 100/0 100/0 → 100/0 99/1 → 95/5	1.00
F	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 100/0 100/0 → 100/0	1.00
G	A) MeOH B) 10 mM AC/H_2O	0-0.5 0.5-2.5 2.5-3.0	5/95 → 100/0 100/0 → 100/0 100/0 → 5/95	1.00
H	A) MeOH B) 10 mM AA/H_2O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100 100/0	1.00
I	A) CH_3CN B) 10mM AC/H_2O	0-1.5 1.5-2.0	5/95 → 95/5 95/5	1.00
J	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-1.0 1.0-1.5 1.5-4.5 4.5-5.0 5.0-6.0	10/90 → 10/90 10/90 → 30/70 30/70 → 70/30 70/30 → 90/10 90/10 → 90/10	1.27
K	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-1.0 1.0-4.0 4.0-5.0 5.0-6.0	10/90 → 10/90 10/90 → 60/40 60/40 → 99/1 99/1 → 99/1	1.27
L	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-1.0 1.0-1.5 1.5-4.5 4.5-5.0 5.0-6.0	10/90 → 10/90 10/90 → 30/70 30/70 → 70/30 70/30 → 90/10 90/10 → 90/10	1.27
M	A) MeOH B) 10mM AC/H_2O	0-1.0 1.0-1.5 1.5-4.5 4.5-5.0 5.0-6.0	10/90 → 10/90 10/90 → 30/70 30/70 → 70/30 70/30 → 90/10 90/10 → 90/10	1.27

N	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-1.0 1.0-1.5 1.5-4.5 4.5-5.0 5.0-6.0	10/90 → 10/90 10/90 → 30/70 30/70 → 70/30 70/30 → 90/10 90/10 → 90/10	1.27
O	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-1.0 1.0-4.0 4.0-5.0 5.0-6.0	10/90 → 10/90 10/90 → 60/40 60/40 → 99/1 99/1 → 99/1	1.27
P	A) Hexane B) EtOH	0-10	50/50	1.00
Q	A) 0.05% FA/CH_3CN B) 0.05% FA/H_2O	0-1.0 1.0-1.4	5/95 → 100/0 100/0	1.00
R	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-0.01 0.01-1.10 1.10-1.70 1.70-1.75 1.75-2.00	5/95 → 5/95 5/95 → 95/5 95/5 → 95/5 95/5 → 5/95 5/95 → 5/95	1.20
S	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-0.01 0.01-0.70 0.70-1.10 1.10-1.12 1.12-1.20	5/95 → 5/95 5/95 → 100/0 100/0 → 100/0 100/0 → 5/95 5/95 → 5/95	1.50
T	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-0.01 0.01-1.00 1.00-1.55 1.55-1.65 1.65-1.80	5/95 → 5/95 5/95 → 95/5 95/5 → 95/5 95/5 → 5/9 5/95 → 5/95	1.20
U	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-1.0 1.0-1.4	50/50 → 100/0 100/0	1.00
V	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-1.0 1.0-1.4	40/60 → 100/0 100/0	1.00
W	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-1.0 1.0-1.4	20/80 → 100/0 100/0	1.00
X	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-5.0 5.0-7.0 7.0-7.1 7.1-9.1	100/0 → 0/100 0/100 → 0/100 0/100 → 100/0 100/0 → 100/0	0.50
Y	A) 0.1% FA/CH_3CN B) 0.1% FA/H_2O	0-4.5 4.50-5.00 5.00-5.01 5.01-7.0	95/5 → 0/100 0/100 → 0/100 0/100 → 95/5 95/5 → 95/5	0.50
Z	A) 0.05% TFA/CH_3CN B) 0.05% TFA/H_2O	0-1.0 1.0-4.0 4.0-5.0 5.0-6.0 6.0-6.2 6.2-7.0	1/99 → 1/99 1/99 → 40/60 40/60 → 90/10 90/10 → 90/10 90/10 → 1/99 1/99 → 1/99	1.27

[0287] マイクロウェーブ反応は、Ｂｉｏｔａｇｅ社製Ｉｎｉｔｉａｔｏｒを用いて実施した。また、マイクロウェーブ反応にはスナップキャップ反応バイア

ルを用いた。機器の操作は機器に付属しているマニュアルに従って行った。

[0288] 光レドックス触媒反応はＰｅｎｎ　ＰｈＤ　Ｍ２　Ｉｎｔｅｇｒａｔｅｄ　Ｐｈｏｔｏｒｅａｃｔｏｒを用いて行った（ＡＣＳ　Ｃｅｎｔ．Ｓｃｉ．２０１７，　ｖｏｌ．３，ｉｓｓｕｅ　６，ｐ．６４７－６５３（非特許文献２０））。機器の操作は機器に付属しているマニュアルに従って行った。

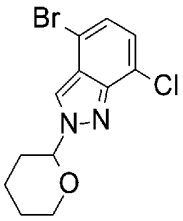
[0289] 市販の試薬はさらに精製することなく用いた。全ての非水性反応は、市販の脱水溶媒を用いて実施した。減圧濃縮及び溶媒留去はロータリーエバポレータを用いて行った。

[0290] 本明細書において、「室温」とは約２０℃～約２５℃の温度を意味する。

[0291] 化合物ａ－１

４－ブロモ－７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール

[化22]



反応容器中の４－ブロモ－７－クロロ－１Ｈ－インダゾール（４４．９７ｇ、１９４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（９００ｍＬ）に３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（３２．６８ｇ、３８８ｍｍｏｌ）及びピリジニウム　ｐ－トルエンスルホナート（９．７７ｇ、３８．９ｍｍｏｌ）を加え、室温で６時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ＤＣＭで２回ずつ抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をヘキサン／酢酸エチル（３／１）の混合液に懸濁し、固体を濾取した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、先に得た固体と合わせ、表題化合物（５５．１７ｇ、収率９０％）を黄色固体として得た。

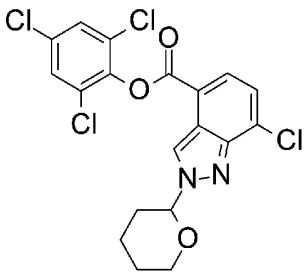
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．９７分　（分析条件Ｊ）

[0292] 化合物ａ－２

（２，４，６－トリクロロフェニル）　７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート

[化23]



反応容器中の４－ブロモ－７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール（化合物ａ－１、２４．１６ｇ、７６．５５ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（３４０ｍＬ）にトリエチルアミン（１５．５ｇ、１５３．１８ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。混合物にＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（３．６９ｇ、３．８３ｍｍｏｌ）を加え、さらに反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。反応混合物を６５℃に昇温した後に、減圧脱気し窒素置換したギ酸２，４，６－トリクロロフェニル（１９．８５ｇ、８８ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（５４ｍＬ）を３時間かけて滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下６５℃でさらに２０分撹拌した後に、室温に冷却し、濾過した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（４６．６９ｇ）を得た。

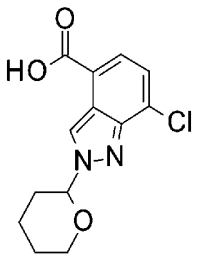
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．８６分　（分析条件Ｋ）

[0293] 化合物ａ－３

７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸

[化24]



反応容器中の（２，４，６－トリクロロフェニル）　７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート（化合物ａ－２）の粗生成物（４６．６９ｇ）のＴＨＦ懸濁液（４７０ｍＬ）に２Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（２３０ｍＬ、４６０ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル、水及びリン酸水溶液を加え、ｐＨを４に調整した後に、酢酸エチルで２回ずつ抽出した。有機層を水（５００ｍＬ）で洗浄した後に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（４００ｍＬ）及び５％炭酸水素ナトリウム水溶液（４００ｍＬ）で４回ずつ抽出した。得られた水層を合わせた後に、５℃に冷却し、リン酸水溶液を加え、ｐＨを４に調整した。混合物を酢酸エチルで４回ずつ抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、同様の操作を行って合成した他のロットの有機層と合わせて減圧濃縮し、表題化合物（３８．７６ｇ）を淡黄色固体として得た。

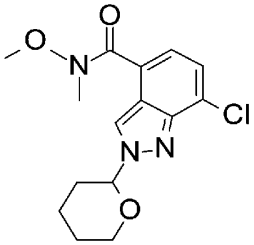
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．７９分　（分析条件Ｋ）

[0294] 化合物ａ－４

７－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化25]



反応容器中の７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸（化合物ａ－３、３８．７６ｇ、１３８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３８８ｍＬ）にトリエチルアミン（５５．８９ｇ、５５２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（２６．９４ｇ、２７６ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（６８．２５ｇ、１８０ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（３１．７４ｇ、収率７１％）を無色固体として得た。

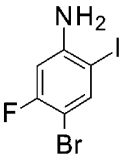
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[0295] 化合物ａ－５

４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヨードアニリン

[化26]



反応容器中の４－ブロモ－３－フルオロアニリン（１５．４３ｇ、８１．２ｍｍｏｌ）の酢酸溶液（２００ｍＬ）にＮ－ヨードスクシンイミド（１９．１８ｇ、８５．２４８ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で１時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、固体を濾取し、水で洗浄した。得られ

た固体をＤＣＭに溶解させ、飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（２２．０１ｇ、収率８６％）を褐色固体として得た。

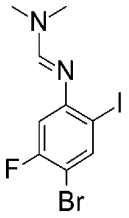
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．５５分　（分析条件Ｊ）

[0296] 化合物ａ－６

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化27]



反応容器中の４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヨードアニリン（化合物ａ－５、２８．５８ｇ、１９０．４７ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１８０ｍＬ）に溶解させ、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（４３．１２ｇ、３６１．９ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１．５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＤＣＭ）で精製し、表題化合物（３１．７ｇ、収率９５％）を淡赤色固体として得た。

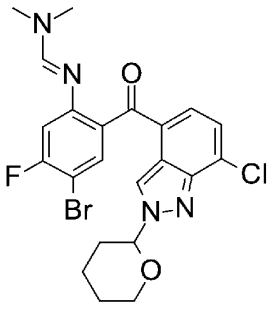
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．５９分　（分析条件Ｊ）

[0297] 化合物ａ－７

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－５－フルオロフェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化28]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－５－フルオロ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－６、１６．３９ｇ、４４．１８ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１６４ｍＬ）を－４０℃に冷却し、１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　ＴＨＦ溶液（３４ｍＬ、４４．２ｍｍｏｌ）を滴下した後に、１時間撹拌した。反応混合物に７－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ａ－４、１１．１４ｇ、３４ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１１０ｍＬ）を３０分かけて滴下した後に、０℃で１時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回ずつ抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（２２．３８ｇ）を得た。

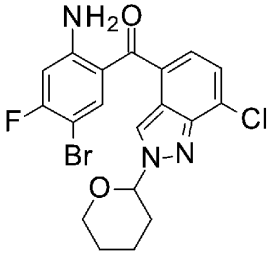
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．６５分　（分析条件Ｊ）

[0298] 化合物ａ－８

（２－アミノ－５－ブロモ－４－フルオロフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化29]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－５－フルオロフェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－７、２２．３８ｇ）の粗生成物をＤＭＳＯ（２２０ｍＬ）に溶解させ、５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（２０．４ｍＬ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液（３００ｍＬ）及び水（１Ｌ）を加えた。固体を濾取し、水で洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで３回ずつ精製し、表題化合物（７．４１ｇ、収率４８％）を黄色固体として得た。

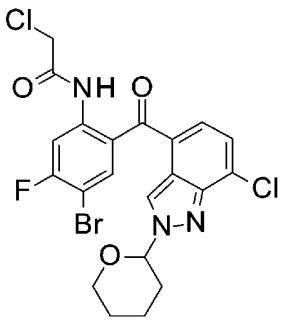
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．４２分　（分析条件Ｊ）

[0299] 化合物ａ－９

Ｎ－［４－ブロモ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－５－フルオロフェニル］－２－クロロアセトアミド

[化30]



反応容器中の（２－アミノ－５－ブロモ－４－フルオロフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ａ－８、７．４１ｇ、１６．３７ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１２０ｍＬ）を０℃に冷却し、クロロアセチルクロリド（１．９６ｍＬ、２４．６４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌し、表題化合物のＤＭＡ溶液を得た。

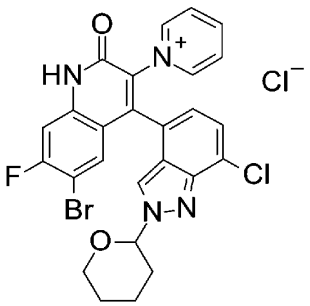
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．５７分　（分析条件Ｊ）

[0300] 化合物ａ－１０

６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン；クロリド

[化31]



反応容器中のＮ－［４－ブロモ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－５－フルオロフェニル］－２－クロロアセトアミド（化合物ａ－９）のＤＭＡ溶液にピリジン（７４ｍＬ）を加え、６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、表題化合物のＤＭＡ／ピリジン溶液を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５３［Ｍ］$^{+}$

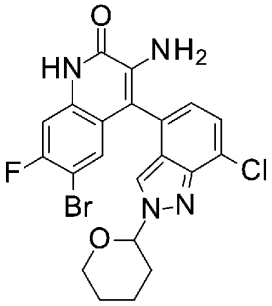
ＨＰＬＣ保持時間：　３．４４分　（分析条件Ｊ）

[0301] 化合物ａ－１１

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）

インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化32]



６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン；クロリド（化合物ａ－１０）のＤＭＡ／ピリジン溶液に、ヒドラジン一水和物（８．２ｇ、１６３．８ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で４時間撹拌し、さらに室温で１３時間撹拌した。反応混合物に水を加えた後に、生じた固体を濾取し、水で洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（７．３ｇ、収率９１％）を無色固体として得た。

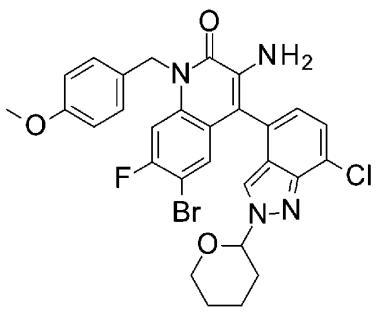
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．６５分　（分析条件Ｊ）

[0302] 化合物ａ－１２

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン

[化33]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－１１、７．３ｇ、１４．８４ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（５．１３ｇ、３７．１２ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（７３ｍＬ）に懸濁し、ｐ－メトキシベンジルクロリド（２．８３ｍＬ、２０．７８ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えた。固体を濾取し、水及びヘキサンで洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（４．７９ｇ、収率５３％）を淡黄色固体として得た。

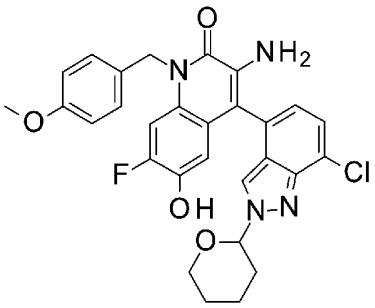
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．７６分　（分析条件Ｊ）

[0303] 化合物ａ－１３

３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－６－ヒドロキシ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン

[化34]



反応容器に３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン（化合物ａ－１２、５００ｍｇ、０．８１７ｍｍｏｌ）及びｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６９．８ｍｇ、０．０８１７ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、アルゴン置換した。ＤＭＡ（８ｍＬ）及び８Ｍ　水酸化カリウム（２４５．１μＬ

、１．９６１ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、アルゴン置換した後に、室温で２１時間撹拌した。リン酸二水素カリウム（４４５ｍｇ）及び水を加え、生じた固体を濾取した。濾液を酢酸エチルで抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。残渣を先に得た固体と合わせて、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３０８ｍｇ、収率６８．７％）を淡褐色固体として得た。

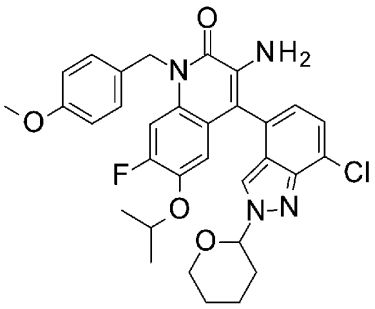
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．４９分　（分析条件Ｊ）

[0304] 化合物ａ－１４

３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－６－プロパン－２－イルオキシキノリン－２－オン

[化35]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－６－ヒドロキシ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン（化合物ａ－１３、２１０ｍｇ、０．３８３ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２６５ｍｇ、１．９１７ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（４．４ｍＬ）に懸濁し、２－ヨードプロパン（１９０．２μＬ、１．９１３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（

ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（２０１ｍｇ、収率８９％）を黄色固体として得た。

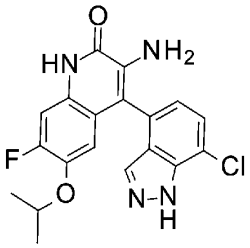
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．６０分　（分析条件Ｊ）

[0305] 化合物Ａ１

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－フルオロ－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化36]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－６－プロパン－２－イルオキシキノリン－２－オン（化合物ａ－１４、２０１ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）にＴＦＡ／水（３／１、３ｍＬ）を加え、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。残渣にＭｅＯＨを加え、さらに濃縮した。残渣にＭｅＯＨ（４ｍＬ）及び１２Ｍ　塩酸（１００μＬ）を加え、室温で２０時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後に、得られた残渣をＭｅＯＨに溶解させ、トリエチルアミンを加えた。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（４８．３ｍｇ、収率３７％）を淡黄色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

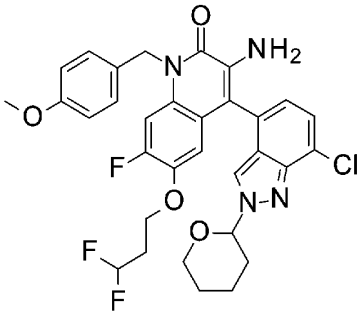
ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ａ）

[0306] 化合物ａ－１５

３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール

－４－イル］－６－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－７－フルオロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン

[化37]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－６－ヒドロキシ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン（化合物ａ－１３、２３１ｍｇ、０．４２１ｍｍｏｌ）及び３，３－ジフルオロプロパン－１－オール（１２３ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）に０．５Ｍ　シアノメチレントリメチルホスホラン　ＴＨＦ溶液（２．５３ｍＬ、１．２６５ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気して、アルゴン置換した後に、８０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（２３１μＬ）を加え、８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣にＴＨＦを加えさらに減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２３３ｍｇ、収率８８％）を淡黄色固体として得た。

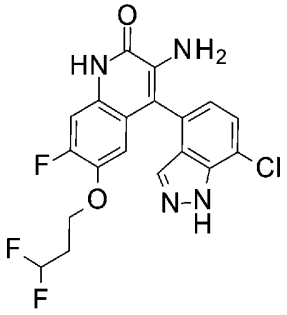
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．４０分　（分析条件Ｊ）

[0307] 化合物Ａ２

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－７－フルオロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化38]



化合物Ａ１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－７－フルオロ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン（化合物ａ－１５）より表題化合物を合成した。

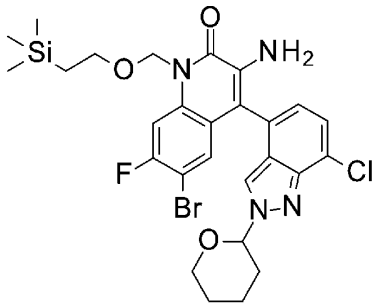
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[0308] 化合物ａ－２２

<u>３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）キノリン－２－オン</u>

[化39]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－１１、１．７３２ｇ、３．５２２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２５ｍＬ）を０℃に冷却し、６０％　水素化ナトリウム／ミネラル

オイル（５６４ｍｇ、１４．０８ｍｍｏｌ）を加え、３０分撹拌した。反応混合物に２－（クロロメトキシ）エチルトリメチルシラン（１．８６ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）を加え、さらに３０分撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで２回ずつ抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（１．８７ｇ、収率８５％）を淡黄色固体として得た。

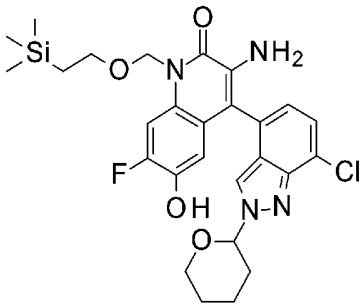
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　６．３３分　（分析条件Ｊ）

[0309] 化合物ａ－２３

３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－６－ヒドロキシ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）キノリン－２－オン

[化40]



化合物ａ－１３の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）キノリン－２－オン（化合物ａ－２２）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

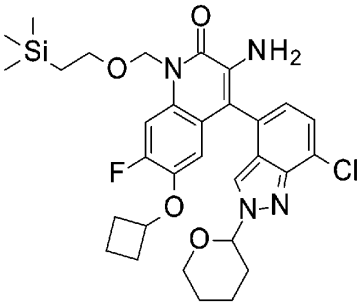
ＨＰＬＣ保持時間：　５．３５分　（分析条件Ｊ）

[0310] 化合物ａ－２４

３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール

－４－イル］－６－シクロブチルオキシ－７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）キノリン－２－オン

[化41]



化合物ａ－１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－６－ヒドロキシ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）キノリン－２－オン（化合物ａ－２３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりにブロモシクロブタンを用いた。また、反応混合物を７０℃に加熱して反応を行った。

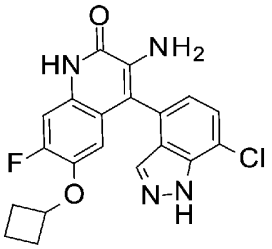
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．００分　（分析条件Ｋ）

[0311] 化合物Ａ７

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロブチルオキシ－７－フルオロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化42]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－シクロブチルオキシ－７－フルオロ－１

－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）キノリン－２－オン（化合物ａ－２４、７０．８ｍｇ、０．１１５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（０．８ｍＬ）にアニソール（１２５ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．８ｍＬ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、ＭｅＯＨを加え、さらに減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡ水溶液／０．１％ＴＦＡアセトニトリル溶液）で精製した。表題化合物を含むフラクションをまとめ、飽和炭酸水素ナトリウムを加え中和した。混合液を減圧濃縮し、生じた固体を濾取し、水で洗浄し、表題化合物（１０．７ｍｇ、収率２３％）を黄色固体として得た。

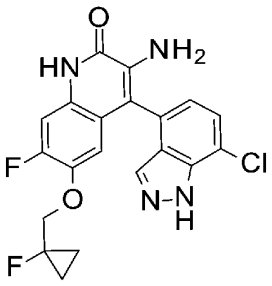
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[0312] 化合物Ａ７２

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－フルオロ－６－［（１－フルオロシクロプロピル）メトキシ］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化43]



化合物ａ－１５及び化合物Ａ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－６－ヒドロキシ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）キノリン－２－オン（化合物ａ－２３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１５の製造例で用いた３，３－ジフルオロプロパン－１－オールの代わりに（１－フルオロシクロプロピル）メタノールを用いた。

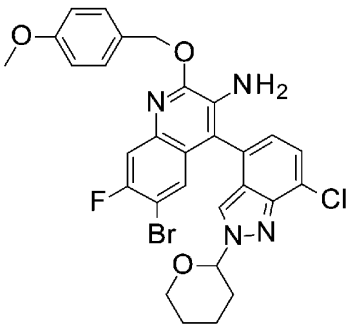
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[0313] 化合物ａ－１６

６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－３－アミン

[化44]

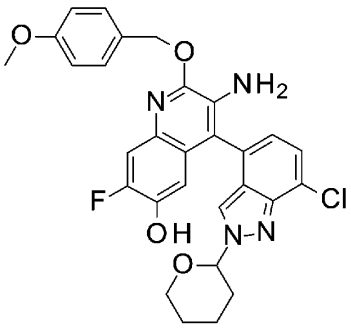


３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－１１、１．４９６ｇ、３．０４２ｍｍｏｌ）及び炭酸銀（１．２６ｇ、４．５７ｍｍｏｌ）を１，２－ジクロロエタン（３７ｍＬ）に懸濁させた後に、ｐ－メトキシベンジルクロリド（７０５μＬ、５．１８ｍｍｏｌ）を加え、９５℃で１６時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを用いて濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（７６５ｍｇ、収率４１％）を得た。

[0314] 化合物ａ－１７

３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール

[化45]



化合物ａ－１３の製造例と同様の条件で、６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－３－アミン（化合物ａ－１６）より表題化合物を合成した。

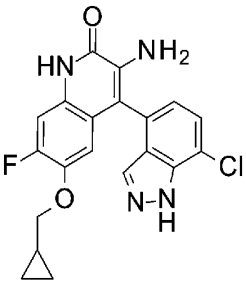
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．３９分　（分析条件Ｌ）

[0315] 化合物Ａ３

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（シクロプロピルメトキシ）－７－フルオロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化46]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール（化合物ａ－１７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに（ヨードメチル）シクロプロ

パンを用いた。

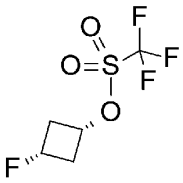
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ａ）

[0316] 化合物ａ－１０２

（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート

[化47]



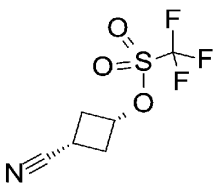
反応容器中の（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブタン－１－オール（２００ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２ｍＬ）を０℃に冷却し、ピリジン（１９７μＬ、２．４４ｍｍｏｌ）及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物（４１３μＬ、２．４４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ）で精製し、表題化合物（５４０ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）　δ：　５．４１－５．１６　（１Ｈ，ｍ），　５．２８－５．１６　（１Ｈ，　ｍ），　２．６９－２．５７　（４Ｈ，　ｍ）

[0317] 化合物ａ－１０３

（１ｓ，３ｓ）－３－シアノシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート

[化48]



化合物ａ－１０２の製造例と同様の条件で、対応するアルコールを用いて

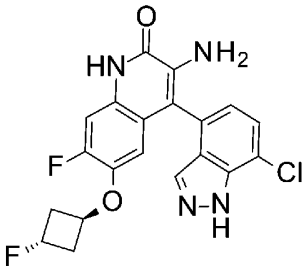
表題化合物を合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）　δ：　５．２２－５．１２　（１Ｈ，ｍ），　３．６１－３．３９　（１Ｈ，　ｍ），　２．７９－２．５５　（４Ｈ，　ｍ）．

[0318] 化合物Ａ４

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－フルオロ－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル）オキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化49]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール（化合物ａ－１７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート化合物（ａ－１０２）を用いた。

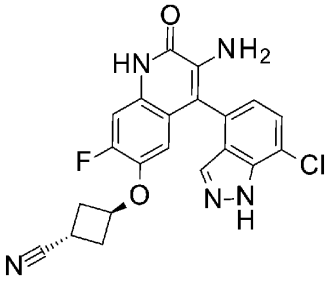
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[0319] 化合物Ａ５

（１ｒ，３ｒ）－３－［［３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－フルオロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－６－イル］オキシ］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化50]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール（化合物ａ－１７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－シアノシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０３）を用いた。

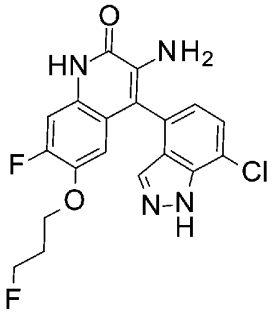
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0320] 化合物Ａ６

<u>３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－フルオロ－６－（３－フルオロプロポキシ）－１Ｈ－キノリン－２－オン</u>

[化51]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－フルオロ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール

（化合物ａ－１７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに１－フルオロ－３－ヨードプロパンを用いた。

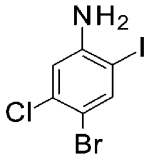
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0321] 化合物ａ－２５

４－ブロモ－５－クロロ－２－ヨードアニリン

[化52]



化合物ａ－５の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－３－クロロアニリンより表題化合物を合成した。

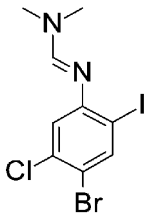
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．４２分　（分析条件Ｎ）

[0322] 化合物ａ－２６

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－５－クロロ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化53]



化合物ａ－６の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－５－クロロ－２－ヨードアニリン（化合物ａ－２５）より表題化合物を合成した。

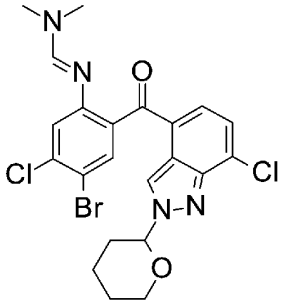
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．６０分　（分析条件Ｎ）

[0323] 化合物ａ－２７

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－５－クロロ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化54]



化合物ａ－７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－５－クロロ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－２６）より表題化合物を合成した。

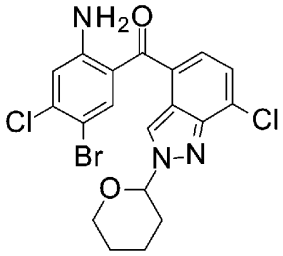
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．８８分　（分析条件Ｊ）

[0324] 化合物ａ－２８

（２－アミノ－５－ブロモ－４－クロロフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化55]



化合物ａ－８の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－５－クロロ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－２７）より表題化合物を合成した。

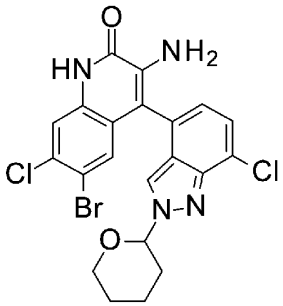
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．６６分　（分析条件Ｊ）

[0325] 化合物ａ－３１

３－アミノ－６－ブロモ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化56]



化合物ａ－９、ａ－１０及びａ－１１の製造例と同様の条件で、（２－アミノ－５－ブロモ－４－クロロフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ａ－２８）より表題化合物を合成した。

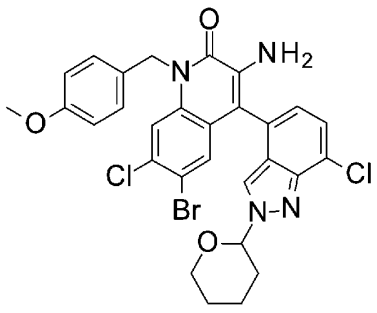
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．９６分　（分析条件Ｊ）

[0326] 化合物ａ－３２

３－アミノ－６－ブロモ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン

[化57]



化合物ａ－１２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－３１）より表題化合物を合成した。

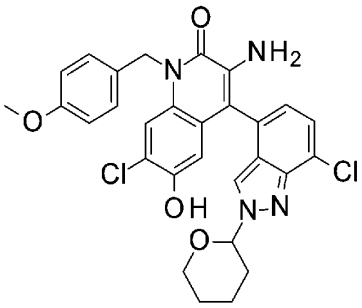
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．１４分　（分析条件Ｏ）

[0327] 化合物ａ－３３

３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－ヒドロキシ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン

[化58]



化合物ａ－１３の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン（化合物ａ－３２）より表題化合物を合成した。

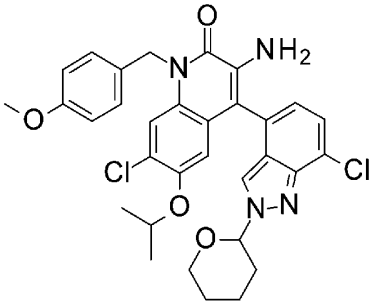
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．０９分　（分析条件Ｏ）

[0328] 化合物ａ－３４

３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－６－プロパン－２－イルオキシキノリン－２－オン

[化59]



化合物ａ－１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－ヒドロキシ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン（化合物ａ－３３）より表題化合物を合成した。

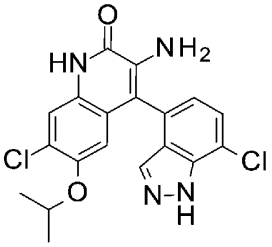
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．９８分　（分析条件Ｏ）

[0329] 化合物Ａ８

<u>３－アミノ－７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン</u>

[化60]



化合物Ａ１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］－６－プロパン－２－イルオキシキノリン－２－オン（化合物ａ－３４）より表題化合物を合成した。

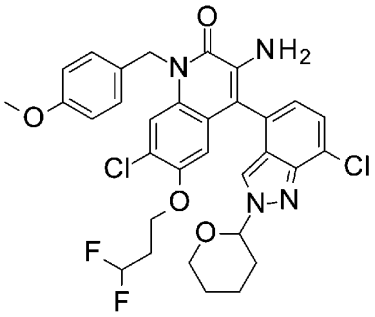
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0330] 化合物ａ－３５

３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン

[化61]



化合物ａ－１５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－ヒドロキシ－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン（化合物ａ－３３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１５の製造例で用いた０．５Ｍ　シアノメチレントリメチルホスホラン　ＴＨＦ溶液の代わりにシアノメチレントリブチルホスホラン及びＴＨＦを用いた。

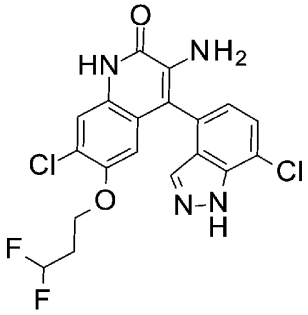
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．６８分　（分析条件Ｏ）

[0331] 化合物Ａ９

３－アミノ－７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化62]



化合物Ａ１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－１－［（４－メトキシフェニル）メチル］キノリン－２－オン（化合物ａ－３５）より表題化合物を合成した。

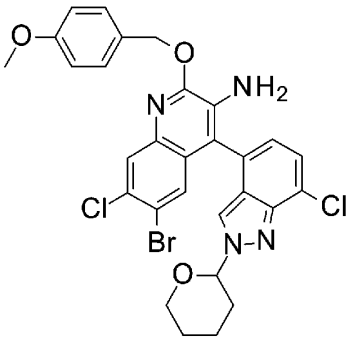
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[0332] 化合物ａ－３６

６－ブロモ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－３－アミン

[化63]



化合物ａ－１６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－３１）より表題化合物を合成した。

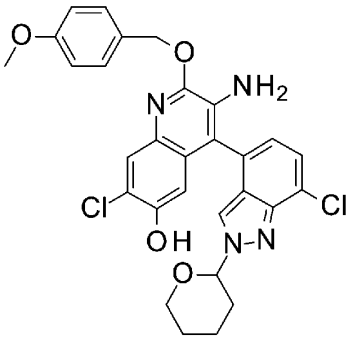
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．０４分　（分析条件Ｏ）

[0333] 化合物ａ－３７

３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール

[化64]



化合物ａ－１３の製造例と同様の条件で、６－ブロモ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－３－アミン（化合物ａ－３６）より表題化合物を合成した。

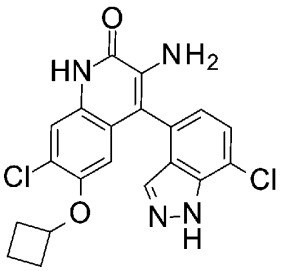
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．９８分　（分析条件Ｏ）

[0334] 化合物Ａ１０

３－アミノ－７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロブチルオキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化65]



化合物ａ－１５及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール（化合物ａ－３７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１５の製造例で用いた０．５Ｍ　シアノメチレントリメチルホスホラン　ＴＨＦ溶液、３，３－ジフルオロプロパン－１－オールの代わりにシアノメチレントリブチルホスホラン、ＴＨＦ、及びシクロブタノールを用いた。

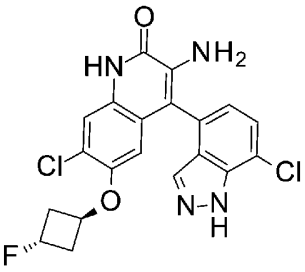
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[0335] 化合物Ａ１１

<u>３－アミノ－７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル）オキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン</u>

[化66]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール（化合物ａ－３７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート化合物（ａ－１０２）を用いた。

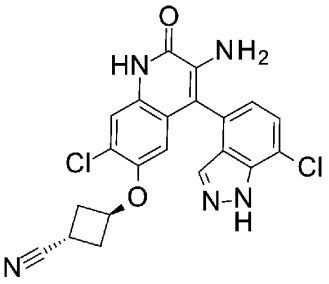
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[0336] 化合物Ａ１２

（１ｒ，３ｒ）－３－［［３－アミノ－７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－６－イル］オキシ］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化67]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール（化合物ａ－３７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－シアノシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０３）を用いた。

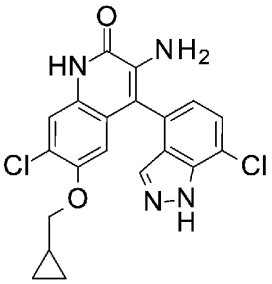
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0337] 化合物Ａ１３

３－アミノ－７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（シクロプロピルメトキシ）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化68]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール（化合物ａ－３７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに（ヨードメチル）シクロプロパンを用いた。

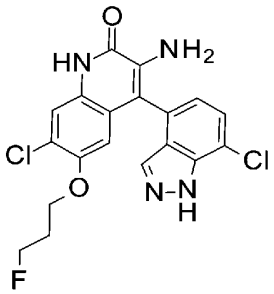
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0338] 化合物Ａ１４

<u>３－アミノ－７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－フルオロプロポキシ）－１Ｈ－キノリン－２－オン</u>

[化69]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－７－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］キノリン－６－オール（化合物ａ－３７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに１－フルオロ－３－ヨードプロパンを用いた。

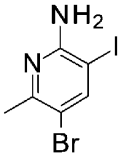
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[0339] 化合物ａ－４３

<u>５－ブロモ－３－ヨード－６－メチルピリジン－２－アミン</u>

[化70]



化合物ａ－５の製造例と同様の条件で、６－アミノ－３－ブロモ－２－メチルピリジンより表題化合物を合成した。

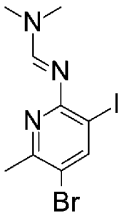
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．５５分　（分析条件Ｎ）

[0340] 化合物ａ－４４

（Ｅ）－Ｎ’－（５－ブロモ－３－ヨード－６－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化71]



化合物ａ－６の製造例と同様の条件で、５－ブロモ－３－ヨード－６－メチルピリジン－２－アミン（化合物ａ－４３）より表題化合物を合成した。

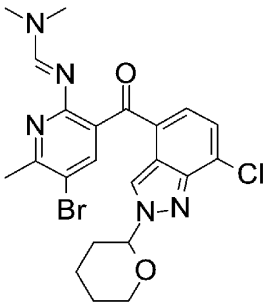
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．３７分　（分析条件Ｎ）

[0341] 化合物ａ－４５

（Ｅ）－Ｎ’－［５－ブロモ－３－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－６－メチルピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化72]



化合物ａ－７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（５－ブロモ－３－ヨード－６－メチルピリジン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－４４）より表題化合物を合成した。

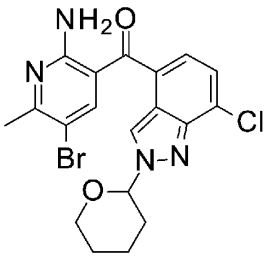
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．６９分　（分析条件Ｊ）

[0342] 化合物ａ－４６

（２－アミノ－５－ブロモ－６－メチルピリジン－３－イル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化73]



化合物ａ－８の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［５－ブロモ－３－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－６－メチルピリジン－２－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－４５）より表題化合物を合成した。

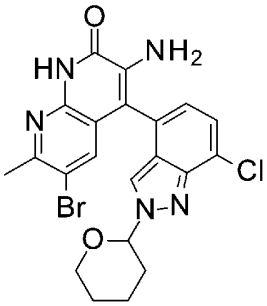
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．５３分　（分析条件Ｊ）

[0343] 化合物ａ－４９

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－メチル－１Ｈ－１，８－ナフチリジン－２－オン

[化74]



化合物ａ－９、ａ－１０及びａ－１１の製造例と同様の条件で、（２－アミノ－５－ブロモ－６－メチルピリジン－３－イル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ａ－４６）より表題化合物を合成した。

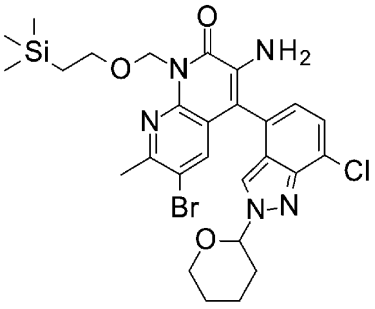
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．６１分　（分析条件Ｊ）

[0344] 化合物ａ－５０

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，８－ナフチリジン－２－オン

[化75]



化合物ａ－２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－

［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－メチル－１Ｈ－１，８－ナフチリジン－２－オン（化合物ａ－４９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－２２の製造例で用いた６０％水素化ナトリウム／ミネラルオイル及びＴＨＦの代わりに炭酸カリウム及びＤＭＡを用いた。また、反応混合物を７０℃に加熱して反応を行った。

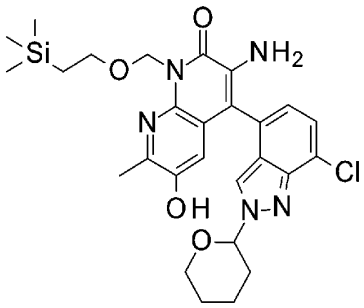
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　６．５１分　（分析条件Ｊ）

[0345] 化合物ａ－５１

３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－ヒドロキシ－７－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，８－ナフチリジン－２－オン

[化76]



化合物ａ－１３の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－７－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，８－ナフチリジン－２－オン（化合物ａ－５０）より表題化合物を合成した。

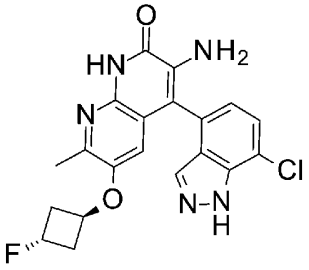
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．４４分　（分析条件Ｊ）

[0346] 化合物Ａ１５

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル）オキシ－７－メチル－１Ｈ－１，８－ナフチリジン－２－オン

[化77]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－ヒドロキシ－７－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，８－ナフチリジン－２－オン（化合物ａ－５１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０２）を用いた。

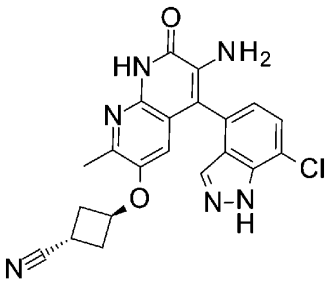
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[0347] 化合物Ａ１６

（１ｒ，３ｒ）－３－［［６－アミノ－５－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－７－オキソ－８Ｈ－１，８－ナフチリジン－３－イル］オキシ］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化78]



化合物ａ－１４及びＡ７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－ヒ

ドロキシ－７－メチル－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）－１，８－ナフチリジン－２－オン（化合物ａ－５１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１４の製造例で用いた２－ヨードプロパンの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－シアノシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０３）を用いた。

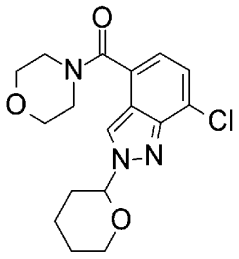
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0348] 化合物ａ－５４

［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－モルホリン－４－イルメタノン

[化79]



反応容器中の（２，４，６－トリクロロフェニル）　７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート（化合物ａ－２、７．３５ｇ、１５．９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（６４．１ｍＬ）にモルホリン（４．１７ｇ、４７．９ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、８０℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ）で精製し、表題化合物（２．９３ｇ、収率５３％）を淡褐色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0349] 化合物ａ－５５

（Ｅ）－Ｎ’－（２－ブロモ－４－クロロ－６－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化80]



化合物ａ－６の製造例と同様の条件で、２－ブロモ－４－クロロ－６－ヨード－アニリンより表題化合物を合成した。

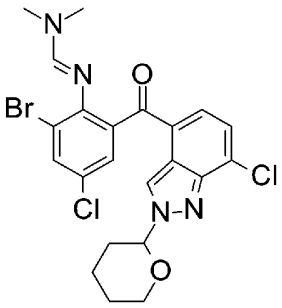
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ｑ）

[0350] 化合物ａ－５６

（Ｅ）－Ｎ’－［２－ブロモ－４－クロロ－６－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化81]



化合物ａ－７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（２－ブロモ－４－クロロ－６－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－５５）及び［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－モルホリン－４－イルメタノン（化合物ａ－５４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－７の製造例で用いた１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　ＴＨＦ溶液の代わりに１Ｍ　イソプロピルマグネシウムブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

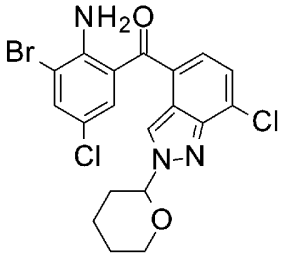
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ｑ）

[0351] 化合物ａ－５７

（２－アミノ－３－ブロモ－５－クロロフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化82]



化合物ａ－８の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［２－ブロモ－４－クロロ－６－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－５６）より表題化合物を合成した。

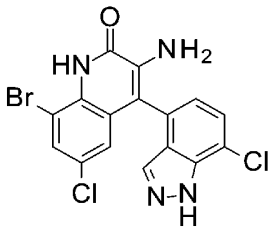
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１４分　（分析条件Ｑ）

[0352] 化合物Ａ１７

３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化83]



ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

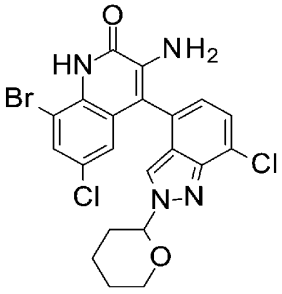
ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0353] 化合物ａ－６０

３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン

－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化84]



化合物ａ－９、ａ－１０及びａ－１１の製造例と同様の条件で、（２－アミノ－３－ブロモ－５－クロロフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ａ－５７）より化合物Ａ１７及び化合物ａ－６０を合成した。ただし、化合物ａ－９の製造例で用いたＤＭＡの代わりにピリジン及びＴＨＦを用いた。

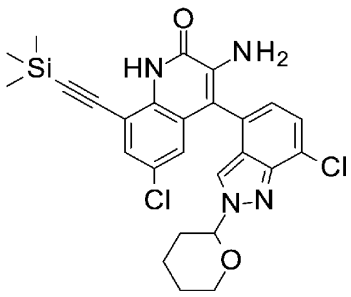
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９６分　（分析条件Ｑ）

[0354] 化合物ａ－６１

３－アミノ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－（２－トリメチルシリルエチニル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化85]



反応容器中の３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－６０、１００ｍｇ、０．１９７ｍｍｏｌ）、エチニル

トリメチルシラン（１６６μＬ、１．１８１ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（２７．６ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１３７μＬ、０．９８４ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（１１．２ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（９８４μＬ）に懸濁し、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後に、１３０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（６０ｍｇ、収率５８％）を灰白色固体として得た。

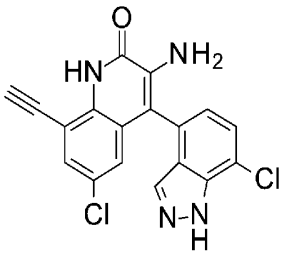
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１７分　（分析条件Ｂ）

[0355] 化合物Ａ１８

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－エチニル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化86]



３－アミノ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－（２－トリメチルシリルエチニル）－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－６１、６０ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（１．１４ｍＬ）に炭酸カリウム（１５．７８ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物に水を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。残渣に０．５Ｍ　塩化水素　ＭｅＯＨ溶液（４．４１ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセ

トニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２８．３ｍｇ、収率７０％）を無色固体として得た。

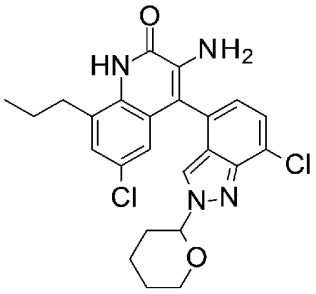
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0356] 化合物ａ－６２

３－アミノ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－プロピル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化87]



反応容器中の３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－６０）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４５．５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３８５ｍｇ、１．１８１ｍｍｏｌ）及びプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（１４８ｍｇ、０．９８４ｍｍｏｌ）にジオキサン（１５７４μＬ）及び水（３９４μＬ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後に、１２０℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（３２ｍｇ、収率３４％）を無色固体として得た。

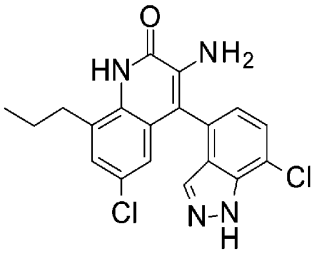
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ｑ）

[0357] 化合物Ａ２２

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－プロピル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化88]



反応容器中の３－アミノ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－プロピル－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－６２、３０ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）に０．５Ｍ塩化水素　ＭｅＯＨ溶液（２．５５ｍＬ）を加え、室温で１０分撹拌した。反応混合物にアセトニトリルを加え、生じた固体を濾取し、表題化合物（１２．７ｍｇ、収率５２％）を無色固体として得た。

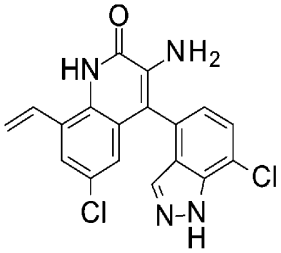
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８８分　（分析条件Ａ）

[0358] 化合物Ａ２３

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－エテニル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化89]



化合物ａ－６２及びＡ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダ

ゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－６０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－６２の製造例で用いたプロピルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにビニルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

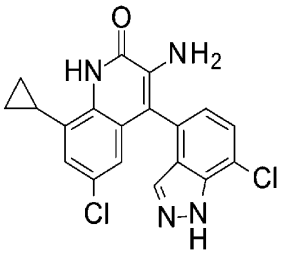
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0359] 化合物Ａ２４

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－シクロプロピル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化90]



化合物ａ－６２及びＡ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－６０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－６２の製造例で用いたプロピルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

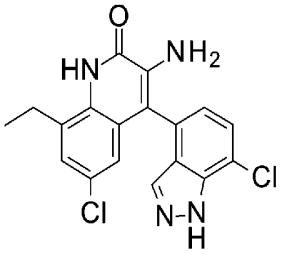
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８３分　（分析条件Ａ）

[0360] 化合物Ａ２５

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－エチル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化91]



化合物ａ－６２及びＡ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－６０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－６２の製造例で用いたシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにエチルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

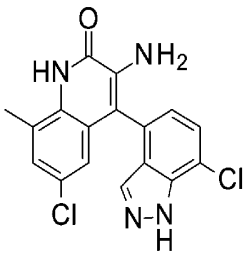
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[0361] 化合物Ａ２６

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－メチル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化92]



化合物ａ－６２及びＡ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－６０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－６２の製造例で用いたプロピルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにメチルトリフルオロホウ酸カリウムを

用いた。

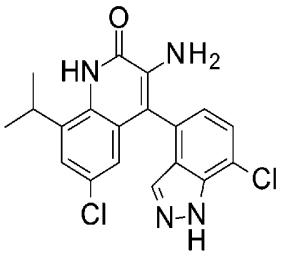
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0362] 化合物Ａ１９

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－プロパン－２－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化93]



反応容器中の３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物Ａ１７、１００ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（ＩＩ）（５．２９ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）及び２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－２’－（ジメチルアミノ）ビフェニル（１８．５６ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４７２μＬ）に懸濁させ、反応容器を減圧脱気し、アルゴン置換した。０．５Ｍ　２－プロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液（２．８３ｍＬ、１．４１５ｍｍｏｌ）を加え、室温で４時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（９．３ｍｇ、収率１０％）を無色固体として得た。

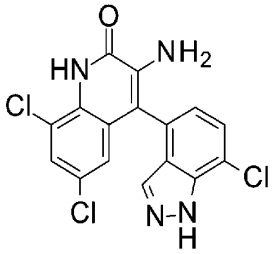
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[0363] 化合物Ａ２０

３－アミノ－６，８－ジクロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化94]



反応容器中の３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物Ａ１７、８０ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）及び塩化銅（Ｉ）（９３ｍｇ、０．９４３ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（９４３μＬ）に懸濁し、１５０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（４３ｍｇ、収率６０％）を淡褐色固体として得た。

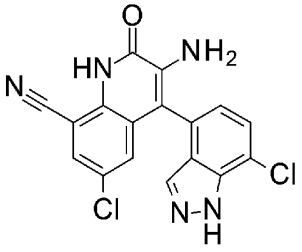
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８１分　（分析条件Ａ）

[0364] 化合物Ａ２１

<u>３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－８－カルボニトリル</u>

[化95]



化合物Ａ２０の製造例と同様の条件で、３－アミノ－８－ブロモ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物Ａ１７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ２０の製造例で用いた塩化銅（Ｉ）の代わりにシアン化銅（Ｉ）を用いた

。

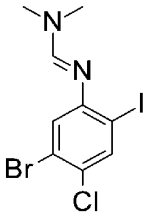
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ａ）

[0365] 化合物ａ－６８

（Ｅ）－Ｎ’－（５－ブロモ－４－クロロ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化96]



化合物ａ－５及びａ－６の製造例と同様の条件で、３－ブロモ－４－クロロアニリンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－５の製造例で用いた酢酸の代わりにＤＭＳＯを用いた。

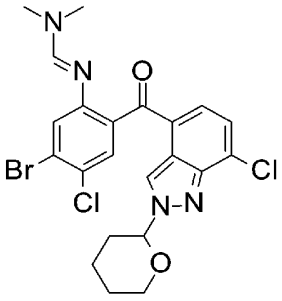
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ｂ）

[0366] 化合物ａ－６９

（Ｅ）－Ｎ’－［５－ブロモ－４－クロロ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化97]



化合物ａ－７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（５－ブロモ－４

－クロロ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－６８）及び［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－モルホリン－４－イルメタノン（化合物ａ－５４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－７の製造例で用いたトルエンの代わりにＴＨＦを用いた。

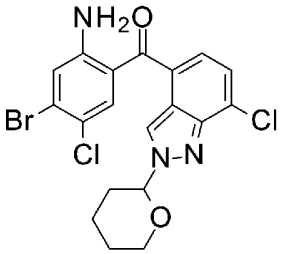
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ｂ）

[0367] 化合物ａ－７０

（２－アミノ－４－ブロモ－５－クロロフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化98]



化合物ａ－８の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［５－ブロモ－４－クロロ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－６９）より表題化合物を合成した。

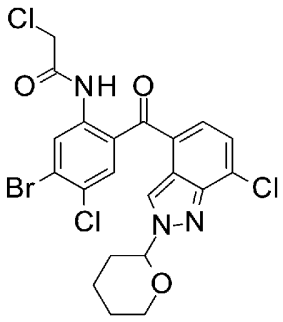
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０５分　（分析条件Ｂ）

[0368] 化合物ａ－７１

Ｎ－［５－ブロモ－４－クロロ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－２－クロロアセトアミド

[化99]



反応容器中の（２－アミノ－４－ブロモ－５－クロロフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ａ－７０、１２０ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１．２ｍＬ）を０℃に冷却し、ピリジン（３３．１μＬ）及びクロロアセチルクロリド（３０．７μＬ、０．３８４ｍｍｏｌ）を加え、３０分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

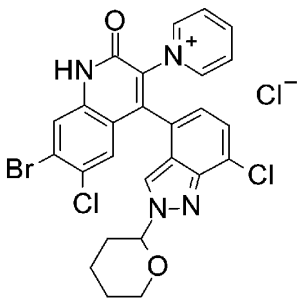
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０７分　（分析条件Ｂ）

[0369] 化合物ａ－７２

<u>７－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン；クロリド</u>

[化100]



反応容器中のＮ－［５－ブロモ－４－クロロ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－２－ク

ロロアセトアミド（化合物ａ－７１）の粗生成物にピリジン（３．６ｍＬ）を加え、８０℃で１時間加熱し、表題化合物のピリジン溶液を得た。

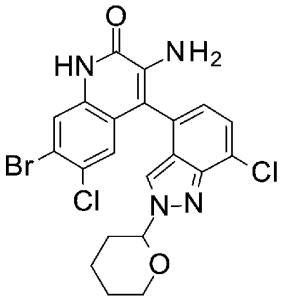
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６９［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ｂ）

[0370] 化合物ａ－７３

３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化101]



反応容器中の７－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン；クロリド（化合物ａ－７２）のピリジン溶液にヒドラジン一水和物（２５３μＬ、５．１２ｍｍｏｌ）を加え、さらに８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、表題化合物のピリジン溶液を得た。

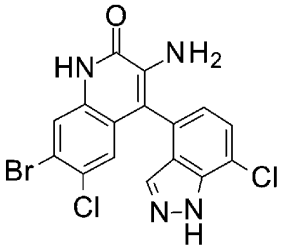
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９２分　（分析条件Ｂ）

[0371] 化合物Ａ２７

３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化102]



反応容器中の３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－７３）のピリジン溶液に１０％塩化水素　ＭｅＯＨ溶液（２．３６ｍＬ）を加え室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水及び飽和食塩水で順次洗浄し、濃縮した。得られた残渣をアセトニトリルに懸濁し、固体を濾取し、表題化合物（９１ｍｇ、収率８４％）を淡褐色固体として得た。

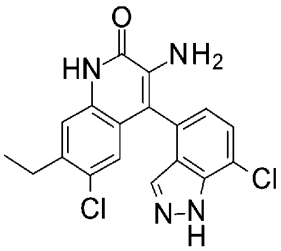
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0372] 化合物Ａ２８

<u>３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－エチル－１Ｈ－キノリン－２－オン</u>

[化103]



反応容器中の３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物Ａ２７、１０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１００μＬ）に１Ｍ

ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液（９４μＬ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素で置換した後に、ＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１．９ｍｇ、２．３６μｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に１０％ギ酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２．１ｍｇ、収率２４％）を無色固体として得た。

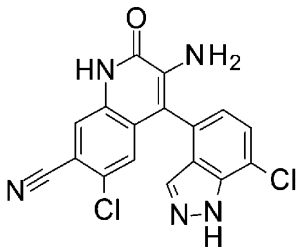
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．１７分　（分析条件Ｄ）

[0373] 化合物Ａ２９

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－７－カルボニトリル

[化104]



反応容器中の３－アミノ－７－ブロモ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物Ａ２７、１５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（３００μＬ）にシアン化亜鉛（１２．４６ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（１．５ｍｇ、１．７６９μｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後に、１００℃で４時間加熱した。ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（３．０４ｍｇ、３．５４μｍｏｌ）を加え、さらに１００℃で６時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、１０％ギ酸水溶液を加え、生じた固体を濾取し、酢酸エチルで洗浄した。固体を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２ｍｇ、収率１５％）を灰白色固体として得た。

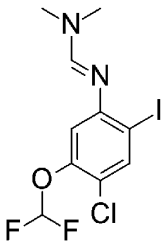
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ｂ）

[0374] 化合物ａ－７５

（Ｅ）－Ｎ’－［４－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）－２－ヨードフェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化105]



化合物ａ－５及びａ－６の製造例と同様の条件で、４－クロロ－３－（ジフルオロメトキシ）アニリンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－５の製造例で用いた酢酸の代わりにＤＭＳＯを用いた。

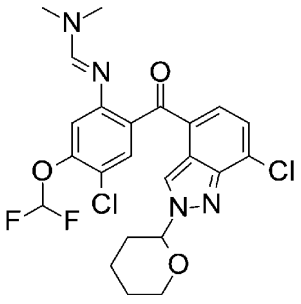
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ｂ）

[0375] 化合物ａ－７６

（Ｅ）－Ｎ’－［４－クロロ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化106]



化合物ａ－７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－クロロ－５－（ジフルオロメトキシ）－２－ヨードフェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタ

ンイミドアミド（化合物ａ－７５）及び［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－モルホリン－４－イルメタノン（化合物ａ－５４）より表題化合物を合成した。ただし化合物ａ－７の製造例で用いたトルエンの代わりにＴＨＦを用いた。

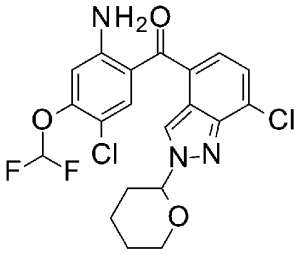
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ｂ）

[0376] 化合物ａ－７７

［２－アミノ－５－クロロ－４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化107]



化合物ａ－８の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－クロロ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－７６）より表題化合物を合成した。

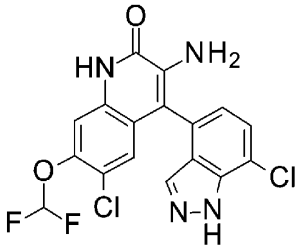
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ｂ）

[0377] 化合物Ａ３０

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－（ジフルオロメトキシ）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化108]



化合物ａ－７１、ａ－７２、ａ－７３及びＡ２７の製造例と同様の条件で、［２－アミノ－５－クロロ－４－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ａ－７７）より表題化合物を合成した。

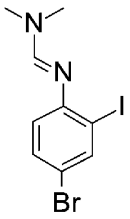
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ｂ）

[0378] 化合物ａ－７９

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化109]



化合物ａ－５及びａ－６の製造例と同様の条件で、４－ブロモアニリンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－５の製造例で用いた酢酸の代わりにＤＭＳＯを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

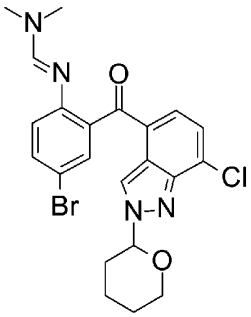
ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0379] 化合物ａ－８０

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタン

イミドアミド

[化110]



化合物ａ－７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－２－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－７９）及び［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－モルホリン－４－イルメタノン（化合物ａ－５４）より表題化合物を合成した。ただし化合物ａ－７の製造例で用いたトルエンの代わりにＴＨＦを用いた。

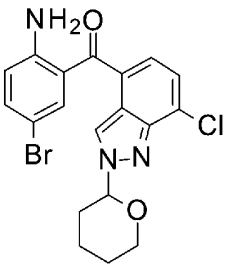
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[0380] 化合物ａ－８１

（２－アミノ－５－ブロモフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化111]



化合物ａ－８の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］フェニル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ａ－８０）

より表題化合物を合成した。

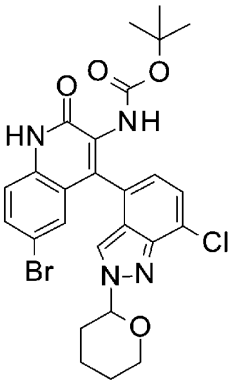
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９６分　（分析条件Ａ）

[0381] 化合物ａ－８２

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート

[化112]



反応容器中の（２－アミノ－５－ブロモフェニル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ａ－８１、１ｇ、２．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１０ｍＬ）に１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ　ＴＨＦ溶液（１３．８ｍＬ、１３．８ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物にＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）グリシンメチル（１．３０６ｇ、６．９ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で３０分撹拌した。反応混合物に水（４ｍＬ）を加え、３０分撹拌した。反応混合物にギ酸（０．６２ｍＬ、１６．１ｍｍｏｌ）及び水を加え、酢酸エチルで３回ずつ抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１．２ｇ、収率９１％）を固体として得た。

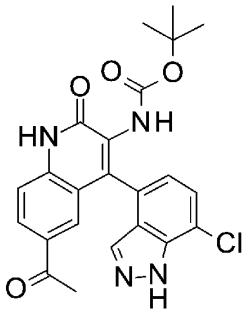
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ａ）

[0382] 化合物ａ－８３

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－アセチル－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート

[化113]



反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－８２、１００ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（１ｍＬ）にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（２０．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（６９．２ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）を加え、減圧脱気し、窒素置換した後に、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後に、１Ｍ　塩酸を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

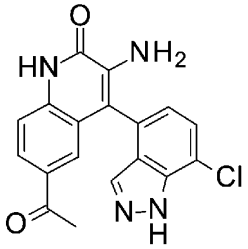
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0383] 化合物Ａ３１

６－アセチル－３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化114]



化合物Ａ２２の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－アセチル－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－８３）の粗生成物より表題化合物を合成した。

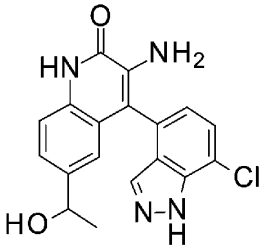
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ｂ）

[0384] 化合物Ａ３２

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化115]



６－アセチル－３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物Ａ３１、５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（２００μＬ）に水素化ホウ素ナトリウム（１．６１ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３．０３ｍｇ、収率６０％）を灰白色固体として得た。

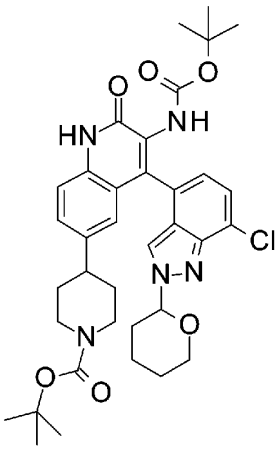
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ｂ）

[0385] 化合物ａ－８４

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート

[化116]



化合物Ａ２８の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－８２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ２８の製造例で用いた１Ｍ　ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液及びＤＭＡの代わりに１Ｍ　１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］亜鉛ヨージドのＤＭＡ溶液及びＴＨＦを用いた。

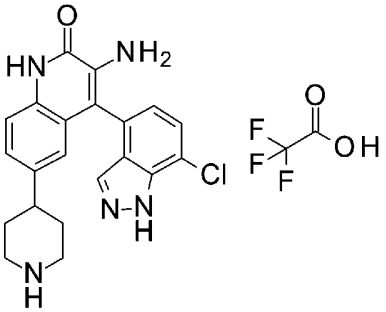
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６７８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．３０分　（分析条件Ｇ）

[0386] 化合物Ａ３３

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化117]



ｔｅｒｔ－ブチル　４－［４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート（化合物ａ－８４、２３７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）のＴＦＥ溶液（４．７４ｍＬ）にクロロトリメチルシラン（６７１μＬ、５．２５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１０１ｍｇ、収率５７％）を淡褐色固体として得た。

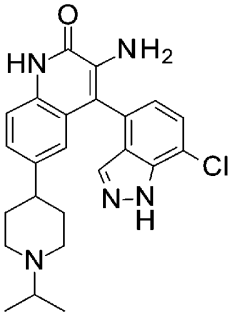
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１０分　（分析条件Ｇ）

[0387] 化合物Ａ３４

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－プロパン－２－イルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化118]



３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（化合物Ａ３３、１５ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（３００μＬ）にアセトン（２２μＬ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１８．７８ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３ｍｇ、収率２３％）を無色固体として得た。

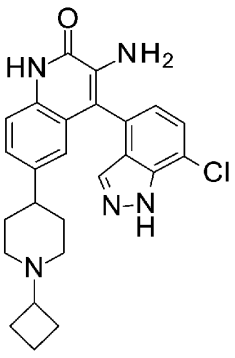
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．４４分　（分析条件Ｇ）

[0388] 化合物Ａ３５

<u>３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン</u>

[化119]



化合物Ａ３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－クロロ－

１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（化合物Ａ３３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ３４の製造例で用いたアセトンの代わりにシクロブタノンを用いた。

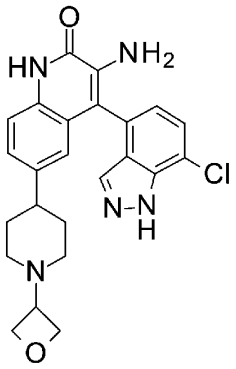
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．６５分　（分析条件Ｇ）

[0389] 化合物Ａ３６

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化120]



化合物Ａ３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（化合物Ａ３３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ３４の製造例で用いたアセトンの代わりに３－オキセタノンを用いた。

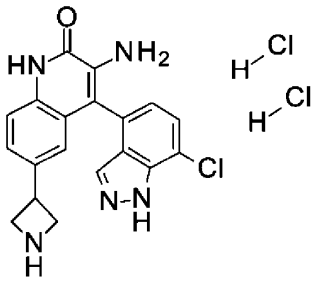
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．４０分　（分析条件Ｇ）

[0390] 化合物ａ－８７

３－アミノ－６－（アゼチジン－３－イル）－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン；二塩酸塩

[化121]



化合物Ａ２８及びＡ３３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－８２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ２８の製造例で用いた１Ｍ　ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液、ＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及びＤＭＡの代わりに１Ｍ　１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル亜鉛ヨージド　ＤＭＡ溶液、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）及びＴＨＦを用いた。

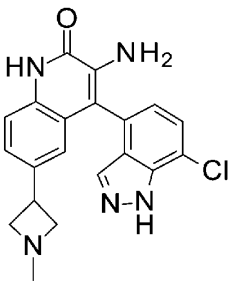
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０１分　（分析条件Ｇ）

[0391] 化合物Ａ３９

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化122]



化合物Ａ３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－（アゼチジン－

３－イル）－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン；二塩酸塩（化合物ａ－８７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ３４の製造例で用いたアセトンの代わりに３７％　ホルムアルデヒド溶液を用いた。また原料に対して５等量のトリエチルアミン及び３０等量の酢酸を加えて反応を行った。

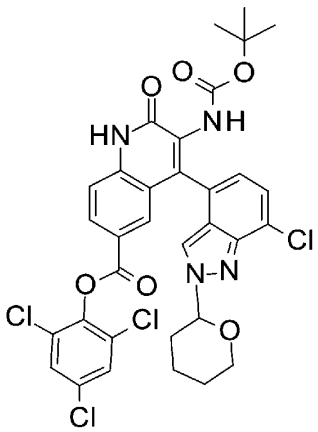
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１９分　（分析条件Ｇ）

[0392] 化合物ａ－８５

（２，４，６－トリクロロフェニル）　４－（７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－６－カルボキシラート

[化123]



化合物ａ－２の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－８２）より表題化合物を合成した。

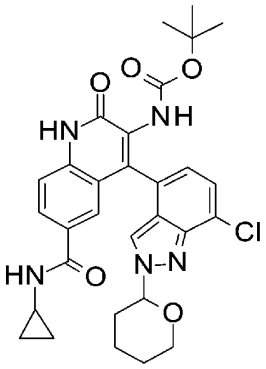
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　７１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．６１分　（分析条件Ｇ）

[0393] 化合物ａ－８８

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル）－６－（シクロプロピルカルバモイル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート

[化124]



化合物ａ－５４の製造例と同様の条件で、（２，４，６－トリクロロフェニル）　４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－６－カルボキシラート（化合物ａ－８５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－５４の製造例で用いたモルホリンの代わりにシクロプロピルアミンを用いた。

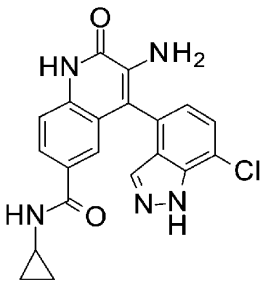
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．７１分　（分析条件Ｇ）

[0394] 化合物Ａ３７

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－Ｎ－シクロプロピル－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－６－カルボキサミド

[化125]



化合物Ａ３３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（シクロプロピルカルバモイル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－８８）より表題化合物を合成した。

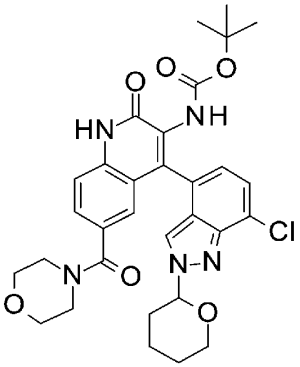
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２６分　（分析条件Ｇ）

[0395] 化合物ａ－８９

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル）－６－（モルホリン－４－カルボニル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート

[化126]



化合物ａ－５４の製造例と同様の条件で、（２，４，６－トリクロロフェニル）　４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－６－カルボキシラート（化合物ａ－８５）より表題化合物を合成した。

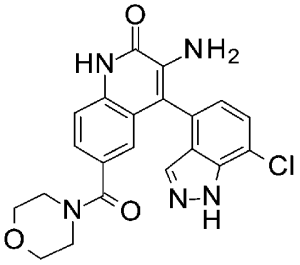
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６０８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．６４分　（分析条件Ｇ）

[0396] 化合物Ａ３８

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（モルホリン－４－カルボニル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化127]



化合物Ａ３３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（モルホリン－４－カルボニル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－８９）より表題化合物を合成した。

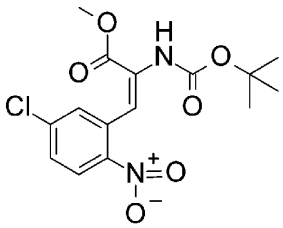
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１８分　（分析条件Ｇ）

[0397] 化合物ａ－９４

メチル　（Ｅ）－３－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート

[化128]



反応容器中の２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－２－（ジメトキシホスホリル）酢酸メチル（２０ｇ、６７．２８５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３３０ｍＬ）に１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１０．４５　ｇ、６８．６３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。混合物を０℃に冷却し、５－クロロ－２－ニトロベンズアルデヒド（１２．７４ｇ、６８．６３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。

反応混合物にＤＣＭを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液で２回、及び飽和塩化ナトリウム水溶液で１回順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（２３．９ｇ）を得た。

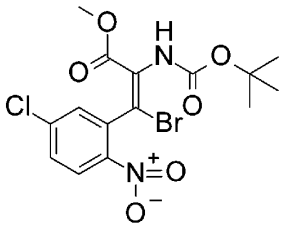
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２５７　［Ｍ＋２Ｈ－ＢＯＣ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．５０分　（分析条件Ｒ）

[0398] 化合物ａ－９５

<u>メチル　（Ｚ）－３－ブロモ－３－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート</u>

[化129]



反応容器中のメチル　（Ｅ）－３－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート（化合物ａ－９４）をＤＣＭ（１４０ｍＬ）に溶解させ、Ｎ－ブロモスクシンイミド（４．７９ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物に１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（３．７７ｇ、３３．６ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で１５時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回ずつ抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和塩化ナトリウム水溶液で順次洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／５）に懸濁し、固体を濾取し、表題化合物（６．０ｇ、収率６１％）を黄色固体として得た。

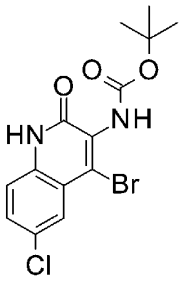
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３３４．９　［Ｍ＋２Ｈ－ＢＯＣ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８６分　（分析条件Ａ）

[0399] 化合物ａ－９６

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート

[化130]



反応容器中のメチル　（Ｚ）－３－ブロモ－３－（５－クロロ－２－ニトロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート（化合物ａ－９５、３．０ｇ、６．８８６ｍｍｏｌ）及び鉄粉（３．８５ｇ、６８．８６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液（２４ｍＬ）に飽和塩化アンモニウム水溶液（６ｍＬ）を加え、７０℃で３０分撹拌した。反応混合物を濾過し、不溶物を５０℃のＭｅＯＨで洗浄した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／４）に懸濁した。固体を濾取し、表題化合物（１．１ｇ、収率４２．３％）を得た。

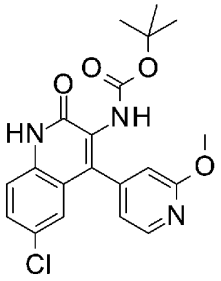
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１６．９　［Ｍ＋２Ｈ－ｔＢｕ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７６分　（分析条件Ａ）

[0400] 化合物ａ－１００

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－クロロ－４－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート

[化131]



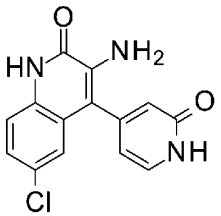
反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６、３００ｍｇ、０．８０３ｍｍｏｌ）、（２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸（３６８．４ｍｇ、２．４０９ｍｍｏｌ）、［１，１′－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）（５８．７５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（９１８．４７ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ／水（４／１、６ｍＬ）に懸濁し、窒素雰囲気下、７０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルで希釈した。混合物を水で洗浄した後に、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２５６．２ｍｇ、収率８１％）を灰白色固体として得た。

ＨＰＬＣ保持時間：　１．３３分　（分析条件Ｔ）

[0401] 化合物Ａ６８

<u>３－アミノ－６－クロロ－４－（２－オキソ－１Ｈ－ピリジン－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン</u>

[化132]



反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－クロロ－４－（２－メトキシピリジン－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－１００、２５６ｍｇ、０．６３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（５ｍＬ）に塩化リチウム（２６８．９ｍｇ、６．３４ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸（１．２ｇ、６．３４ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で３０分撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（４３．９ｍｇ、収率９６％）を淡黄色固体として得た。

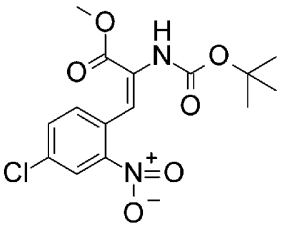
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0402] 化合物ａ－９０

メチル　３－（４－クロロ－２－ニトロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート

[化133]



化合物ａ－９４の製造例と同様の条件で、４－クロロ－２－ニトロベンズアルデヒドより表題化合物を合成した。

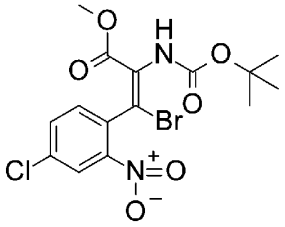
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０１［Ｍ＋２Ｈ－ＢＯＣ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８５分　（分析条件Ａ）

[0403] 化合物ａ－９１

メチル　（Ｚ）－３－ブロモ－３－（４－クロロ－２－ニトロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート

[化134]



化合物ａ－９５の製造例と同様の条件で、メチル　３－（４－クロロ－２－ニトロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート（化合物ａ－９０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－９５の製造例で用いた１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタンの代わりに１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エンを用いた。

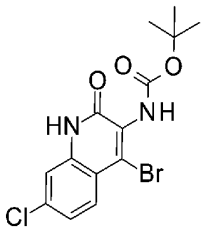
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７９［Ｍ＋２Ｈ－ＢＯＣ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ａ）

[0404] 化合物ａ－９２

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－７－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート

[化135]



化合物ａ－９６の製造例と同様の条件で、メチル　（Ｚ）－３－ブロモ－３－（４－クロロ－２－ニトロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート（化合物ａ－９１）より表題化合物を合成した。

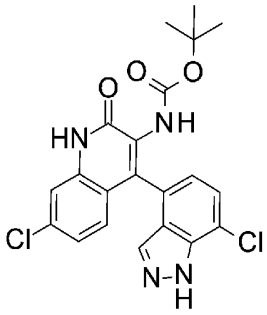
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７６分　（分析条件Ａ）

[0405] 化合物ａ－９３

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート

[化136]



化合物ａ－１００の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－７－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－１００の製造例で用いた（２－メトキシピリジン－４－イル）ボロン酸の代わりに（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ボロン酸を用いた。

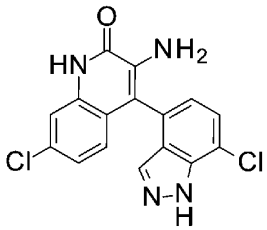
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ａ）

[0406] 化合物Ａ４０

３－アミノ－７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化137]



化合物Ａ３３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［７－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－

１Ｈ－キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ａ－９３）より表題化合物を合成した。

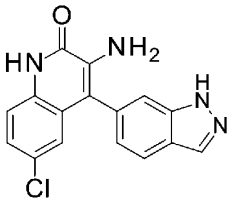
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[0407] 化合物Ａ４９

３－アミノ－６－クロロ－４－（１Ｈ－インダゾール－６－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化138]



反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６、３５０ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ）、１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸（４５５ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、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）（６８．５４ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（１．０７２ｇ、３．２７９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ／水（４／１、７ｍＬ）の懸濁液を窒素雰囲気下、７０℃で２．５時間加熱した。反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル／石油エーテル（１／４）に懸濁し、固体を濾取した。得られた固体をＤＣＭ（４ｍＬ）に溶解し、４Ｍ　塩化水素　ジオキサン溶液（６ｍＬ）を加え、室温で２．５時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮した後に、ＤＭＦに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて混合溶液のｐＨを８に調整した。生じた固体を濾取し、逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３３．９ｍｇ）を灰白色固体として得た。

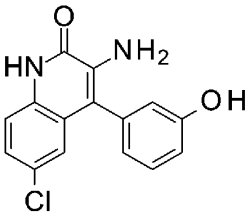
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0408] 化合物Ａ４１

３－アミノ－６－クロロ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化139]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに３－ヒドロキシフェニルボロン酸を用いた。

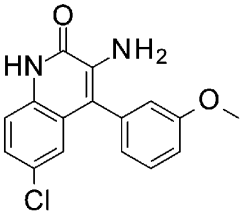
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0409] 化合物Ａ４２

３－アミノ－６－クロロ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化140]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製

造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに３－メトキシベンゼンボロン酸を用いた。

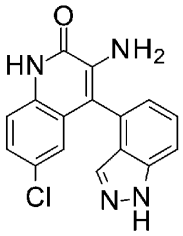
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[0410] 化合物Ａ４３

３－アミノ－６－クロロ－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化141]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに（１Ｈ－インダゾール－４－イル）ボロン酸を用いた。

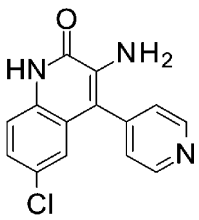
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0411] 化合物Ａ４４

３－アミノ－６－クロロ－４－ピリジン－４－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化142]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに４－ピリジルボロン酸を用いた。

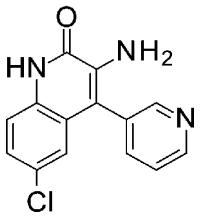
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[0412] 化合物Ａ４５

３－アミノ－６－クロロ－４－ピリジン－３－イル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化143]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに３－ピリジルボロン酸を用いた。

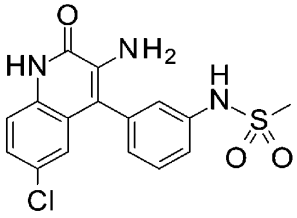
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0413] 化合物Ａ４６

Ｎ－［３－（３－アミノ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－４－イル）フェニル］メタンスルホンアミド

[化144]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに３－（メチルスルホニルアミノ）フェニルボロン酸を用いた。

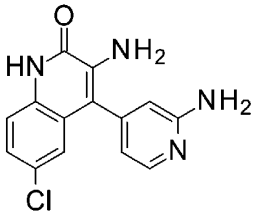
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0414] 化合物Ａ４７

３－アミノ－４－（２－アミノピリジン－４－イル）－６－クロロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化145]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに２－アミノピリジン－４－ボロン酸ピナコールエステルを用いた。

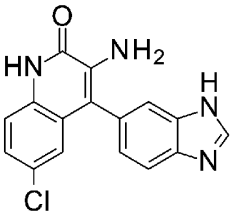
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0415] 化合物Ａ４８

３－アミノ－４－（３Ｈ－ベンゾイミダゾール－５－イル）－６－クロロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化146]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸、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）、炭酸セシウム及びＴＨＦの代わりにそれぞれ６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－ベンゾイミダゾール、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、リン酸三カリウム及び１，２－ジメトキシエタンを用いた。

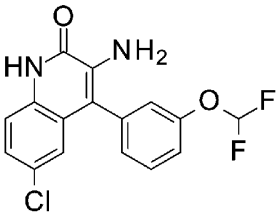
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0416] 化合物Ａ５０

３－アミノ－６－クロロ－４－［３－（ジフルオロメトキシ）フェニル］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化147]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに３－（ジフルオロメトキシ）フェニルボロン酸を用いた。

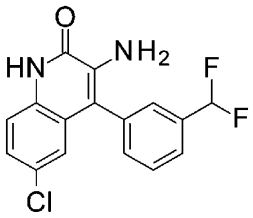
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７６分　（分析条件Ａ）

[0417] 化合物Ａ５１

３－アミノ－６－クロロ－４－［３－（ジフルオロメチル）フェニル］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化148]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに３－（ジフルオロメチル）フェニルボロン酸を用いた。

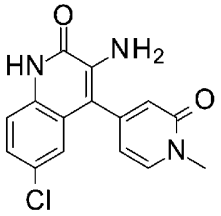
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[0418] 化合物Ａ５２

３－アミノ－６－クロロ－４－（１－メチル－２－オキソピリジン－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化149]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに１－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ピリジン－２（１Ｈ）－オンを用いた。

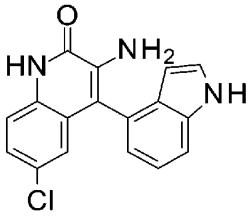
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0419] 化合物Ａ５３

３－アミノ－６－クロロ－４－（１Ｈ－インドール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化150]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに１Ｈ－インドール－４－イルボロン酸を用いた。

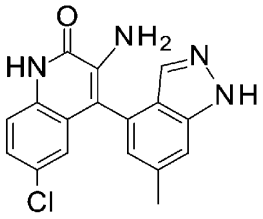
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[0420] 化合物Ａ５５

３－アミノ－６－クロロ－４－（６－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化151]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸及びＴＨＦの代わりに６－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル－４－ボロン酸及び１，４－ジオキサンを用いた。

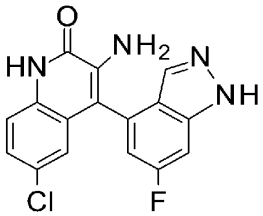
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６３分　（分析条件Ａ）

[0421] 化合物Ａ５６

３－アミノ－６－クロロ－４－（６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化152]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート

（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに６－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾールを用いた。

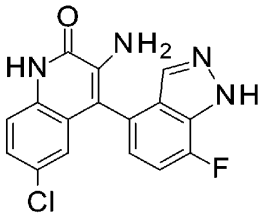
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0422] 化合物Ａ５７

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化153]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸の代わりに（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ボロン酸を用いた。

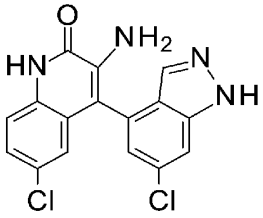
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0423] 化合物Ａ５８

３－アミノ－６－クロロ－４－（６－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化154]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸及びＴＨＦの代わりに６－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール及び１，４－ジオキサンを用いた。

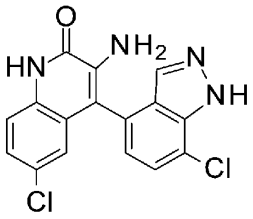
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ａ）

[0424] 化合物Ａ５９

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化155]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸及びＴＨＦの代わりに７－クロロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサ

ボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール及び１，４－ジオキサンを用いた。

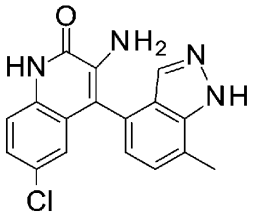
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[0425] 化合物Ａ６０

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化156]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸及びＴＨＦの代わりに７－メチル－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール及び１，４－ジオキサンを用いた。

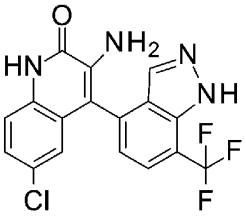
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６３分　（分析条件Ａ）

[0426] 化合物Ａ６１

３－アミノ－６－クロロ－４－［７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化157]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸及びＴＨＦの代わりに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）－７－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール及び１，４－ジオキサンを用いた。

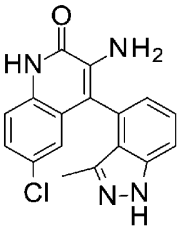
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[0427] 化合物Ａ６２

３－アミノ－６－クロロ－４－（３－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化158]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸、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）、炭酸セシ

ウム及びＴＨＦの代わりにそれぞれ３－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ボロン酸、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、リン酸三カリウム及び１，２－ジメトキシエタンを用いた。

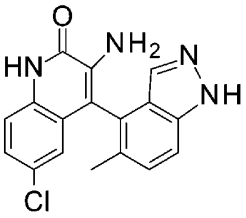
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0428] 化合物Ａ６３

３－アミノ－６－クロロ－４－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化159]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた１Ｈ－インダゾール－６－イルボロン酸、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）、炭酸セシウム及びＴＨＦの代わりにそれぞれ［５－メチル－１－（オキサン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル］ボロン酸、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）　クロロホルム付加物、４－アントラセン－９－イル－３－ｔｅｒｔ－ブチル－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサホスホール、リン酸三カリウム及び１，４－ジオキサンを用いた。

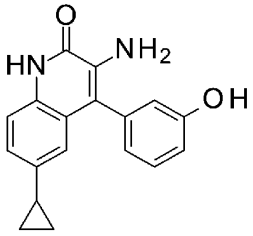
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0429] 化合物Ａ６５

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化160]



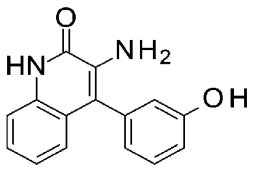
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９３［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[0430] 化合物Ａ６６

３－アミノ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化161]



化合物ａ－６２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－クロロ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物Ａ４１）より化合物Ａ６５及び化合物Ａ６６を合成した。ただし、化合物ａ－６２の製造例で用いたテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）、炭酸セシウム及びプロピルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４、炭酸カリウム及びシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

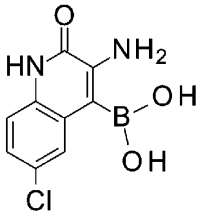
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２５３［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0431] 化合物ａ－９８

（３－アミノ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－４－イル）ボロン酸

[化162]



反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６、１ｇ、２．６７６ｍｍｏｌ）、［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）（０．３９ｇ、０．５３５ｍｍｏｌ）、ビス(ピナコラート)ジボロン（１．３６ｇ、５．３５ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（１．０５ｇ、１０．７０６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３０ｍＬ）に懸濁し、窒素雰囲気下、１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水を加えた後に、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３５０ｍｇ、収率５４．８％）を淡褐色固体として得た。

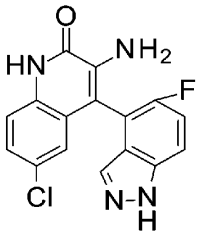
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ｓ）

[0432] 化合物Ａ６７

<u>３－アミノ－６－クロロ－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン</u>

[化163]



化合物Ａ４９の製造例と同様の条件で、（３－アミノ－６－クロロ－２－

オキソ－１Ｈ－キノリン－４－イル）ボロン酸（化合物ａ－９８）及び４－ブロモ－５－フルオロ－１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ａ４９の製造例で用いた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）、炭酸セシウム及びＴＨＦの代わりにそれぞれトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）　クロロホルム付加物、４－アントラセン－９－イル－３－ｔｅｒｔ－ブチル－２Ｈ－１，３－ベンゾオキサホスホール、リン酸三カリウム及び１，４－ジオキサンを用いた。

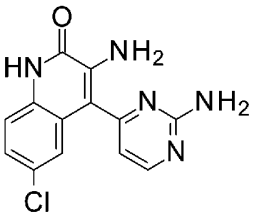
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0433] 化合物Ａ６９

３－アミノ－４－（２－アミノピリミジン－４－イル）－６－クロロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化164]



化合物ａ－８３及びＡ２２の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチルＮ－（４－ブロモ－６－クロロ－２－オキソ－１Ｈ－キノリン－３－イル）カルバマート（化合物ａ－９６）及び４－（トリメチルスタンニル）－２－［ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ］ピリミジンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ａ－８３の製造例で用いたテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナンの代わりにビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド及びＮ－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－Ｎ－［４－（トリメチルスタンニル）ピリミジン－２－イル］カルバミン酸　ｔｅｒｔ－ブチルを用いた。

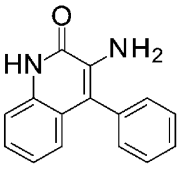
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0434] 化合物Ａ７０

３－アミノ－４－フェニル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化165]



表題化合物は、既報に基づき合成した（Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　２００８，　ｖｏｌ．６４，ｐ．５１３９－５１４６（非特許文献２１））。

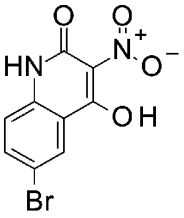
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[0435] 化合物ａ－１０４

６－ブロモ－４－ヒドロキシ－３－ニトロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化166]



反応容器中の６－ブロモ－４－ヒドロキシ－１Ｈ－キノリン－２－オン（１００ｍｇ、０．４１７ｍｍｏｌ）を６５％　硝酸（１ｍＬ）に懸濁し、室温で１時間撹拌した。反応混合物を７５℃で２時間撹拌し、室温に冷却した後に、水（５ｍＬ）を加え、固体を濾取した。得られた固体を水（３ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（７６ｍｇ、収率６４％）を橙色固体として得た。

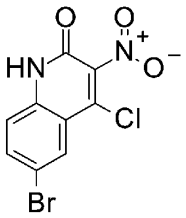
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0436] 化合物ａ－１０５

６－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化167]



反応容器中の６－ブロモ－４－ヒドロキシ－３－ニトロ－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－１０４、１４５ｍｇ、０．５０９ｍｍｏｌ）を塩化チオニル（１．４５ｍＬ）に懸濁し、ＤＭＦ（４７．４μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２４．９ｍｇ、収率１６％）を淡黄色固体として得た。

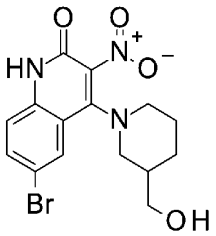
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0437] 化合物ａ－１０６

６－ブロモ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］－３－ニトロ－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化168]



反応容器中の６－ブロモ－４－クロロ－３－ニトロ－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－１０５、２１．９ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）をＤＭＦ（０．４４ｍＬ）に溶解し、ピペリジン－３－イルメタノール（２４．９ｍｇ、０．２１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物に水（０．９ｍＬ）を加えた後に、固体を濾取し、表題化合物（３３ｍｇ）を黄

色固体として得た。

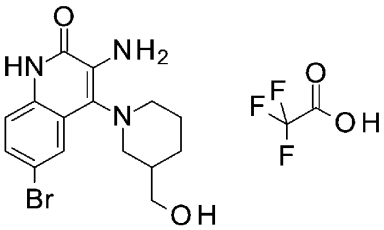
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0438] 化合物Ａ７１

３－アミノ－６－ブロモ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化169]



反応容器中の６－ブロモ－４－［３－（ヒドロキシメチル）ピペリジン－１－イル］－３－ニトロ－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ａ－１０６、２７ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（０．５４ｍＬ）に溶解し、鉄粉（３９．４ｍｇ、０．７０６ｍｍｏｌ）及び飽和アンモニウム水溶液（１３５μＬ）を加え、７０℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後に、セライトを用いて濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１６ｍｇ、収率６４％）を淡黄色固体として得た。

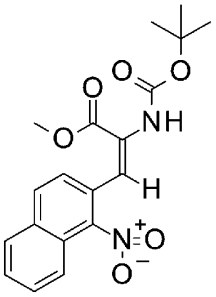
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９３分　（分析条件Ｈ）

[0439] 化合物ｂ－１

メチル　（Ｅ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート

[化170]



反応容器中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－（ジメトキシホスホリル）酢酸メチル（２２．６ｇ、７６．０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３００ｍＬ）を窒素雰囲気下、０℃に冷却し、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１９．５ｇ，１２７．９ｍｍｏｌ）を加え、３０分間撹拌した。反応混合物に１－ニトロナフタレン－２－カルバルデヒド（１５．６ｇ、７７．５ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で３０分撹拌した。反応混合物にＤＣＭを加え、飽和塩化アンモニウム水溶液で２回、及び飽和食塩水で１回、順次洗浄を行った。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（２９．３ｇ）を油状物質として得た。

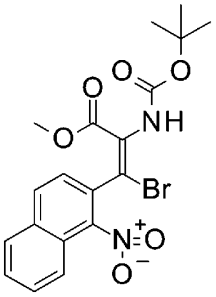
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７１　［Ｍ－Ｈ］⁻

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９２分　（分析条件Ａ）

[0440] 化合物ｂ－３

メチル　（Ｚ）－３－ブロモ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート

[化171]



反応容器中の２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）－２－ジメトキシホスホリル－酢酸メチル（化合物ｂ－１、５．０ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（９０ｍＬ）に、Ｎ－ブロモスクシンイミド（３．１ｇ、１７．４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１６時間撹拌した。反応混合物に１，４－ジアザビシクロ［２．２．２］オクタン（２．３ｇ、２０．１ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で１６時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化アンモニウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、及び飽和食塩水で洗浄した。得られた溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３．８ｇ、収率６３％）を黄色固体として得た。

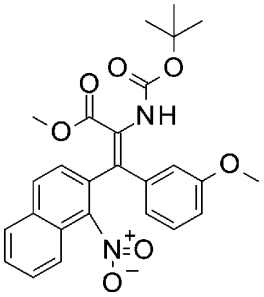
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４９　［Ｍ－Ｈ］⁻

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９４分　（分析条件Ａ）

[0441] 化合物ｂ－４

メチル　（Ｅ）－３－（３－メトキシフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート

[化172]



反応容器中のメチル　（Ｚ）－３－ブロモ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート（化合物ｂ－３，１．２０ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）、３－メトキシベンゼンボロン酸（１．２２ｇ、８．００ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．０４ｇ、９．３３ｍｍｏｌ）及び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）（０．２９ｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の混合物にＴＨＦ（２４ｍＬ）と水（２４ｍＬ）を加え、窒素雰囲気下、７０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後に、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（０．６６ｇ、収率５２％）を黄色固体として得た。

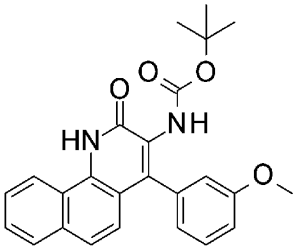
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７７　［Ｍ－Ｈ］－

ＨＰＬＣ保持時間：　２．８７分　（分析条件Ｄ）

[0442] 化合物ｂ－５

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート

[化173]



反応容器中のメチル　（Ｅ）－３－（３－メトキシフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート（化合物ｂ－４、５９８．６ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ（１２ｍＬ）溶液に飽和塩化アンモニウム水溶液（２．９９ｍＬ）、及び鉄粉（３４９ｍｇ、６．２５ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下７０℃で１時間撹拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過後、酢酸エチルとＤＣＭの混合溶液で洗浄した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（１２７ｍｇ、収率２４％）を得た。

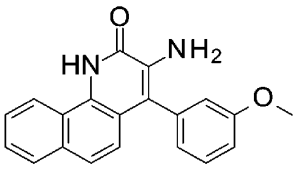
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１７　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．４３分　（分析条件Ｄ）

[0443] 化合物Ｂ１

<u>３－アミノ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン</u>

[化174]



反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ｂ－５、２．００ｇ、４．８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（４０ｍＬ）にＴＦＡ（１０ｍＬ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２１０

ｍｇ、収率１４％）を黄色固体として得た。

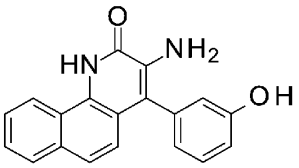
ＬＣＭＳ：　３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0444] 化合物Ｂ２

３－アミノ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化175]



反応容器中の３－アミノ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ１、１８０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（８ｍＬ）を０℃に冷却し、１Ｍ　三臭化ホウ素　ＤＣＭ溶液（３ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を加え、１．５時間撹拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて水層をｐＨ８に調整し、酢酸エチルで２回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（７４．５ｍｇ、収率４３％）を淡黄色固体として得た。

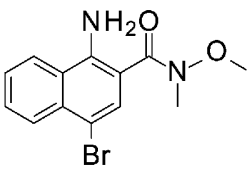
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０３　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[0445] 化合物ｂ－２

１－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルナフタレン－２－カルボキサミド

[化176]



反応容器中の１－アミノ－４－ブロモ－ナフタレン－２－カルボン酸（２．００ｇ、７．５２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２０ｍＬ）にＨＡＴＵ（３．４３ｇ、９．０２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１．２５ｇ、１２．８ｍｍｏｌ）及びＤＩＰＥＡ（５．９１ｍＬ、３３．８ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物に水を加え、得られた固体を濾取し、ＥｔＯＨと水の混合溶液（１：１）で洗浄し、表題化合物（１．９４ｇ、収率８３％）を褐色固体として得た。

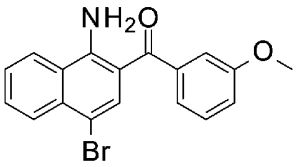
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８２分　（分析条件Ａ）

[0446] 化合物ｂ－６

<u>（１－アミノ－４－ブロモナフタレン－２－イル）－（３－メトキシフェニル）メタノン</u>

[化177]



反応容器中の１－アミノ－４－ブロモ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルナフタレン－２－カルボキサミド（化合物ｂ－２、２００ｍｇ、０．６５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２ｍＬ）を－２０℃に冷却し、１Ｍ　３－メトキシフェニルマグネシウムブロミド　ＴＨＦ溶液（２．２６ｍＬ、２．２６ｍｍｏｌ）を加え、１５時間撹拌した。反応混合物に水と１Ｍ　塩酸を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１２０ｍｇ、収率５２％）を黄色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５６　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

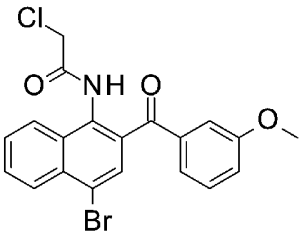
ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ａ）

[0447] 化合物ｂ－７

<u>Ｎ－［４－ブロモ－２－（３－メトキシベンゾイル）ナフタレン－１－イル</u>

］－２－クロロアセトアミド

[化178]



反応容器中の（１－アミノ－４－ブロモナフタレン－２－イル）－（３－メトキシフェニル）メタノン（化合物ｂ－６、４２９ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（８．５９ｍＬ）を０℃に冷却し、ピリジン（１２２μＬ、１．５１ｍｍｏｌ）及びクロロアセチルクロリド（１１５μＬ、１．４５ｍｍｏｌ）を加え、１５時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（５３０ｍｇ）を無色固体として得た。

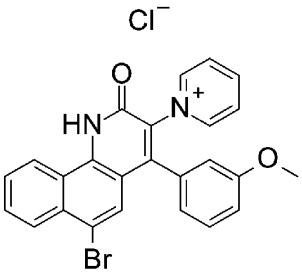
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３２　［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９６分　（分析条件Ａ）

[0448] 化合物ｂ－８

６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド

[化179]



反応容器中のＮ－［４－ブロモ－２－（３－メトキシベンゾイル）ナフタレン－１－イル］－２－クロロアセトアミド（化合物ｂ－７、５４０ｍｇ、１．２５ｍｍｏｌ）のピリジン溶液（１６．２ｍＬ）を７０℃で１５時間撹

拌した。反応混合物に酢酸エチルを加えた後に、固体を濾取し、表題化合物（５２０ｍｇ、収率８４％）を黄色固体として得た。

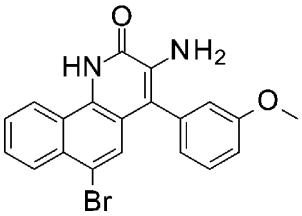
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５７　［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[0449] 化合物ｂ－９

３－アミノ－６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化180]



反応容器中の６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド（化合物ｂ－８、５２０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液（５．２ｍＬ）にヒドラジン一水和物（１．０４ｍＬ、２１．１ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で２４時間撹拌した。反応混合物に水を加え、固体を濾取後、水で洗浄し、表題化合物（４１８ｍｇ、収率９５％）を黄色固体として得た。

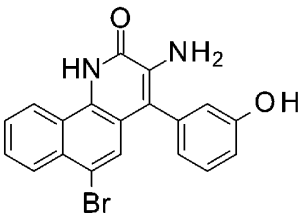
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０３分　（分析条件Ａ）

[0450] 化合物Ｂ４

３－アミノ－６－ブロモ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化181]



化合物Ｂ２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－９）より合成した。

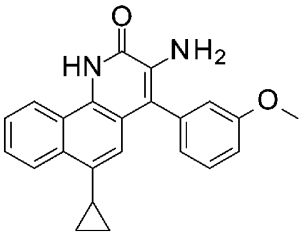
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８６分　（分析条件Ａ）

[0451] 化合物ｂ－１０

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化182]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－９、５０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１ｍＬ）と水（０．１ｍＬ）の混合液にＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４（１１．９ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１２４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）及びシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム（３７．４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、１００℃で１５時間撹拌した。反応混合物に酢酸エチルを加え、セライトを用いて濾過した。濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

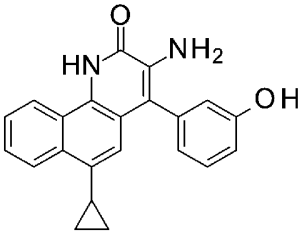
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ａ）

[0452] 化合物Ｂ３

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化183]



化合物Ｂ２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－１０）より表題化合物を合成した。

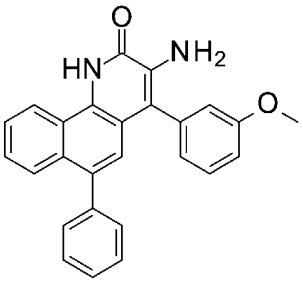
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８６分　（分析条件Ａ）

[0453] 化合物ｂ－１１

３－アミノ－４－（３－メトキシフェニル）－６－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化184]



化合物ｂ－１０の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０の製造例で用いたシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにフェニルボロン酸を用いた。

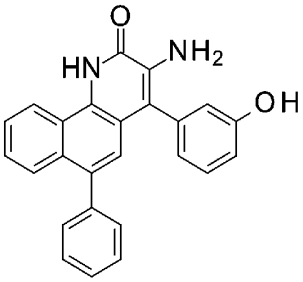
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０５分　（分析条件Ａ）

[0454] 化合物Ｂ５

３－アミノ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－６－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化185]



化合物Ｂ２の製造例と同様の条件で３－アミノ－４－（３－メトキシフェニル）－６－フェニル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－１１）より表題化合物を合成した。

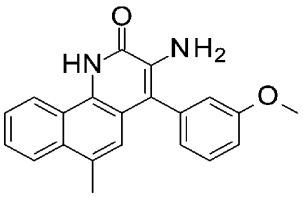
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９２分　（分析条件Ａ）

[0455] 化合物ｂ－１２

３－アミノ－４－（３－メトキシフェニル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化186]



化合物ｂ－１０の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０の製造例で用いたシクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウムの代わりにトリメチルボロキシンを用いた。

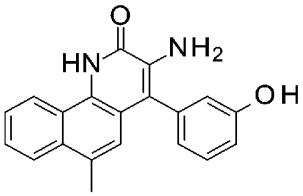
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９５分　（分析条件Ａ）

[0456] 化合物Ｂ６

３－アミノ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化187]



化合物Ｂ２の製造例と同様の条件で３－アミノ－４－（３－メトキシフェニル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－１２）より表題化合物を合成した。

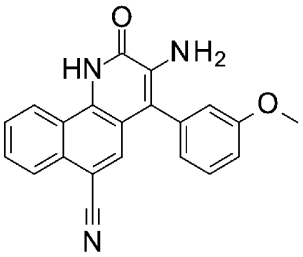
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[0457] 化合物ｂ－１３

３－アミノ－４－（３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－６－カルボニトリル

[化188]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－９、４０ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．８ｍＬ）にシアン化銅（Ｉ）（２７．２ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて封管中２００℃で２０分撹拌した。反応混合物にアンモニア水を加え酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマト

グラフィーで精製し、表題化合物（３５．５ｍｇ、収率８３％）を得た。

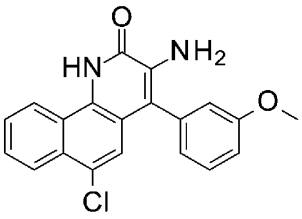
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0458] 化合物ｂ－１４

３－アミノ－６－クロロ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化189]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－９、３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（０．６ｍＬ）に塩化銅（Ｉ）（３０．１ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて封管中１２０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後に、逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２５ｍｇ、収率９４％）を得た。

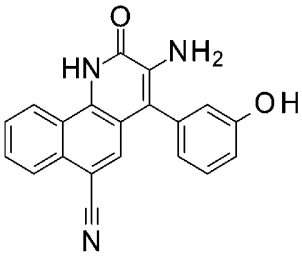
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ａ）

[0459] 化合物Ｂ７

３－アミノ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－６－カルボニトリル

[化190]



化合物Ｂ２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－６－カルボニトリル（化合物ｂ－１３）より表題化合物を合成した。

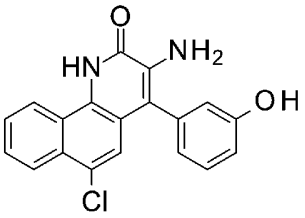
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0460] 化合物Ｂ８

３－アミノ－６－クロロ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化191]



化合物Ｂ２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－クロロ－４－（３－メトキシフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－１４）より表題化合物を合成した。

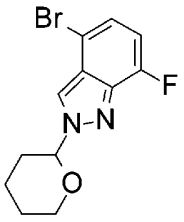
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ａ）

[0461] 化合物ｃ－３

４－ブロモ－７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール

[化192]



反応容器中の４－ブロモ－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール（１５ｇ、６９．８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３４９ｍＬ）に３，４－ジヒドロ－２Ｈ

－ピラン（１１．７４ｇ、１４０ｍｍｏｌ）及びピリジニウム　ｐ－トルエンスルホナート（３．５１ｇ、１３．９５ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１９．４ｇ、収率９３％）を無色液体として得た。

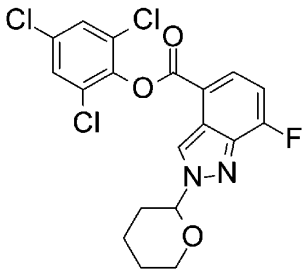
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２４分　（分析条件Ｆ）

[0462] 化合物ｃ－４

（２，４，６－トリクロロフェニル）　７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート

[化193]



反応容器中の４－ブロモ－７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール（化合物ｃ－３、３０．０ｇ、１００ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（２８．０ｍＬ、２０１ｍｍｏｌ）の混合物にトルエン（４３６ｍＬ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素で置換した。反応混合物に酢酸パラジウム（ＩＩ）（０．６８ｇ、３．０１ｍｍｏｌ）と４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（３．４８ｇ、６．０２ｍｍｏｌ）を加え、さらに反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。反応混合物に、減圧脱気し、窒素置換したギ酸２，４，６－トリクロロフェニル（２７．１ｇ、１２０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（６５．１ｍＬ）を８０℃で滴下した。反応混合物を窒素雰囲気下８０℃で３０分撹拌し、減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

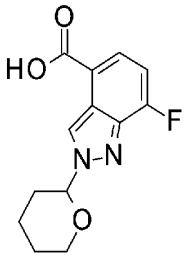
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．５９分　（分析条件Ｆ）

[0463] 化合物ｃ－５

７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸

[化194]



反応容器中の（２，４，６－トリクロロフェニル）　７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート（化合物ｃ－４）の粗生成物のＴＨＦ懸濁液（４００ｍＬ）に２．５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（１６０ｍＬ、４００ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３．５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、セライトを用いて濾過した。濾液に２．５Ｍ　リン酸水溶液（４００ｍｍｏｌ、１６０ｍＬ）を加え、酢酸エチルとＴＨＦの混合液で抽出した。有機層を炭酸ナトリウム水溶液及び水で３回抽出後、得られた水層を濾過した。濾液に２．５Ｍリン酸水溶液（４００ｍｍｏｌ、１６０ｍＬ）を加え、固体を濾取し、表題化合物（２４．０１ｇ、収率９１％）を無色固体として得た。

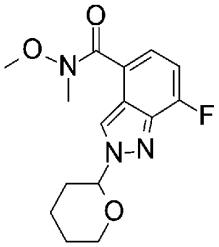
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２６３［Ｍ－Ｈ］⁻

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８６分　（分析条件Ｆ）

[0464] 化合物ｃ－６

７－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化195]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸（化合物ｃ－５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

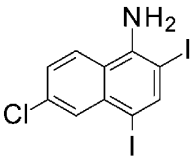
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８８分　（分析条件Ｆ）

[0465] 化合物ｂ－２４

６－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－アミン

[化196]



反応容器中の６－クロロ－ナフタレン－１－イルアミン（０．２６３ｇ、１．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（４．２３ｍＬ）にＮ－ヨードスクシンイミド（０．６８ｇ、３．０４ｍｍｏｌ）を加え室温で２０分撹拌した。反応混合物に飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液とＤＣＭを加え、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（０．８９ｇ）を得た。

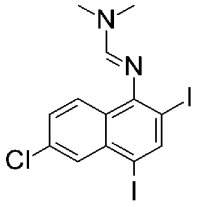
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１２分　（分析条件Ｑ）

[0466] 化合物ｂ－２５

（Ｅ）－Ｎ’－（６－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化197]



反応容器中の６－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－２４）の粗生成物（０．８９ｇ）とＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１．１ｍＬ、８．２６ｍｍｏｌ）の混合物にＥｔＯＨ（３．４ｍＬ）を加え、８０℃で２５分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（０．６９ｇ、収率６７％）を油状物質として得た。

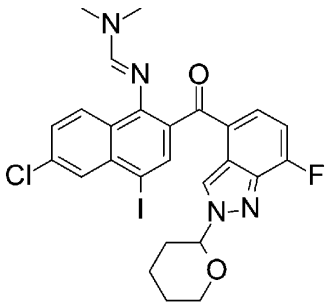
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ｑ）

[0467] 化合物ｂ－２６

（Ｅ）－Ｎ’－［６－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化198]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－（６－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－６、２１

８ｍｇ、０．７０９ｍｍｏｌ）と７－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｂ－２５、５１６ｍｇ、１．０６ｍｍｏｌ）の混合物にＴＨＦ（３．５５ｍＬ）を加え、－４０℃に冷却し、１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　ＴＨＦ溶液（９２８μＬ、１．２１ｍｍｏｌ）を滴下し、０℃で４時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、ＤＣＭで３回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（３７０ｍｇ、収率８６％）を黄色固体として得た。

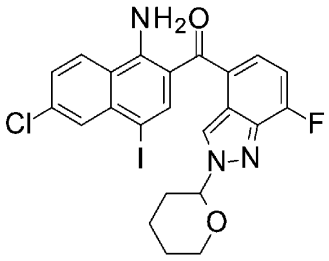
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０１分　（分析条件Ｑ）

[0468] 化合物ｂ－２７

（１－アミノ－６－クロロ－４－ヨードナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化199]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－［６－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－２６、７０ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（９６４μＬ）に５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（１１６μＬ、０．５７９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％

ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（７５ｍｇ）を黄色固体として得た。

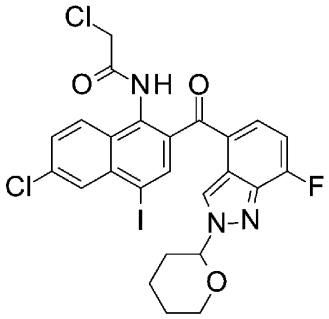
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１５分　（分析条件Ｑ）

[0469] 化合物ｂ－２８

２－クロロ－Ｎ－［６－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］アセトアミド

[化200]



反応容器中の（１－アミノ－６－クロロ－４－ヨードナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－２７、７３．３ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１．３３ｍＬ）を０℃に冷却し、クロロアセチルクロリド（１８．２μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）、ピリジン（２１．５７μＬ、０．２６７ｍｍｏｌ）を加え、２０分撹拌し、表題化合物のＤＣＭ溶液を得た。

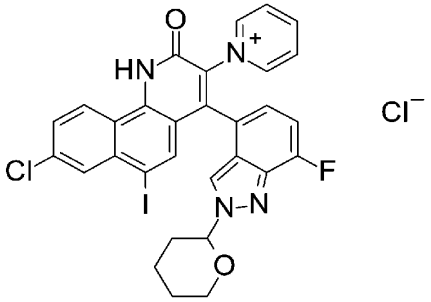
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ｑ）

[0470] 化合物ｂ－２９

８－クロロ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－ヨード－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド

[化201]



２－クロロ－Ｎ－［６－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］アセトアミド（化合物ｂ－２８）のＤＣＭ溶液にピリジン（６７７μＬ、０．１３３ｍｍｏｌ）を加え、ＤＣＭを減圧濃縮で留去し、８０℃で４０分撹拌し、表題化合物のピリジン溶液を得た。

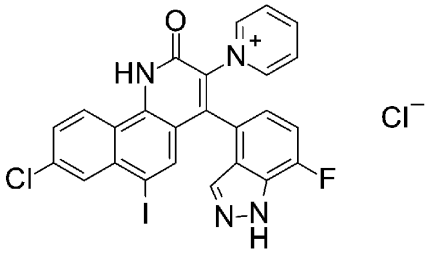
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６５１［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６３分　（分析条件Ｑ）

[0471] 化合物ｂ－３０

８－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－３－ピリジン－１－イウム－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド

[化202]



８－クロロ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－ヨード－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド（化合物ｂ－２９）のピリジン溶液を０℃に冷却し、１２Ｍ　塩酸（０．１１ｍＬ、１．３３ｍｍｏｌ

）加え、９０℃で５０分加熱した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（６６ｍｇ、収率８２％）を黄色固体として得た。

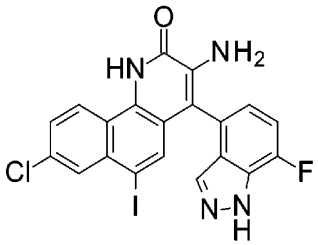
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６７［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ｑ）

[0472] 化合物Ｂ１３

３－アミノ－８－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化203]



化合物ｂ－９の製造例と同様の条件で、８－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－３－ピリジン－１－イウム－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド（化合物ｂ－３０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

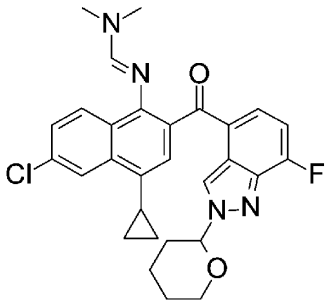
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ａ）

[0473] 化合物ｂ－３１

Ｎ’－［６－クロロ－４－シクロプロピル－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化204]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－［６－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－２６、１０６ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ）とＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（２６．７ｍｇ）のＤＭＡ溶液（１．７５ｍＬ）に０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液（７３６μｌ，０．３６８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２０分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２９．５ｍｇ、収率３２％）を黄色固体として得た。

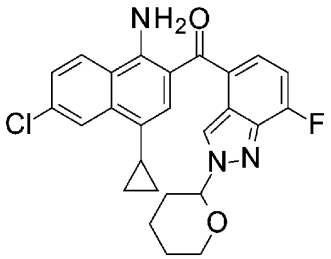
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ｒ）

[0474] 化合物ｂ－３２

（１－アミノ－６－クロロ－４－シクロプロピルナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化205]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、Ｎ’－［６－クロロ－４－シクロプロピル－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－３１）より表題化合物を合成した。

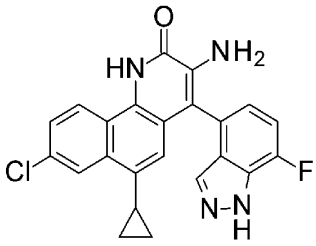
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ｒ）

[0475] 化合物Ｂ１４

３－アミノ－８－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化206]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及び化合物ｂ－９の製造例と同様の条件で、（１－アミノ－６－クロロ－４－シクロプロピルナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－３２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

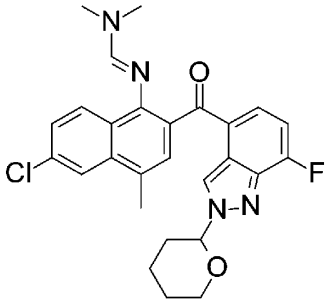
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８２分　（分析条件Ａ）

[0476] 化合物ｂ－３６

（Ｅ）－Ｎ’－［６－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－メチルナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化207]



化合物ｂ－３１の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［６－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－２６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－３１の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

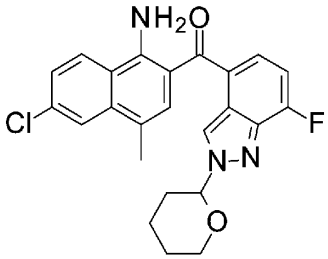
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ｑ）

[0477] 化合物ｂ－３７

（１－アミノ－６－クロロ－４－メチルナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化208]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［６－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－メチルナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－３６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

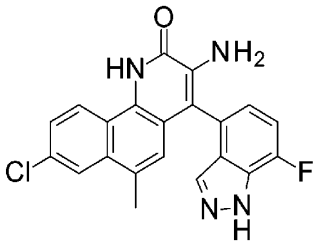
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０６分　（分析条件Ｑ）

[0478] 化合物Ｂ１５

３－アミノ－８－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化209]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及び化合物ｂ－９の製造例と同様の条件で、（１－アミノ－６－クロロ－４－メチルナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－３７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

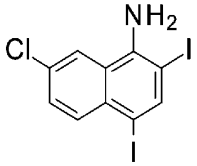
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７８分　（分析条件Ａ）

[0479] 化合物ｂ－１６

７－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－アミン

[化210]



化合物ｂ－２４の製造例と同様の条件で、７－クロロナフタレン－１－アミン　塩酸塩より表題化合物を合成した。

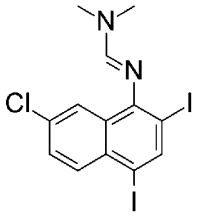
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１１分　（分析条件Ｑ）

[0480] 化合物ｂ－１７

（Ｅ）－Ｎ’－（７－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化211]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、７－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－１６）より表題化合物を合成した。

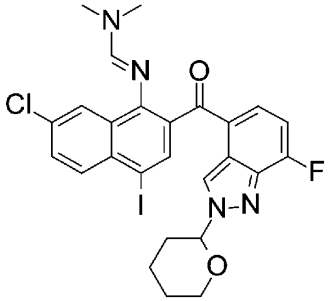
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ｑ）

[0481] 化合物ｂ－１８

（Ｅ）－Ｎ’－［７－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化212]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（７－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－１７）より表題化合物を合成した。

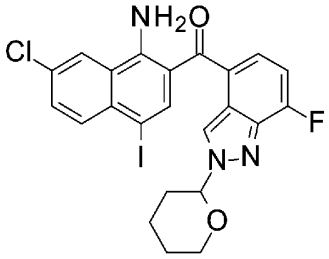
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ｑ）

[0482] 化合物ｂ－１９

（１－アミノ－７－クロロ－４－ヨードナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化213]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［７－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－１８）より表題化合物を合成した。

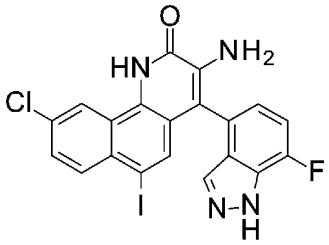
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１５分　（分析条件Ｑ）

[0483] 化合物Ｂ９

３－アミノ－９－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化214]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及び化合物ｂ－９の製造例と同様の条件で、（１－アミノ－７－クロロ－４－ヨードナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－１９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

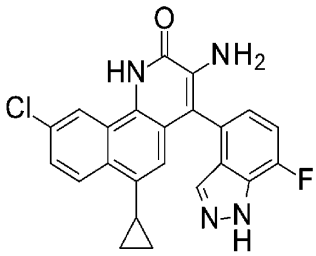
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ａ）

[0484] 化合物Ｂ１０

３－アミノ－９－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化215]



化合物ｂ－３１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－９－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ９）より表題化合物を合成した。

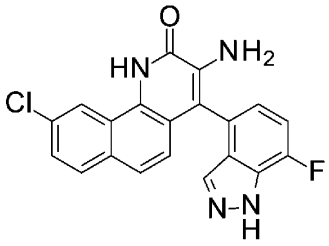
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８３分　（分析条件Ａ）

[0485] 化合物Ｂ１１

３－アミノ－９－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化216]



反応容器中の３－アミノ－９－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ９、３４ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（６．８３ｍｇ、６．７４μｍｏｌ）、ギ酸（５．４３μＬ、０．１４１ｍｍｏｌ）及びトリエチルアミン（２８．２μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）にＤＭＡ（６７４μＬ）を加え、１００℃で６時間加熱した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）し、表題化合物（１６ｍｇ、収率６３％）を淡褐色固体として得た。

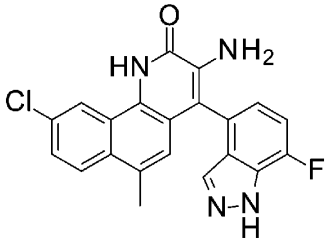
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[0486] 化合物Ｂ１２

３－アミノ－９－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化217]



化合物ｂ－１０の製造例と同様の条件で、３－アミノ－９－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０の製造例で用いた炭酸セシウム、ＤＰＰＦ　ＰｄＧ４及びカリウムシクロプロピルトリフルオロボレートの代わりに炭酸カリウム、［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）　ＤＣＭ複合体及びトリメチルボロキシンを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７８分　（分析条件Ａ）

[0487] 化合物ｂ－５９

４－ブロモ－２－ヨードナフタレン－１－アミン

[化218]



反応容器中の４－ブロモナフタレン－１－アミン（１．００ｇ、４．５０ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（１０ｍＬ）にＮ－ヨードスクシンイミド（１．０６ｇ、４．７３ｍｍｏｌ）を加え室温で３０分撹拌した。５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）を加え、酢酸エチルで３回ずつ抽出した。有機層を２０％チオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精

製し、表題化合物（０．８８ｇ、収率５４％）を褐色固体として得た。

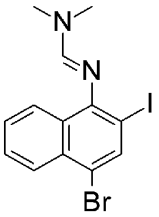
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ａ）

[0488] 化合物ｂ－６０

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化219]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－２－ヨードナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－５９）より表題化合物を合成した。

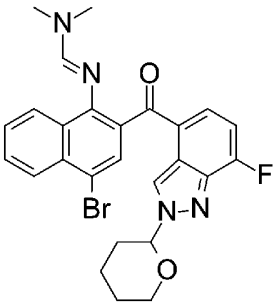
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[0489] 化合物ｂ－６１

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化220]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

（化合物ｂ－６０）より表題化合物を合成した。

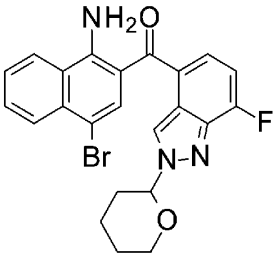
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７６分　（分析条件Ａ）

[0490] 化合物ｂ－６２

（１－アミノ－４－ブロモナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化221]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－６１）より表題化合物を合成した。

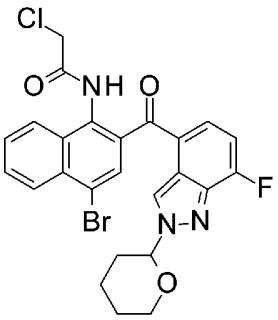
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０６分　（分析条件Ａ）

[0491] 化合物ｂ－６３

Ｎ－［４－ブロモ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－２－クロロアセトアミド

[化222]



反応容器中の（１－アミノ－４－ブロモナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－６２、３０１ｍｇ、０．６４３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（４．８ｍＬ）を０℃に冷却し、クロロアセチルクロリド（０．０６１ｍＬ、０．７７ｍｍｏｌ）及びピリジン（０．０６７ｍＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を加え、０℃で３０分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

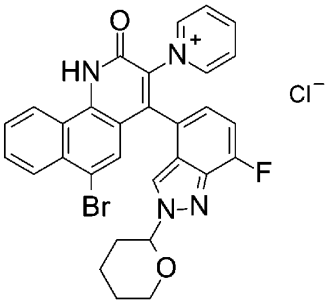
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９３分　（分析条件Ａ）

[0492] 化合物ｂ－６４

６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド

[化223]



反応容器中のＮ－［４－ブロモ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－

２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－２－クロロアセトアミド（化合物ｂ－６３）の粗生成物にピリジンを加え、８０℃で１時間撹拌し、表題化合物のピリジン溶液を得た。

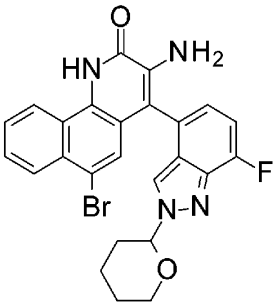
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６９［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0493] 化合物ｂ－６５

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化224]



反応容器中の６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド（化合物ｂ－６４）のピリジン溶液にヒドラジン一水和物（０．３２ｍＬ、６．４３ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３０分撹拌した。反応混合物を室温に冷却後に、減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

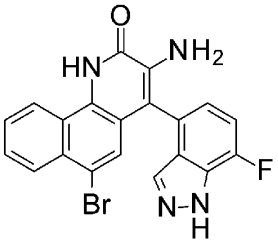
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９５分　（分析条件Ａ）

[0494] 化合物Ｂ２１

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化225]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－６５）の粗生成物をＤＣＭ（３．９ｍＬ）に懸濁し、０℃に冷却した。５％　塩化水素　ＭｅＯＨ溶液（７．８１ｍＬ、１２．９ｍＬ）を加え、３０分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２８５ｍｇ、収率７９％）を淡褐色固体として得た。

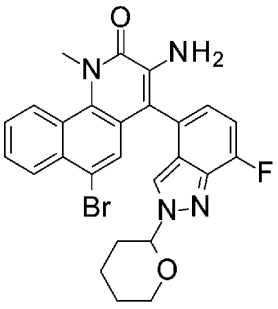
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７７分　（分析条件Ａ）

[0495] 化合物ｂ－７５

<u>３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１－メチルベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン</u>

[化226]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン

－２－オン（化合物ｂ－６５、５０ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（９０４μＬ）に、炭酸カリウム（３１．２ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）及びヨードメタン（１６．９μＬ、０．２７１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌し、表題化合物のＤＭＡ溶液を得た。

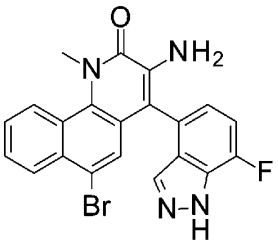
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２０分　（分析条件Ａ）

[0496] 化合物Ｂ３３

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１－メチルベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化227]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１－メチルベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物ｂ－７５）のＤＭＡ溶液を０℃に冷却し、５％塩化水素　ＭｅＯＨ溶液（１．３７ｍＬ、２．２５ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。２２％ギ酸水溶液（０．１ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え濾過した。逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１．５ｍｇ、収率３．８％）を無色固体として得た。

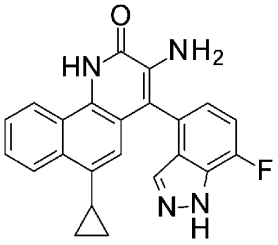
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８５分　（分析条件Ａ）

[0497] 化合物Ｂ２２

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化228]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１、３０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）及びＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（５．７２ｍｇ、７．０９μｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（０．３５ｍＬ）に０．５Ｍシクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液（０．５８ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で１５時間撹拌した。さらにＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２．９ｍｇ、３．６μｍｏｌ）及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液（０．２９ｍＬ、０．１４５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、ギ酸（０．２ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え、濾過した。逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（８．５ｍｇ、収率３１％）を淡褐色固体として得た。

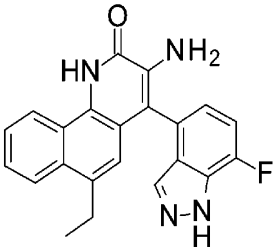
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７６分　（分析条件Ａ）

[0498] 化合物Ｂ２３

３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化229]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに約１Ｍ　ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液を用いた。

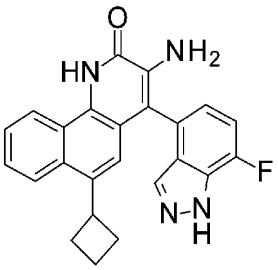
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0499] 化合物Ｂ２４

３－アミノ－６－シクロブチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化230]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに０．５Ｍ　シクロブチル亜鉛ブロミド　ヘキサン溶液を用いた。

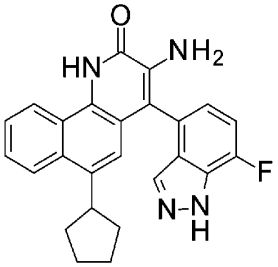
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８２分　（分析条件Ａ）

[0500] 化合物Ｂ２５

３－アミノ－６－シクロペンチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化231]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに０．５Ｍ　シクロペンチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

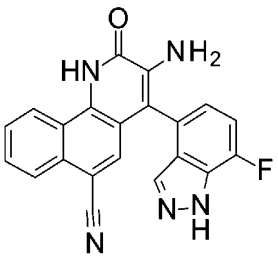
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８５分　（分析条件Ａ）

[0501] 化合物Ｂ２６

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－６－カルボニトリル

[化232]



３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１、３０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（０．７０９ｍＬ）を反応容器に加え、反応容器を減圧脱気し、窒素で置換した後に　、シアン化亜鉛（２５．０ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）

パラジウム（０）（８．２ｍｇ、７．１μｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下８０℃で撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ギ酸（０．１ｍＬ）及び水（１．４ｍＬ）を加えた。固体を濾取した後、ＤＭＡ／水（１：２）の混合溶媒、アセトニトリル、ＭｅＯＨ、ＤＣＭで洗浄した。固体をアセトニトリル中で攪拌しながら懸濁させ、濾取した固体をアセトニトリル及びＭｅＯＨで洗浄し、表題化合物（１８ｍｇ、収率６９％）を淡黄色固体として得た。

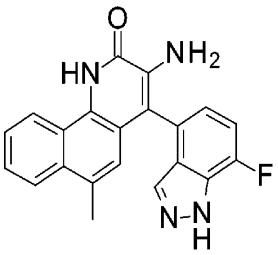
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[0502] 化合物Ｂ２７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化233]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１）より表題化合物を合成した。化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

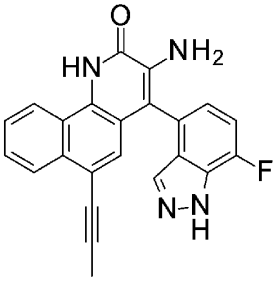
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ａ）

[0503] 化合物Ｂ２８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパ－１－イニル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化234]



３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１、２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（３．３２ｍｇ、４．７２μｍｏｌ）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン（３．９ｍｇ、９．４５μｍｏｌ）、２－ブチン酸（４．３７ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）、１，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１４．２５μＬ、０．０９５ｍｍｏｌ）及び脱気したＤＭＡ（０．７０９ｍＬ）を反応容器に加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。反応混合物を９０℃で１２時間撹拌した後、反応混合物を０℃に冷却し、２２％ギ酸水溶液（０．１ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え濾過した。得られた濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２．５ｍｇ、収率１４％）を無色固体として得た。

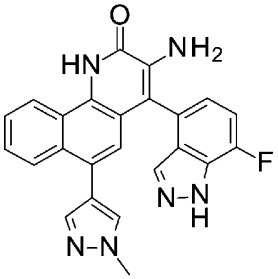
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７６分　（分析条件Ａ）

[0504] 化合物Ｂ２９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化235]



３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１、２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４６．２ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸（１１．９ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（４０．７ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）及び脱気したＤＭＡ（３１５μＬ）と脱気した水（１５８μＬ）の混合液を反応容器に加え、反応混合物を１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後に、２２％ギ酸水溶液（０．１ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え濾過した。得られた濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１７．２ｍｇ、収率８６％）を無色固体として得た。

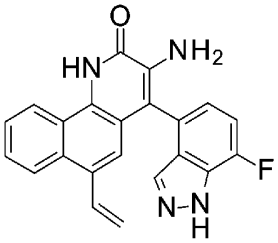
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0505] 化合物Ｂ３０

３－アミノ－６－エテニル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化236]



化合物Ｂ２９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２９の製造例で用いた１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸の代わりにビニルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

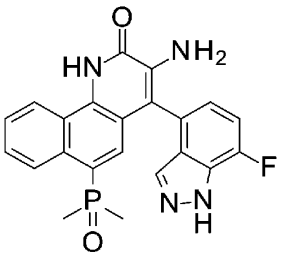
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ａ）

[0506] 化合物Ｂ３１

３－アミノ－６－ジメチルホスホリル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化237]



反応容器に３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ２１、２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、ジメチルホスフィンオキシド（１０ｍｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、Ｘａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（４．５５ｍｇ、４．７３μｍｏｌ）、リン酸三カリウム（２５．１ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）及び、脱気したＮＭＰ（０．４７ｍＬ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて封管中、１５０℃で３０分加熱した。反応混合物に２２％ギ酸水溶液（０．１ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え濾過した。得られた濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１２．８ｍｇ、収率６４％）を白色固体として得た。

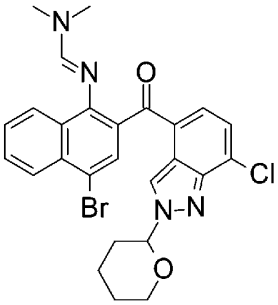
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0507] 化合物ｂ－６６

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化238]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－６０）と［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－モルホリン－４－イルメタノン（化合物ａ－５４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いた１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　ＴＨＦ溶液の代わりに０．７５Ｍ　イソプロピルマグネシウムブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

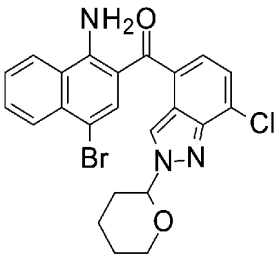
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[0508] 化合物ｂ－６７

（１－アミノ－４－ブロモナフタレン－２－イル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化239]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－２－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－６６、１５０ｍｇ、０．２７８ｍｍｏｌ）を２－プロパノール（１．８５ｍＬ）及び水（０．９３ｍＬ）の混合液に溶解させ、１．５Ｍ　水酸化リチウム水溶液（１．３９ｍｍｏｌ、９２６μＬ）を加えて８０℃で２４時間撹拌した。反応混合物に水（１ｍＬ）を加え、固体を濾取した。得られた固体をイソプロパノールと水の混合液、水及びＭｅＯＨで順次洗浄し、表題化合物（１０８．５ｍｇ、収率９８％）を黄色固体として得た。

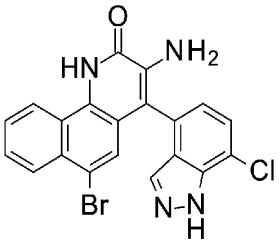
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ａ）

[0509] 化合物Ｂ３６

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化240]



化合物ｂ－６３、ｂ－６４、ｂ－６５及びＢ２１の製造例と同様の条件で、（１－アミノ－４－ブロモナフタレン－２－イル）－［７－クロロ－２－

（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－６７）より表題化合物を合成した。

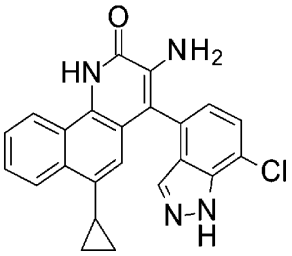
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８１分　（分析条件Ａ）

[0510] 化合物Ｂ３７

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化241]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ３６）より表題化合物を合成した。

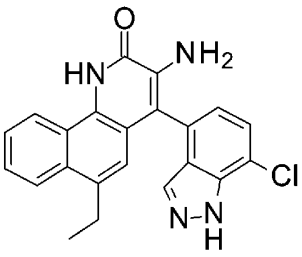
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0511] 化合物Ｂ３８

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化242]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（

７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ３６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに約１Ｍ　ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液を用いた。

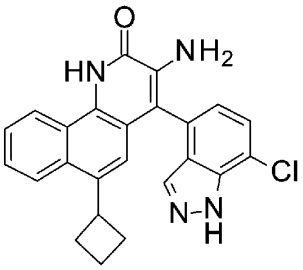
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0512] 化合物Ｂ３９

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロブチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化243]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ３６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに０．５Ｍ　シクロブチル亜鉛ブロミド　ヘキサン溶液を用いた。

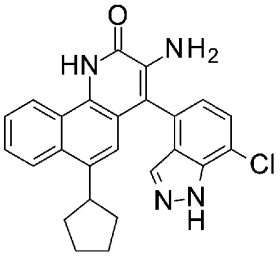
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８５分　（分析条件Ａ）

[0513] 化合物Ｂ４０

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロペンチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化244]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ３６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに０．５Ｍ　シクロペンチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

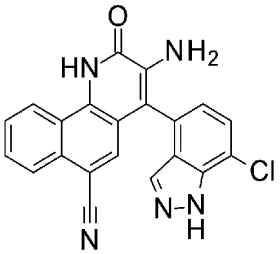
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ａ）

[0514] 化合物Ｂ４１

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－６－カルボニトリル

[化245]



化合物Ｂ２６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ３６）より表題化合物を合成した。

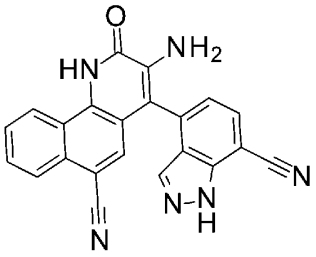
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[0515] 化合物Ｂ４２

３－アミノ－４－（７－シアノ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－６－カルボニトリル

[化246]



化合物Ｂ２６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ３６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２６の製造例で用いたテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

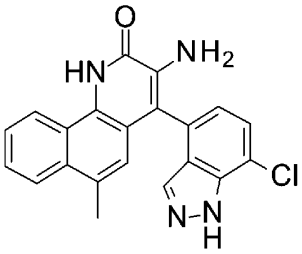
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0516] 化合物Ｂ４３

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化247]



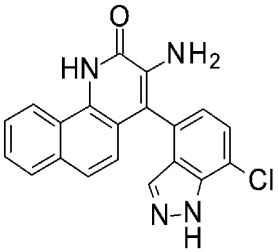
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0517] 化合物Ｂ４４

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化248]



化合物Ｂ２９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ３６）よりＢ４３及びＢ４４を合成した。ただし、化合物Ｂ２９の製造例で用いたＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸の代わりにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）及びトリメチルボロキシンを用いた。

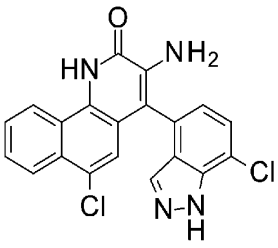
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0518] 化合物Ｂ４５

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化249]



化合物ｂ－１４の製造例と同様の条件で３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ３６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物

ｂ－１４の製造例で用いたマイクロウェーブ反応装置は使用せず、加熱及び撹拌を行った。

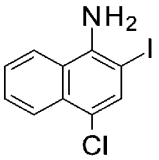
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[0519] 化合物ｂ－７６

４－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－アミン

[化250]



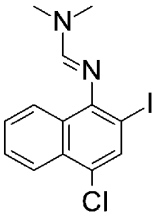
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９９分　（分析条件Ａ）

[0520] 化合物ｂ－７７

（Ｅ）－Ｎ’－（４－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化251]



（１）反応容器中の４－クロロナフタレン－１－アミン（３００ｍｇ、１．６８９ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（３ｍＬ）にＮ－ヨードスクシンイミド（３９９ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌し、４－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－７６）のＤＭＳＯ溶液を得た。

（２）得られた化合物ｂ－７６のＤＭＳＯ溶液にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（０．９０５ｍＬ、６．７６ｍｍｏｌ）を加え、８

０℃で１時間撹拌した。反応混合物に２２％ギ酸水溶液及びアセトニトリルを加え、濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、（Ｅ）－Ｎ’－（４－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－７７、５６４ｍｇ、収率９３％）を油状物質として得た。

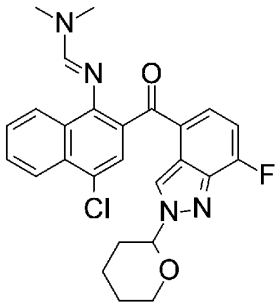
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[0521] 化合物ｂ－７８

（Ｅ）－Ｎ’－［４－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化252]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－７７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

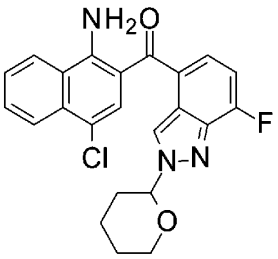
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ａ

[0522] 化合物ｂ－７９

（１－アミノ－４－クロロナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化253]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－７８）より表題化合物を合成した。

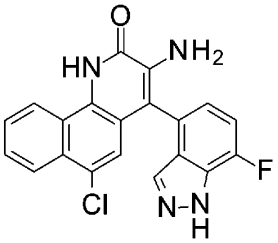
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０４分　（分析条件Ａ）

[0523] 化合物Ｂ３４

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化254]



化合物ｂ－６３、ｂ－６４、ｂ－６５及びＢ２１の製造例と同様の条件で、（１－アミノ－４－クロロナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－７９）より表題化合物を合成した。

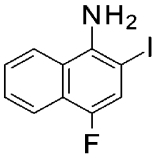
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７７分　（分析条件Ａ）

[0524] 化合物ｂ－８３

４－フルオロ－２－ヨードナフタレン－１－アミン

[化255]



反応容器中の４－フルオロナフタレン－１－アミン（６００ｍｇ、３．７２ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（６ｍＬ）にＴＦＡ（３１５μＬ、４．０９ｍｍｏｌ）及びＮ－ヨードスクシンイミド（８５４ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５分撹拌し、表題化合物のＤＭＳＯ溶液を得た。

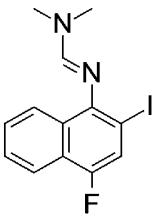
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９０分　（分析条件Ｂ）

[0525] 化合物ｂ－８４

（Ｅ）－Ｎ’－（４－フルオロ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化256]



化合物ｂ－８３のＤＭＳＯ溶液にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（３．９７ｍＬ、２９．８ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーとシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（９７１ｍｇ、収率７６％）を得た。

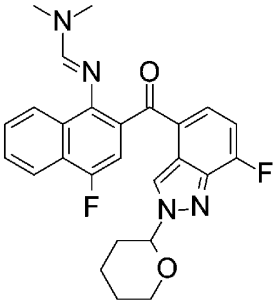
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ｂ）

[0526] 化合物ｂ－８５

（Ｅ）－Ｎ’－［４－フルオロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化257]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－フルオロ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－８４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

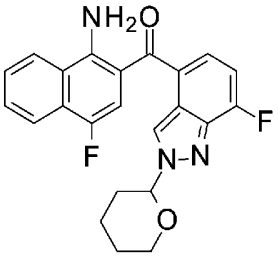
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ｂ）

[0527] 化合物ｂ－８６

（１－アミノ－４－フルオロナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化258]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－フルオロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

（化合物ｂ－８５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２７の製造例で用いた５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液の代わりに１．５Ｍ　水酸化リチウム水溶液を用いた。

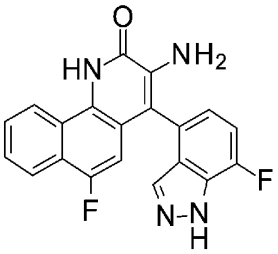
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９７分　（分析条件Ｂ）

[0528] 化合物Ｂ３５

３－アミノ－６－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化259]



化合物ｂ－６３、ｂ－６４、ｂ－６５及びＢ２１の製造例と同様の条件で、（１－アミノ－４－フルオロナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－８６）より表題化合物を合成した。

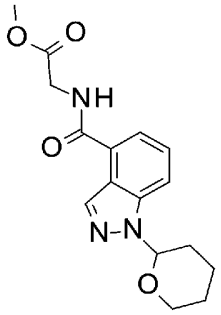
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ｂ）

[0529] 化合物ｂ－９０

メチル　２－［［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］アミノ］アセタート

[化260]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、１－（テトラヒドロ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－４－カルボン酸より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩の代わりにグリシンメチルエステル　塩酸塩を用いた。

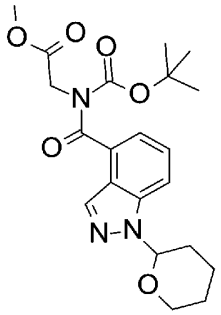
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ｆ）

[0530] 化合物ｂ－９１

メチル　２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］アミノ］アセタート

[化261]



反応容器中のメチル　２－［［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］アミノ］アセタート（化合物ｂ－９０、１０５ｇ、３３２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１．１Ｌ）に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（１４５ｇ、６６３ｍｍｏｌ）及び４－ジメチルアミノピリジン（４．０５ｇ、

３３．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合液に酢酸エチル（５２５ｍＬ）を加え、１Ｍ　塩酸、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び１３％　飽和食塩水で順次洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣にヘキサン（１．５８Ｌ）を加え２時間撹拌した。析出した固体を濾取し、ヘキサン（３１５ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（１３６ｇ、収率９８％）を淡褐色固体として得た。

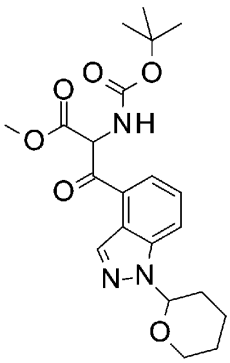
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２０分　（分析条件Ｆ）

[0531] 化合物ｂ－９２

メチル　２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－オキソプロパノアート

[化262]



反応容器中のメチル　２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］アミノ］アセタート（化合物ｂ－９１、１０ｇ、２３．９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１５０ｍＬ）を０℃に冷却し、１Ｍ　カリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド　ＴＨＦ溶液（２．４ｍＬ、２．４ｍｍｏｌ）及び１Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ　ＴＨＦ溶液（２５．２ｍＬ、２５．２ｍｍｏｌ）を加え、３０分撹拌し、表題化合物のＴＨＦ溶液を得た。

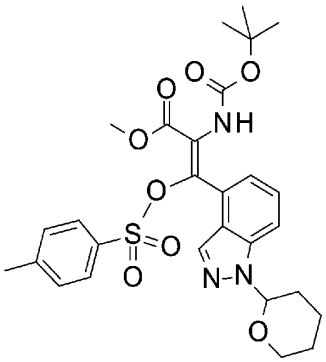
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．６７分　（分析条件Ｅ）

[0532] 化合物ｂ－９３

メチル　（Ｅ）－３－（４－メチルフェニル）スルホニルオキシ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］プロパ－２－エノアート

[化263]



反応容器中のメチル　２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－オキソプロパノアート（化合物ｂ－９２）のＴＨＦ溶液にｐ－トルエンスルホン酸無水物（８．６ｇ、２６．３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５０ｍＬ）を加え、５時間撹拌した。反応混合物に１０％ギ酸水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び飽和食塩水で洗浄し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１０．６ｇ、収率７８％）を得た。

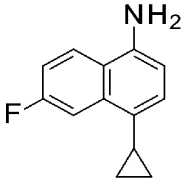
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．０４分　（分析条件Ｅ）

[0533] 化合物ｂ－９９

４－シクロプロピル－６－フルオロナフタレン－１－アミン

[化264]



化合物ｂ－３１の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－６－フルオロナフタレン－１－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－３１の製造例で用いたＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４の代わりにＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３を用いた。

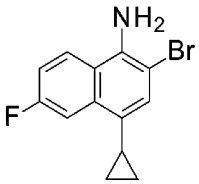
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[0534] 化合物ｂ－１００

２－ブロモ－４－シクロプロピル－６－フルオロナフタレン－１－アミン

[化265]



反応容器中の４－シクロプロピル－６－フルオロナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－９９、２１８ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４．３６ｍＬ）を０℃に冷却し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（１７４ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。さらにＮ－ブロモスクシンイミド（１９．２８ｍｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）を加え、３０分撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２３９ｍｇ、収率７９％）を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

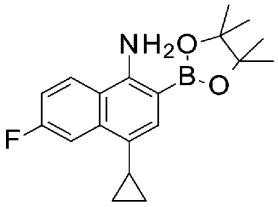
ＨＰＬＣ保持時間：　０．９９分　（分析条件Ｂ）

[0535] 化合物ｂ－１０１

４－シクロプロピル－６－フルオロ－２－（４，４，５，５－テトラメチル

－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－アミン

[化266]



反応容器中の２－ブロモ－４－シクロプロピル－６－フルオロナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－１００、２３５ｍｇ、０．８３９ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（４．７ｍＬ）に酢酸（１０１μＬ、１．７６２ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（３２０ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ）及び炭酸カリウム（２３２ｍｇ、１．６８ｍｍｏｌ）を加え、５分撹拌した。反応混合物に［１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（５０．７ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下１００℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却した後に、濾過し、得られた濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１９５．８ｍｇ、収率７１％）を得た。

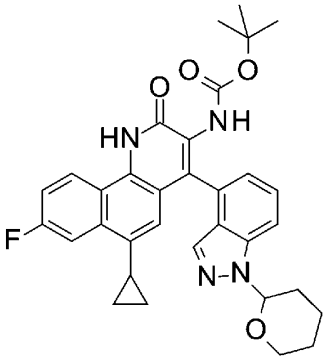
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ｂ）

[0536] 化合物ｂ－１０２

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－シクロプロピル－８－フルオロ－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート

[化267]



反応容器中のメチル　（Ｅ）－３－（４－メチルフェニル）スルホニルオキシ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］プロパ－２－エノアート（化合物ｂ－９３、１２０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）の４－メチルテトラヒドロピラン（２．４ｍＬ）及び水（３６０μＬ）の混合溶液に、４－シクロプロピル－６－フルオロ－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－１０１、６８．７ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（４４．５ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１２．６７ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下１００℃で１時間撹拌した。反応混合液に水を加え、酢酸エチルで抽出し、有機層を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（７２ｍｇ、収率６０％）を得た。

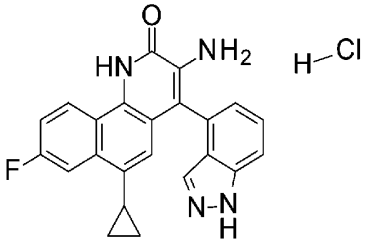
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ｂ）

[0537] 化合物Ｂ４８

<u>３－アミノ－６－シクロプロピル－８－フルオロ－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；塩酸塩</u>

[化268]



反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－シクロプロピル－８－フルオロ－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ｂ－１０２、７２ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）に５％塩化水素　ＭｅＯＨ溶液を加え、室温で２４時間撹拌した。反応混合物にＴＢＭＥを加え撹拌した。固体を濾取し、ＴＢＭＥで洗浄し、表題化合物（３４．３ｍｇ、収率６４．４％）を黄色固体として得た。

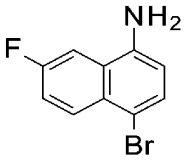
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ｂ）

[0538] 化合物ｂ－９４

<u>４－ブロモ－７－フルオロナフタレン－１－アミン</u>

[化269]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、７－フルオロナフタレン－１－アミンより表題化合物を合成した。

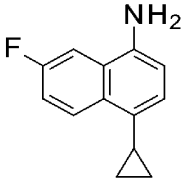
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０２分　（分析条件Ｂ）

[0539] 化合物ｂ－９５

<u>４－シクロプロピル－７－フルオロナフタレン－１－アミン</u>

[化270]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－７－フルオロナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－９４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりに２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ビス（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ビフェニル及び酢酸パラジウム（ＩＩ）を用いた。

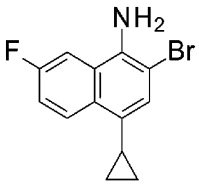
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８８分　（分析条件Ｂ）

[0540] 化合物ｂ－９６

２－ブロモ－４－シクロプロピル－７－フルオロナフタレン－１－アミン

[化271]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、４－シクロプロピル－７－フルオロナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－９５）より表題化合物を合成した。

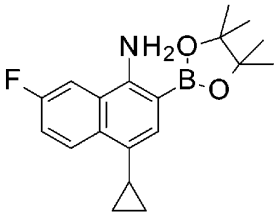
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９９分　（分析条件Ｂ）

[0541] 化合物ｂ－９７

４－シクロプロピル－７－フルオロ－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－アミン

[化272]



化合物ｂ－１０１の製造例と同様の条件で、２－ブロモ－４－シクロプロピル－７－フルオロナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－９６）より表題化合物を合成した。

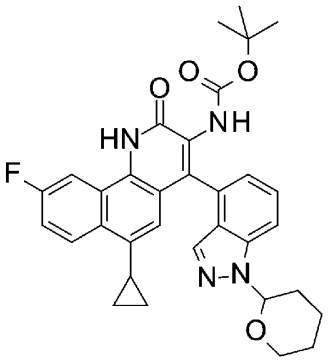
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０８分　（分析条件Ｂ）

[0542] 化合物ｂ－９８

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－シクロプロピル－９－フルオロ－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート

[化273]



化合物ｂ－１０２の製造例と同様の条件で、４－シクロプロピル－７－フルオロ－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－９７）より表題化合物を合成した。

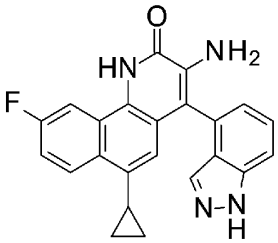
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ｂ）

[0543] 化合物Ｂ４７

３－アミノ－６－シクロプロピル－９－フルオロ－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化274]



化合物Ｂ４８の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－シクロプロピル－９－フルオロ－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ｂ－９８）より表題化合物を合成した。

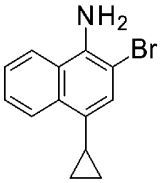
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ｂ）

[0544] 化合物ｂ－１０３

２－ブロモ－４－シクロプロピルナフタレン－１－アミン

[化275]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、４－シクロプロピルナフタレン－１－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＮＭＰを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

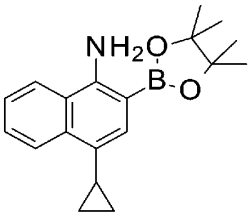
ＨＰＬＣ保持時間：　０．９５分　（分析条件Ａ）

[0545] 化合物ｂ－１０４

４－シクロプロピル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－

ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－アミン

[化276]



化合物ｂ－１０１の製造例と同様の条件で、２－ブロモ－４－シクロプロピルナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－１０３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０１の製造例で用いた［１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）　ジクロリド、炭酸カリウム及び酢酸の代わりに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）及び酢酸カリウムを用いた。

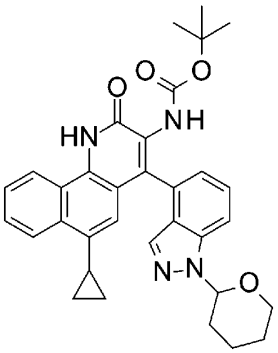
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０５分　（分析条件Ａ）

[0546] 化合物ｂ－１０５

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－シクロプロピル－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート

[化277]



化合物ｂ－１０２の製造例と同様の条件で、４－シクロプロピル－２－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル

）ナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－１０４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０２の製造例で用いた［１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）　ジクロリドの代わりに酢酸パラジウム（ＩＩ）及び１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタンを用いた。

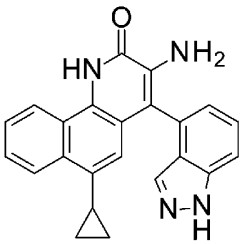
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９５分　（分析条件Ａ）

[0547] 化合物Ｂ４９

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化278]



反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［６－シクロプロピル－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ｂ－１０５、３０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）のＴＦＥ溶液（０．９ｍＬ）にクロロトリメチルシラン（２１μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で８時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１３．３ｍｇ、収率６６％）を灰白色固体として得た。

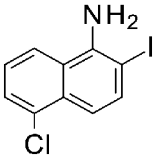
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0548] 化合物ｂ－４１

５－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－アミン

[化279]



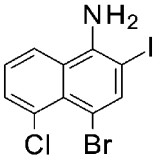
化合物ｂ－５９の製造例と同様の条件で、５－クロロナフタレン－１－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－５９の製造例で用いたＤＭＳＯの代わりにＮＭＰを用いた。ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０４［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９７分　（分析条件Ｑ）

[0549] 化合物ｂ－４２

４－ブロモ－５－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－アミン

[化280]



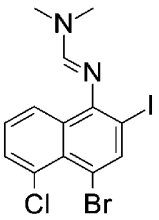
化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、５－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－アミン（ｂ－４１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＮＭＰを用いた。

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０５分　（分析条件Ｑ）

[0550] 化合物ｂ－４３

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－５－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化281]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－５－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－４２）より表題化合物を合成した。

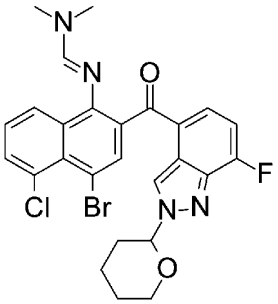
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ｑ）

[0551] 化合物ｂ－４４

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－５－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化282]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－５－クロロ－２－ヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（ｂ－４３）より表題化合物を合成した。

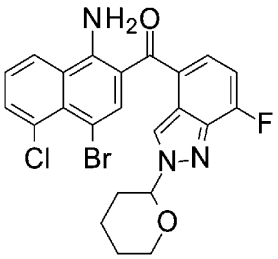
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９２分　（分析条件Ｑ）

[0552] 化合物ｂ－４５

（１－アミノ－４－ブロモ－５－クロロナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化283]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－５－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－４４）より表題化合物を合成した。

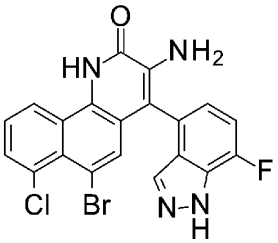
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ｑ）

[0553] 化合物Ｂ１６

３－アミノ－６－ブロモ－７－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化284]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及び化合物ｂ－９の製造例と同様の条件で、（１－アミノ－４－ブロモ－５－クロロナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－４５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

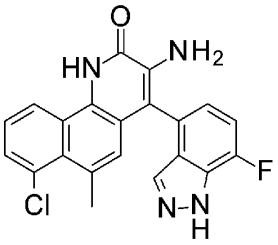
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[0554] 化合物Ｂ１９

３－アミノ－７－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化285]



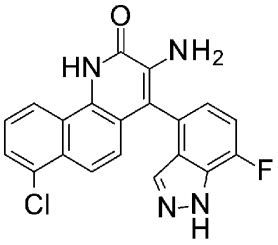
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0555] 化合物Ｂ１８

３－アミノ－７－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化286]



化合物ｂ－１０の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－７－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ１６）より化合物Ｂ１８及び化合物Ｂ１９を合成した。ただし、化合物ｂ－１０の製造例で用いた炭酸セシウム、ＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４及びカリウムシクロプロピルトリフルオロボレートの代わりに炭酸カリウム、［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）　ＤＣＭ複合体及びトリメチルボロキシンを用いた。

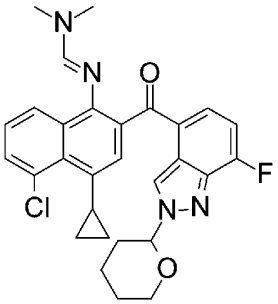
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0556] 化合物ｂ－１１１

（Ｅ）－Ｎ’－［５－クロロ－４－シクロプロピル－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化287]



化合物ｂ－３１の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－５－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－４４）より表題化合物を合成した。

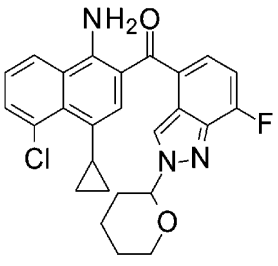
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ｑ）

[0557] 化合物ｂ－１１２

（１－アミノ－５－クロロ－４－シクロプロピルナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化288]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［５－クロロ－４－シクロプロピル－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－１１１）より表題化合物を合成した。

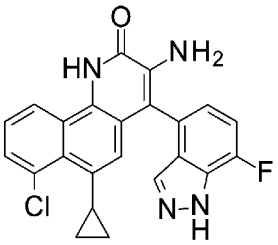
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１２分　分析条件Ｑ）

[0558] 化合物Ｂ１７

３－アミノ－７－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化289]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（１－アミノ－５－クロロ－４－シクロプロピルナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－１１２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

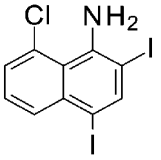
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８４分　（分析条件Ｂ）

[0559] 化合物ｂ－５１

８－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－アミン

[化290]



化合物ｂ－２４の製造例と同様の条件で、８－クロロナフタレン－１－アミンより表題化合物を合成した。

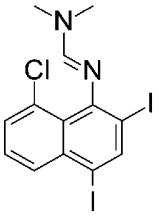
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１７分　（分析条件Ｑ）

[0560] 化合物ｂ－５２

（Ｅ）－Ｎ’－（８－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化291]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、８－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－アミン（化合物ｂ－５１）より表題化合物を合成した。

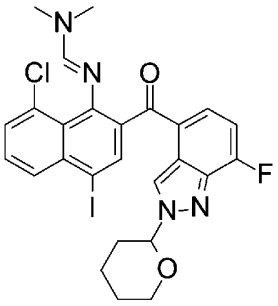
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ｑ）

[0561] 化合物ｂ－５３

（Ｅ）－Ｎ’－［８－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化292]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－クロロ－

２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－５２）より表題化合物を合成した。

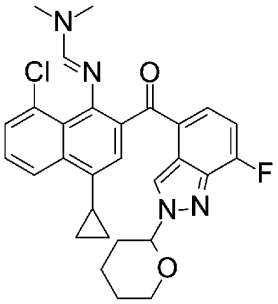
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ｑ）

[0562] 化合物ｂ－５４

（Ｅ）－Ｎ’－［８－クロロ－４－シクロプロピル－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化293]



化合物ｂ－３１の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－クロロ－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－４－ヨードナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－５３）より表題化合物を合成した。

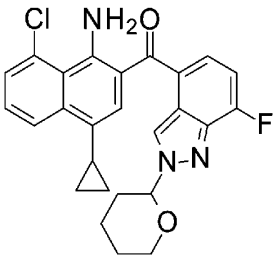
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５８分　（分析条件Ｑ）

[0563] 化合物ｂ－５５

（１－アミノ－８－クロロ－４－シクロプロピルナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化294]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で（Ｅ）－Ｎ’－［８－クロロ－４－シクロプロピル－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｂ－５４）より表題化合物を合成した。

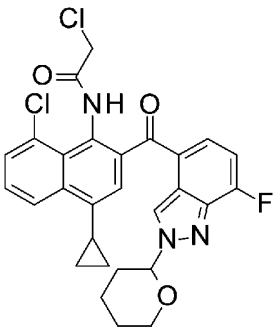
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１５分　（分析条件Ｑ）

[0564] 化合物ｂ－５６

２－クロロ－Ｎ－［８－クロロ－４－シクロプロピル－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］アセトアミド

[化295]



反応容器中で（１－アミノ－８－クロロ－４－シクロプロピルナフタレン－２－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｂ－５５、５７ｍｇ、０．１２３ｍｍｏｌ）と２－クロロ酢酸（５８．１ｍｇ、０．６１４ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（１．２３ｍＬ）に溶解させ、５０％　プロピルホスホン酸無水物　酢酸エチル

溶液（４３９μＬ、０．７３７ｍｍｏｌ）とピリジン（１９９μＬ、２．４５７ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（４１ｍｇ、収率６２％）を灰白色固体として得た。

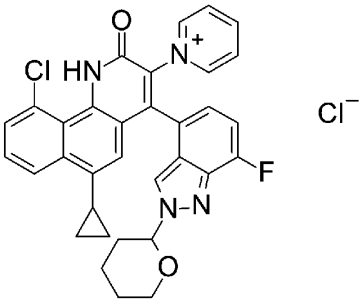
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９１分　（分析条件Ｑ）

[0565] 化合物ｂ－５７

１０－クロロ－６－シクロプロピル－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド

[化296]



反応容器中の２－クロロ－Ｎ－［８－クロロ－４－シクロプロピル－２－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］ナフタレン－１－イル］アセトアミド（化合物ｂ－５６、５４．７ｍｇ、０．１０１ｍｍｏｌ）にピリジン（１．０ｍＬ）を加え、９０℃で１２時間撹拌し、表題化合物のピリジン溶液を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６５［Ｍ］$^{+}$

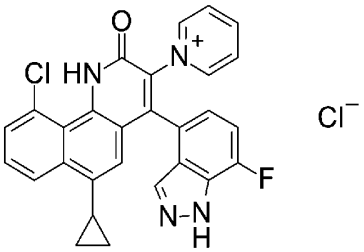
ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ｑ）

[0566] 化合物ｂ－５８

１０－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［

ｈ］キノリン－２－オン；クロリド

[化297]



１０－クロロ－６－シクロプロピル－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリド（化合物ｂ－５７）のピリジン溶液に１２Ｍ　塩酸（１６６μＬ、２．２０ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（３６．６ｍｇ、収率７５％）を黄色固体として得た。

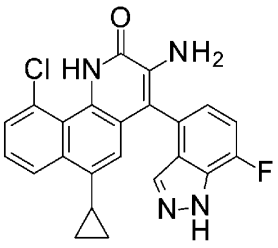
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８１［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ｑ）

[0567] 化合物Ｂ２０

３－アミノ－１０－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化298]



化合物ｂ－９の製造例と同様の条件で、１０－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン；クロリ

ド（化合物ｂ－５８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

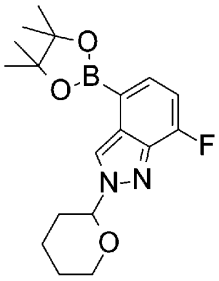
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８４分　（分析条件Ａ）

[0568] 化合物ｂ－１１０

７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール

[化299]



化合物ｃ－３の製造例と同様の条件で、７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－ボロン酸　ピナコールエステルより表題化合物を合成した。

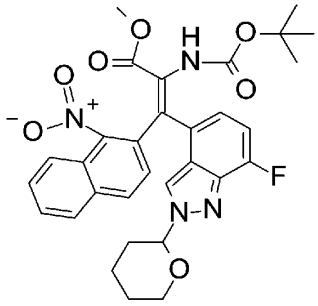
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０６分　（分析条件Ｃ）

[0569] 化合物ｂ－７１

メチル　（Ｅ）－３－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート

[化300]



化合物ｂ－４の製造例と同様の条件で７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）インダゾール（化合物ｂ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－４の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

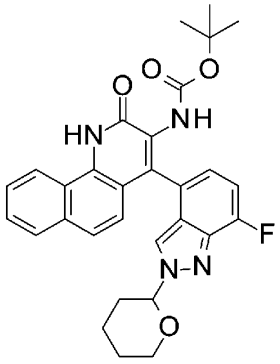
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．２４分　（分析条件Ｃ）

[0570] 化合物ｂ－７２

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート

[化301]



反応容器中のメチル　（Ｅ）－３－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（２－メチルプロパン－２－イ

ル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート（化合物ｂ－７１、６６ｍｇ、０．１１２ｍｍｏｌ）の酢酸エチル溶液（１．９８ｍＬ）に２０％水酸化パラジウム／炭素担持（６２．８ｍｇ）を加え、反応容器を減圧脱気後、水素で置換し、室温で１５時間撹拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３５ｍｇ、収率３４％）を黄色固体として得た。

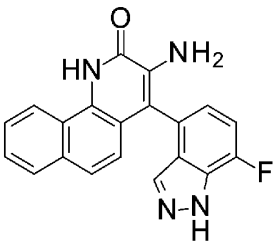
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．３７分　（分析条件Ｃ）

[0571] 化合物Ｂ３２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化302]



化合物Ｂ４８の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ｂ－７２）より表題化合物を合成した。

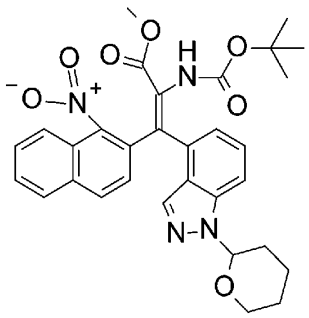
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．８１分　（分析条件Ｃ）

[0572] 化合物ｂ－７３

メチル　（Ｅ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）－３－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］プロパ－２－エノアート

[化303]



化合物ｂ－４の製造例と同様の条件で１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾールより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－４の製造例で用いたＴＨＦ及び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）の代わりにトルエン及びＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

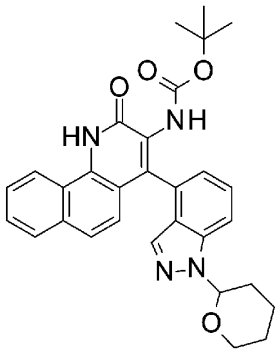
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５７３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．９５分　（分析条件Ｄ）

[0573] 化合物ｂ－７４

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート

[化304]



化合物ｂ－７２の製造例と同様の条件で、メチル　（Ｅ）－２－［（２－

メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）－３－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］プロパ－２－エノアート（化合物ｂ－７３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－７２の製造例で用いた酢酸エチルの代わりにＴＦＥを用いた。

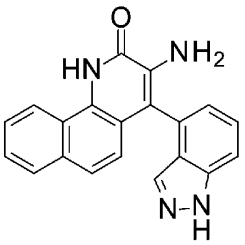
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８４分　（分析条件Ａ）

[0574] 化合物Ｂ４６

３－アミノ－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン

[化305]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ｂ－７４）より表題化合物を合成した。

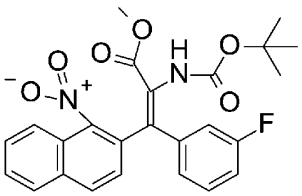
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0575] 化合物ｂ－１０８

メチル　（Ｅ）－３－（３－フルオロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート

[化306]



化合物ｂ－４の製造例と同様の条件で、３－フルオロフェニルボロン酸より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－４の製造例で用いたＴＨＦ及び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）の代わりにトルエン及びＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

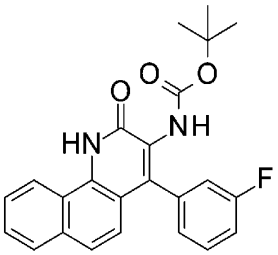
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９４分　（分析条件Ａ）

[0576] 化合物ｂ－１０９

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート

[化307]



化合物ｂ－５の製造例と同様の条件で、メチル　（Ｅ）－３－（３－フルオロフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（１－ニトロナフタレン－２－イル）プロパ－２－エノアート（化合物ｂ－１０８）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

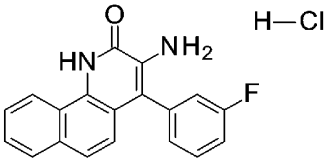
ＨＰＬＣ保持時間：　２．５１分　（分析条件Ｄ）

[0577] 化合物Ｂ５０

３－アミノ－４－（３－フルオロフェニル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン

－２－オン；塩酸塩

[化308]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（３－フルオロフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－３－イル］カルバマート（化合物ｂ－１０９）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[0578] 化合物ｃ－１

８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－アミン

[化309]



反応容器中の５－アミノ－８－ブロモキノリン（４９．７ｇ、２２３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル懸濁液（４４６ｍＬ）を０℃に冷却し、ＴＦＡ（１８．０２ｍＬ、２３４ｍｍｏｌ）を加えた後に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（５２．６ｇ、２３４ｍｍｏｌ）を加え、１．５時間撹拌した。反応混合物を３％　炭酸水素ナトリウム水溶液（１．２５Ｌ）に注いだ後、１０％　チオ硫酸ナトリウム水溶液（２５０ｍＬ）を加えた。固体を濾取し、水（６５０ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（６６．７８ｇ、収率８６％）を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

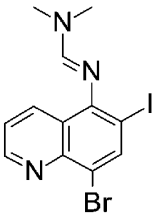
ＨＰＬＣ保持時間：　０．９７分　（分析条件Ｆ）

[0579] 化合物ｃ－２

（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－

ジメチルメタンイミドアミド

[化310]



反応容器中の８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－アミン（化合物ｃ－１、５１．８６ｇ、１４９ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ懸濁液（２４８ｍＬ）にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（８０ｍＬ、５９４ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、８０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチル（１．０Ｌ）、１０％　チオ硫酸ナトリウム水溶液（２６０ｍＬ）及び飽和食塩水（２６０ｍＬ）を加えた。得られた混合物をアミノシリカゲル（１０４ｇ）で濾過し、酢酸エチル（２６０ｍＬ）で洗浄した。濾液から有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２６０ｍＬ）で抽出した。得られた有機層を合わせ、１３％食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣にＴＢＭＥ（５０ｍＬ）及びヘキサン（１００ｍＬ）を加え、室温で１５分撹拌した後に、さらにヘキサン（１００ｍＬ）を加え、３０分撹拌した。固体を濾取し、ヘキサン（５００ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（５６．０８ｇ、収率９３％）を得た。

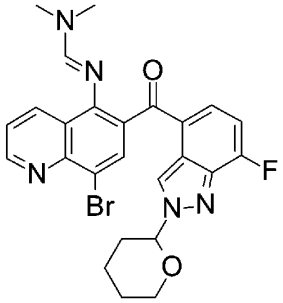
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ｆ）

[0580] 化合物ｃ－７

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化311]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（ｃ－２、４１．２ｇ、１０２ｍｍｏｌ）及び７－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（ｃ－６、３４．５ｇ、１１２ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（６３８ｍＬ）を－４０℃に冷却し、１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　溶液（１１０ｍＬ、１４３ｍｍｏｌ）を加え、－４０℃で３０分撹拌した後に、０℃で３．５時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。残渣にアセトニトリル（３５０ｍＬ）を加え、１時間撹拌した後、水（８８ｍＬ）を加え、さらに１時間撹拌した。固体を濾取し、アセトニトリル（２０ｍＬ）と水（８０ｍＬ）の混合液で洗浄し、表題化合物（４４．３９ｇ、収率７７％）を黄色固体として得た。

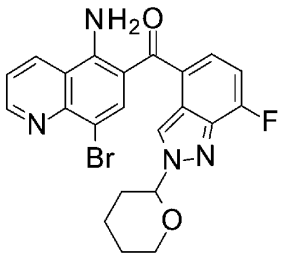
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９１分　（分析条件Ｆ）

[0581] 化合物ｃ－８

（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化312]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－７、２２．６５ｇ、４３．２ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ懸濁液（２１６ｍＬ）に５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（２５．９ｍＬ、１３０ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（１８．３ｇ、収率９０％）を黄色固体として得た。

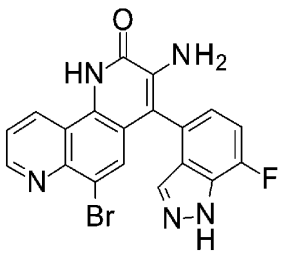
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１５分　（分析条件Ｆ）

[0582] 化合物Ｃ１

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化313]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及び化合物ｂ－９の製造例と同様の

条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－８）より表題化合物を合成した。

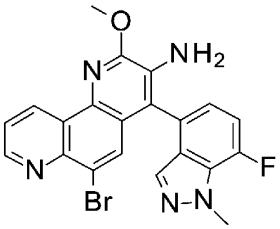
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[0583] 化合物ｃ－１２

６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１－メチルインダゾール－４－イル）－２－メトキシ－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化314]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１、２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ懸濁液（４００μＬ）に炭酸カリウム（３９．１ｍｇ、０．２８３ｍｍｏｌ）とヨードメタン（１２．９７μＬ、０．２０７ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１１．４ｍｇ、収率５３．５％）を黄色固体として得た。

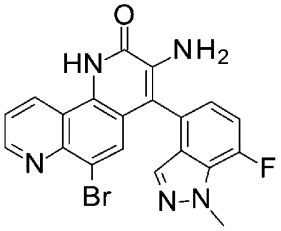
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ａ）

[0584] 化合物Ｃ２

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１－メチルインダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化315]



反応容器中の６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１－メチルインダゾール－４－イル）－２－メトキシ－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－１２、８．７ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（２００μＬ）に塩化リチウム（８．１５ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（３６．６ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）を加え、１２０℃で５時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２．２ｍｇ、収率２０％）を無色固体として得た。

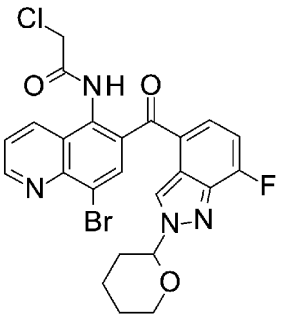
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[0585] 化合物ｃ－９

Ｎ－［８－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－２－クロロアセトアミド

[化316]



反応容器中の（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（

化合物ｃ－８、１７．１２ｇ、３６．５ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１３７ｍＬ）を０℃に冷却し、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン（２７．６ｍＬ、２１９ｍｍｏｌ）及びクロロアセチルクロリド（５．８ｍＬ、７３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌し、表題化合物のＤＭＡ溶液を得た。

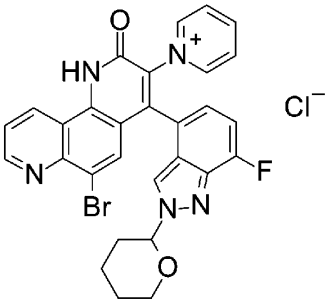
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０８分　（分析条件Ｆ）

[0586] 化合物ｃ－１０

６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド

[化317]



Ｎ－［８－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－２－クロロアセトアミド（化合物ｃ－９）のＤＭＡ溶液にピリジン（１３７ｍＬ）を加え、６０℃で４時間撹拌し、表題化合物のＤＭＡ／ピリジン懸濁液を得た。

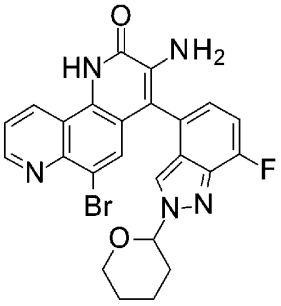
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５７０［Ｍ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７８分　（分析条件Ｆ）

[0587] 化合物ｃ－１３

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化318]



６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド（化合物ｃ－１０）のＤＭＡ／ピリジン懸濁液を室温に冷却し、ヒドラジン一水和物（１７．７ｍＬ）を加えた後に、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（１７０ｍＬ）を加え、さらに撹拌した。固体を濾取し、ＥｔＯＨ／水（１／１）で洗浄した。得られた固体をＥｔＯＨ（２５５ｍＬ）に懸濁し、ヘキサン（８５ｍＬ）を加えた後に、５０℃で３０分撹拌した。混合物を室温に冷却し、ヘキサン（１７０ｍＬ）を加え、さらに１時間撹拌した。固体を濾取し、ヘキサンで洗浄し、表題化合物（１６．９３ｇ、収率８６％）を淡黄色固体として得た。

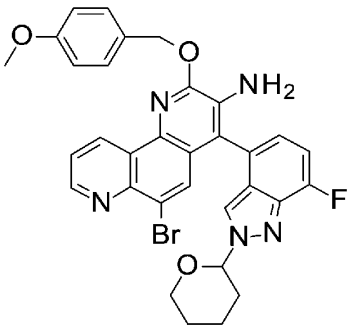
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０１分　（分析条件Ｆ）

[0588] 化合物ｃ－１４

６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化319]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１３、２．１１ｇ、４．１５ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（２０．７５ｍＬ）に炭酸カリウム（１．１４７ｇ、８．３ｍｍｏｌ）と４－メトキシベンジルクロリド（６７８μＬ、４．９８ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で２．５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（３０ｍＬ）を加え、さらに室温で１．５時間撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、表題化合物（２．５５ｇ、収率９８％）を得た。

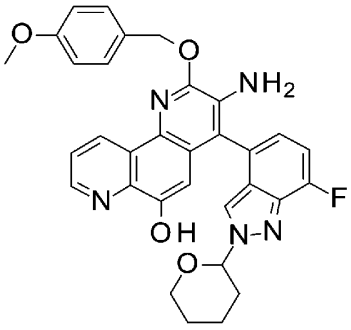
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．４９分　（分析条件Ｆ）

[0589] 化合物ｃ－１５

３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール

[化320]



反応容器中の６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－１４、３．４３ｇ、５．４６ｍｍｏｌ）及び８Ｍ　水酸化カリウム水溶液（３．４１ｍＬ、２７．３ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン溶液（５４．６ｍＬ）に懸濁させたのち、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。混合物にｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（３５０ｍｇ、０．４０９ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後に、１００℃で５．５時間加熱した。反応混合物を０℃に冷却した。０．２６Ｍ　リン酸水溶液（２１．８ｍｍｏｌ、８３ｍＬ）を反応混合物に加え、室温で１．５時間撹拌した。固体を濾取し、水及びアセトニトリル／水（１／１）の混合溶媒で順次洗浄し、表題化合物（３．０８ｇ）を橙色固体として得た。

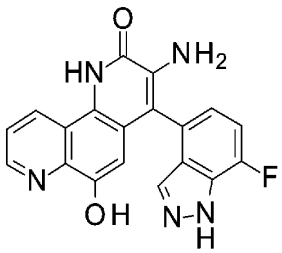
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１９分　（分析条件Ｇ）

[0590] 化合物Ｃ３

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヒドロキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化321]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５、５ｍｇ、８．８４μｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液（１００μＬ）にアニソール（２．９μＬ、２６．５μｍｏｌ）及び１２Ｍ　塩酸（３．６８μＬ、４４．４μｍｏｌ

）を加え、室温で１時間撹拌した。別のサンプルと合わせて濃縮した後、逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２．５ｍｇ）を黄色固体として得た。

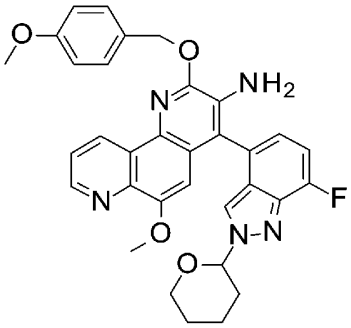
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0591] 化合物ｃ－１６

４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化322]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５、２００ｍｇ、０．３５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２ｍＬ）にＭｅＯＨ（５０μＬ、１．２３７ｍｍｏｌ）及び０．５Ｍ　シアノメチレントリメチルホスホランＴＨＦ溶液（２．１ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で２時間撹拌した。水（２００μＬ）加え、さらに７０℃で１時間撹拌した。反応液を室温に冷却し、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ＤＣＭ）で精製し、表題化合物（１２０ｍｇ、収率５９％）を得た。

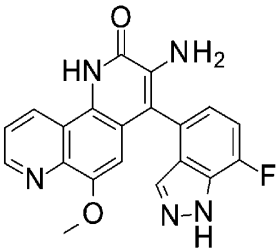
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５８０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0592] 化合物Ｃ４

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化323]



反応容器中の４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－１６、７２２ｍｇ、１．２４６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（７．２ｍＬ）にトリエチルシラン（０．９９５ｍＬ、６．２３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（７．２ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を同様の操作により得られた別のロットの反応混合物と合わせて、逆相カラムクロマトグラフィー（０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液）で精製した。集めたフラクションを濃縮し、５％　炭酸水素ナトリウム水溶液で中和した。固体を濾取し、水で洗浄し、表題化合物（５３１．８ｍｇ）を黄色固体として得た。

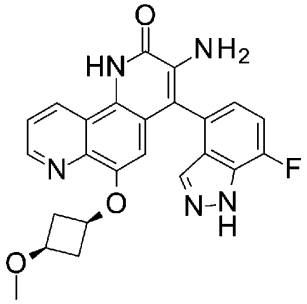
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0593] 化合物Ｃ２９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｓ，３ｓ）－３－メトキシシクロブトキシ）－１，７－フェナントロリン－２（１Ｈ）－オン

[化324]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

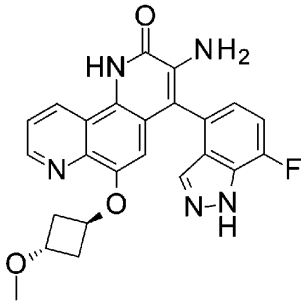
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0594] 化合物Ｃ３０

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－メトキシシクロブトキシ）－１，７－フェナントロリン－２（１Ｈ）－オン</u>

[化325]



化合物ｃ－１６及びＢ４９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６

－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えて、原料に対して１０当量のトリエチルシランを用いた。

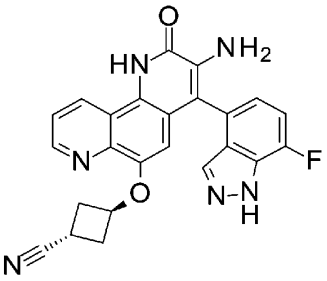
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0595] 化合物Ｃ３１

（１ｒ，３ｒ）－３－［［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］オキシ］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化326]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

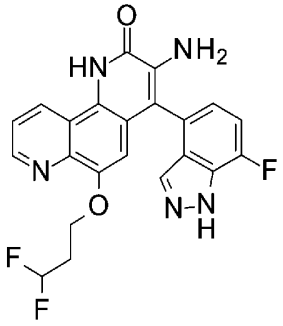
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0596] 化合物Ｃ３２

３－アミノ－６－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化327]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたＴＦＡの代わりにトリフルオロメタンスルホン酸を用いた。

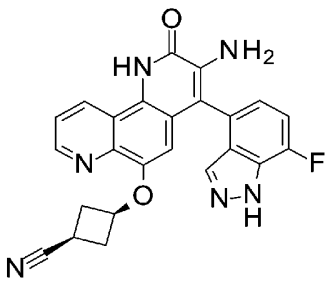
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0597] 化合物Ｃ３３

（１ｓ，３ｓ）－３－［［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］オキシ］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化328]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－

［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

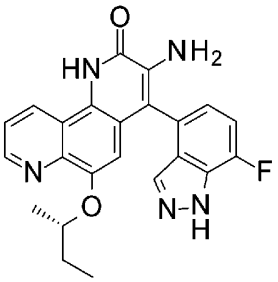
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0598] 化合物Ｃ３４

３－アミノ－６－［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化329]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

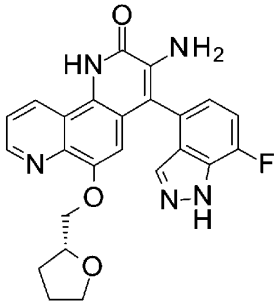
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0599] 化合物Ｃ３５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［［（２Ｒ）－オキソラン－２－イル］メトキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化330]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

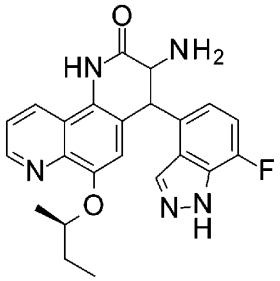
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0600] 化合物Ｃ３６

<u>３－アミノ－６－［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化331]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成し

た。

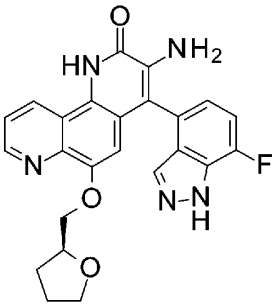
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0601] 化合物Ｃ３７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［［（２Ｓ）－オキソラン－２－イル］メトキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化332]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

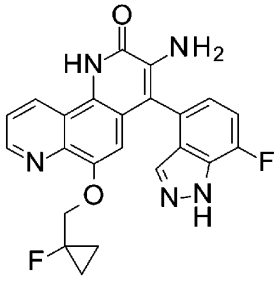
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0602] 化合物Ｃ３８

３－アミノ－６－［（１－フルオロシクロプロピル）メトキシ］－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化333]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

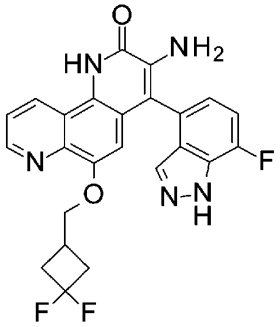
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0603] 化合物Ｃ３９

３－アミノ－６－［（３，３－ジフルオロシクロブチル）メトキシ］－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化334]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－

オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

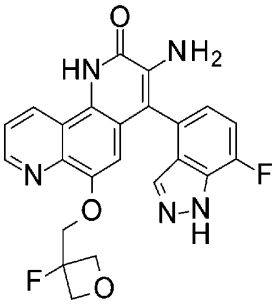
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0604] 化合物Ｃ４０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（３－フルオロオキセタン－３－イル）メトキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化335]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたＴＦＡ（１０ｖ／ｗ）の代わりにＴＦＡ（２ｖ／ｗ）を用いた。

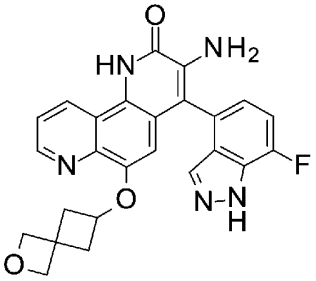
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0605] 化合物Ｃ４１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－オキサスピロ［３．３］ヘプタン－６－イルオキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化336]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたＴＦＡ（１０ｖ／ｗ）の代わりにＴＦＡ（２ｖ／ｗ）を用いた。

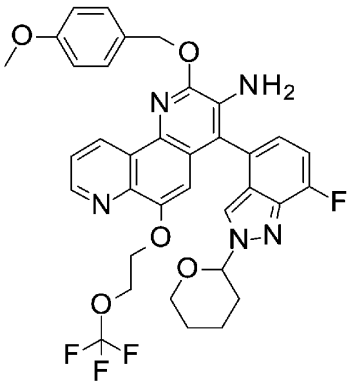
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[0606] 化合物ｃ－５５

４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－６－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化337]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イ

ル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５、３０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（６００μＬ）に２－（トリフルオロメトキシ）エタノール（１０．３μＬ、０．１０６ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２７．８ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルアゾジホルメート（５５．８μＬ、０．１０６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物に２－（トリフルオロメトキシ）エタノール（１０．３μＬ、０．１０６ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２７．８ｍｇ、０．１０６ｍｍｏｌ）及びジイソプロピルアゾジホルメート（５５．８μＬ、０．１０６ｍｍｏｌ）を加え、さらに１５時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／アセトン）で精製し、表題化合物（４１ｍｇ）を得た。

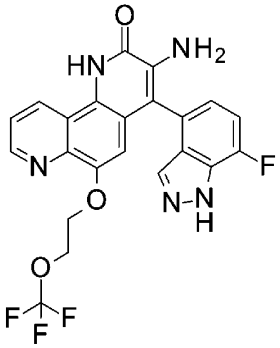
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８６分　（分析条件Ａ）

[0607] 化合物Ｃ４３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化338]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル

）メトキシ］－６－［２－（トリフルオロメトキシ）エトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－５５）より表題化合物を合成した。

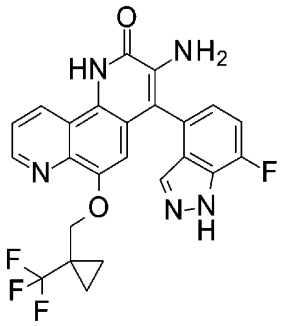
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0608] 化合物Ｃ４４

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［［１－（トリフルオロメチル）シクロプロピル］メトキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化339]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

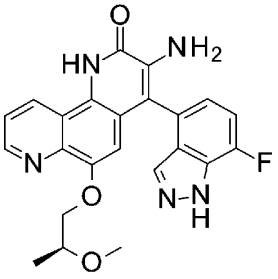
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[0609] 化合物Ｃ４５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（２Ｓ）－２－メトキシプロポキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化340]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

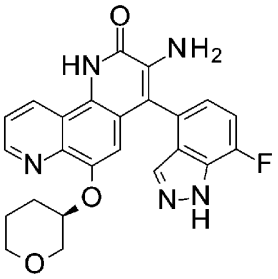
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0610] 化合物Ｃ４６

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（３Ｒ）－オキサン－３－イル］オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化341]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成し

た。

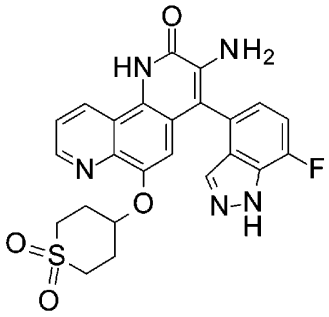
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0611] 化合物Ｃ４７

３－アミノ－６－（１，１－ジオキソチアン－４－イル）オキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化342]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

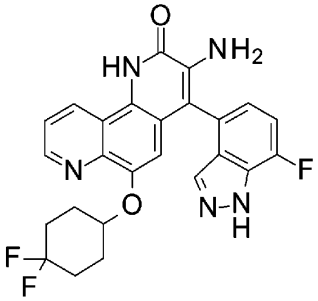
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ａ）

[0612] 化合物Ｃ４８

３－アミノ－６－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）オキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化343]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

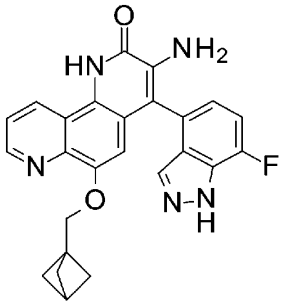
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0613] 化合物Ｃ４９

<u>３－アミノ－６－（１－ビシクロ［１．１．１］ペンタニルメトキシ）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化344]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－

オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

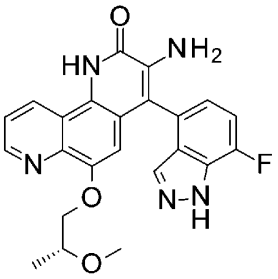
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0614] 化合物Ｃ５０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（２Ｒ）－２－メトキシプロポキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化345]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

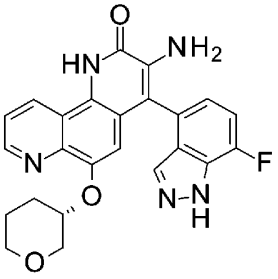
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0615] 化合物Ｃ５１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（３Ｓ）－オキサン－３－イル］オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化346]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

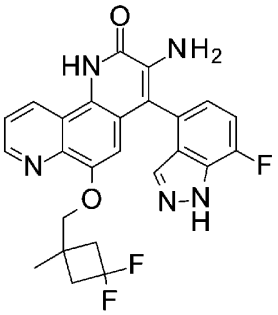
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[0616] 化合物Ｃ５２

<u>３－アミノ－６－［（３，３－ジフルオロ－１－メチルシクロブチル）メトキシ］－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化347]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成し

た。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

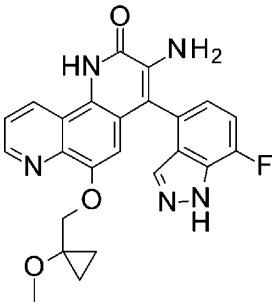
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[0617] 化合物Ｃ５３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（１－メトキシシクロプロピル）メトキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化348]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

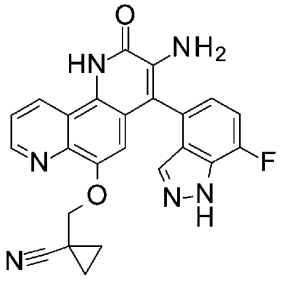
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0618] 化合物Ｃ５４

１－［［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］オキシメチル］シクロプロパン－１－カルボニトリル

[化349]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

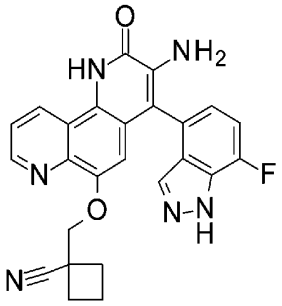
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0619] 化合物Ｃ５５

１－［［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］オキシメチル］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化350]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－

オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

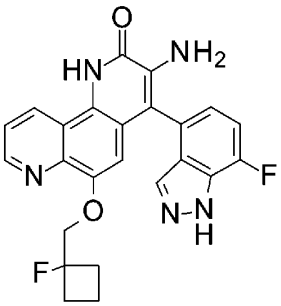
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0620] 化合物Ｃ５６

３－アミノ－６－［（１－フルオロシクロブチル）メトキシ］－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化351]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

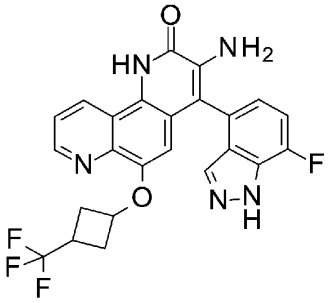
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0621] 化合物Ｃ５７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［３－（トリフルオロメチル）シクロブチル］オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化352]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

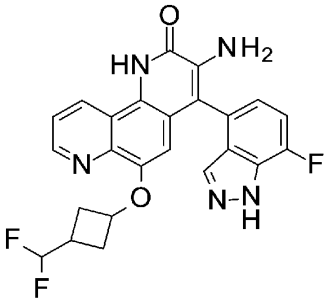
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0622] 化合物Ｃ５８

<u>３－アミノ－６－［３－（ジフルオロメチル）シクロブチル］オキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化353]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－

［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

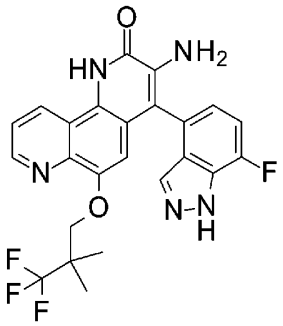
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0623] 化合物Ｃ５９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３，３，３－トリフルオロ－２，２－ジメチルプロポキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化354]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１６の製造例と同様の条件において、マイクロウェーブ反応装置を用いて封管中１５０℃で３時間加熱した。また化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

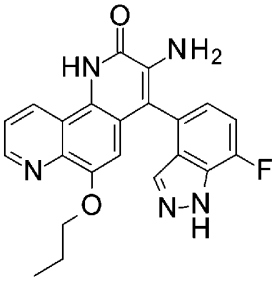
ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0624] 化合物Ｃ６０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－

プロポキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化355]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

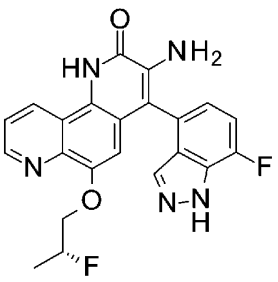
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0625] 化合物Ｃ６１

（Ｒ）－３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－フルオロプロポキシ）－１，７－フェナントロリン－２（１Ｈ）－オン

[化356]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－

［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

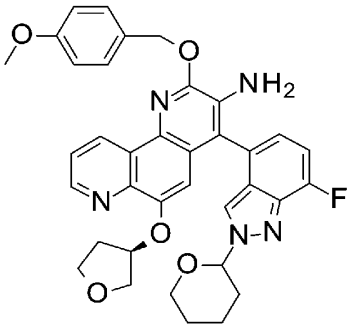
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0626] 化合物ｃ－１７

４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－６－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］オキシ－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化357]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５、３０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（９００μＬ）に（Ｓ）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン（１２．６３μＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）及びシアノメチレントリブチルホスホラン（４１．７μＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間撹拌し、表題化合物のトルエン溶液を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

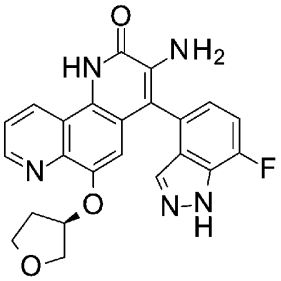
ＨＰＬＣ保持時間：　２．１１分　（分析条件Ｄ）

[0627] 化合物Ｃ５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－

［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化358]



反応容器中の４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－６－［（３Ｒ）－オキソラン－３－イル］オキシ－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－１７）のトルエン溶液を室温に冷却し、アニソール（５７．９μＬ、０．５３ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（３００μＬ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、酢酸カリウム（１５．６２ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）を加えた後に、逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１２．６３ｍｇ、収率５５．２％）を淡黄色固体として得た。

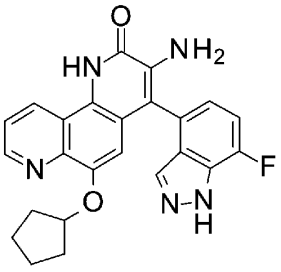
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0628] 化合物Ｃ６

３－アミノ－６－シクロペンチルオキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化359]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

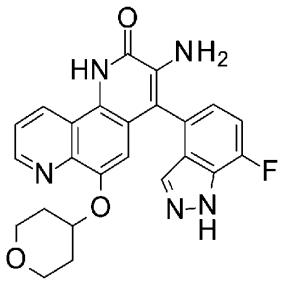
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0629] 化合物Ｃ７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（オキサン－４－イルオキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化360]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

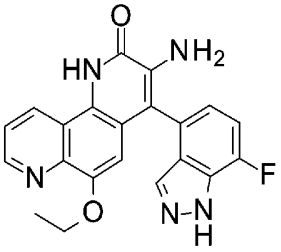
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0630] 化合物Ｃ８

３－アミノ－６－エトキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化361]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

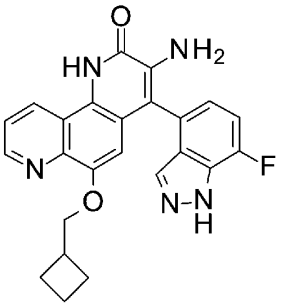
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ａ）

[0631] 化合物Ｃ９

<u>３－アミノ－６－（シクロブチルメトキシ）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化362]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

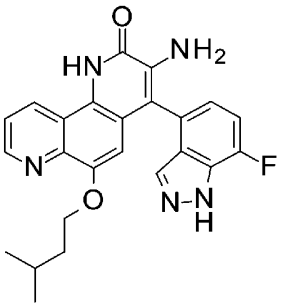
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0632] 化合物Ｃ１０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－メチルブトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化363]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

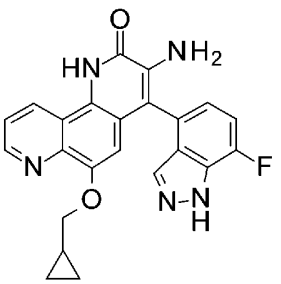
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0633] 化合物Ｃ１１

３－アミノ－６－（シクロプロピルメトキシ）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化364]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

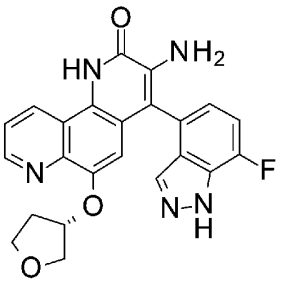
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0634] 化合物Ｃ１２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（３Ｓ）－オキソラン－３－イル］オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化365]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

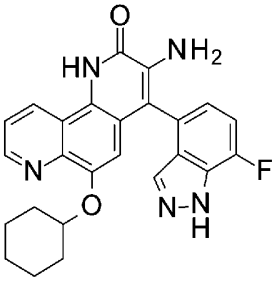
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0635] 化合物Ｃ１７

３－アミノ－６－シクロヘキシルオキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化366]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

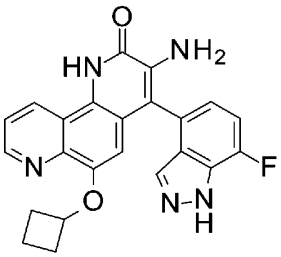
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0636] 化合物Ｃ１８

３－アミノ－６－シクロブチルオキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化367]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

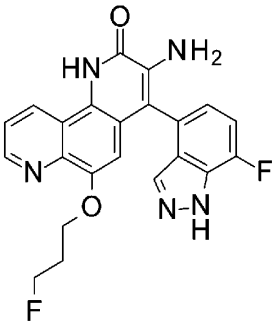
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0637] 化合物Ｃ１９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－フルオロプロポキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化368]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

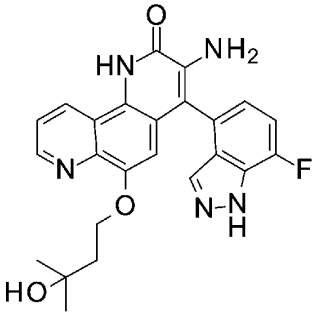
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0638] 化合物Ｃ２０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルブトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化369]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

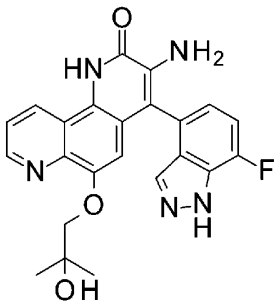
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９４分　（分析条件Ｄ）

[0639] 化合物Ｃ２４

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化370]



化合物ｃ－１７及びＣ５の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－

オール（化合物ｃ－１５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。

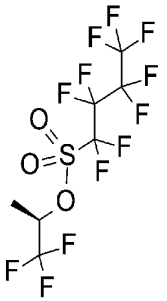
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0640] 化合物ｃ－７５

［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート

[化371]



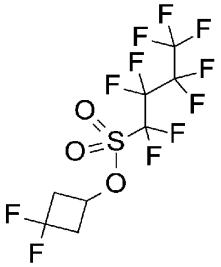
反応容器中の（Ｒ）－１，１，１－トリフルオロ－２－プロパノール（３００ｍｇ、２．６３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（３ｍＬ）を０℃に冷却し、トリエチルアミン（３６７μＬ、２．６３ｍｍｏｌ）及びノナフルオロ－１－ブタンスルホニルフルオリド（６１４μＬ、３．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ）で精製し、表題化合物（７４６ｍｇ、収率７２％）を無色液体として得た。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_{3}$）　δ：　５．２０－５．１１　（１Ｈ，　ｍ），　１．６８　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ）

[0641] 化合物ｃ－７６

（３，３－ジフルオロシクロブチル）　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート

[化372]



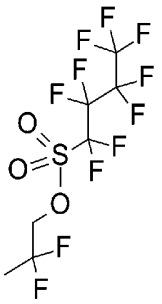
化合物ｃ－７５の製造例と同様の条件で、対応するアルコールを用いて表題化合物を合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：５．３０－５．２３（１Ｈ，ｍ），３．２４－３．１４（２Ｈ，ｍ），３．０９－２．９７（２Ｈ，ｍ）

[0642] 化合物ｃ－７７

２，２－ジフルオロプロピル　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート

[化373]



化合物ｃ－７５の製造例と同様の条件で、対応するアルコールを用いて表題化合物を合成した。

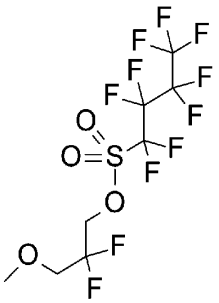
^{1}Ｈ－ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$）δ：４．５４（２Ｈ，ｔ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ），１．７６（３Ｈ，ｔ，Ｊ＝１８．５Ｈｚ）

[0643] 化合物ｃ－７８

（２，２－ジフルオロ－３－メトキシプロピル）　１，１，２，２，３，３

，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート

[化374]



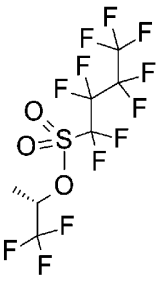
化合物ｃ－７５の製造例と同様の条件で、対応するアルコールを用いて表題化合物を合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_3$）　δ：　４．６８　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　１１．５　Ｈｚ），　３．７１　（２Ｈ，　ｔ，　Ｊ　＝　１２．０　Ｈｚ），　３．４６　（３Ｈ，　ｓ）

[0644] 化合物ｃ－７９

［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート

[化375]



化合物ｃ－７５の製造例と同様の条件で、対応するアルコールを用いて表題化合物を合成した。

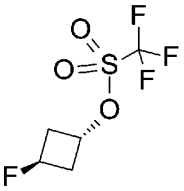
^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（ＣＤＣｌ$_3$）　δ：　５．２０－５．１１　（１Ｈ，　ｍ），　１．６８　（３Ｈ，　ｄ，　Ｊ　＝　６．７　Ｈｚ）

[0645] 化合物ｃ－８０

（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナ

ート

[化376]



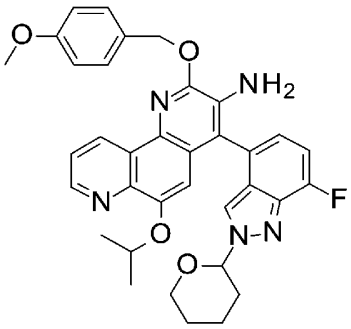
化合物ａ－１０２の製造例と同様の条件で、対応するアルコールを用いて表題化合物を合成した。

^{1}Ｈ－ＮＭＲ　（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）　δ：　４．９１－４．７１　（１Ｈ，ｍ），　４．６３－４．５５　（１Ｈ，　ｍ），　３．０１－２．９２　（２Ｈ，　ｍ），　２．４９－２．３５　（２Ｈ，　ｍ）

[0646] 化合物ｃ－２５

４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－６－プロパン－２－イルオキシ－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化377]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５、３０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（２６５μＬ）に炭酸カリウム（２９．３ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）及び２－ヨードプロパン（１５．９１μＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を室

温に冷却し、２０％塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（４４．６ｍｇ）を得た。

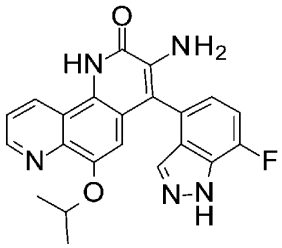
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[0647] 化合物Ｃ１３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化378]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－６－プロパン－２－イルオキシ－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－２５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えてアニソールを原料に対して３当量用いた。

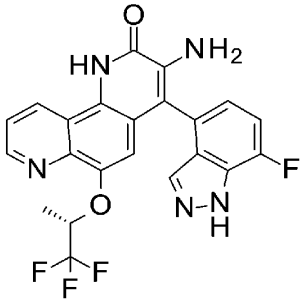
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0648] 化合物Ｃ２２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化379]



化合物ｃ－２５及びＢ４９と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート（化合物ｃ－７５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えてアニソールを原料に対して１０当量用いた。

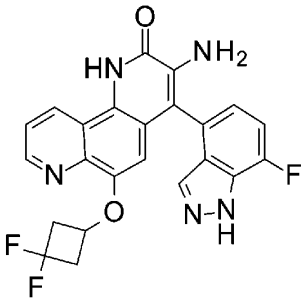
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５７分　（分析条件Ａ）

[0649] 化合物Ｃ２３

<u>３－アミノ－６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）オキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化380]



化合物ｃ－２５及びＢ４９と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び（３，３－ジフルオロシクロブチル）　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート（化合物ｃ－７６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えてアニソールを原料に対して１０当量用いた。

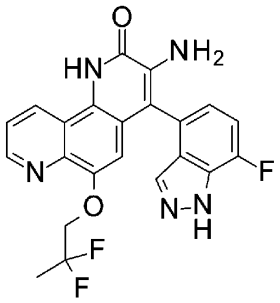
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0650] 化合物Ｃ２５

３－アミノ－６－（２，２－ジフルオロプロポキシ）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化381]



化合物ｃ－２５及びＣ４と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び２，２－ジフルオロプロピル　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート（化合物ｃ－７７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例の条件で用いたトリエチルシラン及びＤＣＭの代わりに、アニソール及びトルエンを用いた。

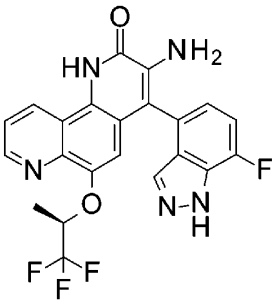
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0651] 化合物Ｃ２７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（２Ｒ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化382]



化合物ｃ－２５及びＢ４９と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び［（２Ｓ）－１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル］　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート（化合物ｃ－７９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えて、トリエチルシランを原料に対して１０当量用いた。

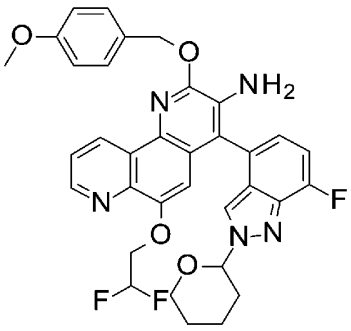
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５７分　（分析条件Ａ）

[0652] 化合物ｃ－２８

６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化383]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５、３０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（２６５μＬ）に炭酸カリウム（２９．３ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）及び２，２－ジフルオロエチルトリフラート（２１．１μＬ、０．１５９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２２．４ｍｇ、収率６７％）を得た。

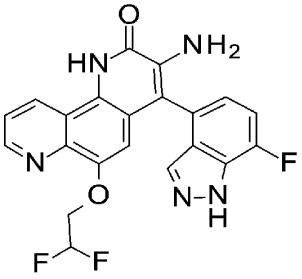
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８３分　（分析条件Ａ）

[0653] 化合物Ｃ１６

３－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化384]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－２８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えてアニソールを原料に対して３当量用いた。

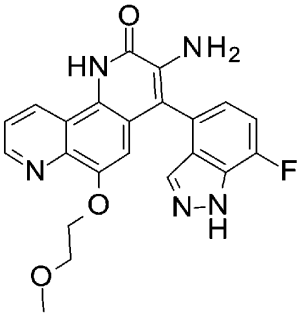
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0654] 化合物Ｃ１４

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－メトキシエトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化385]



化合物ｃ－２８及びＢ４９と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び１－ブロモ－２－メトキシエタンより表題化合物を合

成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えて、アニソールを原料に対して３当量用いた。

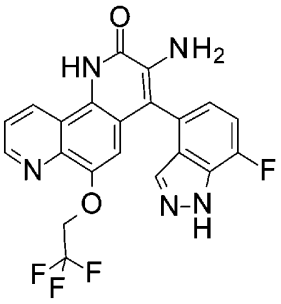
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0655] 化合物Ｃ１５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２，２，２－トリフルオロエトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化386]



化合物ｃ－２８及びＢ４９と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び２，２，２－トリフルオロエチルトリフラートより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えて、アニソールを原料に対して３当量用いた。

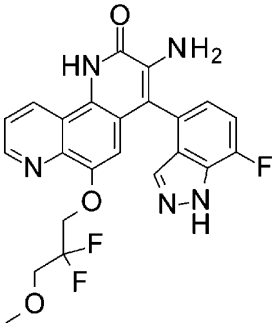
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0656] 化合物Ｃ２６

３－アミノ－６－（２，２－ジフルオロ－３－メトキシプロポキシ）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化387]



化合物ｃ－２８及びＢ４９と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び

（２，２－ジフルオロ－３－メトキシプロピル）　１，１，２，２，３，３，４，４，４－ノナフルオロブタン－１－スルホナート（化合物ｃ－７８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えて、トリエチルシランを原料に対して７当量用いた。

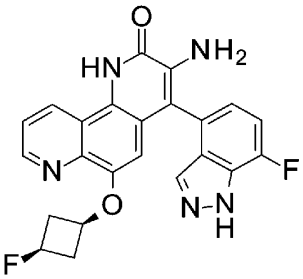
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0657] 化合物Ｃ２８

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブトキシ）－１，７－フェナントロリン－２（１Ｈ）－オン</u>

[化388]



化合物ｃ－２８及びＣ４と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ｃ－８０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例の条件で使用したトリエチルシランの代わりに、アニソールを用いた。

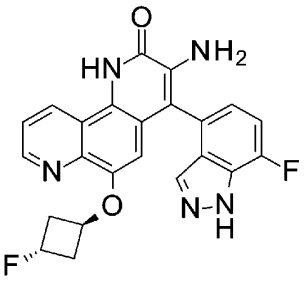
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0658] 化合物Ｃ４２

３－アミノ－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル）オキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化389]



化合物ｃ－２８及びＣ４と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０２）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

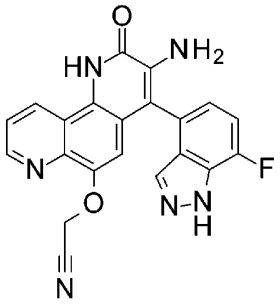
ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0659] 化合物Ｃ６２

２－［［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル

）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］オキシ］アセトニトリル

[化390]



化合物ｃ－２８及びＣ４と同様の条件で３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５）及び２－ブロモアセトニトリルより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例の条件で使用したトリエチルシランの代わりに、アニソールを用いた。

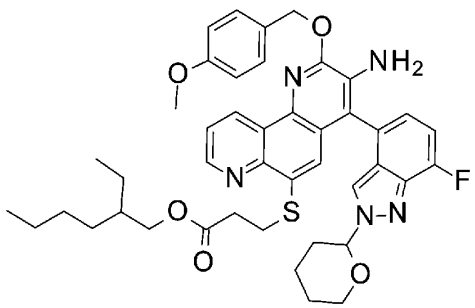
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0660] 化合物ｃ－８９

２－エチルヘキシル　３－［［３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－イル］スルファニル］プロパノアート

[化391]



反応容器中の６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－１４、１５１ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）及びＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（２２．７６ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２．４ｍＬ）に懸濁させ、ＤＩＰＥＡ（２１０μＬ、１．２ｍｍｏｌ）及び２－エチルヘキシル　３－メルカプトプロピオン酸（１０９μＬ、０．４８ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、減圧濃縮した。得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２０５．６ｍｇ）を淡褐色固体として得た。

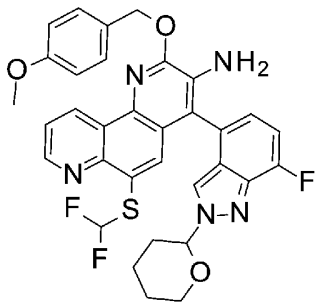
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　７６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．７８分　（分析条件Ｆ）

[0661] 化合物ｃ－９１

６－（ジフルオロメチルスルファニル）－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化392]



反応容器中の２－エチルヘキシル　３－［［３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－イル］スルファニル］プロパノアート（化合物ｃ－８９、５０ｍｇ、０．０６５ｍ

ｍｏｌ）及び３－メルカプトプロピオン酸（１７．８２μＬ、０．０７８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（４３５μＬ）に１Ｍ　リチウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド　ＴＨＦ溶液（１５０μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加え、室温で４０分撹拌した。反応混合液を－４０℃に冷却した後に、８Ｍ　水酸化カリウム水溶液（１６３μＬ、１．３０６ｍｍｏｌ）及び（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチル（２７．９μＬ、０．１５７ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間撹拌した。反応混合物に、さらに（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチル（４６．５μＬ、０．２６１ｍｍｏｌ）を加え、０℃で４５分撹拌した。反応混合物に、さらに（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチル（１５１μＬ、０．８４９ｍｍｏｌ）を加え、２０℃で１２時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２６．２ｍｇ、収率６４％）を黄色固体として得た。

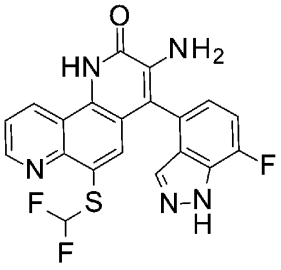
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６３２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．５０分　（分析条件Ｆ）

[0662] 化合物Ｃ６３

３－アミノ－６－（ジフルオロメチルスルファニル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化393]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、６－（ジフルオロメチルスルファニル）－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナン

トロリン－３－アミン（化合物ｃ－９１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランを用いずに反応を行った。

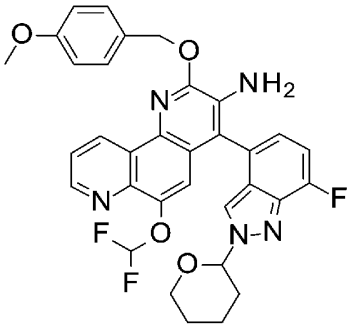
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ｆ）

[0663] 化合物ｃ－３３

６－（ジフルオロメトキシ）－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化394]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１５、３０ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ）のアセトニトリル溶液（６００μＬ）に４Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液（２６５μＬ）及び（ブロモジフルオロメチル）ホスホン酸ジエチル（１８．８５μＬ、０．１０６ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出し、表題化合物の粗生成物を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

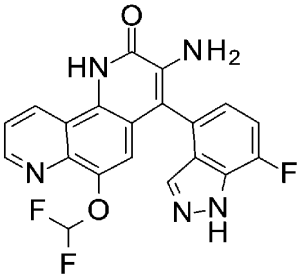
ＨＰＬＣ保持時間：　３．０４分　（分析条件Ｄ）

[0664] 化合物Ｃ２１

３－アミノ－６－（ジフルオロメトキシ）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－イ

ンダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化395]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で６－（ジフルオロメトキシ）－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－３３）の粗生成物より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えて、アニソールを原料に対して１０当量用いた。

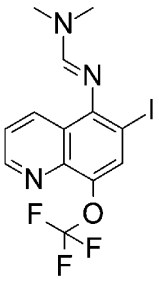
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0665] 化合物ｃ－８３

（Ｅ）－Ｎ’－［６－ヨード－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化396]



化合物ｂ－７６及びｂ－７７の製造例と同様の条件で、５－アミノ－８－トリフルオロメトキシキノリンより表題化合物を合成した。

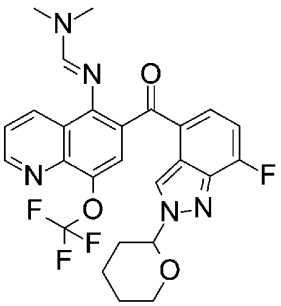
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[0666] 化合物ｃ－８４

（Ｅ）－Ｎ’－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化397]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、化合物（Ｅ）－Ｎ’－［６－ヨード－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（ｃ－８３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

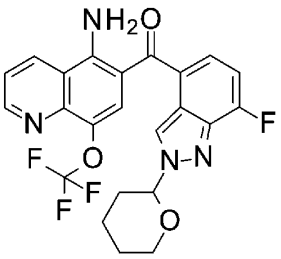
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[0667] 化合物ｃ－８５

［５－アミノ－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－６－イル］－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化398]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－８４）より表題化合物を合成した。

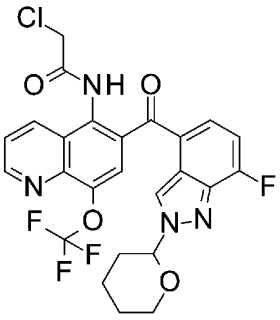
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８５分　（分析条件Ａ）

[0668] 化合物ｃ－８６

２－クロロ－Ｎ－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］アセトアミド

[化399]



反応容器中の［５－アミノ－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－６－イル］－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－８５、１３３ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（２．６６ｍＬ）にクロロアセチルクロリド（３３．７μＬ、０．４２ｍｍｏｌ）を加え、３０分撹拌し表題化合物のＤＭＡ溶液を得た。

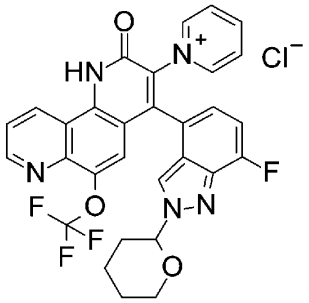
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0669] 化合物ｃ－８７

４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－６－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド

[化400]



反応容器中の２－クロロ－Ｎ－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］アセトアミド（化合物ｃ－８６）のＤＭＡ溶液にピリジン（１．３３ｍＬ）を加え、７０℃で１時間撹拌し、表題化合物のＤＭＡ／ピリジン混合溶液を得た。

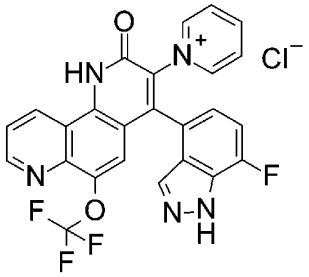
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５７６．５［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0670] 化合物ｃ－８８

<u>４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－６－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド</u>

[化401]



反応容器中の４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－６－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド（化合物ｃ－８７）のＤＭＡ／ピリジン混合溶液を室温に冷却し、１２Ｍ　塩

酸（２３４μＬ、２．８ｍｍｏｌ）を加え、７０℃で１時間撹拌し、さらに８０℃で１．５時間撹拌し、表題化合物のＤＭＡ／ピリジン混合溶液を得た。

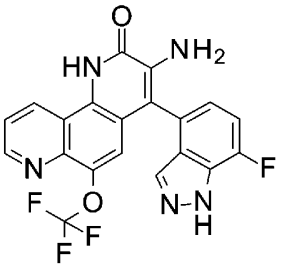
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９２［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[0671] 化合物Ｃ１８８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化402]



反応容器中の４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－６－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド（化合物ｃ－８８）のＤＭＡ／ピリジン混合溶液を室温に冷却し、ヒドラジン一水和物（１３９μＬ、２．８ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で３０分撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水１５ｍＬを加えた。得られた固体濾取し、水及びアセトニトリル／水（１／４）で順次洗浄し、表題化合物（７５．４ｍｇ、収率６２．６％）を褐色固体として得た。

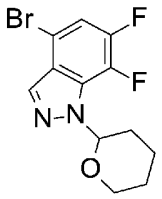
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0672] 化合物ｃ－９９

４－ブロモ－６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール

[化403]



反応容器中の４－ブロモ－６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール（６．３８ｇ、２７．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１２８ｍＬ）に３、４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（７．４９ｍＬ、８２ｍｍｏｌ）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．５２１ｇ、２．７４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（６．６８ｇ、収率７７％）を無色固体として得た。

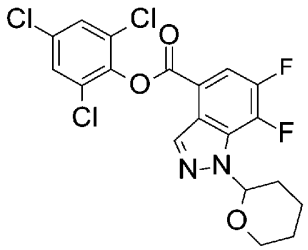
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９７分　（分析条件Ａ）

[0673] 化合物ｃ－１００

<u>（２，４，６－トリクロロフェニル）　６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート</u>

[化404]



化合物ｃ－４の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール（化合物ｃ－９９）より表題化合物を合成した。

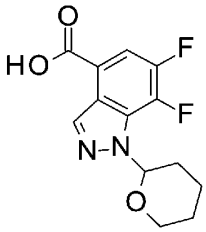
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０３分　（分析条件Ｕ）

[0674] 化合物ｃ－１０１

６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸

[化405]



化合物ｃ－５の製造例と同様の条件で、（２，４，６－トリクロロフェニル）　６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート（化合物ｃ－１００）より表題化合物を合成した。

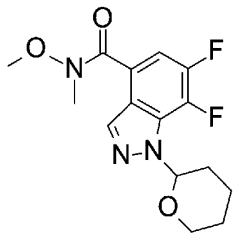
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[0675] 化合物ｃ－１０２

６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化406]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸（化合物ｃ－１０１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＭＦ及びＤＩＰＥＡの代わりにＴＨＦ及びトリエチルアミンを用いた。

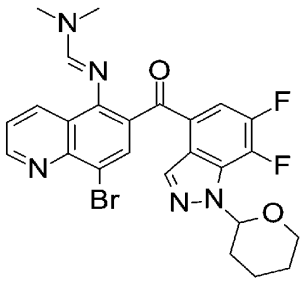
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0676] 化合物ｃ－１０３

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化407]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１０２）及び（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

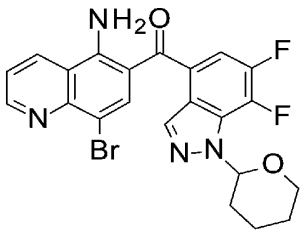
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８５分　（分析条件Ａ）

[0677] 化合物ｃ－１０４

（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化408]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１０３）より表題化合物を合成した。

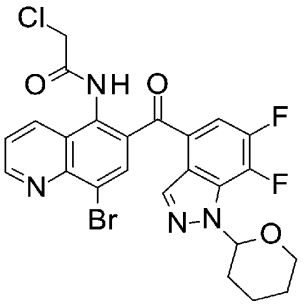
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９０分　（分析条件Ａ）

[0678] 化合物ｃ－１０５

Ｎ－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－２－クロロアセトアミド

[化409]



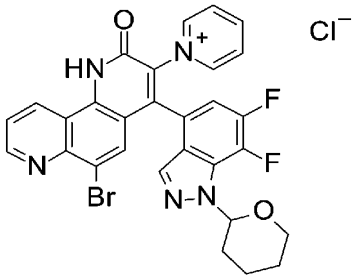
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６３［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８３分　（分析条件Ａ）

[0679] 化合物ｃ－１０６

６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド

[化410]



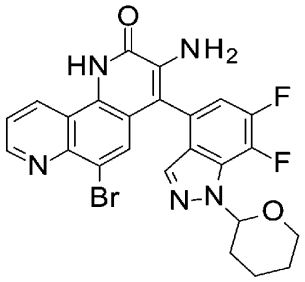
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５８８［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0680] 化合物ｃ－１０７

３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化411]



化合物ｃ－９、ｃ－１０及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１０４）より、化合物ｃ－１０５、化合物ｃ－１０６、及び化合物ｃ－１０７を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応を行った。

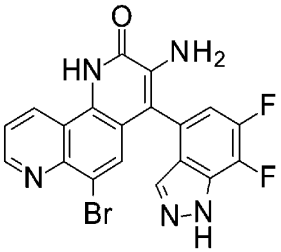
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８１分　（分析条件Ａ）

[0681] 化合物Ｃ６６

３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化412]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７）より表題化合物を合成した。

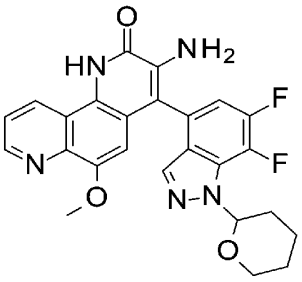
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0682] 化合物ｃ－１０８

３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化413]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７、２５ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）及びｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４．０６ｍｇ、４．７５μ

ｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（３１７μＬ）を０℃に冷却し、５Ｍ ナトリウムメトキシド　メタノール溶液（６６．５μＬ、０．３３２ｍｍｏｌ）を加えた。混合懸濁液に窒素ガスを吹き込んだ後に、室温で３．５時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１８．８ｍｇ、収率８３％）を褐色固体として得た。

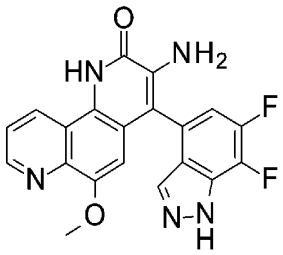
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[0683] 化合物Ｃ６５

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化414]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０８）より表題化合物を合成した。

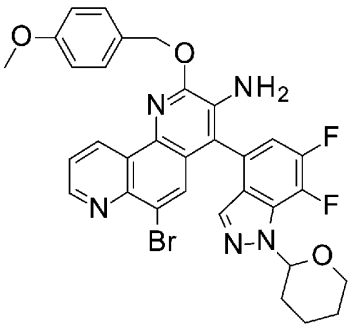
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ａ）

[0684] 化合物ｃ－１０９

６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化415]



化合物ｃ－１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７）より表題化合物を合成した。

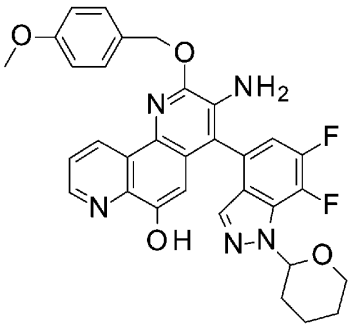
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．６６分　（分析条件Ｊ）

[0685] 化合物ｃ－１１０

３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール

[化416]



化合物ｃ－１５の製造例と同様の条件で、６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－１０９）より表題化合物を合成した。

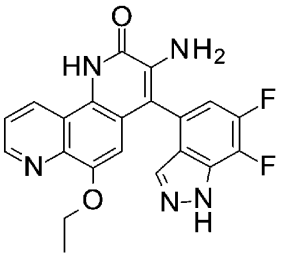
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５８４．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９２分　（分析条件Ａ）

[0686] 化合物Ｃ６７

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化417]



化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラート及びＤＭＡの代わりにヨードエタン及びＤＭＦを用いた。また化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

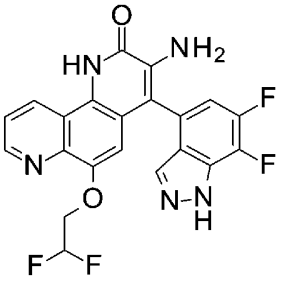
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０８［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0687] 化合物Ｃ６８

３－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエトキシ）－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化418]



化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いたＤＭＡの代わりにＤＭＦを用いた。また、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

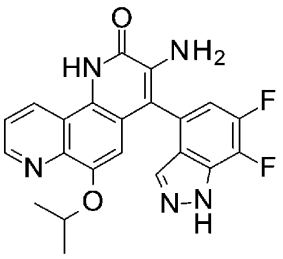
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0688] 化合物Ｃ６９

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化419]



化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン

－６－オール（化合物ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラート及びＤＭＡの代わりに２－ヨードプロパン及びＤＭＦを用いた。また、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

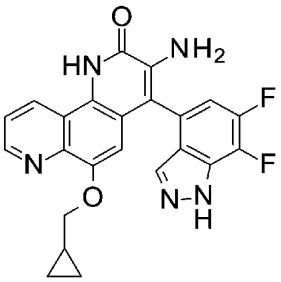
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0689] 化合物Ｃ７０

３－アミノ－６－（シクロプロピルメトキシ）－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化420]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１１０）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

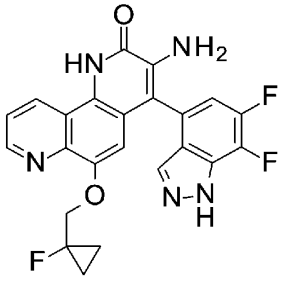
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0690] 化合物Ｃ７１

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（１－フルオロシクロプロピル）メトキシ］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化421]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１１０）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

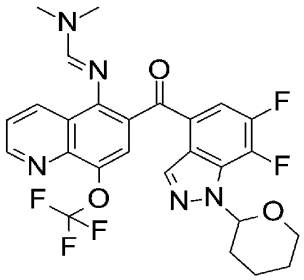
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0691] 化合物ｃ－１１６

（Ｅ）－Ｎ’－［６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化422]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［６－ヨード－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－８３）及び６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキ

シ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

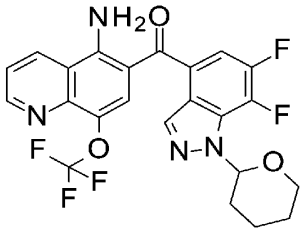
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９０分　（分析条件Ａ）

[0692] 化合物ｃ－１１７

［５－アミノ－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－６－イル］－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化423]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１１６）より表題化合物を合成した。

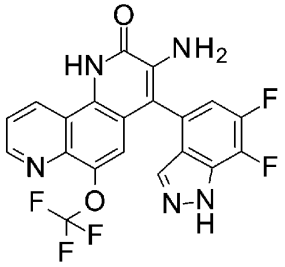
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９３分　（分析条件Ａ）

[0693] 化合物Ｃ７２

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（トリフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化424]



化合物ｃ－９、ｃ－１０、ｃ－１３及びＢ４９の製造例と同様の条件で、［５－アミノ－８－（トリフルオロメトキシ）キノリン－６－イル］－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１１７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応を行った。

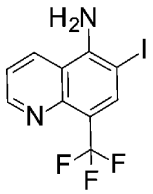
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６３分　（分析条件Ａ）

[0694] 化合物ｃ－２４６

<u>６－ヨード－８－（トリフルオロメチル）キノリン－５－アミン</u>

[化425]



反応容器中の８－（トリフルオロメチル）キノリン－５－アミン（２５０ｍｇ、１．１７８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（１．９６ｍＬ）にＴＦＡ（９１μＬ、１．１７８ｍｍｏｌ）を加え、０℃に冷却した。混合物にＮ－ヨードスクシンイミド（２７０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ）を加え、０℃で１時間撹拌し、表題化合物のＤＭＳＯ溶液を得た。

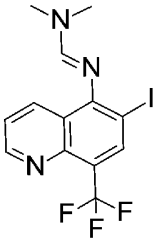
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７８分　（分析条件Ａ）

[0695] 化合物ｃ－２４７

（Ｅ）－Ｎ’－［６－ヨード－８－（トリフルオロメチル）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化426]



６－ヨード－８－（トリフルオロメチル）キノリン－５－アミン（化合物ｃ－２４６）のＤＭＳＯ溶液を室温に昇温し、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１．２５ｍＬ、９．４２ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（３３０ｍｇ、収率７１％）を淡黄色固体として得た。

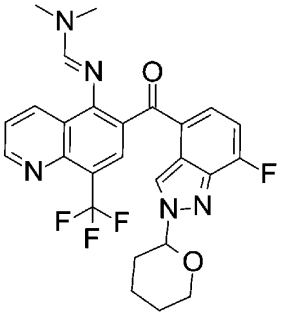
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0696] 化合物ｃ－２４８

（Ｅ）－Ｎ’－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－（トリフルオロメチル）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化427]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［６－ヨード－８－（トリフルオロメチル）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２４７）より表題化合物を合成した。

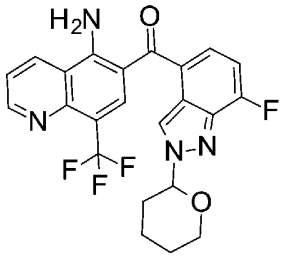
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８８分　（分析条件Ａ）

[0697] 化合物ｃ－２４９

［５－アミノ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－６－イル］－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化428]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－（トリフルオロメチル）キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２４８）より表題化合物を合成した。

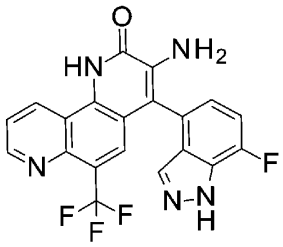
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ａ）

[0698] 化合物Ｃ１８７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化429]



化合物ｂ－６３、ｂ－６４、ｂ－６５及びＢ２１の製造例と同様の条件で、［５－アミノ－８－（トリフルオロメチル）キノリン－６－イル］－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－２４９）より表題化合物を合成した。

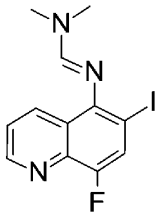
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0699] 化合物ｃ－９３

（Ｅ）－Ｎ’－（８－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化430]



化合物ｃ－２４６及びｃ－２４７の製造例と同様の条件で、８－フルオロキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。

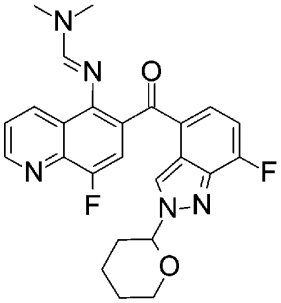
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８５分　（分析条件Ｈ）

[0700] 化合物ｃ－９４

（Ｅ）－Ｎ’－［８－フルオロ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化431]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－９３）より表題化合物を合成した。

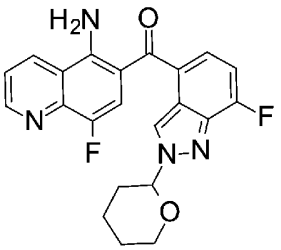
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0701] 化合物ｃ－９５

（５－アミノ－８－フルオロキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化432]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－フルオロ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－９４）より表題化合物を合成した。

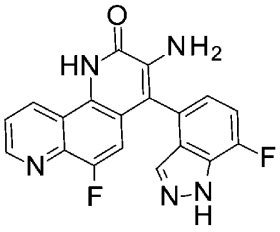
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[0702] 化合物Ｃ６４

３－アミノ－６－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化433]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及び化合物ｂ－９の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－９５）より表題化合物を合成した。

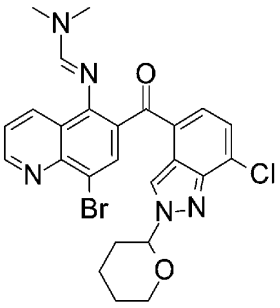
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0703] 化合物ｃ－１２３

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化434]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２）及び７－クロロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ａ－４）より表

題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

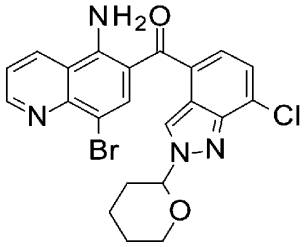
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[0704] 化合物ｃ－１２４

（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化435]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１２３）より表題化合物を合成した。

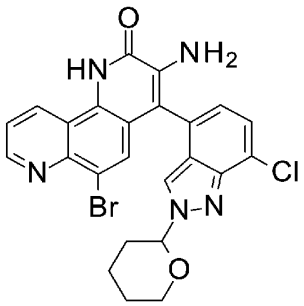
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８６分　（分析条件Ａ）

[0705] 化合物ｃ－１７７

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化436]



化合物ｃ－９、ｃ－１０、及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１２４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応を行った。

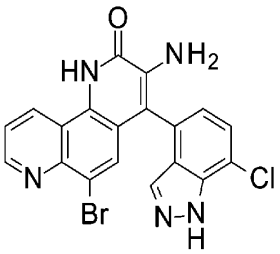
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７６分　（分析条件Ａ）

[0706] 化合物Ｃ７３

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化437]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１７７）より表題化合物を合成した。

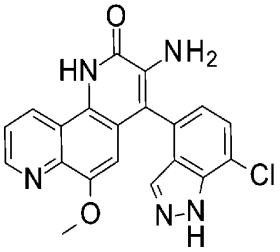
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[0707] 化合物Ｃ７４

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化438]



化合物ｃ－１０８の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１０８の製造例で用いた１，４－ジオキサンの代わりにＮＭＰを用いた。

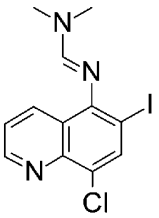
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ａ）

[0708] 化合物ｃ－１２２

（Ｅ）－Ｎ’－（８－クロロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化439]



化合物ｃ－１及びｂ－２５の製造例と同様の条件で、８－クロロキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。

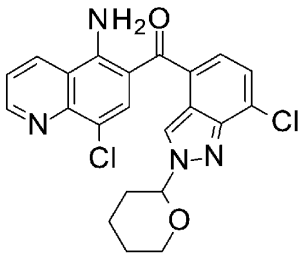
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８１分　（分析条件Ｈ）

[0709] 化合物ｃ－１３３

（５－アミノ－８－クロロキノリン－６－イル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化440]



化合物ｂ－２６及びｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－クロロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１２２）及び［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－モルホリン－４－イルメタノン（化合物ａ－５４）より表題化合物を合成した。

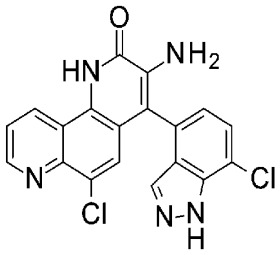
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８４分　（分析条件Ａ）

[0710] 化合物Ｃ７７

<u>３－アミノ－６－クロロ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化441]



化合物ｂ－６３、ｃ－６４、ｂ－６５及びＢ２１の製造例と同様の条件で、化合物（５－アミノ－８－クロロキノリン－６－イル）－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１３３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２１の製造例で用いた５％　塩化水素　ＭｅＯＨ溶液の代わりに１２Ｍ　塩酸を用いた。

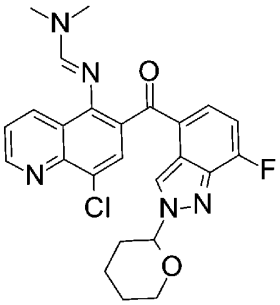
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0711] 化合物ｃ－１３４

（Ｅ）－Ｎ’－［８－クロロ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化442]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－クロロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（ｃ－１２２）及び７－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－６）より表題化合物を合成した。

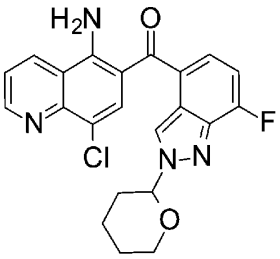
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0712] 化合物ｃ－１３５

（５－アミノ－８－クロロキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化443]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－クロロ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１３４）より表題化合物を合成した。

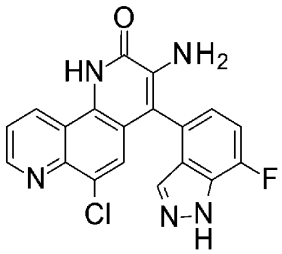
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0713] 化合物Ｃ７８

３－アミノ－６－クロロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化444]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、５－アミノ－８－クロロキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１３５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－３０の製造例で用いた１２Ｍ　塩酸の代わりにヒドラジン１塩酸塩を用いた。

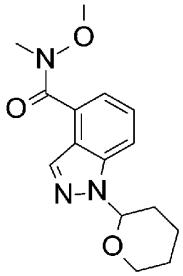
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ｂ）

[0714] 化合物ｃ－１３７

Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化445]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、１－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－４－カルボン酸より表題化合物を合成した。

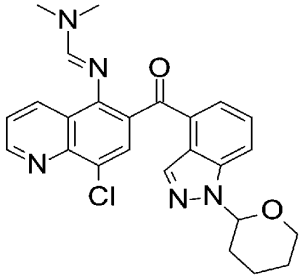
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５８分　（分析条件Ａ）

[0715] 化合物ｃ－１３８

（Ｅ）－Ｎ’－［８－クロロ－６－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化446]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１３７）及び（Ｅ）－Ｎ’－（８－クロロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１２２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いた１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　ＴＨＦ溶液の代わりに

０．７５Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

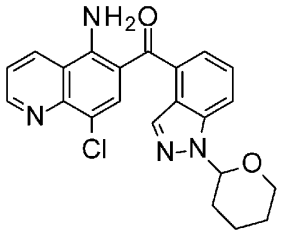
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[0716] 化合物ｃ－１３９

（５－アミノ－８－クロロキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化447]



化合物ｂ－６７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－クロロ－６－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１３８）より表題化合物を合成した。

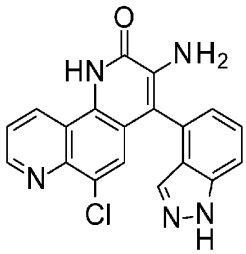
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７７分　（分析条件Ａ）

[0717] 化合物Ｃ７９

３－アミノ－６－クロロ－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化448]



化合物ｂ－７、ｂ－８、ｂ－９及びＢ４８の製造例と同様の条件で、（５

－アミノ－８－クロロキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１３９）より、表題化合物を合成した。

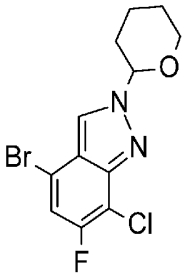
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0718] 化合物ｃ－１２６

４－ブロモ－７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール

[化449]



化合物ｃ－３の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾールより表題化合物を合成した。

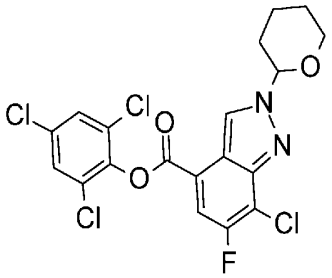
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９６分　（分析条件Ａ）

[0719] 化合物ｃ－１２７

（２，４，６－トリクロロフェニル）　７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート

[化450]



化合物ｃ－４の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール（化合物ｃ－１２６）より表題化合物を合成した。

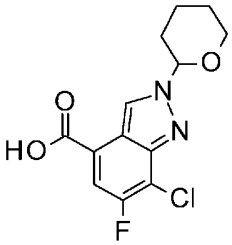
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２０分　（分析条件Ａ）

[0720] 化合物ｃ－１２８

７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸

[化451]



化合物ｃ－５の製造例と同様の条件で、（２，４，６－トリクロロフェニル）　７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート（化合物ｃ－１２７）より表題化合物を合成した。

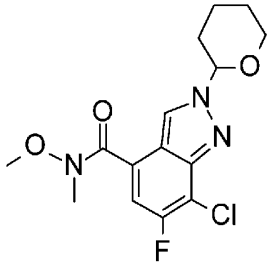
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[0721] 化合物ｃ－１２９

７－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化452]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸（化合物ｃ－１２８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＩＰＥＡの代わりにトリエチルアミンを用いた。

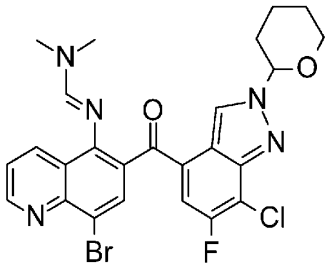
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ａ）

[0722] 化合物ｃ－１３０

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化453]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２）及び７－クロロ－６－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１２９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

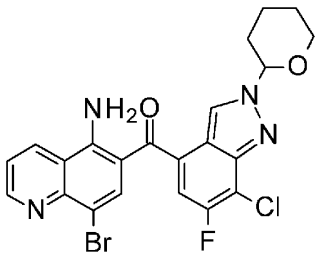
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８１分　（分析条件Ａ）

[0723] 化合物ｃ－１３１

（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化454]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１３０）より表題化合物を合成した。

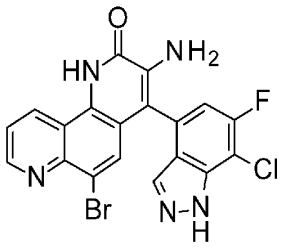
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８８分　（分析条件Ａ）

[0724] 化合物Ｃ７５

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化455]



化合物ｃ－８６、ｃ－８７、ｃ－８８及びＣ１８８の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１３１）より表題化合物を合成した。

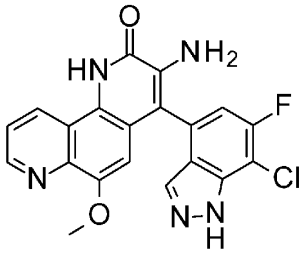
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0725] 化合物Ｃ７６

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化456]



化合物ｃ－１０８の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１０８の製造例で用いた１，４－ジオキサンの代わりにＮＭＰを用いた。

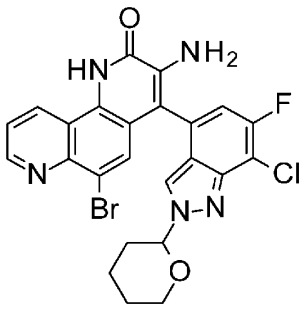
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0726] 化合物ｃ－１４３

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化457]



化合物ｃ－９、ｃ－１０及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－クロロ－６－フルオロ－２

－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１３１）より表題化合物を合成した。

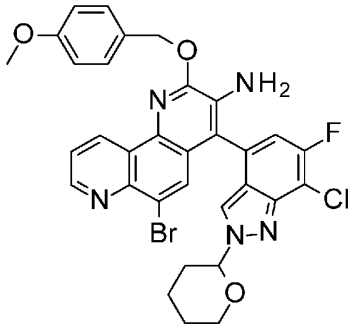
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７８分　（分析条件Ａ）

[0727] 化合物ｃ－１４４

６－ブロモ－４－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化458]



化合物ｃ－１４の製造例と同様の条件で３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１４３）より表題化合物を合成した。

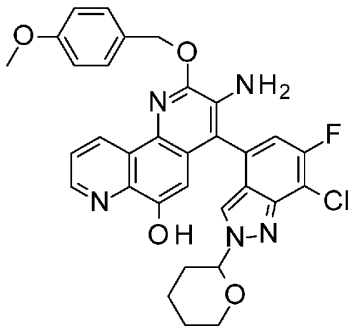
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１０分　（分析条件Ａ）

[0728] 化合物ｃ－１４５

３－アミノ－４－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール

[化459]



化合物ｃ－１５の製造例と同様の条件で、６－ブロモ－４－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン（化合物ｃ－１４４）より表題化合物を合成した。

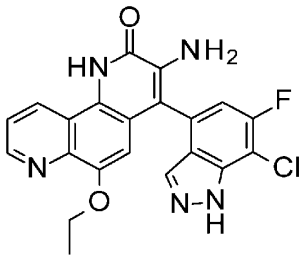
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９３分　（分析条件Ａ）

[0729] 化合物Ｃ１９３

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化460]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１４５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

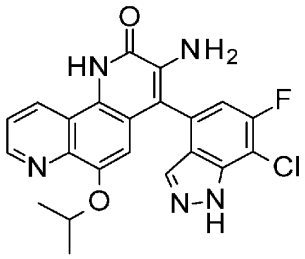
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0730] 化合物Ｃ１９４

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化461]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－クロロ－６－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１４５）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

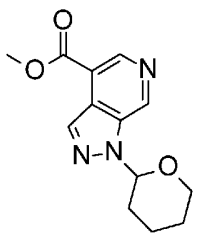
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0731] 化合物ｃ－１４７

メチル　１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボキシラート

[化462]



化合物ｃ－９９の製造例と同様の条件で、メチル　１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボキシラートより表題化合物を合成した。ただし、反応混合物を８０℃で２時間加熱して反応を行った。

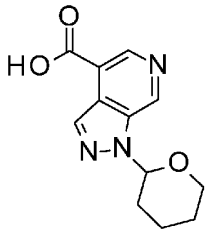
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0732] 化合物ｃ－１４８

<u>１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸</u>

[化463]



化合物ｃ－５の製造例と同様の条件で、メチル　１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボキシラート（化合物ｃ－１４７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－５の製造例で用いたＴＨＦの代わりにＭｅＯＨを用い，反応混合物を室温で一時間撹拌して反応を行った。

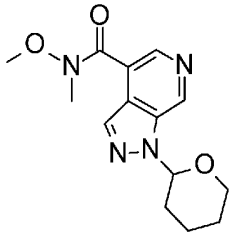
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３４分　（分析条件Ａ）

[0733] 化合物ｃ－１４９

<u>Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボキサミド</u>

[化464]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸（化合物ｃ－１４８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＩＰＥＡの代わりにトリエチルアミンを用いた。

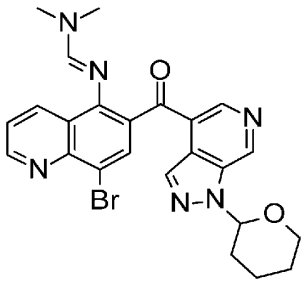
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0734] 化合物ｃ－１５０

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化465]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２）及びＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１４９）より表題化合物を合成した。

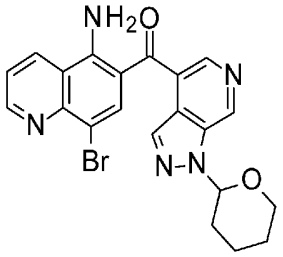
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[0735] 化合物ｃ－１５１

（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］メタノン

[化466]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１５０）より表題化合物を合成した。

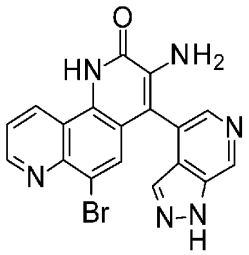
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0736] 化合物Ｃ８０

３－アミノ－６－ブロモ－４－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化467]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン－４－イル］メタノン（化合物ｃ

－１５１）より表題化合物を合成した。またｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

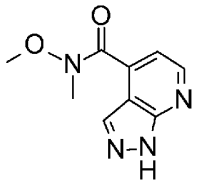
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0737] 化合物ｃ－１５６

Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド

[化468]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－カルボン酸より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＩＰＥＡの代わりにトリエチルアミンを用いた。

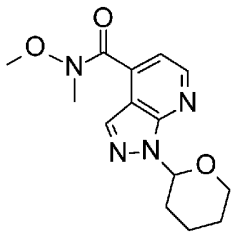
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３４分　（分析条件Ａ）

[0738] 化合物ｃ－１５７

Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド

[化469]



化合物ｃ－９９の製造例と同様の条件で、Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１５６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９９の製造例で用い

たＤＣＭの代わりにＴＨＦを用い、反応混合物を６０℃で２時間加熱して反応を行った。

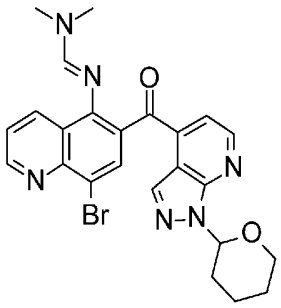
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0739] 化合物ｃ－１５８

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化470]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２）及びＮ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１５７）より表題化合物を合成した。

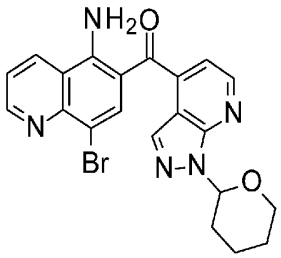
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ａ）

[0740] 化合物ｃ－１５９

（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル］メタノン

[化471]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１５８）より表題化合物を合成した。

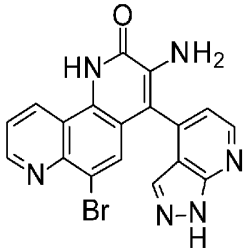
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ａ）

[0741] 化合物Ｃ８１

<u>３－アミノ－６－ブロモ－４－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化472]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１５９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２８の製造例で用いたＤＭＡの代わりにＤＣＭを用い、またピリジンを添加して反応を行った。またｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

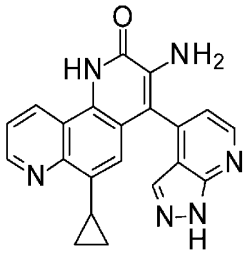
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0742] 化合物Ｃ８２

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化473]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ８１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

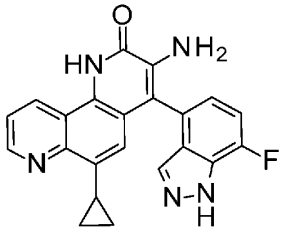
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0743] 化合物Ｃ８４

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化474]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。

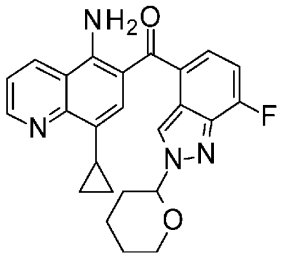
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0744] 化合物ｃ－２５９

（５－アミノ－８－シクロプロピルキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化475]



反応容器中の（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－８、１５ｇ、３２ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（１２８ｍＬ）を減圧脱気し、窒素置換した後に、ＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．８２５ｇ、０．９５９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物に０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液（２１１ｍＬ、１０５ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で４５分撹拌した。反応混合物を他のロットと合わせた後に、飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後に、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（２０．１ｇ）を橙色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

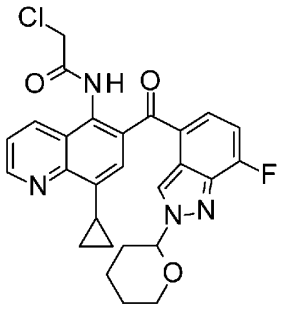
ＨＰＬＣ保持時間：　０．９４分　（分析条件Ｆ）

[0745] 化合物ｃ－２６０

２－クロロ－Ｎ－［８－シクロプロピル－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］ア

セトアミド

[化476]



反応容器中の（５－アミノ－８－シクロプロピルキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－２５９、１９．５２ｇ、４５．３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（３０２ｍＬ）を０℃に冷却した後に、クロロアセチルクロリド（６．１４ｍＬ、７７ｍｍｏｌ）及びピリジン（７．３１ｍＬ、９１ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、０℃で１時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物を得た。

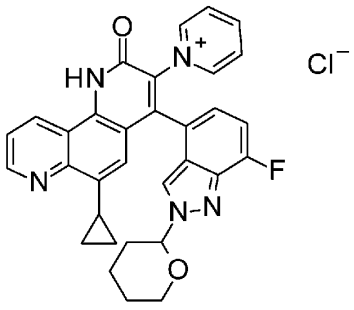
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１０分　（分析条件Ｆ）

[0746] 化合物ｃ－２６１

６－シクロプロピル－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド

[化477]



反応容器中の２－クロロ－Ｎ－［８－シクロプロピル－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］アセトアミド（化合物ｃ－２６０）の粗生成物にピリジン（２３０ｍＬ）を加え、８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、表題化合物のピリジン溶液を得た。

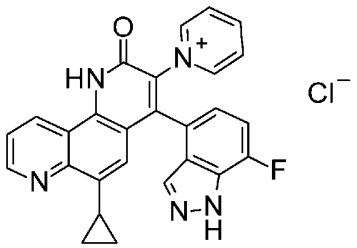
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３２［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ｆ）

[0747] 化合物ｃ－２６２

６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド

[化478]



反応容器中の６－シクロプロピル－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド（化合物ｃ－２６１）のピリジン溶液に１２Ｍ　塩酸（３８．９ｍＬ、４５３ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で８時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、アセトニトリル（２５７ｍＬ）を加えた。固体を濾取した後に、アセトニトリル（２５７ｍＬ）で３回ずつ洗浄し、表題化合物（１９．１８ｇ、収率８７％）を得た。

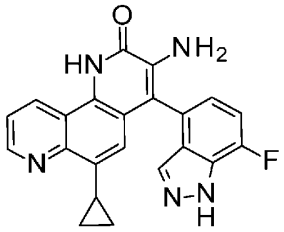
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４８［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ｆ）

[0748] 化合物Ｃ８４

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化479]



反応容器中の６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド（化合物ｃ－２６２、１９．１８ｇ、３９．６ｍｍｏｌ）にＤＭＳＯ（１８９ｍＬ）及びヒドラジン一水和物（１９．６４ｍＬ、３９６ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、水（２５３ｍＬ）を加えた。固体を濾取し、水（２００ｍＬ）で２回洗浄し、表題化合物（１１．６３ｇ、収率７６％）を得た。

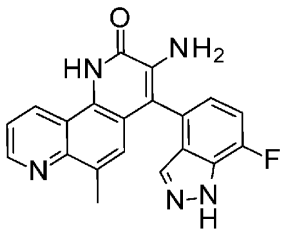
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0749] 化合物Ｃ８５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化480]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナン

トロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

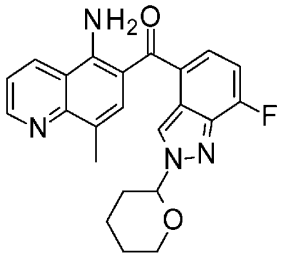
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0750] 化合物ｃ－２５５

（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化481]



反応容器中の（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－８、１０ｇ、２１．３１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（０．５５ｇ、０．６３９ｍｍｏｌ）にＤＭＡ（１０７ｍＬ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後に、２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液（４２．６ｍＬ、８５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、水（１００ｍＬ）、飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）及び酢酸エチル（４００ｍＬ）を加え、セライトを用いて濾過した後に、有機層を分離した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液（５０ｍＬ）で洗浄した後に、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（８．４ｇ、収率９７％）を橙色固体として得た。

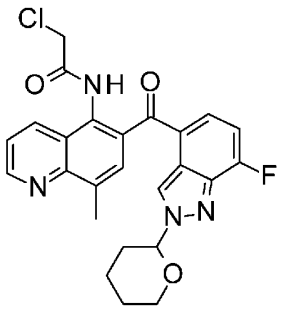
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９６分　（分析条件Ｆ）

[0751] 化合物ｃ－２５６

２－クロロ－Ｎ－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］アセトアミド

[化482]



反応容器に（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－２５５、８．４ｇ、２０．７７ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（６９．２ｍＬ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換し、反応溶液を０℃に冷却した後に、Ｎ，Ｎ－ジメチルアニリン（１５．７３ｍＬ、１２５ｍｍｏｌ）及びクロロアセチルクロリド（３．３ｍＬ、４１．５ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌し、表題化合物）のＤＭＡ溶液を得た。

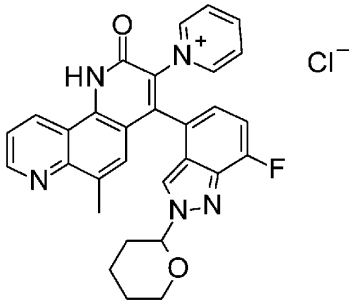
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０４分　（分析条件Ｆ）

[0752] 化合物ｃ－２５７

４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド

[化483]



反応容器中の２－クロロ－Ｎ－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］アセトアミド（化合物ｃ－２５６）のＤＭＡ溶液にピリジン（７８ｍＬ）を加え、６０℃で７時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、表題化合物のＤＭＡ／ピリジン溶液を得た。

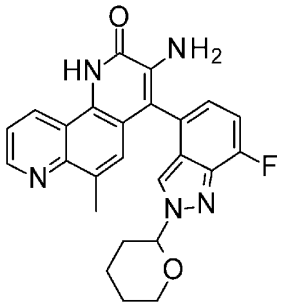
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０６［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７７分　（分析条件Ｆ）

[0753] 化合物ｃ－２５８

<u>３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化484]



化合物ｃ－２５７のＤＭＡ／ピリジン溶液にヒドラジン一水和物（１０．１ｍＬ、２０８ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（１６５ｍＬ）を加え、３０分撹拌した。固体を濾取し、ＥｔＯＨ／水（１／１、５６ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（

化合物ｃ－２５８、９．５ｇ）を得た。

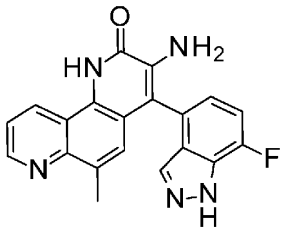
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ｆ）

[0754] 化合物Ｃ８５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化485]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２５８、１１．５６ｇ、２６．１ｍｍｏｌ）のＴＦＥ溶液（１１６ｍＬ）にトリエチルシラン（８．３３ｍＬ、５２．１ｍｍｏｌ）を加え、反応溶液を０℃に冷却した後に、クロロトリメチルシラン（９．９９ｍＬ、７８ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物を他のロット合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（２４０ｍＬ）を加え、室温で３０分撹拌した。固体を濾取し、水（６０ｍＬ）及びアセトニトリル／水（１／４、６０ｍＬ）で洗浄した。得られた固体をアセトニトリル（１２０ｍＬ）に懸濁し、室温で３０分撹拌した。固体を濾取し、アセトニトリル（６０ｍＬ）で洗浄した。得られた固体を他のロットと合わせ、アセトニトリル（２６０ｍＬ）に懸濁し、室温で３０分撹拌した。固体を濾取し、アセトニトリル（６５ｍＬ）で洗浄した。得られた固体をＤＭＳＯ（３９ｍＬ）に溶解させ、９％炭酸水素ナトリウム水溶液（１３ｍＬ）及び水（１３ｍＬ）を加えた後に、室温で３０分撹拌した。固体を濾取し、水（６５ｍＬ）で２回洗浄した後に乾燥し、表題化合物（８．６９ｇ）を得た。

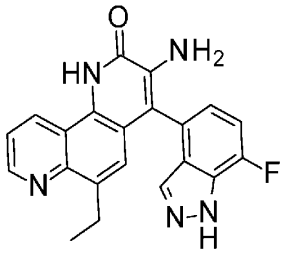
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0755] 化合物Ｃ８６

３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化486]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに１Ｍ　ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液を用いた。

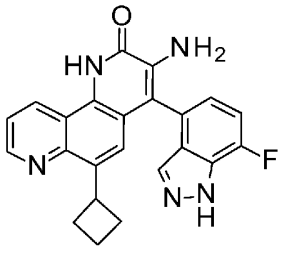
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0756] 化合物Ｃ９１

３－アミノ－６－シクロブチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化487]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナン

トロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに０．５Ｍ　シクロブチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

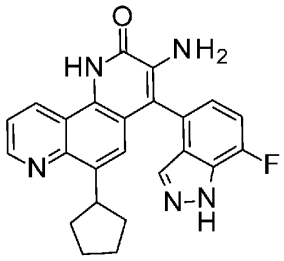
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４００［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0757] 化合物Ｃ９２

３－アミノ－６－シクロペンチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化488]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに０．５Ｍ　シクロペンチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

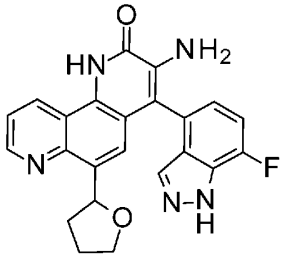
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ａ）

[0758] 化合物Ｃ９６

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（オキソラン－２－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化489]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

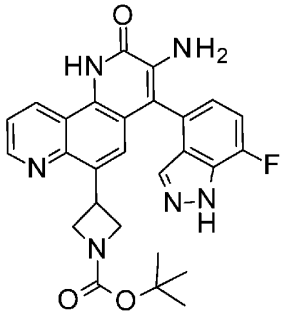
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0759] 化合物Ｃ９７

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート

[化490]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロ

プロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにそれぞれＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル亜鉛　ヨージドのＤＭＡ溶液を用いた。

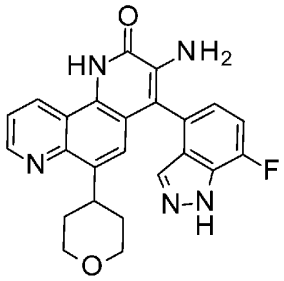
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[0760] 化合物Ｃ９８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（オキサン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化491]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにそれぞれトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）－クロロホルム付加体、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル及び（テトラヒドロピラン－４－イル）亜鉛　ヨージドのＤＭＡ溶液を用い、また反応溶液を８０℃に加熱して反応を行った。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

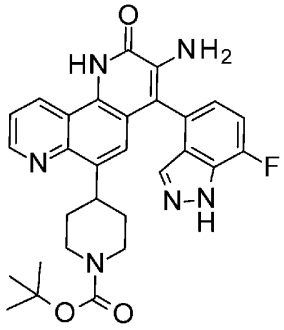
ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0761] 化合物Ｃ９９

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－

イル］ピペリジン－１－カルボキシラート

［化492］



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにそれぞれＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］亜鉛　ヨージドのＤＭＡ溶液を用いた。

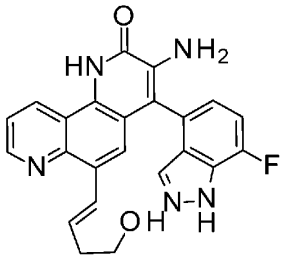
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ａ）

［0762］化合物Ｃ１００

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［（Ｅ）－４－ヒドロキシブタ－１－エニル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

［化493］



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（

７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにそれぞれＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び（テトラヒドロフラン－３－イル）亜鉛　ヨージド　ＤＭＡ溶液を用いた。

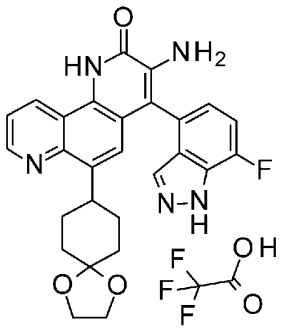
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0763] 化合物Ｃ１０１

３－アミノ－６－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化494]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）亜鉛　ヨージドを用いた。また反応溶液を８０℃に加熱して反応を行った。

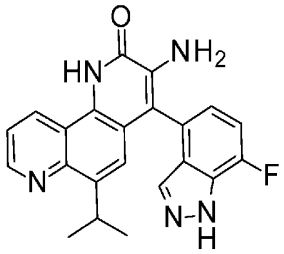
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[0764] 化合物Ｃ１０４

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化495]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　２－プロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

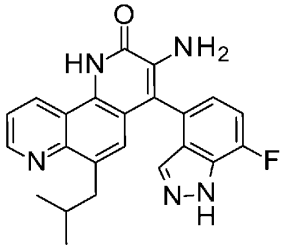
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0765] 化合物Ｃ１０５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化496]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナン

トロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにそれぞれＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　２－メチルプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

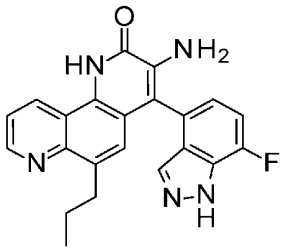
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０２．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0766] 化合物Ｃ１０６

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化497]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにそれぞれＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　プロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

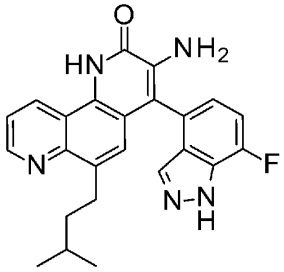
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８８．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５７分　（分析条件Ａ）

[0767] 化合物Ｃ１０７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－メチルブチル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化498]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにそれぞれＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　３－メチルブチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

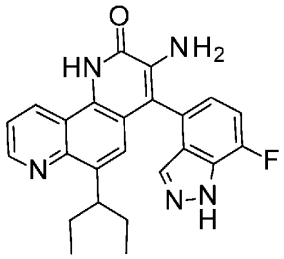
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[0768] 化合物Ｃ１０８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ペンタン－３－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化499]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０

．５Ｍ　１－エチルプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

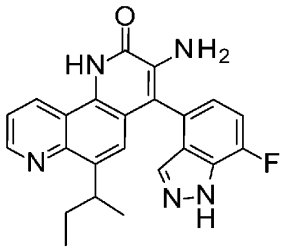
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[0769] 化合物Ｃ１０９

３－アミノ－６－ブタン－２－イル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化500]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　ｓｅｃ－ブチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。

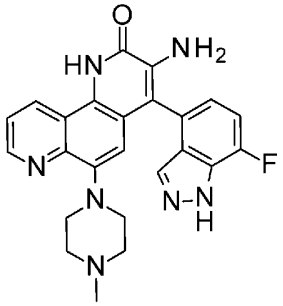
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0770] 化合物Ｃ１１４

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化501]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１、２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、ヨウ化銅（Ｉ）（８．９８ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（３０ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）及び［（２，６－ジメチルフェニル）アミノ］（オキソ）酢酸（１８．２２ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液（４７１μＬ）に１－メチルピペラジン（１５．７４μＬ、０．１４１ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素で置換した後に、１１０℃で１８時間加熱した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（１０ｍＭ　炭酸水素アンモニウム水溶液／ＭｅＯＨ）で精製し、表題化合物（３．６ｍｇ、収率１７％）を淡黄色固体として得た。

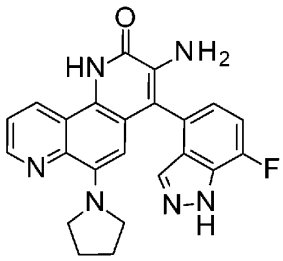
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３１分　（分析条件Ａ）

[0771] 化合物Ｃ１１３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピロリジン－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化502]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

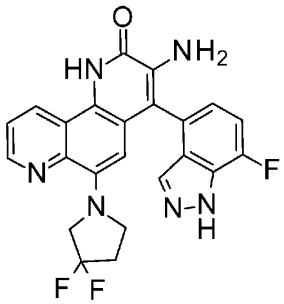
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１５．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[0772] 化合物Ｃ１１５

３－アミノ－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化503]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

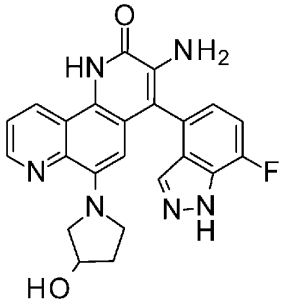
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0773] 化合物Ｃ１１６

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－ヒドロキシピロリジン－１－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化504]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

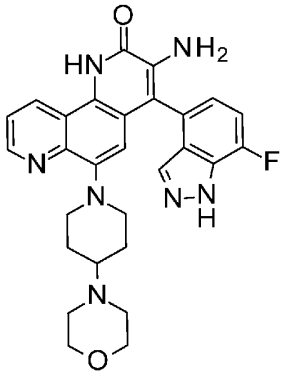
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３１．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0774] 化合物Ｃ１１７

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化505]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を

合成した。

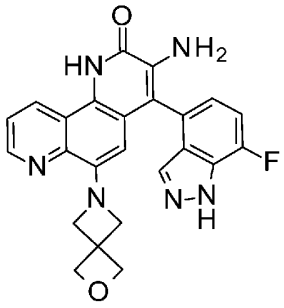
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３４分　（分析条件Ａ）

[0775] 化合物Ｃ１１８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化506]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

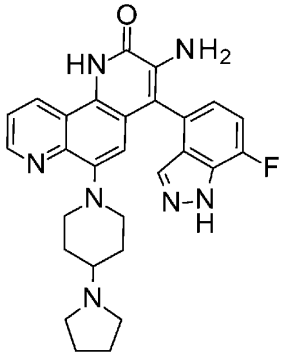
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0776] 化合物Ｃ１１９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－ピロリジン－１－イルピペリジン－１－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化507]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

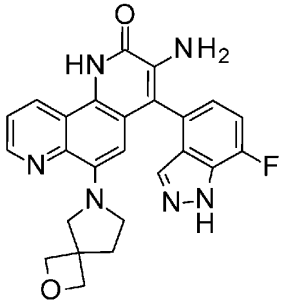
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９８．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３５分　（分析条件Ａ）

[0777] 化合物Ｃ１２０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．４］オクタン－７－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化508]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を

合成した。

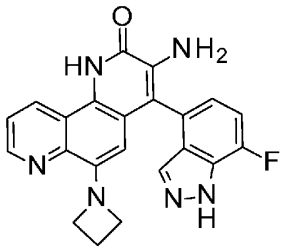
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５７．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0778] 化合物Ｃ１２１

３－アミノ－６－（アゼチジン－１－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化509]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

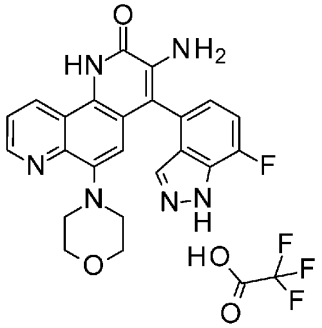
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[0779] 化合物Ｃ１２２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－モルホリン－４－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化510]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

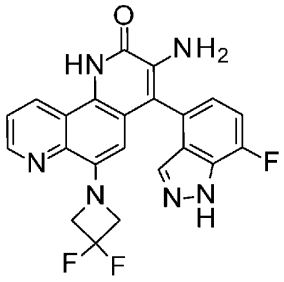
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0780] 化合物Ｃ１２３

３－アミノ－６－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化511]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

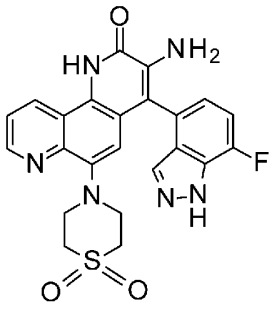
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３７．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ａ）

[0781] 化合物Ｃ１２４

３－アミノ－６－（１，１－ジオキソ－１，４－チアジナン－４－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化512]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

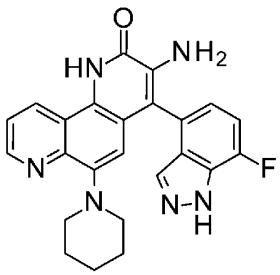
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７９［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0782] 化合物Ｃ１２５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化513]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

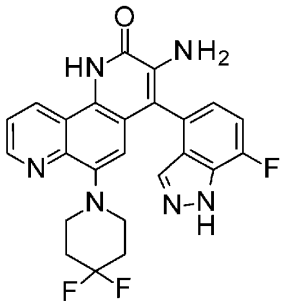
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ａ）

[0783] 化合物Ｃ１２６

３－アミノ－６－（４，４－ジフルオロピペリジン－１－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化514]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

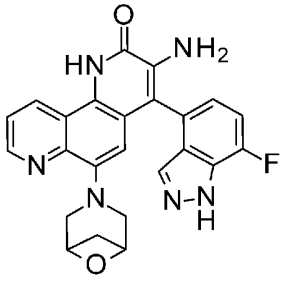
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0784] 化合物Ｃ１２８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化515]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

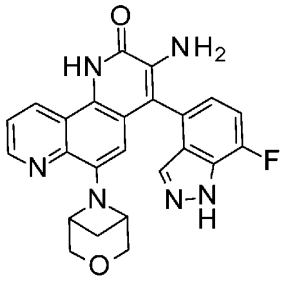
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[0785] 化合物Ｃ１２９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－オキサ－６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－６－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化516]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

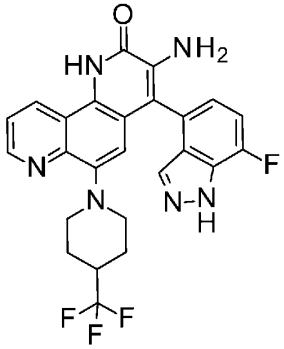
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0786] 化合物Ｃ１３１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［４－（トリフルオロメチル）ピペリジン－１－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化517]



化合物Ｃ１１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

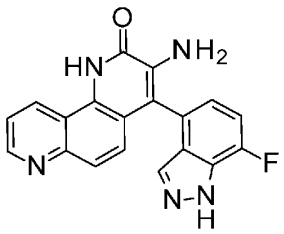
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0787] 化合物Ｃ８３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化518]



化合物Ｂ１１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（

７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ１１の製造例で用いたＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４の代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３を用いた。

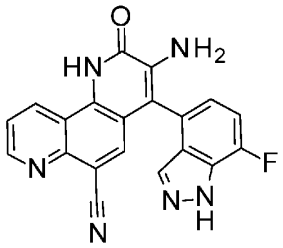
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[0788] 化合物Ｃ８７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－カルボニトリル

[化519]



化合物Ｂ２６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２６の製造例で用いたテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

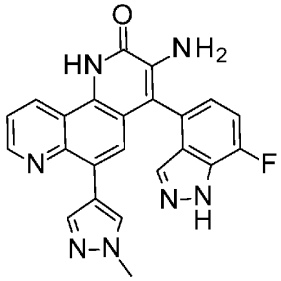
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0789] 化合物Ｃ８８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化520]



化合物Ｂ２９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。

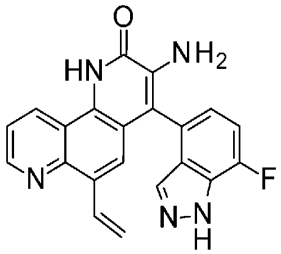
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0790] 化合物Ｃ８９

３－アミノ－６－エテニル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化521]



化合物Ｂ２９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２９の製造例で用いた１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸の代わりにビニルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

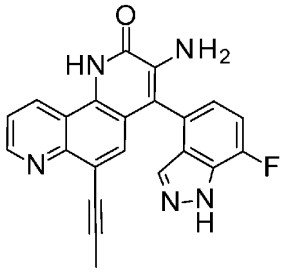
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0791] 化合物Ｃ９０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパ－１－イニル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化522]



化合物Ｂ２８の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２８の製造例で用いたＤＭＡの代わりにＤＭＳＯを用いた。

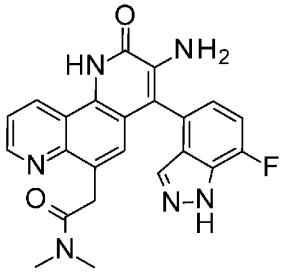
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0792] 化合物Ｃ９３

２－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

[化523]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１、２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）及びＢＩＮＡＰ　Ｐｄ　Ｇ４（４

．７４ｍｇ、４．７１μｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（０．４７１ｍＬ）を減圧脱気し、窒素置換した。シクロプロパンカルボニトリル（１０．４μＬ、０．１４１ｍｍｏｌ）及び１．０Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ　ＴＨＦ溶液（０．２８ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて、１５０℃で、３０分撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、２２％ギ酸水溶液（０．１ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え、濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（５ｍｇ、収率２５％）を淡褐色固体として得た。

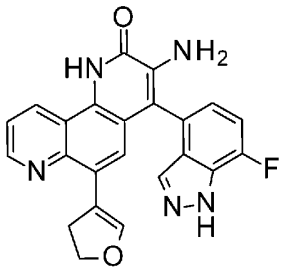
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0793] 化合物Ｃ９４

３－アミノ－６－（２，３－ジヒドロフラン－４－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化524]



化合物Ｂ２９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２９の製造例で用いた炭酸セシウム及び１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸の代わりにリン酸三カリウム及び４，５－ジヒドロフラン－３－ボロン酸　ピナコールエステルを用いた。また反応溶液を９０℃に加熱して反応を行った。

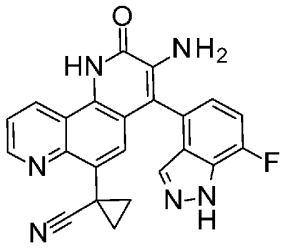
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[0794] 化合物Ｃ９５

１－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］シクロプロパン－１－カルボニトリル

[化525]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１、２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、４，６－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェノキサジン（５．２ｍｇ、９．４３μｍｏｌ）及びトリス（ジベンジリデンアセトン）二パラジウム（０）クロロホルム付加体（４．８８ｍｇ、４．７１μｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（０．４７１ｍＬ）を減圧脱気し、窒素置換した。シクロプロパンカルボニトリル（１０．４μＬ、０．１４１ｍｍｏｌ）及び１．０Ｍ　ＬｉＨＭＤＳ　ＴＨＦ溶液（０．２８ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて、１５０℃で、一時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、２２％ギ酸水溶液（０．１ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え、濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（３ｍｇ、収率１６％）を淡褐色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

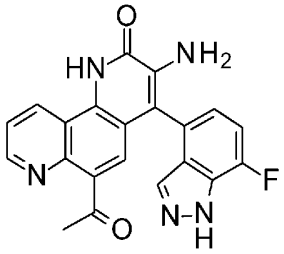
ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0795] 化合物Ｃ２００

６－アセチル－３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４

－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化526]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１、５０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１３．６２ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（０．５ｍＬ）を減圧脱気し、窒素置換した。トリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（０．２ｍＬ、０．５９８ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で、２時間撹拌した。反応混合物にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１３．６２ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）及びトリブチル（１－エトキシビニル）スタンナン（０．２ｍＬ、０．５９８ｍｍｏｌ）を加え、さらに８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、４Ｍ　塩酸を加えた後に、３０分撹拌した。反応混合物に２２％ギ酸水溶液（０．２ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え、濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１６．９ｍｇ、収率３７％）を淡褐色固体として得た。

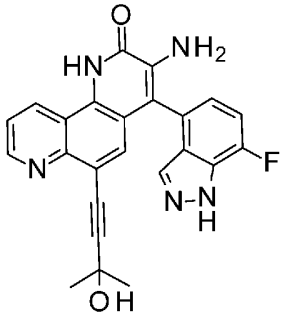
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ｂ）

[0796] 化合物Ｃ１０２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－ヒドロキシ－３－メチルブタ－１－イニル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化527]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１、３０ｍｇ、０．０７１ｍｍｏｌ）及び炭酸セシウム（４６．１ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（０．３５４ｍＬ）を減圧脱気し、窒素置換した後、［１，３－ビス（２，６－ジイソプロピルフェニル）イミダゾール－２－イリデン］（３－クロロピリジル）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（４．８ｍｇ、７．０７μｍｏｌ）及び２－メチル－３－ブチン－２－オール（１０．３μＬ、０．１０６ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で、１５時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、別のロットと合わせた後に、２２％ギ酸水溶液（０．２ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え、濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で２度精製し、表題化合物（２ｍｇ、収率３．３％）を淡褐色固体として得た。

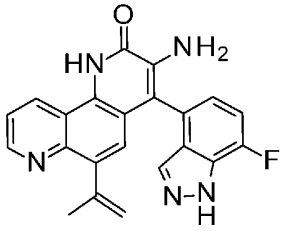
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0797] 化合物Ｃ１０３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパ－１－エン－２－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化528]



化合物ｂ－１０の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０の製造例で用いたＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４、シクロプロピルトリフルオロホウ酸カリウム及び１，４－ジオキサンの代わりにそれぞれＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４、イソプロペニルトリフルオロホウ酸カリウム及びＤＭＡを用いた。

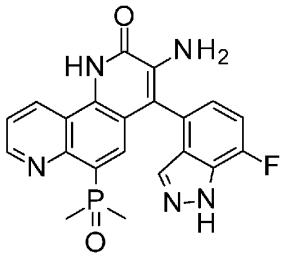
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0798] 化合物Ｃ１１０

３－アミノ－６－ジメチルホスホリル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化529]



化合物Ｂ３１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。

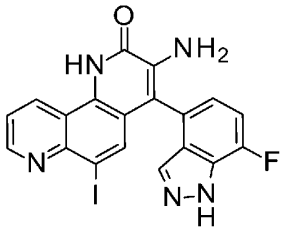
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[0799] 化合物Ｃ１１１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化530]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１、１０ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（７．０７ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（２．２４５ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン懸濁液（０．４ｍＬ）にＮ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン（２．２８μＬ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後、１１０℃で２０時間撹拌した。反応混合物に２２％ギ酸水溶液、ＤＭＳＯ及びアセトニトリルを加え、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（８．６ｍｇ、収率７７％）を淡黄色固体として得た。

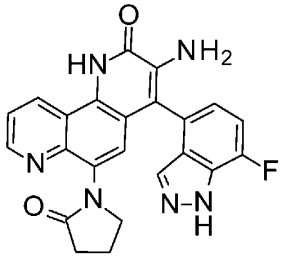
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６３分　（分析条件Ａ）

[0800] 化合物Ｃ１１２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－オキソピロリジン－１－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化531]



反応容器中の３－アミノ－６－ヨード－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１１１、１０ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０．５３ｍｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）、（１Ｓ，２Ｓ）－（＋）－Ｎ，Ｎ’－ジメチルシクロヘキサン－１，２－ジアミン（１８．１１ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）及びヨウ化銅（Ｉ）（１２．２ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン懸濁液（０．２１２ｍＬ）にピロリジン－２－オン（６．５５μＬ、０．０８５ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後、１１０℃で２０時間撹拌した。反応混合物に２２％ギ酸水溶液、ＤＭＳＯを加え、濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１．９ｍｇ、収率７％）を淡黄色固体として得た。

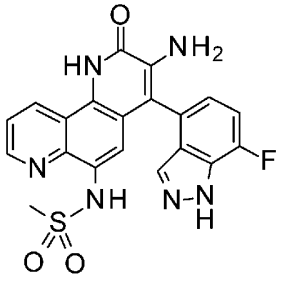
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0801] 化合物Ｃ１２７

Ｎ－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］メタンスルホンアミド

[化532]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１、２０ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、リン酸三カリウム（４０ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ）及びメタンスルホンアミド（１３．４５ｍｇ、０．１４１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン懸濁液（０．４７１ｍＬ）にｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（３．７５ｍｇ、４．７１μｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後、１１０℃で１７時間撹拌した。反応混合物に２２％ギ酸水溶液、ＤＭＳＯを加え、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（３．５ｍｇ、収率１７％）を淡黄色固体として得た。

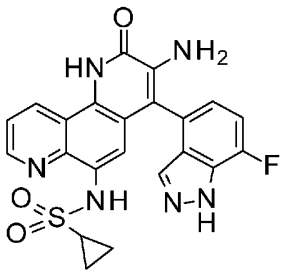
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0802] 化合物Ｃ１３０

Ｎ－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］シクロプロパンスルホンアミド

[化533]



化合物Ｃ１２７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１２７の製造例で用いたメタンスルホンアミドの代わりにシクロプロピルスルホンアミドを用いた。

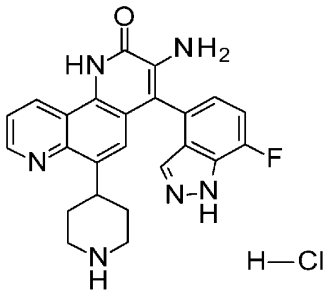
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[0803] 化合物Ｃ１３３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；塩酸塩

[化534]



ｔｅｒｔ－ブチル　４－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート（化合物Ｃ９９、４．５ｍｇ、８．５１μｍｏｌ）のＴＦＥ溶液（０．３ｍＬ）に、クロロトリメチルシラン（５．３９μＬ、０．０４３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物を濃縮し、アセトニトリルと水の混合液を加え、凍結乾燥し、表題化合物（３．８ｍｇ、収率８３％）を橙色固体として得た。

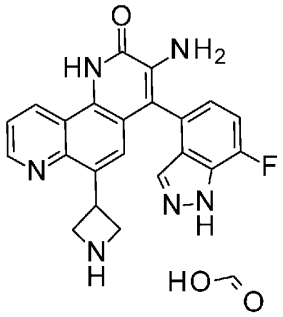
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３７分　（分析条件Ａ）

[0804] 化合物Ｃ１３２

３－アミノ－６－（アゼチジン－３－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；ギ酸塩

[化535]



化合物Ｃ１３３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］アゼチジン－１－カルボキシラート（化合物Ｃ９７）より表題化合物を合成した。

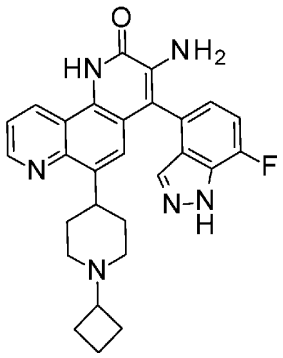
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３６分　（分析条件Ａ）

[0805] 化合物Ｃ１３４

３－アミノ－６－（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化536]



３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；塩酸塩（化合物Ｃ１３３、１０．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（０．２１ｍＬ）とＤＭＡ（０．０７ｍＬ）の混合液に懸濁し、トリエチルアミン（１３．６１μＬ、０．０９８ｍｍｏｌ）、酢酸（３３．５μＬ、０．５８６ｍｍｏｌ）、シクロブタノン（４．４１μＬ、０．０５９ｍｍｏｌ）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１２．４ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物に２２％ギ酸水溶液（０．２ｍＬ）及びＤＭＳＯを加え、濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（４．９ｍｇ、収率５２％）を灰白色固体として得た。

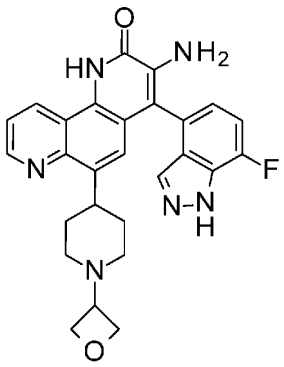
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0806] 化合物Ｃ１３５

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化537]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；塩酸塩（化合物Ｃ１３３）より表題

化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりに３－オキセタノンを用いた。

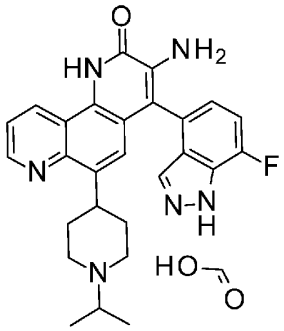
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３６分　（分析条件Ａ）

[0807] 化合物Ｃ１３６

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－プロパン－２－イルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；ギ酸塩

[化538]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；塩酸塩（化合物Ｃ１３３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにアセトンを用いた。

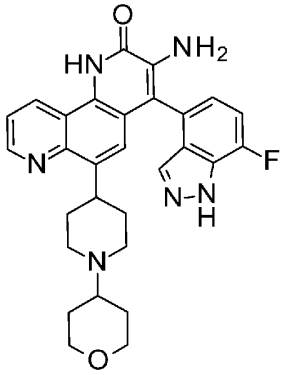
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0808] 化合物Ｃ１３７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［１－（オキサン－４－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化539]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；塩酸塩（化合物Ｃ１３３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オンを用いた。

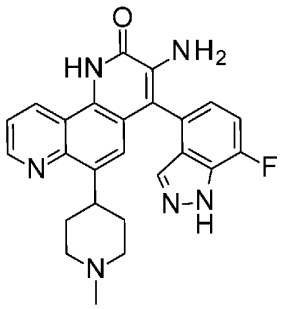
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0809] 化合物Ｃ１３８

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化540]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－

１，７－フェナントロリン－２－オン；塩酸塩（化合物Ｃ１３３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにホルムアルデヒドを用いた。

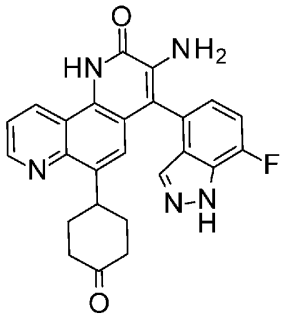
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0810] 化合物Ｃ１３９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－オキソシクロヘキシル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化541]



化合物Ｂ１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－（１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカン－８－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩（化合物Ｃ１０１）より表題化合物を合成した。

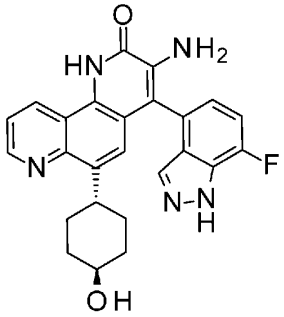
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0811] 化合物Ｃ１４０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｒ、４ｒ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化542]



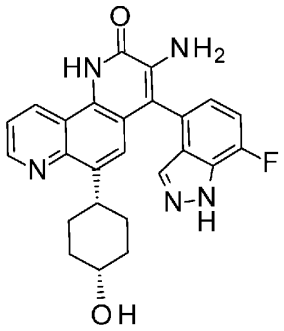
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0812] 化合物Ｃ１４１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｓ、４ｓ）－４－ヒドロキシシクロヘキシル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化543]



３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－オキソシクロヘキシル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１３９、８ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ溶液（０．２ｍＬ）に水素化ホウ素ナトリウム（５．８ｍｇ、０．１５３ｍｍｏｌ）を加え、室温で３．５時間撹拌した。反応混合物に４４％ギ酸水溶液（２００μＬ）及びＤＭＳＯを加え濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、化合物Ｃ１４０（６．７ｍｇ、収率６６％）及び化合物Ｃ１４１（０．７ｍｇ

、収率６．９％）を黄色固体として得た。

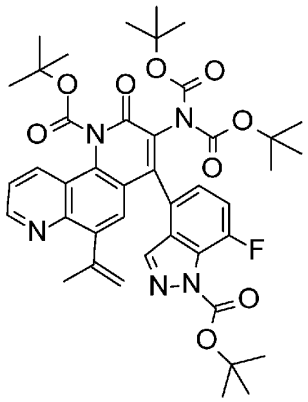
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0813] 化合物ｃ－１７１

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－６－プロパ－１－エン－２－イル－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート

[化544]



３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパ－１－エン－２－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１０３、６３．１ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１．７ｍＬ）に二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（３１４ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）及びジメチルアミノピリジン（１６ｍｇ、０．１３１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、表題化合物（９１．２ｍｇ、収率７１％）を淡黄色固体として得た。

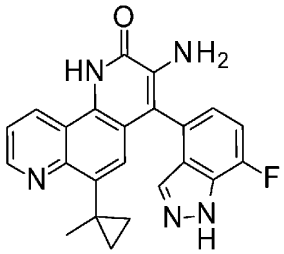
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　７８６．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２６分　（分析条件Ａ）

[0814] 化合物Ｃ１４２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－メチルシクロプロピル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化545]



ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－６－プロパ－１－エン－２－イル－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１７１、４５ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１ｍＬ）を０℃に冷却した後に、ジヨードメタン（１８．４８μＬ、０．２２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１ｍＬ）及び１Ｍ　ジエチル亜鉛トルエン溶液（２２９μＬ、０．２２９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、ＴＦＡ（５００μＬ）を加えた後に、室温で３０分撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸カリウム（６０ｍｇ、０．６１１ｍｍｏｌ）、ＤＭＳＯ及び水を加えた後に、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２．５ｍｇ、収率１１％）を橙色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４００．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

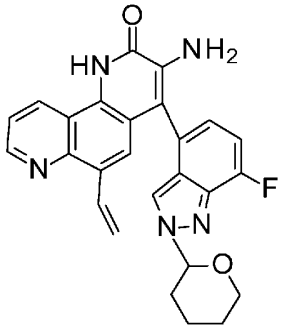
ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0815] 化合物ｃ－１６３

３－アミノ－６－エテニル－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オ

ン

[化546]



化合物Ｂ２９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２９の製造例で用いた１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸の代わりにビニルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。

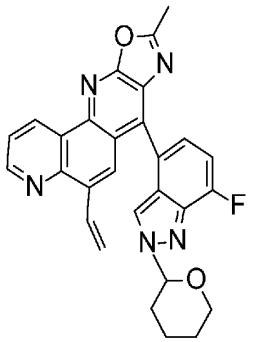
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ａ）

[0816] 化合物ｃ－１６４

５－エテニル－７－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－メチル－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］［１，７］フェナントロリン

[化547]



３－アミノ－６－エテニル－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１６３、５９ｍｇ、０．１３０ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（１．１８ｍＬ）にオルト酢酸トリメチル（８１μＬ、０．６４８ｍｍｏｌ）を加え、１５０℃で３０分撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２５ｍｇ、収率４０％）を得た。

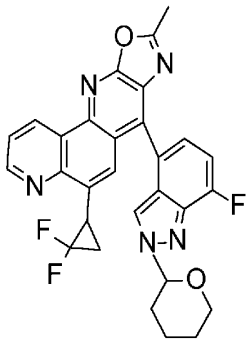
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ａ）

[0817] 化合物ｃ－１６５

５－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－７－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－メチル－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］［１，７］フェナントロリン

[化548]



５－エテニル－７－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－メチル－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］［１，７］フェナントロリン（化合物ｃ－１６４、４８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（２．４ｍＬ）に（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（２２２μＬ、１．５ｍｍｏｌ）及びヨウ化ナトリウム（３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。（トリフルオロメチル）トリメチルシラン（２２２μＬ、１．５ｍｍｏｌ）を加えさらに６０℃で撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を他のロットと合わせてシリカゲル

カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（５６ｍｇ）を得た。

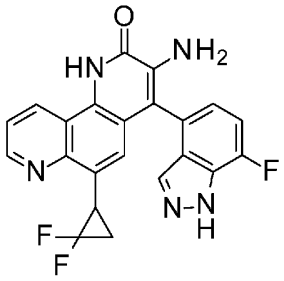
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９７分　（分析条件Ａ）

[0818] 化合物Ｃ１４５

３－アミノ－６－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化549]



５－（２，２－ジフルオロシクロプロピル）－７－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－メチル－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］［１，７］フェナントロリン（化合物ｃ－１６５、４５ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液（２．７ｍＬ）に１２Ｍ　塩酸（１４２μＬ、１．７ｍｍｏｌ）を加え８０℃で１５時間撹拌した。反応混合物を同様の操作で得られた他のロットの反応混合物と合わせて濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（３５ｍｇ）を灰白色固体として得た。

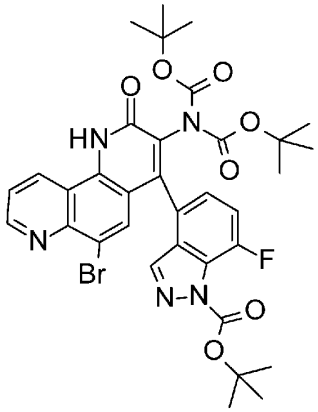
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0819] 化合物ｃ－１６６

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－４－イル］－７－フルオロインダゾール－１－カルボキシラート

[化550]



化合物ｃ－１７１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。

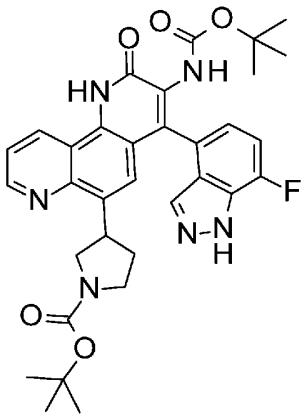
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　７２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ａ）

[0820] 化合物ｃ－１６７

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］ピロリジン－１－カルボキシラート

[化551]



ｔｅｒｔ－ブチル　４－［３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－４－イル］－７－フルオロインダゾール－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６６、５０ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（０．３４５ｍＬ）にｔｅｒｔ－ブチル　３－ブロモピロリジン－１－カルボキシラート（２５．９ｍｇ、０．１０４ｍｍｏｌ）、ヨウ化ニッケル（ＩＩ）（４．３１ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ジピリジル（３．７ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、４－エチルピリジン（７．８５μＬ、０．０６９ｍｍｏｌ）、塩化マグネシウム（６．５７ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）及びマンガン（７．５８ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を減圧脱気し、窒素置換した後に、６０℃で２２時間撹拌した。反応混合物に２２％ギ酸水溶液及びＤＭＳＯを加え、濾過した。濾液を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（３．４ｍｇ、収率８％）を灰白色固体として得た。

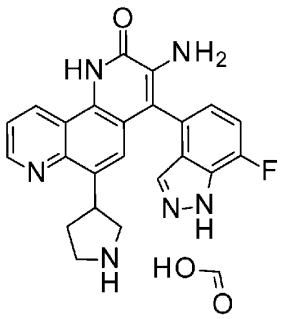
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　８１６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７６分　（分析条件Ａ）

[0821] 化合物Ｃ１４６

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピロリジン－３－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；ギ酸塩

[化552]



化合物Ｃ１３３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］ピロリジン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６７）より表題化合物を合成した。

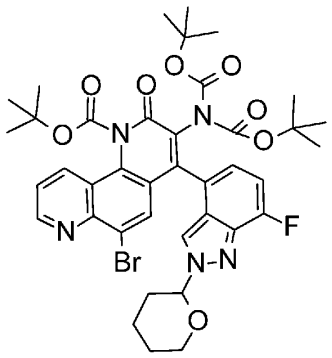
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１５．５１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３７分　（分析条件Ａ）

[0822] 化合物ｃ－１６８

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート

[化553]



化合物ｃ－１７１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１３）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　８０８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

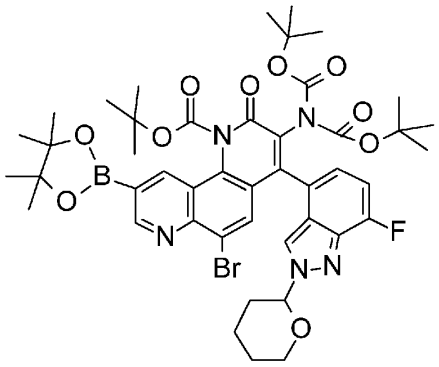
ＨＰＬＣ保持時間：　１．０７分　（分析条件Ｖ）

[0823] 化合物ｃ－１６９

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシ

カルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－９－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート

[化554]



ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８、１００ｍｇ）、４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ジピリジル（６．６４ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（１２６ｍｇ、０．４９５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１ｍＬ）にジ－μ－メトキソビス（１，５－シクロオクタジエン）ジイリジウム（８．２０ｍｇ、０．０１２ｍｏｌ）を加え、減圧脱気し、窒素置換した後、室温で４日間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し表題化合物（６８．６ｍｇ、収率５９％）を得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　９３４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

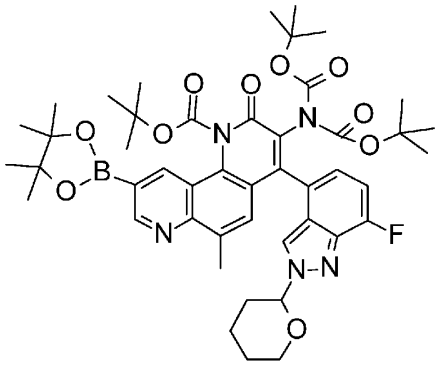
ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ｗ）

[0824] 化合物ｃ－１７０

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）

インダゾール－４－イル］－６－メチル－２－オキソ－９－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート

[化555]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－９－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

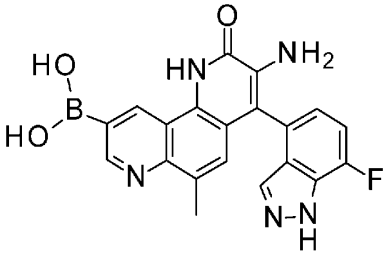
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　８７０．８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９０分　（分析条件Ｗ）

[0825] 化合物Ｃ１８９

［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－９－イル］ボロン酸

[化556]



化合物Ｂ１の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－２－オキソ－９－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１７０）より表題化合物を合成した。

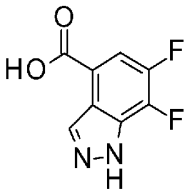
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ａ）

[0826] 化合物ｃ－２６６

<u>６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－カルボン酸</u>

[化557]



反応容器に４－ブロモ－６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール（１０ｇ、４２．９２ｍｍｏｌ）、シュウ酸二水和物（８．１２ｇ、６４．３７ｍｍｏｌ）、酢酸パラジウム（０．４８ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）及び４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン（１．２４ｇ、２．１５ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。この混合物に無水酢酸（６．０９ｍＬ、６４．３７ｍｍｏｌ）とＤＭＦ（９０ｍＬ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。反応混合物を８０℃に

昇温し、ＤＩＰＥＡ（１１．９９ｍＬ、６８．６６ｍｍｏｌ）を１時間かけて滴下した。反応混合物を８０℃で１時間撹拌後、シュウ酸二水和物（５．４１ｇ、４２．９２ｍｍｏｌ）及び無水酢酸（４．０６ｍＬ、４２．９２ｍｍｏｌ）を加え、ＤＩＰＥＡ（７．５ｍＬ、４２．９ｍｍｏｌ）を１時間かけて滴下した。反応混合物を８０℃で１時間撹拌した。反応混合物を０℃へ冷却した後に、５Ｍ　水酸化カリウム水溶液（１０３ｍＬ、０．５１ｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を０℃で３０分撹拌後、室温で１時間撹拌した。反応混合物に酢酸イソプロピル（１００ｍＬ）を加え、不溶物を濾別した。有機層を廃棄し、水層を酢酸イソプロピル（１００ｍＬ）で洗浄後、水層に濃塩酸をｐＨ３－４になるように加えた。生じた固体を濾取し、水（２０ｍＬ）で２回洗浄した。得られた固体を５０℃で減圧乾燥し、表題化合物（８．４７ｇ、収率９６％）を淡褐色固体として得た。

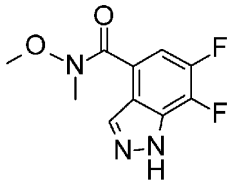
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　１９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．０３分　（分析条件Ｙ）

[0827] 化合物ｃ－２６７

６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－カルボキサミド

[化558]



反応容器中の６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－カルボン酸（化合物ｃ－２６６、３．０ｇ、１５．１４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（２１ｍＬ）を０℃に冷却した後に、Ｎ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１．７７ｇ、１８．１７ｍｍｏｌ）及び５０％　プロピルホスホン酸無水物　酢酸エチル溶液（１１．７ｍＬ、１９．６８ｍｍｏｌ）を加えた。この混合物にＤＩＰＥＡ（７．９３ｍＬ、４５．４ｍｍｏｌ）を１０分かけて滴

下した。反応混合物を３０分撹拌後、２０％塩化アンモニウム水溶液（２１ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２１ｍＬ）で抽出した。水層に酢酸エチル（２１ｍＬ）を加え、再度抽出する操作を２回繰り返した。得られた有機層を混合した後に、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）、１０％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）で順次洗浄後、有機層を減圧濃縮した。得られた粗生成物をアセトン（９ｍＬ）に室温下溶解し、ｎ－ヘプタン（３６ｍＬ）を加えた。この懸濁液を０℃に冷却後、１時間撹拌し、濾取した後、ヘプタンで固体を洗浄した。得られた固体を４０℃で減圧乾燥し、表題化合物（２．６２ｇ、収率７２％）を淡褐色固体として得た。

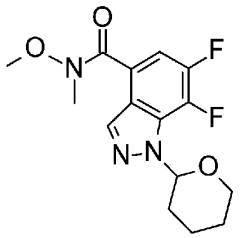
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２９分　（分析条件Ｙ）

[0828] 化合物ｃ－１０２

６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化559]



反応容器中の６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－２６７、２ｇ、８．２９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２０ｍＬ）を１０℃に冷却し、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．１５８ｇ、０．８２９ｍｍｏｌ）を加えた後、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（２．２７ｍＬ、２４．８８ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を３５℃に昇温し、３０分撹拌した。反応混合物を１０℃に冷却し、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（１４ｍＬ）を加えた。有機層を分離し、減圧濃縮した後、トルエン（１４ｍＬ）を加えて共沸し、表題化合物（２

．８１ｇ）を得た。

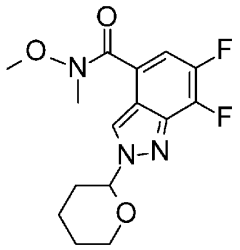
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２６［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0829] 化合物ｃ－２６９

６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化560]



反応容器中の６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－２６７、１４．９ｇ、６１．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２９８ｍＬ）に３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン（１６．９ｍＬ、１８５ｍｍｏｌ）及びピリジニウム　ｐ－トルエンスルホナート（１．５５ｇ、６．１８ｍｍｏｌ）を加え、室温で６時間撹拌した。反応混合物に２０％炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、ＤＣＭで抽出した。有機層を１０％塩化ナトリウム水溶液で洗浄した後に、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（２０ｇ、収率１００％）を無色油状物質として得た。

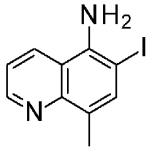
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．８７分　（分析条件Ｙ）

[0830] 化合物ｃ－２７０

６－ヨード－８－メチルキノリン－５－アミン

[化561]



反応容器中の８－メチルキノリン－５－アミン（３．０ｇ、１８．９６ｍｍｏｌ）のアセトニトリル懸濁液（２１．０ｍＬ）を氷冷し、ＴＦＡ（１．５３ｍＬ、１９．９１ｍｍｏｌ）、Ｎ－ヨードスクシンイミド（４．４８ｇ、１９．９１ｍｍｏｌ）及びアセトニトリル（１２．０ｍＬ）を加え、氷冷下で３０分間撹拌した。反応混合物に５％亜硫酸ナトリウム水溶液（２０．０ｍＬ）を加え、室温で撹拌した。さらに、５％亜硫酸ナトリウム水溶液（１５．０ｍＬ）及び５％炭酸ナトリウム水溶液（１０．０ｍＬ）を加え撹拌した。固体を濾取し、水で洗浄し、表題化合物（４．７１ｇ、収率８７％）を褐色固体として得た。

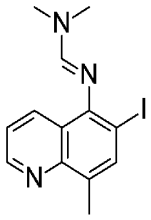
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ｙ）

[0831] 化合物ｃ－２７１

（Ｅ）－Ｎ’－（６－ヨード－８－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化562]



反応容器中の６－ヨード－８－メチルキノリン－５－アミン（化合物ｃ－２７０、４．００ｇ、１４．０８ｍｍｏｌ）のエタノール懸濁液（２０．０ｍＬ）にＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（３．７７ｍＬ、２８．２ｍｍｏｌ）を加え、９０℃で２時間撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、１０％塩化ナトリウム水溶液（３０ｍＬ）を加え、酢酸イソプロピル（３０ｍＬ）で抽出した。得られた有機層を減圧濃縮し、濃縮残渣にＴＢＭＥ及びｎ－ヘプタンを加え撹拌した。固体を濾取し、ｎ－ヘプタンで洗浄し、表題化合物（３．８ｇ、収率８０％）を淡褐色固体として得た。

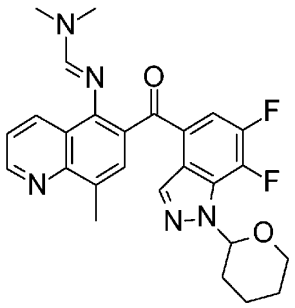
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７７分　（分析条件Ｙ）

[0832] 化合物ｃ－２７２

（Ｅ）－Ｎ’－［６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化563]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－（６－ヨード－８－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２７１、１４６ｍｇ、０．４３０ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１．５ｍＬ）を－１０℃に冷却し、１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　ＴＨＦ溶液（０．３５５ｍＬ、０．４６１ｍｍｏｌ）を加え、－１０℃で１時間撹拌した。反応混合物に、６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１０２、１００ｍｇ、０．３０７ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（０．２５ｍＬ）を滴下した。反応混合物を－１０℃で、１０分撹拌した後、０℃で３０分攪拌した。反応混合物に１７％塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出し、減圧濃縮した。残渣にアセトニトリル（１．０ｍＬ）を加え、７０℃で溶解させた後、３５℃に冷却した。固体を濾取し、アセトニトリル（２ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（３６ｍｇ、収率２４％）を黄色固体として得た。

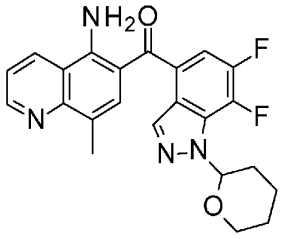
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．８４分　（分析条件Ｙ）

[0833] 化合物ｃ－２７３

（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）（６，７－ジフルオロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メタノン

[化564]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－［６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２７２、１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）にＤＭＳＯ／水（１０：１）混合溶液（２．２ｍＬ）を加え撹拌した。この混合液を１０℃に冷却し、５０％水酸化カリウム水溶液（７８μＬ、１．０５ｍｍｏｌ）を加え、２時間３０分撹拌した。反応混合物に、２０％塩化アンモニウム水溶液（２ｍＬ）を滴下し、３０分間撹拌した。固体を濾取した後、水（２ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（８２ｍｇ、収率９３％）を固体として得た。

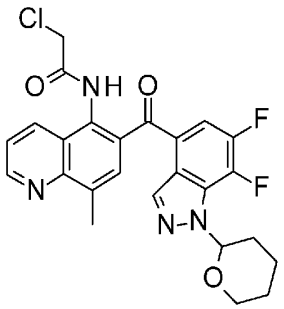
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．０５分　（分析条件Ｘ）

[0834] 化合物ｃ－２７４

２－クロロ－Ｎ－［６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］アセトアミド

[化565]



反応容器中の（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－２７３、１．１３ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（２２．６ｍＬ）にクロロアセチルクロリド（０．３２１ｍＬ、４．０１ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌し、表題化合物のＤＭＡ溶液を得た。

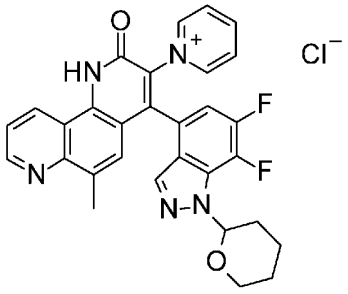
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９９分　（分析条件Ａ）

[0835] 化合物ｃ－２７５

<u>４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド</u>

[化566]



反応容器中の２－クロロ－Ｎ－［６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］アセトアミド（化合物ｃ－２７４）のＤＭＡ溶液にピリジン（１

１．３ｍＬ）を加え、６５℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、表題化合物のＤＭＡ／ピリジン溶液を得た。

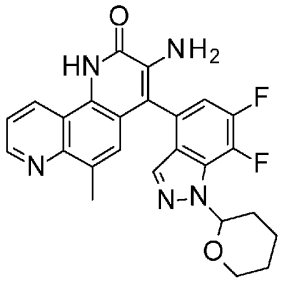
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２４［Ｍ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[0836] 化合物ｃ－２７６

３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化567]



反応容器中の４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド（化合物ｃ－２７５）のＤＭＡ／ピリジン溶液を０℃に冷却し、ヒドラジン一水和物（１．３ｍＬ、２６．７ｍｍｏｌ）を加え、６５℃で７時間撹拌した。室温にて水（１００ｍＬ）を加え、生じた固体を濾取し、アセトニトリル／水（１／４）混合溶液（５０ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（１．１４ｇ、収率９２％）を淡褐色固体として得た。

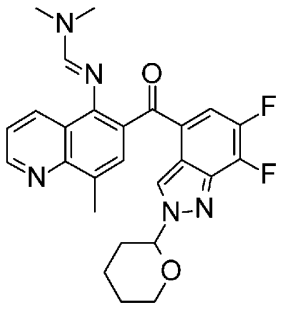
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分（分析条件Ａ）

[0837] 化合物ｃ－２７７

（Ｅ）－Ｎ’－［６－［６，７－ジフルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化568]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－（６－ヨード－８－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２７１、４１６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（２．０ｍＬ）を－２０℃に冷却し、１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　ＴＨＦ溶液（１．０１ｍＬ、１．３１ｍｍｏｌ）を加え、－２０℃で４５分撹拌した後に、１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体　ＴＨＦ溶液（０．２ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、４０分撹拌した。反応混合物に、６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－２６９、２８５ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）のトルエン溶液（１．５ｍＬ）を滴下し、－２０℃で、４５分撹拌した。反応混合物に１５％塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を１５％塩化アンモニウム水溶液と１０％食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。残渣にアセトニトリル（２ｍＬ）を加え、撹拌した後、水（１．４ｍＬ）を加え、さらに１．５時間撹拌した。固体を濾取し、アセトニトリル（２ｍＬ）と水（２ｍＬ）の混合液で洗浄し、表題化合物（１７１ｍｇ、収率４１％）を黄色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

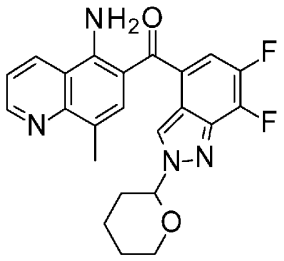
ＨＰＬＣ保持時間：　１．６１分　（分析条件Ｙ）

[0838] 化合物ｃ－２７８

（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）（６，７－ジフルオロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－２－イル）－２Ｈ－インダゾール－４－

イル）メタノン

[化569]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－［６－［６，７－ジフルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２７７、１０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）にＤＭＳＯ／水（１０：１）混合溶液（０．２２ｍＬ）を加え撹拌した。この混合液を１０℃に冷却し、５０％水酸化カリウム水溶液（７．８μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、１時間３０分撹拌した。反応混合物に、２０％塩化アンモニウム水溶液（０．２ｍＬ）を滴下し、１時間撹拌した。固体を濾取した後、水で洗浄し、表題化合物（７．１ｍｇ、収率８０％）を固体として得た。

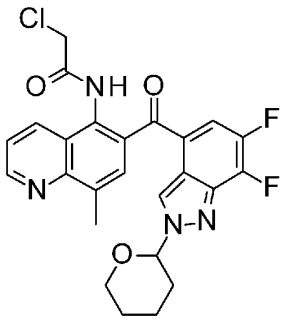
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．２６分　（分析条件Ｙ）

[0839] 化合物ｃ－２７９

２－クロロ－Ｎ－［６－［６，７－ジフルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］アセトアミド

[化570]



反応容器中の（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［６，７－ジフルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－２７８、５３４ｍｇ、１．１８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（８ｍＬ）を０℃に冷却し、クロロアセチルクロリド（０．１４ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌し、表題化合物のＤＭＡ溶液を得た。

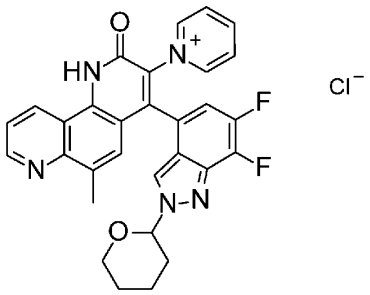
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．３８分　（分析条件Ｙ）

[0840] 化合物ｃ－２８０

<u>４－［６，７－ジフルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド</u>

[化571]



反応容器中の２－クロロ－Ｎ－［６－［６，７－ジフルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－

５－イル］アセトアミド（化合物ｃ－２７９）のＤＭＡ溶液にピリジン（５ｍＬ）を加え、６０℃で４時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、表題化合物のＤＭＡ／ピリジン溶液を得た。

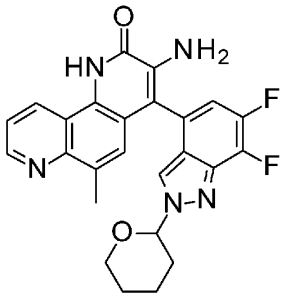
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２４［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．４８分　（分析条件Ｙ）

[0841] 化合物ｃ－２８１

３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化572]



反応容器中の化合物ｃ－２８０のＤＭＡ／ピリジン溶液に、８０％ヒドラジン一水和物（０．７２ｍＬ、１１．８ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１時間撹拌した。室温にて水（１２．５ｍＬ）を加え、生じた固体を濾取し、水（５ｍＬ）で洗浄し、表題化合物（４４８．４ｍｇ、収率７６％）を淡褐色固体として得た。

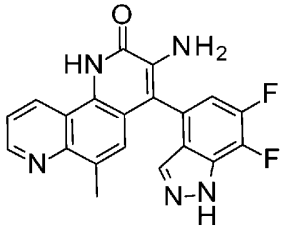
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．０７分　（分析条件Ｙ）

[0842] 化合物Ｃ１９０

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化573]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ６６、８２．８ｍｇ、０．１８７ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（２．４８ｍＬ）に２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液（９３６μＬ、１．８７ｍｍｏｌ）及びＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（１５．１ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した後に、室温で１時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（５８．５ｍｇ、収率８３％）を灰白色固体として得た。

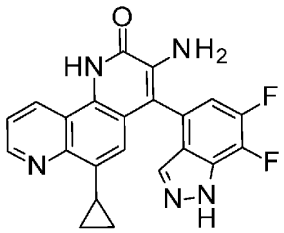
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0843] 化合物Ｃ１９１

<u>３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化574]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ６６）より表題化合物を合成した。

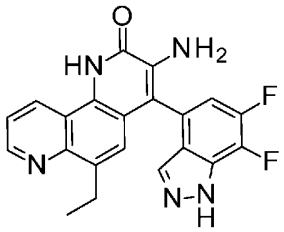
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0844] 化合物Ｃ１９２

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化575]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ６６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに１Ｍ　ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液を用いた。

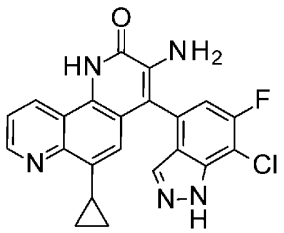
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５７分　（分析条件Ａ）

[0845] 化合物Ｃ１９５

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化576]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，

７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＤＭＡの代わりにＴＨＦを用いた。

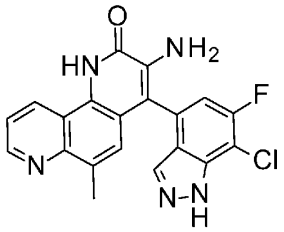
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[0846] 化合物Ｃ１９６

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化577]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

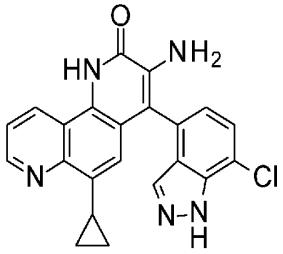
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0847] 化合物Ｃ１４３

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化578]



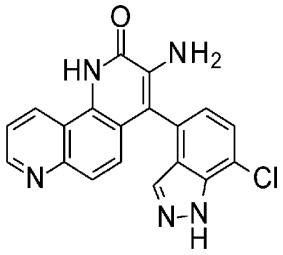
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０２［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0848] 化合物Ｃ１４４

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化579]



化合物Ｂ２２及びＢ４８の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－クロロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１７７）よりＣ１４３及びＣ１４４を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＤＭＡの代わりにＴＨＦを用いた。

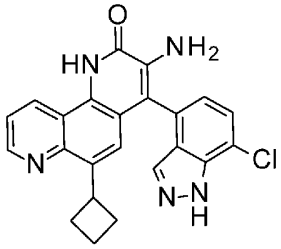
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６２［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[0849] 化合物Ｃ１４７

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロブチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化580]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液及びＤＭＡの代わりに、０．５Ｍ　シクロブチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液及びＴＨＦを用いた。

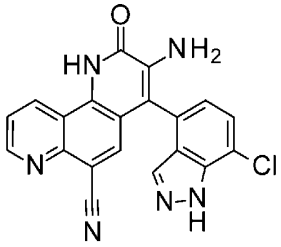
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[0850] 化合物Ｃ１４８

<u>３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－カルボニトリル</u>

[化581]



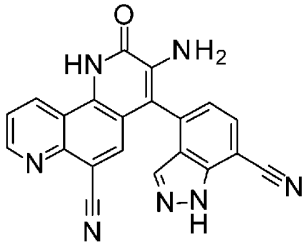
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[0851] 化合物Ｃ１４９

<u>３－アミノ－４－（７－シアノ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－カルボニトリル</u>

[化582]



化合物Ｂ２６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７３）より化合物Ｃ１４８及び化合物Ｃ１４９を合成した。ただし、化合物Ｂ２６の製造例で用いたテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）及びＤＭＡの代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及びＤＭＳＯを用いた。

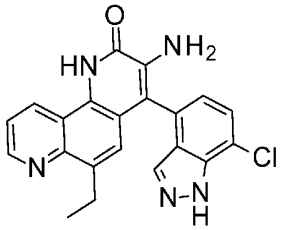
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0852] 化合物Ｃ１５０

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化583]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液及びＤＭＡの代わりに１Ｍ　ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液、ＴＨＦを用いた。

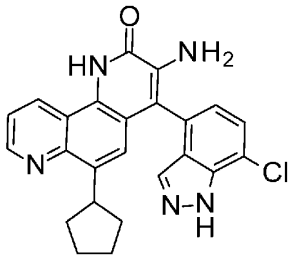
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５８分　（分析条件Ａ）

[0853] 化合物Ｃ１５１

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロペンチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化584]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液及びＤＭＡの代わりに０．５Ｍ　シクロペンチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液及びＴＨＦを用いた。

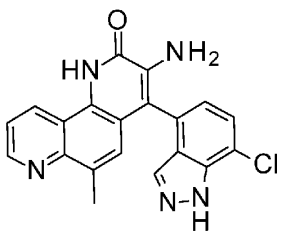
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ａ）

[0854] 化合物Ｃ１５２

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化585]



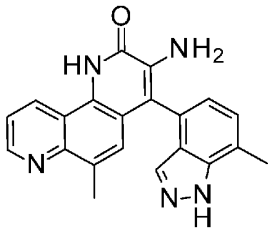
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0855] 化合物Ｃ１５３

３－アミノ－６－メチル－４－（７－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化586]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ７３）より化合物Ｃ１５２及び化合物Ｃ１５３を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

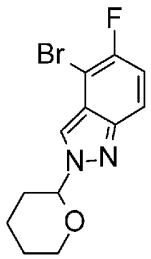
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0856] 化合物ｃ－１８８

４－ブロモ－５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール

[化587]



化合物ｃ－３の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－５－フルオロ－１Ｈ

－インダゾールより表題化合物を合成した。

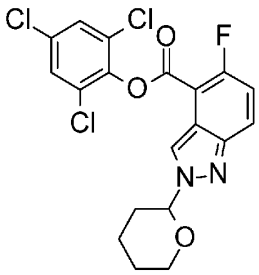
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８３分　（分析条件Ｑ）

[0857] 化合物ｃ－１８９

（２，４，６－トリクロロフェニル）　５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート

[化588]



化合物ｃ－４の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール（化合物ｃ－１８８）より表題化合物を合成した。

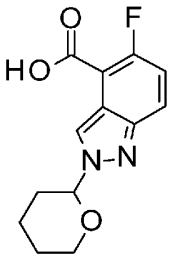
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０７分　（分析条件Ｑ）

[0858] 化合物ｃ－１９０

５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸

[化589]



化合物ｃ－５の製造例と同様の条件で、（２，４，６－トリクロロフェニル）　５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート（化合物ｃ－１８９）より表題化合物を合成した。

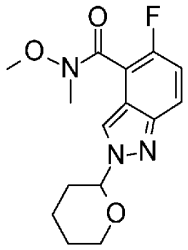
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ｑ）

[0859] 化合物ｃ－１９１

５－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化590]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸（化合物ｃ－１９０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＩＰＥＡ及びＤＭＦの代わりにトリエチルアミン及びＴＨＦを用いた。

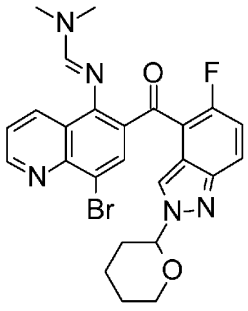
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ｑ）

[0860] 化合物ｃ－１９２

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化591]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２）及び５－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１９１）より表題化合物を合成した。

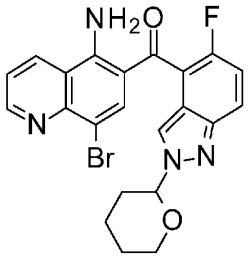
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ｑ）

[0861] 化合物ｃ－１９３

（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化592]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－１９２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２７の製造例で用いたＤＭＳＯの代わりにＤＭＦを用いた。

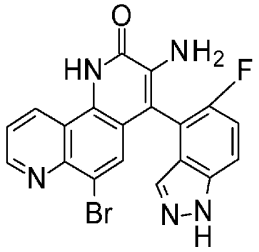
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ｑ）

[0862] 化合物Ｃ１５４

３－アミノ－６－ブロモ－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化593]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１９３）より表題化合物を合成した。

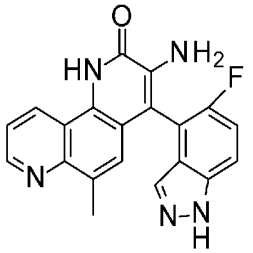
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0863] 化合物Ｃ１５５

３－アミノ－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化594]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１５４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

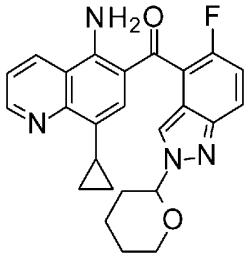
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0864] 化合物ｃ－１９８

（５－アミノ－８－シクロプロピルキノリン－６－イル）－［５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化595]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノリン－６－イル）－［５－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－１９３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

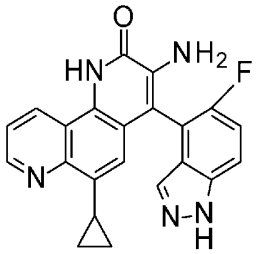
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３１．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ｑ）

[0865] 化合物Ｃ１５６

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（ラセミ体）

[化596]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、化合物（５－アミノ－８－シクロプロピルキノリン－６－イル）－［５－

フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（ｃ－１９８）より表題化合物を合成した。

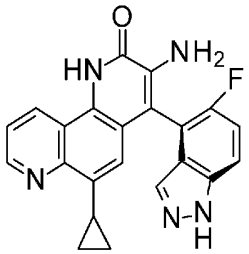
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[0866] 化合物Ｃ１５７

（Ｒ）－３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化597]



ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

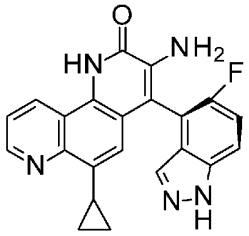
ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

キラルＨＰＬＣ保持時間：５．４８分　（分析条件Ｐ）

[0867] 化合物Ｃ１５８

（Ｓ）－３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化598]



３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１５６）をキラル分取ＨＰＬＣ（ＣＨＩＲＡＬＣＥＬ　ＯＺ－３、４．６ｘ

２５０ｍｍ、５ｕｍ、ヘキサン／ＥｔＯＨ）で精製し、化合物Ｃ１５７（７．３ｍｇ）及び、化合物Ｃ１５８

（７．１ｍｇ）をそれぞれ固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

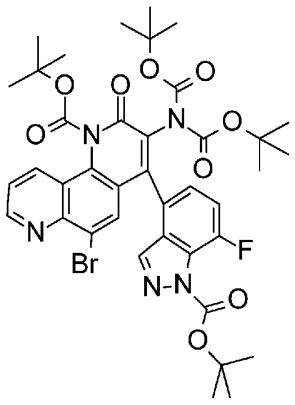
ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

キラルＨＰＬＣ保持時間：８．９４分　（分析条件Ｐ）

[0868] 化合物ｃ－２０２

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート

[化599]



化合物ｃ－１７１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　８２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

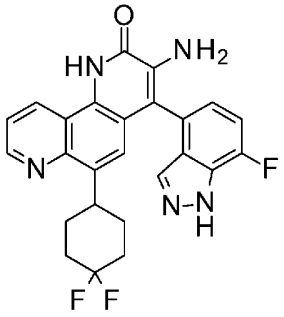
ＨＰＬＣ保持時間：　１．７０分　（分析条件Ｆ）

[0869] 化合物Ｃ１６３

３－アミノ－６－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン

－２－オン

[化600]



（１）反応容器中の５，７－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－３－フェニルベンゾ［ｄ］オキサゾール－３－イウム　テトラフルオロホウ酸塩　（ＣＡＳ番号：１２０７２９４－９２－５、３０．７　ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）及び４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オール（１１．５６ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）　のＴＢＭＥ懸濁液　（９２０μＬ）にピリジン（６．２６μＬ、０．０７８ｍｍｏｌ）を加え、窒素雰囲気下、室温で５分間撹拌した。

（２）もう一方の反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２、４０ｍｇ，０．０４９ｍｍｏｌ）、$NiBr_2$・ｄｔｂｂｐｙ（ＣＡＳ番号：１８９４１８９－６７－３、１．７７ｍｇ，３．６４μｍｏｌ）、（４，４’－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－２，２’－ビピリジン）ビス［（２－ピリジニル）フェニル］イリジウム（ＩＩＩ）　ヘキサフルオロリン酸塩（ＣＡＳ番号：６７６５２５－７７－２、０．７８ｍｇ，０．７２８μｍｏｌ）、キヌクリジン（９．４４ｍｇ，０．０８５ｍｍｏｌ）及びフタルイミド（１．６１　ｍｇ，１０．９１μｍｏｌ）に、窒素雰囲気下、ＤＭＡ（９２０μＬ）を加えた。

（３）（１）で得たＴＢＭＥ懸濁液を濾過した後に、（２）で得たＤＭＡ溶液に加えた。反応混合物を１５００ｒｐｍで撹拌し、反応容器を送風機で空

冷しながら、窒素雰囲気下、４５０ｎｍのＬＥＤ光を２時間照射し、光レドックス触媒反応を行った。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮した。

（４）得られた残渣にＤＣＭ（１ｍＬ）及びＴＦＡ（０．１ｍＬ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡ水溶液／０．１％ＴＦＡアセトニトリル溶液）で精製した。得られた表題化合物の水／アセトニトリル混合溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮し、表題化合物（１１．３ｍｇ、収率５０％）を無色固体として得た。

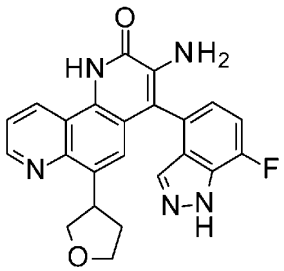
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９７分　（分析条件Ｆ）

[0870] 化合物Ｃ１５９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（オキソラン－３－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化601]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシク

ロヘキサン－１－オールの代わりに３－ヒドロキシテトラヒドロフランを用いた。

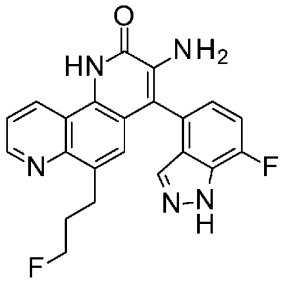
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８２分　（分析条件Ｉ）

[0871] 化合物Ｃ１６０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３－フルオロプロピル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化602]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに３－フルオロプロパン－１－オールを用いた。

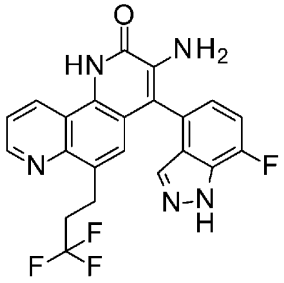
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８１分　（分析条件Ｆ）

[0872] 化合物Ｃ１６１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３，３，３－トリフルオロプロピル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化603]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに３，３，３－トリフルオロ－１－プロパノールを用いた。

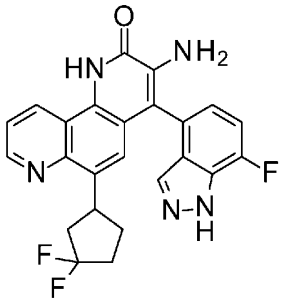
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９９分　（分析条件Ｆ）

[0873] 化合物Ｃ１６２

３－アミノ－６－（３，３－ジフルオロシクロペンチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化604]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス

［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに３，３－ジフルオロシクロペンタン－１－オールを用いた。

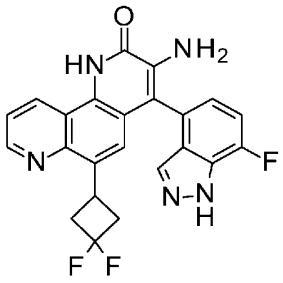
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ｆ）

[0874] 化合物Ｃ１６４

３－アミノ－６－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化605]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに３，３－ジフルオロシクロブタン－１－オールを用いた。

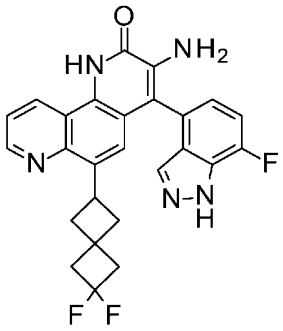
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９６分　（分析条件Ｆ）

[0875] 化合物Ｃ１６６

３－アミノ－６－（２，２－ジフルオロスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化606]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに６，６－ジフルオロスピロ［３．３］ヘプタン－２－オールを用いた。

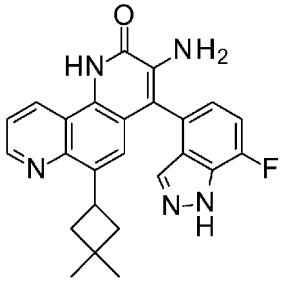
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９９分　（分析条件Ｆ）

[0876] 化合物Ｃ１６７

３－アミノ－６－（３，３－ジメチルシクロブチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化607]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに３，３－ジメチルシクロブタン－１－オールを用いた。

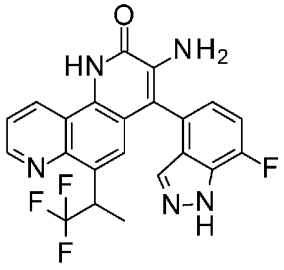
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ｆ）

[0877] 化合物Ｃ１６８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１，１，１－トリフルオロプロパン－２－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化608]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス

［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに１，１，１－トリフルオロプロパン－２－オールを用いた。

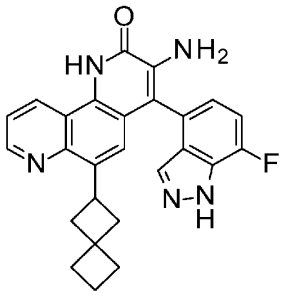
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０１分　（分析条件Ｆ）

[0878] 化合物Ｃ１６９

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－スピロ［３．３］ヘプタン－２－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化609]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりにスピロ［３．３］ヘプタン－２－オールを用いた。

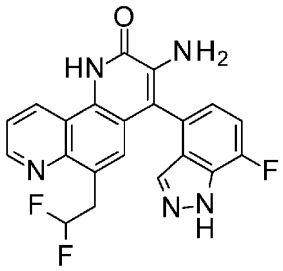
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０５分　（分析条件Ｆ）

[0879] 化合物Ｃ１７０

３－アミノ－６－（２，２－ジフルオロエチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化610]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに２，２－ジフルオロエタン－１－オールを用いた。

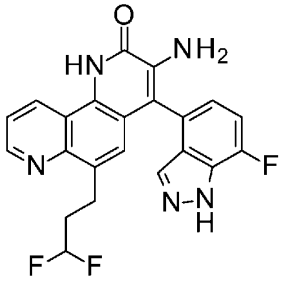
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ｆ）

[0880] 化合物Ｃ１７１

３－アミノ－６－（３，３－ジフルオロプロピル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化611]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに３，３－ジフルオロプロパン－１－オールを用いた。

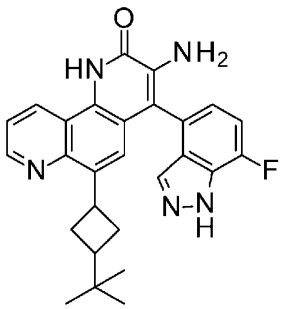
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８９分　（分析条件Ｆ）

[0881] 化合物Ｃ１７３

<u>３－アミノ－６－（３－ｔｅｒｔ－ブチルシクロブチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化612]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブ

ロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに３－（ｔｅｒｔ－ブチル）シクロブタン－１－オールを用いた。

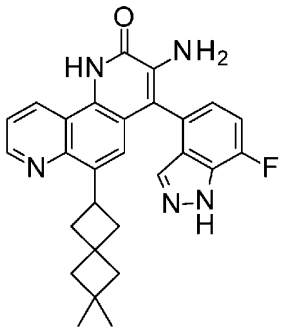
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１１分　（分析条件Ｆ）

[0882] 化合物Ｃ１７４

３－アミノ－６－（２，２－ジメチルスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化613]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに６，６－ジメチルスピロ［３．３］ヘプタン－２－オールを用いた。

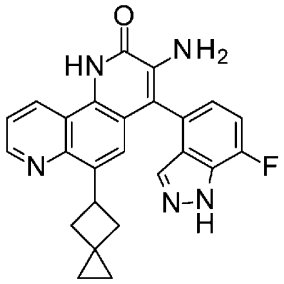
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１９分　（分析条件Ｆ）

[0883] 化合物Ｃ１７５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－スピロ［２．３］ヘキサン－５－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化614]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりにスピロ［２．３］ヘキサン－５－オールを用いた。

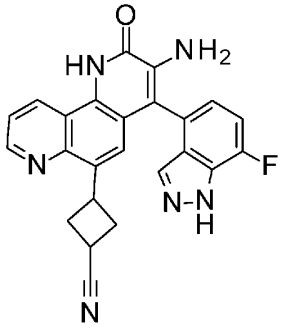
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９６分　（分析条件Ｆ）

[0884] 化合物Ｃ１７６

３－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化615]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに３－ヒドロキシシクロブタンカルボニトリルを用いた。

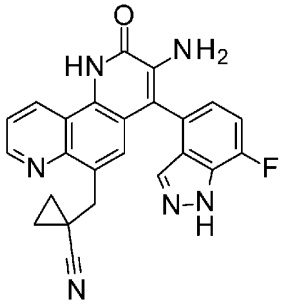
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．５７分　（分析条件Ｆ）

[0885] 化合物Ｃ１７７

<u>１－［［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］メチル］シクロプロパン－１－カルボニトリル</u>

[化616]



化合物Ｃ１６３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス

［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１６３の製造例で用いた４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－オールの代わりに１－（ヒドロキシメチル）シクロプロパン－１－カルボニトリルを用いた。

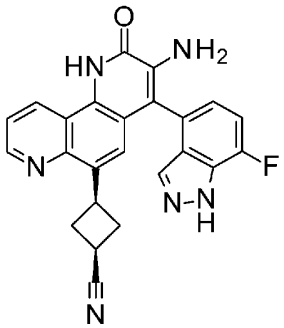
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．６１分　（分析条件Ｆ）

[0886] 化合物Ｃ１７８

（１ｓ，３ｓ）－３－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化617]



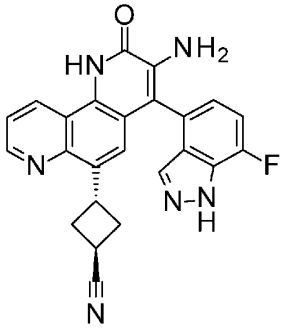
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[0887] 化合物Ｃ１７９

（１ｒ，３ｒ）－３－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化618]



３－［３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］シクロブタン－１－カルボニトリル（化合物Ｃ１７６）を分取ＨＰＬＣ（Ｘｓｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８　１９ｍｍｘ１００ｍｍ、５μｍ、０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、化合物Ｃ１７８（１．９６ｍｇ）及び化合物Ｃ１７９（２．１２ｍｇ）を黄色固体として得た。

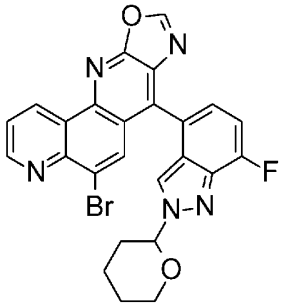
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[0888] 化合物ｃ－２２３

５－ブロモ－７－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］［１，７］フェナントロリン

[化619]



化合物ｃ－１６４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］

－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１６４の製造例で用いたオルト酢酸トリメチルの代わりにオルトギ酸トリエチルを用いた。

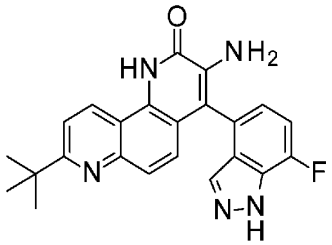
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９０分　（分析条件Ａ）

[0889] 化合物Ｃ１８０

３－アミノ－８－ｔｅｒｔ－ブチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化620]



（１）反応容器中の５－ブロモ－７－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－［１，３］オキサゾロ［５，４－ｂ］［１，７］フェナントロリン（化合物ｃ－２２３、２０ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（１６．４ｍｇ、０．１５４ｍｍｏｌ）、［４，４’－ビス（１，１－ジメチル）－２，２’－ビピリジン－Ｎ１，Ｎ１’］ビス［３，５－ジフロロ－２－［５－（トリフロロメチル）－２－ピリジニル－Ｎ］フェニル－Ｃ］イリジウム（ＩＩＩ）ヘキサフルオロリン酸（ＣＡＳ番号：８７０９８７－６３－６）（０．４３ｍｇ、０．３９μｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、１，４－ジオキサン（０．３９ｍＬ）に懸濁し、２－ヨード－２－メチルプロパン（１３．８μＬ、０．１１６ｍｍｏｌ）及び１，１，１，３，３，３－ヘキサメチル－２－（トリメチルシリル）トリシラン（３４．９μＬ、０．１１６ｍｍｏｌ）を加えた。窒素雰囲気下、反応混合物に$NiBr_2$・ｄｔｂｂｐｙ（ＣＡＳ番号：１８９４１８９－６７－３、０．９４ｍｇ、１．９３μｍｏｌ）の１，２－ジメトキシエタン溶液（１ｍＬ）

を加えた。反応混合物を１５００ｒｐｍで撹拌し、送風機で空冷しながら、窒素雰囲気下、４５０ｎｍのＬＥＤ光を２時間照射し、光レドックス触媒反応を行った。

（２）（１）で得た反応混合物に１２Ｍ　塩酸（２００μＬ）を加え室温で１時間撹拌した。反応混合物に水酸化ナトリウム水溶液（３００μＬ）を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１．５ｍｇ、収率９．７％）を淡黄色固体として得た。

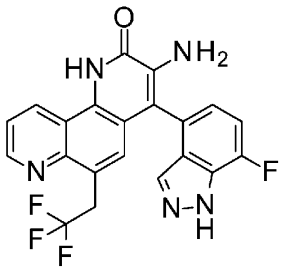
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ｆ）

[0890] 化合物Ｃ１６５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化621]



化合物Ｃ１８０の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－２０２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１８０の製造例で用いた２－ヨード－２－メチルプロパンの代わりに１，１，１－トリフルオロ－２－ヨードエタンを用いた

。

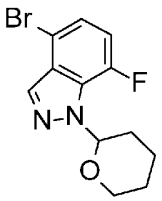
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９４分　（分析条件Ｆ）

[0891] 化合物ｃ－２５３

４－ブロモ－７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール

[化622]



化合物ｃ－９９の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－７－フルオロ－１Ｈ－インダゾールより表題化合物を合成した。

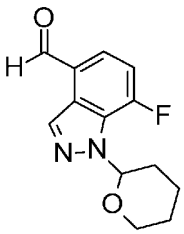
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９３分　（分析条件Ａ）

[0892] 化合物ｃ－２５４

７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルバルデヒド

[化623]



反応容器中の４－ブロモ－７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール（化合物ｃ－２５３、１６．４ｇ、５４．８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１６４ｍＬ）を－７８℃に冷却し、２．３Ｍ　ブチルリチウム　シクロヘキサン溶液（３１．０ｍＬ、７１．３ｍｍｏｌ）を滴下し、３０分撹拌した。反応混合物にＤＭＦ（１２．７４ｍＬ、１６４ｍｍｏｌ）を加えた後

に１時間撹拌した。反応混合物に飽和塩化アンモニウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（８．５ｇ、収率６３％）を無色固体として得た。

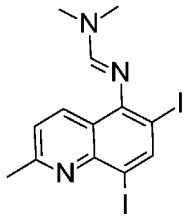
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ａ）

[0893] 化合物ｃ－２２６

（Ｅ）－Ｎ’－（６，８－ジヨード－２－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化624]



化合物ｂ－２４及びｂ－２５の製造例と同様の条件で、２－メチルキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２４の製造例で用いたＤＭＳＯの代わりにアセトニトリル／ＤＭＳＯ（２／１）の混合液を用いた。

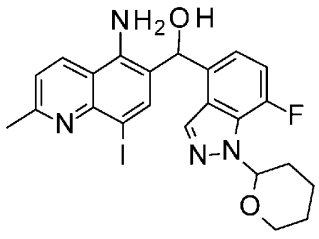
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0894] 化合物ｃ－２２７

（５－アミノ－８－ヨード－２－メチルキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール

[化625]



反応容器中の（Ｅ）－Ｎ’－（６，８－ジヨード－２－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２２６、２０６ｍｇ、０．４４３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１．７ｍＬ）を－４０℃に冷却し、１．３Ｍ　イソプロピルマグネシウムクロリド　塩化リチウム錯体溶液（０．３７２ｍＬ、０．４８３ｍｍｏｌ）を加え、１５分撹拌した。反応混合物に７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルバルデヒド（ｃ－２５４、１００ｍｇ、０．４０３ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（１ｍＬ）を加えた後に、３０分撹拌した。反応混合物を０℃に昇温し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、減圧濃縮した。得られた残渣をアセトニトリル（１ｍＬ）に溶解し、３０％ギ酸水溶液を加え、室温で３０分撹拌した。反応混合物にエチレンジアミン（０．２６９ｍＬ、４．０３ｍｍｏｌ）を加えた後に、６０℃で２時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１２１ｍｇ、収率５１％）を得た。

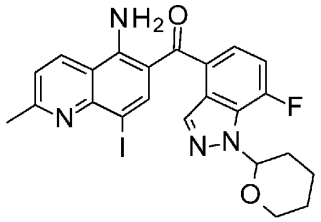
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．１４分　（分析条件Ｇ）

[0895] 化合物ｃ－２２８

（５－アミノ－８－ヨード－２－メチルキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化626]



（５－アミノ－８－ヨード－２－メチルキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール（化合物ｃ－２２７、１１０ｍｇ、０．２０７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（２

．０７ｍＬ）に酸化マンガン（７１．９ｍｇ、０．８２７ｍｍｏｌ）を加え、室温で３２時間撹拌した。反応混合物を、セライトを用いて濾過した。濾液を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル）で精製し、表題化合物（９１ｍｇ、収率８３％）を黄色固体として得た。

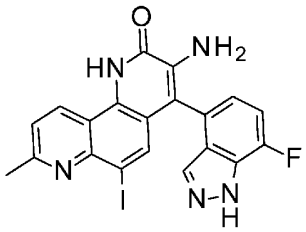
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．４９分　（分析条件Ｇ）

[0896] 化合物Ｃ１８１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－８－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化627]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、化合物（５－アミノ－８－ヨード－２－メチルキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－２２８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

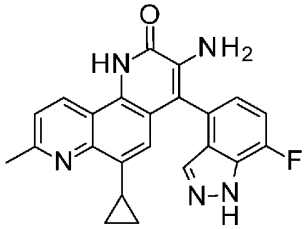
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[0897] 化合物Ｃ１８２

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化628]



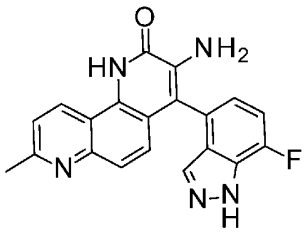
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４００［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0898] 化合物Ｃ１８３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化629]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヨード－８－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１８１）より化合物Ｃ１８２及び化合物Ｃ１８３を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0899] 化合物ｃ－２３２

８－シクロプロピルキノリン－５－アミン

[化630]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、８－ブロモキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３を用いた。

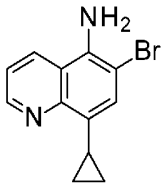
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　１８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ｈ）

[0900] 化合物ｃ－２３３

６－ブロモ－８－シクロプロピルキノリン－５－アミン

[化631]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、８－シクロプロピルキノリン－５－アミン（化合物ｃ－２３２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＮＭＰを用いた。

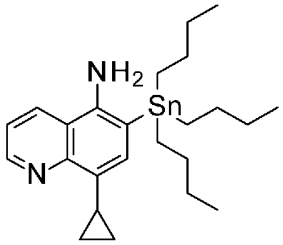
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９０分　（分析条件Ｈ）

[0901] 化合物ｃ－２３４

８－シクロプロピル－６－トリブチルスタンニルキノリン－５－アミン

[化632]



反応容器中の６－ブロモ－８－シクロプロピルキノリン－５－アミン（化合物ｃ－２３３、２００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）、ヘキサブチルジスタンナン（７５０μＬ、１．５２ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（８８ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ）をトルエン（３．８ｍＬ）に溶解し、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて、１５０℃で２時間撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（７９ｍｇ、収率２２％）を得た。

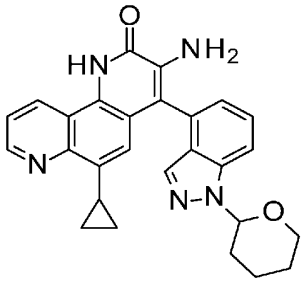
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ａ）

[0902] 化合物ｃ－２３５

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化633]



反応容器中の８－シクロプロピル－６－トリブチルスタンニルキノリン－５－アミン（化合物ｃ－２３４、７９ｍｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）、メチル（Ｅ）－３－（４－メチルフェニル）スルホニルオキシ－２－［（２－メ

チルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］プロパ－２－エノアート（化合物ｂ－９３、４８ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１９．４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）をトルエンに溶解し、反応容器を減圧脱気し、窒素置換した。混合物を、マイクロウェーブ反応装置を用いて、１５０℃で３０分撹拌した。反応液を濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１１ｍｇ、収率２９％）を黄色固体として得た。

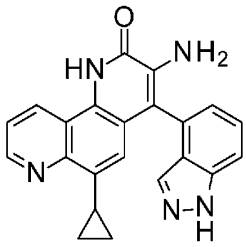
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[0903] 化合物Ｃ１８５

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化634]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－シクロプロピル－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２３５）より表題化合物を合成した。

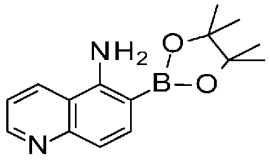
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0904] 化合物ｃ－２４３

６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－５－アミン

[化635]



化合物ｂ－１０１の製造例と同様の条件で、６－ブロモキノリン－５－アミン

より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０１の製造例で用いた［１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）　ジクロリド、炭酸カリウム及び酢酸の代わりにＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４及び酢酸カリウムを用いた。

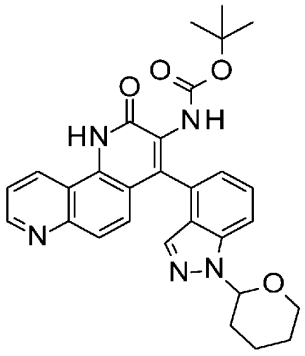
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0905] 化合物ｃ－２４４

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－３－イル］カルバマート

[化636]



化合物ｂ－１０２の製造例と同様の条件で、６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－５－アミン（化合物ｃ－２４３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０２の製造例で用いた１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラ

ジウム（ＩＩ）ジクロリドの代わりに１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン及び酢酸パラジウム（ＩＩ）を用いた。

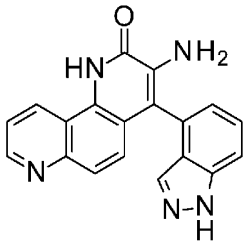
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１２．７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[0906] 化合物Ｃ１８６

３－アミノ－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化637]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－３－イル］カルバマート（化合物ｃ－２４４）より表題化合物を合成した。

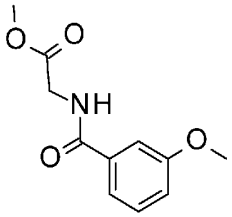
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0907] 化合物ｃ－２３７

メチル　２－［（３－メトキシベンゾイル）アミノ］アセタート

[化638]



反応容器中のグリシンメチルエステル塩酸塩（１．００ｇ、７．９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液（５ｍＬ）を０℃に冷却し、トリエチルアミン（２．４

４ｍＬ、１７．５ｍｍｏｌ）及び３－メトキシベンゾイルクロリド（１．０９ｍＬ、７．９６ｍｍｏｌ）を加え、１時間撹拌した。反応混合物を他のロットと合わせた後、水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後に、減圧濃縮し、表題化合物（１．６８ｇ）を得た。

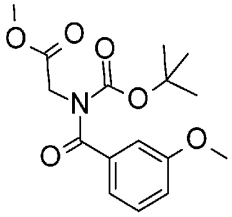
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0908] 化合物ｃ－２３８

メチル　２－［（３－メトキシベンゾイル）－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］アセタート

[化639]



化合物ｂ－９１の製造例と同様の条件で、メチル　２－［（３－メトキシベンゾイル）アミノ］アセタート（化合物ｃ－２３７）より表題化合物を合成した。

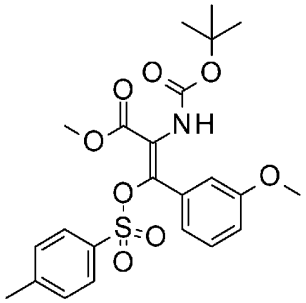
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８１分　（分析条件Ａ）

[0909] 化合物ｃ－２４０

メチル　（Ｅ）－３－（３－メトキシフェニル）－３－（４－メチルフェニル）スルホニルオキシ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート

[化640]



化合物ｂ－９２及びｂ－９３の製造例と同様の条件で、メチル　２－［（３－メトキシベンゾイル）－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］アセタート（化合物ｃ－２３８）より表題化合物を合成した。

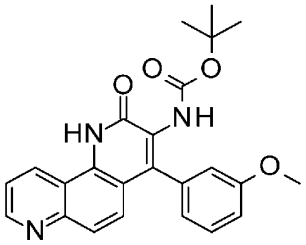
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ａ）

[0910] 化合物ｃ－２４１

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－３－イル］カルバマート

[化641]



化合物ｂ－１０２の製造例と同様の条件で、メチル　（Ｅ）－３－（３－メトキシフェニル）－３－（４－メチルフェニル）スルホニルオキシ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］プロパ－２－エノアート（化合物ｃ－２４０）及び６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）キノリン－５－アミン（化合物ｃ－２４３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０２の

製造例で用いた１，４－ビス（ジフェニルホスフィノ）ブタン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド及び４－メチルテトラヒドロピランの代わりにＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４及びトルエンを用いた。

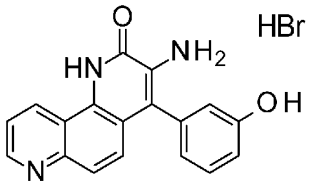
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８．６［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６３分　（分析条件Ａ）

[0911] 化合物Ｃ１８４

３－アミノ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；臭化水素酸塩

[化642]



ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－３－イル］カルバマート（化合物ｃ－２４１、２１ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）に４７％　臭化水素酸（２１０μＬ）を加え室温で２時間撹拌した。固体を濾取し、ＴＨＦで洗浄し、表題化合物（１４．２ｍｇ、収率６１％）を橙色固体として得た。

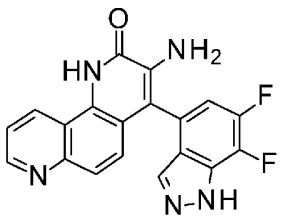
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０４．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0912] 化合物Ｃ１９７

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化643]



化合物Ｂ１１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ６６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ１１の製造例で用いたＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

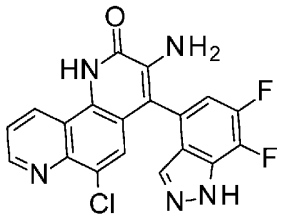
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[0913] 化合物Ｃ１９８

３－アミノ－６－クロロ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化644]



化合物ｂ－１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ６６）より表題化合物を合成した。

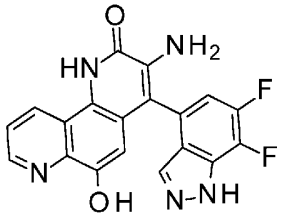
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５７分　（分析条件Ａ）

[0914] 化合物Ｃ１９９

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ヒドロキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化645]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

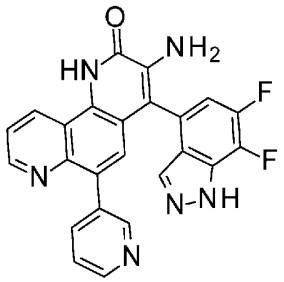
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[0915] 化合物Ｃ２１５

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピリジン－３－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化646]



化合物Ｂ２９及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２９の製造例で用いた１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸の代わりに３－ピリジンボロン酸を用いた。またＣ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

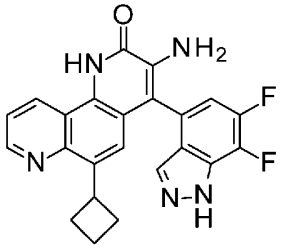
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ａ）

[0916] 化合物Ｃ２０１

３－アミノ－６－シクロブチル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化647]



化合物Ｂ２２及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　シクロブチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。またＣ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

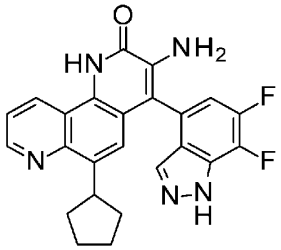
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[0917] 化合物Ｃ２０２

３－アミノ－６－シクロペンチル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化648]



化合物Ｂ２２及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０

７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　シクロペンチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。またＣ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

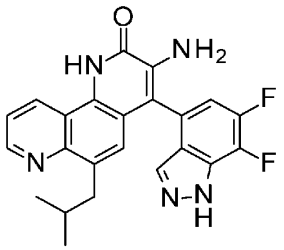
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[0918] 化合物Ｃ２０３

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－メチルプロピル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化649]



化合物Ｂ２２及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　イソブチル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液を用いた。またＣ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

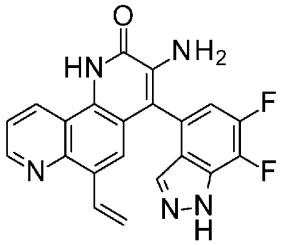
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[0919] 化合物Ｃ２０４

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エテニル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化650]



化合物Ｂ２９及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２９の製造例で用いた１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－ボロン酸の代わりにビニルトリフルオロホウ酸カリウムを用いた。またＣ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

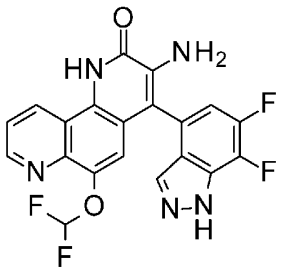
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0920] 化合物Ｃ２０５

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（ジフルオロメトキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化651]



化合物ｃ－３３及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６

，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、またＣ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

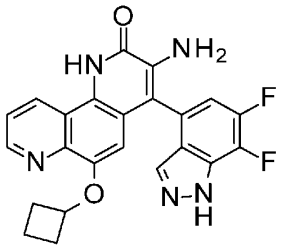
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５８分　（分析条件Ａ）

[0921] 化合物Ｃ２０６

３－アミノ－６－シクロブチルオキシ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化652]



化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラートの代わりにブロモシクロブタンを用い、反応混合物を７０℃に加熱して反応を行った。また、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

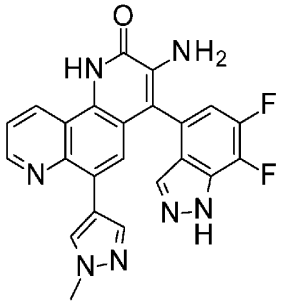
ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0922] 化合物Ｃ２０７

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－メチルピラゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロ

リン－２－オン

[化653]



化合物Ｂ２９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ６６）より表題化合物を合成した。

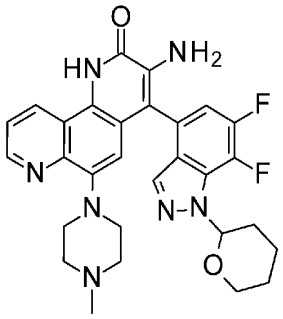
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0923] 化合物ｃ－２６４

３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化654]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７、１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（２２０ｍｇ、２．２９ｍｍｏｌ

）を１，４－ジオキサン（２ｍＬ）に懸濁した。反応混合物に１－メチルピペラジン（６２．８μＬ、０．５７１ｍｍｏｌ）及びＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４（４９．７ｍｇ、０．０５７９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を減圧脱気し、窒素置換した後に、１５０℃で２時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、同様の操作によって得られた他のロットの反応混合物と混合した後に、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（２２ｍｇ）を得た。

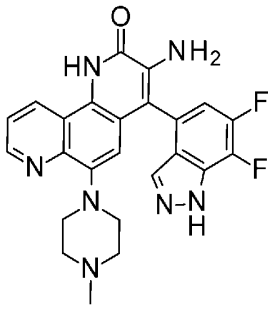
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．５０分　（分析条件Ｊ）

[0924] 化合物Ｃ２０９

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化655]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２６４）より表題化合物を合成した。ただし、Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

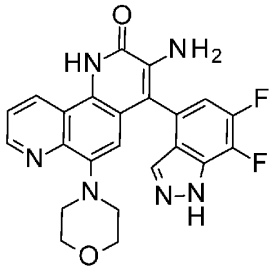
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３２分　（分析条件Ａ）

[0925] 化合物Ｃ２０８

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－モルホリン－４－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化656]



化合物ｃ－２６４及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１０７）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

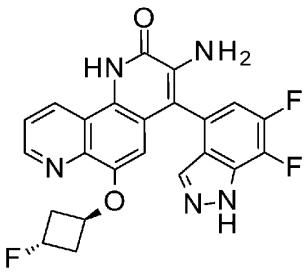
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0926] 化合物Ｃ２１０

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル）オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化657]



化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン

－６－オール（化合物ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラートの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０２）を用いた。また化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

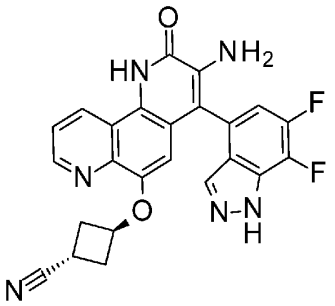
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0927] 化合物Ｃ２１１

（１ｒ，３ｒ）－３－［［３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］オキシ］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化658]



化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラートの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－シアノシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０３）を用いた。また化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

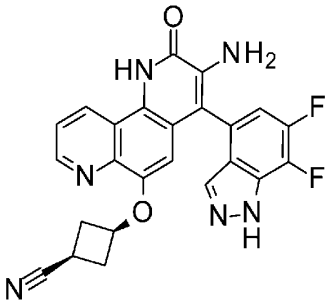
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0928] 化合物Ｃ２１２

（１ｓ，３ｓ）－３－［［３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－オキソ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－６－イル］オキシ］シクロブタン－１－カルボニトリル

[化659]



化合物ａ－１０２、ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１１０）及び（１ｒ，３ｒ）－３－ヒドロキシシクロブチルカルボニトリルより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

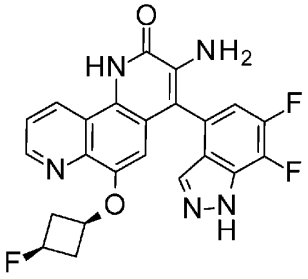
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0929] 化合物Ｃ２１３

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル）オキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化660]



化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラートの代わりに（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－８０）を用いた。また化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

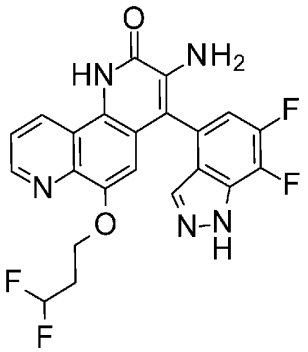
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[0930] 化合物Ｃ２１４

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化661]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｃ－１１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１６の製造例で用いたＭｅＯＨの代わりに３，３－ジフルオロプロパノールを用いた。また化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

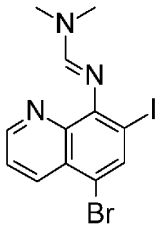
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[0931] 化合物ｄ－２

（Ｅ）－Ｎ’－（５－ブロモ－７－ヨードキノリン－８－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化662]



化合物ｃ－１及びｂ－２５の製造例と同様の条件で、５－ブロモキノリン－８－アミンより表題化合物を合成した。

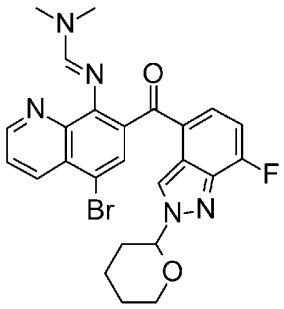
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ｑ）

[0932] 化合物ｄ－３

（Ｅ）－Ｎ’－［５－ブロモ－７－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－８－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化663]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（５－ブロモ－７－ヨードキノリン－８－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｄ－２）より表題化合物を合成した。

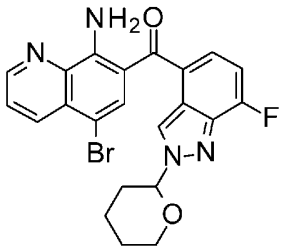
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ｑ）

[0933] 化合物ｄ－４

（８－アミノ－５－ブロモキノリン－７－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化664]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［５－ブロモ－７－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－８－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｄ－３）より表題化合物を合成した。

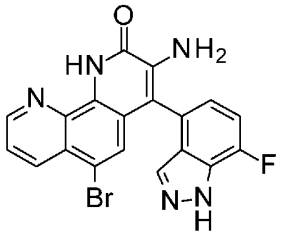
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０４分　（分析条件Ｑ）

[0934] 化合物Ｄ１

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化665]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（８－アミノ－５－ブロモキノリン－７－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｄ－４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２８の製造例で用いたピリジンの代わりにＤＩＰＥＡを用いた。また化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

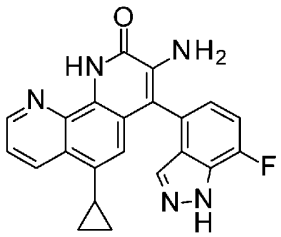
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７２分　（分析条件Ａ）

[0935] 化合物Ｄ２

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化666]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりにＸｐｈｏ

ｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

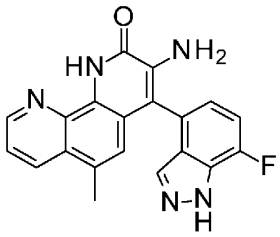
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ａ）

[0936] 化合物Ｄ３

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化667]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

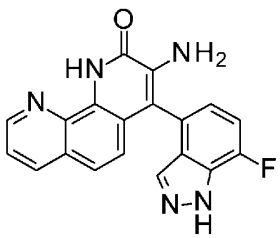
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[0937] 化合物Ｄ４

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化668]



化合物Ｂ１１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ１１の製造例で用いたＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

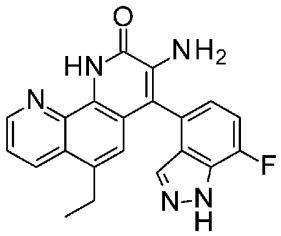
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[0938] 化合物Ｄ５

３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化669]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２及び１Ｍ　ジエチル亜鉛　ヘキサン溶液を用いた。

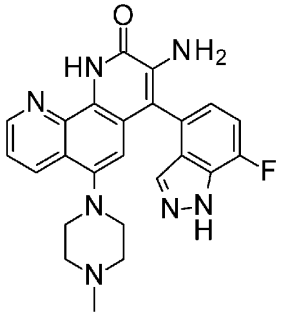
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[0939] 化合物Ｄ６

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化670]



反応容器中のトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３２．４ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル（３８．０ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）の混合物に１，４－ジオキサン（１．１８ｍＬ）を加え、反応容器を減圧脱気し、アルゴンガスで置換し、１１０℃で３分間撹拌した。反応混合物に３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１、５０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（０．０３８９ｍＬ、０．３５１ｍｍｏｌ）及びナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（１３６ｍｇ、１．４２ｍｍｏｌ）を加え、反応容器を減圧脱気し、アルゴンガスで置換し、反応混合物を１５０℃で１時間撹拌した。別ロットと合わせ、反応混合物に酢酸エチルと水を加えた。混合物を、セライトを用いて濾過し、濾液を酢酸エチルで２回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、得られた濾液を減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（０．１６４ｇ）を黄色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

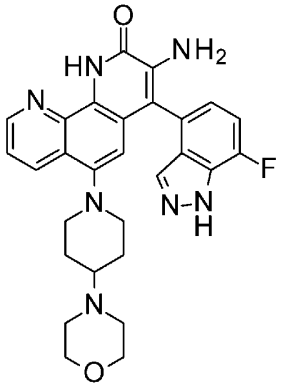
ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0940] 化合物Ｄ７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（４－モルホリン－４－イルピペリジン－１－イル）－１Ｈ－１，１０－フ

エナントロリン－２－オン

[化671]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

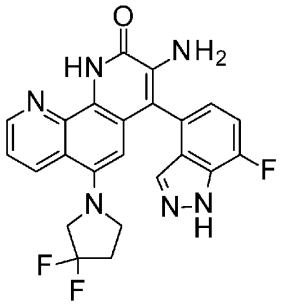
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１４．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４０分　（分析条件Ａ）

[0941] 化合物Ｄ８

３－アミノ－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化672]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナン

トロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンの塩酸塩より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニルの代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。また反応混合物を１００℃に加熱して反応を行った。

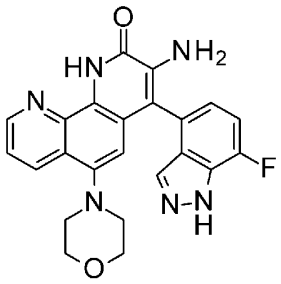
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[0942] 化合物Ｄ９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－モルホリン－４－イル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化673]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。

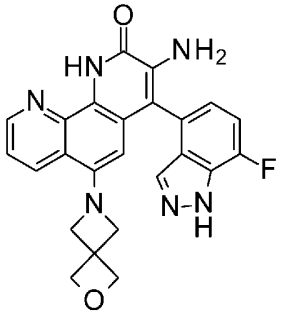
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[0943] 化合物Ｄ１０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化674]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニルの代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。また、反応混合物を１１０℃に加熱して反応を行った。

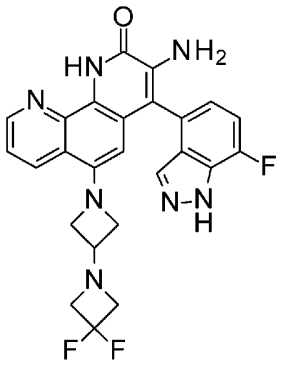
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0944] 化合物Ｄ１１

３－アミノ－６－［３－（３，３－ジフルオロアゼチジン－１－イル）アゼチジン－１－イル］－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化675]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンの塩酸塩より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニルの代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。また、反応混合物を１００℃に加熱して反応を行った。

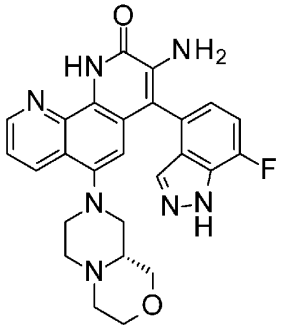
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[0945] 化合物Ｄ１２

６－［（９ａＲ）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化676]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニ

ルの代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。また、反応混合物を１１０℃に加熱して反応を行った。

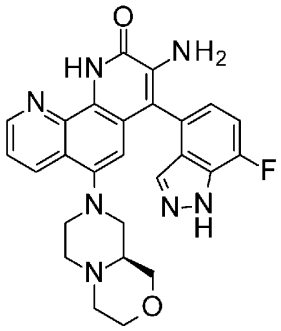
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0946] 化合物Ｄ１３

６－［（９ａＳ）－３，４，６，７，９，９ａ－ヘキサヒドロ－１Ｈ－ピラジノ［２，１－ｃ］［１，４］オキサジン－８－イル］－３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化677]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。また反応混合物を１５０℃に加熱して反応を行った。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニルの代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

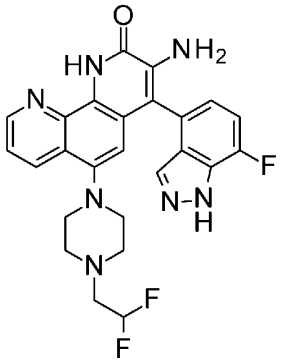
ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0947] 化合物Ｄ１４

３－アミノ－６－［４－（２，２－ジフルオロエチル）ピペラジン－１－イ

ル］－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化678]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニルの代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。また、反応混合物を１０５℃に加熱して反応を行った。

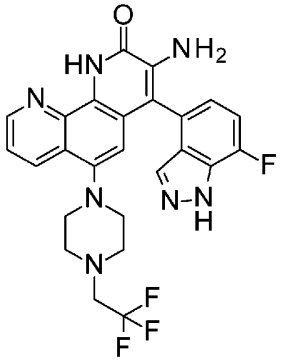
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９４．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0948] 化合物Ｄ１５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［４－（２，２，２－トリフルオロエチル）ピペラジン－１－イル］－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化679]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニルの代わりにＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４を用いた。また反応混合物を１０５℃に加熱して反応を行った。

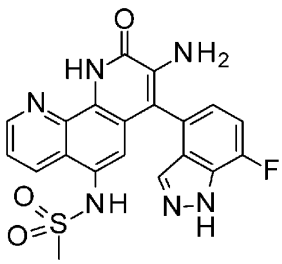
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[0949] 化合物Ｄ１６

Ｎ－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－１，１０－フェナントロリン－５－イル］メタンスルホンアミド

[化680]



化合物Ｃ１２７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。また反応混合物を１５０℃に加熱して反応を行った。

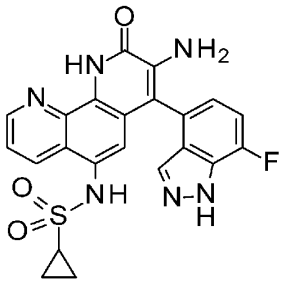
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４９分　（分析条件Ａ）

[0950] 化合物Ｄ１７

Ｎ－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－１，１０－フェナントロリン－５－イル］シクロプロパンスルホンアミド

[化681]



化合物Ｃ１２７の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１２７の製造例で用いたメタンスルホンアミドの代わりにシクロプロパンスルホンアミドを用いた。また反応混合物を１５０℃に加熱して反応を行った。

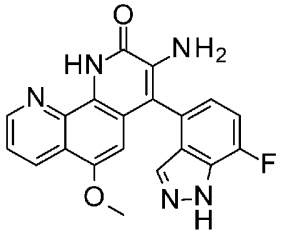
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0951] 化合物Ｄ１８

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化682]



化合物ｃ－１０８の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１０８の製造例で用いたｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３の代わりにｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３を用いた。

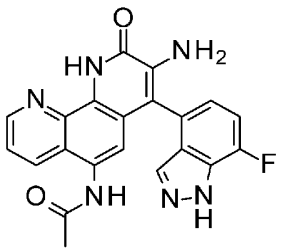
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0952] 化合物Ｄ１９

Ｎ－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－１，１０－フェナントロリン－５－イル］アセトアミド

[化683]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル及び１－メチルピ

ペラジンの代わりにｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及びアセトアミドを用いた。

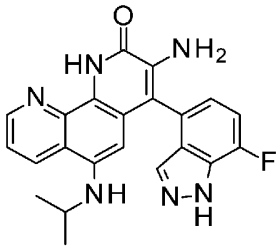
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[0953] 化合物Ｄ２０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（プロパン－２－イルアミノ）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化684]



化合物Ｄ６の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）及び対応するアミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｄ６の製造例で用いたトリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル及び１－メチルピペラジンの代わりにｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及びイソプロピルアミンを用いた。また、反応混合物を１５０℃に加熱して反応を行った。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

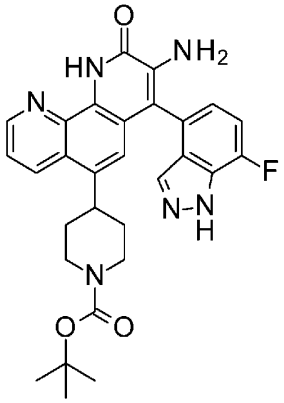
ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0954] 化合物ｄ－６

ｔｅｒｔ－ブチル　４－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－１，１０－フェナントロリン－

５－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート

［化685］



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに［１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペリジン－４－イル］亜鉛　ヨージドのＤＭＡ溶液を用いた。

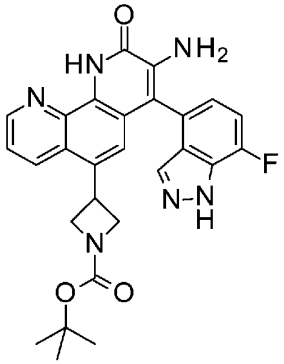
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．２８分　（分析条件Ｊ）

［0955］化合物ｄ－７

ｔｅｒｔ－ブチル　３－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－１，１０－フェナントロリン－５－イル］アゼチジン－１－カルボン酸

[化686]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにそれぞれＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ２及び１－ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアゼチジン－３－イル亜鉛ヨージドのＤＭＡ溶液を用いた。

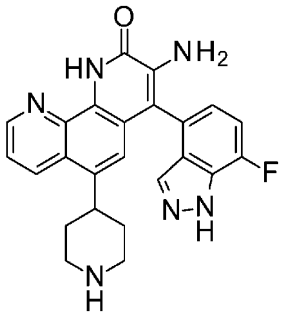
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．９７分　（分析条件Ｊ）

[0956] 化合物Ｄ２１

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン</u>

[化687]



化合物Ｃ１３３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　４－［８－

アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－１，１０－フェナントロリン－５－イル］ピペリジン－１－カルボキシラート（化合物ｄ－６）より表題化合物を合成した。

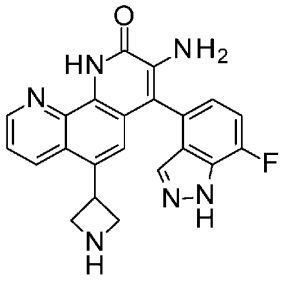
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0957] 化合物Ｄ２８

３－アミノ－６－（アゼチジン－３－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化688]



化合物Ｃ１３３の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　３－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－１，１０－フェナントロリン－５－イル］アゼチジン－１－カルボン酸（化合物ｄ－７）より表題化合物を合成した。

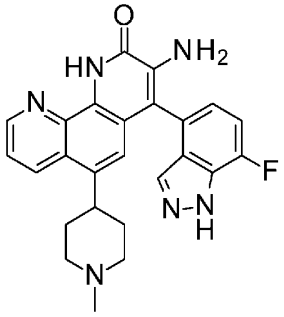
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３５分　（分析条件Ａ）

[0958] 化合物Ｄ２２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－メチルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化689]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにホルマリンを用いた。

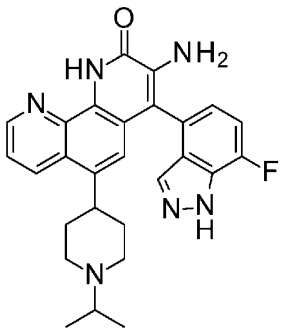
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0959] 化合物Ｄ２３

<u>３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－プロパン－２－イルピペリジン－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン</u>

[化690]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ２１）より表題化合物を

合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにアセトンを用いた。

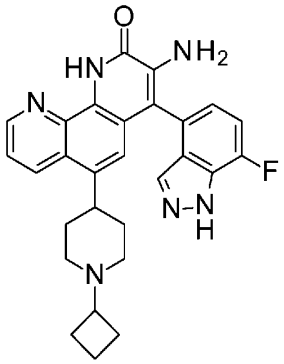
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ａ）

[0960] 化合物Ｄ２４

３－アミノ－６－（１－シクロブチルピペリジン－４－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化691]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ２１）より表題化合物を合成した。

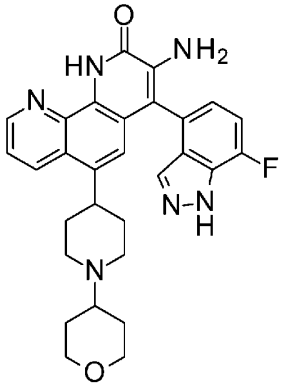
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[0961] 化合物Ｄ２５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［１－（オキサン－４－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化692]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにテトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オンを用いた。

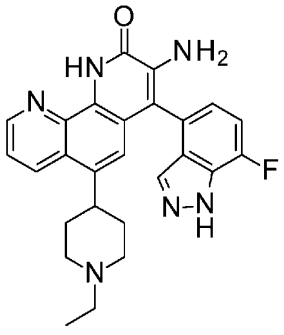
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0962] 化合物Ｄ２６

３－アミノ－６－（１－エチルピペリジン－４－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化693]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオ

ロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにアセトアルデヒドを用いた。

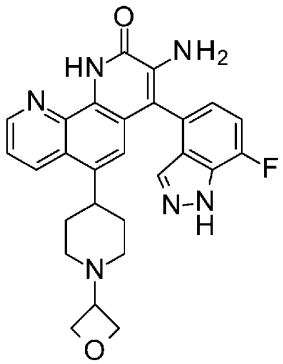
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0963] 化合物Ｄ２７

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－［１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル］－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化694]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－ピペリジン－４－イル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりに３－オキセタノンを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

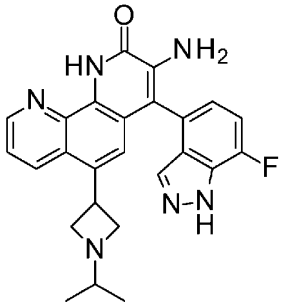
ＨＰＬＣ保持時間：　０．３７分　（分析条件Ａ）

[0964] 化合物Ｄ２９

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－プロパン－２－イルアゼチジン－３－イル）－１Ｈ－１，１０－フェ

ナントロリン－２－オン

[化695]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－（アゼチジン－３－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ２８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにアセトンを用いた。

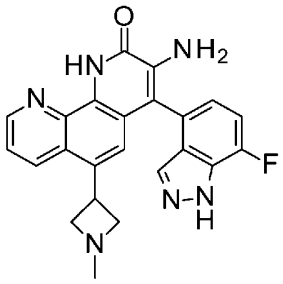
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[0965] 化合物Ｄ３０

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－（１－メチルアゼチジン－３－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン

[化696]



化合物Ｃ１３４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－（アゼチジン－３－イル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｄ２８）より表題化合

物を合成した。ただし、化合物Ｃ１３４の製造例で用いたシクロブタノンの代わりにホルマリンを用いた。

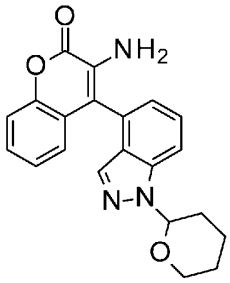
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１５．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３５分　（分析条件Ａ）

[0966] 化合物ｅ－１

３－アミノ－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］クロメン－２－オン

[化697]



化合物ｂ－４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－ブロモ－２Ｈ－クロメン－２－オンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－４の製造例で用いた［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）、３－メトキシベンゼンボロン酸及びＴＨＦの代わりにそれぞれＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４、１－（テトラヒドロピラン－２－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール及びＤＭＡを用いた。

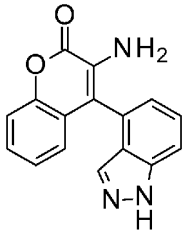
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８４分　（分析条件Ａ）

[0967] 化合物Ｅ１

３－アミノ－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）クロメン－２－オン

[化698]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］クロメン－２－オン（化合物ｅ－１）より表題化合物を合成した。

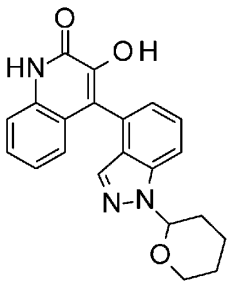
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0968] 化合物ｅ－２

３－ヒドロキシ－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化699]



化合物ｂ－４の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－３－ヒドロキシキノリン－２（１Ｈ）－オンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－４の製造例で用いた［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）、３－メトキシベンゼンボロン酸及びＴＨＦの代わりにそれぞれＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４、１－（テトラヒドロピラン－２－イル）－４－（４，４，５，５－テトラメチル［１，３，２］ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インダゾール及びＤＭＡを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[0969] 化合物Ｅ２

３－ヒドロキシ－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化700]



化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、３－ヒドロキシ－４－［１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ｅ－２）より表題化合物を合成した。

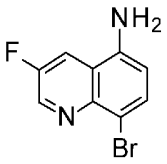
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２７８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[0970] 化合物ｆ－１

８－ブロモ－３－フルオロキノリン－５－アミン

[化701]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、３－フルオロキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

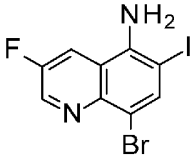
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[0971] 化合物ｆ－２

８－ブロモ－３－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－アミン

[化702]



化合物ｃ－１の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－３－フルオロキノリン－５－アミン（化合物ｆ－１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１の製造例で用いたアセトニトリルの代わりにアセトニトリル／ＤＭＳＯ（２／１）の混合溶媒を用いた。

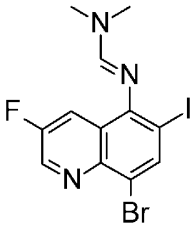
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[0972] 化合物ｆ－３

（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－３－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化703]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－３－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－アミン（化合物ｆ－２）より表題化合物を合成した。ただし、反応混合物を６０℃に加熱して反応を行った。

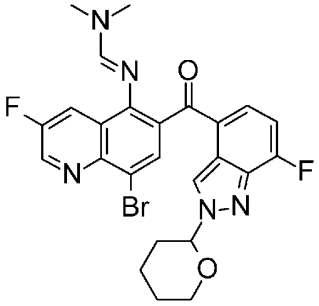
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0973] 化合物ｆ－４

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－３－フルオロ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化704]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－３－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｆ－３）より表題化合物を合成した。

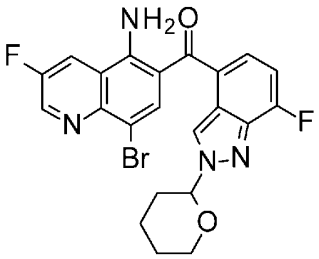
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0974] 化合物ｆ－５

（５－アミノ－８－ブロモ－３－フルオロキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化705]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－３－フルオロ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｆ－４）より表題化合物を合成した。

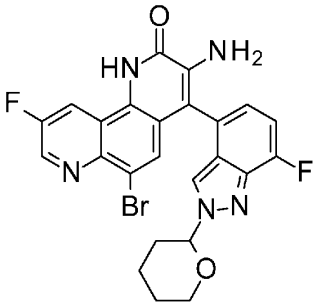
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９０分　（分析条件Ａ）

[0975] 化合物ｆ－８

３－アミノ－６－ブロモ－９－フルオロ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化706]



化合物ｃ－９、ｃ－１０及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモ－３－フルオロキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｆ－５）より表題化合物を合成した。

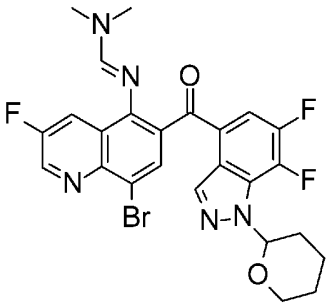
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0976] 化合物ｆ－９

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－３－フルオロキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化707]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、６，７－ジフルオロ－Ｎ－メト

キシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１０２）及び（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－３－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｆ－３）より表題化合物を合成した。

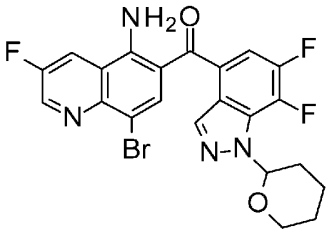
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ａ）

[0977] 化合物ｆ－１０

（５－アミノ－８－ブロモ－３－フルオロキノリン－６－イル）－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化708]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－３－フルオロキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｆ－９）より表題化合物を合成した。

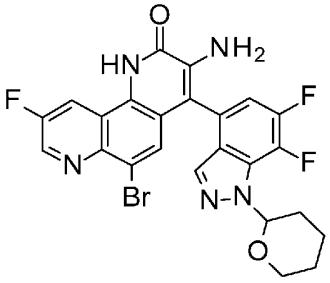
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ａ）

[0978] 化合物ｆ－１３

３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化709]



化合物ｃ－９、ｃ－１０及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモ－３－フルオロキノリン－６－イル）－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｆ－１０）より表題化合物を合成した。化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応を行った。

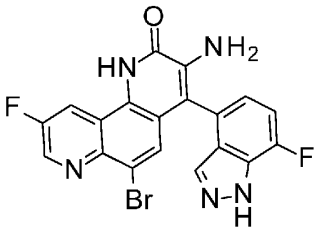
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ａ）

[0979] 化合物Ｆ１

３－アミノ－６－ブロモ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化710]



化合物Ｂ４９と同様の条件で３－アミノ－６－ブロモ－９－フルオロ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｆ－８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えて、トリエチルシランを原料に対して５等量用いた。またＴＦＥの代わりにヘキサフルオロプロパン－２－オールを用いた。

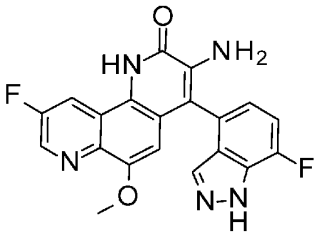
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0980] 化合物Ｆ２

３－アミノ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化711]



化合物ｃ－１０８の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｆ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１０８の製造例で用いた１，４－ジオキサンの代わりにＮＭＰを用いた。

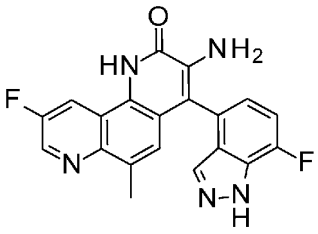
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[0981] 化合物Ｆ３

３－アミノ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化712]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１

，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｆ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

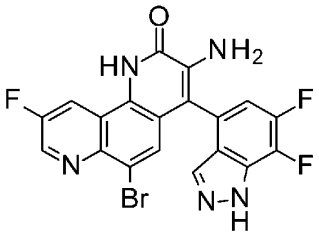
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７８．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0982] 化合物Ｆ４

３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化713]



化合物Ｂ４９と同様の条件で３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｆ－１３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ４９の製造例の条件に加えて、アニソールを原料に対して５等量用いた。

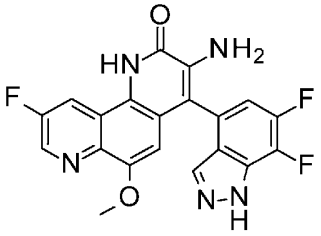
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ａ）

[0983] 化合物Ｆ５

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化714]



化合物ｃ－１０８の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｆ４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１０８の製造例で用いた１，４－ジオキサンの代わりにＮＭＰを用いた。

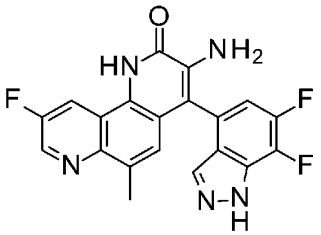
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５４分　（分析条件Ａ）

[0984] 化合物Ｆ６

<u>３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化715]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｆ４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ａ）

[0985] 化合物ｇ－１

８－ブロモ－６－ヨードキノキサリン－５－アミン

[化716]



化合物ｂ－５９の製造例と同様の条件で、８－ブロモキノキサリン－５－アミンより表題化合物を合成した。

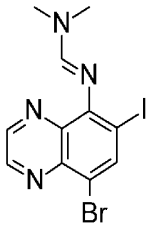
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0986] 化合物ｇ－２

（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノキサリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化717]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－６－ヨードキノキサリン－５－アミン（化合物ｇ－１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２５の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

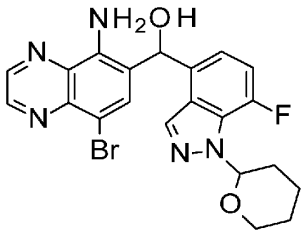
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[0987] 化合物ｇ－３

（５－アミノ－８－ブロモキノキサリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール

[化718]



化合物ｃ－２２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードキノキサリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（ｇ－２）及び７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルバルデヒド（化合物ｃ－２５４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２２７の製造例に加えて２０当量のＮ，Ｎ’－ジメチルプロピレン尿素を用いた。

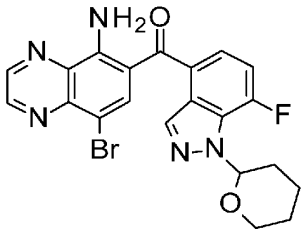
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[0988] 化合物ｇ－４

<u>（５－アミノ－８－ブロモキノキサリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン</u>

[化719]



化合物ｃ－２２８の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノキサリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール（ｇ－３）より表題化合物を合成した。

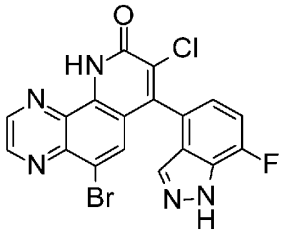
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９５分　（分析条件Ａ）

[0989] 化合物Ｇ２

５－ブロモ－８－クロロ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化720]



反応容器中の（５－アミノ－８－ブロモキノキサリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｇ－４、５６ｍｇ、０．１１９ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（１．１２ｍＬ）を０℃に冷却し、クロロアセチルクロリド（２８．６μＬ、０．３５７ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（８３μＬ、０．４７６ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。　さらに、クロロアセチルクロリド（５７．２μＬ、０．７１４ｍｍｏｌ）とＤＩＰＥＡ（１６６μＬ、０．９５３ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌した。得られた反応混合物にピリジン（１．１２ｍＬ）を加え、６０℃で２時間撹拌した後に、室温に冷却した。反応混合物に、ヒドラジン一水和物（７４．７μＬ、２．３８ｍｍｏｌ）を加え、６０℃でさらに１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、逆相カラムクロマトグラフィーで精製した。得られた粗生成物に５％　塩化水素　ＭｅＯＨ溶液（７．８１ｍＬ、１２．９ｍＬ）を加え、３０分撹拌した。反応混合物を減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（化合物Ｂ２１、１５ｍｇ、収率２９％）を無色固体として得た。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

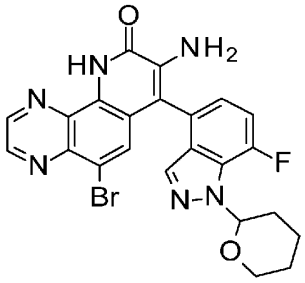
ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0990] 化合物ｇ－８

８－アミノ－５－ブロモ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル

）インダゾール－４－イル］－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化721]



化合物ｃ－９、ｃ－１０及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモキノキサリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｇ－４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１３の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンは用いなかった。

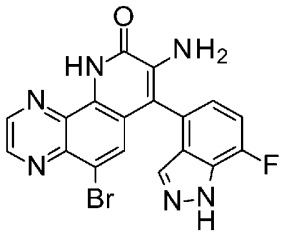
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．３２分　（分析条件Ｊ）

[0991] 化合物Ｇ１

８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化722]



化合物Ｂ４８の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物ｇ－８）より表題化合物を合成した。

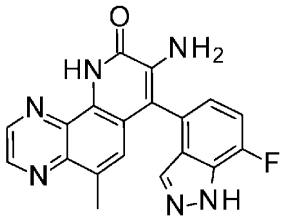
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[0992] 化合物Ｇ３

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化723]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

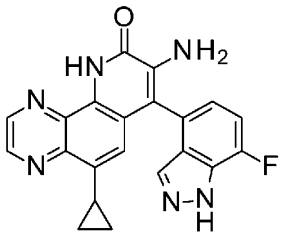
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[0993] 化合物Ｇ４

８－アミノ－５－シクロプロピル－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化724]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－（

７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１）より表題化合物を合成した。

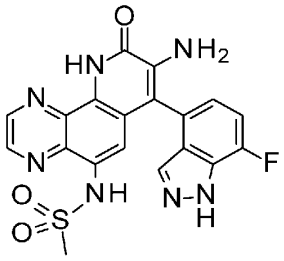
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８５［Ｍ－Ｈ］$^-$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６３分　（分析条件Ａ）

[0994] 化合物Ｇ５

Ｎ－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－イル］メタンスルホンアミド

[化725]



化合物Ｃ１２７の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１２７の製造例で用いたリン酸三カリウムの代わりにナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシドを用いた。また反応混合物を１５０℃に加熱して反応を行った。

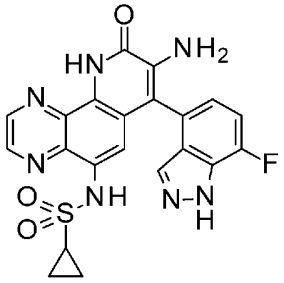
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[0995] 化合物Ｇ６

Ｎ－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－イル］シクロプロパンスルホンアミド

[化726]



化合物Ｃ１２７の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１２７の製造例で用いたメタンスルホンアミド及びリン酸三カリウムの代わりにそれぞれシクロプロピルスルホンアミド及びナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシドを用いた。また、反応混合物を１５０℃に加熱して反応を行った。

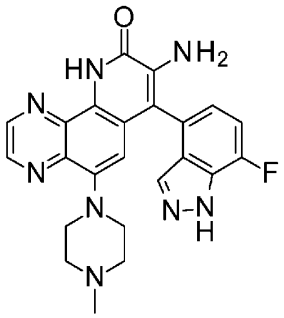
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[0996] 化合物Ｇ７

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化727]



反応容器中の８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－イン

ダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１、１２０ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（３２６ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６７．３ｍｇ、０．０８４７ｍｍｏｌ）及び１－メチルピペラジン（９３．２μＬ、０．８４７ｍｍｏｌ））の１，４－ジオキサン懸濁液（２．８２ｍＬ）を減圧脱気し、アルゴン置換した後、１５０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ＴＦＡ及びＤＭＳＯを加え、逆相カラムクロマトグラフィー及びシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１９．９ｍｇ、収率１６％）を黄色固体として得た。

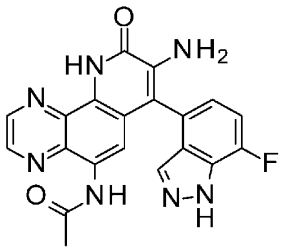
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４５．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３３分　（分析条件Ａ）

[0997] 化合物Ｇ８

Ｎ－［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－イル］アセトアミド

[化728]



反応容器中の８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１、１２０ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブトキシド（３２６ｍｇ、３．３９ｍｍｏｌ）、ｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（６７．３ｍｇ、０．０８４７ｍｍｏｌ）及びアセトアミド（５０ｍｇ、０．８４６ｍｍｏｌ））の１，４－ジオキサン懸濁液（２．８２ｍＬ）を減圧脱気し、アルゴン置換した後、１５０℃で１時間撹拌した。反応

混合物にＴＦＡ、ＤＭＳＯを加え、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡ　アセトニトリル溶液）で精製した。表題化合物を含むフラクションを濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、固体を濾取し、表題化合物（２９ｍｇ、収率２５％）を黄色固体として得た。

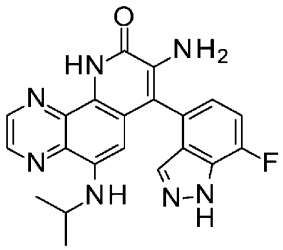
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[0998] 化合物Ｇ９

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－（プロパン－２－イルアミノ）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化729]



化合物Ｇ７の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｇ７の製造例で用いた１－メチルピペラジンの代わりにイソプロピルアミンを用いた。

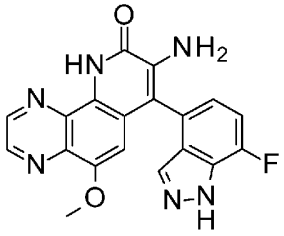
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[0999] 化合物Ｇ１０

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メトキシ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化730]



化合物ｃ－１０８の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１）より表題化合物を合成した。

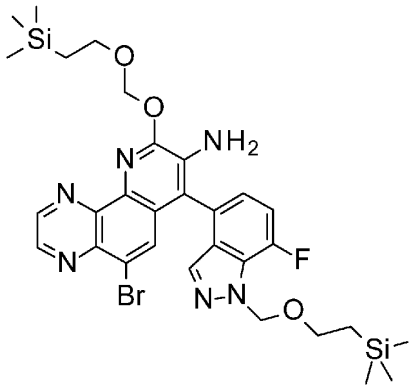
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[1000] 化合物ｇ－９

５－ブロモ－７－［７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール－４－イル］－９－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－８－アミン

[化731]



反応容器中の８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物Ｇ１、５０ｍｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（０．７５ｍＬ）に炭酸カリウム（６５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）と２－（トリメチ

ルシリル）エトキシメチルクロリド（６４μＬ、０．３５３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を８０℃で２時間撹拌及び室温で一晩撹拌した。反応混合物にさらに炭酸カリウム（６５ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）と２－（トリメチルシリル）エトキシメチルクロリド（６４μＬ、０．３５３ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で２時間撹拌及び室温で一晩撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１９ｍｇ、収率２３．５６％）を得た。

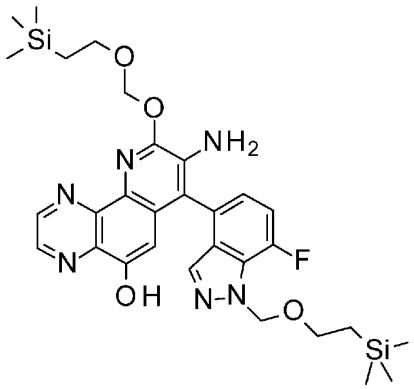
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１８分　（分析条件Ａ）

[1001] 化合物ｇ－１０

８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール－４－イル］－９－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール

[化732]



化合物ｃ－１５の製造例と同様の条件で、５－ブロモ－７－［７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール－４－イル］－９－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－８－アミン（化合物ｇ－９）より表題化合物を合成した。

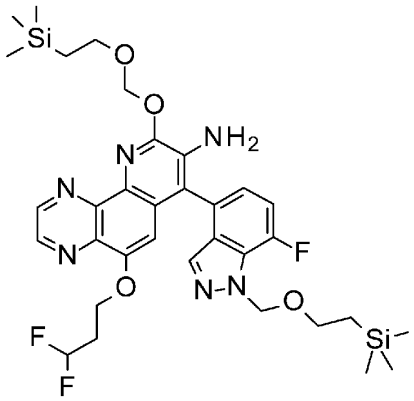
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６２３．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０８分　（分析条件Ａ）

[1002] 化合物ｇ－１１

５－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－７－［７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール－４－イル］－９－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－８－アミン

[化733]



化合物ｃ－１６の製造例と同様の条件で、８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール－４－イル］－９－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール（化合物ｇ－１０）及び対応するアルコールより表題化合物を合成した。また、反応混合物を８０℃に加熱して反応を行った。

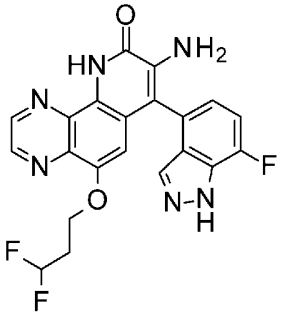
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　７０１．６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ａ）

[1003] 化合物Ｇ１８

８－アミノ－５－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化734]



反応容器中の５－（３，３－ジフルオロプロポキシ）－７－［７－フルオロ－１－（２－トリメチルシリルエトキシメチル）インダゾール－４－イル］－９－（２－トリメチルシリルエトキシメトキシ）ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－８－アミン（化合物ｇ－１１、１２．９ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）に５％　塩化水素　ＭｅＯＨ溶液（５００μＬ、０．８２３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を６０℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮した後、酢酸カリウム水溶液で中和し、逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（５．５ｍｇ、収率６２％）を淡黄色固体として得た。

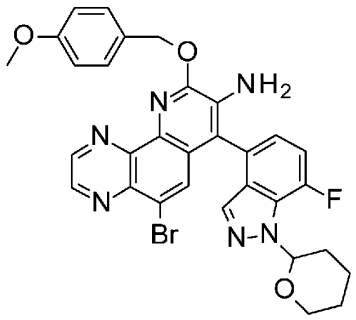
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[1004] 化合物ｇ－１４

５－ブロモ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－８－アミン

[化735]



化合物ｃ－１４の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物ｇ－８）より表題化合物を合成した。

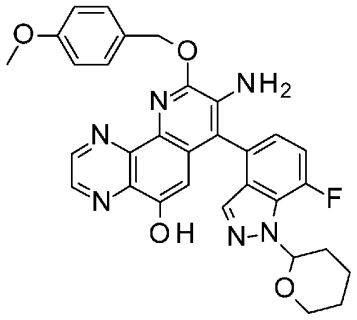
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６２９　［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．５４分　（分析条件Ｊ）

[1005] 化合物ｇ－１５

８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール

[化736]



化合物ｃ－１５の製造例と同様の条件で、５－ブロモ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－８－アミン（化合物ｇ－１４）より表題化合物を合成した。

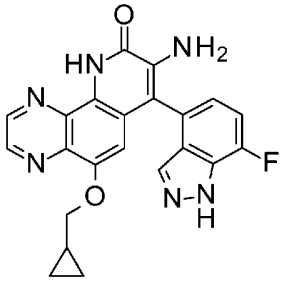
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８８分　（分析条件Ａ）

[1006] 化合物Ｇ１１

８－アミノ－５－（シクロプロピルメトキシ）－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化737]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール（化合物ｇ－１５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例で用いたＭｅＯＨ及びトリエチルシランの代わりにそれぞれ、シクロプロパンメタノール及びアニソールを用いた。

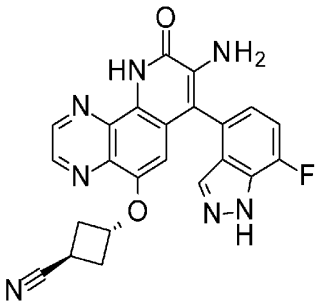
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．５２分　（分析条件Ｄ）

[1007] 化合物Ｇ１２

<u>（１ｒ，３ｒ）－３－［［８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－オキソ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－イル］オキシ］シクロブタン－１－カルボニトリル</u>

[化738]



化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例と同様の条件で、８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン

－５－オール（化合物ｇ－１５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８及びＣ４の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラート及びトリエチルシランの代わりにそれぞれ、（１ｓ，３ｓ）－３－シアノシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０３）及びアニソールを用いた。

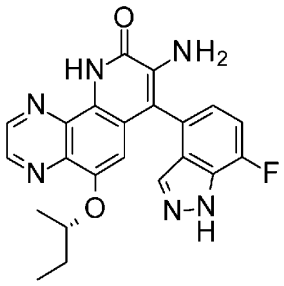
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[1008] 化合物Ｇ１３

８－アミノ－５－［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化739]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール（化合物ｇ－１５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例で用いたＭｅＯＨ及びトリエチルシランの代わりにそれぞれ、（Ｒ）－ブタン－２－オール及びアニソールを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

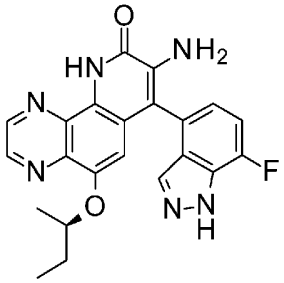
ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[1009] 化合物Ｇ１４

８－アミノ－５－［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キ

ノキサリン－９－オン

[化740]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール（化合物ｇ－１５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－１６及びのＣ４製造例で用いたＭｅＯＨ及びトリエチルシランの代わりにそれぞれ、（Ｓ）－ブタン－２－オール及びアニソールを用いた。

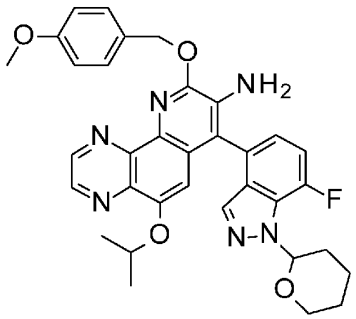
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１９．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[1010] 化合物ｇ－２０

７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－５－プロパン－２－イルオキシピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－８－アミン

[化741]



化合物ｃ－２８の製造例と同様の条件で、８－アミノ－７－［７－フルオ

ロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール（化合物ｇ－１５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラートの代わりに２－ヨードプロパンを用いた。また、反応混合物を４０℃に加熱して反応を行った。

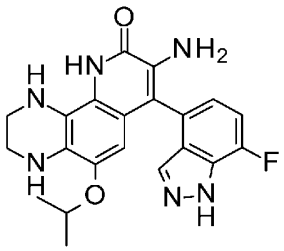
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６１９．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９５分　（分析条件Ａ）

[1011] 化合物ｇ－２３

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－プロパン－２－イルオキシ－２，３，４，１０－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化742]



反応容器中の７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－５－プロパン－２－イルオキシピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－８－アミン（化合物ｇ－２０、４０．２ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液（０．３ｍＬ）にトリエチルシラン（０．１０５ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）及びＴＦＡ（０．３ｍＬ）を加え、反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をＭｅＯＨに溶解させた。得られた溶液を陰イオン交換樹脂（ＰＬ－ＨＣＯ３　ＭＰ樹脂）で脱塩した後に得られた溶液を減圧濃縮し、表題化合物の粗生成物（５９．３ｍｇ）を得た。

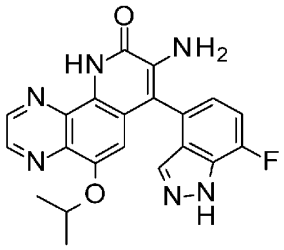
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[1012] 化合物Ｇ１５

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－プロパン－２－イルオキシ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化743]



反応容器中の８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－プロパン－２－イルオキシ－２，３，４，１０－テトラヒドロ－１Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン（化合物ｇ－２３）の粗生成物（２７ｍｇ）の１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロ－２－プロパノール溶液（０．６６ｍＬ）に３５％過酸化水素水（０．０５８ｍＬ、０．６６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を、セライトを用いて濾過した。濾液を減圧濃縮し、得られた残渣を別のロットと合わせて、逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＦＡ水溶液／０．１％ＦＡ　アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１７ｍｇ、収率６４％）を淡褐色固体として得た。

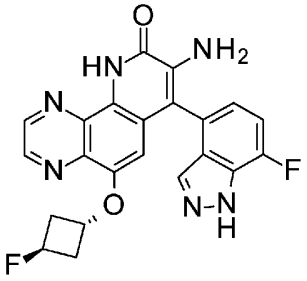
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．４３分　（分析条件Ｄ）

[1013] 化合物Ｇ１６

８－アミノ－５－（（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル）オキシ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化744]



化合物ｃ－２８、ｇ－２３、及び化合物Ｇ１５の製造例と同様の条件で、８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール（化合物ｇ－１５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラートの代わりに（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ａ－１０２）を用いた。

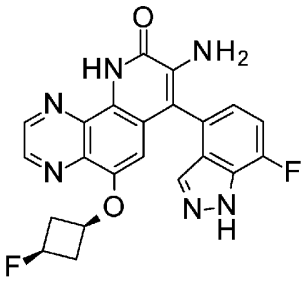
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．４３分　（分析条件Ｄ）

[1014] 化合物Ｇ１７

８－アミノ－５－（（１ｓ，３ｓ）－３－フルオロシクロブチル）オキシ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン

[化745]



化合物ｃ－２８、ｇ－２３、及び化合物Ｇ１５の製造例と同様の条件で、８－アミノ－７－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾー

ル－４－イル］－９－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－５－オール（化合物ｇ－１５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２８の製造例で用いた２，２－ジフルオロエチルトリフラートの代わりに（１ｒ，３ｒ）－３－フルオロシクロブチル　トリフルオロメタンスルホナート（化合物ｃ－８０）を用いた。

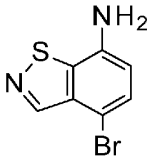
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．４２分　（分析条件Ｄ）

[1015] 化合物ｈ－１

４－ブロモ－１，２－ベンゾチアゾール－７－アミン

[化746]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、ベンゾ［ｄ］イソチアゾール－７－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

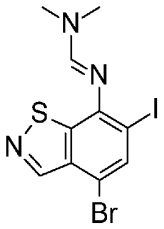
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２２９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[1016] 化合物ｈ－３

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１，２－ベンゾチアゾール－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化747]



化合物ｃ－２４６及びｃ－２４７の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－

１，２－ベンゾチアゾール－７－アミン（化合物ｈ－１）より表題化合物を合成した。

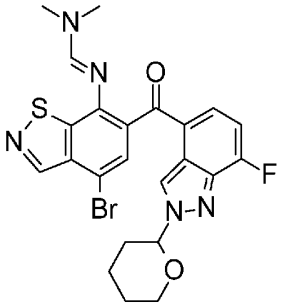
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７９分　（分析条件Ａ）

[1017] 化合物ｈ－４

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１，２－ベンゾチアゾール－７－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化748]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１，２－ベンゾチアゾール－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｈ－３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

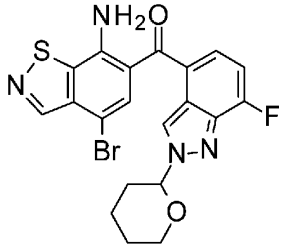
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９７分　（分析条件Ａ）

[1018] 化合物ｈ－５

（７－アミノ－４－ブロモ－１，２－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化749]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１，２－ベンゾチアゾール－７－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｈ－４）より表題化合物を合成した。

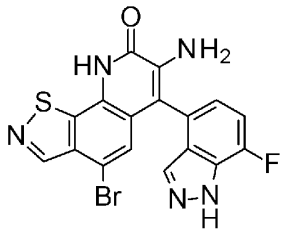
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ａ）

[1019] 化合物Ｈ１

<u>７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，２］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン</u>

[化750]



化合物ｃ－９、ｃ－１０、ｃ－１３及び化合物Ｂ４９の製造例と同様の条件で、（７－アミノ－４－ブロモ－１，２－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｈ－５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応を行った。

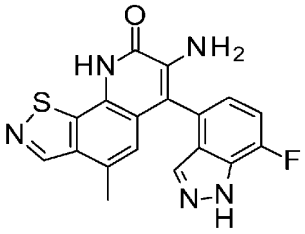
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６７分　（分析条件Ａ）

[1020] 化合物Ｈ２

７－アミノ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－４－メチル－９Ｈ－［１，２］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化751]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，２］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｈ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

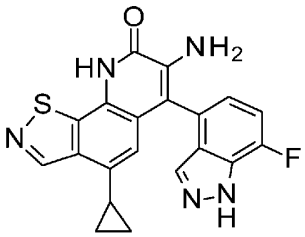
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[1021] 化合物Ｈ３

７－アミノ－４－シクロプロピル－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，２］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化752]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，２］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｈ１）より表題化合物を合成

した。

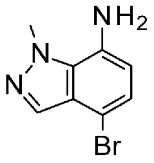
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６３分　（分析条件Ａ）

[1022] 化合物ｉ－１

４－ブロモ－１－メチルインダゾール－７－アミン

[化753]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

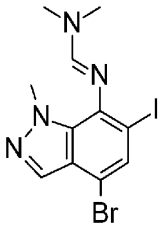
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[1023] 化合物ｉ－３

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１－メチルインダゾール－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化754]



化合物ｃ－２４６及びｃ－２４７の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－１－メチルインダゾール－７－アミン化合物（化合物ｉ－１）より表題化合物を合成した。

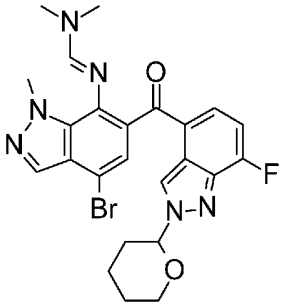
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[1024] 化合物ｉ－４

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１－メチルインダゾール－７－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化755]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１－メチルインダゾール－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｉ－３）より表題化合物を合成した。

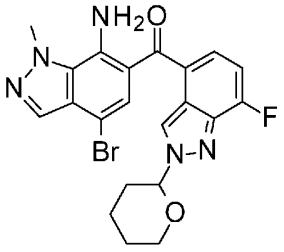
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２７．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[1025] 化合物ｉ－５

（７－アミノ－４－ブロモ－１－メチルインダゾール－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化756]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１－メチルインダゾール－７－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタン

イミドアミド（化合物ｉ－４）より表題化合物を合成した。

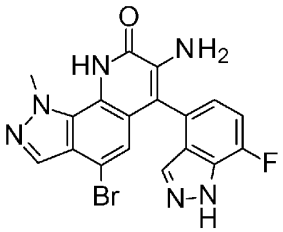
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９２分　（分析条件Ａ）

[1026] 化合物Ｉ１

７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１－メチル－９Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｈ］キノリン－８－オン

[化757]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（７－アミノ－４－ブロモ－１－メチルインダゾール－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｉ－５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－３０の製造例で用いたＤＣＭ及びピリジンの代わりにＤＭＡを用いた。また化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨは用いなかった。

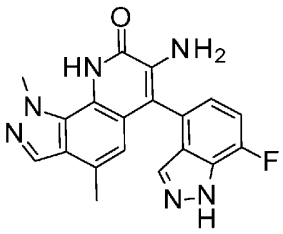
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６４分　（分析条件Ａ）

[1027] 化合物Ｉ２

７－アミノ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１，４－ジメチル－９Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｈ］キノリン－８－オン

[化758]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１－メチル－９Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｉ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

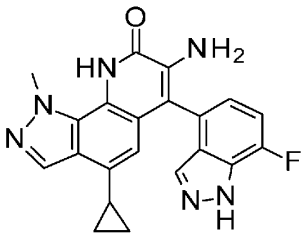
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[1028] 化合物Ｉ３

７－アミノ－４－シクロプロピル－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１－メチル－９Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｈ］キノリン－８－オン

[化759]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１－メチル－９Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｉ１）より表題化合物を合成した。

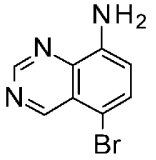
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[1029] 化合物ｊ－１

５－ブロモキナゾリン－８－アミン

[化760]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、キナゾリン－８－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

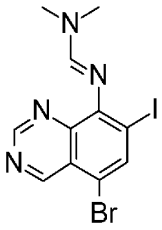
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２２４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[1030] 化合物ｊ－３

（Ｅ）－Ｎ’－（５－ブロモ－７－ヨードキナゾリン－８－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化761]



化合物ｂ－７６及びｂ－７７の製造例と同様の条件で、５－ブロモキナゾリン－８－アミン（化合物ｊ－１）より表題化合物を合成した。

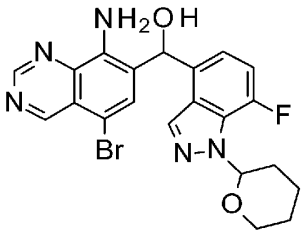
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[1031] 化合物ｊ－４

（８－アミノ－５－ブロモキナゾリン－７－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール

[化762]



化合物ｃ－２２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（５－ブロモ－７－ヨードキナゾリン－８－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｊ－３）より表題化合物を合成した。ただし、反応混合物を－７８℃に冷却して反応を行った。

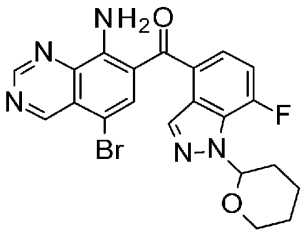
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８２分　（分析条件Ａ）

[1032] 化合物ｊ－５

（８－アミノ－５－ブロモキナゾリン－７－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化763]



化合物ｃ－２２８の製造例と同様の条件で、（８－アミノ－５－ブロモキナゾリン－７－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール（化合物ｊ－４）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

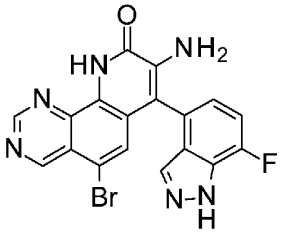
ＨＰＬＣ保持時間：　１．００分　（分析条件Ａ）

[1033] 化合物Ｊ１

８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－

イル）－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン

[化764]



化合物ｃ－９、ｃ－１０、ｃ－１３及びＢ４８の製造例と同様の条件で、（８－アミノ－５－ブロモキナゾリン－７－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｊ－５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応を行った。

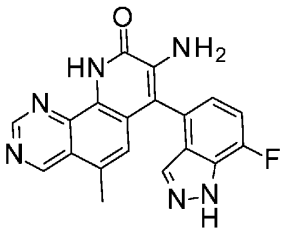
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[1034] 化合物Ｊ２

８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン

[化765]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン（化合物Ｊ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

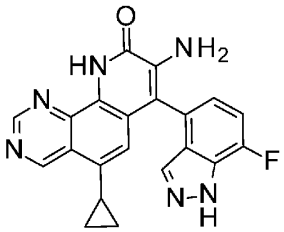
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[1035] 化合物Ｊ３

８－アミノ－５－シクロプロピル－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン

[化766]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、８－アミノ－５－ブロモ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン（化合物Ｊ１）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８７．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[1036] 化合物ｋ－１

４－ブロモ－６－ヨード－１，３－ベンゾチアゾール－７－アミン

[化767]



化合物ｂ－５９の製造例と同様の条件で、４－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－７－アミンより表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

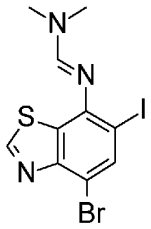
ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[1037] 化合物ｋ－２

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１，３－ベンゾチアゾール－７

－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化768]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－６－ヨード－１，３－ベンゾチアゾール－７－アミン（化合物ｋ－１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２５の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＴＨＦを用いた。また原料に対して０．２等量の酢酸を添加して反応を行った。

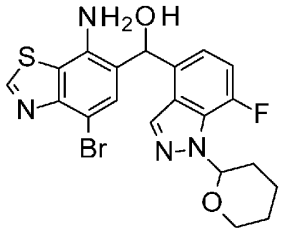
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０７分　（分析条件Ｄ）

[1038] 化合物ｋ－３

（７－アミノ－４－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール

[化769]



化合物ｃ－２２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１，３－ベンゾチアゾール－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｋ－２）より表題化合物を合成した。ただし、反応混合物を－７８℃に冷却して反応を行った。

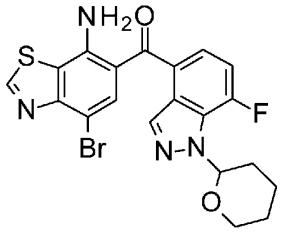
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[1039] 化合物ｋ－４

（７－アミノ－４－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化770]



化合物ｃ－２２８の製造例と同様の条件で、（７－アミノ－４－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール（化合物ｋ－３）より表題化合物を合成した。

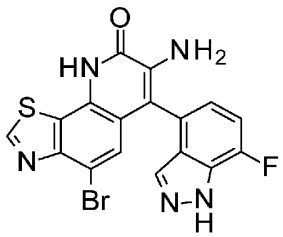
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９０分　（分析条件Ａ）

[1040] 化合物Ｋ１

７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化771]



化合物ｃ－９、ｃ－１０、ｃ－１３及びＢ４９の製造例と同様の条件で、（７－アミノ－４－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｋ－４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製

造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応を行った。また、ｃ－１３の製造例で、反応混合液を４０℃に加熱して反応を行った。

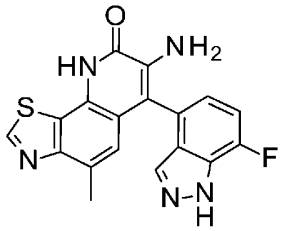
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２８［Ｍ－Ｈ］$^-$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５７分　（分析条件Ａ）

[1041] 化合物Ｋ２

７－アミノ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－４－メチル－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化772]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｋ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

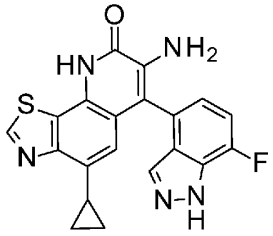
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[1042] 化合物Ｋ３

７－アミノ－４－シクロプロピル－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化773]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｋ１）より表題化合物を合成した。

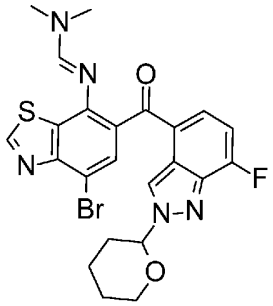
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９２．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６０分　（分析条件Ａ）

[1043] 化合物ｋ－８

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１，３－ベンゾチアゾール－７－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化774]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１，３－ベンゾチアゾール－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｋ－２）より表題化合物を合成した。

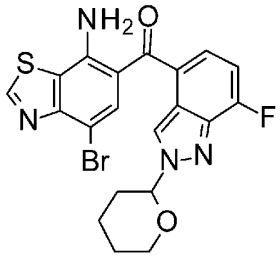
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[1044] 化合物ｋ－９

（７－アミノ－４－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化775]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１，３－ベンゾチアゾール－７－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｋ－８）より表題化合物を合成した。

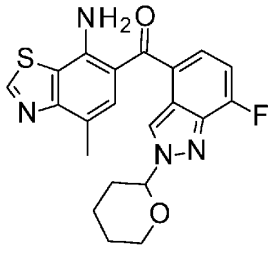
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８４分　（分析条件Ａ）

[1045] 化合物ｋ－１０

（７－アミノ－４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化776]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、（７－アミノ－４－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｋ－９）より表題化合

物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

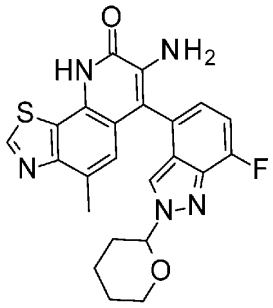
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８２分　（分析条件Ａ）

[1046] 化合物ｋ－１３

７－アミノ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－４－メチル－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化777]



化合物ｃ－９、ｃ－１０及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（７－アミノ－４－メチル－１，３－ベンゾチアゾール－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｋ－１０）より表題化合物を合成した。

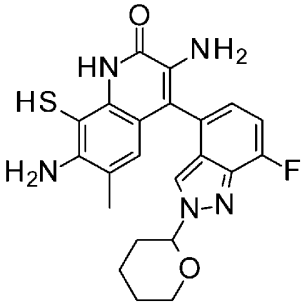
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５０．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[1047] 化合物ｋ－１４

３，７－ジアミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－８－スルファニル－１Ｈ－キノリン－２－オン

[化778]



反応容器中の７－アミノ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－４－メチル－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン（化合物ｋ－１３、２０ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（２００μＬ）にヒドラジン一水和物（２２．０３μＬ、０．４４５ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で１時間、１００℃で３０分間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、ジチオトレイトール（２０．５９ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）の水溶液（２００μＬ）を加えた。混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１７ｍｇ、収率８７％）を得た。

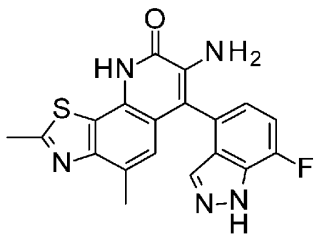
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[1048] 化合物Ｋ４

<u>７－アミノ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２，４－ジメチル－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン</u>

[化779]



反応容器中の３，７－ジアミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－

２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－８－スルファニル－１Ｈ－キノリン－２－オン（化合物ｋ－１４、４ｍｇ、９．１μｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（８０μＬ）にジチオトレイトール（１．４ｍｇ、９．１μｍｏｌ）及びアセチルクロリド（０．７８μＬ、１０．９２μｍｏｌ）を加え、室温で５分撹拌した。反応混合物を他のロットと合わせた後に、１２Ｍ　塩酸（６．８３μＬ、８２μｍｏｌ）を加え、室温で３時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（５．６ｍｇ）を無色固体として得た。

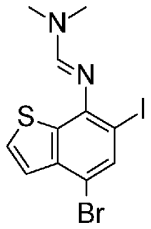
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５７分　（分析条件Ａ）

[1049] 化合物Ｉ－２

（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１－ベンゾチオフェン－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化780]



化合物ｃ－２４６及びｃ－２４７の製造例と同様の条件で、４－ブロモベンゾ［ｂ］チオフェン－７－アミンより表題化合物を合成した。

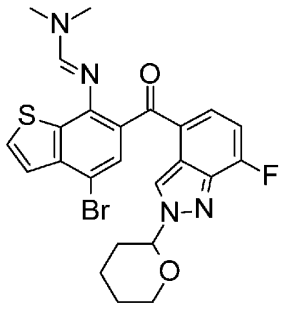
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６１分　（分析条件Ａ）

[1050] 化合物Ｉ－３

（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１－ベンゾチオフェン－７－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化781]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（４－ブロモ－６－ヨード－１－ベンゾチオフェン－７－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物Ｉ－２）より表題化合物を合成した。

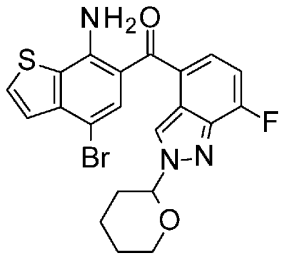
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８３分　（分析条件Ａ）

[1051] 化合物Ｉ－４

（７－アミノ－４－ブロモ－１－ベンゾチオフェン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化782]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１－ベンゾチオフェン－７－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物Ｉ－３）より表題化合物を合成した。

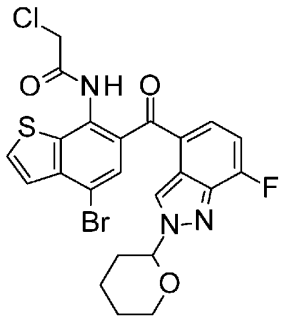
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０１分　（分析条件Ａ）

[1052] 化合物Ｉ－５

Ｎ－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１－ベンゾチオフェン－７－イル］－２－クロロアセトアミド

[化783]



反応容器中の（７－アミノ－４－ブロモ－１－ベンゾチオフェン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物Ｉ－４、５４ｍｇ、０．１１４ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（５４０μＬ）にクロロアセチルクロリド（１８．２４μＬ、０．２２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で３０分撹拌し、Ｎ－［４－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１－ベンゾチオフェン－７－イル］－２－クロロアセトアミド（化合物Ｉ－５）のＤＭＡ溶液を得た。

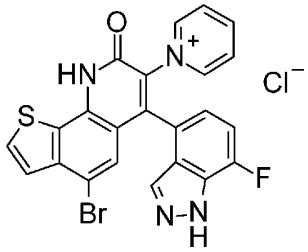
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９１分　（分析条件Ａ）

[1053] 化合物Ｉ－７

４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－ピリジン－１－イウム－１－イル－９Ｈ－チエノ［３，２－ｈ］キノリン－８－オン；クロリド

[化784]



反応容器中の化合物Ｉ－５のＤＭＡ溶液にピリジン（１６２μＬ、２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で４時間撹拌し、４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－ピリジン－１－イウム－１－イル－９Ｈ－チエノ［３，２－ｈ］キノリン－８－オン；クロリド（化合物Ｉ－７）のＤＭＡ／ピリジン溶液を得た。

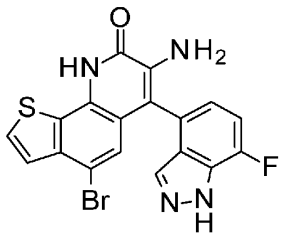
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９１［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[1054] 化合物Ｌ１

<u>７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－チエノ［３，２－ｈ］キノリン－８－オン</u>

[化785]



反応容器中の化合物Ｉ－７のＤＭＡ／ピリジン溶液にヒドラジン一水和物（５６．４μＬ、１．１３８ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で２時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、逆相カラムクロマトグラフィー（０．０５％ＴＦＡ水溶液／０．０５％ＴＦＡアセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（化合物Ｌ１、４４ｍｇ、収率９０％）を淡褐色固体として得た。

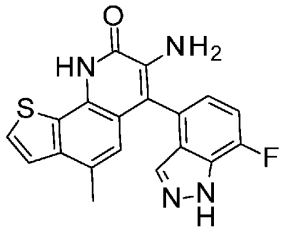
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７１分　（分析条件Ａ）

[1055] 化合物Ｌ２

７－アミノ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－４－メチル－９Ｈ－チエノ［３，２－ｈ］キノリン－８－オン

[化786]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－チエノ［３，２－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｌ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミドＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

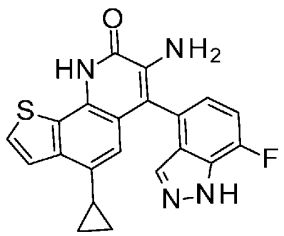
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６５分　（分析条件Ａ）

[1056] 化合物Ｌ３

７－アミノ－４－シクロプロピル－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－チエノ［３，２－ｈ］キノリン－８－オン

[化787]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－チエノ［３，２－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｌ１）より表題化合物を合成した。

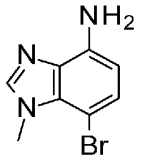
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６９分　（分析条件Ａ）

[1057] 化合物ｍ－１

７－ブロモ－１－メチルベンゾイミダゾール－４－アミン

[化788]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、１－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－４－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

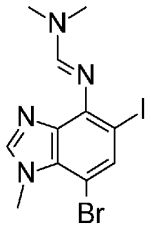
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７３分　（分析条件Ｈ）

[1058] 化合物ｍ－３

（Ｅ）－Ｎ’－（７－ブロモ－５－ヨード－１－メチルベンゾイミダゾール－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化789]



化合物ｂ－７６、ｂ－７７の製造例と同様の条件で、７－ブロモ－１－メチルベンゾイミダゾール－４－アミン（化合物ｍ－１）より表題化合物を合成した。

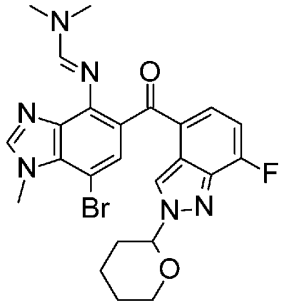
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９９分　（分析条件Ｈ）

[1059] 化合物ｍ－４

（Ｅ）－Ｎ’－［７－ブロモ－５－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１－メチルベンゾイミダゾール－４－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化790]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（７－ブロモ－５－ヨード－１－メチルベンゾイミダゾール－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｍ－３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

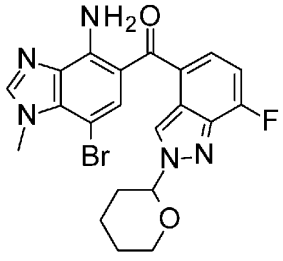
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[1060] 化合物ｍ－５

（４－アミノ－７－ブロモ－１－メチルベンゾイミダゾール－５－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化791]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［７－ブロモ－５－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カル

ボニル］－１－メチルベンゾイミダゾール－４－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｍ－４）より表題化合物を合成した。

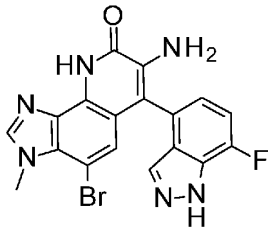
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８１分　（分析条件Ａ）

[1061] 化合物Ｍ１

７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－メチル－９Ｈ－イミダゾ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化792]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（４－アミノ－７－ブロモ－１－メチルベンゾイミダゾール－５－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｍ－５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－３０の製造例で用いたＤＣＭ及びピリジンの代わりにＤＭＡを用いた。

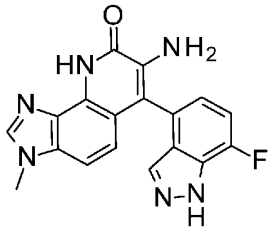
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５７分　（分析条件Ａ）

[1062] 化合物Ｍ３

７－アミノ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－メチル－９Ｈ－イミダゾ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化793]



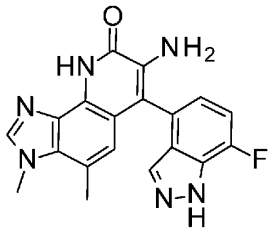
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ａ）

[1063] 化合物Ｍ２

７－アミノ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３，４－ジメチル－９Ｈ－イミダゾ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化794]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－メチル－９Ｈ－イミダゾ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｍ１）より化合物Ｍ２及び化合物Ｍ３を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いた０．５Ｍシクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりに２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

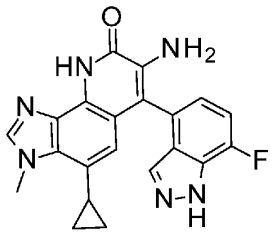
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[1064] 化合物Ｍ４

７－アミノ－４－シクロプロピル－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－メチル－９Ｈ－イミダゾ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン

[化795]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－メチル－９Ｈ－イミダゾ［４，５－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｍ１）より表題化合物を合成した。

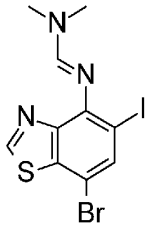
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８９．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５０分　（分析条件Ａ）

[1065] 化合物ｎ－２

（Ｅ）－Ｎ’－（７－ブロモ－５－ヨード－１，３－ベンゾチアゾール－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化796]



化合物ｂ－７６及びｂ－７７の製造例と同様の条件で、７－ブロモベンゾ［ｄ］チアゾール－４－アミンより表題化合物を合成した。ただし、室温で反応を行った。

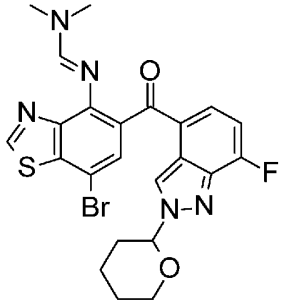
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[1066] 化合物ｎ－３

（Ｅ）－Ｎ’－［７－ブロモ－５－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１，３－ベンゾチアゾール－４－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化797]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（７－ブロモ－５－ヨード－１，３－ベンゾチアゾール－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｎ－２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

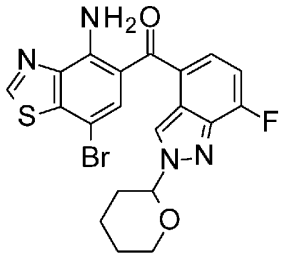
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０６分　（分析条件Ｈ）

[1067] 化合物ｎ－４

（４－アミノ－７－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化798]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［７－ブロモ－５－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－１，３－ベンゾチアゾール－４－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｎ－３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２７の製造例で用いた５Ｍ　水酸化ナトリウム水溶液の代わりに２Ｍ

水酸化リチウム水溶液を用いた。

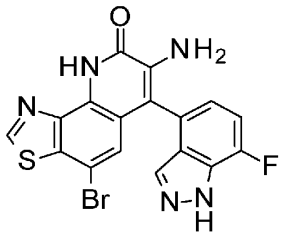
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９８分　（分析条件Ａ）

[1068] 化合物Ｎ１

７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｈ］キノリン－８－オン

[化799]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（４－アミノ－７－ブロモ－１，３－ベンゾチアゾール－５－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｎ－４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２８の製造例で用いたＤＣＭ及びピリジンの代わりにＤＭＡを用いた。

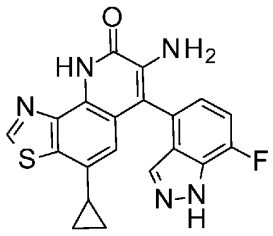
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[1069] 化合物Ｎ２

７－アミノ－４－シクロプロピル－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｈ］キノリン－８－オン

[化800]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、７－アミノ－４－ブロモ－６－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９Ｈ－［１，３］チアゾロ［５，４－ｈ］キノリン－８－オン（化合物Ｎ１）より表題化合物を合成した。

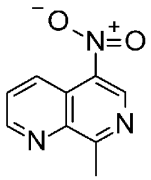
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６６分　（分析条件Ａ）

[1070] 化合物ｏ－１

８－メチル－５－ニトロ－１，７－ナフチリジン

[化801]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、８－クロロ－５－ニトロ－１，７－ナフチリジンより表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３及び０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４及び２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

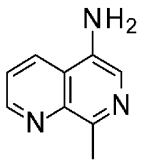
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　１９０．７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[1071] 化合物ｏ－２

８－メチル－１，７－ナフチリジン－５－アミン

[化802]



反応容器中の８－メチル－５－ニトロ－１，７－ナフチリジン（化合物ｏ－１、２３０ｍｇ、１．２１６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＨ溶液（６．９ｍＬ）に

鉄粉（３４０ｍｇ、６．０８ｍｍｏｌ）及び１２Ｍ　塩酸（２．３ｍＬ）を加え、８０℃で３０分撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、濾過した後に、不溶物をＥｔＯＨで洗浄した。濾液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた。混合物を逆相カラムクロマトグラフィー（１０ｍＭ　炭酸水素アンモニウム水溶液／アセトニトリル）で精製し、表題化合物（７９．５ｍｇ、収率４１％）を得た。

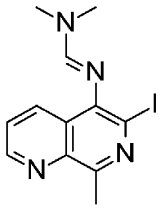
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　１６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ｈ）

[1072] 化合物ｏ－４

（Ｅ）－Ｎ’－（６－ヨード－８－メチル－１，７－ナフチリジン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化803]



化合物ｃ－２４６及びｃ－２４７の製造例と同様の条件で、８－メチル－１，７－ナフチリジン－５－アミン（化合物ｏ－２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２４の製造例で用いたＤＭＳＯの代わりにアセトニトリル／ＤＭＳＯ（２／１）の混合液を用いた。また、反応溶液を６０℃に加熱して反応を行った。

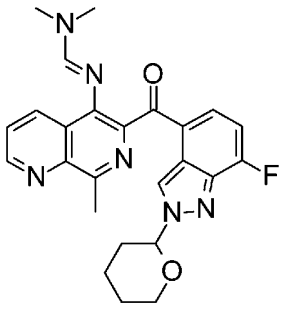
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ｈ）

[1073] 化合物ｏ－５

（Ｅ）－Ｎ’－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチル－１，７－ナフチリジン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化804]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（６－ヨード－８－メチル－１，７－ナフチリジン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｏ－４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

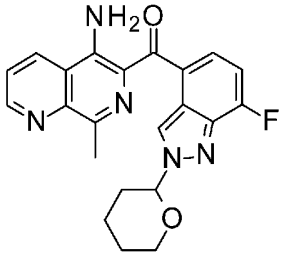
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６１．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８７分　（分析条件Ｈ）

[1074] 化合物ｏ－６

<u>（５－アミノ－８－メチル－１，７－ナフチリジン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン</u>

[化805]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチル－１，７－ナフチリジン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｏ－５）より表題化合物を合成した。

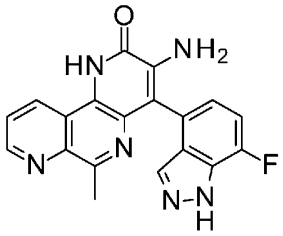
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９４分　（分析条件Ｈ）

[1075] 化合物Ｏ１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ピリド［２，３－ｈ］［１，５］ナフチリジン－２－オン

[化806]



化合物ｃ－９、ｃ－１０、ｃ－１３及びＢ４９の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－メチル－１，７－ナフチリジン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｏ－６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応を行った。また、化合物Ｂ４９の製造例で用いたＴＦＥの代わりにヘキサフルオロ－２－プロパノールを用い、またアニソールを原料に対して５等量用いた。

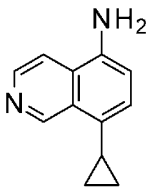
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[1076] 化合物ｐ－１

８－シクロプロピルイソキノリン－５－アミン

[化807]



化合物ｂ－１０の製造例と同様の条件で、８－ブロモイソキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０の製造例で用いたＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４の代わりに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）を用いた。

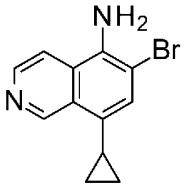
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　１８５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．２９分　（分析条件Ｊ）

[1077] 化合物ｐ－２

６－ブロモ－８－シクロプロピルイソキノリン－５－アミン

[化808]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、８－シクロプロピルイソキノリン－５－アミン（化合物ｐ－１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＮＭＰを用いた。

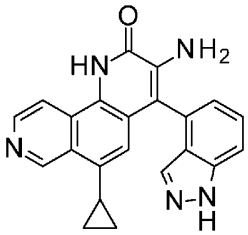
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２６３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[1078] 化合物Ｐ１

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン

[化809]



化合物ｃ－２３４、ｃ－２３５及びＢ４９の製造例と同様の条件で、６－ブロモ－８－シクロプロピルイソキノリン－５－アミン（化合物ｐ－２）より表題化合物を合成した。

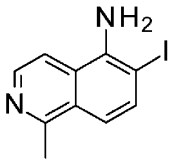
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８４分　（分析条件Ｈ）

[1079] 化合物ｐ－５

６－ヨード－１－メチルイソキノリン－５－アミン

[化810]



化合物ｃ－１の製造例と同様の条件で、１－メチルイソキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２の製造例で用いたアセトニトリルの代わりにＤＭＳＯを用いた。

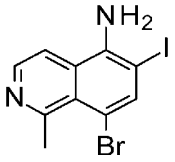
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８８分　（分析条件Ｈ）

[1080] 化合物ｐ－６

８－ブロモ－６－ヨード－１－メチルイソキノリン－５－アミン

[化811]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、６－ヨード－１－メチルイソキノリン－５－アミン（化合物ｐ－５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＤＭＳＯを用いた。

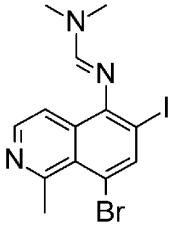
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ｈ）

[1081] 化合物ｐ－７

（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨード－１－メチルイソキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化812]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－６－ヨード－１－メチルイソキノリン－５－アミン（化合物ｐ－６）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２５の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

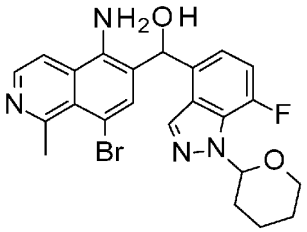
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１０分　（分析条件Ｈ）

[1082] 化合物ｐ－８

（５－アミノ－８－ブロモ－１－メチルイソキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール

[化813]



化合物ｃ－２２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨード－１－メチルイソキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｐ－７）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

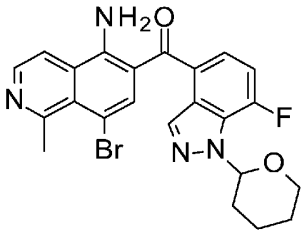
ＨＰＬＣ保持時間：　０．５２分　（分析条件Ａ）

[1083] 化合物ｐ－９

（５－アミノ－８－ブロモ－１－メチルイソキノリン－６－イル）－［７－

フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化814]



反応容器中の（５－アミノ－８－ブロモ－１－メチルイソキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール（化合物ｐ－８、３４ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液（７０１μＬ）に塩化銅（ＩＩ）（０．９４２ｍｇ、７．０１μｍｏｌ）及び炭酸カリウム（１９．３６ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、空気を反応液中に吹き込みながら、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を逆相カラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物（１９ｍｇ、収率５６％）を得た。

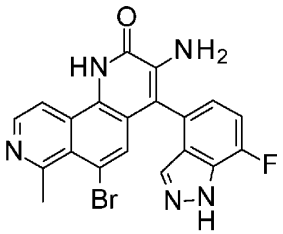
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８５分　（分析条件Ａ）

[1084] 化合物Ｐ２

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－７－メチル－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン

[化815]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモ－１－メチルイソキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノ

ン（化合物ｐ－９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

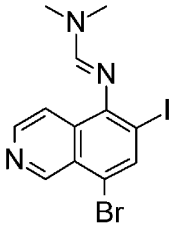
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３８［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４６分　（分析条件Ａ）

[1085] 化合物ｐ－１１

（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨードイソキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化816]



化合物ｂ－７６及びｂ－７７の製造例と同様の条件で、８－ブロモイソキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。

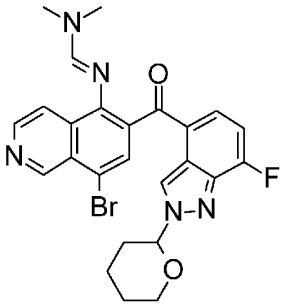
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０４［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[1086] 化合物ｐ－１２

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］イソキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化817]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－

６－ヨードイソキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｐ－１１）より表題化合物を合成した。

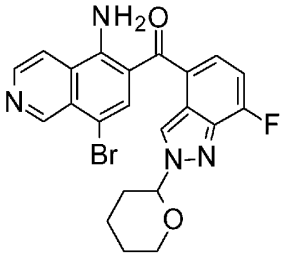
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７０分　（分析条件Ａ）

[1087] 化合物ｐ－１３

（５－アミノ－８－ブロモイソキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化818]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］イソキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｐ－１２）より表題化合物を合成した。

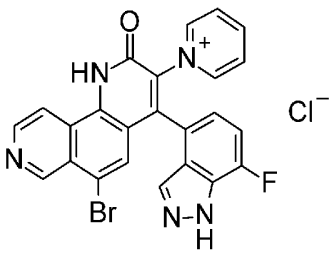
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．８０分　（分析条件Ａ）

[1088] 化合物ｐ－１５

６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン；クロリド

[化819]



反応容器中の（５－アミノ－８－ブロモイソキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｐ－１３、１００ｍｇ、０．２１３ｍｍｏｌ）のＮＭＰ溶液（１ｍＬ）に、２－クロロ酢酸（１０１ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）、１．７Ｍプロピルホスホン酸無水物　酢酸エチル溶液（９０１μＬ、１．５３ｍｍｏｌ）及びピリジン（３４５μＬ、４．２６ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で１５時間撹拌し、表題化合物のピリジン溶液を得た。

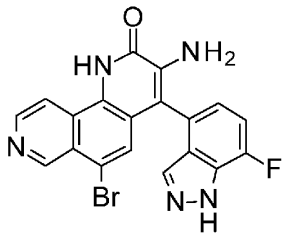
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８６［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．６０分　（分析条件Ｇ）

[1089] 化合物Ｐ３

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン

[化820]



反応容器中の６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン；クロリド（化合物ｐ－１５）のピリジン溶液にヒドラジン一水和物（０．３１７ｍＬ、６．３９ｍｍｏｌ）を加え、６０℃で３時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却後に、減圧濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ギ酸水溶液／０．１％ギ酸アセトニトリル溶液）で精製し、表題化合物（１０．２ｍｇ、収率１１％）を褐色固体として得た。

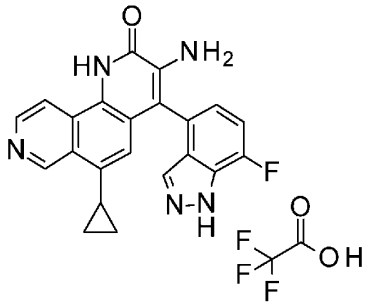
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．８３分　（分析条件Ｇ）

[1090] 化合物Ｐ４

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン；２，２，２－トリフルオロ酢酸塩

[化821]



化合物ｂ－３１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｐ３）より表題化合物を合成した。

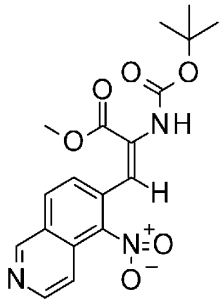
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．８０分　（分析条件Ｇ）

[1091] 化合物ｐ－１７

メチル　（Ｅ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（５－ニトロイソキノリン－６－イル）プロパ－２－エノアート

[化822]



化合物ｂ－１の製造例と同様の条件で、５－ニトロイソキノリン－６－カ

ルバルデヒドより表題化合物を合成した。

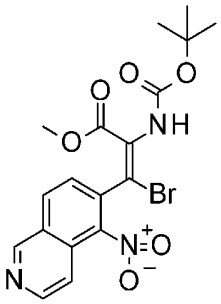
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７８分　（分析条件Ａ）

[1092] 化合物ｐ－１８

メチル　（Ｚ）－３－ブロモ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（５－ニトロイソキノリン－６－イル）プロパ－２－エノアート

[化823]



化合物ｂ－３の製造例と同様の条件で、メチル　（Ｅ）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（５－ニトロイソキノリン－６－イル）プロパ－２－エノアート（化合物ｐ－１７）より表題化合物を合成した。

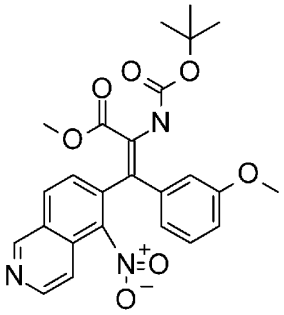
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[1093] 化合物ｐ－１９

メチル　（Ｅ）－３－（３－メトキシフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（５－ニトロイソキノリン－６－イル）プロパ－２－エノアート

[化824]



化合物ｂ－４の製造例と同様の条件で、メチル　（Ｚ）－３－ブロモ－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（５－ニトロイソキノリン－６－イル）プロパ－２－エノアート（化合物ｐ－１８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－４の製造例で用いた［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）の代わりにＡｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３を用いた。また、室温で反応を行った。

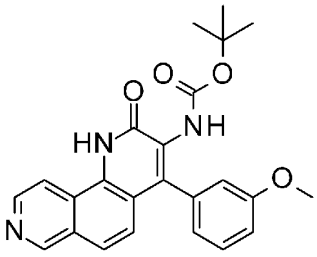
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７８分　（分析条件Ａ）

[1094] 化合物ｐ－２０

ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－３－イル］カルバマート

[化825]



化合物ｂ－５の製造例と同様の条件で、メチル　（Ｅ）－３－（３－メトキシフェニル）－２－［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニルアミノ］－３－（５－ニトロイソキノリン－６－イル）プロパ－２－エノ

アート（化合物ｐ－１９）より表題化合物を合成した。

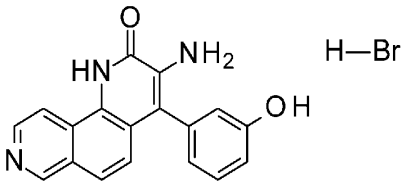
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５９分　（分析条件Ａ）

[1095] 化合物Ｐ５

３－アミノ－４－（３－ヒドロキシフェニル）－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン；臭化水素酸塩

[化826]



化合物Ｃ１８４の製造例と同様の条件で、ｔｅｒｔ－ブチル　Ｎ－［４－（３－メトキシフェニル）－２－オキソ－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－３－イル］カルバマート（化合物ｐ－２０）より表題化合物を合成した。

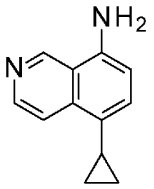
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３０４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３６分　（分析条件Ａ）

[1096] 化合物ｑ－２

５－シクロプロピルイソキノリン－８－アミン

[化827]



化合物ｂ－１０の製造例と同様の条件で、５－ブロモイソキノリン－８－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１０の製造例で用いたＤＰＰＦ　Ｐｄ　Ｇ４の代わりに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）を用いた。

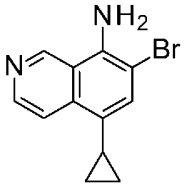
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　１８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３９分　（分析条件Ａ）

[1097] 化合物ｑ－３

７－ブロモ－５－シクロプロピルイソキノリン－８－アミン

[化828]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、５－シクロプロピルイソキノリン－８－アミン（化合物ｑ－２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＮＭＰを用いた。

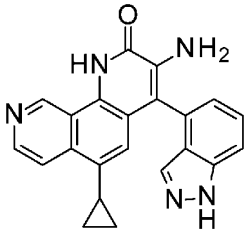
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１５分　（分析条件Ａ）

[1098] 化合物Ｑ１

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，９－フェナントロリン－２－オン

[化829]



化合物ｃ－２３４、ｃ－２３５及びＢ４９の製造例と同様の条件で、７－ブロモ－５－シクロプロピルイソキノリン－８－アミン（化合物ｑ－３）より表題化合物を合成した。

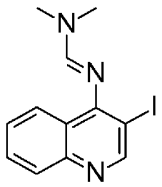
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[1099] 化合物ｒ－３

（Ｅ）－Ｎ’－（３－ヨードキノリン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化830]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、３－ヨードキノリン－４－アミンより表題化合物を合成した。

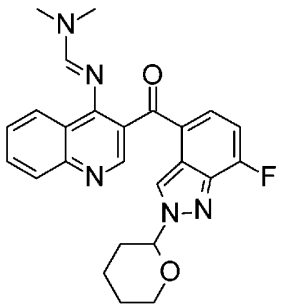
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４１分　（分析条件Ｑ）

[1100] 化合物ｒ－４

（Ｅ）－Ｎ’－［３－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－４－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化831]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（３－ヨードキノリン－４－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｒ－３）より表題化合物を合成した。

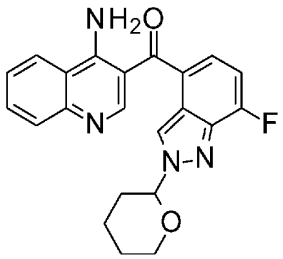
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ｑ）

[1101] 化合物ｒ－５

（４－アミノキノリン－３－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化832]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［３－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］キノリン－４－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｒ－４）より表題化合物を合成した。

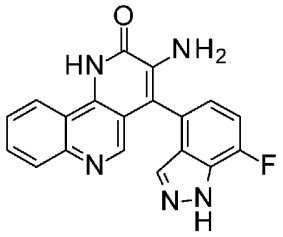
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４２分　（分析条件Ｑ）

[1102] 化合物Ｒ１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］［１，６］ナフチリジン－２－オン

[化833]



化合物ｂ－２８、ｂ－２９、ｂ－３０及びｂ－９の製造例と同様の条件で、（４－アミノキノリン－３－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｒ－５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２８の製造例で用いたピリジンの代わりにＤＩＰＥＡを用い、化合物ｂ－９の製造例で用いたＥｔＯＨの代わりにＤＭＳＯを用いた。

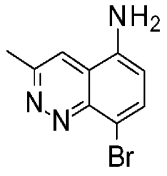
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３６分　（分析条件Ａ）

[1103] 化合物ｓ－１

８－ブロモ－３－メチルシンノリン－５－アミン

[化834]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、３－メチルシンノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにアセトニトリル／ＤＭＳＯ（５／３）を用いた。

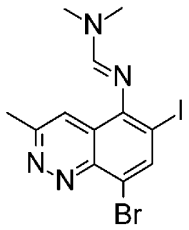
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[1104] 化合物ｓ－３

（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨード－３－メチルシンノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化835]



化合物ｂ－７６及びｂ－７７の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－３－メチルシンノリン－５－アミン（化合物ｓ－１）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

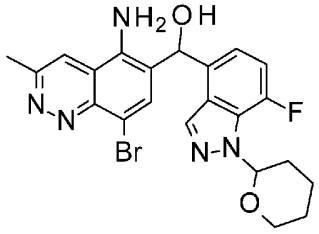
ＨＰＬＣ保持時間：　０．４５分　（分析条件Ａ）

[1105] 化合物ｓ－４

（５－アミノ－８－ブロモ－３－メチルシンノリン－６－イル）－［７－フ

ルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール

[化836]



化合物ｃ－２２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨード－３－メチルシンノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｓ－３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－２２７の製造例で用いたアセトニトリルの代わりにＭｅＯＨを用いた。

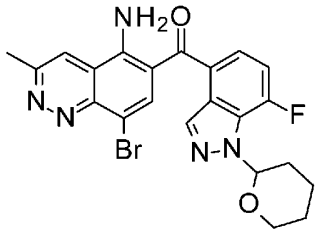
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．７２分　（分析条件Ｇ）

[1106] 化合物ｓ－５

（５－アミノ－８－ブロモ－３－メチルシンノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化837]



化合物ｃ－２２８の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモ－３－メチルシンノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノール（化合物ｓ－４）より表題化合物を合成した。

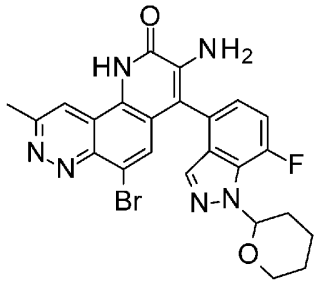
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．０５分　（分析条件Ｇ）

[1107] 化合物ｓ－８

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－メチル－１Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］シンノリン－２－オン

[化838]



化合物ｃ－９、ｃ－１０及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモ－３－メチルシンノリン－６－イル）－［７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｓ－５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリン及びＤＭＡの代わりにＤＩＰＥＡ及びＤＣＭを用いた。

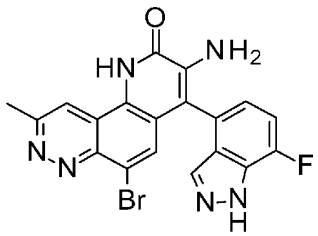
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．８３分　（分析条件Ｇ）

[1108] 化合物Ｓ１

３－アミノ－６－ブロモ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－メチル－１Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］シンノリン－２－オン

[化839]



化合物Ｂ４８の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［

７－フルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－９－メチル－１Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］シンノリン－２－オン（化合物ｓ－８）より表題化合物を合成した。

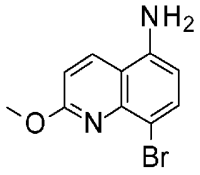
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．３６分　（分析条件Ｇ）

[1109] 化合物ｔ－１

８－ブロモ－２－メトキシキノリン－５－アミン

[化840]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、２－メトキシキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

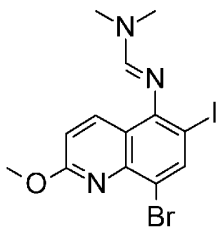
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２５３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７４分　（分析条件Ａ）

[1110] 化合物ｔ－３

（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨード－２－メトキシキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化841]



化合物ｃ－２４６及びｃ－２４７の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－２－メトキシキノリン－５－アミン（化合物ｔ－１）より表題化合物を合成した。

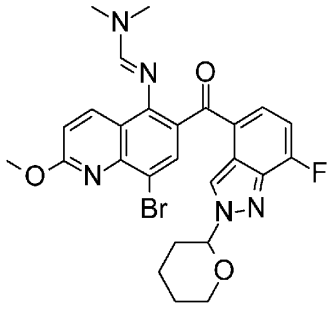
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[1111] 化合物ｔ－４

（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－２－メトキシキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化842]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨード－２－メトキシキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｔ－３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦの代わりにトルエンを用いた。

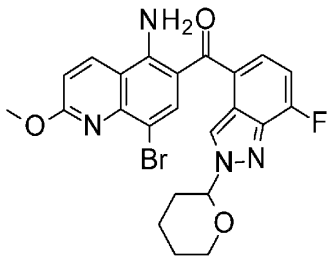
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．７５分　（分析条件Ａ）

[1112] 化合物ｔ－５

（５－アミノ－８－ブロモ－２－メトキシキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化843]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、（Ｅ）－Ｎ’－［８－ブロモ－６－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－２－メトキシキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｔ－４）より表題化合物を合成した。

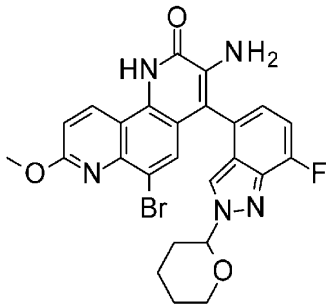
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０２分　（分析条件Ａ）

[1113] 化合物ｔ－８

３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化844]



化合物ｃ－９、ｃ－１０及びｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモ－２－メトキシキノリン－６－イル）－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｔ－５）より表題化合物を合成した。

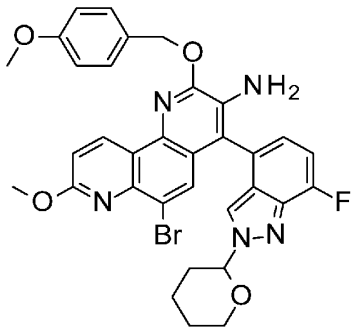
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５３８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．９１分　（分析条件Ａ）

[1114] 化合物ｔ－９

６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－３－アミン

[化845]



化合物ｃ－１４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｔ－８）より表題化合物を合成した。

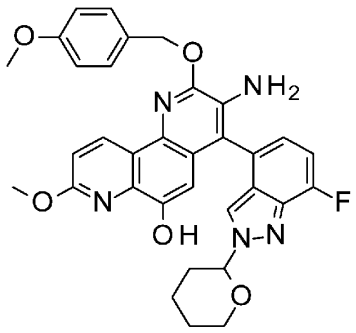
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　６５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２２分　（分析条件Ａ）

[1115] 化合物ｔ－１０

３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール

[化846]



化合物ｃ－１５の製造例と同様の条件で、６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン

－３－アミン（化合物ｔ－９）より表題化合物を合成した。

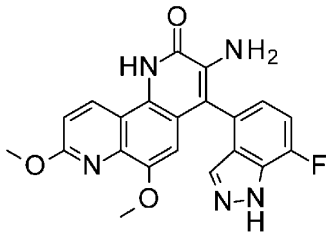
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５９６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．０９分　（分析条件Ａ）

[1116] 化合物Ｔ１

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６，８－ジメトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化847]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｔ－１０）より表題化合物を合成した。ただし、Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

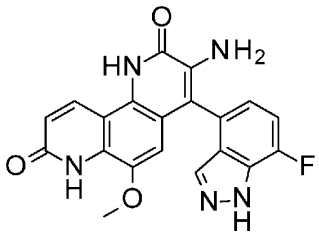
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５６分　（分析条件Ａ）

[1117] 化合物Ｔ４

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１，７－ジヒドロ－１，７－フェナントロリン－２，８－ジオン

[化848]



化合物Ｃ１８４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６，８－ジメトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｔ１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１８４の製造例の条件に加えて、ＥｔＯＨ（２０ｖ／ｗ）を用いた。

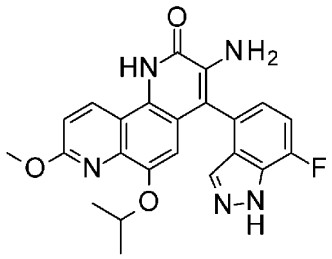
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９２．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４４分　（分析条件Ａ）

[1118] 化合物Ｔ２

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－メトキシ－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化849]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｔ－１０）より表題化合物を合成した。ただし、ｃ－１６及びＣ４の製造例で用いたＭｅＯＨ及びトリエチルシランの代わりに、それぞれ２－プロパノール及びアニソールを用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４３４．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

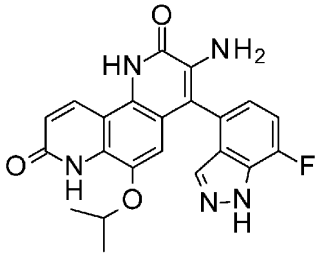
ＨＰＬＣ保持時間：　０．６８分　（分析条件Ａ）

[1119] 化合物Ｔ５

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１，７－ジヒドロ－１，７－フェナントロリン

－２，８－ジオン

[化850]



化合物Ｃ１８４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－メトキシ－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｔ２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１８４の製造例の条件に加えて、ＥｔＯＨ（２０ｖ／ｗ）を用いた。

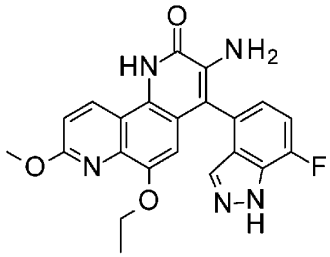
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２０．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５１分　（分析条件Ａ）

[1120] 化合物Ｔ３

３－アミノ－６－エトキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化851]



化合物ｃ－１６及びＣ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－８－メトキシ－２－［（４－メトキシフェニル）メトキシ］－１，７－フェナントロリン－６－オール（化合物ｔ－１０）より表題化合物を合成した。ただし、ｃ－１６及びＣ４の製造例で用いたＭｅＯＨ及びトリエチルシランの代

わりに、それぞれＥｔＯＨ及びアニソールを用いた。

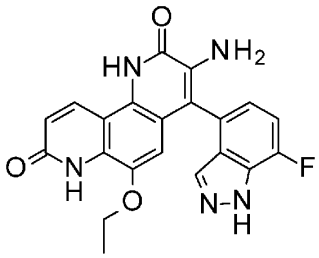
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２０．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[1121] 化合物Ｔ６

３－アミノ－６－エトキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１，７－ジヒドロ－１，７－フェナントロリン－２，８－ジオン

[化852]



化合物Ｃ１８４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－エトキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｔ３）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ１８４の製造例の条件に加えて、ＥｔＯＨ（２０ｖ／ｗ）を用いた。

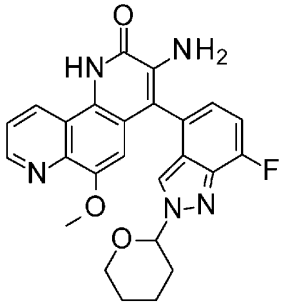
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０６．５［Ｍ＋Ｈ］＋

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[1122] 化合物ｃ－２６３

３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化853]



反応容器中の３－アミノ－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－１３、２７．９７ｇ、５５ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（３６７ｍＬ）を０℃に冷却し、ナトリウムメトキシド（１４．８６ｇ、２７５ｍｍｏｌ）及びｔＢｕＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３（４．７ｇ、５．５ｍｍｏｌ）を加えた後に、反応混合物を５．５時間撹拌した。反応混合物に１８％塩化アンモニウム水溶液（８２ｍＬ）を１２分かけて加え、５分撹拌した。さらに反応混合物にＮ－アセチルシステイン（４．４９ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）及び水（５６０ｍＬ）を加えた後に、室温で２０分撹拌した。生じた固体を濾取し、水（２８０ｍＬ）及びシクロペンチルメチルエーテル／水（１／１０）の混合溶液（２８０ｍＬ）で洗浄し、化合物ｃ－２６３の粗生成物（３６．８ｇ）を淡褐色固体として得た。

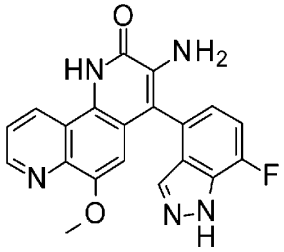
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．２５分　（分析条件Ｄ）

[1123] 化合物Ｃ４

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化854]



反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２６３）の粗生成物にＴＦＥ（４５５ｍＬ）及び水（５１ｍＬ）を加えた。反応混合物にトリイソプロピルシラン（９０ｍＬ、４４０ｍｍｏｌ）及びクロロトリメチルシラン（３４．９ｍＬ、２７５ｍｍｏｌ）を加え、室温で１８時間撹拌した。反応混合物にクロロトリメチルシラン（６．９７ｍＬ、５５ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で２７時間撹拌した。反応混合物に５％炭酸水素ナトリウム水溶液（５９５ｍＬ）を加え、生じた固体を濾取した。固体を水（５１ｍＬ）及びヘキサン（２５３ｍＬ）で洗浄した。得られた固体にＤＭＳＯ（１５２ｍＬ）を加えた後に、５％炭酸水素ナトリウム水溶液（２５．３ｍＬ）及び水（２７８ｍＬ）を加えた。生じた固体を濾取し、水（１２６ｍＬ）、ＥｔＯＨ／水（１／３）の混合溶液（１７７ｍＬ）及びＥｔＯＨ／ヘキサン（１／１）の混合溶液（２５３ｍＬ）で順次洗浄した。得られた固体を乾燥し、表題化合物（１４．２ｇ、収率６９％）を淡黄色固体として得た。

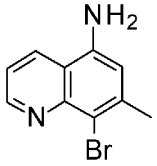
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７６．５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３８分　（分析条件Ａ）

[1124] 化合物ｃ－２８２

８－ブロモ－７－メチルキノリン－５－アミン

[化855]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、７－メチルキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

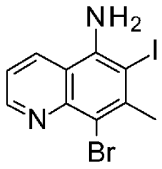
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．３５分　（分析条件Ｚ）

[1125] 化合物ｃ－２８３

８－ブロモ－６－ヨード－７－メチルキノリン－５－アミン

[化856]



化合物ｃ－１の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－７－メチルキノリン－５－アミン（化合物ｃ－２８２）より表題化合物を合成した。

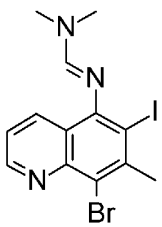
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．９４分　（分析条件Ｊ）

[1126] 化合物ｃ－２８４

Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨード－７－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化857]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－６－ヨード－７－メチルキノリン－５－アミン（化合物ｃ－２８３）より表題化合物を合成した。

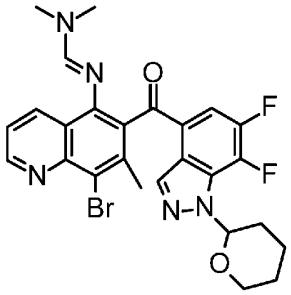
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．５２分　（分析条件Ｊ）

[1127] 化合物ｃ－２８５

Ｎ’－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－７－メチルキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化858]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、Ｎ’－（８－ブロモ－６－ヨード－７－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２８４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦおよび７－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｂ－２５）の代わりにトルエンおよび６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１０２）を用いた。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５５６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

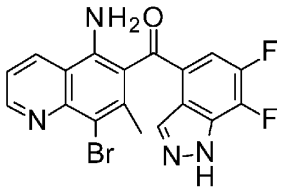
ＨＰＬＣ保持時間：　３．６８分　（分析条件Ｊ）

[1128] 化合物ｃ－２８６

（５－アミノ－８－ブロモ－７－メチルキノリン－６－イル）－（６，７－

ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メタノン

[化859]



反応容器中のＮ’－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－７－メチルキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２８５、４１７ｍｇ、０．７４９ｍｍｏｌ）のエタノール溶液（８ｍＬ）に室温で塩化亜鉛（１．５３ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）を加え、８０℃で３時間撹拌した後に、１００℃で１７時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、他のロットと合わせた後に減圧濃縮した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液及び水を加え、酢酸エチルで抽出した。水層を酢酸エチルでさらに二回抽出した。得られた有機層をそれぞれ飽和食塩水で洗浄した後に合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、減圧濃縮した。得られた残渣に酢酸エチル（１．６ｍＬ）を加え、固体を濾取した。得られた固体を酢酸エチル（０．８ｍＬ）で二回洗浄し、表題化合物（１２１ｍｇ）を黄色固体として得た。

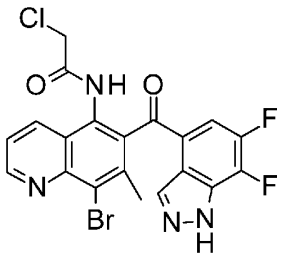
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．９８分　（分析条件Ｊ）

[1129] 化合物ｃ－２８７

Ｎ－［８－ブロモ－６－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－カルボニル）－７－メチルキノリン－５－イル］－２－クロロアセトアミド

[化860]



反応容器中の（５－アミノ－８－ブロモ－７－メチルキノリン－６－イル）－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）メタノン（化合物ｃ－２８６、２５１ｍｇ、０．６０１ｍｍｏｌ）のＤＭＡ溶液（４ｍＬ）を０℃に冷却し、クロロアセチルクロリド（７２μＬ、０．９ｍｍｏｌ）を加え、室温で５０分撹拌した。クロロアセチルクロリド（３６μＬ、０．４５ｍｍｏｌ）を加え、さらに室温で３０分撹拌し、表題化合物のＤＭＡ溶液を得た。

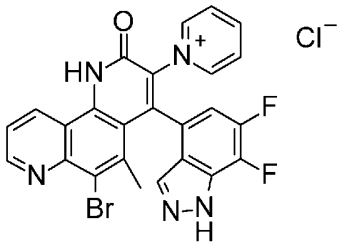
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４９３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．４３分　（分析条件Ｊ）

[1130] 化合物ｃ－２８８

６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド

[化861]



反応容器中のＮ－［８－ブロモ－６－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－カルボニル）－７－メチルキノリン－５－イル］－２－クロロアセトアミド（化合物ｃ－２８７）のＤＭＡ溶液にピリジン（２．５１ｍ

Ｌ）を加え、６０℃で４時間撹拌した後に、室温に冷却し、表題化合物のＤＭＡ／ピリジン懸濁液を得た。

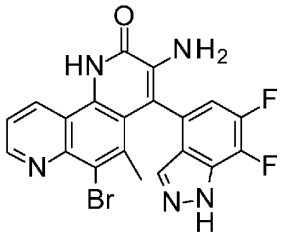
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５１８［Ｍ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．７０分　（分析条件Ｊ）

[1131] 化合物ｃ－２８９

３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化862]



反応容器中の６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－３－ピリジン－１－イウム－１－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン；クロリド（化合物ｃ－２８８）のＤＭＡ／ピリジン懸濁液にヒドラジン一水和物（７９％水溶液）（３７０μＬ、６．０ｍｍｏｌ）を加えた後に、６０℃で１時間撹拌した。反応混合物を室温に冷却し、水（６ｍＬ）を加え、さらに４０分撹拌した。さらに水（１２ｍＬ）を加え、固体を濾取し、水（６ｍＬ）で２回洗浄した。得られた固体を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＦＡ水溶液／０．１％ＦＡアセトニトリル溶液）で精製した。表題化合物を含むフラクションをまとめ、凍結乾燥し、表題化合物（１３７．８ｍｇ）を黄褐色固体として得た。

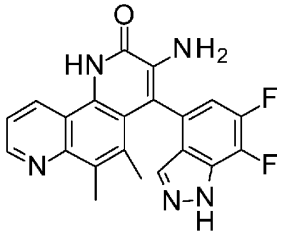
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．０９分　（分析条件Ｊ）

[1132] 化合物Ｃ２１６

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５，６－ジメチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化863]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２８９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３および０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４および２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

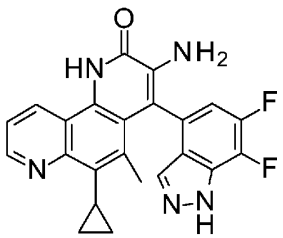
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５５分　（分析条件Ａ）

[1133] 化合物Ｃ２１７

<u>３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化864]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２８９）より表題化合物を合成した。

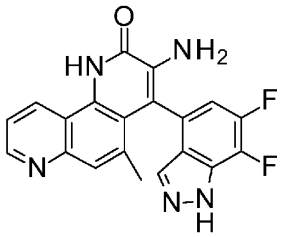
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４１８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４８分　（分析条件Ａ）

[1134] 化合物Ｃ２１８

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化865]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２８９）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４７分　（分析条件Ａ）

[1135] 化合物ｃ－２９０

８－ブロモ－７－フルオロキノリン－５－アミン

[化866]



化合物ｂ－１００の製造例と同様の条件で、７－フルオロキノリン－５－アミンより表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－１００の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

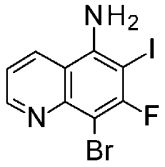
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．４３分　（分析条件Ｚ）

[1136] 化合物ｃ－２９１

８－ブロモ－７－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－アミン

[化867]



化合物ｃ－１の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－７－フルオロキノリン－５－アミン（化合物ｃ－２９０）より表題化合物を合成した。

ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３６７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．４２分　（分析条件Ｊ）

[1137] 化合物ｃ－２９２

Ｎ’－（８－ブロモ－７－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化868]



化合物ｂ－２５の製造例と同様の条件で、８－ブロモ－７－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－アミン（化合物ｃ－２９１）より表題化合物を合成した。

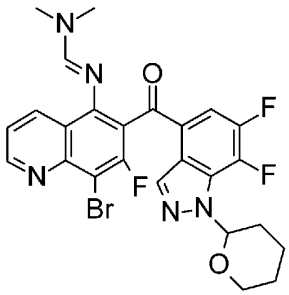
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．４８分　（分析条件Ｊ）

[1138] 化合物ｃ－２９３

Ｎ’－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－７－フルオロキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化869]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、Ｎ’－（８－ブロモ－７－フルオロ－６－ヨードキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２９２）より表題化合物を合成した。化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦおよび７－フルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｂ－２５）の代わりにトルエンおよび６，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－１０２）を用いた。

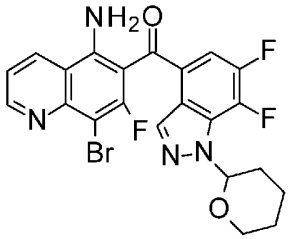
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５６０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．１３分　（分析条件Ｊ）

[1139] 化合物ｃ－２９４

<u>（５－アミノ－８－ブロモ－７－フルオロキノリン－６－イル）－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン</u>

[化870]



化合物ｃ－２８６と同様の条件で、Ｎ’－［８－ブロモ－６－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］

－７－フルオロキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２９３）より表題化合物を得た。ただし、原料に対して２０当量のピリジンを加えて反応をおこなった。

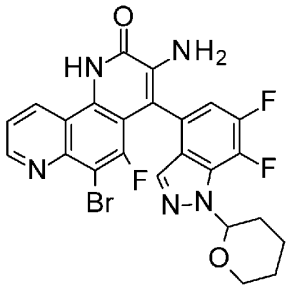
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．８８分　（分析条件Ｊ）

[1140] 化合物ｃ－２９７

３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化871]



化合物ｃ－９、ｃ－１０およびｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－ブロモ－７－フルオロキノリン－６－イル）－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－２９４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応をおこなった。

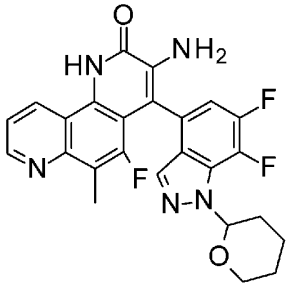
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５４４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．４０分　（分析条件Ｊ）

[1141] 化合物ｃ－２９８

３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化872]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２９７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ２２の製造例で用いたＣＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３および０．５Ｍ　シクロプロピル亜鉛ブロミド　ＴＨＦ溶液の代わりにＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４および２Ｍ　メチル亜鉛クロリド　ＴＨＦ溶液を用いた。

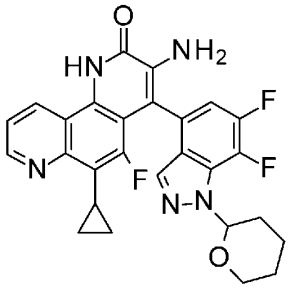
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４８０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．７６分　（分析条件Ｊ）

[1142] 化合物ｃ－２９９

<u>３－アミノ－６－シクロプロピル－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化873]



化合物Ｂ２２の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル

］－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２９７）より表題化合物を合成した。

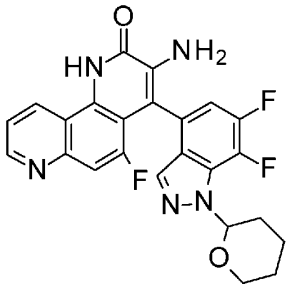
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　５０６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．４８分　（分析条件Ｊ）

[1143] 化合物ｃ－３００

３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化874]



化合物Ｂ１１の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－ブロモ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２９７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｂ１１の製造例で用いたＸａｎｔｐｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ４の代わりにｔＢｕＸＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３を用いた。

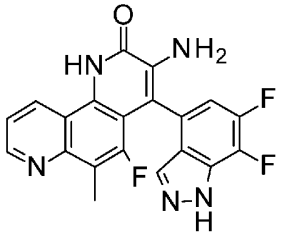
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．２８分　（分析条件Ｊ）

[1144] 化合物Ｃ２１９

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化875]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２９８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

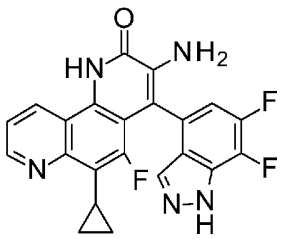
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３９６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．６２分　（分析条件Ａ）

[1145] 化合物Ｃ２２０

<u>３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン</u>

[化876]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－シクロプロピル－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２９９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

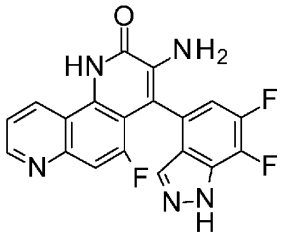
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５８分　（分析条件Ａ）

[1146] 化合物Ｃ２２１

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化877]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［６，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－３００）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

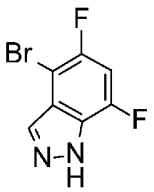
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[1147] 化合物ｃ－３０１

４－ブロモ－５，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール

[化878]



反応容器中の２－ブロモ－３，５，６－トリフルオロベンズアルデヒド（３６３ｍｇ、１．５１ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン溶液（１０ｍＬ）にヒドラジン一水和物（２３０μＬ、４．５５ｍｍｏｌ）を加え、マイクロウェーブ反応装置を用いて封管中１２０℃で４時間撹拌した。反応液を室温に冷却した後に、水を加え、ＤＣＭで抽出した。得られたＤＣＭ溶液を同様の

操作により得られた別のロットと合わせた後に濃縮した。得られた固体を水で洗浄し、表題化合物（２１８．６ｍｇ）を得た。

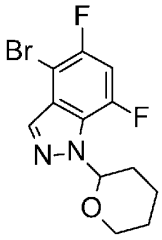
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２３３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．５４分　（分析条件Ｊ）

[1148] 化合物ｃ－３０２

４－ブロモ－５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール

[化879]



化合物ｃ－９９の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－５，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール（化合物ｃ－３０１）より表題化合物を合成した。

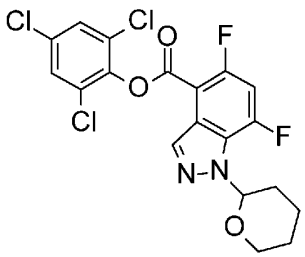
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３１７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　５．０３分　（分析条件Ｊ）

[1149] 化合物ｃ－３０３

（２，４，６－トリクロロフェニル）　５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート

[化880]



化合物ｃ－４の製造例と同様の条件で、４－ブロモ－５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール（化合物ｃ－３０２）より表題

化合物を合成した。

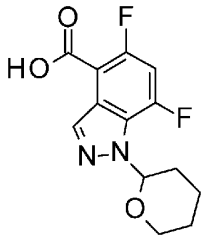
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　４．６９分　（分析条件Ｋ）

[1150] 化合物ｃ－３０４

５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸

[化881]



化合物ｃ－５の製造例と同様の条件で、（２，４，６－トリクロロフェニル）　５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキシラート（化合物ｃ－３０３）より表題化合物を合成した。ただし、反応を還流下でおこなった。

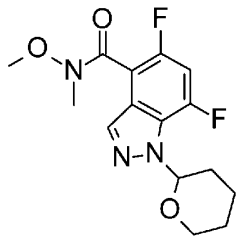
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２８３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．３６分　（分析条件Ｊ）

[1151] 化合物ｃ－３０５

５，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド

[化882]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボン酸（化合物ｃ－３０４）より

表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

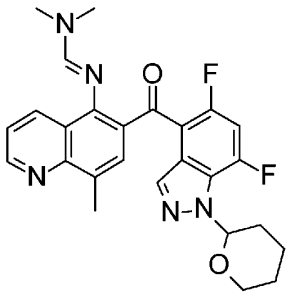
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３２６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．５５分　（分析条件Ｊ）

[1152] 化合物ｃ－３０６

Ｎ’－［６－［５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド

[化883]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、５，７－ジフルオロ－Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－３０５）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦおよび（Ｅ）－Ｎ’－（６－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－６）の代わりにそれぞれトルエンおよび（Ｅ）－Ｎ’－（６－ヨード－８－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２７１）を用いた。

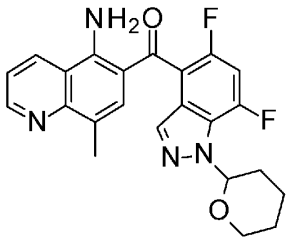
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．１９分　（分析条件Ｊ）

[1153] 化合物ｃ－３０７

（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン

[化884]



化合物ｃ－２８６と同様の条件で、Ｎ’－［６－［５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－カルボニル］－８－メチルキノリン－５－イル］－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－３０６）より表題化合物を得た。

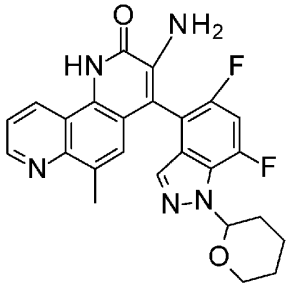
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．４８分　（分析条件Ｊ）

[1154] 化合物ｃ－３１０

３－アミノ－４－［５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化885]



化合物ｃ－９、ｃ－１０およびｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－３０７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応をおこなった。

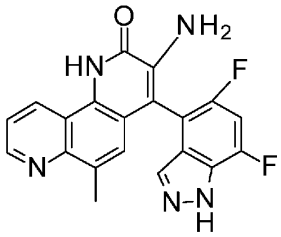
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４６２［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　３．０８分　（分析条件Ｊ）

[1155] 化合物Ｃ２２２

３－アミノ－４－（５，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化886]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－４－［５，７－ジフルオロ－１－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－３１０）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

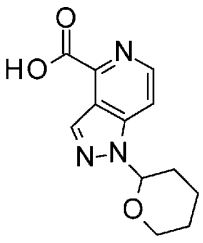
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３７８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．５３分　（分析条件Ａ）

[1156] 化合物ｃ－３１１

１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸

[化887]



化合物ｃ－９９の製造例と同様の条件で、ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸より表題化合物を合成した。

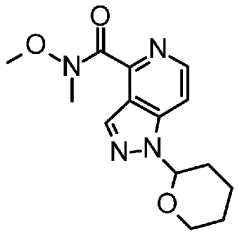
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．９８分　（分析条件Ｚ）

[1157] 化合物ｃ－３１２

Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－カルボキサミド

[化888]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－カルボン酸（化合物ｃ－３１１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

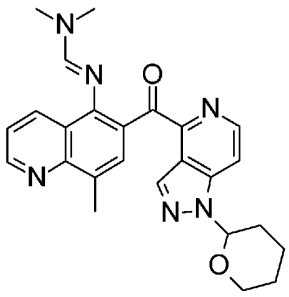
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．５３分　（分析条件Ｊ）

[1158] 化合物ｃ－３１３

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［８－メチル－６－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－カルボニル］キノリン－５－イル］メタンイミドアミド

[化889]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－カルボキ

サミド（化合物ｃ－３１２）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦおよび（Ｅ）－Ｎ’－（６－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－６）の代わりにトルエンおよび（Ｅ）－Ｎ’－（６－ヨード－８－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２７１）を用いた。

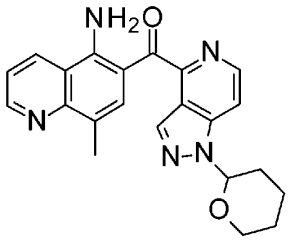
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．７７分　（分析条件Ｊ）

[1159] 化合物ｃ－３１４

（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル］メタノン

[化890]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［８－メチル－６－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－カルボニル］キノリン－５－イル］メタンイミドアミド（化合物ｃ－３１３）より表題化合物を合成した。

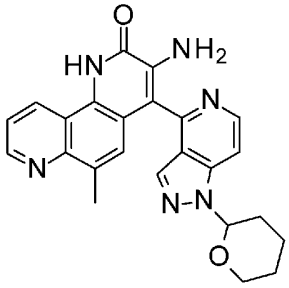
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．６９分　（分析条件Ｊ）

[1160] 化合物ｃ－３１７

３－アミノ－６－メチル－４－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化891]



化合物ｃ－９、ｃ－１０およびｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル］メタノン（化合物ｃ－３１４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応をおこなった。

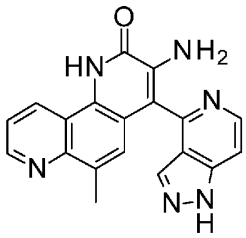
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．４１分　（分析条件Ｊ）

[1161] 化合物Ｃ２２３

３－アミノ－６－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化892]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－メチル－４－［１－（オキサン－２－イル）ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－３１７）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

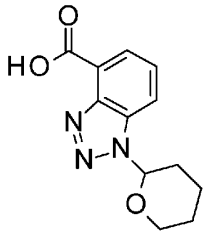
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．３３分　（分析条件Ａ）

[1162] 化合物ｃ－３１８

１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－カルボン酸

[化893]



化合物ｃ－９９の製造例と同様の条件で、ベンゾトリアゾール－４－カルボン酸より表題化合物を合成した。

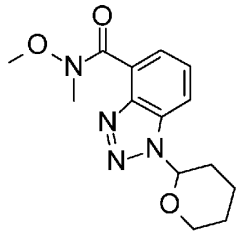
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２４８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．６６分　（分析条件Ｊ）

[1163] 化合物ｃ－３１９

Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－カルボキサミド

[化894]



化合物ｂ－２の製造例と同様の条件で、１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－カルボン酸（化合物ｃ－３１８）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２の製造例で用いたＤＭＦの代わりにＴＨＦを用いた。

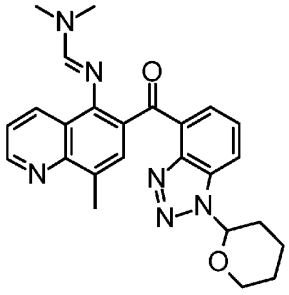
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　２９１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．８２分　（分析条件Ｊ）

[1164] 化合物ｃ－３２０

Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［８－メチル－６－［１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］メタンイミドアミド

[化895]



化合物ｂ－２６の製造例と同様の条件で、Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチル－１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－カルボキサミド（化合物ｃ－３１９）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｂ－２６の製造例で用いたＴＨＦおよび（Ｅ）－Ｎ’－（６－クロロ－２，４－ジヨードナフタレン－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－６）の代わりにトルエンおよび（Ｅ）－Ｎ’－（６－ヨード－８－メチルキノリン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンイミドアミド（化合物ｃ－２７１）を用いた。

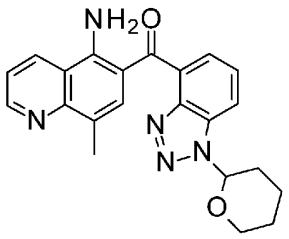
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．７７分　（分析条件Ｊ）

[1165] 化合物ｃ－３２１

（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－イル］メタノン

[化896]



化合物ｂ－２７の製造例と同様の条件で、Ｎ，Ｎ－ジメチル－Ｎ’－［８－メチル－６－［１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－カルボニル］キノリン－５－イル］メタンイミドアミド（化合物ｃ－３２０）より表題化合物を合成した。

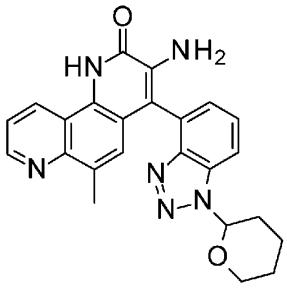
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３８８［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．８９分　（分析条件Ｊ）

[1166] 化合物ｃ－３２４

３－アミノ－６－メチル－４－［１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化897]



化合物ｃ－９、ｃ－１０およびｃ－１３の製造例と同様の条件で、（５－アミノ－８－メチルキノリン－６－イル）－［１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－イル］メタノン（化合物ｃ－３２１）より表題化合物を合成した。ただし、化合物ｃ－９の製造例で用いたＮ，Ｎ－ジメチルアニリンを用いずに反応をおこなった。

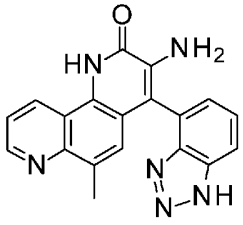
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$

ＨＰＬＣ保持時間：　２．６７分　（分析条件Ｊ）

[1167] 化合物Ｃ２２４

３－アミノ－４－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化898]



化合物Ｃ４の製造例と同様の条件で、３－アミノ－６－メチル－４－［１－（オキサン－２－イル）ベンゾトリアゾール－４－イル］－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－３２４）より表題化合物を合成した。ただし、化合物Ｃ４の製造例で用いたトリエチルシランの代わりにアニソールを用いた。

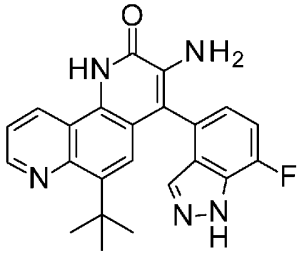
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　３４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　０．４３分　（分析条件Ａ）

[1168] 化合物Ｃ２２５

３－アミノ－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

[化899]



反応容器中のｔｅｒｔ－ブチル　３－［ビス［（２－メチルプロパン－２－イル）オキシカルボニル］アミノ］－６－ブロモ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－２－オキソ－１，７－フェナントロリン－１－カルボキシラート（化合物ｃ－１６８、６１ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチルトリフルオロホウ酸カリウム（２５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、ビス（２，２，６，６－テトラメチル－３，５－ヘブタンジオン酸）ニッケル（ＩＩ）（３．２ｍｇ、７．５μｍｏ

Ｉ）、（２，２’ピリジン）ビス［３，５－ジフルオロ－２－［５－（トリフルオロメチル）－２－ピリジニル］フェニル］イリジウム（ＩＩＩ）ヘキサフルオロホスファート（ＣＡＳ番号：１０９２７７５－６２－６、０．７６ｍｇ、０．７５μｍｏｌ）、亜鉛ブロミド（１．７ｍｇ、７．５μｍｏｌ）、及びリン酸二カリウム（１３ｍｇ、０．０７５ｍｍｏｌ）にＤＭＡ（０．７５ｍＬ）を加えた。混合物を１５００ｒｐｍで撹拌し、反応容器を送風機で空冷しながら、窒素雰囲気下、４５０ｎｍのＬＥＤ光を１６時間照射し、光レドックス触媒反応をおこなった。反応液に飽和塩化ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、乾燥剤を濾去後、濾液を減圧濃縮した。得られた残渣にＤＣＭ（３．５ｍＬ）およびＴＦＡ（１．２ｍＬ）を加え、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相カラムクロマトグラフィー（０．１％ＦＡ水溶液／０．１％ＦＡアセトニトリル溶液）で精製した。表題化合物を含むフラクションをまとめ、凍結乾燥し、表題化合物（２．８ｍｇ、９％）を無色固体として得た。

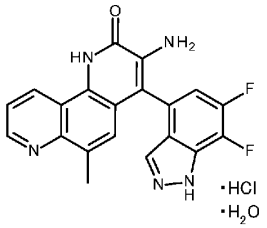
ＬＣＭＳ：　ｍ／ｚ　４０２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

ＨＰＬＣ保持時間：　１．１１分　（分析条件Ｆ）

[1169] 化合物Ｃ１９０の塩酸塩一水和物

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン塩酸塩一水和物

[化900]



（１）化合物Ｃ１９０の塩酸塩一水和物の調製

反応容器中の３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

（化合物Ｃ１９０、３４２．５ｍｇ）にＤＭＳＯ（１．７ｍＬ）を加え、室温で溶解させた。この溶液に２Ｍ塩酸（２．５７ｍＬ）及び水（０．８６ｍＬ）を加え室温で６分間攪拌した。反応容器に化合物Ｃ１９０の塩酸塩の湿性の固体（後述のサンプルＡ－２）を加え、室温で２３時間攪拌した後、固体を濾取し、２－プロパノール（４．３ｍＬ）で洗浄した。得られた固体について４日間真空乾燥を行い、表題化合物の固体を得た（サンプルＡ）。得られた固体の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を図９に示す。１００℃付近、又は２３０℃付近でそれぞれ水、又はＨＣｌのｍ／ｚに相当するイオンピークが検出され、重量減少値が化合物Ｃ１９０の１分子に対する水１分子、及びＨＣｌ１分子の量に相当している。また、超高速液体クロマトグラフによる塩化物イオンの含量分析を行ったところ、定量値は７．８７±０．１９％であり、塩酸塩一水和物に相当する。以上より、得られた固体が化合物Ｃ１９０の塩酸塩一水和物であることを確認した。

[1170] （２）サンプルＡ－１の調製

反応容器中の３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ１９０、７１．７ｍｇ）に２Ｍ塩酸（０．１０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．３０ｍＬ）を加え、室温で約１分攪拌した。次いで、ＤＭＳＯ（０．４０ｍＬ）を加え、室温で１分攪拌した。次いで、ＤＭＳＯ（０．４０ｍＬ）を加え、室温で１分攪拌した。得られた懸濁液（０．０４５ｍＬ）を－２０℃で３日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に水（０．０１５ｍＬ）を加え、室温にて７日間振とう攪拌することで化合物Ｃ１９０の塩酸塩水和物の固体を得た（サンプルＡ－１）。得られた固体の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を図１０に示す。化合物Ｃ１９０の塩酸塩水和物であることを確認した。

[1171] （３）サンプルＡ－２の調製

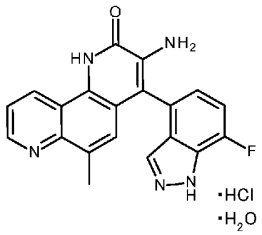
反応容器中の３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン

（化合物Ｃ１９０、３０．０ｍｇ）にＤＭＳＯ（０．１５ｍＬ）を加え、室温で溶解させた。この溶液に２Ｍ塩酸（０．２３ｍＬ）及び水（０．０７５ｍＬ）を加え室温で３分間攪拌した。反応容器に化合物Ｃ１９０の塩酸塩の湿性の固体（前述のサンプルＡ－１）を加え、室温で２３時間攪拌した後、固体を濾取し、２－プロパノール（０．１５ｍＬ）で洗浄した。得られた固体について一晩真空乾燥を行い、化合物Ｃ１９０の塩酸塩の湿性の固体を得た。得られた固体を用いて、同様の操作を２回繰り返し、化合物Ｃ１９０の塩酸塩の湿性の固体を得た（サンプルＡ－２）。得られた固体の熱重量、示差熱同時測定の結果を図１１に示す。化合物Ｃ１９０の塩酸塩水和物であることを確認した。

[1172] 化合物Ｃ８５の塩酸塩一水和物

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン塩酸塩一水和物

[化901]



（１）化合物Ｃ８５の塩酸塩一水和物の調製

反応容器中の３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ８５、２９．７ｍｇ）にＤＭＳＯ（０．１５ｍＬ）を加え、室温で溶解させた。この溶液に２Ｍ塩酸（０．２３ｍＬ）及び水（０．０７４ｍＬ）を加え室温で５分間攪拌した。反応容器に化合物Ｃ８５の塩酸塩水和物の湿性の固体（後述のサンプルＢ－３）を加え、室温で３日間攪拌した後、固体を濾取し、２－プロパノール（０．１５ｍＬ）で洗浄した。得られた固体について一晩真空乾燥を行い、表題化合物の固体を得た（サンプルＢ）。得られ

た固体の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を図１２に示す。１００℃付近、又は２３０℃付近でそれぞれ水、又はＨＣｌのｍ／ｚに相当するイオンピークが検出され、重量減少値が化合物Ｃ８５の１分子に対する水１分子、及びＨＣｌ１分子の量に相当している。また、超高速液体クロマトグラフによる塩化物イオンの含量分析を行ったところ、定量値は９．４２±０．１５％であり、塩酸塩一水和物に相当する。以上より、得られた固体が化合物Ｃ８５の塩酸塩一水和物であることを確認した。

[1173] （２）サンプルＢ－１の調製

反応容器中の３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ８５、６８．３ｍｇ）に２Ｍ塩酸（０．１０ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．２８ｍＬ）を加え、室温で約１分攪拌した。次いで、ＤＭＳＯ（０．３８ｍＬ）を加え、室温で１分攪拌した。得られた懸濁液（０．０３０ｍＬ）を－２０℃で２日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に水（０．０１５ｍＬ）を加え、室温にて８日間振とう攪拌することで、湿性の固体を得た（サンプルＢ－１）。

[1174] （３）サンプルＢ－２の調製

反応容器中の３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ８５、３０１ｍｇ）に５Ｍ塩酸（０．９０ｍＬ）及び水（３．６０ｍＬ）を加え室温で６分間攪拌した。反応容器にサンプルＢ－１の湿性の固体を加え、室温で５日間攪拌した後、固体を濾取し、得られた固体について二晩風乾を行い、化合物Ｃ８５の塩酸塩水和物の固体を得た（サンプルＢ－２）。得られた固体の熱重量、示差熱同時測定の結果を図１３に示す。得られた固体が化合物Ｃ８５の塩酸塩水和物であることを確認した。

[1175] （４）サンプルＢ－３の調製

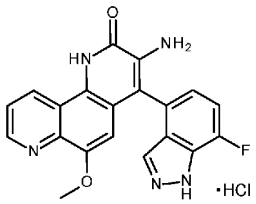
反応容器中の３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合

物Ｃ８５、６．３ｍｇ）にＤＭＳＯ（０．０３２ｍＬ）を加え、室温で溶解させた。この溶液に２Ｍ塩酸（０．０４７ｍＬ）を加え室温で１０分間攪拌した。生じた淡黄色懸濁液に水（０．０１６ｍＬ）を加え室温で１５分間攪拌した。反応容器にサンプルＢ－２の湿性の固体を加え、室温で１８時間攪拌することで、化合物Ｃ８５の塩酸塩水和物の湿性の固体を得た（サンプルＢ－３）。得られた湿性の固体の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を図１４に示す。得られた湿性の固体が化合物Ｃ８５の塩酸塩水和物であることを確認した。

[1176] 化合物ｃ－２６３の塩酸塩

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン塩酸塩

[化902]



（１）化合物ｃ－２６３の塩酸塩の調製

反応容器中の３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２６３、９９．７ｍｇ）にＤＭＳＯ（０．５０ｍＬ）を加え、室温で溶解させた。この溶液に２Ｍ塩酸（０．７５ｍＬ）及び水（０．２５ｍＬ）を加え室温で５分間攪拌した。化合物ｃ－２６３の塩酸塩の湿性の固体（後述のサンプルＣ－２）を加え、室温で１８時間攪拌した後、固体を濾取し、２－プロパノール（０．５０ｍＬ）で洗浄した。得られた固体について一晩真空乾燥を行い、表題化合物の固体を得た（サンプルＣ）。得られた固体の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を図１５に示す。２８０℃付近でＨＣｌのｍ／ｚに相当するイオンピークが検出され、重量減少値が化合物ｃ－２６３の１分子に対するＨＣｌ１分子の量に相当している。ま

た、超高速液体クロマトグラフによる塩化物イオンの含量分析を行ったところ、定量値は７．８８±１．４３％であり、塩酸塩に相当する。以上より、得られた固体は化合物ｃ－２６３の塩酸塩であることを確認した。

[1177] （２）サンプルＣ－１の調製

反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２６３、２５．３ｍｇ）に２M塩酸（０．０３５ｍＬ）及びＤＭＳＯ（０．１０ｍＬ）を加え、室温で約１分攪拌した。次いで、ＤＭＳＯ（０．１４ｍＬ）を加え、室温で１分攪拌した。次いで、ＤＭＳＯ（０．１４ｍＬ）を加え、室温で１分攪拌した。得られた懸濁液（０．０４５ｍＬ）を－２０℃で３日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に水（０．０１５ｍＬ）を加え、室温にて７日間振とう攪拌することで化合物ｃ－２６３の塩酸塩の固体を得た（サンプルＣ－１）。得られた固体の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を図１６に示す。得られた固体が化合物ｃ－２６３の塩酸塩であることを確認した。

[1178] （３）サンプルＣ－２の調製

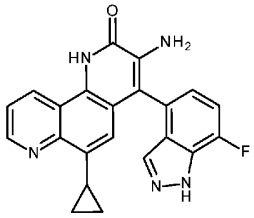
反応容器中の３－アミノ－４－［７－フルオロ－２－（オキサン－２－イル）インダゾール－４－イル］－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物ｃ－２６３、３０．０ｍｇ）にＤＭＳＯ（０．１５ｍＬ）を加え、室温で溶解させた。この溶液に２M塩酸（０．２３ｍＬ）及び水（０．０７５ｍＬ）を加え室温で３分間攪拌した。化合物ｃ－２６３の塩酸塩の湿性の固体（サンプルＣ－１）を加え、室温で２３時間攪拌した後、濾過し、２－プロパノール（０．１５ｍＬ）で洗浄した。一晩真空乾燥を行い、化合物ｃ－２６３の塩酸塩の固体を得た（サンプルＣ－２）。得られた固体の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定の結果を図１７に示す。得られた固体が化合物ｃ－２６３の塩酸塩であることを確認した。

[1179] 化合物Ｃ８４の溶媒和物

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾー

ル－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン溶媒和物

[化903]

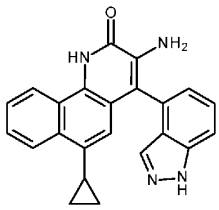


反応容器中の３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン（化合物Ｃ８４、約６．７ｇ）にＤＭＳＯ（５０ｍＬ）を加え、室温で溶解させた。この溶液に水（５０ｍＬ）を２回加え、濾過し、水で洗浄した。減圧乾燥を行い、化合物Ｃ８４の溶媒和物を得た（サンプルＤ）。得られた固体の熱重量、示差熱同時測定の結果を図１８に示す。得られた固体が化合物Ｃ８４の溶媒和物であることを確認した。

[1180] 化合物Ｂ４９の２－プロパノール溶媒和物

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン・２－プロパノール溶媒和物

[化904]



３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン（化合物Ｂ４９、３１．２ｍｇ）にＤＭＳＯ（０．３１２ｍＬ）を加え、室温で攪拌した。得られた懸濁液（０．０３ｍＬ）を－２０℃で３日間凍結乾燥した。得られた凍結乾燥物に２－プロパノール（０．０１５ｍＬ）を加え、室温にて１４日間振とう攪拌することで化合物Ｂ４９の２－プロパノール溶媒和物の結晶を得た（サンプルＥ）。

[1181] サンプルＥは単結晶Ｘ線構造解析により２－プロパノール和物であることを確認した。結晶構造を図１９に示す。

[1182] 上記で得られたサンプルについては、それぞれ以下の条件により分析を行った。

[1183] サンプルＡ－２、サンプルＢ－２の熱重量、示差熱同時測定（ＴＧ－ＤＴＡ）は下記の条件で実施した。

測定装置：ＳＴＡ７２００ＲＶ＋ＡＳ－３Ｔ（日立ハイテクサイエンス製）

測定範囲：３０～３５０℃

昇温速度：１０℃／分

雰囲気：窒素

測定：サンプルをオープンアルミパンに秤量し、メッシュを被せて測定を行った。

[1184] サンプルＤの熱重量、示差熱同時測定（ＴＧ－ＤＴＡ）は下記の条件で実施した。

測定装置：ＳＴＡ７２００ＲＶ＋ＡＳ－３Ｔ（日立ハイテクサイエンス製）

測定範囲：３０～３８０℃

昇温速度：１０℃／分

雰囲気：窒素

測定：サンプルをオープンアルミパンに秤量し、メッシュを被せて測定を行った。

[1185] サンプルＡ、サンプルＢ、及びサンプルＣの熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定（ＴＧ－ＤＳＣ－ＭＳ）は下記の条件で実施した。

測定装置：ＳＴＡ４４９Ｆ１ Ｊｕｐｉｔｅｒ（ＮＥＴＺＳＣＨ社製）＋ＪＭＳ－Ｑ１５００ＧＣ（日本電子製）

測定範囲：５０～３５０℃

昇温速度：１０℃／分

雰囲気：ヘリウム、５０ｍＬ／分

トランスファーライン温度：３００℃

イオン源温度：２５０℃

イオン化法、電圧、電流：ＥＩ、７０ｅＶ、２０μＡ

相対ＥＭ電圧：＋７００Ｖ

測定モード：ｓｃａｎ（ｍ／ｚ　１０－４００）

測定：サンプルをオープンアルミパンに精密に秤量し、測定を行った。

[1186]　サンプルＡ－１、サンプルＢ－３、サンプルＣ－１、及びサンプルＣ－２の熱重量、示差走査熱量及び質量分析同時測定（ＴＧ－ＤＳＣ－ＭＳ）は下記の条件で実施した。

測定装置：ＳＴＡ４４９Ｆ１　Ｊｕｐｉｔｅｒ（ＮＥＴＺＳＣＨ社製）＋ＪＭＳ－Ｑ１５００ＧＣ（日本電子製）

測定範囲：５０～３５０℃

昇温速度：１０℃／分

雰囲気：ヘリウム、５０ｍＬ／分

トランスファーライン温度：３００℃

イオン源温度：２５０℃

イオン化法、電圧、電流：ＥＩ、７０ｅＶ、２０μＡ

相対ＥＭ電圧：＋７００Ｖ

測定モード：ｓｃａｎ（ｍ／ｚ　１０－４００）

測定：サンプルをメッシュあるいは焼結フィルターでろ過し、一晩真空乾燥を行った後、オープンアルミパンに載せ、測定を行った。

[1187]　サンプルＥの単結晶Ｘ線構造解析は下記の条件で実施した。

測定装置：Ｒｉｇａｋｕ　ＸｔａＬＡＢ　Ｓｙｎｅｒｇｙ　Ｃｕｓｔｏｍ　ｗｉｔｈ　ａ　ＶａｒｉＭａｘ　Ｃｕ　Ｄｉｆｆｒａｃｔｏｍｅｔｅｒ（リガク社製）

対陰極：Ｃｕ

管電圧：４０ｋＶ

管電流：３０ｍＡ

温度：－１８０℃

測定：構造解析に十分な回折斑点が得られると考えられるストラテジー、露光時間で測定を行った。

構造解析：Ｏｌｅｘ２プログラムを用い、初期構造決定はＩｎｔｒｉｎｓｉｃ　ｐｈａｓｉｎｇ　ｍｅｔｈｏｄ（ＳＨＥＬＸＴ－２０１８／２）、構造精密化はＦｕｌｌ－ｍａｔｒｉｘ　ｌｅａｓｔ－ｓｑｕａｒｅｓ　ｍｅｔｈｏｄ（ＳＨＥＬＸＬ－２０１８／３）　で行った。

[1188]　サンプルＡの超高速液体クロマトグラフによるＣｌ含量分析は以下の条件で実施した。

ＨＰＬＣ分析条件１

測定装置：Ｓｈｉｍａｄｚｕ　Ｎｅｘｅｒａ　Ｘ３　ＵＨＰＬＣ（Ｓｈｉｍａｄｚｕ社製）、Ｃｏｒｏｎａ　Ｖｅｏ　ＲＳ　Ｃｈａｒｇｅｄ　Ａｅｒｏｓｏｌ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ（Ｔｈｅｒｍｏ　ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）

カラム：Ａｃｃｌａｉｍ　Ｔｒｉｎｉｔｙ　Ｐ１　３μｍ、２．１×１００ｍｍ（Ｔｈｅｒｍｏ　Ｆｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）

検出器：Ｃｏｒｏｎａ　Ｖｅｏ　ＲＳ　Ｃｈａｒｇｅｄ　Ａｅｒｏｓｏｌ　Ｄｅｔｅｃｔｏｒ

移動相：２０ｍＭ　酢酸アンモニウム溶液（ｐＨ＝６．６）／アセトニトリル＝５５／４５（アイソクラティック条件）

後添加溶媒：アセトニトリル

流速：０．３ｍＬ／分

注入量：５μＬ

分析時間：７分

カラム温度：４０℃

ＣＡＤ温度：３５℃

サンプル処理：サンプル１ｍｇを精密に量り、０．１ｍｇ／ｍＬ馬尿酸メタノール溶液１ｍＬおよびメタノール１ｍＬを加えてボルテックスで攪拌し、サンプル溶液（サンプル濃度０．５ｍｇ／ｍＬ）を調製した。

[1189] サンプルＢおよびサンプルＣの超高速液体クロマトグラフによるＣｌ含量分析は以下の条件で実施した。

ＨＰＬＣ分析条件２

測定装置：Ｗａｔｅｒｓ ＡＣＱＵＩＴＹ ＵＰＬＣ Ｈ－Ｃｌａｓｓ Ｐｌｕｓ（Ｗａｔｅｒｓ社製）、Ｃｏｒｏｎａ Ｖｅｏ ＲＳ Ｃｈａｒｇｅｄ Ａｅｒｏｓｏｌ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ（Ｔｈｅｒｍｏ ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）

カラム：Ａｃｃｌａｉｍ Ｔｒｉｎｉｔｙ Ｐ１ ３μｍ、２．１×１００ｍｍ（Ｔｈｅｒｍｏ Ｆｉｓｈｅｒ Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製）

検出器：Ｃｏｒｏｎａ Ｖｅｏ ＲＳ Ｃｈａｒｇｅｄ Ａｅｒｏｓｏｌ Ｄｅｔｅｃｔｏｒ

移動相：２０ｍＭ 酢酸アンモニウム溶液（ｐＨ＝６．６）／アセトニトリル＝５５／４５（アイソクラティック条件）

後添加溶媒：アセトニトリル

流速：０．３ｍＬ／分

注入量：５μＬ

分析時間：７分

カラム温度：４０℃

ＣＡＤ温度：３５℃

サンプル処理：サンプル１ｍｇを精密に量り、０．１ｍｇ／ｍＬ馬尿酸メタノール溶液１ｍＬおよびメタノール１ｍＬを加えてボルテックスで攪拌し、サンプル溶液（サンプル濃度０．５ｍｇ／ｍＬ）を調製した。

[1190] ＜薬理学的試験＞

試験例１：各実施例化合物のＭＹＴ１のＡＴＰ結合サイトに対する結合試験及びＭＹＴ１キナーゼ活性阻害試験

１．実験材料及び方法

（１）ＭＹＴ１のＡＴＰ結合サイトに対する結合試験

ＭＹＴ１ Ｋｉｎａｓｅタンパク質のＡＴＰ結合サイトに対する各化合物

の結合能を評価した。５ＸＫｉｎａｓｅ　ＢｕｆｆｅｒＡ（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製、ＰＶ３１８９）をＭｉｌｌｉ－Ｑ水にて５倍希釈し、１ｘＫｉｎａｓｅ　Ｂｕｆｆｅｒを調製した。１ｘＫｉｎａｓｅ　ＢｕｆｆｅｒにてＭＹＴ１タンパク質（Ｃａｒｎａｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社製）を０．００５μM、Ｅｕ－Ａｎｔｉ－ＧＳＴ　Ａｎｔｉｂｏｄｙを１μMの濃度になるように希釈した。また１ｘＫｉｎａｓｅ　ＢｕｆｆｅｒにてＫｉｎａｓｅ　Ｔｒａｃｅｒ１７８（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｃｅｒ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ社製、ＰＶ５５９３）を０．１μMの濃度になるように希釈した。９６ウェルプレートにＤＭＳＯで希釈した化合物を２．５μＬ添加し、その後上記の希釈済みＭＹＴ１タンパク質及びＥｕ－ＧＳＴ－Ａｎｔｉｂｏｄｙを１：１で混合した溶液を５μＬ添加し、さらに上記の希釈済みＫｉｎａｓｅ　Ｔｒａｃｅｒ１７８を２．５μＬ添加し、よく混合した後に３０分間室温で静置した。その後Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社製）を用いて、３４０ｎｍの励起光を照射することにより生じる６６５ｎｍ及び６１５ｎｍの蛍光波長を検出した。６６５ｎｍの蛍光波長の強度を６１５ｎｍの蛍光波長の強度で除し、ＴｒａｃｅｒがＭＹＴ１タンパク質に結合している割合を条件ごとに算出した。化合物非添加時のシグナルを１００％、ＭＹＴ１タンパク質非添加時のシグナルを０％として各化合物の各濃度添加時の阻害率を算出し、IC_{50}を計算した結果を表３－１～３－５に記載した。１０μM以下のIC_{50}を示す場合にＭＹＴ１タンパク質のＡＴＰ結合サイトに結合活性を示すと判断することができる。

[1191] （２）ＭＹＴ１キナーゼ活性阻害試験

ＭＹＴ１タンパク質によるＣＤＫ１タンパク質のＹ１５のリン酸化レベルをＥＬＩＳＡにて評価することで、各化合物のＭＹＴ１キナーゼ活性阻害能を評価した。ＣｙｃＬｅｘ　Ｗｅｅ１　Ｋｉｎａｓｅ　Ａｓｓａｙ／Ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　Ｓｃｒｅｅｎｉｎｇ　Ｋｉｔ　Ｖｅｒ．３　（ＭＢＬ社製、ＣＹ－１１７２Ｖ３）のキットを使用した。Ｋｉｎａｓｅ　Ｂｕｆｆｅｒを用いて５ｎＭのＭＹＴ１タンパク質（Ｃａｒｎａｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ社

製）を１０μＬ調製した。またＫｉｎａｓｅ　Ｂｕｆｆｅｒを用いて８３．３μＭのＡＴＰを３０μＬ調製した。また各化合物をＫｉｎａｓｅ　Ｂｕｆｆｅｒを用いて各濃度に１０μＬずつ希釈した。キットのプレートに３０μＬのＡＴＰを添加し、その後１０μＬの化合物を添加した。さらに１０μＬのＭＹＴ１タンパク質希釈液を添加後混合し、室温で６０分間静置した。各ウェルから反応液を除き、Ｗａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒを用いてウェルの洗浄を行った。Ｗａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒを除いた後に１００μＬのＨＲＰ　ｃｏｎｊｕｇａｔｅｄ　Ａｎｔｉ－ｐｈｏｓｐｈｏ－ｔｙｒｏｓｉｎｅ　ａｎｔｉｂｏｄｙを添加し、室温にて６０分間静置した。その後ウェルから反応液を除き、Ｗａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒを用いてウェルの洗浄を行った。Ｗａｓｈ　Ｂｕｆｆｅｒを除いたのちにＳｕｂｓｔｒａｔｅ　Ｒｅａｇｅｎｔを１００μＬずつ各ウェルに添加し、室温にて８分間静置した。その後手順書に従い、Ｓｔｏｐ　Ｓｏｌｕｔｉｏｎ（１Ｎ硫酸）を１００μＬずつ各ウェルに添加した。Ｅｎｖｉｓｉｏｎ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社製）を用いて４５０ｎｍ及び５９０ｎｍの吸光度を測定した。４５０ｎｍの吸光度から５９０ｎｍの吸光度を減じ、各ウェルごとのＣＤＫ１タンパク質のリン酸化レベルを評価した。化合物非添加時のシグナルを１００％、ＭＹＴ１タンパク質非添加時のシグナルを０％として各化合物の各濃度添加時の阻害率を算出し、IC_{50} を計算した結果を表４に記載した。１０μＭ以下のIC_{50}を示す場合にＭＹＴ１タンパク質のキナーゼ活性阻害を示すと判断することができる。

[1192]

[表3-1]

化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)
A1	0.029	A41	0.14	B11	0.030
A2	0.0093	A42	0.45	B12	0.020
A3	0.0085	A43	0.048	B13	0.085
A4	0.0038	A44	5.0	B14	0.018
A5	0.0018	A45	5.0	B15	0.0086
A6	0.0030	A46	5.9	B16	0.046
A7	0.0044	A47	3.3	B17	0.015
A8	0.023	A48	5.3	B18	0.023
A9	0.0039	A49	0.79	B19	0.022
A10	0.0043	A50	5.8	B20	0.042
A11	0.0039	A51	2.7	B21	0.020
A12	0.0026	A52	4.4	B22	0.011
A13	0.018	A53	0.98	B23	0.0083
A14	0.0021	A55	0.48	B24	0.016
A15	0.013	A56	0.058	B25	0.024
A16	0.0050	A57	0.013	B26	0.010
A17	0.027	A58	0.36	B27	0.0073
A18	0.087	A59	0.0058	B28	0.022
A19	0.60	A60	0.0070	B29	0.0092
A20	0.012	A61	0.14	B30	0.015
A21	0.020	A62	3.9	B31	0.019
A22	0.27	A63	0.71	B32	0.0030
A23	0.034	A65	0.19	B33	2.6
A24	0.11	A66	0.38	B34	0.033
A25	0.045	A67	0.13	B35	0.0037
A26	0.011	A68	8.0	B36	0.014
A27	0.040	A69	2.5	B37	0.0060
A28	0.047	A70	6.2	B38	0.0046
A29	0.029	A71	1.4	B39	0.010
A30	0.043	A72	0.096	B40	0.013
A31	0.0076	B1	5.6	B41	0.014
A32	0.016	B2	0.022	B42	0.25
A33	0.013	B3	0.0073	B43	0.015
A34	0.026	B4	0.027	B44	0.014
A35	0.019	B5	0.42	B45	0.033
A36	0.018	B6	0.0070	B46	0.0063
A37	0.0056	B7	0.0060	B47	0.010
A38	0.020	B8	0.012	B48	0.018
A39	0.023	B9	0.12	B49	0.0062
A40	0.0086	B10	0.036	B50	0.75

[1193]

[表3-2]

化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)
C1	0.0020	C41	0.0061	C81	0.049
C2	1.1	C42	0.0027	C82	0.011
C3	0.0036	C43	0.019	C83	0.0024
C4	0.0013	C44	0.0051	C84	0.0023
C5	0.0014	C45	0.0036	C85	0.0025
C6	0.0010	C46	0.0029	C86	0.0046
C7	0.0012	C47	0.0040	C87	0.018
C8	0.0016	C48	0.010	C88	0.0044
C9	0.0032	C49	0.0017	C89	0.0039
C10	0.0023	C50	0.0040	C90	0.014
C11	0.0014	C51	0.0017	C91	0.010
C12	0.0022	C52	0.0026	C92	0.019
C13	0.0014	C53	0.0042	C93	0.032
C14	0.0025	C54	0.0014	C94	0.0084
C15	0.0026	C55	0.00092	C95	0.0087
C16	0.0011	C56	0.0017	C96	0.0053
C17	0.0045	C57	0.0025	C97	0.022
C18	0.0020	C58	0.0015	C98	0.0028
C19	0.0022	C59	0.0053	C99	0.021
C20	0.0036	C60	0.00085	C100	0.0015
C21	0.0028	C61	0.0017	C101	0.0061
C22	0.0079	C62	0.0016	C102	0.0038
C23	0.0050	C63	0.0011	C103	0.0043
C24	0.0065	C64	0.0074	C104	0.0034
C25	0.0028	C65	0.0032	C105	0.0050
C26	0.0023	C66	0.0049	C106	0.0027
C27	0.0044	C67	0.0024	C107	0.0081
C28	0.0018	C68	0.0014	C108	0.037
C29	0.0033	C69	0.0020	C109	0.0046
C30	0.0058	C70	0.0011	C110	0.014
C31	0.0043	C71	0.0017	C111	0.0049
C32	0.0035	C72	0.0062	C112	0.078
C33	0.0035	C73	<0.014	C113	0.0046
C34	0.0037	C74	0.00083	C114	0.0020
C35	0.0044	C75	0.0019	C115	0.0037
C36	0.0042	C76	0.0015	C116	0.0027
C37	0.0039	C77	0.0085	C117	0.0035
C38	0.0057	C78	0.0031	C118	0.0023
C39	0.0065	C79	0.011	C119	0.0022
C40	0.0040	C80	0.10	C120	0.0029

[1194]

[表3-3]

化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)
C121	0.0030	C161	0.0086	C202	0.0077
C122	0.0045	C162	0.012	C203	0.017
C123	0.0034	C163	0.024	C204	0.010
C124	0.0034	C164	0.0086	C205	0.0034
C125	0.0059	C165	0.0071	C206	0.0041
C126	0.0047	C166	0.0029	C207	0.0010
C127	0.0015	C167	0.046	C208	0.0021
C128	0.0058	C168	0.054	C209	0.0015
C129	0.0033	C169	0.086	C210	0.0013
C130	0.0037	C170	0.0033	C211	0.00087
C131	0.033	C171	0.0022	C212	0.0012
C132	0.011	C173	0.095	C213	0.00083
C133	0.0017	C174	0.14	C214	0.0017
C134	0.0036	C175	0.016	C215	0.0024
C135	0.0023	C176	0.0021	D1	0.0090
C136	0.0034	C177	0.0021	D2	0.0040
C137	0.0047	C178	0.0023	D3	0.0046
C138	0.0020	C179	0.00084	D4	0.015
C139	0.0033	C180	0.041	D5	0.0064
C140	0.0017	C181	0.023	D6	0.0021
C141	0.0049	C182	0.0055	D7	0.015
C142	0.018	C183	0.11	D8	0.010
C143	0.0027	C184	0.010	D9	0.022
C144	0.0070	C185	0.0028	D10	0.0039
C145	0.0031	C186	0.0068	D11	0.020
C146	0.0034	C187	0.020	D12	0.049
C147	0.0052	C188	0.0041	D13	0.025
C148	0.0041	C189	0.018	D14	0.033
C149	0.38	C190	0.0025	D15	0.069
C150	0.0019	C191	0.0060	D16	0.0027
C151	0.010	C192	0.0037	D17	0.0031
C152	0.0040	C193	0.0017	D18	0.00025
C153	0.0044	C194	0.0016	D19	0.022
C154	0.0033	C195	0.0023	D20	0.0070
C155	0.0023	C196	0.0036	D21	0.0038
C156	0.0021	C197	0.020	D22	0.0029
C157	0.31	C198	0.0031	D23	0.0064
C158	0.0019	C199	0.0038	D24	0.0069
C159	0.0023	C200	0.0024	D25	0.0078
C160	0.0025	C201	0.0057	D26	0.0033

[1195]

[表3-4]

化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)
D27	0.00053	G12	0.00095	M1	0.010
D28	0.0017	G13	0.00049	M2	0.014
D29	0.0057	G14	0.00069	M3	0.099
D30	0.0029	G15	0.0016	M4	0.019
E1	1.1	G16	0.00091	N1	0.0053
E2	0.84	G17	0.00085	N2	0.0033
F1	0.012	G18	0.00079	O1	0.0011
F2	0.0016	H1	0.0062	P1	0.0018
F3	0.0040	H2	0.0018	P2	0.013
F4	0.022	H3	0.0027	P3	0.012
F5	0.0033	I1	0.033	P4	0.0061
F6	0.0093	I2	0.016	P5	0.0039
G1	0.016	I3	0.0080	Q1	0.0093
G2	0.27	J1	0.0073	R1	0.0034
G3	0.0079	J2	0.0031	S1	0.37
G4	0.0032	J3	0.0035	T1	0.0049
G5	0.0093	K1	0.0017	T2	0.0076
G6	0.0074	K2	0.0012	T3	0.0061
G7	0.0025	K3	0.050	T4	0.0032
G8	0.0014	K4	0.0027	T5	0.0035
G9	0.0044	L1	0.0030	T6	0.0022
G10	0.0022	L2	0.0018		
G11	0.0025	L3	0.0023		

[1196] [表3-5]

化合物番号	Binding IC_{50}(μM)	化合物番号	Binding IC_{50}(μM)
C216	0.0034	C221	0.00072
C217	0.0018	C222	0.0014
C218	0.00043	C223	0.75
C219	0.0021	C224	3.0
C220	0.0041	C225	1.0

[1197]

[表4]

化合物番号	ELISA IC_{50}（μM）	化合物番号	ELISA IC_{50}（μM）	化合物番号	ELISA IC_{50}（μM）
A27	0.00052	C1	<0.00017	C136	0.0083
A30	0.00071	C4	0.00015	C137	0.0077
A56	0.0011	C8	0.00030	C138	<0.0046
A57	0.00061	C13	0.00015	C139	0.019
A59	0.00060	C64	0.00020	C140	<0.0046
A60	0.00055	C65	0.000083	C141	0.011
A61	0.0050	C67	0.00010	C143	0.00020
B2	0.0040	C69	0.00010	C144	0.00032
B3	0.00052	C76	0.000092	C146	0.016
B7	0.0057	C78	<0.00017	C155	<0.0046
B22	0.00025	C79	0.00030	C156	0.0062
B23	0.00026	C83	0.00020	C184	<0.0046
B24	0.00062	C84	0.00025	C185	0.00031
B26	0.00037	C85	0.00019	C186	0.0039
B27	0.00021	C86	<0.00017	C190	0.00034
B31	0.00032	C88	<0.00017	C195	0.00024
B32	0.00026	C90	0.00042	C200	0.0070
B34	0.00086	C91	0.0011	D1	0.017
B35	0.00044	C92	0.0017	D2	0.015
B37	0.00075	C98	<0.0046	G16	0.000086
B46	0.0064	C100	0.0055	P1	0.00022
B47	0.0011	C101	0.0071	P4	0.0059
B48	0.0025	C102	<0.0046	Q1	0.00083
B49	0.0064	C134	0.0076		
B50	0.21	C135	<0.0046		

[1198] ２．結果

表３－１～３－５よりＭＹＴ１のＡＴＰ結合サイトに対する結合試験により評価した各化合物はいずれも１０μＭ以下のＩＣ$_{50}$を示し、ＭＹＴ１のＡＴＰ結合サイトに対する結合能を有することが示唆された。また表４よりＭＹＴ１キナーゼ活性阻害試験において評価された全ての化合物が１０μＭ以下のＩＣ$_{50}$を示し、ＭＹＴ１キナーゼ活性阻害能を有する化合物、すなわちＭＹＴ１阻害剤であることが示唆された。

[1199] 試験例２：ペメトレキセド及び各実施例化合物の併用細胞障害活性試験

１．実験材料及び方法

（１）細胞株

ＬＵ６５（ヒト組織バンク（JCRB Cell Bank）より譲渡を受けた）を本

発明の評価に使用した。ＬＵ６５はＲＢ１遺伝子にＳ８２＊の短縮型の欠失変異を有する肺がん細胞株であり（Ｎａｔｕｒｅ．　２０１９　Ｍａｙ；５６９（７７５７）：５０３－５０８．（非特許文献２２）参照）、ＲＢ１の機能低下が生じている。１０％のＦＢＳ（ＳＩＧＭＡ社製）を含有するＲＰＭＩ－１６４０（ＳＩＧＭＡ社製）を用いて細胞培養を行った。

[1200] （２）各実施例化合物添加時におけるペメトレキセドによる細胞障害試験

各濃度のペメトレキセド（東京化成工業（株）製）及び各実施例化合物を、ＤＭＳＯ溶液を用いて希釈し、Ｅｃｈｏ　５５５　Ｌｉｑｕｉｄ　Ｈａｎｄｌｅｒ（Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒ社製）を使用して希釈系列及びＤＭＳＯを０．０４μＬずつｃｅｌｌ　ｃｕｌｔｕｒｅ　ｐｌａｔｅの各ウェルに添加をした。ＬＵ６５細胞を１０００細胞（４０μＬ）ずつ各ウェルに添加し、３７℃、５％CO_2インキュベータにて７日間培養した。細胞生存のマーカーである細胞内ＡＴＰ量を測定し、細胞数のモニタリングに用いた。培養後にＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）２．０（Ｐｒｏｍｅｇａ社製）を２０μＬずつ各ウェルに添加し、Ｍｕｌｔｉｍｏｄｅ　Ｐｌａｔｅ　Ｒｅａｄｅｒ　ＥｎＶｉｓｉｏｎ（登録商標）Ｘｃｉｔｅ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社製）を用いて発光強度を測定した。ＤＭＳＯ添加ウェルのルミネッセンスから細胞非播種ウェルのルミネッセンスを引いたものを１００％として、各ウェルで検出されたルミネッセンスから細胞非播種ウェルのルミネッセンスを引いたものの割合を算出することで、各条件における生存率を算出した。

またペメトレキセドの各処理濃度と各実施例化合物の各処理濃度の組み合わせにおける生存率を１００％から引くことで各条件における細胞障害活性を算出した。またペメトレキセド各濃度における実施例化合物非添加ウェルの細胞障害活性及び実施例化合物各濃度におけるペメトレキセド非添加ウェルの細胞障害活性に基づき、ペメトレキセド各濃度と各実施例化合物の各濃度の各組合せにおける併用効果の指標となるブリス独立性に基づくＢｌｉｓｓスコア（ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ　Ｂｉｏｌ．　２０１９　Ｍａｙ　２０

；１５（５）：ｅ１００６７５２．（非特許文献２３）参照）を算出し、その最大値及び最大値を示すペメトレキセドと実施例化合物の濃度を表５－１～５－２に記載した。またブリス独立性とは異なる併用効果の指標となるＨＳＡスコア（ＰＬｏＳ　Ｃｏｍｐｕｔ　Ｂｉｏｌ．　２０１９　Ｍａｙ　２０；１５（５）：ｅ１００６７５２．（非特許文献２３）参照）に関しても算出し、その最大値及び最大値を示すペメトレキセドと実施例化合物の濃度を表５－１～５－２に記載した。Ｂｌｉｓｓスコアの最大値及びＨＳＡスコアの最大値がいずれも１０％以上を示す場合に併用効果があると判断することができる。

[1201]

[表5-1]

化合物番号	MYT1阻害剤濃度（μM）	ペメトレキセド濃度（μM）	Bliss Score (Max)	HSA Score (MAX)
A12	0.63	0.039		70%
A12	0.63	0.020	61%	
A59	2.50	0.039		58%
A59	2.50	0.020	55%	
B3	2.50	0.039	78%	77%
B22	0.16	0.039	56%	64%
B23	0.63	0.039	58%	63%
B24	0.16	0.078	52%	60%
B32	0.63	0.039	52%	63%
B35	2.50	0.039	61%	70%
B37	0.16	0.039	31%	34%
B46	2.50	0.039	52%	65%
B47	0.63	0.039	54%	62%
B48	0.63	0.039	66%	70%
B49	0.63	0.020	86%	84%
C1	0.63	0.039	59%	71%
C4	0.16	0.020	61%	62%
C8	0.16	0.039	68%	78%
C13	0.16	0.039	62%	66%
C64	0.63	0.039	45%	54%
C65	0.16	0.039	53%	58%
C67	0.16	0.039	77%	79%
C69	0.16	0.078	66%	69%
C76	0.16	0.078	68%	67%
C78	0.63	0.039	53%	66%
C83	0.63	0.039	54%	66%
C84	0.16	0.039		70%
C84	0.16	0.020	68%	
C85	0.16	0.039	59%	58%
C86	0.16	0.039	67%	71%
C88	0.16	0.039	53%	61%
C90	0.63	0.039	50%	60%
C91	0.16	0.039		61%
C91	0.16	0.020	59%	
C92	0.16	0.078	56%	68%
C98	0.16	0.078	46%	53%
C100	0.039	0.039		50%
C100	0.039	0.020	46%	
C101	0.63	0.039	46%	64%

[1202] [表5-2]

化合物番号	MYT1阻害剤濃度 (μM)	ペメトレキセド濃度 (μM)	Bliss Score (Max)	HSA Score (MAX)
C102	0.16	0.039	36%	49%
C134	0.039	0.039	49%	60%
C135	0.16	0.039		58%
C135	0.16	0.020	48%	
C136	0.16	0.020	45%	57%
C137	0.039	0.020	45%	56%
C138	0.039	0.039	73%	73%
C139	0.16	0.039		54%
C139	0.039	0.039	46%	
C140	0.16	0.039	73%	76%
C141	0.63	0.039	78%	72%
C143	0.16	0.039	50%	67%
C144	0.63	0.039	39%	47%
C146	0.63	0.039	44%	44%
C155	0.63	0.039		61%
C155	0.16	0.039	47%	
C156	0.16	0.039	51%	59%
C185	0.63	0.020	55%	68%
C190	0.63	0.039	48%	66%
C195	0.16	0.039	52%	65%
C200	0.16	0.020	44%	56%
D2	0.63	0.039	42%	51%
F2	0.63	0.020	86%	83%
G16	0.16	0.078	50%	58%
H3	0.16	0.039		61%
H3	0.16	0.020	61%	
K4	0.16	0.039		66%
K4	0.039	0.039	56%	
L3	0.16	0.039		61%
L3	0.16	0.020	51%	
M4	2.50	0.039		60%
M4	0.63	0.039	51%	
N2	0.63	0.039		57%
N2	0.63	0.020	50%	
O1	0.63	0.039		44%
O1	0.63	0.020	37%	
P1	0.16	0.020	49%	55%
P4	0.16	0.039	56%	67%
Q1	0.63	0.020	52%	58%

[1203] ２．結果

図１～８及び表５－１～５－２より各実施例化合物添加時におけるペメトレキセド細胞障害試験において評価された全ての実施例化合物がＢｌｉｓｓスコアの最大値及びＨＳＡスコアの最大値は、いずれも１０％以上を示しており、細胞内においてこれらの実施例化合物がＭＹＴ１の機能を阻害し、ペメトレキセドとの併用効果を発揮していることが示唆された。

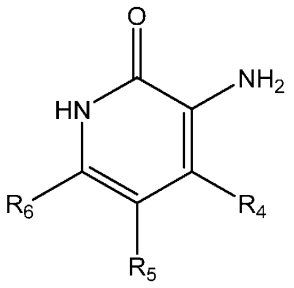
産業上の利用可能性

[1204] 本発明により、新たなＭＹＴ１の阻害活性を有する化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物が提供される。また、本発明により、がんの治療および予防に有用な医薬が提供される。

請求の範囲

[請求項1] 式（１）：

[化1]



(1)

［式中、

R_4は、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）、置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリル、および置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）からなる群から選択され；

R_5およびR_6は、それらが結合する原子と一緒になって置換されていてもよいＤ環を形成しており；

Ｄ環は、３～１０員単環式脂環式環、ベンゼン環、３～１２員単環式複素環、および５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）からなる群から選択され；

Ｄ環上の任意の２つの隣接する置換基は、それらが結合する原子と一緒になって置換されていてもよいＥ環を形成してもよい。］

で表される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項2] Ｄ環が、ベンゼン環または５～６員単環式芳香族複素環（D_{HA}）である、請求項１に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項3] Ｄ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Dにより置換され、

１つ以上のR_Dは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アシルアミノ、モノC_1－C_6

アルキルアミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルスルホニルアミノ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルスルホニルアミノ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アシル、モノＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルホスホリル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ヒドロキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ジＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルアミノカルボニルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、ヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、ヒドロキシＣ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキルチオ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、Ｃ$_6$－Ｃ$_{10}$アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、オキソ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルからなる群から選択される１つ以上の置換基で置換されていてもよい、

請求項１又は２に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

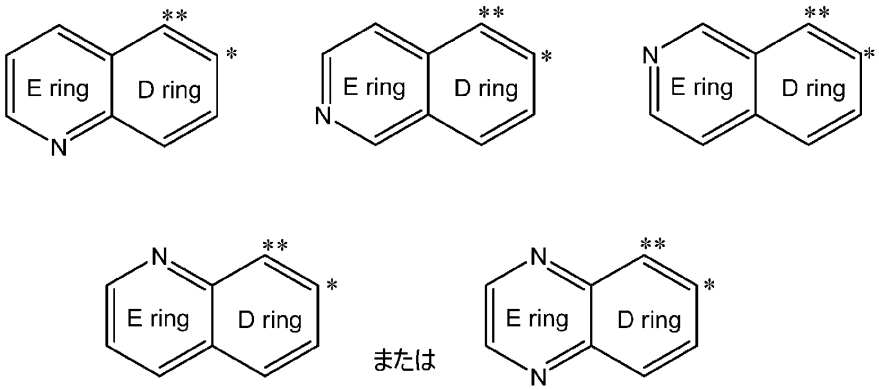
[請求項4] Ｄ環が、置換されていないか、１つ以上のＲ$_D$により置換され、

１つ以上のＲ$_D$は、それぞれ独立に、ハロゲン、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルコキシ、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、ハロＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、およびＣ$_3$－Ｃ$_8$シクロアルキルからなる群から選択される、
請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項5] Ｄ環上の任意の２つの隣接する置換基は、それらが結合する原子と一緒になって、置換されていてもよいＥ環を形成している、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項6] Ｄ環とＥ環が以下の式：

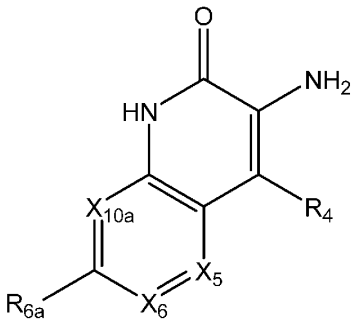
[化2]



（式中、＊は式（１）においてＲ$_5$が結合する炭素を、＊＊は式（１）においてＲ$_6$が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｄ環を「D ring」、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される二環を形成している、請求項１～５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項7] 式（２）：

[化3]



(2)

[式中、

R_4は、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）、置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリル、および置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）からなる群から選択され；

X_5はCR_{x5}またはＮであり、

X_6はCR_{x6}またはＮであり、

X_{10a}はCR_{x10a}またはＮであり、

R_{x5}、R_{x6}、R_{6a}およびR_{x10a}は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよいか、

R_{x5}およびR_{x6}、R_{x6}およびR_{6a}、またはR_{6a}およびR_{x10a}は、それらが結合する原子と一緒になって、置換されていてもよいＥ環を形成してもよい。］

で表される、請求項１に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項8] X_5がＣＨであり、

X_6がCR_{x6}であり、

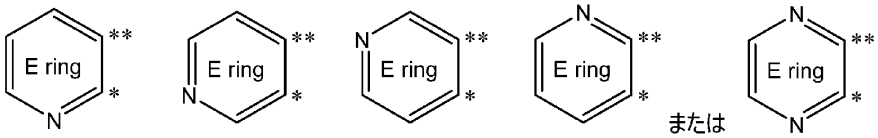
X_{10a}がCR_{x10a}である、請求項７に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項9] R_{6a}が、水素、ハロゲン、シアノ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される、請求項７又は８に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項10] R_{x10a}が、水素、ハロゲン、シアノ、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群から選択される、請求項７～９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項11] Ｅ環が以下の式：

[化4]



（式中、＊は式（２）においてR_{6a}が結合する炭素を、＊＊は式（２）においてR_{x10a}が結合する炭素をそれぞれ表す。式中、Ｅ環を「E ring」と表す。）で表される、請求項７～１０のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

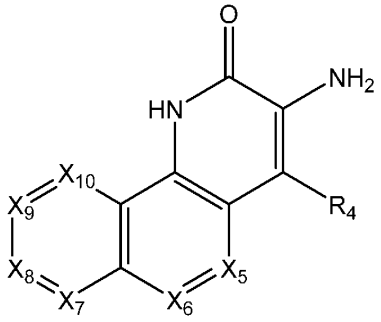
[請求項12] Ｅ環が、置換されていないか、１つ以上のR_Eにより置換され、

１つ以上のR_Eは、それぞれ独立に、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、ボリル、およびC_1－C_6アルキルからなる群から選択される、

請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項13] 式（３）：

[化5]



(3)

［式中、

R_4は、置換されていてもよいC_6－C_{10}アリール（R_{4A}）、置換されていてもよい４～１０員ヘテロシクリル、および置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）からなる群から選択され；

X_5はCR_{x5}またはＮであり、

X_6はCR_{x6}またはＮであり、

X_7はCR_{x7}またはＮであり、

X_8はCR_{x8}またはＮであり、

X_9はCR_{x9}またはＮであり、

X_{10}はCR_{x10}またはＮであり、

R_{x5}、R_{x6}、R_{x7}、R_{x8}、R_{x9}およびR_{x10}は、それぞれ独立に、水素、重水素、ハロゲン、シアノ、ニトロ、ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該ヒドロキシ、チオ、アミノ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキルチオ、カルボニル、カルボキシ、スルホニル、ホスホリル、ボリル、C_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールはさらに置換されていてもよい。］

で表される、請求項１又は７に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項14] X_5がＣＨであり、

X_6がCR_{x6}であり、

X_7がCR_{x7}またはＮであり、

X_8がCR_{x8}またはＮであり、

X_9がCR_{x9}またはＮであり、

X_{10}がCR_{x10}またはＮである、請求項１３に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項15] X_7がＮであり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、

X_7がCR_{x7}であり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR_{x10}であるか、

X_7がCR_{x7}であり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がＮであり、X_{10}がCR_{x10}であるか、

X_7がCR_{x7}であり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、

X_7がＮであり、X_8がCR_{x8}であり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、

X_7がCR_{x7}であり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がＮであるか、

X_7がＮであり、X_8がＮであり、X_9がCR_{x9}であり、X_{10}がCR

$_{x10}$である、

請求項１３又は１４に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項16] R_{x6}が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アシルアミノ、モノC_1－C_6アルキルアミノ、C_1－C_6アルキルスルホニルアミノ、C_3－C_8シクロアルキルスルホニルアミノ、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、ヒドロキシC_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アシル、モノC_3－C_8シクロアルキルアミノカルボニル、４～８員環状アミノカルボニル、ジC_1－C_6アルキルホスホリル、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、ジC_1－C_6アルキルアミノカルボニルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_2－C_6アルケニル、ヒドロキシC_2－C_6アルケニル、C_2－C_6アルキニル、ヒドロキシC_2－C_6アルキニル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールからなる群から選択され、

該C_1－C_6アルキルチオ、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルコキシC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルC_1－C_6アルコキシ、C_3－C_8シクロアルコキシ、４～１０員ヘテロシクリルオキシ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキルC_1－C_6アルキル、C_3－C_8シクロアルキル、４～１０員ヘテロシクリル、C_6－C_{10}アリール、および５～１０員ヘテロアリールは、さらに、独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、C_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、オキソ、ハロC_1－C_6アルキル、およびC_3－C_8シクロアルキルからなる群か

ら選択される１つ以上の置換基で置換されていてもよい、請求項７～１５のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項17] R_{x6}が、水素、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、プロパン－２－イルオキシ、３－メチルブトキシ、［（２Ｓ）－ブタン－２－イル］オキシ、［（２Ｒ）－ブタン－２－イル］オキシ、メチル、エチル、プロピル、プロパン－２－イル、２－メチルプロピル、ブタン－２－イル、３－メチルブチル、ペンタン－３－イル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、１－メチルシクロプロピル、３，３－ジメチルシクロブチル、及びスピロ［２．３］ヘキサン－５－イルからなる群から選択される、請求項７～１６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項18] R_{x7}が水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシまたはC_1－C_6アルキルである、請求項１３～１７のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項19] R_{x8}が水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシまたはC_1－C_6アルキルである、請求項１３～１８のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項20] R_{x9}が水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシ、C_1－C_6アルキル、およびボリルからなる群から選択される、請求項１３～１９のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項21] R_{x10}が水素、ハロゲン、C_1－C_6アルコキシまたはC_1－C_6アルキルである、請求項１３～２０のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項22] R_4が、置換されていてもよい５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）である、請求項１～請求項２１のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項23] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、ピリミジル、ベンゾイミ

ダゾリル、インドリル、インダゾリル、およびピラゾロピリジルからなる群から選択される、請求項２２に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項24] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、置換されていないか、１つ以上のR_aにより置換され、

１つ以上のR_aは、それぞれ独立に、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシ、アミノ、C_1－C_6アルキル、ハロC_1－C_6アルキル、ヒドロキシC_1－C_6アルキル、C_1－C_6アルコキシ、ハロC_1－C_6アルコキシ、およびアルキルスルホニルアミノからなる群から選択される、請求項２２又は２３に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項25] ５～１０員ヘテロアリール（R_{4HA}）が、１Ｈ－インダゾール－４－イル、または１つ以上のハロゲンで置換されている１Ｈ－インダゾール－４－イルである、請求項２２～２４のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物。

[請求項26] 以下の化合物から選択される化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物：

３－アミノ－７－クロロ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－ベンゾ［ｈ］キノリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロブチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

（Ｓ）－３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（５－フルオロ－１Ｈ－インダゾール４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－

イル）－６－エチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－シクロプロピル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロポキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－エトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－プロパン－２－イルオキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－クロロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（７－クロロ－６－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－エトキシ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロブチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－エチル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，１０－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－９－フルオロ－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２

－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－６－メトキシ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－９－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メトキシ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン、
８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－プロパン－２－イルオキシ－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン、
８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン、
８－アミノ－５－シクロプロピル－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［２，３－ｆ］キノキサリン－９－オン、
８－アミノ－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン、
８－アミノ－５－シクロプロピル－７－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１０Ｈ－ピリド［３，２－ｈ］キナゾリン－９－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，８－フェナントロリン－２－オン、

３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５，６－ジメチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－シクロプロピル－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（６，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－５－フルオロ－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（５，７－ジフルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－６－メチル－４－（１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｃ］ピリジン－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、
３－アミノ－４－（１Ｈ－ベンゾトリアゾール－４－イル）－６－メチル－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン、及び
３－アミノ－６－（ｔｅｒｔ－ブチル）－４－（７－フルオロ－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－１Ｈ－１，７－フェナントロリン－２－オン。

［請求項27］　請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物を有効成分として含む医薬組成物。

[請求項28] 化学療法剤と組み合わせて、ＲＢ１遺伝子変異の陽性、またはＲＢ１遺伝子もしくはタンパク質の発現低下が検出されたがん患者のがんを治療または予防するための、ＭＹＴ１阻害剤を有効成分として含み、

前記ＭＹＴ１阻害剤が、請求項１～２６のいずれか一項に記載の化合物もしくはその塩またはそれらの溶媒和物である、医薬組成物。