

(19) 日本国特許庁(JP)

## 再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02018/097297

発行日 令和1年6月24日(2019.6.24)

(43) 国際公開日 平成30年5月31日(2018.5.31)

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
<b>C07D 471/04 (2006.01)</b>	C07D 471/04 117Z	4C065
<b>C07D 519/00 (2006.01)</b>	C07D 519/00 311	4C072
<b>A61P 43/00 (2006.01)</b>	C07D 519/00 301	4C086
<b>A61P 29/00 (2006.01)</b>	A61P 43/00 111	4H039
<b>A61P 19/02 (2006.01)</b>	A61P 29/00 101	4H049

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 248 頁) 最終頁に続く

出願番号 特願2018-553005 (P2018-553005)	(71) 出願人 503369495 帝人ファーマ株式会社 東京都千代田区霞が関三丁目2番1号
(21) 国際出願番号 PCT/JP2017/042443	
(22) 国際出願日 平成29年11月27日(2017.11.27)	
(31) 優先権主張番号 特願2016-229969 (P2016-229969)	(74) 代理人 100099759 弁理士 青木 篤
(32) 優先日 平成28年11月28日(2016.11.28)	(74) 代理人 100123582 弁理士 三橋 真二
(33) 優先権主張国 日本国(JP)	(74) 代理人 100141977 弁理士 中島 勝
	(74) 代理人 100117019 弁理士 渡辺 陽一
	(74) 代理人 100123593 弁理士 関根 宣夫

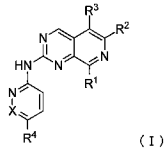
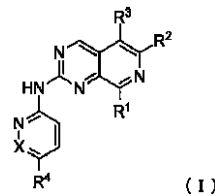
最終頁に続く

(54) 【発明の名称】ピリド [3, 4-d] ピリミジン誘導体及びその薬学的に許容される塩

## (57) 【要約】

本発明の目的は、優れたCDK4/6阻害活性を有する化合物を提供することである。

本発明は、式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩である。

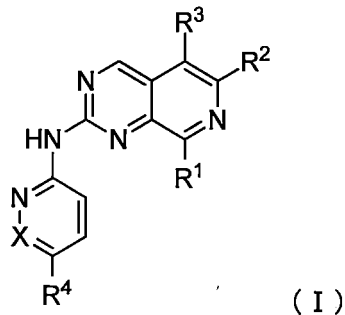


## 【特許請求の範囲】

## 【請求項 1】

式 (I) で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【化 1】



10

[ 式中、

$R^1$  は、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{4-12}$  シクロアルケニル、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、又は、5 ~ 10 員のヘテロアリールを表し； $R^1$  におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して 1 ~ 4 個のヘテロ原子が選択され；

20

$R^1$  は、ハロゲン、=O、-OH、-CN、-COOH、-COOR<sup>6</sup>、-R<sup>7</sup>、[0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、[0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている 3 ~ 10 員のヘテロシクリル、[0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-8}$  アシル、及び [0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-8}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^6$  及び  $R^7$  は、それぞれ独立に [0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

30

$R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、-COOR<sup>8</sup>、又は -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> を表し；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の -OH、[0 ~ 1 個の -OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の -OH、[0 ~ 1 個の -OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0 ~ 1 個のヒドロキシメチル、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

40

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^2$  の 4 ~ 6 員のヘテロシクリルは、フッ素原子、-OH、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アシル基、-COOR<sup>8</sup>、及び -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> は、フッ素原子、-OH、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> における  $R^9$  と  $R^{10}$  は、単結合、又は -O- を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

50

R<sup>2</sup> のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4 - 5 員環では 1 個の酸素原子であり、6 員環では 1 ~ 2 個の酸素原子であり；

R<sup>3</sup> は、水素原子、C<sub>1 - 8</sub> アルキル、又はハロゲン原子を表し；

X は、C R<sup>1 1</sup> 又は窒素原子を表し；

R<sup>1 1</sup> は、水素原子、C<sub>1 - 6</sub> アルキル、又は C<sub>3 - 6</sub> シクロアルキルを表し；

R<sup>4</sup> は、- A<sup>1</sup> - A<sup>2</sup> - A<sup>3</sup> で表され；

A<sup>1</sup> は、単結合、又は C<sub>1 - 8</sub> アルキレンを表し；

A<sup>1</sup> の、任意の位置にある 1 ~ 2 個の s p<sup>3</sup> 炭素原子は、[ - O - 、 - N R<sup>1 4</sup> - 、 - C (= O) - 、 - C (= O) - O - 、 - O - C (= O) - 、 - O - C (= O) - O - 、 - C (= O) - N R<sup>1 5</sup> - 、 - O - C (= O) - N R<sup>1 6</sup> - 、 - N R<sup>1 7</sup> - C (= O) - 、 - N R<sup>1 8</sup> - C (= O) - O - 、 - N R<sup>1 9</sup> - C (= O) - N R<sup>2 0</sup> - 、 - S (= O)<sub>p</sub> - 、 - S (= O)<sub>2</sub> - N R<sup>2 1</sup> - 、 - N R<sup>2 2</sup> - S (= O)<sub>2</sub> - 、及び - N R<sup>2 3</sup> - S (= O)<sub>2</sub> - N R<sup>2 4</sup> - ] からなる群から選ばれる 1 ~ 2 個の構造で置き換えられていてもよく、

但し、2 個の s p<sup>3</sup> 炭素原子が置き換えられる場合は、- O - O - 、 - O - N R<sup>1 4</sup> - 、 - N R<sup>1 4</sup> - O - 、 - O - C H<sub>2</sub> - O - 、 - O - C H<sub>2</sub> - N R<sup>1 4</sup> - 、及び - N R<sup>1 4</sup> - C H<sub>2</sub> - O - という構造を形成せず；

A<sup>2</sup> は、単結合、C<sub>1 - 7</sub> アルキレン、C<sub>3 - 1 2</sub> シクロアルキレン、C<sub>3 - 1 2</sub> シクロアルキリデン、4 ~ 1 2 員のヘテロシクリレン、4 ~ 1 2 員のヘテロシクリリデン、C<sub>6 - 1 0</sub> アリーレン、又は 5 ~ 1 0 員のヘテロアリーレンを表し；

A<sup>3</sup> は、ハロゲン、- C N、- N O<sub>2</sub>、- R<sup>2 5</sup>、- O R<sup>2 6</sup>、- N R<sup>2 7</sup> R<sup>2 8</sup>、- C (= O) R<sup>2 9</sup>、- C (= O) - O R<sup>3 0</sup>、- O - C (= O) R<sup>3 1</sup>、- O - C (= O) - N R<sup>3 2</sup> R<sup>3 3</sup>、- C (= O) - N R<sup>3 4</sup> R<sup>3 5</sup>、- N R<sup>3 6</sup> - C (= O) R<sup>3 7</sup>、- N R<sup>3 8</sup> - C (= O) - O R<sup>3 9</sup>、- S (= O)<sub>2</sub> - R<sup>4 0</sup>、- S (= O)<sub>2</sub> - N R<sup>4 1</sup> R<sup>4 2</sup>、又は - N R<sup>4 3</sup> - S (= O)<sub>2</sub> R<sup>4 4</sup> を表し；

但し、A<sup>2</sup> 側の A<sup>1</sup> 末端が、[ - O - 、 - N R<sup>1 4</sup> - 、 - C (= O) - 、 - C (= O) - O - 、 - O - C (= O) - 、 - O - C (= O) - O - 、 - C (= O) - N R<sup>1 5</sup> - 、 - O - C (= O) - N R<sup>1 6</sup> - 、 - N R<sup>1 7</sup> - C (= O) - 、 - N R<sup>1 8</sup> - C (= O) - O - 、 - N R<sup>1 9</sup> - C (= O) - N R<sup>2 0</sup> - 、 - S (= O)<sub>p</sub> - 、 - S (= O)<sub>2</sub> - N R<sup>2 1</sup> - 、 - N R<sup>2 2</sup> - S (= O)<sub>2</sub> - 、及び - N R<sup>2 3</sup> - S (= O)<sub>2</sub> - N R<sup>2 4</sup> - ] からなる群から選ばれる構造で、且つ、A<sup>2</sup> が単結合である場合は、A<sup>3</sup> は、- R<sup>2 5</sup> を表し；

R<sup>1 4</sup>、R<sup>3 2</sup>、R<sup>3 4</sup>、R<sup>3 6</sup>、R<sup>3 8</sup>、R<sup>4 1</sup>、及び R<sup>4 3</sup> は、それぞれ独立に、水素原子、C<sub>1 - 8</sub> アルキル、C<sub>1 - 8</sub> アシル、C<sub>1 - 8</sub> アルキルスルホニル、4 ~ 1 2 員のヘテロシクリル、C<sub>3 - 1 2</sub> シクロアルキル、C<sub>6 - 1 0</sub> アリール、5 ~ 1 0 員のヘテロアリール、(4 ~ 1 2 員のヘテロシクリル) C<sub>1 - 3</sub> アルキル、(C<sub>3 - 1 2</sub> シクロアルキル) C<sub>1 - 3</sub> アルキル、(C<sub>6 - 1 0</sub> アリール) C<sub>1 - 3</sub> アルキル、又は、(5 ~ 1 0 員のヘテロアリール) C<sub>1 - 3</sub> アルキルを表し；

R<sup>1 5</sup> ~ R<sup>3 1</sup>、R<sup>3 3</sup>、R<sup>3 5</sup>、R<sup>3 7</sup>、R<sup>3 9</sup>、R<sup>4 0</sup>、R<sup>4 2</sup>、及び R<sup>4 4</sup> は、それぞれ独立に、水素原子、C<sub>1 - 8</sub> アルキル、4 ~ 1 2 員のヘテロシクリル、C<sub>3 - 1 2</sub> シクロアルキル、C<sub>6 - 1 0</sub> アリール、5 ~ 1 0 員のヘテロアリール、(4 ~ 1 2 員のヘテロシクリル) C<sub>1 - 3</sub> アルキル、(C<sub>3 - 1 2</sub> シクロアルキル) C<sub>1 - 3</sub> アルキル、(C<sub>6 - 1 0</sub> アリール) C<sub>1 - 3</sub> アルキル、又は (5 ~ 1 0 員のヘテロアリール) C<sub>1 - 3</sub> アルキルを表し；

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、並びに A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、及び A<sup>3</sup> における R<sup>1 4</sup> ~ R<sup>4 4</sup> は、それぞれ独立に、- O H、= O、- C O O H、- S O<sub>3</sub> H、- P O<sub>3</sub> H<sub>2</sub>、- C N、- N O<sub>2</sub>、ハロゲン、[ 0 ~ 2 個の - O H、0 ~ 2 個の - O R<sup>4 5</sup>、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている C<sub>1 - 8</sub> アルキル、[ 0 ~ 2 個の - O H、0 ~ 2 個の - O R<sup>4 6</sup>、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている C<sub>3 - 1 2</sub> シクロアルキル、[ 0 ~ 2 個の - O H、0 ~ 2 個の - O R<sup>4 7</sup>、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている C<sub>1 - 8</sub> アルコキシ、及び [ 0 ~ 2 個の - O H、0 ~ 2 個の - O R<sup>4 9</sup>、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換

10

20

30

40

50

されている4～12員のヘテロシクリルからなる群から選ばれる、1～4個の置換基で置換されていてもよく；

$R^{14} \sim R^{44}$ は、 $A^1$ 内、 $A^2$ 内、 $A^3$ 内、 $[A^1$ と $A^2$ の間]、 $[A^1$ と $A^3$ の間]、又は $[A^2$ と $A^3$ の間]で、[単結合、 $-O-$ 、 $-NR^{50}-$ 、又は $-S(=O)_p-$ ]を介して結合して環を形成してもよく；

$R^{11}$ は、 $[A^1$ 、 $A^2$ 、又は $A^3]$ と、[単結合、 $-O-$ 、 $-NR^{51}-$ 、又は $-S(=O)_p-$ ]を介して結合して環を形成してもよく；

$R^{45} \sim R^{51}$ は、水素原子、又は[0～1個の $-OH$ 、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-4}$ アルキルを表し；

$p$ は0～2の整数を表し；

$A^1$ 及び $A^3$ の、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(ヘテロシクリル)アルキル、及び(ヘテロアリール)アルキル、並びに、 $A^2$ の、ヘテロシクリレン、ヘテロシクリリデン、ヘテロアリーレン、におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、独立して、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から1～4個のヘテロ原子が選択される。]

【請求項2】

$R^1$ は、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、 $C_{4-7}$ シクロアルケニル、4～8員のヘテロシクリル、フェニル、又は、5～10員のヘテロアリールを表し；

$R^1$ におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して1～4個のヘテロ原子が選択され；

$R^1$ は、フッ素原子、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-COOH$ 、及び[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-6}$ アルキルからなる群から選ばれる1～6個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、4～6員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$ アシル、 $-COOR^8$ 、又は $-CONR^9R^{10}$ を表し；

$R^2$ の $C_{1-8}$ アルキルは、0～1個の $-OH$ 、[0～1個の $-OH$ 、0～1個の $C_{1-4}$ アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子]で置換されている0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ基、並びに0～5個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$ は、無置換の $C_{1-8}$ アルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、それぞれ独立に、水素原子又は $C_{1-8}$ アルキルを表し；

$R^3$ は、水素原子、又は $C_{1-8}$ アルキルを表し；

$X$ は、 $CR^{11}$ 又は窒素原子を表し；

$R^{11}$ は、水素原子、又は $C_{1-6}$ アルキルを表し；

$R^4$ は、 $-A^1-A^2-A^3$ で表され；

$A^1$ は、単結合、又は $C_{1-4}$ アルキレンを表し；

$A^1$ の、任意の位置にある1個の $sp^3$ 炭素原子は、 $[-O-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{17}-C(=O)-$ 、及び $-NR^{22}-S(=O)_2-$ ]からなる群から選ばれる1個の構造で置き換えられていてもよく、

$A^2$ は、単結合、4～12員のヘテロシクリレン、 $C_{6-10}$ アリーレン、又は5～10員のヘテロアリーレンを表し；

$A^3$ は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^{25}$ 、 $-OR^{26}$ 、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-C(=O)R^{29}$ 、 $-C(=O)-OR^{30}$ 、 $-O-C(=O)R^{31}$ 、 $-O-C(=O)-NR^{32}$

$R^{33}$ 、 $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{36}-C(=O)R^{37}$ 、 $-NR^{38}-C(=O)-OR^{39}$ 、 $-S(=O)_2-R^{40}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{41}R^{42}$ 、又は $-NR^{43}-S(=O)_2R^{44}$ を表し；

但し、 $A^2$ 側の $A^1$ 末端が、 $[-O-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{17}-C(=O)-$ 、又は $-NR^{22}-S(=O)_2-$ ]で、且つ、 $A^2$ が単結合である場合は、 $A^3$ は、 $-R^{25}$ を表し；

$R^{14}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{41}$ 、及び $R^{43}$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{1-8}$ アシル、 $C_{1-8}$ アルキルスルホニル、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{6-10}$ アリール、5～10員のヘテ

10

20

30

40

50

ロアリアル、(4～12員のヘテロシクリル)  $C_{1-3}$  アルキル、( $C_{3-12}$  シクロアルキル)  $C_{1-3}$  アルキル、( $C_{6-10}$  アリアル)  $C_{1-3}$  アルキル、又は、(5～10員のヘテロアリアル)  $C_{1-3}$  アルキルを表し；

$R^{15} \sim R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{42}$ 、及び $R^{44}$ は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリアル、5～10員のヘテロアリアル、(4～12員のヘテロシクリル)  $C_{1-3}$  アルキル、( $C_{3-12}$  シクロアルキル)  $C_{1-3}$  アルキル、( $C_{6-10}$  アリアル)  $C_{1-3}$  アルキル、又は(5～10員のヘテロアリアル)  $C_{1-3}$  アルキルを表し；

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、並びに $A^1$ 、 $A^2$ 、及び $A^3$ における $R^{14} \sim R^{44}$ は、それぞれ独立に、-OH、=O、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、及び[0～1個の-OH、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$  アルキルからなる群から選ばれる、1～4個の置換基で置換されていてもよく；

$R^{11}$ と $A^1$ は、単結合を介して結合して環を形成してもよく；

請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項3】

$R^1$ が、 $C_{3-12}$  シクロアルキルを表す、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項4】

$R^1$ が、4～12員のヘテロシクリルを表す、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項5】

$R^1$ が、 $C_{6-10}$  アリアル、又は、5～10員のヘテロアリアルを表す、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項6】

$R^2$ が、1～4個のフッ素原子で置換されている $C_{1-8}$  アルキルである、請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項7】

$R^2$ が、0～1個の-OH、及び[0～1個の-OH、0～1個の $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子]で置換されている0～2個の $C_{1-8}$  アルコキシ基で置換されている $C_{1-8}$  アルキルである、請求項1～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項8】

$R^2$ が、フッ素原子、-OH、 $C_{1-4}$  アルキル、及び $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4～6員のヘテロシクリルである、請求項1、3～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項9】

$R^2$ が、フッ素原子、-OH、及び $C_{1-8}$  アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{1-8}$  アシル基、-COOR<sup>8</sup>、又は-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>である、請求項1、3～5のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項10】

XがCR<sup>11</sup>を表す、請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項11】

Xが窒素原子を表す、請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項12】

$A^1$ が、単結合である、請求項1～11のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

## 【請求項 13】

A<sup>1</sup> が、メチレンを表し、  
A<sup>1</sup> の全ての s p<sup>3</sup> 炭素原子が他の構造で置き換えられていない、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 14】

A<sup>1</sup> が、-O- である、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 15】

X が C R<sup>1 1</sup> を表し；  
R<sup>1 1</sup> が C<sub>1 - 6</sub> アルキルを表し；  
A<sup>1</sup> が C<sub>1 - 8</sub> アルキレンを表し；  
A<sup>1</sup> の任意の位置にある 1 個の s p<sup>3</sup> 炭素原子が [ - N R<sup>1 4</sup> - 、 - N R<sup>1 7</sup> - C ( = O ) - 、及び - N R<sup>2 2</sup> - S ( = O )<sub>2</sub> - ] からなる群から選ばれる 1 個の構造で置き換えられており；  
R<sup>1 1</sup> と A<sup>1</sup> が、単結合を介して結合して環を形成している、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

## 【請求項 16】

A<sup>2</sup> が、5 ~ 9 員のヘテロシクリレンを表し；  
A<sup>2</sup> が、-OH、=O、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、[0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の -OR<sup>4 5</sup>、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている C<sub>1 - 8</sub> アルキル、[0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の -OR<sup>4 6</sup>、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている C<sub>3 - 12</sub> シクロアルキル、[0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の -OR<sup>4 7</sup>、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている C<sub>1 - 8</sub> アルコキシ、及び [0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の -OR<sup>4 9</sup>、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている 4 ~ 12 員のヘテロシクリルからなる群から選ばれる、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ~ 15 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

## 【請求項 17】

A<sup>3</sup> が水素原子である、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

30

## 【請求項 18】

A<sup>3</sup> が、ハロゲン、-CN、-R<sup>2 5</sup>、-OR<sup>2 6</sup>、-NR<sup>2 7</sup>R<sup>2 8</sup>、-C(=O)R<sup>2 9</sup>、又は -C(=O)-OR<sup>3 0</sup> であり、R<sup>2 5</sup> ~ R<sup>3 0</sup> が、それぞれ独立に、水素原子、置換されていてもよい C<sub>1 - 8</sub> アルキル、置換されていてもよい 4 ~ 12 員のヘテロシクリル、置換されていてもよい C<sub>3 - 12</sub> シクロアルキル、置換されていてもよい (4 ~ 12 員のヘテロシクリル) C<sub>1 - 3</sub> アルキル、又は置換されていてもよい (C<sub>3 - 12</sub> シクロアルキル) C<sub>1 - 3</sub> アルキルを表す、請求項 1 ~ 16 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 19】

R<sup>3</sup> が水素原子である、請求項 1 ~ 18 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

## 【請求項 20】

R<sup>3</sup> が C<sub>1 - 4</sub> アルキル、フッ素原子、又は塩素原子を表す、請求項 1、3 ~ 19 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 21】

以下に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。  
[2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
[2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

50

1-[6-(ヒドロキシメチル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-2-オン  
 6-(ジフルオロメチル)-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン  
 [8-シクロヘキシル-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 6-(ジフルオロメチル)-8-モルホリン-4-イル-N-(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン  
 [2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [8-フェニル-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 6-(ジフルオロメチル)-N-(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン  
 6-(ジフルオロメチル)-8-フェニル-N-(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン  
 6-(ジフルオロメチル)-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン  
 [8-(4-メチルフェニル)-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [8-(2-メチルフェニル)-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-チオフェン-3-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [8-(フラン-3-イル)-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [8-(4-メチルフェニル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [8-(2-メチルフェニル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-チオフェン-3-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [8-(フラン-3-イル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [8-(シクロヘキセン-1-イル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸  
 1-[2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 メチル 2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキシラート  
 1-[2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノン  
 N,N-ジメチル-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

10

20

30

40

50

- 2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド
- N-メチル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド
- 6-(ジフルオロメチル)-8-(2-メチルフェニル)-N-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 6-(ジフルオロメチル)-8-(フラン-3-イル)-N-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 6-(メトキシメチル)-8-モルホリン-4-イル-N-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 10
- [5-メチル-8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール
- 1-[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール
- 2,2,2-トリフルオロ-1-[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-モルホリン-4-イル-N-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 2-[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール 20
- 2-[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピロリジン-2-カルボン酸
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-3-カルボン酸
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-2-カルボン酸
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピロリジン-2-カルボン酸 30
- 6-(1-メトキシエチル)-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 8-(1,2,3,3a,4,5,7,7a-オクタヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-6-(1-メトキシエチル)-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- [1-[6-(1-メトキシエチル)-2-[[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-イル]メタノール
- 6-(1-メトキシエチル)-8-[4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- (1R)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 40
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[[8-(アゼチジン-1-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2- 50



イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン

(1R)-1-[2-[[6-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピロ  
リジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[6-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペ  
リジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピロ  
リジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペ  
リジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペ  
ラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタ  
ノール

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]  
アミノ]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(アゼパン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチ  
ル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル  
]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル  
]アミノ]-8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノー  
ル

(1R)-1-[8-ピペリジン-1-イル-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミ  
ノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン  
-2-イルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

1-[6-[[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4  
-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン

1-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2  
-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペリジン-4-オール

1-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピロリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2  
-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペリジン-4-オール

1-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2  
-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペリジン-4-オール

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]ア  
ミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]ア  
ミノ]-8-ピロリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]ア  
ミノ]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メ  
チル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-オール

1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-  
イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン

1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピロリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-  
イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン

1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-  
イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン

(1R)-1-[8-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジ  
ン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノー  
ル

10

20

30

40

50

1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-カルボン酸

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-((2R)-2-メチルピロリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-((6-メチル-5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ)-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-((6-メチル-5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ)-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-6-メチルピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

4-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン

1-[6-[[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン

(1R)-1-[2-[[6-ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

2-[2-[[5-(ピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

1-[6-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン

2-[2-[[6-ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

2-[8-ピペリジン-1-イル]-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

2-[4-[[6-[[6-(ヒドロキシメチル)-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]エタノール

1-[6-[[6-(ヒドロキシメチル)-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン

10

20

30

40

50

- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 10
- (1R)-1-[8-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 20
- (1R)-1-[8-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-オール  
[2-[[6-ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール
- [2-[[5-(ピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール 30
- 2-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 2-[2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 40
- (1R)-1-[2-[[6-[4-(2-メチルスルホニルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 6-[(1R)-1-メトキシエチル]-N-(6-ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル)-8-ピペリジン-
- 50

- 1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 6-[(1R)-1-メトキシエチル]-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-8-ピペ  
リジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 4-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピロリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-  
イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン
- 4-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-  
イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペ  
リジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-  
1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 10
- (1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-[[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダ  
ジン-3-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-[(1R)-1-メトキシエチル]-N-[6-(4-メチルピペラジ  
ン-1-イル)ピリダジン-3-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-[(1R)-1-メトキシエチル]-N-(6-ピペラジン-1-イル  
ピリダジン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-  
イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-2-オン
- 2-[4-[[6-[[6-(ジフルオロメチル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イ  
ル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]エタノール 20
- 1-[6-(ジフルオロメチル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]  
ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-オール
- 3-[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-  
イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]プロパン-1-オール
- (1R)-1-[2-[[5-[(3S,4S)-3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ  
ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノ  
ール
- (1R)-1-[2-[[5-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]オキシ  
ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノ  
ール 30
- (1R)-1-[8-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メ  
チル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン  
-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-オール
- 2-[2-[[6-(ヒドロキシメチル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]ア  
ミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(2R)  
-2-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(2S)  
-2-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 40
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(3R)  
-3-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(3S)  
-3-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチ  
ル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチ  
ル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチ 50

- ル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 [2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-ピペリジン-4-イルメタノン  
 [1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]メタノン  
 [2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル)-(1-メチルピペリジン-4-イル)メタノン  
 (1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン  
 (1R)-1-[2-[[5-[[2(2R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-シクロプロピル-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 1-[6-[[8-シクロプロピル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 (1R)-1-[2-[[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(シクロヘキセン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(アゼパン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (1S)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (1R)-1-[2-[[6-(オキセタン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-(2-モルホリン-4-イルエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-ピペリジン-1-イル-2-[(6-ピペリジン-4-イルスルホニル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-ピペリジン-1-イル-2-[(5-ピペリジン-4-イルオキシピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]オキシピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (2S)-2-[8-ピペリジン-1-イル-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)アミ

- ノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (2R)-2-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (2R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール  
 1-[6-[[6-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 (2R)-1-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール  
 (2R)-2-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール 10  
 (1R)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-(アゼチジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-[1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-イル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 20  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 30  
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (2S)-1-[4-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール  
 (2R)-1-[4-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール 40  
 (1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[6-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[[2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 50

- (1R)-1-[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[[3S]-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- 1-[6-[[6-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- (2S)-2-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール 10
- 1-[6-[[6-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- (2S)-2-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール
- 2-[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]アセトニトリル
- (1R)-1-[2-[[6-(オキセタン-3-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-[(3R)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 20
- (1R)-1-[8-[(3R)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[6-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (2S)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール 30
- 1-[6-[[6-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- (2S)-1-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール
- 8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキソラン-3-イル)-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 6-(オキソラン-3-イル)-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキソラン-3-イル)-N-(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン 40
- 6-(オキソラン-3-イル)-N-(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- [2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-ピロリジン-2-イル]メタノン
- [2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3S)-ピロリジン-3-イル]メタノン
- [2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-ピペリジン-2-イル]メタ 50

ノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R,4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3R)-ピペリジン-3-イル]メタノン

10

[(2R)-アゼチジン-2-イル]-[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]メタノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-モルホリン-2-イルメタノン  
(1R)-1-[2-[[6-(2-アミノエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

20

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]メタノン

30

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R,4S)-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

40

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R,4R)-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S,4S)-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3R)-1-メチルピペリジン-3-イル]メタノン

50













(1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-6-メチルピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-2-オン

4-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-2-オン

1-[6-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン

1-[6-[[8-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン

【請求項 2 2】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

【請求項 2 3】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、CDK 4 / 6 阻害活性を有する医薬組成物。

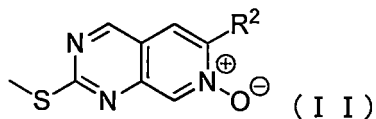
【請求項 2 4】

請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、関節リウマチ、動脈硬化症、肺線維症、脳梗塞症、又は癌の予防薬又は治療薬。

【請求項 2 5】

式 ( I I ) で表されるピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン誘導体、又はその塩。

【化 2】



[ 式 ( I I ) 中、 $R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、 $-COOR^8$ 、又は  $-CONR^9R^{10}$  を表し；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の  $-OH$ 、[ 0 ~ 1 個の  $-OH$ 、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の  $-OH$ 、[ 0 ~ 1 個の  $-OH$ 、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0 ~ 1 個のヒドロキシメチル、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^2$  の 4 ~ 6 員のヘテロシクリルは、フッ素原子、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

10

20

30

40

50

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アシル基、 $-COOR^8$ 、及び  $-CONR^9R^{10}$  は、フッ素原子、 $-OH$ 、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1~4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $-CONR^9R^{10}$  における  $R^9$  と  $R^{10}$  は、単結合、又は  $-O-$  を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

$R^2$  のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4-5 員環では 1 個の酸素原子であり、6 員環では 1~2 個の酸素原子である。但し、 $R^2$  は適切な保護基で保護されていてよい。

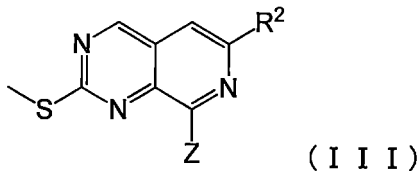
]

【請求項 26】

式 (III) で表されるピリド [3, 4-d] ピリミジン誘導体、又はその塩。

10

【化 3】



[式 (III) 中、 $R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4~6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、 $-COOR^8$ 、又は  $-CONR^9R^{10}$  を表し；

20

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、それぞれ独立に、0~1 個の  $-OH$ 、[0~1 個の  $-OH$ 、0~1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0~3 個のフッ素原子] で置換されている 0~2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0~5 個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0~1 個の  $-OH$ 、[0~1 個の  $-OH$ 、0~1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0~3 個のフッ素原子] で置換されている 0~2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0~1 個のヒドロキシメチル、並びに 0~5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

30

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^2$  の 4~6 員のヘテロシクリルは、フッ素原子、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1~4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アシル基、 $-COOR^8$ 、及び  $-CONR^9R^{10}$  は、フッ素原子、 $-OH$ 、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1~4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $-CONR^9R^{10}$  における  $R^9$  と  $R^{10}$  は、単結合、又は  $-O-$  を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

$R^2$  のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4-5 員環では 1 個の酸素原子であり、6 員環では 1~2 個の酸素原子であり、

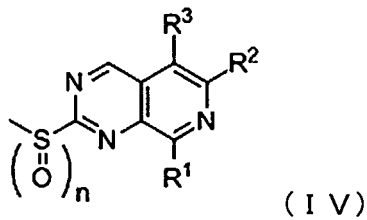
40

Z はハロゲン原子を表す。但し、 $R^2$  は適切な保護基で保護されていてよい。]

【請求項 27】

式 (IV) で表されるピリド [3, 4-d] ピリミジン誘導体、又はその塩。

## 【化4】



10

[式(IV)中、 $R^1$ は、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{4-12}$ シクロアルケニル、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、又は、5～10員のヘテロアリールを表し； $R^1$ におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して1～4個のヘテロ原子が選択され；

$R^1$ は、ハロゲン、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^7$ 、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている3～10員のヘテロシクリル、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$ アシル、及び[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～6個の置換基で置換されていてもよく；

$R^6$ 及び $R^7$ は、それぞれ独立に[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-6}$ アルキルを表し；

$R^2$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$ アシル、 $-COOR^8$ 、又は $-CONR^9R^{10}$ を表し；

$R^2$ の $C_{1-8}$ アルキルは、それぞれ独立に、0～1個の $-OH$ 、[0～1個の $-OH$ 、0～1個の $C_{1-4}$ アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子]で置換されている0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ基、並びに0～5個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$ の $C_{3-8}$ シクロアルキルは、それぞれ独立に、0～1個の $-OH$ 、[0～1個の $-OH$ 、0～1個の $C_{1-4}$ アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子]で置換されている0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ基、0～1個のヒドロキシメチル、並びに0～5個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$ は、無置換の $C_{1-8}$ アルキル、無置換の $C_{3-8}$ シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、それぞれ独立に、水素原子又は $C_{1-8}$ アルキルを表し；

$R^2$ の4～6員のヘテロシクリルは、フッ素原子、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、及び $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$ の $C_{1-8}$ アシル基、 $-COOR^8$ 、及び $-CONR^9R^{10}$ は、フッ素原子、 $-OH$ 、及び $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$ の $-CONR^9R^{10}$ における $R^9$ と $R^{10}$ は、単結合、又は $-O-$ を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

$R^2$ のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4～5員環では1個の酸素原子であり、6員環では1～2個の酸素原子であり；

$n$ は0、1、又は2を表す。但し、 $R^1$ 、及び $R^2$ は適切な保護基で保護されていてもよい。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

50



本発明は、ピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体及びその薬学的に許容される塩に関し、特に、サイクリン依存性キナーゼ4及び/又はサイクリン依存性キナーゼ6(以下、「CDK4/6」ともいう。)の阻害活性を有し、関節リウマチ、動脈硬化症、肺線維症、脳梗塞症、又は癌の予防又は治療に有用な化合物に関する。

【背景技術】

【0002】

細胞増殖は様々な刺激に応答して起こり、細胞が増加し分裂するプロセスである。

癌をはじめとした細胞の過剰増殖により引き起こされる病態は、例えば細胞周期の進行を直接又は間接的に調節する遺伝子やタンパク質に異常が生じた結果、細胞が制御不能に陥り、過剰に細胞周期が進行することを特徴としている。したがって、細胞周期を制御することによって、細胞の過剰増殖を調節する物質は、制御不能又は望ましくない細胞増殖を特徴とする様々な病態の処置に使用することができる。

細胞周期の進行は、各周期の段階移行が高度に制御されており、多重のチェックポイントが用意されている複雑なプロセスである。

【0003】

サイクリン依存性キナーゼ及び関連のセリン/スレオニン蛋白キナーゼは、細胞の分裂と増殖の調節において必須の機能を果たす重要な細胞内酵素である。サイクリン依存性キナーゼの触媒単位は、サイクリンとして知られる調節サブユニットにより活性化されることが知られており、哺乳類においても複数のサイクリンが同定されている(非特許文献1)

【0004】

網膜芽細胞腫タンパク質(Rb)は、細胞周期におけるG1期からS期への遷移のためのチェックポイント・タンパク質である。RbはE2F転写因子のファミリーと関連して、適切な成長刺激の非存在下ではそれらの活性を妨げる(非特許文献2及び3)。有系分裂促進物質刺激を受けて、細胞は、CDK4/6の活性化因子であるサイクリンDを新たに合成することによりS期に入り始める。一旦サイクリンDが結合したCDK4/6は、リン酸化によってRbタンパク質を非活性化する。Rbのリン酸化は、S期に必要な遺伝子の転写を指示するためにE2Fを放出する。Rbの完全な非活性化はサイクリンD-CDK4/6及びサイクリンE-CDK2の両方のリン酸化を必要とする。Rbの特定部位でのCDK4/6によるリン酸化は、サイクリンE-CDK2リン酸化の必須条件であることが示されている(非特許文献4)。したがって、サイクリンD-CDK4/6はG1期からS期を制御する重要酵素複合体である。

【0005】

CDK2はサイクリンEの他に、サイクリンAとも複合体を形成することが知られており、S期以降の過程にも機能し、DNAの複製にも関与する。CDK2を阻害した場合、遺伝毒性の発現を想定している報告も存在している(非特許文献5)。

サイクリンDが、CDK4/6の活性を正に制御する分子機構であることに対比して、INK4a遺伝子によりコード化されているp16は、CDK4/6の活性を選択的に負に制御することが知られている(非特許文献6)。

【0006】

CDK阻害剤は、癌、心血管障害、腎臓病、特定の感染症及び自己免疫疾患を含む異常細胞増殖が原因である、様々な疾患を治療するために用いることができる。それに限るものではないが、例えば関節リウマチ、動脈硬化症、肺線維症、脳梗塞症、癌の治療にも有効であることが期待される。このような症例において、CDK阻害を介した細胞周期、細胞増殖抑制が有効であることは以下のような技術的知見から期待される。

【0007】

関節リウマチにおいては滑膜細胞の過増殖によるパンヌスの形成が知られており、この過増殖はモデル動物の患部にp16を導入することや、CDK4/6阻害剤を動物に投与することによって、改善されることが報告されている(非特許文献7~9)。また、関節リウマチ患者由来滑膜細胞においてはCDK4-サイクリンD複合体により、MMP3産

10

20

30

40

50

生も制御されており、CDK4/6の活性を負に制御することにより、増殖だけではなく、MMP3産生が抑制されることも報告されている（非特許文献10）。

以上の点より、CDK4/6阻害剤は、関節リウマチに対して滑膜細胞増殖抑制効果とともに軟骨保護効果も期待できる。

#### 【0008】

細胞周期G1及びS期チェックポイントに關与する遺伝子を含む細胞増殖調節経路は、血管形成の後にブランク進行、狭窄及び再狭窄に關係している。CDK阻害タンパク質p21の過剰発現は、血管形成に続いて血管平滑筋増殖及び内膜過形成を阻害することが示されている（非特許文献11～12）。

細胞周期の制御異常は、尿管に液体で満たされた嚢胞の成長を特徴とする多発性嚢胞腎にも關係しており、CDKの小分子阻害薬を用いる治療が効果をあげている（非特許文献13）。

#### 【0009】

マウスの肺線維症のモデルにおいては、アデノウイルスベクターによる細胞周期阻害蛋白質p21の発現誘導が有効であることが報告されている（非特許文献14）。

ラットの脳梗塞モデルにおいては、局所の虚血による神経細胞死に伴いサイクリンD1/CDK4レベルが向上することが知られており、非選択的CDK阻害剤であるフラボピリドールの投与により神経細胞死が抑制されることが報告されている（非特許文献15）。

#### 【0010】

サイクリンD-CDK4/6-INK4a-Rb経路は、癌の細胞増殖に有利となるようにいずれかの因子の異常、例えば機能的p16INK4aの欠失やサイクリンD1高発現、CDK4高発現、機能的Rbの欠失などがヒトの癌において高頻度に検出されている（非特許文献16～18）。これらは、いずれもG1期からS期への進行を促進する方向への異常であり、この経路が癌化又は癌細胞の異常増殖において重要な役割を担っていることは明らかである。

#### 【0011】

CDK4/6阻害剤は、特にCDK4/6キナーゼ活性を活性化する遺伝子に異常がある腫瘍、例えばサイクリンDの転座がある癌、サイクリンDの増幅がある癌、CDK4やCDK6の増幅又は過剰発現がある癌、p16不活性化がある癌に対して有効となり得る。

また、その欠陥がサイクリンDの存在量の増加をもたらすサイクリンDの上流調節因子において遺伝子異常がある癌の治療に有用となり得、治療効果を期待することもできる。実際、CDK4/6活性を阻害する化合物を合成する試みがなされ、当分野で多くの化合物が開示されており、乳癌をはじめとした複数の癌において臨床試験が実施されている（非特許文献19）。

#### 【0012】

神経膠腫で悪性度が高い神経膠芽腫はCDK4/6阻害剤の治療効果が期待される腫瘍の1つとして知られている。神経膠芽腫由来の培養細胞でCDK4/6阻害剤の増殖抑制作用が示されている。脳内病巣で作用を期待するためには、血液から血液脳関門を経た脳移行もしくは血液を介さない投与方法、例えば脳内投与、脳内留置製剤や経鼻投与が必要である。血液脳関門には排出トランスポーター、例えばP糖タンパク質やBCRPにより化合物透過性が制限されている。実際に、マウス皮下もしくは頭蓋内に移植した神経膠芽腫に対して、パルボシクリブ（CDK4/6阻害剤）が皮下で増殖抑制作用を示したが頭蓋内では作用が認められないことから、パルボシクリブの血液脳関門低透過性が作用発現を制限したと報告されている（非特許文献28）。

#### 【0013】

大部分の急性及び重篤な放射線療法や化学療法の毒性は、幹細胞及び前駆細胞への効果を通してである。CDK4/6阻害剤により休止状態になった造血幹細胞及び前駆細胞は、放射線療法や化学療法による細胞毒性から防護される。阻害剤処理が止まった後、造血幹細胞及び前駆細胞(HSPC)は、一時的休止期間から回復して、その後正常に機能する

10

20

30

40

50

ためCDK4/6阻害剤を用いた化学療法抵抗性は、著しい骨髄防護を提供すると期待される(非特許文献20)。

以上から、CDK4/6阻害剤は、関節リウマチ、動脈硬化症、肺線維症、脳梗塞症、癌の治療、骨髄防護に有用であり、特に、関節リウマチ、癌の治療、骨髄防護に有効であることが期待される。

【0014】

CDK4阻害剤としては特許文献1及び非特許文献21が、CDK4/6を含むCDK阻害剤としては特許文献2、3及び非特許文献22~24が、CDK4/FLT3阻害剤としては非特許文献25が、それぞれ知られている。

また、ピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体は、Mps1(TTKとしても知られているキナーゼ)の阻害作用を有することが知られているが(特許文献4)、本発明のCDK4/6阻害とは全く異なる作用である。

また、非特許文献26と非特許文献27も、ピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体について述べたものであるが、複数の化合物においてCDK2阻害活性が認められたということ報告しており、本発明の優れたCDK4/6阻害とは全く異なる方向性の化合物群である。

また、特許文献5に記載のピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体は、EGFRの阻害作用を有することが知られているが、本発明のCDK4/6阻害とは全く異なる作用である。

【先行技術文献】

【特許文献】

【0015】

【特許文献1】国際公開第2003/062236号

【特許文献2】国際公開第2010/020675号

【特許文献3】国際公開第2010/075074号

【特許文献4】国際公開第2014/037750号

【特許文献5】国際公開第2015/027222号

【非特許文献】

【0016】

【非特許文献1】Johnson D. G. and Walker C.L., Annual Review of Pharmacology and Toxicology 1999年, 39:p.295-312

【非特許文献2】Ortega et al., Biochimica et Biophysica Acta-Reviews on Cancer, 2002年, 1602(1):p.73-87

【非特許文献3】Shapiro, Journal of Clinical Oncology, 2006年; 24(11):p.1770-1783

【非特許文献4】Lundberg et al., Molecular and Cellular Biology, 1998年, 18(2):p.753-761

【非特許文献5】Andrew J. Olaharski, PLoS Computational Biology, 2009年, 5(7): e1000446.

【非特許文献6】Kamb et al., Science, 1994年, 264(5157):p.436-440

【非特許文献7】Taniguchi, K 等, Nature Medicine, 1999年, 5, p.760-767

【非特許文献8】Sekine, C 等, Journal of immunology, 2008年, 180:p.1954-1961

【非特許文献9】Hosoya, T等, Annals Rheumatic Diseases, 2014年8月27日, Epub ahead of print

【非特許文献10】Nonomura, Y 等, Arthritis & Rheumatology, 2006年7月, 54(7):p.2074-83.

【非特許文献11】Chang, M.W.等, Journal of Clinical Investigation, 1995年, 96:p.2260

【非特許文献12】Yang, Z-Y.等, Proceedings of the National Academy of Sciences (米国) 1996年, 93:p.9905

10

20

30

40

50

- 【非特許文献 1 3】Bukanov N.O.等, Nature, 2006年, 4444:p.949-952
- 【非特許文献 1 4】American Journal Physiology: Lung Cellular and Molecular Physiology, 2004年, 286:p.L727-L733
- 【非特許文献 1 5】Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America, 2000年, 97, p.10254-10259,
- 【非特許文献 1 6】Science, 1991年, 254, 1138-1146頁
- 【非特許文献 1 7】Cancer Research, 1993年, 第53巻, p.5535-5541
- 【非特許文献 1 8】Current Opinion in Cell Biology, 1996年, 8, p.805-814
- 【非特許文献 1 9】Guha M, Nature Biotechnology, 2013年3月, 31(3):p.187
- 【非特許文献 2 0】Johnson S, Journal of Clinical Investigation, 2010年, 120(7):p.2528-2536 10
- 【非特許文献 2 1】Journal of Medicinal Chemistry, 2005年, 48, p.2371-2387
- 【非特許文献 2 2】Journal of Medicinal Chemistry, 2000年, 43, p.4606-4616
- 【非特許文献 2 3】Journal of Medicinal Chemistry, 2005年, 48, p.2388-2406
- 【非特許文献 2 4】Journal of Medicinal Chemistry, 2010年, 53, p.7938-7957
- 【非特許文献 2 5】Journal of Medicinal Chemistry, 2014年, 57, p.3430-3449
- 【非特許文献 2 6】Organic & Biomolecular Chemistry, 2015年, 13, p.893-904
- 【非特許文献 2 7】Journal of Medicinal Chemistry, 2016年, 59, p.3671-3688
- 【非特許文献 2 8】J.Pharm.Exp.Ther.2015年, 355, 264-271

## 【発明の概要】 20

## 【発明が解決しようとする課題】

## 【0017】

本発明の目的は、優れたCDK4/6阻害活性を有する化合物を提供することである。

## 【課題を解決するための手段】

## 【0018】

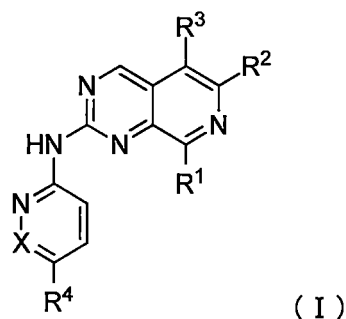
本発明者らは、上記課題を解決するために鋭意検討を重ねた結果、CDK4/6阻害活性を有する、式(I)で表わされる新規なピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体を見出し、本発明を完成させた。

本発明を下記に示す。

## 【0019】 30

(1)式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【化1】



(I) 40

## 【0020】

[式中、

R<sup>1</sup>は、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>4-12</sub>シクロアルケニル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>6-10</sub>アリール、又は、5~10員のヘテロアリールを表し；R<sup>1</sup>におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して1~4個のヘテロ原子が選択され；

R<sup>1</sup>は、ハロゲン、=O、-OH、-CN、-COOH、-COOR<sup>6</sup>、-R<sup>7</sup>、[0~ 50

2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、[ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている 3 ~ 10 員のヘテロシクリル、[ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-8}$  アシル、及び [ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-8}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^6$  及び  $R^7$  は、それぞれ独立に [ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

$R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、 $-COOR^8$ 、又は  $-CONR^9R^{10}$  を表し；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の -OH、[ 0 ~ 1 個の -OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の -OH、[ 0 ~ 1 個の -OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0 ~ 1 個のヒドロキシメチル、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^2$  の 4 ~ 6 員のヘテロシクリルは、フッ素原子、-OH、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アシル基、 $-COOR^8$ 、及び  $-CONR^9R^{10}$  は、フッ素原子、-OH、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $-CONR^9R^{10}$  における  $R^9$  と  $R^{10}$  は、単結合、又は -O- を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

$R^2$  のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4 - 5 員環では 1 個の酸素原子であり、6 員環では 1 ~ 2 個の酸素原子であり；

$R^3$  は、水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル、又はハロゲン原子を表し；

X は、 $CR^{11}$  又は窒素原子を表し；

$R^{11}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、又は  $C_{3-6}$  シクロアルキルを表し；

$R^4$  は、 $-A^1-A^2-A^3$  で表され；

$A^1$  は、単結合、又は  $C_{1-8}$  アルキレンを表し；

$A^1$  の、任意の位置にある 1 ~ 2 個の  $sp^3$  炭素原子は、[ -O-、-NR<sup>14</sup>-、-C(=O)-、-C(=O)-O-、-O-C(=O)-、-O-C(=O)-O-、-C(=O)-NR<sup>15</sup>-、-O-C(=O)-NR<sup>16</sup>-、-NR<sup>17</sup>-C(=O)-、-NR<sup>18</sup>-C(=O)-O-、-NR<sup>19</sup>-C(=O)-NR<sup>20</sup>-、-S(=O)<sub>p</sub>-、-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>21</sup>-、-NR<sup>22</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-、及び -NR<sup>23</sup>-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>24</sup>- ] からなる群から選ばれる 1 ~ 2 個の構造で置き換えられていてもよく、

但し、2 個の  $sp^3$  炭素原子が置き換えられる場合は、-O-O-、-O-NR<sup>14</sup>-、-NR<sup>14</sup>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-O-、-O-CH<sub>2</sub>-NR<sup>14</sup>-、及び -NR<sup>14</sup>-CH<sub>2</sub>-O- という構造を形成せず；

$A^2$  は、単結合、 $C_{1-7}$  アルキレン、 $C_{3-12}$  シクロアルキレン、 $C_{3-12}$  シクロアルキリデン、4 ~ 12 員のヘテロシクリレン、4 ~ 12 員のヘテロシクリリデン、 $C_{6-10}$  アリーレン、又は 5 ~ 10 員のヘテロアリーレンを表し；

$A^3$  は、ハロゲン、-CN、-NO<sub>2</sub>、-R<sup>25</sup>、-OR<sup>26</sup>、-NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>、-C(=O)R<sup>29</sup>、-C(=O)-OR<sup>30</sup>、-O-C(=O)R<sup>31</sup>、-O-C(=O)

10

20

30

40

50

- NR<sup>3 2</sup> R<sup>3 3</sup>、- C(=O) - NR<sup>3 4</sup> R<sup>3 5</sup>、- NR<sup>3 6</sup> - C(=O) R<sup>3 7</sup>、- NR<sup>3 8</sup> - C(=O) - OR<sup>3 9</sup>、- S(=O)<sub>2</sub> - R<sup>4 0</sup>、- S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>4 1</sup> R<sup>4 2</sup>、又は - NR<sup>4 3</sup> - S(=O)<sub>2</sub> R<sup>4 4</sup>を表し；

但し、A<sup>2</sup>側のA<sup>1</sup>末端が、[- O -、- NR<sup>1 4</sup> -、- C(=O) -、- C(=O) - O -、- O - C(=O) -、- O - C(=O) - O -、- C(=O) - NR<sup>1 5</sup> -、- O - C(=O) - NR<sup>1 6</sup> -、- NR<sup>1 7</sup> - C(=O) -、- NR<sup>1 8</sup> - C(=O) - O -、- NR<sup>1 9</sup> - C(=O) - NR<sup>2 0</sup> -、- S(=O)<sub>p</sub> -、- S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>2 1</sup> -、- NR<sup>2 2</sup> - S(=O)<sub>2</sub> -、及び - NR<sup>2 3</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>2 4</sup> -]からなる群から選ばれる構造で、且つ、A<sup>2</sup>が単結合である場合は、A<sup>3</sup>は、- R<sup>2 5</sup>を表し；

R<sup>1 4</sup>、R<sup>3 2</sup>、R<sup>3 4</sup>、R<sup>3 6</sup>、R<sup>3 8</sup>、R<sup>4 1</sup>、及びR<sup>4 3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>アシル、C<sub>1-8</sub>アルキルスルホニル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、5~10員のヘテロアリール、(4~12員のヘテロシクリル)C<sub>1-3</sub>アルキル、(C<sub>3-12</sub>シクロアルキル)C<sub>1-3</sub>アルキル、又は、(5~10員のヘテロアリール)C<sub>1-3</sub>アルキルを表し；

R<sup>1 5</sup>~R<sup>3 1</sup>、R<sup>3 3</sup>、R<sup>3 5</sup>、R<sup>3 7</sup>、R<sup>3 9</sup>、R<sup>4 0</sup>、R<sup>4 2</sup>、及びR<sup>4 4</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、5~10員のヘテロアリール、(4~12員のヘテロシクリル)C<sub>1-3</sub>アルキル、(C<sub>3-12</sub>シクロアルキル)C<sub>1-3</sub>アルキル、(C<sub>6-10</sub>アリール)C<sub>1-3</sub>アルキル、又は(5~10員のヘテロアリール)C<sub>1-3</sub>アルキルを表し；

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、並びにA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、及びA<sup>3</sup>におけるR<sup>1 4</sup>~R<sup>4 4</sup>は、それぞれ独立に、- OH、= O、- COOH、- SO<sub>3</sub>H、- PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、- CN、- NO<sub>2</sub>、ハロゲン、[0~2個の- OH、0~2個の- OR<sup>4 5</sup>、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>1-8</sub>アルキル、[0~2個の- OH、0~2個の- OR<sup>4 6</sup>、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>3-12</sub>シクロアルキル、[0~2個の- OH、0~2個の- OR<sup>4 7</sup>、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>1-8</sub>アルコキシ、及び[0~2個の- OH、0~2個の- OR<sup>4 9</sup>、及び0~6個のフッ素原子]で置換されている4~12員のヘテロシクリルからなる群から選ばれる、1~4個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>1 4</sup>~R<sup>4 4</sup>は、A<sup>1</sup>内、A<sup>2</sup>内、A<sup>3</sup>内、[A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>の間]、[A<sup>1</sup>とA<sup>3</sup>の間]、又は[A<sup>2</sup>とA<sup>3</sup>の間]で、[単結合、- O -、- NR<sup>5 0</sup> -、又は- S(=O)<sub>p</sub> -]を介して結合して環を形成してもよく；

R<sup>1 1</sup>は、[A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、又はA<sup>3</sup>]と、[単結合、- O -、- NR<sup>5 1</sup> -、又は- S(=O)<sub>p</sub> -]を介して結合して環を形成してもよく；

R<sup>4 5</sup>~R<sup>5 1</sup>は、水素原子、又は[0~1個の- OH、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>1-4</sub>アルキルを表し；

pは0~2の整数を表し；

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、及びA<sup>3</sup>におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、独立して、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から1~4個のヘテロ原子が選択される。]

#### 【0021】

(2) R<sup>1</sup>は、C<sub>3-8</sub>シクロアルキル、C<sub>4-7</sub>シクロアルケニル、4~8員のヘテロシクリル、フェニル、又は、5~10員のヘテロアリールを表し；

R<sup>1</sup>におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して1~4個のヘテロ原子が選択され；

R<sup>1</sup>は、フッ素原子、= O、- OH、- COOH、及び[0~2個の- OH、0~2個のC<sub>1-8</sub>アルコキシ、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>1-6</sub>アルキルからなる群から選ばれる1~6個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>2</sup>は、C<sub>1-8</sub>アルキル、4~6員のヘテロシクリル、C<sub>1-8</sub>アシル、- COOR<sup>8</sup>、又は- CONR<sup>9</sup>R<sup>1 0</sup>を表し；

10

20

30

40

50

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、0 ~ 1 個の - OH、[ 0 ~ 1 個の - OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^3$  は、水素原子、又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

X は、 $CR^{11}$  又は窒素原子を表し；

$R^{11}$  は、水素原子、又は  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

$R^4$  は、 $-A^1-A^2-A^3$  で表され；

$A^1$  は、単結合、又は  $C_{1-4}$  アルキレンを表し；

$A^1$  の、任意の位置にある 1 個の  $sp^3$  炭素原子は、[  $-O-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{17}-C(=O)-$ 、及び  $-NR^{22}-S(=O)_2-$  ] からなる群から選ばれる 1 個の構造で置き換えられていてもよく、

$A^2$  は、単結合、4 ~ 12 員のヘテロシクリレン、 $C_{6-10}$  アリーレン、又は 5 ~ 10 員のヘテロアリーレンを表し；

$A^3$  は、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^{25}$ 、 $-OR^{26}$ 、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-C(=O)R^{29}$ 、 $-C(=O)-OR^{30}$ 、 $-O-C(=O)R^{31}$ 、 $-O-C(=O)-NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)-NR^{34}R^{35}$ 、 $-NR^{36}-C(=O)R^{37}$ 、 $-NR^{38}-C(=O)-OR^{39}$ 、 $-S(=O)_2-R^{40}$ 、 $-S(=O)_2-NR^{41}R^{42}$ 、又は  $-NR^{43}-S(=O)_2R^{44}$  を表し；

但し、 $A^2$  側の  $A^1$  末端が、[  $-O-$ 、 $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{17}-C(=O)-$ 、又は  $-NR^{22}-S(=O)_2-$  ] で、且つ、 $A^2$  が単結合である場合は、 $A^3$  は、 $-R^{25}$  を表し；

$R^{14}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{41}$ 、及び  $R^{43}$  は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アシル、 $C_{1-8}$  アルキルスルホニル、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、( 4 ~ 12 員のヘテロシクリル )  $C_{1-3}$  アルキル、(  $C_{3-12}$  シクロアルキル )  $C_{1-3}$  アルキル、(  $C_{6-10}$  アリール )  $C_{1-3}$  アルキル、又は、( 5 ~ 10 員のヘテロアリール )  $C_{1-3}$  アルキルを表し；

$R^{15} \sim R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{42}$ 、及び  $R^{44}$  は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、( 4 ~ 12 員のヘテロシクリル )  $C_{1-3}$  アルキル、(  $C_{3-12}$  シクロアルキル )  $C_{1-3}$  アルキル、(  $C_{6-10}$  アリール )  $C_{1-3}$  アルキル、又は ( 5 ~ 10 員のヘテロアリール )  $C_{1-3}$  アルキルを表し；

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、並びに  $A^1$ 、 $A^2$ 、及び  $A^3$  における  $R^{14} \sim R^{44}$  は、それぞれ独立に、 $-OH$ 、 $=O$ 、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、及び [ 0 ~ 1 個の  $-OH$ 、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている  $C_{1-8}$  アルキルからなる群から選ばれる、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^{11}$  と  $A^1$  は、単結合を介して結合して環を形成してもよく；

$A^1$ 、 $A^2$ 、及び  $A^3$  におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、独立して、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から 1 ~ 4 個のヘテロ原子が選択される、

( 1 ) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

#### 【 0 0 2 2 】

( 3 )  $R^1$  が、 $C_{3-12}$  シクロアルキルを表す、( 1 ) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

( 4 )  $R^1$  が、4 ~ 12 員のヘテロシクリルを表す、( 1 ) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

( 5 )  $R^1$  が、 $C_{6-10}$  アリール、又は、5 ~ 10 員のヘテロアリールを表す、( 1 ) に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

20

30

40

50

(6)  $R^2$  が、1～4個のフッ素原子で置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである、(1)～(5)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(7)  $R^2$  が、0～1個の -OH、及び [0～1個の -OH、0～1個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子] で置換されている0～2個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基で置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである、(1)～(5)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(8)  $R^2$  が、フッ素原子、-OH、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい4～6員のヘテロシクリルである、(1)、(3)～(5)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

(9)  $R^2$  が、フッ素原子、-OH、及び  $C_{1-8}$  アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{1-8}$  アシル基、-COOR<sup>8</sup>、又は -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> である、(1)、(3)～(5)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(10) X が CR<sup>11</sup> を表す、(1)～(9)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(11) X が窒素原子を表す、(1)～(9)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(12) A<sup>1</sup> が、単結合である、(1)～(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

(13) A<sup>1</sup> が、メチレンを表し、A<sup>1</sup> の全ての sp<sup>3</sup> 炭素原子が他の構造で置き換えられていない、(1)～(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(14) A<sup>1</sup> が、-O- である、(1)～(11)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(15) X が CR<sup>11</sup> を表し；

R<sup>11</sup> が  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

A<sup>1</sup> が  $C_{1-8}$  アルキレンを表し；

A<sup>1</sup> の任意の位置にある1個の sp<sup>3</sup> 炭素原子が [ -NR<sup>14</sup> -、-NR<sup>17</sup> - C(=O) -、及び -NR<sup>22</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - ] からなる群から選ばれる1個の構造で置き換えられており；

30

R<sup>11</sup> と A<sup>1</sup> が、単結合を介して結合して環を形成している、(1)～(9)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(16) A<sup>2</sup> が、5～9員のヘテロシクリレンを表し；

A<sup>2</sup> が、-OH、=O、-COOH、-SO<sub>3</sub>H、-PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、-CN、-NO<sub>2</sub>、ハロゲン、[0～2個の -OH、0～2個の -OR<sup>45</sup>、及び0～6個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-8}$  アルキル、[0～2個の -OH、0～2個の -OR<sup>46</sup>、及び0～6個のフッ素原子] で置換されている  $C_{3-12}$  シクロアルキル、[0～2個の -OH、0～2個の -OR<sup>47</sup>、及び0～6個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び [0～2個の -OH、0～2個の -OR<sup>49</sup>、及び0～6個のフッ素原子] で置換されている4～12員のヘテロシクリルからなる群から選ばれる、1～4個の置換基で置換されていてもよい、(1)～(15)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

40

(17) A<sup>3</sup> が水素原子である、(1)～(16)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(18) A<sup>3</sup> が、ハロゲン、-CN、-R<sup>25</sup>、-OR<sup>26</sup>、-NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>、-C(=O)R<sup>29</sup>、又は -C(=O)-OR<sup>30</sup> であり、R<sup>25</sup>～R<sup>30</sup> が、それぞれ独立に、水素原子、置換されていてもよい  $C_{1-8}$  アルキル、置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリル、置換されていてもよい  $C_{3-12}$  シクロアルキル、置換されていてもよい(4～12員のヘテロシクリル)  $C_{1-3}$  アルキル、又は置換されていてもよい(C

50



$C_{3-12}$ シクロアルキル) $C_{1-3}$ アルキルを表す、(1)~(16)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(19)  $R^3$ が水素原子である、(1)~(18)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

(20)  $R^3$ が  $C_{1-4}$ アルキル、フッ素原子、又は塩素原子を表す、(1)、(3)~(19)のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【0023】

(21) 以下に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

1-[6-(ヒドロキシメチル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-2-オン

6-(ジフルオロメチル)-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

[8-シクロヘキシル-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

6-(ジフルオロメチル)-8-モルホリン-4-イル-N-(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

[2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[8-フェニル-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

6-(ジフルオロメチル)-N-(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

6-(ジフルオロメチル)-8-フェニル-N-(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

6-(ジフルオロメチル)-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

[8-(4-メチルフェニル)-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[8-(2-メチルフェニル)-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-チオフェン-3-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[8-(フラン-3-イル)-2-[(5-ピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[8-(4-メチルフェニル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[8-(2-メチルフェニル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-チオフェン-3-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

[8-(フラン-3-イル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

10

20

30

40

50

[8-(シクロヘキセン-1-イル)-2-[[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボン酸

1-[2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

メチル 2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキシラート

1-[2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノン

N,N-ジメチル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

N-メチル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルボキサミド

6-(ジフルオロメチル)-8-(2-メチルフェニル)-N-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

6-(ジフルオロメチル)-8-(フラン-3-イル)-N-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

6-(メトキシメチル)-8-モルホリン-4-イル-N-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

[5-メチル-8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール

1-[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール

2,2,2-トリフルオロ-1-[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

6-(1,1-ジフルオロエチル)-8-モルホリン-4-イル-N-(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

2-[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール

2-[8-モルホリン-4-イル-2-[(5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピロリジン-2-カルボン酸

1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-3-カルボン酸

1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-2-カルボン酸

1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピロリジン-2-カルボン酸

6-(1-メトキシエチル)-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

8-(1,2,3,3a,4,5,7,7a-オクタヒドロピロロ[2,3-c]ピリジン-6-イル)-6-(1-メトキシエチル)-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

[1-[6-(1-メトキシエチル)-2-[[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-イル]メタノール

6-(1-メトキシエチル)-8-[4-(メトキシメチル)ピペリジン-1-イル]-N-[5-(ピペラジン-1-

10

20

30

40

50

- イルメチル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン  
 (1R)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 1-[6-[[8-(アゼチジン-1-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 (1R)-1-[2-[[6-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-メチル-5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(2-アザスピロ[3.3]ヘプタン-2-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-モルホリン-4-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(アゼパン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-ピペリジン-1-イル-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 1-[6-[[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 1-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペリジン-4-オール  
 1-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペリジン-4-オール  
 1-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-モルホリン-4-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペリジン-4-オール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]ア

- ミノ]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-[[4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-オール
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピロリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン
- (1R)-1-[8-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 10
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-カルボン酸
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 20
- (1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(2R)-2-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 30
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[4-(トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(1,1-ジオキソ-1,4-チアジナン-4-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[6-メチル-5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピロリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 40
- (1R)-1-[2-[[6-メチル-5-ピペラジン-1-イルピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-6-メチルピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 4-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン
- 1-[6-[[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- (1R)-1-[2-[[6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 50

- 2-[2-[[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- 2-[2-[[6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 2-[8-ピペリジン-1-イル-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 2-[4-[[6-[[6-(ヒドロキシメチル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]エタノール 10
- 1-[6-[[6-(ヒドロキシメチル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(2S)-2-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(3S)-3-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(3R)-3-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 20
- (1R)-1-[8-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 30
- (1R)-1-[8-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-オール
- [2-[[6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール 40
- [2-[[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール
- 2-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 2-[2-[[6-[2-(ジメチルアミノ)エチル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 50

- (1R)-1-[8-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[6-[4-(2-メチルスルホニルエチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 6-[(1R)-1-メトキシエチル]-N-(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 6-[(1R)-1-メトキシエチル]-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 4-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピロリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン
- 4-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1-メチル-1,4-ジアゼパン-5-オン
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-エチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-2-[[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-[(1R)-1-メトキシエチル]-N-[6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 8-(4-フルオロピペリジン-1-イル)-6-[(1R)-1-メトキシエチル]-N-(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン
- 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-2-オン
- 2-[4-[[6-[[6-(ジフルオロメチル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]エタノール
- 1-[6-(ジフルオロメチル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-オール
- 3-[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]プロパン-1-オール
- (1R)-1-[2-[[5-[(3S,4S)-3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]オキシピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[(3S,4R)-3-フルオロ-1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]オキシピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[8-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール
- 1-[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-4-オール
- 2-[2-[[6-(ヒドロキシメチル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]エタノール
- (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(2R)

- 2-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(2S)  
 -2-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(3R)  
 -3-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[(3S)  
 -3-メチルピロリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(2,5-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチ  
 ル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(3,4-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチ  
 ル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 10  
 (1R)-1-[8-(3,3-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチ  
 ル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イ  
 ル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-[4-(  
 トリフルオロメチル)ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-モル  
 ホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン 20  
 -1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 [2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イ  
 ル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-ピペリジン-4-イルメタノン  
 [1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]-[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピ  
 ペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチ  
 リジン-6-イル]メタノン  
 [2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イ  
 ル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-(1-メチルピペリジン-4-イル)  
 メタノン  
 (1R)-1-[8-(4,4-ジフルオロピペリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メ  
 チル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 30  
 1-(2-ヒドロキシエチル)-4-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピ  
 リド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-5-オン  
 (1R)-1-[2-[[5-[[2R]-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ  
 ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-シクロプロピル-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]  
 ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 1-[6-[[8-シクロプロピル-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イ  
 ル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 (1R)-1-[2-[[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イ  
 ルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 40  
 (1R)-1-[8-(シクロヘキセン-1-イル)-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イ  
 ル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イ  
 ル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(アゼパン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-  
 イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]  
 アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (1S)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル] 50

- アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (1R)-1-[2-[[6-(オキセタン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-(2-モルホリン-4-イルエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-ピペリジン-1-イル-2-[(6-ピペリジン-4-イルスルホニル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-ピペリジン-1-イル-2-[(5-ピペリジン-4-イルオキシピリジン-2-イル)アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[1-(2-ヒドロキシエチル)ピペリジン-4-イル]オキシピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 10  
 (2S)-2-[8-ピペリジン-1-イル-2-(5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-2-イルアミノ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (2R)-2-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (2R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール  
 1-[6-[[6-[(2R)-2-ヒドロキシプロピル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 (2R)-1-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール 20  
 (2R)-2-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 (1R)-1-[8-(アゼチジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(2,2-ジメチルピロリジン-1-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-(アゼチジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 30  
 (1R)-1-[2-[[6-[1-(2-ヒドロキシエチル)アゼチジン-3-イル]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]-8-(1,4-オキサゼパン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-2-[[5-[(4-メチルピペラジン-1-イル)メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール 40  
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-[(3S)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-[(3R)-3-フルオロピロリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (2S)-1-[4-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリ 50



ミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール  
 (2R)-1-[4-[[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリ  
 ミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]プロパン-2-オール  
 (1R)-1-[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[6-メチル-5-(4-メチルピペラ  
 ジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[[(2S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ  
 ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[[[(2S)-2,4-ジメチルピペラ  
 ジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノ  
 ール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[[(3S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ  
 ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[[[(3S)-3,4-ジメチルピペラ  
 ジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノ  
 ール  
 (1R)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]  
 アミノ]-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミ  
 ノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 1-[6-[[6-[(2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリ  
 ミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 (2S)-2-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミ  
 ノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 1-[6-[[6-[(2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリ  
 ミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 (2S)-2-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]  
 アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-1-オール  
 2-[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-  
 イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]アセトニトリル  
 (1R)-1-[2-[[6-(オキセタン-3-イルメチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]  
 アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-[(3R)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(4-メチルピペラジン-1-イル)  
 メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[8-[(3R)-3-フルオロピペリジン-1-イル]-2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペ  
 ラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタ  
 ノール  
 (1R)-1-[2-[[6-(1-メチルアゼチジン-3-イル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イ  
 ル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (1R)-1-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-5,7-ジヒドロピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル]アミ  
 ノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール  
 (2S)-1-[2-[[5-[[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]メチル]ピリジン-2-イル]  
 アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール  
 1-[6-[[6-[(2S)-2-ヒドロキシプロピル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-  
 2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン  
 (2S)-1-[2-[[6-(2-ヒドロキシエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミ  
 ノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]プロパン-2-オール  
 8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキソラン-3-イル)-N-[5-(ピペラジン-  
 1-イルメチル)ピリジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン  
 6-(オキソラン-3-イル)-N-[5-(ピペラジン-1-イルメチル)ピリジン-2-イル]-8-ピペリジ  
 ン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

10

20

30

40

50

8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキソラン-3-イル)-N-(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

6-(オキソラン-3-イル)-N-(6-ピペラジン-1-イルピリダジン-3-イル)-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-ピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3S)-ピロリジン-3-イル]メタノン

10

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-ピペリジン-2-イル]メタノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R,4S)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R,4R)-4-ヒドロキシピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3R)-ピペリジン-3-イル]メタノン

20

[(2R)-アゼチジン-2-イル]-[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]メタノン

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-モルホリン-2-イルメタノン

(1R)-1-[2-[[6-(2-アミノエチル)-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

[2-[[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

30

[2-[[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]メタノン

40

[2-[[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R,4S)-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

50





ド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-2-ピペリジン-1-イル)エタノン

1-[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-2-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エタノン

1-[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)エタノン

1-[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-2-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)エタノン

1-[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-2-(3-フルオロピペリジン-1-イル)エタノン

2-[4-[[6-[[6-(オキセタン-3-イル)-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]エタノール

2-[4-[[6-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]メチル]ピペラジン-1-イル]エタノール

[2-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-モルホリン-3-イル)メタノン

モルホリン-2-イル]-[2-[[6-(オキセタン-3-イル)-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]メタノン

モルホリン-3-イル]-[2-[[6-(オキセタン-3-イル)-8-ピペリジン-1-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S)-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3S)-1-メチルピロリジン-3-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R)-1-メチルピペリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S)-1-メチルピペリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2R,4S)-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-[(2S,4R)-4-ヒドロキシ-1-メチルピロリジン-2-イル]メタノン

[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]

10

20

30

40

50





キシペリジン-1-イル)エタノン

1-[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-2-(4-フルオロピペリジン-1-イル)エタノン

1-[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-2-(3-ヒドロキシペリジン-1-イル)エタノン

1-[2-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-(オキセタン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]-7,8-ジヒドロ-5H-1,6-ナフチリジン-6-イル]-2-(3-フルオロピペリジン-1-イル)エタノン

4-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]ピペラジン-2-オン

(1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[5-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]-6-メチルピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

(1R)-1-[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-2-[[6-[4-(2-ヒドロキシエチル)ピペラジン-1-イル]ピリダジン-3-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]エタノール

1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシプロピル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-2-オン

4-(2-ヒドロキシエチル)-1-[6-[[6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-1,4-ジアゼパン-2-オン

1-[6-[[8-(7-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-7-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン

1-[6-[[8-(8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-8-イル)-6-[(1R)-1-ヒドロキシエチル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル]-4-メチルピペラジン-2-オン

【 0 0 2 4 】

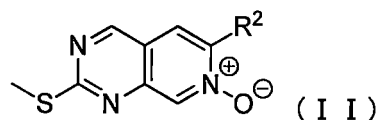
( 2 2 ) ( 1 ) ~ ( 2 1 ) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

( 2 3 ) ( 1 ) ~ ( 2 1 ) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、C D K 4 / 6 阻害活性を有する医薬組成物。

( 2 4 ) ( 1 ) ~ ( 2 1 ) のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、関節リウマチ、動脈硬化症、肺線維症、脳梗塞症、又は癌の予防薬又は治療薬。

( 2 5 ) 式 ( I I ) で表されるピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン誘導体、又はその塩。

【 化 2 】



[ 式 ( I I ) 中、R<sup>2</sup> は、C<sub>1</sub> - 8 アルキル、C<sub>3</sub> - 8 シクロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、C<sub>1</sub> - 8 アシル、- COOR<sup>8</sup>、又は - CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>を表し；

R<sup>2</sup> の C<sub>1</sub> - 8 アルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の - OH、[ 0 ~ 1 個の - OH、0 ~ 1 個の C<sub>1</sub> - 4 アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の C<sub>1</sub> - 8 アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

10

20

30

40

50



$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の - OH、[ 0 ~ 1 個の - OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0 ~ 1 個のヒドロキシメチル、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^2$  の 4 ~ 6 員のヘテロシクリルは、フッ素原子、- OH、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

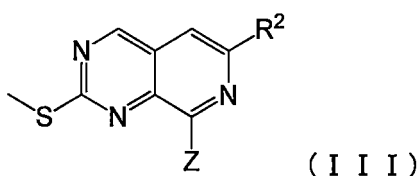
$R^2$  の  $C_{1-8}$  アシル基、- COOR<sup>8</sup>、及び - CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> は、フッ素原子、- OH、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の - CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> における  $R^9$  と  $R^{10}$  は、単結合、又は - O - を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

$R^2$  のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4 - 5 員環では 1 個の酸素原子であり、6 員環では 1 ~ 2 個の酸素原子である。但し、 $R^2$  は適切な保護基で保護されていてよい。

]

(26) 式 (III) で表されるピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン誘導体、又はその塩。  
【化 3】



[ 式 (III) 中、 $R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、- COOR<sup>8</sup>、又は - CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> を表し；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の - OH、[ 0 ~ 1 個の - OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の - OH、[ 0 ~ 1 個の - OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0 ~ 1 個のヒドロキシメチル、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^2$  の 4 ~ 6 員のヘテロシクリルは、フッ素原子、- OH、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アシル基、- COOR<sup>8</sup>、及び - CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> は、フッ素原子、- OH、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

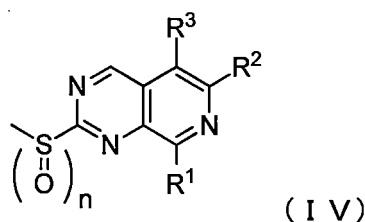
$R^2$  の - CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> における  $R^9$  と  $R^{10}$  は、単結合、又は - O - を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

$R^2$  のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4 - 5 員環では 1 個の酸素原子であり、6 員環では 1 ~ 2 個の酸素原子であり、

Z はハロゲン原子を表す。但し、 $R^2$  は適切な保護基で保護されていてよい。]

(27) 式 (IV) で表されるピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン誘導体、又はその塩。

## 【化 4】



10

[式(IV)中、 $R^1$ は、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{4-12}$ シクロアルケニル、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、又は、5～10員のヘテロアリールを表し； $R^1$ におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して1～4個のヘテロ原子が選択され；

$R^1$ は、ハロゲン、 $=O$ 、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-COOH$ 、 $-COOR^6$ 、 $-R^7$ 、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている3～10員のヘテロシクリル、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$ アシル、及び[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～6個の置換基で置換されていてもよく；

$R^6$ 及び $R^7$ は、それぞれ独立に[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-6}$ アルキルを表し；

$R^2$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$ アシル、 $-COOR^8$ 、又は $-CONR^9R^{10}$ を表し；

$R^2$ の $C_{1-8}$ アルキルは、それぞれ独立に、0～1個の $-OH$ 、[0～1個の $-OH$ 、0～1個の $C_{1-4}$ アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子]で置換されている0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ基、並びに0～5個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$ の $C_{3-8}$ シクロアルキルは、それぞれ独立に、0～1個の $-OH$ 、[0～1個の $-OH$ 、0～1個の $C_{1-4}$ アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子]で置換されている0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ基、0～1個のヒドロキシメチル、並びに0～5個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$ は、無置換の $C_{1-8}$ アルキル、無置換の $C_{3-8}$ シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、それぞれ独立に、水素原子又は $C_{1-8}$ アルキルを表し；

$R^2$ の4～6員のヘテロシクリルは、フッ素原子、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$ アルキル、及び $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$ の $C_{1-8}$ アシル基、 $-COOR^8$ 、及び $-CONR^9R^{10}$ は、フッ素原子、 $-OH$ 、及び $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$ の $-CONR^9R^{10}$ における $R^9$ と $R^{10}$ は、単結合、又は $-O-$ を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

$R^2$ のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4～5員環では1個の酸素原子であり、6員環では1～2個の酸素原子であり；

$n$ は0、1、又は2を表す。但し、 $R^1$ 、及び $R^2$ は適切な保護基で保護されていてもよい。

## 【発明の効果】

## 【0025】

本発明の化合物は、優れたCDK4/6阻害活性を有し、関節リウマチ、動脈硬化症、

50

肺線維症、脳梗塞症、又は癌の予防薬又は治療薬として有用である。

【発明を実施するための形態】

【0026】

本発明の一般式(I)で示される化合物の各構造(基)については、次のように表記される。「基」の表記については、括弧を使った表記については、例えば(シクロアルキル)アルキルは、シクロアルキル基がアルキル基に結合したもののことで、アルキル基側が他の構造に結合する側になることを意味する。同様に(ヘテロシクリル)アルキルは、ヘテロシクリル基がアルキル基に結合したもののことで、アルキル基側が他の構造に結合する側になることを意味する。

本明細書及び添付の特許請求の範囲において、単数形「a」、「an」、及び「the」の表現がある場合は、文脈が明らかに示さない限り、その複数形の概念をも含むことに留意されたい。

10

【0027】

また、本発明における、例えば「[0~2個の-OH、0~2個のC<sub>1-8</sub>アルコキシ、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>3-6</sub>シクロアルキル」は、0~2個の-OH、0~2個のC<sub>1-8</sub>アルコキシ、及び0~6個のフッ素原子の置換基で置換されていることを意味する。例えば、2個の-OH、1個のC<sub>1-8</sub>アルコキシ及び3個のフッ素原子で置換されているC<sub>3-6</sub>シクロアルキル、2個のC<sub>1-8</sub>アルコキシ及び4個のフッ素原子で置換されているC<sub>3-6</sub>シクロアルキル等を含み、全てゼロの数値となる場合は全く置換されていないC<sub>3-6</sub>シクロアルキルを意味する。また、置換基の数は化学的に可能な数を意味する。例えば、「0~6個のフッ素原子で置換されているC<sub>1</sub>アルキル」は、「0~3個までのフッ素原子で置換されているC<sub>1</sub>アルキル」を意味する。

20

【0028】

「C<sub>1-8</sub>」は、炭素数が1~8個であることを意味し、「C<sub>1-6</sub>」であれば、「C<sub>1-8</sub>」の説明のうち、炭素数が1~6個のものであることを意味する。同様に、「5~10員」は炭素5~10個で構成された構造を意味するが、そのうち「5~6員」は「5~10員」の説明のうち、「5~6員」のものを意味する。

【0029】

下記に本明細書におけるそれぞれの基の意味を説明するが、それぞれの例示として挙げられた基に限定されるものではない。

30

本発明におけるアルキルとは、アルカンの任意の炭素原子から1個の水素原子を除去した1価の基を意味する。

本発明におけるアルキレンとは、アルカンの任意の炭素原子から2個の水素原子を除去した2価の基を意味する。

本発明におけるアルカンとは、飽和脂肪族炭化水素を意味する。

【0030】

本発明における「C<sub>1-8</sub>アルキル」は、炭素数1~8個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、n-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、1,2-ジメチルプロピル、n-ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、1-エチルブチル、2-エチルブチル、イソヘブチル、n-オクチル、及びイソオクチル等が挙げられる。

40

【0031】

本発明における「C<sub>1-8</sub>アルキレン」のアルカンは、炭素数1~8個を有する直鎖、又は分枝状の炭素鎖を意味し、例えば、メタン、エタン、プロパン、n-ブタン、2-メチルプロパン、n-ペンタン、2,2-ジメチルプロパン、n-ヘキサンの、2-メチルペンタン、3-メチルペンタン、2,2-ジメチルブタン、2,3-ジメチルブタン、n-ヘプタン、2,2-ジメチルヘキサン、2,3-ジメチルヘキサン、n-オクタン、及び2-メチルヘプタン等が挙げられる。

50

## 【0032】

本発明におけるシクロアルキルとは、シクロアルカンの任意の炭素原子から1個の水素原子を除去した1価の基を意味する。

本発明におけるシクロアルケニルとは、シクロアルケンの任意の炭素原子から1個の水素原子を除去した1価の基を意味する。

本発明におけるシクロアルキレンとは、シクロアルカンの任意の二つの異なる炭素原子から2個の水素原子を除去した2価の基を意味する。

本発明におけるシクロアルキリデンとは、シクロアルカンの一つの炭素原子から2個の水素原子を除去した2価の基を意味する。

本発明におけるシクロアルカンとは、脂環式炭化水素を意味する。

10

## 【0033】

本発明における「 $C_{3-12}$ シクロアルキル」、本発明における「 $C_{3-12}$ シクロアルキレン」、及び本発明における「 $C_{3-12}$ シクロアルキリデン」のシクロアルカンは、単環式又は多環式の3～12員の脂肪族炭化水素環を意味し、具体的には、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、スピロ[3.3]ヘプタン、ビシクロ[1.1.1]ペンタン、ビシクロ[2.2.2]オクタン、及びアダマンタン等が挙げられる。

本発明における「 $C_{4-12}$ シクロアルケニル」のシクロアルケンは、単環式又は多環式の4～12員の脂肪族炭化水素環を意味し、具体的には、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、スピロ[3.3]ヘプテン、及びビシクロ[2.2.2]オクテン等が挙げられる。

20

## 【0034】

本発明におけるヘテロシクリルとは、ヘテロサイクルの任意の炭素原子又は窒素原子から1個の水素原子を除去した1価の基を意味する。

本発明におけるヘテロシクリレンとは、ヘテロサイクルの任意の二つの異なる炭素原子又は窒素原子から2個の水素原子を除去した2価の基を意味する。

本発明におけるヘテロシクリリデンとは、ヘテロサイクルの一つの炭素原子から2個の水素原子を除去した2価の基を意味する。

本発明におけるヘテロサイクルとは、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を含んでいる環であって、環の一部、又はすべてが脂肪族である環を意味する。

30

## 【0035】

本発明における「4～12員のヘテロシクリル」、本発明における「4～12員のヘテロシクリレン」、及び本発明における「4～12員のヘテロシクリリデン」のヘテロサイクルは、「4～12員のヘテロシクロアルカン」、「4～12員のヘテロシクロアルカン」に不飽和結合を有するもの、ヘテロシクロアルカンの一部にヘテロアレン又はアレンが結合して全体として4～12員の環であるもの、シクロアルカンの一部にヘテロアレンが結合して全体として4～12員の環であるもの、4～12員のヘテロ原子を含んで且つスピロ構造を有する環であるもの、及び4～12員のヘテロ原子を含んで且つ架橋構造を有する環であるもの、を意味する。「4～12員のヘテロシクロアルカン」とは、単環式又は多環式の脂肪族炭化水素環であって、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1～4個含んでいる、4～12員の環状のヘテロアルカンを意味する。「4～12員のヘテロシクロアルカン」は、具体的には、アジリジン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1,4-ジオキサン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロチオピラン、テトラヒドロチオフエン、1,4-ジアゼパン、オキセパン、等が挙げられる。「スピロ構造」とは、二つの環構造(シクロアルカンもしくはヘテロシクロアルカン)が1つの炭素原子を共有している化合物であり、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、1,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.4]オクタン、2,7-ジア

40

50

ザスピロ[3.5]ノナン、1,7-ジアザスピロ[4.5]デカン、2,8-ジアザスピロ[4.5]デカン、4,7-ジアザスピロ[2.5]オクタン、等が挙げられる。「架橋構造」とは、二つの環構造(シクロアルカンもしくはヘテロシクロアルカン)が2つもしくはそれ以上の炭素原子、窒素原子、もしくは酸素原子を共有している化合物であり、2,5-ジアザピシクロ[2.2.2]オクタン、3,8-ジアザピシクロ[3.2.1]オクタン、1,4-ジアザピシクロ[3.2.2]ノナン、オクタヒドロピロロ[3,4-b]ピロール、等が挙げられる。

#### 【0036】

本発明におけるアリールとは、アレーンの任意の炭素原子から1個の水素原子を除去した1価の基を意味する。

本発明におけるアリーレンとは、アレーンの任意の炭素原子から2個の水素原子を除去した2価の基を意味する。

本発明におけるアレーンとは、芳香族炭化水素を意味する。

本発明における「 $C_{6-10}$ アリール」、及び本発明における「 $C_{6-10}$ アリーレン」のアレーンは、炭素数6~10個の芳香族炭化水素環を意味し、具体的には、ベンゼン、ナフタレン等が挙げられる。

#### 【0037】

本発明におけるヘテロアリールとは、ヘテロアレーンの任意の炭素原子又は窒素原子から1個の水素原子を除去した1価の基を意味する。

本発明におけるヘテロアリーレンとは、ヘテロアレーンの任意の炭素原子又は窒素原子から2個の水素原子を除去した2価の基を意味する。

本発明におけるヘテロアレーンとは、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を含んでいる芳香族複素環を意味する。

本発明における「5~10員のヘテロアリール」、及び本発明における「5~10員のヘテロアリーレン」のヘテロアレーンは、硫黄原子、窒素原子、及び酸素原子から選ばれるヘテロ原子を1~4個含んでいる、5~10員の芳香族複素環を意味し、具体的には、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、及びベンゾイミダゾール、等が挙げられる。

#### 【0038】

本発明における「(4~12員のヘテロシクリル) $C_{1-6}$ アルキル」は、4~12員のヘテロシクリルが、 $C_{1-6}$ アルキルに結合し、 $C_{1-6}$ アルキルが他の構造に結合するものを意味する。具体的には、上記の4~12員のヘテロシクリルの具体例と $C_{1-6}$ アルキルの具体例が結合しているものが挙げられる。

本発明における「( $C_{6-10}$ アリール) $C_{1-6}$ アルキル」は、 $C_{6-10}$ アリールが $C_{1-6}$ アルキルに結合し、 $C_{1-6}$ アルキルが他の構造に結合するものを意味し、具体的には、上記の $C_{6-10}$ アリールの具体例と $C_{1-6}$ アルキルの具体例が結合しているものが挙げられる。

本発明における「(5~10員のヘテロアリール) $C_{1-6}$ アルキル」は、5~10員のヘテロアリールが $C_{1-6}$ アルキルに結合し、 $C_{1-6}$ アルキルが他の構造に結合するものを意味する。具体的には、上記の5~10員のヘテロアリールの具体例と $C_{1-6}$ アルキルの具体例が結合しているものが挙げられる。

#### 【0039】

本発明における「 $C_{1-8}$ アルキルスルホニル」は、 $C_{1-8}$ アルキルがスルホニル(-S(=O)<sub>2</sub>-)に結合し、スルホニルが他の構造に結合するものを意味する。

本発明における「 $C_{1-8}$ アシル」は、 $C_{1-7}$ アルキルがカルボニル(-CO-)に結合し、カルボニルが他の構造に結合するものを意味する。

本発明における「ハロゲン」はフッ素原子、塩素原子、臭素原子、又はヨウ素原子を意

10

20

30

40

50

味する。

本発明における「 $C_{1-8}$ アルコキシ」は、炭素数1~8個を有する直鎖、分枝状、又は環状のアルコキシを意味し、具体的には、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、イソプロポキシ、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、*n*-ペンチルオキシ、ネオペンチルオキシ、*tert*-ペンチルオキシ、2-メチルブトキシ、*n*-ヘキシルオキシ、イソヘキシルオキシ、シクロプロピルオキシ、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、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシ、スピロ[3.3]ヘプチルオキシ、及びビスシクロ[2.2.2]オクチルオキシ等が挙げられる。

【0040】

$R^1$ における「 $C_{3-12}$ シクロアルキル」は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、スピロ[3.3]ヘプチル、ビスシクロ[1.1.1]ペンタン、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、又はアダマンチルが好ましい。

$R^1$ における「 $C_{4-12}$ シクロアルケニル」は、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、又はシクロヘプテニルが好ましい。

$R^1$ における「4~12員のヘテロシクリル」におけるヘテロサイクルは、アゼチジン、オキサタン、チエタン、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサソ、モルホリン、チオモルホリン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオフェン、又はオキサパンが好ましい。

【0041】

$R^1$ における「 $C_{6-10}$ アリール」は、フェニルが好ましい。

$R^1$ における「5~10員のヘテロアリール」は、フラニル、ピラゾリル、又はチエニルが好ましい。

$R^1$ の置換基における「ハロゲン」は、フッ素原子又は塩素原子が好ましい。

$R^1$ の置換基における「 $-COOR^6$ 」は、 $-COOH$ 、又は $-COOCH_3$ が好ましい。

【0042】

$R^1$ の置換基における「 $R^7$ 」は、メチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル、*tert*-ブチル、*n*-ペンチル、ネオペンチル、イソペンチル、1,1-ジメチル-2-メトキシエチル、1-メチル-2-メトキシエチル、1-メチル-2-ヒドロキシエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、ヒドロキシメチル、又は1-メチル-2,2,2-トリフルオロエチルが好ましい。

【0043】

$R^1$ の置換基における「[0~2個の-OH、0~2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0~6個のフッ素原子]で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル」は、シクロペンチル、シクロヘキシル、4-メトキシシクロヘキシル、又は4-イソプロポキシシクロヘキシルが好ましい。

$R^1$ の置換基における「[0~2個の-OH、0~2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0~6個のフッ素原子]で置換されている3~10員のヘテロシクリル」は、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、又は2,2-ジメチルテトラヒドロピラニルが好ましい。

$R^1$ 全体としては、以下の構造が好ましい。

【0044】

10

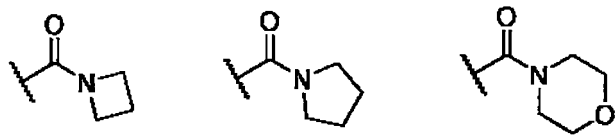
20

30

40



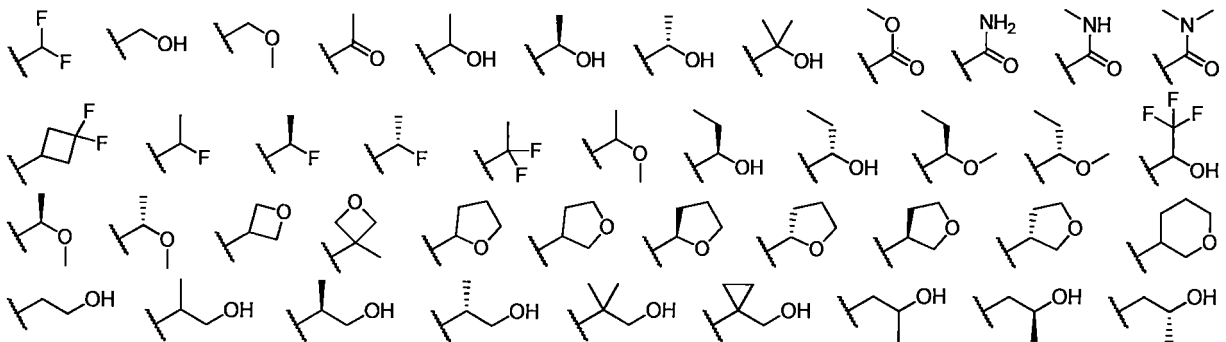
## 【化6】



R<sup>2</sup> 全体としては、以下の構造が好ましい。

## 【0046】

## 【化7】



## 【0047】

R<sup>3</sup> における「C<sub>1-8</sub> アルキル」は、メチルが好ましい。

R<sup>3</sup> における「ハロゲン」は、フッ素原子、又は塩素原子が好ましい。

R<sup>3</sup> 全体としては、水素原子、フッ素原子、塩素原子、又はメチルが好ましい。

R<sup>11</sup> は、水素原子、メチル、エチル、又はシクロプロピルが好ましい。

## 【0048】

A<sup>1</sup> における「C<sub>1-8</sub> アルキレン」は、メチレン、エチレン、又は n - プロピレンが好ましい。 30

A<sup>1</sup> の、任意の位置にある 1 ~ 2 個の sp<sup>3</sup> 炭素原子を置き換えた構造としては、- O -、- OCH<sub>2</sub> -、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、- OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>O -、- CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>OCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>CO -、- COCH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>CO -、- COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>COCH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、- NR<sup>14</sup> -、- NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup> -、- NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup>CH<sub>2</sub> -、- CH<sub>2</sub>CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup> - が好ましい。

R<sup>11</sup> が、A<sup>1</sup> と単結合を介して結合して環を形成する場合、A<sup>1</sup> は、任意の位置にある 1 個の sp<sup>3</sup> 炭素原子を [ - NR<sup>14</sup> -、又は - C(=O) - NR<sup>15</sup> - ] からなる群から選ばれる 1 個の構造で置き換えた構造が好ましく、A<sup>1</sup> は、- CH<sub>2</sub>NR<sup>14</sup> -、- C(=O)NR<sup>15</sup> -、- CH<sub>2</sub> - NR<sup>17</sup> - C(=O) -、又は - CH<sub>2</sub> - NR<sup>22</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - が好ましい。 40

## 【0049】

A<sup>2</sup> における「C<sub>1-7</sub> アルキレン」は、メチレン、エチレン、又は n - プロピレンが好ましい。

A<sup>2</sup> における「C<sub>3-12</sub> シクロアルキレン」は、シクロプロピレン、シクロブチレン、シクロペンチレン、又はシクロヘキシレンが好ましい。

A<sup>2</sup> における「C<sub>3-12</sub> シクロアルキリデン」は、シクロプロピリデン、シクロブチリデン、シクロペンチリデン、又はシクロヘキシリデンが好ましい。

A<sup>2</sup> における「4 ~ 12 員のヘテロシクリレン」におけるヘテロサイクルは、ピペリジ 50



ン、ピペラジン、ピロリジン、モルホリン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、1, 4 - ジアゼパン、オキセパン、2 - アザスピロ[3.3]ヘプタン、1, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6 - ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2, 6 - ジアザスピロ[3.4]オクタン、2, 5 - ジアザスピロ[2.2.2]オクタン、3, 8 - ジアザスピロ[3.2.1]オクタン、2, 7 - ジアザスピロ[3.5]ノナン、1, 7 - ジアザスピロ[4.5]デカン、2, 8 - ジアザスピロ[4.5]デカン、4, 7 - ジアザスピロ[2.5]オクタン、1, 4 - ジアザスピロ[3.2.2]ノナン、又はオクタヒドロピロロ[3, 4 - b]ピロールが好ましい。

【0050】

A<sup>2</sup>における「4 ~ 12員のヘテロシクリリデン」におけるヘテロサイクルは、オキセタン、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、又はオキセパンが好ましい。

10

A<sup>2</sup>における「C<sub>6-10</sub>アリーレン」は、フェニレンが好ましい。

A<sup>2</sup>における「5 ~ 10員のヘテロアリーレン」におけるヘテロアリーレンは、フラン、チオフェン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、オキサゾール、イソキサゾール、オキサジアゾール、チアジアゾール、イソチアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピラジン、ピリミジン、キノリン、イソキノリン、ベンゾフラン、ベンゾチオフェン、インドール、インダゾール、又はベンゾイミダゾールが好ましい。

20

【0051】

A<sup>3</sup>における「ハロゲン」は、フッ素原子、又は塩素原子が好ましい。

A<sup>3</sup>における「-R<sup>25</sup>」は、水素原子、メチル、エチル、n - プロピル、イソプロピル、n - ブチル、イソブチル、tert - ブチルが好ましい。-R<sup>25</sup>が置換基で置換されている場合は、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 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 1 - プロピル、1 - ヒドロキシ - 2 - プロピル、1 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 2 - プロピル、2 - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 - プロピル、トリフルオロメチル、2, 2, 2 - トリフルオロエチル、カルボキシメチル、1 - カルボキシエチル、2 - カルボキシエチル、2 - カルボキシ - 2 - プロピル、又はシアノメチルが好ましい。

A<sup>3</sup>における「-OR<sup>26</sup>」は、-OH、メトキシ、エトキシ、又はイソプロポキシが好ましい。

30

A<sup>3</sup>における「-NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>」は、アミノ、ジメチルアミノ、メチルアミノ、ピロリジン - 1 - イル、ピペリジン - 1 - イル、ピペラジン - 1 - イル、又はモルホリン - 1 - イルが好ましい。

【0052】

A<sup>3</sup>における「-C(=O)R<sup>29</sup>」は、アセチル、テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル、テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル、ピロリジン - 2 - カルボニル、ピロリジン - 3 - カルボニル、ピペリジン - 2 - カルボニル、ピペリジン - 3 - カルボニル、ピペリジン - 4 - カルボニル、ピコリノイル、ニコチノイル、又はイソニコチノイルが好ましい。-C(=O)R<sup>29</sup>が置換基で置換されている場合は、ヒドロキシアセチルが好ましい。

40

A<sup>3</sup>における「-C(=O)-OR<sup>30</sup>」は、-COOH、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、又はイソプロポキシカルボニルが好ましい。

A<sup>3</sup>における「-O-C(=O)R<sup>31</sup>」は、アセトキシが好ましい。

A<sup>3</sup>における「-O-C(=O)-NR<sup>32</sup>R<sup>33</sup>」は、((ジメチルアミノ)カルボニル)オキシ、((ピロリジン - 1 - イル)カルボニル)オキシ、((ピペリジン - 1 - イル)カルボニル)オキシ、((モルホリン - 1 - イル)カルボニル)オキシ、又は((ピペラジン - 1 - イル)カルボニル)オキシが好ましい。

A<sup>3</sup>における「-C(=O)-NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>」は、アミノカルボニル(別称:カルバモイル)、(メチルアミノ)カルボニル、(ジメチルアミノ)カルボニル、(ピロリジン

50

- 1 - イル)カルボニル、(ピペリジン - 1 - イル)カルボニル、(モルホリン - 1 - イル)カルボニル、又は(ピペラジン - 1 - イル)カルボニルが好ましい。

A<sup>3</sup>における「-NR<sup>36</sup>-C(=O)R<sup>37</sup>」は、(アセチル)アミノ、(ヒドロキシアセチル)アミノ、(テトラヒドロフラン - 2 - カルボニル)アミノ、(テトラヒドロフラン - 3 - カルボニル)アミノ、2 - オキソピロリジン - 1 - イル、又は3 - オキソモルホリノが好ましい。

【0053】

A<sup>3</sup>における「-NR<sup>38</sup>-C(=O)-OR<sup>39</sup>」は、(メトキシカルボニル)アミノ、(メトキシカルボニル)(メチル)アミノ、又は(2 - オキソ)オキサゾリジン - 3 - イルが好ましい。

A<sup>3</sup>における「-S(=O)<sub>2</sub>-R<sup>40</sup>」は、メタンスルホニル、エチルスルホニル、(ピロリジン - 3 - イル)スルホニル、(ピペリジン - 3 - イル)スルホニル、又は(ピペリジン - 4 - イル)スルホニルが好ましい。

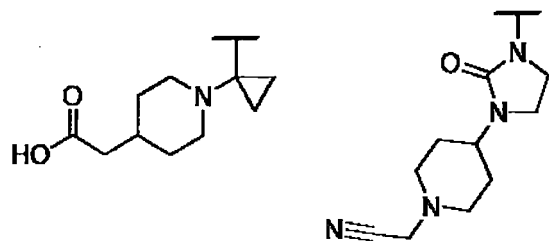
A<sup>3</sup>における「-S(=O)<sub>2</sub>-NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>」は、(ジメチルアミノ)スルホニル、(ピロリジン - 1 - イル)スルホニル、(ピペリジン - 1 - イル)スルホニル、(モルホリン - 1 - イル)スルホニル、又は(ピペラジン - 1 - イル)スルホニルが好ましい。

A<sup>3</sup>における「-NR<sup>43</sup>-S(=O)<sub>2</sub>R<sup>44</sup>」は、メタンスルホニルアミノ、(メタンスルホニル)(メチル)アミノ、1,1 - ジオキシドイソチアゾリジン - 2 - イル、1,1 - ジオキシド - 1,2,5 - チアジアジナン - 2 - イル、又は3,3 - ジオキシド - 1,3,4 - オキサチアジナン - 4 - イルが好ましい。

【0054】

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>におけるR<sup>14</sup>~R<sup>44</sup>は、A<sup>1</sup>内、A<sup>2</sup>内、A<sup>3</sup>内、[A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>の間]、[A<sup>1</sup>とA<sup>3</sup>の間]、又は[A<sup>2</sup>とA<sup>3</sup>の間]で、[単結合、-O-、-NR<sup>50</sup>-、又は-S(=O)<sub>p</sub>-]を介して結合して環を形成してもよい、とは、例えば、以下の構造が挙げられる。

【化8】



【0055】

R<sup>11</sup>は、[A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、又はA<sup>3</sup>]と、[単結合、-O-、-NR<sup>51</sup>-、又は-S(=O)<sub>p</sub>-]を介して結合して環を形成してもよい、とは、例えば、以下の構造が挙げられる。

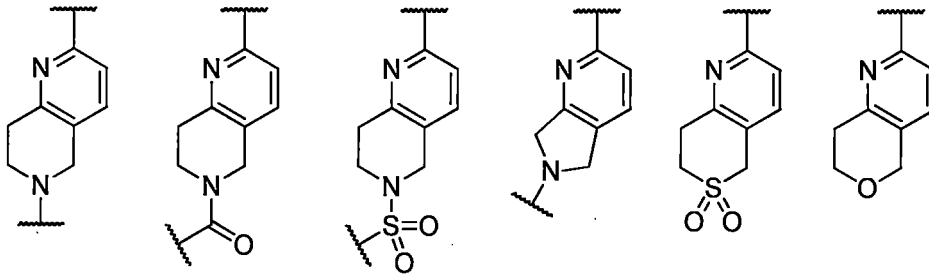
10

20

30

40

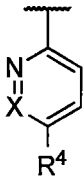
【化 9】



10

【 0 0 5 6 】

【化 1 0】

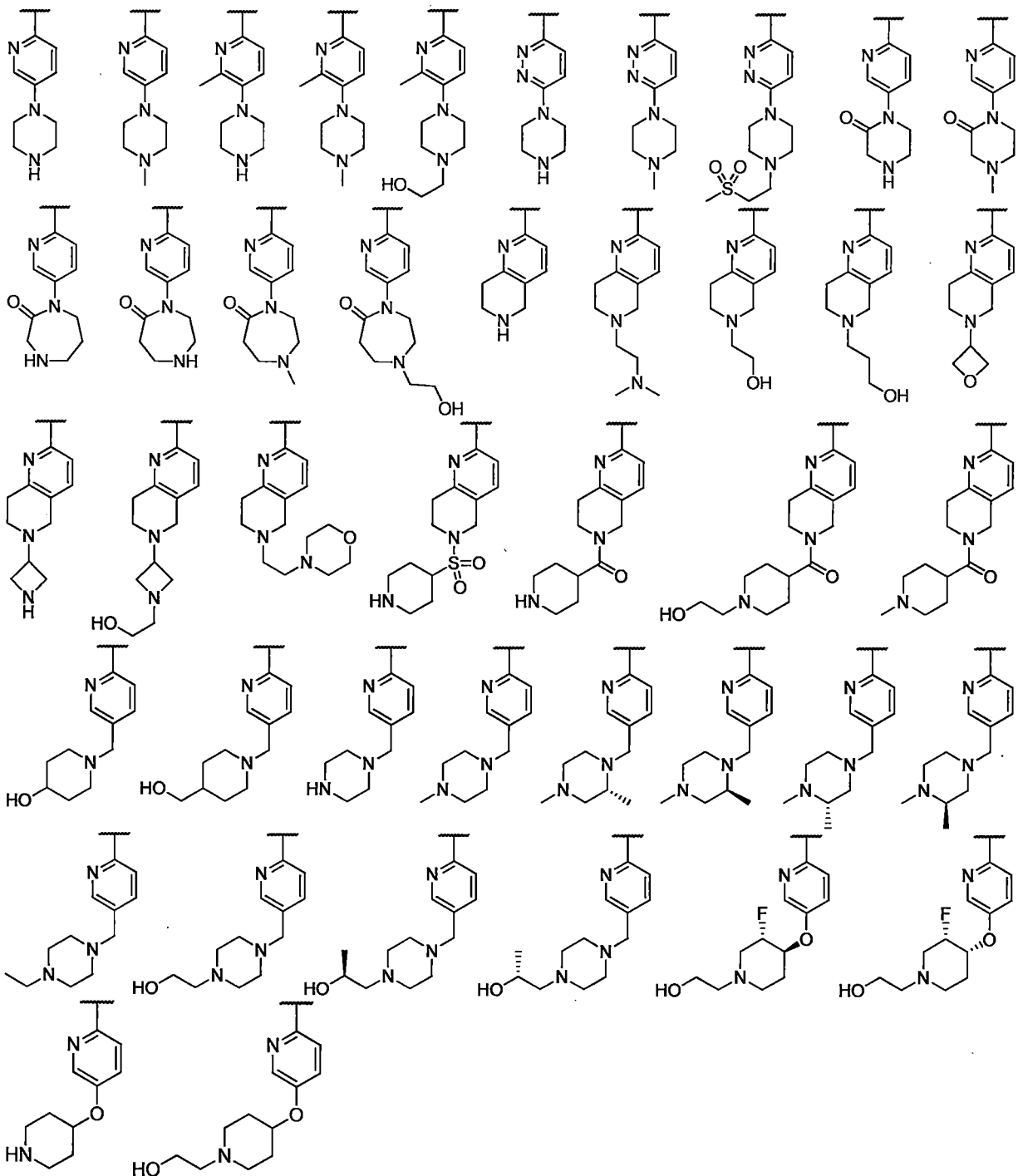


20

上記の構造の全体としては、以下の構造が好ましい。

【 0 0 5 7 】

## 【化 1 1】



## 【 0 0 5 8 】

式 ( I ) で表される化合物においては、上記の選択肢を有する各基の定義及び好ましい基、又は好ましい基同士を互いに組み合わせたものは、また好ましい化合物である。

本発明における  $R^1$ 、 $R^2$ 、及び  $R^4$  における -OH の適切な保護基としては、アセチル、ベンゾイル、*tert*-ブチルジメチルシリル、*tert*-ブチルジフェニルシリル、ベンジル、4-メトキシベンジル、2,4-ジメトキシベンジル、(メトキシ)メチル、又は2-(トリメチルシリル)エトキシメチル等が挙げられる。

本発明における  $R^1$ 、及び  $R^4$  におけるアミノ、アルキルアミノ、及び含窒素ヘテロアールの NH の適切な保護基としては、*tert*-ブトキシカルボニル、ベンジルオキシ

10

20

30

40

50

カルボニル、ベンジル、4 - メトキシベンジル、2 , 4 - ジメトキシベンジル、トリフルオロアセチル、又は2 - (トリメチルシリル)エトキシメチル等が挙げられる。

【0059】

本発明の式(I)で表される化合物は必要に応じて医学上許容される塩に変換することができる。かかる塩としては、例えば、塩酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、炭酸等の無機酸との塩；ギ酸、酢酸、プロピオン酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、シュウ酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、マレイン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、pトルエンスルホン酸等の有機酸との塩；リジン、アルギニン、オルニチン、グルタミン酸、アスパラギン酸等のアミノ酸との塩；ナトリウム、カリウム、リチウム等のアルカリ金属との塩；カルシウム、マグネシウム等のアルカリ土類金属との塩；アルミニウム、亜鉛、鉄等の金属との塩；メチルアミン、エチルアミン、t - オクチルアミン、ジエチルアミン、トリメチルアミン、トリエチルアミン、エチレンジアミン、ペペリジン、ペペラジン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、シクロヘキシルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N - メチルグルカミン、トリス(ヒドロキシメチル)アミノメタン、N , N' - ジベンジルエチレンジアミン等の有機塩基との塩；アンモニウム塩等が挙げられる。

10

【0060】

本発明には、式(I)で表される化合物の、一つ、又はそれ以上の原子が、安定同位体、及び放射性同位体で置換された化合物も含まれる。

20

本発明には、式(I)で表される化合物の、立体異性体、ラセミ体、及び可能なすべての光学活性体も含まれる。また、発明の化合物は、各置換基の組み合わせによって互変異性体を生じる場合があり、このような互変異性体も本発明の化合物に含まれる。

【0061】

以下に一般式(I)で表される本発明化合物の代表的な合成法を説明する。

本発明の化合物は、下記の方法によって合成することができる。なお、各式中、R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、R<sup>3</sup>、R<sup>4</sup>、は式(I)の定義のとおりである。また、化学式中に記載の、条件としての試薬又は溶媒等は、本文にも記載のとおり例示にすぎない。各置換基は、必要に応じて、適切な保護基で保護されていてもよく、適切な段階において脱保護を行ってよい(参考文献：PROTECTIVE GROUPS in ORGANIC SYNTHESIS, 4TH EDITION, John Wiley & Sons, Inc.)。本文中又は表における置換基、試薬、及び溶媒の略号はそれぞれ以下のことを表す。

30

Me : メチル

Et : エチル

Ph : フェニル

Boc : tert - ブトキシカルボニル

Cbz : ベンジルオキシカルボニル

THF : テトラヒドロフラン

DMF : N , N - ジメチルホルムアミド

NMP : N - メチルピロリドン

40

TFA : トリフルオロ酢酸

TBS : tert - ブチルジメチルシリル

BINAP : 2 , 2' - ビス(ジフェニルホスフィノ) - 1 , 1' - ビナフチル

TBDPS : tert - ブチルジフェニルシリル

DIPEA : N , N - ジイソプロピルエチルアミン

LAH : リチウムアルミニウムヒドريد

DMAP : 4 - ジメチルアミノピリジン

Ac : アセチル

Ms : メシル

WSC : water - soluble carbodiimide (1 - エチル - 3 -

50

(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド)

m-CPBA:メタクロロ過安息香酸

DAST: diethylaminosulfur trifluoride

dba:ジベンジリデンアセトン

DIBAL-H:ジイソブチルアルミニウムヒドリド

dppf:1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン

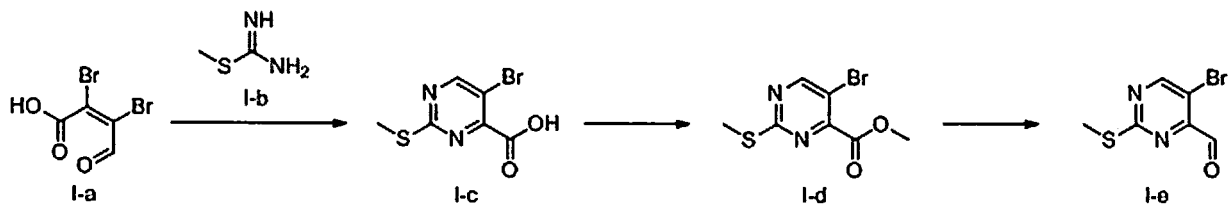
HATU:O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

【0062】

1)化合物I-eの合成

10

【化12】



20

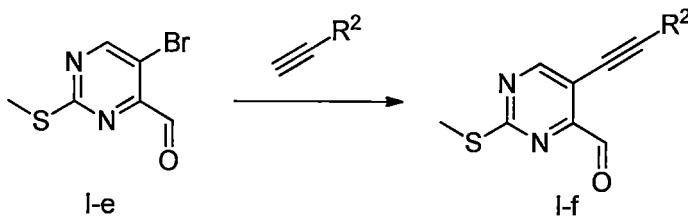
【0063】

化合物I-eで表される化合物は既知化合物であるので、当業者に知られた方法で合成できる。例えば、上記の工程で合成できる。

【0064】

2)化合物I-eから化合物I-fの合成

【化13】



30

【0065】

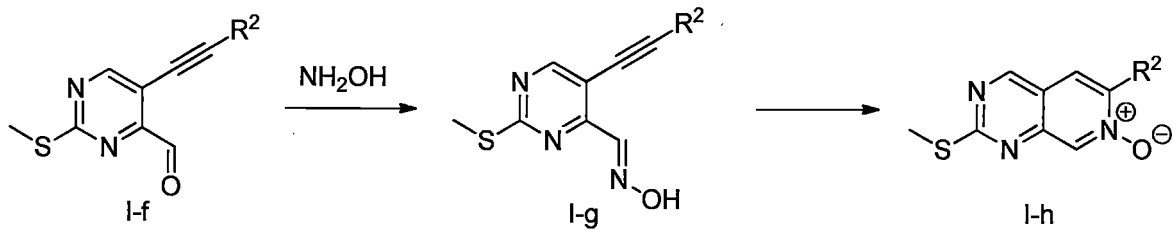
化合物I-eを、適当なパラジウム触媒(例えば、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム)の存在下、適当な銅触媒(例えば、ヨウ化銅(I))の存在下、適当な塩基(例えば、トリエチルアミン)の存在下、適当な有機溶媒(例えば、THF、DMF)中、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、R<sup>2</sup>-C≡C-Hで表わされる末端アルキン誘導体と反応させることで、化合物I-fが得られる。

40

【0066】

3)化合物I-fから化合物I-hの合成

## 【化14】



10

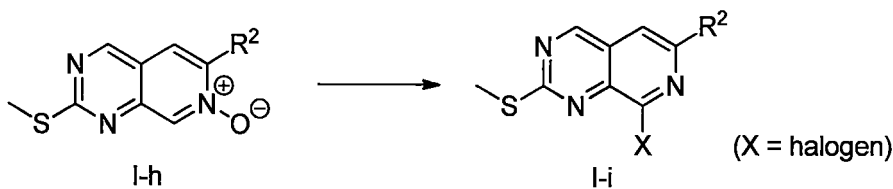
## 【0067】

化合物 I - f を、適当な塩基（例えば、酢酸ナトリウム）の存在下又は非存在下、適当な有機溶媒（例えば、エタノール）中、0 から溶媒が加熱還流する条件下で、ヒドロキシシルアミン又はその塩と反応させることでヒドロキシイミン化を行った後、適当な酸、又は塩基（例えば、銀トリフレート、炭酸カリウム）と反応させることで化合物 I - h が得られる。

## 【0068】

4) 化合物 I - h から化合物 I - i の合成

## 【化15】



20

## 【0069】

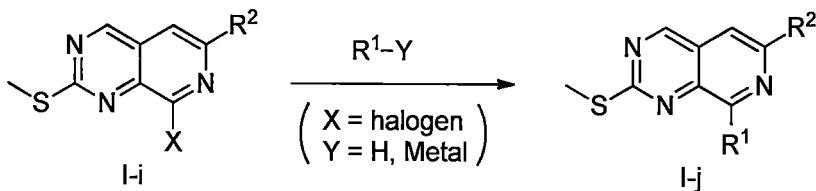
化合物 I - h を、適当な有機溶媒（例えば、ジクロロメタン）中又は無溶媒条件下、0 から 140 の温度範囲で、適当なハロゲン化剤（例えば、塩化チオニル）と反応させることで、化合物 I - i が得られる。

30

## 【0070】

5) 化合物 I - i から化合物 I - j の合成

## 【化16】



40

## 【0071】

$R^1 - Y$  が環状二級アミン誘導体である場合は、化合物 I - i を、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム）の存在下又は非存在下、適当な有機溶媒（例えば、THF、1,4-ジオキサン）中又は無溶媒条件下、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、 $R^1 - Y$  で表される環状二級アミン誘導体と反応させることで、化合物 I - j が得られる。

$R^1 - Y$  がホウ酸誘導体などの有機金属試薬である場合は、化合物 I - i を、適当な触媒

50

(例えば、酢酸パラジウム、塩化パラジウム)の存在下、適当なりガンド(例えば、トリフェニルホスフィン、BINAP、dppf)の存在下又は非存在下、適当な塩基(例えば、トリエチルアミン、炭酸カリウム、水素化ナトリウム)の存在下又は非存在下、適当な有機溶媒(例えば、THF、1,4-ジオキサン)中、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、 $R^1$ -Yで表されるホウ酸誘導体などの有機金属試薬と反応させることで、化合物I-jが得られる。

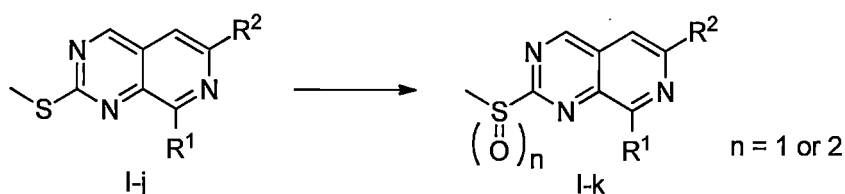
更に、この段階で、 $R^2$ を目的の構造に応じて当業者に知られた方法を用いて変換することができる。

【0072】

6) 化合物I-jから化合物I-kの合成

10

【化17】



【0073】

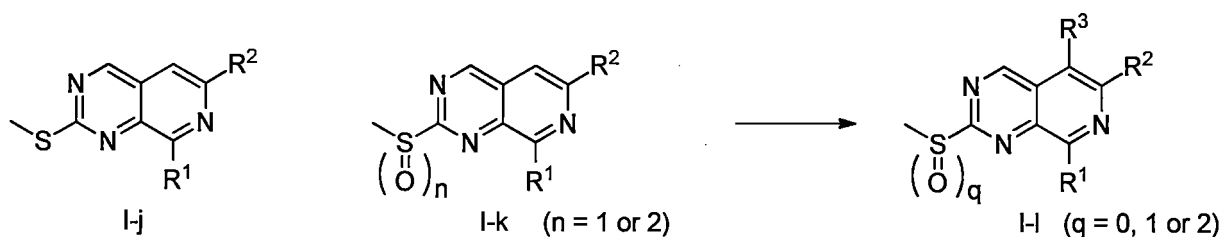
20

化合物I-jを、適当な有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、水)中、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、適切な酸化剤(例えば、オキシソ( R)、m-クロロ過安息香酸)と反応させることで、化合物I-kが得られる。

【0074】

7) 化合物I-j、又は化合物I-kから化合物I-lの合成

【化18】



30

【0075】

化合物I-j、又は化合物I-kを、適当な有機溶媒(例えば、ジクロロメタン、1,2-ジクロロエタン)中で、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、適切なハロゲン化剤(例えば、N-クロロスクシンイミド)と反応させることで、化合物I-lが得られる。更に、この段階で、 $R^3$ を目的の構造に応じて当業者に知られた方法を用いて変換することができる。

40

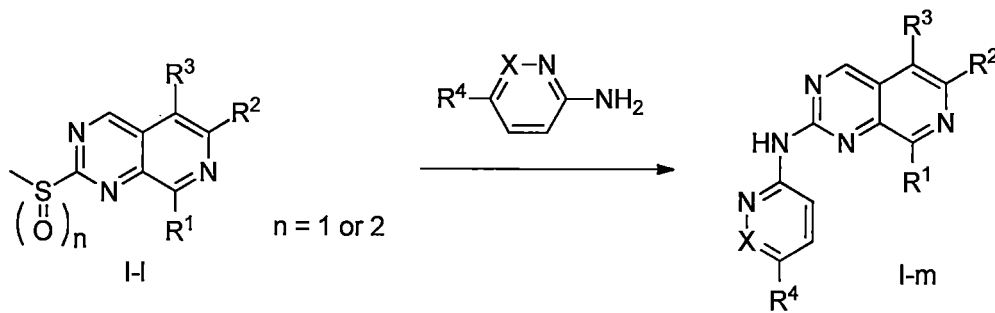
なお、化合物I-lにおいて $q=0$ である場合、引き続き、6)の方法に従って硫黄原子の酸化反応を行うことができる。

【0076】

8) 化合物I-lから化合物I-mの合成



## 【化19】



10

## 【0077】

化合物 I - 1 を、適当な有機溶媒（例えば、NMP、THF、トルエン）中又は無溶媒条件下、適当な塩基（例えば、水素化ナトリウム、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン）の存在下又は非存在下、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、R<sup>4</sup> - (Xを含む含窒素ヘテロアリアル) - NH<sub>2</sub> で表されるアミン誘導体と反応させることで、化合物 I - m が得られる。

なお、化合物 I - m 中の R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及び R<sup>4</sup> が適切な保護基で保護されている場合は、当業者に周知の方法で脱保護を行うことができる。例えば、適当な有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、メタノール、THF）中又は無溶媒条件下、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、適切な脱保護試剤（例えば、保護基が Boc 基であれば TFA、塩化水素、保護基がベンゾイル基であれば水酸化リチウム、保護基が Cbz 基であれば Pd/C 存在下で水素）と反応させることで、脱保護を行うことができる。（参考図書：Green's Protective Groups in Organic Synthesis, 4 版、John Wiley & Sons Inc.）

20

化合物 I - m が複数の保護基で保護されている場合は、化合物 I - m の構造に合わせて適切な順番で脱保護することが可能である。

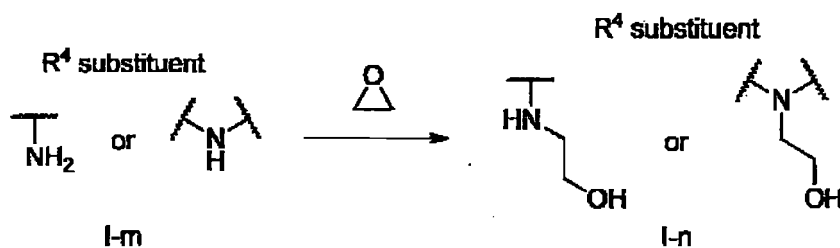
また、下記 9) ~ 13) に示した反応は、それぞれの反応条件に合わせて、化合物 I - m 中の R<sup>1</sup>、R<sup>2</sup>、及び R<sup>4</sup> が適切に保護された形で行われるものとし、それぞれの反応を行った後、適切な方法で脱保護することが可能である。

30

## 【0078】

9) 化合物 I - m から化合物 I - n の合成

## 【化20】



40

## 【0079】

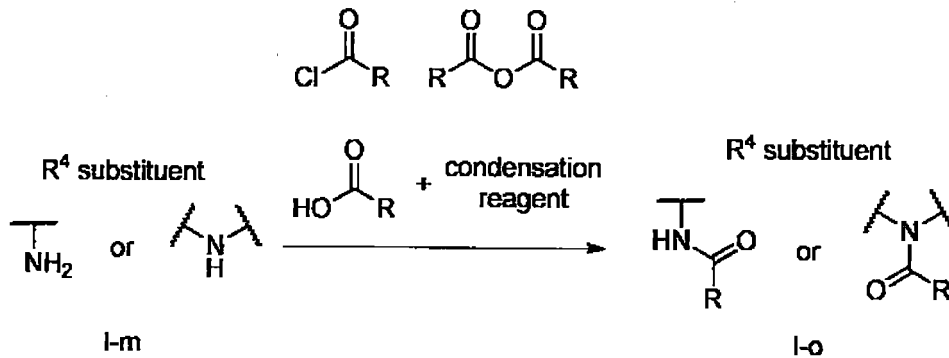
R<sup>4</sup> の中に一級、又は二級のアミン構造を有する化合物 I - m を、適当な有機溶媒（例えば、ジクロロメタン、NMP、THF）中、適当な酸（三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体）、又は適当な塩基（例えば、炭酸カリウム、トリエチルアミン）の存在下又は非存在下、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、置換されていてもよいエポキシドと反応させることで、化合物 I - n が得られる。

50

## 【 0 0 8 0 】

1 0 ) 化合物 I - m から化合物 I - o の合成

## 【 化 2 1 】



10

## 【 0 0 8 1 】

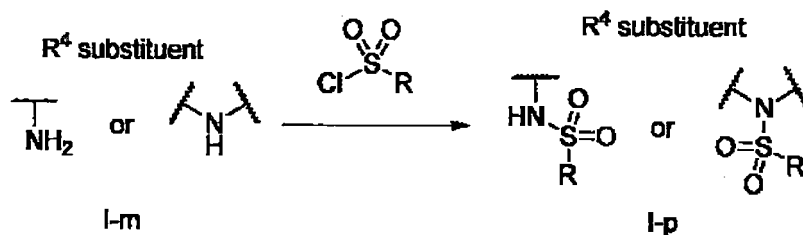
R<sup>4</sup> の中に一級、又は二級のアミン構造を有する化合物 I - m を、適当な有機溶媒（例えば、NMP、THF、ピリジン）中、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン）の存在下又は非存在下、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、カルボン酸塩化物、カルボン酸無水物、又はカルボン酸及び縮合剤と反応させることで、化合物 I - o が得られる。本式において、R は、水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、（4 ~ 12 員のヘテロシクリル）C<sub>1-3</sub>アルキル、（C<sub>3-12</sub>シクロアルキル）C<sub>1-3</sub>アルキル、（C<sub>6-10</sub>アリール）C<sub>1-3</sub>アルキル、又は（5 ~ 10 員のヘテロアリール）C<sub>1-3</sub>アルキルを表す。

20

## 【 0 0 8 2 】

1 1 ) 化合物 I - m から化合物 I - p の合成

## 【 化 2 2 】



30

## 【 0 0 8 3 】

R<sup>4</sup> の中に一級、又は二級のアミン構造を有する化合物 I - m を、適当な有機溶媒（例えば、NMP、THF、ピリジン）中、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン）の存在下又は非存在下、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、スルホン酸塩化物と反応させることで、化合物 I - p が得られる。本式において、R は、C<sub>1-8</sub>アルキル、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、（4 ~ 12 員のヘテロシクリル）C<sub>1-3</sub>アルキル、（C<sub>3-12</sub>シクロアルキル）C<sub>1-3</sub>アルキル、（C<sub>6-10</sub>アリール）C<sub>1-3</sub>アルキル、又は（5 ~ 10 員のヘテロアリール）C<sub>1-3</sub>アルキルを表す。

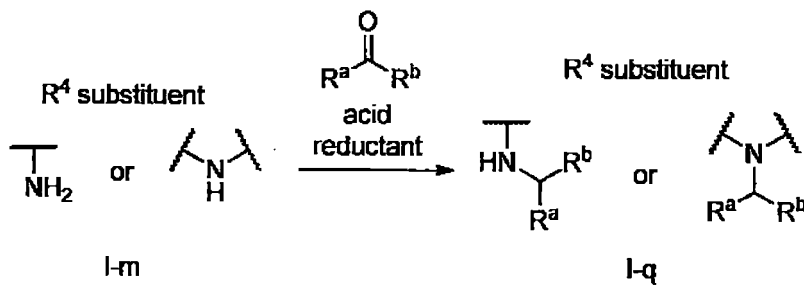
40

## 【 0 0 8 4 】

1 2 ) 化合物 I - m から化合物 I - q の合成

50

## 【化23】



10

## 【0085】

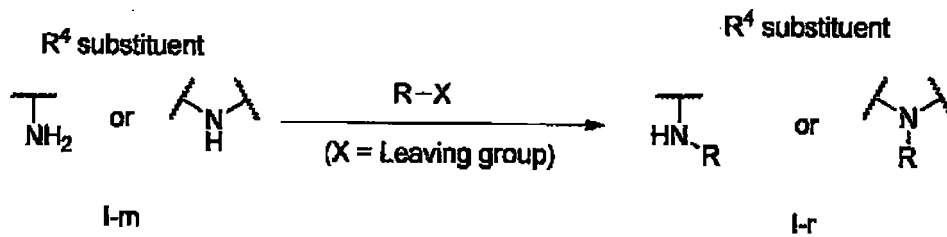
R<sup>4</sup>の中に一級、又は二級のアミン構造を有する化合物I-mを、適当な有機溶媒（例えば、NMP、メタノール）中、適当な酸（例えば、酢酸）の存在下、室温から溶媒が加熱還流する温度範囲で、置換されていてもよいケトン、又は置換されていてもよいアルデヒド及び適当な還元剤（例えば、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム、シアノ水素化ホウ素ナトリウム）と反応させることで、化合物I-qが得られる。本式において、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>は、これらが結合した-CHを含めた-CHR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>全体として、C<sub>1-8</sub>アルキル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、（4~12員のヘテロシクリル）C<sub>1-3</sub>アルキル、（C<sub>3-12</sub>シクロアルキル）C<sub>1-3</sub>アルキル、（C<sub>6-10</sub>アリール）C<sub>1-3</sub>アルキル、又は（5~10員のヘテロアリール）C<sub>1-3</sub>アルキルを表す。

20

## 【0086】

13) 化合物I-mから化合物I-rの合成

## 【化24】



30

## 【0087】

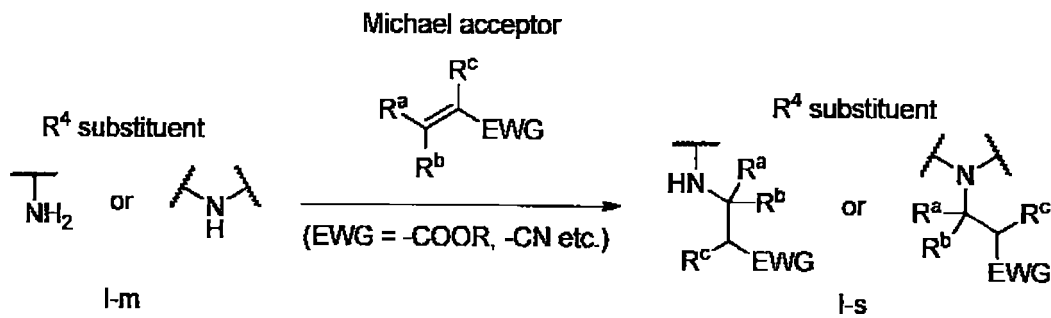
R<sup>4</sup>の中に一級、又は二級のアミン構造を有する化合物I-mを、適当な有機溶媒（例えば、NMP、THF、ピリジン）中、適当な塩基（例えば、トリエチルアミン、N,N-ジイソプロピル-N-エチルアミン）の存在下又は非存在下、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、ハロゲン原子、又はスルホニルオキシ基などの脱離基が結合した化合物と反応させることで、化合物I-rが得られる。本式において、Rは、C<sub>1-8</sub>アルキル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、（4~12員のヘテロシクリル）C<sub>1-3</sub>アルキル、（C<sub>3-12</sub>シクロアルキル）C<sub>1-3</sub>アルキル、（C<sub>6-10</sub>アリール）C<sub>1-3</sub>アルキル、又は（5~10員のヘテロアリール）C<sub>1-3</sub>アルキルを表す。

40

## 【0088】

14) 化合物I-mから化合物I-sの合成

【化 2 5】



10

【0089】

R<sup>4</sup>の中に一級、又は二級のアミン構造を有する化合物 I - m を、適当な有機溶媒（例えば、メタノール、THF）中、0 から溶媒が加熱還流する温度範囲で、マイケル受容体構造を持つ化合物と反応させることで、化合物 I - s が得られる。本式において、R<sup>a</sup>、R<sup>b</sup>、及び R<sup>c</sup> は、これらが結合した - C - CH - 構造を含めた - CR<sup>a</sup>R<sup>b</sup>-CHR<sup>c</sup>-全体として、C<sub>1</sub>-<sub>8</sub>アルキル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>シクロアルキル、（4~12員のヘテロシクリル）C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、（C<sub>3</sub>-<sub>12</sub>シクロアルキル）C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、（C<sub>6</sub>-<sub>10</sub>アリール）C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキル、又は（5~10員のヘテロアリール）C<sub>1</sub>-<sub>3</sub>アルキルを表す。

20

【0090】

本発明の化合物は、CDK 4/6 阻害活性を有するため、CDK 4/6 を介する疾患の予防又は治療に有用である。具体的には、関節リウマチ、動脈硬化症、肺線維症、脳梗塞症、癌の治療、骨髄防護に有用であり、特に、関節リウマチ、癌の治療、骨髄防護に有効である。

【0091】

また、本発明の化合物は他のキナーゼと比較して CDK 4/6 阻害活性について選択性を有することは好ましい。例えば CDK 2 阻害活性と乖離することは好ましい。CDK 2 阻害は DNA の複製にも関与するため、乖離することによって、遺伝毒性の発現する懸念を低減するという効果が期待される。本発明の化合物においては、CDK 2 よりも CDK 4 を選択的に阻害するものが好ましい。

30

本発明の有効成分は、固形製剤、半固形製剤、及び液状製剤等のいずれの剤形、経口剤及び非経口剤（注射剤、経皮剤、点眼剤、坐剤、経鼻剤、及び吸入剤等）のいずれの適用製剤であっても使用することができる。

【0092】

本発明の有効成分を含有する製剤は、通常製剤化に用いられる添加剤を用いて調製される。それら添加剤としては、固形製剤の場合、乳糖、白糖、ブドウ糖、トウモロコシデンプン、パレイショデンプン、結晶セルロース、軽質無水ケイ酸、合成ケイ酸アルミニウム、メタケイ酸アルミン酸マグネシウム、及びリン酸水素カルシウム等の賦形剤；結晶セルロース、カルボキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、及びポリビニルピロリドン等の結合剤；デンプン、カルボキシメチルセルロースナトリウム、カルボキシメチルセルロースカルシウム、クロスカルメロースナトリウム、及びカルボキシメチルスターチナトリウム等の崩壊剤；タルク、及びステアリン酸類等の滑沢剤；ヒドロキシメチル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フタレート、及びエチルセルロース等のコーティング剤；着色剤；半固形製剤の場合、白色ワセリン等の基剤、液状製剤の場合、エタノール等の溶剤、エタノール等の溶解補助剤、パラオキシ安息香酸エステル類等の保存剤、ブドウ糖等の等張化剤、クエン酸類等の緩衝剤、L - アスコルビン酸等の抗酸化剤、EDTA 等のキレート剤、及びポリソルベート 80 等の懸濁化剤・乳化剤、等を挙げることができる。

40

50

本発明の有効成分の投与量は、通常 1 ~ 1000 mg / 日程度であり、投与回数は通常 1 ~ 3 回 / 日である。

【実施例】

【0093】

本発明を以下、具体的な実施例に基づいて説明する。しかしながら、本発明はこれらの実施例に限定されるものではない。

単離された新規化合物の構造は、<sup>1</sup>H-NMR及び/又は電子スプレイ源を備えた単一四重極装置 (single quadrupole instrumentation) を用いる質量分析、その他適切な分析法により確認した。

<sup>1</sup>H NMRスペクトル (400 MHz、DMSO-d<sub>6</sub>、CD<sub>3</sub>OD、またはCDCl<sub>3</sub>) については、その化学シフト ( : ppm) およびカップリング定数 ( J : Hz) を示す。なお、以下の略号はそれぞれ次のものを表す。s = singlet、d = doublet、t = triplet、q = quartet、brs = broad singlet、m = multiplet。質量分析の結果については、(M + H)<sup>+</sup>、すなわち化合物の分子質量 (M) にプロトン (H<sup>+</sup>) が付加した値として観測された測定値を示す。

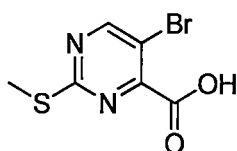
【0094】

[参考例 1]

5 - プロモ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - カルボン酸の合成

【0095】

【化 26】



【0096】

2 - メチル - 2 - シュードチオウレア硫酸塩 (324 g、1.16 mol) の水溶液 (2.5 L) にムコプロモ酸 (300 g、1.16 mol) を室温で添加した。この懸濁液を攪拌しながら 0 に冷却し、トリエチルアミン (486 mL、3.49 mol) を 4 時間かけて滴下した。反応溶液を終夜攪拌し、シリカゲル TLC で反応の完結を確認した後、反応溶液を濃塩酸 (約 250 mL) で酸性にした。生じた黄色の固体を濾取し、水 (500 mL) で 2 回洗浄した後、ジエチルエーテル (500 mL) で 2 回洗浄した。得られた固体を減圧乾燥し、表題化合物 (160 g、収率 55%) を得た。

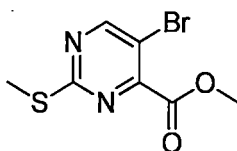
【0097】

[参考例 2]

メチル 5 - プロモ - 2 - メチルチオピリミジン - 4 - カルボキシレートの合成

【0098】

【化 27】



【0099】

5 - ブロモ - 2 - (メチルチオ)ピリミジン - 4 - カルボン酸 (110 g、0.44 mol) のメタノール溶液 (1.1 L) を攪拌しながら 0 に冷却し、塩化チオニル (50 mL、0.66 mol) を滴下した。反応溶液をゆっくりと加熱し、加熱還流下で 4 時間反応させた。反応の完結を LC/MS と TLC で確認し、反応溶液を室温で冷却した。揮発成分を減圧下で留去し、残差を酢酸エチル (1 L) に溶解させ、10% 炭酸ナトリウム水溶液 (200 mL) で 3 回、飽和食塩水 (200 mL) で 2 回洗浄し、得られた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗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 (88 g、収率 75%) を得た。

【0100】

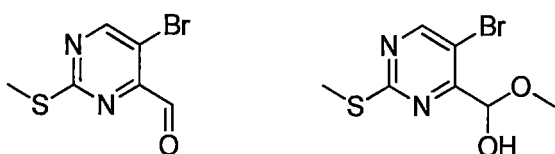
10

[参考例 3]

5 - ブロモ - 2 - メチルチオピリミジン - 4 - カルバルデヒドと (5 - ブロモ - 2 - メチルチオピリミジン - 4 - イル) メトキシメタノールの混合物の合成

【0101】

【化 28】



20

【0102】

メチル 5 - ブロモ - 2 - メチルスルファニルピリミジン - 4 - カルボキシレート (25 g、95 mmol) の THF 溶液 (375 mL) を窒素雰囲気下で -78 に冷却、攪拌した。この溶液に DIBAL-H (84 mL、143 mmol、1.7 M トルエン溶液) を滴下し、-78 で 4 時間攪拌し、反応の完結を TLC で確認後、-78 でメタノールを滴下して反応を停止させ、反応溶液をゆっくりと 0 まで昇温させた。反応溶液を酢酸エチルで希釈し、セライトを通して吸引濾過した。濾液を飽和食塩水 (200 mL) で 2 回洗浄し、得られた有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、固体を濾別した。濾液を濃縮することで、表題化合物の混合物 (25 g、粗体) を得た。この粗体は更に精製することなく次の反応に用いた。

30

【0103】

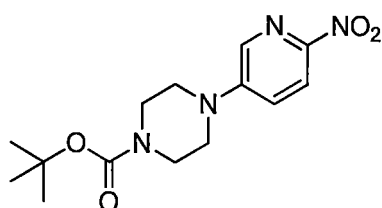
[参考例 4]

tert - ブチル 4 - (6 - ニトロピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

【0104】

【化 29】

40



【0105】

5 - ブロモ - 2 - ニトロピリジン (203 g、1.37 mol)、ピペラジン (153

50

g、1.77 mol)、テトラブチルアンモニウムアイオダイド(25.2 g、0.068 mol)、炭酸カリウム(207 g、1.50 mol)を、ジメチルスルホキシド(2.6 L)中、80 で終夜撹拌した。反応溶液を室温まで冷却した後、反応溶液を水(7 L)中に注ぎ込み、生じた固体を濾取した。得られた固体をジクロロメタン(1 L × 2回)で洗浄し、乾燥させた。濾液については、クロロホルムで抽出(2 L × 7回、)し、得られた有機相を水(2 L)で洗浄し、続いて飽和食塩水(2 L)で洗浄し、減圧下で濃縮して固体を得た。得られた固体を混合し、さらに精製することなく次の反応に用いた。

【0106】

固体(490 g)をTHF(2 L)と水(500 mL)に溶解させ、炭酸水素ナトリウム(119 g、1.42 mol)を添加した。この懸濁液にジ-tert-ブチルジカルボキシレート(262 g、1.2 mol)を添加して、室温で3時間撹拌した。反応溶液減圧下で濃縮し、残渣を水(1 L)で希釈し、ジクロロメタン(1 L × 3回)で抽出し、得られた有機相を混合した後、水(1 L)で洗浄した。この水相をジクロロメタン(300 mL)で抽出した。得られた有機相を混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた。固体を濾別し、減圧下で濃縮した。生じた固体を酢酸エチル(2 L)に懸濁させ、60に加温し、60で固体を濾別した。得られた固体を減圧下で乾燥させることで、表題化合物(191 g、収率62%)を得た。

APCI-MS (M+H)<sup>+</sup> 309.1、C<sub>14</sub>H<sub>20</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub> = 308.15

<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.16 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 3 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 9.3 Hz, 1H), 3.64 - 3.61 (m, 4H), 3.45 - 3.42 (m, 4H), 1.47 (s, 9H).

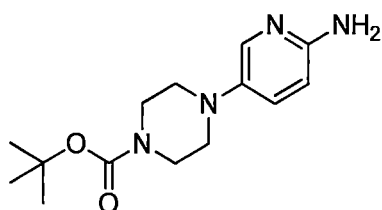
【0107】

[参考例5]

tert-ブチル 4-(6-アミノピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【0108】

【化30】



【0109】

参考例4で得られたtert-ブチル 4-(6-ニトロピリジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(83 g、269 mmol)をParr Shacker中でメタノール(1.3 L)に溶解させ、ラネーニッケル(15 g、50%水懸濁液)を添加した。反応溶液を水素雰囲気下(50 psi)で5時間撹拌した。反応溶液をセライトパッドに通して固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体をジエチルエーテル(120 mL)に懸濁させて4時間撹拌し、ヘプタンを加えて0で45分間冷却した。固体を濾別し、減圧下で乾燥させることで、表題化合物(62.5 g、収率83%)を得た。

ESI-MS (M+H)<sup>+</sup> 279、C<sub>14</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub> = 278.17

【0110】

以下の中間体A-1~A-5は、参考例4及び5の方法に従い、対応するハロピリジン誘導体及びアミン誘導体を用い、必要に応じて適切な保護、脱保護の反応を行うことにより合成した。

10

20

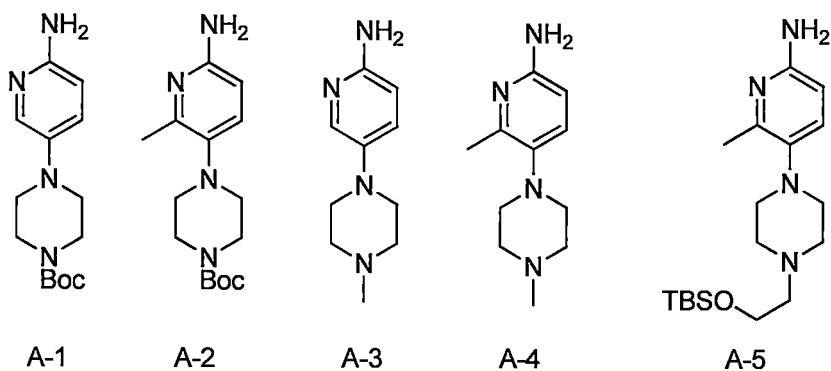
30

40

50

【 0 1 1 1 】

【 化 3 1 】



10

【 0 1 1 2 】

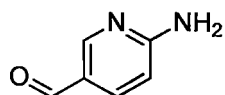
[ 参考例 6 ]

6 - アミノピリジン - 3 - カルバルデヒドの合成

【 0 1 1 3 】

【 化 3 2 】

20



【 0 1 1 4 】

6 - アミノピリジン - 3 - カルボニトリル ( 1 . 9 g 、 1 6 m m o l ) を T H F ( 1 6 0 m L ) に溶解させ、攪拌しながら - 7 8 に冷却した。この溶液に - 7 8 で水素化ジイソブチルアルミニウム ( 1 0 6 . 5 m L 、 1 . 5 M トルエン溶液 ) をゆっくりと滴下し、攪拌しながら 2 0 まで昇温した後、2 時間攪拌を継続した。反応溶液に氷水 ( 1 0 0 m L ) を加えて反応を停止させ、ジクロロメタン ( 5 0 m L ) で 3 回抽出した。得られた有機相を混合した後、食塩水 ( 1 0 0 m L ) で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、表題化合物の粗体 ( 1 . 7 g ) を得た。この粗体はこれ以上精製せずに次の反応に用いた。

30

【 0 1 1 5 】

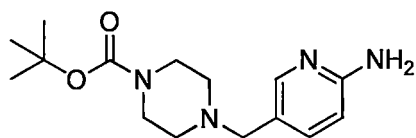
[ 参考例 7 ]

t e r t - ブチル 4 - [ ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) メチル ] ピペラジン - 1 - カルボキシレート

40

【 0 1 1 6 】

【 化 3 3 】



【 0 1 1 7 】

50



参考例 6 で合成した 6 - アミノピリジン - 3 - カルバルデヒドの粗体 ( 1 . 7 g、13 . 9 mmol ) と tert - ブチル ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 3 . 2 g、17 . 2 mmol ) をジクロロメタン ( 50 mL ) に溶解させ、室温で 8 時間攪拌した。この反応溶液にトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム ( 8 . 84 g、40 . 9 mmol ) を添加し、室温で 2 時間攪拌した。反応の進行は LC / MS で追跡し、反応終了後、飽和炭酸ナトリウム水溶液 ( 50 mL ) を加えて反応を停止させ、酢酸エチル ( 50 mL ) で 3 回抽出した。得られた有機相を混合し、食塩水 ( 100 mL ) で 1 回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製し、表題化合物 ( 3 . 3 g、収率 81% ) を得た。

【 0118 】

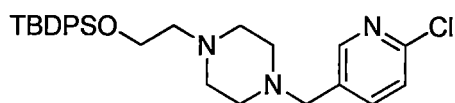
10

[ 参考例 8 ]

1 - ( 2 - ( ( tert - ブチルジフェニルシリル ) オキシ ) エチル ) - 4 - ( ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ) ピペラジンの合成

【 0119 】

【 化 34 】



20

【 0120 】

2 - クロロ - 5 - ( クロロメチル ) ピリジン ( 1 . 62 g、10 mmol )、1 - ( 2 - ( ( tert - ブチルジフェニルシリル ) オキシ ) エチル ) ピペラジン ( 3 . 87 g、10 . 5 mmol )、炭酸カリウム ( 4 . 15 g、30 mmol )、及びヨウ化ナトリウム ( 150 mg、1 . 0 mmol ) に、DMF ( 33 . 3 mL ) を添加した。この反応溶液を、60 で 2 時間攪拌した。反応溶液に水を加え、酢酸エチル ( 80 mL ) で 2 回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物 ( 3 . 26 g、収率 66% ) を得た。

30

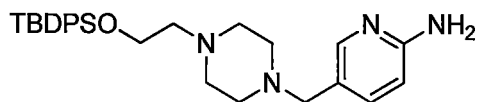
【 0121 】

[ 参考例 9 ]

5 - ( ( 4 - ( 2 - ( ( tert - ブチルジフェニルシリル ) オキシ ) エチル ) ピペラジン - 1 - イル ) メチル ) ピリジン - 2 - アミンの合成

【 0122 】

【 化 35 】



40

【 0123 】

参考例 8 で合成した 1 - ( 2 - ( ( tert - ブチルジフェニルシリル ) オキシ ) エチル ) - 4 - ( ( 6 - クロロピリジン - 3 - イル ) メチル ) ピペラジン ( 3 . 26 g、6 . 6 mmol )、ベンゾフェノンイミン ( 1 . 33 mL、7 . 92 mmol )、トリス ( ジベンジリデンアセトン ) ジパラジウム ( 0 ) ( 302 mg、0 . 33 mmol )、BINAP ( 411 mg、0 . 66 mmol )、及び tert - ブトキシナトリウム ( 1 . 27 g、13 . 2 mmol ) にトルエン ( 33 mL ) を添加し、窒素雰囲気下、120 で終夜攪拌した。反応溶液を室温で冷却し、反応溶液をセライトパッドで濾過し、セライトパッ

50

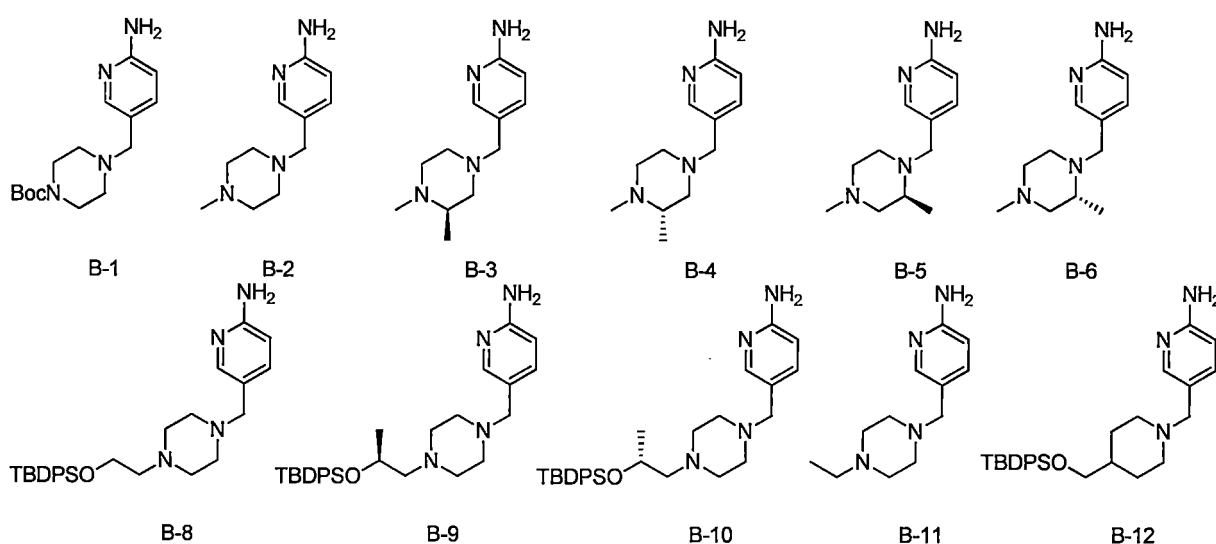
ドを酢酸エチル ( 8 0 m L ) で洗浄した。濾液を水で洗浄し、更に飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別し、濾液を濃縮した。残渣を T H F ( 6 6 m L ) に溶解させ、クエン酸水溶液 ( 1 6 m L 、 2 . 0 m o l / L ) を添加した。反応溶液を室温で終夜撹拌した。この反応溶液を、強酸性陽イオン交換樹脂を充填したカラムに通すことで目的物を吸着させ、この樹脂をメタノールで洗浄した後、アンモニア ( 2 . 0 m o l / L 、 メタノール溶液 ) を流すことで目的物を溶出させた。得られた溶出液を濃縮して表題化合物 ( 1 . 1 7 g 、 収率 3 7 % ) を得た。

## 【 0 1 2 4 】

以下の中間体 B - 1 ~ B - 1 2 は、参考例 6 及び 7、あるいは参考例 8 及び 9 のいずれかの方法又は組み合わせの方法に従い、対応するアルデヒド誘導体、又は対応するアルキルハライド誘導体、及び対応するアミン誘導体を用い、必要に応じて適切な保護、脱保護の反応を行うことにより合成した。

## 【 0 1 2 5 】

## 【 化 3 6 】



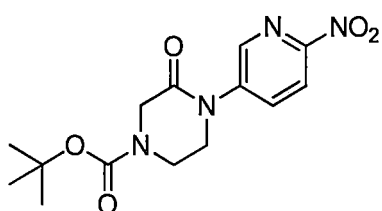
## 【 0 1 2 6 】

## [ 参考例 1 0 ]

*tert*-ブチル 4 - ( 6 - ニトロピリジン - 3 - イル ) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート の合成

## 【 0 1 2 7 】

## 【 化 3 7 】



## 【 0 1 2 8 】

W O 2 0 1 2 / 0 3 1 0 0 4 に記載の方法を参考に、2 - ニトロ - 5 - プロモピリジン ( 1 . 0 1 g 、 5 . 0 m m o l )、*tert*-ブチル 2 - オキソ - 4 - ピペラジンカルボキシレート ( 1 . 0 0 g 、 5 . 0 m m o l ) と炭酸セシウム ( 3 . 2 6 g 、 1 0 . 0 m

mol) を 1, 4 - ジオキサに懸濁させ、30 分間窒素ガスをバブリングさせた。この懸濁液に、Xantphos (246 mg、0.43 mmol) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (229 mg、0.25 mmol) を添加し、加熱還流下で 2 時間攪拌した。反応溶液を室温で冷却した後、水と酢酸エチルを加え、セライトを通して濾過した。濾液の有機相を分離し、水相を酢酸エチルで抽出した。得られた有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させたのち、固体を濾別し、減圧下で濃縮した。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 (1.08 g、収率 67%) を得た。

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 8.67 (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ), 8.32 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 8.15 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$ ), 4.33 (2H, s), 3.93 - 3.83 (4H, m), 1.51 (9H, s).

10

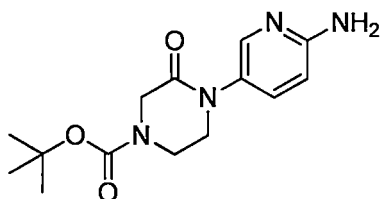
【0129】

[参考例 11]

tert - ブチル 4 - (6 - アミノピリジン - 3 - イル) - 3 - オキソピペラジン - 1 - カルボキシレート の合成

【0130】

【化 38】



20

【0131】

参考例 10 で得られた化合物を (1.08 g、3.34 mmol) をエタノール (45 mL) と THF (22 mL) に溶解させた。この溶液にパラジウム炭素 (108 mg) を加え、水素雰囲気下で 24 時間攪拌した。反応溶液をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (0.928 g、収率 95%) を得た。

30

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ ) : 7.99 (1H, d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ ), 7.38 (1H, dd,  $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$ ), 6.53 (1H, d,  $J = 8.8 \text{ Hz}$ ), 4.50 (2H, brs), 4.24 (2H, s), 3.78 (2H, t,  $J = 5.1 \text{ Hz}$ ), 3.67 (2H, t,  $J = 5.4 \text{ Hz}$ ), 1.50 (9H, s).

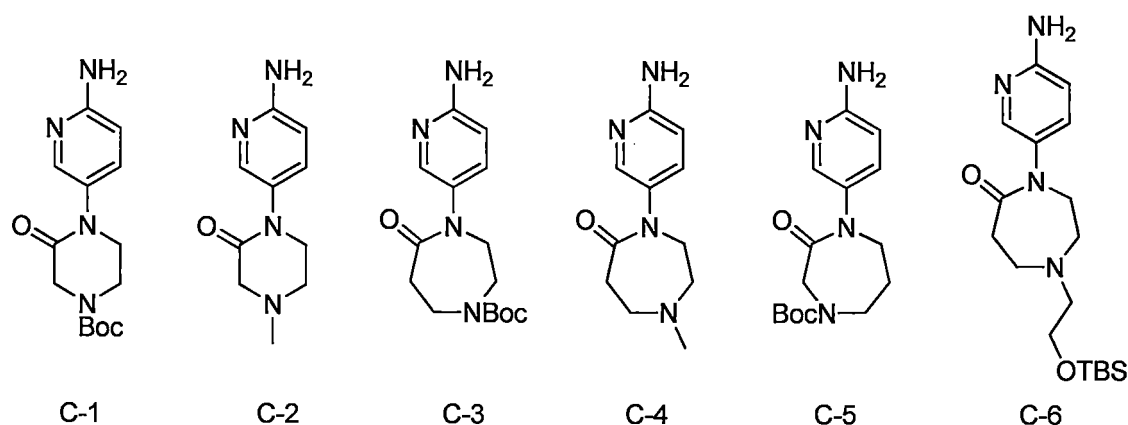
【0132】

以下の中間体 C - 1 ~ C - 6 は、参考例 13 及び 14 の方法に従い、対応する八口ピリジン誘導体、及び対応するアミド誘導体を用い、必要に応じて適切な保護、脱保護の反応を行うことにより合成した。

40

【0133】

## 【化39】



10

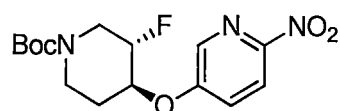
## 【参考例12】

*tert*-ブチル *trans*-3-フルオロ-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成

## 【0134】

## 【化40】

20



## 【0135】

水素化ナトリウム(48 mg、1.2 mmol)をTHF(2 mL)に懸濁させ、*tert*-ブチル *trans*-3-フルオロ-4-ヒドロキシピペリジン-1-カルボキシレート(263 mg、1.2 mmol)のTHF溶液(2 mL)を添加して、室温で1時間攪拌した。この懸濁液に、5-フルオロ-2-ニトロピリジン(142 mg、1.0 mmol)のTHF溶液(1 mL)を室温に加えた後、室温で終夜攪拌した。反応はLC/MSで追跡し、反応終了後、反応溶液に水(10 mL)を入れることで反応を停止させ、酢酸エチル(10 mL)で3回抽出した。得られた有機相を混合し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物(310 mg、収率91%)を得た。

30

## 【0136】

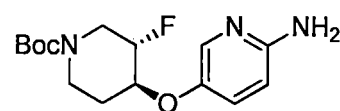
## 【参考例13】

*tert*-ブチル *trans*-4-(6-アミノピリジン-3-イル)オキシ)-3-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートの合成

40

## 【0137】

## 【化41】



## 【0138】

50

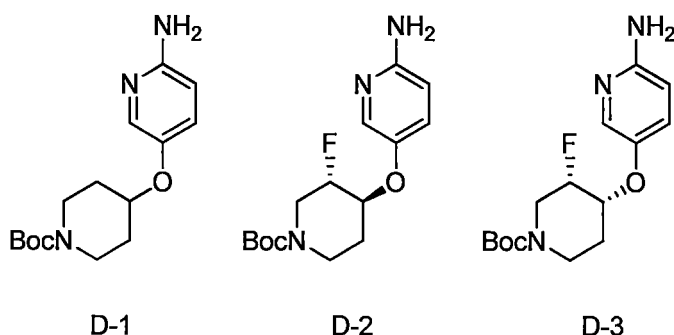
参考例 12 で得られた *tert*-ブチル *trans*-3-フルオロ-4-(6-ニトロピリジン-3-イル)オキシ)ピペリジン-1-カルボキシレート (310 mg、0.908 mmol) を THF (9 mL) とメタノール (9 mL) に溶解させた。この溶液に、塩化アンモニウム (486 mg、9.08 mmol) と亜鉛末 (594 mg、9.08 mmol) を添加して、室温で 1 時間撹拌した。反応溶液をセライトを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) を添加し、水相をジクロロメタン (30 mL) で 2 回抽出した。得られた有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物の粗体を得た。得られた粗体は精製することなく次の反応に用いた。

【0139】

以下の中間体 D-1 ~ D-3 は、参考例 15 及び 16 の方法に従い、対応するハロピリジン誘導体、及び対応するアルコール誘導体を用い、必要に応じて適切な保護、脱保護の反応を行うことにより合成した。

【0140】

【化 42】



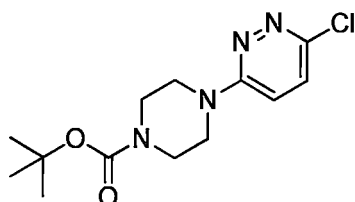
【0141】

[参考例 14]

*tert*-ブチル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【0142】

【化 43】



【0143】

3,6-ジクロロピリダジン (5.01 g、33.6 mmol) と *tert*-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (6.88 g、37.0 mmol) を DMF (50 mL) に溶解させ、トリエチルアミン (11.7 mL、50.4 mmol) を添加して、80 で終夜撹拌した。反応溶液を室温に冷却し、水を加えた後、ジクロロメタンとメタノールの 95 : 5 混合溶液 (50 mL) で 3 回抽出した。混合した有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗体をジエチルエーテルで洗浄することで、表題化合物 (7.0 g、収率 70%) を得た。

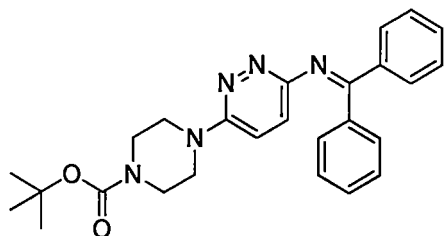
【0144】

[参考例15]

tert-ブチル 4-(6-(ジフェニルメチレン)アミノ)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

【0145】

【化44】



10

【0146】

参考例14で得られたtert-ブチル 4-(6-クロロピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(59.8mg、0.20mmol)、ベンゾフェノンイミン(43.5mg、0.24mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(9.2mg、0.010mmol)、BINAP(12.5mg、0.020mmol)と炭酸セシウム(130.3mg、0.40mmol)をトルエン(1.0mL)に懸濁させ、100℃で終夜撹拌した。室温で冷却した後、反応溶液をセライトを通して濾過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させた後、固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、表題化合物(67mg、収率76%)を得た。

20

【0147】

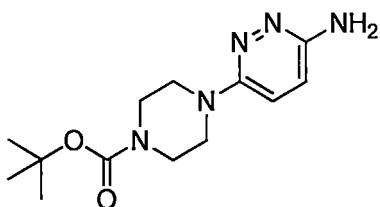
[参考例16]

tert-ブチル 4-(6-アミノピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレートの合成

30

【0148】

【化45】



40

【0149】

参考例15で得られたtert-ブチル 4-(6-(ジフェニルメチレン)アミノ)ピリダジン-3-イル)ピペラジン-1-カルボキシレート(67mg、0.151mmol)をTHF(0.76mL)に溶解させ、クエン酸水溶液(0.378mL、0.755mmol、2mol/L)を加えて室温で終夜撹拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(5mL)を加えて中和し、酢酸エチル(5mL)で2回抽出した。有機相を混合し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗体をtert-ブチルメチルエーテル(5mL)で洗浄することで、表題化合物(30mg、収率71%)を得た。

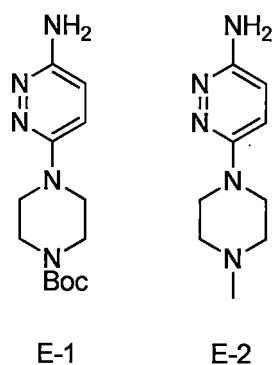
50

## 【 0 1 5 0 】

以下の中間体 E - 1、及び E - 2 は、参考例 1 7 ~ 1 9 のいずれかの方法又は組み合わせの方法に従い、対応する八口ヘテロアリアル誘導体、及び対応するアミン誘導体を用い、必要に応じて適切な保護、脱保護の反応を行うことにより合成した。

## 【 0 1 5 1 】

## 【 化 4 6 】



10

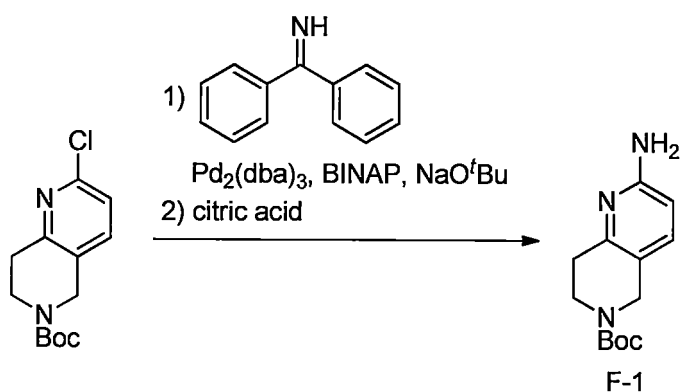
## [ 参考例 1 7 ]

中間体 F - 1 は、参考例 9 の方法に従い、tert - ブチル 2 - クロロ - 7 , 8 - ジヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 ( 5 H ) - カルボキシレートに、Pd 触媒存在下、ベンゾフェノンイミン、tert - ブトキシナトリウムを反応させ、脱保護することで合成した。

20

## 【 0 1 5 2 】

## 【 化 4 7 】



30

## 【 0 1 5 3 】

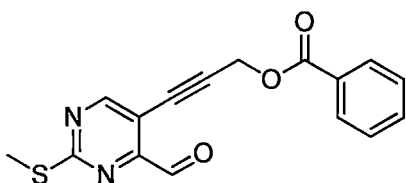
## [ 実施例 1 ]

3 - ( 4 - ホルミル - 2 - メチルチオピリミジン - 5 - イル ) - 2 - プロピニル ベンゾエートの合成

40

## 【 0 1 5 4 】

## 【化48】



## 【0155】

10

Pd(PhCN)<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (2.4 g、6.4 mmol)、ヨウ化銅 (0.82 g、4.3 mmol) と [(t-Bu)<sub>3</sub>P]HBF<sub>4</sub> (4 g、13.9 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (55 mL) を脱気、アルゴン置換し、ジイソプロピルアミン (18.5 mL、128.8 mmol) を室温で添加した。この反応溶液を室温で5分間攪拌し、参考例3に記載の 5-プロモ-2-メチルスルファニルピリミジン-4-カルバルデヒドと (5-プロモ-2-メチルスルファニルピリミジン-4-イル)メトキシメタノールの混合物 (25 g、粗体) とプロパルギルベンゾエート (20 g、128.8 mmol) の 1,4-ジオキサン溶液 (55 mL) をゆっくりと滴下した後、反応溶液を室温で5時間攪拌した。反応の進行を LC/MS で追跡し、反応が完結したら、反応混合物を酢酸エチル (1 L) で希釈し、セライトを通して吸引濾過し、セライトを酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、得られた粗体をそのまま次の反応に使用した。

20

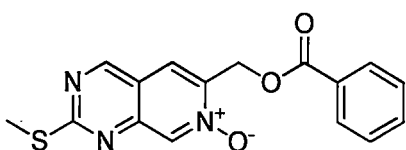
## 【0156】

## [実施例2]

6-( (ベンゾイルオキシ)メチル) - 2 - (メチルチオ)ピリド [3,4-d]ピリミジン 7-オキシド (Int-1) の合成

## 【0157】

## 【化49】



30

## 【0158】

実施例1で合成した 3-(4-ホルミル-2-メチルチオピリミジン-5-イル)-2-プロピニルベンゾエートの粗体をエタノール (500 mL) に溶解させ、室温で塩酸ヒドロキシルアミン (8.3 g、120 mmol) と酢酸ナトリウム (10 g、120 mmol) を添加した。この反応溶液を室温で6時間攪拌した後、エタノール (1 L) で希釈し、炭酸カリウム (27.8 g、200 mmol) を加えた後、50 で3時間攪拌した。反応の進行を LC/MS で追跡し、反応が完結したら、反応溶液をセライトを通して吸引濾過し、酢酸エチルでセライトを洗浄した。得られた濾液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製して、表題化合物 (5.0 g、収率16%) を得た。

40

<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.46 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.13 (2H, d, J = 7.6 Hz), 7.73 (1H, t, J = 7.3 Hz), 7.60 (2H, t, J = 7.7 Hz), 5.54 (2H, s), 2.62 (3H, s).

LC/MS : (M + H)<sup>+</sup> = 328.2、C<sub>16</sub>H<sub>13</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 327.07

## 【0159】

50



以下に記載の化合物 Int-2 ~ Int-9 は、実施例 1 ~ 2 に記載の方法に従って合成した。

【 0 1 6 0 】

【 表 1 】

化合物番号	構造	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
Int-2		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.04 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.14 (2H, d, J = 7.5 Hz), 7.77-7.40 (4H, m), 6.66 (1H, q, J = 6.3 Hz), 2.65 (3H, s), 1.79 (3H, d, J = 6.6 Hz).	342.0	341.08
Int-3		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 9.44 (1H, d, J = 0.4 Hz), 8.85 (1H, s), 8.09 (1H, s), 4.87 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.32 (3H, s), 2.61 (3H, s), 1.41 (3H, d, J = 6.4 Hz).	252.1	251.07
Int-4		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.04 (1H, s), 8.79 (1H, s), 7.65 (1H, s), 4.25-3.90 (5H, m), 2.65 (3H, s), 2.62-2.46 (1H, m), 2.13-2.03 (1H, m).	264.1	263.07
Int-5		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.99 (1H, s), 8.81 (1H, s), 7.98-7.93 (2H, m), 7.70-7.38 (4H, m), 4.78 (2H, t, J = 6.2 Hz), 3.48 (2H, t, J = 6.0 Hz), 2.65 (3H, s).	342.1	341.08
Int-6		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.89 (1H, s), 8.78 (1H, s), 7.96-7.91 (2H, m), 7.58-7.50 (2H, m), 7.45-7.36 (2H, m), 5.75-5.62 (1H, m), 3.55-3.45 (1H, m), 3.34-3.22 (1H, m), 2.63 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	356.1	355.1

10

20

30

40

【表 2】

化合物番号	構造	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
Int-7		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.72 (1H, s), 8.49 (1H, s), 7.52-7.20 (11H, m), 4.58-4.50 (1H, m), 3.28-3.20 (1H, m), 2.98-2.89 (1H, m), 2.65 (3H, s), 1.30 (3H, d, J = 6.4 Hz), 0.96 (9H, s).	490.2	489.19
Int-8		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.91 (1H, s), 8.65 (1H, s), 7.56-7.24 (11H, m), 4.05-3.92 (3H, m), 2.66 (3H, s), 1.42 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.99 (9H, s).	490.2	489.19
Int-9			490.30	489.19

10

20

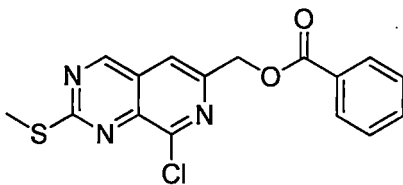
## 【0161】

[実施例 3]

8 - クロロ - 2 - メチルチオピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ベンゾエート ( Int - 10 ) の合成

## 【0162】

【化 50】



30

## 【0163】

実施例 2 で合成した 6 - ( ( ベンゾイルオキシ ) メチル ) - 2 - ( メチルチオ ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン 7 - オキシド ( 5 . 0 g 、 15 . 3 mmol ) をジクロロメタン ( 60 mL ) に溶解させ、0 に冷却した。この溶液に 0 で塩化チオニル ( 25 mL 、 343 mmol ) を滴下し、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行を TLC で追跡し、反応が完結したら反応溶液を減圧下で濃縮し、更にトルエン ( 20 mL ) との共沸を 2 回行うことで塩化チオニルを留去した。得られた残渣を中性アルミナカラムクロマトグラフィーで粗精製し、表題化合物 ( 2 . 75 g 、 収率 52% ) を得た。

40

1H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.64 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.13-8.06 (2H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.59 (2H, t, J = 7.7 Hz), 5.56 (2H, s), 2.69 (3H, s).

LC / MS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 346 . 0 、 C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>ClN<sub>3</sub>O<sub>2</sub>S = 345 . 03

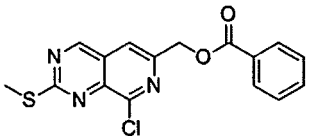
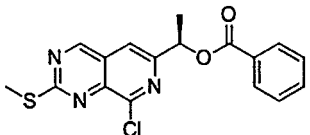
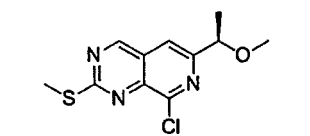
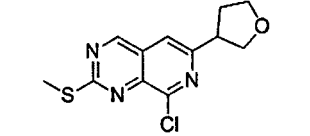
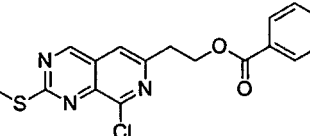
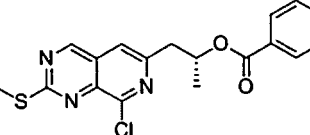
## 【0164】

50

以下に記載の化合物 Int-11 ~ Int-19 は、実施例 3 に記載の方法に従って合成した。

【 0 1 6 5 】

【 表 3 】

化合物番号	構造	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
Int-11		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.64 (1H, s), 8.14 (1H, s), 8.13-8.06 (2H, m), 7.75-7.68 (1H, m), 7.59 (2H, t, J = 7.7 Hz), 5.56 (2H, s), 2.69 (3H, s).	346.0	345.03
Int-12		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.19 (1H, s), 8.16-8.12 (2H, m), 7.68 (1H, s), 7.64-7.58 (1H, m), 7.53-7.46 (2H, m), 6.27 (1H, q, J = 6.8 Hz), 2.74 (3H, s), 1.81 (3H, d, J = 6.4 Hz).	360.15	359.05
Int-13		<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.62 (1H, s), 8.00 (1H, s), 4.52 (2H, q, J = 6.3 Hz), 3.30 (3H, s), 2.68 (3H, s), 1.38 (3H, d, J = 6.3 Hz).	269.9	269.04
Int-14		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.17 (1H, s), 7.48 (1H, s), 4.25-3.90 (4H, m), 3.76-3.66 (1H, m), 2.74 (3H, s), 2.48-2.22 (2H, m).	282.1	281.04
Int-15		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.15 (1H, s), 7.98-7.93 (2H, m), 7.58-7.37 (4H, m), 4.78 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.38 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.74 (3H, s).	360.1	359.05
Int-16		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.10 (1H, s), 8.00-7.93 (2H, m), 7.58-7.50 (1H, m), 7.48 (1H, s), 7.47-7.36 (2H, m), 5.66-5.54 (1H, m), 3.39-3.20 (2H, m), 2.72 (3H, s), 1.48 (3H, d, J = 6.4 Hz).		

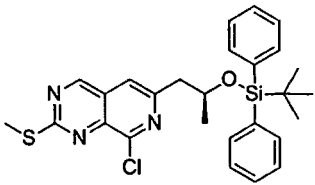
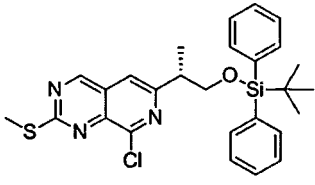
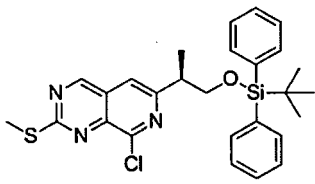
10

20

30

40

【表 4】

化合物番号	構造	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
Int-17		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.93 (1H, s), 7.52-7.17 (11H, m), 4.49-4.37 (1H, m), 2.99 (2H, d, J = 6.4 Hz), 2.74 (3H, s), 1.25 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.91 (9H, s).	508.2	507.16
Int-18		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.09 (1H, s), 7.52-7.26 (11H, m), 4.00-3.92 (2H, m), 3.29-3.22 (1H, m), 2.75 (3H, s), 1.36 (3H, d, J = 7.6 Hz), 0.93 (9H, s).	508.2	507.16
Int-19		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.09 (1H, s), 7.52-7.44 (4H, m), 7.42-7.34 (3H, m), 7.33-7.26 (4H, m), 4.00-3.92 (2H, m), 3.29-3.22 (1H, m), 2.75 (3H, s), 1.36 (3H, d, J = 7.2 Hz), 0.93 (9H, s).	508.20	507.16

10

20

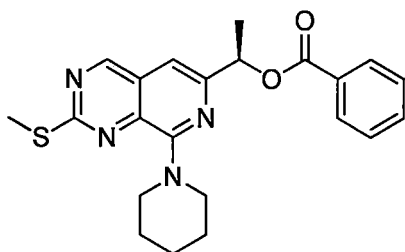
【0166】

[実施例 4]

(R)-1-(2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エチルベンゾエートの(Int-20)の合成

【0167】

【化51】



30

40

【0168】

実施例 1 ~ 3 に記載の方法に従って合成した (R)-1-(8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エチルベンゾエート (Int-2、720 mg、2.0 mmol)、及びピペリジン (2.0 mL) を 1,4-ジオキサン (6.0 mL) 中、100 で終夜撹拌した。反応の進行を TLC で追跡し、反応終了後、反応溶液を室温まで冷却した。反応溶液に、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (40 mL) を添加し、酢酸エチル (40 mL) で 3 回抽出した。得られた有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。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することにより、表題化合物 (80

50

8 mg、収率 99%) を得た。

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 409.2、C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = 408.16

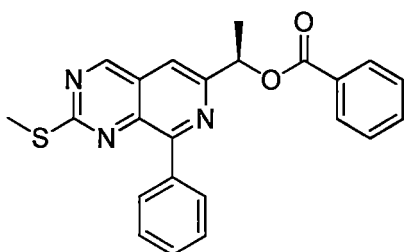
【0169】

[実施例 5]

(R)-1-(2-(メチルチオ)-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エチルベンゾエートの(Int-21)の合成

【0170】

【化52】



10

【0171】

実施例 1~3 に記載の方法に従って合成した (R)-1-(8-クロロ-2-(メチルチオ)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エチルベンゾエート(Int-2、290 mg、0.80 mmol)、フェニルホウ酸(150 mg、1.2 mmol)、及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(55 mg、0.048 mmol)に、1,4-ジオキサン(2.7 mL)と飽和炭酸ナトリウム水溶液(1.67 mL)を添加し、窒素雰囲気下、90 で終夜撹拌した。反応の進行を LC/MS で追跡し、反応終了後、反応溶液を室温まで冷却した。反応溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機相を食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。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粗精製し、そのまま次の反応に用いた。

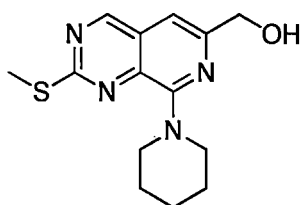
20

【0172】

[実施例 6]

(2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)メタノールの合成

【化53】



40

実施例 1~4 に記載の方法に従って合成した (2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)メチルベンゾエート(1.3 g)を、メタノール(30 mL)、THF(30 mL)及び水(20 mL)に溶解させ、氷冷下で水酸化ナトリウム水溶液(8.2 mL、2 mol/L)を滴下した。反応溶液を室温で15時間撹拌した。反応の進行は LC/MS で追跡し、反応終了後、反応溶液を濃縮した。残渣に氷水を加え、塩酸(1 mol/L)を滴下することで pH を 5~6 とした後、酢酸エチルで3回抽出した。有機相を混合し、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナト

50

リウムで乾燥させた。固体を濾別し、濾液を減圧下で乾燥させた。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物(0.96g)を得た。

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 291.0、C<sub>14</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>OS = 290.12

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 9.32 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 5.40 (brs, 1H), 4.50 (s, 2H), 3.89 (brs, 4H), 2.58 (s, 3H), 1.67 (brs, 6H).

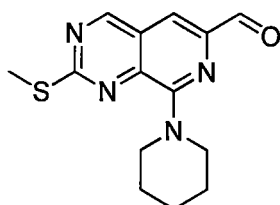
【0173】

[実施例7]

2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルバルデヒドの合成

【化54】

10



実施例6で合成した2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)メタノール(0.20g、0.689mmol)をジクロロメタン(3.0mL)に溶解させ、0℃で撹拌した。アルゴン雰囲気下、この溶液にデス-マーチンペルヨージナン(1.02g、2.0mmol)を0℃で添加し、反応溶液を室温で15時間撹拌した。反応はTLCとLC/MSで追跡し、反応終了後、反応溶液を水で希釈した。炭酸水素ナトリウム水溶液(1mol/L)を加えてpHを7~8に調整し、ジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機相を混合し、食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物(0.19g)を得た。

20

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 289.2、C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>OS = 288.10

<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 9.89 (s, 1H), 9.49 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 4.02 (brs, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.71 (brs, 6H).

30

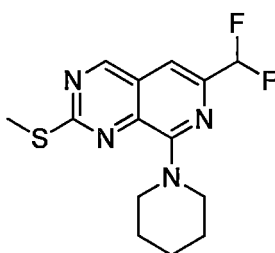
【0174】

[実施例8]

6-(ジフルオロメチル)-2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン(Int-22)の合成

【化55】

40



実施例7で合成した2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド(0.19g、0.66mmol)をジクロロメタン(5.0mL)に溶解させ、0℃で撹拌した。アルゴン雰囲気下、この溶液にDAST(0.85mL、3.92mmol)を0℃で添加し、反応溶液を室温で12時間撹

50

拌した。反応はTLCとLC/MSで追跡し、反応溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで2回抽出した。得られた有機相を混合し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物(65mg、三段階収率32%)を得た。  
 LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 311.4、C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>S = 310.11  
<sup>1</sup>H-NMR(CDCl<sub>3</sub>): 9.40 (s, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.85 (t, J = 55Hz, 1H), 3.99 (brs, 4H), 2.60 (s, 3H), 1.70 (brs, 6H).

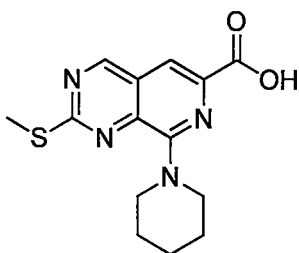
【0175】

[実施例9]

2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イルカルボン酸の合成

10

【化56】



20

実施例7で合成した2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-カルバルデヒド(50mg、0.173mmol)をtert-ブタノール(7.5mL)に溶解させ、2-メチル-2-ブテン(0.3mL、3.47mmol)を添加した。この溶液に、NaClO<sub>2</sub>(157mg、1.74mmol)とリン酸二水素ナトリウム(162mg、1.04mmol)の水溶液(2.5mL)を室温で添加した。反応溶液を、室温で16時間撹拌した。反応はTLCで追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル(20mL)に溶解させ、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮することで、表題化合物の粗体(50mg)を得た。

30

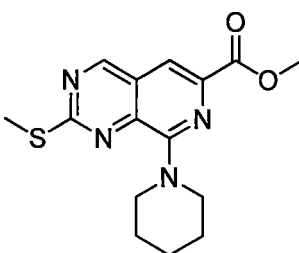
LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 305.2、C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = 304.10

【0176】

[実施例10]

メチル 2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イルカルボキシレート(Int-23)の合成

【化57】



40

実施例9を二回実施することで合成した2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イルカルボン酸の粗体(100mg)をメタノール(1.5mL)に溶解させ、塩化チオニル(0.8mL)を0で添加した。こ

50

の反応溶液を、室温で16時間撹拌した。反応はTLCで追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣に水を加えて希釈した後、0 で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて、pHを8に調整した。水相を酢酸エチルで抽出した。得られた有機相を、水で洗浄し、更に飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物(50mg、収率48%)を得た。

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 319.2、C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = 318.12

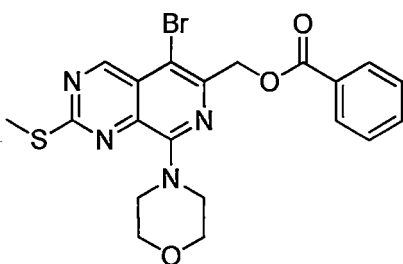
【0177】

[実施例11]

(5-プロモ-2-(メチルチオ)-8-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)メチルベンゾエートの合成

10

【化58】



20

実施例1~4に記載の方法に従って合成した(2-(メチルチオ)-8-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)メチルベンゾエート(2.0g、5.05mmol)を、アセトニトリル(40mL)に溶解させ、N-ブロモスクシンイミド(0.989g、5.56mmol)を0 で添加し、0 で1時間撹拌した。反応はLC/MSとTLCで追跡し、反応終了後、反応溶液をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物(2.0g、収率83%)を得た。

30

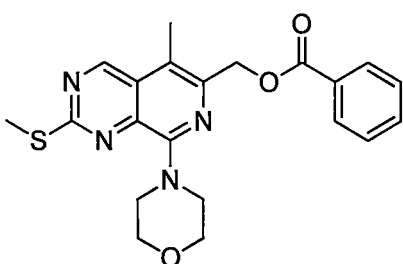
LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 474.8 & 477.0、C<sub>20</sub>H<sub>19</sub>BrN<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 474.04 & 476.03

【0178】

[実施例11]

(5-メチル-2-(メチルチオ)-8-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)メチルベンゾエート(Int-24)の合成

【化59】



40

実施例10で合成した(5-プロモ-2-(メチルチオ)-8-モルホリノピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)メチルベンゾエート(2.0g、4.21mmol)を、1,4-ジオキサン(50mL)に溶解させた。この溶液に、炭酸カリウム(1.

50



16 g、8.42 mmol)、2,4,6-トリメチルボロキシン(2.64 g、21.05 mmol)、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0.438 g、0.379 mmol)を室温で添加し、110 で16時間攪拌した。反応はLC/MSとTLCで追跡し、反応終了後、反応溶液を室温で冷却し、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した後、飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することにより、表題化合物(1.0 g、収率58%)を得た。

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 411.2、C<sub>21</sub>H<sub>22</sub>N<sub>4</sub>O<sub>3</sub>S = 410.14

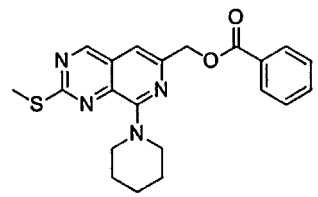
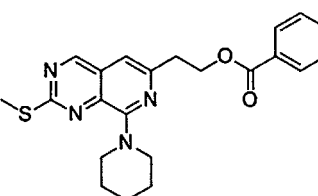
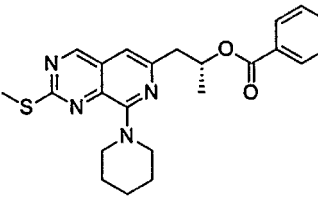
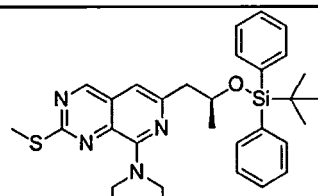
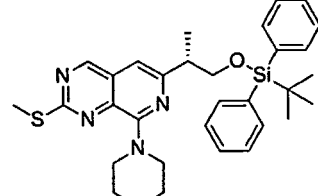
【0179】

以下に記載の化合物 Int - 25 ~ Int - 43 は、実施例 4 ~ 11 に記載の方法に従って合成した。

10

【0180】

【表 5】

化合物 番号	構造	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	exact mass
Int-25		1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ : 9.33 (1H, s), 8.09 (2H, d, J = 7.3 Hz), 7.71 (1H, t, J = 7.4 Hz), 7.58 (2H, t, J = 7.7 Hz), 7.22 (1H, s), 5.37 (2H, s), 4.00-3.85 (4H, m), 2.67 (3H, s), 1.75-1.50 (6H, m).	395.2	394.15
Int-26		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.97 (1H, s), 8.00-7.94 (2H, m), 7.57-7.48 (1H, m), 7.44-7.35 (2H, m), 6.85 (1H, s), 4.75 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.00-3.91 (4H, m), 3.19 (2H, t, J = 6.8 Hz), 2.63 (3H, s), 1.79-1.70 (6H, m).	409.2	408.16
Int-27		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.94 (1H, s), 8.00-7.93 (2H, m), 7.57-7.48 (1H, m), 7.44-7.34 (2H, m), 6.83 (1H, s), 5.70-5.58 (1H, m), 4.00-3.85 (4H, m), 3.24-3.14 (1H, m), 3.09-2.99 (1H, m), 2.62 (3H, s), 1.79-1.68 (6H, m), 1.43 (3H, d, J = 6.4 Hz).	423.2	422.18
Int-28			557.3	556.27
Int-29		1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 8.95 (1H, s), 7.58-7.49 (4H, m), 7.42-7.27 (6H, m), 6.79 (1H, s), 4.00-3.75 (6H, m), 3.13-3.04 (1H, m), 2.63 (3H, s), 1.79-1.69 (6H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.96 (9H, s).	557.30	556.27

10

20

30

40

【表 6】

化合物番号	構造	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	exact mass
Int-30		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.95 (1H, s), 7.58–7.49 (4H, m), 7.42–7.27 (6H, m), 6.79 (1H, s), 4.00–3.75 (6H, m), 3.13–3.04 (1H, m), 2.63 (3H, s), 1.79–1.69 (6H, m), 1.32 (3H, d, J = 6.8 Hz), 0.96 (9H, s).	557.30	556.27
Int-31		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.03 (1H, s), 8.18–8.13 (2H, m), 7.64–7.56 (1H, m), 7.53–7.44 (2H, m), 7.05 (1H, d, J = 0.8 Hz), 6.18–6.09 (1H, m), 5.00–4.83 (1H, m), 4.25–4.06 (4H, m), 2.62 (3H, s), 2.23–1.95 (4H, m), 1.73 (3H, d, J = 6.8 Hz).	427.2	426.15
Int-32		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.05 (1H, s), 8.18–8.11 (2H, m), 7.65–7.56 (1H, m), 7.53–7.44 (2H, m), 7.10 (1H, s), 6.19–6.09 (1H, m), 4.25–4.15 (4H, m), 2.61 (3H, s), 2.23–2.06 (4H, m), 1.73 (3H, d, J = 6.4 Hz).	445.2	444.14
Int-33		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.97 (1H, s), 6.83 (1H, s), 5.34 (2H, brs), 4.25–3.85 (4H, m), 3.58–3.44 (1H, m), 2.67 (3H, s), 2.25–2.21 (2H, m), 1.95–1.82 (4H, m), 1.60–1.48 (4H, m).	343.2	342.15
Int-34		<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 8.97 (1H, s), 6.81 (1H, s), 4.25–3.85 (8H, m), 3.58–3.44 (1H, m), 2.62 (3H, s), 2.35–2.21 (2H, m), 1.85–1.70 (6H, m).	331.2	330.15
Int-35			318.0	317.08

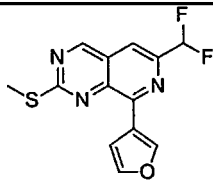
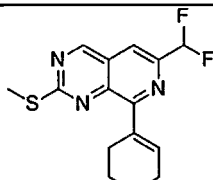
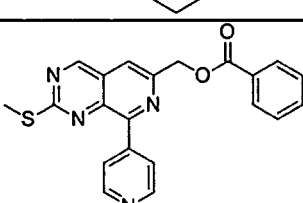
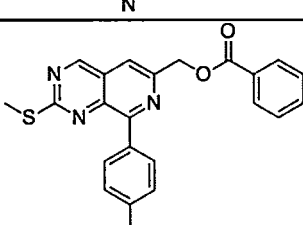
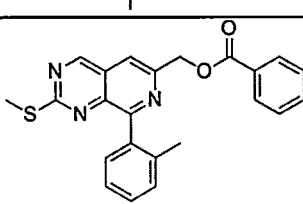
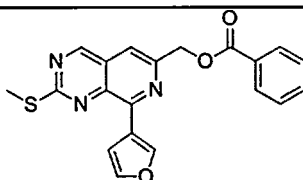
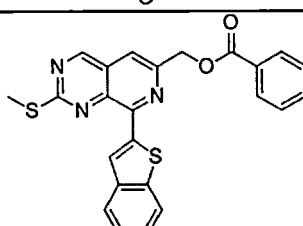
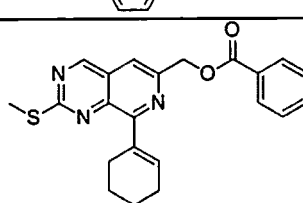
10

20

30

40

【表 7】

化合物番号	構造	NMR	(M+H) <sup>+</sup>	exact mass
Int-36			294.2	293.04
Int-37			308.2	307.10
Int-38			389.2	388.10
Int-39			402.0	401.12
Int-40			402.0	401.12
Int-41			378.0	377.08
Int-42			444.0	443.08
Int-43			392.0	391.14

10

20

30

40

【 0 1 8 1 】

[ 実施例 1 2 ]

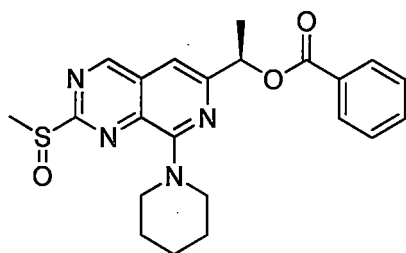
( R ) - 1 - ( 2 - ( メチルスルフィニル ) - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3

50

、4-d]ピリミジン-6-イル)エチル ベンゾエート(Int-44)の合成

【0182】

【化60】



10

【0183】

実施例4で合成した(R)-1-(2-(メチルチオ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エチル ベンゾエート(Int-20、808mg、1.98mmol)をジクロロメタン(20mL)に溶解させ、0℃に冷却した。この反応溶液に、m-クロロ過安息香酸(488mg、1.98mmol)を0℃に冷却し、室温で1時間撹拌した。反応の進行をLC/MSで追跡し、反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液(30mL)を加えて希釈し、ジクロロメタン(30mL)で3回抽出した。得られた有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物の粗体を得た。得られた粗体は精製することなく次の反応に用いた。

20

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 441.2、C<sub>22</sub>H<sub>24</sub>N<sub>4</sub>O<sub>4</sub>S = 440.52

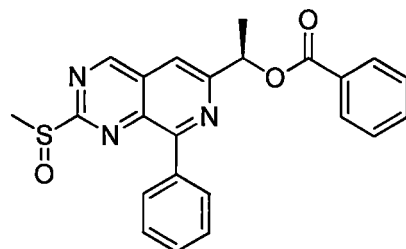
【0184】

[実施例13]

(1R)-1-(2-(メチルスルフィニル)-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エチル ベンゾエート(Int-45)の合成

【0185】

【化61】



30

【0186】

実施例5で合成した(R)-1-(2-(メチルチオ)-8-フェニルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エチル ベンゾエート(Int-21)の粗体をジクロロメタン(7.1mL)に溶解させ、0℃に冷却した。この溶液にm-クロロ過安息香酸(184mg、0.745mmol)を添加し、0℃で20分間撹拌した。反応の進行をLC/MSで追跡し、反応終了後、反応溶液をセライト濾過した。セライトを大過剰の酢酸エチルで洗浄し、得られた濾液を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物の粗体(172mg、二段階収率58%)を得た。

40

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 418.2、C<sub>23</sub>H<sub>19</sub>N<sub>3</sub>O<sub>3</sub>S = 417.11

50

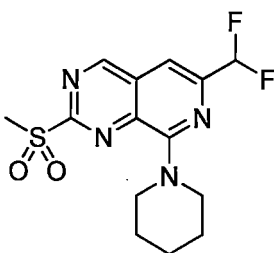
【0187】

[実施例14]

6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メチルスルホニル) - 8 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリド[3, 4 - d]ピリミジン (Int - 46) の合成

【0188】

【化62】



10

【0189】

実施例8で合成した6 - (ジフルオロメチル) - 2 - (メチルチオ) - 8 - (ピペリジン - 1 - イル) ピリド[3, 4 - d]ピリミジン (Int - 22、195 mg、0.63 mmol) を、THF (10 mL) と水 (3 mL) に溶解させ、0 でオキソン (R) (967 mg、1.572 mmol) を添加し、室温で5時間撹拌した。反応の進行をTLCで追跡し、反応終了後、反応溶液を水で希釈し、水相を酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機相を混合し、飽和食塩水で洗浄した後、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮し、表題化合物の粗体 (120 mg) を得た。この粗体は、更に精製することなく次の反応に用いた。

20

LC / MS : (M + H)<sup>+</sup> = 343.2、C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>F<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>S = 342.10

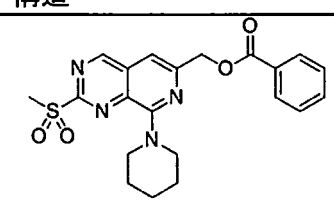
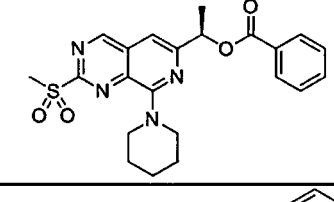
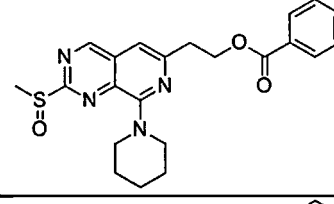
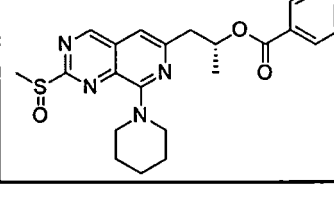
【0190】

以下に記載の化合物 Int - 45 ~ Int - 71 は、実施例12 ~ 14に記載の方法に従って合成した。

【0191】

30

【表 8】

化合物番号	構造	(M+H) <sup>+</sup>	exact mass
Int-47		427.1	426.14
Int-48		441.2	440.52
Int-49		425.2	424.16
Int-50		439.2	438.17

10

20

【表 9】

化合物番号	構造	(M+H) <sup>+</sup>	exact mass
Int-51		573.3	572.26
Int-52		573.3	572.26
Int-53		437.2	436.16
Int-54		443.2	442.15
Int-55		353.2	352.14
Int-56		359.2	358.15
Int-57		347.2	346.15
Int-58		335.2	334.15

10

20

30

40



【表 10】

化合物番号	構造	(M+H) <sup>+</sup>	exact mass
Int-59		351.9	350.14
Int-60		422.2	421.15
Int-61		382.1	381.11
Int-62		326.2	325.03
Int-63		340.2	339.09
Int-64		421.0	420.09
Int-65		421.2	420.09
Int-66		433.8	433.11

10

20

30

40

【表 1 1】

化合物番号	構造	(M+H) <sup>+</sup>	exact mass
Int-67		433.8	433.11
Int-68		425.8	425.05
Int-69		410.2	409.07
Int-70		476.0	475.07
Int-71		424.0	423.13
Int-72		410.0	409.11
Int-73		351.0	350.10
Int-74		443.0	442.13

10

20

30

40

【0192】

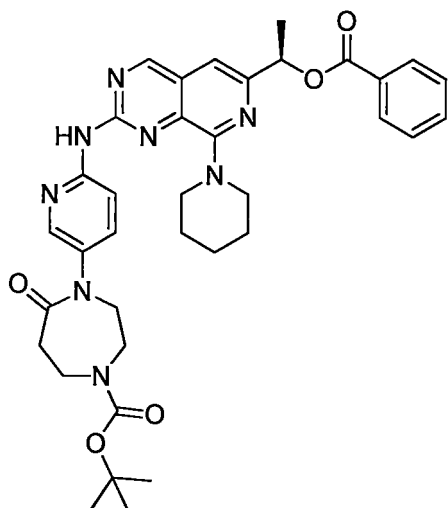
【実施例15】

(R) - tert - ブチル 4 - ( 6 - ( ( 6 - ( 1 - ( ベンゾイルオキシ ) エチル ) - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) - 5 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート の 合成

50

【 0 1 9 3 】

【 化 6 3 】



10

【 0 1 9 4 】

実施例 14 に記載の方法で合成した (R) - 1 - ( 2 - ( メチルスルホニル ) - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) エチル ベンゾエート ( Int - 48、110.9 mg、0.252 mmol ) と、参考例 10 ~ 11 の方法に従って合成した tert - ブチル 4 - ( 6 - アミノピリジン - 3 - イル ) - 5 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - カルボキシレート ( C - 3、154.3 mg、0.504 mmol ) にトルエン ( 0.63 mL ) を添加し、120 で4日間攪拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、室温まで冷却した。この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することで、表題化合物 ( 19.3 mg、収率 11.5% ) を得た。

20

LC / MS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 667.4、C<sub>36</sub>H<sub>42</sub>N<sub>8</sub>O<sub>5</sub> = 666.77

【 0 1 9 5 】

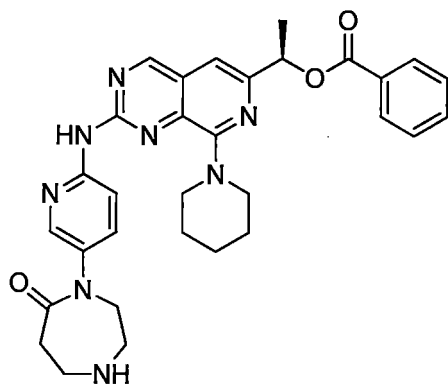
30

[ 実施例 16 ]

( R ) - 1 - ( 2 - ( ( 5 - ( 7 - オキソ - 1 , 4 - ジアゼパン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) エチル ベンゾエートの合成

【 0 1 9 6 】

【 化 6 4 】



40

50

## 【0197】

実施例15で得られた(R)-tert-ブチル 4-(6-(6-(1-(ベンゾイロキシ)エチル)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-5-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシレート(19.3mg)をジクロロメタン(1.0mL)とTFA(1.0mL)に溶解させ、室温で2時間攪拌した。反応の進行をLC/MSで追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧下で濃縮した。得られた粗体は精製することなく次の反応に用いた。

## 【0198】

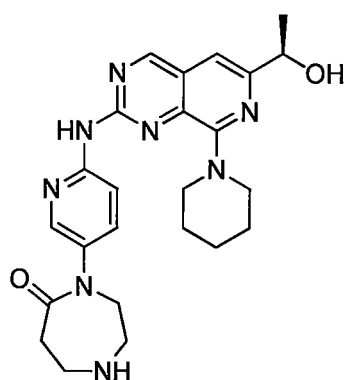
[実施例17]

(R)-4-(6-(6-(1-(ヒドロキシエチル)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピリジン-3-イル)-1,4-ジアゼパン-5-オン(化合物89)の合成

10

## 【0199】

【化65】



20

## 【0200】

実施例16で得られた(R)-1-(2-(5-(7-オキソ-1,4-ジアゼパン-1-イル)ピリジン-2-イル)アミノ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エチル ベンゾエートの粗体を、メタノール(1.0mL)とTHF(1.0mL)に溶解させた。この溶液に炭酸カリウム(12.3mg、0.089mmol)を添加し、室温で攪拌した。反応の進行をLC/MSで追跡し、反応終了後、反応溶液を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた粗体を分取HPLC(アセトニトリル/水/TFA系)で精製した。目的物を含むフラクションを強酸性陽イオン交換樹脂(SCX)のカラムに通すことで、目的物を樹脂に吸着させた。このSCXカラムをジクロロメタンで洗浄した。更に、アンモニア(2mol/L、メタノール溶液)をSCXカラムに流すことで、目的物を溶出させた。得られた溶出液を減圧下で濃縮することで、表題化合物(13.6mg)を得た。

30

LC/MS: (M+H)<sup>+</sup> = 463.3、C<sub>24</sub>H<sub>30</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 462.55

40

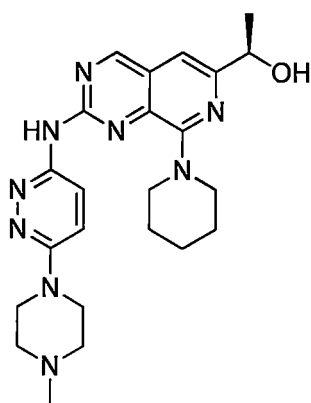
## 【0201】

[実施例18]

(R)-1-(2-(6-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリダジン-3-イル)アミノ)-8-(ピペリジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル)エタノール(化合物123)の合成

## 【0202】

## 【化 6 6】



10

## 【0203】

実施例 14 に記載の方法に従って合成した (R) - 1 - (2 - (メチルスルホニル) - 8 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)エチル ベンゾエート (Int - 48、44 mg、0.10 mmol) と、参考例 15 ~ 17 の方法に従って合成した 6 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - アミン (E - 2、38.7 mg、0.20 mmol) にトルエン (0.25 mL) を添加し、120 で終夜撹拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、室温まで冷却した。この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することで粗体を得た。得られた粗体は精製することなく次の反応に用いた。

20

得られた粗体をメタノール (1.0 mL) と THF (1.0 mL) に溶解させた。この溶液に水酸化リチウム水溶液 (0.075 mL、3.0 mmol、4 mol / L) を滴下し、室温で終夜撹拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧下で濃縮した。得られた粗体を分取 HPLC (アセトニトリル / 水 / TFA 系) で精製した。目的物を含むフラクションを強酸性陽イオン交換樹脂 (SCX) のカラムに通すことで、目的物を樹脂に吸着させた。この SCX カラムをメタノールで洗浄した。更に、アンモニア (2 mol / L、メタノール溶液) を SCX カラムに流すことで、目的物を溶出させた。得られた溶出液を減圧下で濃縮することで、表題化合物 (20.7 mg) を得た。

30

LC / MS : (M + H)<sup>+</sup> = 450.3、C<sub>23</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>O = 449.55

## 【0204】

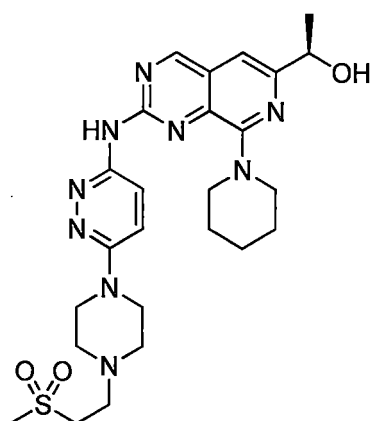
## [実施例 19]

(R) - 1 - (2 - ((6 - (4 - (2 - (メチルスルホニル)エチル)ピペラジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル)アミノ) - 8 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)エタノール (化合物 114) の合成

## 【0205】

40

## 【化 6 7】



10

## 【 0 2 0 6】

実施例 15 ~ 17 に記載の方法で合成した (R) - 1 - (2 - ((6 - (ピペラジン - 1 - イル)ピリダジン - 3 - イル)アミノ) - 8 - (ピペリジン - 1 - イル)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)エタノール (13.6 mg、0.0312 mmol) をクロロホルム (0.31 mL) に溶解させ、2 - (メチルスルホニル)エチル 4 - メチルベンゼンスルホネート (9.6 mg、0.0344 mmol) と N - エチルジイソプロピルアミン (6.1 μL、0.0344 mmol) を添加した後、反応溶液を 80 で終夜撹拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、反応溶液を室温に戻し、反応溶液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC で精製し、目的物を含むフラクションを強酸性陽イオン交換樹脂 (SCX) のカラムに通すことで、目的物を樹脂に吸着させた。この SCX カラムをメタノールで洗浄した後、アンモニア (2 mol / L、メタノール溶液) で目的物を溶出させた。得られた溶出液を減圧下で濃縮することで、表題化合物 (8.6 mg、収率 51%) を得た。

20

LC / MS : (M + H)<sup>+</sup> = 542.3、C<sub>25</sub>H<sub>35</sub>N<sub>9</sub>O<sub>3</sub>S = 541.26

<sup>1</sup>H - NMR (CDCl<sub>3</sub>) : 9.08 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.42 (1H, brs), 7.06 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.93 (1H, s), 4.83 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.82 (4H, m), 3.61 (4H, m), 3.20 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.05 (3H, s), 2.95 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.68 (4H, m), 1.85 - 1.52 (6H, m), 1.51 (3H, d, J = 6.4 Hz).

30

## 【 0 2 0 7】

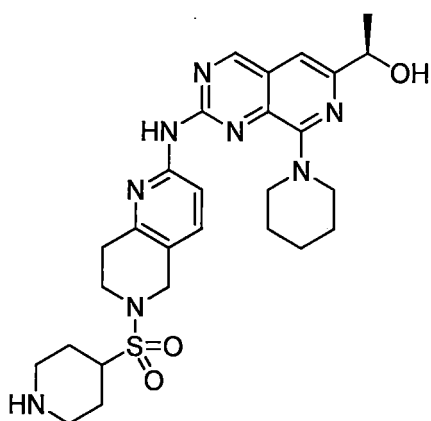
## [ 実施例 20 ]

(R) - 1 - (8 - (ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((6 - (ピペリジン - 4 - イルスルホニル) - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル)アミノ)ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル)エタノール (化合物 163) の合成

40

## 【 0 2 0 8】

## 【化 6 8】



10

## 【0209】

実施例 15、及び 16 に記載の方法に従って合成した (R) - 1 - (8 - (ピペリジン - 1 - イル) - 2 - ((5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル) アミノ) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 6 - イル) エチル ベンゾエート (51 mg、0.10 mmol) を、ジクロロメタン (1 mL) とトリエチルアミン (21  $\mu$ L、0.012 mmol) に溶解させ、tert - ブチル 4 - (クロロスルホニル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (34.1 mg、0.12 mmol) を 0 で添加した後、室温で終夜撹拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を添加して反応を停止させ、ジクロロメタン (10 mL) で 3 回抽出した。得られた有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミン修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗体は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

20

得られた粗体をジクロロメタン (3 mL) と TFA (1 mL) に溶解させ、室温で 2 時間撹拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (10 mL) を添加して反応を停止させ、ジクロロメタン (10 mL) で 3 回抽出した。得られた有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別し、濾液を濃縮した。得られた残渣をアミン修飾シリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗体は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

30

得られた粗体を、メタノール (2.0 mL) と THF (2.0 mL) に溶解させ、炭酸カリウム (138 mg、1.0 mmol) を添加し、室温で 5 時間撹拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、水 (10 mL) を添加した後、ジクロロメタン (10 mL) で 3 回抽出した。得られた有機相を混合し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC で精製した。目的物を含むフラクションを強酸性陽イオン交換樹脂 (SCX) のカラムに通すことで、目的物を樹脂に吸着させた。この SCX カラムをメタノールで洗浄した後、アンモニア (2 mol / L、メタノール溶液) で目的物を溶出させた。得られた溶出液を減圧下で濃縮することで、表題化合物 (38.4 mg、収率 70%) を得た。

40

LC / MS : (M + H)<sup>+</sup> = 553.3、C<sub>27</sub>H<sub>36</sub>N<sub>8</sub>O<sub>3</sub>S = 552.26

<sup>1</sup>H - NMR (DMSO - d<sub>6</sub>) : 10.12 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.70 - 4.60 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.84 - 3.68 (4H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.99 (2H, d, J = 11.9 Hz), 2.87 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.50 - 2.39 (2H, m), 1.91 - 1.81 (2H, m), 1.77 - 1.60 (6H, m), 1.56 - 1.42 (2H, m), 1.3

50

8 ( 3 H , d , J = 6 . 9 H z ) .

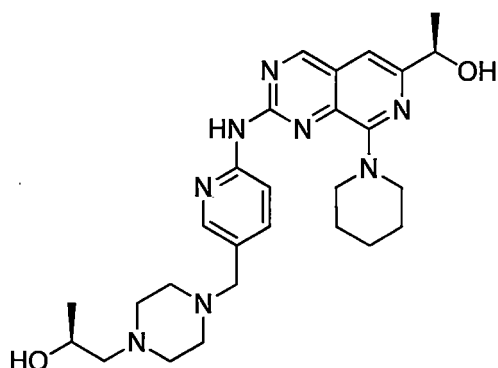
【 0 2 1 0 】

[ 実施例 2 1 ]

( S ) - 1 - ( 4 - ( ( 6 - ( ( 6 - ( ( R ) - 1 - ヒドロキシエチル ) - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) メチル ) ピペラジン - 1 - イル ) プロパン - 2 - オール ( 化合物 1 8 3 ) の合成

【 0 2 1 1 】

【 化 6 9 】



10

20

【 0 2 1 2 】

実施例 1 5、及び 1 6 に記載の方法に従って合成した ( R ) - 1 - ( 2 - ( ( 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 8 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ) エチル ベンゾエート ( 7 2 m g、0 . 1 3 m m o l ) をメタノール ( 1 m L ) に溶解させ、( S ) - プロピレンオキシド ( 7 . 6 m g、0 . 1 3 m m o l ) を添加した後、反応溶液を 5 5 で終夜攪拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、溶液を減圧下で濃縮した。得られた粗体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで粗精製した。得られた粗体は、これ以上精製することなく次の反応に用いた。

30

得られた粗体を、メタノール ( 1 . 0 m L ) と THF ( 1 . 0 m L ) に溶解させ、水酸化リチウム水溶液 ( 0 . 2 m L、0 . 8 0 m m o l、4 m o l / L ) を添加し、室温で攪拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、固体を濾別し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取 HPLC で精製し、目的物を含むフラクションを強酸性陽イオン交換樹脂 ( SCX ) のカラムに通すことで、目的物を樹脂に吸着させた。この SCX カラムをメタノールで洗浄した後、アンモニア ( 2 m o l / L、メタノール溶液 ) で目的物を溶出させた。得られた溶出液を減圧下で濃縮することで、表題化合物 ( 3 0 . 6 m g、収率 6 2 % ) を得た。

LC / MS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 5 0 7 . 4、C<sub>27</sub>H<sub>38</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 5 0 6 . 3 1

【 0 2 1 3 】

[ 実施例 2 2 ]

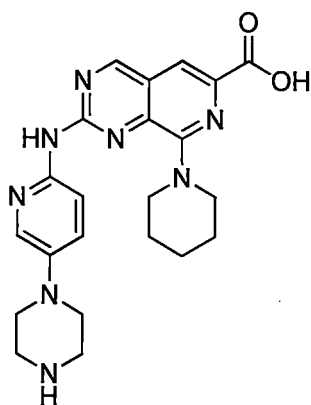
2 - ( ( 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボン酸 ( 化合物 2 3 ) の合成

【 0 2 1 4 】

40



【化 7 0】



10

【 0 2 1 5】

実施例 15 に記載の方法に従って合成したメチル 2 - ( ( 5 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 100 mg、0.182 mmol ) を、メタノール ( 5 mL )、THF ( 4 mL )、及び水 ( 1 mL ) に溶解させ、水酸化リチウム - 水和物 ( 23 mg、0.546 mmol ) を 0 で添加した。反応溶液を、室温で 16 時間撹拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣をジクロロメタンに溶解させ、水で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮することで粗体 ( 100 mg ) を得た。得られた粗体は精製することなく次の反応に用いた。

20

得られた粗体のうち一部 ( 15 mg、0.028 mmol ) を、ジクロロメタン ( 3 mL ) に溶解させ、HCl / 1,4 - ジオキサン溶液 ( 0.5 mL、4 mol / L ) を 0 で添加した。反応溶液を、0 で 1 時間撹拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧下で濃縮することで、表題化合物の HCl 塩 ( 10 mg ) を得た。

30

LC / MS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 435.3、C<sub>22</sub>H<sub>26</sub>N<sub>8</sub>O<sub>2</sub> = 434.22

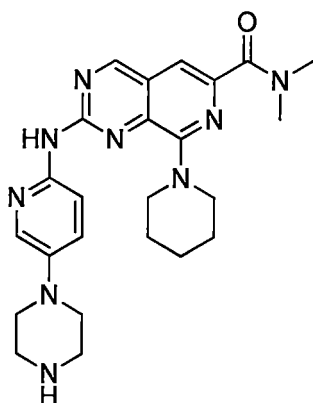
【 0 2 1 6】

[ 実施例 23 ]

N, N - ジメチル - 2 - ( ( 5 - ( ピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキサミド ( 化合物 27 ) の合成

【 0 2 1 7】

## 【化 7 1】



10

## 【0218】

実施例 22 に記載の方法に従ってメチル 2 - ( ( 5 - ( 4 - ( tert - ブトキシカルボニル ) ピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ) アミノ ) - 8 - ( ピペリジン - 1 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - カルボキシレート ( 100 mg、0 . 182 mmol ) と、水酸化リチウム一水和物 ( 23 mg、0 . 546 mmol ) を反応させることで得られた粗体の一部 ( 50 mg、0 . 0936 mmol ) を、THF ( 2 mL ) に溶解させた。この溶液に、ジイソプロピルエチルアミン ( 0 . 05 mL、0 . 280 mmol ) と HATU ( 53 mg、0 . 140 mmol ) を、0 で添加した。この反応溶液を、0 で 15 分間攪拌した後、ジメチルアミン / THF 溶液 ( 0 . 25 mL、2 mol / L ) を加えた。反応溶液を、室温で 16 時間攪拌した。反応の進行は LC / MS で追跡した。反応溶液を減圧下で濃縮し、残渣を酢酸エチルに溶解させた。有機相を水で洗浄し、さらに飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮することで粗体 ( 50 mg ) を得た。得られた粗体は精製することなく次の反応に用いた。

20

得られた粗体を、ジクロロメタン ( 3 mL ) に溶解させ、HCl / 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 0 . 5 mL、4 mol / L ) を 0 で添加した。反応溶液を、0 で 1 時間攪拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製することで、表題化合物 ( 2 . 0 mg ) を得た。

30

LC / MS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 462 . 41、C<sub>24</sub>H<sub>31</sub>N<sub>9</sub>O = 461 . 27

## 【0219】

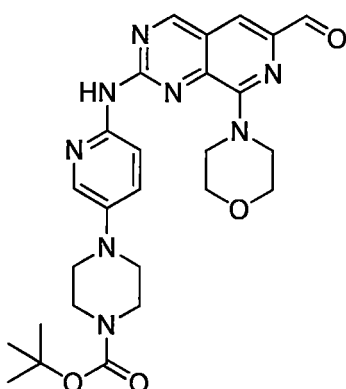
## [ 実施例 24 ]

tert - ブチル 4 - ( 6 - ( ( 6 - ホルミル - 8 - モルホリノピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレートの合成

## 【0220】

40

## 【化 7 2】



10

## 【0221】

実施例 15 に記載の方法に従って合成した tert - ブチル 4 - ( 6 - ( ( 6 - ( ( ベンゾイルオキシ)メチル) - 8 - モルホリノピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) ピペラジン - 1 - カルボキシレート ( 300 mg、0 . 256 mmol ) を THF ( 2 mL ) に溶解させ、マグネシウムメトキシド ( 25 mL、7 ~ 8 % メタノール溶液 ) を加えて、室温で 16 時間撹拌した。反応の進行を TLC で追跡し、反応終了後、反応溶液を濃縮した。残渣を水 ( 20 mL ) で希釈し、メタノール / ジクロロメタン混合溶媒 ( 1 : 9、75 mL ) で 3 回抽出した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮することで粗体 ( 270 mg ) を得た。得られた粗体は精製することなく次の反応に用いた。

20

得られた粗体 ( 270 mg ) を酢酸エチル ( 30 mL ) に溶解させ、2 - ヨードキシ安息香酸 ( 162 mg、0 . 576 mmol ) を室温に加えた。この反応溶液を 60 °C で 16 時間撹拌した。反応の進行を TLC で追跡し、反応終了後、反応溶液を濾過した。濾液を水で洗浄し、更に飽和食塩水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、固体を濾別した後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物の粗体 ( 130 mg、収率 48 % ) を得た。

30

LC / MS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 521 . 0、C<sub>26</sub>H<sub>32</sub>N<sub>8</sub>O<sub>4</sub> = 520 . 25

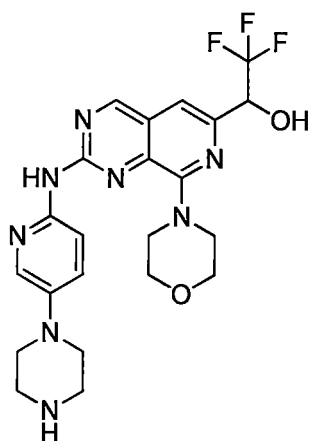
## 【0222】

## [ 実施例 25 ]

2, 2, 2 - トリフルオロ - 1 - ( 8 - モルホリノ - 2 - ( ( 5 - ( ピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル) アミノ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル) エタノール ( 化合物 35 ) の合成

## 【0223】

## 【化 7 3】



10

## 【 0 2 2 4】

実施例 2 4 で合成した tert - ブチル 4 - ( 6 - ( ( 6 - ホルミル - 8 - モルホリノピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ) アミノ ) ピリジン - 3 - イル ) ピペラジン - 1 - カルボキシレート の粗体 ( 2 5 m g 、 0 . 0 4 8 m m o l ) を、THF ( 0 . 5 m L ) に溶解させ、0 で冷却した。この溶液に、(トリフルオロメチル)トリメチルシラン ( 2 3 μ L 0 . 1 4 3 m m o l ) を 0 で加え、続いて触媒量のテトラブチルアンモニウムフルオリド ( 1 滴 ) を 0 で加えた後、0 で 2 時間攪拌した。反応の進行は LC / MS で追跡し、反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を精製することなく次の反応に用いた。

20

残渣をジクロロメタン ( 1 m L ) に溶解させ、HCl / 1 , 4 - ジオキサン溶液 ( 0 . 2 m L 、 4 m o l / L ) を 0 で添加した。反応溶液を 0 で 3 0 分攪拌した。反応の進行を LC / MS で追跡し、反応終了後、反応溶液を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC で精製し、得られたフラクションを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性にした後、酢酸エチル ( 7 5 m L ) で 2 回抽出した。得られた有機相を混合し、減圧下で濃縮することで、表題化合物 ( 6 . 0 m g 、 収率 2 5 % ) を得た。

30

LC / MS : ( M + H ) <sup>+</sup> = 4 9 1 . 3 9 、 C <sub>2 2</sub> H <sub>2 5</sub> F <sub>3</sub> N <sub>8</sub> O <sub>2</sub> = 4 9 0 . 2 1

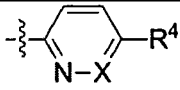
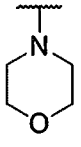
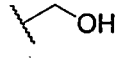

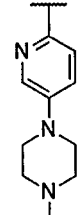
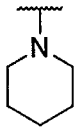
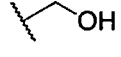

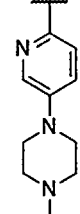
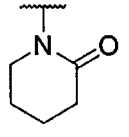
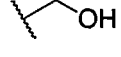

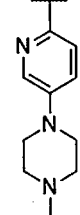
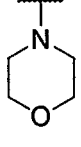
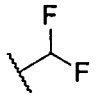

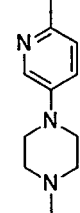
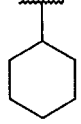
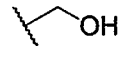

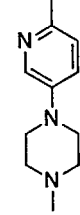
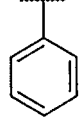
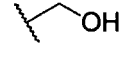

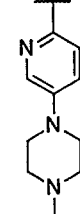
## 【 0 2 2 5】

## [ 実施例 2 6 ]

以下の化合物 1 ~ 3 3 7 は、実施例 1 5 ~ 2 5 に記載の合成法に従い、必要に応じて適切に脱保護を行うことで合成した。

## 【 0 2 2 6】

【表 1 2】

实施例 番号	R1	R2	R3	
1				
2				
3				
4				
5				
6				

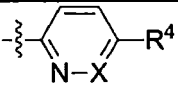
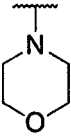
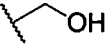

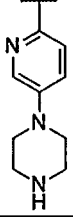
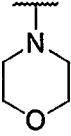


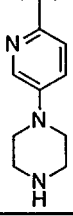
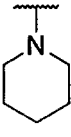
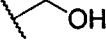

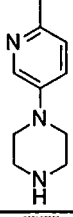
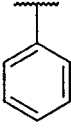
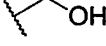

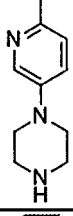
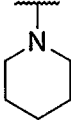


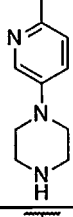
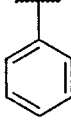


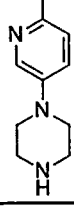
10

20

30

40

【表 1 3】

实施例 番号	R1	R2	R3	
7				
8				
9				
10				
11				
12				

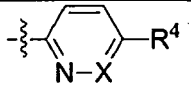
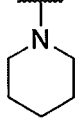
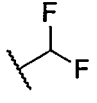

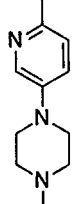
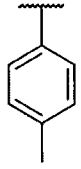
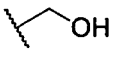

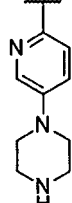
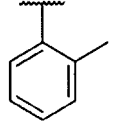
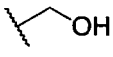

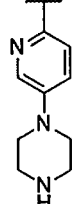
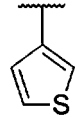
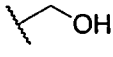

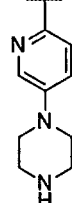
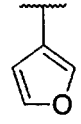
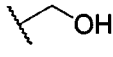

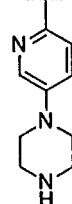
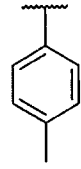
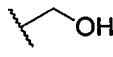

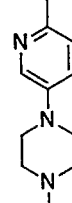
10

20

30

40

【表 1 4】

实施例 番号	R1	R2	R3	
13				
14				
15				
16				
17				
18				

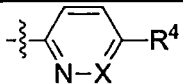
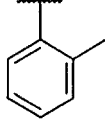
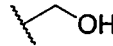

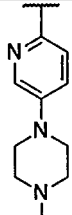
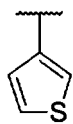
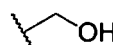

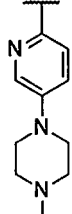
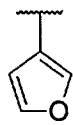
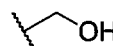

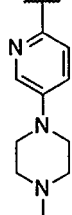
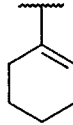
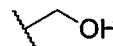

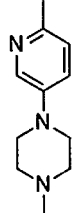
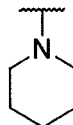
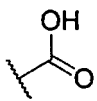

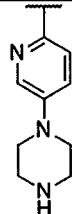
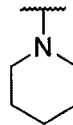
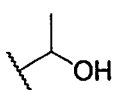

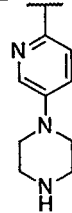
10

20

30

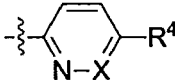
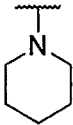
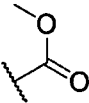
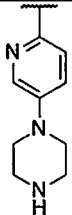
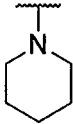

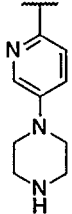
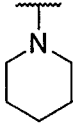
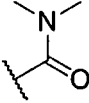
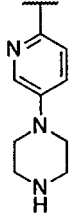
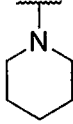

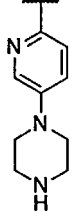
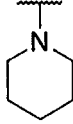

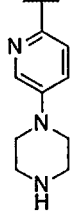
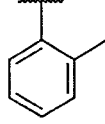

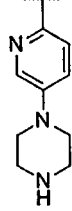
40

【表 15】

実施例 番号	R1	R2	R3		
19					10
20					20
21					30
22					40
23					
24					



【表 16】

实施例 番号	R1	R2	R3	
25			H	
26			H	
27			H	
28			H	
29			H	
30			H	

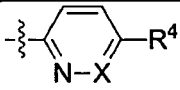
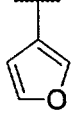
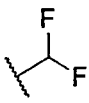

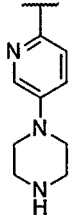
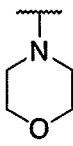


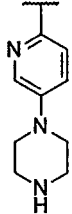
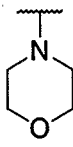
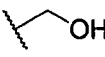

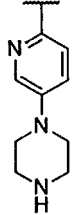
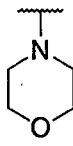
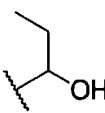

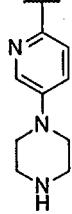
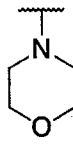
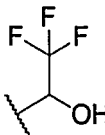

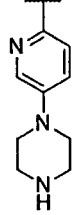
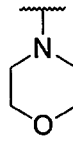
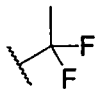

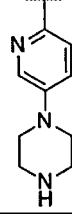
10

20

30

40

【表 17】

实施例 番号	R1	R2	R3	
31				
32				
33				
34				
35				
36				

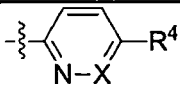
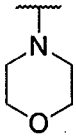
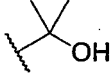
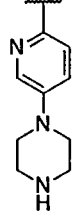
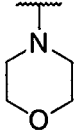
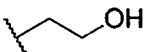
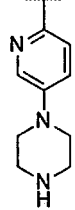
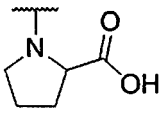
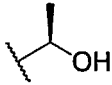
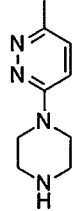
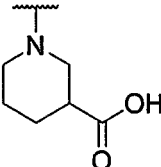
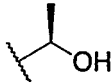
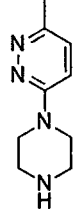
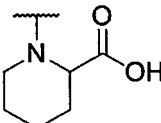
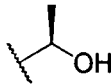
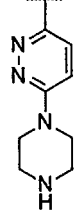
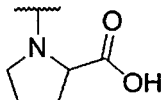
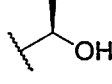
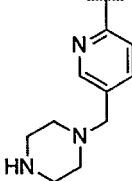
10

20

30

40

【表 18】

实施例 番号	R1	R2	R3	
37			H	
38			H	
39			H	
40			H	
41			H	
42			H	

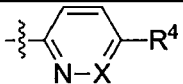
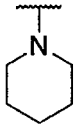
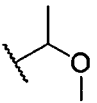

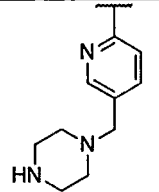
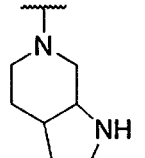
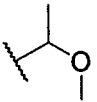

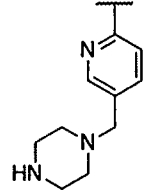
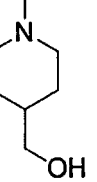
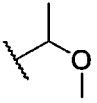

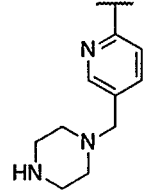
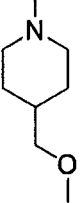
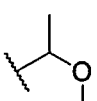

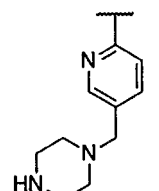

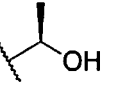

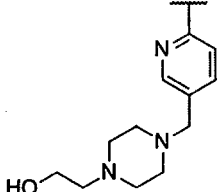

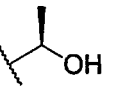

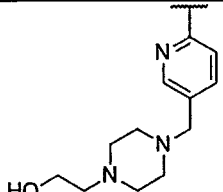
10

20

30

40

【表 19】

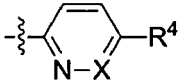
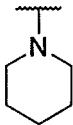
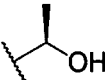

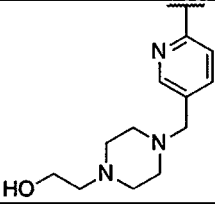
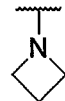
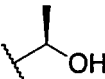

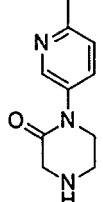
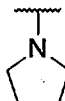
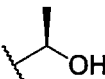

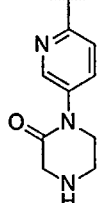
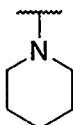
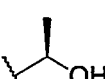

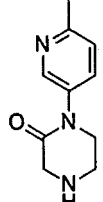
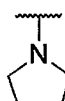
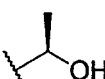

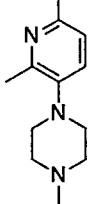
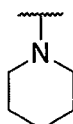
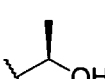

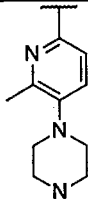
实施例 番号	R1	R2	R3	
43				
44				
45				
46				
47				
48				

10

20

30

【表 20】

実施例 番号	R1	R2	R3	
49				
50				
51				
52				
53				
54				

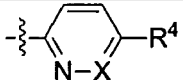
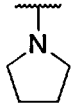
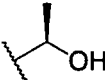

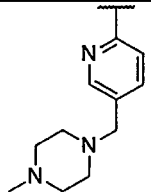
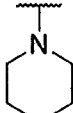
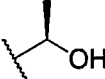

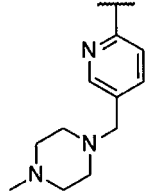

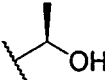

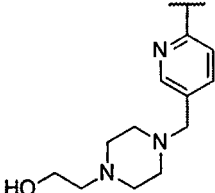
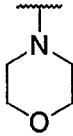
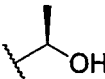

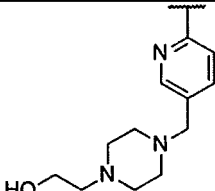
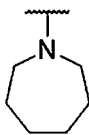
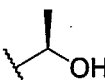

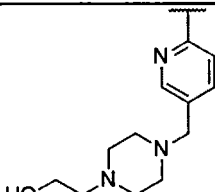
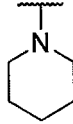
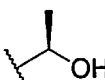

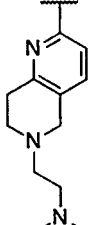
10

20

30

40

【表 2 1】

実施例 番号	R1	R2	R3	
55				
56				
57				
58				
59				
60				

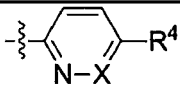
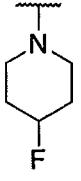
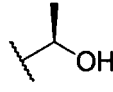

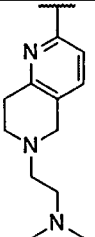
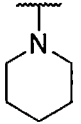
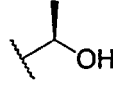

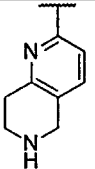
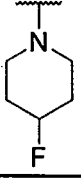
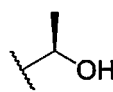

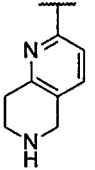
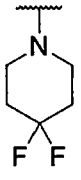
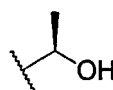

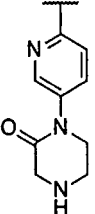
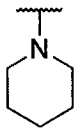
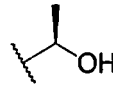

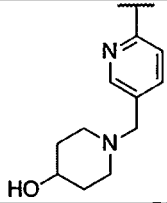
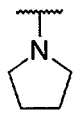
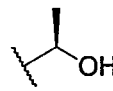

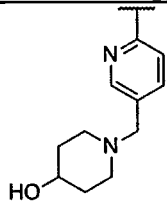
10

20

30

40

【表 2 2】

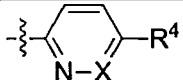
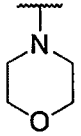
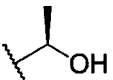

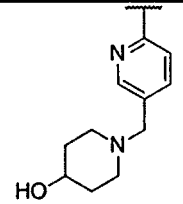
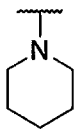
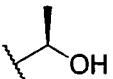

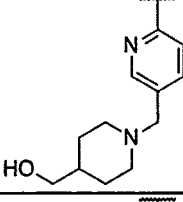
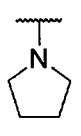
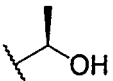

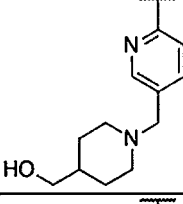
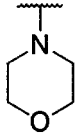
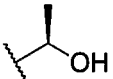

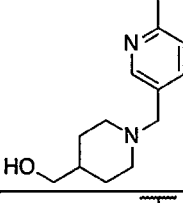
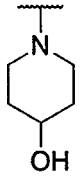
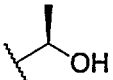

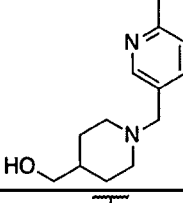
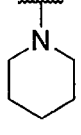
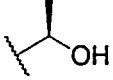

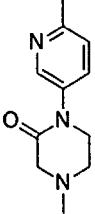
实施例 番号	R1	R2	R3	
61				
62				
63				
64				
65				
66				

10

20

30

【表 2 3】

実施例 番号	R1	R2	R3	
67				
68				
69				
70				
71				
72				

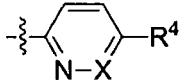
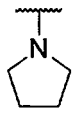
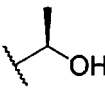

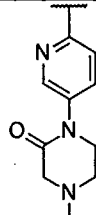
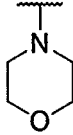
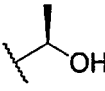

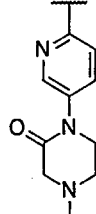
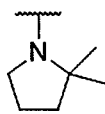
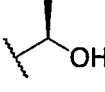

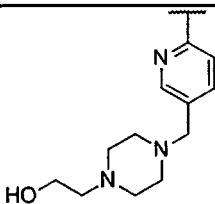
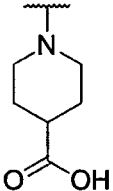
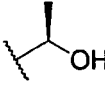

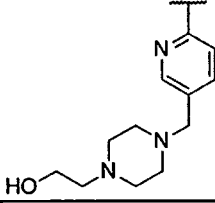
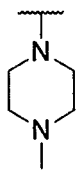
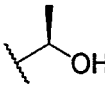

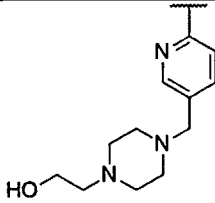
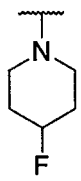
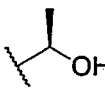

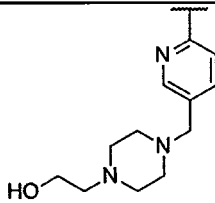
10

20

30



【表 2 4】

实施例 番号	R1	R2	R3	
73				
74				
75				
76				
77				
78				

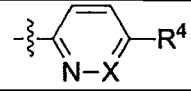
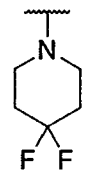
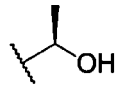

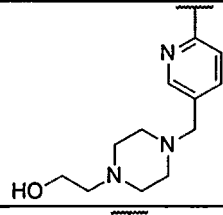
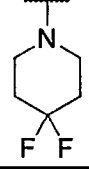
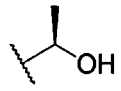

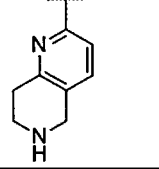
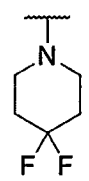
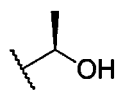

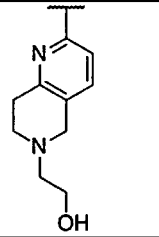
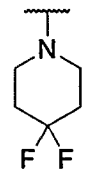
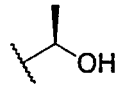

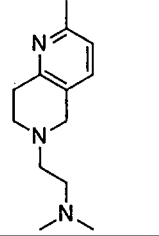
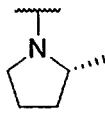
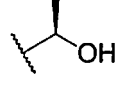

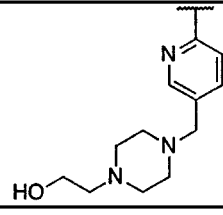
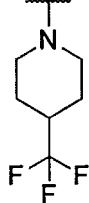
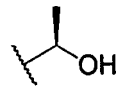

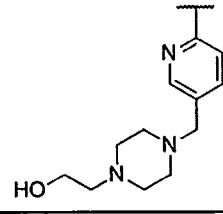
10

20

30

40

【表 2 5】

实施例 番号	R1	R2	R3	
79				
80				
81				
82				
83				
84				

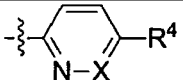
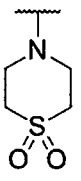
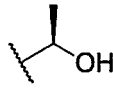

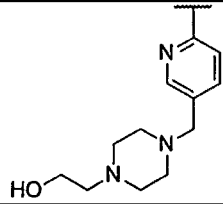
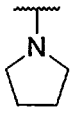
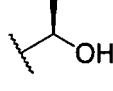

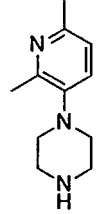
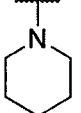
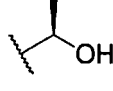

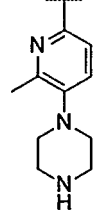
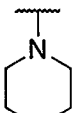
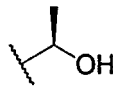

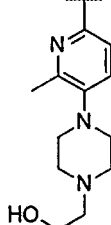
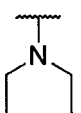
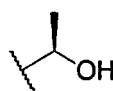

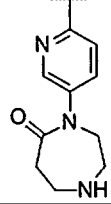
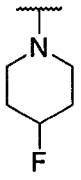
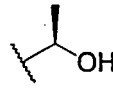

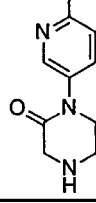
10

20

30

40

【表 2 6】

実施例 番号	R1	R2	R3	
85				
86				
87				
88				
89				
90				

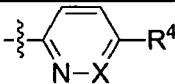
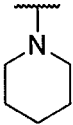
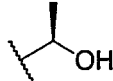

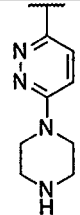
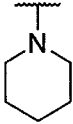
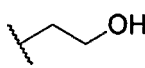

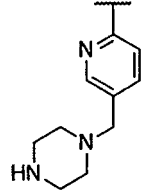
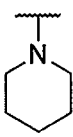
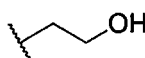

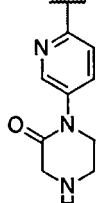
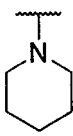
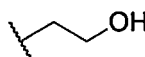

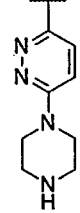
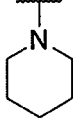
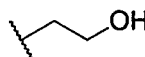

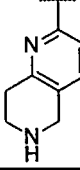
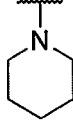
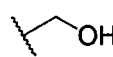

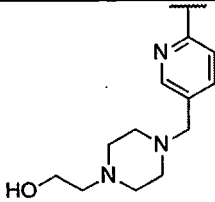
10

20

30

40

【表 2 7】

实施例 番号	R1	R2	R3	
91				
92				
93				
94				
95				
96				

10

20

30

【表 2 8】

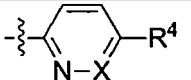
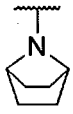
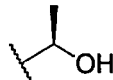

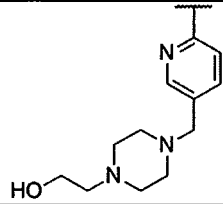
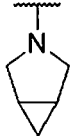
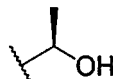

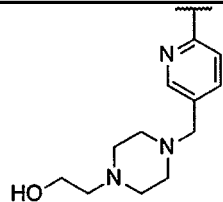
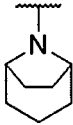
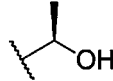

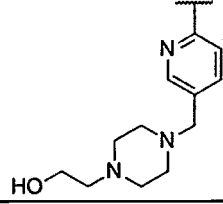
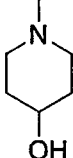
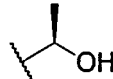

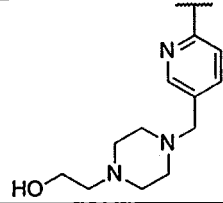
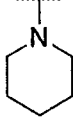
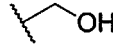

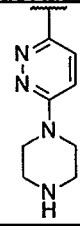
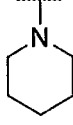
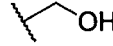

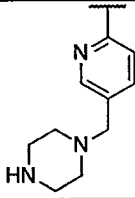
实施例 番号	R1	R2	R3	
97			H	
98			H	
99			H	
100			H	
101			H	
102			H	

10

20

30

【表 2 9】

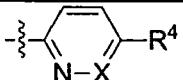
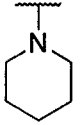
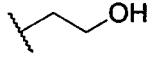

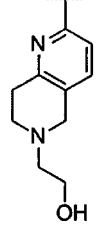
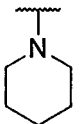
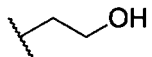

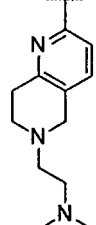
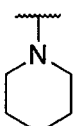
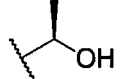

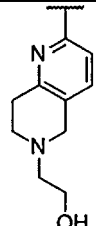
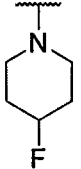
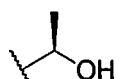

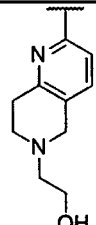
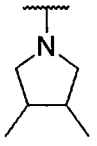
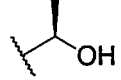

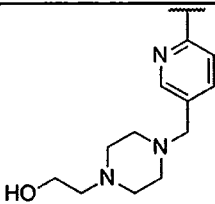
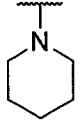
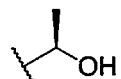

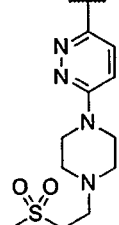
実施例 番号	R1	R2	R3	
103				
104				
105				
106				
107				
108				

10

20

30

【表 3 0】

实施例 番号	R1	R2	R3	
109				
110				
111				
112				
113				
114				

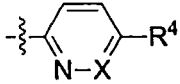
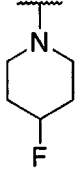
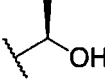

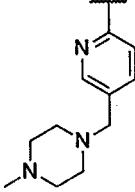
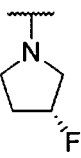
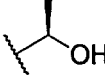

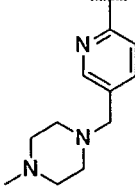
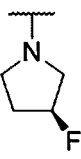
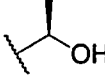

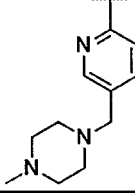
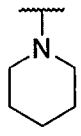


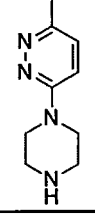
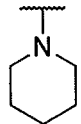
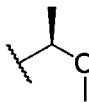

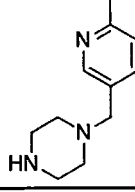
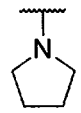
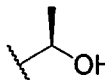

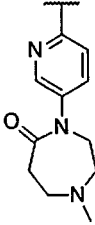
10

20

30

40

【表 3 1】

实施例 番号	R1	R2	R3	
115				
116				
117				
118				
119				
120				

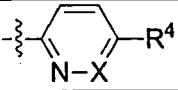
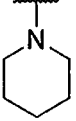
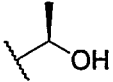

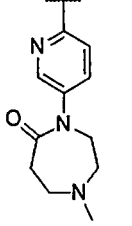
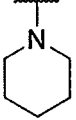
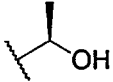

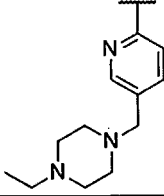
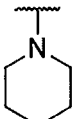
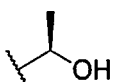

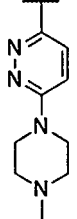

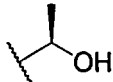

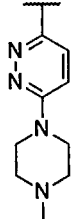
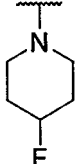


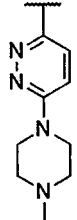
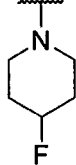


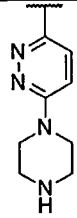
10

20

30



【表 3 2】

実施例 番号	R1	R2	R3	
121				
122				
123				
124				
125				
126				

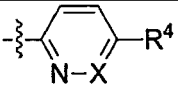
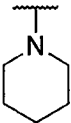
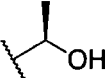
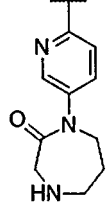
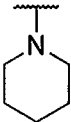

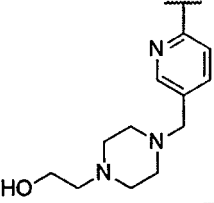
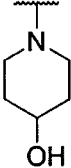

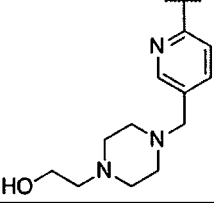
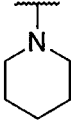
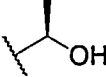
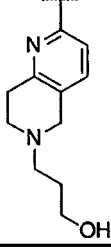
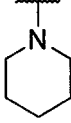
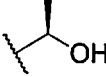
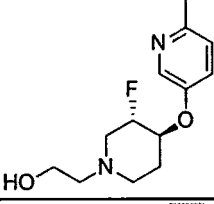
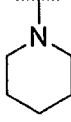
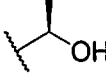
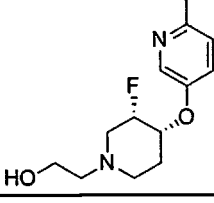
10

20

30

40

【表 3 3】

実施例 番号	R1	R2	R3	
127			H	
128			H	
129			H	
130			H	
131			H	
132			H	

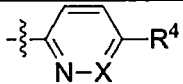
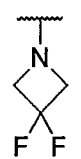
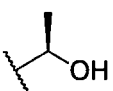

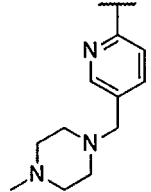
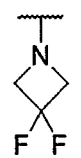
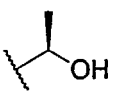

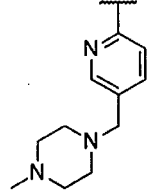
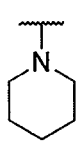
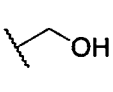

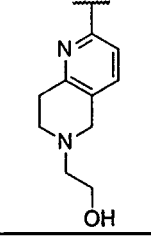
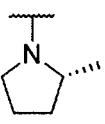
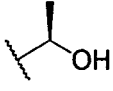

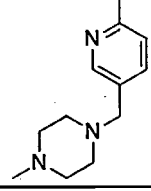
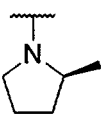
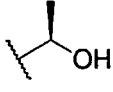

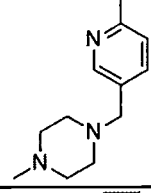
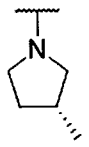
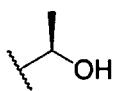

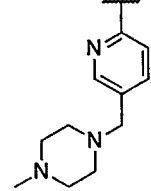
10

20

30

40

【表 3 4】

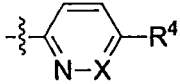
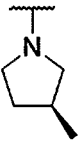
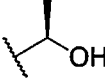

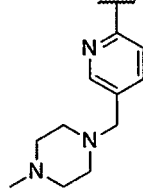
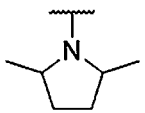
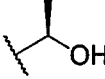

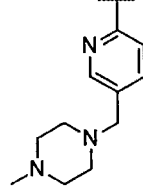
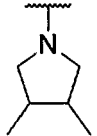
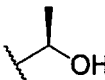

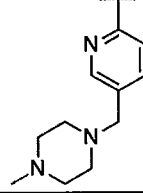
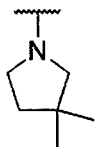
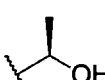

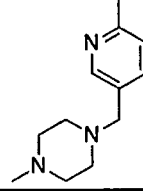
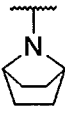
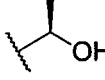

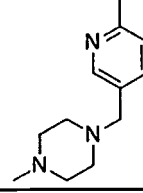
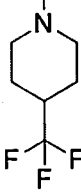
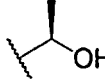

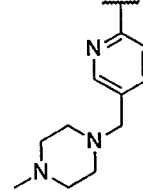
实施例 番号	R1	R2	R3	
133				
134				
135				
136				
137				
138				

10

20

30

【表 3 5】

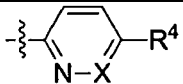
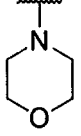
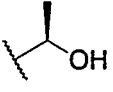
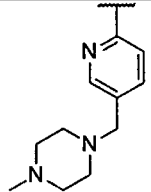
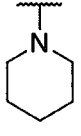
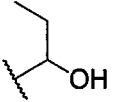
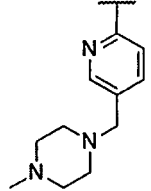
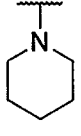
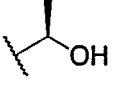
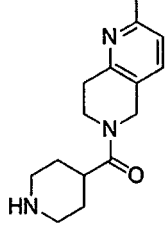
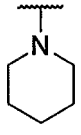
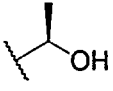
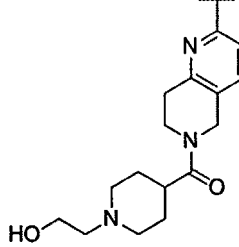
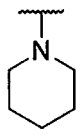
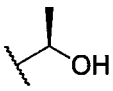
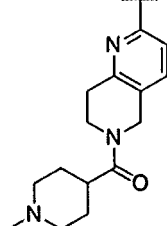
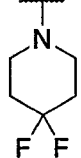
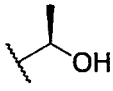
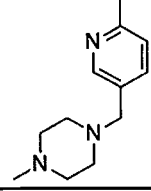
实施例 番号	R1	R2	R3	
139				
140				
141				
142				
143				
144				

10

20

30

【表 3 6】

实施例 番号	R1	R2	R3	
145			H	
146			H	
147			H	
148			H	
149			H	
150			H	

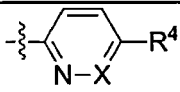
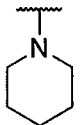
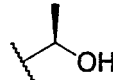

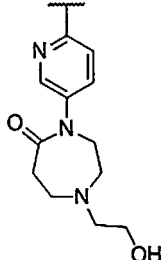
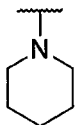
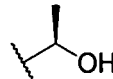

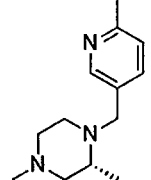

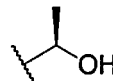

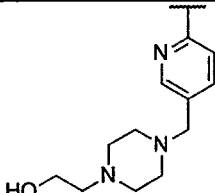

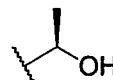

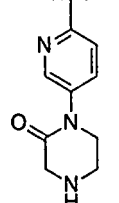
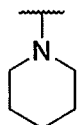
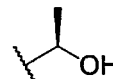

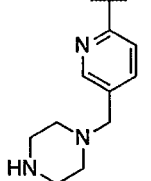
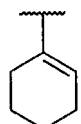
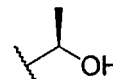

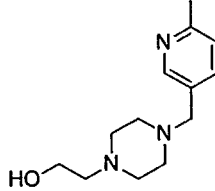
10

20

30

40

【表 3 7】

実施例 番号	R1	R2	R3	
151				
152				
153				
154				
155				
156				

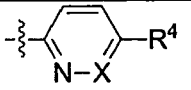
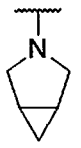
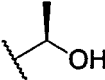

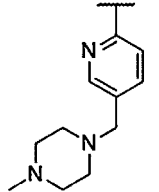
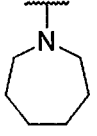
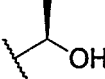

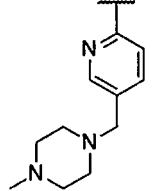
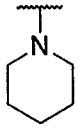
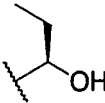

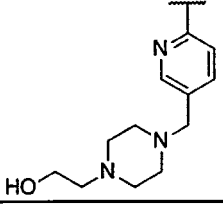
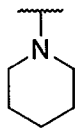
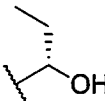

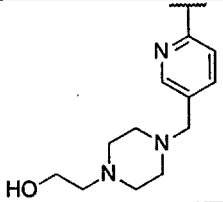
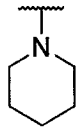
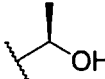

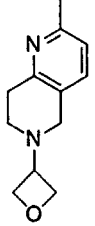
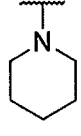
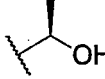

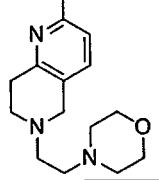
10

20

30

40

【表 3 8】

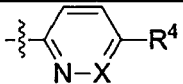
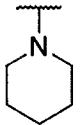
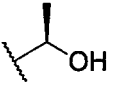

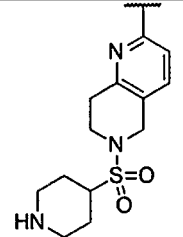
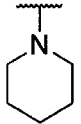
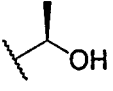

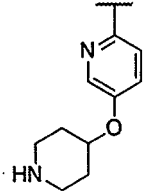
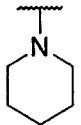
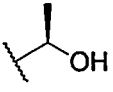

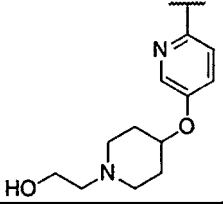
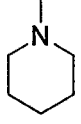
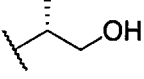

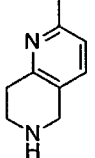
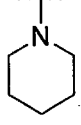
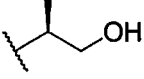

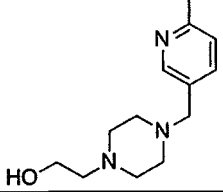
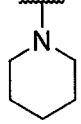
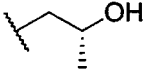

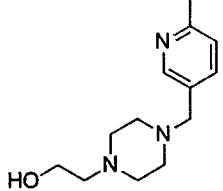
实施例 番号	R1	R2	R3	
157				
158				
159				
160				
161				
162				

10

20

30

【表 3 9】

实施例 番号	R1	R2	R3	
163				
164				
165				
166				
167				
168				

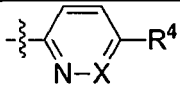
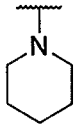
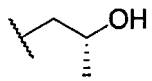

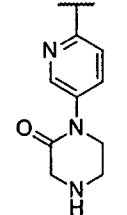
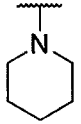
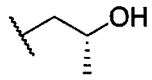

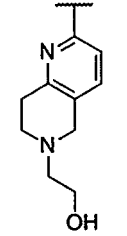
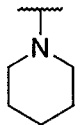
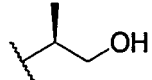

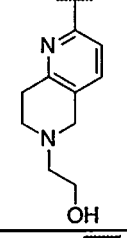
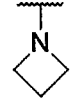
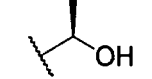

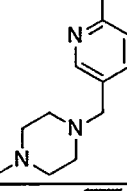
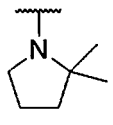
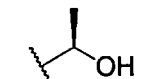

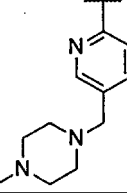
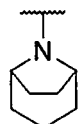
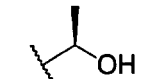

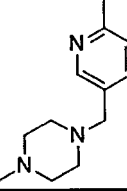
10

20

30



【表 4 0】

实施例 番号	R1	R2	R3	
169				
170				
171				
172				
173				
174				

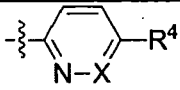
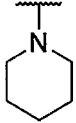
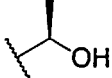
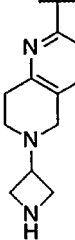
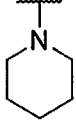
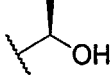
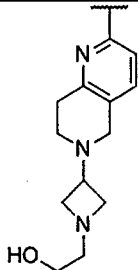
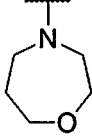
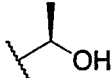
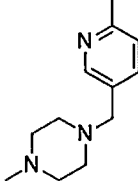
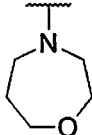
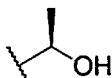
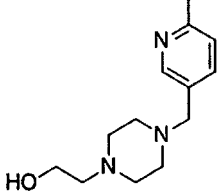
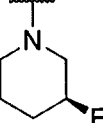
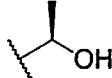
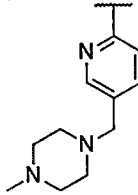
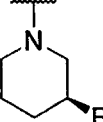
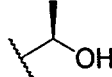
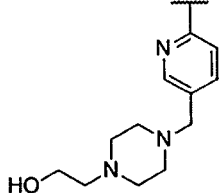
10

20

30

40

【表 4 1】

实施例 番号	R1	R2	R3	
175			H	
176			H	
177			H	
178			H	
179			H	
180			H	

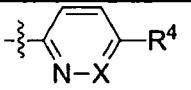
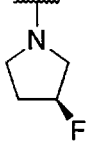
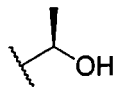

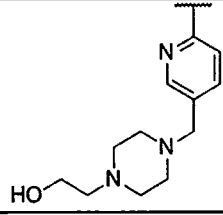
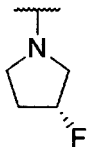
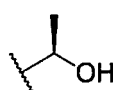

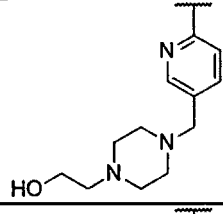
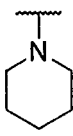
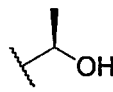

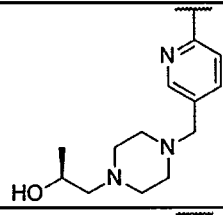
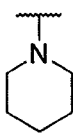
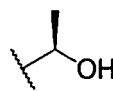

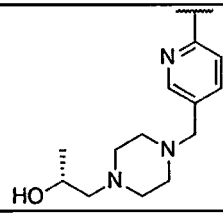
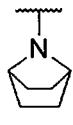
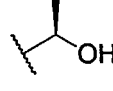

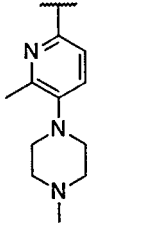
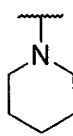
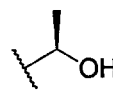

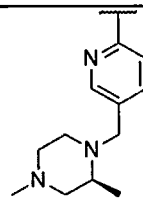
10

20

30

40

【表 4 2】

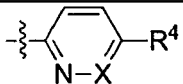
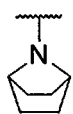
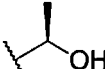

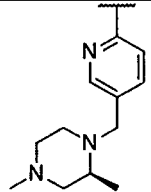
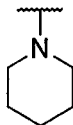
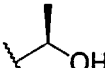

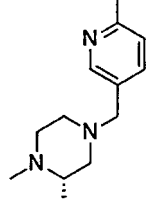
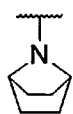
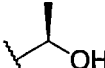

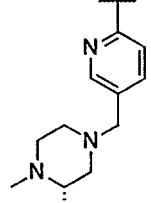
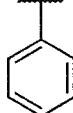
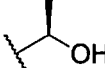

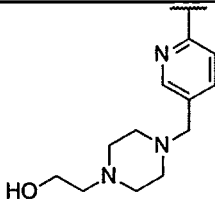
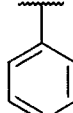
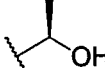

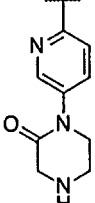
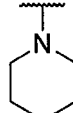
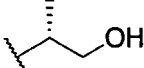

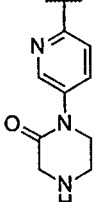
实施例 番号	R1	R2	R3	
181				
182				
183				
184				
185				
186				

10

20

30

【表 4 3】

实施例 番号	R1	R2	R3	
187				
188				
189				
190				
191				
192				

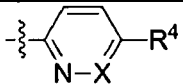
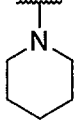
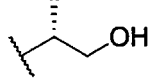

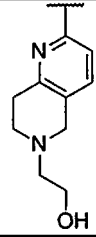
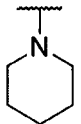
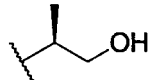

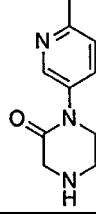
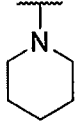
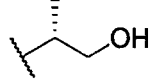

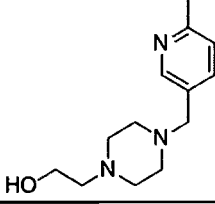
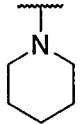
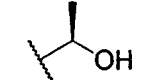

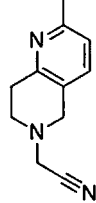
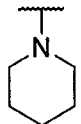
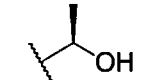

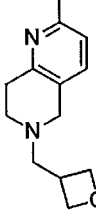
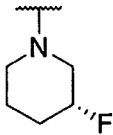
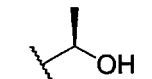

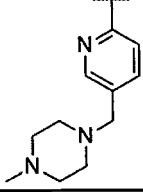
10

20

30

40

【表 4 4】

实施例 番号	R1	R2	R3	
193				
194				
195				
196				
197				
198				

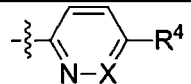
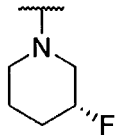
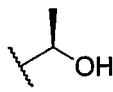

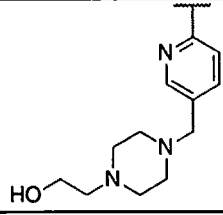
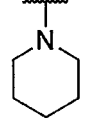
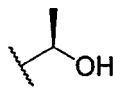

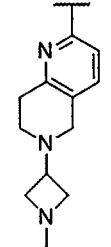
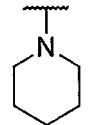
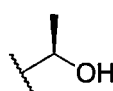

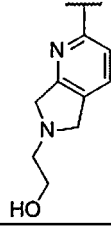
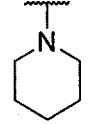
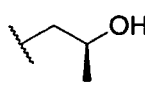

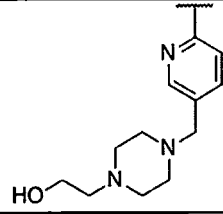
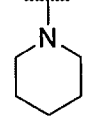
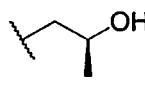

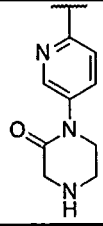
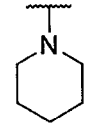
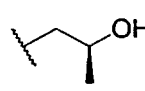

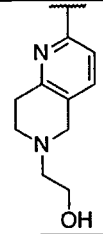
10

20

30

40

【表 4 5】

实施例 番号	R1	R2	R3	
199				
200				
201				
202				
203				
204				

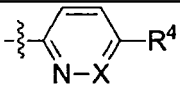
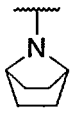
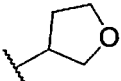

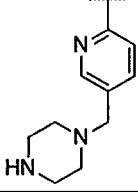
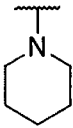
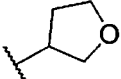

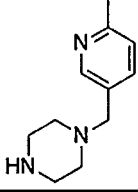
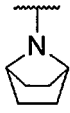
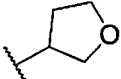

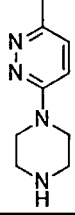
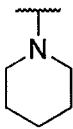
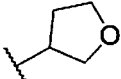

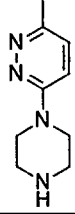
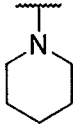
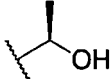

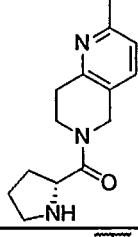
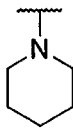
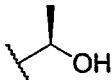

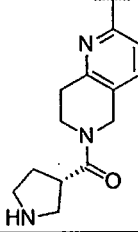
10

20

30

40

【表 4 6】

实施例 番号	R1	R2	R3	
205				
206				
207				
208				
209				
210				

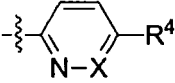
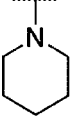
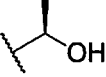

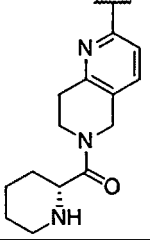
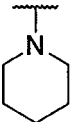
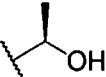

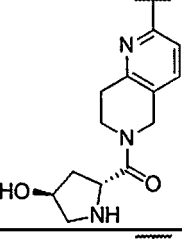
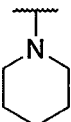
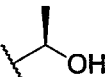

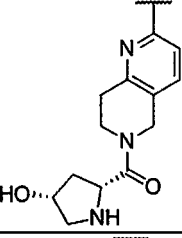
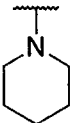
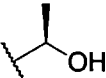

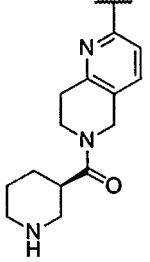
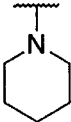
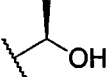

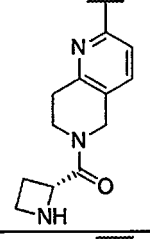
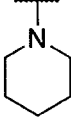
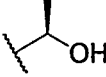

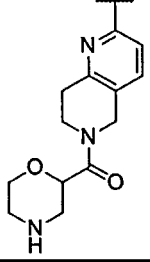
10

20

30

40

【表 4 7】

実施例 番号	R1	R2	R3	
211				
212				
213				
214				
215				
216				

10

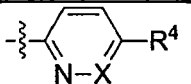
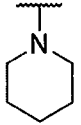
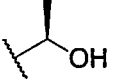

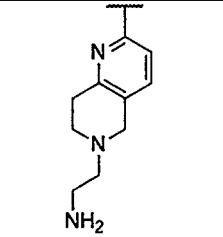
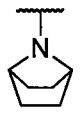
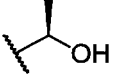

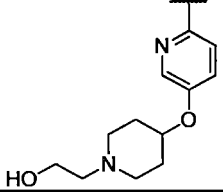
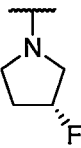
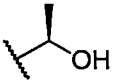

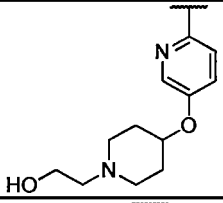
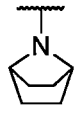
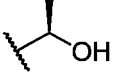

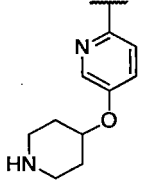
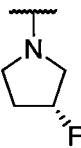
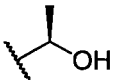

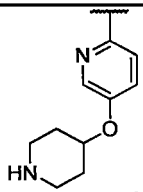
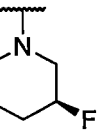
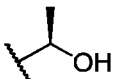

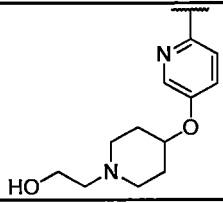
20

30

40



【表 4 8】

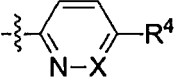

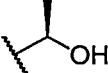

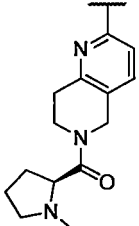

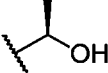

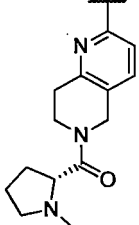

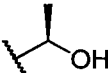

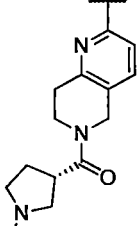

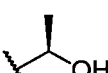

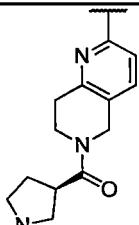

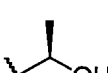

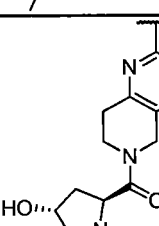

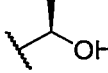

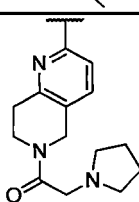
实施例 番号	R1	R2	R3	
217				
218				
219				
220				
221				
222				

10

20

30

【表 4 9】

实施例 番号	R1	R2	R3	
223				
224				
225				
226				
227				
228				

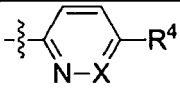
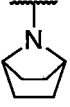
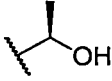

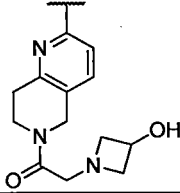
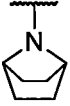
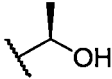

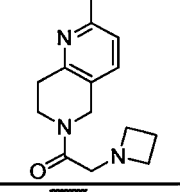
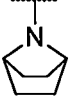
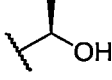

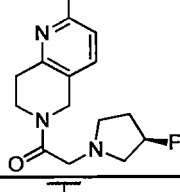

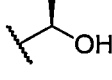

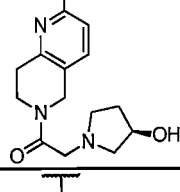

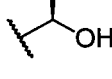

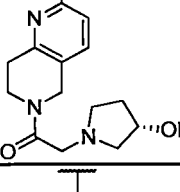
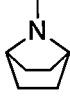
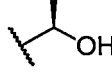

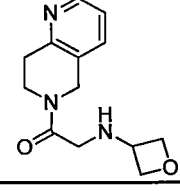
10

20

30

40

【表 5 0】

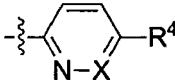
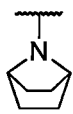
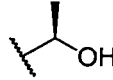

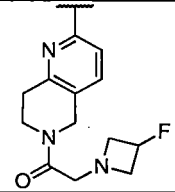
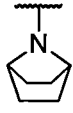
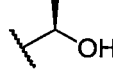

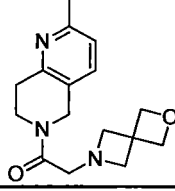

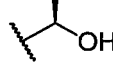

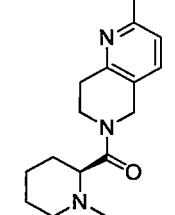
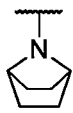
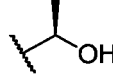

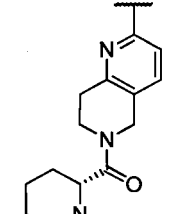
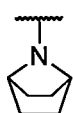
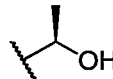

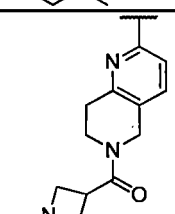
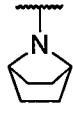
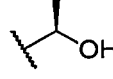

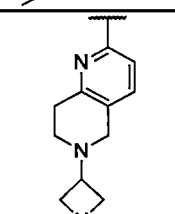
实施例 番号	R1	R2	R3	
229				
230				
231				
232				
233				
234				

10

20

30

【表 5 1】

实施例 番号	R1	R2	R3	
235				
236				
237				
238				
239				
240				

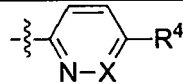
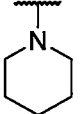
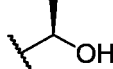

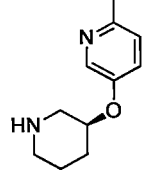

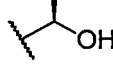

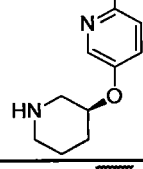
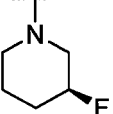
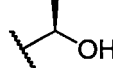

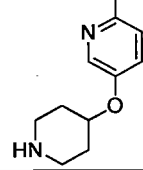
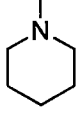
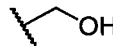

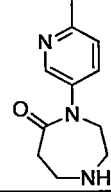
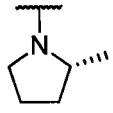
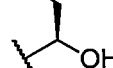

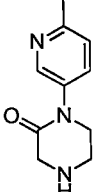
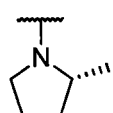
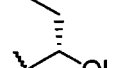

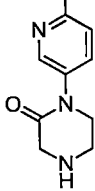
10

20

30

40

【表 5 2】

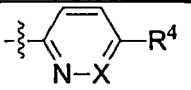
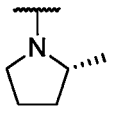
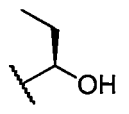

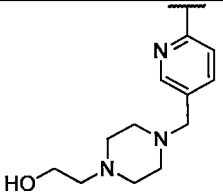
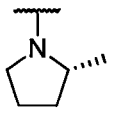
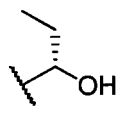

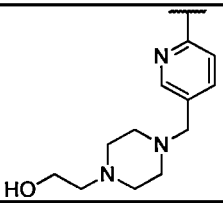
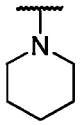
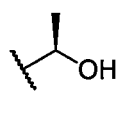

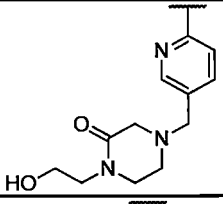
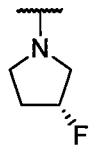
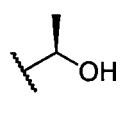

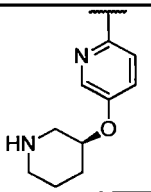
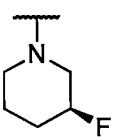
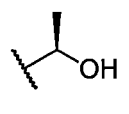

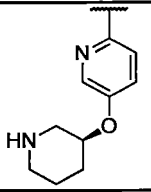
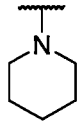
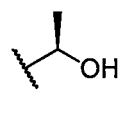

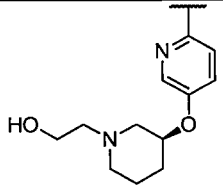
实施例 番号	R1	R2	R3	
241				
242				
243				
244				
245				
246				

10

20

30

【表 5 3】

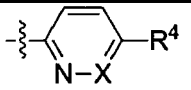
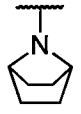
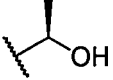
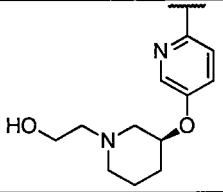
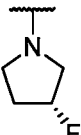
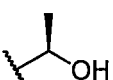
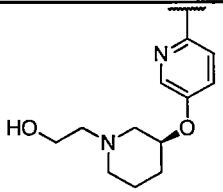
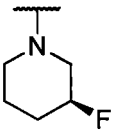
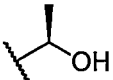
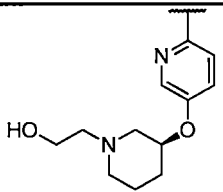
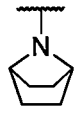
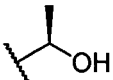
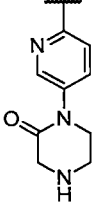
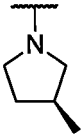
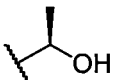
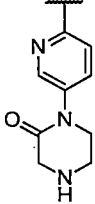
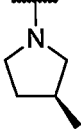
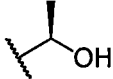
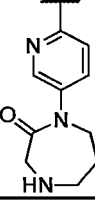
实施例 番号	R1	R2	R3	
247				
248				
249				
250				
251				
252				

10

20

30

【表 5 4】

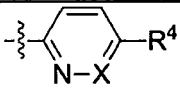
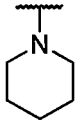
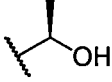

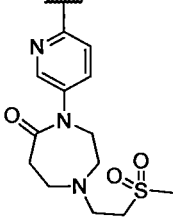
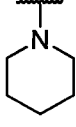
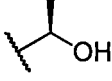

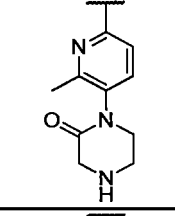
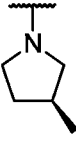
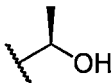

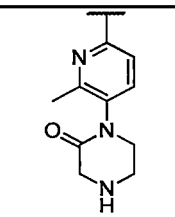

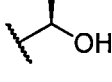

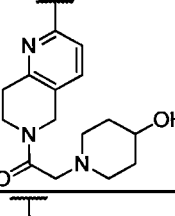

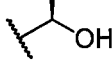

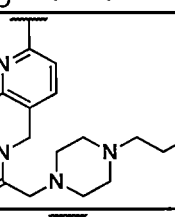

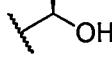

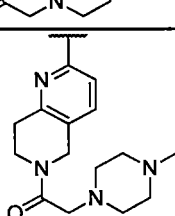
实施例 番号	R1	R2	R3	
253			H	
254			H	
255			H	
256			H	
257			H	
258			H	

10

20

30

【表 5 5】

実施例 番号	R1	R2	R3	
259				
260				
261				
262				
263				
264				

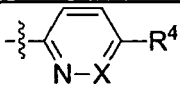
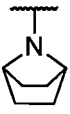
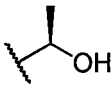
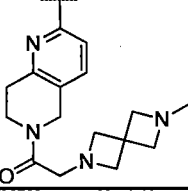
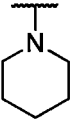
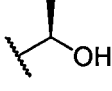
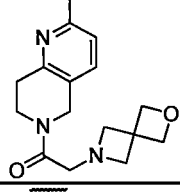
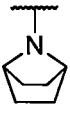
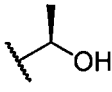
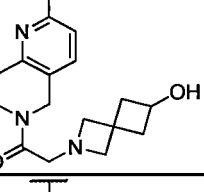
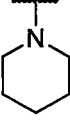
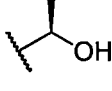
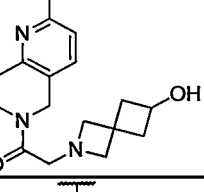
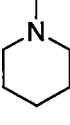
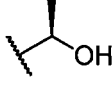
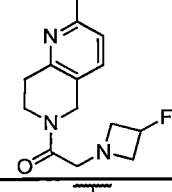
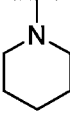
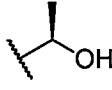
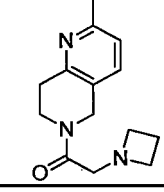
10

20

30



【表 5 6】

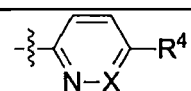
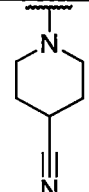
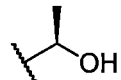

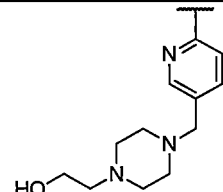
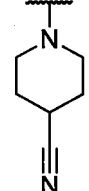
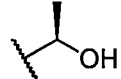

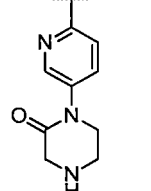
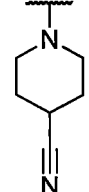
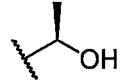

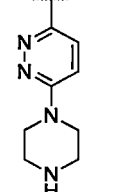
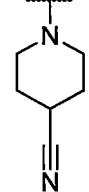
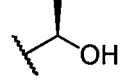

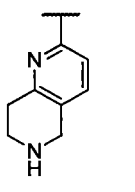
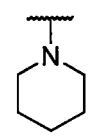
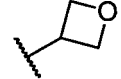

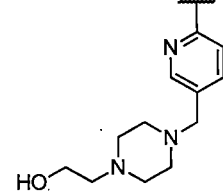
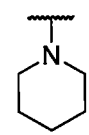
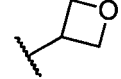

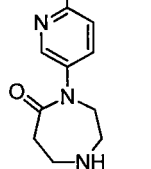
実施例 番号	R1	R2	R3	
265			H	
266			H	
267			H	
268			H	
269			H	
270			H	

10

20

30

【表 5 7】

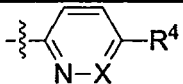
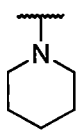
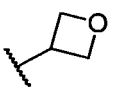
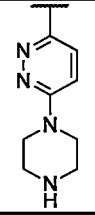
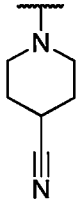
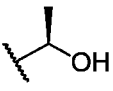
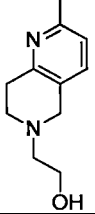
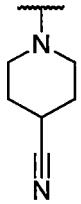
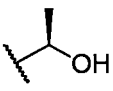
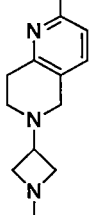
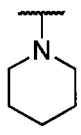
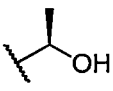
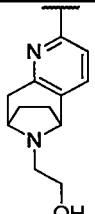
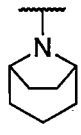
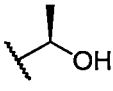
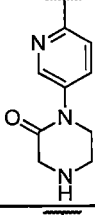
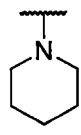
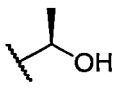
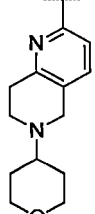
实施例 番号	R1	R2	R3	
271				
272				
273				
274				
275				
276				

10

20

30

【表 5 8】

実施例 番号	R1	R2	R3	
277			H	
278			H	
279			H	
280			H	
281			H	
282			H	

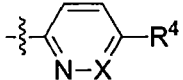
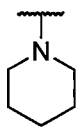
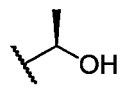

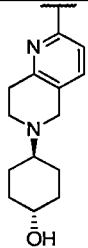
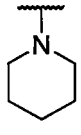
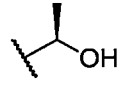

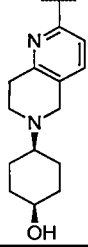
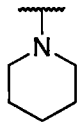
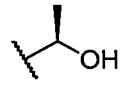

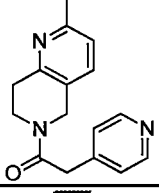
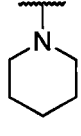
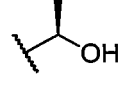

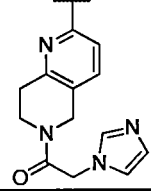
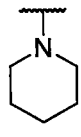
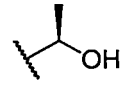

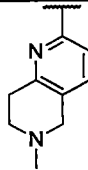
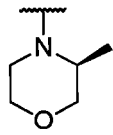
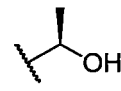

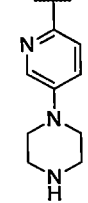
10

20

30

40

【表 5 9】

実施例 番号	R1	R2	R3	
283				
284				
285				
286				
287				
288				

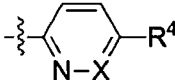
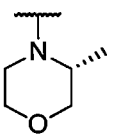
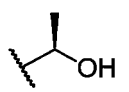

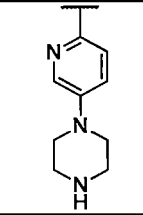
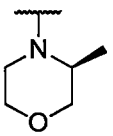
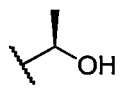

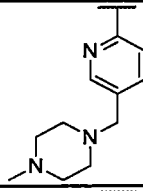
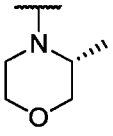
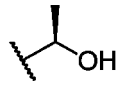

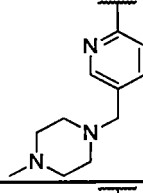
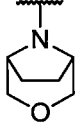
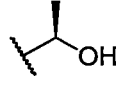

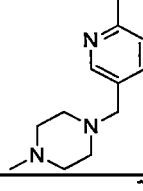
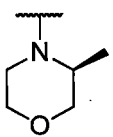
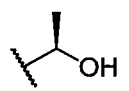

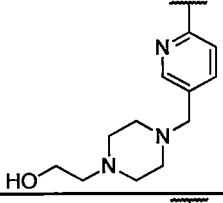
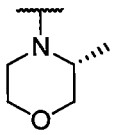
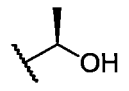

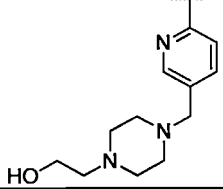
10

20

30

40

【表 6 0】

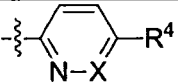
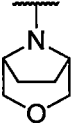
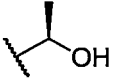

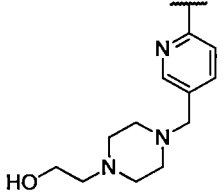
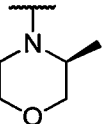
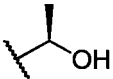

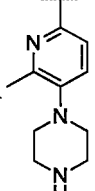
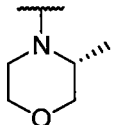
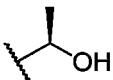

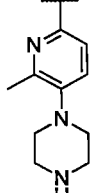
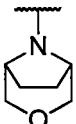
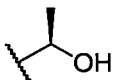

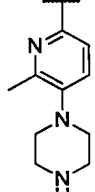
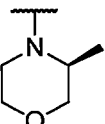
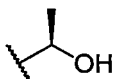

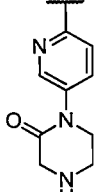
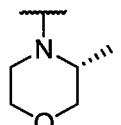
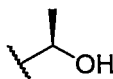

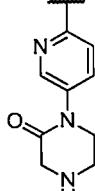
实施例 番号	R1	R2	R3	
289				
290				
291				
292				
293				
294				

10

20

30

【表 6 1】

实施例 番号	R1	R2	R3	
295				
296				
297				
298				
299				
300				

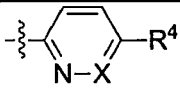
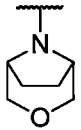
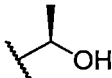

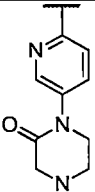
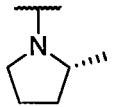
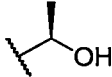

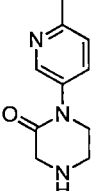
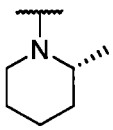
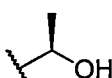

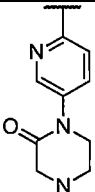
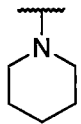
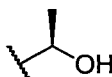

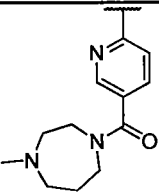
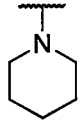
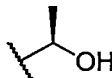

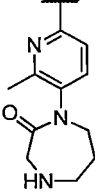
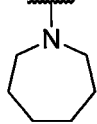
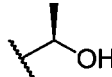

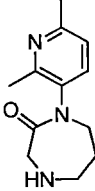
10

20

30

40

【表 6 2】

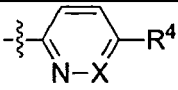
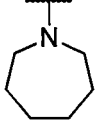
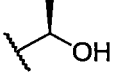

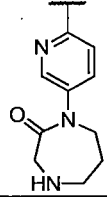
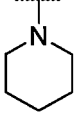
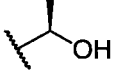

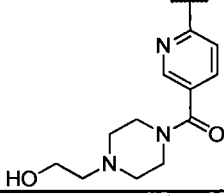
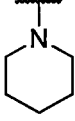
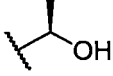

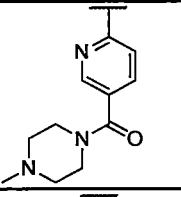
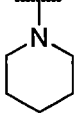
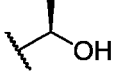

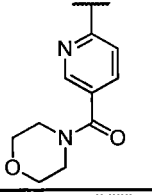
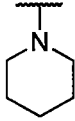
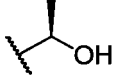

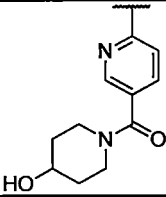
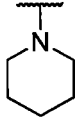
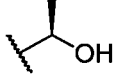

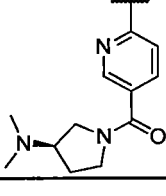
实施例 番号	R1	R2	R3	
301				
302				
303				
304				
305				
306				

10

20

30

【表 6 3】

实施例 番号	R1	R2	R3	
307				
308				
309				
310				
311				
312				

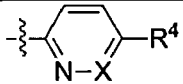
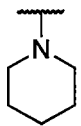
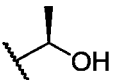
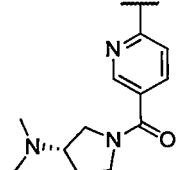
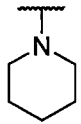
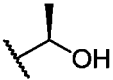
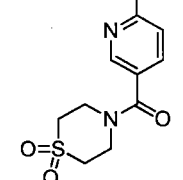
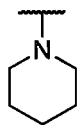
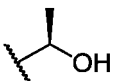
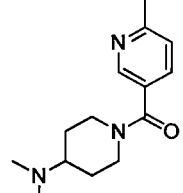
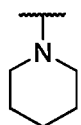
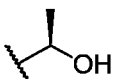
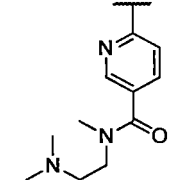
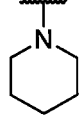
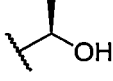
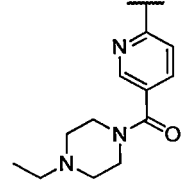
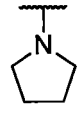
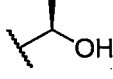
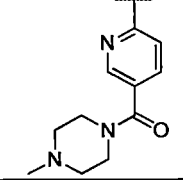
10

20

30



【表 6 4】

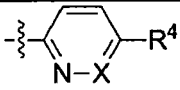
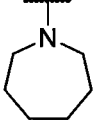
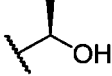

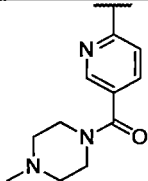
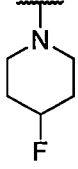
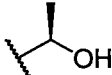

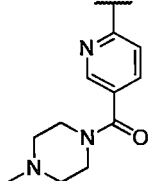
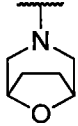
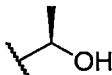

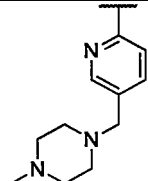
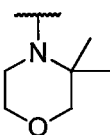
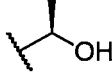

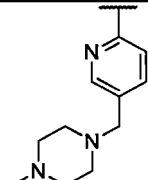
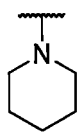
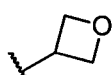

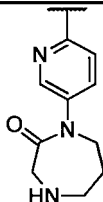
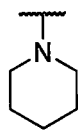
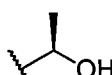

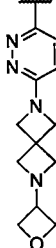
实施例 番号	R1	R2	R3	
313			H	
314			H	
315			H	
316			H	
317			H	
318			H	

10

20

30

【表 6 5】

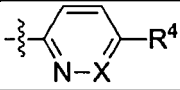
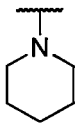
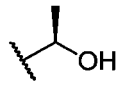

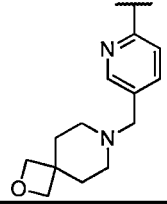
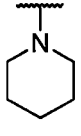
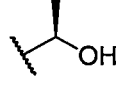

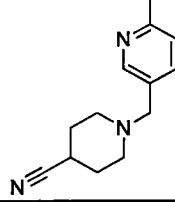
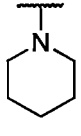
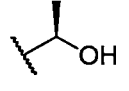

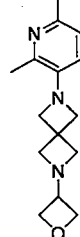
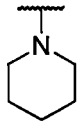
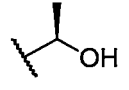

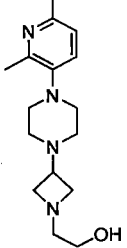
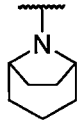
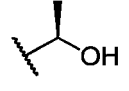

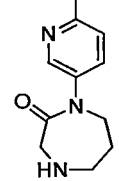
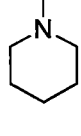
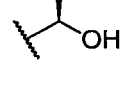

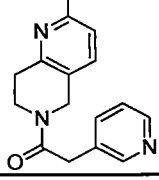
实施例 番号	R1	R2	R3	
319				
320				
321				
322				
323				
324				

10

20

30

【表 6 6】

实施例 番号	R1	R2	R3	
325				
326				
327				
328				
329				
330				

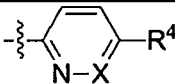
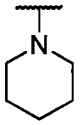
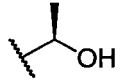
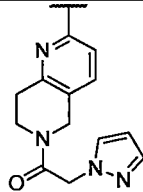
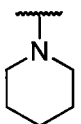
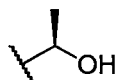
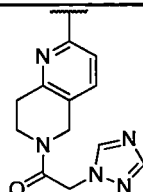
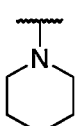
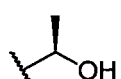
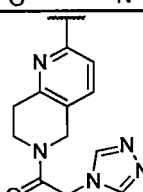
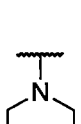

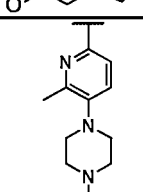
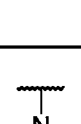
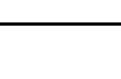
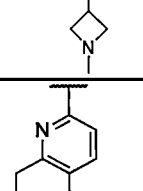
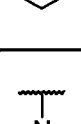
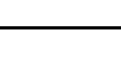
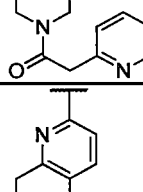
10

20

30

40

【表 6 7】

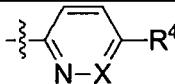
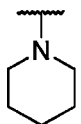
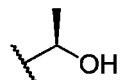
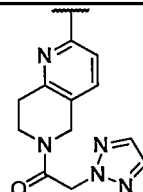
实施例 番号	R1	R2	R3	
331			H	
332			H	
333			H	
334			H	
335			H	
336			H	

10

20

30

【表 6 8】

实施例 番号	R1	R2	R3	
337			H	

40

50

【 0 2 2 7 】

【 表 6 9 】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
1		437.25	436.23
2	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 7.64 (1.0H, d, J = 2.9 Hz), 7.32 (1.0H, dd, J = 9.3, 2.9 Hz), 6.98 (1.0H, s), 6.58 (1.0H, d, J = 9.3 Hz), 5.54 (1.0H, s), 4.45 (2.0H, s), 3.08-3.00 (8.0H, m), 2.68-2.64 (4.0H, m), 2.38 (3.0H, s), 1.80-1.74 (4.0H, m), 1.66-1.59 (2.0H, m).	435.25	434.25
3	<sup>1</sup> H-NMR (CD <sub>3</sub> OD) δ : 9.29 (1.0H, s), 8.28 (1.0H, d, J = 8.8 Hz), 7.94 (1.0H, d, J = 2.9 Hz), 7.78 (1.0H, s), 7.41 (1.0H, dd, J = 8.8, 2.9 Hz), 4.69 (2.0H, br s), 3.90-3.40 (2.0H, m), 3.20-3.15 (4.0H, m), 2.67-2.50 (6.0H, m), 2.35 (3.0H, s), 2.03-1.95 (4.0H, m).	449.25	448.23
4	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.13 (1.0H, s), 8.27 (1.0H, d, J = 9.0 Hz), 8.20 (1.0H, br s), 8.07 (1.0H, d, J = 2.9 Hz), 7.38-7.32 (2.0H, m), 6.57 (1.0H, t, J = 56.0 Hz), 3.99-3.87 (8.0H, br m), 3.29-3.10 (4.0H, m), 2.70-2.60 (4.0H, m), 2.41 (3.0H, s).	457.20	456.22
6		428.37	427.21
7		423.15	422.22
8		443.15	442.20
9		421.31	420.24
10		414.23	413.20
11		441.32	440.22
12		434.15	433.18
13		455.19	454.24
14		428.35	427.21
15		428.32	427.21
16		420.32	419.15
17		404.23	403.18
18		442.0	441.23
19		442.0	441.23
20		434.24	433.17
21		418.27	417.19
22		432.28	431.24
23		435.3	434.22
24		435.33	434.25
25		449.31	448.23
26		433.3	432.24
27		462.41	461.27
28		434.37	433.23
29		448.4	447.25

10

20

30

40

【表 7 0】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
30		448.37	447.20
31		424.35	423.16
32		437.43	436.23
33		437.40	436.23
34		451.33	450.25
35		491.39	490.21
36		457.39	456.22
37		451.43	450.25
38		437.3	436.23
39		466.3	465.22
40		480.3	479.24
41		480.3	479.24
42		479.3	478.24
43		463.4	462.29
44		504.30	503.31
45		493.25	492.30
46		507.30	506.31
47		465.3	464.26
48	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.03 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.28-8.18 (2H, m), 7.66 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.66 (1H, s), 4.78 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.02 (4H, br s), 3.60 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.48 (2H, s), 2.62-2.44 (10H, m), 2.03-1.95 (4H, m), 1.51 (3H, d, J = 6.9 Hz).	479.4	478.28
49	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.17 (2H, d, J = 3.7 Hz), 8.54 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.94 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.85 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.60 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.51 (2H, s), 2.54 (10H, t, J = 5.5 Hz), 1.83 (4H, t, J = 5.3 Hz), 1.75 (2H, d, J = 5.0 Hz), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	493.4	492.30
50		421.3	420.20
51	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.01 (1H, s), 8.34-8.25 (3H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.67 (1H, s), 4.79 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.03 (4H, br s), 3.71 (4H, d, J = 7.8 Hz), 3.25 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.04-1.96 (4H, m), 1.51 (3H, d, J = 6.4 Hz).	435.3	434.22

10

20

30

40

【表 7 1】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
52	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.67 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.42 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.94 (1H, s), 4.83 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.80 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.73 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.25 (2H, t, J = 5.3 Hz), 1.81 (4H, br s), 1.75-1.68 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	449.3	448.23
53		449.3	448.27
54		463.4	462.29
55	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.03 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.19 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.66 (1H, s), 4.78 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.02 (4H, br s), 3.48 (2H, s), 2.47 (8H, br s), 2.28 (3H, s), 2.01-1.97 (4H, m), 1.51 (3H, d, J = 6.9 Hz).	449.3	448.27
56	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.48 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.36 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.5, 2.1 Hz), 6.94 (1H, s), 4.83 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.84 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.49 (2H, s), 2.46 (8H, br s), 2.27 (3H, s), 1.87-1.80 (4H, m), 1.77-1.70 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	463.4	462.29
57	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.01 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.69 (1H, s), 4.78 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.47 (4H, br s), 3.60 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.51 (2H, s), 2.59-2.46 (10H, m), 2.25 (4H, t, J = 7.5 Hz), 1.93-1.85 (2H, m), 1.50 (3H, d, J = 6.4 Hz).	505.4	504.30
58	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.14 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.57 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.03 (1H, d, J = 0.9 Hz), 4.87 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.99 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.93 (4H, t, J = 4.6 Hz), 3.61 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.51 (2H, s), 2.60-2.46 (10H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.4 Hz).	495.3	494.28
59	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.01 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.16 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.05 (1H, s), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.70 (1H, s), 4.78 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.18 (4H, t, J = 5.9 Hz), 3.60 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.49 (2H, s), 2.59-2.45 (10H, m), 1.87 (4H, s), 1.61-1.55 (4H, m), 1.50 (3H, d, J = 6.4 Hz).	507.4	506.31

10

20

30

40

【表 7 2】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
60	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.97 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.70-4.61 (1H, m), 3.84-3.66 (4H, m), 3.57 (2H, s), 2.86-2.73 (4H, m), 2.61-2.53 (2H, m), 2.46-2.38 (2H, m), 2.16 (6H, s), 1.78-1.60 (6H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz).	477.4	476.30
61	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.03 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.12 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.28 (1H, s), 5.28 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.03-4.82 (1H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 4.10-3.94 (2H, m), 3.82-3.65 (2H, m), 3.57 (2H, s), 2.86-2.73 (4H, m), 2.62-2.53 (2H, m), 2.46-2.38 (2H, m), 2.22-1.98 (8H, m), 1.95-1.79 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz).	495.3	494.29
62	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.93 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.70-4.61 (1H, m), 3.86-3.66 (6H, m), 3.05-2.97 (2H, m), 2.75-2.67 (2H, m), 1.79-1.60 (6H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz).	406.3	405.23
63	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.00 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.46 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.27 (1H, s), 5.29 (1H, d, J = 4.6 Hz), 5.03-4.82 (1H, m), 4.71-4.62 (1H, m), 4.09-3.93 (2H, m), 3.86-3.66 (4H, m), 3.06-2.97 (2H, m), 2.75-2.66 (2H, m), 2.16-1.98 (2H, m), 1.95-1.79 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz).	424.2	423.22
64	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.36 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.26 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.82 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.34 (1H, s), 5.32 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.73-4.63 (1H, m), 4.08-3.90 (4H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.40 (2H, s), 3.03 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.79 (1H, s), 2.23-2.08 (4H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz).	485.48	484.21
65	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.14 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.25 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.69-4.62 (1H, m), 4.54 (1H, d, J = 3.2 Hz), 3.80-3.68 (4H, m), 3.47-3.40 (3H, m), 2.66 (2H, d, J = 11.0 Hz), 2.02 (2H, t, J = 9.8 Hz), 1.74-1.63 (8H, m), 1.41-1.32 (5H, m).	464.25	463.27
66	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.93 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.68 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.99 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.62-4.52 (2H, m), 3.89 (4H, br s), 3.47-3.37 (3H, m), 2.66 (2H, br s), 2.03 (2H, br s), 1.93-1.86 (4H, m), 1.73-1.67 (2H, m), 1.42-1.33 (5H, m).	450.2	449.25

10

20

30

40



【表 7 3】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
67	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.25 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.23-8.15 (2H, m), 7.76-7.72 (1H, m), 7.31 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.71-4.64 (1H, m), 4.57 (1H, br s), 3.86-3.74 (8H, m), 3.48-3.41 (3H, m), 2.68 (2H, br s), 2.06 (1H, br s), 1.73-1.67 (2H, m), 1.44-1.34 (5H, m).	466.2	465.25
68	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.13 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.26 (1H, s); 5.28 (1H, br s), 4.69-4.62 (1H, m), 4.40 (1H, br s), 3.82-3.70 (4H, m), 3.42 (2H, s), 3.22 (2H, d, J = 5.9 Hz), 2.90 (1H, t, J = 5.5 Hz), 2.80 (2H, d, J = 11.4 Hz), 1.88 (2H, t, J = 10.5 Hz), 1.75-1.55 (9H, m), 1.41-1.30 (5H, m), 1.16-1.06 (2H, m).	478.25	477.29
69	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.93 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.99 (1H, s), 5.16 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.63-4.56 (1H, m), 4.42 (1H, br s), 3.89 (4H, br s), 3.47 (2H, br s), 3.22 (2H, br s), 2.85 (2H, br s), 1.95-1.87 (6H, m), 1.63 (2H, d, J = 8.0 Hz), 1.40-1.31 (4H, m), 1.17-1.08 (2H, m).	464.25	463.27
70	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.35 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.30-8.21 (2H, m), 7.81 (1H, br s), 7.32 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.71-4.64 (1H, m), 4.50 (1H, br s), 3.87-3.75 (14H, m), 3.24 (2H, br s), 1.69 (2H, br s), 1.46-1.08 (6H, m).	480.2	479.26
71	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.15 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.26 (1H, s), 5.27 (1H, s), 4.75-4.63 (2H, m), 4.45-4.33 (3H, m), 3.75-3.67 (1H, m), 3.26-3.18 (5H, m), 2.80 (2H, d, J = 11.0 Hz), 2.70 (1H, s), 1.94-1.85 (4H, m), 1.65-1.57 (4H, m), 1.46-1.28 (5H, m), 1.15-1.04 (2H, m).	495.25	493.28
72	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.31 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.44 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.30 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.27 (1H, s), 5.28 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.69-4.64 (1H, m), 3.83-3.69 (6H, m), 3.19 (2H, br s), 2.80 (2H, br s), 2.33 (3H, s), 1.76-1.64 (6H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.9 Hz).	463.25	462.25
73	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.09 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.77 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 7.00 (1H, s), 5.18 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.63-4.57 (1H, m), 3.90 (4H, br s), 3.69 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.16 (2H, s), 2.77 (2H, br s), 2.31 (3H, s), 1.94-1.88 (4H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz).	449.2	448.23

10

20

30

40

【表 7 4】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
74	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.38 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.84 (1H, d, J = 9.1 Hz), 7.32 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.71-4.64 (1H, m), 3.86-3.71 (10H, m), 3.19 (2H, s), 2.80 (2H, s), 2.32 (3H, s), 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz).	465.2	464.23
75	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9.90 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.91 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, d, J = 8.4 Hz), 6.99 (1H, s), 5.23 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.62-4.64 (1H, m), 4.41 (1H, br s), 4.28-4.30 (2H, m), 3.47-3.49 (2H, m), 3.34 (1H, s), 2.40 (10H, br s), 1.83-1.87 (4H, m), 1.60 (6H, s), 1.31-1.41 (3H, d, J = 6.4 Hz).	507.35	506.31
76	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.19 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 2 Hz, J <sub>2</sub> = 8.4 Hz), 7.28 (1H, s), 5.28 (1H, br s), 4.56-4.69 (3H, m), 3.45-3.48 (5H, m), 3.03-3.08 (2H, br m), 2.35-2.38 (10H, m), 1.95-1.98 (2H, br m), 1.74-1.84 (2H, br m), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz).	537.35	536.29
77	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.21 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.21-8.25 (2H, m), 7.69-7.71 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.29 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.66-4.70 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 3.79-3.84 (14H, m), 3.46-3.49 (4H, m), 2.54 (6H, s), 2.35-2.37 (8H, m), 2.29 (3H, s), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz).	508.35	507.31
78	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.21 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.21 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 7.2 Hz), 7.03 (1H, s), 5.32 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.87-5.03 (1H, br d), 4.66-4.69 (1H, m), 3.37 (1H, br s), 4.03 (2H, br s), 3.74-3.71 (2H, br m), 3.44-3.49 (4H, s), 2.35-2.38 (10H, m), 2.06-2.09 (2H, br m), 1.89-1.90 (2H, br m), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz).	511.35	510.29
79	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.26 (1H, s), 9.38 (1H, s), 8.19-8.22 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.34 (1H, s), 5.34 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.67-4.70 (1H, m), 4.46-4.50 (1H, br s), 3.98-3.99 (4H, br m), 3.46 (4H, s), 2.33-2.41 (10H, br m), 2.12-2.19 (4H, br m), 1.41 (3H, d, J = 6.4 Hz).	529.3	528.28
80	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.05 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.72-4.62 (1H, m), 4.06-3.90 (4H, m), 3.82 (2H, s), 3.02 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.70 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.22-2.05 (4H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz).	442.3	441.21

10

20

30

40

【表 7 5】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
81	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.08 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.31 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.72-4.63 (1H, m), 4.49 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.06-3.90 (4H, m), 3.63-3.55 (4H, m), 2.86-2.74 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.22-2.05 (4H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz).	486.48	485.24
82	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.08 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.31 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.73-4.62 (1H, m), 4.06-3.89 (4H, m), 3.57 (2H, s), 2.86-2.73 (4H, m), 2.62-2.54 (2H, m), 2.47-2.39 (2H, m), 2.24-2.05 (10H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz).	513.4	512.28
83	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.95 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2 Hz), 7.96 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.70 (1H, dd, J1 = 2 Hz, J2 = 2.4 Hz), 7.03 (1H, s), 5.21 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.84-4.83 (1H, br m), 4.61-4.64 (1H, m), 4.34-4.36 (1H, m), 4.16-4.19 (1H, m), 3.88-3.91 (1H, m), 3.46-3.49 (2H, m), 3.43-3.45 (2H, m), 2.34-2.50 (10H, br m), 2.08-2.11 (1H, m), 1.97-2.06 (1H, m), 1.80-1.83 (1H, m), 1.63-1.67 (1H, m), 1.39 (3H, d, J = 4.0 Hz), 1.17 (3H, d, J = 4.0 Hz).	493.35	492.30
84	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.22 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.21-8.26 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.31 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.77-4.87 (2H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 4.34-4.37 (1H, m), 3.33-3.49 (4H, m), 2.90-2.98 (2H, m), 2.60-2.67 (1H, m), 2.34-2.37 (10H, m), 1.92-1.95 (2H, m), 1.71-1.74 (2H, m), 1.41 (3H, d, J = 8.0 Hz).	561.30	560.28
85	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.27 (1H, s), 9.40 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2 Hz), 8.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.76-7.79 (1H, m), 7.38 (1H, s), 5.35 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.69-4.73 (1H, m), 4.42 (4H, br s), 4.34-4.37 (1H, m), 3.45-3.49 (4H, m), 3.28-2.29 (4H, br m), 2.34-2.38 (10H, br m), 1.41 (3H, d, J = 6.8 Hz).	543.30	542.24
86	1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 8.97 (1H, s), 8.02-7.95 (2H, m), 7.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.62 (1H, s), 4.77 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.01 (4H, br s), 3.46 (1H, s), 3.03 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.85 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.47 (3H, s), 1.98 (4H, t, J = 6.6 Hz), 1.50 (3H, d, J = 6.4 Hz).	435.3	434.25
87	1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 9.03 (1H, s), 8.30-8.24 (2H, m), 7.39 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.90 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.81 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.81 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.01 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.85 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.45 (3H, s), 1.83-1.77 (4H, m), 1.75-1.69 (2H, m), 1.49 (3H, d, J = 6.9 Hz).	449.3	448.27

10

20

30

40

【表 7 6】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
88	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.05 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.14 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.90 (1H, s), 4.83 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.85 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.67 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.95 (4H, t, J = 4.8 Hz), 2.72 (4H, br s), 2.65 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.48 (3H, s), 1.88-1.80 (4H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.51 (3H, t, J = 5.9 Hz).	493.3	492.30
89	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.09 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.59 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.43 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 6.93 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.88-3.82 (6H, m), 3.17-3.11 (4H, m), 2.89-2.84 (2H, m), 1.88-1.81 (4H, m), 1.77-1.72 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	463.3	462.25
90	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.75 (1H, s), 9.96 (1H, s), 9.16 (1H, d, J = 7.0 Hz), 9.12 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.71 (1H, dd, J = 7.1, 2.0 Hz), 8.32 (1H, s), 6.72 (1H, d, J = 3.7 Hz), 6.42 (1H, d, J = 39.2 Hz), 6.24-6.18 (1H, m), 5.72-5.63 (2H, m), 5.53-5.44 (2H, m), 5.40 (2H, t, J = 4.0 Hz), 5.22 (2H, s), 4.92 (2H, s), 4.20-4.10 (2H, m), 3.99 (2H, br s), 3.59 (3H, d, J = 5.1 Hz).	467.3	466.22
91	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.06 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 10.1 Hz), 8.32 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.92 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.83 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.57 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.04 (4H, t, J = 5.3 Hz), 1.84-1.70 (6H, m), 1.52 (4H, d, J = 6.9 Hz).	436.3	435.25
92	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.06 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.36 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.86 (1H, s), 4.03 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.85-3.75 (4H, m), 3.50 (2H, s), 2.98 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.94-2.86 (4H, m), 2.53-2.36 (4H, br m), 1.93-1.83 (4H, m), 1.80-1.71 (2H, m).	449.4	448.27
93	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.09 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.57 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.87 (1H, s), 4.03 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.84-3.71 (8H, m), 3.27 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.98 (2H, t, J = 5.3 Hz), 1.92-1.82 (4H, m), 1.79-1.68 (2H, m).	449.3	448.23
94	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.05 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 10.1 Hz), 8.35 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.86 (1H, s), 4.03 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.80-3.72 (4H, m), 3.61-3.55 (4H, m), 3.08-3.02 (4H, m), 2.97 (2H, t, J = 5.3 Hz), 1.88-1.78 (4H, m), 1.78-1.68 (2H, m).	436.3	435.25

10

20

30

40

【表 7 7】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
95	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.93 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, s), 4.60 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.84-3.69 (8H, m), 3.01 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.81 (2H, t, J = 6.9 Hz), 2.70 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.77-1.60 (6H, m).	406.3	405.23
96	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.15 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.34 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.22 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.50 (2H, d, J = 3.7 Hz), 4.35 (1H, s), 3.73 (4H, br s), 3.47-3.41 (4H, m), 2.44-2.32 (10H, m), 1.75-1.63 (6H, m).	479.3	478.28
97	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.35 (1H, br s), 9.32 (1H, s), 8.42 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.31 (1H, s), 7.77 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.21 (1H, s), 5.36 (1H, s), 4.49 (2H, s), 3.76-3.63 (6H, m), 3.50 (2H, s), 3.12 (2H, s), 1.75-1.61 (6H, m).	435.2	434.22
98	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.98 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 4.0 Hz), 7.94 (1H, d, J = 12 Hz), 7.70 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.00 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 8.0 Hz), 4.89-4.90 (1H, br m), 4.59-4.61 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 4.15-4.18 (1H, m), 3.86-3.90 (1H, m), 3.34-3.49 (4H, m), 2.34-2.49 (10H, m), 2.97-1.10 (2H, m), 1.81-1.84 (1H, m), 1.63-1.68 (1H, m), 1.41 (3H, d, J = 4.0 Hz), 1.16 (3H, d, J = 8.0 Hz).	493.30	492.30
99	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.94 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.95 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 6.99 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.58-4.63 (1H, m), 4.34-4.37 (1H, m), 4.17-4.21 (1H, br m), 3.92-3.98 (1H, br m), 3.77-3.87 (1H, br m), 3.43-3.49 (5H, m), 2.34-2.37 (11H, br m), 2.05 (1H, br s), 1.45-1.58 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.09 (3H, d, J = 6.8 Hz).	493.40	492.30
100	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.95 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.68 (1H, dd, J1 = 2.4 Hz, J2 = 2.0 Hz), 6.99 (1H, s), 5.18 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.58-4.61 (1H, m), 4.34-4.37 (1H, m), 4.10-4.20 (1H, m), 3.91-3.99 (1H, m), 3.79-3.87 (1H, m), 3.43-3.45 (5H, m), 2.27-2.37 (11H, br m), 2.01-2.10 (1H, br m), 1.47-1.52 (1H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.10 (3H, d, J = 6.4 Hz).	493.35	492.30

10

20

30

40

【表 7 8】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
101	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.80 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.73 (2H, dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 2.0 Hz), 6.98 (1H, s), 5.18 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.98-4.99 (1H, m), 4.88-4.89 (1H, m), 4.59-4.61 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 3.50-3.43 (4H, m), 2.34-2.38 (10H, br m), 2.01-2.05 (2H, m), 1.73-1.74 (2H, m), 1.40 (3H, d, J = 4.0 Hz), 1.24-1.25 (6H, m).	507.35	506.31
102	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.97 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.67 (1H, dd, J1 = 2.0 Hz, J2 = 2.0 Hz), 6.99 (1H, s), 5.19 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.59-4.62 (1H, m), 4.35-4.38 (1H, m), 3.90-3.94 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.43-3.48 (4H, m), 2.34-2.37 (10H, br m), 1.69-1.73 (2H, m), 1.38-1.39 (3H, m), 1.08-1.09 (6H, s).	507.35	506.31
103	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.19 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.6 Hz), 7.72 (1H, dd, J1 = 1.6 Hz, J2 = 1.6 Hz), 7.24 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.0 Hz), 5.20 (2H, s), 4.64-4.67 (1H, m), 4.35-4.37 (1H, br s), 3.45-3.48 (4H, br m), 2.31-2.39 (8H, br s), 1.78-1.80 (4H, br m), 1.49 (4H, d, J = 6.4 Hz), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.23 (2H, s).	505.35	504.30
104	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.01 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.71 (1H, d, J = 12 Hz), 7.04 (1H, s), 5.20 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.62-4.58 (1H, m), 4.42-4.49 (2H, m), 4.34-4.38 (1H, m), 3.68-3.72 (2H, m), 3.44-3.50 (4H, m), 2.34-2.38 (10H, br m), 1.64-1.67 (2H, br m), 1.38 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.69-0.71 (1H, m), 0.18-0.22 (1H, m).	491.30	490.28
105	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.08 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.68 (1H, dd, J1 = 2.4 Hz, J2 = 2.4 Hz), 7.10 (1H, s), 5.42 (2H, d, J = 24 Hz), 5.22 (1H, d, J = 4.0 Hz), 4.61-4.64 (1H, m), 4.34-4.37 (1H, m), 3.41-3.44 (4H, m), 2.36-2.37 (10H, br m), 1.96-1.98 (2H, m), 1.84-1.85 (3H, m), 1.78-1.80 (2H, m), 1.41-1.51 (3H, m), 1.39-1.40 (3H, m).	519.40	518.31
106	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.17 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.72 (1H, dd, J1 = 2.1 Hz, J2 = 2.1 Hz), 7.27 (1H, s), 5.29 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.76 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.63-4.71 (1H, m), 4.34-4.45 (3H, m), 3.71-3.77 (1H, m), 3.45-3.49 (4H, m), 3.18-3.27 (2H, m), 2.27-2.38 (10H, br m), 1.91-1.95 (2H, br m), 1.64-1.67 (2H, br m), 1.39 (3H, d, J = 3.0 Hz).	509.35	508.29

10

20

30

40

【表 7 9】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
107	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.27 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.18 (1H, s), 5.33 (1H, br s), 4.48 (2H, d, J = 3.7 Hz), 3.70 (4H, br s), 3.43 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.82 (4H, t, J = 5.0 Hz), 1.64 (6H, br s).	422.2	421.23
108	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.13 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.33 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.22 (1H, s), 5.35 (1H, br s), 4.50 (2H, d, J = 4.6 Hz), 3.74 (4H, br s), 3.41 (2H, s), 2.66 (4H, t, J = 4.6 Hz), 2.28 (4H, br s), 1.75-1.63 (6H, m).	435.25	434.25
109	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.97 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.01 (1H, s), 4.60 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.49 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.81-3.70 (6H, m), 3.62-3.54 (4H, m), 2.86-2.74 (6H, m), 2.57 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.77-1.60 (6H, m).	450.3	449.25
110		477.3	476.30
111	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.96 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, d, J = 0.9 Hz), 5.25 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.71-4.60 (1H, m), 4.48 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.84-3.66 (4H, m), 3.64-3.54 (4H, m), 2.86-2.74 (4H, m), 2.58 (2H, t, J = 6.2 Hz), 1.79-1.59 (6H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz).	450.3	449.25
112		468.3	467.24
113	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.94 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.64-7.68 (1H, m), 6.98 (1H, s), 5.16 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.56-4.59 (1H, m), 4.33-4.37 (1H, m), 3.96-3.99 (2H, m), 3.66-3.67 (2H, m), 3.43-3.50 (5H, m), 2.27-2.38 (12H, br m), 1.39 (3H, d, J = 6.0 Hz), 0.96 (6H, d, J = 6.0 Hz)	507.40	506.31
114	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.08 (1H, s), 8.61 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.42 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.93 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.98 (1H, br s), 3.82 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.61 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.20 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.05 (3H, s), 2.95 (2H, t, J = 6.4 Hz), 2.68 (4H, t, J = 4.8 Hz), 1.83-1.71 (6H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	542.3	541.26
115	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.12 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.28 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.00 (1H, s), 5.05-4.80 (2H, m), 4.12-4.03 (2H, m), 3.96-3.90 (2H, m), 3.51 (2H, s), 2.55 (8H, s), 2.34 (3H, s), 2.23-2.03 (4H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	481.3	480.28

10

20

30

40

【表 8 0】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
116	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.03 (1H, d, J = 4.1 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.17 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.09 (1H, s), 7.68 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.76 (1H, s), 5.39 (1H, d, J = 53.1 Hz), 4.81 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.46-4.12 (5H, m), 3.50 (2H, s), 2.62-2.38 (10H, m), 2.34 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	467.3	466.26
117		467.3	466.26
118	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.18-9.05 (2H, m), 8.61 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.08-7.01 (2H, m), 4.34 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.75 (4H, br s), 3.58 (4H, br s), 3.37 (3H, s), 3.06 (4H, br s), 1.79-1.65 (6H, m), 1.46 (3H, d, J = 6.4 Hz).	450.3	449.27
119		463.3	462.29
120	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.01 (1H, s), 8.31-8.26 (2H, m), 8.19 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.58 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.67 (1H, s), 4.79 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.40 (1H, br s), 4.03 (4H, br s), 3.88-3.84 (2H, m), 2.90-2.86 (2H, m), 2.76-2.70 (4H, m), 2.41 (3H, s), 2.03-1.98 (4H, m), 1.51 (3H, d, J = 6.4 Hz).	463.3	462.25
121	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.15 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 6.94 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.07 (1H, br s), 3.90-3.82 (6H, m), 2.91-2.87 (2H, m), 2.75 (4H, t, J = 8.9 Hz), 2.42 (3H, s), 1.87-1.80 (4H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	477.3	476.26
122		477.3	476.30
123	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.10 (1H, s), 8.58 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.51 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.93 (1H, s), 4.83 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.02 (1H, s), 3.82 (4H, t, J = 5.3 Hz), 3.63 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.58 (4H, t, J = 5.3 Hz), 2.36 (3H, s), 1.85-1.77 (6H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	450.3	449.27
124	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.15 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.50 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.00 (1H, s), 4.99-4.80 (2H, m), 4.10-4.01 (2H, m), 3.90-3.77 (3H, m), 3.63 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.57 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.36 (3H, s), 2.19-1.95 (4H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	468.3	467.26
125	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.18 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.12 (1H, s), 7.06 (1H, d, J = 10.1 Hz), 4.97-4.80 (1H, m), 4.35 (1H, q, J = 6.6 Hz), 4.13-4.02 (2H, m), 3.83-3.74 (2H, m), 3.63 (4H, t, J = 5.0 Hz), 3.38 (3H, s), 2.57 (4H, t, J = 5.0 Hz), 2.35 (3H, s), 2.18-1.97 (4H, m), 1.47 (3H, d, J = 6.4 Hz).	482.3	481.27

10

20

30

40



【表 8 1】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
126	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.17 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 9.6 Hz), 7.12 (1H, s), 7.05 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.96-4.80 (1H, m), 4.35 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.12-4.02 (2H, m), 3.84-3.75 (2H, m), 3.57 (4H, br s), 3.38 (3H, s), 3.04 (4H, br s), 2.06 (4H, d, J = 48.5 Hz), 1.47 (3H, d, J = 6.9 Hz).	468.3	467.26
127	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.14 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.29 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.94 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.86 (7H, td, J = 9.7, 5.0 Hz), 3.76 (2H, s), 3.18 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.96-1.91 (2H, m), 1.83-1.73 (6H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	463.3	462.25
128		499.3	498.27
129	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.15 (1H, s), 8.46-8.43 (2H, m), 8.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.32 (1H, s), 6.56 (1H, t, J = 56.0 Hz), 4.58-4.51 (2H, m), 4.04-3.97 (1H, m), 3.61 (2H, q, J = 5.2 Hz), 3.51 (2H, s), 3.46-3.38 (2H, m), 2.57-2.50 (10H, m), 2.15-2.08 (2H, m), 1.86-1.77 (2H, m).	515.3	514.26
130	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.96 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.50 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.24 (1H, s), 5.25 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.71-4.61 (1H, m), 4.51-4.40 (1H, m), 3.84-3.66 (4H, m), 3.57-3.43 (4H, m), 2.86-2.78 (2H, m), 2.77-2.69 (2H, m), 2.56-2.48 (2H, m), 1.79-1.59 (8H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz).	464.55	463.27
131	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.00 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.11 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 9.1, 3.2 Hz), 7.23 (1H, d, J = 0.9 Hz), 5.24 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.73-4.52 (2H, m), 4.49-4.38 (2H, m), 3.83-3.67 (4H, m), 3.54-3.46 (2H, m), 3.22-3.11 (1H, m), 2.82-2.73 (1H, m), 2.54-2.41 (2H, m), 2.34-2.17 (2H, m), 2.13-2.03 (1H, m), 1.77-1.48 (7H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz).	512.53	511.27
132	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.00 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.10 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.55 (1H, dd, J = 8.9, 3.0 Hz), 7.23 (1H, d, J = 0.9 Hz), 5.24 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.93-4.75 (1H, m), 4.70-4.52 (2H, m), 4.41 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.84-3.66 (4H, m), 3.50 (2H, q, J = 5.8 Hz), 3.02-2.88 (1H, m), 2.76-2.40 (4H, m), 2.40-2.28 (1H, m), 1.97-1.60 (8H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz).	512.57	511.27
133		471.3	470.24

10

20

30

40

【表 8 2】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
134	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.10 (1H, s), 8.51–8.45 (2H, m), 8.27 (1H, s), 7.74 (1H, t, J = 4.3 Hz), 6.97 (1H, s), 4.85 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.53–4.47 (2H, m), 4.04–3.97 (1H, m), 3.50–3.39 (4H, m), 2.49 (8H, br s), 2.29 (3H, s), 2.15–1.82 (4H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	479.3	478.28
135	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.99 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.20 (1H, s), 5.33 (1H, t, J = 5.7 Hz), 4.69–4.44 (3H, m), 3.80–3.58 (8H, m), 2.86 (4H, br s), 2.70–2.63 (2H, m), 1.75–1.62 (6H, m).	436.25	435.24
136	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.91 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.96 (1H, d, J = 9.7 Hz), 7.05 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 2.1 Hz, J <sub>2</sub> = 8.4 Hz), 7.00 (1H, s), 5.16 (1H, d, 4.5 Hz), 4.87–4.93 (1H, m), 4.58–4.62 (1H, m), 4.14–4.18 (1H, m), 3.86–3.88 (1H, m), 3.46 (2H, s), 2.49 (8H, m), 2.23 (3H, s), 2.11–1.94 (2H, m), 1.80–1.86 (1H, m), 1.62–1.67 (1H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.17 (3H, d, J = 6.0 Hz).	463.30	462.29
137	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.98 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 12.0 Hz), 7.00 (1H, s), 5.15 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.88–4.93 (1H, m), 4.58–4.62 (1H, m), 4.15–4.18 (1H, m), 3.86–3.93 (1H, m), 3.46 (2H, s), 2.42 (6H, br s), 2.23 (3H, s), 1.81–2.11 (3H, m), 1.63–1.68 (1H, m), 1.41 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.16 (3H, d, J = 6.0 Hz).	463.30	462.29
138	1H-NMR (300MHz DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.93 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, s), 5.16 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.57–4.61 (1H, m), 4.14–4.20 (1H, m), 3.83–3.96 (2H, m), 3.43–3.52 (4H, m), 2.32–2.36 (8H, br m), 2.14 (3H, s), 2.04–2.06 (1H, m), 1.45–1.55 (1H, m), 1.40 (3H, d, J = 9.0 Hz), 1.10 (3H, d, J = 9.0 Hz).	463.30	462.29
139	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.94 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.96 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 6.0 Hz), 6.99 (1H, s), 5.17 (1H, s), 4.61 (1H, br s), 4.15–4.22 (1H, m), 3.97 (1H, s), 3.83 (1H, br s), 3.44 (4H, s), 2.36 (9H, br s), 2.21 (3H, s), 2.06–2.16 (1H, m), 1.48–1.58 (1H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.10 (3H, d, J = 9.0 Hz).	463.35	462.29

10

20

30

40

【表 8 3】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
140	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.78 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2 Hz), 7.64-7.74 (2H, m), 6.98 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.98-5.00 (1H, br m), 4.88-4.91 (1H, br m), 3.43 (2H, s), 2.36 (8H, br s), 2.14 (3H, s), 2.03-2.06 (2H, br m), 1.72-1.77 (2H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.3 Hz), 1.25-1.21 (6H, m).	477.35	476.30
141	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.94 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.66 (1H, d, J = 12.0 Hz), 6.98 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.58-4.62 (1H, m), 4.00-4.04 (2H, br m), 3.64-3.67 (2H, br m), 3.44 (2H, s), 2.27-2.37 (10H, br m), 2.13 (3H, s), 0.96 (6H, d, J=6.0 Hz).	477.35	476.30
142	1H-NMR (300MHz DMSO-d6) $\delta$ : 9.95 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.93 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 6.99 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.58-4.62 (1H, m), 3.90-3.95 (2H, m), 3.77 (2H, s), 3.39-3.48 (2H, m), 2.27-2.37 (6H, br m), 2.16 (3H, s), 1.69-1.74 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.10 (6H, s).	477.35	476.30
143	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.17 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.22 (1H, s), 7.68-7.72 (1H, m), 7.24 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.20 (2H, s), 4.63-4.68 (1H, m), 3.45 (2H, s), 2.27-2.43 (8H, br m), 2.15 (3H, s), 1.77 (4H, s), 1.48 (4H, d, J = 9.0 Hz), 1.40 (3H, d, J = 9.0 Hz).	475.35	474.29
144	1H-NMR (300MHz DMSO-d6) $\delta$ : 10.20 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.22-8.26 (2H, m), 7.66 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.31 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.77-4.87 (2H, m), 4.67-4.70 (1H, m), 3.46 (2H, s), 2.89-2.97 (2H, m), 2.55-2.60 (1H, m), 2.32-2.37 (8H, br m), 2.14 (3H, s), 1.94 (2H, d, J = 12 Hz), 1.68-1.76 (2H, br m), 1.40 (3H, d, J = 6.0 Hz).	531.30	530.27
145	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.20 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.19 (2H, d, J = 12 Hz), 7.74 (1H, d, J = 9 Hz), 7.32 (1H, s), 5.29 (1H, d, J = 6 Hz), 4.69 (1H, s), 3.77-3.84 (8H, m), 3.45 (2H, s), 2.33-2.38 (8H, br m), 2.15 (3H, s), 1.40 (3H, d, J = 6 Hz)	465.30	464.26
146	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.15 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 9 Hz), 8.25 (1H, s), 7.74 (1H, d, J = 9 Hz), 7.26 (1H, s), 5.21 (1H, d, J = 3 Hz), 4.44-4.50 (1H, m), 3.69-3.83 (4H, m), 3.53 (2H, s), 2.73-2.90 (11H, br m), 1.56-1.92 (8H, br m), 0.85-0.90 (3H, m)	477.35	476.30

10

20

30

40

【表 8 4】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
147	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.09 (1H, d, J = 12.6 Hz), 9.32 (1H, s), 8.22-8.35 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.61-4.74 (3H, m), 3.76-3.85 (6H, br m), 3.05 (2H, d, J = 12.9 Hz), 2.09 (2H, br s), 2.68-2.78 (3H, br m), 1.55-1.80 (10H, br m), 1.39 (3H, d, J = 6.6 Hz).	517.40	516.30
148	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.08 (1H, d, J = 10.2 Hz), 9.32 (1H, s), 8.26-8.33 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.61-4.73 (3H, m), 4.44 (1H, br m), 3.76-3.83 (6H, br m), 3.52 (2H, br s), 2.90 (3H, br s), 2.72-2.78 (2H, br m), 2.40 (2H, br s), 2.13 (2H, br s), 1.55-1.80 (10H, br m), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz).	561.35	560.32
149	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.08 (1H, d, J = 8.4 Hz), 9.32 (1H, s), 8.26-8.33 (1H, m), 7.64-7.68 (1H, m), 7.26 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.61-4.73 (3H, m), 3.72-3.78 (6H, br m), 2.66-2.90 (5H, br m), 2.17 (3H, s), 1.95 (2H, br s), 1.55-1.78 (10H, br m), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz).	531.40	530.31
150		499.3	498.27
151	1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 9.10 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.52 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.63 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.93 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.6 Hz), 3.89-3.85 (6H, m), 3.67 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.88 (6H, dd, J = 14.2, 8.2 Hz), 2.71 (2H, t, J = 5.5 Hz), 1.86-1.81 (4H, m), 1.76-1.72 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	507.3	506.28
152	1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 9.16 (2H, br s), 8.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.34 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.69 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.93 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.04 (1H, d, J = 13.3 Hz), 3.88-3.83 (4H, m), 3.16 (1H, d, J = 13.3 Hz), 2.72-2.61 (3H, m), 2.53-2.46 (1H, m), 2.24-2.18 (4H, m), 2.15-2.08 (1H, m), 2.01-1.94 (1H, m), 1.88-1.80 (4H, m), 1.77-1.72 (2H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.18 (3H, d, J = 6.4 Hz).	477.3	476.30
153			449.25
154			405.19
155		449.3	448.27
156		490.3	489.29

10

20

30

40

【表 8 5】

実施例番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
157	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9.99 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.93 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67-7.71 (1H, m), 7.04 (1H, s), 5.17 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.582-4.62 (1H, m), 3.70 (2H, d, J = 12 Hz), 3.45 (2H, s), 2.22-2.45 (8H, br m), 2.14 (3H, s), 1.64-1.66 (2H, br m), 1.38 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.68-0.73 (1H, m), 0.20-0.22 (1H, m).	461.30	460.27
158	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9.93 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.84 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.65-7.68 (1H, m), 7.03 (1H, s), 5.18 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.58-4.62 (1H, m), 4.09-4.19 (4H, m), 3.43 (2H, s), 2.36 (8H, br s), 2.15 (3H, s), 1.74 (4H, br s), 1.47 (4H, br s), 1.38 (3H, d, J = 6.36 Hz).	477.40	476.30
159	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.12 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.70-7.73 (1H, m), 7.25 (1H, s), 5.21 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.44-4.49 (1H, m), 4.36 (1H, br s), 3.70-3.82 (4H, m), 3.45-3.56 (4H, m), 2.31-2.39 (10H, br m), 1.84-1.92 (1H, m), 1.63-1.72 (7H, m), 0.841-0.91 (3H, m).	507.40	506.31
160	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.12 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.21 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.70-7.73 (1H, m), 7.25 (1H, s), 5.19 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.44-4.49 (1H, m), 4.38 (1H, br s), 3.70-3.82 (4H, m), 3.46-3.56 (4H, m), 2.40 (10H, br s), 1.84-1.92 (1H, m), 1.58-1.72 (7H, m), 0.85-0.90 (3H, m).	507.40	506.31
161	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.01 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.61-4.69 (3H, m), 4.526-4.56 (2H, m), 3.71-3.82 (4H, m), 3.62-3.66 (1H, m), 3.46 (2H, s), 2.84-2.88 (2H, m), 2.62-2.65 (2H, m), 1.67-1.73 (6H, br m), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz).	462.30	461.25
162	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9.99 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.24 (1H, s), 5.26 (1H, br s), 4.65 (1H, q, J = 6.3 Hz), 3.83-3.66 (4H, m), 3.64-3.50 (6H, m), 2.85-2.74 (4H, m), 2.67-2.57 (2H, m), 2.54-2.35 (6H, m), 1.77-1.60 (6H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.4 Hz).	519.4	518.31
163	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.12 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.63 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.70-4.60 (1H, m), 4.46 (2H, s), 3.84-3.68 (4H, m), 3.64 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.99 (2H, d, J = 11.9 Hz), 2.87 (2H, t, J = 5.5 Hz), 2.50-2.39 (2H, m), 1.91-1.81 (2H, m), 1.77-1.60 (6H, m), 1.56-1.42 (2H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.9 Hz).	553.3	552.26

10

20

30

40

【表 8 6】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
164	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.97 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.05 (1H, d, J = 3.2 Hz), 7.48 (1H, dd, J = 9.1, 2.7 Hz), 7.23 (1H, s), 5.25 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.69-4.60 (1H, m), 4.45-4.36 (1H, m), 3.83-3.66 (4H, m), 2.99-2.88 (2H, m), 2.60-2.50 (2H, m), 1.95-1.85 (2H, m), 1.76-1.60 (6H, m), 1.50-1.35 (5 H, m).	450.3	449.25
165	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.97 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.49 (1H, dd, J = 9.1, 3.2 Hz), 7.23 (1H, s), 5.25 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.69-4.60 (1H, m), 4.43-4.34 (2H, m), 3.83-3.66 (4H, m), 3.52-3.45 (2H, m), 2.78-2.66 (2H, m), 2.39 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.30-2.19 (2H, m), 1.97-1.87 (2H, m), 1.77-1.55 (8H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.9 Hz).	494.3	493.28
166	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.92 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.45 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.00 (1H, s), 4.57 (1H, t, J = 5.5 Hz), 3.84-3.64 (7H, m), 3.54-3.45 (1H, m), 3.01 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.93-2.82 (1H, m), 2.70 (2H, t, J = 5.7 Hz), 1.77-1.59 (6H, m), 1.21 (3H, d, J = 6.9 Hz).	420.3	419.24
167	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.13 (1H, s), 9.26 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.20 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.70 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.02 (1H, s), 4.57 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.35 (1H, t, J = 5.3 Hz), 3.84-3.65 (5 H, m), 3.55-3.39 (5H, m), 2.94-2.82 (1H, m), 2.35-2.34 (10H, m), 1.79-1.61 (6H, m), 1.22 (3H, d, J = 6.9 Hz).	507.4	506.31
168	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) , J = 6.9 Hz), 8.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.33 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.73 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.84 (1H, s), 4.27-4.16 (1H, m), 3.88-3.73 (4H, m), 3.65 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.53 (2H, s), 2.92-2.74 (2H, m), 2.74-2.38 (10H, m), 1.96-1.64 (6H, m), 1.30 (3H, d, J = 5.9 Hz).	507.4	506.31
169		463.3	462.25
170	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.97 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.99 (1H, s), 4.68 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.50 (1H, br s), 4.13-4.00 (1H, m), 3.81-3.68 (4H, m), 3.64-3.54 (4H, m), 2.87-2.72 (5H, m), 2.70-2.54 (3H, m), 1.80-1.59 (6 H, m), 1.09 (3H, d, J = 5.9 Hz).	464.3	463.27
171		464.3	463.27

10

20

30

40

【表 8 7】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
172	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.96 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.07 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.05 (1H, s), 5.20 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.59 (2H, t, J = 5.7 Hz), 4.38 (4H, br m), 3.43 (1H, s), 2.38-2.27 (9H, br m), 2.15 (1H, s), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz).	435.30	434.25
173	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.87 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.91 (2H, d, J = 10.2 Hz), 7.68 (1H, dd, J1 = 8.7 Hz, J2 = 2.1 Hz), 7.0 (1H, s), 5.20 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.62-4.65 (1H, br m), 4.29 (2H, t, J = 6.3 Hz), 3.46 (2H, br s), 2.50 (5H, br m), 2.270 (4H, br s), 1.81-1.90 (4H, br m), 1.61 (6H, s), 1.40 (3H, d, J = 6.3 Hz).	477.35	476.30
174	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.08 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.67 (1H, d, J = 7.8 Hz), 7.10 (1H, s), 5.42 (2H, d, J = 16.5 Hz), 5.21 (1H, s), 4.625 (1H, br s), 3.43 (2H, s), 2.36-2.74 (8H, br m), 2.14 (3H, s), 1.63-1.97 (7H, br m), 1.24-1.48 (6H, br m).	489.40	488.30
175	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.98 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (2H, d, J = 8.7 Hz), 7.25 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.65-4.68 (1H, br m), 3.76-3.82 (5H, br m), 3.42-3.53 (6H, br m), 2.83 (1H, s), 2.66 (2H, br s), 1.72 (6H, br m), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz).	461.35	460.27
176	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.95 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.22 (1H, s), 5.24 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.63 (1H, br s), 4.33-4.36 (2H, m), 3.71 (4H, br s), 3.42-3.49 (8H, br m), 3.03 (1H, br s), 2.79-2.87 (4H, br m), 2.54-2.58 (2H, m), 1.69 (6H, br s), 1.36 (4H, d, J = 6.6 Hz), 1.20 (1H, s).	505.35	504.30
177	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.04 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J1 = 2.1 Hz, J2 = 8.7 Hz), 7.10 (1H, s), 5.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.59-4.63 (1H, m), 4.30-4.39 (2H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 3.61-3.63 (2H, m), 3.59 (1H, s), 2.37-2.49 (10H, br m), 2.14 (3H, s), 1.88-1.95 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.6 Hz).	479.35	478.28

10

20

30

40

【表 8 8】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
178	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ : 10.04 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.69 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 2.1 Hz, J <sub>2</sub> = 8.4 Hz), 7.10 (1H, s), 5.22 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.59-4.63 (1H, m), 4.30-4.39 (3H, m), 4.15-4.19 (2H, m), 3.71-3.75 (2H, m), 3.61-3.63 (2H, m), 3.48-3.59 (4H, m), 2.34-2.50 (10H, br m), 1.90-1.95 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.6 Hz).	509.40	508.29
179	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ : 10.17 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 (1H, s), 7.72 (1H, d, J = 9 Hz), 7.30 (1H, s), 5.30 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.90 (1H, d, J = 48 Hz), 4.68-4.73 (1H, m), 4.07-4.14 (1H, br m), 3.96-4.02 (1H, br m), 3.86-3.92 (1H, br m), 3.73-3.77 (1H, br m), 3.45 (2H, s), 2.33-2.37 (8H, br m), 2.14 (3H, s), 1.85-2.04 (2H, br m), 1.68 (2H, br s), 1.39 (3H, d, J = 6.6 Hz).	481.35	480.28
180	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ : 10.17 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 8.4 Hz), 8.22 (1H, s), 7.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.82-4.98 (1H, br d), 4.67-4.71 (1H, m), 4.37 (1H, br s), 3.77-4.10 (4H, m), 3.45-3.48 (4H, m), 2.39 (10H, br s), 1.97-2.03 (2H, m), 1.85 (1H, br s), 1.68 (1H, br s), 1.40 (3H, d, J = 6.3 Hz).	511.40	510.29
181	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ : 10.01 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.97 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.07 (1H, s), 5.34-5.52 (1H, br d), 5.21 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.62-4.64 (1H, m), 4.92-3.36 (5H, m), 3.39-3.49 (4H, m), 2.05-2.50 (12H, m), 1.42 (3H, d, J = 6.3 Hz).	497.40	496.27
182	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ : 10.02 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9 Hz), 7.07 (1H, s), 5.45 (1H, d, J = 60 Hz), 5.21 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.60-4.68 (1H, m), 3.88-4.37 (5H, m), 3.44-3.50 (4H, m), 2.09-2.54 (12H, br m), 1.40 (3H, d, J = 6.0 Hz)	497.35	496.27
183		507.4	506.31
184	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.10 (1H, d, J = 5.5 Hz), 8.54-8.49 (2H, m), 8.26 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.93 (1H, s), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.87-3.80 (6H, m), 3.50 (2H, s), 2.70 (2H, br s), 2.54-2.40 (6H, m), 2.34-2.22 (3H, m), 1.88-1.72 (6H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz), 1.11 (3H, d, J = 5.9 Hz).	507.4	506.31
185		475.3	474.29
186		477.4	476.30

10

20

30

40



【表 8 9】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
187		489.3	488.30
188		477.4	476.30
189		489.3	488.30
190		486.3	485.25
191		442.2	441.19
192		463.3	462.25
193		464.3	463.27
194		463.3	462.25
195		507.4	506.31
196	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.03 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.26 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.65-4.69 (1H, m), 3.95 (2H, s), 3.72-3.83 (4H, br m), 3.68 (1H, s), 2.88 (4H, br s), 1.73 (6H, br s), 1.40 (3H, d, J = 6.6 Hz).	445.25	444.24
197	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.97 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.50 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.65-4.71 (3H, m), 4.30-4.34 (2H, m), 3.71-3.82 (4H, m), 3.51 (2H, s), 2.82 (4H, d, J = 6.0 Hz), 2.74 (2H, d, J = 6.0 Hz), 1.72-1.73 (6H, br m), 1.39 (3H, d, J = 6.0 Hz).	476.30	475.27
198	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.18 (1H, s), 9.35 (1H, s), 8.22-8.32 (2H, m), 7.70-7.73 (1H, m), 7.30 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.89 (1H, d, J = 45.0 Hz), 4.65-4.71 (1H, m), 4.01-4.13 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.43 (2H, d, J = 12.0 Hz), 2.37 (8H, br s), 2.15 (3H, s), 1.98-2.08 (2H, m), 1.75-1.84 (1H, m), 1.69 (1H, br m), 1.42 (3H, d).	481.30	480.28
199	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.18 (1H, s), 9.36 (1H, s), 8.23-8.32 (2H, m), 7.72-7.73 (1H, br m), 7.31 (1H, s), 5.30 (1H, s), 4.89 (1H, d, J = 48.0 Hz), 4.58 (2H, s), 4.02-4.11 (2H, m), 3.82 (2H, s), 3.49 (4H, s), 1.99-2.50 (10H, br m), 1.69-1.84 (4H, br m), 1.42 (3H, d, J = 8.0 Hz).	511.35	510.29
200	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.98 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.65-4.69 (1H, m), 3.71-3.82 (4H, m), 3.34-3.48 (4H, m), 3.01-3.06 (1H, m), 2.80-2.86 (4H, m), 2.57-2.61 (2H, m), 2.24 (3H, s), 1.72 (6H, br, s), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz)	475.30	474.29

10

20

30

40

【表 9 0】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
201	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.09 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.68 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.65-4.69 (1H, m), 4.54 (1H, t, 5.4 Hz), 3.87 (2H, s), 3.83 (2H, s), 3.74-3.78 (4H, m), 3.55-3.61 (2H, m), 2.78-2.82 (2H, m), 1.69-1.73 (6H, br, m), 1.41 (3H, d, J = 6.3 Hz).	436.25	435.24
202	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.08 (1H, s), 8.58-8.47 (2H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 6.84 (1H, s), 5.93 (1H, br s), 4.28-4.16 (1H, m), 3.89-3.72 (4H, m), 3.61 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.52 (2H, s), 2.94-2.29 (12H, m), 1.96-1.62 (6H, m), 1.30 (3H, d, J = 5.9 Hz).	507.4	506.31
203	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.10 (1H, s), 8.72-8.61 (2H, m), 8.36 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.76 (1H, dd, J = 9.0, 2.7 Hz), 6.85 (1H, s), 5.90 (1H, br s), 4.28-4.16 (1H, m), 3.88-3.71 (8H, m), 3.27 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.94-2.73 (2H, m), 1.98-1.59 (6H, m), 1.30 (3H, d, J = 6.3 Hz).	463.3	462.25
204	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.05 (1H, s), 8.36 (1H, d, J = 8.3 Hz), 8.21 (1H, s), 7.42 (1H, d, J = 8.3 Hz), 6.82 (1H, s), 5.94 (1H, br s), 4.26-4.16 (1H, m), 3.87-3.66 (8H, m), 3.03-2.72 (8H, m), 1.93-1.62 (6H, m), 1.29 (3H, d, J = 5.9 Hz).	464.3	463.27
205	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.06 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.49 (1H, br s), 8.29 (1H, d, J = 1.4 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.7, 1.8 Hz), 6.87 (1H, s), 5.22 (2H, br s), 4.20 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.12-4.04 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 3.90 (1H, t, J = 8.0 Hz), 3.57-3.45 (3H, m), 2.99-2.83 (4H, m), 2.56-2.35 (4H, m), 2.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 2.02-1.86 (4H, m), 1.61-1.47 (4H, m).	487.3	486.29
206	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.07 (1H, s), 8.62-8.45 (2H, m), 8.29 (1H, s), 7.73 (1H, d, J = 8.2 Hz), 6.88 (1H, s), 4.20 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.12-4.04 (1H, m), 4.03-3.76 (6H, m), 3.59-3.44 (3H, m), 2.98-2.84 (4H, m), 2.54-2.37 (4H, m), 2.29 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.93-1.65 (6H, m).	475.3	474.29
207	1H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.04 (1H, s), 8.65 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.36 (1H, s), 7.04 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.87 (1H, s), 5.15 (2H, br s), 4.19 (1H, t, J = 8.0 Hz), 4.12-4.04 (1H, m), 4.03-3.95 (1H, m), 3.89 (1H, t, J = 7.8 Hz), 3.62-3.46 (5H, m), 3.08-3.01 (4H, m), 2.28 (2H, q, J = 7.3 Hz), 1.99-1.82 (4H, m), 1.59-1.45 (4H, m).	474.3	473.27

10

20

30

40

【表 9 1】

実施例番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
208	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.05 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 10.1 Hz), 8.40 (1H, s), 7.07 (1H, d, J = 9.6 Hz), 6.89 (1H, s), 4.19 (1H, t, J = 7.8 Hz), 4.12-4.04 (1H, m), 4.03-3.88 (2H, m), 3.86-3.74 (4H, m), 3.63-3.48 (5H, m), 3.10-3.01 (4H, m), 2.34-2.24 (2H, m), 1.88-1.62 (6H, m).	462.3	461.27
209	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.13-9.07 (1H, m), 8.49-8.40 (1H, m), 8.32-8.17 (1H, m), 7.57-7.47 (1H, m), 6.97-6.92 (1H, m), 4.91-4.57 (3H, m), 4.06-3.76 (7H, m), 3.28-3.15 (1H, m), 3.07-2.80 (3H, m), 2.26-2.06 (1H, m), 1.95-1.61 (9H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.4 Hz).	503.4	502.28
210	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.14-9.06 (1H, m), 8.49-8.40 (1H, m), 8.30-8.14 (1H, m), 7.58-7.47 (1H, m), 6.99-6.90 (1H, m), 4.91-4.81 (1H, m), 4.80-4.65 (2H, m), 4.03-3.79 (6H, m), 3.34-2.79 (7H, m), 2.15-1.66 (8H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.3 Hz).	503.3	502.28
211	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10.17-10.05 (1H, m), 9.31 (1H, s), 8.36-8.22 (1H, m), 7.65 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.25 (1H, s), 5.28 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.89-4.52 (3H, m), 3.93-3.59 (7H, m), 3.04-2.71 (3H, m), 2.60-2.44 (1H, m), 1.87-1.13 (15H, m).	517.4	516.30
212	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) δ: 10.16-10.07 (1H, m), 9.31 (1H, s), 8.36-8.23 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.28-7.22 (1H, m), 5.28 (1H, d, J = 4.4 Hz), 4.83-4.54 (4H, m), 4.25-4.04 (2H, m), 3.92-3.64 (6H, m), 3.09-2.73 (3H, m), 2.59-2.49 (1H, m), 1.92-1.59 (8H, m), 1.38 (3H, d, J = 6.8 Hz).	519.3	518.28
213	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.13-9.07 (1H, m), 8.51-8.41 (1H, m), 8.34-8.18 (1H, m), 7.58-7.46 (1H, m), 6.99-6.90 (1H, m), 4.92-4.63 (3H, m), 4.39-4.29 (1H, m), 4.25-4.15 (1H, m), 4.06-3.79 (6H, m), 3.27-3.15 (1H, m), 3.11-2.87 (3H, m), 2.31-2.17 (1H, m), 2.08-1.66 (7H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.8 Hz).	519.3	518.28
214	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.13-9.07 (1H, m), 8.49-8.39 (1H, m), 8.32-8.15 (1H, m), 7.57-7.47 (1H, m), 6.97-6.92 (1H, m), 4.86 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.81-4.64 (2H, m), 4.01-3.76 (6H, m), 3.16-2.62 (7H, m), 1.98-1.46 (13H, m).	517.4	516.30
215	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.13-9.07 (1.0H, m), 8.45 (1.0H, d, J = 8.7 Hz), 8.32-8.17 (1.0H, m), 7.59-7.43 (1.0H, m), 6.97-6.92 (1.0H, m), 4.91-4.73 (2.3H, m), 4.51-4.31 (1.7H, m), 4.09-3.42 (8.0H, m), 3.05-2.84 (3.0H, m), 2.38-2.17 (1.0H, m), 1.94-1.70 (6.0H, m), 1.54 (3.0H, d, J = 6.4 Hz).	489.3	488.26

10

20

30

40

【表 9 2】

実施例番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
216	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.13-9.06 (1H, m), 8.49-8.38 (1H, m), 8.29-8.14 (1H, m), 7.58-7.46 (1H, m), 6.99-6.90 (1H, m), 4.93-4.78 (2H, m), 4.74-4.59 (1H, m), 4.37-4.26 (1H, m), 4.12-3.76 (7H, m), 3.76-3.63 (1H, m), 3.25-3.23 (6H, m), 1.94-1.68 (6H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.3 Hz).	519.3	518.28
217	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.99 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.26 (1H, s), 6.00 (2H, br s), 5.26 (1H, br s), 4.66-4.67 (1H, br m), 3.60-3.66 (4H, m), 3.82 (2H, s), 2.72-2.93 (5H, m), 2.56-2.60 (2H, m), 1.72-1.73 (6H, br m), 1.69-1.73 (6H, br, m), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz).	449.1	448.27
218	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ): $\delta$ : 10.04 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.08 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 12 Hz), 7.21 (1H, s), 5.23 (3H, d, J = 18 Hz), 4.63-4.67 (1H, m), 4.43 (2H, br s), 3.54 (2H, s), 2.79-2.82 (2H, s), 2.26-2.28 (4H, s), 1.96 (2H, br s), 1.76 (6H, s), 1.46 (4H, d, J = 9 Hz), 1.39 (3H, d, J = 6 Hz)	506.30	505.28
219	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.85 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.86 (1H, d, J = 9 Hz), 7.04 (1H, s), 5.34-5.52 (1H, br s), 5.19 (1H, d, J = 3 Hz), 4.61-4.64 (1H, m), 3.89-4.38 (6H, m), 3.49 (2H, d, J = 9 Hz), 2.73 (2H, s), 2.19 (4H, d, J = 6 Hz) 2.04 (2H, s), 1.64 (2H, d, J = 9 Hz), 1.39 (3H, d, J = 6 Hz)	498.30	497.26
220	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.99 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9 Hz), 8.05-8.06 (1H, s), 7.49 (1H, d, J = 12 Hz), 5.19-5.25 (3H, m), 4.61-4.68 (1H, m), 4.40-4.45 (1H, m), 2.96 (2H, d, J = 12 Hz), 2.62 (2H, d, J = 3 Hz), 1.93 (2H, d, J = 9 Hz), 1.94 (4H, s), 1.37-1.52 (9H, m)	462.25	461.25
221	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.81 (1H, s), 9.22 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.85 (1H, d, J = 9 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9 Hz), 7.04 (1H, s), 5.34-5.52 (1H, br s), 5.18 (1H, d, J = 6 Hz), 4.61-4.64 (1H, m), 4.42 (1H, s), 4.36-4.41 (4H, m), 2.95 (2H, d, J = 18 Hz), 2.60 (2H, d, J = 3 Hz), 2.24-2.25 (3H, m), 2.10 (2H, d, J = 15 Hz), 1.38-1.50 (5H, m)	454.25	453.23
222	1H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) $\delta$ : 9.30 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.27 (1H, s), 4.72-4.96 (1H, m), 4.65-4.69 (1H, m), 4.39-4.40 (1H, m), 4.01-4.07 (2H, m), 3.87-3.93 (1H, m), 3.65-3.73 (1H, br m), 3.49-3.53 (2H, m), 2.75 (2H, br s), 2.32-2.45 (2H, m), 2.29-2.32 (2H, m), 1.84-2.07 (5H, br m), 1.64-1.67 (3H, m), 1.39 (3H, d, J = 3.0 Hz)	512.25	511.27

10

20

30

40

【表 9 3】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
223	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.12-9.05 (1H, m), 8.52-8.42 (1H, m), 8.29-8.12 (1H, m), 7.55-7.44 (1H, m), 6.96-6.88 (1H, m), 5.41-5.14 (2H, br m), 4.90-4.68 (3H, m), 4.11-3.83 (3H, m), 3.29-3.13 (2H, m), 3.04-2.91 (2H, m), 2.45-2.11 (5H, m), 2.07-1.45 (13H, m).	529.3	528.30
224	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.12-9.05 (1H, m), 8.51-8.42 (1H, m), 8.28-8.12 (1H, m), 7.54-7.43 (1H, m), 6.95-6.88 (1H, m), 5.36-5.18 (2H, br m), 4.89-4.69 (3H, m), 4.11-3.83 (3H, m), 3.27-3.12 (2H, m), 3.03-2.91 (2H, m), 2.45-2.10 (5H, m), 2.06-1.45 (13H, m).	529.4	528.30
225	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ : 10.22-10.14 (1H, m), 9.29 (1H, s), 8.30-8.18 (1H, m), 7.64 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.22 (1H, s), 5.32-5.13 (3H, m), 4.71-4.57 (3H, m), 3.87-3.74 (2H, m), 3.37 (2H, t, J = 13.5 Hz), 2.92-2.73 (3H, m), 2.66-2.29 (2H, m), 2.26-2.19 (3H, m), 2.08-1.86 (2H, m), 1.86-1.67 (4H, m), 1.55-1.34 (7H, m).	529.3	528.30
226	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.10-9.04 (1H, m), 8.51-8.43 (1H, m), 8.22-8.08 (1H, m), 7.54-7.43 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.37-5.16 (2H, br m), 4.89-4.62 (3H, m), 4.05-3.79 (3H, m), 3.41-3.28 (1H, m), 3.03-2.90 (3H, m), 2.86-2.76 (1H, m), 2.72-2.59 (1H, m), 2.53-2.43 (1H, m), 2.42-2.36 (3H, m), 2.23-2.07 (2H, m), 2.02-1.85 (4H, m), 1.61-1.48 (7H, m).	529.4	528.30
227		545.3	544.29
228	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.10-9.05 (1H, m), 8.50-8.41 (1H, m), 8.23-8.08 (1H, m), 7.53-7.44 (1H, m), 6.94-6.89 (1H, m), 5.37-5.17 (2H, br m), 4.88-4.70 (3H, m), 4.03-3.88 (3H, m), 3.47-3.40 (2H, m), 3.02-2.91 (2H, m), 2.66-2.54 (4H, m), 2.00-1.88 (4H, m), 1.85-1.60 (5H, m), 1.60-1.49 (6H, m).	529.3	528.30
229	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ : 10.24-10.10 (1H, m), 9.31-9.25 (1H, m), 8.30-8.15 (1H, m), 7.71-7.36 (2H, m), 7.25-7.16 (1H, m), 5.63-5.02 (4H, m), 4.71-4.48 (3H, m), 4.33-4.18 (1H, m), 3.88-3.57 (5H, m), 3.22-2.70 (3H, m), 1.87-1.66 (4H, m), 1.56-1.25 (8H, m).	531.3	530.28
230		515.3	514.28
231	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ : 9.11-9.05 (1H, m), 8.51-8.42 (1H, m), 8.23-8.11 (1H, m), 7.53-7.45 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.38-5.06 (3H, m), 4.89-4.68 (3H, m), 4.06-3.83 (3H, m), 3.57-3.42 (2H, m), 3.06-2.83 (5H, m), 2.67-2.56 (1H, m), 2.29-1.84 (6H, m), 1.79-1.47 (7H, m).	547.4	546.29

10

20

30

40

【表 9 4】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
232	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.52-8.43 (1H, m), 8.23-8.11 (1H, m), 7.53-7.45 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 5.37-5.16 (2H, br m), 4.88-4.66 (3H, m), 4.39-4.28 (1H, m), 4.05-3.81 (3H, m), 3.62-3.51 (2H, m), 3.10-2.85 (4H, m), 2.84-2.76 (1H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 2.20-1.45 (13H, m).	545.3	544.29
233	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.52-8.43 (1H, m), 8.23-8.10 (1H, m), 7.54-7.45 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 5.37-5.16 (2H, br m), 4.88-4.66 (3H, m), 4.39-4.28 (1H, m), 4.05-3.81 (3H, m), 3.62-3.51 (2H, m), 3.09-2.86 (4H, m), 2.84-2.76 (1H, m), 2.66-2.56 (1H, m), 2.21-1.47 (13H, m).	545.4	544.29
234	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.53-8.45 (1H, m), 8.24-8.10 (1H, m), 7.54-7.45 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.36-5.16 (2H, br m), 4.88-4.73 (4H, m), 4.59-4.51 (3H, m), 4.10-3.93 (2H, m), 3.74 (1H, t, J = 5.9 Hz), 3.58-3.52 (2H, m), 3.04-2.91 (2H, m), 2.03-1.84 (4H, m), 1.61-1.48 (7H, m).	531.3	530.28
235	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.52-8.43 (1H, m), 8.20-8.06 (1H, m), 7.52-7.44 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.36-5.05 (3H, m), 4.88-4.79 (1H, m), 4.75-4.61 (2H, m), 4.03-3.75 (5H, m), 3.53-3.46 (2H, m), 3.38-3.24 (2H, m), 3.03-2.89 (2H, m), 2.02-1.85 (4H, m), 1.60-1.49 (7H, m).	533.3	532.27
236	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.51-8.43 (1H, m), 8.20-8.06 (1H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.36-5.16 (2H, br m), 4.88-4.58 (7H, m), 4.06-3.72 (3H, m), 3.56-3.50 (4H, m), 3.40-3.34 (2H, m), 3.02-2.88 (2H, m), 2.01-1.87 (4H, m), 1.60-1.49 (7H, m).	557.3	556.29
237	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.11-9.05 (1H, m), 8.52-8.42 (1H, m), 8.27-8.12 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.95-6.89 (1H, m), 5.38-4.67 (5H, m), 4.34-3.82 (3H, m), 3.12-2.90 (4H, m), 2.31-1.49 (20H, m), 1.42-1.22 (1H, m).	543.4	542.31
238	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.11-9.05 (1H, m), 8.52-8.42 (1H, m), 8.25-8.10 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.95-6.89 (1H, m), 5.42-4.68 (5H, m), 4.34-3.85 (3H, m), 3.07-2.89 (4H, m), 2.28-1.49 (20H, m), 1.39-1.21 (1H, m).	543.4	542.31
239	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.52-8.43 (1H, m), 8.23-8.08 (1H, m), 7.54-7.42 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 5.36-5.16 (2H, br m), 4.89-4.43 (3H, m), 4.14-3.79 (2H, m), 3.73-3.48 (4H, m), 3.38-3.27 (2H, m), 2.93 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.37-2.31 (3H, m), 2.04-1.48 (11H, m).	515.4	514.28

10

20

30

40

【表 9 5】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
240	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.12 (1H, br s), 8.58-7.92 (2H, m), 7.42-7.28 (1H, br m), 6.92 (1H, s), 5.38-5.12 (2H, br m), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.67 (2H, t, J = 6.4 Hz), 3.54-3.39 (2H, m), 3.23-3.12 (1H, m), 3.09-2.91 (4H, m), 2.81-2.59 (2H, m), 2.41 (3H, s), 2.02-1.72 (4H, m), 1.61-1.46 (7H, m).	487.3	486.29
241	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9.95 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9 Hz), 8.26 (1H, d, J = 3 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.24 (1H, s), 5.25 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.64-4.68 (1H, m), 4.28-4.32 (4H, m), 3.08-3.12 (1H, br m), 2.73-2.80 (1H, m), 2.54-2.61 (2H, m), 2.00 (1H, br s), 1.69-1.71 (7H, br m), 1.43-1.60 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.6 Hz).	450.20	449.25
242	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.01 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 3 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.21 (1H, s), 5.24 (1H, d, J = 4.5 Hz), 5.19 (1H, br s), 4.63-4.66 (1H, m), 4.25-4.30 (1H, m), 3.09 (1H, d, J = 12.3 Hz), 2.73-2.80 (1H, m), 2.54 (2H, br s), 2.02-2.05 (1H, br m), 1.59-1.76 (5H, m), 1.40-1.55 (9H, m).	462.20	461.25
243	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9.98 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.46-7.50 (1H, m), 7.27 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.73-4.92 (1H, br m), 4.66-4.70 (1H, m), 4.38-4.42 (1H, m), 3.78-4.11 (4H, m), 2.92-2.99 (2H, br m), 2.56-2.60 (2H, m), 1.83-2.20 (6H, m), 1.66 (1H, br s), 1.38-1.51 (5H, m).	468.25	467.24
244		449.15	448.23
245	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.01 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 12.0 Hz, J <sub>2</sub> = 2.7 Hz), 6.98 (1H, s), 5.05 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.87-4.89 (1H, m), 4.38-4.40 (1H, m), 4.16-4.18 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.01-3.05 (2H, m), 2.85 (1H, br s), 1.83-2.09 (4H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 1.674 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.86-0.91 (3H, m).	463.20	462.25
246	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.01 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.01 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.76 (1H, dd, J <sub>1</sub> = 12.0 Hz, J <sub>2</sub> = 2.7 Hz), 6.98 (1H, s), 5.05 (1H, d, J = 5.1 Hz), 4.87-4.89 (1H, m), 4.38-4.40 (1H, m), 4.16-4.18 (1H, m), 3.88-3.92 (1H, m), 3.61-3.65 (2H, m), 3.41 (2H, s), 3.01-3.05 (2H, m), 2.85 (1H, br s), 1.83-2.09 (4H, m), 1.62-1.69 (2H, m), 1.674 (3H, d, J = 6.3 Hz), 0.86-0.91 (3H, m).	463.20	462.25

10

20

30

40

【表 9 6】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
247	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.92 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.95 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 9.0 Hz), 6.98 (1H, s), 5.06 (1H, d, J = 6 Hz), 4.89 (1H, m), 4.4 (2H, m), 4.18-4.14 (1H, m), 3.91-3.88 (1H, m), 3.44 (4H, br s), 2.51 (10H, br s), 2.11-1.83 (4H, m), 1.69-1.62 (2H, m), 1.16 (3H, d, J = 6 Hz), 0.91-0.86 (3H, m).	507.30	506.31
248	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.92 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.98 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.70 (1H, d, J = 6.0 Hz), 7.02 (1H, s), 5.12 (1H, d, J = 6 Hz), 4.85-4.83 (1H, m), 4.45-4.43 (1H, m), 4.20-4.16 (1H, m), 3.91-3.87 (1H, m), 3.48 (4H, br s), 2.50 (10H, br s), 2.12-1.83 (4H, m), 1.67-1.60 (2H, m), 1.16 (3H, d, J = 6 Hz), 0.89-0.84 (3H, m).	507.30	506.31
249	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.19 (1H, s), 9.34 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 9 Hz), 8.25 (1H, s), 7.74-7.78 (1H, m), 7.27 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 3 Hz), 4.64-4.72 (2H, m), 3.70-3.88 (4H, m), 3.47-3.49 (4H, m), 3.32-3.38 (2H, m), 3.01 (2H, s), 2.72-2.73 (2H, s), 1.68-1.74 (6H, m), 1.40 (3H, d, J = 6 Hz)	507.25	506.28
250	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.85 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 3 Hz), 7.85 (1H, d, J = 9.3 Hz), 7.47-7.51 (1H, m), 7.04 (1H, s), 5.34-5.52 (1H, br m), 5.19 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.61-4.64 (1H, m), 3.89-4.32 (5H, m), 3.05-3.15 (1H, br m), 2.75-2.79 (2H, m), 2.54 (2H, br s), 2.03-2.24 (3H, br m), 1.68-1.71 (1H, m), 1.45-1.53 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.6 Hz).	454.15	453.23
251	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 10.00 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 9.3 Hz), 8.06 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.46-7.50 (1H, m), 7.27 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.75-5.01 (1H, m), 4.66-4.70 (1H, m), 4.23-4.26 (1H, m), 3.78-4.19 (4H, m), 3.07-3.12 (1H, m), 2.72-2.78 (1H, m), 2.50-2.55 (2H, m), 1.97-2.03 (4H, m), 1.64-1.83 (2H, m), 1.49-1.59 (2H, m), 1.38-1.47 (3H, m).	468.20	467.24
252	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 9.97 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.24 (1H, s), 5.25 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.64-4.68 (1H, m), 4.35-4.39 (2H, m), 3.71-3.77 (4H, m), 3.46-3.52 (2H, m), 3.01 (1H, d, J = 11.4 Hz), 2.65-2.69 (1H, m), 2.40-2.45 (2H, m), 2.12-2.18 (2H, m), 1.97-2.08 (1H, m), 1.62-1.78 (7H, br s), 1.48-1.60 (1H, m), 1.30-1.45 (4H, m).	494.20	493.28

10

20

30

40



【表 9 7】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
253	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 10.02 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 9.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.49-7.53 (1H, m), 7.22 (1H, s), 5.19-5.26 (3H, m), 4.61-4.69 (1H, m), 4.39 (2H, br s), 3.49 (2H, d, J = 3.9 Hz), 3.01 (2H, d, J = 8.7 Hz), 2.67-2.73 (1H, m), 2.35-2.45 (2H, s), 1.98-2.27 (3H, m), 1.77 (5H, br m), 1.38-1.56 (9H, m).	506.30	505.28
254	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 9.83 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.00 (1H, d, J = 3.0 Hz), 7.82 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.45-7.49 (1H, m), 7.01 (1H, s), 5.31-5.49 (1H, m), 5.15 (1H, d, J = 4.8 Hz), 4.57-4.61 (1H, m), 3.87-4.36 (6H, m), 3.42-3.48 (2H, m), 2.97 (1H, d, J = 7.2 Hz), 2.62-2.67 (1H, m), 2.37-2.47 (2H, m), 1.99-2.23 (5H, m), 1.47-1.59 (1H, m), 1.34-1.36 (3H, m).	498.20	497.26
255	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.03 (1H, s), 9.31 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.48-7.52 (1H, m), 7.27 (1H, s), 5.28 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.80-4.96 (1H, br m), 4.66-4.70 (1H, m), 4.37 (2H, br s), 3.78-4.10 (4H, m), 3.49 (2H, d, J = 6.4 Hz), 3.02-3.00 (1H, br m), 2.66-2.73 (1H, m), 2.49 (2H, br s), 1.97-2.27 (5H, m), 1.53-1.97 (4H, m), 1.38-1.42 (4H, m).	512.25	511.27
256		461.3	460.23
257		449.3	448.23
258		463.3	462.25
259		569.3	568.26
260		463.3	462.25
261		463.21	462.25
262	1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 9.09 (1H, s), 8.51-8.43 (1H, m), 8.27-8.18 (1H, m), 7.53-7.44 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 5.36-5.18 (2H, br m), 4.89-4.71 (3H, m), 4.01-3.89 (3H, m), 3.79-3.64 (1H, m), 3.33-3.26 (2H, m), 3.07-2.91 (2H, m), 2.86-2.73 (2H, m), 2.34-2.22 (2H, m), 2.02-1.81 (6H, m), 1.74-1.41 (9H, m).	559.4	558.31
263	1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 9.10-9.05 (1H, m), 8.52-8.42 (1H, m), 8.23-8.07 (1H, m), 7.53-7.44 (1H, m), 6.95-6.90 (1H, m), 5.37-5.17 (2H, br m), 4.88-4.70 (3H, m), 4.02-3.86 (3H, m), 3.65-3.55 (2H, m), 3.34-3.28 (2H, m), 3.06-2.90 (2H, m), 2.82-2.32 (10H, m), 2.02-1.86 (4H, m), 1.62-1.49 (7H, m).	588.4	587.33

10

20

30

40

【表 9 8】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
264	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.52-8.42 (1H, m), 8.20-8.05 (1H, m), 7.53-7.44 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.36-5.18 (2H, br m), 4.88-4.71 (3H, m), 4.02-3.88 (3H, m), 3.34-3.27 (2H, m), 3.08-2.89 (2H, m), 2.78-2.20 (11H, m), 2.02-1.87 (4H, m), 1.61-1.50 (7H, m).	558.4	557.32
265	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.51-8.42 (1H, m), 8.22-8.09 (1H, m), 7.52-7.43 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.37-5.17 (2H, br m), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.73-4.61 (2H, m), 3.95-3.74 (2H, m), 3.45-3.26 (10H, m), 3.02-2.88 (2H, m), 2.31-2.24 (3H, m), 2.01-1.86 (4H, m), 1.60-1.50 (7H, m).	570.4	569.32
266	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.48-8.39 (1H, m), 8.17-8.03 (1H, m), 7.55-7.45 (1H, m), 6.97-6.91 (1H, m), 4.91-4.81 (1H, m), 4.80-4.58 (6H, m), 4.03 (1H, br s), 3.95-3.73 (6H, m), 3.56-3.50 (4H, m), 3.40-3.34 (2H, m), 3.01-2.88 (2H, m), 1.92-1.70 (6H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	545.3	544.29
267	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.10-9.05 (1H, m), 8.51-8.42 (1H, m), 8.23-8.10 (1H, m), 7.52-7.44 (1H, m), 6.95-6.89 (1H, m), 5.34-5.19 (2H, br m), 4.84 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.73-4.62 (2H, m), 4.24-4.12 (1H, m), 4.04-3.76 (3H, m), 3.41-3.28 (6H, m), 3.03-2.87 (2H, m), 2.59-2.46 (2H, m), 2.09-1.86 (6H, m), 1.67-1.52 (7H, m).	571.4	570.31
268	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.11-9.05 (1H, m), 8.48-8.38 (1H, m), 8.21-8.08 (1H, m), 7.54-7.46 (1H, m), 6.97-6.90 (1H, m), 4.86 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.74-4.62 (2H, m), 4.23-3.98 (2H, m), 3.94-3.76 (6H, m), 3.41-3.28 (6H, m), 3.03-2.86 (2H, m), 2.58-2.46 (2H, m), 2.09-1.97 (2H, m), 1.92-1.58 (6H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.4 Hz).	559.4	558.31
269	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.12-9.06 (1H, m), 8.49-8.39 (1H, m), 8.24-8.08 (1H, m), 7.55-7.46 (1H, m), 6.97-6.91 (1H, m), 5.29-5.05 (1H, m), 4.91-4.80 (1H, m), 4.76-4.60 (2H, m), 4.05 (1H, br s), 3.96-3.75 (8H, m), 3.53-3.46 (2H, m), 3.38-3.23 (2H, m), 3.03-2.89 (2H, m), 1.91-1.71 (6H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.4 Hz).	521.3	520.27
270	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) δ: 9.11-9.05 (1H, m), 8.48-8.38 (1H, m), 8.24-8.09 (1H, m), 7.54-7.47 (1H, m), 6.96-6.91 (1H, m), 4.86 (1H, q, J = 6.3 Hz), 4.74-4.66 (2H, m), 4.06 (1H, br s), 3.96-3.78 (6H, m), 3.41-3.29 (6H, m), 3.03-2.88 (2H, m), 2.17-2.06 (2H, m), 1.91-1.71 (6H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.4 Hz).	503.4	502.28

10

20

30

40

【表 9 9】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
271	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.16 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.43 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.31 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.75 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.07 (1H, s), 4.88 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.31-4.19 (2H, m), 3.83-3.70 (2H, m), 3.61 (2H, t, J = 5.5 Hz), 3.53 (2H, s), 3.02-2.92 (1H, m), 2.78-2.32 (10H, m), 2.27-2.07 (4H, m), 1.55 (3H, d, J = 6.4 Hz).	518.3	517.29
272	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 10.36 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.35-8.29 (2H, m), 7.80 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 7.32 (1H, d, J = 0.9 Hz), 5.32 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.73-4.63 (1H, m), 4.14-3.97 (2H, m), 3.73-3.55 (4H, m), 3.40 (2H, s), 3.21-3.11 (1H, m), 3.03 (2H, t, J = 5.3 Hz), 2.83 (1H, br s), 2.15-2.01 (2H, m), 1.99-1.85 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.4 Hz).	474.3	473.23
273	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.16 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.47 (1H, d, J = 10.1 Hz), 7.11-7.04 (2H, m), 4.87 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.29-4.16 (2H, m), 3.80-3.67 (2H, m), 3.64-3.55 (4H, m), 3.11-3.02 (4H, m), 2.99-2.89 (1H, m), 2.23-2.01 (4H, m), 1.55 (3H, d, J = 6.4 Hz).	461.3	460.24
274	1H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) $\delta$ : 10.04 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.47 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, s), 5.31 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.73-4.62 (1H, m), 4.17-3.99 (2H, m), 3.83 (2H, s), 3.71-3.52 (2H, m), 3.22-3.12 (1H, m), 3.02 (2H, t, J = 5.9 Hz), 2.71 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.14-2.01 (2H, m), 1.99-1.84 (2H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz).	431.3	430.22
275	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.06 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.39 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.74 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 6.87 (1H, s), 5.11-4.96 (4H, m), 4.43-4.32 (1H, m), 3.98-3.87 (4H, m), 3.61 (2H, t, J = 5.3 Hz), 3.52 (2H, s), 3.02-2.23 (10H, m), 1.95-1.70 (6H, m).	505.4	504.30
276	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.09 (1H, s), 8.67-8.57 (2H, m), 8.25 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.65 (1H, dd, J = 8.9, 2.5 Hz), 6.87 (1H, s), 5.10-5.04 (2H, m), 5.03-4.97 (2H, m), 4.42-4.33 (1H, m), 3.96-3.83 (6H, m), 3.21-3.11 (4H, m), 2.93-2.85 (2H, m), 1.92-1.70 (6H, m).	475.3	474.25
277	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.05 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 10.1 Hz), 8.39 (1H, br s), 7.08 (1H, d, J = 10.1 Hz), 6.86 (1H, s), 5.10-4.95 (4H, m), 4.42-4.31 (1H, m), 3.95-3.83 (4H, m), 3.65-3.55 (4H, m), 3.12-3.02 (4H, m), 2.02-1.70 (6H, m).	448.3	447.25

10

20

30

40

【表 100】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
278	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.06 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.51 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.30 (1H, d, J = 0.9 Hz), 5.30 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.73-4.63 (1H, m), 4.49 (1H, t, J = 5.3 Hz), 4.18-4.01 (2H, m), 3.71-3.52 (6H, m), 3.22-3.11 (1H, m), 2.89-2.74 (4H, m), 2.59 (2H, t, J = 6.2 Hz), 2.15-2.01 (2H, m), 1.99-1.84 (2H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz).	475.3	474.25
279	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.08 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.52 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.30 (1H, d, J = 0.9 Hz), 5.30 (1H, d, J = 4.6 Hz), 4.73-4.62 (1H, m), 4.18-4.00 (2H, m), 3.68-3.52 (2H, m), 3.51-3.38 (4H, m), 3.21-3.11 (1H, m), 3.08-2.99 (1H, m), 2.89-2.77 (4H, m), 2.64-2.55 (2H, m), 2.24 (3H, s), 2.14-2.01 (2H, m), 1.99-1.84 (2H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.4 Hz).	500.3	499.28
280	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.95 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 6 Hz), 7.46 (1H, d, J = 9 Hz), 7.25 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 6 Hz), 4.65-4.69 (1H, m), 4.37-4.41 (1H, m), 4.00 (1H, d, J = 3 Hz), 3.70-3.82 (4H, br s), 3.48-3.58 (3H, m), 3.08-3.10 (1H, m), 2.51-2.58 (1H, m), 2.40-2.46 (2H, m), 2.08-2.13 (2H, br s), 1.63-1.73 (8H, m), 1.39 (3H, d, J = 6 Hz)	476.20	475.27
281	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 10.21 (1H, s), 9.29 (1H, s), 8.14 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.75 (1H, dd, J1 = 3.0 Hz, J2 = 3.0 Hz), 7.11 (1H, s), 5.40-5.45 (2H, m), 5.21 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.61-4.65 (1H, m), 3.62-3.65 (2H, m), 3.32 (2H, s), 3.03 (2H, s), 2.73-2.76 (1H, m), 1.79-1.98 (7H, m), 1.45-1.47 (3H, m), 1.39-1.41 (3H, m)	475.15	474.25
282	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 9.95 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25 (1H, s), 5.27-5.25 (1H, d, J = 6.0 Hz), 4.68-4.65 (1H, m), 3.94-3.91 (2H, m), 3.82-3.69 (6H, m), 3.36-3.32 (2H, m), 2.85-2.81 (4H, m), 2.66-2.62 (1H, m), 1.82-1.72 (8H, m), 1.59-1.47 (2H, m), 1.39 (3H, d, J = 6.0 Hz).	490.15	489.29
283	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 9.94 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.49 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25 (1H, s), 5.25 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.65-4.68 (1H, m), 4.51 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.76-3.82 (4H, m), 3.67-3.71 (2H, m), 3.36-3.41 (1H, m), 2.72-2.81 (4H, m), 2.40-2.43 (1H, m), 1.80-1.89 (4H, m), 1.71-1.73 (6H, m), 1.38-1.40 (3H, m), 1.08-1.33 (4H, m)	504.25	503.30

10

20

30

40

【表 101】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
284	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d <sub>6</sub> ) δ: 9.95 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.20 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.52 (1H, d, J = 9.0 Hz), 7.25 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.65-4.68 (1H, m), 4.30 (1H, d, J = 3.0 Hz), 3.76-3.78 (4H, m), 3.68-3.74 (2H, s), 2.72-2.81 (4H, m), 2.40-2.43 (1H, m), 1.72-1.80 (10H, m), 1.38-1.47 (7H, m)	504.25	503.30
285	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.10 (1H, d, J = 15.0 Hz), 9.32 (1H, s), 8.51-8.46 (2H, m), 8.32-8.26 (1H, m), 7.69-7.60 (1H, m), 7.30-7.26 (3H, m), 5.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.75-4.65 (3H, m), 3.91-3.76 (8H, m), 2.84-2.80 (2H, m), 1.73 (6H, br s), 1.40 (3H, d, J = 6.0 Hz).	525.15	524.26
286	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 10.13 (1H, d, J = 12.0 Hz), 9.32 (1H, s), 8.36-8.27 (1H, m), 7.70-7.66 (1H, m), 7.55 (1H, s), 7.26 (1H, s), 7.08 (1H, s), 6.87 (1H, s), 5.27 (1H, d, J = 6.0 Hz), 5.14 (2H, d, J = 9.0 Hz), 4.73-4.65 (3H, m), 3.84-3.77 (6H, m), 2.99-2.83 (2H, m), 1.74 (6H, s), 1.40 (3H, d, J = 6.0 Hz).	514.20	513.26
287	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D <sub>6</sub> ) δ: 9.97 (1H, s), 9.30 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.49 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.25 (1H, s), 5.26 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.65-4.69 (1H, m), 3.76-3.78 (4H, m), 3.49 (2H, s), 2.82-2.86 (2H, m), 2.67-2.69 (2H, m), 2.37 (3H, s), 1.73 (6H, br), 1.39 (3H, d, J = 6.3 Hz)	420.15	419.24
288		451.3	450.25
289		451.3	450.25
290		479.3	478.28
291	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.17 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.35 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.33 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.71 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 7.00 (1H, s), 5.19-5.13 (1H, m), 4.86 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.25 (1H, d, J = 13.3 Hz), 4.07-4.01 (2H, m), 3.89 (1H, td, J = 11.4, 2.7 Hz), 3.78 (1H, d, J = 11.0 Hz), 3.68-3.59 (1H, m), 3.50 (2H, s), 2.49 (8H, br s), 2.29 (3H, s), 1.53 (3H, d, J = 6.9 Hz), 1.30 (3H, d, J = 6.9 Hz).	479.4	478.28
292	<sup>1</sup> H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) δ: 9.21 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.35-8.32 (2H, m), 7.69 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.94 (1H, s), 5.26 (2H, s), 4.82 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.03 (2H, dd, J = 10.5, 2.3 Hz), 3.69 (2H, dd, J = 10.5, 1.4 Hz), 3.50 (2H, s), 2.48 (8H, br s), 2.28 (3H, s), 2.14-2.00 (5H, m), 1.52 (3H, d, J = 6.4 Hz).	491.4	490.28
293		509.4	508.29
294		509.4	508.29
295		521.3	520.29

10

20

30

40

【表 1 0 2】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
296		465.3	464.26
297		465.3	464.26
298		477.3	476.26
299		465.3	464.23
300		465.3	464.23
301		477.3	476.23
302		449.3	448.23
303		463.3	462.25
304		491.4	490.28
305		477.3	476.26
306		491.4	490.28
307		477.3	476.26
308		507.4	506.28
309		477.3	476.26
310		464.3	463.23
311		478.3	477.25
312		491.4	490.28
313		491.4	490.28
314		512.3	511.20
315		505.4	504.30
316		479.3	478.28
317		491.3	490.28
318		463.3	462.25
319		491.4	490.28
320		495.4	494.26
321		491.4	490.28
322		493.4	492.30
323	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.09 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 9.1 Hz), 8.57 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.67 (1H, dd, J = 8.7, 2.7 Hz), 6.87 (1H, s), 5.10-5.04 (2H, m), 5.03-4.97 (2H, m), 4.43-4.32 (1H, m), 3.96-3.85 (6H, m), 3.78 (2H, s), 3.25-3.14 (2H, m), 1.99-1.62 (8H, m).	475.3	474.25
324	1H-NMR (CDCl <sub>3</sub> ) $\delta$ : 9.10 (1H, s), 8.59 (1H, d, J = 9.6 Hz), 8.45 (1H, s), 6.94 (1H, s), 6.71 (1H, d, J = 9.6 Hz), 4.85 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.71 (2H, t, J = 6.6 Hz), 4.55-4.48 (2H, m), 4.24 (4H, s), 4.04 (1H, br s), 3.87-3.80 (4H, m), 3.80-3.72 (1H, m), 3.51 (4H, s), 1.88-1.58 (6H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	504.3	503.28

10

20

30

40

【表 1 0 3】

実施例 番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
325	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.10 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.35 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, dd, J = 8.7, 2.3 Hz), 6.95 (1H, d, J = 0.9 Hz), 4.86 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.41 (4H, s), 4.04 (1H, br s), 3.93-3.82 (4H, m), 3.46 (2H, s), 2.52-2.20 (4H, br m), 1.99-1.67 (10H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.4 Hz).	490.4	489.29
326	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.12 (1H, s), 8.55 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.49 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 6.95 (1H, s), 4.86 (1H, q, J = 6.1 Hz), 4.05 (1H, s), 3.94-3.82 (4H, m), 3.51 (2H, s), 2.82-2.58 (3H, br m), 2.51-2.24 (2H, br m), 2.04-1.72 (10H, m), 1.54 (3H, d, J = 6.4 Hz).	473.3	472.27
327	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.03 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 8.7 Hz), 7.96 (1H, s), 6.92-6.85 (2H, m), 4.89-4.79 (1H, m), 4.75-4.67 (2H, m), 4.55-4.48 (2H, m), 4.12 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.00 (4H, s), 3.92-3.81 (4H, m), 3.80-3.71 (1H, m), 3.48 (4H, s), 2.40 (3H, s), 1.90-1.70 (6H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	517.4	516.30
328	<sup>1</sup> H-NMR (CDC13) $\delta$ : 9.05 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.07 (1H, s), 7.46 (1H, d, J = 9.1 Hz), 6.92 (1H, s), 4.85 (1H, q, J = 6.4 Hz), 3.92-3.79 (4H, m), 3.64-3.51 (4H, m), 3.16-2.90 (7H, m), 2.71-2.65 (2H, m), 2.62-2.39 (7H, m), 1.91-1.70 (6H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	548.4	547.34
329	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 10.17 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.12-8.19 (2H, m), 7.63 (1H, dd, J1 = 3.0 Hz, J2 = 3.0 Hz), 7.11 (1H, s), 5.40-5.46 (2H, m), 5.21 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.59-4.67 (1H, m), 3.79-3.82 (2H, m), 3.53 (2H, s), 2.96 (2H, m), 2.66-2.82 (1H, m), 2.09 (1H, m), 1.77-1.86 (7H, m), 1.47-1.53 (3H, m), 1.41-1.44 (3H, m)	489.25	488.26
330	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 10.11 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.41-8.47 (2H, m), 8.26-8.30 (1H, m), 7.63-7.68 (2H, m), 7.26-7.36 (2H, m), 5.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.79 (1H, s), 4.65-4.69 (2H, m), 3.83-3.90 (3H, m), 3.70-3.78 (5H, m), 2.82-2.87 (2H, m), 1.74-1.81 (6H, m), 1.39 (3H, d, J = 3.0 Hz)	525.20	524.26
331	<sup>1</sup> H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.11 (1H, d, J = 12.0 Hz), 9.32 (1H, s), 8.29-8.27 (1H, m), 7.69-7.68 (2H, m), 7.43 (1H, s), 7.26 (1H, s), 6.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.27-5.25 (3H, m), 4.76-4.64 (3H, m), 3.88-3.77 (6H, m), 2.93-2.89 (2H, m), 1.74 (6H, m), 1.40 (3H, d, J = 6.0 Hz).	514.25	513.26

10

20

30

40

【表 104】

実施例番号	NMR data	(M+H) <sup>+</sup>	Exact Mass
332	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 10.14 (1H, s), 9.32 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.27-8.37 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.64-7.70 (1H, m), 7.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.38-5.42 (2H, m), 5.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.65-4.76 (6H, m), 2.83-3.00 (2H, m), 1.74-1.89 (6H, m), 1.39 (3H, d, J = 3.0 Hz)	515.25	514.26
333	1H-NMR (DMSO-D6) $\delta$ : 10.16 (1H, d, J = 12.6 Hz), 8.33 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.24-8.40 (2H, m), 7.70 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.27 (1H, d, J = 2.4 Hz), 5.24-5.32 (3H, m), 4.66-4.73 (3H, m), 3.76-3.85 (6H, m), 2.99-3.02 (1H, m), 2.84-2.86 (1H, m), 1.74 (6H, br s), 1.39 (3H, d, J = 8.4 Hz).	515.25	514.26
334	1H-NMR (CDCl3) $\delta$ : 9.05 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 8.7 Hz), 8.04 (1H, s), 7.45 (1H, d, J = 8.7 Hz), 6.92 (1H, s), 4.85 (1H, q, J = 6.4 Hz), 4.12 (1H, br s), 3.93-3.80 (4H, m), 3.62-3.53 (2H, m), 3.11-3.01 (1H, m), 3.00-2.90 (6H, m), 2.64-2.42 (7H, m), 2.39 (3H, s), 1.91-1.70 (6H, m), 1.53 (3H, d, J = 6.4 Hz).	518.4	517.33
335	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 9.79 (1H, s), 9.28 (1H, s), 8.43 (2H, d, J = 15 Hz), 8.18-8.27 (1H, m), 7.58-7.67 (2H, m), 7.23-7.34 (2H, m), 5.08 (1H, d, J = 4.5 Hz), 4.65-4.81 (3H, m), 3.80-3.88 (8H, m), 2.76-2.93 (2H, m), 1.72 (6H, s), 1.40 (3H, d, J = 6.3 Hz).	525.20	524.26
336	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 10.14 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.27-8.34 (1H, m), 8.04 (1H, s), 7.67-7.74 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.60-5.64 (2H, m), 4.79 (1H, s), 4.66-4.70 (2H, m), 3.64-3.91 (7H, m), 2.99-3.03 (1H, m), 2.84-2.99 (1H, m), 1.74-1.89 (6H, m), 1.39 (3H, d, J = 3.0 Hz)	515.25	514.26
337	1H-NMR (DMSO-d6) $\delta$ : 10.14 (1H, s), 9.33 (1H, s), 8.27-8.34 (1H, m), 8.04 (1H, s), 7.67-7.74 (2H, m), 7.27 (1H, d, J = 3.0 Hz), 5.60-5.64 (2H, m), 5.26 (1H, d, J = 3.0 Hz), 4.66-4.79 (3H, m), 3.77-3.91 (6H, m), 2.86-3.02 (2H, m), 1.74-1.89 (6H, m), 1.39 (3H, d, J = 3.0 Hz)	515.25	514.26

10

20

30

40

【0228】

[実施例20]

ヒトCDK4 /サイクリン D3阻害活性

カルナバイオサイエンス株式会社から購入したアッセイキット (Q S S A s s i s t C D K 4 / C y c l i n D 3 \_ F P キット) を用いて、化合物のCDK4 /サイクリン D3阻害活性を測定した。本アッセイキットはモレキュラーデバイス社のIMAPテクノロジーに基づき、キナーゼによってリン酸化された蛍光基質がIMAP結合試薬に結合することで引き起こされる蛍光偏光の変化を定量することにより、キナーゼ活性を測

50



定するものである。

キット添付の10×アッセイバッファー、又はキット添付と同組成の自家調製アッセイバッファーを各溶液調製に用いた。キット添付の10×アッセイバッファーを精製水で10倍希釈して、アッセイバッファーを調製した。アッセイバッファーは、20mM HEPES (pH 7.4)、0.01% Tween 20、及び2mM ジチオトレイトールからなる。試験化合物溶液は、試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) で終濃度の100倍に調製したのちに、アッセイバッファーで25倍希釈して終濃度の4倍に調製した。ATP/基質/Metal溶液は、キット添付の5×ATP/基質/Metal溶液をアッセイバッファーで5倍希釈して調製した。酵素溶液は、キット添付のCDK4/サイクリン D3を終濃度の2倍になるようアッセイバッファーで希釈して調製した (CDK4/サイクリン D3終濃度は、12.5~25 ng/ウェル)。検出試薬は、5×I MAP結合バッファーA及び5×I MAP結合バッファーBを各々精製水で5倍希釈したのちに、I MAP結合バッファーA : I MAP結合バッファーB = 85 : 15となるよう混合、ここにI MAP結合試薬を400倍希釈になるよう添加して調製した。

#### 【0229】

384ウェルプレートに試験化合物溶液を5µL、ATP/基質/Metal溶液を5µL添加し、さらに酵素溶液又はアッセイバッファー10µLを添加、混合して酵素反応を開始した。総反応液量は20µL/ウェルであり、反応液組成は20mM HEPES (pH 7.4)、0.01% Tween 20、2mM ジチオトレイトール、100nM FITC標識ペプチド基質 (基質ペプチド配列に関するカルナバイオサイエンスからの情報公開なし)、100µM ATP、1mM 塩化マグネシウム、1% DMSO、12.5~25 ng/ウェル CDK4/サイクリン D3とした。室温にて45分間反応させたのちに、各ウェルに検出試薬を60µL添加し、室温・遮光条件にてさらに30分間反応させた。次いで、マイクロプレートリーダーを使用して、励起波長：485nm、測定波長：535nmでの蛍光偏光を測定した。

酵素溶液を添加し、試験化合物溶液の代わりにDMSOを添加したときの酵素活性を100%、酵素溶液の代わりにアッセイバッファーを添加し、試験化合物溶液の代わりにDMSOを添加したときの酵素活性を0%として試験化合物の酵素活性阻害率を計算し、用量反応曲線にフィットさせてCDK4/サイクリン D3に対する50%阻害濃度を計算した。

各化合物のCDK4/サイクリン D3活性に対する阻害活性を下の表に示す。

表中の活性強度は、+++はIC<sub>50</sub>値<10nM、++は10nM IC<sub>50</sub>値<100nM、+は100nM IC<sub>50</sub>値であることを示している。

#### 【0230】

##### [実施例21] ヒトCDK2/サイクリン A2阻害活性

カルナバイオサイエンス株式会社から購入したアッセイキット (QS S Assis t CDK2/Cyclin A2\_\_FPキット) を用いて、化合物のCDK2/サイクリン A2阻害活性を測定した。本アッセイキットはモレキュラーデバイス社のI MAPテクノロジーに基づき、キナーゼによってリン酸化された蛍光基質がI MAP結合試薬に結合することで引き起こされる蛍光偏光の変化を定量することにより、キナーゼ活性を測定するものである。

キット添付の10×アッセイバッファーを精製水で10倍希釈してアッセイバッファーを調製、各溶液調製に用いた。アッセイバッファーは、20mM HEPES (pH 7.4)、0.01% Tween 20、及び2mM ジチオトレイトールからなる。試験化合物溶液は、試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) で終濃度の100倍に調製したのちに、アッセイバッファーで25倍希釈して終濃度の4倍に調製した。ATP/基質/Metal溶液は、キット添付の5×ATP/基質/Metal溶液をアッセイバッファーで5倍希釈して調製した。酵素溶液は、キット添付のCDK2/サイクリン A2を終濃度の2倍になるようアッセイバッファーで希釈して調製した (CDK2/サイクリン A2終濃度は、2.5 ng/ウェル)。検出試薬は、5×I MAP結合バッファーAを

精製水で5倍希釈したものに、I M A P結合試薬を400倍希釈になるよう添加して調製した。

【0231】

384ウェルプレートに試験化合物溶液を5 $\mu$ L、ATP/基質/Metal溶液を5 $\mu$ L添加し、さらに酵素溶液又はアッセイバッファー10 $\mu$ Lを添加、混合して酵素反応を開始した。総反応液量は20 $\mu$ L/ウェルであり、反応液組成は20mM HEPES (pH7.4)、0.01% Tween20、2mM ジチオトレイトール、100nM FITC標識ペプチド基質(基質ペプチド配列に関するカルナバイオサイエンスからの情報公開なし)、30 $\mu$ M ATP、5mM 塩化マグネシウム、1% DMSO、2.5ng/ウェル CDK2/サイクリン A2とした。室温にて60分間反応させたのちに、各ウェルに検出試薬を60 $\mu$ L添加し、室温・遮光条件にてさらに30分間反応させた。次いで、マイクロプレートリーダーを使用して、励起波長:485nm、測定波長:535nmでの蛍光偏光を測定した。

10

酵素溶液を添加し、試験化合物溶液の代わりにDMSOを添加したときの酵素活性を100%、酵素溶液の代わりにアッセイバッファーを添加し、試験化合物溶液の代わりにDMSOを添加したときの酵素活性を0%として試験化合物の酵素活性阻害率を計算し、用量反応曲線にフィットさせてCDK2/サイクリン A2に対する50%阻害濃度を計算した。

各化合物のCDK2/サイクリンA2活性に対する阻害活性を下の表に示す。

表中の活性強度は、+++はIC<sub>50</sub>値<10nM、++は10nM IC<sub>50</sub>値<100nM、+は100nM IC<sub>50</sub>値であることを示している。

20

【0232】

【表 105】

実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性		実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性
1	+++	+		2	+++	+
3	+	+		4	++	+
5	+++	+		6	+++	+
7	+++	+		8	++	+
9	+++			10	++	
11	+++			12	+++	
13	+++			14	+++	
15	++			16	+++	
17	++			18	+++	
19	+++			20	+++	
21	++			22	+++	
23	+			24	+++	+
25	++	+		26	++	+
27	++	+		28	++	+
29	++	+		30	+++	+
31	++			32	++	+
33	+++	+		34	++	+
35	++	+		36	+	+
37	++	+		38	+	+
39	+++	+		40	+++	+
41	+++	+		42	+	+
43	+++			44	+++	
45	+++			46	+++	
47	++	+		48	+++	+
49	+++	+		50	++	+
51	+++	+		52	+++	+

10

20

30

【表 106】

実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性		実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性
53	+++	+		54	+++	+
55	+++	+		56	+++	+
57	+++	+		58	++	+
59	+++	+		60	+++	+
61	+++	+		62	+++	+
63	+++	+		64	+++	+
65	+++	+		66	++	+
67	++	+		68	+++	+
69	+++	+		70	++	+
71	++	+		72	+++	+
73	++	+		74	++	+
75	+++	++		76	+++	+
77	++	+		78	+++	+
79	+++	+		80	+++	+
81	+++	+		82	+++	+
83	+++	++		84	+++	+
85	++	+		86	+++	+
87	+++	+		88	+++	+
89	+++	+		90	+++	+
91	+++	+		92	+++	+
93	+++	+		94	+++	+
95	++	+		96	+++	+
97	+++	+		98	++	+
99	+++	+		100	+++	+
101	+++	+		102	+++	+
103	+++	+		104	+++	+

10

20

30

【表 107】

実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性		実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性
105	+++	+		106	+++	+
107	+++	+		108	+++	+
109	+++	+		110	+++	+
111	+++	+		112	+++	+
113	+++	+		114	+++	+
115	+++	+		116	+++	+
117	+++	+		118	+++	+
119	+++	+		120	+++	+
121	+++	+		122	+++	+
123	+++	+		124	+++	+
125	++	+		126	+++	+
127	+++	+		128	+++	+
129	+++	+		130	+++	+
131	++	+		132	+++	+
133	++	+		134	+++	+
135	+++	+		136	+++	+
137	++	+		138	+++	+
139	+++	+		140	+++	+
141	+++	+		142	+++	+
143	+++	+		144	+++	+
145	++	+		146	+++	+
147	+++	+		148	+++	+
149	+++	+		150	+++	+
151	+++	+		152	+++	+
153	++	+		154	+++	+
155	+++	+		156	+++	+

10

20

30

【表 108】

実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性		実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性
157	+++	+		158	+++	+
159	++	+		160	+++	+
161	+++	+		162	+++	+
163	+++	+		164	+++	+
165	+++	+		166	++	+
167	+++	+		168	++	+
169	++	+		170	++	+
171	++	+		172	++	+
173	+++	++		174	+++	+
175	+++	+		176	+++	+
177	+++	+		178	+++	+
179	+++	+		180	+++	+
181	++	+		182	+++	+
183	+++	+		184	+++	+
185	+++	+		186	+++	+
187	+++	+		188	+++	+
189	+++	+		190	++	+
191	++	+		192	++	+
193	++	+		194	+++	+
195	++	+		196	++	+
197	++	+		198	+++	+
199	+++	+		200	+++	+
201	+++	+		202	++	+
203	+++	+		204	++	+
205	+++	+		206	+++	+
207	+++	+		208	+++	+

10

20

30

【表 109】

実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性		実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性
209	+++	+		210	+++	+
211	+++	+		212	+++	+
213	+++	+		214	+++	+
215	+++	+		216	+++	+
218	+++	+		219	+++	+
220	+++	+		221	+++	+
222	+++	+		223	+++	+
224	+++	+		225	+++	+
226	+++	+		227	+++	+
228	+++	+		229	+++	+
230	+++	+		231	+++	+
232	+++	+		233	+++	+
234	++	+		235	+++	+
236	+++	+		237	+++	+
238	+++	+		239	+++	+
240	+++	+		241	+++	+
242	+++	+		243	+++	+
244	+++	+		245	+++	+
246	+++	+		247	+++	+
248	+++	+		249	++	+
250	+++	+		251	+++	+
252	+++	+		253	+++	+
254	+++	+		255	+++	+
256	+++	+		257	+++	+
258	+++	+		259	+++	+
260	+++	+		261	+++	+

10

20

30

【表 1 1 0】

実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性		実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性
262	+++	+		263	+++	+
264	+++	+		265	+++	+
266	+++	+		267	+++	+
268	+++	+		269	+++	+
270	+++	+		271	+++	+
272	+++	+		273	+++	+
274	+++	+		275	+++	+
276	+++	+		277	++	+
278	+++	+		279	+++	+
280	++	+		281	+++	+
282	+++	+		283	++	+
284	++	+		285	++	+
286	+++	+		287	+++	+
288	+++	+		289	+++	+
290	++	+		291	+++	+
292	+++	+		293	++	+
294	+++	+		295	+++	+
296	+++	+		297	+++	+
298	+++	+		299	++	+
300	++	+		301	++	+
302	+++	++		303	+++	+
304	+++	++		305	+++	++
306	+++	++		307	+++	++
308	+++	+		309	+++	+
310	+++	+		311	+++	+
312	+++	+		313	+++	+

10

20

30



【表 1 1 1】

実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性		実施例番号	CDK4阻害活性	CDK2阻害活性
314	+++	+		315	+++	+
316	+++	+		317	+++	+
318	+++	+		319	+++	++
320	+++	+		321	+++	+
322	+++	+		323	++	+
324	+++	+		325	+++	+
326	+++	+		327	+++	+
328	+++	+		329	+++	++
330	++	+		331	++	+
332	++	+		333	+++	+
334	+++	+		335	++	+
336	++	+		337	++	+

10

## 【 0 2 3 3 】

## [ 実施例 2 2 ]

20

## ヒトCDK6 / サイクリン D3 阻害活性

CDK6 / サイクリン D3 阻害活性の測定は、Off-chip Mobility Shift Assay (MSA) 法により行う。MSA法は、タンパク質の分子量や電荷の違いによって電気泳動時の移動度が異なることを利用して、分離する方法である。キナーゼ活性測定においては、キナーゼによりリン酸化された基質電荷の陰性への変化を電気泳動の原理で分離して、リン酸化の程度を定量することにより、キナーゼ活性を測定するものである。

20 mM HEPES (pH 7.5)、0.01% Triton X-100、2 mM ジチオトレイトールからなるアッセイバッファーを各溶液調製に用いる。試験化合物溶液は、試験化合物をジメチルスルホキシド (DMSO) で終濃度の100倍に調製したのちに、アッセイバッファーで25倍希釈して終濃度の4倍に調製する。ATP / 基質 / Metal 溶液は、終濃度の4倍のものを調製する。酵素溶液は、終濃度の2倍のものを調製した。酵素濃度は、酵素活性によるシグナルと陽性対照化合物の阻害活性値をもとに、適切な終濃度を設定する。

30

## 【 0 2 3 4 】

384 ウェルプレートに試験化合物溶液を5  $\mu$ L、ATP / 基質 / Metal 溶液を5  $\mu$ L 添加し、さらに酵素溶液又はアッセイバッファー10  $\mu$ L を添加、混合して酵素反応を開始する。総反応液量は20  $\mu$ L / ウェルであり、反応液組成は20 mM HEPES (pH 7.5)、0.01% Triton X-100、2 mM ジチオトレイトール、1000 nM ペプチド基質 (DYRKtide-F)、300  $\mu$ M ATP、5 mM 塩化マグネシウム、1% DMSO、設定した濃度のCDK6 / サイクリン D3とする。室温にて5時間反応させたのちに、各ウェルにターミネーションバッファー (Quick Scout Screening Assist MSA; カルナバイオサイエンス社製) を60  $\mu$ L 添加し、反応を停止させる。次いで、キャリパーライフサイエンス社のLab Chip 3000を使用して、反応溶液中の基質ペプチドとリン酸化ペプチドを分離、定量する。キナーゼ反応は基質ペプチドピーク高さ (S) とリン酸化ペプチドピーク高さ (P) から計算される生成物比 (P / (P + S)) にて評価する。

40

酵素溶液を添加し、試験化合物溶液の代わりにDMSOを添加したときの酵素活性を100%、酵素溶液の代わりにアッセイバッファーを添加し、試験化合物溶液の代わりにDMSOを添加したときの酵素活性を0%として、試験化合物の酵素活性阻害率を計算し、

50

用量反応曲線にフィットさせてCDK6 / サイクリン D3 に対する50%阻害濃度を計算する。

【0235】

[実施例23]

本発明の化合物投与による病態評価

マウスCAIA (Collagen Antibody - Induced Arthritis) 病態発症群 (vehicle / +, 薬剤投与群) にはII型コラーゲンに対するモノクローナル抗体カクテル (Arthritogenic MoAb Cocktail (Chondrex #53100) 4.8 mg/ml を250 µl/head で腹腔内投与する (この日をDay 1 とする)。Day 4 にLPS (LPS Solution (E. coli 0111: B4) (Chondrex #9028) 0.5 mg/ml) を100 µl/head で腹腔内投与し、病態を惹起する。病態スコアに基づいて、経日的にDay 9 まで評価する。薬剤は、Day 4 からDay 8 まで一日一回連日経口投与を行う。

病態非発症群 (vehicle / - 群) については、Day 1 にPBS pH 7.2 (Gibco #20012-027) を250 µl/head で腹腔内投与し、Day 4 には同様にLPSを投与する。

病態のスコアリングは、四肢全てに対して0~4点のスコアリングをし、四肢の合計点で評価を行う。スコアの基準は、0: 変化無し、1: 一指のみの腫脹、2: 手・足首の腫脹、もしくは複数指の腫脹、3: 手・足首の腫脹及び一指以上の腫脹、4: 手・足首の腫脹及び全指の腫脹とする。

[実施例24]

培養細胞を用いた細胞増殖評価

神経膠芽腫に対する作用評価のため、培養細胞を用いた細胞増殖評価を実施する。試験化合物を添加した培養細胞の120時間後のATP量を測定することにより、試験化合物の細胞増殖に与える影響を評価するものである。

培養細胞として神経膠芽腫由来のT98G細胞及びU-87MG細胞を、いずれもATCCより入手したものをを用いる。384ウェルプレートにFBS 10%を含む培養液に懸濁した細胞溶液を45 µL添加し、37℃、5%CO<sub>2</sub>条件にて培養する。培養24時間後に、20 mM HEPES (pH 7.4) に調製した試験化合物を5 µL添加 (DMSO 最終濃度0.4%) し、再度同条件で培養する。120時間後に、25 µLのATP Lite 1 step 試薬 (PerkinElmer社より購入) を各ウェルに添加し、2分間プレートを揺らす。暗所で5分間の静置し、Envision multimode reader (PerkinElmer社より購入) を用いて発光シグナルを記録する。なお、試験化合物は10<sup>-5</sup> M ~ 10<sup>-9</sup> M の範囲で評価を行う。

試験化合物添加前の背景値として、24時間培養後のウェルに4% DMSOを含む20 mM HEPES (pH 7.4) を5 µL添加し、25 µLのATP Lite 1 step 試薬を添加して、背景値となる発光シグナルを記録する。また、同条件で120時間培養したものを最大発光シグナル (100%) として記録する。各試験化合物の添加濃度と、その発光シグナル%をプロットし、細胞増殖の最大値に対する50%阻害濃度を計算する。

【手続補正書】

【提出日】平成30年8月10日 (2018.8.10)

【手続補正1】

【補正対象書類名】特許請求の範囲

【補正対象項目名】全文

【補正方法】変更

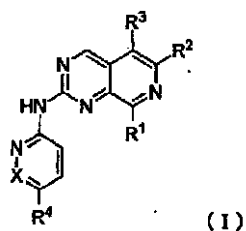
【補正の内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)で表される化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【化 1】



[ 式中、

$R^1$  は、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{4-12}$  シクロアルケニル、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$  アリール、又は、5 ~ 10 員のヘテロアリールを表し； $R^1$  におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して 1 ~ 4 個のヘテロ原子が選択され；

$R^1$  は、ハロゲン、=O、-OH、-CN、-COOH、-COOR<sup>6</sup>、-R<sup>7</sup>、[ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている  $C_{3-6}$  シクロアルキル、[ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている 3 ~ 10 員のヘテロシクリル、[ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている  $C_{1-8}$  アシル、及び [ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている  $C_{1-8}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^6$  及び  $R^7$  は、それぞれ独立に [ 0 ~ 2 個の -OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

$R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、-COOR<sup>8</sup>、又は -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> を表し；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の -OH、[ 0 ~ 1 個の -OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の -OH、[ 0 ~ 1 個の -OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0 ~ 1 個のヒドロキシメチル、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^2$  の 4 ~ 6 員のヘテロシクリルは、フッ素原子、-OH、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アシル基、-COOR<sup>8</sup>、及び -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> は、フッ素原子、-OH、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> における  $R^9$  と  $R^{10}$  は、単結合、又は -O- を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

$R^2$  のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4 - 5 員環では 1 個の酸素原子であり、6 員環では 1 ~ 2 個の酸素原子であり；

$R^3$  は、水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル、又はハロゲン原子を表し；

X は、 $CR^{11}$  又は窒素原子を表し；

$R^{11}$  は、水素原子、 $C_{1-6}$  アルキル、又は  $C_{3-6}$  シクロアルキルを表し；

$R^4$  は、-A<sup>1</sup>-A<sup>2</sup>-A<sup>3</sup> で表され；

A<sup>1</sup> は、単結合、又は  $C_{1-8}$  アルキレンを表し；

A<sup>1</sup>の、任意の位置にある1~2個のsp<sup>3</sup>炭素原子は、[ - O -、 - NR<sup>1 4</sup> -、 - C(=O) -、 - C(=O) - O -、 - O - C(=O) -、 - O - C(=O) - O -、 - C(=O) - NR<sup>1 5</sup> -、 - O - C(=O) - NR<sup>1 6</sup> -、 - NR<sup>1 7</sup> - C(=O) -、 - NR<sup>1 8</sup> - C(=O) - O -、 - NR<sup>1 9</sup> - C(=O) - NR<sup>2 0</sup> -、 - S(=O)<sub>p</sub> -、 - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>2 1</sup> -、 - NR<sup>2 2</sup> - S(=O)<sub>2</sub> -、及び - NR<sup>2 3</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>2 4</sup> - ]からなる群から選ばれる1~2個の構造で置き換えられていてもよく、

但し、2個のsp<sup>3</sup>炭素原子が置き換えられる場合は、 - O - O -、 - O - NR<sup>1 4</sup> -、 - NR<sup>1 4</sup> - O -、 - O - CH<sub>2</sub> - O -、 - O - CH<sub>2</sub> - NR<sup>1 4</sup> -、及び - NR<sup>1 4</sup> - CH<sub>2</sub> - O - という構造を形成せず；

A<sup>2</sup>は、単結合、C<sub>1-7</sub>アルキレン、C<sub>3-12</sub>シクロアルキレン、C<sub>3-12</sub>シクロアルキリデン、4~12員のヘテロシクリレン、4~12員のヘテロシクリリデン、C<sub>6-10</sub>アリーレン、又は5~10員のヘテロアリーレンを表し；

A<sup>3</sup>は、ハロゲン、 - CN、 - NO<sub>2</sub>、 - R<sup>2 5</sup>、 - OR<sup>2 6</sup>、 - NR<sup>2 7</sup> R<sup>2 8</sup>、 - C(=O) R<sup>2 9</sup>、 - C(=O) - OR<sup>3 0</sup>、 - O - C(=O) R<sup>3 1</sup>、 - O - C(=O) - NR<sup>3 2</sup> R<sup>3 3</sup>、 - C(=O) - NR<sup>3 4</sup> R<sup>3 5</sup>、 - NR<sup>3 6</sup> - C(=O) R<sup>3 7</sup>、 - NR<sup>3 8</sup> - C(=O) - OR<sup>3 9</sup>、 - S(=O)<sub>2</sub> R<sup>4 0</sup>、 - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>4 1</sup> R<sup>4 2</sup>、又は - NR<sup>4 3</sup> - S(=O)<sub>2</sub> R<sup>4 4</sup>を表し；

但し、A<sup>2</sup>側のA<sup>1</sup>末端が、[ - O -、 - NR<sup>1 4</sup> -、 - C(=O) -、 - C(=O) - O -、 - O - C(=O) -、 - O - C(=O) - O -、 - C(=O) - NR<sup>1 5</sup> -、 - O - C(=O) - NR<sup>1 6</sup> -、 - NR<sup>1 7</sup> - C(=O) -、 - NR<sup>1 8</sup> - C(=O) - O -、 - NR<sup>1 9</sup> - C(=O) - NR<sup>2 0</sup> -、 - S(=O)<sub>p</sub> -、 - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>2 1</sup> -、 - NR<sup>2 2</sup> - S(=O)<sub>2</sub> -、及び - NR<sup>2 3</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>2 4</sup> - ]からなる群から選ばれる構造で、且つ、A<sup>2</sup>が単結合である場合は、A<sup>3</sup>は、 - R<sup>2 5</sup>を表し；R<sup>1 4</sup>、R<sup>3 2</sup>、R<sup>3 4</sup>、R<sup>3 6</sup>、R<sup>3 8</sup>、R<sup>4 1</sup>、及びR<sup>4 3</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル、C<sub>1-8</sub>アシル、C<sub>1-8</sub>アルキルスルホニル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、5~10員のヘテロアリール、(4~12員のヘテロシクリル)C<sub>1-3</sub>アルキル、(C<sub>3-12</sub>シクロアルキル)C<sub>1-3</sub>アルキル、(C<sub>6-10</sub>アリール)C<sub>1-3</sub>アルキル、又は、(5~10員のヘテロアリール)C<sub>1-3</sub>アルキルを表し；

R<sup>1 5</sup>~R<sup>3 1</sup>、R<sup>3 3</sup>、R<sup>3 5</sup>、R<sup>3 7</sup>、R<sup>3 9</sup>、R<sup>4 0</sup>、R<sup>4 2</sup>、及びR<sup>4 4</sup>は、それぞれ独立に、水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル、4~12員のヘテロシクリル、C<sub>3-12</sub>シクロアルキル、C<sub>6-10</sub>アリール、5~10員のヘテロアリール、(4~12員のヘテロシクリル)C<sub>1-3</sub>アルキル、(C<sub>3-12</sub>シクロアルキル)C<sub>1-3</sub>アルキル、(C<sub>6-10</sub>アリール)C<sub>1-3</sub>アルキル、又は(5~10員のヘテロアリール)C<sub>1-3</sub>アルキルを表し；

A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、A<sup>3</sup>、並びにA<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、及びA<sup>3</sup>におけるR<sup>1 4</sup>~R<sup>4 4</sup>は、それぞれ独立に、 - OH、 = O、 - COOH、 - SO<sub>3</sub>H、 - PO<sub>3</sub>H<sub>2</sub>、 - CN、 - NO<sub>2</sub>、ハロゲン、[0~2個の - OH、0~2個の - OR<sup>4 5</sup>、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>1-8</sub>アルキル、[0~2個の - OH、0~2個の - OR<sup>4 6</sup>、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>3-12</sub>シクロアルキル、[0~2個の - OH、0~2個の - OR<sup>4 7</sup>、及び0~6個のフッ素原子]で置換されているC<sub>1-8</sub>アルコキシ、及び[0~2個の - OH、0~2個の - OR<sup>4 9</sup>、及び0~6個のフッ素原子]で置換されている4~12員のヘテロシクリルからなる群から選ばれる、1~4個の置換基で置換されていてもよく；

R<sup>1 4</sup>~R<sup>4 4</sup>は、A<sup>1</sup>内、A<sup>2</sup>内、A<sup>3</sup>内、[A<sup>1</sup>とA<sup>2</sup>の間]、[A<sup>1</sup>とA<sup>3</sup>の間]、又は[A<sup>2</sup>とA<sup>3</sup>の間]で、[単結合、 - O -、 - NR<sup>5 0</sup> -、又は - S(=O)<sub>p</sub> - ]を介して結合して環を形成してもよく；

R<sup>1 1</sup>は、[A<sup>1</sup>、A<sup>2</sup>、又はA<sup>3</sup>]と、[単結合、 - O -、 - NR<sup>5 1</sup> -、又は - S(=O)<sub>p</sub> - ]を介して結合して環を形成してもよく；

$R^{45} \sim R^{51}$  は、水素原子、又は [ 0 ~ 1 個の - OH、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている  $C_{1-4}$  アルキルを表し；

p は 0 ~ 2 の整数を表し；

$A^1$  及び  $A^3$  の、ヘテロシクリル、ヘテロアリール、(ヘテロシクリル)アルキル、及び(ヘテロアリール)アルキル、並びに、 $A^2$  の、ヘテロシクリレン、ヘテロシクリリデン、ヘテロアリーレン、におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、独立して、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から 1 ~ 4 個のヘテロ原子が選択される。]

【請求項 2】

$R^1$  は、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、 $C_{4-7}$  シクロアルケニル、4 ~ 8 員のヘテロシクリル、フェニル、又は、5 ~ 10 員のヘテロアリールを表し；

$R^1$  におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して 1 ~ 4 個のヘテロ原子が選択され；

$R^1$  は、フッ素原子、= O、- OH、- COOH、及び [ 0 ~ 2 個の - OH、0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子 ] で置換されている  $C_{1-6}$  アルキルからなる群から選ばれる 1 ~ 6 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、- COOR<sup>8</sup>、又は - CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> を表し；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、0 ~ 1 個の - OH、[ 0 ~ 1 個の - OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^3$  は、水素原子、又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

X は、CR<sup>11</sup> 又は窒素原子を表し；

$R^{11}$  は、水素原子、又は  $C_{1-6}$  アルキルを表し；

$R^4$  は、- A<sup>1</sup> - A<sup>2</sup> - A<sup>3</sup> で表され；

$A^1$  は、単結合、又は  $C_{1-4}$  アルキレンを表し；

$A^1$  の、任意の位置にある 1 個の sp<sup>3</sup> 炭素原子は、[ - O -、- NR<sup>14</sup> -、- NR<sup>17</sup> - C(=O) -、及び - NR<sup>22</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - ] からなる群から選ばれる 1 個の構造で置き換えられていてもよく、

$A^2$  は、単結合、4 ~ 12 員のヘテロシクリレン、 $C_{6-10}$  アリーレン、又は 5 ~ 10 員のヘテロアリーレンを表し；

$A^3$  は、ハロゲン、- CN、- R<sup>25</sup>、- OR<sup>26</sup>、- NR<sup>27</sup>R<sup>28</sup>、- C(=O)R<sup>29</sup>、- C(=O) - OR<sup>30</sup>、- O - C(=O)R<sup>31</sup>、- O - C(=O) - NR<sup>32</sup>

R<sup>33</sup>、- C(=O) - NR<sup>34</sup>R<sup>35</sup>、- NR<sup>36</sup> - C(=O)R<sup>37</sup>、- NR<sup>38</sup> -

C(=O) - OR<sup>39</sup>、- S(=O)<sub>2</sub> - R<sup>40</sup>、- S(=O)<sub>2</sub> - NR<sup>41</sup>R<sup>42</sup>、又は

- NR<sup>43</sup> - S(=O)<sub>2</sub> R<sup>44</sup> を表し；

但し、 $A^2$  側の  $A^1$  末端が、[ - O -、- NR<sup>14</sup> -、- NR<sup>17</sup> - C(=O) -、又は - NR<sup>22</sup> - S(=O)<sub>2</sub> - ] で、且つ、 $A^2$  が単結合である場合は、 $A^3$  は、- R<sup>25</sup> を表し；

$R^{14}$ 、 $R^{32}$ 、 $R^{34}$ 、 $R^{36}$ 、 $R^{38}$ 、 $R^{41}$ 、及び  $R^{43}$  は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{1-8}$  アシル、 $C_{1-8}$  アルキルスルホニル、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、(4 ~ 12 員のヘテロシクリル)  $C_{1-3}$  アルキル、( $C_{3-12}$  シクロアルキル)  $C_{1-3}$  アルキル、( $C_{6-10}$  アリール)  $C_{1-3}$  アルキル、又は、(5 ~ 10 員のヘテロアリール)  $C_{1-3}$  アルキルを表し；

$R^{15} \sim R^{31}$ 、 $R^{33}$ 、 $R^{35}$ 、 $R^{37}$ 、 $R^{39}$ 、 $R^{40}$ 、 $R^{42}$ 、及び  $R^{44}$  は、それぞれ独立に、水素原子、 $C_{1-8}$  アルキル、4 ~ 12 員のヘテロシクリル、 $C_{3-12}$  シクロアルキル、 $C_{6-10}$  アリール、5 ~ 10 員のヘテロアリール、(4 ~ 12 員のヘテロシクリル)  $C_{1-3}$  アルキル、( $C_{3-12}$  シクロアルキル)  $C_{1-3}$  アルキル、(

$C_{6-10}$  アリール)  $C_{1-3}$  アルキル、又は (5 ~ 10 員のヘテロアリール)  $C_{1-3}$  アルキルを表し；

$A^1$ 、 $A^2$ 、 $A^3$ 、並びに  $A^1$ 、 $A^2$ 、及び  $A^3$  における  $R^{14} \sim R^{44}$  は、それぞれ独立に、-OH、=O、ハロゲン、 $C_{1-6}$  アルキルスルホニル、及び [0 ~ 1 個の -OH、及び 0 ~ 6 個のフッ素原子] で置換されている  $C_{1-8}$  アルキルからなる群から選ばれる、1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^{11}$  と  $A^1$  は、単結合を介して結合して環を形成してもよく；

請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 3】

$R^1$  が、 $C_{3-12}$  シクロアルキルを表す、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 4】

$R^1$  が、4 ~ 12 員のヘテロシクリルを表す、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 5】

$R^1$  が、 $C_{6-10}$  アリール、又は、5 ~ 10 員のヘテロアリールを表す、請求項 1 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 6】

$R^2$  が、1 ~ 4 個のフッ素原子で置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 7】

$R^2$  が、0 ~ 1 個の -OH、及び [0 ~ 1 個の -OH、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基で置換されている  $C_{1-8}$  アルキルである、請求項 1 ~ 5 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 8】

$R^2$  が、フッ素原子、-OH、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい 4 ~ 6 員のヘテロシクリルである、請求項 1、3 ~ 5 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 9】

$R^2$  が、フッ素原子、-OH、及び  $C_{1-8}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよい、 $C_{1-8}$  アシル基、-COOR<sup>8</sup>、又は -CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup> である、請求項 1、3 ~ 5 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 10】

X が CR<sup>11</sup> を表す、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 11】

X が窒素原子を表す、請求項 1 ~ 9 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 12】

$A^1$  が、単結合である、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 13】

$A^1$  が、メチレンを表し、  
 $A^1$  の全ての  $sp^3$  炭素原子が他の構造で置き換えられていない、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 14】

$A^1$  が、-O- である、請求項 1 ~ 11 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 15】

Xが $CR^{11}$ を表し；  
 $R^{11}$ が $C_{1-6}$ アルキルを表し；  
 $A^1$ が $C_{1-8}$ アルキレンを表し；  
 $A^1$ の任意の位置にある1個の $sp^3$ 炭素原子が[ $-NR^{14}-$ 、 $-NR^{17}-C(=O)-$ 、及び $-NR^{22}-S(=O)_2-$ ]からなる群から選ばれる1個の構造で置き換えられており；  
 $R^{11}$ と $A^1$ が、単結合を介して結合して環を形成している、請求項1～9のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 16】

$A^2$ が、5～9員のヘテロシクリレンを表し；  
 $A^2$ が、 $-OH$ 、 $=O$ 、 $-COOH$ 、 $-SO_3H$ 、 $-PO_3H_2$ 、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、ハロゲン、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $-OR^{45}$ 、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$ アルキル、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $-OR^{46}$ 、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{3-12}$ シクロアルキル、[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $-OR^{47}$ 、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$ アルコキシ、及び[0～2個の $-OH$ 、0～2個の $-OR^{49}$ 、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている4～12員のヘテロシクリルからなる群から選ばれる、1～4個の置換基で置換されていてもよい、請求項1～15のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 17】

$A^3$ が水素原子である、請求項1～16のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 18】

$A^3$ が、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-R^{25}$ 、 $-OR^{26}$ 、 $-NR^{27}R^{28}$ 、 $-C(=O)R^{29}$ 、又は $-C(=O)-OR^{30}$ であり、 $R^{25} \sim R^{30}$ が、それぞれ独立に、水素原子、置換されていてもよい $C_{1-8}$ アルキル、置換されていてもよい4～12員のヘテロシクリル、置換されていてもよい $C_{3-12}$ シクロアルキル、置換されていてもよい(4～12員のヘテロシクリル) $C_{1-3}$ アルキル、又は置換されていてもよい( $C_{3-12}$ シクロアルキル) $C_{1-3}$ アルキルを表す、請求項1～16のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 19】

$R^3$ が水素原子である、請求項1～18のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 20】

$R^3$ が $C_{1-4}$ アルキル、フッ素原子、又は塩素原子を表す、請求項1、3～19のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

## 【請求項 21】

以下に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

[2-[ [5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 [2-[ [5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]-8-ピペリジン-1-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール  
 1-[6-(ヒドロキシメチル)-2-[ [5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]ピペリジン-2-オン  
 6-(ジフルオロメチル)-N-[5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]-8-モルホリン-4-イルピリド[3,4-d]ピリミジン-2-アミン  
 [8-シクロヘキシル-2-[ [5-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリジン-2-イル]アミノ]ピリド[3,4-d]ピリミジン-6-イル]メタノール





イルピリジン - 2 - イル)ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 2 - アミン  
 6 - (ジフルオロメチル) - 8 - (フラン - 3 - イル) - N - ( 5 - ピペラジン - 1 - イル  
 ピリジン - 2 - イル)ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 2 - アミン  
 6 - (メトキシメチル) - 8 - モルホリン - 4 - イル - N - ( 5 - ピペラジン - 1 - イル  
 ピリジン - 2 - イル)ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 2 - アミン  
 [ 5 - メチル - 8 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ ( 5 - ピペラジン - 1 - イルピリジン  
 - 2 - イル)アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]メタノール  
 1 - [ 8 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ ( 5 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル  
 )アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 1 - オール  
 2 , 2 , 2 - トリフルオロ - 1 - [ 8 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ ( 5 - ピペラジン  
 - 1 - イルピリジン - 2 - イル)アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]  
 エタノール  
 6 - ( 1 , 1 - ジフルオロエチル) - 8 - モルホリン - 4 - イル - N - ( 5 - ピペラジン  
 - 1 - イルピリジン - 2 - イル)ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 2 - アミン  
 2 - [ 8 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ ( 5 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル  
 )アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 2 - オール  
 2 - [ 8 - モルホリン - 4 - イル - 2 - [ ( 5 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル  
 )アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 1 - [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [ ( 6 - ピペラジン - 1 - イルピ  
 リダジン - 3 - イル)アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 8 - イル]ピロリジン  
 - 2 - カルボン酸  
 1 - [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [ ( 6 - ピペラジン - 1 - イルピ  
 リダジン - 3 - イル)アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 8 - イル]ピペリジン  
 - 3 - カルボン酸  
 1 - [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [ ( 6 - ピペラジン - 1 - イルピ  
 リダジン - 3 - イル)アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 8 - イル]ピペリジン  
 - 2 - カルボン酸  
 1 - [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル] - 2 - [ [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イル  
 メチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 8 - イル]ピ  
 ロリジン - 2 - カルボン酸  
 6 - ( 1 - メトキシエチル) - N - [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2  
 - イル] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 2 - アミン  
 8 - ( 1 , 2 , 3 , 3 a , 4 , 5 , 7 , 7 a - オクタヒドロピロロ [ 2 , 3 - c ]ピリジ  
 ン - 6 - イル) - 6 - ( 1 - メトキシエチル) - N - [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチ  
 ル)ピリジン - 2 - イル]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 2 - アミン  
 [ 1 - [ 6 - ( 1 - メトキシエチル) - 2 - [ [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル)ピ  
 リジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 8 - イル]ピペリジン -  
 4 - イル]メタノール  
 6 - ( 1 - メトキシエチル) - 8 - [ 4 - (メトキシメチル)ピペリジン - 1 - イル] -  
 N - [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル]ピリド [ 3 , 4 - d ]  
 ピリミジン - 2 - アミン  
 ( 1 R ) - 1 - [ 8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキ  
 シエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [ 3 ,  
 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル  
 ]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピロリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 -  
 d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル  
 ]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 -  
 d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

1 - [ 6 - [ [ 8 - (アゼチジン - 1 - イル) - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 2 - オン

1 - [ 6 - [ [ 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピロリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 2 - オン

1 - [ 6 - [ [ 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 2 - オン

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - メチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピロリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - メチル - 5 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピロリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - (2 - アザスピロ [ 3 . 3 ] ヘプタン - 2 - イル) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - モルホリン - 4 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - (アゼパン - 1 - イル) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - (2 - ヒドロキシエチル) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - [ 2 - (ジメチルアミノ) エチル ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - [ 2 - (ジメチルアミノ) エチル ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - ピペリジン - 1 - イル - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イルアミノ) ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - (5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イルアミノ) ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

1 - [ 6 - [ [ 8 - (4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 2 - オン

1 - [ [ 6 - [ [ 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピペリジン - 4 - オール

1 - [ [ 6 - [ [ 6 - [ (1R) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピロリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピ

ペリジン - 4 - オール

1 - [ [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - モルホリン - 4 - イル  
ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ペリジン - 3 - イル ] メチル ] ピ  
ペリジン - 4 - オール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メ  
チル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メ  
チル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピロリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( ヒドロキシメチル ) ピペリジン - 1 - イル ] メ  
チル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - モルホリン - 4 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]  
ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

1 - [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( ヒドロキシメ  
チル ) ピペリジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 -  
d ] ピリミジン - 8 - イル ] ピペリジン - 4 - オール

1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピ  
リド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ペリジン - 3 - イル ] - 4 - メチル  
ピペラジン - 2 - オン

1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピロリジン - 1 - イルピ  
リド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ペリジン - 3 - イル ] - 4 - メチル  
ピペラジン - 2 - オン

1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - モルホリン - 4 - イルピ  
リド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ペリジン - 3 - イル ] - 4 - メチル  
ピペラジン - 2 - オン

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4  
- ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミ  
ノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

1 - [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシ  
エチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 ,  
4 - d ] ピリミジン - 8 - イル ] ピペリジン - 4 - カルボン酸

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル  
] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピ  
リド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2  
- ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ]  
ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4  
- ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] ア  
ミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 2 - ( 5 , 6 , 7  
 , 8 - テトラヒドロ - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イルアミノ ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピ  
リミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 6 - ( 2  
- ヒドロキシエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] ア  
ミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 4 , 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 6 - [ 2  
- ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 -  
イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル

]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [8 - (1, 1 - ジオキソ - 1, 4 - チアジナン - 4 - イル) - 2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [(6 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル)アミノ] - 8 - ピロリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [(6 - メチル - 5 - ピペラジン - 1 - イルピリジン - 2 - イル)アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル] - 6 - メチルピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 4 - [6 - [[6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - オン  
 1 - [6 - [[8 - (4 - フルオロピペリジン - 1 - イル) - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]ピペラジン - 2 - オン  
 (1R) - 1 - [2 - [(6 - ピペラジン - 1 - イルピリダジン - 3 - イル)アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 2 - [2 - [[5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 1 - [6 - [[6 - (2 - ヒドロキシエチル) - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]ピペラジン - 2 - オン  
 2 - [2 - [(6 - ピペラジン - 1 - イルピリダジン - 3 - イル)アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 2 - [8 - ピペリジン - 1 - イル - 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イルアミノ)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 2 - [4 - [[6 - [[6 - (ヒドロキシメチル) - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]メチル]ピペラジン - 1 - イル]エタノール  
 1 - [6 - [[6 - (ヒドロキシメチル) - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]ピペラジン - 2 - オン  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - [(3S) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - [(3R) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [8 - (2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - ( 3 , 3 - ジメチルピロリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - ( 3 - アザビシクロ [ 3 . 1 . 0 ] ヘキサン - 3 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - ( 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

1 - [ 6 - [ ( 1R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 8 - イル ] ピペリジン - 4 - オール

[ 2 - [ ( 6 - ピペラジン - 1 - イルピリダジン - 3 - イル ) アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] メタノール

[ 2 - [ [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル ) ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] メタノール

2 - [ 2 - [ [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

2 - [ 2 - [ [ 6 - [ 2 - ( ジメチルアミノ ) エチル ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - ( 3 , 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - [ 4 - ( 2 - メチルスルホニルエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] ピリダジン - 3 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - [ ( 3R ) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル ] - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1R) - 1 - [ 8 - [ ( 3S ) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル ] - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

6 - [ ( 1R ) - 1 - メトキシエチル ] - N - ( 6 - ピペラジン - 1 - イルピリダジン - 3 - イル ) - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - アミン

6 - [ ( 1R ) - 1 - メトキシエチル ] - N - [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 -

## アミン

4 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピロリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - オン

4 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] - 1 - メチル - 1 , 4 - ジアゼパン - 5 - オン

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - エチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリダジン - 3 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 6 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリダジン - 3 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

8 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - メトキシエチル ] - N - [ 6 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリダジン - 3 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - アミン

8 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - メトキシエチル ] - N - ( 6 - ピペラジン - 1 - イルピリダジン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - アミン

1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - オン

2 - [ 4 - [ [ 6 - [ [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピペラジン - 1 - イル ] エタノール

1 - [ 6 - ( ジフルオロメチル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 8 - イル ] ピペリジン - 4 - オール

3 - [ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] プロパン - 1 - オール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ ( 3 S , 4 S ) - 3 - フルオロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ ( 3 S , 4 R ) - 3 - フルオロ - 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペリジン - 4 - イル ] オキシピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 3 , 3 - ジフルオロアゼチジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

1 - [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 8 - イル ] ピペリジン - 4 - オール

2 - [ 2 - [ [ 6 - ( ヒドロキシメチル ) - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン

- 2 - イル]アミノ] - 8 - [(2R) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - [(2S) - 2 - メチルピロリジン - 1 - イル]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - [(3R) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - [(3S) - 3 - メチルピロリジン - 1 - イル]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [8 - (2, 5 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [8 - (3, 4 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [8 - (3, 3 - ジメチルピロリジン - 1 - イル) - 2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [8 - (7 - アザビシクロ [2.2.1]ヘプタン - 7 - イル) - 2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - [4 - (トリフルオロメチル)ピペリジン - 1 - イル]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - モルホリン - 4 - イルピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 1 - [2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 1 - オール  
 [2 - [[6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - イル] - ピペリジン - 4 - イルメタノン  
 [1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - イル] - [2 - [[6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - イル]メタノン  
 [2 - [[6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ] - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - 1, 6 - ナフチリジン - 6 - イル] - (1 - メチルピペリジン - 4 - イル)メタノン  
 (1R) - 1 - [8 - (4, 4 - ジフルオロピペリジン - 1 - イル) - 2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 4 - [6 - [[6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル] - 1, 4 - ジアゼパン - 5 - オン  
 (1R) - 1 - [2 - [[5 - [[(2R) - 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [3, 4 - d]

]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [8 - シクロプロピル - 2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

1 - [6 - [[8 - シクロプロピル - 6 - [(1R) - 1 - ヒドロキシエチル]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]ピペラジン - 2 - オン

(1R) - 1 - [2 - [[5 - (ピペラジン - 1 - イルメチル)ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [8 - (シクロヘキセン - 1 - イル) - 2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [8 - (3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル) - 2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [8 - (アゼパン - 1 - イル) - 2 - [[5 - [(4 - メチルピペラジン - 1 - イル)メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 1 - オール

(1S) - 1 - [2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 1 - オール

(1R) - 1 - [2 - [[6 - (オキセタン - 3 - イル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [2 - [[6 - (2 - モルホリン - 4 - イルエチル) - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [8 - ピペリジン - 1 - イル - 2 - [(6 - ピペリジン - 4 - イルスルホニル - 7, 8 - ジヒドロ - 5H - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イル)アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [8 - ピペリジン - 1 - イル - 2 - [(5 - ピペリジン - 4 - イルオキシピリジン - 2 - イル)アミノ]ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(1R) - 1 - [2 - [[5 - [1 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペリジン - 4 - イル]オキシピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]エタノール

(2S) - 2 - [8 - ピペリジン - 1 - イル - 2 - (5, 6, 7, 8 - テトラヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 2 - イルアミノ)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 1 - オール

(2R) - 2 - [2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 1 - オール

(2R) - 1 - [2 - [[5 - [[4 - (2 - ヒドロキシエチル)ピペラジン - 1 - イル]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 2 - オール

1 - [6 - [[6 - [(2R) - 2 - ヒドロキシプロピル] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]ピペラジン



- 2 - オン

(2 R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] プロパン - 2 - オール

(2 R) - 2 - [ 2 - [ [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] プロパン - 1 - オール

(1 R) - 1 - [ 8 - ( アゼチジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 8 - ( 2 , 2 - ジメチルピロリジン - 1 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 8 - ( 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( アゼチジン - 3 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - [ 1 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) アゼチジン - 3 - イル ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ( 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ( 1 , 4 - オキサゼパン - 4 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 8 - [ ( 3 S ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ] - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 8 - [ ( 3 S ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ] - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 8 - [ ( 3 S ) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル ] - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 8 - [ ( 3 R ) - 3 - フルオロピロリジン - 1 - イル ] - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(2 S) - 1 - [ 4 - [ [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピペラジン - 1 - イル ] プロパン - 2 - オール

(2 R) - 1 - [ 4 - [ [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピペラジン - 1 - イル ] プロパン - 2 - オール

(1 R) - 1 - [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 2 - [ [ 6 - メチル - 5 - ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル ) ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

(1 R) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ ( 2 S ) - 2 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ]

メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]  
 ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ ( 2 S ) - 2 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ ( 3 S ) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]  
 ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ [ ( 3 S ) - 3 , 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ] ピリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - フェニルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール  
 1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - フェニルピリド [ 3 , 4 - d ]  
 ]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]ピペラジン - 2 - オン  
 1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 2 S ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル  
 ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]ピペラジン - 2 - オン  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - [ [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ]  
 ]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 1 - オール  
 1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 2 R ) - 1 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル  
 ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 2 - イル]アミノ]ピリジン - 3 - イル]ピペラジン - 2 - オン  
 ( 2 S ) - 2 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ]  
 ]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 1 - オール  
 2 - [ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]  
 ]ピリミジン - 2 - イル]アミノ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] アセトニトリル  
 ( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( オキセタン - 3 - イルメチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ]  
 ]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 8 - [ ( 3 R ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ] - 2 - [ [ 5 - [ ( 4 - メチルピペラジン - 1 - イル )  
 ]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 8 - [ ( 3 R ) - 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ] - 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル )  
 ]ピペラジン - 1 - イル ]メチル]ピリジン - 2 - イル]アミノ]ピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( 1 - メチルアゼチジン - 3 - イル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ]  
 ]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 5 , 7 - ジヒドロピロロ [ 3 , 4 - b ]ピリジン - 2 - イル ]  
 ]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]エタノール  
 ( 2 S ) - 1 - [ 2 - [ [ 5 - [ [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] メチル ]  
 ]ピリジン - 2 - イル]アミノ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ]ピリミジン - 6 - イル]プロパン - 2 - オール  
 1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 2 S ) - 2 - ヒドロキシプロピル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル

ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 2 - オン

( 2 S ) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] プロパン - 2 - オール

8 - ( 7 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキシラン - 3 - イル ) - N - [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル ) ピリジン - 2 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - アミン

6 - ( オキシラン - 3 - イル ) - N - [ 5 - ( ピペラジン - 1 - イルメチル ) ピリジン - 2 - イル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - アミン

8 - ( 7 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキシラン - 3 - イル ) - N - ( 6 - ピペラジン - 1 - イルピリダジン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - アミン

6 - ( オキシラン - 3 - イル ) - N - ( 6 - ピペラジン - 1 - イルピリダジン - 3 - イル ) - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - アミン

[ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 2 R ) - ピロリジン - 2 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 3 S ) - ピロリジン - 3 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 2 R ) - ピペリジン - 2 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 2 R , 4 S ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 2 R , 4 R ) - 4 - ヒドロキシピロリジン - 2 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 3 R ) - ピペリジン - 3 - イル ] メタノン

[ ( 2 R ) - アゼチジン - 2 - イル ] - [ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - モルホリン - 2 - イルメタノン

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - ( 2 - アミノエチル ) - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 2 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イルピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

[ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 2 R ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザピシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7







1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 3 - フルオロアゼチジン - 1 - イル ) エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ピペリジン - 1 - イル エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) エタノン

2 - [ 4 - [ [ 6 - [ [ 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピペラジン - 1 - イル ] エタノール

2 - [ 4 - [ [ 6 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] メチル ] ピペラジン - 1 - イル ] エタノール

[ 2 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - モルホリン - 3 - イル ] メタノン

モルホリン - 2 - イル - [ 2 - [ [ 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] メタノン

モルホリン - 3 - イル - [ 2 - [ [ 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) - 8 - ピペリジン - 1 - イル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 2 R ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 2 S ) - 1 - メチルピロリジン - 2 - イル ] メタノン

[ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - [ ( 3 S ) - 1 - メチルピロリジン -









キセタン - 3 - イル) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ピペリジン - 1 - イル エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 4 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 4 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 3 - ヒドロキシピペリジン - 1 - イル ) エタノン

1 - [ 2 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - ( オキセタン - 3 - イル ) ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] - 7 , 8 - ジヒドロ - 5 H - 1 , 6 - ナフチリジン - 6 - イル ] - 2 - ( 3 - フルオロピペリジン - 1 - イル ) エタノン

4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] ピペラジン - 2 - オン

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 2 - [ [ 5 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] - 6 - メチルピリジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 2 - [ [ 6 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] ピリダジン - 3 - イル ] アミノ ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

( 1 R ) - 1 - [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 2 - [ [ 6 - [ 4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) ピペラジン - 1 - イル ] ピリダジン - 3 - イル ] アミノ ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 6 - イル ] エタノール

1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシプロピル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - オン

4 - ( 2 - ヒドロキシエチル ) - 1 - [ 6 - [ [ 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] - 8 - ピペリジン - 1 - イル ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] - 1 , 4 - ジアゼパン - 2 - オン

1 - [ 6 - [ [ 8 - ( 7 - アザビシクロ [ 2 . 2 . 1 ] ヘプタン - 7 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] - 4 - メチルピペラジン - 2 - オン

1 - [ 6 - [ [ 8 - ( 8 - アザビシクロ [ 3 . 2 . 1 ] オクタン - 8 - イル ) - 6 - [ ( 1 R ) - 1 - ヒドロキシエチル ] ピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン - 2 - イル ] アミノ ] ピリジン - 3 - イル ] - 4 - メチルピペラジン - 2 - オン

**【請求項 2 2】**

請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体を含む医薬組成物。

**【請求項 2 3】**

請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、CDK 4 / 6 阻害活性を有する医薬組成物。

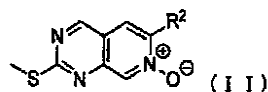
**【請求項 2 4】**

請求項 1 ~ 2 1 のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を有効成分として含有する、関節リウマチ、動脈硬化症、肺線維症、脳梗塞症、又は癌の予防薬又は治療薬。

【請求項 2 5】

式 ( I I ) で表されるピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン誘導体、又はその塩。

【化 2】



[ 式 ( I I ) 中、 $R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、 $-COOR^8$ 、又は  $-CONR^9R^{10}$  を表し；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の  $-OH$ 、[ 0 ~ 1 個の  $-OH$ 、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の  $-OH$ 、[ 0 ~ 1 個の  $-OH$ 、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0 ~ 1 個のヒドロキシメチル、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び  $R^{10}$  は、それぞれ独立に、水素原子又は  $C_{1-8}$  アルキルを表し；

$R^2$  の 4 ~ 6 員のヘテロシクリルは、フッ素原子、 $-OH$ 、 $C_{1-4}$  アルキル、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アシル基、 $-COOR^8$ 、及び  $-CONR^9R^{10}$  は、フッ素原子、 $-OH$ 、及び  $C_{1-4}$  アルコキシからなる群から選ばれる 1 ~ 4 個の置換基で置換されていてもよく；

$R^2$  の  $-CONR^9R^{10}$  における  $R^9$  と  $R^{10}$  は、単結合、又は  $-O-$  を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成していてもよく；

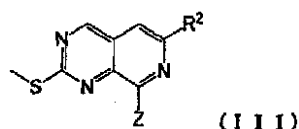
$R^2$  のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4 - 5 員環では 1 個の酸素原子であり、6 員環では 1 ~ 2 個の酸素原子である。但し、 $R^2$  は適切な保護基で保護されていてよい。

]

【請求項 2 6】

式 ( I I I ) で表されるピリド [ 3 , 4 - d ] ピリミジン誘導体、又はその塩。

【化 3】



[ 式 ( I I I ) 中、 $R^2$  は、 $C_{1-8}$  アルキル、 $C_{3-8}$  シクロアルキル、4 ~ 6 員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$  アシル、 $-COOR^8$ 、又は  $-CONR^9R^{10}$  を表し；

$R^2$  の  $C_{1-8}$  アルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の  $-OH$ 、[ 0 ~ 1 個の  $-OH$ 、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$  の  $C_{3-8}$  シクロアルキルは、それぞれ独立に、0 ~ 1 個の  $-OH$ 、[ 0 ~ 1 個の  $-OH$ 、0 ~ 1 個の  $C_{1-4}$  アルコキシ基、及び 0 ~ 3 個のフッ素原子 ] で置換されている 0 ~ 2 個の  $C_{1-8}$  アルコキシ基、0 ~ 1 個のヒドロキシメチル、並びに 0 ~ 5 個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$  は、無置換の  $C_{1-8}$  アルキル、無置換の  $C_{3-8}$  シクロアルキル、及びトリ

フルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、それぞれ独立に、水素原子又は $C_{1-8}$ アルキルを表し；

$R^2$ の4～6員のヘテロシクリルは、フッ素原子、-OH、 $C_{1-4}$ アルキル、及び $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されているもよく；

$R^2$ の $C_{1-8}$ アシル基、-COOR<sup>8</sup>、及び-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>は、フッ素原子、-OH、及び $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されているもよく；

$R^2$ の-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>における $R^9$ と $R^{10}$ は、単結合、又は-O-を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成しているもよく；

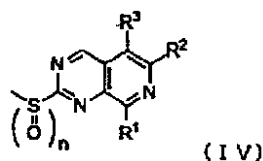
$R^2$ のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4-5員環では1個の酸素原子であり、6員環では1～2個の酸素原子であり、

Zはハロゲン原子を表す。但し、 $R^2$ は適切な保護基で保護されているよい。]

【請求項27】

式(IV)で表されるピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体、又はその塩。

【化4】



[式(IV)中、 $R^1$ は、 $C_{3-12}$ シクロアルキル、 $C_{4-12}$ シクロアルケニル、4～12員のヘテロシクリル、 $C_{6-10}$ アリール、又は、5～10員のヘテロアリールを表し； $R^1$ におけるヘテロ原子は、それぞれの基において、酸素原子、硫黄原子、及び窒素原子から、独立して1～4個のヘテロ原子が選択され；

$R^1$ は、ハロゲン、=O、-OH、-CN、-COOH、-COOR<sup>6</sup>、-R<sup>7</sup>、[0～2個の-OH、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{3-6}$ シクロアルキル、[0～2個の-OH、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている3～10員のヘテロシクリル、[0～2個の-OH、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$ アシル、及び[0～2個の-OH、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-8}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～6個の置換基で置換されているもよく；

$R^6$ 及び $R^7$ は、それぞれ独立に[0～2個の-OH、0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ、及び0～6個のフッ素原子]で置換されている $C_{1-6}$ アルキルを表し；

$R^2$ は、 $C_{1-8}$ アルキル、 $C_{3-8}$ シクロアルキル、4～6員のヘテロシクリル、 $C_{1-8}$ アシル、-COOR<sup>8</sup>、又は-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>を表し；

$R^2$ の $C_{1-8}$ アルキルは、それぞれ独立に、0～1個の-OH、[0～1個の-OH、0～1個の $C_{1-4}$ アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子]で置換されている0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ基、並びに0～5個のフッ素原子で置換されており；

$R^2$ の $C_{3-8}$ シクロアルキルは、それぞれ独立に、0～1個の-OH、[0～1個の-OH、0～1個の $C_{1-4}$ アルコキシ基、及び0～3個のフッ素原子]で置換されている0～2個の $C_{1-8}$ アルコキシ基、0～1個のヒドロキシメチル、並びに0～5個のフッ素原子で置換されており；

但し、 $R^2$ は、無置換の $C_{1-8}$ アルキル、無置換の $C_{3-8}$ シクロアルキル、及びトリフルオロメチルではなく；

$R^8$ 、 $R^9$ 、及び $R^{10}$ は、それぞれ独立に、水素原子又は $C_{1-8}$ アルキルを表し；

$R^2$ の4～6員のヘテロシクリルは、フッ素原子、-OH、 $C_{1-4}$ アルキル、及び $C_{1-4}$ アルコキシからなる群から選ばれる1～4個の置換基で置換されているもよく；

$R^2$ の $C_{1-8}$ アシル基、-COOR<sup>8</sup>、及び-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>は、フッ素原子、-O

H、及びC<sub>1-4</sub>アルコキシからなる群から選ばれる1~4個の置換基で置換されているもよく；

R<sup>2</sup>の-CONR<sup>9</sup>R<sup>10</sup>におけるR<sup>9</sup>とR<sup>10</sup>は、単結合、又は-O-を介して結合して、それらが結合している窒素原子を含んだ環を形成しているもよく；

R<sup>2</sup>のヘテロシクリルにおけるヘテロ原子は、4-5員環では1個の酸素原子であり、6員環では1~2個の酸素原子であり；

R<sup>3</sup>は、水素原子、C<sub>1-8</sub>アルキル、又はハロゲン原子を表し；

nは0、1、又は2を表す。但し、R<sup>1</sup>、及びR<sup>2</sup>は適切な保護基で保護されているよい。]

## 【 国際調査報告 】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2017/042443
<b>A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER</b> Int.Cl. See extra sheet  According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
<b>B. FIELDS SEARCHED</b> Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) Int.Cl. C07D471/04, A61K31/519, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/55, A61K31/551, A61K31/553, A61P9/10, A61P11/00, A61P19/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D519/00  Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2018 Registered utility model specifications of Japan 1996-2018 Published registered utility model applications of Japan 1994-2018  Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used) CAplus/REGISTRY (STN)		
<b>C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT</b>		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X A	WO 2015/128676 A1 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 03 September 2015, preparation no. 7-10, 13, 17-20, 23, preparation 25 & US 2016/0362409 A1 & JP 2017-506661 A & EP 3110816 A1 & CN 106459035 A & CA 2939058 A & AU 2015221956 A	26-27 1-25
X A	INNOCENTI, P., et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 2015, vol. 13, pp. 893-904, compound 7 of scheme 3 on page 895	26 1-25, 27
<input checked="" type="checkbox"/> Further documents are listed in the continuation of Box C. <input type="checkbox"/> See patent family annex.		
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 25 January 2018 (25.01.2018)		Date of mailing of the international search report 13 February 2018 (13.02.2018)
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer  Telephone No.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2017/042443

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	JP 2016-530274 A (NEUPHARMA, INC.) 29 September 2016 & US 2015/0175601A1 & US 2017/0050936A1 & US 2017/0196881 A1 & WO 2015/027222 A2 & EP 3035936 A2 & CA 2921410 A & AU 2014308616 A & IL 244189 D & KR 10-2016-0090786 A & CN 105682661 A & MX 2016002137 A & RU 2016110412 A & NZ 718190 A	1-27
A	JP 2015-527387 A (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 17 September 2015 & US 2015/0239884 A1 & US 2016/0220570 A1 & US 2016/0222009 A1 & WO 2014/037750 A1 & EP 2892889 A1 & CA 2884006 A & AU 2013311434 A & CN 104837829 A & HK 1211921 A & RU 2015112580 A	1-27
A	WO 2016/015597 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) 04 February 2016 & JP 2017-524702 A & US 2017/0121323 A1 & WO 2016/015598 A1 & EP 3172214 A1 & CN 105294681 A & CN 105294682 A & CN 105294736 A & AU 2015296322 A & CA 2954189 A & KR 10-2017-0032244 A & TW 201643171 A	1-27
A	WO 2014/183520 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 20 November 2014 & CN 104470921 A & HK 1206025 A & TW 201444838 A	1-27



**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.  
PCT/JP2017/042443

CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
C07D471/04 (2006.01) i, A61K31/519 (2006.01) i, A61K31/5377 (2006.01) i,  
A61K31/541 (2006.01) i, A61K31/55 (2006.01) i, A61K31/551 (2006.01) i,  
A61K31/553 (2006.01) i, A61P9/10 (2006.01) i, A61P11/00 (2006.01) i,  
A61P19/02 (2006.01) i, A61P29/00 (2006.01) i, A61P35/00 (2006.01) i,  
A61P43/00 (2006.01) i, C07D519/00 (2006.01) i

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

International application No.

PCT/JP2017/042443

<Regarding the subject of the search>

Claim 27, which is an independent claim, sets forth a pyridopyrimidine derivative represented by formula (IV), but since "R3" in formula (IV) is not defined, the scope of the structure of the derivative represented by formula (IV) is unclear. Thus, claim 27 does not satisfy the requirements regarding clarity under PCT Article 6.

Therefore, examination was carried out by considering "R3" to be identical to [R3] defined by claim 1

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 4 2 4 4 3	
A. 発明の属する分野の分類 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. 特別ページ参照			
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料 (国際特許分類 (IPC)) Int.Cl. C07D471/04, A61K31/519, A61K31/5377, A61K31/541, A61K31/55, A61K31/551, A61K31/553, A61P9/10, A61P11/00, A61P19/02, A61P29/00, A61P35/00, A61P43/00, C07D519/00			
最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの 日本国実用新案公報 1922-1996年 日本国公開実用新案公報 1971-2018年 日本国実用新案登録公報 1996-2018年 日本国登録実用新案公報 1994-2018年			
国際調査で使用した電子データベース (データベースの名称、調査に使用した用語) CAplus/REGISTRY (STN)			
C. 関連すると認められる文献			
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	
X A	WO 2015/128676 A1 (CANCER RESEARCH TECHNOLOGY LIMITED) 2015.09.03, Preparation No. 7-10, 13, 17-20, 23, Preparation 25 & US 2016/0362409 A1 & JP 2017-506661 A & EP 3110816 A1 & CN 106459035 A & CA 2939058 A & AU 2015221956 A	26-27 1-25	
X A	INNOCENTI, P. et al., Organic & Biomolecular Chemistry, 2015, Vol. 13, pp. 893-904, 第895頁 Scheme 3の化合物7	26 1-25, 27	
<input checked="" type="checkbox"/> C欄の続きにも文献が列挙されている。 <input type="checkbox"/> パテントファミリーに関する別紙を参照。			
* 引用文献のカテゴリー 「A」 特に関連のある文献ではなく、一般的な技術水準を示すもの 「E」 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの 「L」 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献 (理由を付す) 「O」 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 「P」 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願			
国際調査を完了した日 25.01.2018		国際調査報告の発送日 13.02.2018	
国際調査機関の名称及びあて先 日本国特許庁 (ISA/J P) 郵便番号100-8915 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		特許庁審査官 (権限のある職員) 伊佐地 公美	4 P 5809
		電話番号 03-3581-1101	内線 3492

国際調査報告		国際出願番号 PCT/J P 2 0 1 7 / 0 4 2 4 4 3
C (続き) . 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
A	JP 2016-530274 A (ニューファーマ, インコーポレイテッド) 2016.09.29, & US 2015/0175601 A1 & US 2017/0050936 A1 & US 2017/0196881 A1 & WO 2015/027222 A2 & EP 3035936 A2 & CA 2921410 A & AU 2014308616 A & IL 244189 D & KR 10-2016-0090786 A & CN 105682661 A & MX 2016002137 A & RU 2016110412 A & NZ 718190 A	1-27
A	JP 2015-527387 A (キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リミテ ッド) 2015.09.17, & US 2015/0239884 A1 & US 2016/0220570 A1 & US 2016/0222009 A1 & WO 2014/037750 A1 & EP 2892889 A1 & CA 2884006 A & AU 2013311434 A & CN 104837829 A & HK 1211921 A & RU 2015112580 A	1-27
A	WO 2016/015597 A1 (SUNSHINE LAKE PHARMA CO., LTD.) 2016.02.04, & JP 2017-524702 A & US 2017/0121323 A1 & WO 2016/015598 A1 & EP 3172214 A1 & CN 105294681 A & CN 105294682 A & CN 105294736 A & AU 2015296322 A & CA 2954189 A & KR 10-2017-0032244 A & TW 201643171 A	1-27
A	WO 2014/183520 A1 (SHANGHAI HENGRUI PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 2014.11.20, & CN 104470921 A & HK 1206025 A & TW 201444838 A	1-27

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2017/042443

## 発明の属する分野の分類

C07D471/04(2006.01)i, A61K31/519(2006.01)i, A61K31/5377(2006.01)i,  
A61K31/541(2006.01)i, A61K31/55(2006.01)i, A61K31/551(2006.01)i,  
A61K31/553(2006.01)i, A61P9/10(2006.01)i, A61P11/00(2006.01)i, A61P19/02(2006.01)i,  
A61P29/00(2006.01)i, A61P35/00(2006.01)i, A61P43/00(2006.01)i, C07D519/00(2006.01)i

国際調査報告

国際出願番号 PCT/JP2017/042443

<調査の対象について>

独立請求項である請求項 27 には、式(IV)で表されるピリドピリミジン誘導体が記載されているが、式(IV)中の「R3」が定義されていないため、式(IV)で表される誘導体がどのような構造のものまでを含み得るか明確でない。

したがって、請求項 27 は、PCT 第 6 条に規定される明確性に関する要件を満たしていない。そこで、請求項 1 で定義される「R3」と同じ定義であるとして審査を行った。

## フロントページの続き

(51) Int.Cl.	F I	テーマコード (参考)
A 6 1 P 11/00 (2006.01)	A 6 1 P 19/02	
A 6 1 P 9/10 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 0 5
A 6 1 K 31/551 (2006.01)	A 6 1 P 11/00	
A 6 1 K 31/519 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)	A 6 1 P 9/10	1 0 1
A 6 1 K 31/55 (2006.01)	A 6 1 K 31/551	
A 6 1 K 31/541 (2006.01)	A 6 1 K 31/519	
A 6 1 K 31/553 (2006.01)	A 6 1 K 31/5377	
A 6 1 K 31/5386 (2006.01)	A 6 1 K 31/55	
C 0 7 F 7/18 (2006.01)	A 6 1 K 31/541	
C 0 7 B 61/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/553	
	A 6 1 K 31/5386	
	C 0 7 F 7/18	C S P V
	C 0 7 B 61/00	3 0 0

(81) 指定国 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, T J, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, R O, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, G T, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX , MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

- 1 . T W E E N
- 2 . T r i t o n

- (72) 発明者 水野 剛志  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内
- (72) 発明者 嶋田 朋嘉  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内
- (72) 発明者 鶴木 元  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内
- (72) 発明者 丸山 明伸  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内
- (72) 発明者 佐々木 浩介  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内
- (72) 発明者 横坂 卓也  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内
- (72) 発明者 高橋 広  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内
- (72) 発明者 堀江 恭平  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内
- (72) 発明者 酒井 由里  
東京都千代田区霞が関三丁目 2 番 1 号 帝人ファーマ株式会社内

F ターム(参考) 4C065 AA05 BB11 CC01 DD03 EE02 HH03 HH04 HH07 HH08 JJ01  
JJ02 JJ03 JJ08 KK01 LL07 LL09 PP02 PP03 PP04 PP06

	PP07	PP08	PP10	PP12	PP13	PP14	PP15	PP16	PP17	PP18
4C072	MM02	MM08	MM10	UU01	UU08					
4C086	AA01	AA02	AA03	CB09	CB22	MA01	MA02	MA04	MA05	NA14
	ZA36	ZA45	ZA59	ZA96	ZB15	ZB21	ZC20			
4H039	CA39	CA66	CD10	CD20						
4H049	VN01	VP01	VQ60	VR23	VR41	VS59	VT48	VU06	VU36	VW01
	VW35									

(注)この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。