

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7420847号

(P7420847)

(45)発行日 令和6年1月23日(2024.1.23)

(24)登録日 令和6年1月15日(2024.1.15)

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/505 (2006.01)	A 6 1 K	31/505	
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 1 1
A 6 1 P	7/00 (2006.01)	A 6 1 P	7/00	
A 6 1 P	7/06 (2006.01)	A 6 1 P	7/06	
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P	35/02	

請求項の数 14 (全573頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2022-36728(P2022-36728)
 (22)出願日 令和4年3月10日(2022.3.10)
 (62)分割の表示 特願2018-553876(P2018-553876)の分割
 原出願日 平成29年4月17日(2017.4.17)
 (65)公開番号 特開2022-81606(P2022-81606A)
 (43)公開日 令和4年5月31日(2022.5.31)
 審査請求日 令和4年4月8日(2022.4.8)
 (31)優先権主張番号 62/323,602
 (32)優先日 平成28年4月15日(2016.4.15)
 (33)優先権主張国・地域又は機関 米国(US)
 (31)優先権主張番号 62/348,837
 (32)優先日 平成28年6月10日(2016.6.10)
 (33)優先権主張国・地域又は機関

最終頁に続く

(73)特許権者 513137330
 エピザイム, インコーポレイティド
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ 0
 2 1 3 9, ケンブリッジ, テクノロジー
 スクエア 4 0 0, フォース フロア
 (74)代理人 100169904
 弁理士 村井 康司
 (74)代理人 100117422
 弁理士 堀川 かおり
 (72)発明者 ジョン エマーソン キャンベル
 アメリカ合衆国, マサチューセッツ州
 0 2 1 3 8, ケンブリッジ, マウント
 オーバーン ストリート 5 8 1, ユニッ
 ト ナンバー 1
 (72)発明者 ケネス ウィリアム ダンカン

最終頁に続く

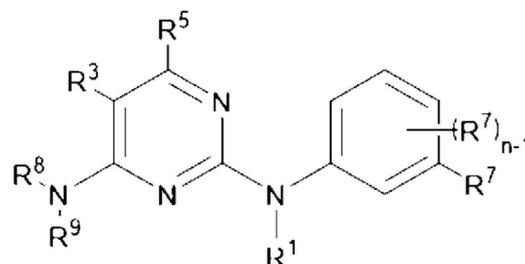
(54)【発明の名称】 E H M T 1 および E H M T 2 阻害剤としてのアミン置換アリアルまたはヘテロアリアル化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I I a 1) で表される化合物もしくはその互変異性体、または前記化合物もしくは前記互変異性体の薬学的に許容される塩を含む、血液疾患の治療または予防用の医薬組成物。

【化 1】



(IIa1)

10

(式中、

R¹ は H または C₁ ~ C₄ アルキルであり、

R³ は、H、ハロ、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、C₆ ~ C₁₀ アリアル、N R^a C (O) R^b、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、4員 ~ 7員ヘテロシクロアルキル、5員 ~ 6員ヘテロアリアル、および C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁ ~ C₆ ア

20

ルコキシルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルはハ口、 OR^a 、または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^3 は $-Q^1 - T^1$ であり、ここで、 Q^1 は結合またはハ口、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^1 は H、ハ口、シアノ、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} であり、ここで、 R^{S1} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、N、O、および S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 R^{S1} はハ口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、

R^5 は F、Br、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O、および S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、ハ口、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、および4員~12員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され、ここで、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルは、ハ口、 $C(O)R^a$ 、 OR^a 、 NR^aR^b 、4員~7員ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-4員~7員ヘテロシクロアルキル、またはハ口、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または

R^5 および R^3 は、それらが結合している前記原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し、

各 R^7 は独立にオキソ (=O) または $-Q^2 - T^2$ であり、ここで、各 Q^2 は独立に結合またはハ口、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、各 T^2 は独立に H、ハ口、シアノ、 OR^{10} 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、5員~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または N、O、および S から選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、前記5員~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルは、ハ口、 NR^xR^y で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^8)_2$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ ハ口アルキル、 $-SO_2R^8$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、 R^x および R^y は各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、 R^7 は H または $C(O)OR^8$ ではなく、または任意選択的に、1つの R^7 および R^5 は一緒に、ハ口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_3 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_4 \sim C_{10}$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレン、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキニレンリンカーを形成し、

各 R^8 は独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、

各 R^9 は独立に $-Q^3 - T^3$ であり、ここで、 Q^3 は結合または $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 T^3 は H であり、

各 R^{10} は H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

各 R^{11} は $-Q^6 - T^6$ であり、ここで、 Q^6 は結合またはハ口、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^6 は H、ハ口、 OR^8 、 NR^8R^h 、 $NR^8C(O)R^h$ 、 $C(O)NR^8R^h$

10

20

30

40

50

、 $C(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、または R^{S^3} であり、ここで、 R^g および R^h は各々独立にH、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^g および R^h は、それらが結合している前記窒素原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R^{S^3} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、 R^{S^3} は1つまたは複数の $-Q^7-T^7$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^7 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^7 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリール、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^jR^k 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $S(O)_2R^j$ 、および $NR^jC(O)R^k$ からなる群から選択され、 R^j および R^k は各々独立にHまたは1つまたは複数のハロで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または $-Q^7-T^7$ はオキソであり、または

10

R^{1^0} および R^{1^1} は、それらが結合している前記窒素原子と一緒に、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換された、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、
nは1、2、3、または4である。)

20

【請求項2】

R^3 はHでない、請求項1に記載の医薬組成物。

【請求項3】

nは1または2である、及び/又は

R^1 はHまたは CH_3 である、及び/又は

nは1または2であり、 R^7 の少なくとも1つが $-Q^2-OR^{1^1}$ であり、ここで、 R^{1^1} は $-Q^6-R^{S^3}$ であり、 Q^6 は任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーである、及び/又は

30

nは1または2であり、 R^7 の少なくとも1つが $-Q^2-NR^{1^0}R^{1^1}$ であり、ここで、 R^{1^1} は $-Q^6-R^{S^3}$ である、及び/又は

Q^6 はヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 R^{S^3} は1つまたは複数の $-Q^7-T^7$ で任意選択的に置換された4員~7員ヘテロシクロアルキルである、及び/又は

Q^6 はヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 R^{S^3} は1つまたは複数の $-Q^7-T^7$ で任意選択的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである、及び/又は

各 Q^7 は独立に結合または $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^7 は独立にH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはフェニルである、及び/又は

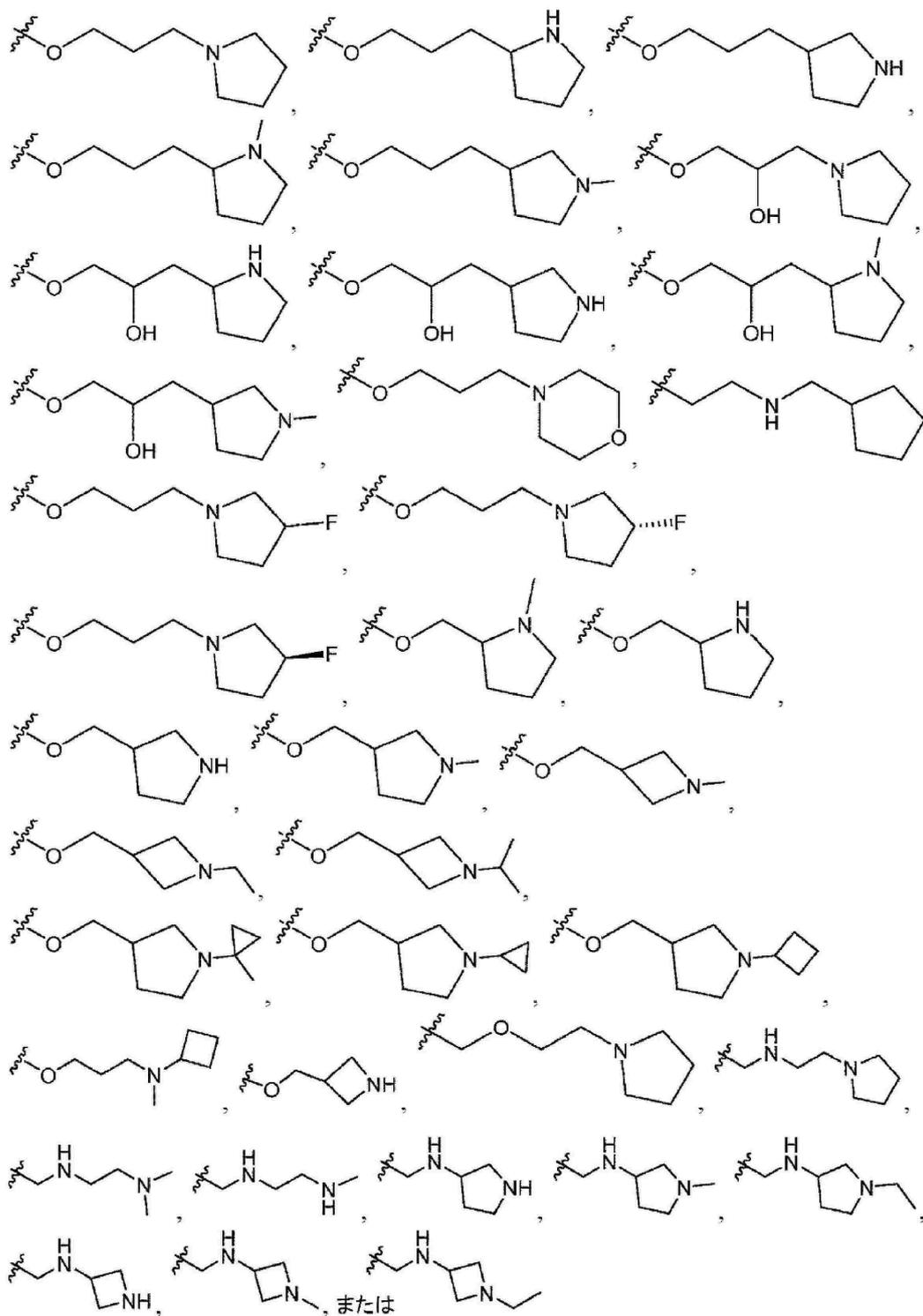
40

Q^2 は結合または $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_4$ アルキニレンリンカーである、及び/又は

R^7 の少なくとも1つが、

50

【化 2】



10

20

30

40

である、請求項 1 または 2 に記載の医薬組成物。

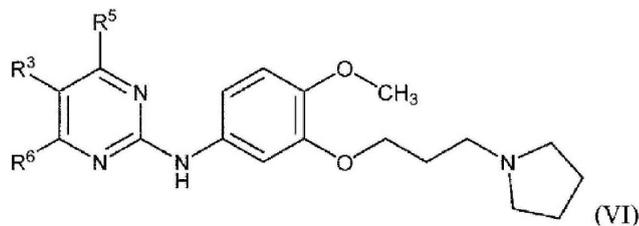
【請求項 4】

n は 2 であり、前記化合物は、ハロおよびメトキシから選択される別の R⁷ をさらに含む、請求項 1 ~ 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 5】

前記化合物が、式 (VI) で表される化合物である、請求項 1 に記載の医薬組成物。

【化3】



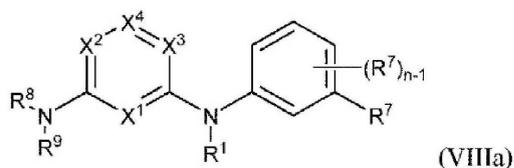
(式中、

R^5 は、 $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび $NR^8 R^9$ からなる群から選択され、 R^6 は、 $NR^8 R^9$ である。)

【請求項6】

前記化合物が、式(VIIIa)で表される化合物である、請求項1~5のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【化4】



(式中、

X^1 はNであり、

X^2 は CR^3 であり、

X^3 はNであり、

X^4 は CR^5 であり、

R^3 はHであり、

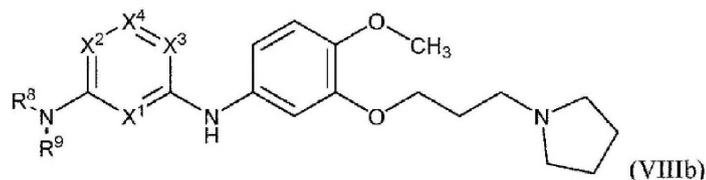
R^5 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、およびハロもしくは OR^a の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、または

R^5 および R^3 は、それらが結合している前記原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成する。)

【請求項7】

前記化合物が、式(VIIIb)で表される化合物である、請求項1~6のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【化5】



(式中、

X^1 はNであり、

X^2 は CR^3 であり、

X^3 はNであり、

X^4 は CR^5 であり、

R^5 は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、または

10

20

30

40

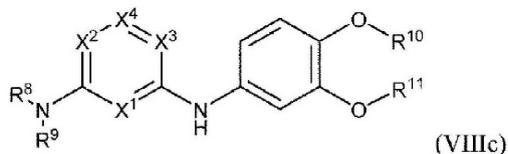
50

R⁵ および R³ は、それらが結合している前記原子と一緒に、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルを形成する。)

【請求項 8】

前記化合物が、式 (VIIIc) で表される化合物である、請求項 1 ~ 6 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【化 6】



10

(式中、

X¹ は N であり、

X² は C R³ であり、

X³ は N であり、

X⁴ は C R⁵ であり、

R⁵ は C₃ ~ C₈ シクロアルキル、および C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され、または

R⁵ および R³ は、それらが結合している前記原子と一緒に、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルを形成する。)

20

【請求項 9】

R⁵ は C₁ ~ C₆ アルキルであり、または R⁵ および R³ は、それらが結合している前記原子と一緒に、フェニルまたは 5 員 ~ 6 員ヘテロアリアル環を形成する、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 10】

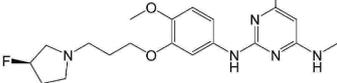
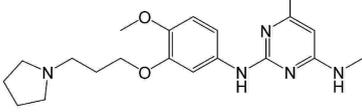
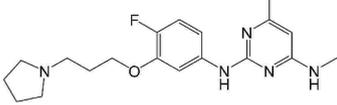
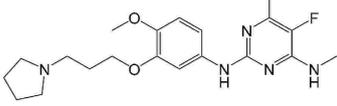
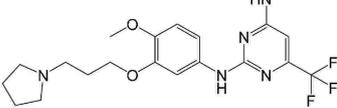
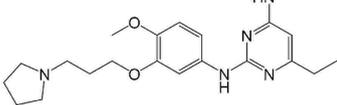
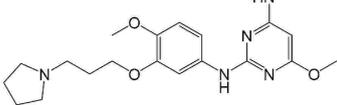
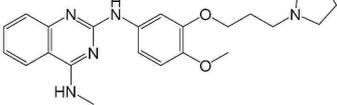
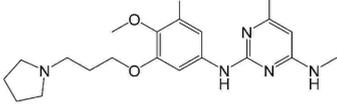
前記化合物は、以下の表中の化合物およびその薬学的に許容される塩から選択される、請求項 1 ~ 9 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

30

40

50

【表 1】

化合物番号	構造
186	
205	
232	
236	
238	
240	
261	
263	
301	

10

20

30

40

50

【表 2】

化合物番号	構造
302	
311	
312	
313	
316	
317	
318	
319	
320	

10

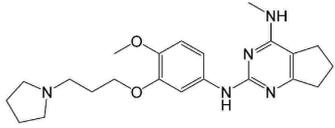
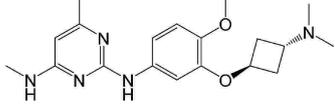
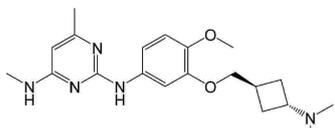
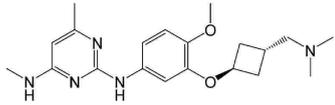
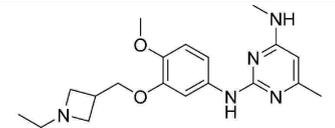
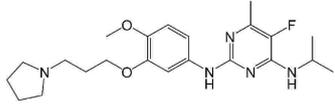
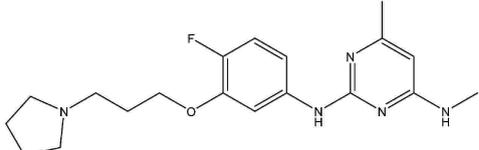
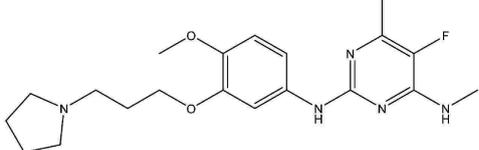
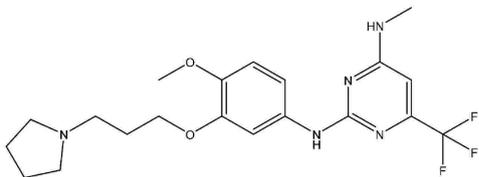
20

30

40

50

【表 3】

化合物番号	構造
328	
329	
330	
331	
334	
337	
356	
360	
362	

10

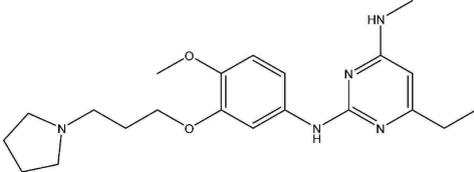
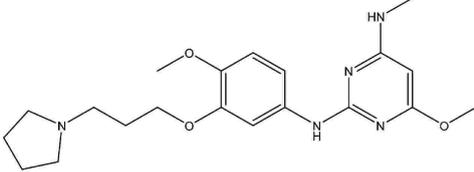
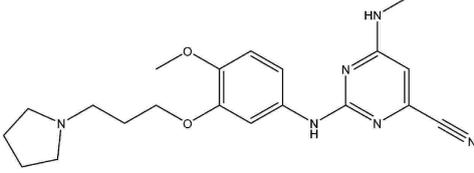
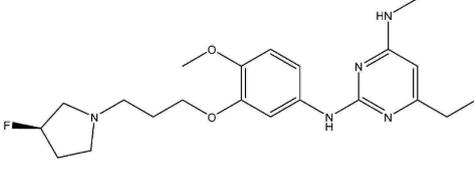
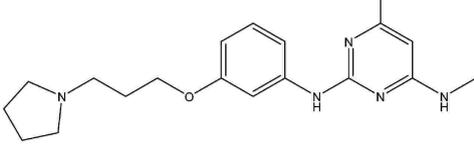
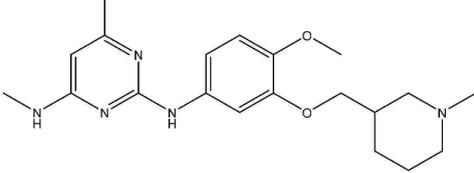
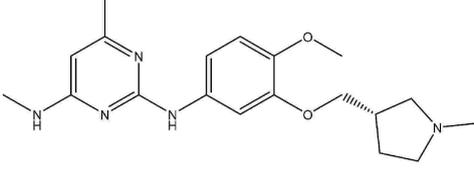
20

30

40

50

【表 4】

化合物番号	構造
364	
380	
384	
385	
391	
413	
417	

10

20

30

40

50

【表 5】

化合物番号	構造
418	
419	
421	
428	
432	
435	
436	

10

20

30

40

50

【表 6】

化合物番号	構造
437	
441	
442	
443	
444	
445	
446	

10

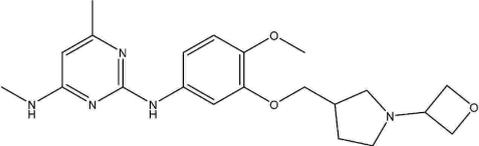
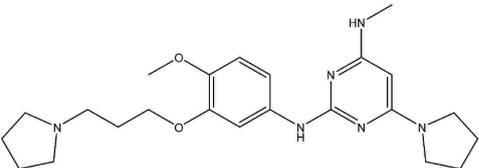
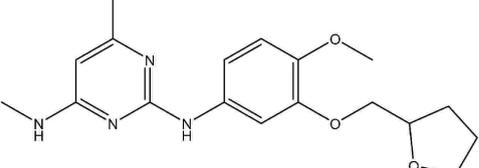
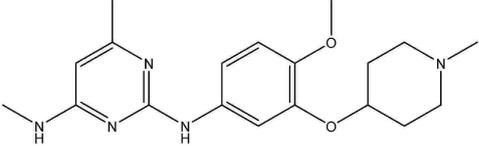
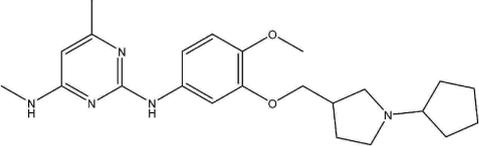
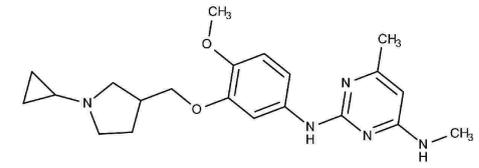
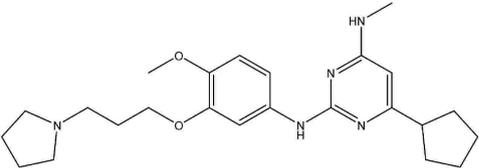
20

30

40

50

【表 7】

化合物番号	構造
449	
450	
452	
455	
456	
457	
458	

10

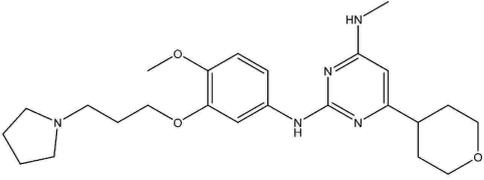
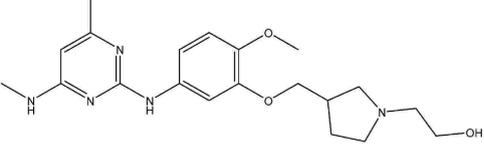
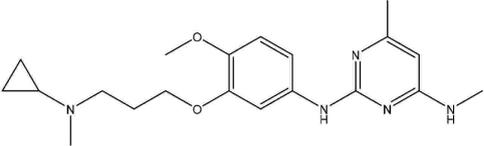
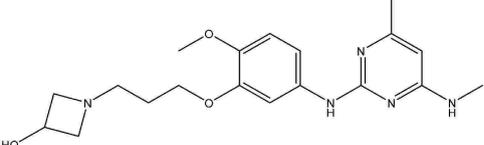
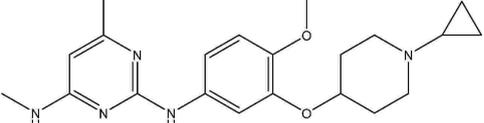
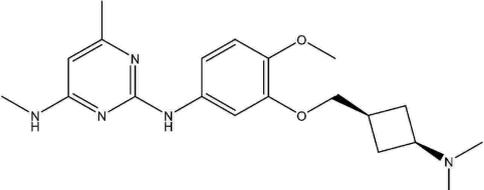
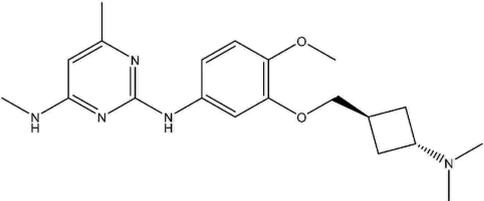
20

30

40

50

【表 8】

化合物番号	構造
459	
461	
463	
465	
466	
468	
470	

10

20

30

40

50

【表 9】

化合物番号	構造
481	
482	
483	
484	
487	
488	
489	

10

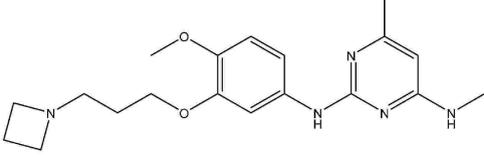
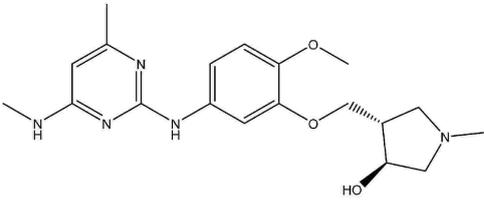
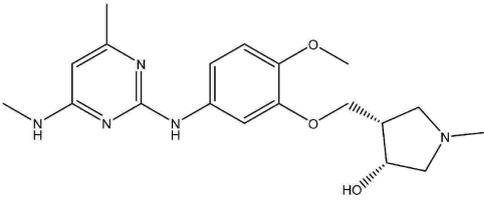
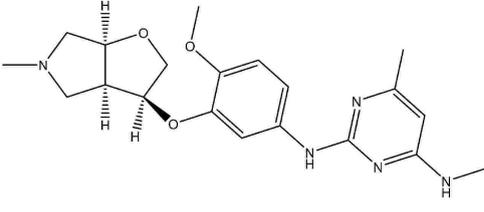
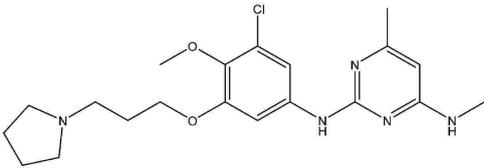
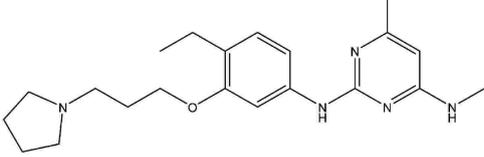
20

30

40

50

【表 10】

化合物番号	構造
490	
491	
492	
493	
496	
497	

10

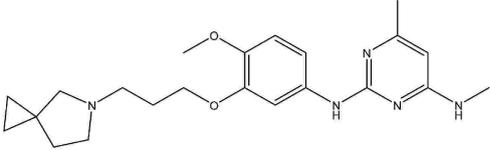
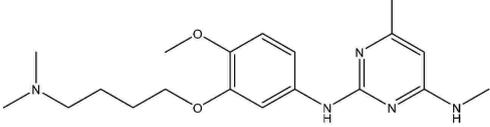
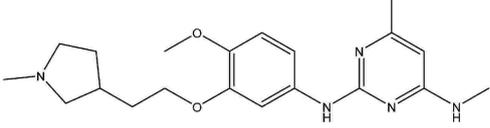
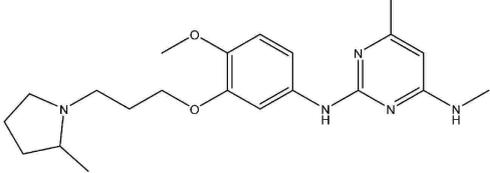
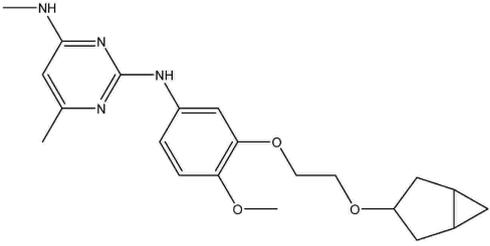
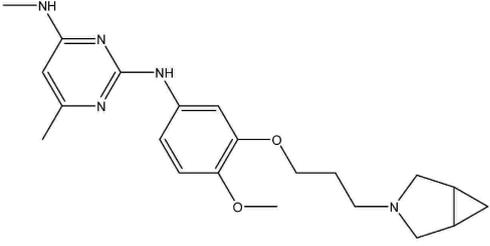
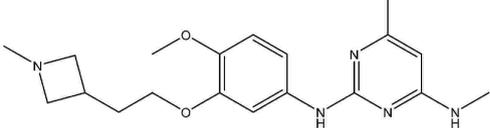
20

30

40

50

【表 1 1】

化合物番号	構造
498	
502	
503	
504	
505	
506	
508	

10

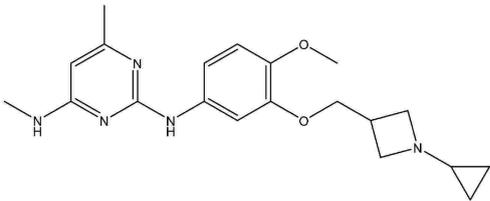
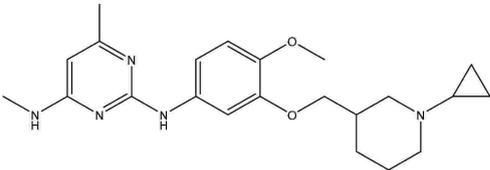
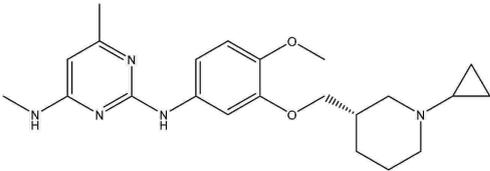
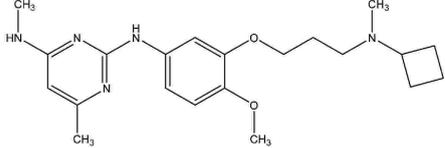
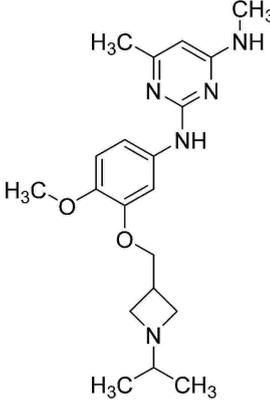
20

30

40

50

【表 1 2】

化合物番号	構造
510	
517a	
517b	
551	
559	

10

20

30

40

50

【表 1 3】

化合物番号	構造
560	
561	
562	
563	
568	

10

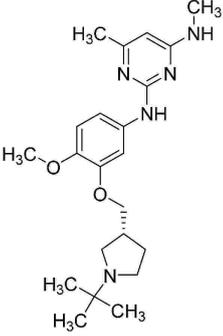
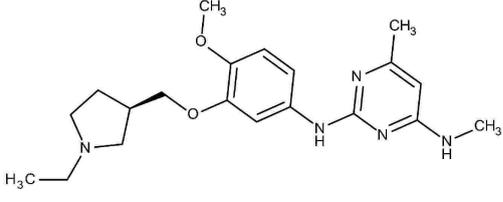
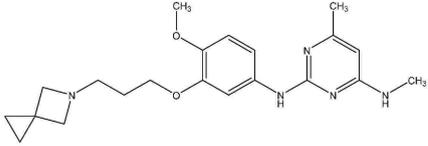
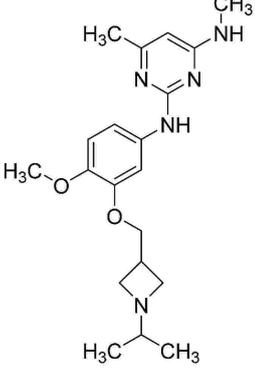
20

30

40

50

【表 1 4】

化合物番号	構造
570	 <chem>Cc1nc(NC)nc1NC2=CC=C(OC)C2OC3CCN(C(C)(C)C)C3</chem>
571	 <chem>Cc1nc(NC)nc1NC2=CC=C(OC)C2C3CCN(C)C3</chem>
574	 <chem>Cc1nc(NC)nc1NC2=CC=C(OC)C2OCCCN3C4CCN(C4)C3</chem>
575	 <chem>Cc1nc(NC)nc1NC2=CC=C(OC)C2OC3CCN(C(C)(C)C)C3</chem>

10

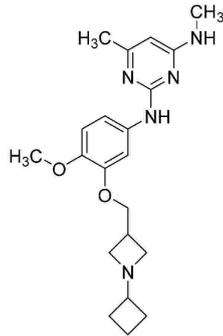
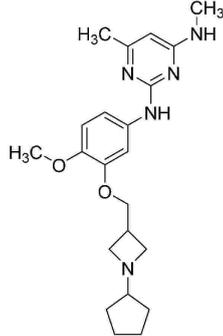
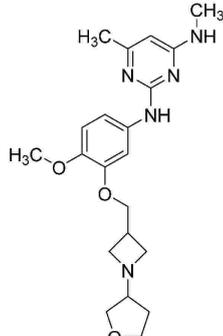
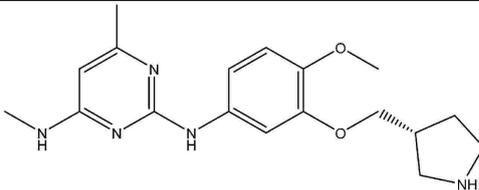
20

30

40

50

【表 1 5】

化合物番号	構造
576	
577	
580	
600	

10

20

30

40

50

【表 1 6】

化合物番号	構造
602	
603	
606	
610	
614	

10

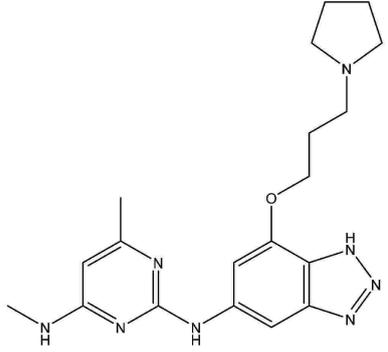
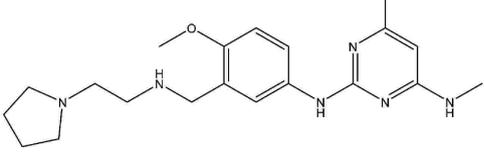
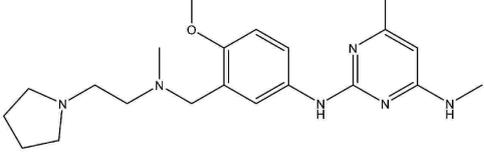
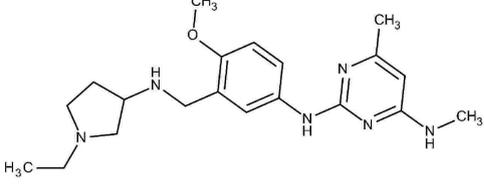
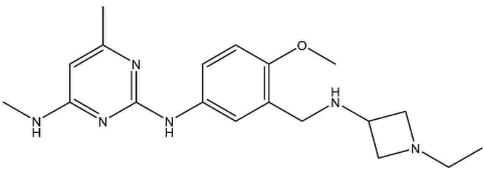
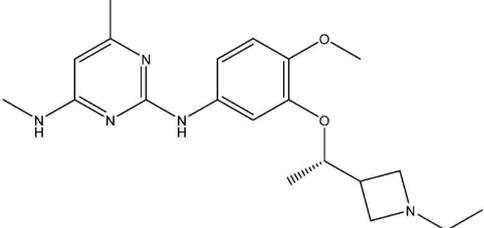
20

30

40

50

【表 17】

化合物番号	構造
624	
644	
645	
646	
647	
649	

10

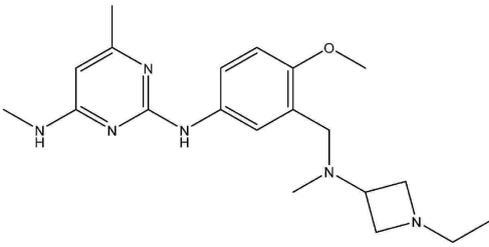
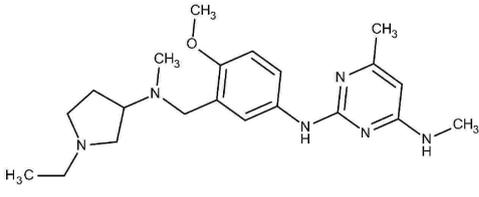
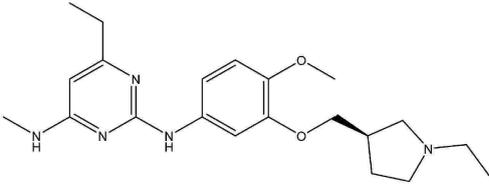
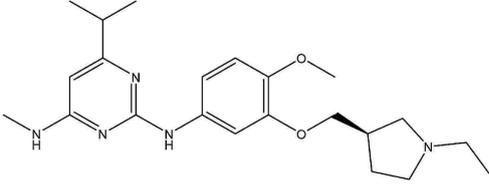
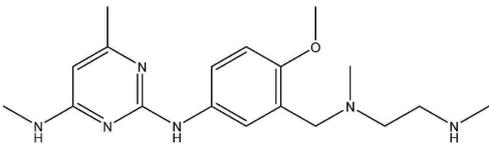
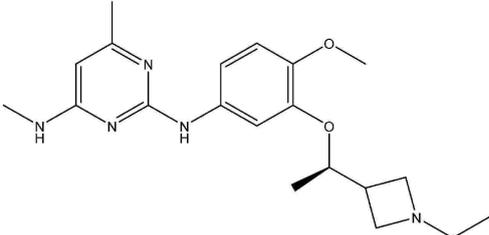
20

30

40

50

【表 18】

化合物番号	構造
650	
651	
671	
672	
680	
687	

10

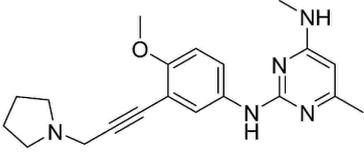
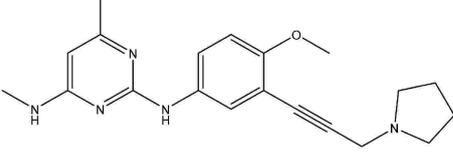
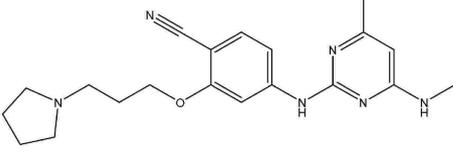
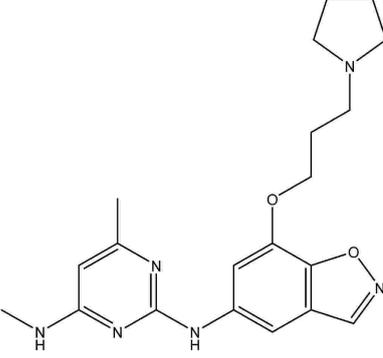
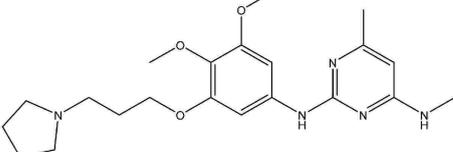
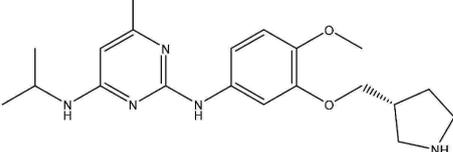
20

30

40

50

【表 19】

化合物番号	構造
765	
786	
791	
793	
799	
800	

10

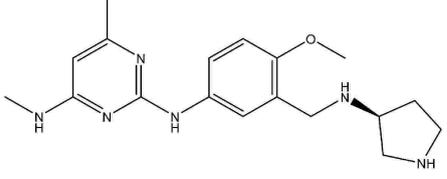
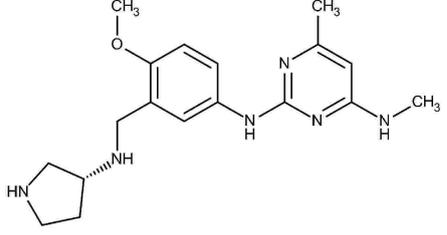
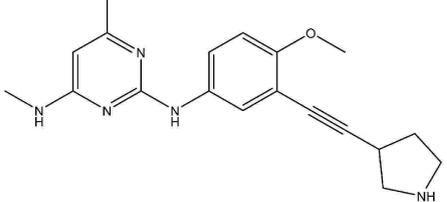
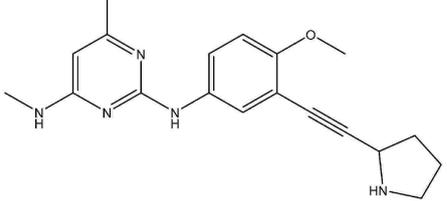
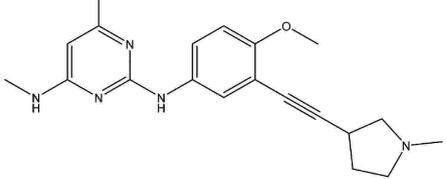
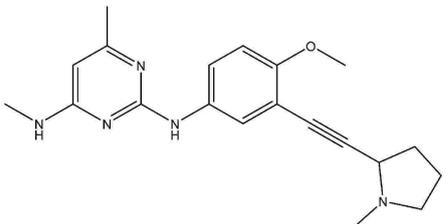
20

30

40

50

【表 20】

化合物番号	構造
813	
814	
845	
846	
847	
848	

10

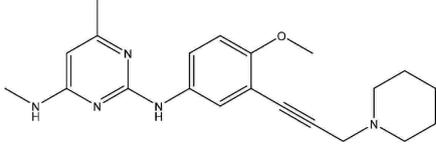
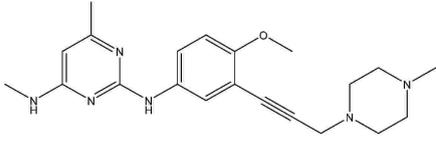
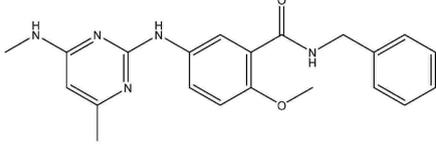
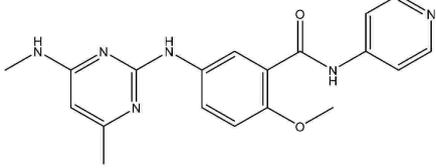
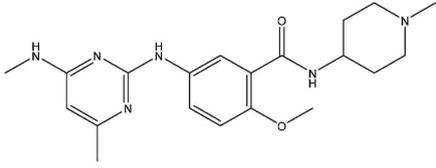
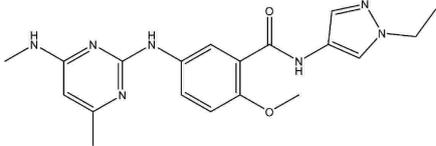
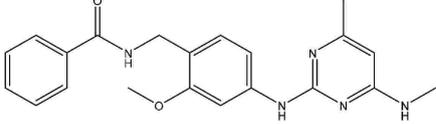
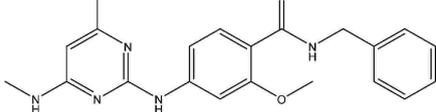
20

30

40

50

【表 2 1】

化合物番号	構造
855	
860	
871	
872	
873	
874	
876	
877	

10

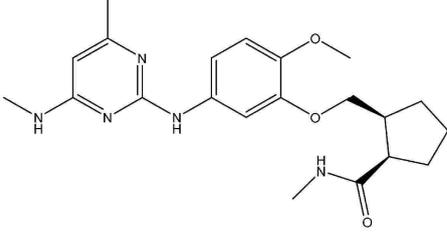
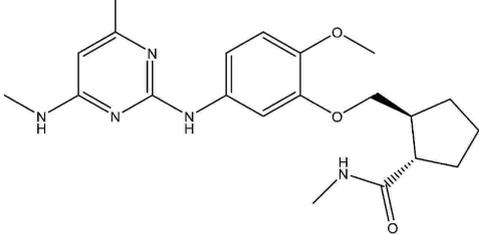
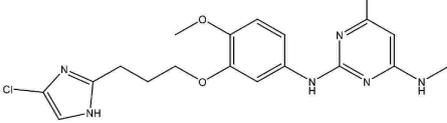
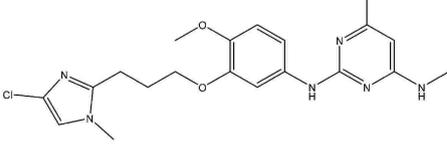
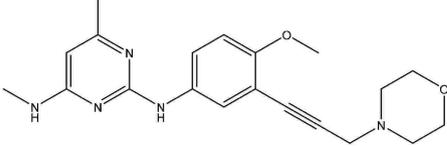
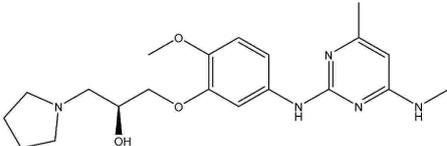
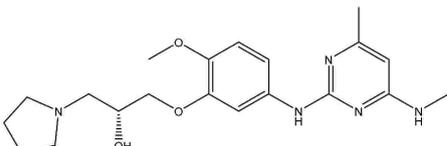
20

30

40

50

【表 2 2】

化合物番号	構造
878	
879	
890	
891	
904	
905	
906	

10

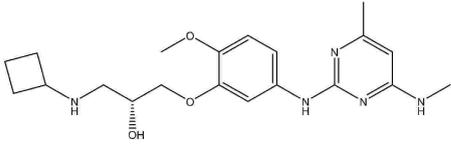
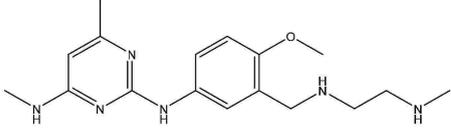
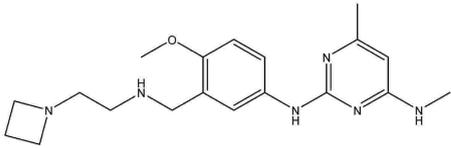
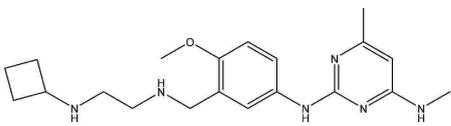
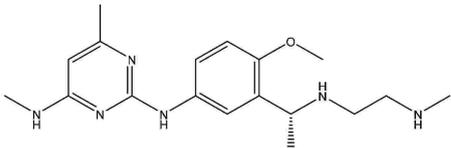
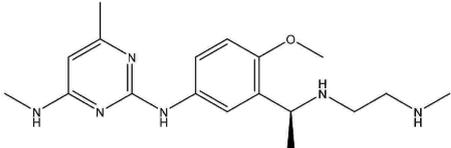
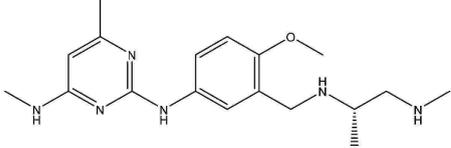
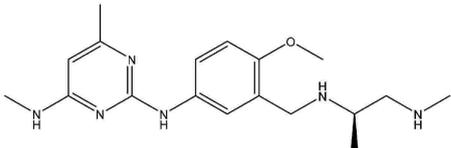
20

30

40

50

【表 2 3】

化合物番号	構造
962	
964	
965	
966	
967	
968	
969	
970	

10

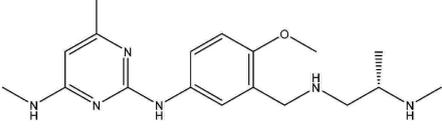
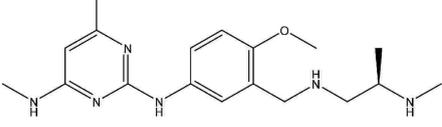
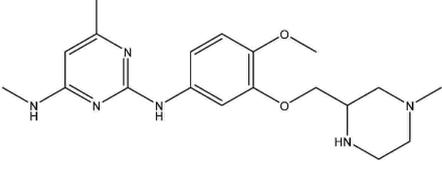
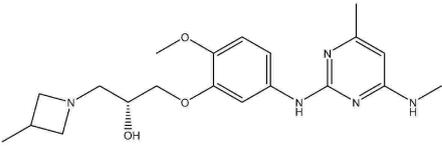
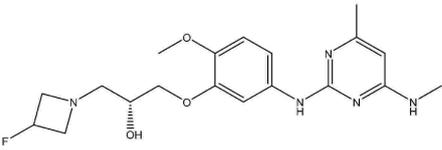
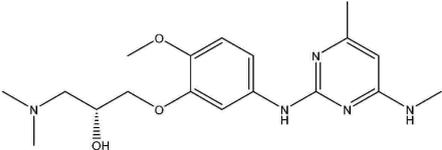
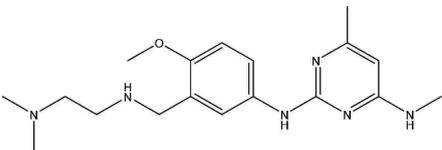
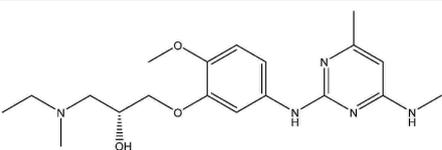
20

30

40

50

【表 2 4】

化合物番号	構造
971	
972	
977	
985	
986	
989	
990	
991	

10

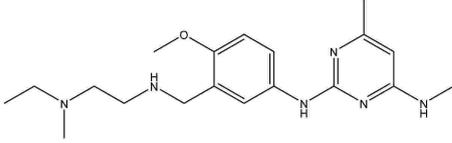
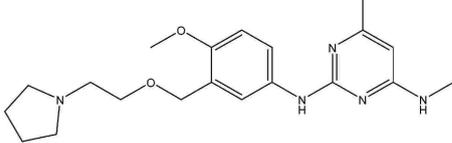
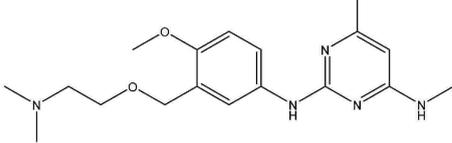
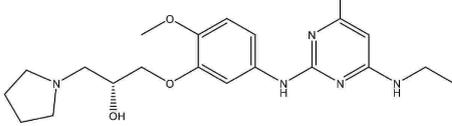
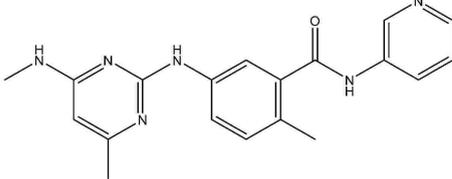
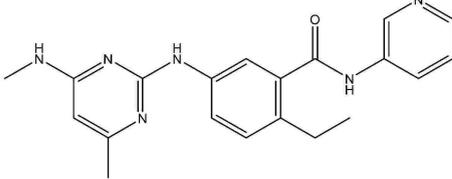
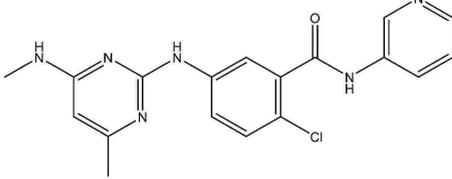
20

30

40

50

【表 2 5】

化合物番号	構造
992	
993	
994	
997	
998	
999	
1000	

10

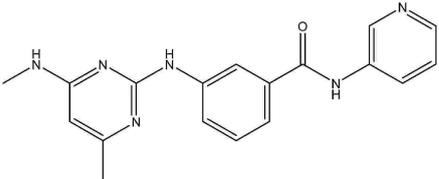
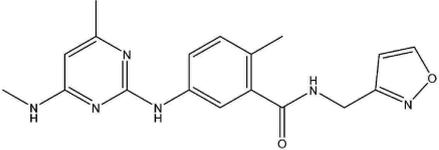
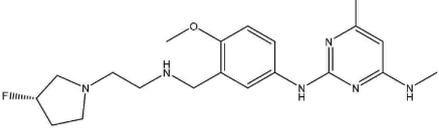
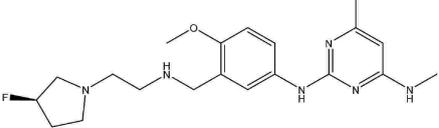
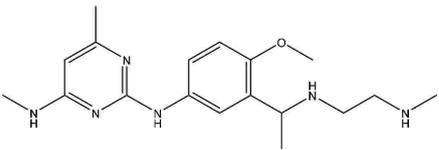
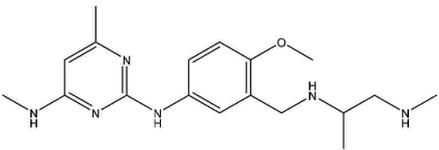
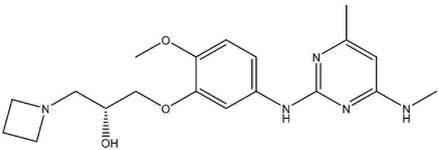
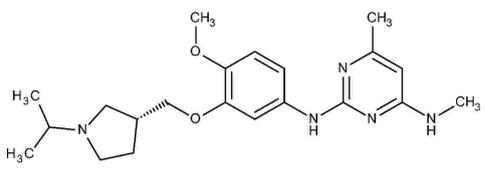
20

30

40

50

【表 2 6】

化合物番号	構造
1001	
1004	
1029	
1030	
1036	
1037	
1038	
1040	

10

20

30

40

50

【表 2 7】

化合物番号	構造
1044	
1045	
1078	
1079	
1080	
1081	

10

20

30

40

50

【表 2 8】

化合物番号	構造
1090	
1094	
1095	
1099	
1100	
1101	

10

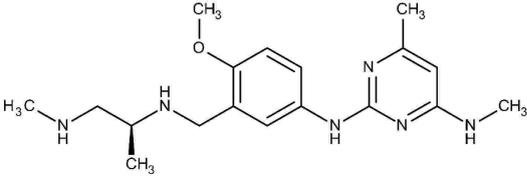
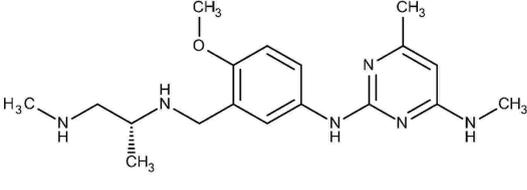
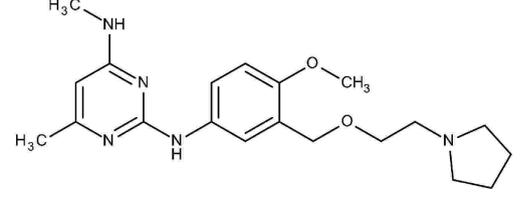
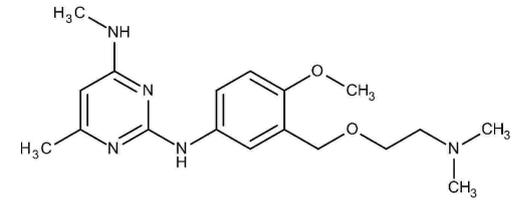
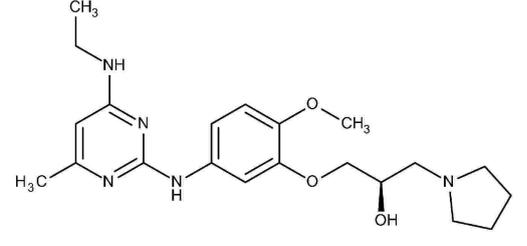
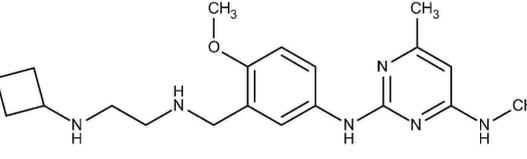
20

30

40

50

【表 2 9】

化合物番号	構造
1102	
1103	
1104	
1105	
1106	
1109	

10

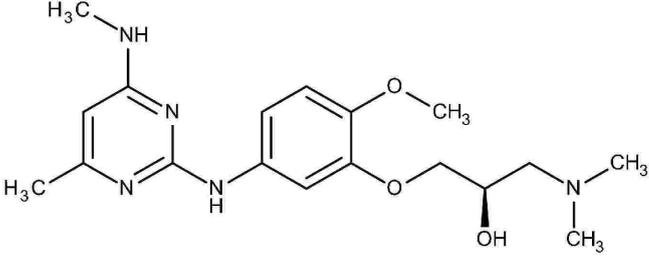
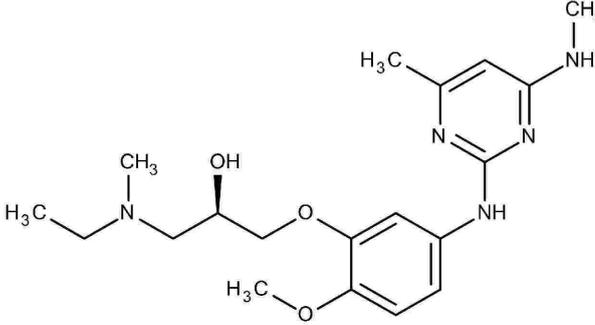
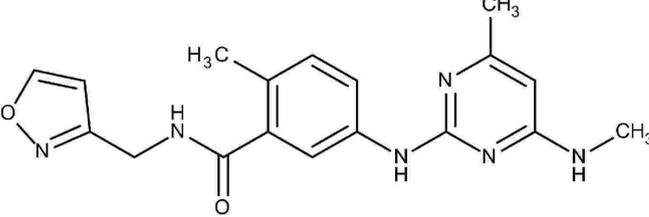
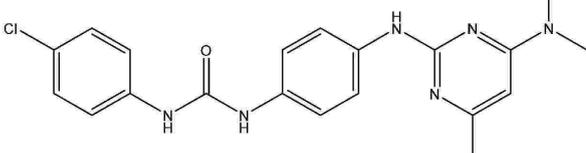
20

30

40

50

【表 3 0】

化合物番号	構造
1112	
1113	
1114	
1117	

10

20

30

【請求項 1 1】

前記血液疾患は、鎌状赤血球貧血または - サラセミアである、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

40

【請求項 1 2】

前記血液疾患は、血液癌である、請求項 1 ~ 1 0 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【請求項 1 3】

前記血液癌は、急性骨髄性白血病 (A M L) または慢性リンパ球性白血病 (C L L) である、請求項 1 2 に記載の医薬組成物。

【請求項 1 4】

前記化合物は、E H M T 2 の選択的阻害剤である、請求項 1 ~ 1 3 のいずれか一項に記載の医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

50

【 0 0 0 1 】

関連出願

本出願は、2016年4月15日に出願された米国仮特許出願第62/323,602号明細書；2016年6月10日に出願された同第62/348,837号明細書、および2016年9月30日に出願された同第62/402,997号明細書の優先権および利益を主張し；それぞれの内容全体を参照により本明細書に援用する。

【背景技術】

【 0 0 0 2 】

タンパク質リジン残基のメチル化は、真核細胞内の重要なシグナル伝達機構であり、ヒストンリジンのメチル化状態は、エピジェネティックな遺伝子調節に関して多くのタンパク質およびタンパク質複合体によって認識されるシグナルをコードする。

10

【 0 0 0 3 】

ヒストンのメチル化は、ヒストンメチルトランスフェラーゼ(HMT)によって触媒され、HMTは、様々なヒトの疾患に関与している。HMTは、遺伝子発現を活性化または抑制する役割を担うことができ、特定のHMT(例えば、真正染色質ヒストン-リジンN-メチルトランスフェラーゼ2またはEHMT2、G9aとも呼ばれる)は、腫瘍抑制タンパク質などの多くの非ヒストンタンパク質をメチル化し得る(例えば、Liu et al., Journal of Medicinal Chemistry 56:8931-8942, 2013およびKrivega et al., Blood 126(5):665-672, 2015を参照)。

20

【 0 0 0 4 】

2つの関連するHMT、EHMT1およびEHMT2は、過剰発現され、または鎌状赤血球貧血(例えば、Renneville et al., Blood 126(16):1930-1939, 2015を参照)および増殖性疾患(例えば、癌)、および他の血液疾患などの疾患および障害に役割を担う。

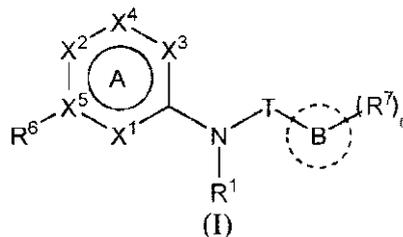
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【 0 0 0 5 】

一態様において、本開示は、以下の式(I)：

【化1】



30

のアミン置換アリールまたはヘテロアリール化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を特徴とする。

40

【 0 0 0 6 】

上記の式(I)中、

環Aはフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり；

原子価が許容する場合、X¹はN、CR²、またはNR^{2'}であり；

原子価が許容する場合、X²はN、CR³、またはNR^{3'}であり；

原子価が許容する場合、X³はN、CR⁴、またはNR^{4'}であり；

X⁴はNまたはCR⁵であるか、または環Aが少なくとも1つのN原子を含有する5員ヘテロアリールであるように、X⁴は存在せず；

原子価が許容する場合、X⁵はCまたはNであり；

Bは存在しないか、またはC₆~C₁₀アリール、C₃~C₁₀シクロアルキル、5員

50

～ 10員ヘテロアリーール、およびN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり；

Bが存在する場合、Tは結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ；もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり；またはBが存在しない場合、TはHであり、nは0であり；またはBが存在しない場合、Tは $(R^7)_n$ で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；またはBが存在しない場合、Tおよび R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリーールを任意選択的に形成し、その各々が $(R^7)_n$ で任意選択的に置換され；

10

R^1 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^2 、 R^3 、および R^4 は各々独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリーール、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルはハロ、 OR^a 、または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^3 は $-Q^1-T^1$ であり、ここで、 Q^1 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^1 はH、ハロ、シアノ、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} であり、ここで、 R^{S1} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリーールであり、 R^{S1} はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；；または環Aが少なくとも1つのN原子を含む5員ヘテロアリーールである場合、 R^4 はN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含むスピロ縮合4員～12員ヘテロシクロアルキルであり；

20

$R^{2'}$ 、 R^3 、および $R^{4'}$ は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_3$ アルキルであり；

30

R^5 はH、F、Br、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリーール、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、および4員～12員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され；ここで、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C(O)R^a$ 、 OR^a 、 NR^aR^b 、4員～7員ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-4員～7員ヘテロシクロアルキル、またはハロ、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または

40

R^5 および R^3 または R^4 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリーールを形成し；または R^5 および $R^{3'}$ または $R^{4'}$ のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリーールを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリーールは、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；

X^5 がNであり、環Aが6員ヘテロアリーールである場合、 R^6 は存在しないか；または R^6 は $-Q^1-T^1$ であり、ここで、 Q^1 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された C_1

50

~ C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、T¹はH、ハロ、シアノ、NR⁸R⁹、C(O)NR⁸R⁹、C(O)R⁹、OR⁸、OR⁹、またはR^{S1}であり、ここで、R^{S1}はC₃~C₈シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、R^{S1}はハロ、C₁~C₆アルキル、ヒドロキシル、オキソ、-C(O)R⁹、-SO₂R⁸、-SO₂N(R⁸)₂、-NR⁸C(O)R⁹、NR⁸R⁹、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；R⁶はNR⁸C(O)NR¹²R¹³ではなく；またはR⁶およびR²またはR³のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し；またはR⁶およびR²またはR³のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールは、ハロ、C₁~C₃アルキル、ヒドロキシル、オキソ(=O)、C₁~C₃アルコキシル、または-Q¹-T¹の1つまたは複数で任意選択的に置換され；

各R⁷は独立にオキソ(=O)または-Q²-T²であり、ここで、各Q²は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、各T²は独立にH、ハロ、シアノ、OR¹⁰、OR¹¹、C(O)R¹¹、NR¹⁰R¹¹、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹¹、5員~10員ヘテロアリール、C₃~C₈シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、5員~10員ヘテロアリール、C₃~C₈シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、NR^xR^yで任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R⁸)₂、シアノ、C₁~C₆ハロアルキル、-SO₂R⁸、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、R^xおよびR^yは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；R⁷はHまたはC(O)OR⁸ではなく；または任意選択的に、Bが存在する場合、1つのR⁷およびR⁵は一緒に、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₃~C₁₀アルキレン、C₂~C₁₀ヘテロアルキレン、C₄~C₁₀アルケニレン、C₂~C₁₀ヘテロアルケニレン、C₄~C₁₀アルキニレンまたはC₂~C₁₀ヘテロアルキニレンリンカーを形成し；

各R⁸は独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；

各R⁹は独立に-Q³-T³であり、ここで、Q³は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、T³はH、ハロ、OR¹²、OR¹³、NR¹²R¹³、NR¹²C(O)R¹³、C(O)NR¹²R¹³、C(O)R¹³、S(O)₂R¹³、S(O)₂NR¹²R¹³、またはR^{S2}であり、ここで、R^{S2}はC₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、R^{S2}は1つまたは複数の-Q⁴-T⁴で任意選択的に置換され、ここで、各Q⁴は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々が任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレン、C₂~C₃アルケニレン、もしくはC₂~C₃アルキニレンリンカーであり、各T⁴は独立にH、ハロ、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリール、OR^c、C(O)R^c、S(O)₂R^c、NR^cR^d、C(O)NR^cR^d、およびNR^cC(O)R^dからなる群から選択され、R^cおよびR^dは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；または-Q⁴-T⁴はオキソであり；または

10

20

30

40

50

R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $-Q^5 - T^5$ の 1 つまたは複数で任意選択的に置換された、N、O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、各 Q^5 は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^5 は独立に H、八口、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 OR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $S(O)_2NR^eR^f$ 、 NR^eR^f 、 $C(O)NR^eR^f$ 、および $NR^eC(O)R^f$ からなる群から選択され、 R^e および R^f は各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^5 - T^5$ はオキソであり；

10

R^{10} は H および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{11} は $-Q^6 - T^6$ であり、ここで、 Q^6 は結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^6 は H、八口、 OR^g 、 NR^gR^h 、 $NR^gC(O)R^h$ 、 $C(O)NR^gR^h$ 、 $C(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、または R^{S3} であり、ここで、 R^g および R^h は各々独立に H、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^g および R^h は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R^{S3} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 R^{S3} は 1 つまたは複数の $-Q^7 - T^7$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^7 は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^7 は独立に H、八口、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^jR^k 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $S(O)_2R^j$ 、および $NR^jC(O)R^k$ からなる群から選択され、 R^j および R^k は各々独立に H または 1 つまたは複数の八口で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^7 - T^7$ はオキソであり；または

20

30

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{12} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^8 は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^8 は独立に H、八口、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、および 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され；または $-Q^8 - T^8$ はオキソであり；

40

n は 0、1、2、3、または 4 である。

50

【0007】

特定の実施形態では、式(I)の化合物は、4 - (((2 - ((1 - アセチルインドリン - 6 - イル) アミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ベンゼンスルホンアミド、

5 - プロモ - N⁴ - (4 - フルオロフェニル) - N² - (4 - メトキシ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、

N² - (4 - メトキシ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N⁴ - (5 - (tert - ペンチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、

4 - ((2, 4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - ((3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、
N - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イルメトキシ) ピリミジン - 4 - アミン、

10

N - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) ピリミジン - 4 - アミン、

N - (((4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ベンズアミド、

N - (2 - ((2 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) ベンズアミド、

2 - (ヘキサヒドロ - 4 - メチル - 1H - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イル) - 6, 7 - ジメトキシ - N - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 4 - キナゾリンアミン

20

、
2 - シクロヘキシル - 6 - メトキシ - N - [1 - (1 - メチルエチル) - 4 - ピペリジニル] - 7 - [3 - (1 - ピロリジニル) プロポキシ] - 4 - キナゾリンアミン、

3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [(3, 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 6 - キナゾリニル) アミノ] - 4 - メチルフェニル] ベンズアミド、

6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 2 - [(5 - ピペラジン - 1 - イルピロリジン - 2 - イル) アミノ] ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、

N - [2 - [[4 - (ジエチルアミノ) プチル] アミノ] - 6 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N' - (1, 1 - ジメチルエチル) 尿素、または

30

6 - [[2 - [[4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] エチル] アミノ] - 3 - ピリジンカルボニトリルでない。

【0008】

特定の実施形態では、Tが結合であり、Bが置換フェニルであり、R⁶がNR⁸R⁹であり、ここで、R⁹が-Q³-R^{S2}であり、R^{S2}が任意選択的に置換された4員~7員ヘテロシクロアルキルまたは5員~6員ヘテロアリールである場合、Bは、(i)-Q²-OR¹¹(ここで、R¹¹は-Q⁶-R^{S3}であり、Q⁶は任意選択的に置換されたC₂~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、またはC₂~C₆アルキニレンリンカーである)および(ii)-Q²-NR¹⁰R¹¹(ここで、R¹¹は-Q⁶-R^{S3}である)から選択される少なくとも1つの置換基で置換される。

40

【0009】

特定の実施形態では、Tが結合であり、Bが任意選択的に置換されたフェニルである場合、R⁶はOR⁹またはNR⁸R⁹ではなく、ここで、R⁹は任意選択的に置換されたナフチルである。

【0010】

特定の実施形態では、Tが結合であり、Bが任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、インダニルまたは1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルである場合、R⁶はNR⁸R⁹ではなく、ここで、R⁹は任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、インダニル

50

または 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフチルである。

【0011】

特定の実施形態では、T が結合であり、B が任意選択的に置換されたフェニルまたはチアゾリルである場合、R⁶ は任意選択的に置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、または N R⁸ R⁹ ではなく、ここで、R⁹ は任意選択的に置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、または 6 員 ~ 10 員ヘテロアリアルである。

【0012】

特定の実施形態では、T が C₁ ~ C₆ アルキレンリンカーであり、B が存在しないか、または任意選択的に置換された C₆ ~ C₁₀ アリアルまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである場合；または T が結合であり、B が任意選択的に置換された C₃ ~ C₁₀ シクロアルキルまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルである場合、R⁶ は N R⁸ C (O) R¹³ でない。

10

【0013】

特定の実施形態では、X¹ および X³ が N であり、X² が C R³ であり、X⁴ が C R⁵ であり、X⁵ が C であり、R⁵ が 1 つまたは複数の C₁ ~ C₆ アルキルで置換された 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、R⁶ および R³ が、それらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換された C₁ ~ C₃ アルコキシルの 1 つまたは複数で置換されたフェニルを形成する場合、B は存在しないか、C₆ ~ C₁₀ アリアル、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリアルである。

【0014】

特定の実施形態では、X² および X³ が N であり、X¹ が C R² であり、X⁴ が C R⁵ であり、X⁵ が C であり、R⁵ が C₃ ~ C₈ シクロアルキルまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、各々が 1 つまたは複数の C₁ ~ C₆ アルキルで任意選択的に置換され、R⁶ および R² が、それらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換された C₁ ~ C₃ アルコキシルの 1 つまたは複数で置換されたフェニルを形成する場合、B は存在しないか、C₆ ~ C₁₀ アリアル、C₃ ~ C₁₀ シクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリアルである。

20

【0015】

特定の実施形態では、T が結合であり、B がヒドロキシル置換フェニルである場合、環 A はピラジニルでない。

30

【0016】

特定の実施形態では、環 A がフェニルであり、B が 5 員ヘテロアリアルまたはフェニルである場合、T は C (O) でない。

【0017】

特定の実施形態では、環 A がフェニルであり、B が存在せず、T および R¹ が、それらが結合している原子と一緒に、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルを形成する場合、ヘテロシクロアルキルは多くても 1 個の N 環原子を含有し、またはヘテロシクロアルキルはオキソで置換されていない。

【0018】

特定の実施形態では、環 A または B のうち一方がピリジルであり、T が結合である場合、ピリジニルは、N - R¹ のパラ位が - Q¹ - T¹ または - Q² - T² で置換されておらず、ここで、T¹ または T² はフェニルまたはヘテロアリアルであり、または

40

【0019】

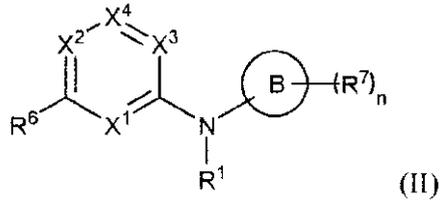
特定の実施形態では、T が結合または C₁ ~ C₃ アルキレンであり、環 A が 6 員ヘテロアリアルであり、B が任意選択的に置換されたフェニル、ピリジル、またはピペリジニルである場合、R⁶ は H ではなく、R²、R³、R⁴ および R⁵ の少なくとも 1 つが H でない。

【0020】

式 (I) の化合物のサブセットは、式 (II) :

50

【化2】



の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、

10

式中、

環Bはフェニルまたはピリジルであり、

X¹およびX²のうち一方または両方がNである一方、X³はCR⁴であり、X⁴はCR⁵であり、またはX¹およびX³のうち一方または両方がNである一方、X²はCR³であり、X⁴はCR⁵であり；

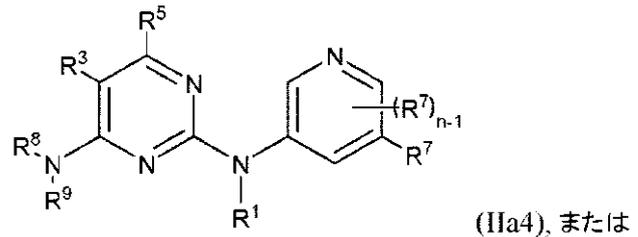
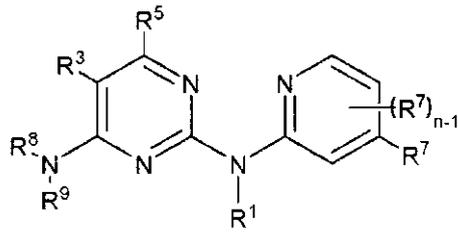
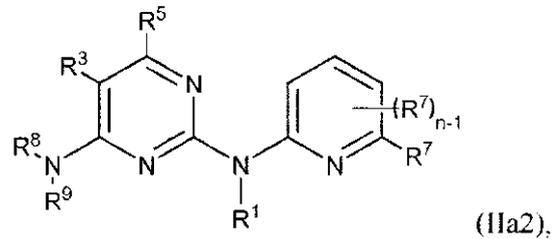
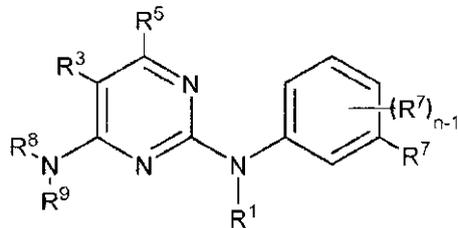
nは1、2、または3である。

【0021】

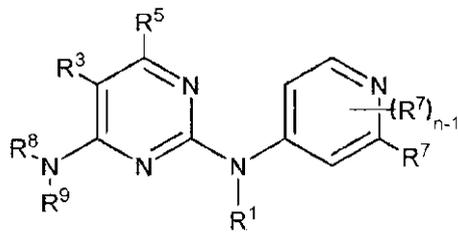
式(II)の化合物のサブセットは、式(IIa1)、(IIa2)、(IIa3)、(IIa4)および(IIa5)：

【化3】

20



30



40

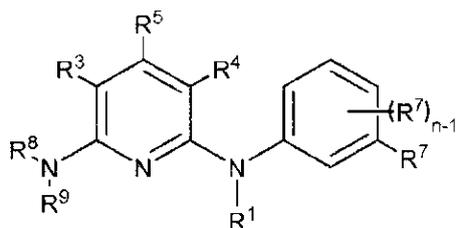
の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0022】

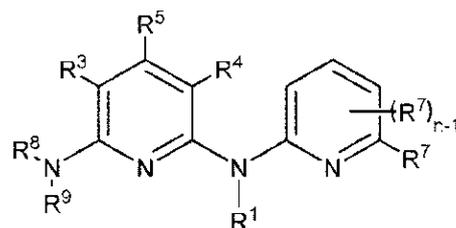
式(II)の化合物の他のサブセットは、式(IIb1)、(IIb2)、(IIb3)、(IIb4)または(IIb5)：

50

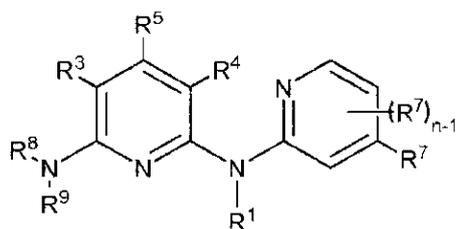
【化4】



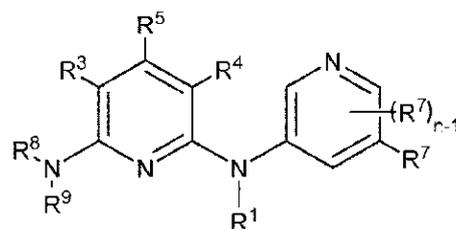
(IIb1),



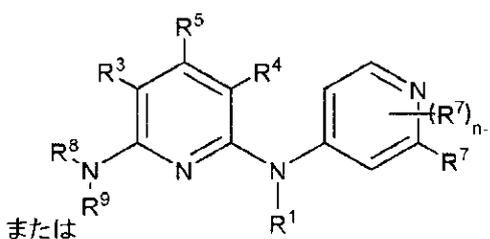
(IIb2),



(IIb3),



(IIb4),



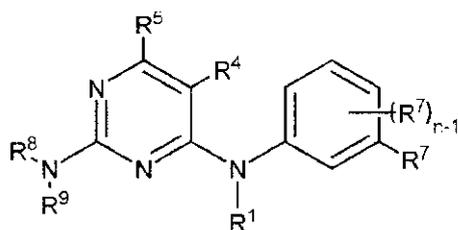
(IIb5)

の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

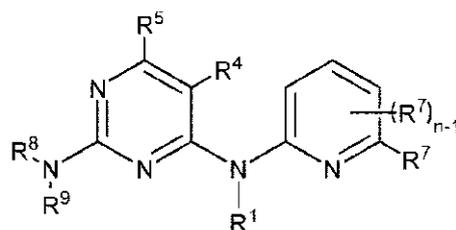
【0023】

式(II)の化合物のさらなるサブセットは、式(IIc1)、(IIc2)、(IIc3)、(IIc4)または(IIc5)：

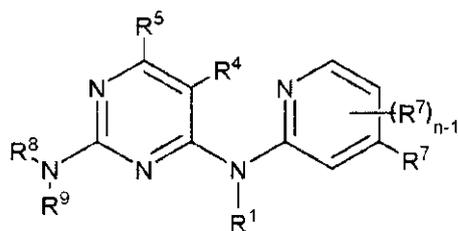
【化5】



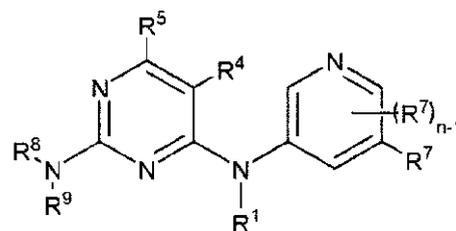
(IIc1),



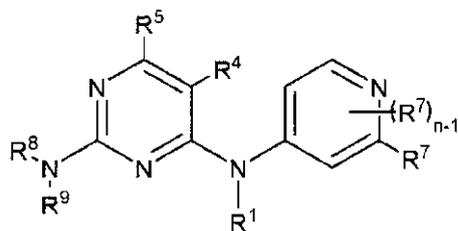
(IIc2),



(IIc3),



(IIc4), または



(IIc5)

10

20

30

40

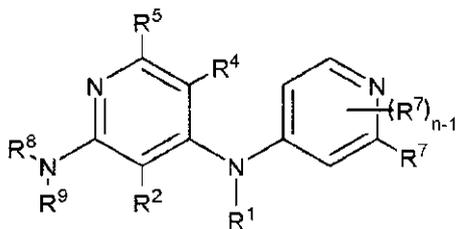
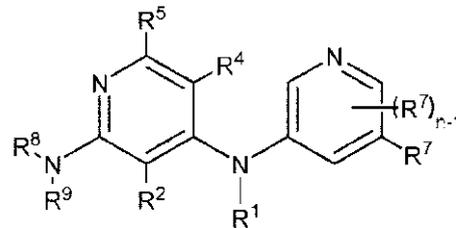
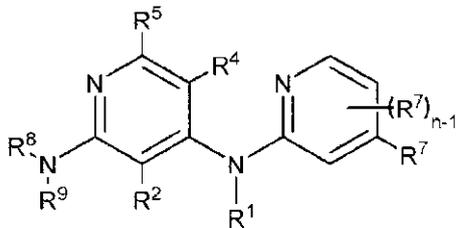
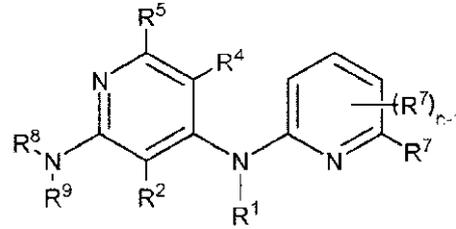
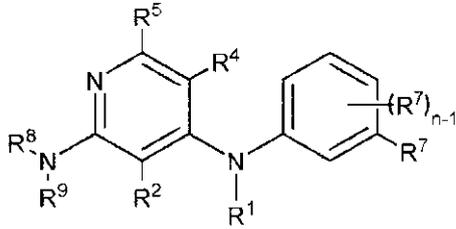
50

の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0024】

式(II)の化合物のさらに他のサブセットは、式(II d 1)、(II d 2)、(II d 3)、(II d 4)または(II d 5)：

【化6】

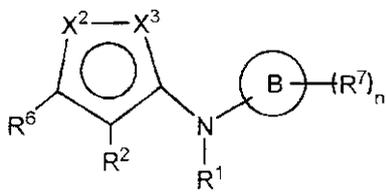


の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0025】

別の実施形態では、式(I)の化合物は、式(III)：

【化7】



の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

- 環Bはフェニルまたはピリジルであり、
- X²およびX³の少なくとも1つがNであり；
- nは1または2である。

【0026】

式(III)の化合物のサブセットは、式(III a)：

10

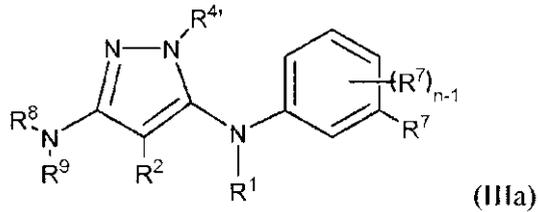
20

30

40

50

【化 8】



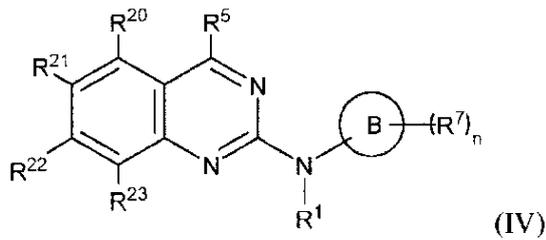
の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

10

【0027】

式 (I) の化合物の別のサブセットは、式 (IV) :

【化 9】



20

の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 B は C₃ ~ C₆ シクロアルキルであり ;

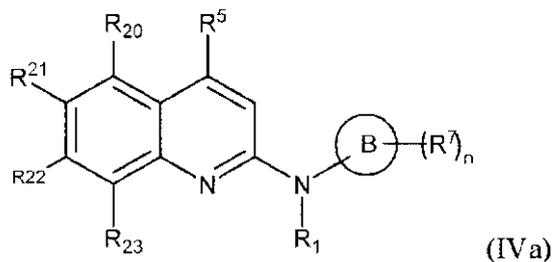
R²⁰、R²¹、R²² および R²³ は各々独立に H、ハロ、C₁ ~ C₃ アルキル、ヒドロキシルまたは C₁ ~ C₃ アルコキシルであり ;

n は 1 または 2 である。

【0028】

式 (I) の化合物の別のサブセットは、式 (IVa) :

【化 10】



30

の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

40

環 B は C₃ ~ C₆ シクロアルキルであり ;

R²⁰、R²¹、R²² および R²³ は各々独立に H、ハロ、C₁ ~ C₃ アルキル、ヒドロキシルまたは C₁ ~ C₃ アルコキシルであり ;

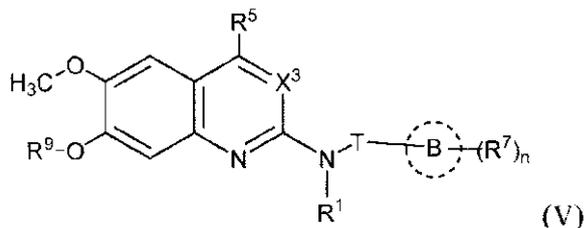
n は 1 または 2 である。

【0029】

式 (I) の化合物のさらに別のサブセットは、式 (V) :

50

【化 1 1】



の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、環Bは存在しないか、またはC₃~C₆シクロアルキルであり；

X³はNまたはC^{R⁴}であり、ここで、R⁴はHまたはC₁~C₄アルキルであり；

R¹はHまたはC₁~C₄アルキルであり；

またはBが存在しない場合、TおよびR¹は、それらが結合している原子と一緒に、4~7員ヘテロシクロアルキルまたは5~6員ヘテロアリールを任意選択的に形成し、その各々が(R⁷)_nで任意選択的に置換され；またはBが存在しない場合、TはHであり、nは0であり；

各R⁷は独立にオキソ(=O)または-Q²-T²であり、ここで、各Q²は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、各T²は独立にH、八口、OR¹⁰、OR¹¹、C(O)R¹¹、NR¹⁰R¹¹、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹¹、C₃~C₈シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C₃~C₈シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルは、八口、NR^xR^yで任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R⁸)₂、シアノ、C₁~C₆八口アルキル、-SO₂R⁸、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、R^xおよびR^yは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；R⁷はHまたはC(O)OR⁸ではなく；

R⁵はC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキルおよびN、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、C₃~C₈シクロアルキルおよび4員~12員ヘテロシクロアルキルは、4員~7員ヘテロシクロアルキル、-C₁~C₆アルキレン-4員~7員ヘテロシクロアルキル、-C(O)C₁~C₆アルキルまたは八口もしくはOR^aの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；

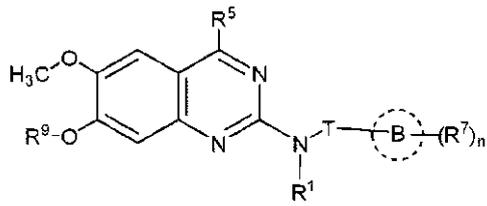
R⁹は-Q³-T³であり、ここで、Q³は結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、T³は、1つまたは複数の-Q⁴-T⁴で任意選択的に置換された、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、各Q⁴は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々が任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレン、C₂~C₃アルケニレン、もしくはC₂~C₃アルキニレンリンカーであり、各T⁴は独立にH、八口、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリーール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリーール、OR^c、C(O)R^c、S(O)₂R^c、NR^cR^d、C(O)NR^cR^d、およびNR^cC(O)R^dからなる群から選択され、R^cおよびR^dは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；または-Q⁴-T⁴はオキソであり；

nは0、1または2である。

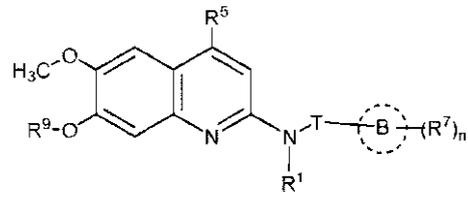
【0030】

式(I)の化合物のさらに別のサブセットは、式(Va)または(Vb)：

【化12】



(Va),



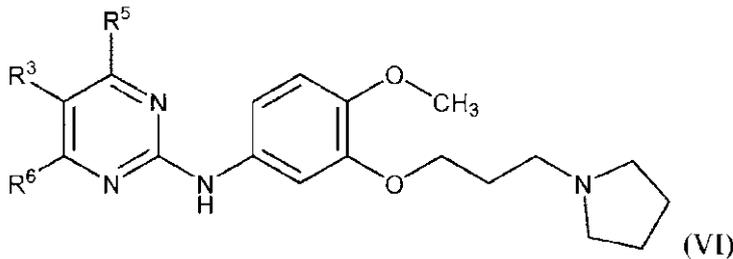
(Vb)

の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、 R^1 、 R^5 、 R^7 、 R^9 、 B 、 T 、および n は本明細書で定義されるとおりである。

【0031】

式(I)の化合物のさらに別のサブセットは、式(VI)：

【化13】



(VI)

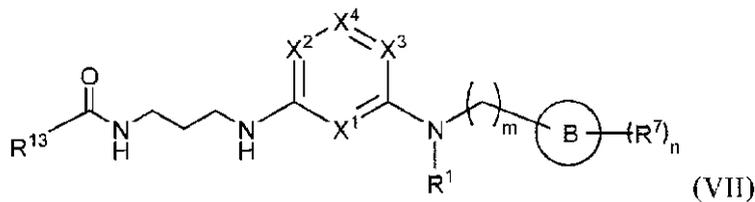
の化合物、およびその互変異性体、または

この化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、 R^5 および R^6 は独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび NR^8R^9 からなる群から選択され、または R^6 および R^3 は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールを形成する。

【0032】

式(I)の化合物のさらに別のサブセットは、式(VII)：

【化14】



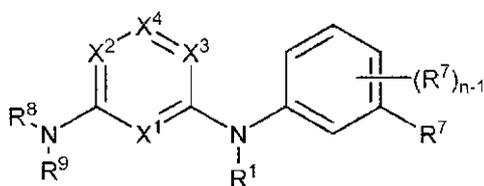
(VII)

の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、 m は1または2であり、 n は0、1、または2である。

【0033】

式(I)の化合物のさらなるサブセットは、式(VIIIa)：

【化15】



(VIIIa)

10

20

30

40

50

の化合物、およびその互変異性体、または
この化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

X^1 は N または CR^2 であり；

X^2 は N または CR^3 であり；

X^3 は N または CR^4 であり；

X^4 は N または CR^5 であり；

R^2 は H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、およびハロ、 OR^a 、または NR^aR^b の 1 つ
または複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 および R^4 の各々は H であり；

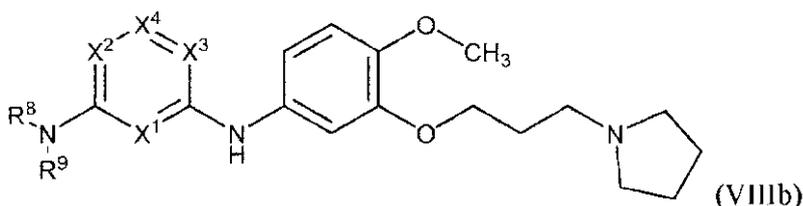
R^5 は独立に H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、およびハロもしくは OR^a の 1 つまたは
複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；または

R^5 および R^3 または R^4 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニ
ルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルを形成し；または R^5 および R^3 ' または R^4
' のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5 員もしくは 6 員ヘテロアリアル
を形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルは
、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの 1 つまたは
複数で任意選択的に置換され；ここで、 R_2 または R_5 の少なくとも 1 つが H でない。

【0034】

式 (I) の化合物のさらなるサブセットは、式 (VIIIb)：

【化16】



の化合物を含み、式中、

X^1 は N または CR^2 であり；

X^2 は N または CR^3 であり；

X^3 は N または CR^4 であり；

X^4 は N または CR^5 であり；

R^2 は H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択
され、

R^3 および R^4 の各々は H であり；

R^5 は H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択
され；または

R^5 および R^3 または R^4 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニ
ルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルを形成し；または R^5 および R^3 ' または R^4
' のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5 員もしくは 6 員ヘテロアリアル
を形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルは
、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの 1 つまたは
複数で任意選択的に置換され；ここで、 R_2 または R_5 の少なくとも 1 つが H でない。

【0035】

式 (I) の化合物のさらなるサブセットは、式 (VIIIc)：

10

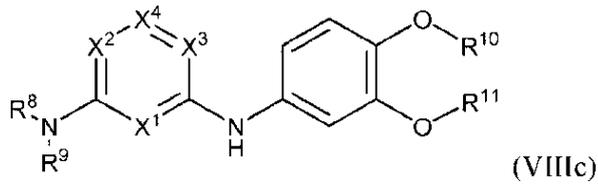
20

30

40

50

【化 17】



の化合物を含み、式中、

X^1 は N または CR^2 であり；

X^2 は N または CR^3 であり；

X^3 は N または CR^4 であり；

X^4 は N または CR^5 であり；

R^2 は H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

R^3 および R^4 の各々は H であり；

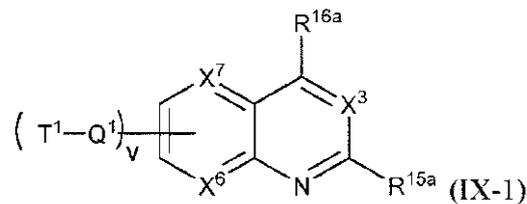
R^5 は H、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；または

R^5 および R^3 または R^4 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールを形成し；または R^5 および R^3 ' または R^4 ' のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5 員もしくは 6 員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換され；ここで、 R^2 または R^5 の少なくとも 1 つが H でない。

【0036】

別の態様では、本開示は、以下の式 (IX-1)：

【化 18】



の置換アリールまたはヘテロアリール化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を特徴とし、式中、

X^6 は N または CH であり；

X^7 は N または CH であり；

X^3 は N または CR^4 であり；

R^4 は H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 $NR^a R^b$ 、 $C(O)NR^a R^b$ 、 $NR^a C(O)R^b$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4 員～7 員ヘテロシクロアルキル、5 員～6 員ヘテロアリール、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルはハロ、 OR^a 、または $NR^a R^b$ の 1 つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 Q^1 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり；

各 T^1 は独立に H、ハロ、シアノ、 $NR^8 R^9$ 、 $C(O)NR^8 R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} であり、ここで、 R^{S1} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フ

エニル、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 R^{S1} はハ口、 C_1 ~ C_6 アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 NR^8R^9 、または C_1 ~ C_6 アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され； $-Q^1-T^1$ は $NR^8C(O)NR^{12}R^{13}$ でなく；

各 R^8 は独立にHまたは C_1 ~ C_6 アルキルであり；

各 R^9 は独立に $-Q^3-T^3$ であり、ここで、 Q^3 は結合またはハ口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C_1 ~ C_6 アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された C_1 ~ C_6 アルキレン、 C_2 ~ C_6 アルケニレン、もしくは C_2 ~ C_6 アルキニレンリンカーであり、 T^3 はH、ハ口、 OR^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、または R^{S2} であり、ここで、 R^{S2} は C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、 R^{S2} は1つまたは複数の $-Q^4-T^4$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^4 は独立に結合またはハ口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C_1 ~ C_6 アルコキシの1つまたは複数で各々が任意選択的に置換された C_1 ~ C_3 アルキレン、 C_2 ~ C_3 アルケニレン、もしくは C_2 ~ C_3 アルキニレンリンカーであり、各 T^4 は独立にH、ハ口、シアノ、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリール、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 、および $NR^cC(O)R^d$ からなる群から選択され、 R^c および R^d は各々独立にHまたは C_1 ~ C_6 アルキルであり；または $-Q^4-T^4$ はオキソであり；または

R^{12} はHまたは C_1 ~ C_6 アルキルであり；

R^{13} は C_1 ~ C_6 アルキル、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたは複数の $-Q^8-T^8$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^8 は独立に結合またはハ口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C_1 ~ C_6 アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された C_1 ~ C_3 アルキレン、 C_2 ~ C_3 アルケニレン、もしくは C_2 ~ C_3 アルキニレンリンカーであり、各 T^8 は独立にH、ハ口、シアノ、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または $-Q^8-T^8$ はオキソであり；

R^{15a} はCN、 $C(O)H$ 、 $C(O)R^{18}$ 、OH、 OR^{18} 、 C_1 ~ C_6 アルキル、 NHR^{17} 、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、ここで、前記 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、4員~12員ヘテロシクロアルキル、および5員~10員ヘテロアリールの各々は、1つまたは複数の $-Q^9-T^9$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^9 は独立に結合またはハ口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C_1 ~ C_6 アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された C_1 ~ C_3 アルキレン、 C_2 ~ C_3 アルケニレン、もしくは C_2 ~ C_3 アルキニレンリンカーであり、各 T^9 は独立にH、ハ口、シアノ、 C_1 ~ C_6 アルキル、 C_3 ~ C_8 シクロアルキル、 C_6 ~ C_{10} アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または $-Q^9-T^9$ はオキソであり；

R^{16a} は $-Q^{11}-R^{16}$ であり、ここで、 Q^{11} は結合、O、 NR^a 、ハ口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C_1 ~ C_6 アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に

10

20

30

40

50

置換された C₁ ~ C₃ アルキレン、C₂ ~ C₃ アルケニレン、もしくは C₂ ~ C₃ アルキニレンリンカーであり；R¹⁶ は H、C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニル、C₂ ~ C₆ アルキニル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたは複数の - Q¹⁰ - T¹⁰ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q¹⁰ は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C₁ ~ C₆ アルコキシの 1 つまたは複数で各々任意選択的に置換された C₁ ~ C₃ アルキレン、C₂ ~ C₃ アルケニレン、もしくは C₂ ~ C₃ アルキニレンリンカーであり、各 T¹⁰ は独立に H、ハロ、シアノ、C(O)H、C(O)R¹⁸、S(O)_pR¹⁸、OH、OR¹⁸、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、および 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され；または - Q¹⁰ - T¹⁰ はオキソであり；

10

R¹⁷ は H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各 R¹⁸ は独立に C₁ ~ C₆ アルキル、C₂ ~ C₆ アルケニルまたは C₂ ~ C₆ アルキニルであり；

p は 0、1、または 2 であり；

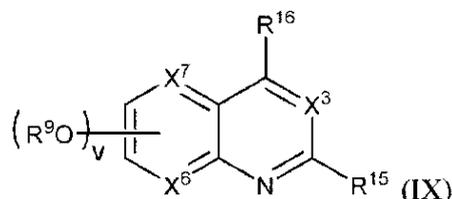
v は 0、1、または 2 である。

【0037】

例えば、式 (IX - 1) の化合物の 1 つのサブセットは、以下の式 (IX)：

20

【化19】



の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩であり、式中、

30

X⁶ は N または CH であり；

X⁷ は N または CH であり；

X³ は N または CR⁴ であり；

R⁴ は H、ハロ、シアノ、C₁ ~ C₆ アルコキシル、C₆ ~ C₁₀ アリール、NR^aR^b、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^b、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、および C₁ ~ C₆ アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁ ~ C₆ アルコキシルおよび C₁ ~ C₆ アルキルはハロ、OR^a、または NR^aR^b の 1 つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、R^a および R^b は各々独立に H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；

各 R⁹ は独立に - Q³ - T³ であり、ここで、Q³ は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C₁ ~ C₆ アルコキシルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキレン、C₂ ~ C₆ アルケニレン、もしくは C₂ ~ C₆ アルキニレンリンカーであり、T³ は H、ハロ、OR¹²、OR¹³、NR¹²R¹³、NR¹²C(O)R¹³、C(O)NR¹²R¹³、C(O)R¹³、S(O)₂R¹³、S(O)₂NR¹²R¹³、または R^{S2} であり、ここで、R^{S2} は C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、R^{S2} は 1 つまたは複数の - Q⁴ - T⁴ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q⁴ は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C₁ ~ C₆ アルコキシの 1 つまたは複数で各々が任意選択的に置換された C₁ ~ C₃ アルキレン、C₂ ~ C₃ アルケニレン、もしくは C₂ ~ C

40

50

$_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^4 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリール、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 、および $NR^cC(O)R^d$ からなる群から選択され、 R^c および R^d は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^4 - T^4$ はオキソであり；または

R^{12} はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^8 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^8 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または $-Q^8 - T^8$ はオキソであり；

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NHR^{17} 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4員~12員ヘテロシクロアルキル、および5員~10員ヘテロアリールの各々は、1つまたは複数の $-Q^9 - T^9$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^9 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^9 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または $-Q^9 - T^9$ はオキソであり；

R^{16} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたは複数の $-Q^{10} - T^{10}$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^{10} は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^{10} は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または $-Q^{10} - T^{10}$ はオキソであり；

R^{17} はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

v は0、1、または2である。

【0038】

式(I X)の化合物のサブセットは、式(X)：

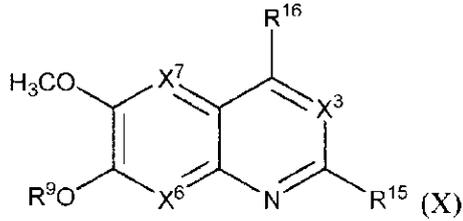
10

20

30

40

【化20】



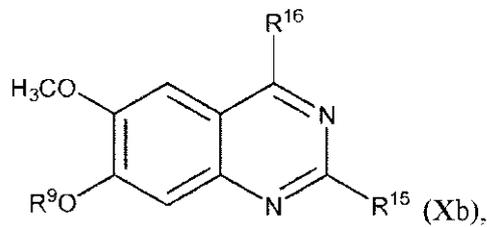
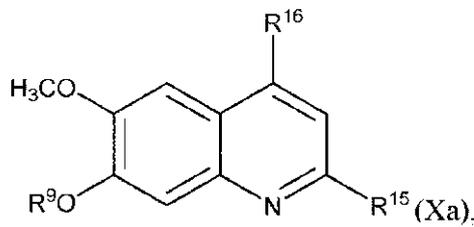
の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、 X^3 はNまたは CR^4 であり、ここで、 R^4 はH、ハロ、およびシアノからなる群から選択される。

10

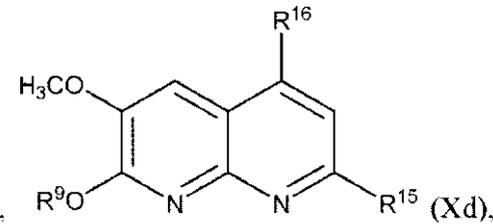
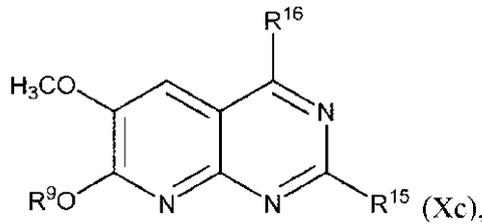
【0039】

式(X)の化合物のサブセットは、式(Xa)、(Xb)、(Xc)、(Xd)、(Xe)、(Xf)、または(Xg)：

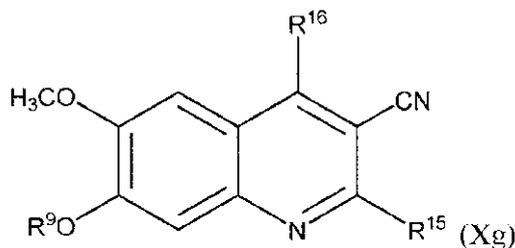
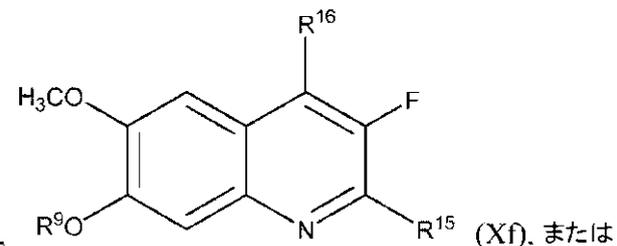
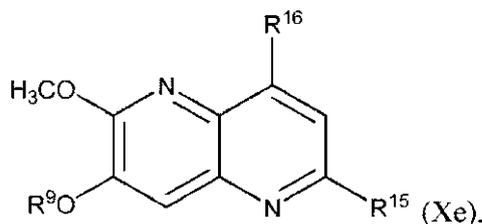
【化21】



20



30



40

の化合物を含み、式中、 R^9 、 R^{15} および R^{16} は本明細書で定義されるとおりである。

【0040】

特定の実施形態では、式(I)~(Xg)のいずれかの化合物は、約100nM以上、1 μ M以上、10 μ M以上、100 μ M以上、または1000 μ M以上の酵素阻害IC₅₀値でキナーゼを阻害する。

50

【0041】

特定の実施形態では、式(I)~(Xg)のいずれかの化合物は、約1mM以上の酵素阻害IC50値でキナーゼを阻害する。

【0042】

特定の実施形態では、式(I)~(Xg)のいずれかの化合物は、1μM以上、2μM以上、5μM以上、または10μM以上の酵素阻害IC50値でキナーゼを阻害し、ここで、キナーゼは、以下：AbI、AurA、CHK1、MAP4K、IRAK4、JAK3、EphA2、FGFR3、KDR、Lck、MARK1、MNK2、PKCb2、SIK、およびSrcのうちの1つまたは複数である。

【0043】

1つまたは複数の薬学的に許容されるキャリアと、本明細書に記載の式(I)~(Xg)のいずれかの1つまたは複数の化合物とを含む医薬組成物も本明細書で提供される。

【0044】

本開示の別の態様は、EHMTに媒介される障害を予防または処置する方法である。この方法は、それを必要とする被験体に、治療有効量の式(I)~(Xg)のいずれかの化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を投与することを含む。EHMTに媒介される障害は、EHMT1またはEHMT2またはその両方の活性によって少なくとも部分的に媒介される、疾病、障害、または状態である。一実施形態では、EHMTに媒介される障害は、血液疾患または障害である。特定の実施形態では、EHMTに媒介される障害は、増殖性疾患（例えば白血病、肝細胞癌、前立腺癌、および肺癌などの癌）、依存症（例えば、コカイン依存症）、および精神遅滞から選択される。

【0045】

特に記載しない限り、処置方法のいずれの説明も、このような処置または予防を、本明細書に記載されたまま提供するための化合物の使用、ならびにこのような状態を処置または予防するための薬剤を調製するためのこの化合物の使用を含む。この処置は、ヒト、またはげっ歯類および他の疾患モデルを含む非ヒト動物の処置を含む。本明細書に記載の方法は、EHMTに媒介される障害を処置または予防するための好適な候補を特定するのに使用され得る。例えば、本開示は、EHMT1またはEHMT2またはその両方の阻害剤を特定する方法も提供する。

【0046】

例えば、EHMTに媒介される疾患または障害は、EHMT1またはEHMT2による遺伝子サイレンシングに関連する障害、例えば、EHMT2による遺伝子サイレンシングに関連する血液疾患または障害を含む。

【0047】

例えば、この方法は、EHMT1またはEHMT2による遺伝子サイレンシングに関連する疾患または障害を有する被験体に、治療有効量の本明細書に記載の式の1つまたは複数の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物は、EHMT1またはEHMT2のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害し、それによって、疾患または障害を処置する。

【0048】

例えば、血液疾患または障害は、鎌状赤血球貧血およびサラセミアからなる群から選択される。

【0049】

例えば、血液疾患または障害は、血液癌である。

【0050】

例えば、血液癌は、急性骨髄性白血病(AML)または慢性リンパ球性白血病(CLL)である。

【0051】

例えば、この方法は、それを必要とする被験体からの血液細胞を含むサンプル中の、E

10

20

30

40

50

HMT 1またはEHMT 2によるヒストンメチル化の程度を検出するためのアッセイを行う工程をさらに含む。

【0052】

一実施形態では、ヒストン基質中のH3-K9のメチル化を検出するためのアッセイを行う工程は、標識されたメチル基の組み込みを測定することを含む。

【0053】

一実施形態では、標識されたメチル基は、同位体で標識されたメチル基である。

【0054】

一実施形態では、ヒストン基質中のH3-K9のメチル化を検出するためのアッセイを行う工程は、ヒストン基質を、ジメチル化H3-K9に特異的に結合する抗体と接触させることを含む。

10

【0055】

本開示のさらに別の態様は、H3-K9の、ジメチル化H3-K9への転化を阻害する方法である。この方法は、変異型EHMT、野生型EHMT、またはその両方を、H3-K9を含むヒストン基質および有効量の本開示の化合物と接触させる工程を含み、ここで、この化合物は、EHMTのヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害し、それによって、H3-K9の、ジメチル化H3-K9への転化を阻害する。

【0056】

さらに、本明細書に記載の化合物または方法は、研究目的（例えば、エピジェネティックな酵素の研究）および他の非治療目的に使用され得る。

20

【0057】

他に定義しない限り、本明細書で使用する技術用語および科学用語はすべて、本開示が属する技術分野の当業者が一般に理解しているのと同じ意味を持つ。本明細書では、単数形は、文脈上明らかに他の意味に解すべき場合を除き、複数形をさらに含む。本開示の実施または試験において、本明細書に記載されたものと類似または同等の方法および材料を使用してもよいが、好適な方法および材料を下記に記載する。本明細書に記載した刊行物、特許出願、特許および他の参考文献はすべて援用する。本明細書に引用する参考文献は、特許請求の範囲に記載されている発明に対する従来技術と認めるものではない。矛盾がある場合、定義を含む本明細書が優先する。さらに、材料、方法および例は単に例示のためのものであり、限定的であることを意図するものではない。化学構造と本明細書に開示される化合物の名称との間に矛盾がある場合、化学構造が優先する。

30

【0058】

本開示の他の特徴と利点は、以下の図、詳細な説明および特許請求の範囲から明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0059】

【図1A】ヒストンH3K9ジメチル化（三角形によって示されるデータ）および胎児ヘモグロビン含有細胞（HbF+；四角形によって示されるデータ）に対する化合物205の効果を示すグラフである。

【図1B】ヒストンH3K9ジメチル化（三角形によって示されるデータ）および胎児ヘモグロビン含有細胞（HbF+；四角形によって示されるデータ）に対する化合物418の効果を示すグラフである。

40

【図1C】ヒストンH3K9ジメチル化（三角形によって示されるデータ）および胎児ヘモグロビン含有細胞（HbF+；四角形によって示されるデータ）に対する化合物642の効果を示すグラフである。

【図1D】ヒストンH3K9ジメチル化（三角形によって示されるデータ）および胎児ヘモグロビン含有細胞（HbF+；四角形によって示されるデータ）に対する化合物332の効果を示すグラフである。

【図2】Hbb- 対総 グロビンの比率に対する化合物205、化合物642、化合物332、または化合物418の効果を示す一連のグラフである。

50

【図3】質量分析法およびPCRによって測定した際のHb_b-対総グロブリンの比率に対する化合物205、化合物642、化合物332、または化合物418の効果を示す一連のグラフである。

【図4】14日間にわたるMV4-11細胞の増殖の速度に対する化合物205の効果を示すグラフである。0.2%のDMSOを、陰性対照（本開示の化合物を含有しない）として使用した。

【図5】14日間にわたるMV4-11細胞の増殖の阻害に対する化合物205の効果を示すグラフである。

【発明を実施するための形態】

【0060】

本開示は、新規なアミン置換アリールまたはヘテロアリール化合物、この化合物を作製するための合成方法、それらを含む医薬組成物およびこの化合物の様々な使用を提供する。

【0061】

一態様において、本明細書に開示される化合物は、血液疾患、例えば、鎌状赤血球貧血（すなわち、鎌状赤血球症）を処置するのに使用され得る。想定される化合物を用いて処置され得る鎌状赤血球貧血の形態の非限定的な例として、ヘモグロビンSS病、ヘモグロビンSC病、ヘモグロビンS⁰サラセミア病、ヘモグロビンS⁺サラセミア病、ヘモグロビンSD病、およびヘモグロビンSE病が挙げられる。

【0062】

理論によって制約されるのを望むものではないが、鎌状赤血球貧血は、鎌状赤血球貧血を有する被験体の赤血球の少なくとも一部がヘモグロビンS（「HbS」）を含む遺伝性赤血球疾患の群を表すものと考えられる。ヘモグロビンSは、成人ヘモグロビンの変異した異常な形態である。理論によって制約されるのを望むものではないが、想定される化合物は、胎児ヘモグロビン（「HbF」）発現を誘導することによって、鎌状赤血球貧血を処置し得るものと考えられる。例えば、Renneville et al., Blood 126(16): 1930-1939, 2015を参照されたく、その内容全体を参照により本明細書に援用する。

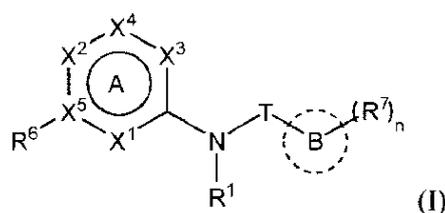
【0063】

いくつかの実施形態では、鎌状赤血球貧血の1つまたは複数の合併症が、本明細書に開示される想定される化合物を用いて処置または予防され得る。想定される化合物を用いて処置または予防され得る合併症の非限定的な例として、貧血（例えば、重症貧血）、手足症候群、脾臓血球貯留、発達成長の遅れ、眼疾患（例えば、眼に供給する血管の閉塞によって例えば引き起こされる失明）、皮膚潰瘍（例えば、下腿潰瘍）、心臓病、胸部症候群（例えば、急性胸部症候群）、持続勃起症、および疼痛が挙げられる。

【0064】

本開示は、式(I)：

【化22】



の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を提供し、式中、

環Aはフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールであり；

原子価が許容する場合、X¹はN、CR²、またはNR^{2'}であり；

原子価が許容する場合、X²はN、CR³、またはNR^{3'}であり；

10

20

30

40

50

原子価が許容する場合、 X^3 はN、 CR^4 、または NR^4 であり；

X^4 はNまたは CR^5 であるか、または環Aが少なくとも1つのN原子を含有する5員ヘテロアリアルであるように、 X^4 は存在せず；

原子価が許容する場合、 X^5 はCまたはNであり；

Bは存在しないか、または $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、5員～10員ヘテロアリアル、およびN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり；

Bが存在する場合、Tは結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ；もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり；またはBが存在しない場合、TはHであり、nは0であり；またはBが存在しない場合、Tは $(R^7)_n$ で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；またはBが存在しない場合、Tおよび R^1 は、それらが結合している原子と一緒に、4～7員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリアルを任意選択的に形成し、その各々が $(R^7)_n$ で任意選択的に置換され；

R^1 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり；

R^2 、 R^3 、および R^4 は各々独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリアル、および $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、ここで、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシルおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルはハロ、 OR^a 、または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^3 は $-Q^1-T^1$ であり、ここで、 Q^1 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^1 はH、ハロ、シアノ、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} であり、ここで、 R^{S1} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、 R^{S1} はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；；または環Aが少なくとも1つのN原子を含む5員ヘテロアリアルである場合、 R^4 はN、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含むスピロ縮合4員～12員ヘテロシクロアルキルであり；

$R^{2'}$ 、 $R^{3'}$ および $R^{4'}$ は各々独立にHまたは $G_1 \sim C_3$ アルキルであり；

R^5 はH、F、Br、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、および4員～12員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され；ここで、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C(O)R^a$ 、 OR^a 、 NR^aR^b 、4員～7員ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-4員～7員ヘテロシクロアルキル、またはハロ、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または

R^5 および R^3 または R^4 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し；または R^5 および $R^{3'}$ または $R^{4'}$ のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルは

10

20

30

40

50

、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；

X^5 がNであり、環Aが6員ヘテロアリールである場合、 R^6 は存在しないか；または R^6 は $-Q^1 - T^1$ であり、ここで、 Q^1 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^1 はH、ハロ、シアノ、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} であり、ここで、 R^{S1} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 R^{S1} はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 NR^8R^9 、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され； R^6 は $NR^8C(O)NR^{12}R^{13}$ ではなく；または R^6 および R^2 または R^3 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し；または R^6 および R^2 または R^3 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ(=O)、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシル、または $-Q^1 - T^1$ の1つまたは複数で任意選択的に置換され；

各 R^7 は独立にオキソ(=O)または $-Q^2 - T^2$ であり、ここで、各 Q^2 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、各 T^2 は独立にH、ハロ、シアノ、 OR^{10} 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、5員~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、5員~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $NR^X R^Y$ で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^8)_2$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^8$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、 R^X および R^Y は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R^7 はHまたは $C(O)OR^8$ ではなく；または任意選択的に、Bが存在する場合、1つの R^7 および R^5 は一緒に、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_3 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_4 \sim C_{10}$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレン、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキニレンリンカーを形成し；

各 R^8 は独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R^9 は独立に $-Q^3 - T^3$ であり、ここで、 Q^3 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^3 はH、ハロ、 OR^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、または R^{S2} であり、ここで、 R^{S2} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、 R^{S2} は1つまたは複数の $-Q^4 - T^4$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^4 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々が任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^4 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル

10

20

30

40

50

、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 、および $NR^cC(O)R^d$ からなる群から選択され、 R^c および R^d は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^4 - T^4$ はオキソであり；または

R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $-Q^5 - T^5$ の1つまたは複数で任意選択的に置換された、N、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、各 Q^5 は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^5 は独立にH、八口、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、 OR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $S(O)_2NR^eR^f$ 、 NR^eR^f 、 $C(O)NR^eR^f$ 、および $NR^eC(O)R^f$ からなる群から選択され、 R^e および R^f は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^5 - T^5$ はオキソであり；

R^{10} はHおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{11} は $-Q^6 - T^6$ であり、ここで、 Q^6 は結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^6 はH、八口、 OR^g 、 NR^gR^h 、 $NR^gC(O)R^h$ 、 $C(O)NR^gR^h$ 、 $C(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、または R^{S3} であり、ここで、 R^g および R^h は各々独立にH、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^g および R^h は、それらが結合している窒素原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R^{S3} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、OおよびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員～10員ヘテロアリールであり、 R^{S3} は1つまたは複数の $-Q^7 - T^7$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^7 は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^7 は独立にH、八口、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^jR^k 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $S(O)_2R^j$ 、および $NR^jC(O)R^k$ からなる群から選択され、 R^j および R^k は各々独立にHまたは1つまたは複数の八口で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^7 - T^7$ はオキソであり；または

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、八口、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換された、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{12} はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員～10員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^8 は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリ

10

20

30

40

50

ンカーであり、各 T^8 は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、および 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され；または - $Q^8 - T^8$ はオキソであり；

n は 0、1、2、3、または 4 である。

【0065】

式 (I) の化合物は、該当する場合、以下の特徴の 1 つまたは複数を有し得る。

【0066】

特定の実施形態では、式 (I) の化合物は、4 - (((2 - ((1 - アセチルインドリン - 6 - イル) アミノ) - 6 - (トリフルオロメチル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ベンゼンスルホンアミド、

5 - プロモ - N^4 - (4 - フルオロフェニル) - N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、

N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) - N^4 - (5 - (tert - ペンチル) - 1H - ピラゾール - 3 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン、

4 - ((2, 4 - ジクロロ - 5 - メトキシフェニル) アミノ) - 2 - ((3 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 5 - カルボニトリル、
N - (ナフタレン - 2 - イル) - 2 - (ピペリジン - 1 - イルメトキシ) ピリミジン - 4 - アミン、

N - (3, 5 - ジフルオロベンジル) - 2 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロピル) ピリミジン - 4 - アミン、

N - (((4 - (3 - (ピペリジン - 1 - イル) プロピル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ベンズアミド、

N - (2 - ((2 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) エチル) ベンズアミド、

2 - (ヘキサヒドロ - 4 - メチル - 1H - 1, 4 - ジアゼピン - 1 - イル) - 6, 7 - ジメトキシ - N - [1 - (フェニルメチル) - 4 - ピペリジニル] - 4 - キナゾリンアミン

、
2 - シクロヘキシル - 6 - メトキシ - N - [1 - (1 - メチルエチル) - 4 - ピペリジニル] - 7 - [3 - (1 - ピロリジニル) プロポキシ] - 4 - キナゾリンアミン、

3 - (1 - シアノ - 1 - メチルエチル) - N - [3 - [(3, 4 - ジヒドロ - 3 - メチル - 4 - オキソ - 6 - キナゾリニル) アミノ] - 4 - メチルフェニル] ベンズアミド、

6 - アセチル - 8 - シクロペンチル - 5 - メチル - 2 - [(5 - ピペラジン - 1 - イルピロリジン - 2 - イル) アミノ] ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン、

N - [2 - [[4 - (ジエチルアミノ) プチル] アミノ] - 6 - (3, 5 - ジメトキシフェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - イル] - N' - (1, 1 - ジメチルエチル) 尿素、または

6 - [[2 - [[4 - (2, 4 - ジクロロフェニル) - 5 - (5 - メチル - 1H - イミダゾール - 2 - イル) - 2 - ピリミジニル] アミノ] エチル] アミノ] - 3 - ピリジンカルボニトリルでない。

【0067】

特定の実施形態では、T が結合であり、B が置換フェニルであり、 R^6 が NR^8R^9 であり、ここで、 R^9 が - $Q^3 - R^{S2}$ であり、 R^{S2} は任意選択的に置換された 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールである場合、B は、(i) - $Q^2 - OR^{11}$ (ここで、 R^{11} は - $Q^6 - R^{S3}$ であり、 Q^6 は任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーである) および (ii) - $Q^2 - NR^{10}R^{11}$ (ここで、 R^{11} は - $Q^6 - R^{S3}$ である) から選択される少なくとも 1 つの置換基で置換される。

【0068】

10

20

30

40

50

特定の実施形態では、Tが結合であり、Bが任意選択的に置換されたフェニルである場合、R⁶はOR⁹またはNR⁸R⁹ではなく、ここで、R⁹は任意選択的に置換されたナフチルである。

【0069】

特定の実施形態では、Tが結合であり、Bが任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、インダニルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルである場合、R⁶はNR⁸R⁹ではなく、ここで、R⁹は任意選択的に置換されたフェニル、ナフチル、インダニルまたは1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフチルである。

【0070】

特定の実施形態では、Tが結合であり、Bが任意選択的に置換されたフェニルまたはチアゾリルである場合、R⁶は任意選択的に置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、ピリジル、ピリミジル、またはNR⁸R⁹ではなく、ここで、R⁹は任意選択的に置換されたイミダゾリル、ピラゾリル、または6員~10員ヘテロアリアルである。

10

【0071】

特定の実施形態では、TがC₁~C₆アルキレンリンカーであり、Bが存在しないか、または任意選択的に置換されたC₆~C₁₀アリアルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルである場合；またはTが結合であり、Bが任意選択的に置換されたC₃~C₁₀シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルである場合、R⁶はNR⁸C(O)R¹³でない。

【0072】

特定の実施形態では、X¹およびX³がNであり、X²がCR³であり、X⁴がCR⁵であり、X⁵がCであり、R⁵が1つまたは複数のC₁~C₆アルキルで置換された4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、R⁶およびR³が、それらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換されたC₁~C₃アルコキシルの1つまたは複数で置換されたフェニルを形成する場合、Bは存在しないか、C₆~C₁₀アリアル、C₃~C₁₀シクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリアルである。

20

【0073】

特定の実施形態では、X²およびX³がNであり、X¹がCR²であり、X⁴がCR⁵であり、X⁵がCであり、R⁵がC₃~C₈シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、各々が1つまたは複数のC₁~C₆アルキルで任意選択的に置換され、R⁶およびR²が、それらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換されたC₁~C₃アルコキシルの1つまたは複数で置換されたフェニルを形成する場合、Bは存在しないか、C₆~C₁₀アリアル、C₃~C₁₀シクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリアルである。

30

【0074】

特定の実施形態では、Tが結合であり、Bがヒドロキシル置換フェニルである場合、環Aはピラジニルでない。

【0075】

特定の実施形態では、環Aがフェニルであり、Bが5員ヘテロアリアルまたはフェニルである場合、TはC(O)でない。

40

【0076】

特定の実施形態では、環Aがフェニルであり、Bが存在せず、TおよびR¹が、それらが結合している原子と一緒に、4~7員ヘテロシクロアルキルを形成する場合、ヘテロシクロアルキルは多くても1個のN環原子を含有し、またはヘテロシクロアルキルはオキソで置換されていない。

【0077】

特定の実施形態では、環AまたはBのうち一方がピリジルであり、Tが結合である場合、ピリジニルは、N-R¹のパラ位が-Q¹-T¹または-Q²-T²で置換されておらず、ここで、T¹またはT²はフェニルまたはヘテロアリアルであり、または

【0078】

50

特定の実施形態では、Tが結合またはC₁~C₃アルキレンである場合、環Aが6員ヘテロアリアルであり、Bが任意選択的に置換されたフェニル、ピリジル、またはピペリジニルである場合、R⁶はHではなく、R²、R³、R⁴およびR⁵の少なくとも1つがHでない。

【0079】

例えば、環Aは6員ヘテロアリアルであり、ここで、X¹、X²、X³およびX⁴の少なくとも1つがNであり、X⁵はC（例えば、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニル）である。

【0080】

例えば、環Aは6員ヘテロアリアルであり、ここで、X¹、X²、X³およびX⁴のうち2つがNであり、X⁵はC（例えば、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニル）である。

10

【0081】

例えば、R⁶およびR²またはR³のうち一方は、それらが結合している環Aと一緒に、任意選択的に置換された6,5-縮合二環式ヘテロアリアルを形成し；またはR⁶およびR²、またはR³のうち一方は、それらが結合している環Aと一緒に、任意選択的に置換された6,5-縮合二環式ヘテロアリアルを形成する。例えば、任意選択的に置換された6,5-縮合二環式ヘテロアリアルは、1~4個のN原子を含む。例えば、6,5-縮合二環式ヘテロアリアルは、八口、C₁~C₃アルキル、ヒドロキシル、またはC₁~C₃アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換される。

20

【0082】

例えば、Tは結合であり、環Bはフェニルである。

【0083】

例えば、Tは結合であり、環Bはピリジルである。

【0084】

例えば、Bが存在する場合、Tは結合または八口、シアノ、ヒドロキシルもしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーである。

【0085】

例えば、Bが存在する場合、Tは結合またはC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーである。

30

【0086】

例えば、nは1である。

【0087】

例えば、nは2である。

【0088】

例えば、nは3である。

【0089】

例えば、R⁶、R²、R³、およびR⁴の少なくとも1つがHでない。

【0090】

例えば、R²、R³、およびR⁴の1つまたは複数が存在する場合、R⁶、R²、R³、およびR⁴の少なくとも1つがHでない。

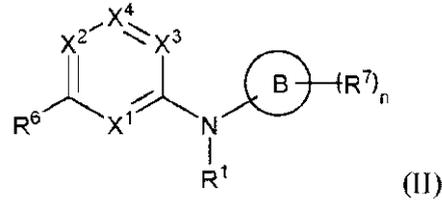
40

【0091】

例えば、式(I)の化合物は、式(II)：

50

【化23】



の化合物を含み、式中、

環Bはフェニルまたはピリジルであり、

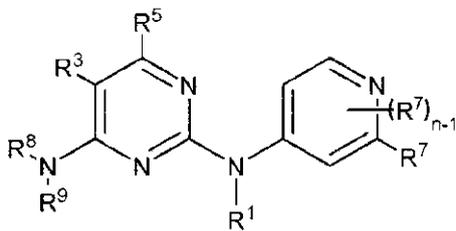
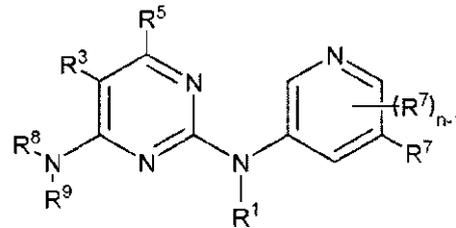
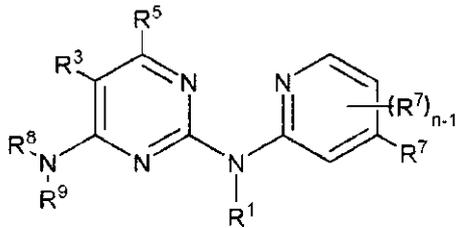
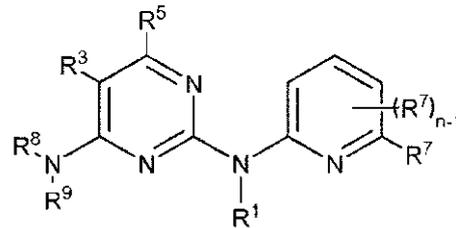
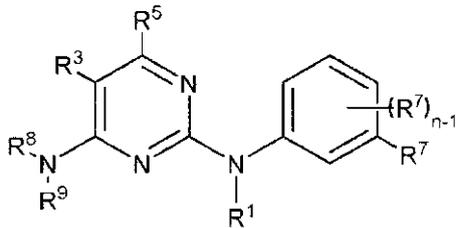
X¹およびX²のうち一方または両方がNである一方、X³はCR⁴であり、X⁴はCR⁵であり、またはX¹およびX³のうち一方または両方がNである一方、X²はCR³であり、X⁴はCR⁵であり；

nは1、2、または3である。

【0092】

例えば、式(II)の化合物は、式(IIa1)、(IIa2)、(IIa3)、(IIa4)または(IIa5)：

【化24】



の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0093】

例えば、R³およびR⁵の多くても1つがHでない。

【0094】

例えば、R³およびR⁵のいずれもHでない。

【0095】

例えば、R³およびR⁵の各々はHである。

【0096】

例えば、式(II)の化合物は、式(IIb1)、(IIb2)、(IIb3)、(IIb4)または(IIb5)：

10

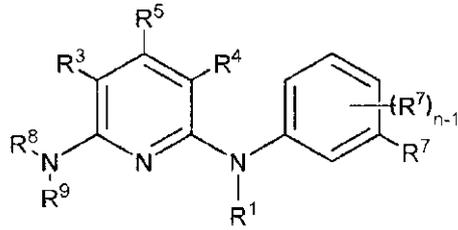
20

30

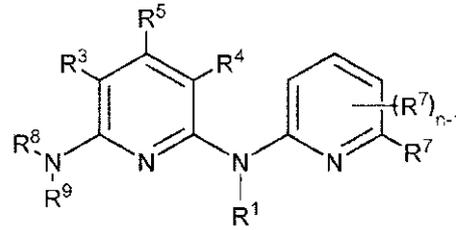
40

50

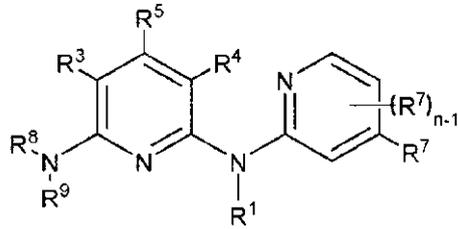
【化 2 5】



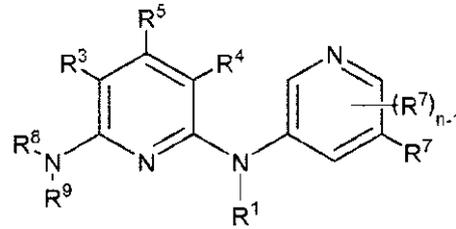
(IIb1),



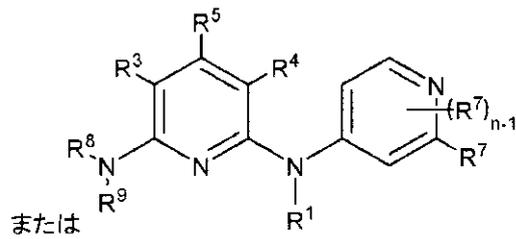
(IIb2),



(IIb3),



(IIb4),



(IIb5)

の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0097】

例えば、 R^3 、 R^4 および R^5 の多くても1つがHでない。

【0098】

例えば、 R^3 、 R^4 および R^5 の多くても2つがHでない。

【0099】

例えば、 R^3 、 R^4 および R^5 のいずれもHでない。

【0100】

例えば、 R^3 、 R^4 および R^5 の各々はHである。

【0101】

例えば、式(II)の化合物は、式(IIc1)、(IIc2)、(IIc3)、(IIc4)または(IIc5)：

10

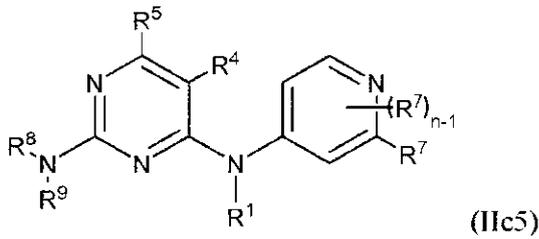
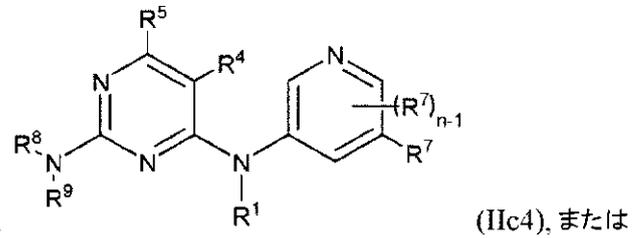
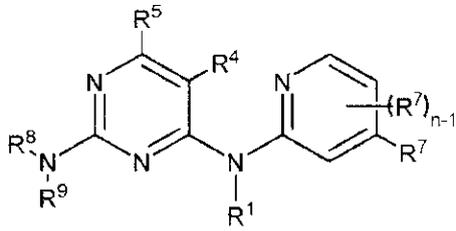
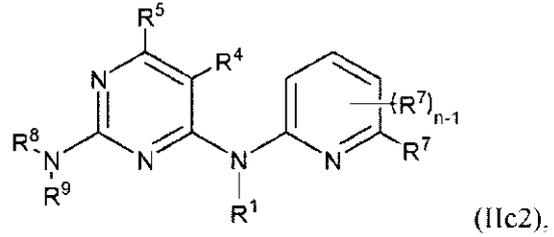
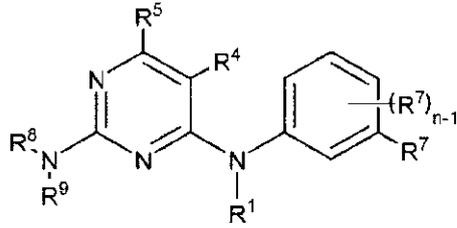
20

30

40

50

【化 2 6】



の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0102】

例えば、 R^4 および R^5 の多くても1つがHでない。

【0103】

例えば、 R^4 および R^5 のいずれもHでない。

【0104】

例えば、 R^4 および R^5 の各々はHである。

【0105】

例えば、式 (II) の化合物は、式 (II d 1)、(II d 2)、(II d 3)、(II d 4) または (II d 5) :

10

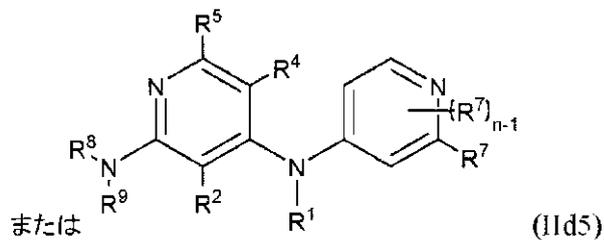
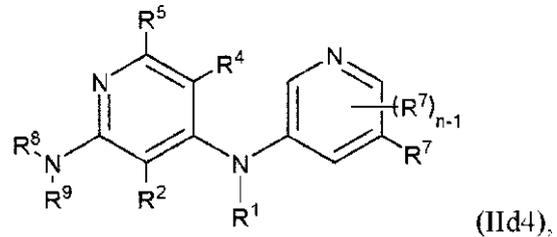
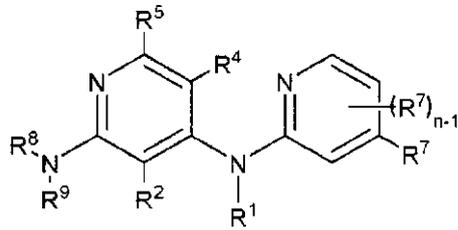
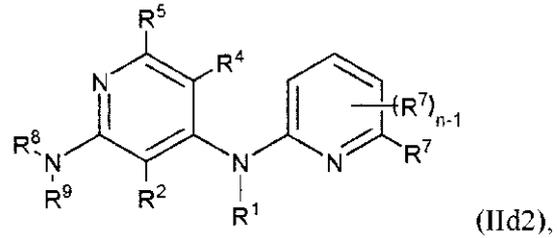
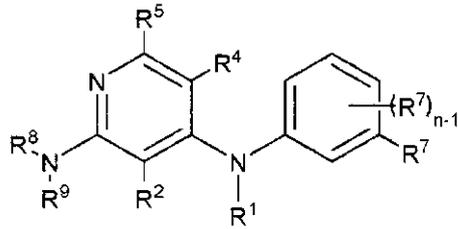
20

30

40

50

【化 2 7】



の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0106】

例えば、 R^2 、 R^4 および R^5 の多くても1つがHでない。

【0107】

例えば、 R^2 、 R^4 および R^5 の多くても2つがHでない。

【0108】

例えば、 R^2 、 R^4 および R^5 のいずれもHでない。

【0109】

例えば、 R^2 、 R^4 および R^5 の各々はHである。

【0110】

例えば、1つの R^7 および R^5 と一緒に、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_3 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_4 \sim C_{10}$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレン、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキニレンリンカーを形成する。

【0111】

例えば、1つの R^7 および R^5 と一緒に、任意選択的に置換された $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレンリンカー、例えば、 $-NH(CH_2)_2O(CH_2)_2O-$ を形成する。

【0112】

例えば、環Aは5員ヘテロアリアル（例えば、ピロリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、またはピラゾリル）である。

【0113】

例えば、式(I)の化合物は、式(III)：

10

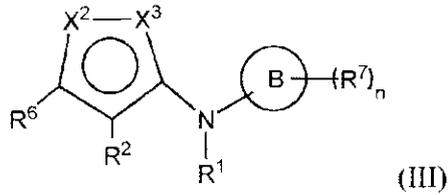
20

30

40

50

【化 2 8】



の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

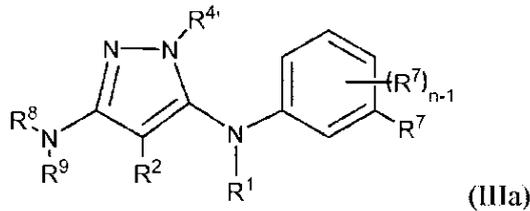
10

環 B はフェニルまたはピリジルであり、
 X^2 および X^3 の少なくとも 1 つが N であり；
 n は 1 または 2 である。

【0 1 1 4】

例えば、式 (I I I) の化合物は、式 (I I I a) :

【化 2 9】



20

の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0 1 1 5】

例えば、 R^4 および R^2 の多くても 1 つが H でない。

【0 1 1 6】

例えば、 R^4 および R^2 のいずれも H でない。

【0 1 1 7】

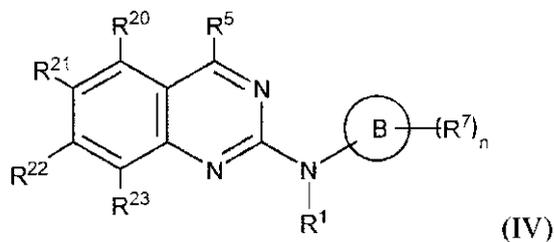
例えば、 R^4 および R^2 の各々は H である。

30

【0 1 1 8】

例えば、式 (I) の化合物は、式 (I V) :

【化 3 0】



40

の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

環 B は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は各々独立に H、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルであり；

n は 1 または 2 である。

【0 1 1 9】

例えば、環 B はシクロヘキシルである。

50

【0120】

例えば、Bは存在せず、Tは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、またはTは少なくとも1つの R^7 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0121】

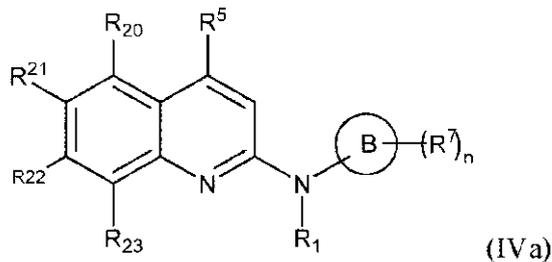
例えば、Bは4～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、モルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル、イソインドリニル、インドリニル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリルなど）であり、Tは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

10

【0122】

例えば、式(I)の化合物は、式(IVa)：

【化31】



20

の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

環Bは $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルであり；

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{22} および R^{23} は各々独立にH、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルであり；

nは1または2である。

30

【0123】

例えば、環Bはシクロヘキシルである。

【0124】

例えば、Bは存在せず、Tは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであるか、またはTは少なくとも1つの R^7 で置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0125】

例えば、Bは4～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、モルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル、イソインドリニル、インドリニル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリルなど）であり、Tは非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

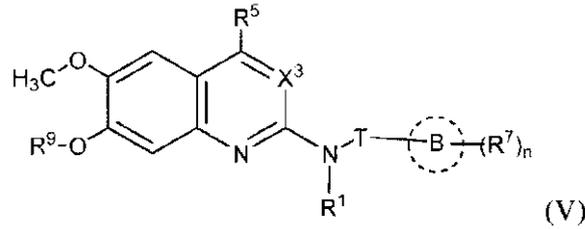
40

【0126】

例えば、式(I)の化合物は、式(V)：

50

【化 3 2】



の化合物を含み、式中、

環 B は存在しないか、または C₃ ~ C₆ シクロアルキルであり；

X³ は N または C R⁴ であり、ここで、R⁴ は H または C₁ ~ C₄ アルキルであり；

R¹ は H または C₁ ~ C₄ アルキルであり；

または B が存在しない場合、T および R¹ は、それらが結合している原子と一緒に、4 ~ 7 員ヘテロシクロアルキルまたは 5 ~ 6 員ヘテロアリールを任意選択的に形成し、その各々が (R⁷)_n で任意選択的に置換され；または B が存在しない場合、T は H であり、n は 0 であり；

各 R⁷ は独立にオキソ (= O) または - Q² - T² であり、ここで、各 Q² は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ - もしくはジ - アルキルアミノ、または C₁ ~ C₆ アルコキシルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキレン、C₂ ~ C₆ アルケニレン、もしくは C₂ ~ C₆ アルキニレンリンカーであり、各 T² は独立に H、八口、OR¹⁰、OR¹¹、C(O)R¹¹、NR¹⁰R¹¹、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹¹、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、または N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C₃ ~ C₈ シクロアルキルまたは 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、八口、NR^xR^y で任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R⁸)₂、シアノ、C₁ ~ C₆ ハロアルキル、- SO₂R⁸、または C₁ ~ C₆ アルコキシルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換され、R^x および R^y は各々独立に H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；R₇ は H または C(O)OR⁸ ではなく；

R⁵ は C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキルおよび N、O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、C₃ ~ C₈ シクロアルキルおよび 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルは、4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、- C₁ ~ C₆ アルキレン - 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、- C(O)C₁ ~ C₆ アルキルまたは八口もしくは OR^a の 1 つまたは複数で任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換され；

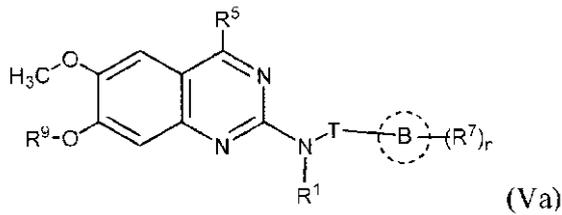
R⁹ は - Q³ - T³ であり、ここで、Q³ は結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C₁ ~ C₆ アルコキシルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された C₁ ~ C₆ アルキレン、C₂ ~ C₆ アルケニレン、もしくは C₂ ~ C₆ アルキニレンリンカーであり、T³ は、1 つまたは複数の - Q⁴ - T⁴ で任意選択的に置換された、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、各 Q⁴ は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくは C₁ ~ C₆ アルコキシの 1 つまたは複数で各々が任意選択的に置換された C₁ ~ C₃ アルキレン、C₂ ~ C₃ アルケニレン、もしくは C₂ ~ C₃ アルキニレンリンカーであり、各 T⁴ は独立に H、八口、シアノ、C₁ ~ C₆ アルキル、C₃ ~ C₈ シクロアルキル、C₆ ~ C₁₀ アリーール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリーール、OR^c、C(O)R^c、S(O)₂R^c、NR^cR^d、C(O)NR^cR^d、および NR^cC(O)R^d からなる群から選択され、R^c および R^d は各々独立に H または C₁ ~ C₆ アルキルであり；または - Q⁴ - T⁴ はオキソであり；

n は 0、1 または 2 である。

【0127】

例えば、式(V)の化合物は、式(Va)：

【化33】



10

の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含む。

【0128】

例えば、式(Va)において、環Bは存在しないか、またはC₃~C₆シクロアルキルであり；

R¹はHまたはC₁~C₄アルキルであり；

またはBが存在しない場合、TおよびR¹は、それらが結合している原子と一緒に、4~7員ヘテロシクロアルキルまたは5~6員ヘテロアリールを任意選択的に形成し、その各々が(R⁷)_nで任意選択的に置換され；

各R⁷は独立にオキソ(=O)または-Q²-T²であり、ここで、各Q²は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレンリンカーであり、各T²は独立にH、八口、OR¹⁰、OR¹¹、C(O)R¹¹、NR¹⁰R¹¹、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹¹、C₃~C₈シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C₃~C₈シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルは、八口、NR^xR^yで任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R⁸)₂、シアノ、C₁~C₆ハロアルキル、-SO₂R⁸、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、R₇はHまたはC(O)OR⁸ではなく；R^xおよびR^yは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；またはR⁵は、-C(O)C₁~C₆アルキルまたは八口もしくはOR^aの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキルの1つまたは複数で任意選択的に置換された、C₃~C₈シクロアルキルおよびN、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され；

20

30

R⁹は-Q³-T³であり、ここで、Q³は結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレンリンカーであり、T³は、1つまたは複数の-Q⁴-T⁴で任意選択的に置換された、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、各Q⁴は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレンリンカーであり、各T⁴は独立にH、八口、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリール、OR^c、C(O)R^c、S(O)₂R^c、NR^cR^d、C(O)NR^cR^d、およびNR^cC(O)R^dからなる群から選択され、R^cおよびR^dは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；または-Q⁴-T⁴はオキソであり；

40

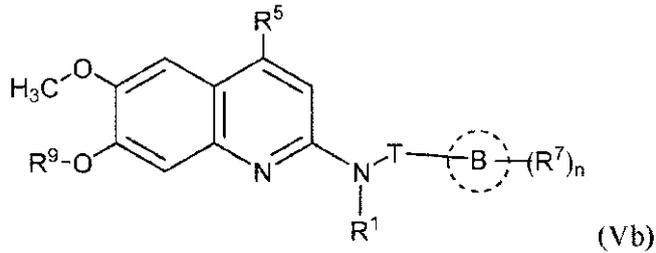
nは1または2である。

【0129】

例えば、式(V)の化合物は、式(Vb)：

50

【化34】



の化合物、およびその互変異性体、およびこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

環Bは存在しないか、またはC₃~C₆シクロアルキルであり；

R¹はHまたはC₁~C₄アルキルであり；

またはBが存在しない場合、TおよびR¹は、それらが結合している原子と一緒に、4~7員ヘテロシクロアルキルまたは5~6員ヘテロアリアルを任意選択的に形成し、その各々が(R⁷)_nで任意選択的に置換され；またはBが存在しない場合、TはHであり、nは0であり；

各R⁷は独立にオキソ(=O)または-Q²-T²であり、ここで、各Q²は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、各T²は独立にH、八口、OR¹⁰、OR¹¹、C(O)R¹¹、NR¹⁰R¹¹、C(O)NR¹⁰R¹¹、NR¹⁰C(O)R¹¹、C₃~C₈シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、C₃~C₈シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルは、八口、NR^xR^yで任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキル、ヒドロキシル、オキソ、N(R⁸)₂、シアノ、C₁~C₆八口アルキル、-SO₂R⁸、またはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、R^xおよびR^yは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；R₇はHまたはC(O)OR⁸ではなく；

R⁵はC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキルおよびN、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択され、ここで、C₃~C₈シクロアルキルおよび4員~12員ヘテロシクロアルキルは、4員~7員ヘテロシクロアルキル、-C₁~C₆アルキレン-4員~7員ヘテロシクロアルキル、-C(O)C₁~C₆アルキルまたは八口もしくはOR^aの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；

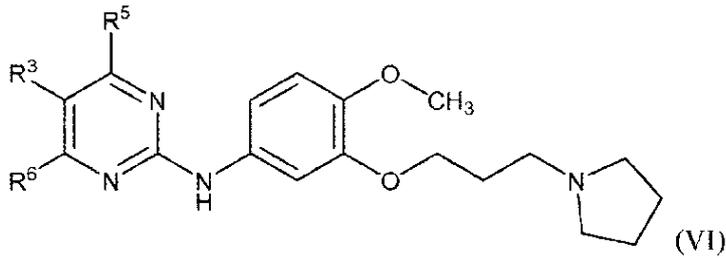
R⁹は-Q³-T³であり、ここで、Q³は結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、T³は、1つまたは複数の-Q⁴-T⁴で任意選択的に置換された、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、各Q⁴は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々が任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレン、C₂~C₃アルケニレン、もしくはC₂~C₃アルキニレンリンカーであり、各T⁴は独立にH、八口、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリアル、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリアル、OR^c、C(O)R^c、S(O)₂R^c、NR^cR^d、C(O)NR^cR^d、およびNR^cC(O)R^dからなる群から選択され、R^cおよびR^dは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；または-Q⁴-T⁴はオキソであり；

nは0、1または2である。

【0130】

例えば、式(I)の化合物は、式(VI)：

【化35】



10

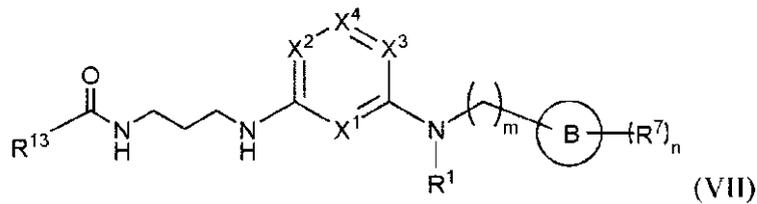
の化合物、その互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

R^5 および R^6 は独立に $C_1 \sim C_6$ アルキルおよび NR^8R^9 からなる群から選択され、または R^6 および R^3 は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成する。

【0131】

例えば、式(I)の化合物は、式(VII)：

【化36】



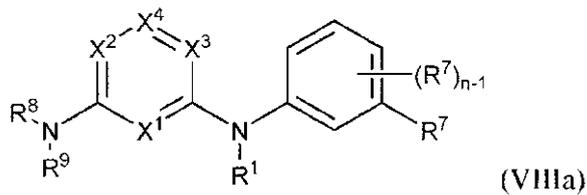
20

の化合物を含み、式中、 m は1または2であり、 n は0、1、または2である。

【0132】

例えば、式(I)の化合物は、式(VIIIa)：

【化37】



30

の化合物、その互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

X^1 はNまたは CR^2 であり；

X^2 はNまたは CR^3 であり；

X^3 はNまたは CR^4 であり；

X^4 はNまたは CR^5 であり；

R^2 はH、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、およびハロ、 OR^a 、または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^3 および R^4 の各々はHであり；

R^5 は独立にH、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、およびハロもしくは OR^a の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；または

R^5 および R^3 または R^4 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し；または R^5 および R^3 、または R^4

40

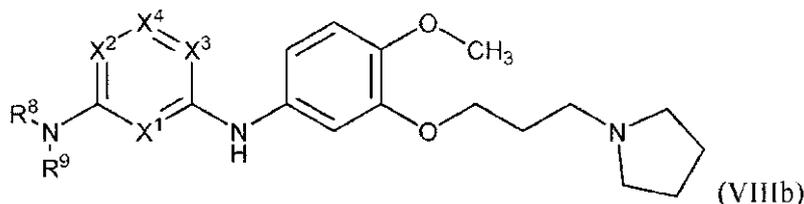
50

'のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロ、C₁~C₃アルキル、ヒドロキシルまたはC₁~C₃アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；ここで、R₂またはR₅の少なくとも1つがHでない。

【0133】

例えば、式(I)の化合物は、式(VIIIb)：

【化38】



10

の化合物、その互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、

X¹はNまたはCR²であり；

X²はNまたはCR³であり；

X³はNまたはCR⁴であり；

X⁴はNまたはCR⁵であり；

R²はH、C₃~C₈シクロアルキル、およびC₁~C₆アルキルからなる群から選択され、

R³およびR⁴の各々はHであり；

R⁵はH、C₃~C₈シクロアルキル、およびC₁~C₆アルキルからなる群から選択され；または

R⁵およびR³またはR⁴のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し；またはR⁵およびR³またはR⁴'のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルは、ハロ、C₁~C₃アルキル、ヒドロキシルまたはC₁~C₃アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；ここで、R₂またはR₅の少なくとも1つがHでない。

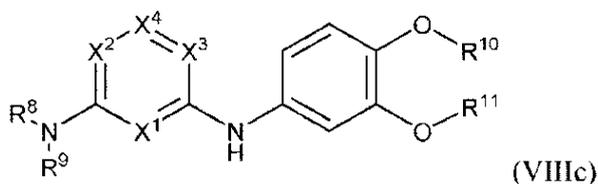
20

30

【0134】

例えば、式(I)の化合物は、式(VIIIc)：

【化39】



40

の化合物を含み、式中、

X¹はNまたはCR²であり；

X²はNまたはCR³であり；

X³はNまたはCR⁴であり；

X⁴はNまたはCR⁵であり；

R²はH、C₃~C₈シクロアルキル、およびC₁~C₆アルキルからなる群から選択され、

R³およびR⁴の各々はHであり；

R⁵はH、C₃~C₈シクロアルキル、およびC₁~C₆アルキルからなる群から選択され；または

50

R^5 および R^3 または R^4 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し；または R^5 および R^3 ' または R^4 ' のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリアルを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルは、八口、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；ここで、 R_2 または R_5 の少なくとも1つがHでない。

【0135】

例えば、 X^1 、 X^2 、 X^3 および X^4 の少なくとも1つがNである。

【0136】

例えば、 X^2 および X^3 はCHであり、 X^1 および X^4 はNである。

10

【0137】

例えば、 X^2 および X^3 はNであり、 X^1 は CR^2 であり、 X^4 は CR^5 である。

【0138】

例えば、 R^6 は NR^8R^9 であり、 R^5 は $C_1 \sim 6$ アルキルであり、または R^5 および R^3 は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員～6員ヘテロアリアル環を形成する。

【0139】

例えば、 X^1 および X^3 の両方がNである一方、 X^2 は CR^3 であり、 X^4 は CR^5 である。

【0140】

さらに、上記の式(I)～(VIIIC)のいずれかの化合物は、該当する場合、以下の特徴の1つまたは複数をもつ得る。

20

【0141】

例えば、 R^1 はHである。

【0142】

例えば、 R^1 は CH_3 である。

【0143】

例えば、 R^2 はH、八口、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、フェニル、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、および八口、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

30

【0144】

例えば、 R^3 はH、八口、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、フェニル、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、および八口、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【0145】

例えば、 R^4 はH、八口、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、フェニル、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、および八口、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

【0146】

例えば、 R^5 はH、シアノ、 $C_1 \sim C_4$ アルコキシル、フェニル、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、および八口、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択される。

40

【0147】

例えば、 R^5 は4～12員ヘテロシクロアルキル(例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、モルホリニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル、ベンゾ[d][1

50

, 3] ジオキソール - 5 - イル、イソインドリニル、インドリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリルなど) である。

【 0 1 4 8 】

例えば、 R^a および R^b は各々独立に H または $C_1 \sim C_4$ アルキルである。

【 0 1 4 9 】

例えば、 R^6 は - T^1 であり、ここで、 T^1 は H、ハロ、シアノ、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} である。

【 0 1 5 0 】

例えば、 R^6 は - $Q^1 - T^1$ であり、ここで、 Q^1 はハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^1 は H、ハロ、シアノ、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} である。

【 0 1 5 1 】

例えば、 R^{S1} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル (例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、2, 5 - ジアザピシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、2, 6 - ジアザスピロ [3 . 3] ヘプタニル、モルホリニル、3 - アザピシクロ [3 . 1 . 0] ヘキサン - 3 - イル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル、イソインドリニル、インドリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリル、1, 4, 5, 6 - テトラヒドロピロロ [3, 4 - c] ピラゾリル、3, 4, 5, 6, 7, 8 - ヘキサヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジニル、4, 5, 6, 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3, 4 - c] ピリジニル、5, 6, 7, 8 - テトラヒドロピリド [4, 3 - d] ピリミジニルなど) または 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアル (例えば、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなど) であり、その各々がハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、- $C(O)R^9$ 、- SO_2R^8 、- $SO_2N(R^8)_2$ 、- $NR^8C(O)R^9$ 、アミノ、モノ -

もしくはジ - アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換される。

【 0 1 5 2 】

例えば、 R^6 は NR^8R^9 である。

【 0 1 5 3 】

例えば、 R^6 および R^2 または R^3 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアル (例えば、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなど) を形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルは、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシルまたは - $Q^1 - T^1$ の 1 つまたは複数で任意選択的に置換される。

【 0 1 5 4 】

例えば、 R^6 および R^2 ' または R^3 ' のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5 員もしくは 6 員ヘテロアリアル (例えば、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンなど) を形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは 5 員もしくは 6 員ヘテロアリアルは、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシルまたは - $Q^1 - T^1$ の 1 つまたは複数で任意選択的に置換される。

10

20

30

40

50

【0155】

例えば、 n は1または2であり、 R^7 の少なくとも1つが $-Q^2 - OR^{11}$ であり、ここで、 R^{11} は $-Q^6 - R^{S3}$ であり、 Q^6 は任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーである。

【0156】

例えば、 n は1または2であり、 R^7 の少なくとも1つが $-Q^2 - NR^{10}R^{11}$ であり、ここで、 R^{11} は $-Q^6 - R^{S3}$ である。

【0157】

例えば、 R^{11} は $-Q^6 - R^{S3}$ であり、ここで、 Q^6 は結合またはヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカー（例えば、 $C_2 \sim C_6$ アルキレンリンカー）であり、 R^{S3} は4～12員ヘテロシクロアルキル（例えば、4～7員単環式ヘテロシクロアルキルまたは7～12員二環式ヘテロシクロアルキル、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、モルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾリル、3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[4,3-d]ピリミジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルなど）であり、これは1つまたは複数の $-Q^7 - T^7$ で任意選択的に置換される。

【0158】

例えば、 Q^6 はヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 R^{S3} は1つまたは複数の $-Q^7 - T^7$ で任意選択的に置換された $C_3 \sim C_6$ シクロアルキルである。

【0159】

例えば、各 Q^7 は独立に結合または $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^7 は独立にH、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはフェニルである。

【0160】

例えば、 $-Q^7 - T^7$ はオキソである。

【0161】

例えば、 Q^2 は結合または $C_1 \sim C_4$ アルキレン、 $C_2 \sim C_4$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_4$ アルキニレンリンカーである。

【0162】

例えば、 R^7 の少なくとも1つが、

10

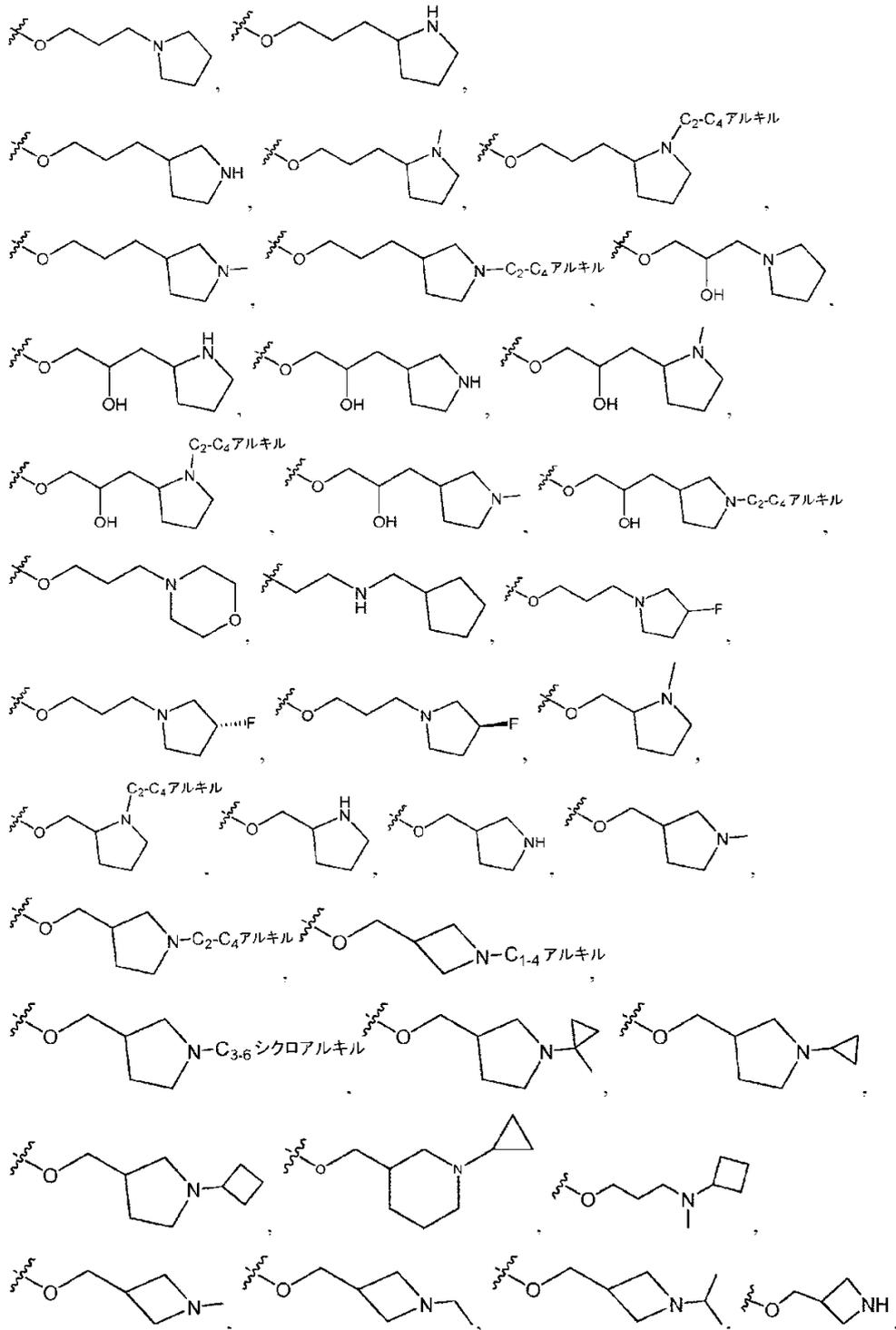
20

30

40

50

【化 4 1】



10

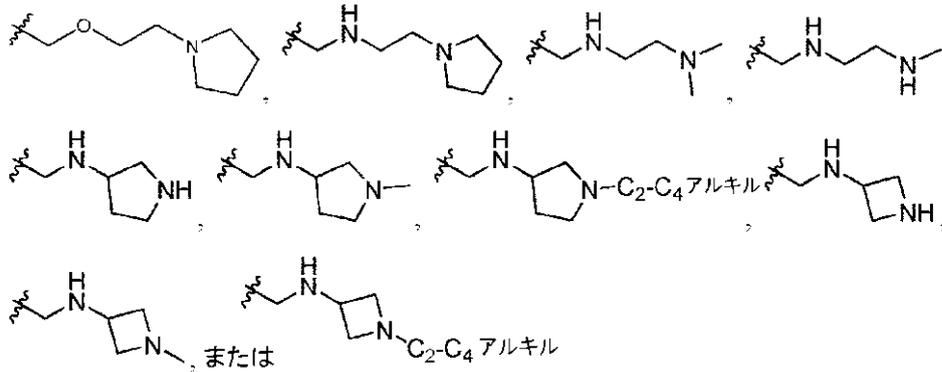
20

30

40

50

【化42】



10

である。

【0164】

例えば、 n は2であり、この化合物は、ハロおよびメトキシから選択される別の R^7 をさらに含む。

【0165】

例えば、環Bは、フェニル、ピリジルおよびシクロヘキシル、およびハロから選択され、またはメトキシは、 NR^1 に対してパラ位にある。

【0166】

例えば、 R^6 は NR^8R^9 であり、ここで、 R^8 はHまたは $C_1 \sim C_4$ アルキルであり、 R^9 は $-Q^3-T^3$ であり；または R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子と一緒に、 $-Q^5T^5$ の1つまたは複数で任意選択的に置換された4~12員ヘテロシクロアルキル（例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、モルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル、ベンゾ[d][1,3]ジオキサール-5-イル、イソインドリニル、インドリニル、2,3-ジヒドロベンゾ[d]オキサゾリル、1,4,5,6-テトラヒドロピロロ[3,4-c]ピラゾリル、3,4,5,6,7,8-ヘキサヒドロピリド[4,3-d]ピリミジニル、4,5,6,7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-c]ピリジニル、5,6,7,8-テトラヒドロピリド[4,3-d]ピリミジニルなど）を形成する。

20

30

【0167】

例えば、 R^9 は $-Q^3-T^3$ であり、ここで、 T^3 は OR^{12} 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、または R^S である。

【0168】

例えば、 Q^3 はヒドロキシルで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、または $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーである。

40

【0169】

例えば、 R^S は $C_3 \sim C_6$ シクロアルキル、フェニル、4~12員ヘテロシクロアルキル（アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、モルホリニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサ

50

ン - 3 - イル、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル、イソインドリニル、インドリニル、2 , 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリル、1 , 4 , 5 , 6 - テトラヒドロピロロ [3 , 4 - c] ピラゾリル、3 , 4 , 5 , 6 , 7 , 8 - ヘキサヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジニル、4 , 5 , 6 , 7 - テトラヒドロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - c] ピリジニル、5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロピリド [4 , 3 - d] ピリミジニルなど)、または 5 ~ 10 員ヘテロアリール (例えば、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニル) であり、 R^{S2} は 1 つまたは複数の - $Q^4 - T^4$ で任意選択的に置換される。

【 0 1 7 0 】

例えば、各 Q^4 は独立に結合またはヒドロキシルおよびハロの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^4 は独立に H、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、またはフェニルであり；または - $Q^4 - T^4$ はオキソである。

10

【 0 1 7 1 】

例えば、 R^6 または NR^8R^9 は、

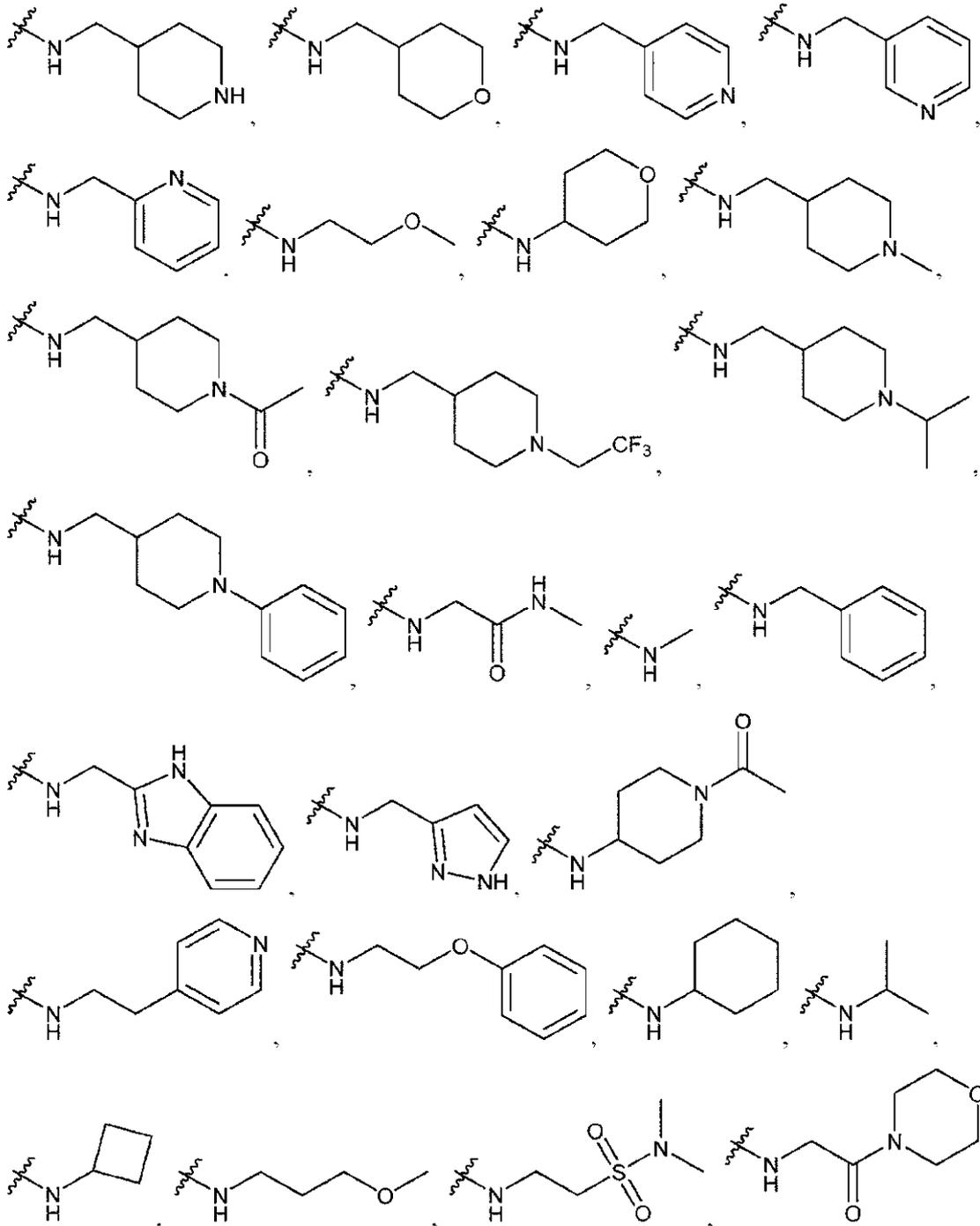
20

30

40

50

【化 4 3】



10

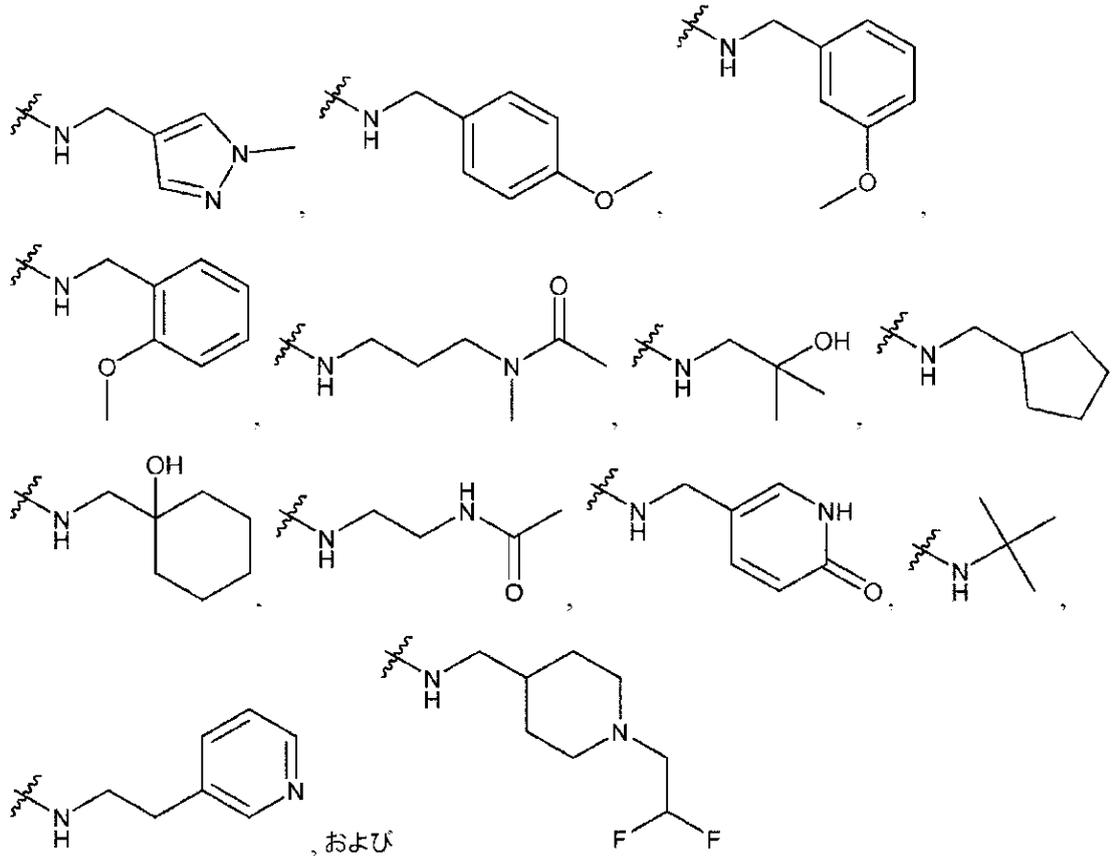
20

30

40

50

【化 4 4】



10

20

からなる群から選択される。

【0172】

例えば、 R^{12} は H である。

【0173】

例えば、 R^{12} は $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

30

【0174】

例えば、 R^{13} は 1 つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルである。

【0175】

例えば、 R^{13} は 1 つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換された $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルである。

【0176】

例えば、 R^{13} は 1 つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換された $C_6 \sim C_{10}$ アリール (例えば、フェニル) である。

【0177】

例えば、 R^{13} は、1 つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換された、N、O および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル (例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、ピペリジニル、1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、1, 4 - ジアゼパニル、1, 4 - オキサゼパニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2, 5 - ジアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、2 - オキサ - 6 - アザスピロ [3. 3] ヘプタニル、2, 6 - ジアザスピロ [3. 3] ヘプタニル、モルホリニル、3 - アザビシクロ [3. 1. 0] ヘキササン - 3 - イル、ベンゾ [d] [1, 3] ジオキソール - 5 - イル、イソインドリニル、インドリニル、2, 3 - ジヒドロベンゾ [d] オキサゾリルなど) である。

40

50

【0178】

例えば、 R^{13} は、1つまたは複数の $-Q^8-T^8$ で任意選択的に置換された5～10員ヘテロアリアル（例えば、トリアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、およびトリアジニル）である。

【0179】

例えば、 Q^8 は結合である。

【0180】

例えば、 Q^8 は C_1-C_3 アルキレン、 C_2-C_3 アルケニレン、または C_2-C_3 アルキニレンリンカーである。

【0181】

例えば、 T^8 は八口、シアノ、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、または4～7員ヘテロシクロアルキル（例えば、例えば、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、ピロリジニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、1,2,3,6-テトラヒドロピリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロ-2H-ピラニル、3,6-ジヒドロ-2H-ピラニル、テトラヒドロ-2H-チオピラニル、1,4-ジアゼパニル、1,4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2,5-ジアザピシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、3-アザピシクロ[3.1.0]ヘキサ-3-イル、およびモルホリニルなど）である。

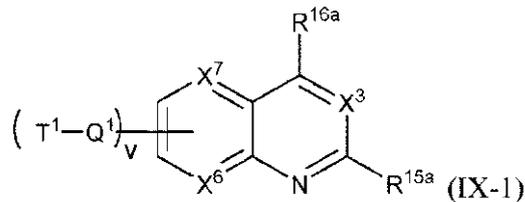
【0182】

例えば、 $-Q^8-T^8$ はオキソである。

【0183】

本開示は、以下の式(IX-1)：

【化45】



の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩も提供し、式中、

X^6 はNまたはCHであり；

X^7 はNまたはCHであり；

X^3 はNまたは CR^4 であり；

R^4 はH、八口、シアノ、 C_1-C_6 アルコキシル、 C_6-C_{10} アリアル、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 C_3-C_8 シクロアルキル、4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリアル、および C_1-C_6 アルキルからなる群から選択され、ここで、 C_1-C_6 アルコキシルおよび C_1-C_6 アルキルは八口、 OR^a 、または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立にHまたは C_1-C_6 アルキルであり；

各 Q^1 は独立に結合または八口、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは C_1-C_6 アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された C_1-C_6 アルキレン、 C_2-C_6 アルケニレン、もしくは C_2-C_6 アルキニレンリンカーであり；

各 T^1 は独立にH、八口、シアノ、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} であり、ここで、 R^{S1} は C_3-C_8 シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリアルであり、 R^{S1} は八口、 C_1

10

20

30

40

50

~ C₆アルキル、ヒドロキシル、オキソ、- C(O)R⁹、- SO₂R⁸、- SO₂N(R⁸)₂、- NR⁸C(O)R⁹、NR⁸R⁹、またはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換され；- Q¹-T¹はNR⁸C(O)NR¹²R¹³でなく；

各R⁸は独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；

各R⁹は独立に-Q³-T³であり、ここで、Q³は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、T³はH、ハロ、OR¹²、OR¹³、NR¹²R¹³、NR¹²C(O)R¹³、C(O)NR¹²R¹³、C(O)R¹³、S(O)₂R¹³、S(O)₂NR¹²R¹³、またはR⁵²であり、ここで、R⁵²はC₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、R⁵²は1つまたは複数の-Q⁴-T⁴で任意選択的に置換され、ここで、各Q⁴は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々が任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレン、C₂~C₃アルケニレン、もしくはC₂~C₃アルキニレンリンカーであり、各T⁴は独立にH、ハロ、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリール、OR^c、C(O)R^c、S(O)₂R^c、NR^cR^d、C(O)NR^cR^d、およびNR^cC(O)R^dからなる群から選択され、R^cおよびR^dは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり；または-Q⁴-T⁴はオキソであり；または

R¹²はHまたはC₁~C₆アルキルであり；

R¹³はC₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたは複数の-Q⁸-T⁸で任意選択的に置換され、ここで、各Q⁸は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレン、C₂~C₃アルケニレン、もしくはC₂~C₃アルキニレンリンカーであり、各T⁸は独立にH、ハロ、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または-Q⁸-T⁸はオキソであり；

R^{15a}はCN、C(O)H、C(O)R¹⁸、OH、OR¹⁸、C₁~C₆アルキル、NHR¹⁷、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、ここで、前記C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、4員~12員ヘテロシクロアルキル、および5員~10員ヘテロアリールの各々は、1つまたは複数の-Q⁹-T⁹で任意選択的に置換され、ここで、各Q⁹は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレン、C₂~C₃アルケニレン、もしくはC₂~C₃アルキニレンリンカーであり、各T⁹は独立にH、ハロ、シアノ、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または-Q⁹-T⁹はオキソであり；

R^{16a}は-Q¹¹-R¹⁶であり、ここで、Q¹¹は結合、O、NR^a、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレン、C₂~C₃アルケニレン、もしくはC₂~C₃アルキニレンリンカーであり；R¹⁶はH、C₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニル、C₂

10

20

30

40

50

~ C₆アルキニル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリールであり、その各々が1つまたは複数の-Q¹⁰-T¹⁰で任意選択的に置換され、ここで、各Q¹⁰は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレン、C₂~C₃アルケニレン、もしくはC₂~C₃アルキニレンリンカーであり、各T¹⁰は独立にH、ハロ、シアノ、C(O)H、C(O)R¹⁸、S(O)_pR¹⁸、OH、OR¹⁸、C₁~C₆アルキル、C₃~C₈シクロアルキル、C₆~C₁₀アリール、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または-Q¹⁰-T¹⁰はオキソであり；

10

R¹⁷はHまたはC₁~C₆アルキルであり；

各R¹⁸は独立にC₁~C₆アルキル、C₂~C₆アルケニルまたはC₂~C₆アルキニルであり；

pは0、1、または2であり；

vは0、1、または2である。

【0184】

例えば、R^{15a}はCNまたはC(O)R¹⁸である。

【0185】

例えば、R^{16a}は-Q¹¹-R¹⁶であり、ここで、Q¹¹は結合、NR^a、またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₃アルキレンリンカーである。

20

【0186】

例えば、各Q¹は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレンもしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーである。

【0187】

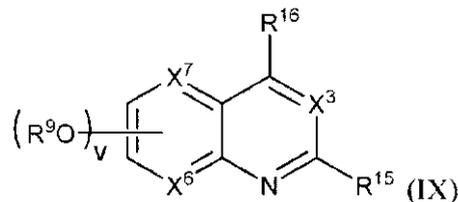
例えば、各T¹は独立にNR⁸R⁹、OR⁹、またはR^{S1}であり、ここで、R^{S1}は、任意選択的に置換されたC₃~C₈シクロアルキルまたは任意選択的に置換された4員~12員ヘテロシクロアルキルである。

30

【0188】

例えば、式(IX-1)の化合物の1つのサブセットは、式(IX)：

【化46】



40

の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩であり、式中、

X⁶はNまたはCHであり；

X⁷はNまたはCHであり；

X³はNまたはCR⁴であり；

R⁴はH、ハロ、シアノ、C₁~C₆アルコキシル、C₆~C₁₀アリール、NR^aR^b、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^b、C₃~C₈シクロアルキル、4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリール、およびC₁~C₆アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルコキシルおよびC₁~C₆アルキルはハロ、OR^a、またはNR^aR^bの1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、R^aおよび

50

R^b は各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

各 R^9 は独立に $-Q^3 - T^3$ であり、ここで、 Q^3 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの 1 つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^3 は H、ハロ、 OR^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、または R^{S2} であり、ここで、 R^{S2} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、 R^{S2} は 1 つまたは複数の $-Q^4 - T^4$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^4 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で各々が任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^4 は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、5 員 ~ 6 員ヘテロアリール、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 、および $NR^cC(O)R^d$ からなる群から選択され、 R^c および R^d は各々独立に H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ; または $-Q^4 - T^4$ はオキソであり ; または

R^{12} は H または $C_1 \sim C_6$ アルキルであり ;

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^8 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^8 は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、および 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され ; または $-Q^8 - T^8$ はオキソであり ;

R^{15} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 NHR^{17} 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、ここで、前記 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、および 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールの各々は、1 つまたは複数の $-Q^9 - T^9$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^9 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^9 は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、および 5 員 ~ 6 員ヘテロアリールからなる群から選択され ; または $-Q^9 - T^9$ はオキソであり ;

R^{16} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_2 \sim C_6$ アルケニル、 $C_2 \sim C_6$ アルキニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 12 員ヘテロシクロアルキル、または 5 員 ~ 10 員ヘテロアリールであり、その各々が 1 つまたは複数の $-Q^{10} - T^{10}$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^{10} は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの 1 つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^{10} は独立に H、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、および S から選択される 1 ~ 4 個のヘテロ原子を含む 4 員 ~ 7 員ヘテロシ

10

20

30

40

50

クロアルキル、および5員～6員ヘテロアリールからなる群から選択され；または - Q¹₀ - T¹₀ はオキソであり；

R¹₇ はHまたはC₁～C₆アルキルであり；

vは0、1、または2である。

【0189】

式(I X)の化合物は、該当する場合、以下の特徴の1つまたは複数を有し得る。

【0190】

例えば、各T³は独立にOR¹₂またはOR¹₃である。

【0191】

例えば、各Q³は独立に結合またはヒドロキシルで任意選択的に置換されたC₁～C₆アルキレン、C₂～C₆アルケニレン、もしくはC₂～C₆アルキニレンリンカーである。

10

【0192】

例えば、R¹₅はC₁～C₆アルキル、NHR¹₇、または4員～12員ヘテロシクロアルキルである。

【0193】

例えば、R¹₆は、1つまたは複数の - Q¹₀ - T¹₀ で各々任意選択的に置換された、C₁～C₆アルキルまたは4員～12員ヘテロシクロアルキルである。

【0194】

例えば、各T¹₀は独立にH、ハロ、シアノ、C₁～C₆アルキル、および4員～7員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される。

20

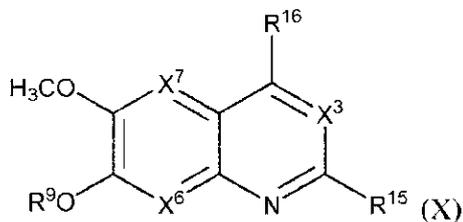
【0195】

例えば、各Q¹₀は独立に結合またはヒドロキシルで任意選択的に置換されたC₁～C₃アルキレン、C₂～C₃アルケニレン、もしくはC₂～C₃アルキニレンリンカーである。

【0196】

例えば、式(I X)の化合物は、式(X)：

【化47】



30

の化合物、およびその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を含み、式中、X³はNまたはCR⁴であり、ここで、R⁴はH、ハロ、およびシアノからなる群から選択される。

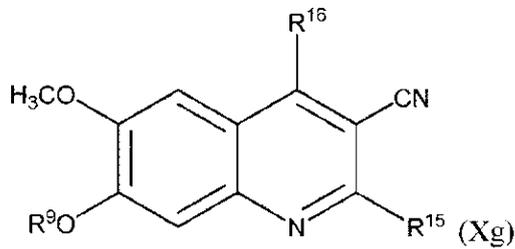
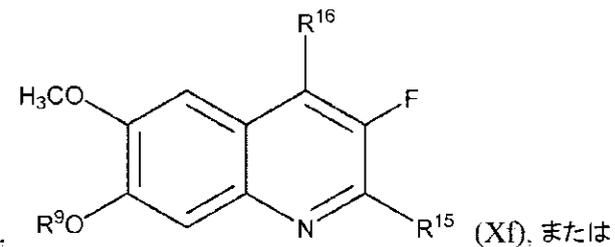
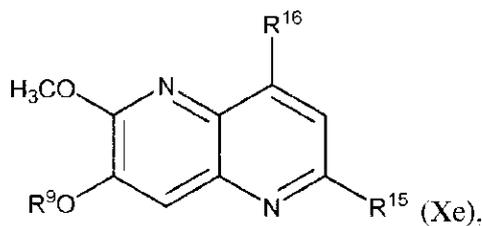
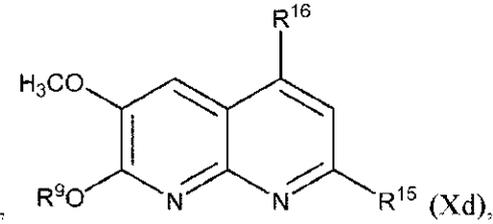
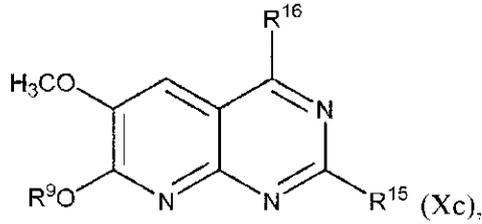
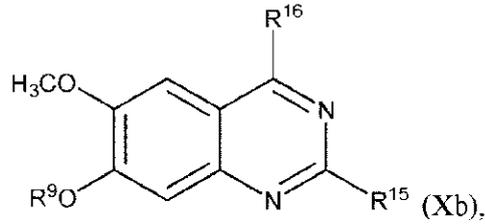
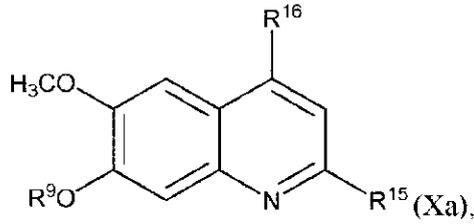
【0197】

例えば、式(X)の化合物は、式(X a)、(X b)、(X c)、(X d)、(X e)、(X f)、または(X g)：

40

50

【化 4 8】



の化合物を含む。

【 0 1 9 8】

例えば、 X^2 および X^3 は CH であり、 X^1 および X^4 は N である。

【 0 1 9 9】

例えば、 X^2 および X^3 は N であり、 X^1 は CR^2 であり、 X^4 は CR^5 である。

【 0 2 0 0】

例えば、 R^6 は NR^8R^9 であり、 R^5 は C_{1-6} アルキルであり、または R^5 および R^3 は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは 5 員 ~ 6 員ヘテロアリアル環を形成する。

【 0 2 0 1】

例えば、この化合物は、表 1 ~ 5 中の化合物、その互変異性体、およびこの化合物および互変異性体の薬学的に許容される塩から選択される。

【 0 2 0 2】

本開示は、約 100 nM 以上、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 以上、 $10\text{ }\mu\text{M}$ 以上、 $100\text{ }\mu\text{M}$ 以上、または $1000\text{ }\mu\text{M}$ 以上の酵素阻害 IC_{50} 値でキナーゼを阻害する化合物を提供する。

【 0 2 0 3】

本開示は、約 1 mM 以上の酵素阻害 IC_{50} 値でキナーゼを阻害する化合物を提供する。

【 0 2 0 4】

本開示は、 $1\text{ }\mu\text{M}$ 以上、 $2\text{ }\mu\text{M}$ 以上、 $5\text{ }\mu\text{M}$ 以上、または $10\text{ }\mu\text{M}$ 以上の酵素阻害 IC_{50} 値でキナーゼを阻害する化合物を提供し、ここで、キナーゼは、以下： AbI 、 Au

10

20

30

40

50

r A、CHK1、MAP4K、IRAK4、JAK3、EphA2、FGFR3、KDR、Lck、MARK1、MNK2、PKCb2、SIK、およびSrcのうちの1つまたは複数である。

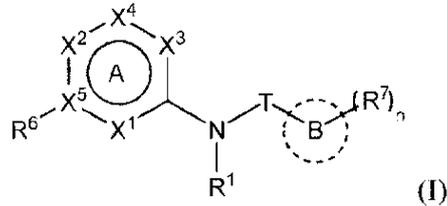
【0205】

本開示は、本明細書に記載の式のいずれか1つの化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容されるキャリアとを含む医薬組成物を提供する。

【0206】

本開示は、EHMT1およびEHMT2から選択されるメチルトランスフェラーゼ酵素の阻害によって、血液疾患を予防または処置する方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の式(I)：

【化49】



(式中、

環Aはフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリアルであり；
 原子価が許容する場合、X¹はN、CR²、またはNR^{2'}であり；
 原子価が許容する場合、X²はN、CR³、またはNR^{3'}であり；
 原子価が許容する場合、X³はN、CR⁴、またはNR^{4'}であり；
 X⁴はNまたはCR⁵であるか、または環Aが少なくとも1つのN原子を含有する5員ヘテロアリアルであるように、X⁴は存在せず；

原子価が許容する場合、X⁵はCまたはNであり；

Bは存在しないか、またはC₆~C₁₀アリアル、C₃~C₁₀シクロアルキル、5員~10員ヘテロアリアル、およびN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルからなる群から選択される環構造であり；

Bが存在する場合、Tは結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ；もしくはC₁~C₆アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり；またはBが存在しない場合、TはHであり、nは0であり；またはBが存在しない場合、Tは(R⁷)_nで任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキルであり；またはBが存在しない場合、TおよびR¹は、それらが結合している原子と一緒に、4~7員ヘテロシクロアルキルまたは5~6員ヘテロアリアルを任意選択的に形成し、その各々が(R⁷)_nで任意選択的に置換され；

R¹はHまたはC₁~C₄アルキルであり；

R^{2'}、R^{3'}およびR^{4'}は各々独立にHまたはC₁~C₃アルキルであり；

R²、R³、およびR⁴は各々独立にH、ハロ、シアノ、C₁~C₆アルコキシル、C₆~C₁₀アリアル、NR^aR^b、C(O)NR^aR^b、NR^aC(O)R^b、C₃~C₈シクロアルキル、4~7員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、およびC₁~C₆アルキルからなる群から選択され、ここで、C₁~C₆アルコキシルおよびC₁~C₆アルキルはハロ、OR^a、またはNR^aR^bの1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、R^aおよびR^bは各々独立にHまたはC₁~C₆アルキルであり、またはR³は-Q¹-T¹であり、ここで、Q¹は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくはC₁~C₆アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換されたC₁~C₆アルキレン、C₂~C₆アルケニレン、もしくはC₂~C₆アルキニレンリンカーであり、T¹はH、ハロ、シアノ、NR⁸R⁹、C(O)NR⁸R⁹、OR⁸、OR⁹、またはR^{S1}であり、ここで、R^{S1}はC₃~C₈シクロアルキル、フェニル、N、O、

10

20

30

40

50

およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 R^{S1} はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；または環Aが少なくとも1つのN原子を含む5員ヘテロアリールである場合、 R^4 は、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含むスピロ縮合4員~12員ヘテロシクロアルキルであり；

R^5 はH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルコキシル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、 NR^aR^b 、 $C(O)NR^aR^b$ 、 $NR^aC(O)R^b$ 、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $-C(O)C_1 \sim C_6$ アルキルまたはハロもしくは OR^a の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルの1つまたは複数で任意選択的に置換された、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、ハロ、 OR^a 、または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、および4員~12員ヘテロシクロアルキルで任意選択的に置換された $C_2 \sim C_6$ アルキニルからなる群から選択され；ここで、前記 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルおよび4員~12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 $C(O)R^a$ 、 OR^a 、 NR^aR^b 、4員~7員ヘテロシクロアルキル、 $-C_1 \sim C_6$ アルキレン-4員~7員ヘテロシクロアルキル、またはハロ、 OR^a または NR^aR^b の1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_4$ アルキルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、ここで、 R^a および R^b は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または

R^5 および R^3 または R^4 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し；または R^5 および R^3 'または R^4 'のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシルまたは $C_1 \sim C_3$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され；

X^5 がNであり、環Aが6員ヘテロアリールである場合、 R^6 は存在しないか；または R^6 は $-Q^1-T^1$ であり、ここで、 Q^1 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^1 はH、ハロ、シアノ、 NR^8R^9 、 $C(O)NR^8R^9$ 、 $C(O)R^9$ 、 OR^8 、 OR^9 、または R^{S1} であり、ここで、 R^{S1} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、フェニル、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員もしくは6員ヘテロアリールであり、 R^{S1} はハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $-C(O)R^9$ 、 $-SO_2R^8$ 、 $-SO_2N(R^8)_2$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 NR^8R^9 、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され； R^6 は $NR^8C(O)NR^{12}R^{13}$ ではなく；または

R^6 および R^2 または R^3 のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、フェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し；または R^6 および R^2 'または R^3 'のうち一方は、それらが結合している原子と一緒に、5員もしくは6員ヘテロアリールを形成し、ここで、形成されたままのフェニルまたは5員もしくは6員ヘテロアリールは、ハロ、 $C_1 \sim C_3$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ(=O)、 $C_1 \sim C_3$ アルコキシルまたは $-Q^1-T^1$ の1つまたは複数で任意選択的に置換され；

各 R^7 は独立にオキソ(=O)または $-Q^2-T^2$ であり、ここで、各 Q^2 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、アミノ、モノ-もしくはジ-アルキルアミノ、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、各 T^2 は独立にH、ハロ、シアノ、 OR^{10} 、 OR^{11} 、 $C(O)R^{11}$ 、 $NR^{10}R^{11}$ 、 $C(O)NR^{10}R^{11}$ 、 $NR^{10}C(O)R^{11}$ 、5員~10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、またはN、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子

10

20

30

40

50

を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルであり、ここで、5員～10員ヘテロアリール、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または4員～12員ヘテロシクロアルキルは、ハロ、 NR^xR^y で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、オキソ、 $N(R^8)_2$ 、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル、 $-SO_2R^8$ 、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換され、 R^x および R^y は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり； R_7 はHまたは $C(O)OR^8$ ではなく；または任意選択的に、Bが存在する場合、1つの R^7 および R^5 は一緒に、ハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_3 \sim C_{10}$ アルキレン、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキレン、 $C_4 \sim C_{10}$ アルケニレン、 $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルケニレン、 $C_4 \sim C_{10}$ アルキニレンまたは $C_2 \sim C_{10}$ ヘテロアルキニレンリンカーを形成し；

10

各 R^8 は独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

各 R^9 は独立に $-Q^3 - T^3$ であり、ここで、 Q^3 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシルもしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された、 $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^3 はH、ハロ、 OR^{12} 、 OR^{13} 、 $NR^{12}R^{13}$ 、 $NR^{12}C(O)R^{13}$ 、 $C(O)NR^{12}R^{13}$ 、 $C(O)R^{13}$ 、 $S(O)_2R^{13}$ 、 $S(O)_2NR^{12}R^{13}$ 、または R^{52} であり、ここで、 R^{52} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキル、または5員～10員ヘテロアリールであり、 R^{52} は1つまたは複数の $-Q^4 - T^4$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^4 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々が任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^4 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、 OR^c 、 $C(O)R^c$ 、 $S(O)_2R^c$ 、 $S(O)_2NR^cR^d$ 、 NR^cR^d 、 $C(O)NR^cR^d$ 、および $NR^cC(O)R^d$ からなる群から選択され、 R^c および R^d は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^4 - T^4$ はオキソであり；または

20

30

R^8 および R^9 は、それらが結合している窒素原子と一緒にあって、 $-Q^5 - T^5$ の1つまたは複数で任意選択的に置換された、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～12員ヘテロシクロアルキルを形成し、ここで、各 Q^5 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^5 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリール、N、O、およびSから選択される1～4個のヘテロ原子を含む4員～7員ヘテロシクロアルキル、5員～6員ヘテロアリール、 OR^e 、 $C(O)R^e$ 、 $S(O)_2R^e$ 、 $S(O)_2NR^eR^f$ 、 NR^eR^f 、 $C(O)NR^eR^f$ 、および $NR^eC(O)R^f$ からなる群から選択され、 R^e および R^f は各々独立にHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^5 - T^5$ はオキソであり；

40

R^{10} はHおよび $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され；

R^{11} は $-Q^6 - T^6$ であり、ここで、 Q^6 は結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、オキソ、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシルの1つまたは複数で任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキレン、 $C_2 \sim C_6$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_6$ アルキニレンリンカーであり、 T^6 はH、ハロ、 OR^g 、 NR^gR^h 、 $NR^gC(O)R^h$ 、 $C(O)NR^gR^h$ 、 $C(O)R^g$ 、 $S(O)_2R^g$ 、または R^{53} であり、ここで、 R^g および R^h は各々独立にH、フェニル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、または $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり、または R^g および R^h は、それ

50

らが結合している窒素原子と一緒に、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルを形成し、 R^{S3} は $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリアルであり、 R^S は1つまたは複数の $-Q^7 - T^7$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^7 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^7 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、5員~6員ヘテロアリアル、 OR^j 、 $C(O)R^j$ 、 NR^jR^k 、 $C(O)NR^jR^k$ 、 $S(O)_2R^j$ 、および $NR^jC(O)R^k$ からなる群から選択され、 R^j および R^k は各々独立にHまたは1つまたは複数のハロで任意選択的に置換された $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；または $-Q^7 - T^7$ はオキソであり；または

10

R^{10} および R^{11} は、それらが結合している窒素原子と一緒に、ハロ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、ヒドロキシル、または $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で任意選択的に置換された、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキルを形成し；

R^{12} はHまたは $C_1 \sim C_6$ アルキルであり；

R^{13} は $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、N、O、およびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~12員ヘテロシクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリアルであり、その各々が1つまたは複数の $-Q^8 - T^8$ で任意選択的に置換され、ここで、各 Q^8 は独立に結合またはハロ、シアノ、ヒドロキシル、もしくは $C_1 \sim C_6$ アルコキシの1つまたは複数で各々任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルキレン、 $C_2 \sim C_3$ アルケニレン、もしくは $C_2 \sim C_3$ アルキニレンリンカーであり、各 T^8 は独立にH、ハロ、シアノ、 $C_1 \sim C_6$ アルキル、 $C_3 \sim C_8$ シクロアルキル、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、N、OおよびSから選択される1~4個のヘテロ原子を含む4員~7員ヘテロシクロアルキル、および5員~6員ヘテロアリアルからなる群から選択され；または $-Q^8 - T^8$ はオキソであり；

20

nは0、1、2、3、または4であり、ただし、

30

(1)式(I)の化合物は、2-(ヘキサヒドロ-4-メチル-1H-1,4-ジアゼピン-1-イル)-6,7-ジメトキシ-N-[1-(フェニルメチル)-4-ピペリジニル]-4-キナゾリンアミン、または

2-シクロヘキシル-6-メトキシ-N-[1-(1-メチルエチル)-4-ピペリジニル]-7-[3-(1-ピロリジニル)プロポキシ]-4-キナゾリンアミンではなく；

(2) X^1 および X^3 がNであり、 X^2 が CR^3 であり、 X^4 が CR^5 であり、 X^5 がCであり、 R^5 が1つまたは複数の $C_1 \sim C_6$ アルキルで置換された4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、 R^6 および R^3 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシの1つまたは複数で置換されたフェニルを形成する場合、Bは存在しないか、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、または5~10員ヘテロアリアルであり；または

40

(3) X^2 および X^3 がNであり、 X^1 が CR^2 であり、 X^4 が CR^5 であり、 X^5 がCであり、 R^5 が $C_3 \sim C_8$ シクロアルキルまたは4員~12員ヘテロシクロアルキルであり、各々が1つまたは複数の $C_1 \sim C_6$ アルキルで任意選択的に置換され、 R^6 および R^2 は、それらが結合している原子と一緒に、任意選択的に置換された $C_1 \sim C_3$ アルコキシの1つまたは複数で置換されたフェニルを形成する場合、Bは存在しないか、 $C_6 \sim C_{10}$ アリアル、 $C_3 \sim C_{10}$ シクロアルキル、または5員~10員ヘテロアリアルである)

の化合物、またはその互変異性体、またはこの化合物または互変異性体の薬学的に許容される塩を投与することを含む方法を提供する。

50

【0207】

本開示は、EHMT1およびEHMT2から選択されるメチルトランスフェラーゼ酵素の阻害によって、血液疾患を予防または処置する方法であって、それを必要とする被験体に、治療有効量の本明細書に開示される化合物、例えば、式(I)~(Xg)のいずれかの任意の化合物を投与することを含む方法も提供する。

【0208】

例えば、血液疾患は、鎌状赤血球貧血またはサラセミアである。

【0209】

例えば、血液疾患は、血液癌である。

【0210】

例えば、血液癌は、急性骨髄性白血病(AML)または慢性リンパ球性白血病(CLL)である。

【0211】

本開示は、EHMT2の選択的阻害剤である式(I)の化合物も提供する。

【0212】

本開示の代表的な化合物として、表1~5に列挙される化合物またはその互変異性体および塩が挙げられる。

【0213】

【表1】

表1

化合物番号	構造
1	
2	
3	
4	
5	

【0214】

10

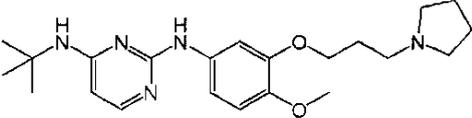
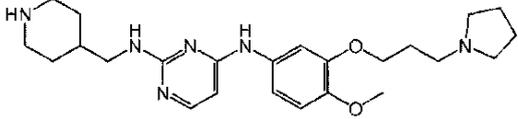
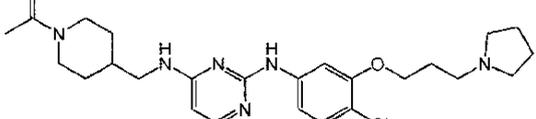
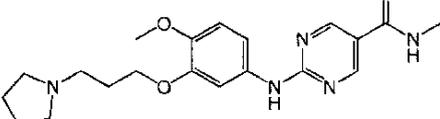
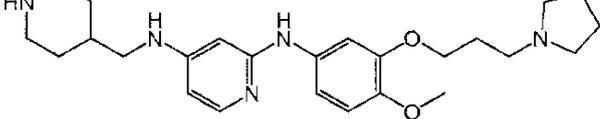
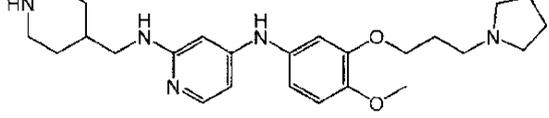
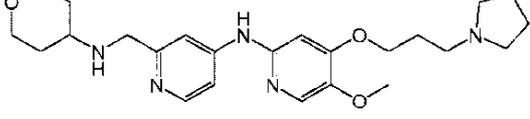
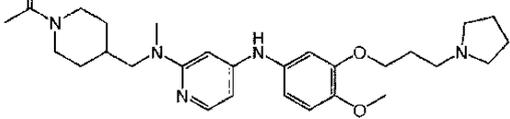
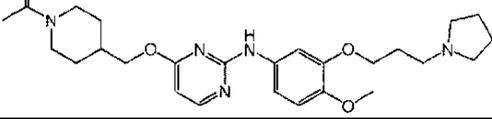
20

30

40

50

【表 2】

化合物番号	構造
6	
7	
8	
9	
10	
11	
12	
13	
14	

10

20

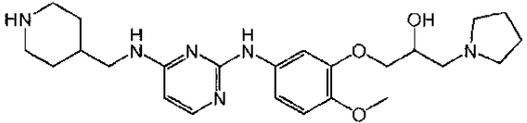
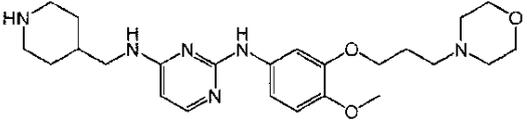
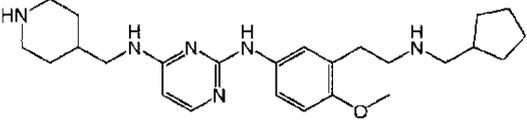
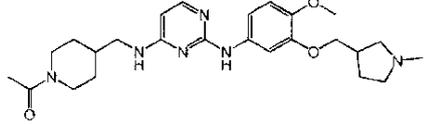
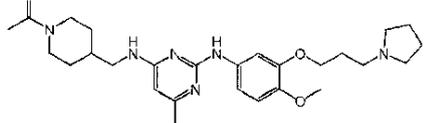
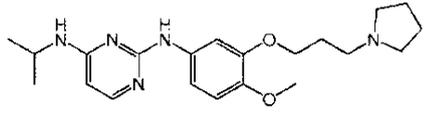
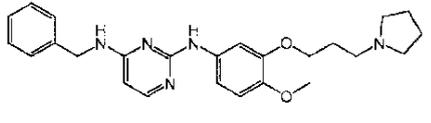
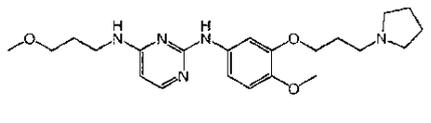
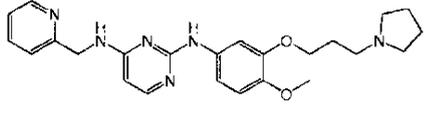
30

40

【 0 2 1 5 】

50

【表 3】

化合物番号	構造
15	
16	
17	
18	
19	
20	
21	
22	
23	

10

20

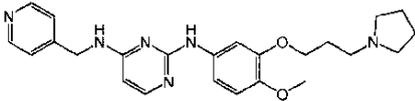
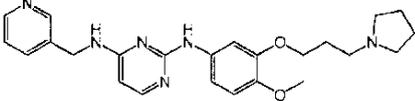
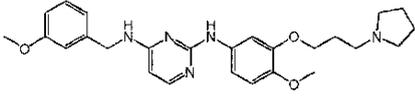
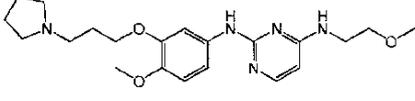
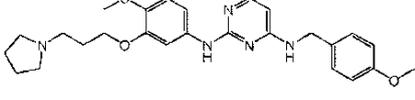
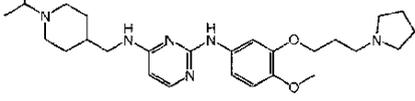
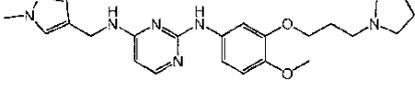
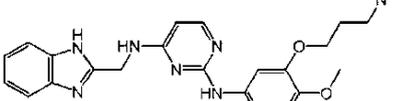
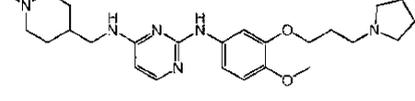
30

40

【 0 2 1 6 】

50

【表 4】

化合物番号	構造
24	
25	
26	
27	
28	
29	
30	
31	
32	

10

20

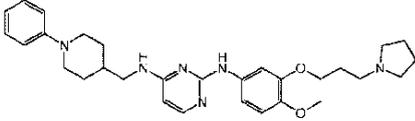
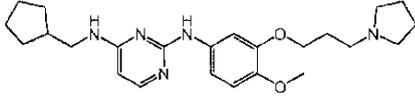
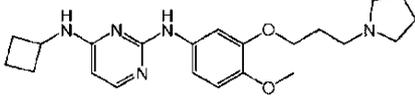
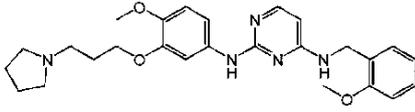
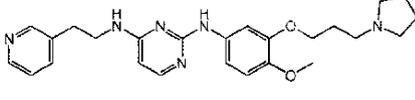
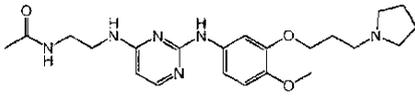
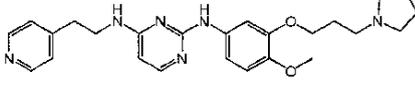
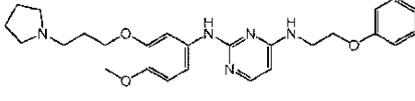
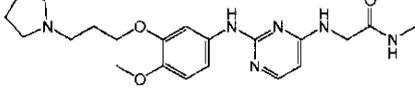
30

40

【 0 2 1 7 】

50

【表 5】

化合物番号	構造
33	
34	
35	
36	
37	
38	
39	
40	
41	

10

20

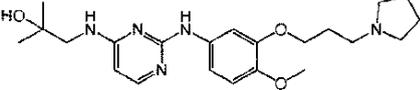
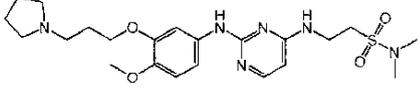
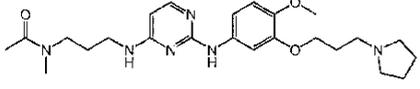
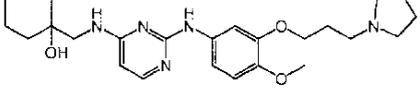
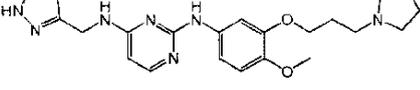
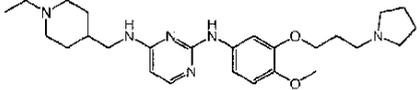
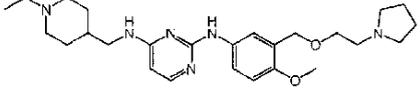
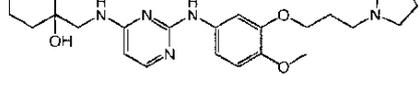
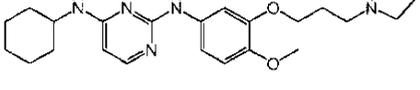
30

40

【 0 2 1 8 】

50

【表6】

化合物番号	構造
42	
43	
44	
45	
46	
47	
48	
49	
50	

10

20

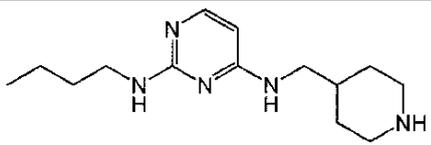
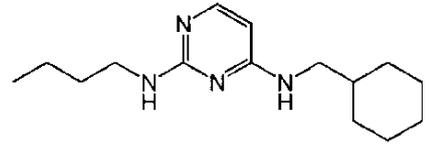
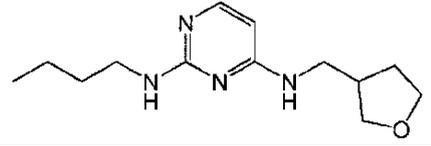
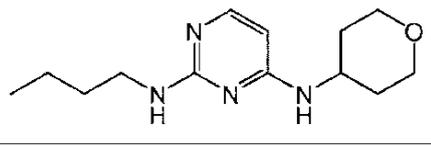
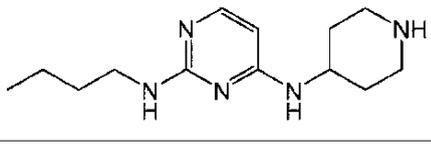
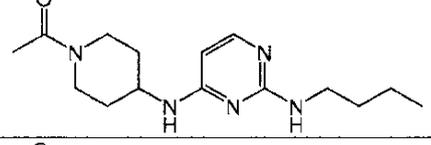
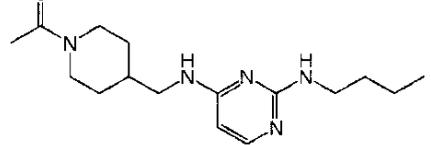
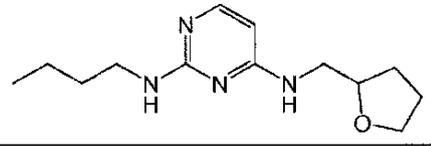
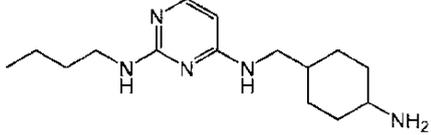
30

40

【0219】

50

【表 8】

化合物番号	構造
60	
61	
62	
63	
64	
65	
66	
67	
68	

10

20

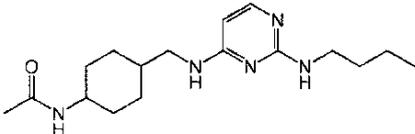
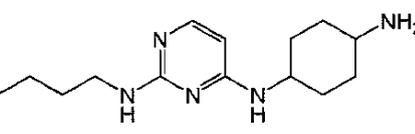
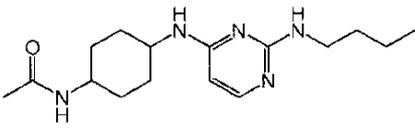
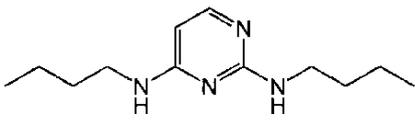
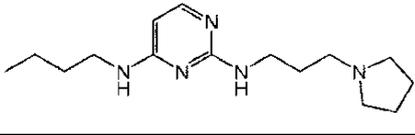
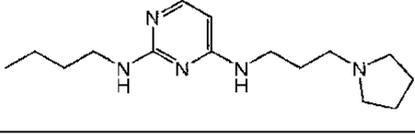
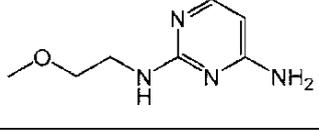
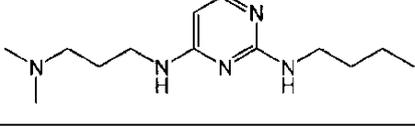
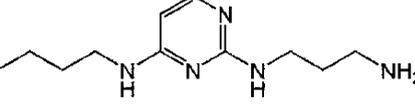
30

40

【 0 2 2 1 】

50

【表 9】

化合物番号	構造
69	
70	
71	
72	
73	
74	
75	
76	
77	

10

20

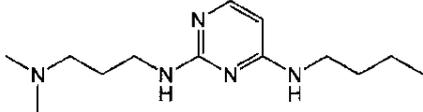
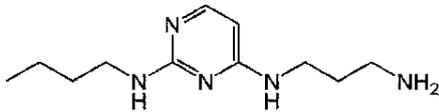
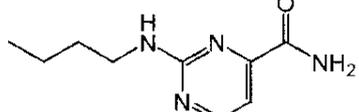
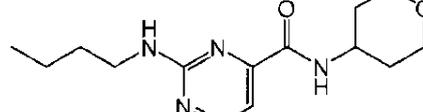
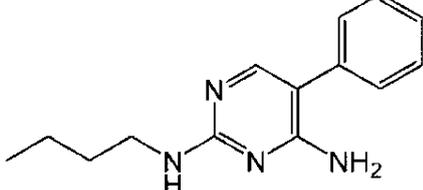
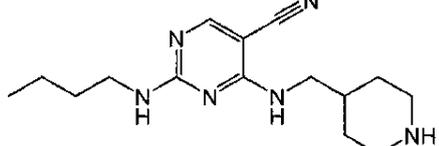
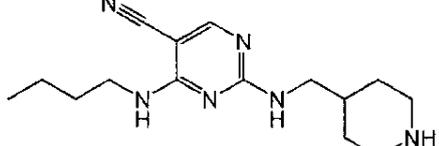
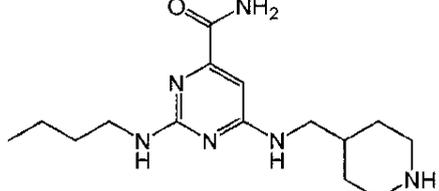
30

40

【 0 2 2 2 】

50

【表 1 0】

化合物番号	構造
78	
79	
80	
81	
82	
83	
84	
85	

10

20

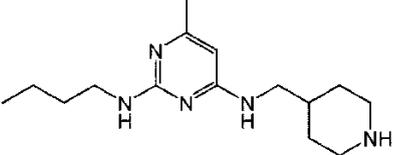
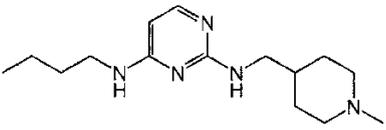
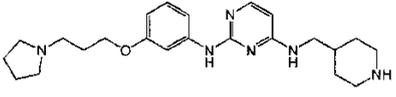
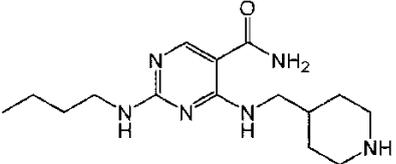
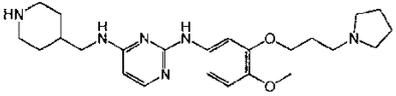
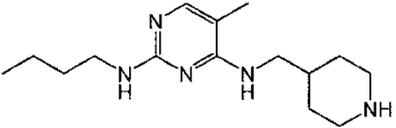
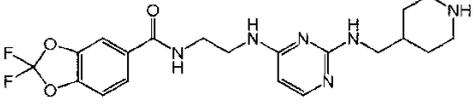
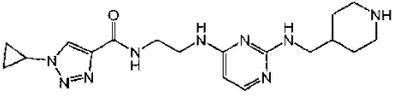
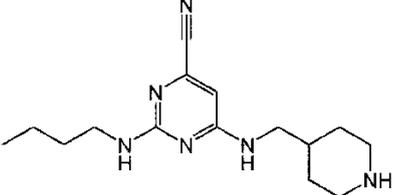
30

40

【 0 2 2 3】

50

【表 1 1】

化合物番号	構造
86	
87	
88	
89	
90	
91	
92	
93	
94	

10

20

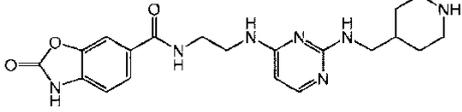
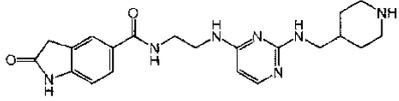
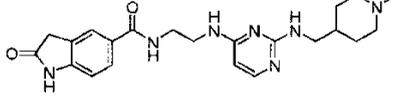
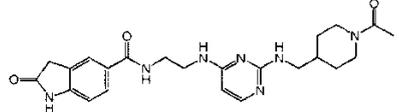
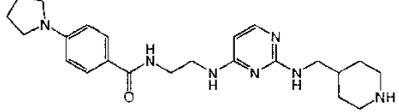
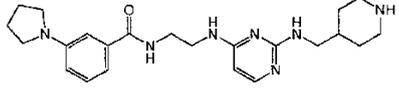
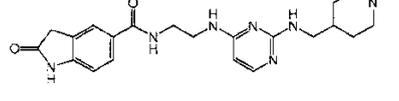
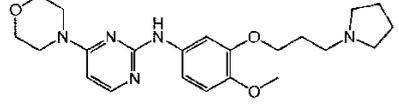
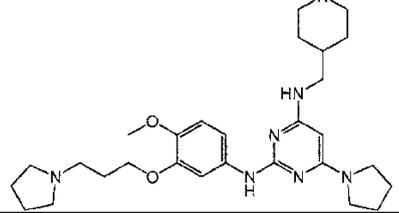
30

40

【 0 2 2 4 】

50

【表 1 2】

化合物番号	構造
95	
96	
97	
98	
99	
100	
101	
102	
103	

10

20

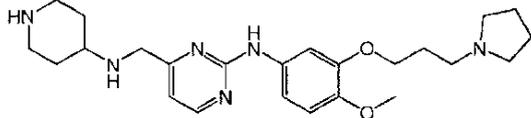
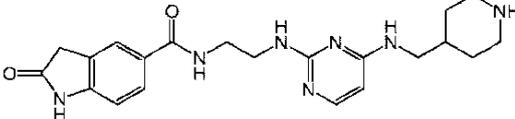
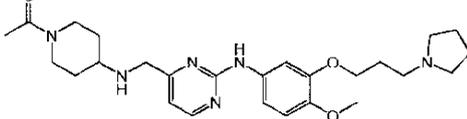
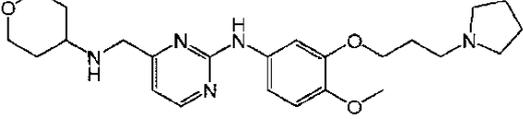
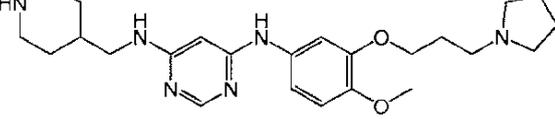
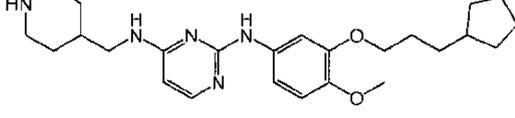
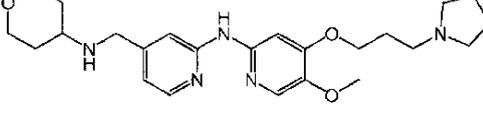
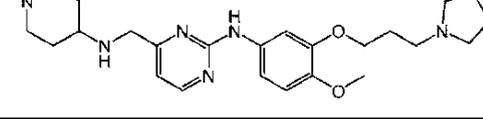
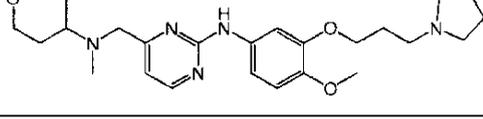
30

40

【 0 2 2 5】

50

【表 1 3】

化合物番号	構造
104	
105	
106	
107	
108	
109	
110	
111	
112	

10

20

30

40

【 0 2 2 6 】

50

【表 1 4】

化合物番号	構造
113	
114	
115	
116	
117	
118	
119	
120	
121	

10

20

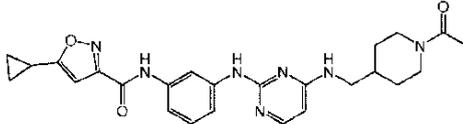
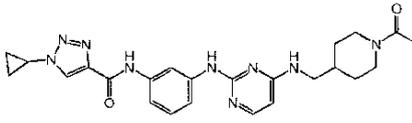
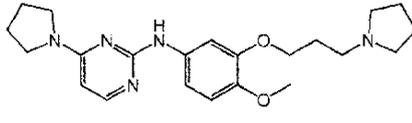
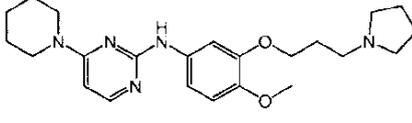
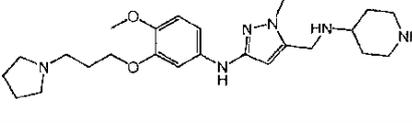
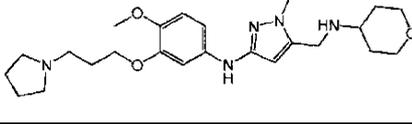
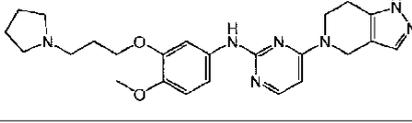
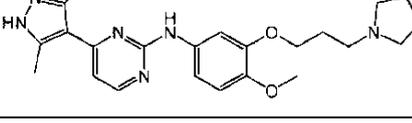
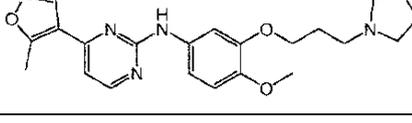
30

40

【 0 2 2 7 】

50

【表 15】

化合物番号	構造
122	
123	
124	
125	
126	
127	
128	
129	
130	

10

20

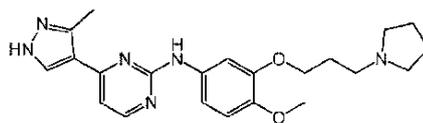
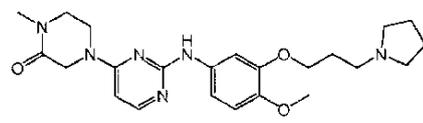
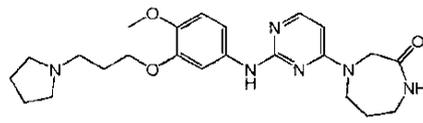
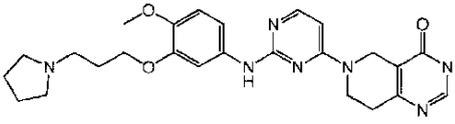
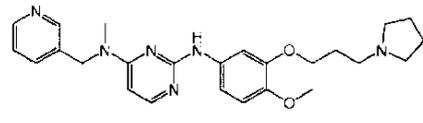
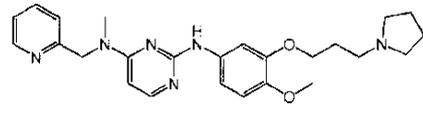
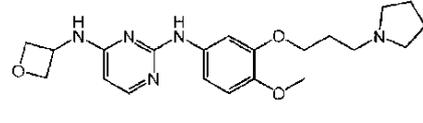
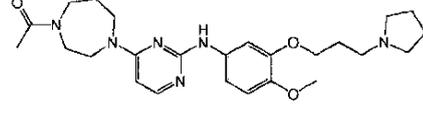
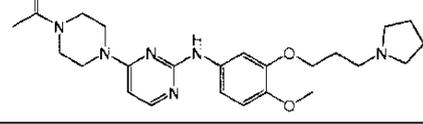
30

40

【0228】

50

【表 16】

化合物番号	構造
131	
132	
133	
134	
135	
136	
137	
138	
139	

10

20

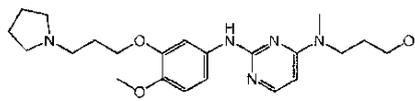
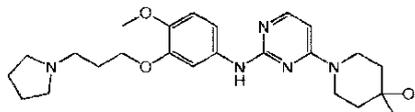
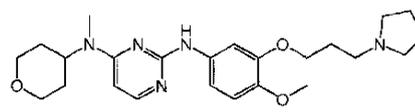
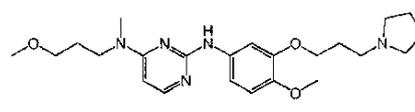
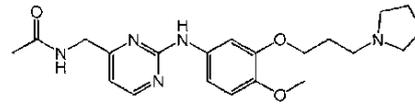
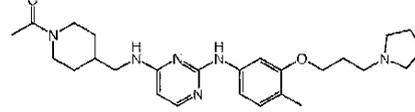
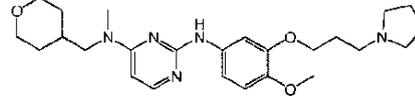
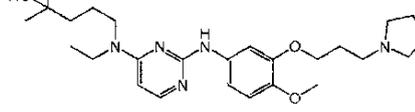
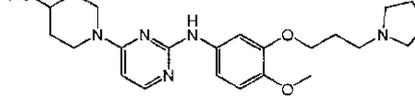
30

40

【0229】

50

【表 17】

化合物番号	構造
140	
141	
142	
143	
144	
145	
146	
147	
148	

10

20

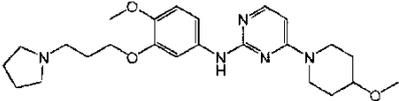
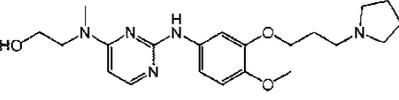
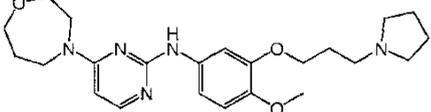
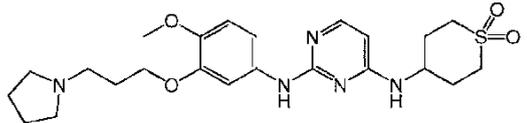
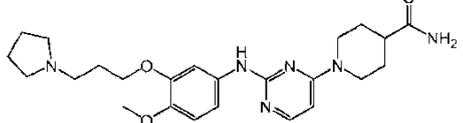
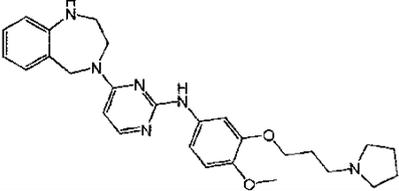
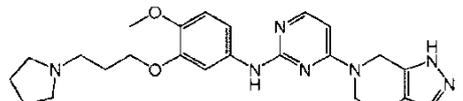
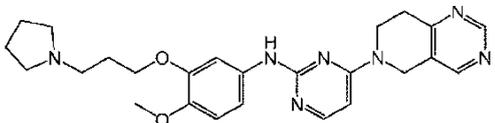
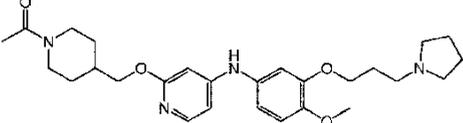
30

40

【 0 2 3 0 】

50

【表 18】

化合物番号	構造
149	
150	
151	
152	
153	
154	
155	
156	
157	

10

20

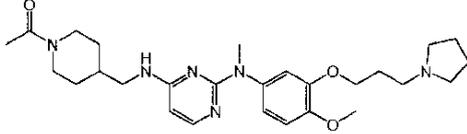
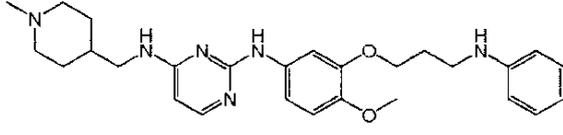
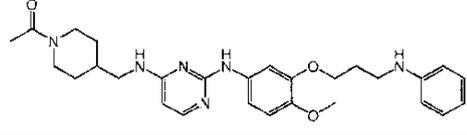
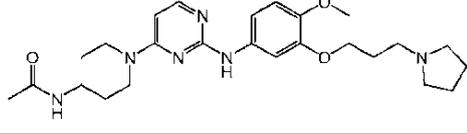
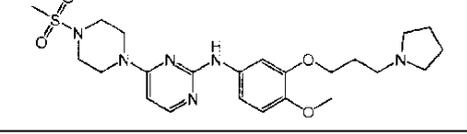
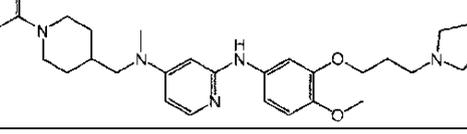
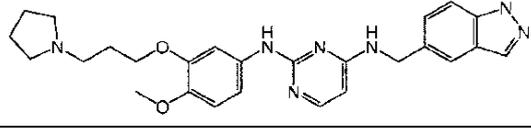
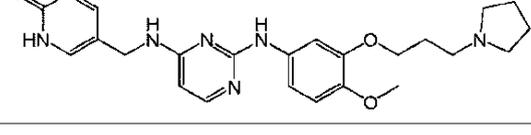
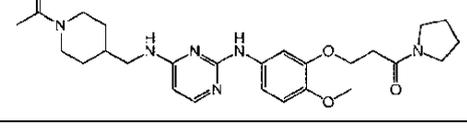
30

40

【0231】

50

【表 19】

化合物番号	構造
158	
159	
160	
161	
162	
163	
164	
165	
166	

10

20

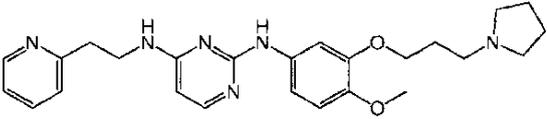
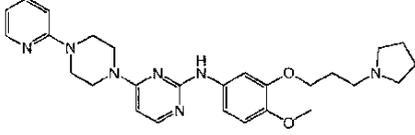
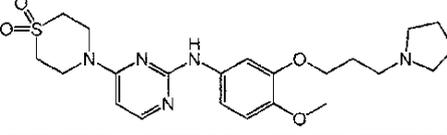
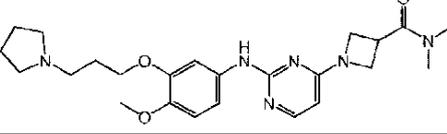
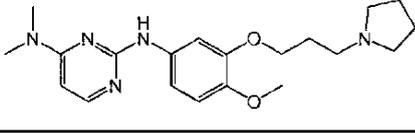
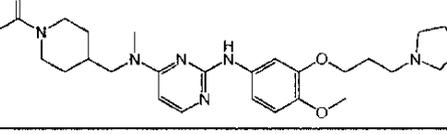
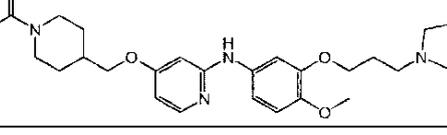
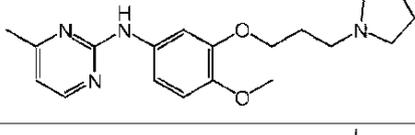
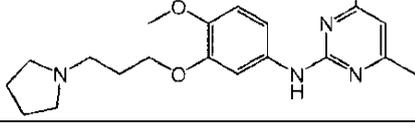
30

40

【 0 2 3 2 】

50

【表 20】

化合物番号	構造
167	
168	
169	
170	
171	
172	
173	
174	
175	

10

20

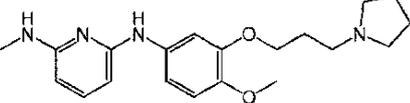
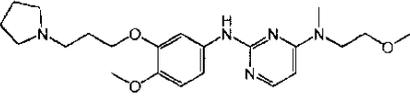
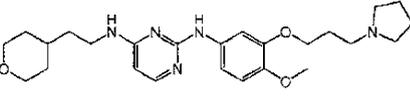
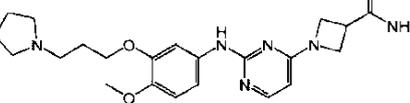
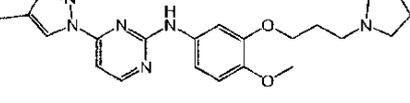
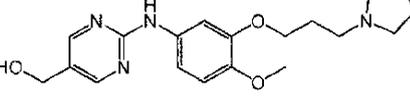
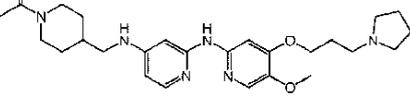
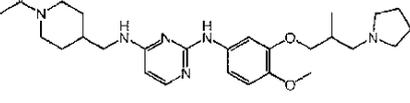
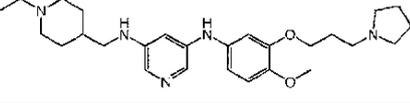
30

40

【0233】

50

【表 2 1】

化合物番号	構造
176	
177	
178	
179	
180	
181	
182	
183	
184	

10

20

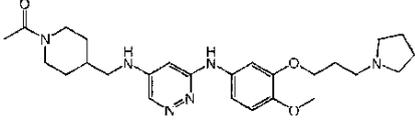
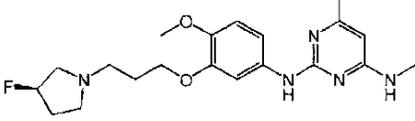
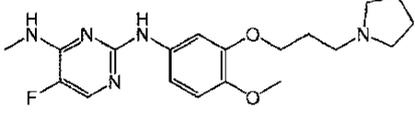
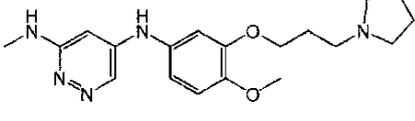
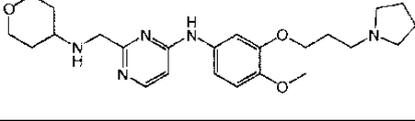
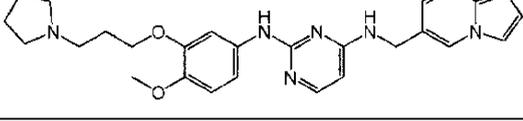
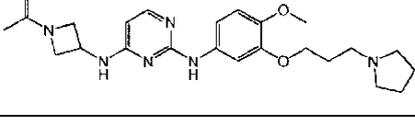
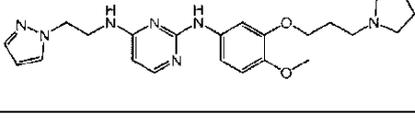
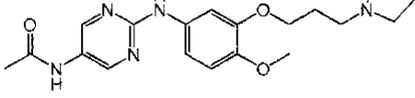
30

40

【 0 2 3 4 】

50

【表 2 2】

化合物番号	構造
185	
186	
187	
188	
190	
191	
192	
193	
194	

10

20

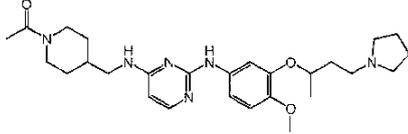
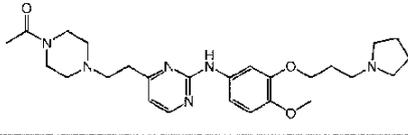
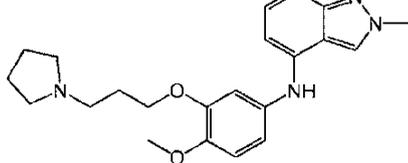
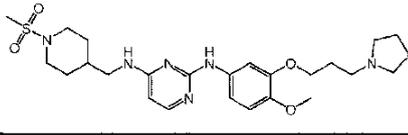
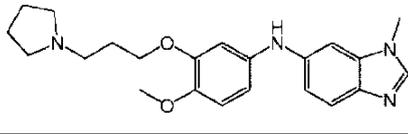
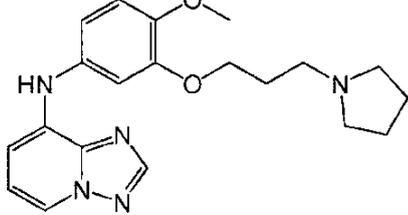
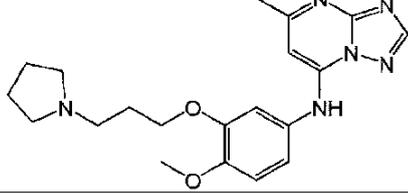
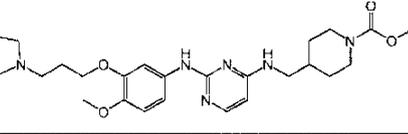
30

40

【 0 2 3 5 】

50

【表 2 3】

化合物番号	構造
195	
196	
197	
199	
200	
201	
202	
203	

10

20

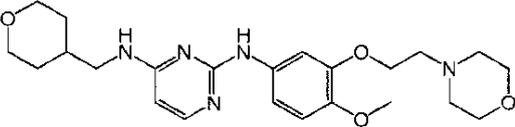
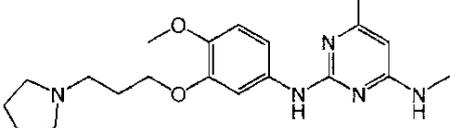
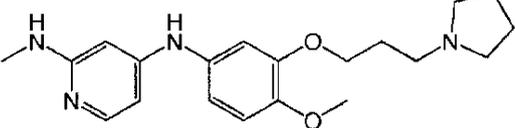
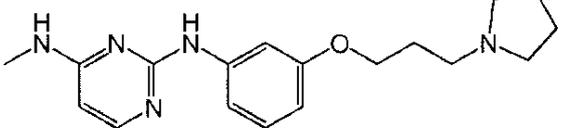
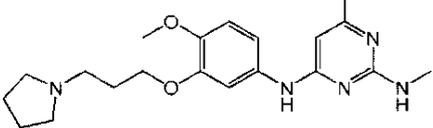
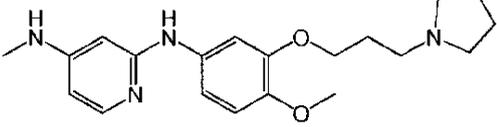
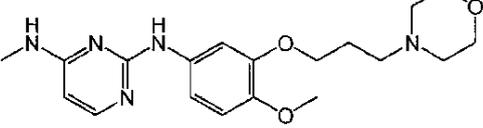
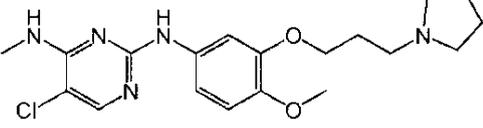
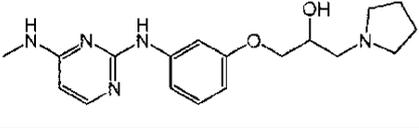
30

40

【 0 2 3 6 】

50

【表 2 4】

化合物番号	構造
204	
205	
206	
207	
208	
209	
210	
211	
212	

10

20

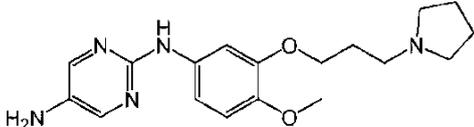
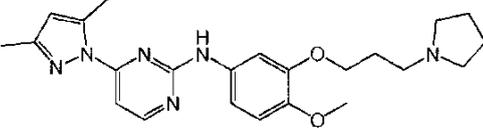
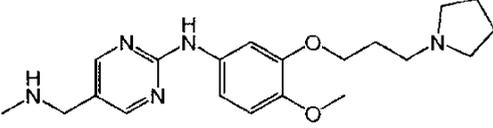
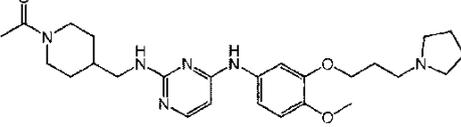
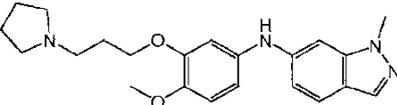
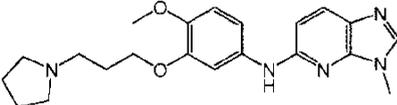
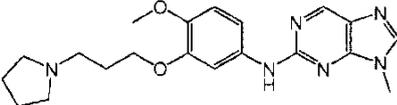
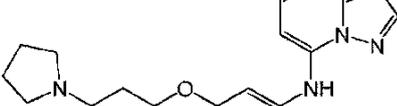
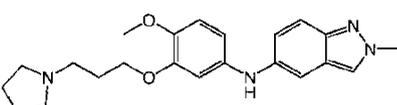
30

40

【 0 2 3 7 】

50

【表 2 5】

化合物番号	構造
213	
214	
215	
216	
217	
218	
219	
220	
221	

10

20

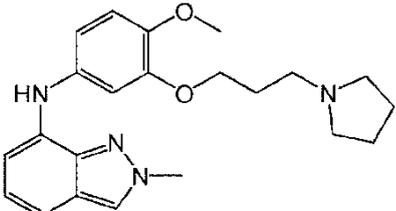
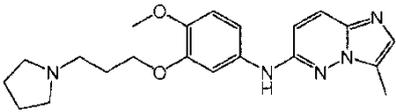
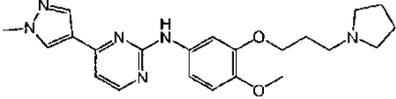
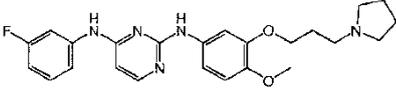
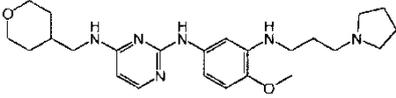
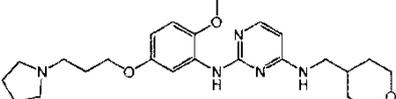
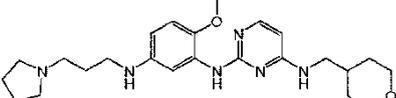
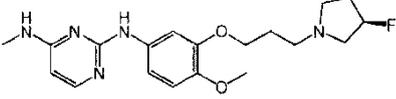
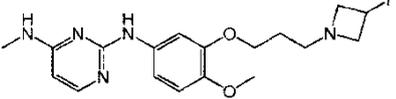
30

40

【 0 2 3 8 】

50

【表 2 6】

化合物番号	構造
222	
223	
224	
225	
226	
227	
228	
229	
230	

10

20

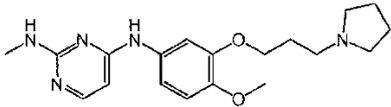
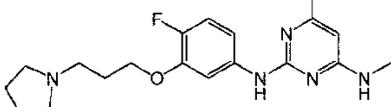
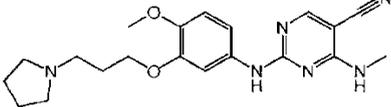
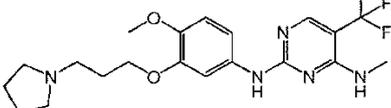
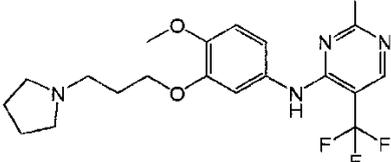
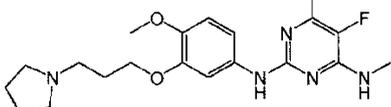
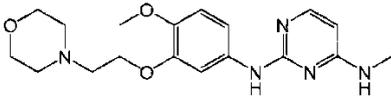
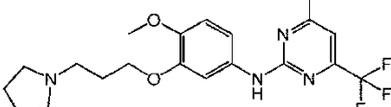
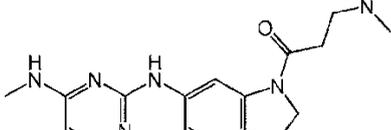
30

40

【 0 2 3 9 】

50

【表 2 7】

化合物番号	構造
231	
232	
233	
234	
235	
236	
237	
238	
239	

10

20

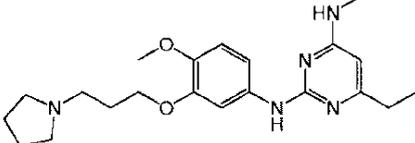
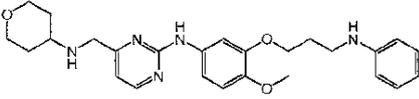
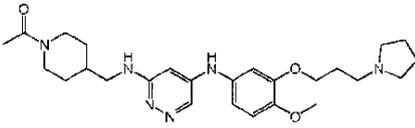
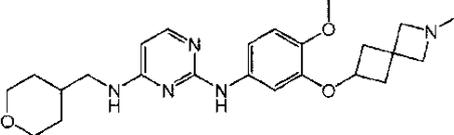
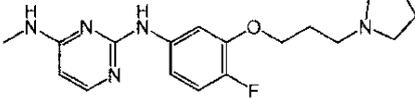
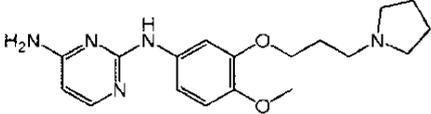
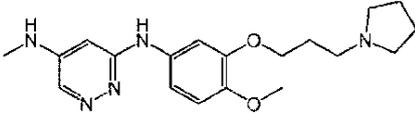
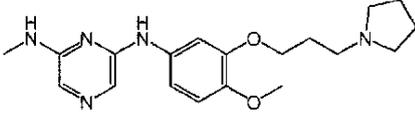
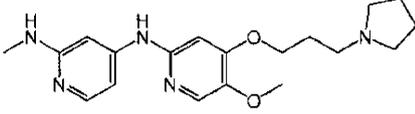
30

40

【 0 2 4 0 】

50

【表 2 8】

化合物番号	構造
240	
241	
242	
243	
244	
245	
246	
247	
248	

10

20

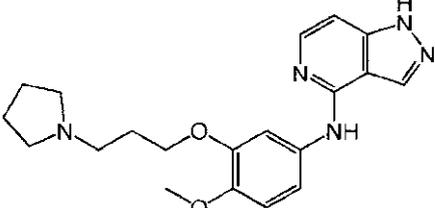
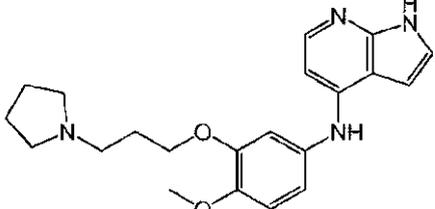
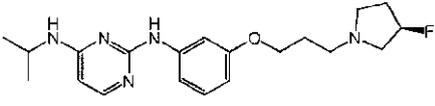
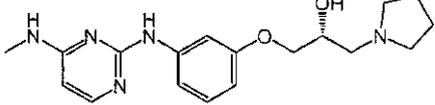
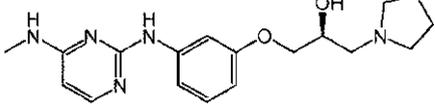
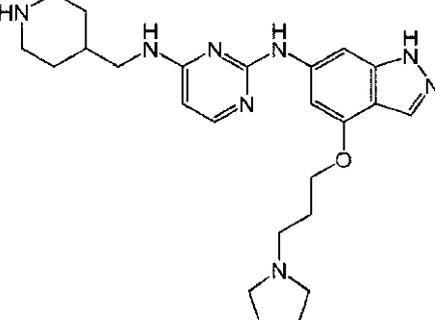
30

40

【 0 2 4 1 】

50

【表 2 9】

化合物番号	構造
249	
250	
251	
252	
253	
254	

10

20

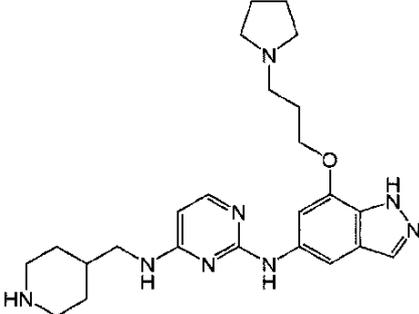
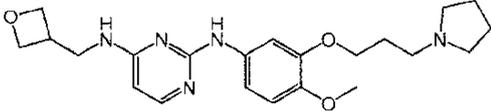
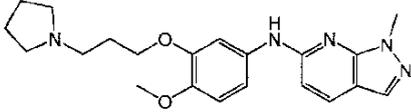
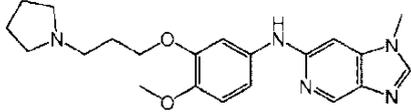
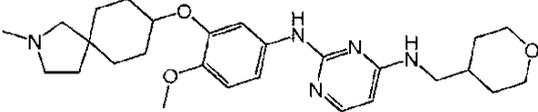
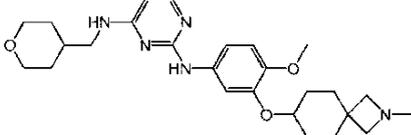
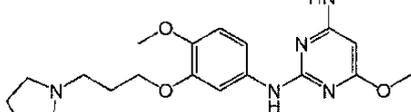
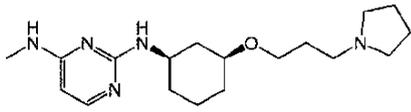
30

【 0 2 4 2 】

40

50

【表 3 0】

化合物番号	構造
255	
256	
257	
258	
259	
260	
261	
262a	

10

20

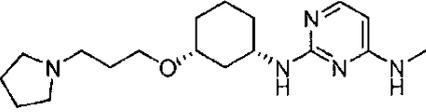
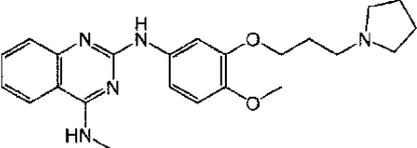
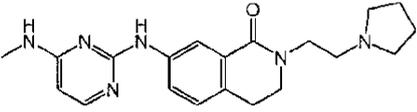
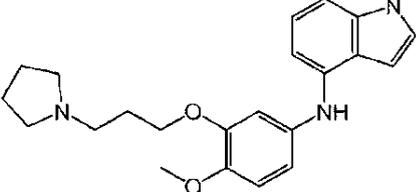
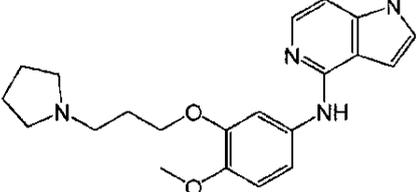
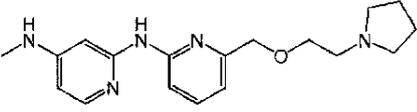
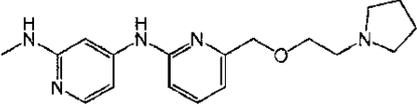
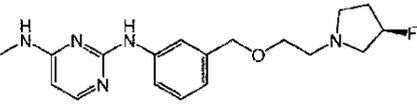
30

40

【 0 2 4 3 】

50

【表 3 1】

化合物番号	構造
262b	
263	
264	
265	
266	
267	
268	
269	

10

20

30

40

【 0 2 4 4 】

50

【表 3 2】

化合物番号	構造
271	
272	
273	
274	
275	
276	
277	
278	
279	

10

20

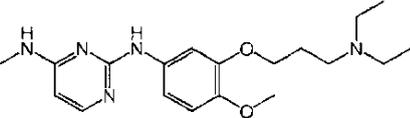
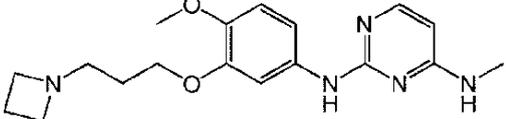
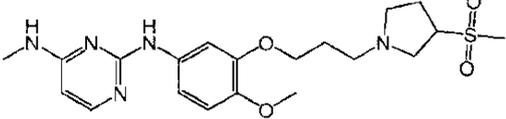
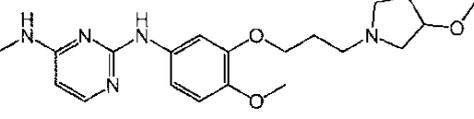
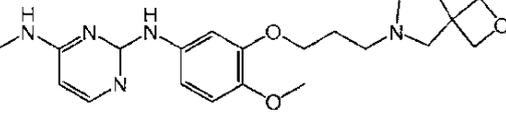
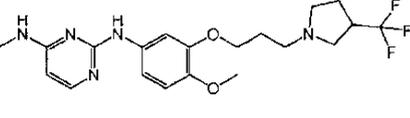
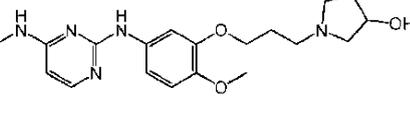
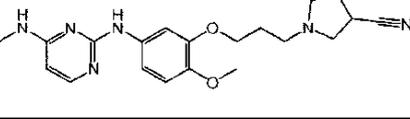
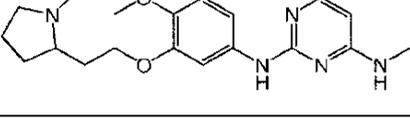
30

40

【 0 2 4 5 】

50

【表 3 3】

化合物番号	構造
280	
281	
282	
283	
284	
285	
286	
287	
288	

10

20

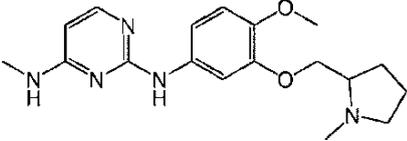
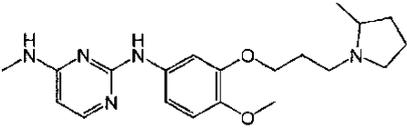
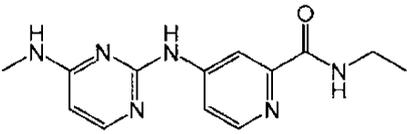
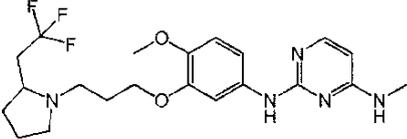
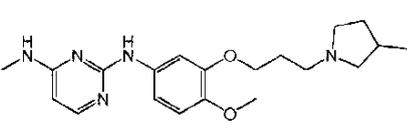
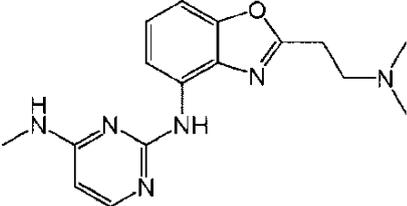
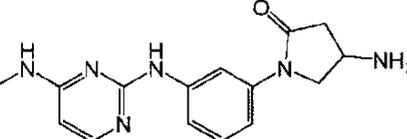
30

40

【 0 2 4 6 】

50

【表 3 4】

化合物番号	構造
289	
290	
291	
292	
293	
294	
295	
296	

10

20

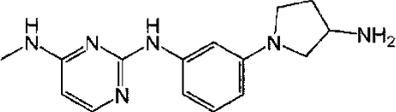
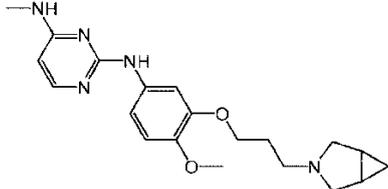
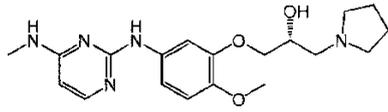
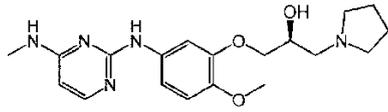
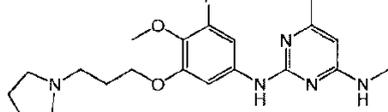
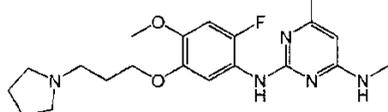
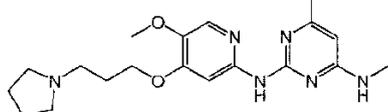
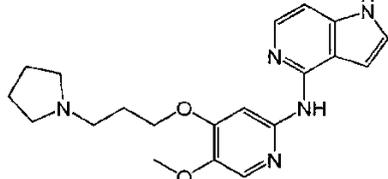
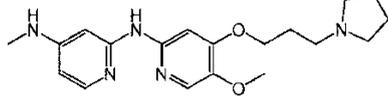
30

40

【 0 2 4 7 】

50

【表 3 5】

化合物番号	構造
297	
298	
299	
300	
301	
302	
303	
304	
305	

10

20

30

40

【 0 2 4 8 】

50

【表 3 6】

化合物番号	構造
306	
307	
308	
309	
310	
311	
312	
313	
314	

10

20

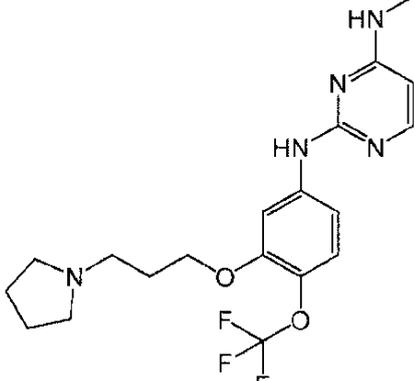
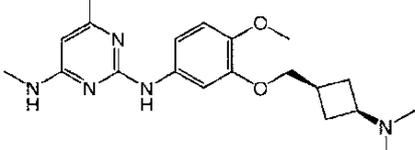
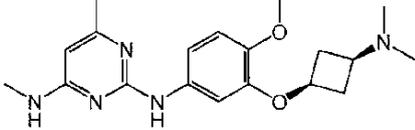
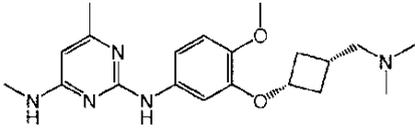
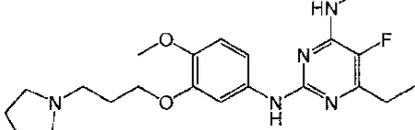
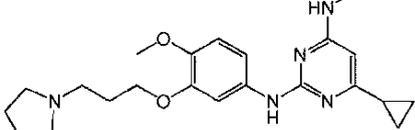
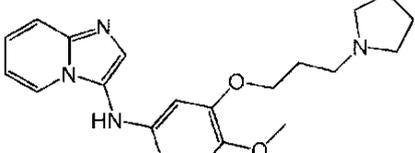
30

40

【 0 2 4 9 】

50

【表 3 7】

化合物番号	構造
315	
316	
317	
318	
319	
320	
321	

10

20

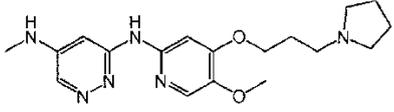
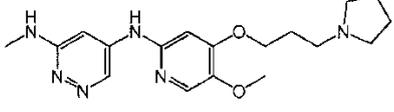
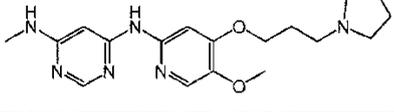
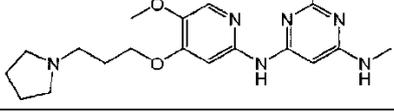
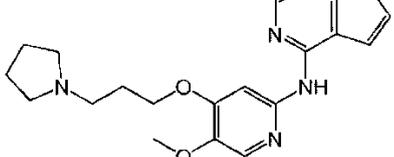
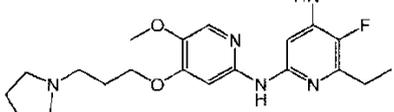
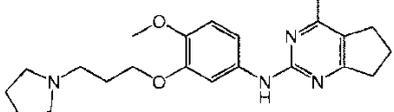
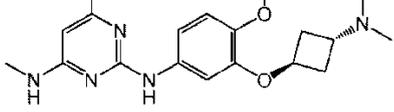
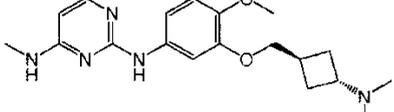
30

40

【 0 2 5 0 】

50

【表 3 8】

化合物番号	構造
322	
323	
324	
325	
326	
327	
328	
329	
330	

10

20

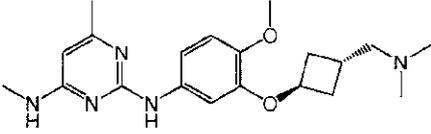
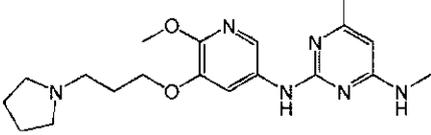
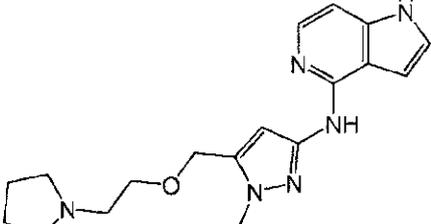
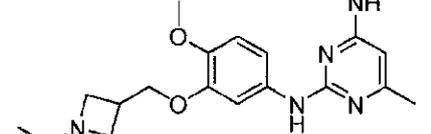
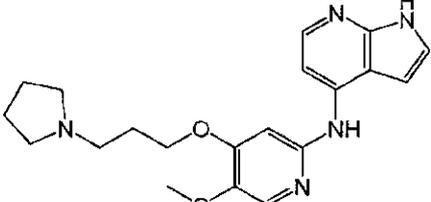
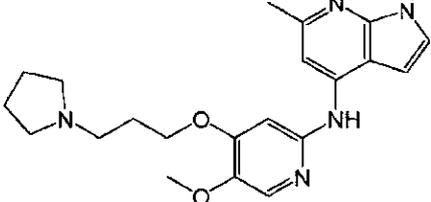
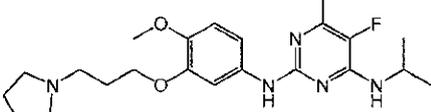
30

40

【 0 2 5 1 】

50

【表 3 9】

化合物番号	構造
331	
332	
333	
334	
335	
336	
337	

10

20

30

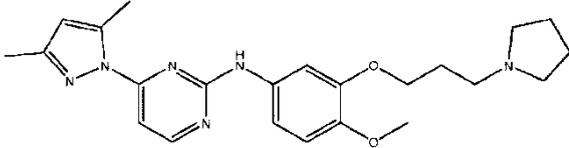
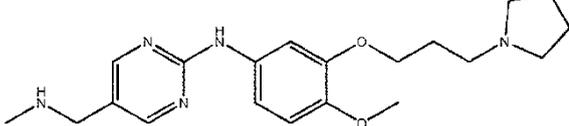
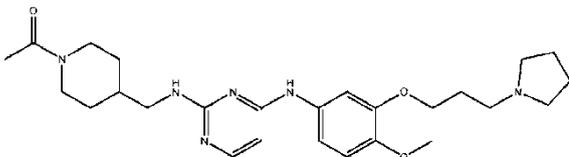
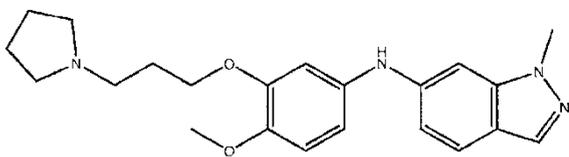
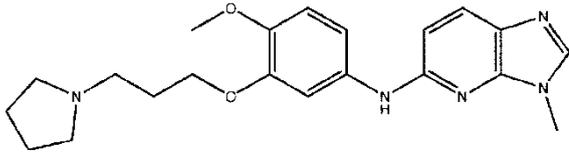
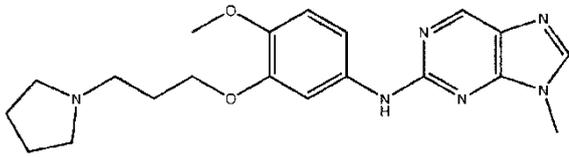
40

【 0 2 5 2 】

50

【表 4 0】

表2

化合物番号	構造
338	
339	
340	
341	
342	
343	

10

20

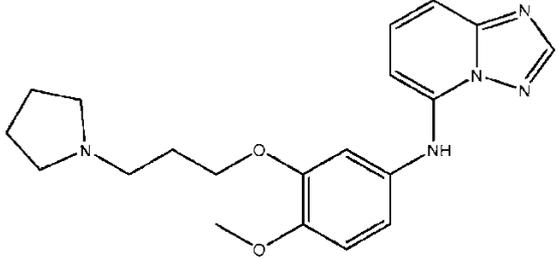
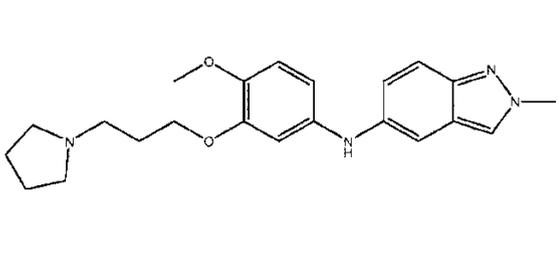
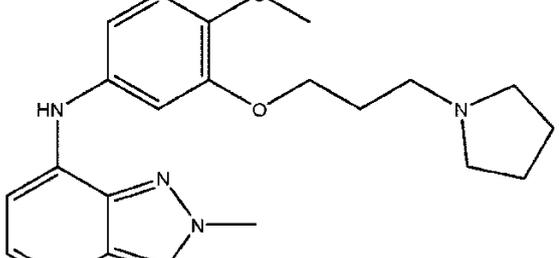
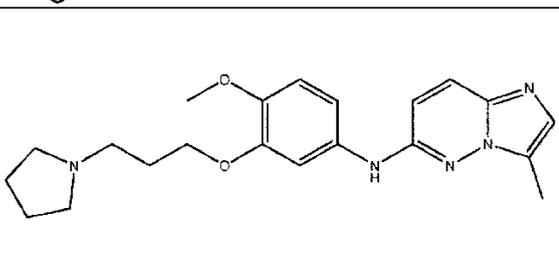
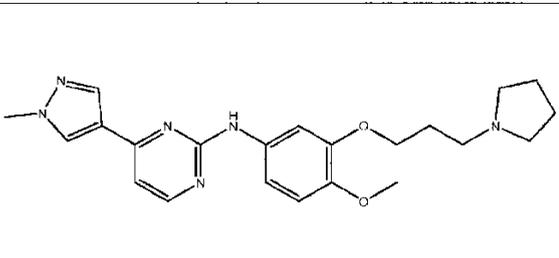
30

40

【 0 2 5 3 】

50

【表 4 1】

化合物番号	構造
344	
345	
346	
347	
348	

10

20

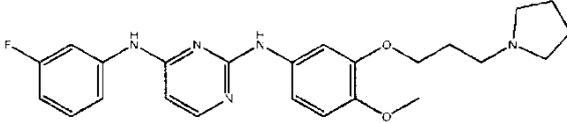
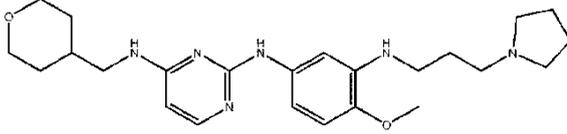
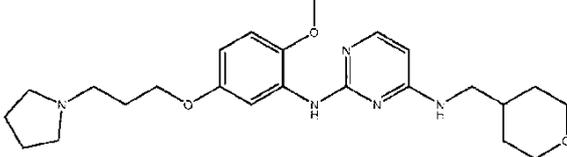
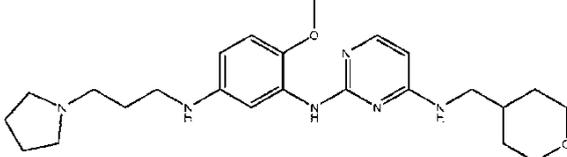
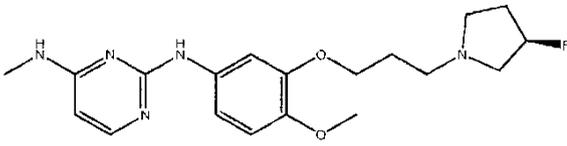
30

40

【 0 2 5 4 】

50

【表 4 2】

化合物番号	構造
349	
350	
351	
352	
353	

10

20

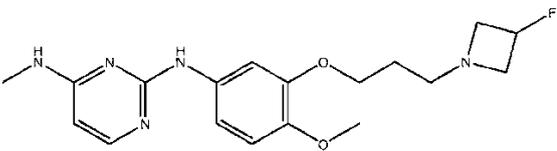
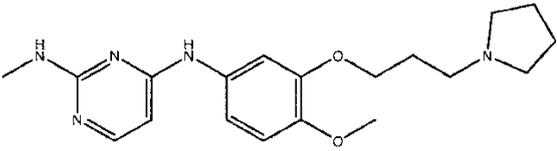
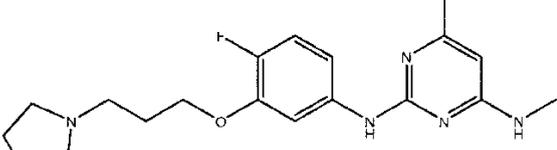
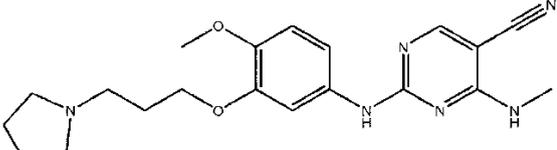
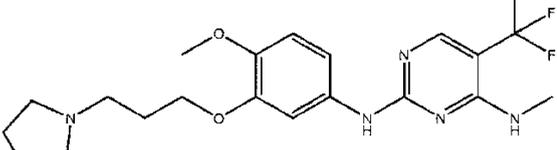
30

40

【 0 2 5 5 】

50

【表 4 3】

化合物番号	構造
354	
355	
356	
357	
358	

10

20

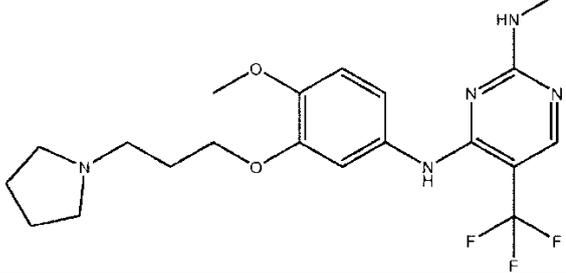
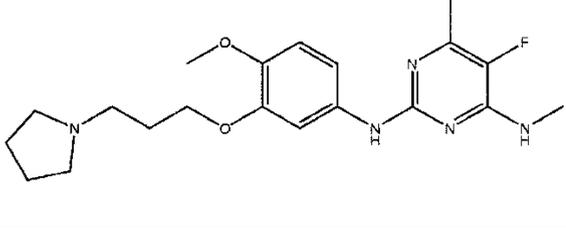
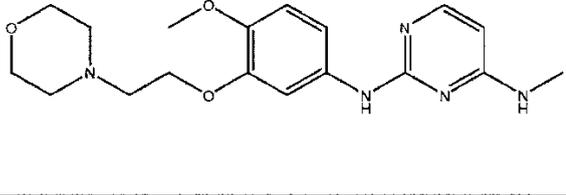
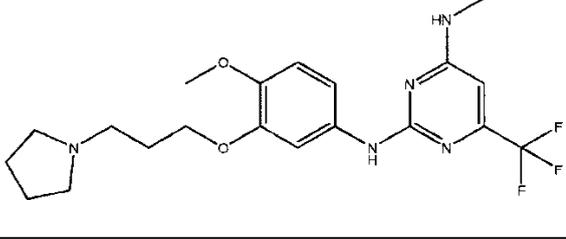
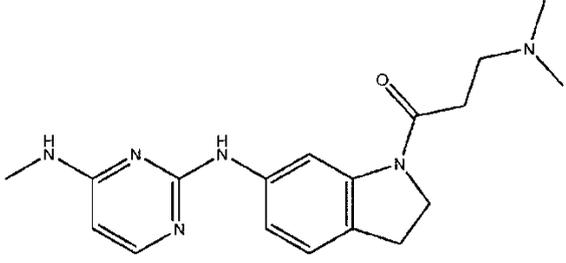
30

40

【 0 2 5 6 】

50

【表 4 4】

化合物番号	構造
359	
360	
361	
362	
363	

10

20

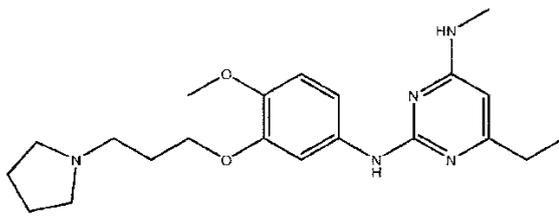
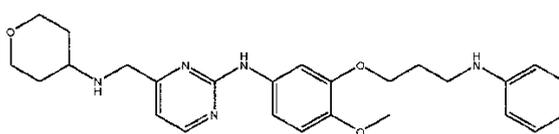
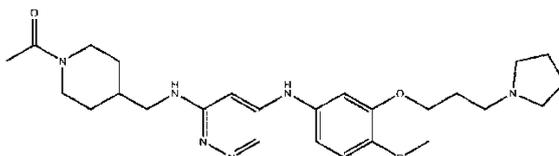
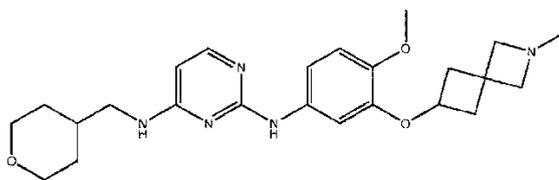
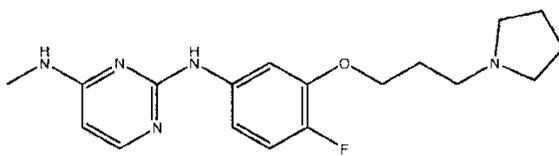
30

40

【 0 2 5 7 】

50

【表 4 5】

化合物番号	構造
364	
365	
366	
367	
368	

10

20

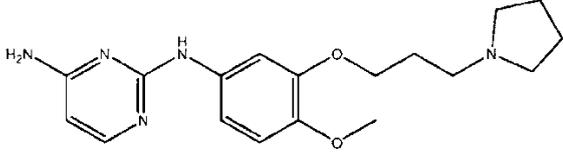
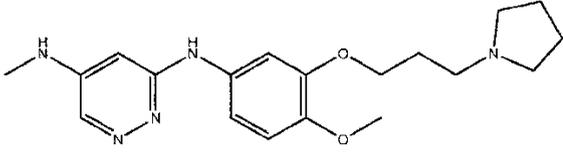
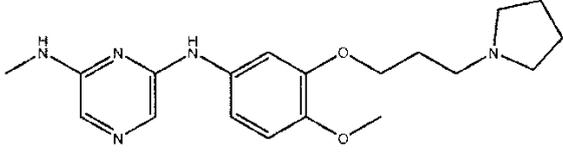
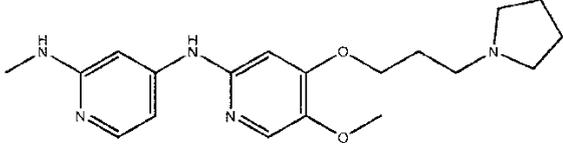
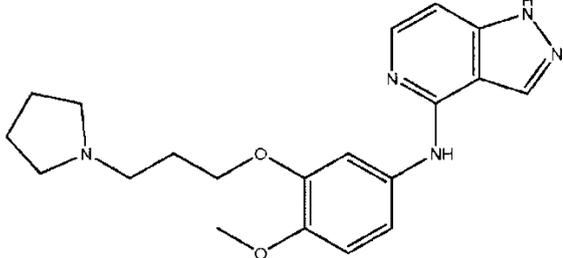
30

40

【 0 2 5 8 】

50

【表 4 6】

化合物番号	構造
369	
370	
371	
372	
373	

10

20

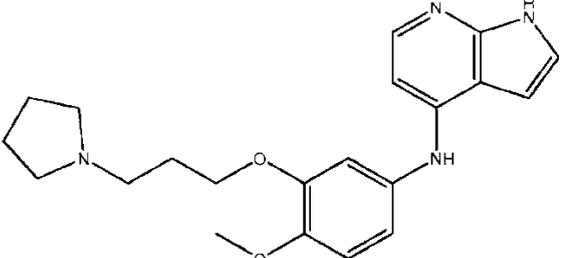
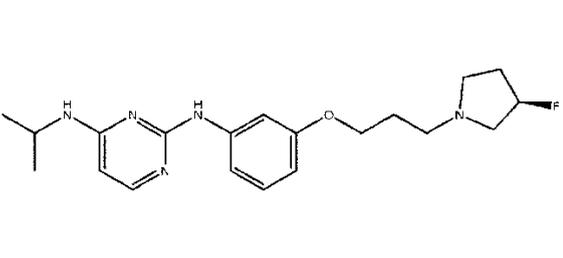
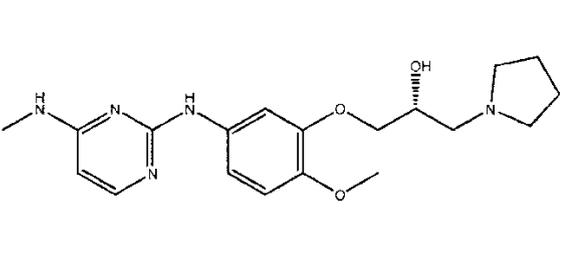
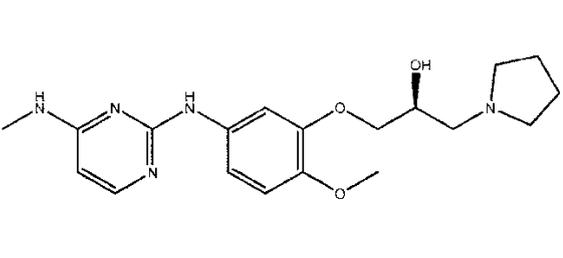
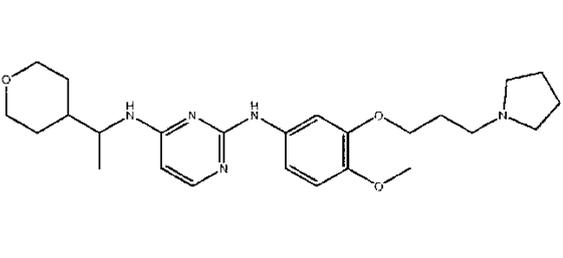
30

40

【 0 2 5 9 】

50

【表 4 7】

化合物番号	構造
374	
375	
376	
377	
378	

10

20

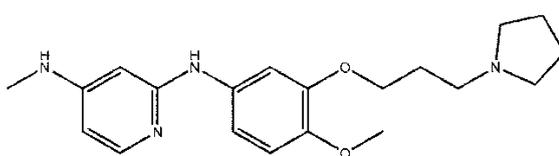
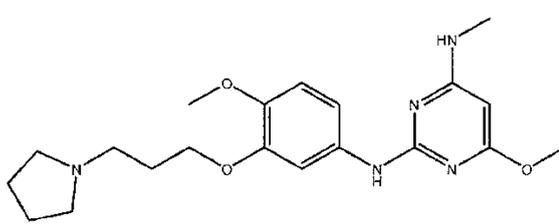
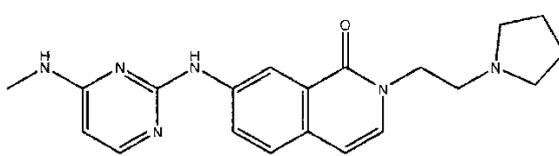
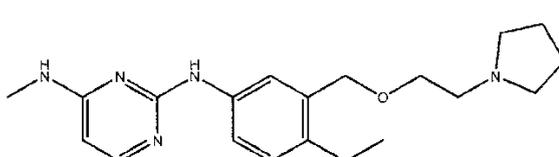
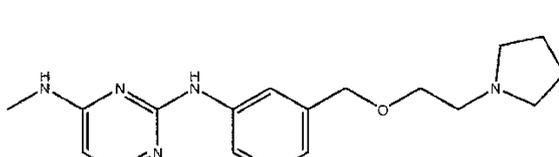
30

40

【 0 2 6 0 】

50

【表 4 8】

化合物番号	構造
379	
380	
381	
382	
383	

10

20

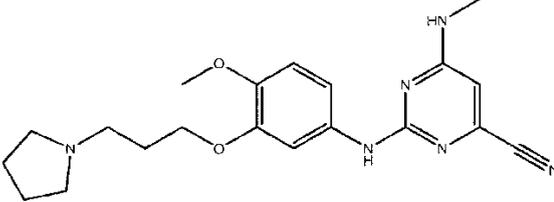
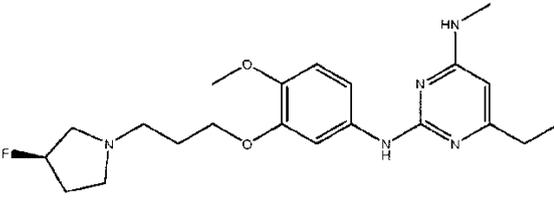
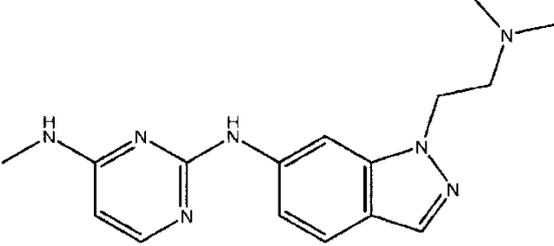
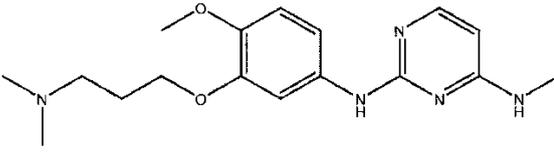
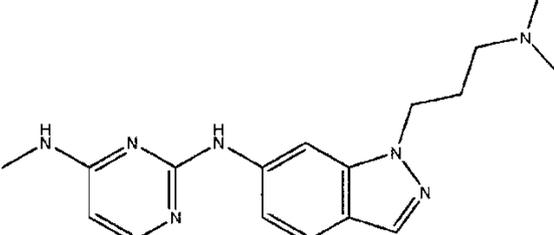
30

40

【 0 2 6 1 】

50

【表 4 9】

化合物番号	構造
384	
385	
386	
387	
388	

10

20

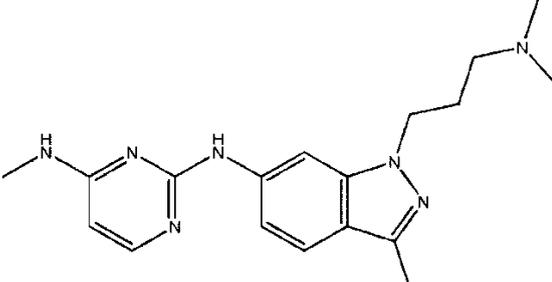
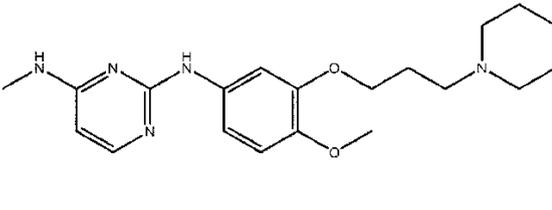
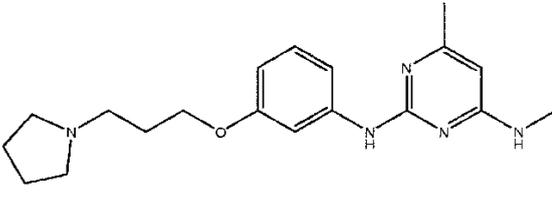
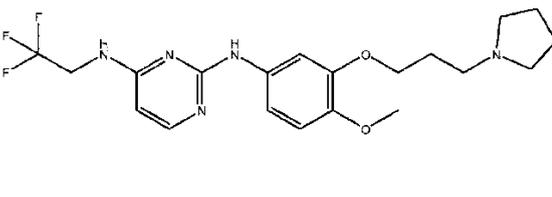
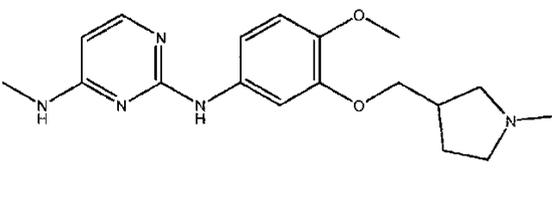
30

40

【 0 2 6 2 】

50

【表 5 0】

化合物番号	構造
389	
390	
391	
392	
393	

【 0 2 6 3】

10

20

30

40

50

【表 5 1】

化合物番号	構造
394	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)OCC</chem>
395	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)OCC</chem>
396	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)OCC</chem>
397	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)OCC</chem>
398	 <chem>CN1C=NC(=N1)NC2=CC=C(C=C2)C(=O)OCC</chem>

10

20

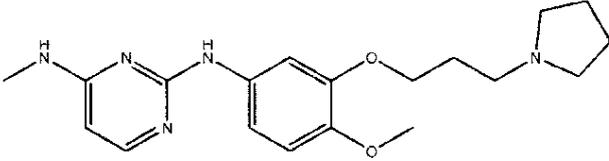
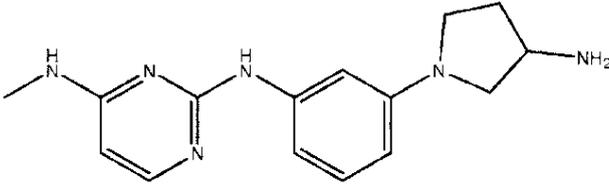
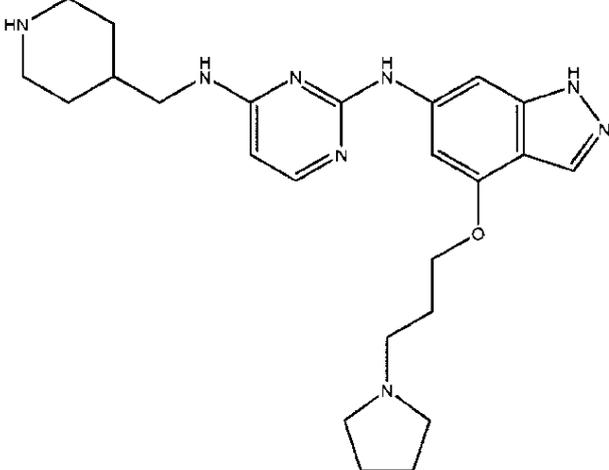
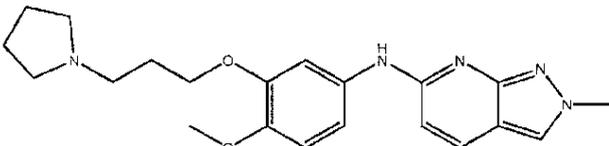
30

40

【 0 2 6 4 】

50

【表 5 2】

化合物番号	構造
399	
400	
401	
402	

10

20

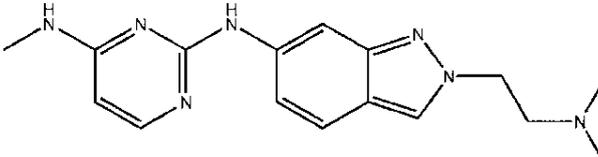
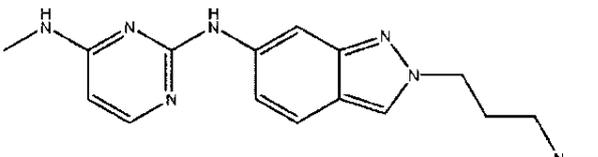
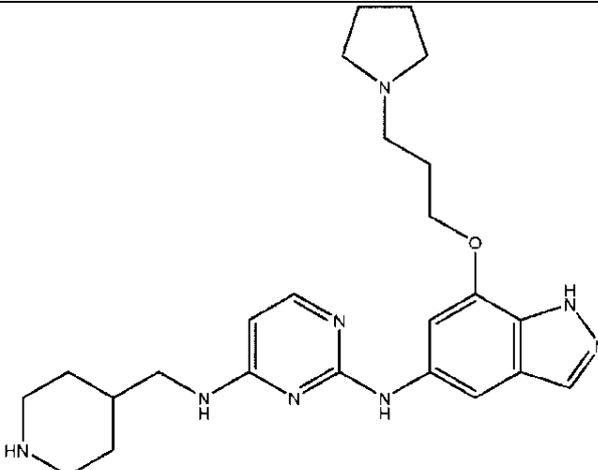
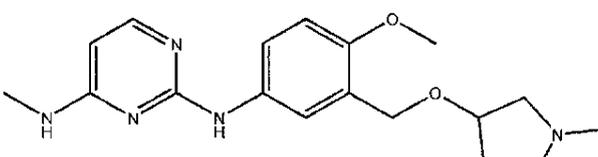
30

40

【 0 2 6 5 】

50

【表 5 3】

化合物番号	構造
404	
405	
406	
407	

10

20

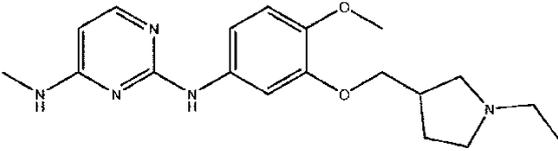
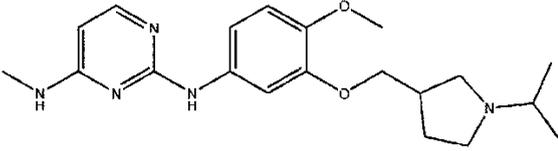
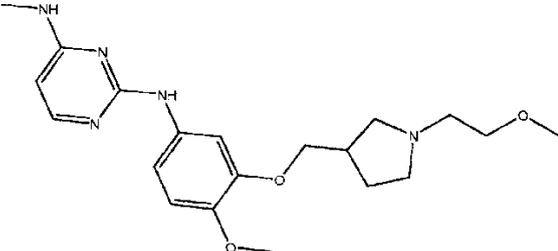
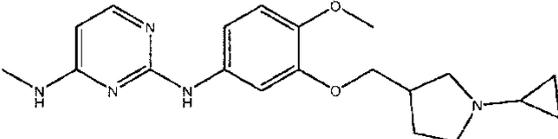
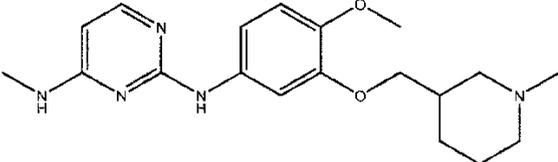
30

40

【 0 2 6 6 】

50

【表 5 4】

化合物番号	構造
408	
409	
410	
411	
412	

10

20

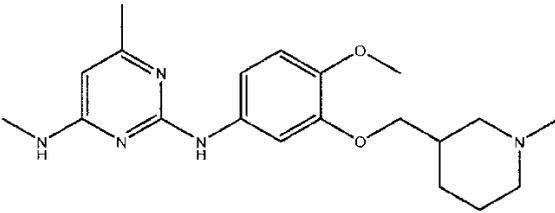
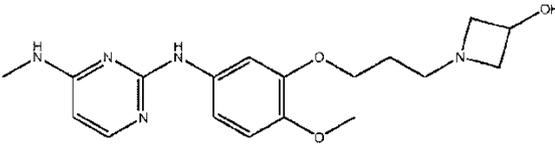
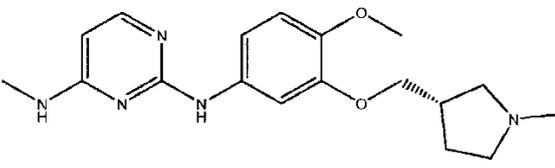
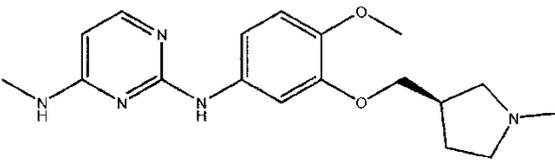
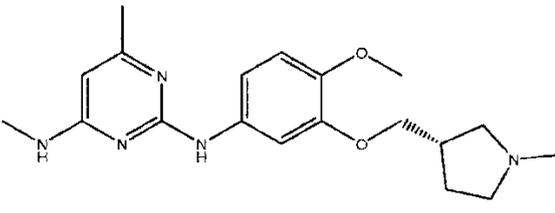
30

40

【 0 2 6 7 】

50

【表 5 5】

化合物番号	構造
413	
414	
415	
416	
417	

10

20

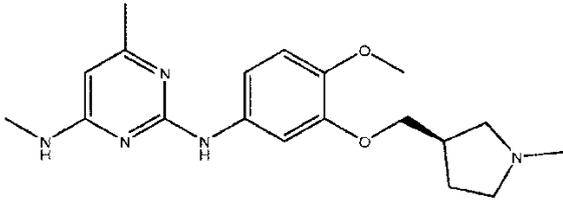
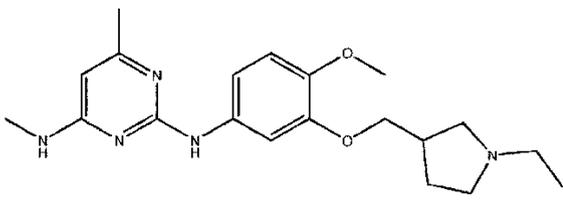
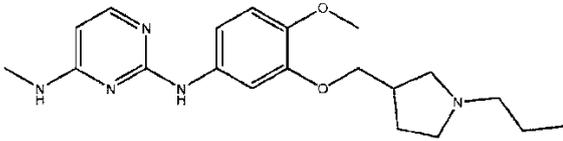
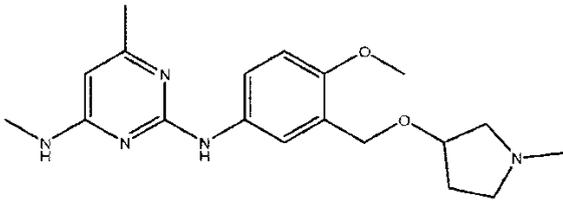
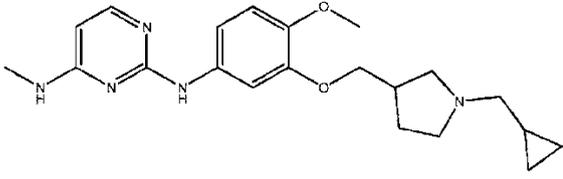
30

40

【 0 2 6 8 】

50

【表 5 6】

化合物番号	構造
418	
419	
420	
421	
422	

10

20

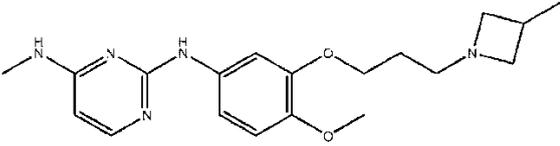
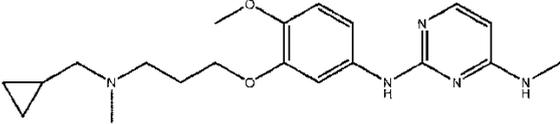
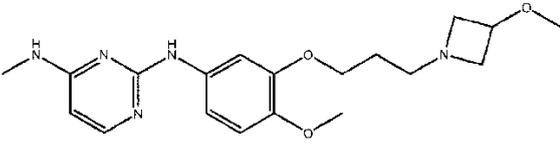
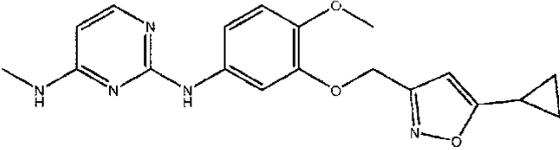
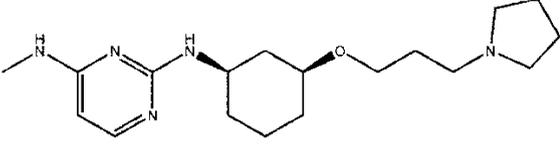
30

40

【 0 2 6 9 】

50

【表 5 7】

化合物番号	構造
423	
424	
425	
426	
427	

10

20

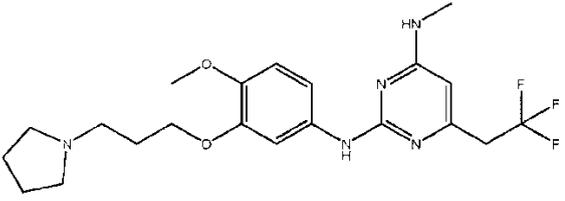
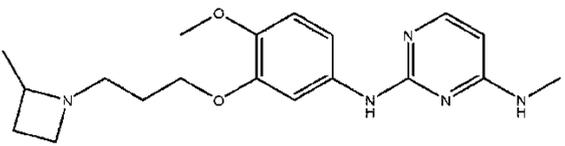
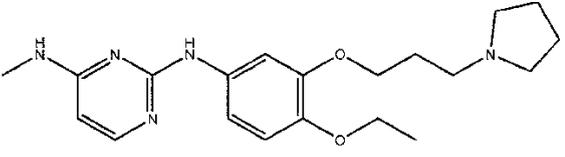
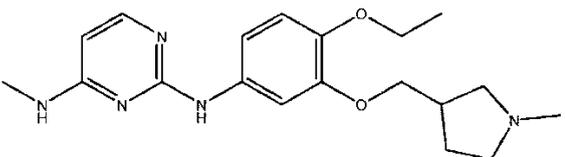
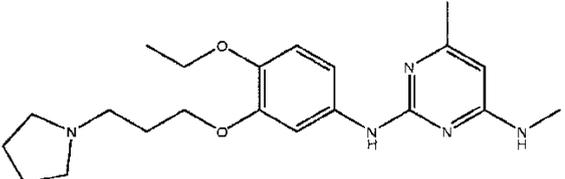
30

40

【 0 2 7 0 】

50

【表 5 8】

化合物番号	構造
428	
429	
430	
431	
432	

10

20

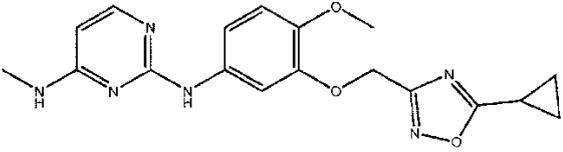
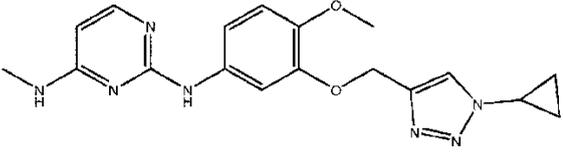
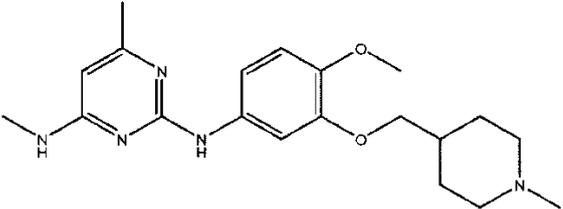
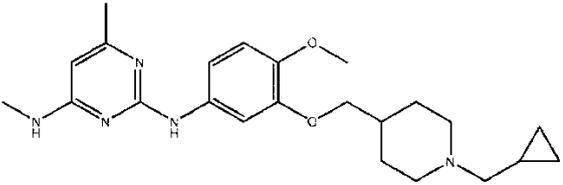
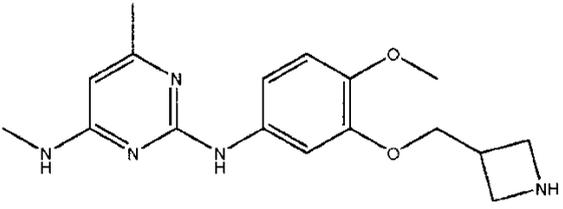
30

40

【 0 2 7 1 】

50

【表 5 9】

化合物番号	構造
433	
434	
435	
436	
437	

10

20

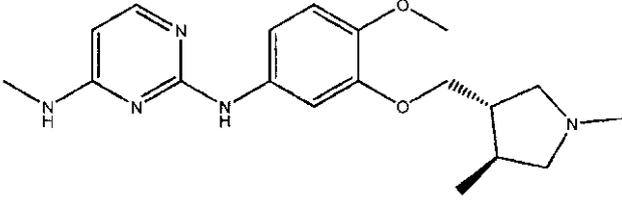
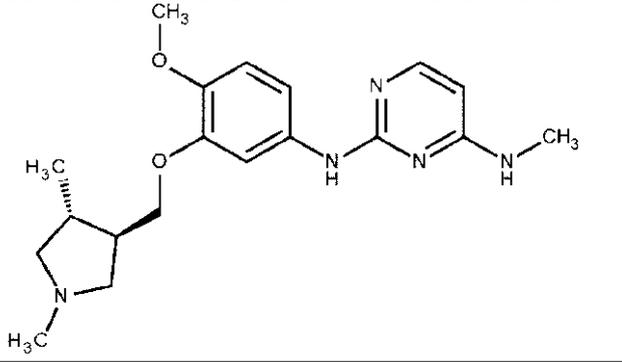
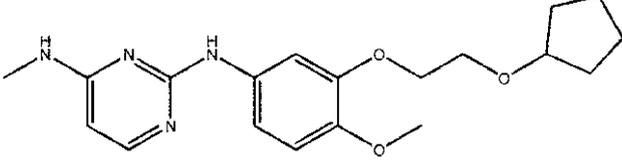
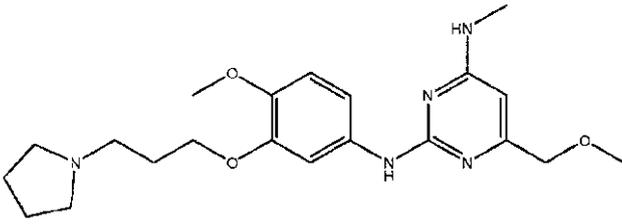
30

40

【 0 2 7 2 】

50

【表 6 0】

化合物番号	構造
438	
439	
440	
441	

10

20

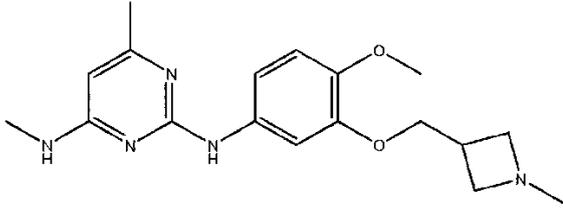
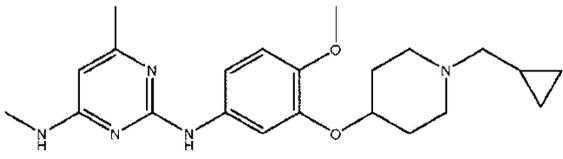
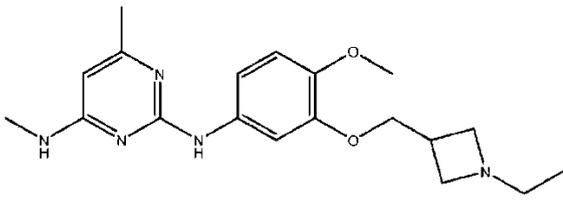
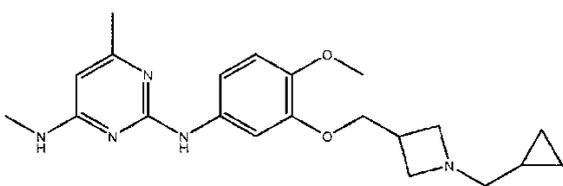
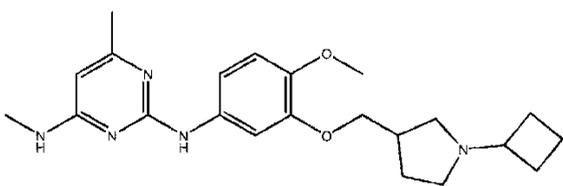
30

【 0 2 7 3 】

40

50

【表 6 1】

化合物番号	構造
442	
443	
444	
445	
446	

10

20

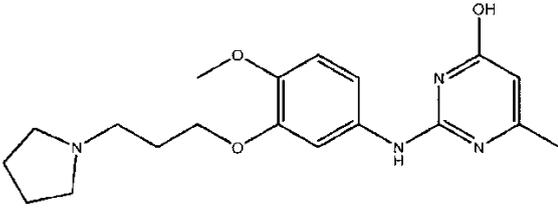
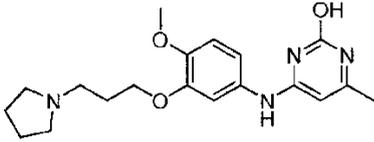
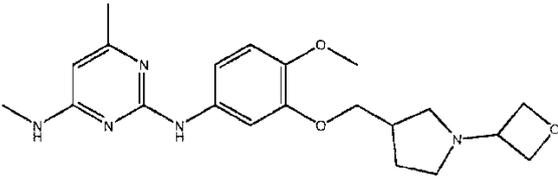
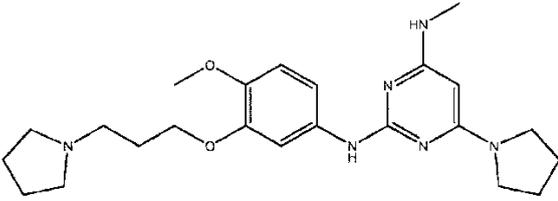
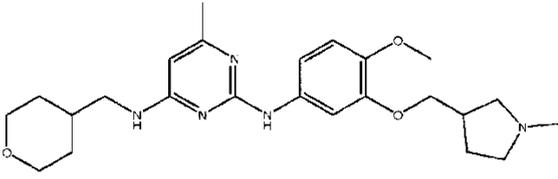
30

40

【 0 2 7 4 】

50

【表 6 2】

化合物番号	構造
447	
448	
449	
450	
451	

10

20

30

40

【 0 2 7 5 】

50

【表 6 3】

化合物番号	構造
452	 <chem>CN1C=NC(=NC1=NC)Nc2ccc(OC)c(OCC3CCCN3)c2</chem>
453	 <chem>CN1C=NC(=NC1=NC)Nc2ccc(OC)c(OCC3OC3)c2</chem>
455	 <chem>CN1C=NC(=NC1=NC)Nc2ccc(OC)c(OCC3CCN(C)CC3)c2</chem>
456	 <chem>CN1C=NC(=NC1=NC)Nc2ccc(OC)c(OCC3CCN(C4CCCC4)CC3)c2</chem>
457	 <chem>CN1C=NC(=NC1=NC)Nc2ccc(OC)c(OCC3CCN(C4CC4)CC3)c2</chem>

10

20

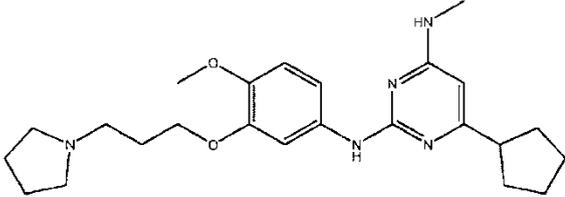
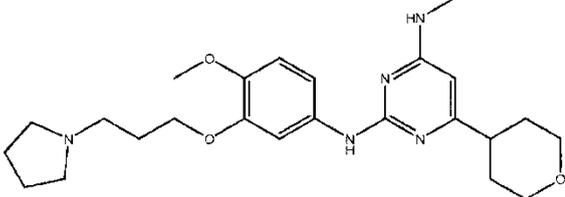
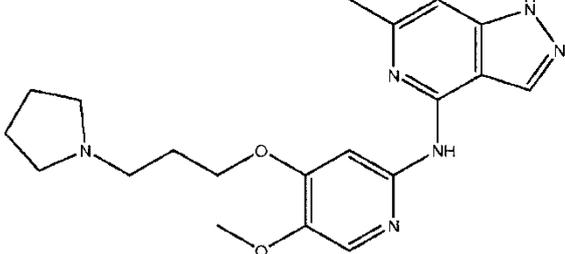
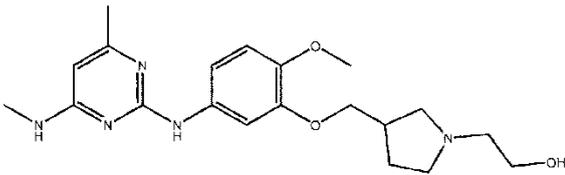
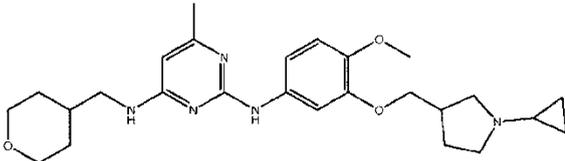
30

40

【 0 2 7 6 】

50

【表 6 4】

化合物番号	構造
458	
459	
460	
461	
462	

10

20

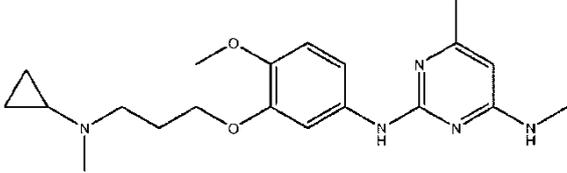
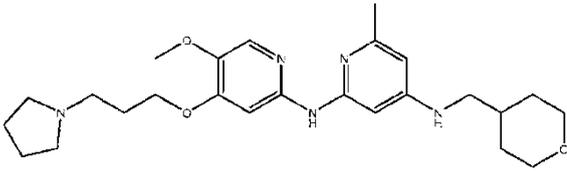
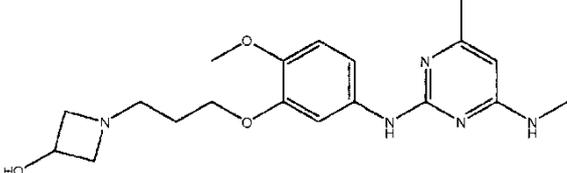
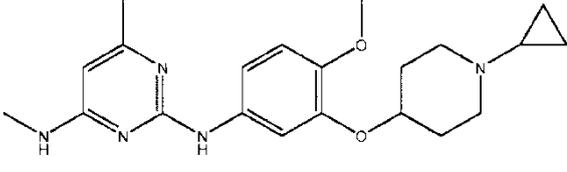
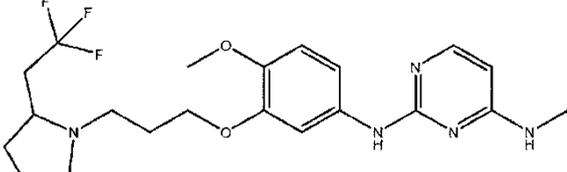
30

40

【 0 2 7 7 】

50

【表 6 5】

化合物番号	構造
463	
464	
465	
466	
467	

10

20

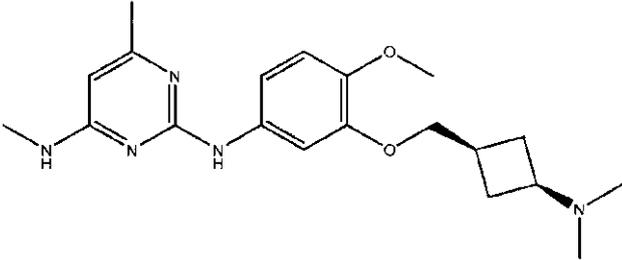
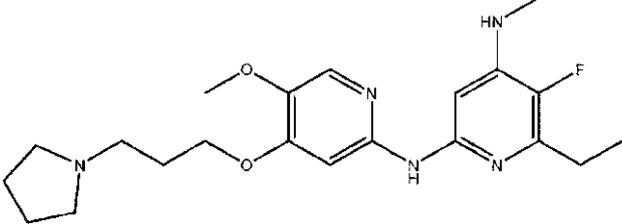
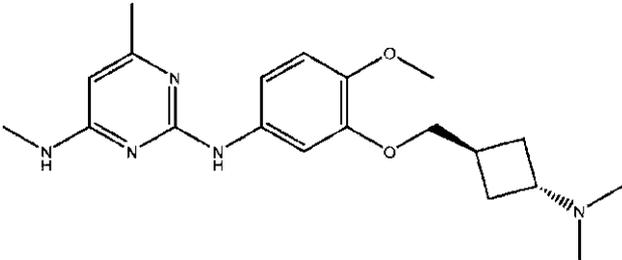
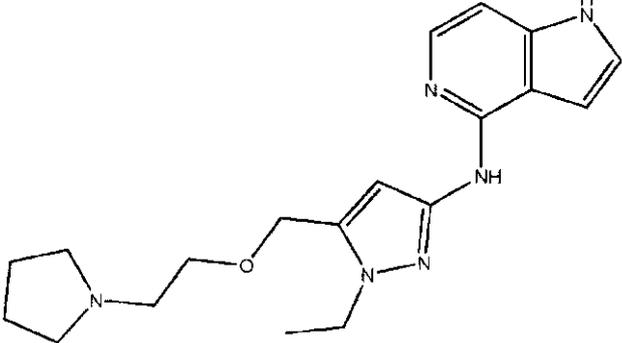
30

40

【 0 2 7 8 】

50

【表 6 6】

化合物番号	構造
468	
469	
470	
471	

10

20

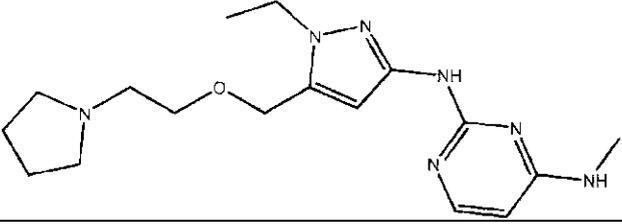
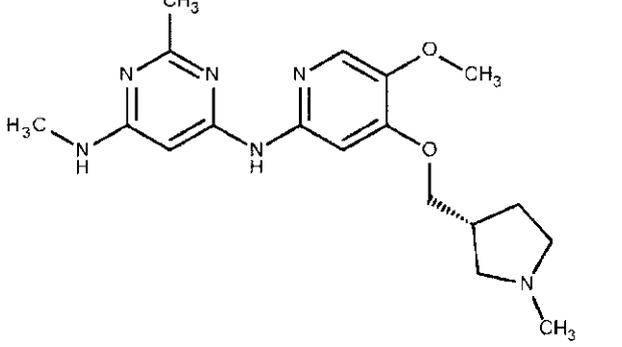
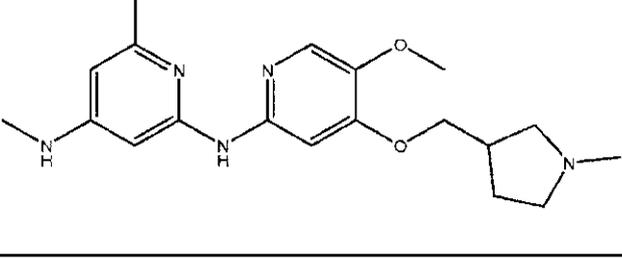
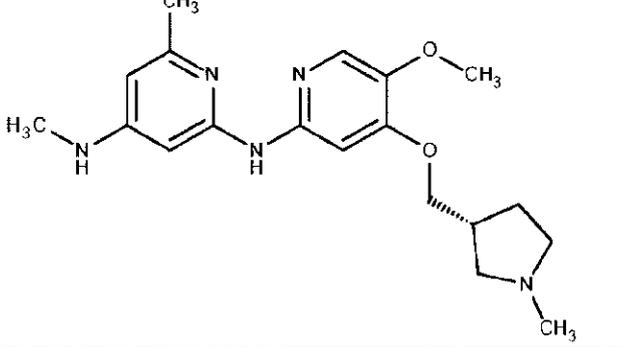
30

【 0 2 7 9 】

40

50

【表 6 7】

化合物番号	構造
472	
473	
474	
475	

10

20

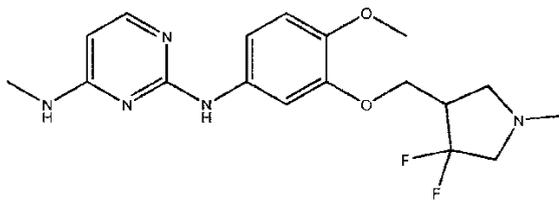
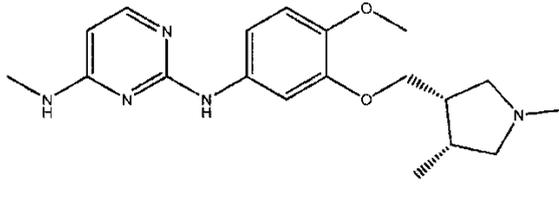
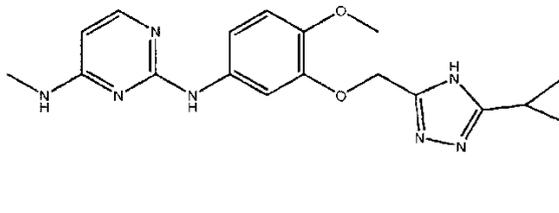
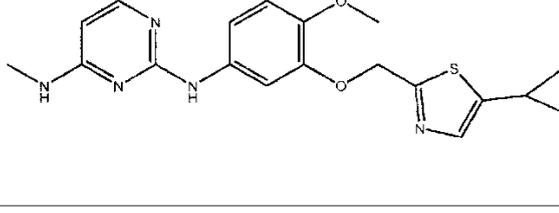
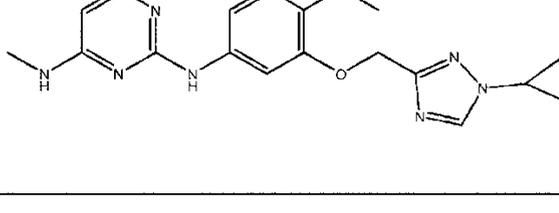
30

40

【 0 2 8 0 】

50

【表 6 8】

化合物番号	構造
476	
477	
478	
479	
480	

10

20

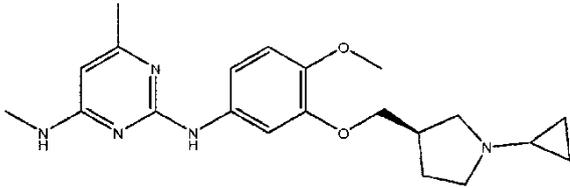
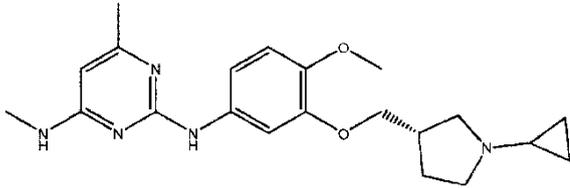
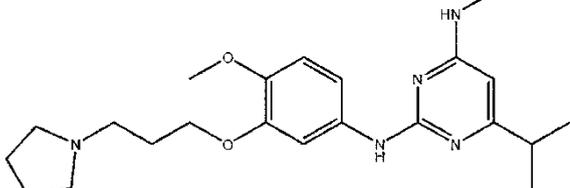
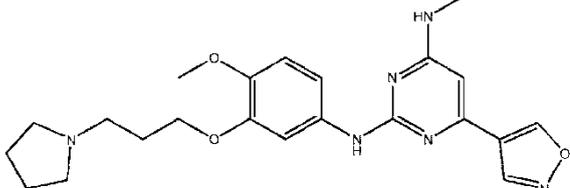
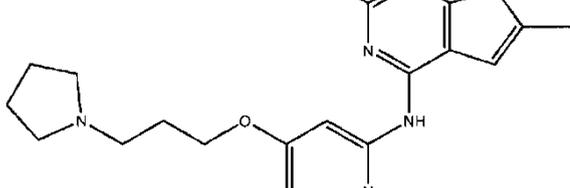
30

40

【 0 2 8 1 】

50

【表 6 9】

化合物番号	構造
481	
482	
483	
484	
485	

10

20

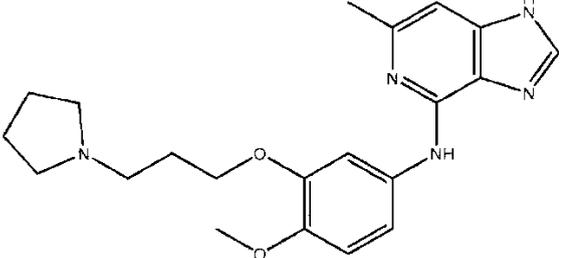
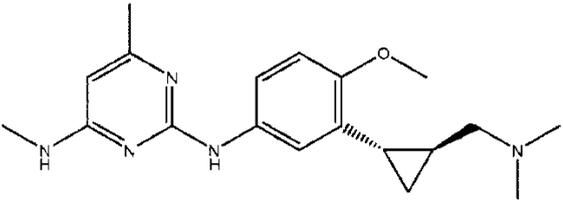
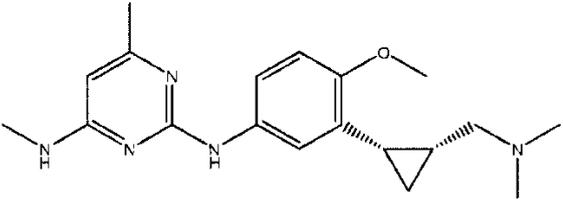
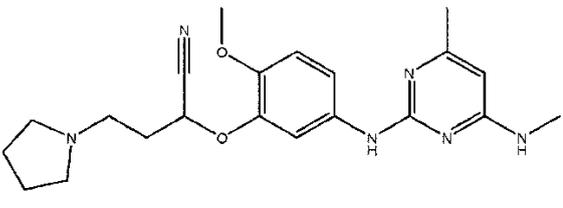
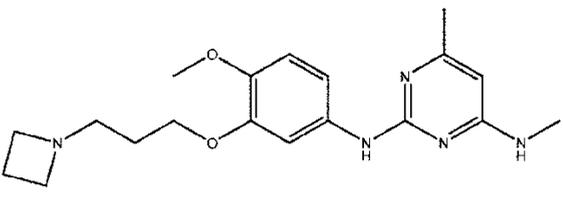
30

40

【 0 2 8 2 】

50

【表 7 0】

化合物番号	構造
486	
487	
488	
489	
490	

10

20

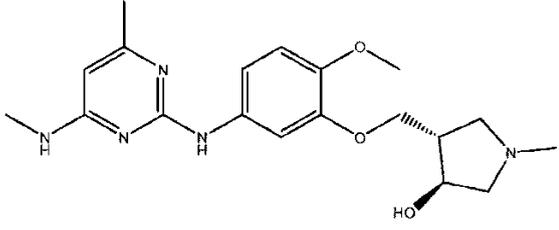
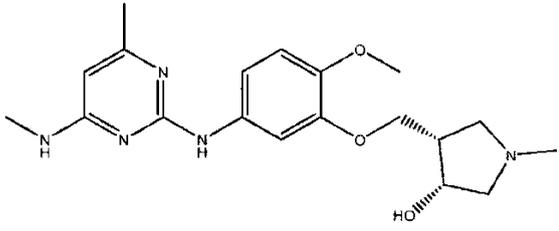
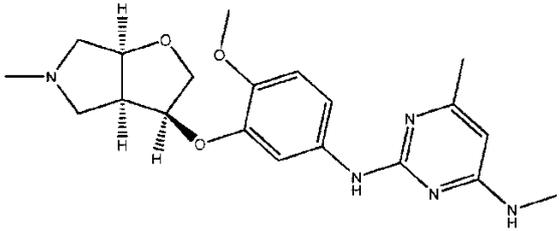
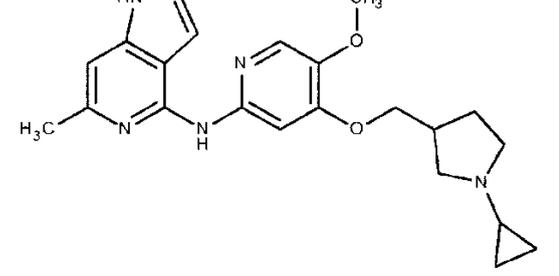
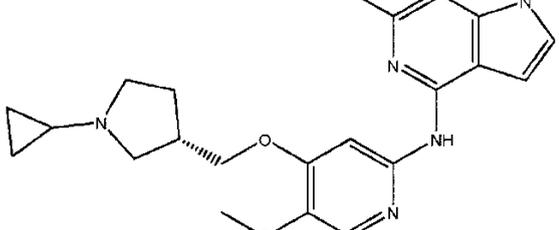
30

40

【 0 2 8 3 】

50

【表 7 1】

化合物番号	構造
491	
492	
493	
494	
494a	

10

20

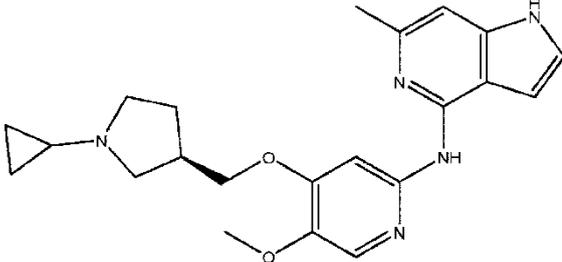
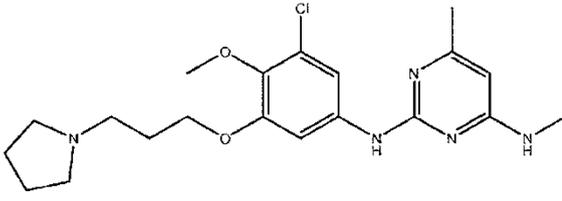
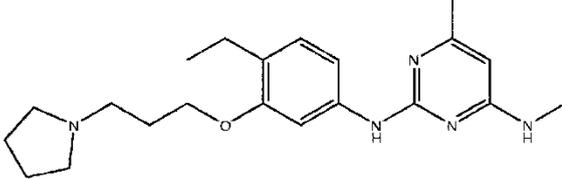
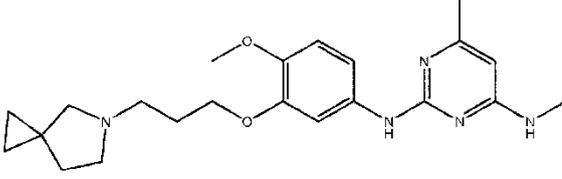
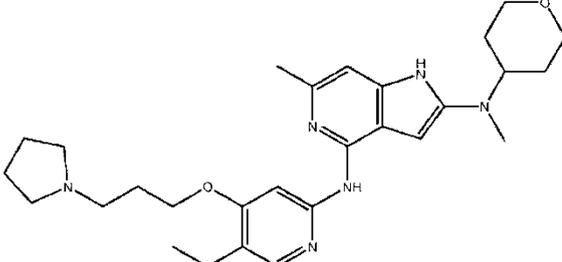
30

40

【 0 2 8 4 】

50

【表 7 2】

化合物番号	構造
495	
496	
497	
498	
499	

10

20

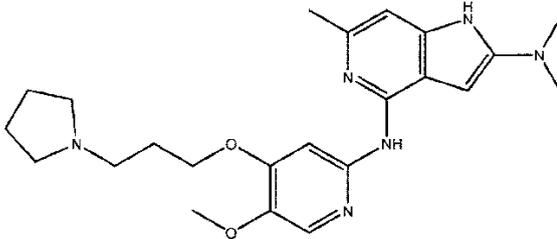
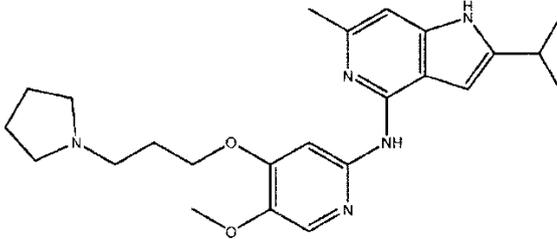
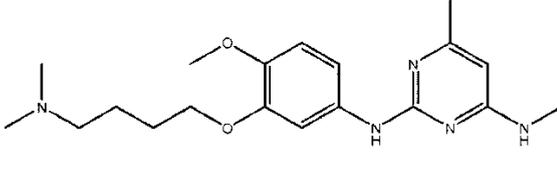
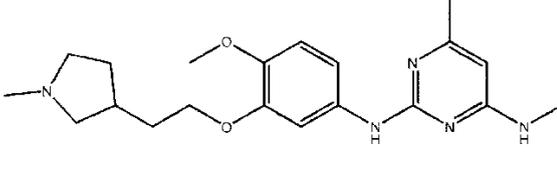
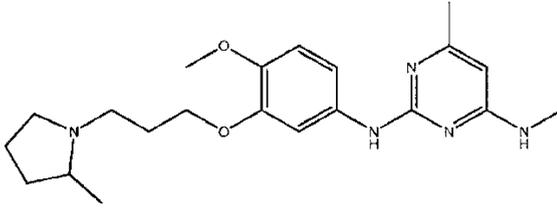
30

40

【 0 2 8 5 】

50

【表 7 3】

化合物番号	構造
500	
501	
502	
503	
504	

10

20

30

40

【 0 2 8 6 】

50

【表 7 4】

化合物番号	構造
505	
506	
507	
508	
509	

10

20

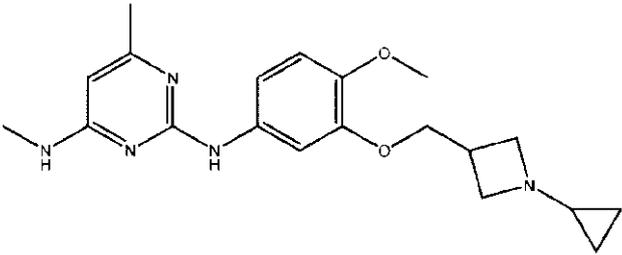
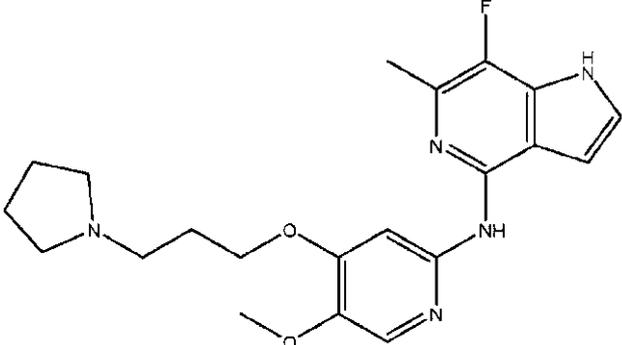
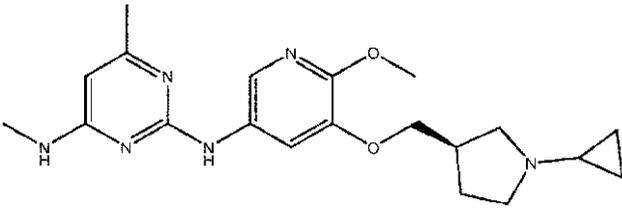
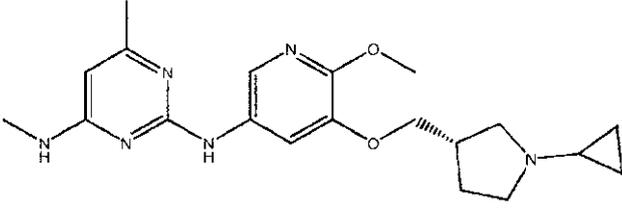
30

40

【 0 2 8 7 】

50

【表 7 5】

化合物番号	構造
510	
511	
512	
513	

【 0 2 8 8 】

10

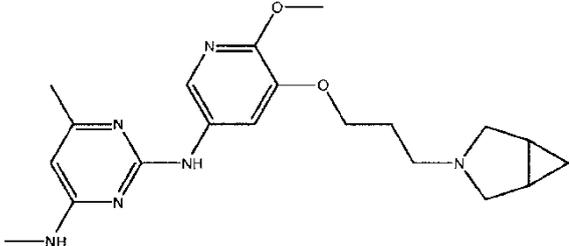
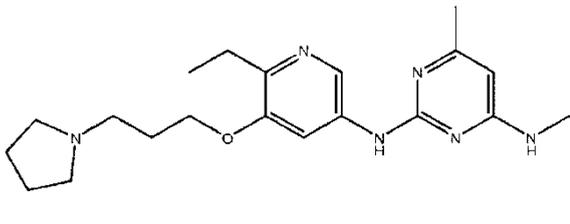
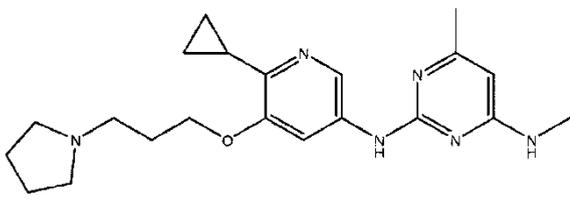
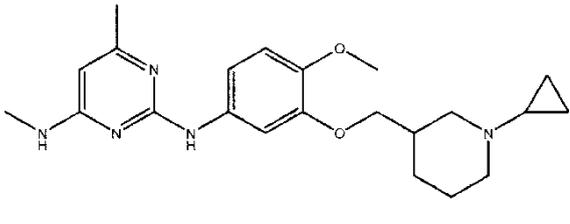
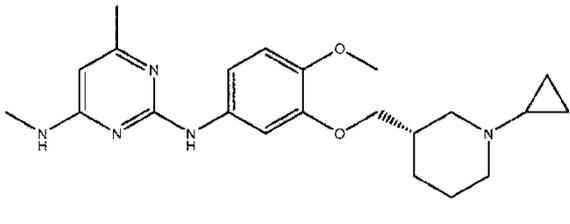
20

30

40

50

【表 7 6】

化合物番号	構造
514	
515	
516	
517a	
517b	

10

20

30

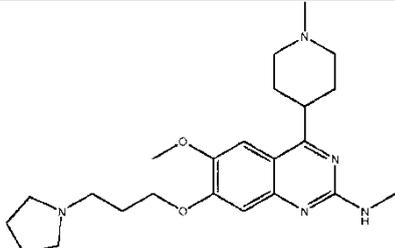
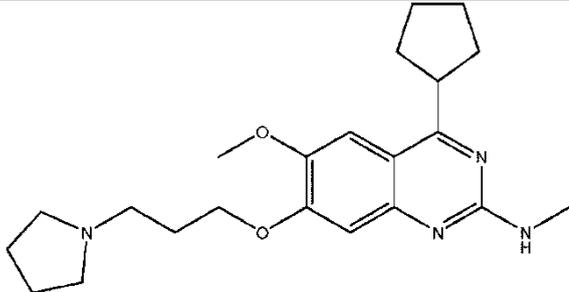
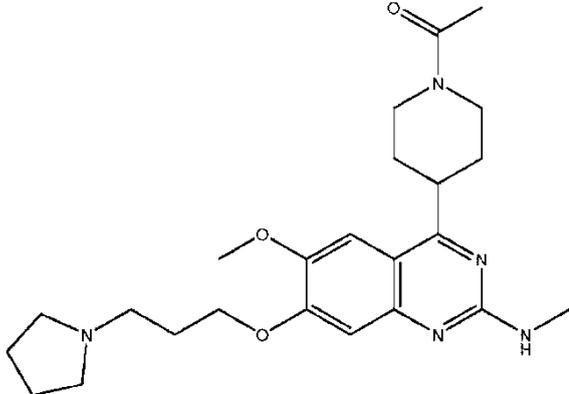
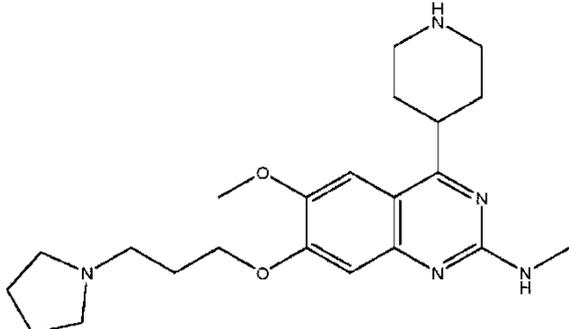
40

【 0 2 8 9 】

50

【表 7 7】

表3

化合物番号	構造
270	
518	
519	
520	

【 0 2 9 0 】

10

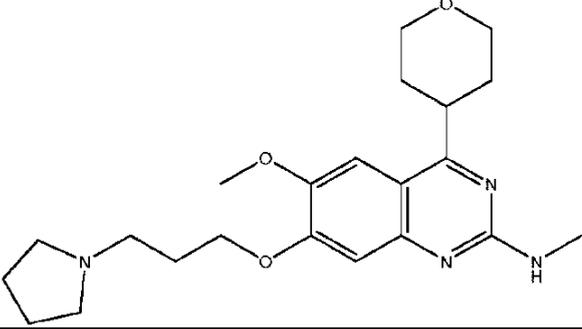
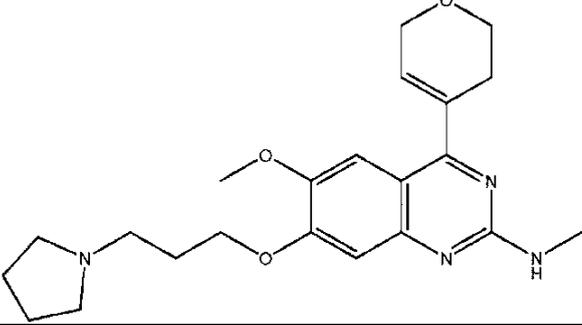
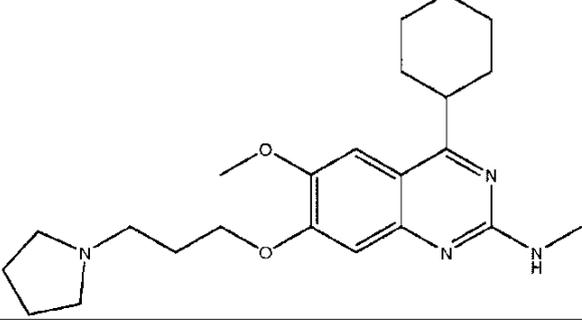
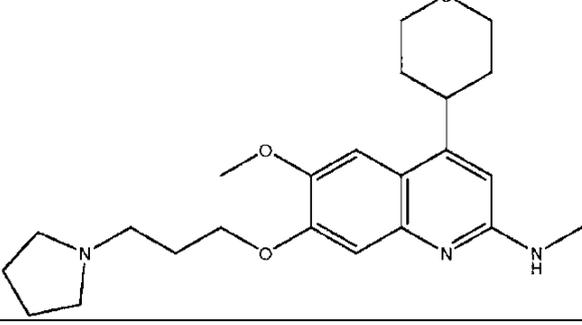
20

30

40

50

【表 7 8】

化合物番号	構造
521	
522	
523	
524	

10

20

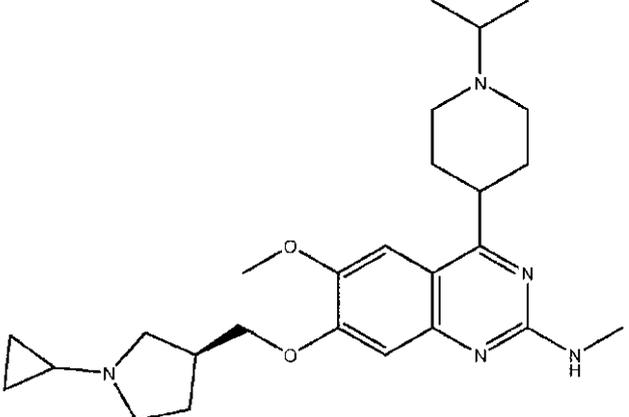
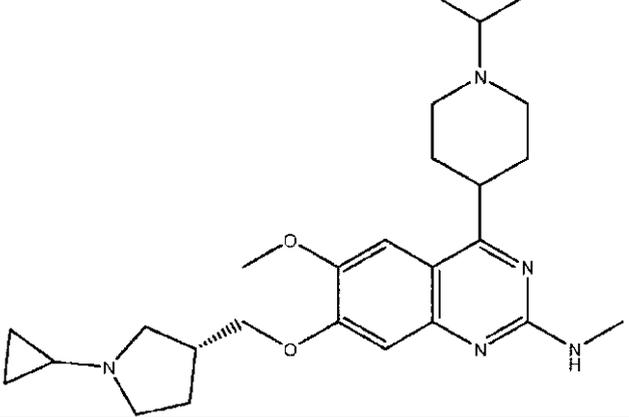
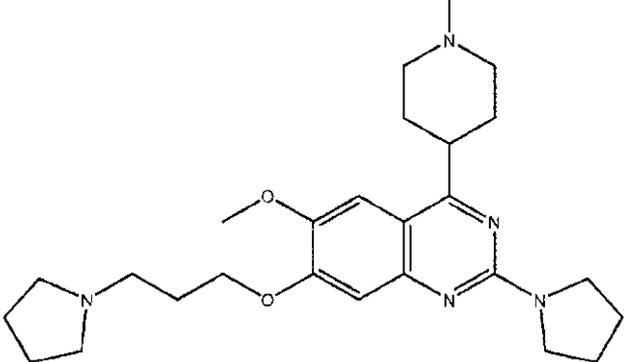
30

40

【 0 2 9 1 】

50

【表 7 9】

化合物番号	構造
525	
526	
527	

10

20

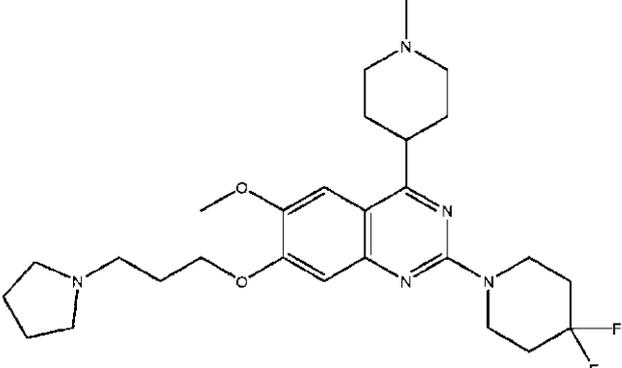
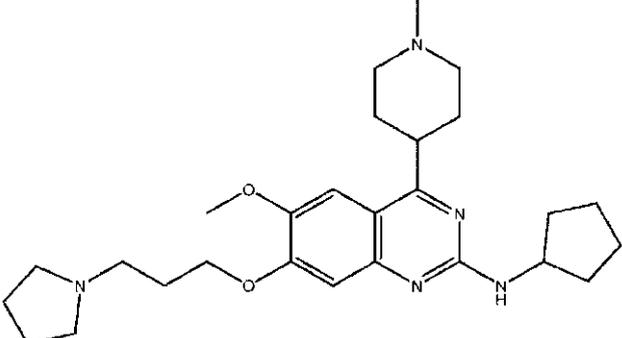
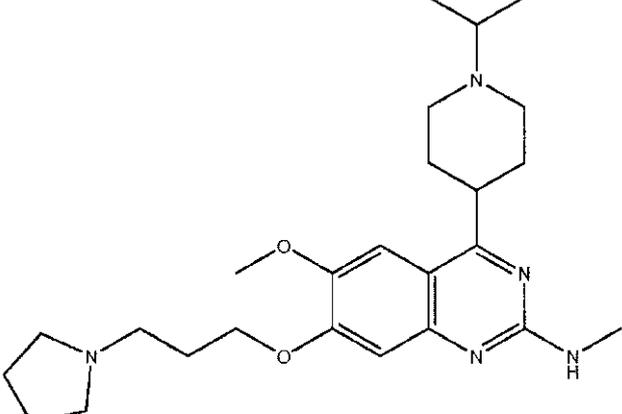
30

【 0 2 9 2 】

40

50

【表 8 0】

化合物番号	構造
528	
529	
530	

【 0 2 9 3 】

10

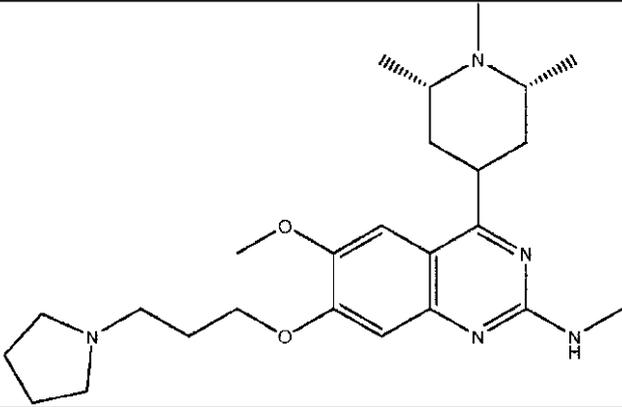
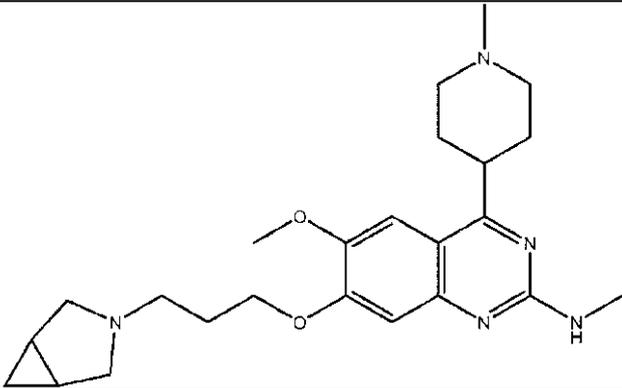
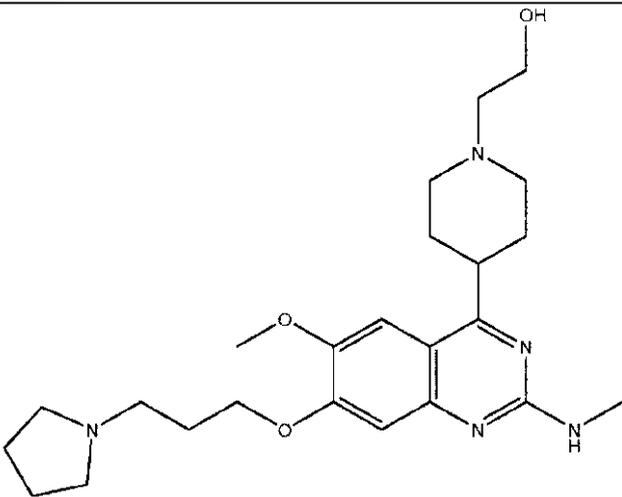
20

30

40

50

【表 8 1】

化合物番号	構造
531	
532	
533	

10

20

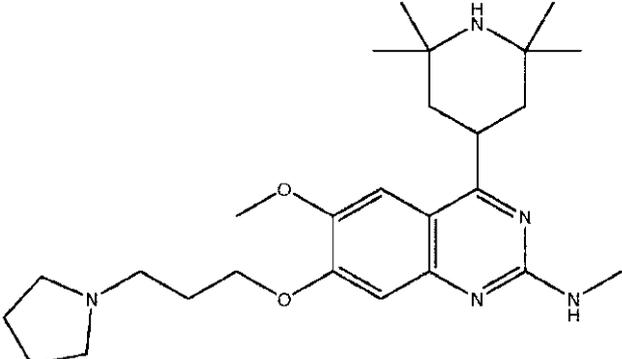
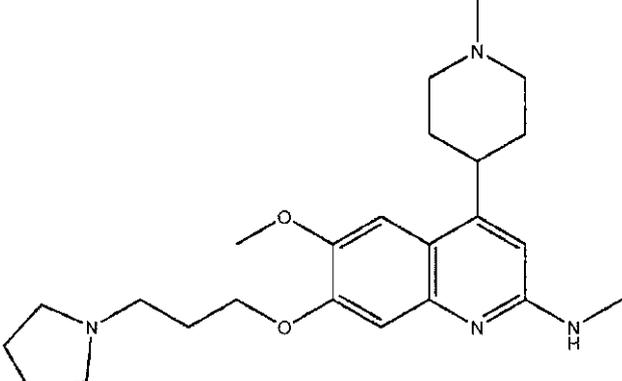
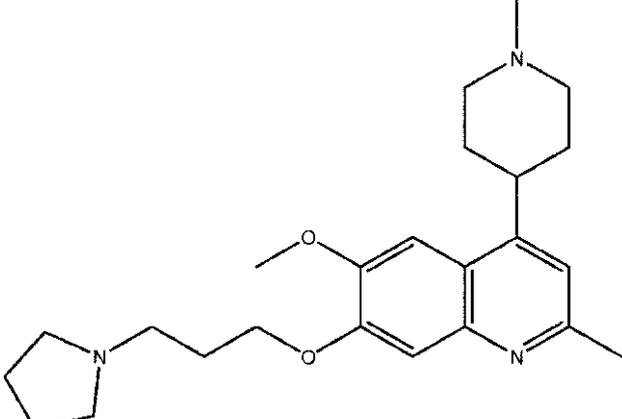
30

40

【0 2 9 4】

50

【表 8 2】

化合物番号	構造
534	
535	
536	

【 0 2 9 5 】

10

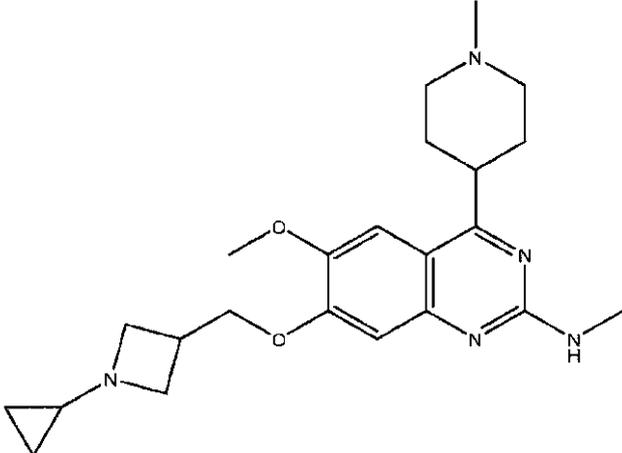
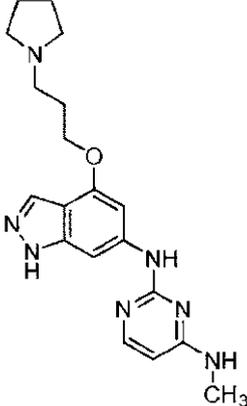
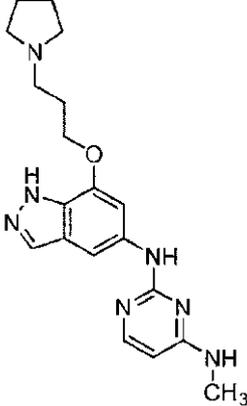
20

30

40

50

【表 8 3】

化合物番号	構造
537	
538	
539	

10

20

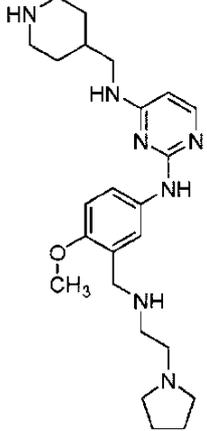
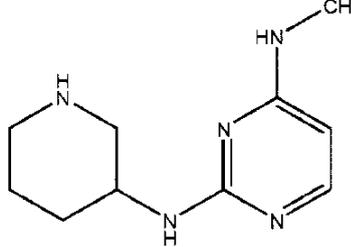
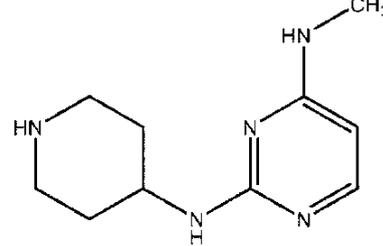
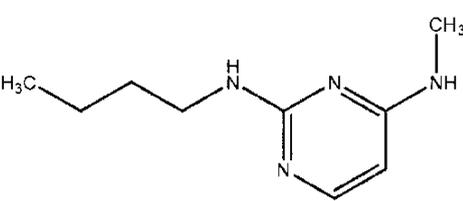
30

40

【 0 2 9 6 】

50

【表 8 4】

化合物番号	構造
540	
541	
542	
543	

10

20

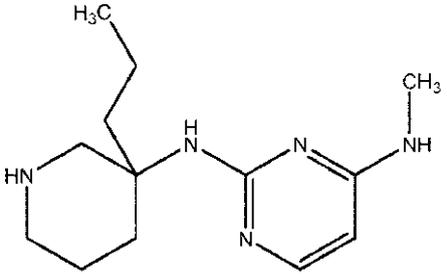
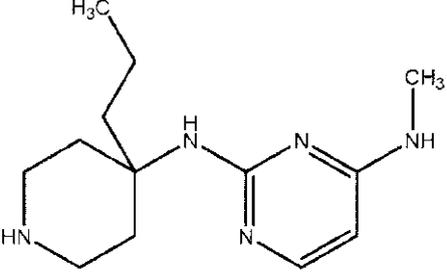
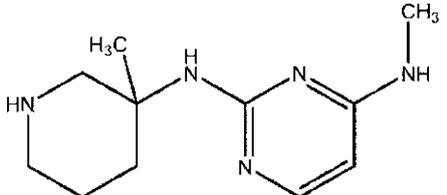
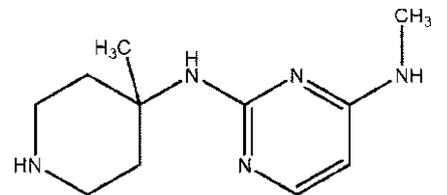
30

40

【 0 2 9 7 】

50

【表 8 5】

化合物番号	構造
544	
545	
546	
547	

【 0 2 9 8 】

10

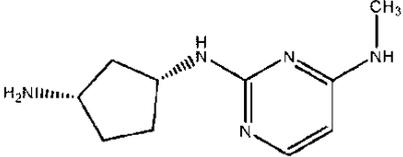
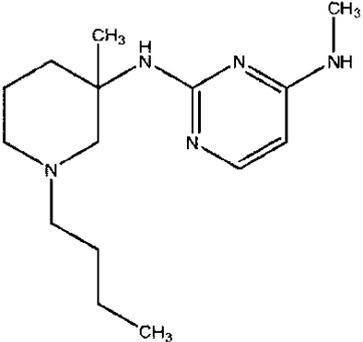
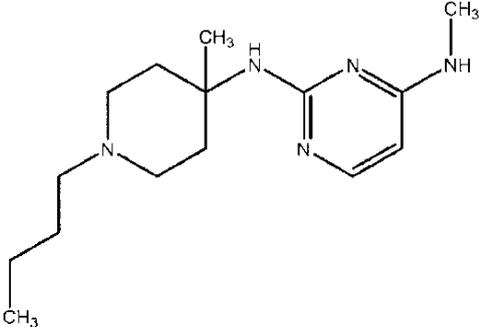
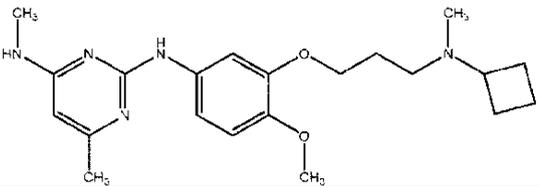
20

30

40

50

【表 8 6】

化合物番号	構造
548	
549	
550	
551	

10

20

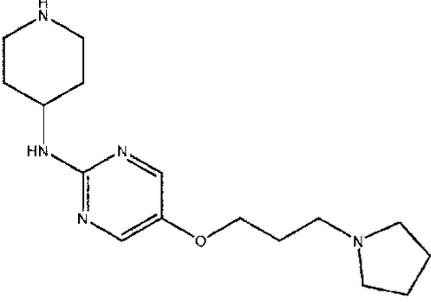
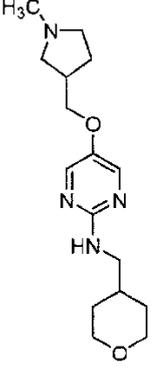
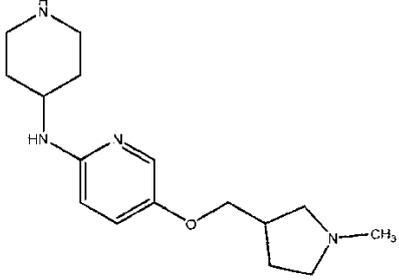
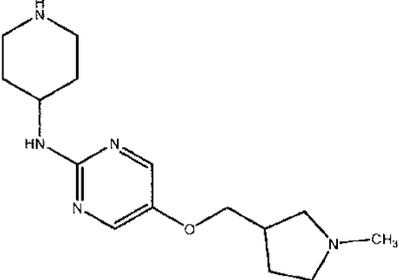
30

40

【 0 2 9 9 】

50

【表 8 7】

化合物番号	構造
552	 <chem>C1CCN1CCOC2=CN=C(NC3CCNCC3)N2</chem>
553	 <chem>CN1CCN1CCOC2=NC(NCC3CCOCC3)=NC=N2</chem>
554	 <chem>CN1CCN1CCOC2=CN=C(NC3CCNCC3)N2</chem>
555	 <chem>CN1CCN1CCOC2=CN=C(NC3CCNCC3)N2</chem>

10

20

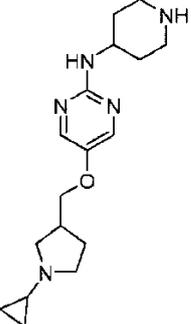
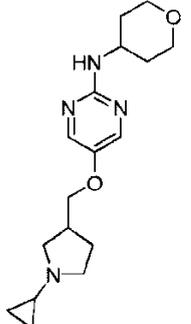
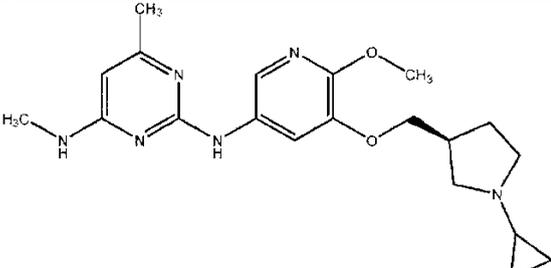
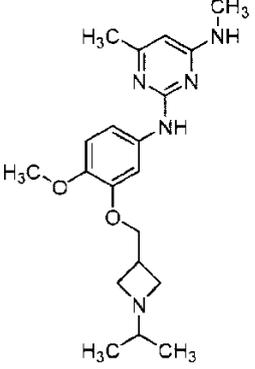
30

40

【 0 3 0 0 】

50

【表 8 8】

化合物番号	構造
556	
557	
558	
559	

10

20

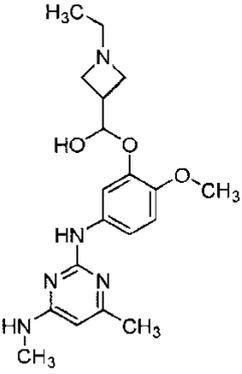
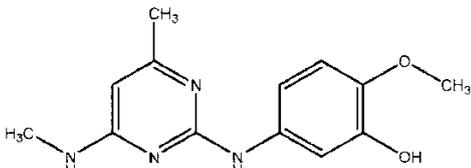
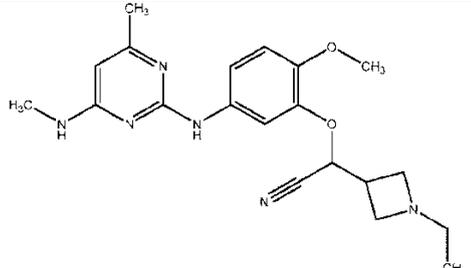
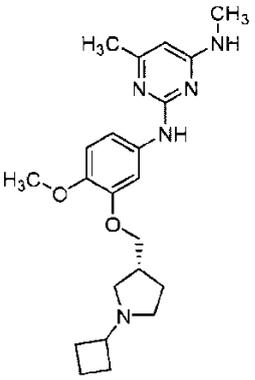
30

40

【 0 3 0 1 】

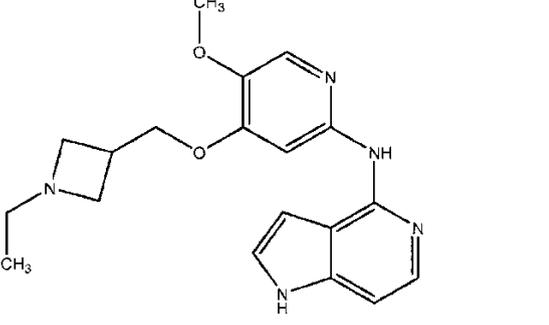
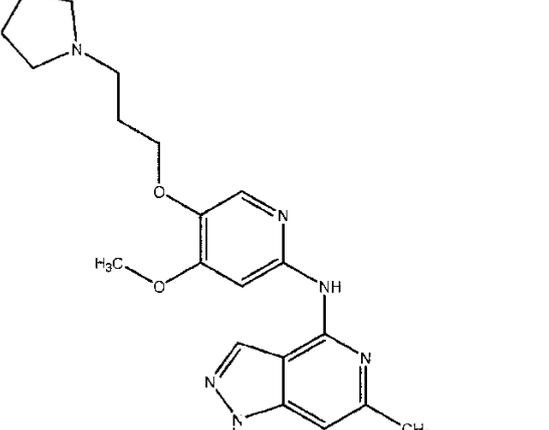
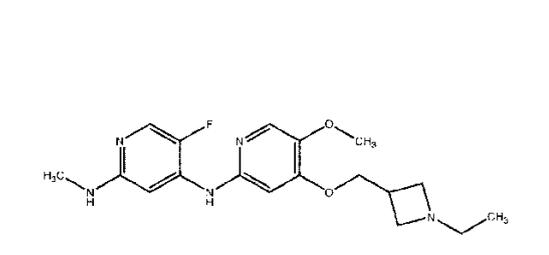
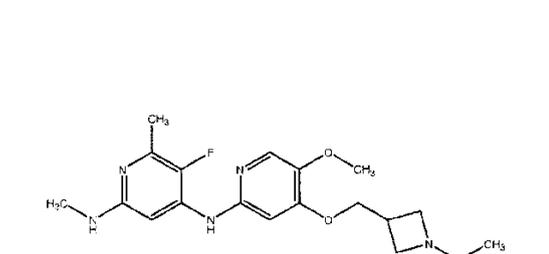
50

【表 8 9】

化合物番号	構造	
560		10
561		20
562		30
563		40

【 0 3 0 2 】

【表 9 0】

化合物番号	構造
564	
565	
566	
567	

10

20

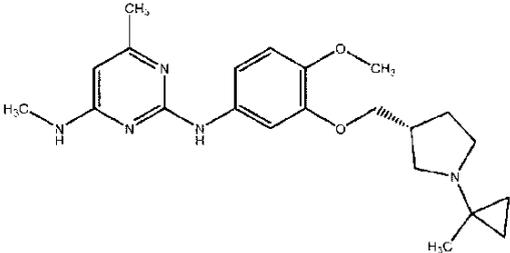
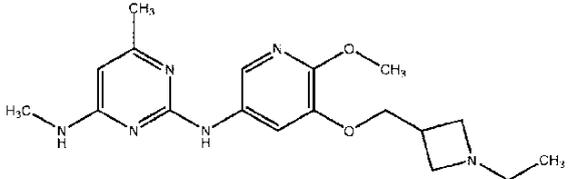
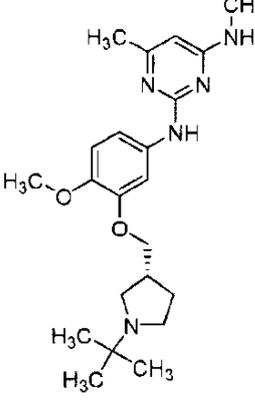
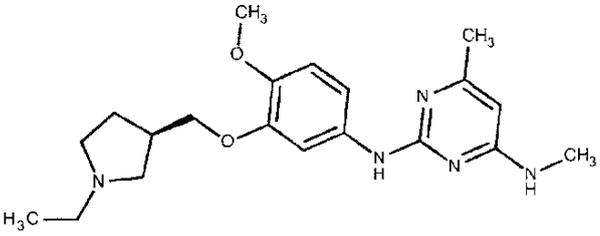
30

40

【 0 3 0 3】

50

【表 9 1】

化合物番号	構造
568	
569	
570	
571	

10

20

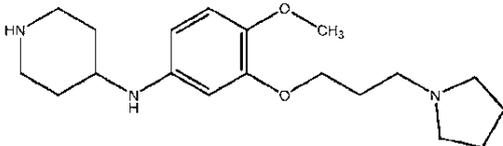
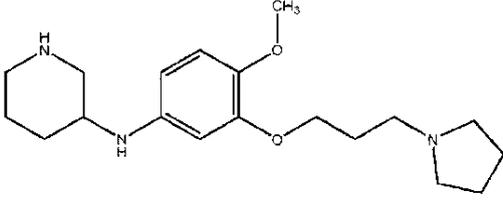
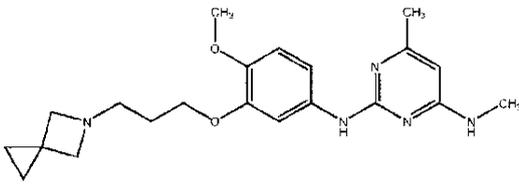
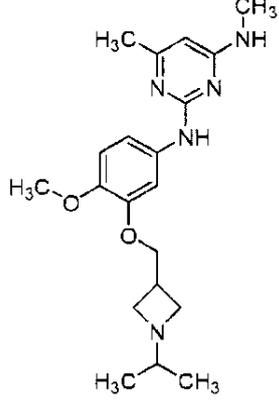
30

40

【 0 3 0 4 】

50

【表 9 2】

化合物番号	構造
572	
573	
574	
575	

10

20

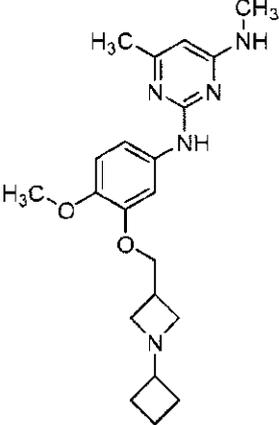
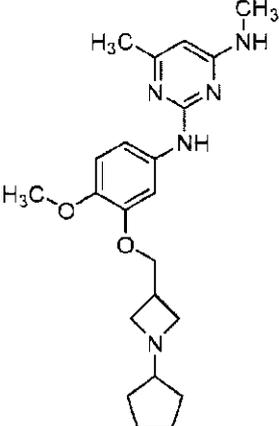
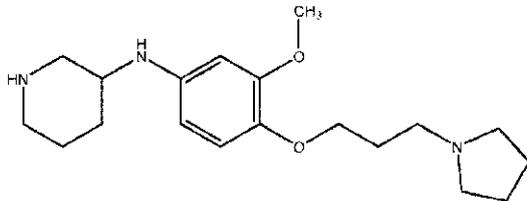
30

40

【 0 3 0 5 】

50

【表 9 3】

化合物番号	構造
576	 <chem>CN1C=NC(=NC1=NC)NC2=CC=C(C=C2)COC3CCN(C3)C4CC4</chem>
577	 <chem>CN1C=NC(=NC1=NC)NC2=CC=C(C=C2)COC3CCN(C3)C4CCCC4</chem>
578	 <chem>CN1CCOCC1C2=CC=C(C=C2)C(OC)C3=CC=CC=C3N4CCNCC4</chem>

【 0 3 0 6 】

10

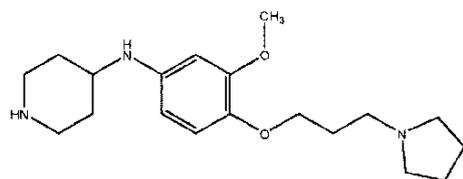
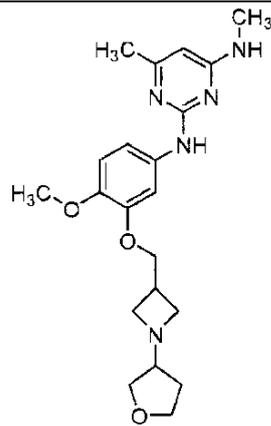
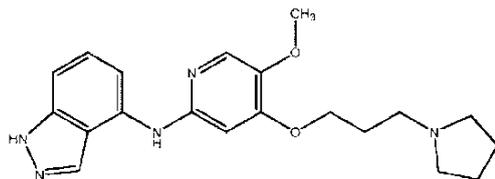
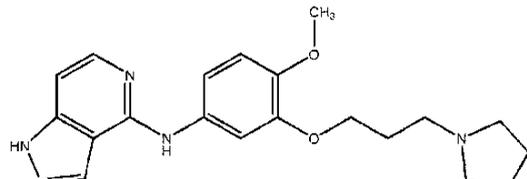
20

30

40

50

【表 9 4】

化合物番号	構造
579	
580	
581	
582	

10

20

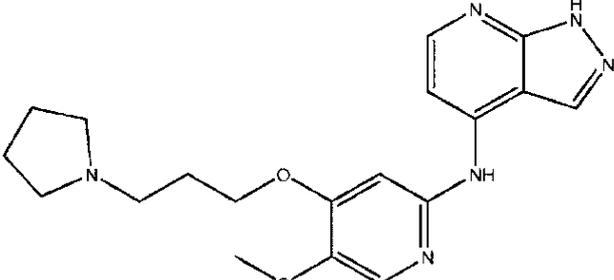
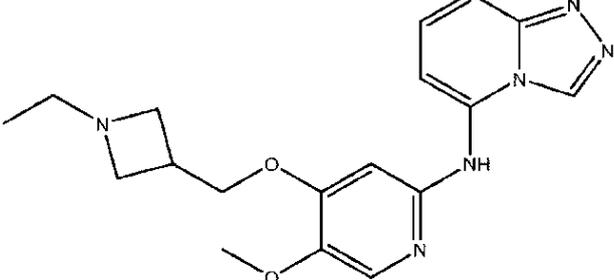
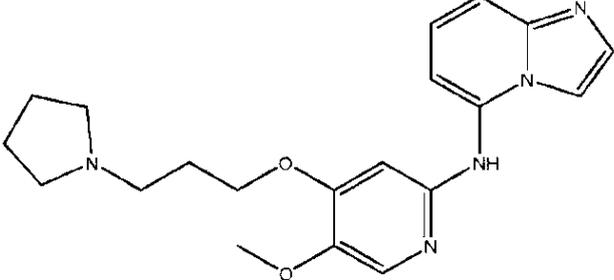
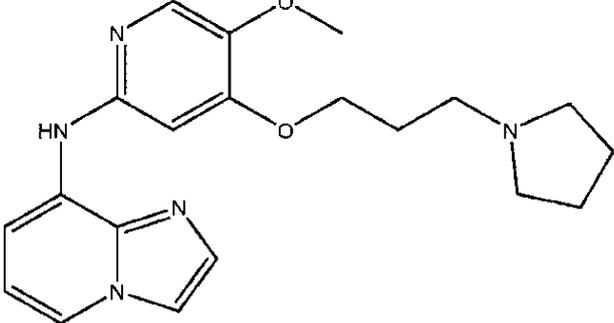
30

40

【0307】

50

【表 9 5】

化合物番号	構造
583	
584	
585	
586	

10

20

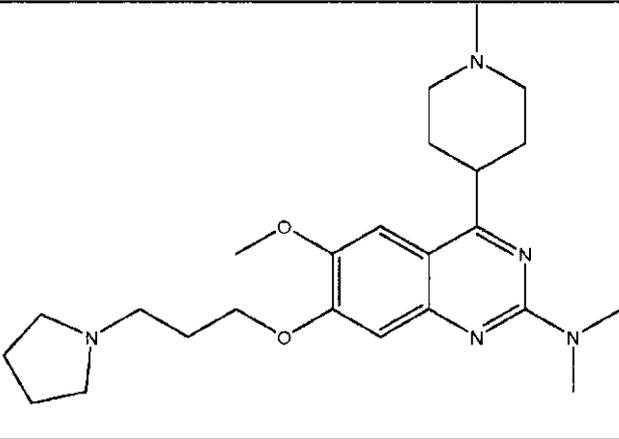
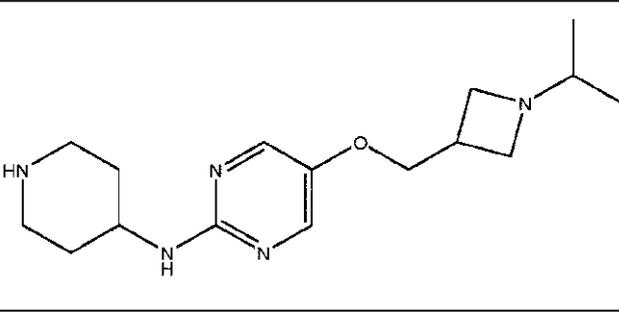
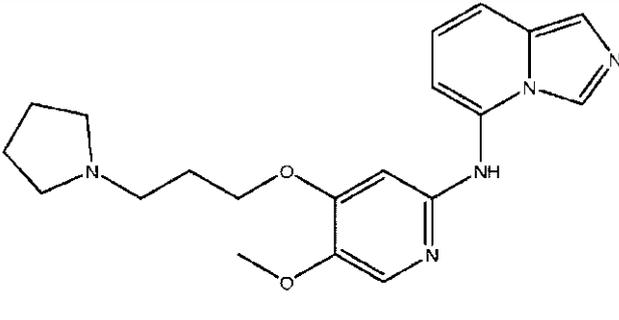
30

40

【 0 3 0 8 】

50

【表 9 6】

化合物番号	構造
587	
588	
589	

10

20

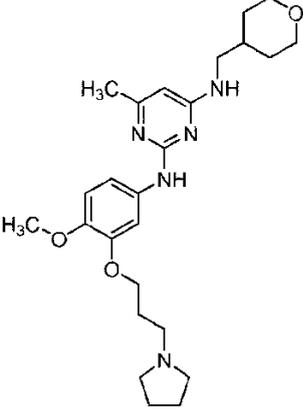
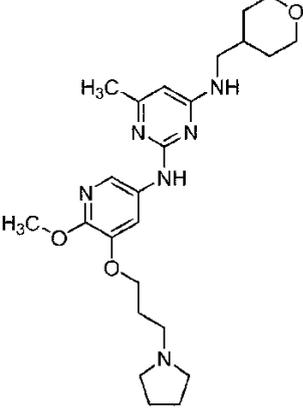
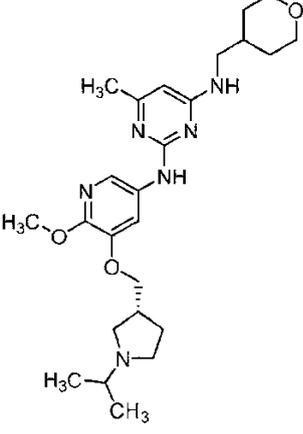
30

【 0 3 0 9 】

40

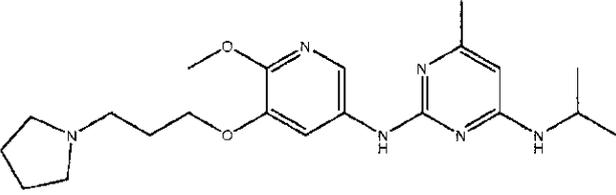
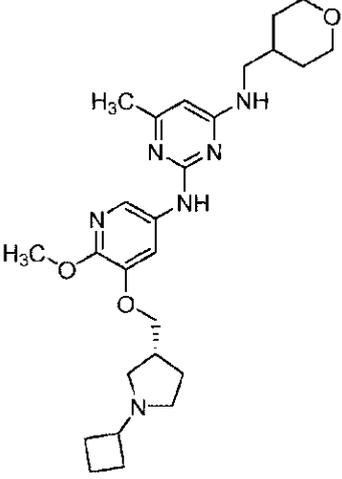
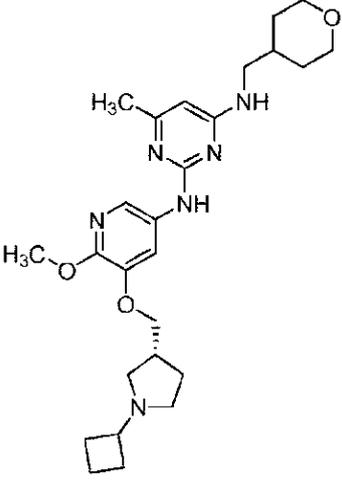
50

【表 9 7】

化合物番号	構造	10
590		10
591		20
592		30
40		

【 0 3 1 0 】

【表 9 8】

化合物番号	構造
593	
594	
595	

10

20

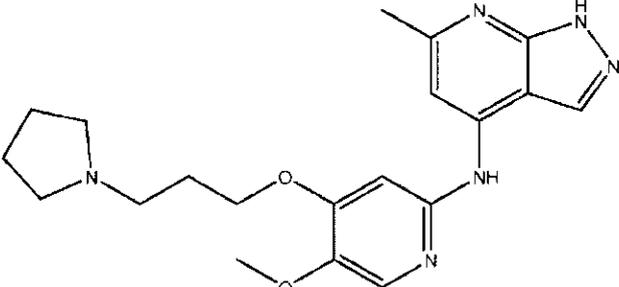
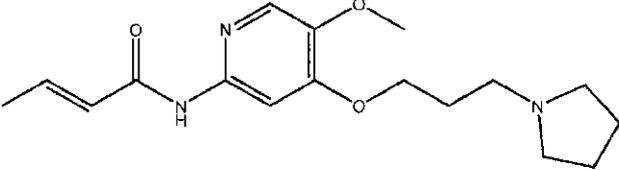
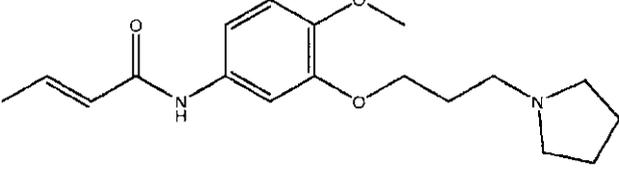
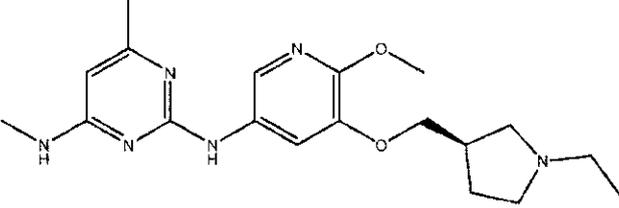
30

40

【 0 3 1 1 】

50

【表 9 9】

化合物番号	構造
596	
597	
598	
599	

【 0 3 1 2 】

10

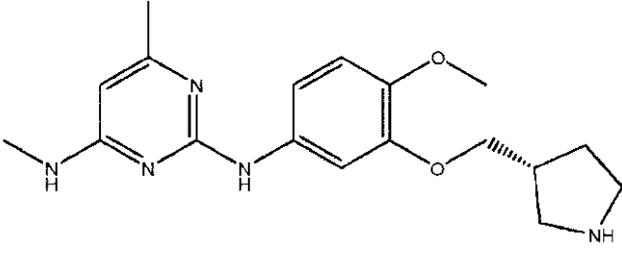
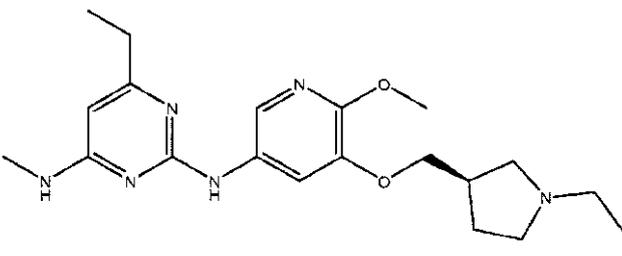
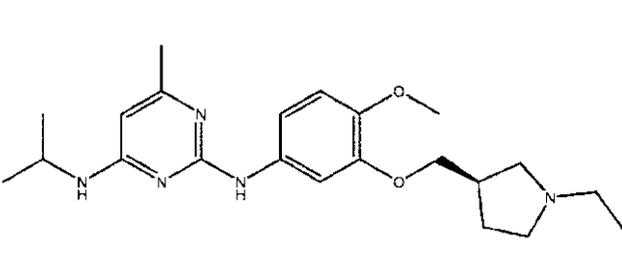
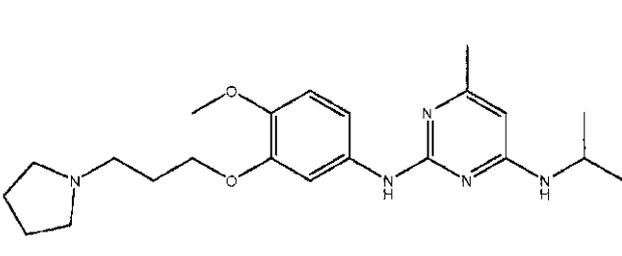
20

30

40

50

【表 1 0 0】

化合物番号	構造
600	
601	
602	
603	

【 0 3 1 3 】

10

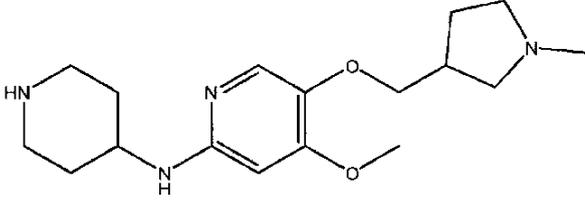
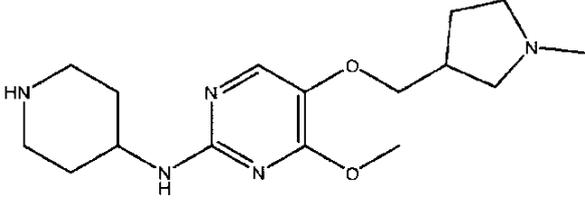
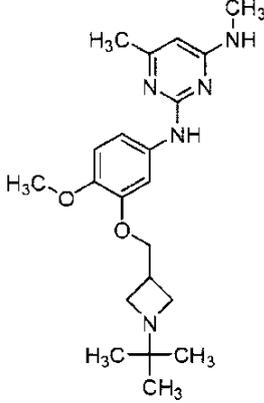
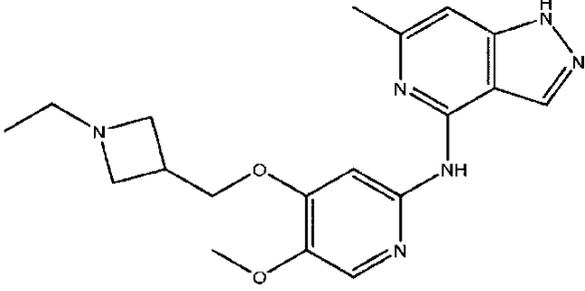
20

30

40

50

【表 1 0 1】

化合物番号	構造
604	
605	
606	
607	

10

20

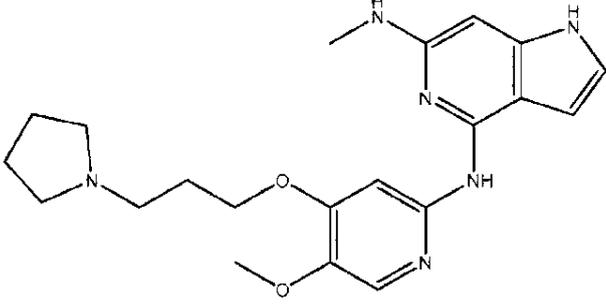
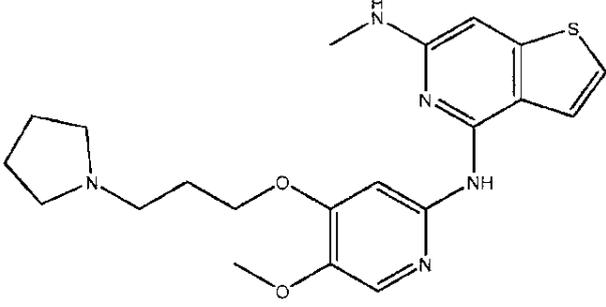
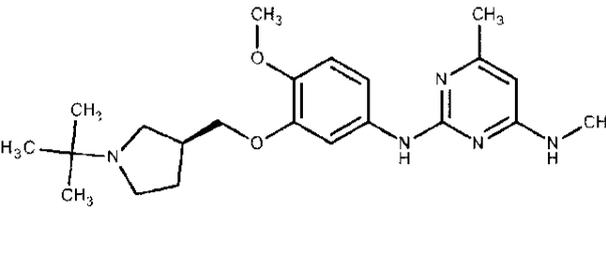
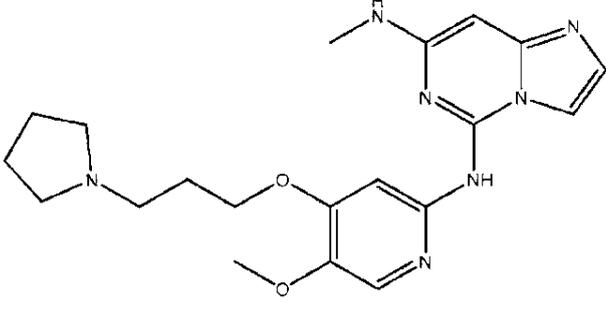
30

40

【 0 3 1 4】

50

【表 1 0 2】

化合物番号	構造
608	
609	
610	
611	

10

20

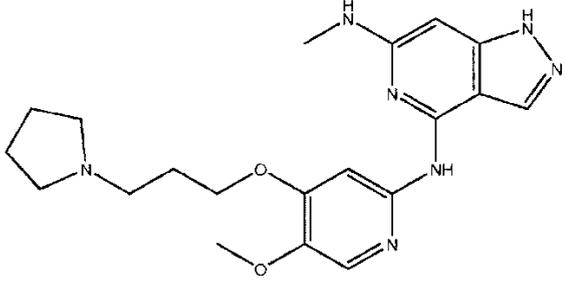
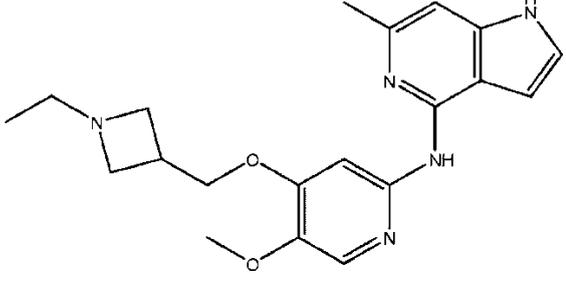
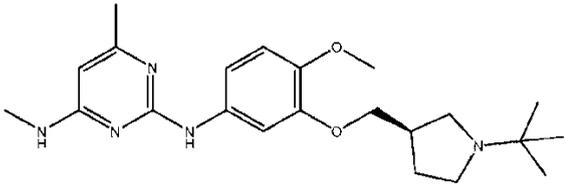
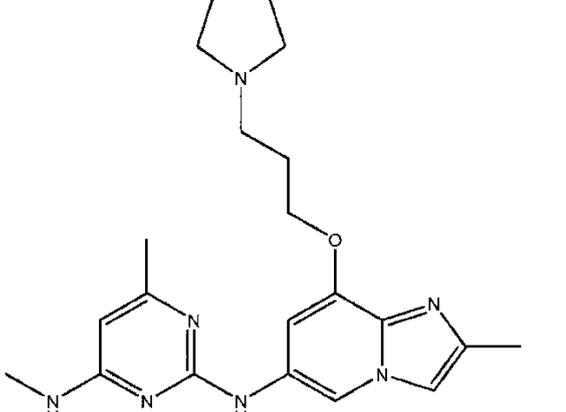
30

40

【 0 3 1 5 】

50

【表 1 0 3】

化合物番号	構造
612	
613	
614	
616	

10

20

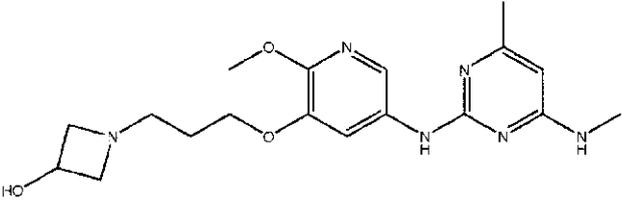
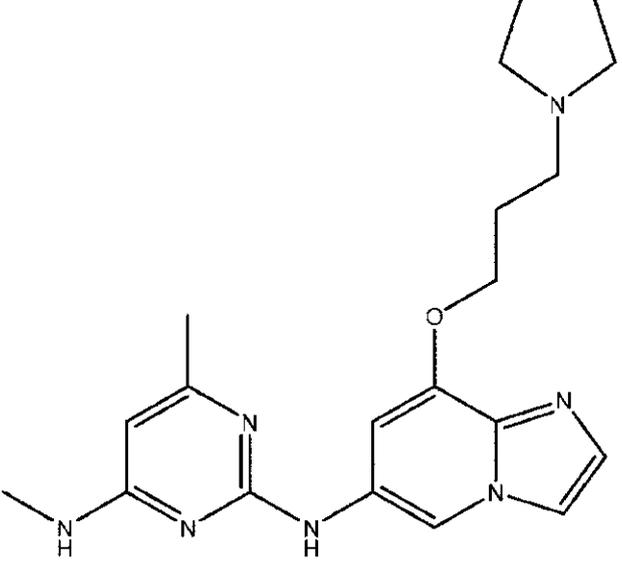
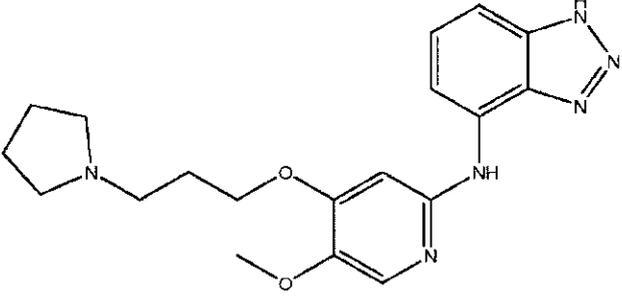
30

40

【 0 3 1 6】

50

【表 1 0 4】

化合物番号	構造
617	 <chem>CN1C=NC=C(NC1)NCCCOc2cc(OC)ncn2</chem>
618	 <chem>CN1C=NC=C(N1)NCCOc2cc3c(ncn3)cn2</chem>
619	 <chem>CN1C=NC(OC)=CN1NCCCOc2cc3c(ncn3)c4ccccc42</chem>

10

20

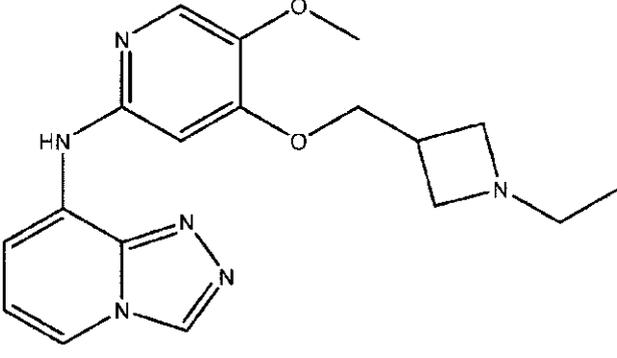
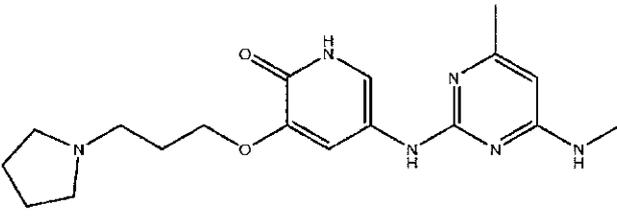
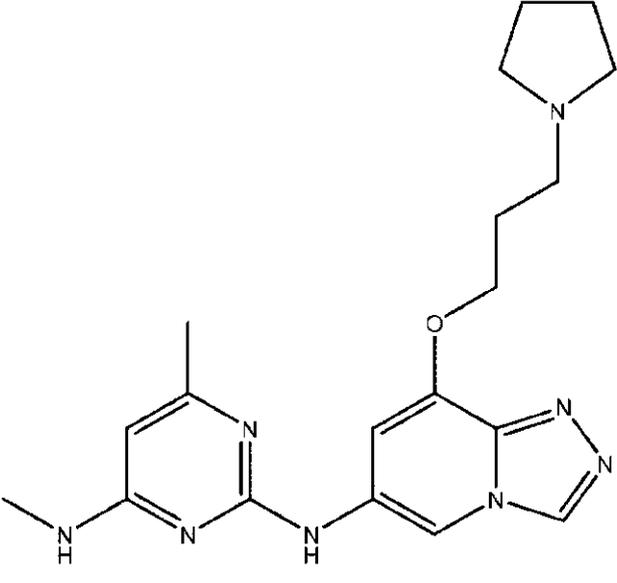
30

【 0 3 1 7】

40

50

【表 1 0 5】

化合物番号	構造
620	
621	
622	

10

20

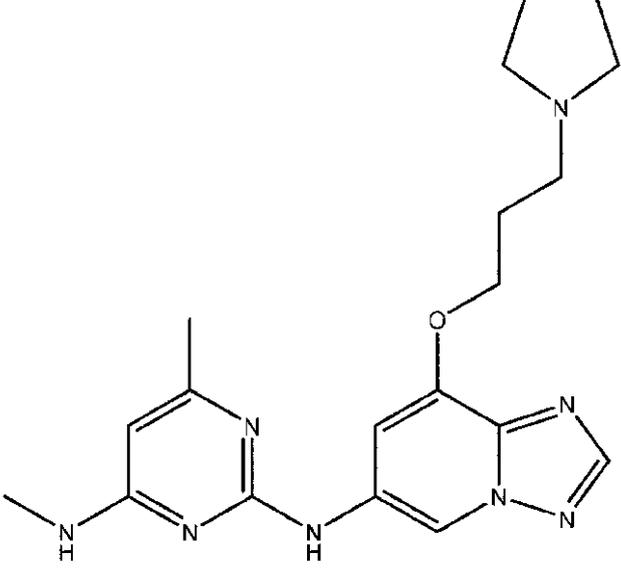
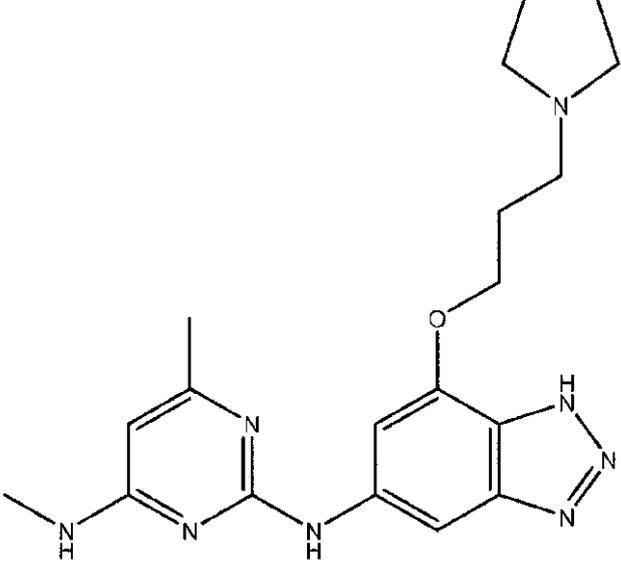
30

40

【 0 3 1 8】

50

【表 106】

化合物番号	構造
623	 <chem>Cc1nc(NC2=CN=C2)c3nc(C)nc3OCCCN4CCCC4</chem>
624	 <chem>Cc1nc(NC2=CN=C2)c3nc(C)nc3OCCCN4CCCC4</chem>

【0319】

10

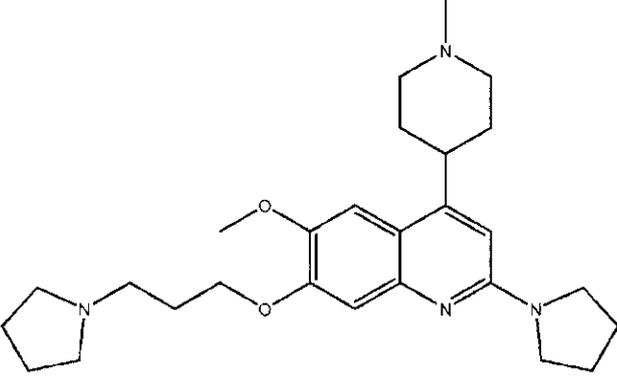
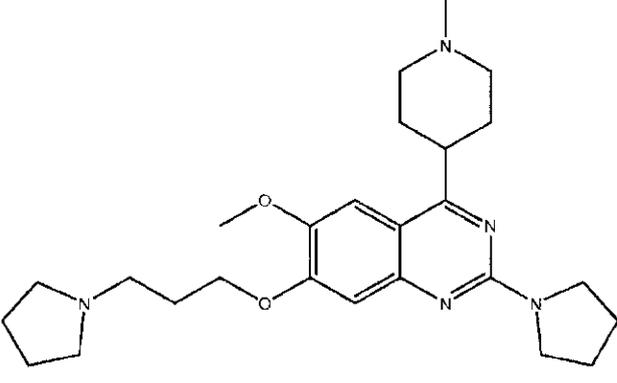
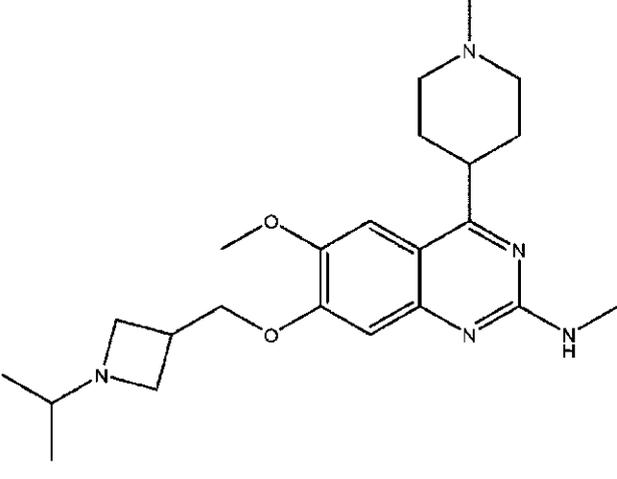
20

30

40

50

【表 1 0 7】

化合物番号	構造
625	
626	
627	

10

20

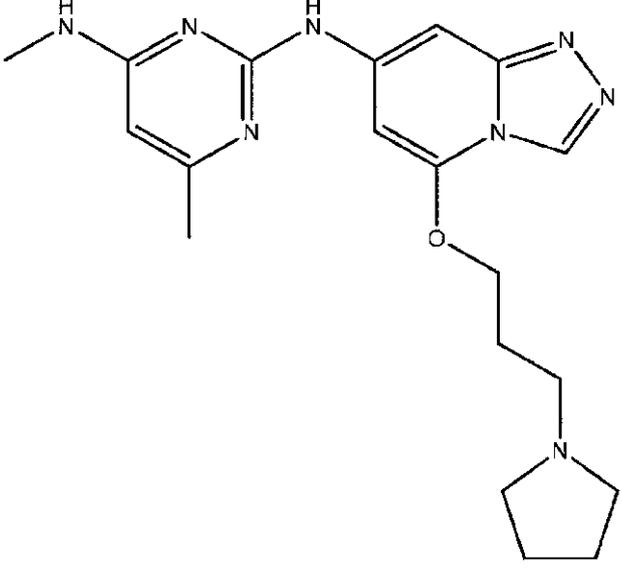
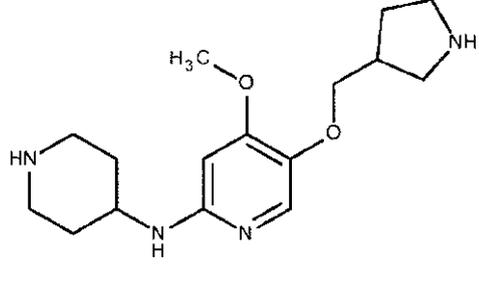
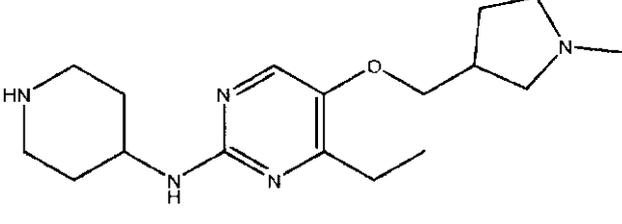
30

40

【 0 3 2 0 】

50

【表 1 0 8】

化合物番号	構造
628	 <chem>CNc1nc(C)nc2n(c1)Nc3ccc4c5c3nnc45OCCCCN6CCCC6</chem>
629	 <chem>COC1=CC=C(N2CCCC2)N=C1COCC3NCCC3</chem>
630	 <chem>CCc1nc(N2CCCC2)nc3c1OCC4N(C)CCC4</chem>

【 0 3 2 1】

10

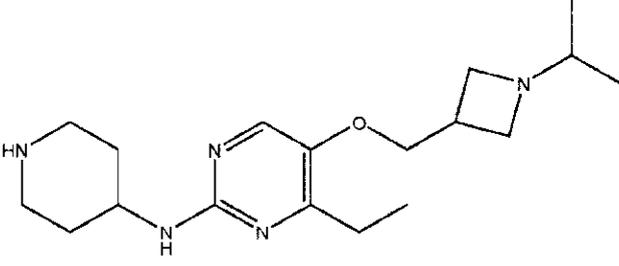
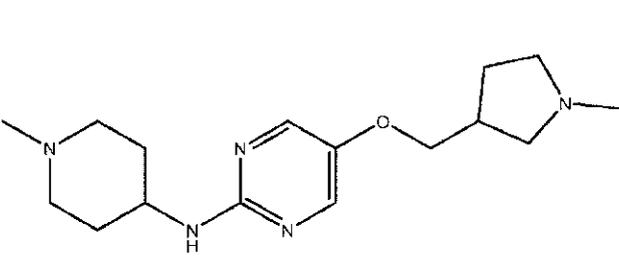
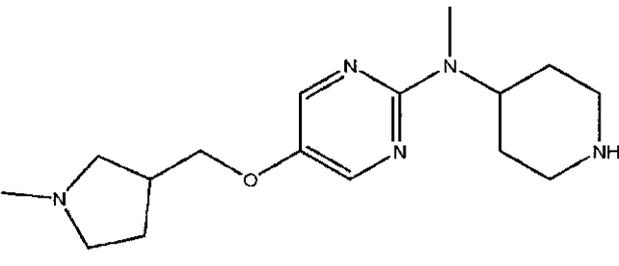
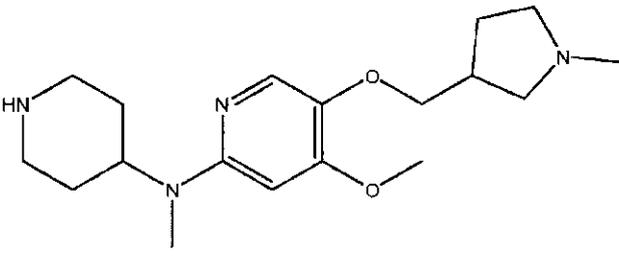
20

30

40

50

【表 1 0 9】

化合物番号	構造
631	 <chem>CCN1CCCCC1Nc2nc(C)nc(OCCN3CC(C)CN3)c2</chem>
632	 <chem>CN1CCCCC1c2nc3nc(OCCN4CC(C)CN4)cn3n2</chem>
633	 <chem>CN1CC(C)CN1c2nc3nc(OCCN4CCCCC4)cn3n2</chem>
634	 <chem>CN1CCCCC1Nc2nc(OC)nc(OCCN3CC(C)CN3)c2</chem>

【 0 3 2 2 】

10

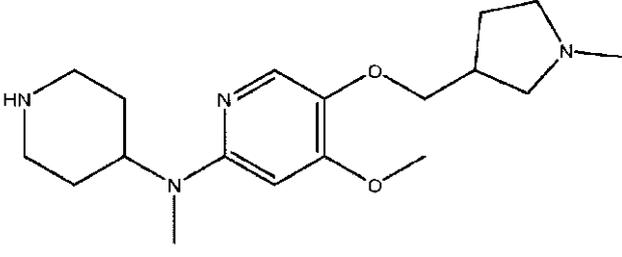
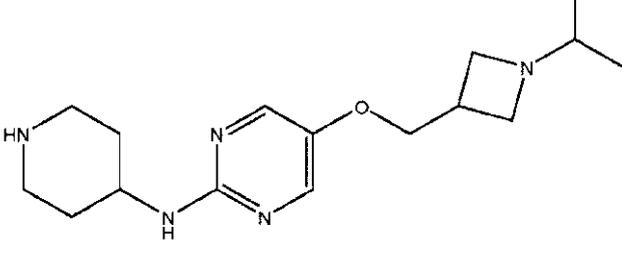
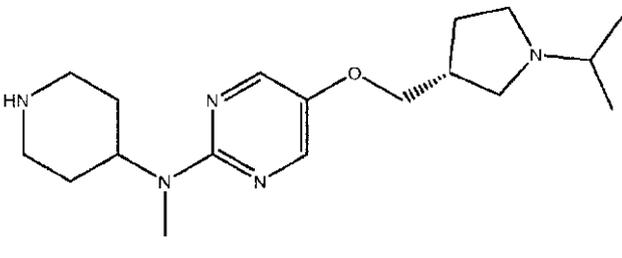
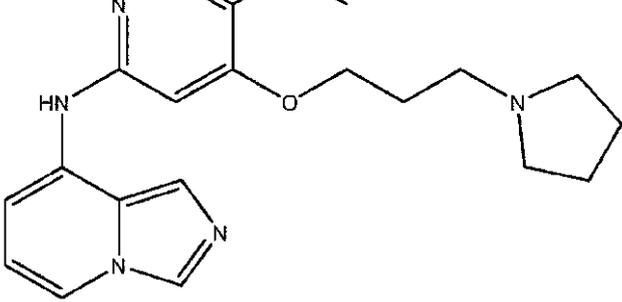
20

30

40

50

【表 1 1 0】

化合物番号	構造
635	
636	
637	
638	

【 0 3 2 3 】

10

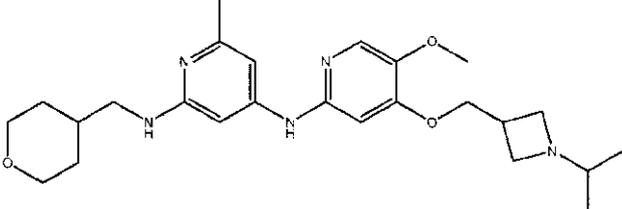
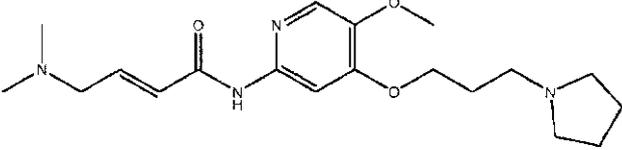
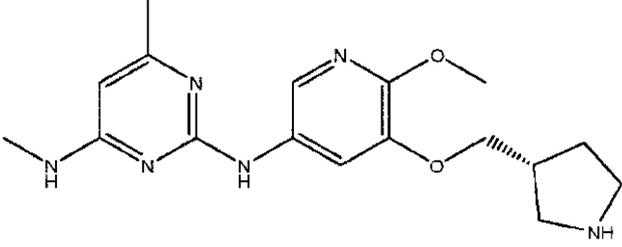
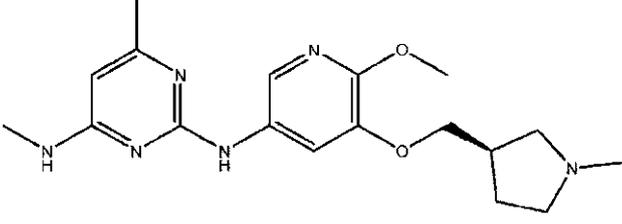
20

30

40

50

【表 1 1 1】

化合物番号	構造
639	
640	
641	
642	

【 0 3 2 4 】

10

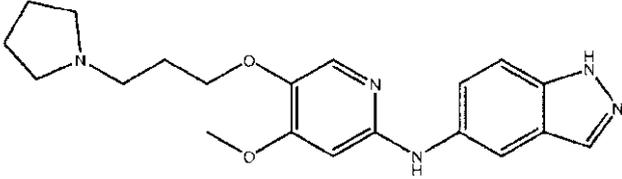
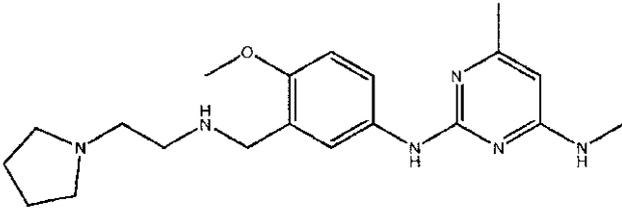
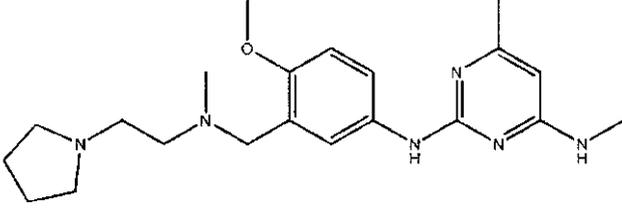
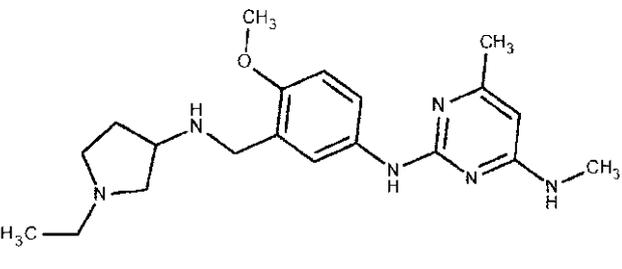
20

30

40

50

【表 1 1 2】

化合物番号	構造
643	
644	
645	
646	

10

20

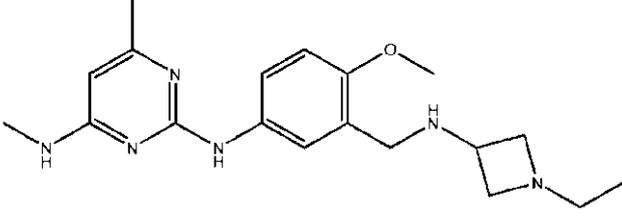
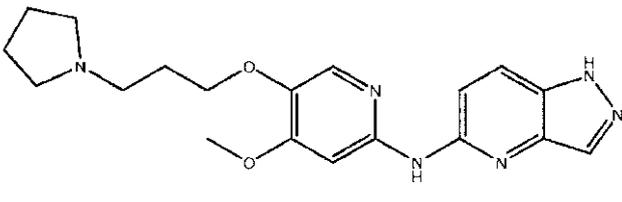
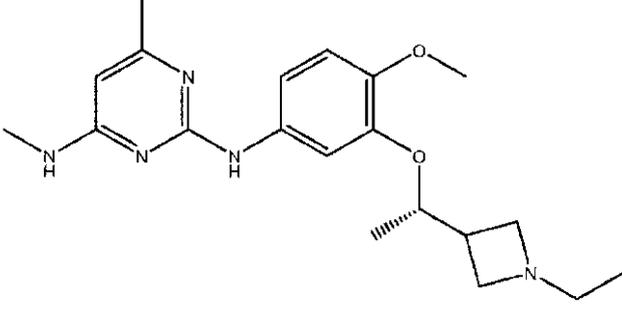
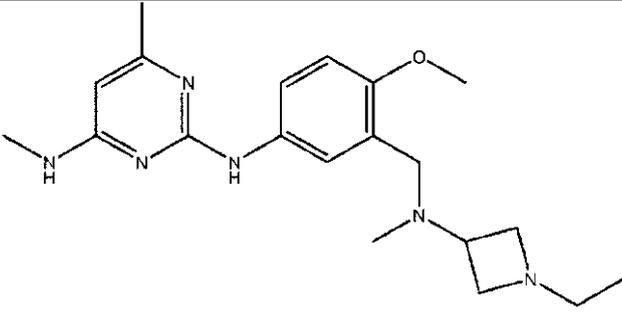
30

【 0 3 2 5 】

40

50

【表 1 1 3】

化合物番号	構造
647	
648	
649	
650	

【 0 3 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 1 4】

化合物番号	構造
651	<p>Chemical structure of compound 651: A 4-(4-(2-(ethylamino)ethylamino)benzyl)-2-methoxyphenylamino-1,2,4-triazole-5-methylamine derivative. The structure features a central benzene ring substituted with a methoxy group (CH₃O) at the 2-position, a 4-(2-(ethylamino)ethylamino)benzyl group at the 4-position, and a 1,2,4-triazole ring at the 1-position. The triazole ring is substituted with a methyl group (CH₃) at the 5-position and a methylamino group (NH-CH₃) at the 4-position.</p>
652	<p>Chemical structure of compound 652: A 4-(4-(2-(ethylamino)ethylamino)oxy)-6-methoxy-2-methyl-5-(piperidin-1-yl)quinoline-3-fluoro derivative. The structure features a central quinoline ring system. The quinoline ring is substituted with a methyl group (CH₃) at the 2-position, a fluorine atom (F) at the 3-position, a piperidin-1-yl group at the 5-position, a methoxy group (CH₃O) at the 6-position, and a 4-(2-(ethylamino)ethylamino)oxy group at the 4-position.</p>
653	<p>Chemical structure of compound 653: A 4-(4-(2-(ethylamino)ethylamino)oxy)-6-methoxy-2-methyl-5-(isopropylpiperidin-1-yl)quinoline-3-fluoro derivative. The structure features a central quinoline ring system. The quinoline ring is substituted with a methyl group (CH₃) at the 2-position, a fluorine atom (F) at the 3-position, an isopropylpiperidin-1-yl group at the 5-position, a methoxy group (CH₃O) at the 6-position, and a 4-(2-(ethylamino)ethylamino)oxy group at the 4-position.</p>

10

20

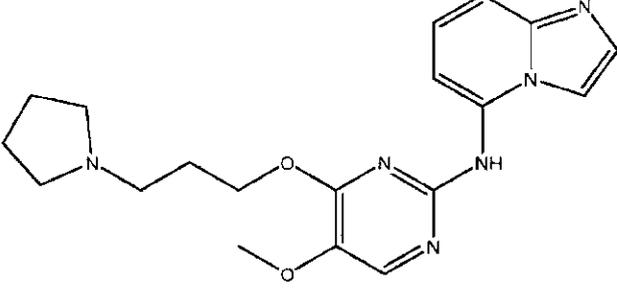
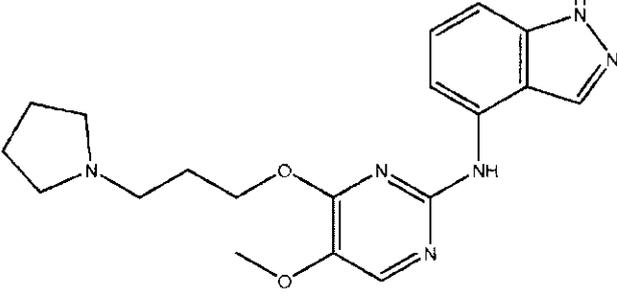
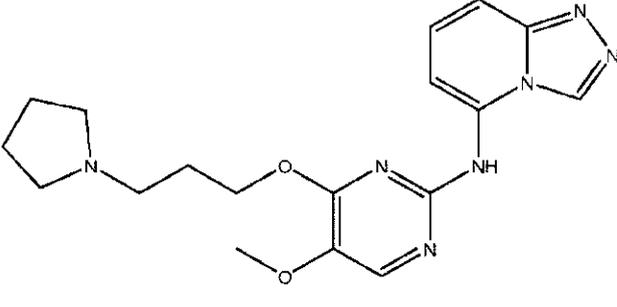
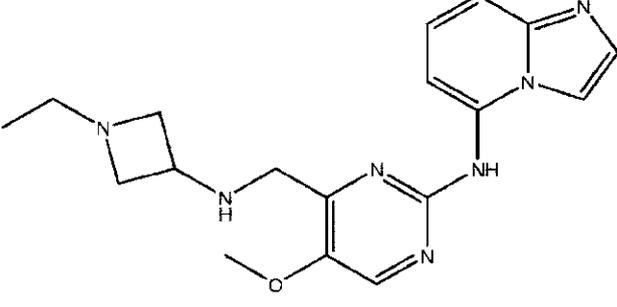
30

40

【 0 3 2 7 】

50

【表 1 1 5】

化合物番号	構造
654	
655	
656	
657	

10

20

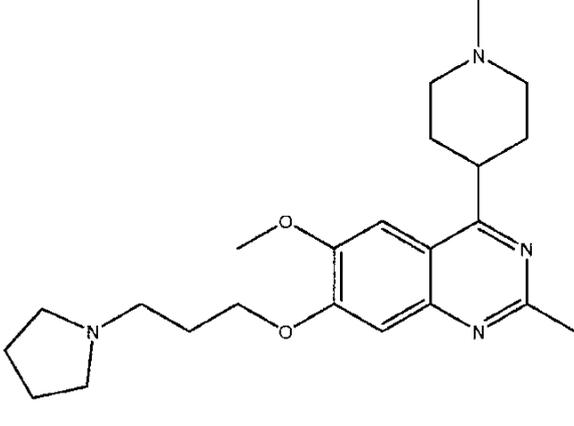
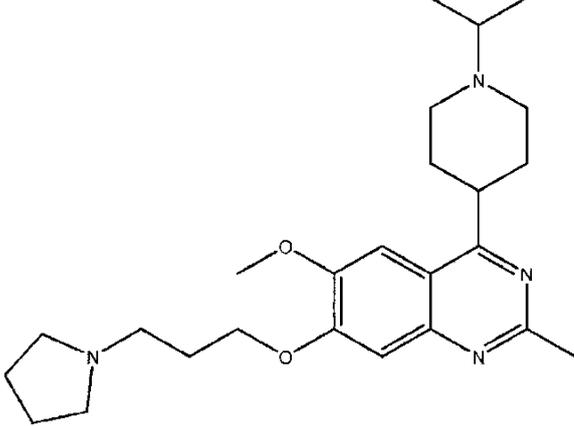
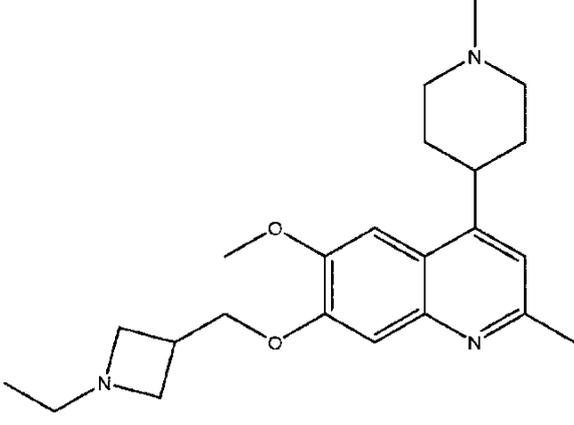
30

40

【 0 3 2 8 】

50

【表 1 1 6】

化合物番号	構造
658	
659	
660	

10

20

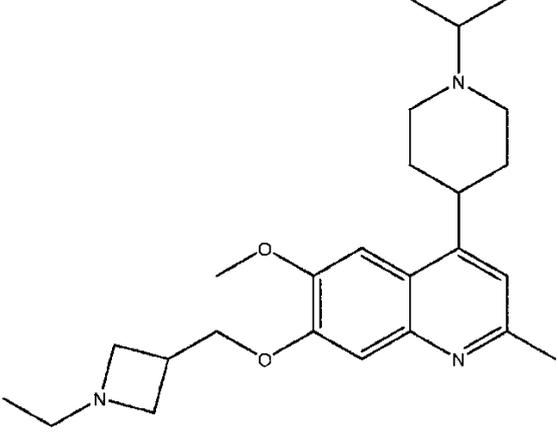
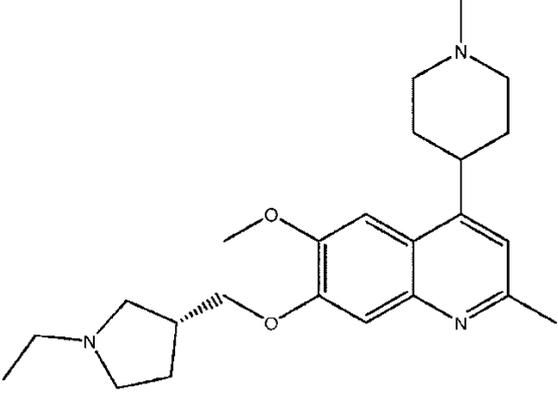
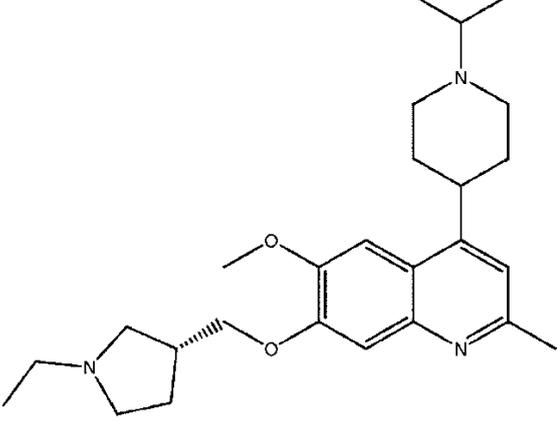
30

40

【 0 3 2 9 】

50

【表 1 1 7】

化合物番号	構造
661	
662	
663	

10

20

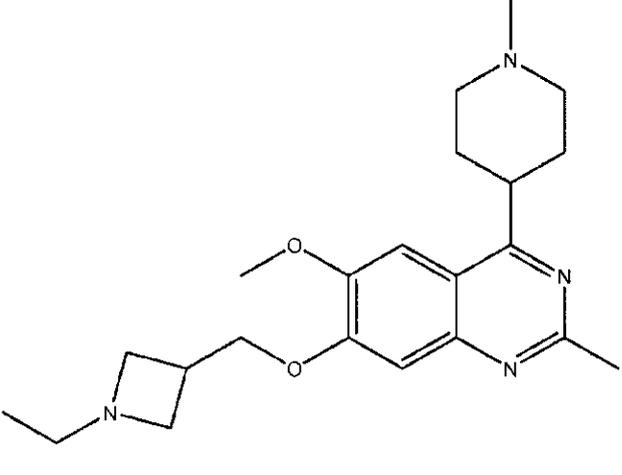
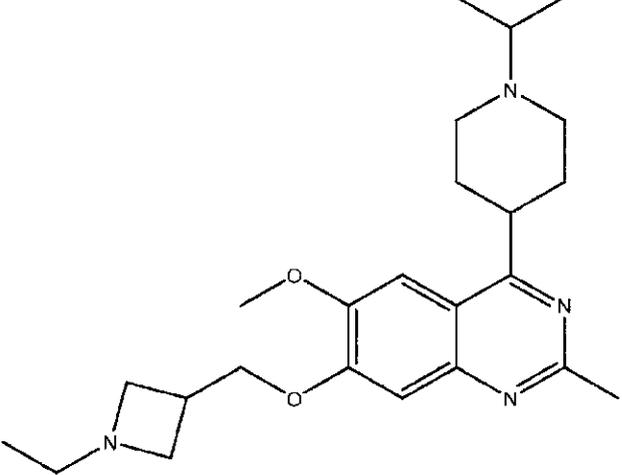
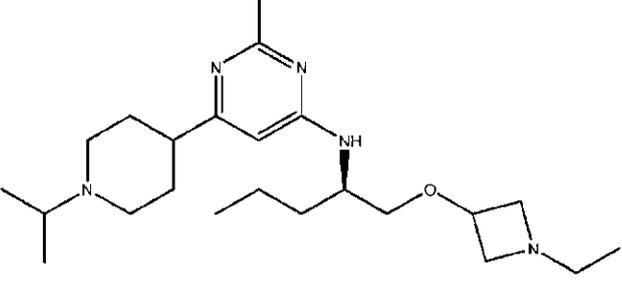
30

40

【 0 3 3 0 】

50

【表 1 1 8】

化合物番号	構造
664	
665	
666	

10

20

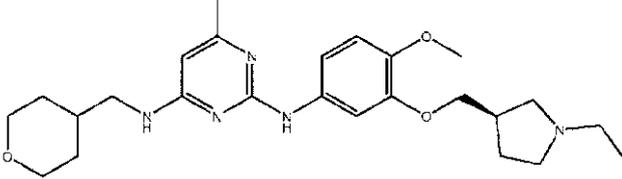
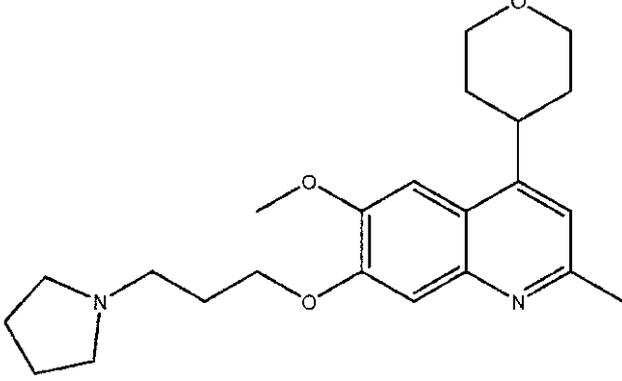
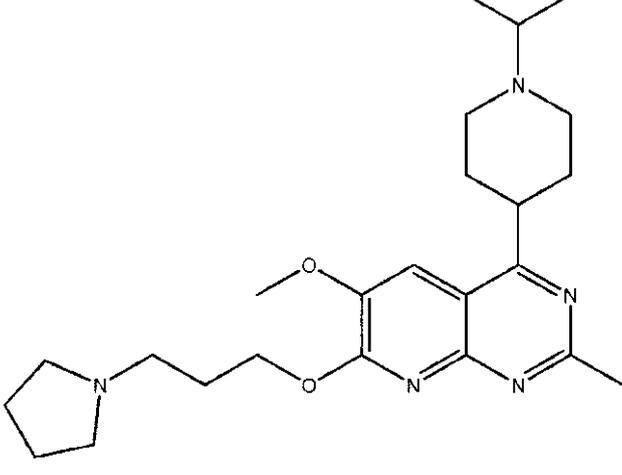
30

40

【 0 3 3 1 】

50

【表 1 1 9】

化合物番号	構造
667	
668	
669	

10

20

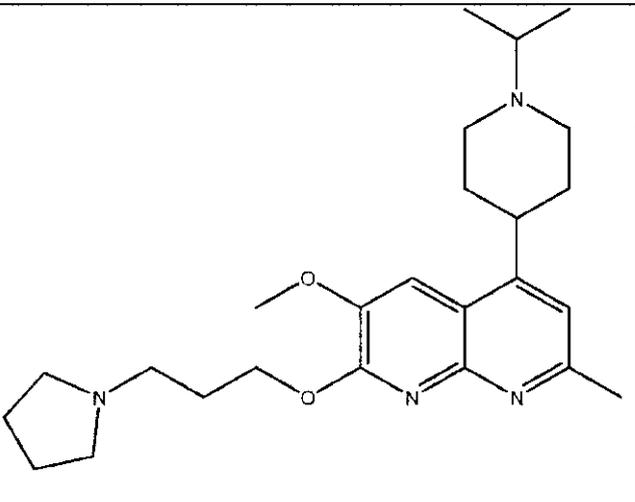
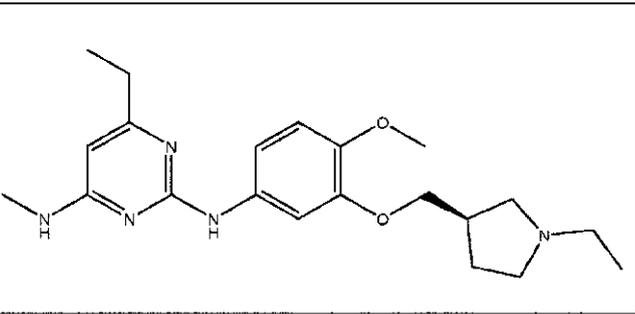
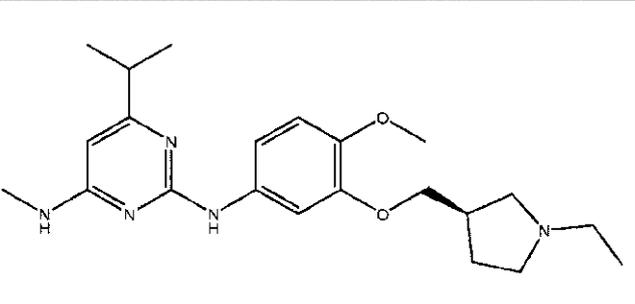
30

【 0 3 3 2 】

40

50

【表 1 2 0】

化合物番号	構造
670	
671	
672	

【 0 3 3 3 】

10

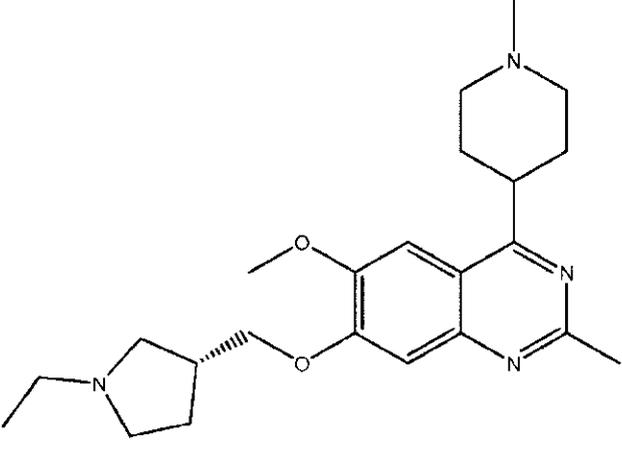
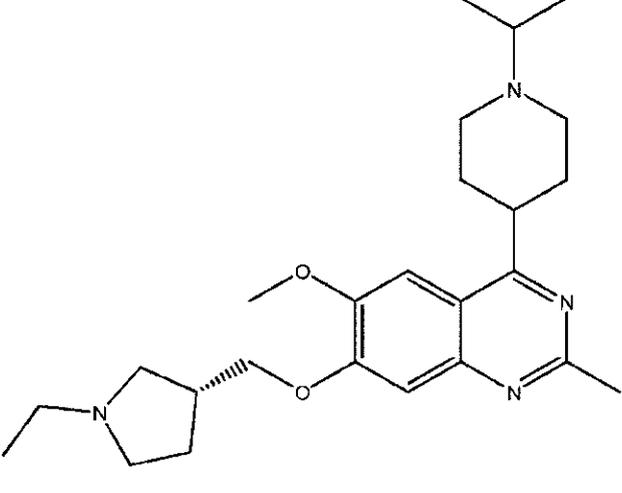
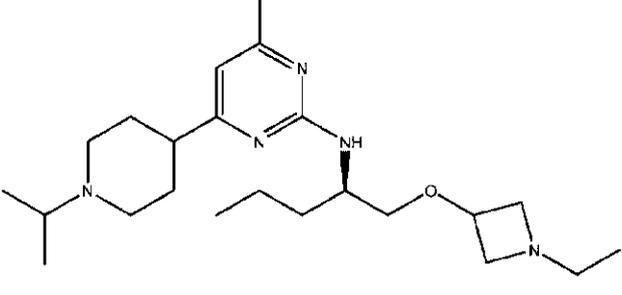
20

30

40

50

【表 1 2 1】

化合物番号	構造
673	
674	
675	

【 0 3 3 4 】

10

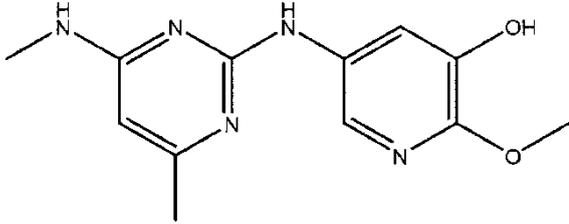
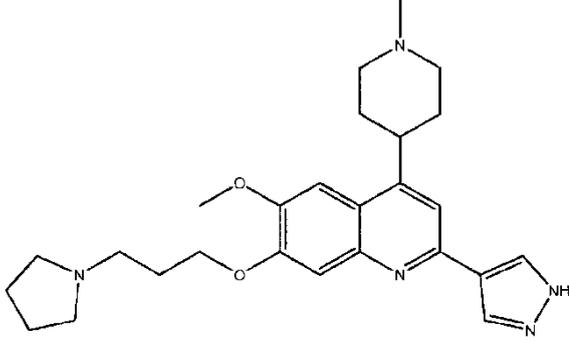
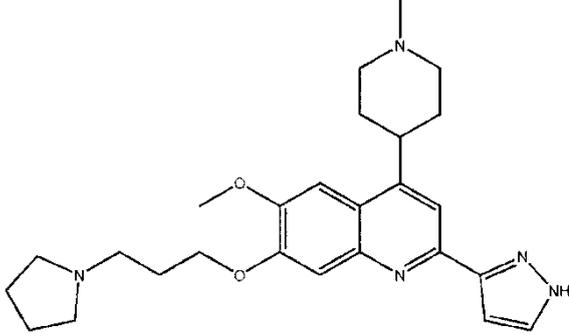
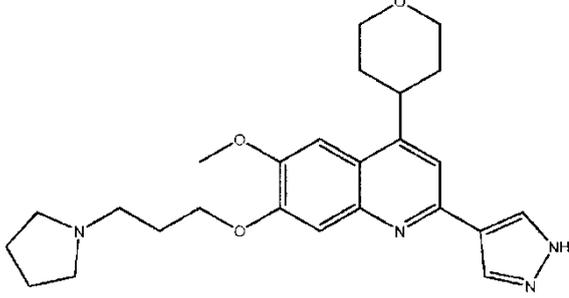
20

30

40

50

【表 1 2 2】

化合物番号	構造
676	
677	
678	
679	

【 0 3 3 5 】

10

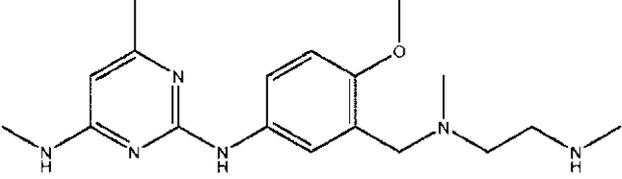
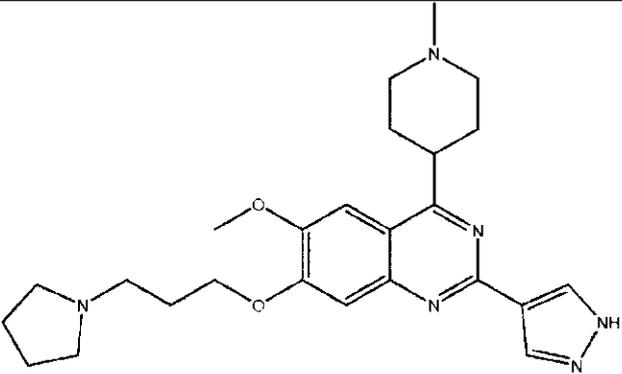
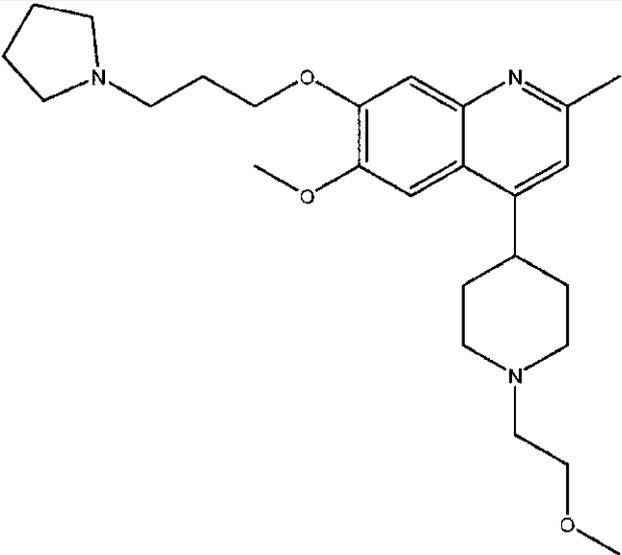
20

30

40

50

【表 1 2 3】

化合物番号	構造
680	
681	
682	

【 0 3 3 6 】

10

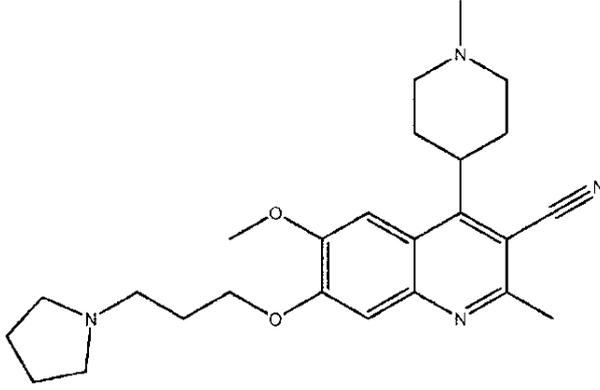
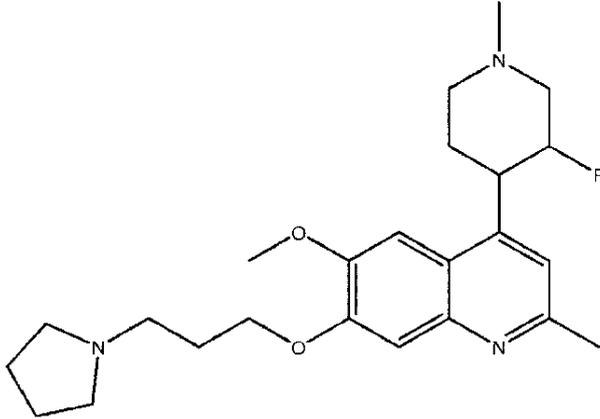
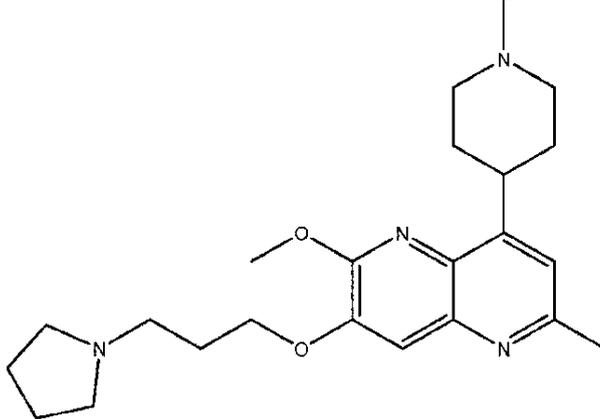
20

30

40

50

【表 1 2 4】

化合物番号	構造
683	
684	
685	

10

20

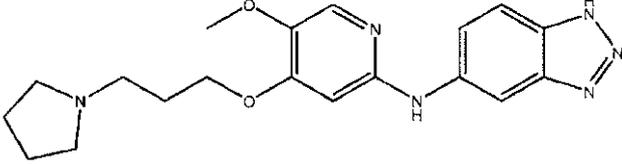
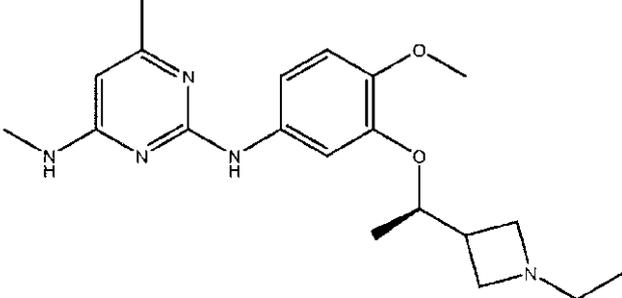
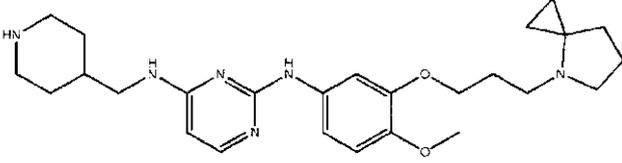
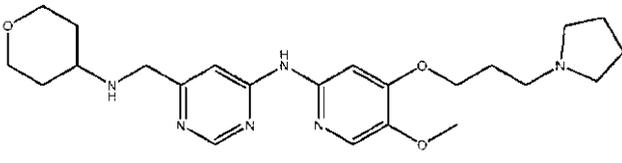
30

40

【 0 3 3 7 】

50

【表 1 2 5】

化合物番号	構造
686	
687	
688	
689	

10

20

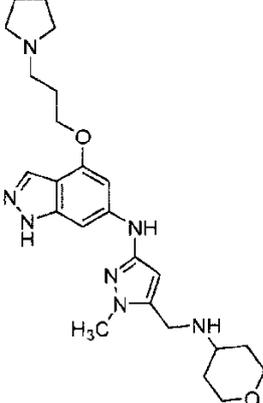
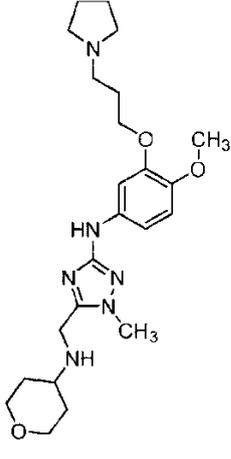
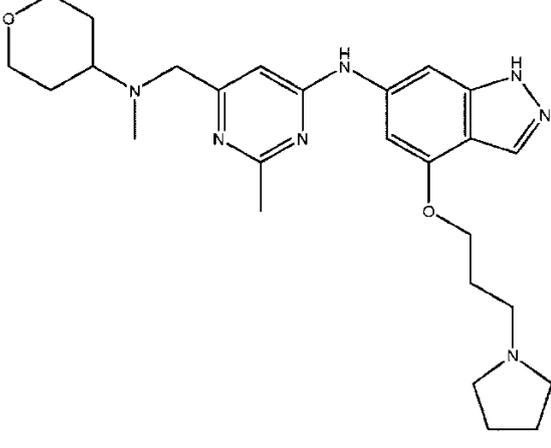
30

40

【0 3 3 8】

50

【表 1 2 6】

化合物番号	構造
690	
691	
692	

10

20

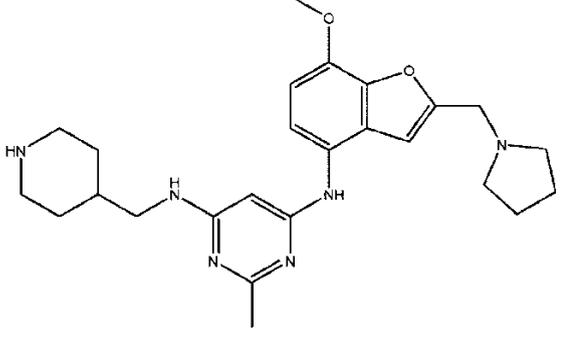
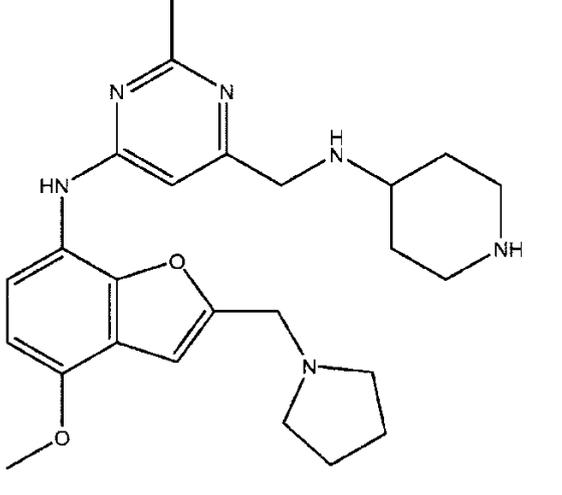
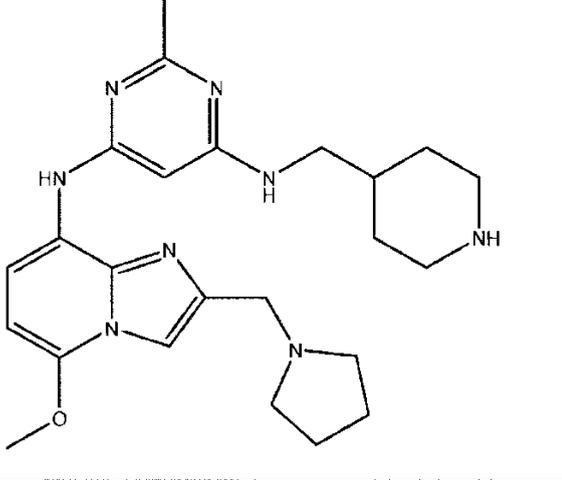
30

40

【 0 3 3 9】

50

【表 1 2 7】

化合物番号	構造
693	 <p>Chemical structure of compound 693: A central pyrimidine ring substituted with a methyl group at the 2-position, a methylene group at the 4-position, and an NH group at the 6-position. The methylene group is connected to a piperidine ring. The NH group is connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a methoxy group at the 5-position and a methylene group at the 2-position, which is connected to a pyrrolidine ring.</p>
694	 <p>Chemical structure of compound 694: A central pyrimidine ring substituted with a methyl group at the 2-position, an NH group at the 4-position, and a methylene group at the 6-position. The methylene group is connected to a piperidine ring. The NH group is connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a methoxy group at the 5-position and a methylene group at the 2-position, which is connected to a pyrrolidine ring.</p>
695	 <p>Chemical structure of compound 695: A central pyrimidine ring substituted with a methyl group at the 2-position, an NH group at the 4-position, and a methylene group at the 6-position. The methylene group is connected to a piperidine ring. The NH group is connected to a benzimidazole ring system. The benzimidazole ring has a methoxy group at the 5-position and a methylene group at the 2-position, which is connected to a pyrrolidine ring.</p>

10

20

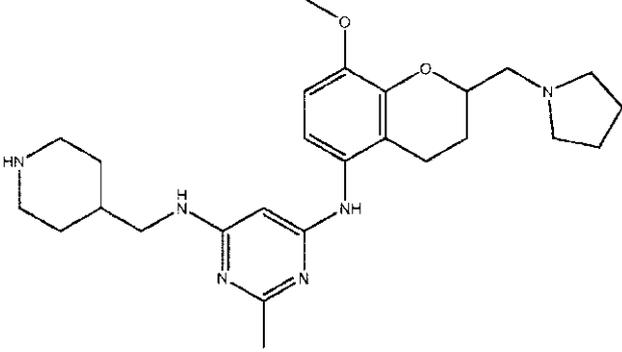
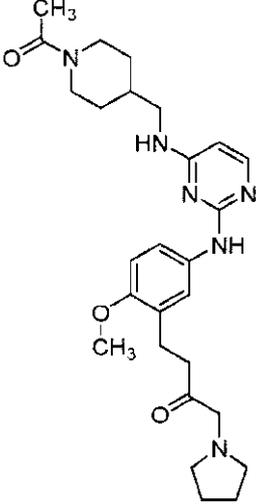
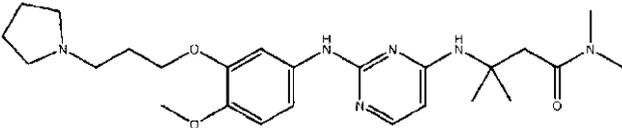
30

40

【 0 3 4 0 】

50

【表 1 2 8】

化合物番号	構造
696	
697	
698	

10

20

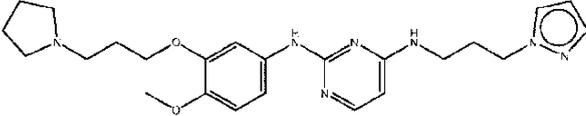
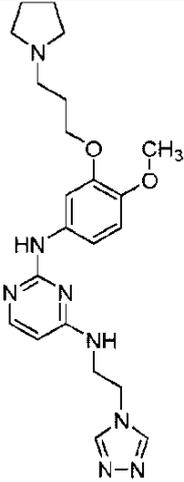
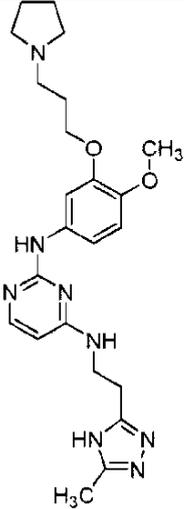
30

【0 3 4 1】

40

50

【表 1 2 9】

化合物番号	構造
699	
700	
701	

10

20

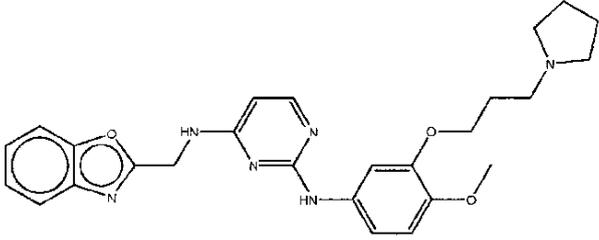
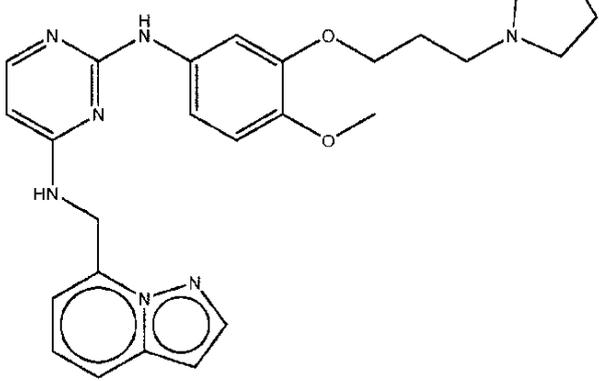
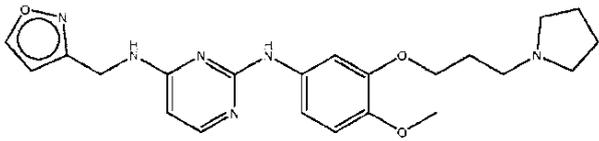
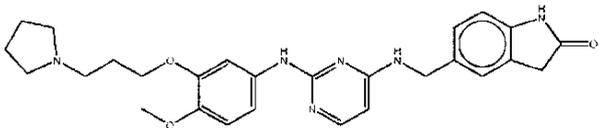
30

40

【 0 3 4 2 】

50

【表 1 3 0】

化合物番号	構造
702	
703	
704	
705	

10

20

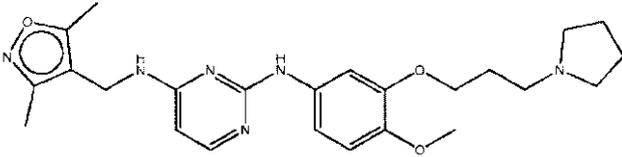
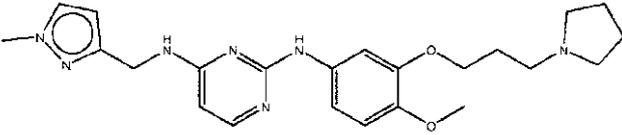
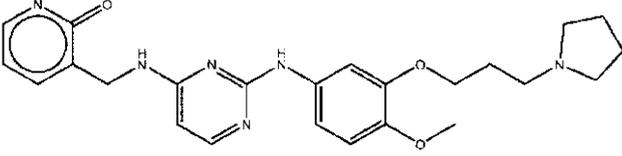
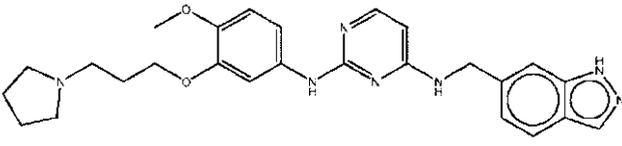
30

40

【 0 3 4 3 】

50

【表 1 3 1】

化合物番号	構造
706	
707	
708	
709	

10

20

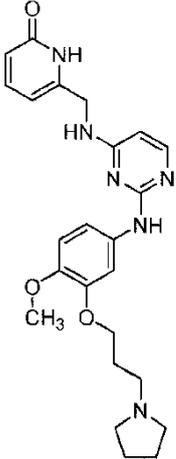
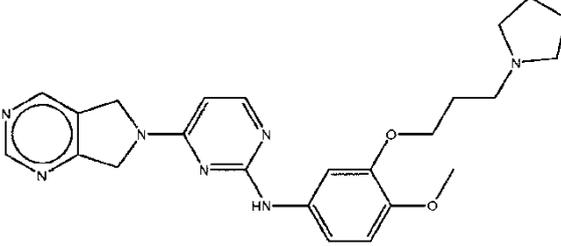
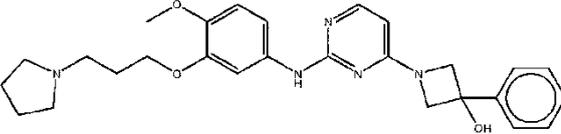
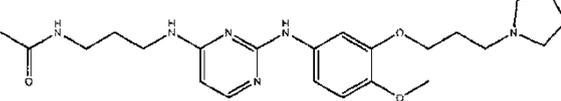
30

【 0 3 4 4 】

40

50

【表 1 3 2】

化合物番号	構造
710	
711	
712	
713	

10

20

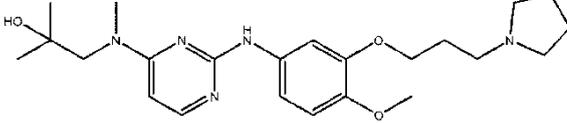
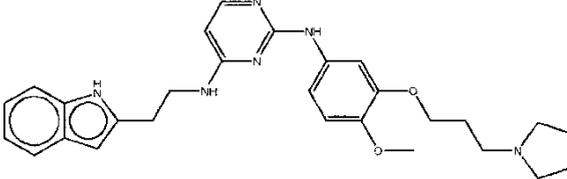
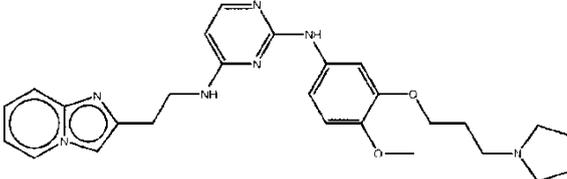
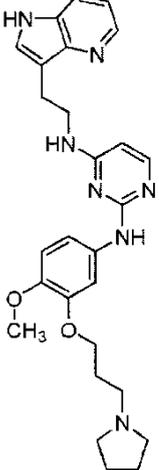
30

40

【 0 3 4 5 】

50

【表 1 3 3】

化合物番号	構造
714	
715	
716	
717	

10

20

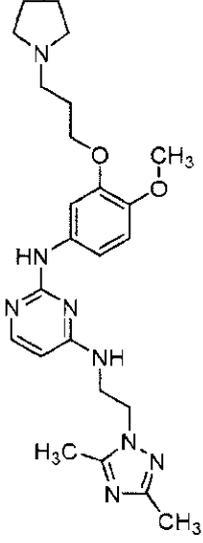
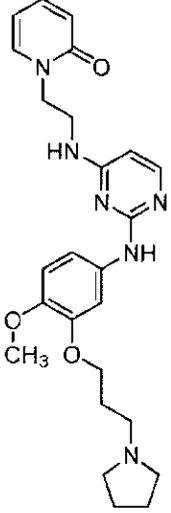
30

40

【0 3 4 6】

50

【表 1 3 4】

化合物番号	構造
718	 <p>Chemical structure of compound 718: A pyridine ring substituted with a methyl group at the 2-position and a methyl group at the 4-position. The pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is further connected to another methylene group, and finally to a nitrogen atom of a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted with a methyl group at the 5-position. The pyridine ring is also substituted with a methoxy group at the 3-position and a methoxy group at the 6-position. The pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is further connected to another methylene group, and finally to a nitrogen atom of a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted with a methyl group at the 5-position. The pyridine ring is also substituted with a methoxy group at the 3-position and a methoxy group at the 6-position.</p>
719	 <p>Chemical structure of compound 719: A pyridine ring substituted with a methoxy group at the 3-position and a methoxy group at the 6-position. The pyridine ring is connected via its nitrogen atom to a methylene group, which is further connected to another methylene group, and finally to a nitrogen atom of a 1,2,4-triazole ring. The 1,2,4-triazole ring is substituted with a methyl group at the 5-position. The pyridine ring is also substituted with a methoxy group at the 3-position and a methoxy group at the 6-position.</p>

【 0 3 4 7】

10

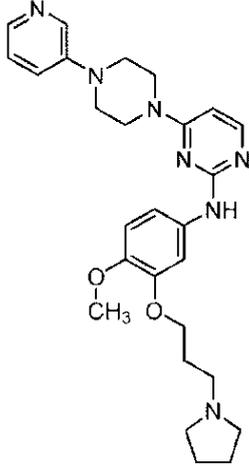
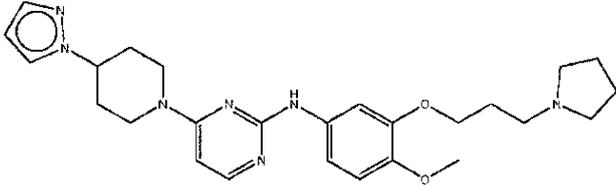
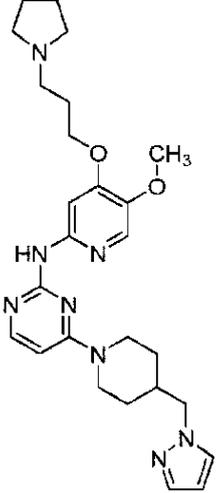
20

30

40

50

【表 1 3 5】

化合物番号	構造
720	 <p>Chemical structure of compound 720: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a pyridine ring and at the 4-position with a 1H-imidazole ring. The imidazole ring is further substituted at the 2-position with a 4-methoxyphenyl group and at the 4-position with a propyl chain that terminates in a pyrrolidine ring.</p>
721	 <p>Chemical structure of compound 721: A piperazine ring is substituted at the 1-position with an imidazole ring and at the 4-position with a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring and at the 4-position with a propyl chain that terminates in a pyrrolidine ring. Additionally, the pyridine ring has a methoxy group at the 3-position.</p>
722	 <p>Chemical structure of compound 722: A piperazine ring is substituted at the 1-position with a propyl chain that terminates in a pyrrolidine ring and at the 4-position with a pyridine ring. The pyridine ring is further substituted at the 2-position with a 1H-imidazole ring and at the 3-position with a methoxy group. The pyridine ring is also substituted at the 4-position with a propyl chain that terminates in a pyrrolidine ring.</p>

10

20

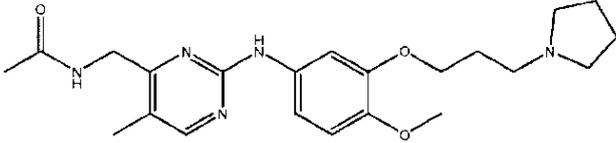
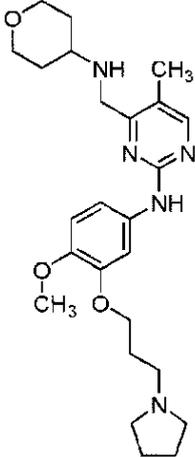
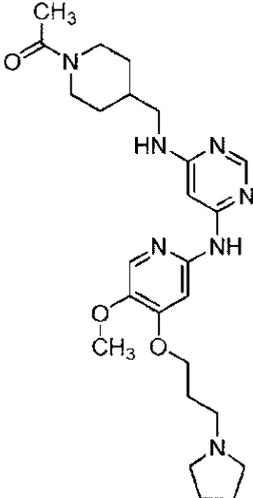
30

40

【0 3 4 8】

50

【表 1 3 6】

化合物番号	構造
723	
724	
725	

10

20

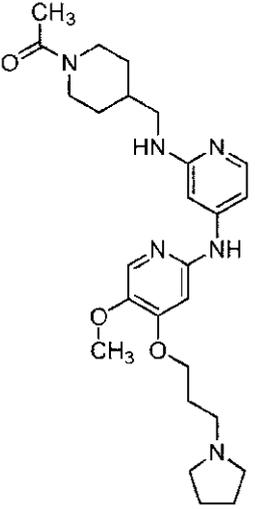
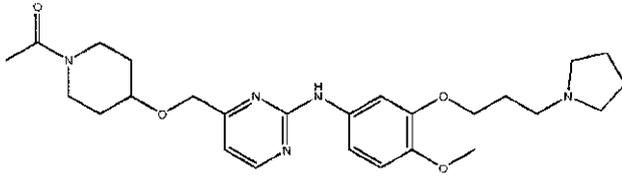
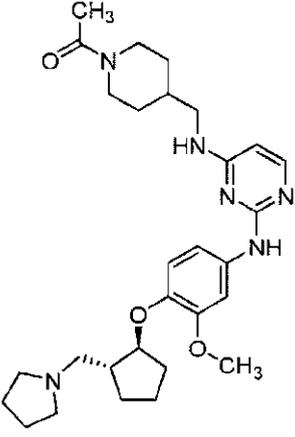
30

40

【 0 3 4 9 】

50

【表 1 3 7】

化合物番号	構造
726	 <p>Chemical structure of compound 726: A piperidine ring with a methyl carbonyl group (CH₃C=O) attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is connected via a methylene group to the 2-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to the 4-position of another pyridine ring. This second pyridine ring has a methoxy group (OCH₃) at the 5-position and a propyl chain (CH₂-CH₂-CH₂) at the 3-position, which is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
727	 <p>Chemical structure of compound 727: A piperidine ring with an acetyl group (CH₃C=O) attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is connected via a methylene group to the 4-position of a pyridine ring. This pyridine ring is connected to the 2-position of a benzene ring. The benzene ring has a methoxy group (OCH₃) at the 3-position and a propyl chain (CH₂-CH₂-CH₂) at the 4-position, which is terminated by a pyrrolidine ring.</p>
728	 <p>Chemical structure of compound 728: A piperidine ring with a methyl carbonyl group (CH₃C=O) attached to the nitrogen atom. The piperidine ring is connected via a methylene group to the 2-position of a pyridine ring. The pyridine ring is further connected to the 4-position of a benzene ring. This benzene ring has a methoxy group (OCH₃) at the 3-position and is connected to a cyclopentane ring at the 1-position. The cyclopentane ring is also connected to a pyrrolidine ring at the 2-position.</p>

10

20

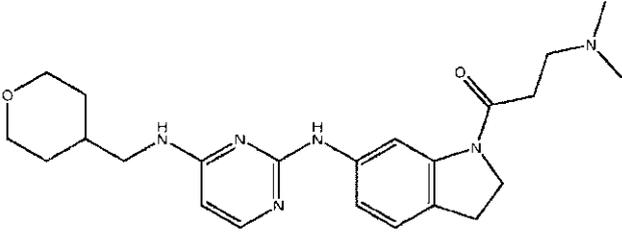
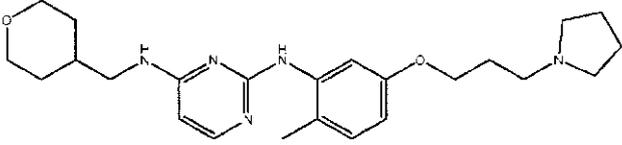
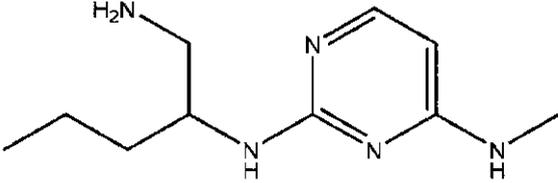
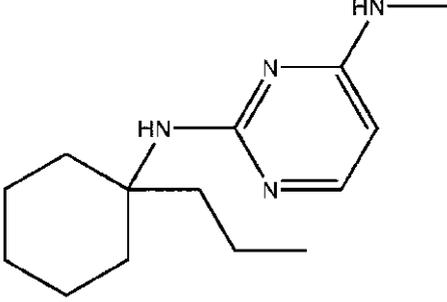
30

40

【 0 3 5 0 】

50

【表 1 3 8】

化合物番号	構造
729	
730	
731	
732	

10

20

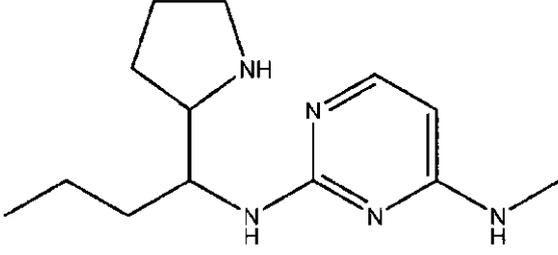
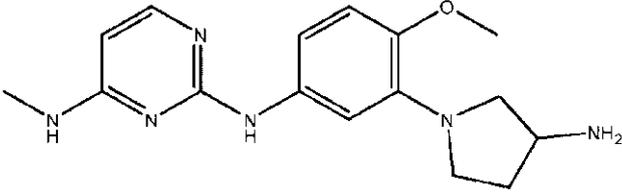
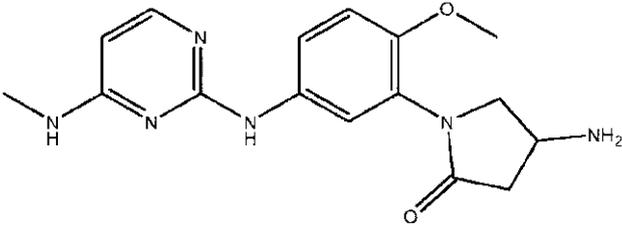
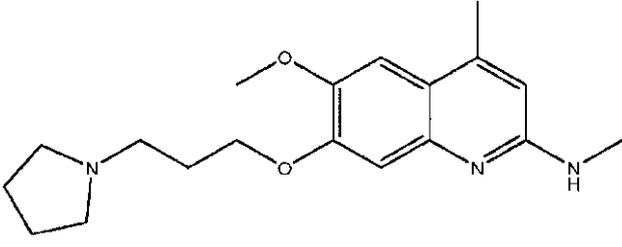
30

【 0 3 5 1 】

40

50

【表 1 3 9】

化合物番号	構造
733	
734	
735	
736	

10

20

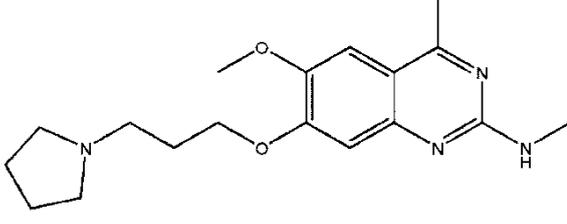
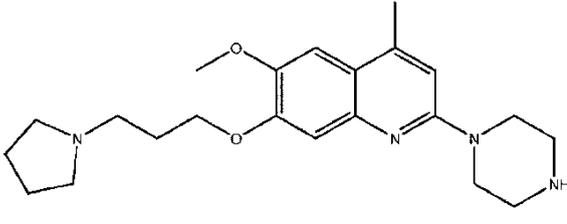
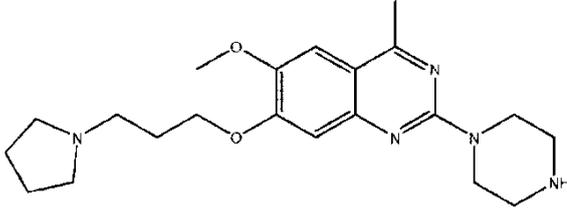
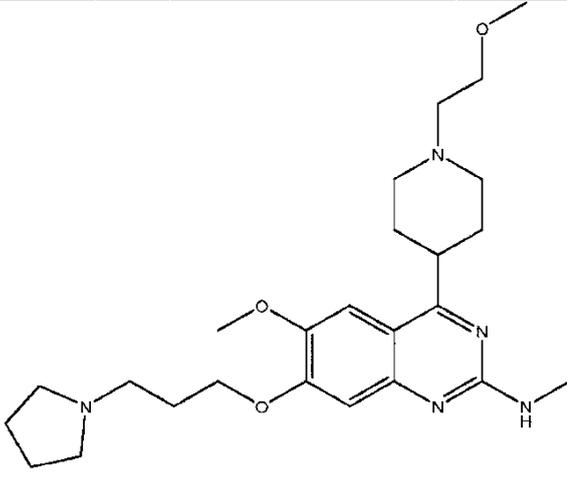
30

【 0 3 5 2 】

40

50

【表 1 4 0】

化合物番号	構造
737	
738	
739	
740	

10

20

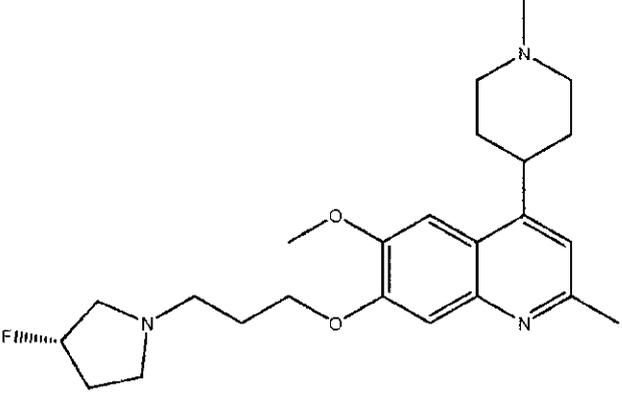
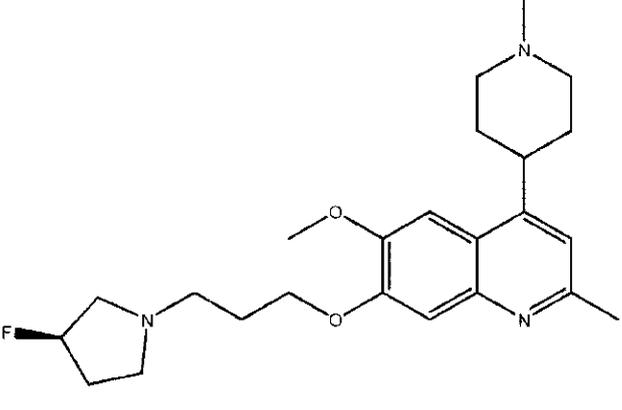
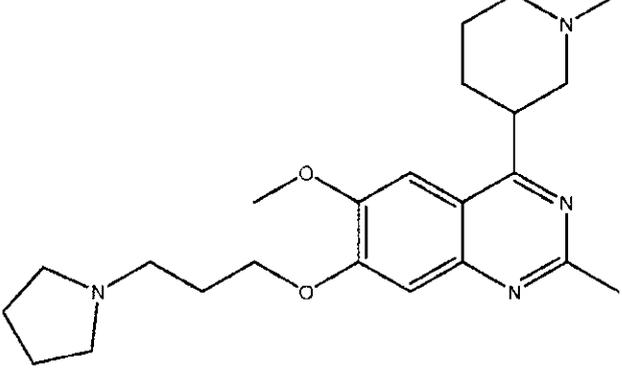
30

40

【 0 3 5 3】

50

【表 1 4 1】

化合物番号	構造
741	
742	
743	

【 0 3 5 4 】

10

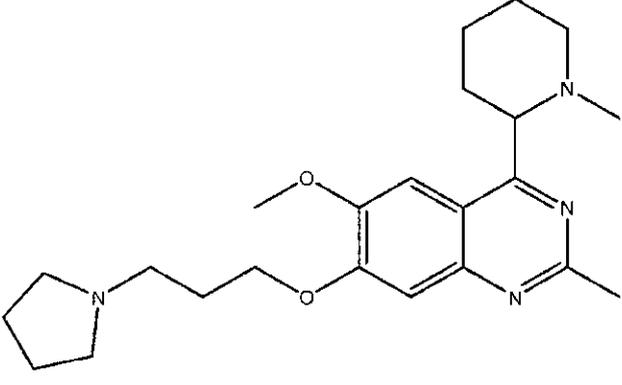
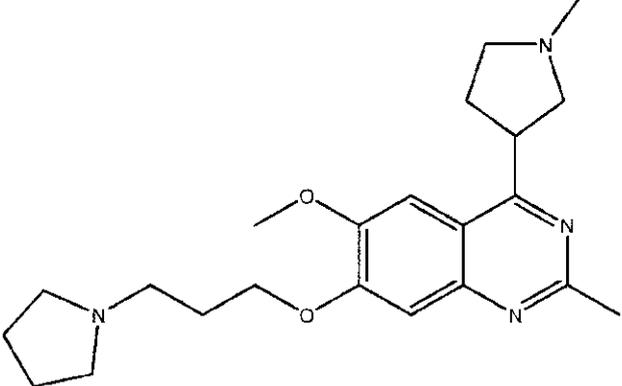
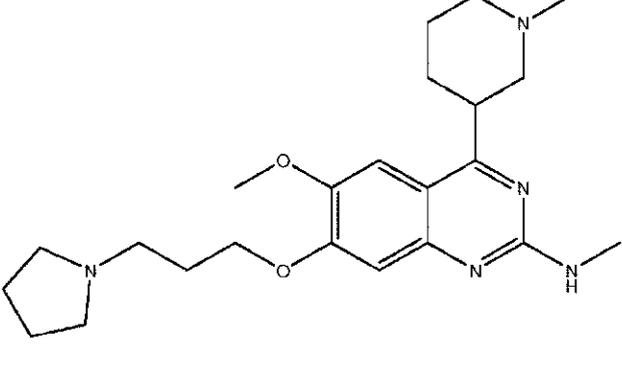
20

30

40

50

【表 1 4 2】

化合物番号	構造
744	
745	
746	

10

20

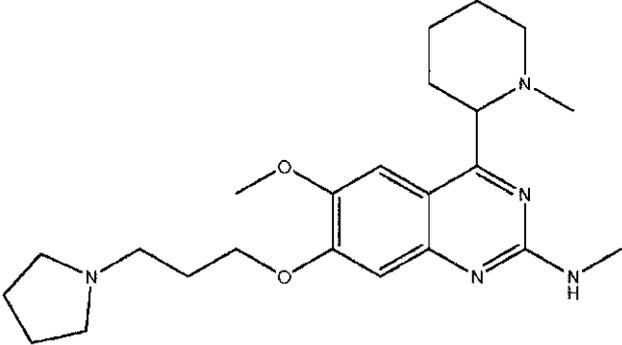
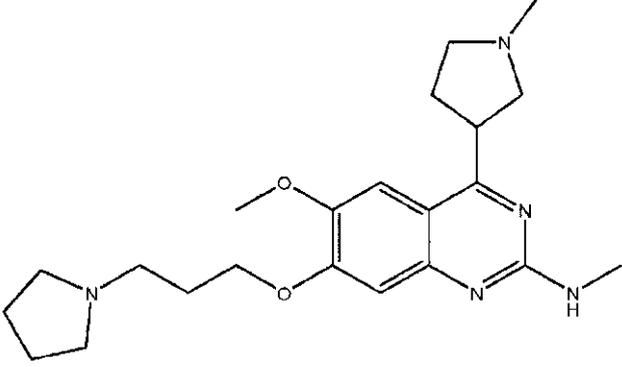
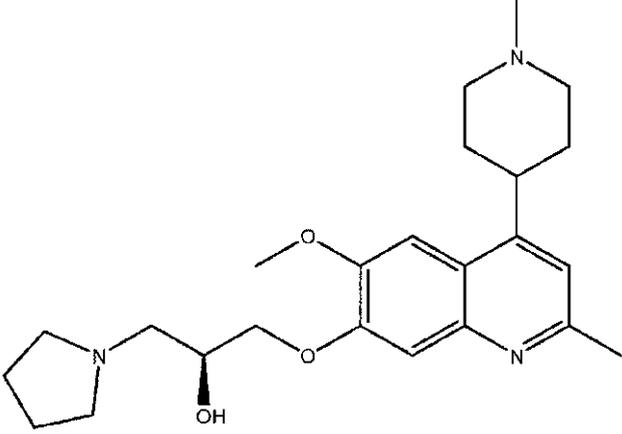
30

【 0 3 5 5 】

40

50

【表 1 4 3】

化合物番号	構造
747	
748	
749	

10

20

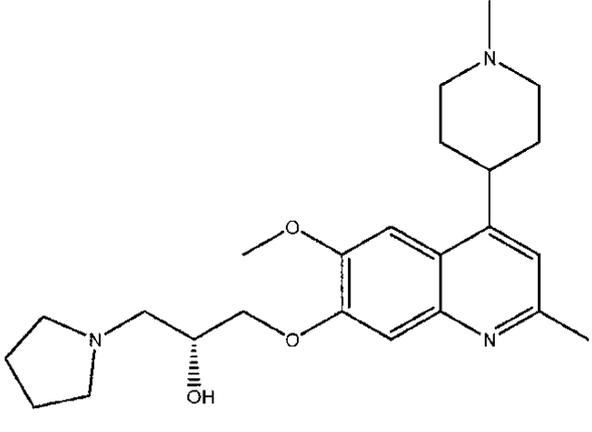
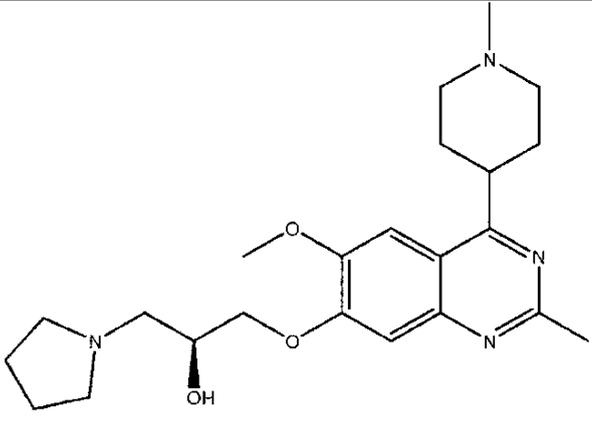
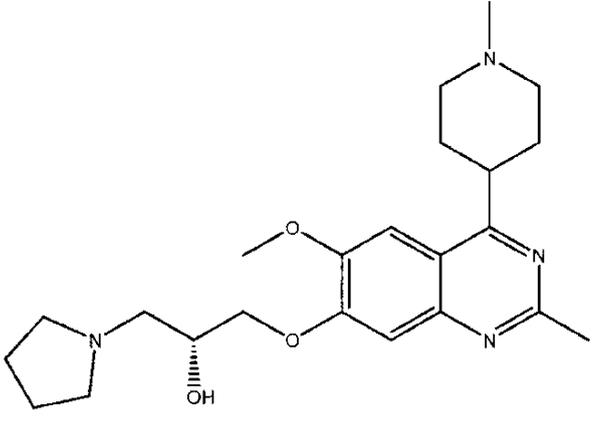
30

【 0 3 5 6 】

40

50

【表 1 4 4】

化合物番号	構造
750	
751	
752	

10

20

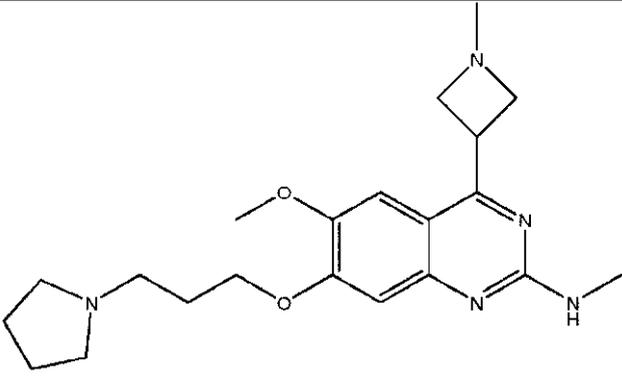
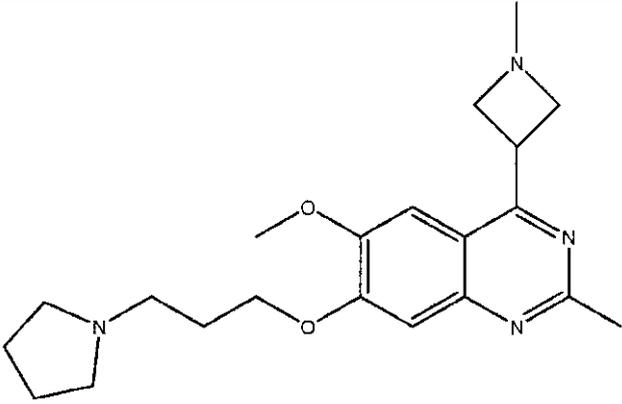
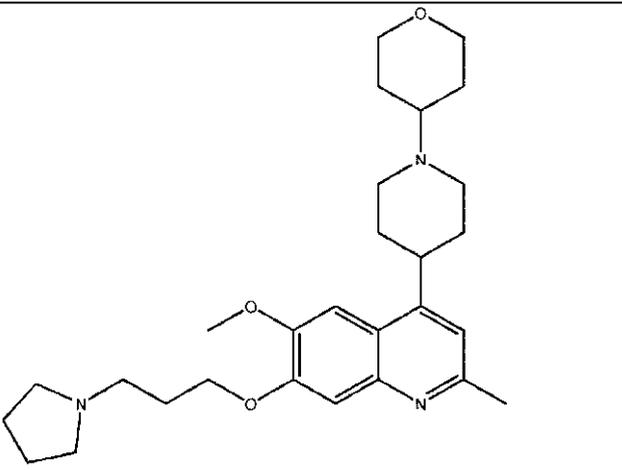
30

40

【 0 3 5 7 】

50

【表 1 4 5】

化合物番号	構造
753	
754	
755	

10

20

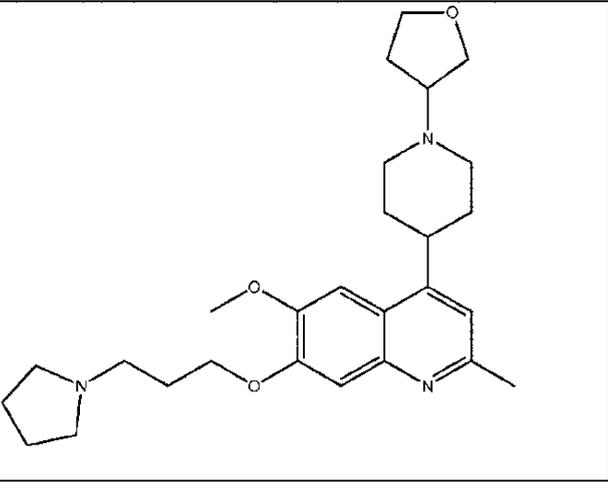
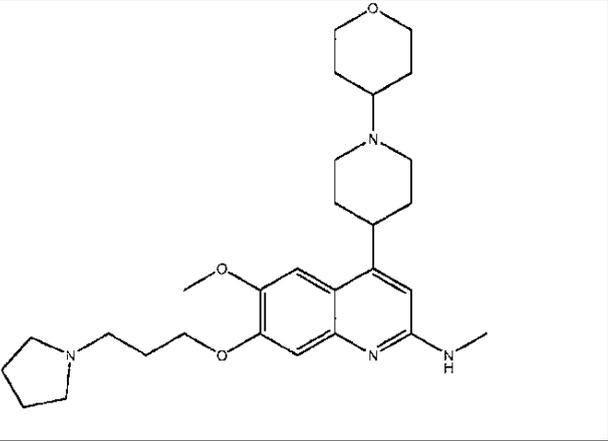
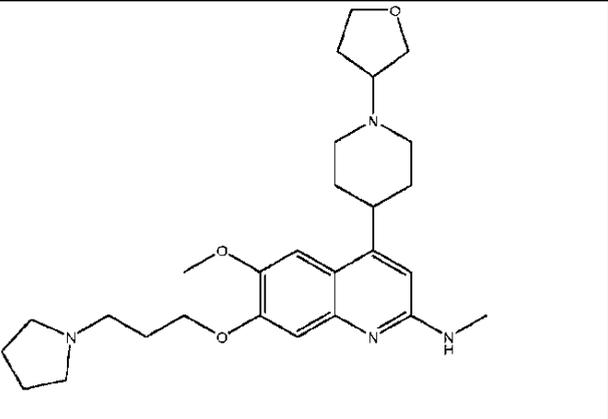
30

40

【 0 3 5 8 】

50

【表 1 4 6】

化合物番号	構造
756	
757	
758	

10

20

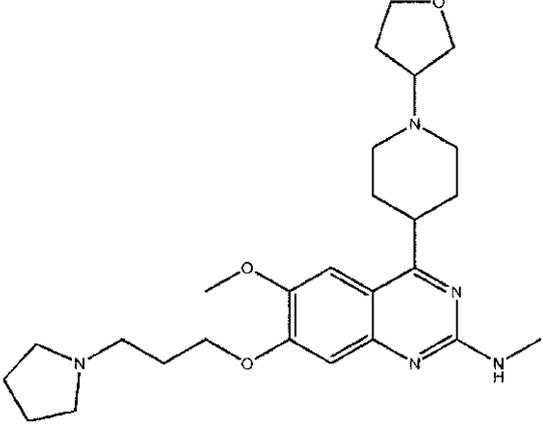
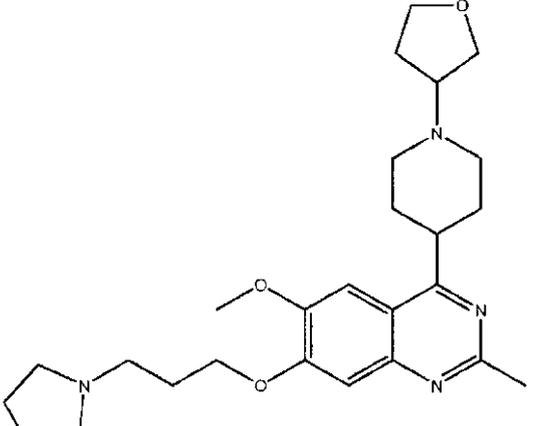
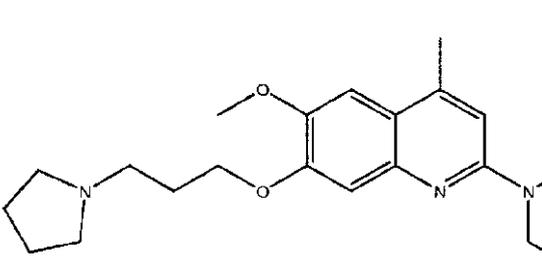
30

40

【 0 3 5 9 】

50

【表 1 4 7】

化合物番号	構造
759	 <chem>CNc1nc2cc(OC)c(OC3CCCCN3)cc2c1C4CCN(C4)CCCC5CCN5</chem>
760	 <chem>Cc1nc2cc(OC)c(OC3CCCCN3)cc2c1C4CCN(C4)CCCC5CCN5</chem>
761	 <chem>Cc1nc2cc(OC)c(OC3CCCCN3)cc2c1N4CCOCC4</chem>

10

20

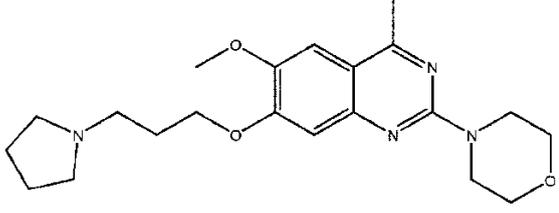
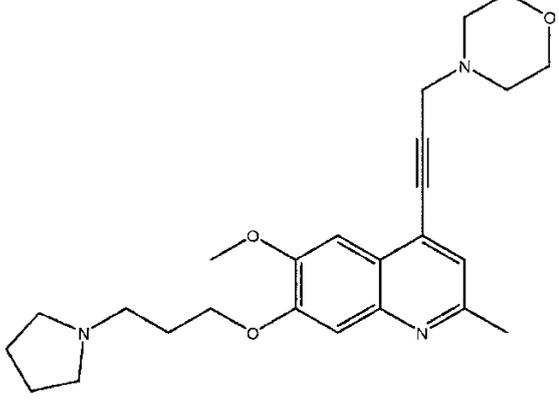
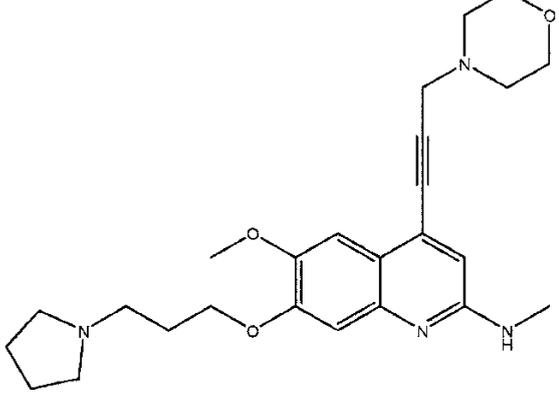
30

【 0 3 6 0】

40

50

【表 1 4 8】

化合物番号	構造
762	
763	
764	
765	

10

20

30

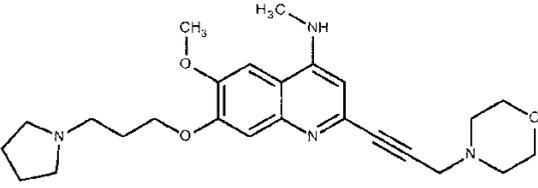
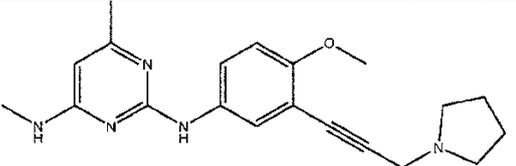
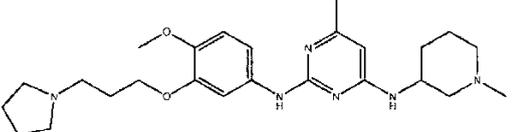
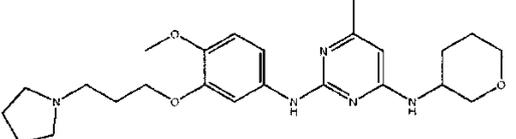
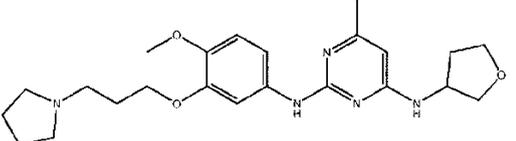
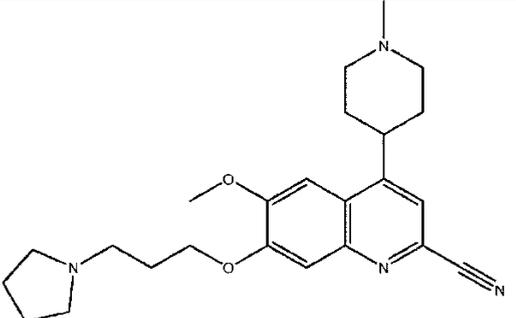
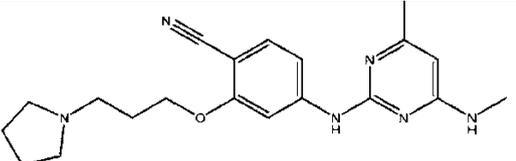
40

【0 3 6 1】

50

【表 1 4 9】

表4

化合物番号	構造
784	
786	
787	
788	
789	
790	
791	

10

20

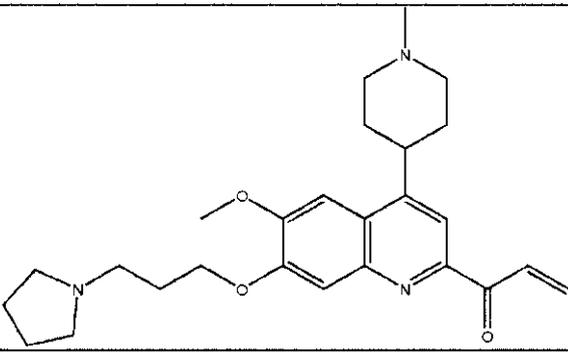
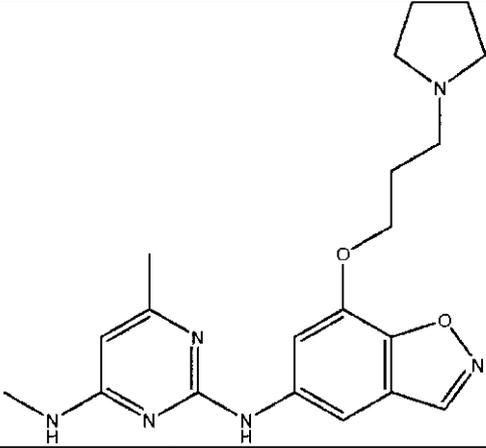
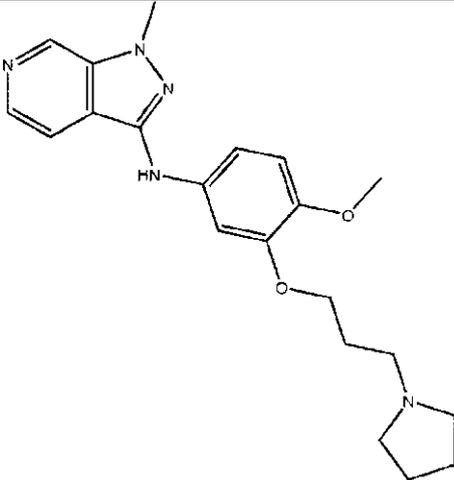
30

40

【 0 3 6 2 】

50

【表 1 5 0】

化合物番号	構造
792	
793	
794	

10

20

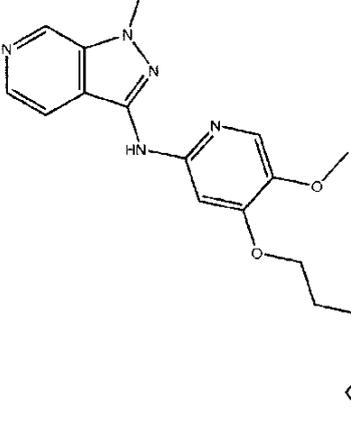
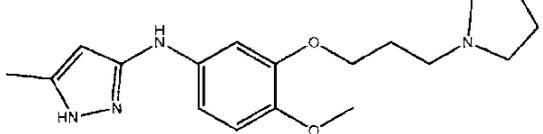
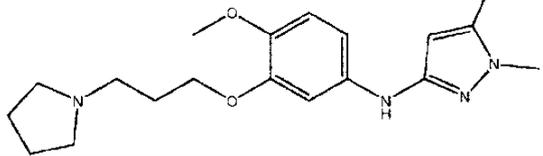
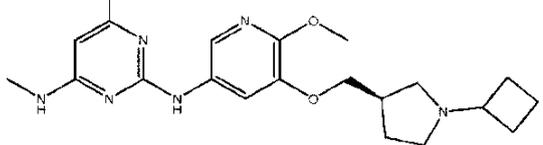
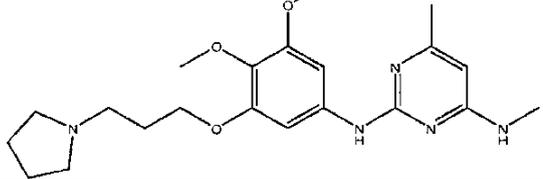
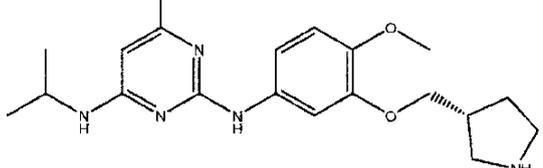
30

40

【 0 3 6 3 】

50

【表 1 5 1】

化合物番号	構造
795	
796	
797	
798	
799	
800	

10

20

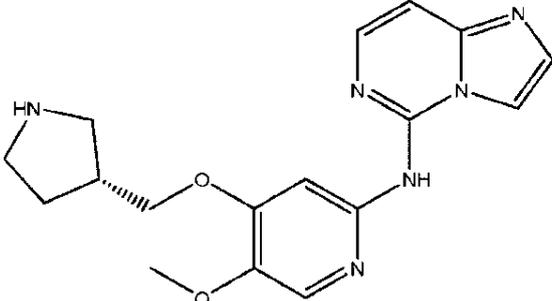
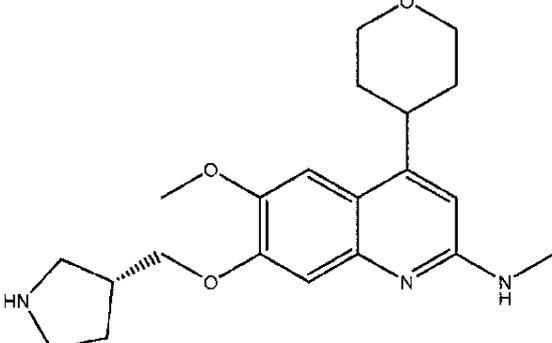
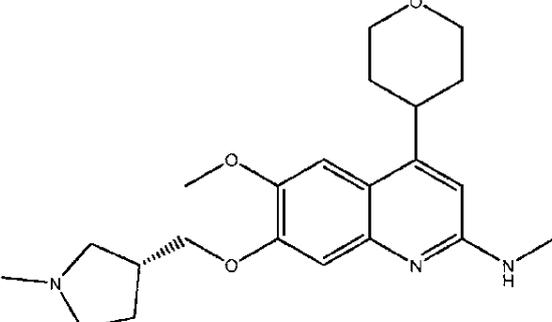
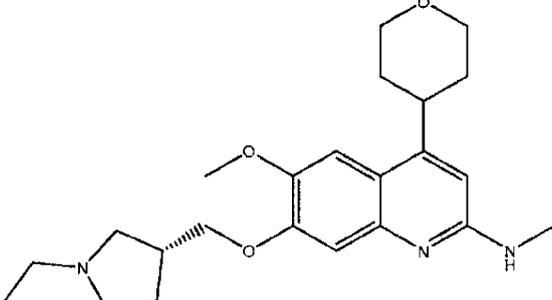
30

40

【 0 3 6 4 】

50

【表 1 5 2】

化合物番号	構造
801	
802	
803	
804	

10

20

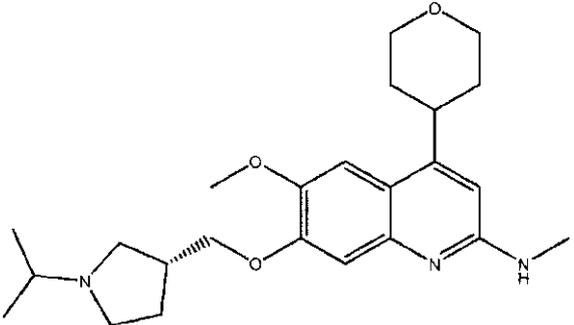
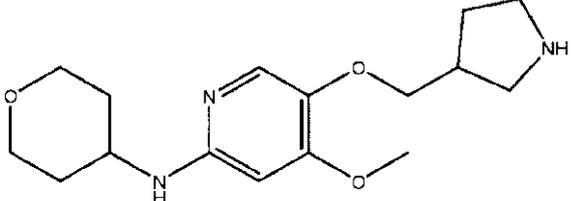
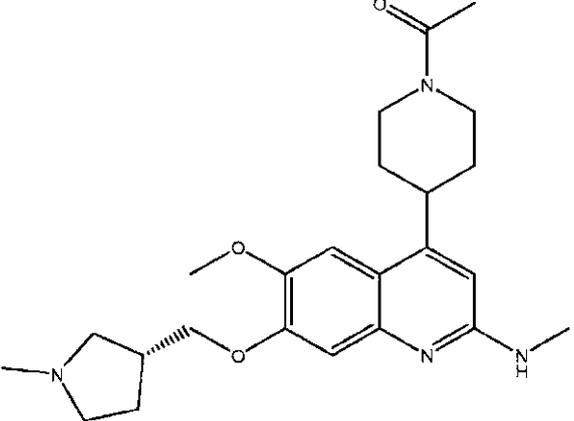
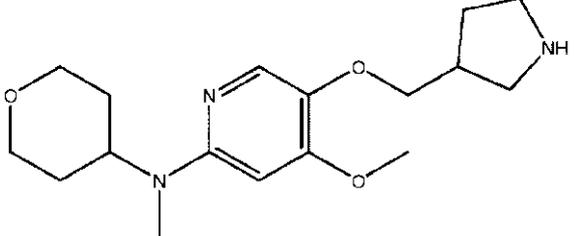
30

40

【 0 3 6 5 】

50

【表 1 5 3】

化合物番号	構造
805	
806	
807	
808	

【 0 3 6 6 】

10

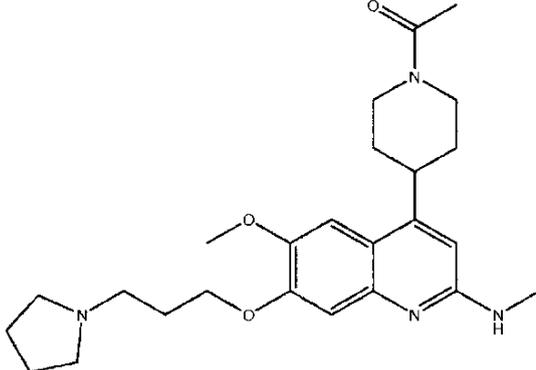
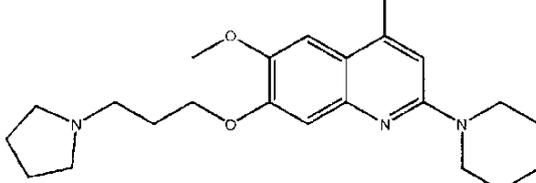
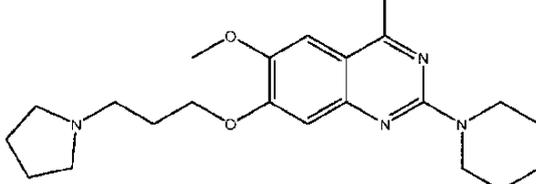
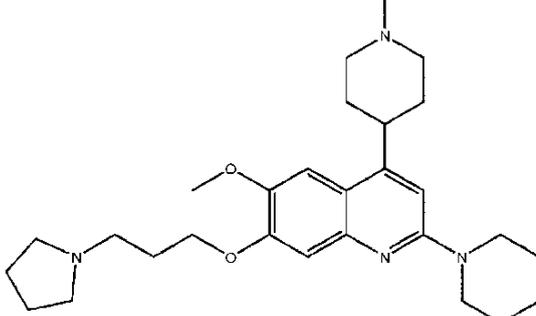
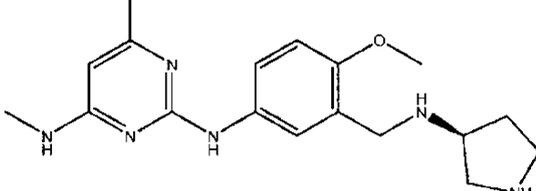
20

30

40

50

【表 1 5 4】

化合物番号	構造
809	
810	
811	
812	
813	

10

20

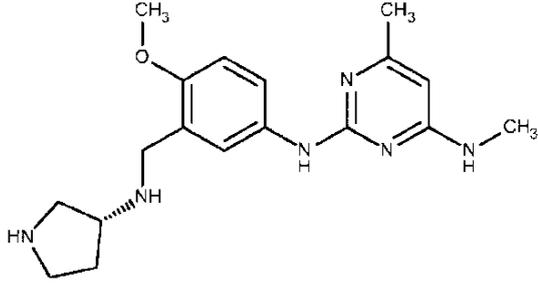
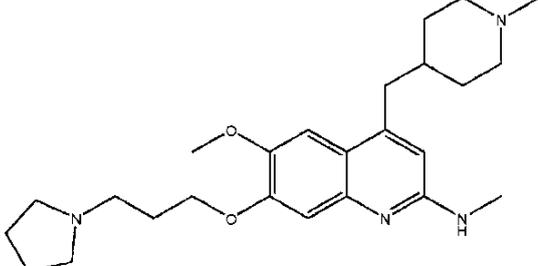
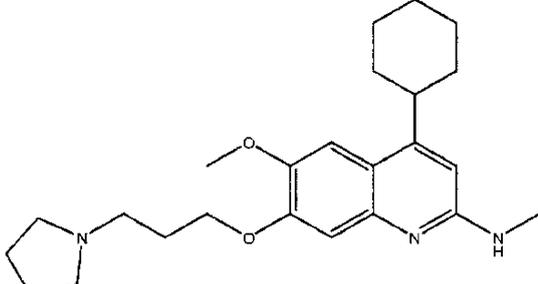
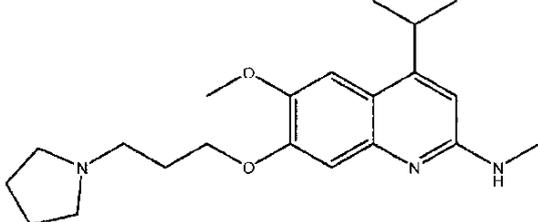
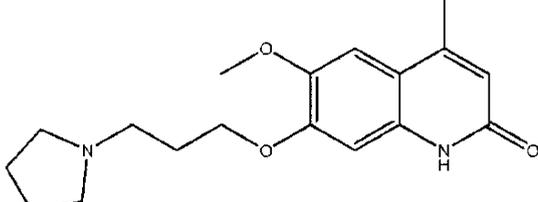
30

40

【 0 3 6 7 】

50

【表 1 5 5】

化合物番号	構造
814	
815	
816	
817	
820	

10

20

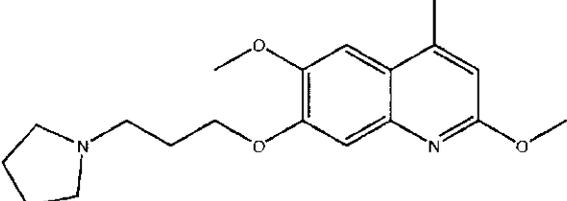
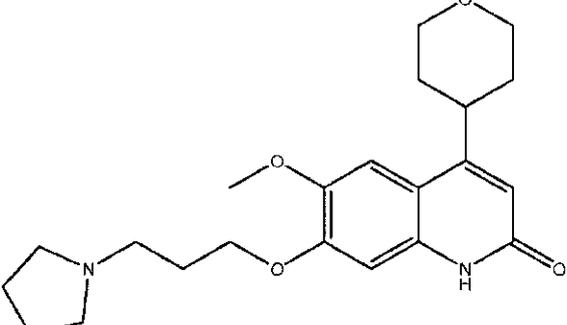
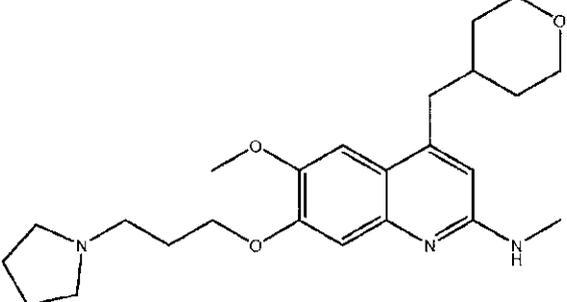
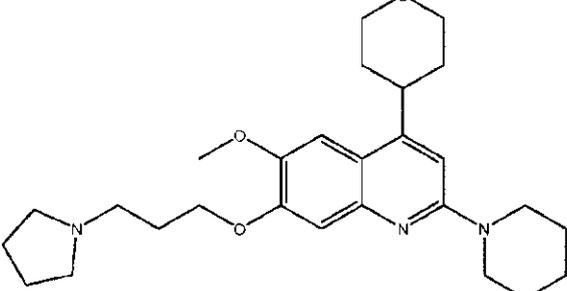
30

40

【 0 3 6 8 】

50

【表 1 5 6】

化合物番号	構造
821	
822	
823	
824	

10

20

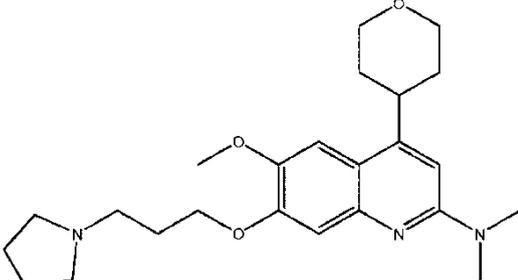
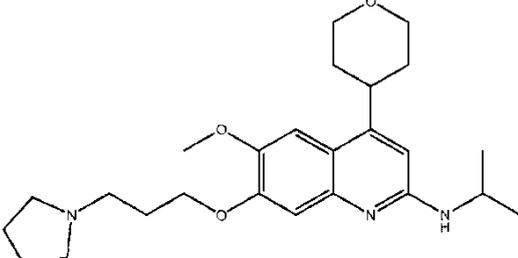
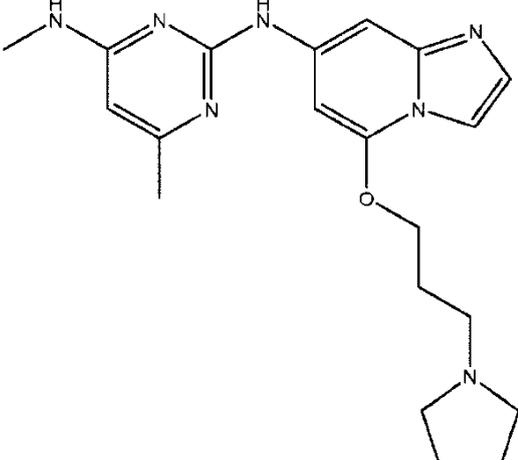
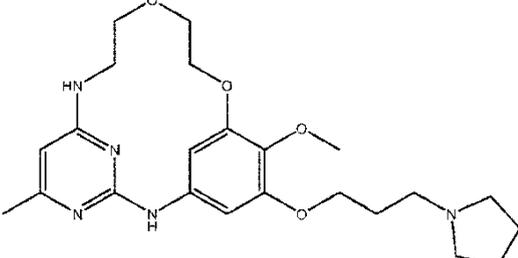
30

【 0 3 6 9 】

40

50

【表 1 5 7】

化合物番号	構造
825	
826	
827	
828	

10

20

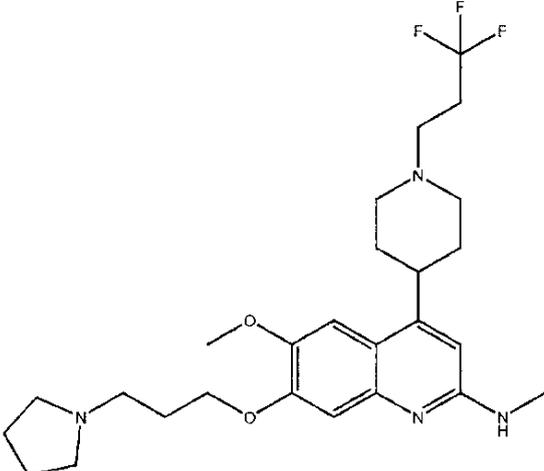
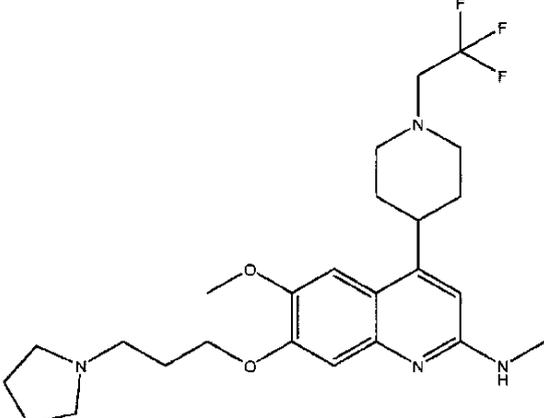
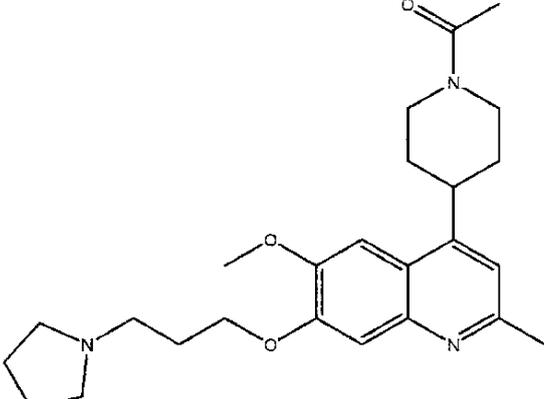
30

40

【 0 3 7 0 】

50

【表 1 5 8】

化合物番号	構造
832	
833	
834	

10

20

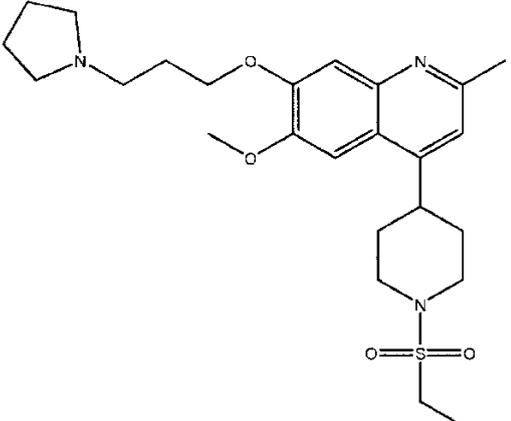
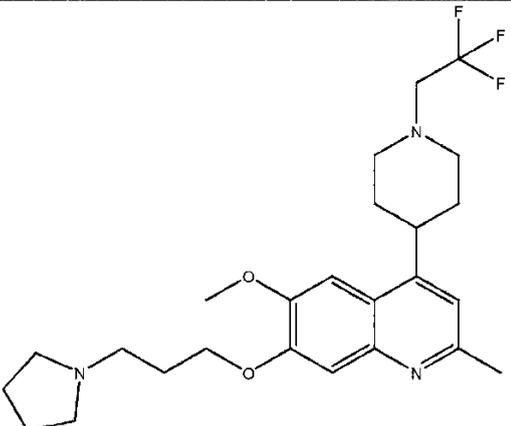
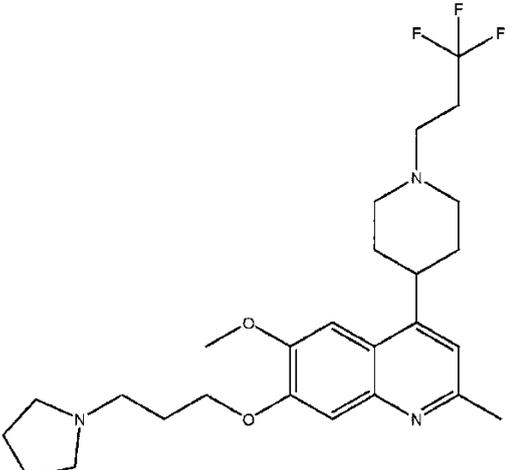
30

40

【 0 3 7 1 】

50

【表 1 5 9】

化合物番号	構造
836	
837	
838	

10

20

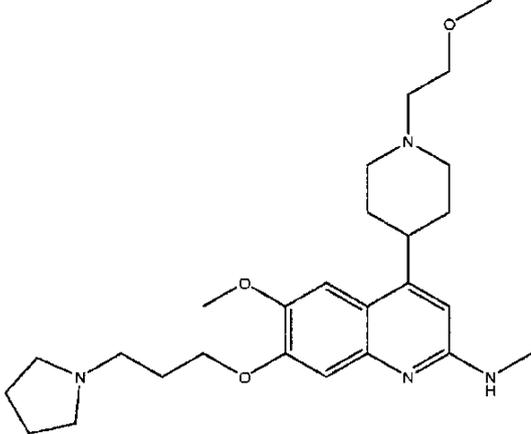
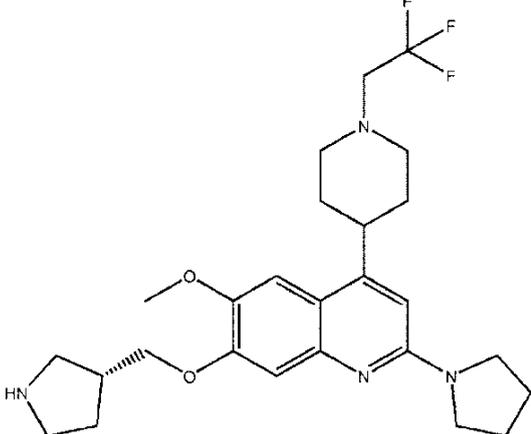
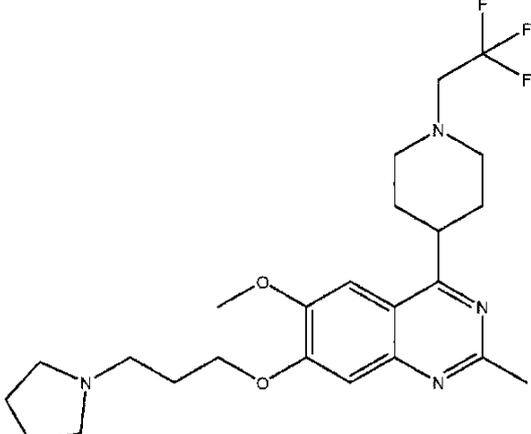
30

40

【0 3 7 2】

50

【表 1 6 0】

化合物番号	構造
839	 <chem>CNc1nc2cc(OC)ccc2c(c1)C3CCNCC3OCCCC4CCCN4</chem>
840	 <chem>CN1CCCN1c2nc3cc(OC)ccc3c2C4CCNCC4C(F)(F)F</chem>
841	 <chem>Cc1nc2cc(OC)ccc2c(c1)C3CCNCC3C(F)(F)F</chem>

10

20

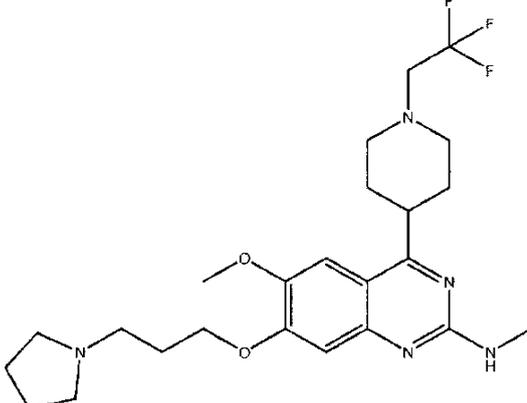
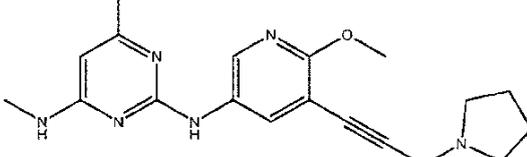
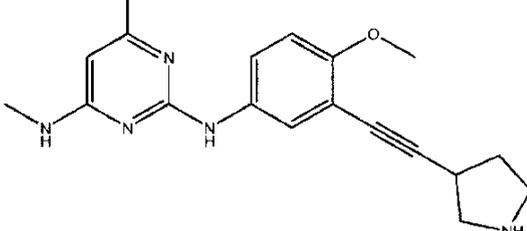
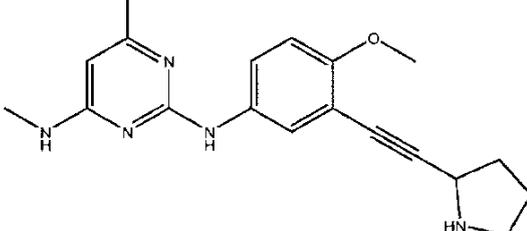
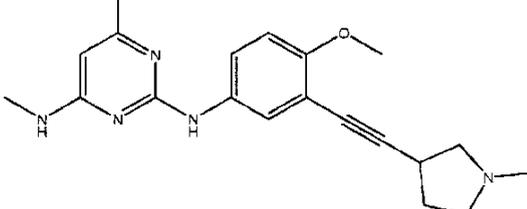
30

40

【 0 3 7 3 】

50

【表 1 6 1】

化合物番号	構造
842	
844	
845	
846	
847	

10

20

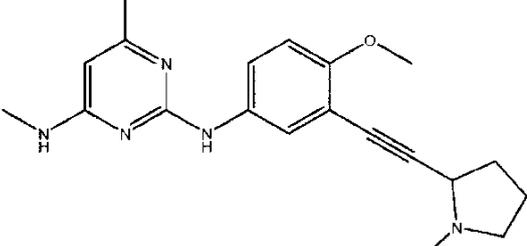
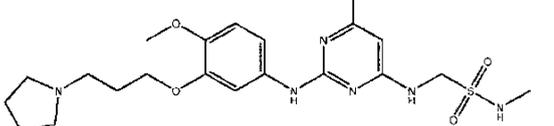
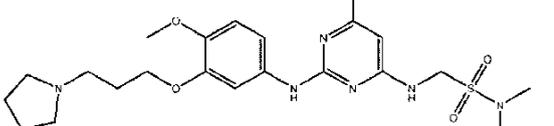
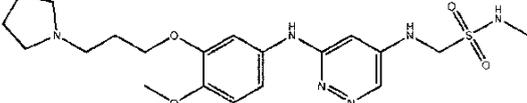
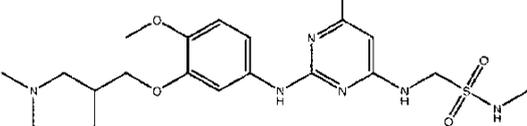
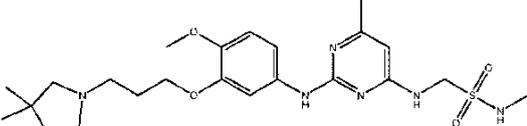
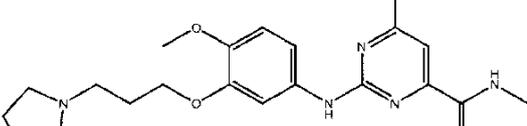
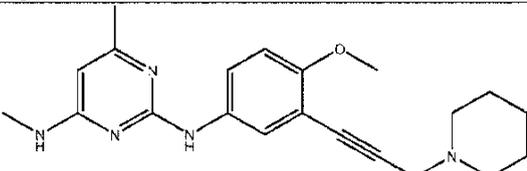
30

40

【 0 3 7 4 】

50

【表 1 6 2】

化合物番号	構造
848	
849	
850	
851	
852	
853	
854	
855	

10

20

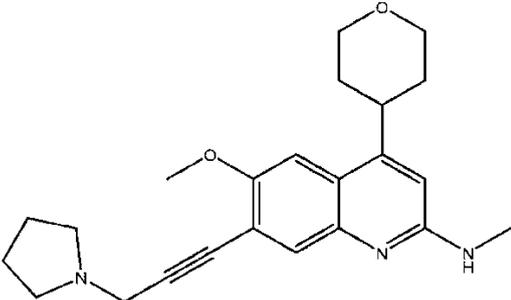
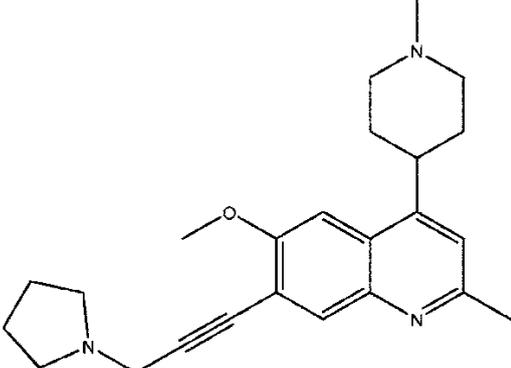
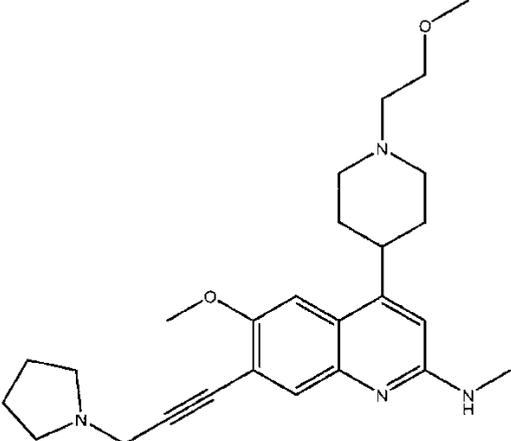
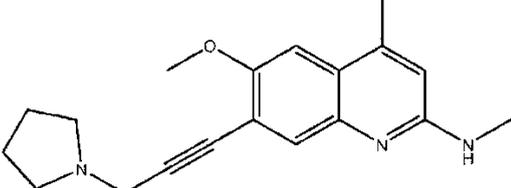
30

40

【 0 3 7 5 】

50

【表 1 6 3】

化合物番号	構造
856	
857	
858	
859	

10

20

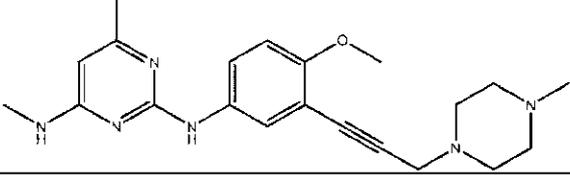
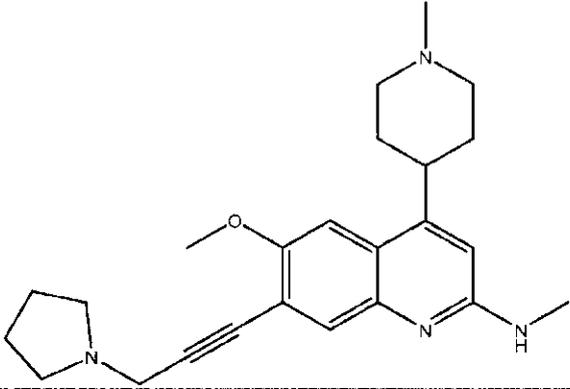
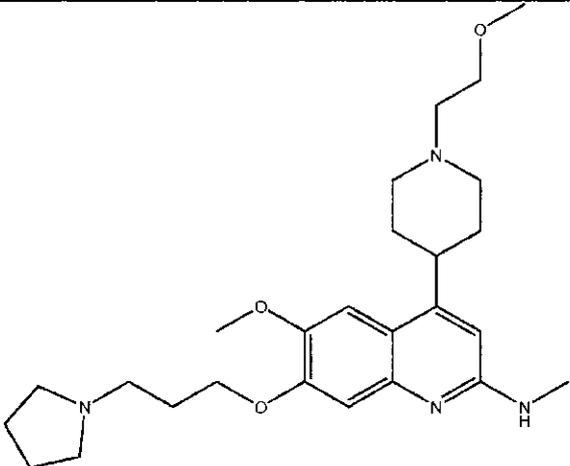
30

40

【 0 3 7 6 】

50

【表 1 6 4】

化合物番号	構造
860	
861	
862	

10

20

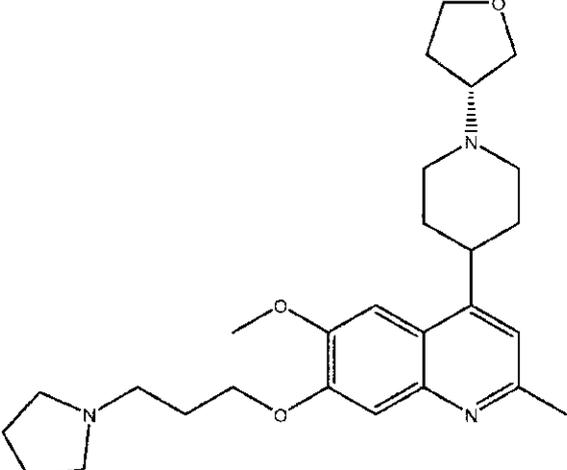
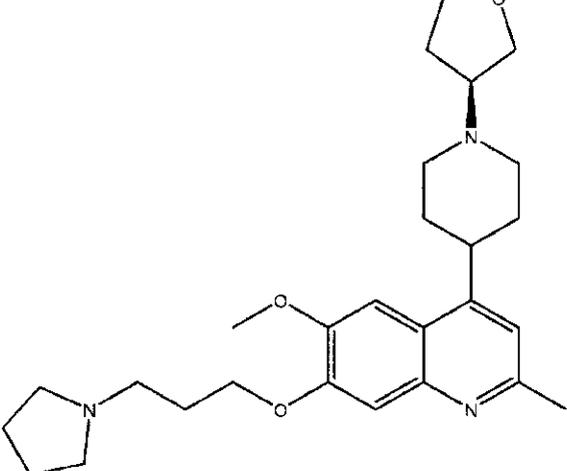
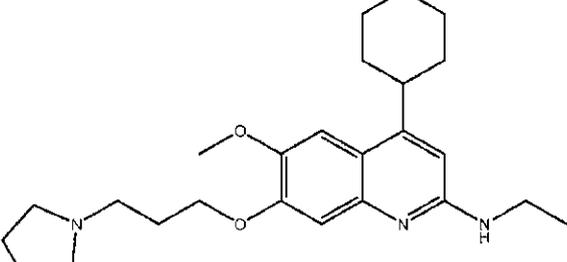
30

【 0 3 7 7 】

40

50

【表 1 6 5】

化合物番号	構造
863	 <chem>CC1=CN2=C(C1)C(=C(C=C2)OC)OC3CCCN3C4CCN(C4)C5CCOC5</chem>
864	 <chem>CC1=CN2=C(C1)C(=C(C=C2)OC)OC3CCCN3C4CCN(C4)C5CCOC5</chem>
865	 <chem>CCN1CC1C2=CN3=C(C2)C(=C(C=C3)OC)OC4CCCN4C5CCOC5</chem>

10

20

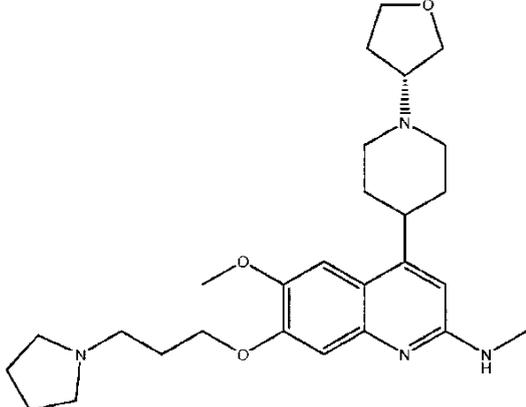
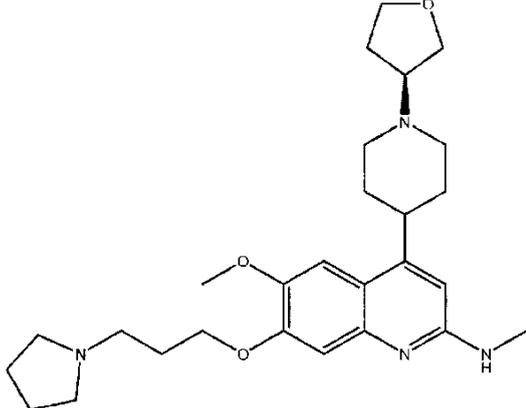
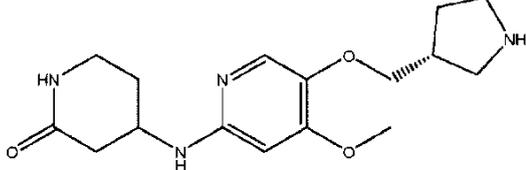
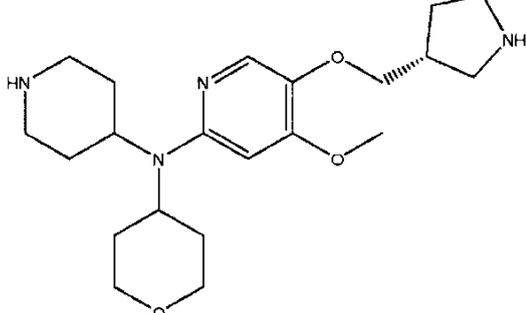
30

40

【 0 3 7 8 】

50

【表 1 6 6】

化合物番号	構造
866	
867	
868	
869	

10

20

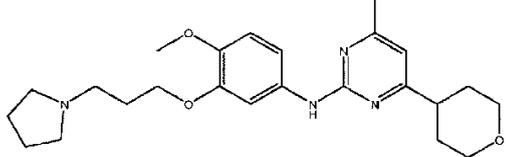
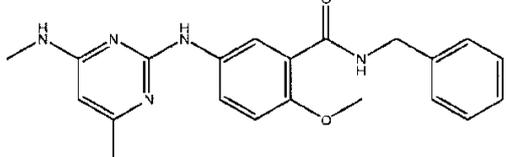
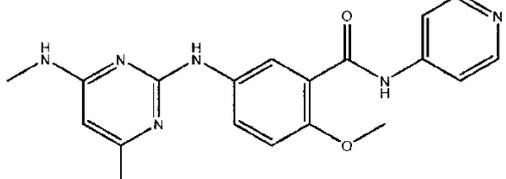
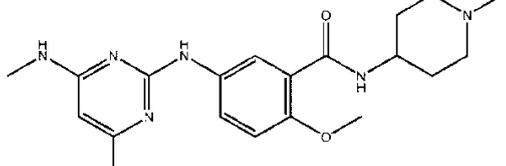
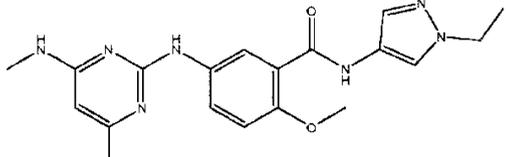
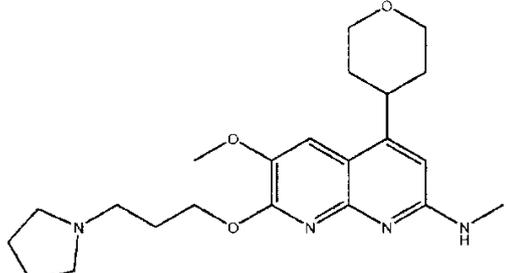
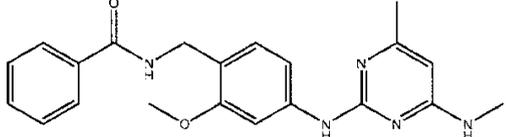
30

40

【 0 3 7 9 】

50

【表 1 6 7】

化合物番号	構造
870	
871	
872	
873	
874	
875	
876	

10

20

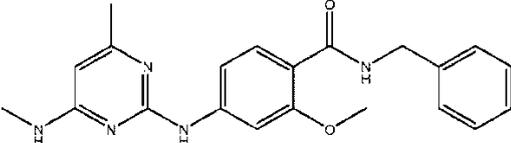
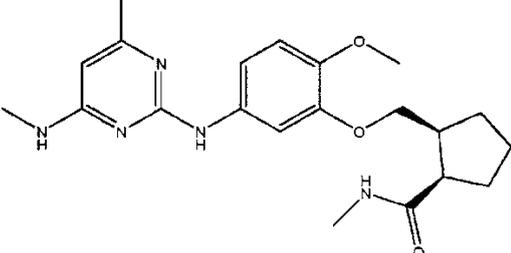
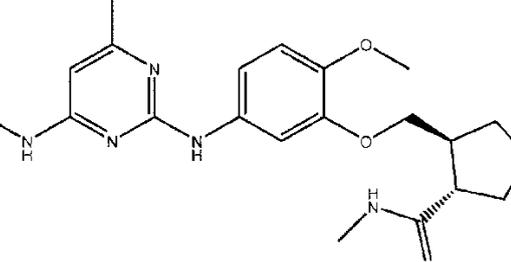
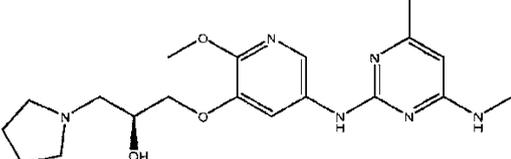
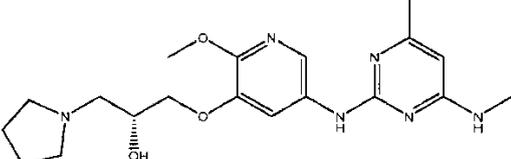
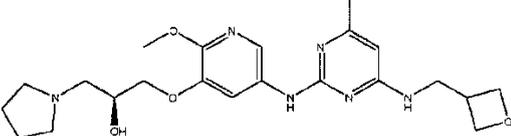
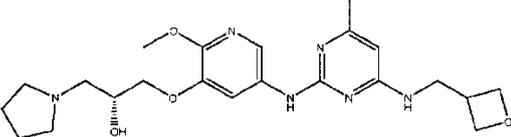
30

40

【 0 3 8 0 】

50

【表 1 6 8】

化合物番号	構造
877	
878	
879	
881	
882	
883	
884	

10

20

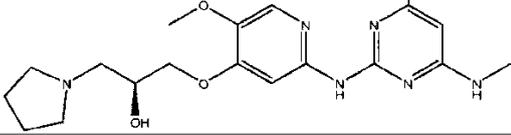
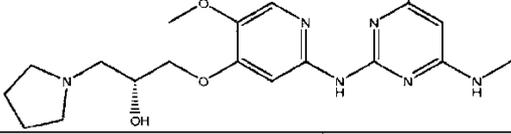
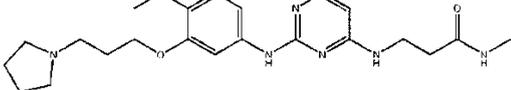
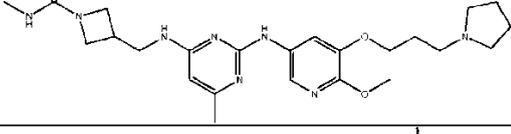
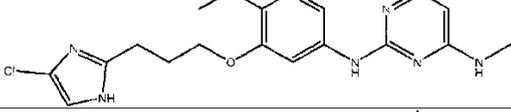
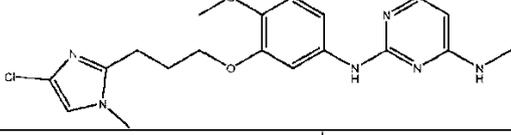
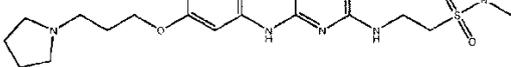
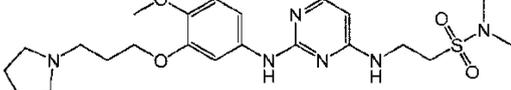
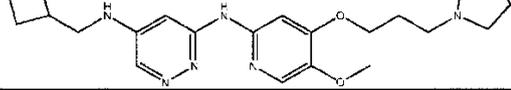
30

40

【 0 3 8 1 】

50

【表 169】

化合物番号	構造
885	
886	
887	
888	
890	
891	
892	
893	
894	

10

20

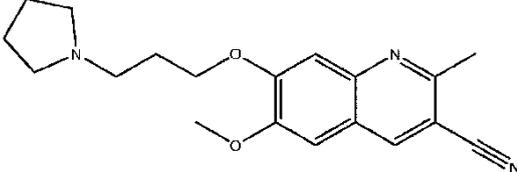
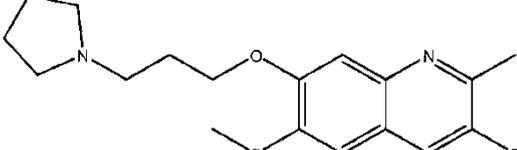
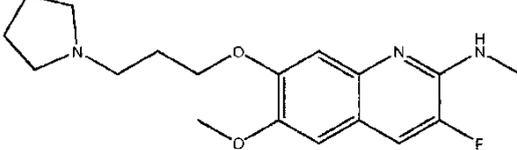
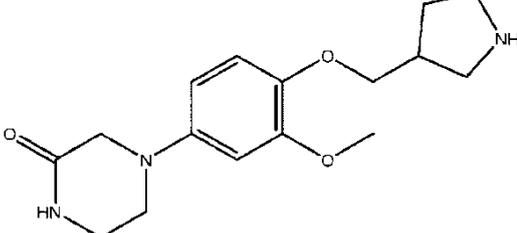
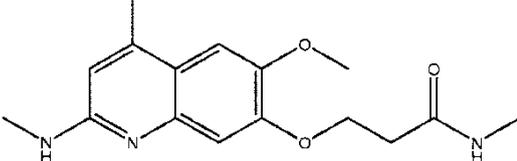
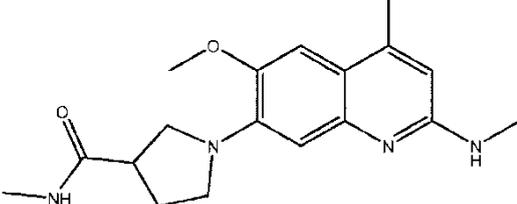
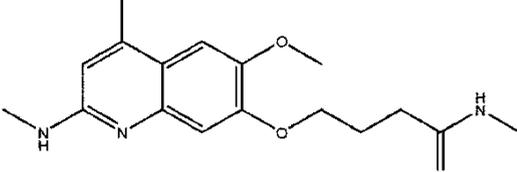
30

40

【0382】

50

【表 170】

化合物番号	構造
895	
896	
897	
898	
899	
900	
901	

10

20

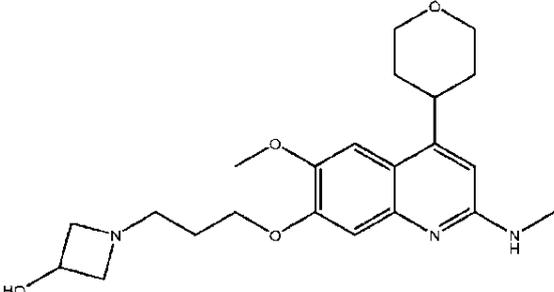
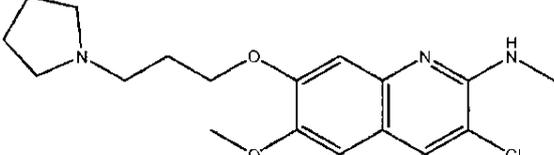
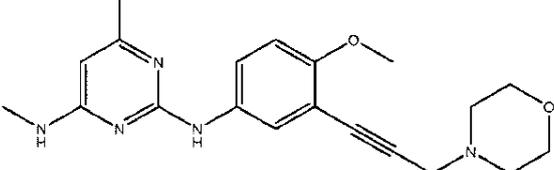
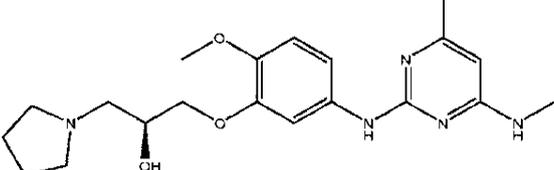
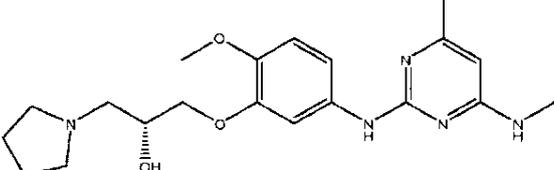
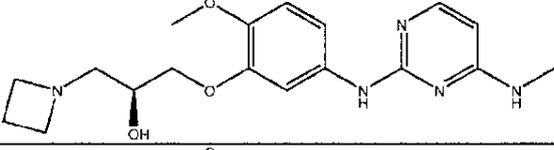
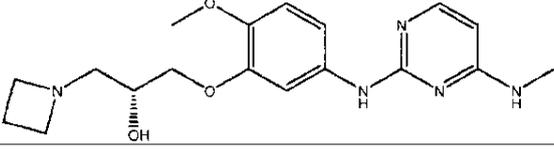
30

40

【0383】

50

【表 171】

化合物番号	構造
902	
903	
904	
905	
906	
907	
908	

10

20

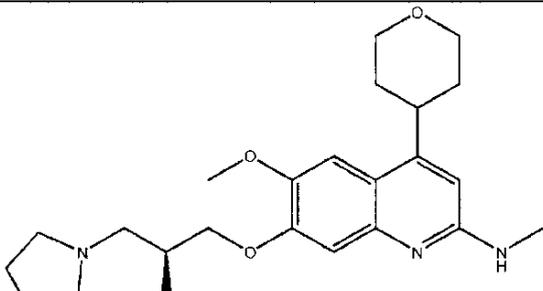
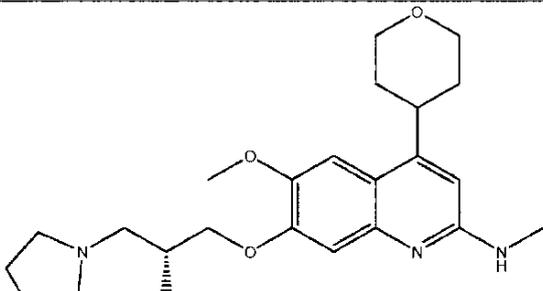
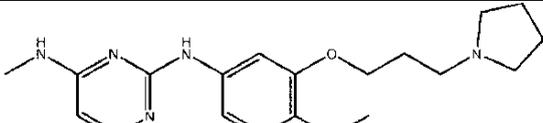
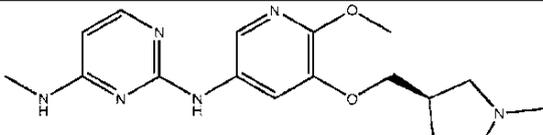
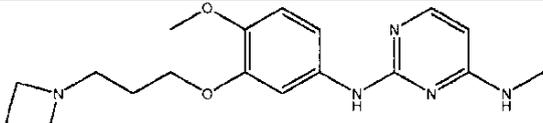
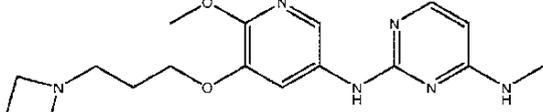
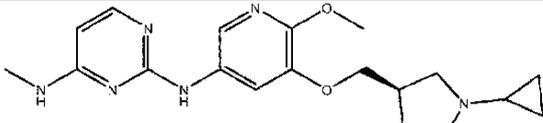
30

40

【0384】

50

【表 172】

化合物番号	構造
909	
910	
911	
912	
913	
914	
915	

10

20

30

40

【0385】

50

【表 1 7 3】

化合物番号	構造
916	
917	
918	
919	
920	
921	
922	
927	
928	
929	

10

20

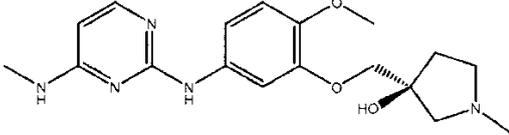
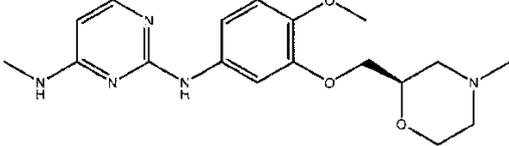
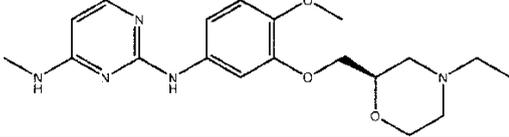
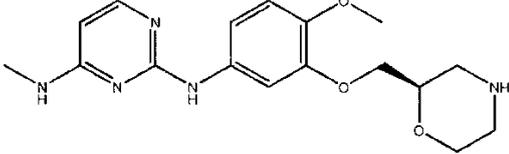
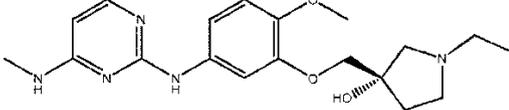
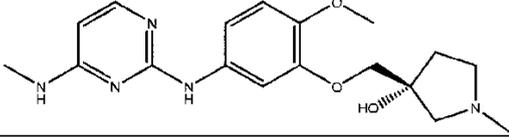
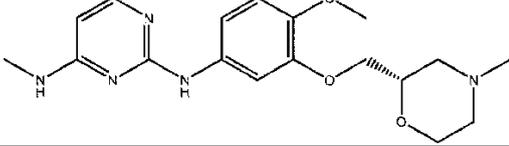
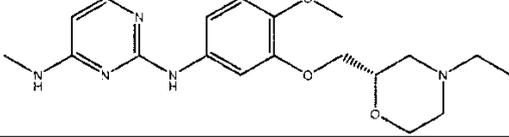
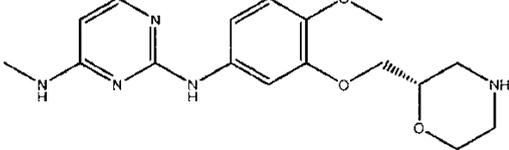
30

40

【 0 3 8 6 】

50

【表 174】

化合物番号	構造
930	
931	
932	
933	
934	
935	
936	
937	
938	

10

20

30

40

【0387】

50

【表 175】

化合物番号	構造
939	
940	
941	
942	
943	
944	
945	
946	
947	

10

20

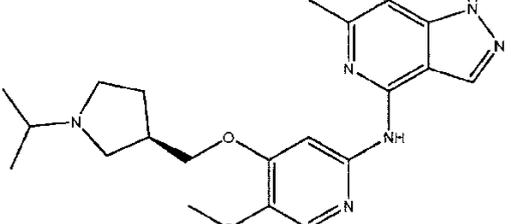
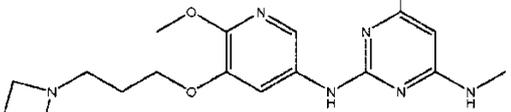
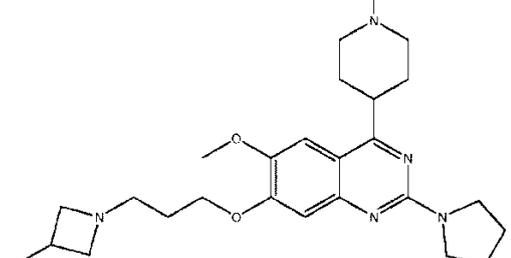
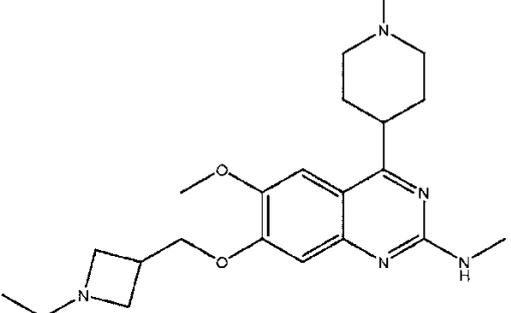
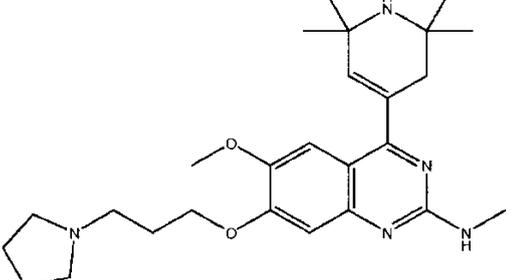
30

40

【0388】

50

【表 176】

化合物番号	構造
948	
949	
950	
951	
961	

10

20

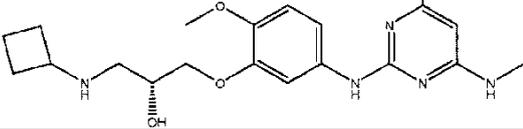
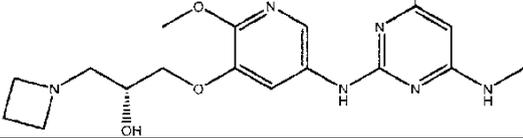
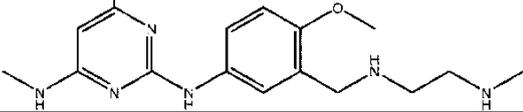
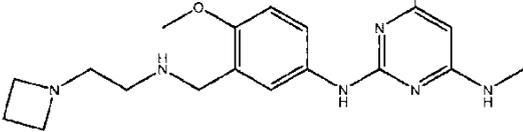
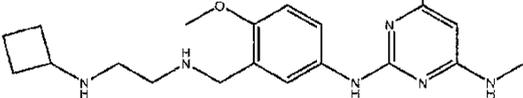
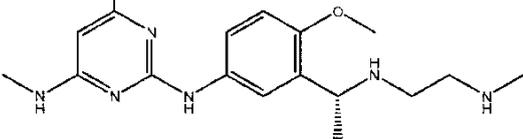
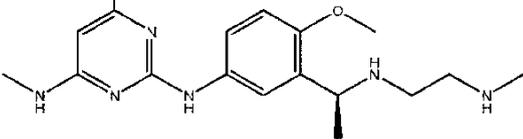
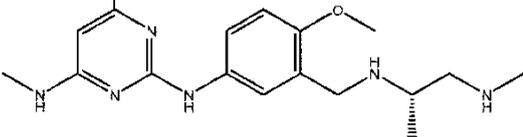
30

40

【0389】

50

【表 177】

化合物番号	構造
962	
963	
964	
965	
966	
967	
968	
969	

10

20

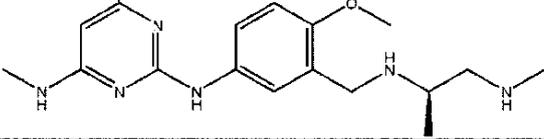
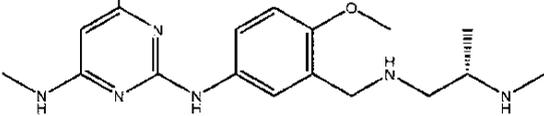
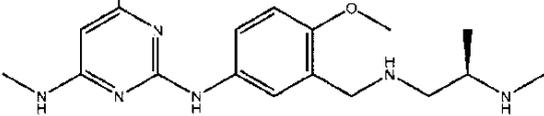
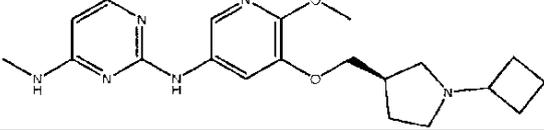
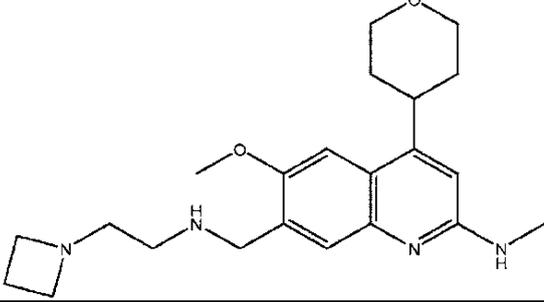
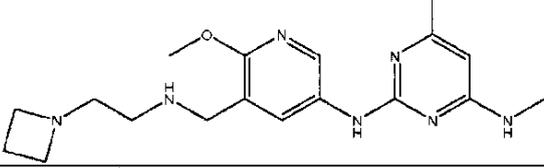
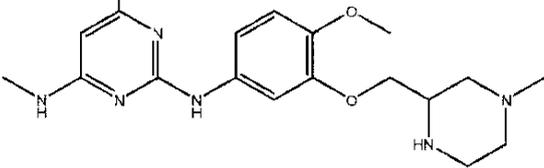
30

40

【0390】

50

【表 178】

化合物番号	構造
970	
971	
972	
974	
975	
976	
977	

10

20

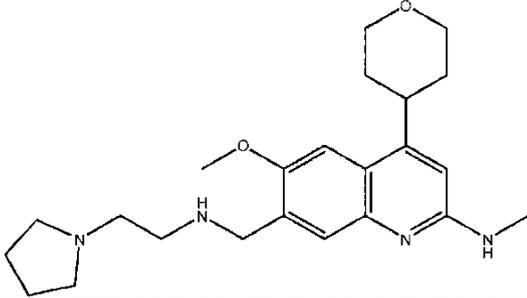
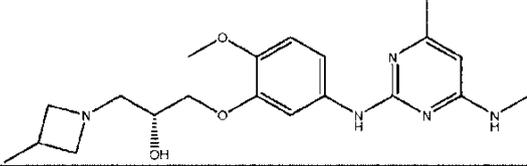
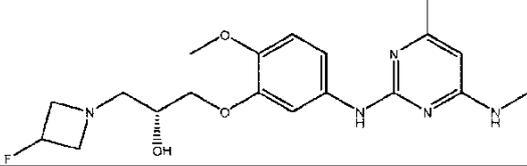
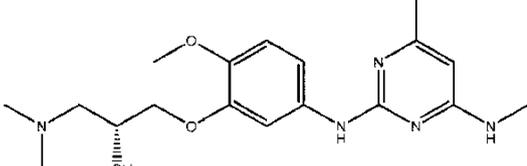
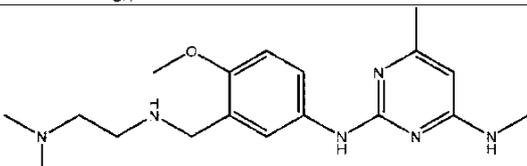
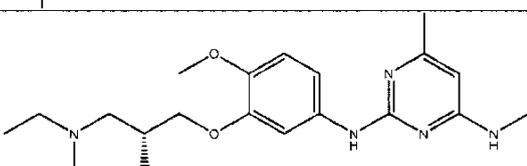
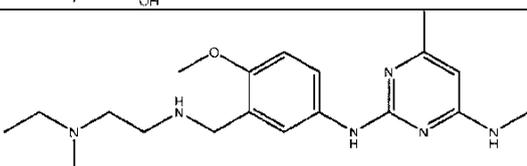
30

40

【0391】

50

【表 179】

化合物番号	構造
983	
985	
986	
989	
990	
991	
992	

10

20

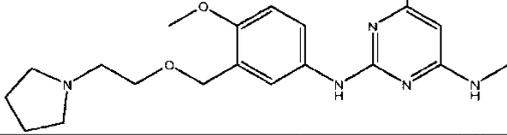
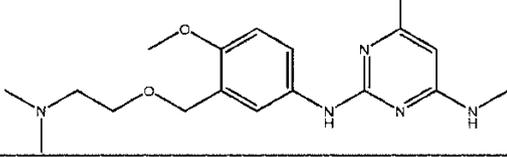
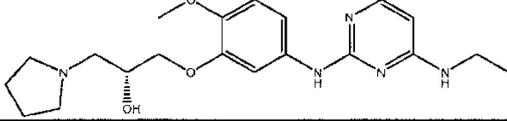
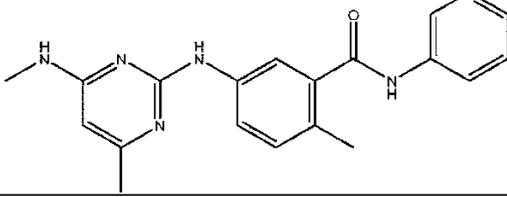
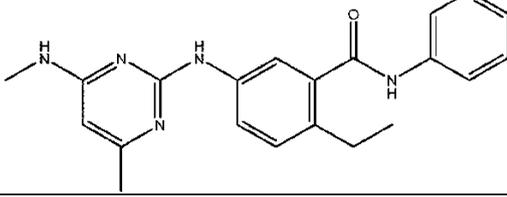
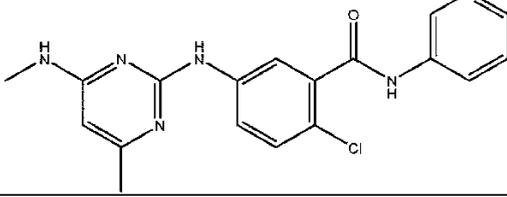
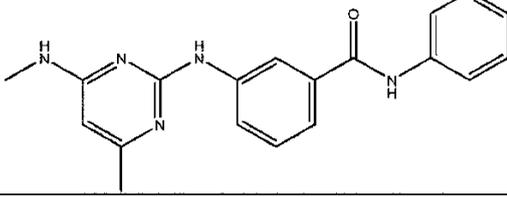
30

40

【0392】

50

【表 180】

化合物番号	構造
993	
994	
997	
998	
999	
1000	
1001	

10

20

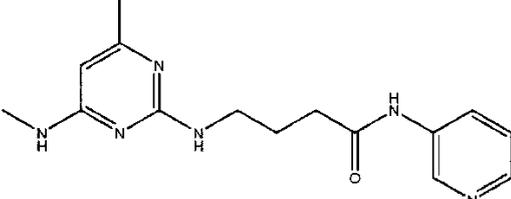
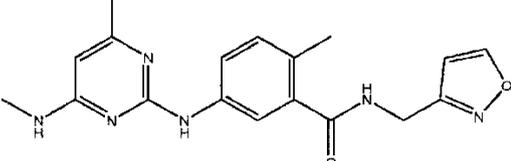
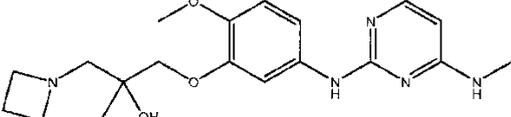
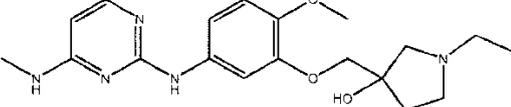
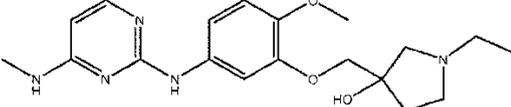
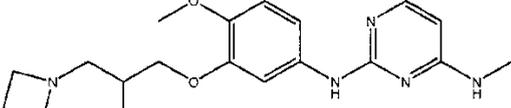
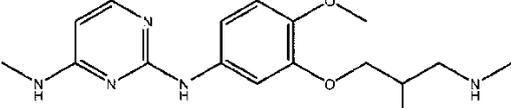
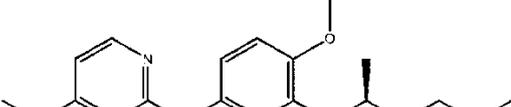
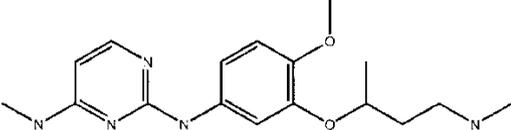
30

40

【0393】

50

【表 181】

化合物番号	構造
1002	
1004	
1005	
1006	
1007	
1008	
1009	
1010	
1011	

10

20

30

40

【0394】

50

【表 1 8 2】

化合物番号	構造
1012	
1013	
1014	
1015	
1016	
1017	
1018	
1019	
1020	
1021	
1022	

10

20

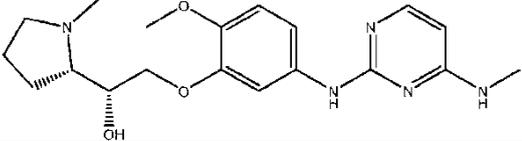
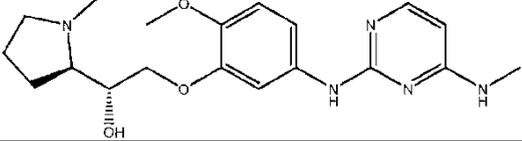
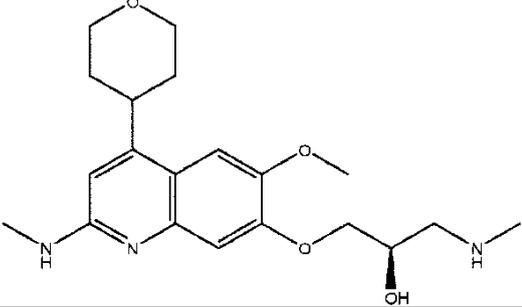
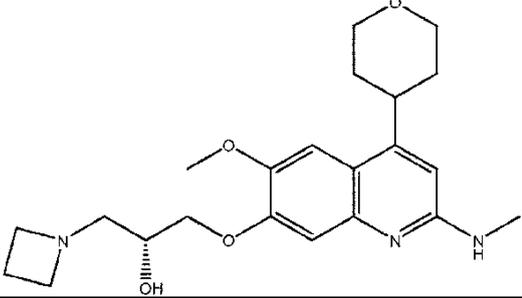
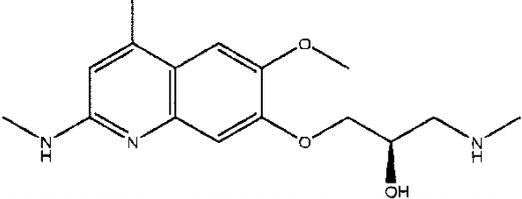
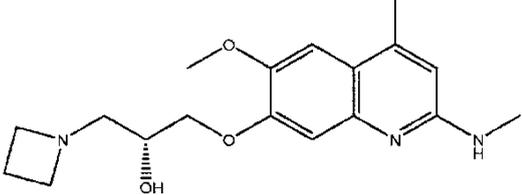
30

40

【 0 3 9 5 】

50

【表 1 8 3】

化合物番号	構造
1023	
1024	
1025	
1026	
1027	
1028	

10

20

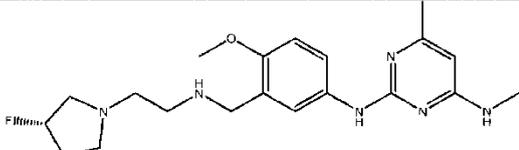
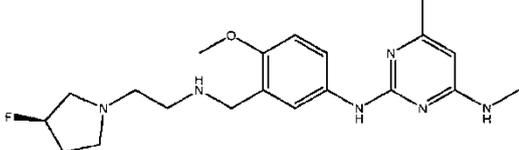
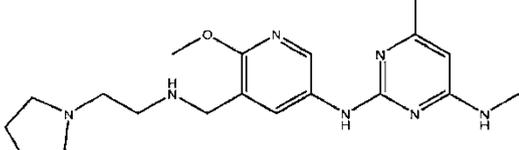
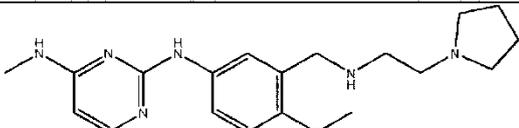
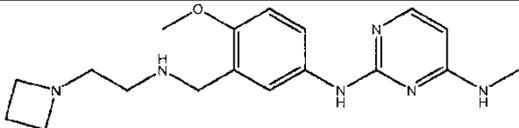
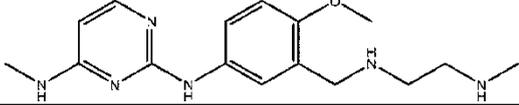
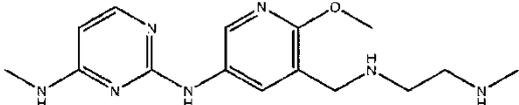
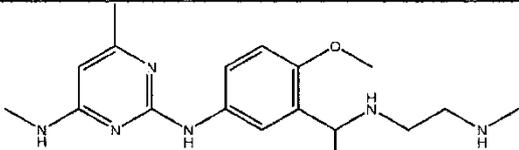
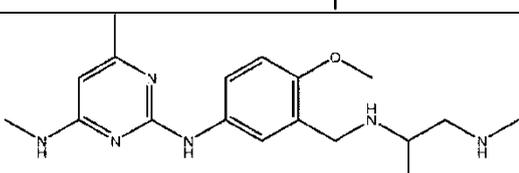
30

40

【 0 3 9 6 】

50

【表 184】

化合物番号	構造
1029	
1030	
1031	
1032	
1033	
1034	
1035	
1036	
1037	

10

20

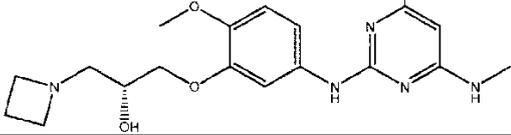
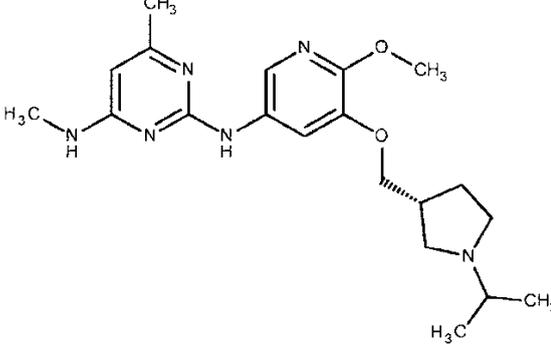
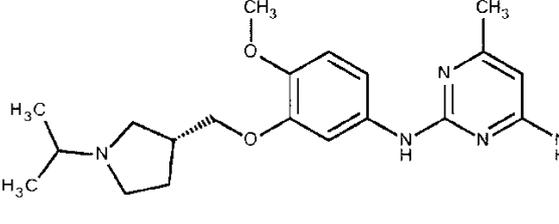
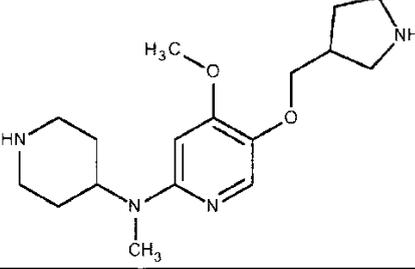
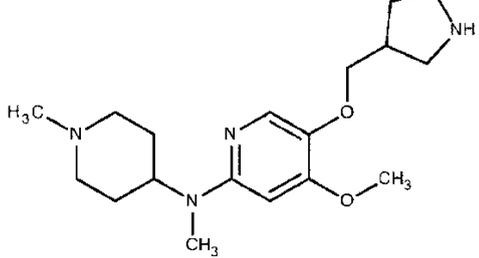
30

40

【0397】

50

【表 1 8 5】

化合物番号	構造
1038	
1039	
1040	
1041	
1042	

10

20

30

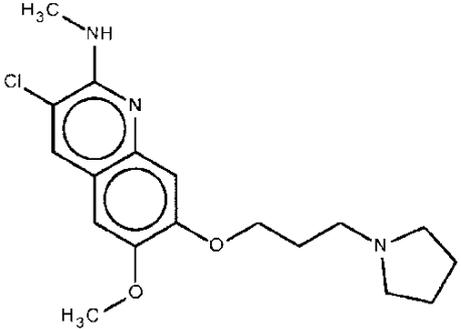
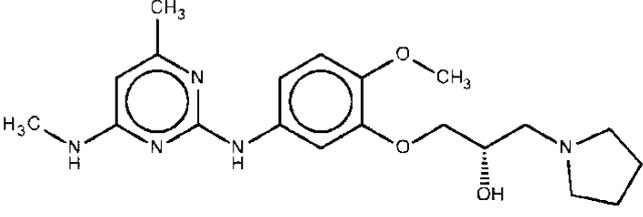
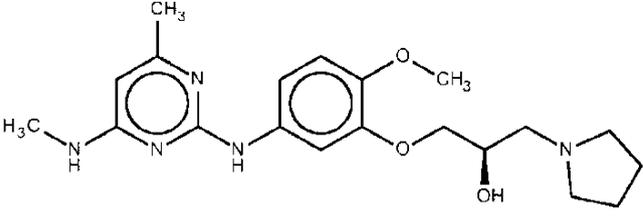
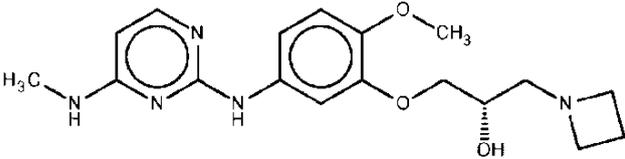
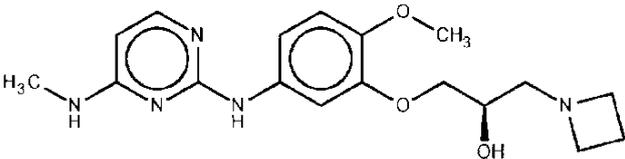
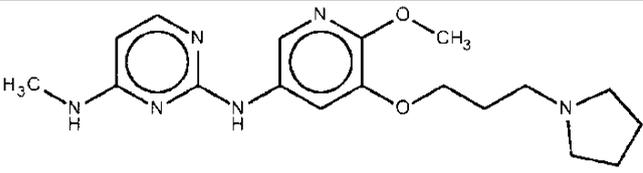
40

【 0 3 9 8 】

50

【表 1 8 6】

表5

化合物番号	構造
1043	
1044	
1045	
1046	
1047	
1048	

10

20

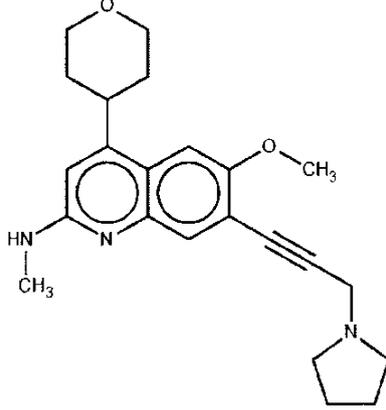
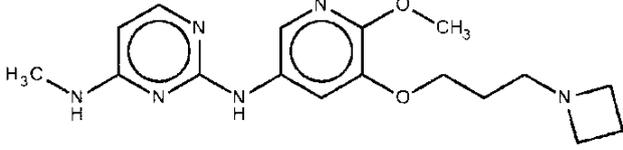
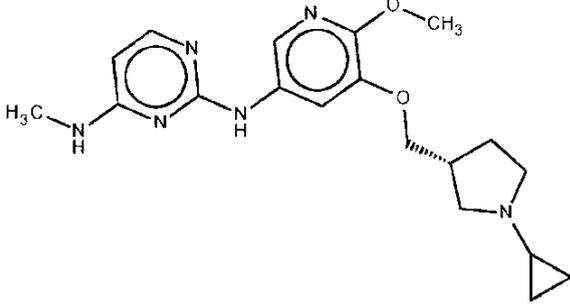
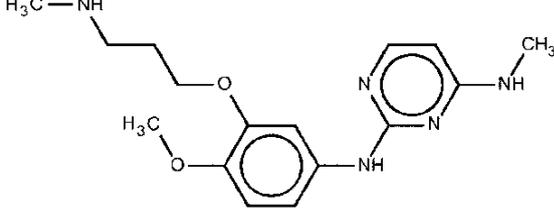
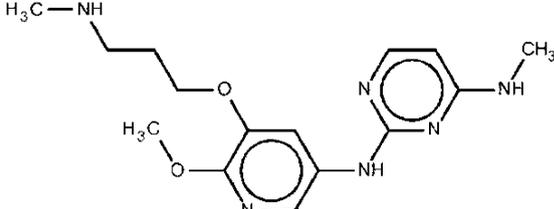
30

40

【 0 3 9 9 】

50

【表 1 8 7】

化合物番号	構造
1049	
1050	
1051	
1052	
1053	

10

20

30

40

【 0 4 0 0 】

50

【表 1 8 8】

化合物番号	構造
1054	
1055	
1056	
1057	
1058	

10

20

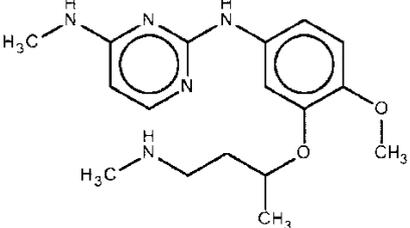
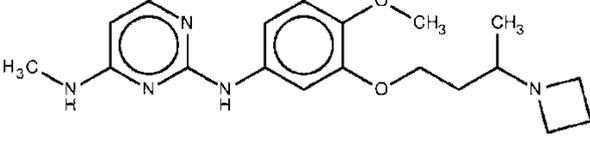
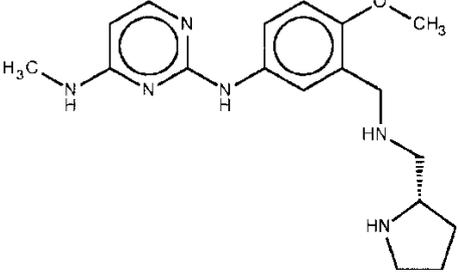
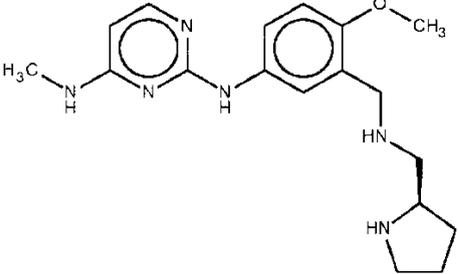
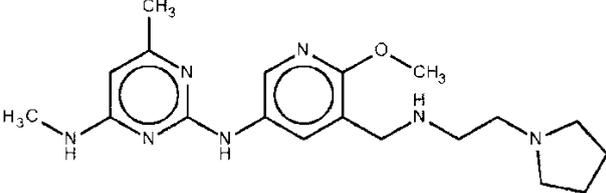
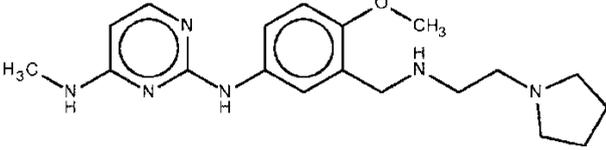
30

40

【 0 4 0 1 】

50

【表 1 8 9】

化合物番号	構造
1059	
1060	
1061	
1062	
1063	
1064	

10

20

30

40

【 0 4 0 2 】

50

【表 190】

化合物番号	構造
1065	
1066	
1067	
1068	
1069	
1070	

10

20

30

40

【0403】

50

【表 1 9 1】

化合物番号	構造
1071	
1072	
1073	
1074	
1075	
1076	

10

20

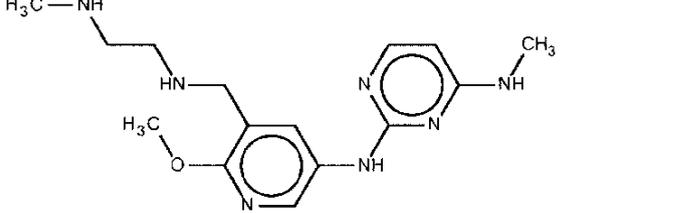
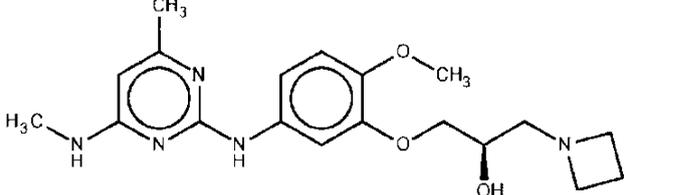
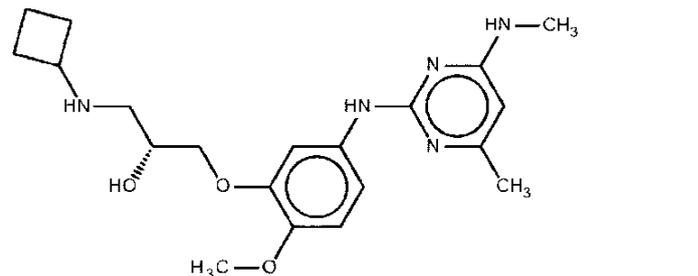
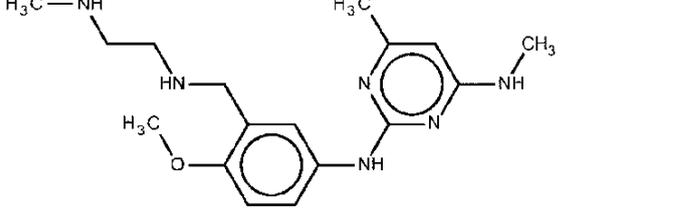
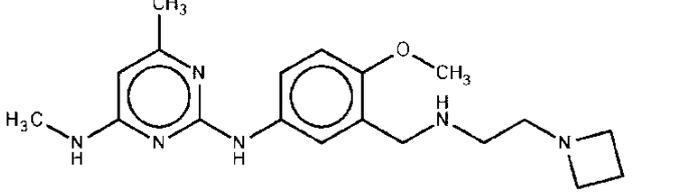
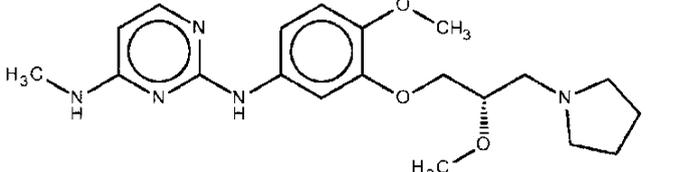
30

40

【 0 4 0 4 】

50

【表 1 9 2】

化合物番号	構造
1077	
1078	
1079	
1080	
1081	
1082	

10

20

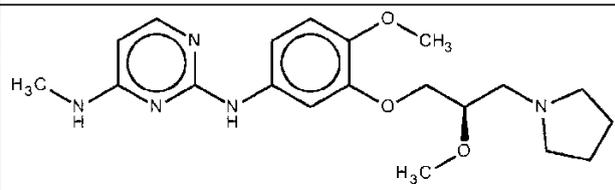
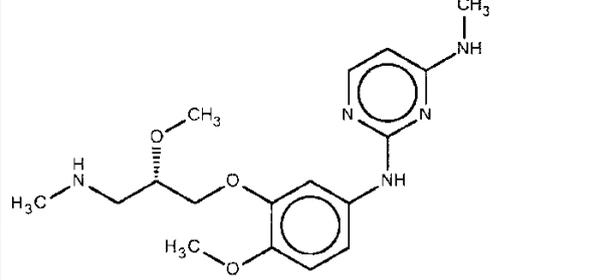
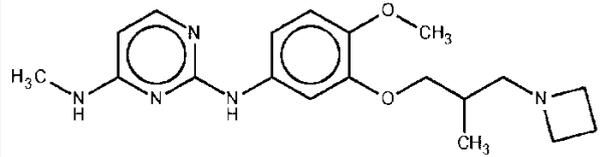
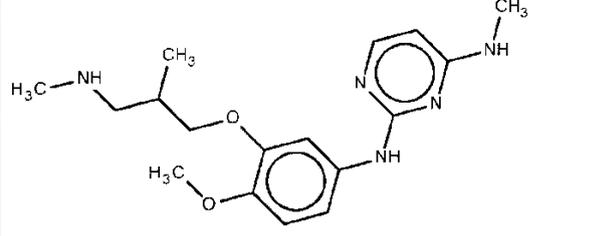
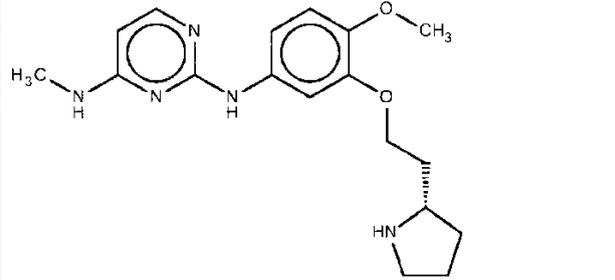
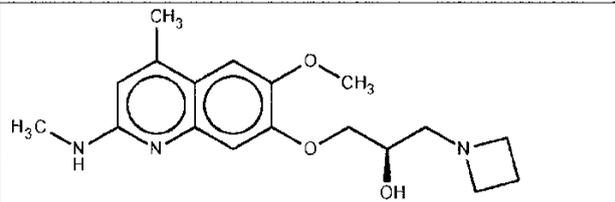
30

40

【 0 4 0 5】

50

【表 1 9 3】

化合物番号	構造
1083	
1084	
1085	
1086	
1087	
1088	

10

20

30

40

【 0 4 0 6 】

50

【表 194】

化合物番号	構造
1089	
1090	
1091	
1092	
1093	
1094	

10

20

30

40

【0407】

50

【表 195】

化合物番号	構造
1095	
1096	
1097	
1098	
1099	
1100	

10

20

30

40

【0408】

50

【表 196】

化合物番号	構造
1101	
1102	
1103	
1104	
1105	
1106	

10

20

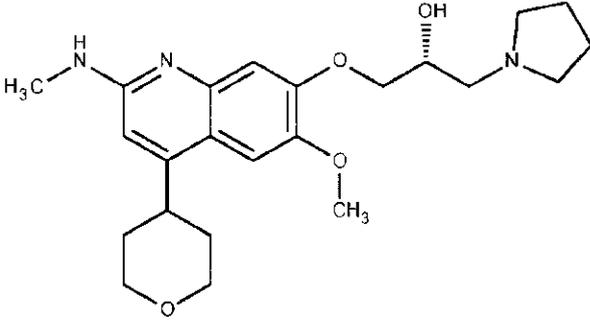
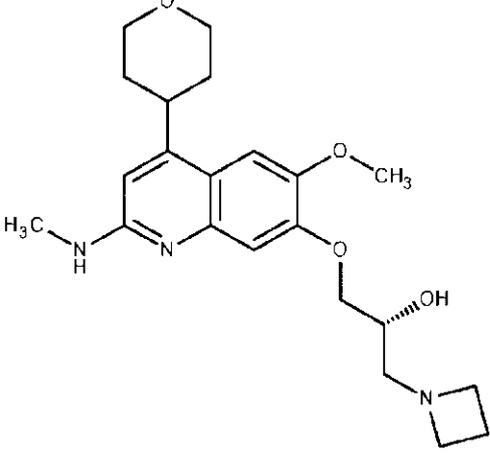
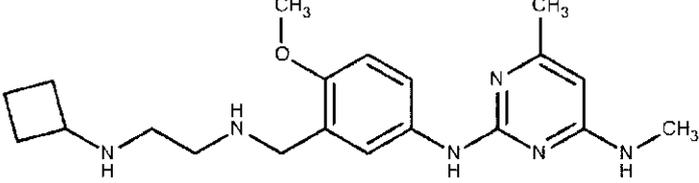
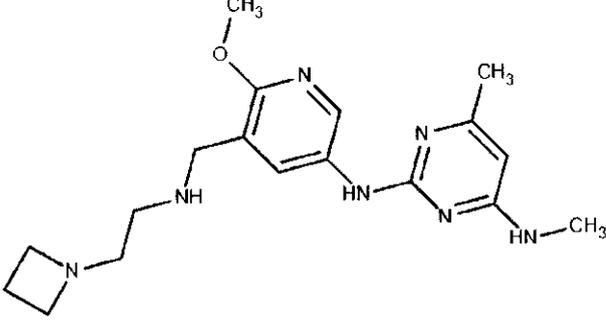
30

40

【0409】

50

【表 1 9 7】

化合物番号	構造
1107	
1108	
1109	
1110	

10

20

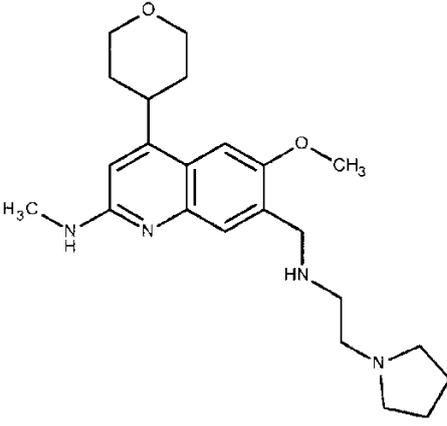
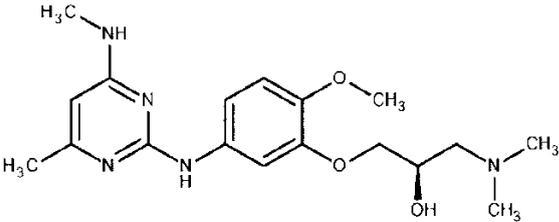
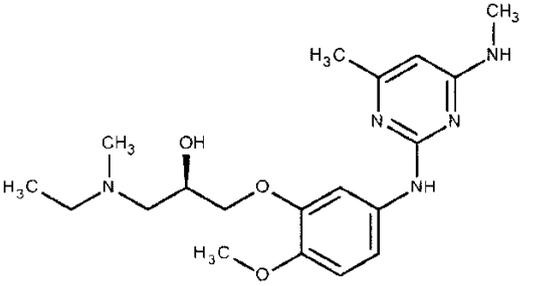
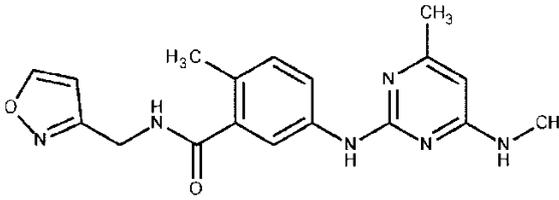
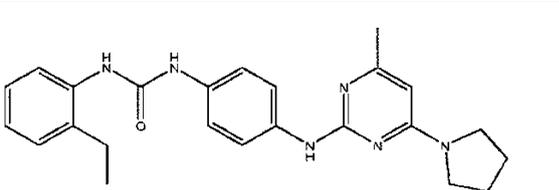
30

40

【 0 4 1 0 】

50

【表 1 9 8】

化合物番号	構造
1111	
1112	
1113	
1114	
1115	
1116	

10

20

30

40

【 0 4 1 1 】

50

【表 199】

化合物番号	構造
1117	
1118	
1119	

10

20

【0412】

本明細書で使用する場合、「アルキル」、「C₁、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆アルキル」または「C₁～C₆アルキル」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆直鎖（線状）飽和脂肪族炭化水素基、およびC₃、C₄、C₅またはC₆分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、C₁～C₆アルキルは、C₁アルキル基、C₂アルキル基、C₃アルキル基、C₄アルキル基、C₅アルキル基およびC₆アルキル基を含むことを意図している。アルキルの例として、以下に限定されるものではないが、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、s-ペンチルまたはn-ヘキシルなど1～6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

30

【0413】

ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは6個以下の炭素原子（例えば、直鎖のC₁～C₆、分岐鎖のC₃～C₆）を有し、別の実施形態では、直鎖または分岐アルキルは4個以下の炭素原子を有する。

【0414】

本明細書で使用する場合、「シクロアルキル」という用語は、3～30個の炭素原子（例えば、C₃～C₁₂、C₃～C₁₀、またはC₃～C₈）を有する飽和または不飽和の、非芳香族炭化水素単環または多環（例えば、縮合環、架橋環またはスピロ環）系を指す。シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、1,2,3,4-テトラヒドロナフタレニル、およびアダマンチルが挙げられるが、これに限定されるものではない。「ヘテロシクロアルキル」という用語は、別段の指定のない限り、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される、1つまたは複数のヘテロ原子（O、N、S、P、またはSeなど）、例えば、1または1～2または1～3または1～4または1～5または1～6個のヘテロ原子、または例えば、1、2、3、4、5、または6個のヘテロ原子を有する飽和または不飽和の非芳香族の、3～

40

50

8員単環系、7～12員二環系（縮合環、架橋環またはスピロ環）、または11～14員三環系（縮合環、架橋環またはスピロ環）を指す。ヘテロシクロアルキル基の例として、ピペリジニル、ピペラジニル、ピロリジニル、ジオキサニル、テトラヒドロフラニル、イソインドリニル、インドリニル、イミダゾリジニル、ピラゾリジニル、オキサゾリジニル、イソキサゾリジニル、トリアゾリジニル、オキシラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、1, 2, 3, 6-テトラヒドロピリジニル、テトラヒドロピラニル、ジヒドロピラニル、ピラニル、モルホリニル、テトラヒドロチオピラニル、1, 4-ジアゼパニル、1, 4-オキサゼパニル、2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2, 5-ジアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2, 6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタニル、1, 4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカニル、1, 4-ジオキサスピロ[4.5]デカニル、1-オキサスピロ[4.5]デカニル、1-アザスピロ[4.5]デカニル、3'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-イソベンゾフラン]-イル、7'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 5'-フロ[3, 4-b]ピリジン]-イル、3'-H-スピロ[シクロヘキサン-1, 1'-フロ[3, 4-c]ピリジン]-イル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサニル、3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン-3-イル、1, 4, 5, 6-テトラヒドロピロロ[3, 4-c]ピラゾリル、3, 4, 5, 6, 7, 8-ヘキサヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニル、4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1H-ピラゾロ[3, 4-c]ピリジニル、5, 6, 7, 8-テトラヒドロピリド[4, 3-d]ピリミジニル、2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.3]ヘプタニル、2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナニル、2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタニル、2-オキサ-アザスピロ[3.4]オクタン-6-イルなどが挙げられるが、これに限定されるものではない。多環系非芳香環の場合、環の1つのみが非芳香族（例えば、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレニルまたは2, 3-ジヒドロインドール）である必要がある。

【0415】

「任意選択的に置換されたアルキル」という用語は、非置換アルキル、または炭化水素骨格の1つまたは複数の炭素上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

【0416】

本明細書で使用する場合、「アルキルリンカー」または「アルキレンリンカー」は、C₁、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆直鎖（線状）飽和二価脂肪族炭化水素基、およびC₃、C₄、C₅またはC₆分岐飽和脂肪族炭化水素基を含むことを意図している。例えば、C₁～C₆アルキレンリンカーは、C₁アルキレンリンカー基、C₂アルキレンリンカー基、C₃アルキレンリンカー基、C₄アルキレンリンカー基、C₅アルキレンリンカー基およびC₆アルキレンリンカー基を含むことを意図している。アルキレンリンカーの例として、以下に限定されるものではないが、メチル（-CH₂-）、エチル（-CH₂

10

20

30

40

50

CH₂-)、n-プロピル(-CH₂CH₂CH₂-)、i-プロピル(-CHCH₃CH₂-)、n-ブチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂-)、s-ブチル(-CHCH₃CH₂CH₂-)、i-ブチル(-C(CH₃)₂CH₂-)、n-ペンチル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)、s-ペンチル(-CHCH₃CH₂CH₂CH₂-)またはn-ヘキシル(-CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂CH₂-)など1~6個の炭素原子を有する部分が挙げられる。

【0417】

「アルケニル」は、上述のアルキルと長さが類似し、上述のアルキルへの置換が可能であるが、少なくとも1つの二重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルケニル」という用語は、直鎖アルケニル基(例えば、エテニル、プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル、ヘプテニル、オクテニル、ノネニル、デセニル)、および分岐アルケニル基を含む。

10

【0418】

ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルケニル基はその骨格に6個以下の炭素原子(例えば、直鎖に対してC₂~C₆、分岐鎖に対してC₃~C₆)を有する。「C₂~C₆」という用語は、2~6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。「C₃~C₆」という用語は、3~6個の炭素原子を含むアルケニル基を含む。

【0419】

「任意選択的に置換されたアルケニル」という用語は、非置換アルケニル、または1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルケニルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

20

30

【0420】

「アルキニル」は、上述のアルキルと長さが類似し、上述のアルキルへの置換が可能であるが、少なくとも1つの三重結合を含む不飽和脂肪族基を含む。例えば、「アルキニル」は、直鎖アルキニル基(例えば、エチニル、プロピニル、ブチニル、ペンチニル、ヘキシニル、ヘプチニル、オクチニル、ノニニル、デシニル)、および分岐アルキニル基を含む。ある種の実施形態では、直鎖または分岐アルキニル基はその骨格に6個以下の炭素原子(例えば、直鎖に対してC₂~C₆、分岐鎖に対してC₃~C₆)を有する。「C₂~C₆」という用語は、2~6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。「C₃~C₆」という用語は、3~6個の炭素原子を含むアルキニル基を含む。本明細書で使用する場合、「C₂~C₆アルケニレンリンカー」または「C₂~C₆アルキニレンリンカー」は、C₂、C₃、C₄、C₅またはC₆鎖(直鎖または分岐)二価不飽和脂肪族炭化水素基を含むことが意図される。例えば、C₂~C₆アルケニレンリンカーは、C₂、C₃、C₄、C₅およびC₆アルケニレンリンカー基を含むことが意図される。

40

【0421】

本明細書で使用する場合、「ヘテロアルキル」、「ヘテロアルキレンリンカー」、「ヘテロアルケニル」、「ヘテロアルケニレンリンカー」、「ヘテロアルキニル」、および「ヘテロアルキニレンリンカー」という用語は、例えば、C₁~C₁₀炭素原子、ならびに

50

窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される1つまたは複数のヘテロ原子、例えば、1または1～2または1～3または1～4または1～5または1～6個のヘテロ原子、または例えば、1、2、3、4、5、または6個のヘテロ原子を含む脂肪族炭化水素基を指すことが意図される。これらの脂肪族炭化水素基は、直鎖または分岐、飽和または不飽和のいずれかであり得る。

【0422】

「任意選択的に置換されたアルキニル」という用語は、非置換アルキニル、または1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子上の1つまたは複数の水素原子に置き換わる所定の置換基を有するアルキニルをいう。こうした置換基として、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分を挙げることができる。

【0423】

他の任意選択的に置換された部分（例えば任意選択的に置換されたヘテロアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール）は、非置換部分、および1つまたは複数の所定の置換基を有する部分の両方を含む。例えば、置換されたヘテロシクロアルキルとして、1つまたは複数のアルキル基で置換されているもの、例えば、2, 2, 6, 6 - テトラメチル - ピペリジニルおよび2, 2, 6, 6 - テトラメチル - 1, 2, 3, 6 - テトラヒドロピリジニルが挙げられる。

【0424】

「アリール」は、1つまたは複数の芳香環を有するが、環構造に任意のヘテロ原子を有さない「結合された」環系、または多環系を含む、芳香族性を有する基を含む。例として、フェニル、ナフタレニルなどが挙げられる。

【0425】

「ヘテロアリール」基は、環構造に1～4個のヘテロ原子を有すること以外は上記で定義したようなアリール基であり、「複素環アリール」または「複素芳香族化合物」ということもある。本明細書で使用する場合、「ヘテロアリール」という用語は、炭素原子と、窒素、酸素および硫黄からなる群から独立に選択される1つまたは複数のヘテロ原子、例えば1個もしくは1～2個もしくは1～3個もしくは1～4個もしくは1～5個もしくは1～6個のヘテロ原子、または、例えば1個、2個、3個、4個、5個もしくは6個のヘテロ原子とからなる安定な5員、6員もしくは7員単環式または7員、8員、9員、10員、11員もしくは12員二環式芳香族複素環式環を含むことを意図している。窒素原子は置換されていても、あるいは置換されていなくてもよい（すなわち、N、あるいは、RがHまたは定義された他の置換基であるNR）。窒素ヘテロ原子および硫黄ヘテロ原子は、任意選択的に酸化されていてもよい（すなわち、N=OおよびS(O)_p、式中、p=1または2）。芳香族複素環のS原子およびO原子の総数は、1以下である点に留意されたい。

【0426】

ヘテロアリール基の例として、ピロール、フラン、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、イミダゾール、トリアゾール、テトラゾール、ピラゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジンおよび同種のもものが挙げら

10

20

30

40

50

れる。

【0427】

さらに、「アリアル」および「ヘテロアリアル」という用語は、多環式、例えば、三環式、二環式アリアル基およびヘテロアリアル基、例えば、ナフタレン、ベンゾオキサゾール、ベンゾジオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイミダゾール、ベンゾチオフェン、キノリン、イソキノリン、ナフトリジン、インドール、ベンゾフラン、プリン、ベンゾフラン、デアザプリン、インドリジンを含む。

【0428】

シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリアルまたはヘテロアリアル環は、1つまたは複数の環位置（例えば、環形成炭素またはNなどのヘテロ原子）において上記のような置換基、例えば、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルコキシ、アルキルカルボニルオキシ、アリアルカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリアルオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アルキルアミノカルボニル、アラルキルアミノカルボニル、アルケニルアミノカルボニル、アルキルカルボニル、アリアルカルボニル、アラルキルカルボニル、アルケニルカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリアルアミノ、ジアリアルアミノおよびアルキルアリアルアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリアルカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリアルチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリアルまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分で置換されていてもよい。アリアルおよびヘテロアリアル基はさらに、多環式系（例えば、テトラリン、メチレンジオキシフェニル、例えばベンゾ[d][1,3]ジオキサソール-5-イル）を形成するように、芳香族でない脂環式環または複素環式環と縮合していても、あるいは架橋していてもよい。

【0429】

本明細書で使用する場合、「炭素環(carbocycle)」または「炭素環(carbocyclic ring)」は、そのいずれもが飽和でも、不飽和でも、あるいは芳香族でもよい、特定の数の炭素を有する任意の安定な単環式、二環式または三環式環を含むことを意図している。炭素環は、シクロアルキルおよびアリアルを含む。例えば、C₃~C₁₄炭素環は、3個、4個、5個、6個、7個、8個、9個、10個、11個、12個、13個または14個の炭素原子を有する単環式、二環式または三環式環を含むことを意図している。炭素環の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘプテニル、シクロヘプチル、シクロヘプテニル、アダマンチル、シクロオクチル、シクロオクテニル、シクロオクタジエニル、フルオレニル、フェニル、ナフチル、インダニル、アダマンチルおよびテトラヒドロナフチルがあるが、これに限定されるものではない。炭素環の定義には、架橋環も含まれ、例えば、[3.3.0]ビシクロオクタン、[4.3.0]ビシクロノナン、および[4.4.0]ビシクロデカンおよび[2.2.2]ビシクロオクタンがある。架橋環は、1個または複数個の炭素原子が2個の隣接しない炭素原子を連結すると生じる。一実施形態では、架橋環は、1個または2個の炭素原子である。架橋は常に単環式環を三環式環に変換する点に注意されたい。環が架橋されると、当該環について記載された置換基も架橋上に存在してもよい。さらに縮合環（例えば、ナフチル、テトラヒドロナフチル）およびスピロ環も含まれる。

【0430】

本明細書で使用する場合、「複素環」または「複素環基」には、少なくとも1つの環ヘテロ原子（例えば、N、OおよびSから選択される1-4ヘテロ原子）を含む任意の環状構造（飽和、不飽和または芳香族）が含まれる。複素環にはヘテロシクロアルキルおよびヘテロアリアルが含まれる。複素環の例として、モルホリン、ピロリジン、テトラヒドロ

10

20

30

40

50

チオフェン、ピペリジン、ピペラジン、オキセタン、ピラン、テトラヒドロピラン、アゼチジンおよびテトラヒドロフランが挙げられるが、これに限定されるものではない。

【0431】

複素環式基の例として、アクリジニル、アゾシニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチオフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾオキサゾリニル、ベンズチアゾリル、ベンズトリアゾリル、ベンズテトラゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンズイミダゾリニル、カルバゾリル、4 a H - カルバゾリル、カルボリニル、クロマニル、クロメニル、シンノリニル、デカヒドロキノリニル、2 H , 6 H - 1 , 5 , 2 - ジチアジニル、ジヒドロフロ [2 , 3 - b] テトラヒドロフラン、フラニル、フラザニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリル、1 H - インダゾリル、インドレニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、3 H - インドリル、イサチノイル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインダゾリル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、メチレンジオキシフェニル（例えば、ベンゾ [d] [1 , 3] ジオキソール - 5 - イル）、モルホリニル、ナフチリジニル、オクタヒドロイソキノリニル、オキサジアゾリル、1 , 2 , 3 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 5 - オキサジアゾリル、1 , 3 , 4 - オキサジアゾリル、1 , 2 , 4 - オキサジアゾール 5 (4 H) - オン、オキサゾリジニル、オキサゾリル、オキシンドリル、ピリミジニル、フェナントリジニル、フェナントロリニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサチニル、フェノキサジニル、フタラジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピペリドニル、4 - ピペリドニル、ピペロニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリドオキサゾール、ピリドイミダゾール、ピリドチアゾール、ピリジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリジニル、ピロリニル、2 H - ピロリル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、4 H - キノリジニル、キノキサリニル、キヌクリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロイソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラゾリル、6 H - 1 , 2 , 5 - チアジアジニル、1 , 2 , 3 - チアジアゾリル、1 , 2 , 4 - チアジアゾリル、1 , 2 , 5 - チアジアゾリル、1 , 3 , 4 - チアジアゾリル、チアントレニル、チアゾリル、チエニル、チエノチアゾリル、チエノオキサゾリル、チエノイミダゾリル、チオフェニル、トリアジニル、1 , 2 , 3 - トリアゾリル、1 , 2 , 4 - トリアゾリル、1 , 2 , 5 - トリアゾリル、1 , 3 , 4 - トリアゾリルおよびキサントニルがあるが、これに限定されるものではない。

【0432】

「置換された」という用語は、本明細書で使用する場合、指定された原子上の任意の1つまたは複数の水素原子が、表記された基から選択された基で置き換えられていることを意味する。ただし、指定された原子の通常原子価を超えず、かつ置換の結果、安定な化合物が得られるものとする。置換基がオキソまたはケト（すなわち、=O）である場合、原子上の2個の水素原子が置き換えられる。ケト置換基は芳香族部分には存在しない。環二重結合は、本明細書で使用する場合、隣接する2つの環原子間に形成される二重結合（例えば、C=C、C=NまたはN=N）である。「安定な化合物」および「安定な構造」とは、ある化合物が、反応混合物から有用な程度の純度に単離されること、および有効な治療薬として製剤化することに耐えるのに十分に強いことを示すことを意図する。

【0433】

置換基との結合が、環内の2つの原子を連結する結合を横切るように示される場合、そうした置換基は、環内のどの原子に結合してもよい。ある置換基について、そうした置換基が所定の式の化合物の残部に結合している原子を示さずに記載される場合、そうした置換基は当該式のどの原子を介して結合してもよい。置換基および/または可変基の組み合わせも許容されるが、そうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

【0434】

任意の可変基（例えば、R）が、ある化合物の任意の構成要素または式に2回以上存在

10

20

30

40

50

する場合、その各存在時の定義は、その他のすべての存在時の定義と無関係である。したがって、例えば、ある基が0～2のR部分で置換されているように示される場合、その基は、最大2つのR部分で任意選択的に置換されていてもよく、各存在時のRは、Rの定義から独立に選択される。さらに、置換基および/または可変基の組み合わせも許容されるが、そうした組み合わせの結果、安定な化合物が得られる場合に限られる。

【0435】

「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」という用語は、-OHまたは-O⁻を有する基を含む。

【0436】

本明細書で使用する場合、「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードをいう。「過ハロゲン化」という用語は一般に、ある部分においてすべての水素原子がハロゲン原子で置き換えられていることをいう。「ハロアルキル」または「ハロアルコキシル」という用語は、1つまたは複数のハロゲン原子で置換されたアルキルまたはアルコキシルをいう。

10

【0437】

「カルボニル」という用語は、酸素原子に二重結合で連結された炭素を含む化合物および部分を含む。カルボニルを含む部分の例として、アルデヒド、ケトン、カルボン酸、アミド、エステル、無水物などがあるが、これに限定されるものではない。

【0438】

「カルボキシル」という用語は、-COOHまたはそのC₁～C₆アルキルエステルをいう。

20

【0439】

「アシル」は、アシルラジカル(R-C(O)-)またはカルボニル基を含む部分を含む。「置換アシル」は、1つまたは複数の水素原子が、例えば、アルキル基、アルキニル基、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ(アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む)、アシルアミノ(アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む)、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリールまたは芳香族部分もしくは芳香族複素環部分で置き換えられているアシル基を含む。

30

【0440】

「アロイル」は、カルボニル基に結合したアリールまたは芳香族複素環部分を有する部分を含む。アロイル基の例として、フェニルカルボキシ、ナフチルカルボキシなどが挙げられる。

40

【0441】

「アルコキシアルキル」、「アルキルアミノアルキル」および「チオアルコキシアルキル」は、1つまたは複数の炭化水素骨格の炭素原子が酸素原子、窒素原子または硫黄原子で置き換えられている上記のようなアルキル基を含む。

【0442】

「アルコキシ」または「アルコキシル」という用語は、酸素原子に共有結合した置換および非置換アルキル基、アルケニル基およびアルキニル基を含む。アルコキシ基またはアルコキシルラジカルの例として、メトキシ基、エトキシ基、イソプロピルオキシ基、プロポキシ基、ブトキシ基およびペントキシ基があるが、これに限定されるものではない。置換アルコキシ基の例として、ハロゲン化アルコキシ基が挙げられる。アルコキシ基は、ア

50

ルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、ホスフェート、ホスホネート、ホスフィナート、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分または芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。ハロゲン置換アルコキシ基の例として、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシおよびトリクロロメトキシがあるが、これに限定されるものではない。

【0443】

「エーテル」または「アルコキシ」という用語は、2個の炭素原子またはヘテロ原子に結合した酸素を含む化合物または部分を含む。例えば、この用語は、アルキル基に共有結合している酸素原子に共有結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基をいう「アルコキシアルキル」を含む。

【0444】

「エステル」という用語は、カルボニル基の炭素に結合している酸素原子に結合した炭素またはヘテロ原子を含む化合物または部分を含む。「エステル」という用語は、アルコキシカルボキシ基、例えばメトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、ペントキシカルボニルなどを含む。

【0445】

「チオアルキル」という用語は、硫黄原子と連結したアルキル基を含む化合物または部分を含む。チオアルキル基は、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキルカルボニルオキシ、アリールカルボニルオキシ、アルコキシカルボニルオキシ、アリールオキシカルボニルオキシ、カルボキシレート、カルボキシ酸、アルキルカルボニル、アリールカルボニル、アルコキシカルボニル、アミノカルボニル、アルキルアミノカルボニル、ジアルキルアミノカルボニル、アルキルチオカルボニル、アルコキシル、アミノ（アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、アリールアミノ、ジアリールアミノおよびアルキルアリールアミノを含む）、アシルアミノ（アルキルカルボニルアミノ、アリールカルボニルアミノ、カルバモイルおよびウレイドを含む）、アミジノ、イミノ、スルフヒドリル、アルキルチオ、アリールチオ、チオカルボキシレート、スルフェート、アルキルスルフィニル、スルホナト、スルファモイル、スルホンアミド、ニトロ、トリフルオロメチル、シアノ、アジド、ヘテロシクリル、アルキルアリール、または芳香族部分もしくは芳香族複素環部分などの基で置換されていてもよい。

【0446】

「チオカルボニル」または「チオカルボキシ」という用語は、硫黄原子に二重結合で連結された炭素を含む化合物および部分を含む。

【0447】

「チオエーテル」という用語は、2個の炭素原子またはヘテロ原子に結合した硫黄原子を含む部分を含む。チオエーテルの例として、アルクチオアルキル、アルクチオアルケニルおよびアルクチオアルキニルがあるが、これに限定されるものではない。「アルクチオアルキル」という用語は、アルキル基に結合している硫黄原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を有する部分を含む。同様に、「アルクチオアルケニル」という用語は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルケニル基に共有結合している硫黄原子に結合している部分をいう。「アルクチオアルキニル」は、アルキル基、アルケニル基またはアルキニル基が、アルキニル基に共有結合している硫黄原子に結合

10

20

30

40

50

している部分をいう。

【0448】

本明細書で使用する場合、「アミン」または「アミノ」は、 NH_2 をいう。「アルキルアミノ」は、 $-\text{NH}_2$ の窒素が少なくとも1つのアルキル基に結合している化合物の基を含む。アルキルアミノ基の例として、ベンジルアミノ、メチルアミノ、エチルアミノ、フェネチルアミノなどが挙げられる。「ジアルキルアミノ」は、 $-\text{NH}_2$ の窒素が2つのアルキル基に結合している基を含む。ジアルキルアミノ基の例として、ジメチルアミノおよびジエチルアミノがあるが、これに限定されるものではない。「アリールアミノ」および「ジアリールアミノ」はそれぞれ、窒素が少なくとも1つまたは2つのアリール基に結合している基を含む。「アミノアリール」および「アミノアリールオキシ」は、アミノで置換されたアリールおよびアリールオキシをいう。「アルキルアリールアミノ」、「アルキルアミノアリール」または「アリールアミノアルキル」は、少なくとも1つのアルキル基および少なくとも1つのアリール基に結合しているアミノ基をいう。「アルカミノアルキル」は、アルキル基にも結合している窒素原子に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基をいう。「アシルアミノ」は、窒素がアシル基に結合している基を含む。アシルアミノの例として、アルキルカルボニルアミノ基、アリールカルボニルアミノ基、カルバモイル基およびウレイド基があるが、これに限定されるものではない。

10

【0449】

「アミド」または「アミノカルボキシ」という用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合している窒素原子を含む化合物または部分を含む。この用語は、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアルキル基、アルケニル基またはアルキニル基を含む「アルカミノカルボキシ」基を含む。この用語はさらに、カルボニル基またはチオカルボニル基の炭素に結合しているアミノ基に結合したアリール部分またはヘテロアリール部分を含む「アリールアミノカルボキシ」基を含む。「アルキルアミノカルボキシ」、「アルケニルアミノカルボキシ」、「アルキニルアミノカルボキシ」および「アリールアミノカルボキシ」という用語はそれぞれ、アルキル部分、アルケニル部分、アルキニル部分およびアリール部分が窒素原子に結合し、その窒素原子がカルボニル基の炭素に結合している部分を含む。アミドは、直鎖アルキル、分岐アルキル、シクロアルキル、アリール、ヘテロアリールまたは複素環などの置換基で置換されていてもよい。アミド基上の置換基はさらに置換されていてもよい。

20

30

【0450】

窒素を含む本開示の化合物は、他の本発明の化合物を得るため、酸化剤（例えば、3-クロロペルオキシ安息香酸（mCPBA）および/または過酸化水素）を用いた処理によりN-オキシドに変換してもよい。したがって、図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物は、原子価および構造が許容される場合、図示した化合物およびそのN-オキシド誘導体（ $\text{N}-\text{O}$ または N^+-O^- と表記することがある）の両方を含むものと見なされる。さらに、他の例では、本開示の化合物中の窒素は、N-ヒドロキシ化合物またはN-アルコキシ化合物に変換してもよい。例えば、N-ヒドロキシ化合物は、酸化剤、例えばm-CPBAによる親アミンの酸化により調製することができる。図示し特許請求の範囲に記載されているすべての窒素含有化合物はさらに、原子価および構造が許容される場合、図示した化合物とそのN-ヒドロキシ（すなわち、 $\text{N}-\text{OH}$ ）誘導体およびN-アルコキシ（すなわち、 $\text{N}-\text{OR}$ （式中、Rは置換もしくは非置換 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルケニル、 $\text{C}_1\sim\text{C}_6$ アルキニル、3～14員炭素環または3～14員複素環である））誘導体との両方を包含する。

40

【0451】

本明細書において、化合物の構造式は、便宜上、場合によっては特定の異性体を表すが、本開示は、幾何異性体、不斉炭素をベースとした光学異性体、立体異性体、互変異性体などのすべての異性体を含み、すべての異性体が、同じ活性レベルを有し得るわけではないことが理解される。さらに、結晶多形が、式によって表される化合物について存在し得る。任意の結晶形態、結晶形態混合物、またはその無水物もしくは水和物が、本開示の範

50

囲に含まれることが留意される。

【0452】

「異性」は、化合物が同一の分子式を有するものの、その原子の結合順序またはその原子の空間配置が異なることを意味する。原子の空間配置が異なる異性体は「立体異性体」と呼ばれる。互いに鏡像でない立体異性体は「ジアステレオ異性体」と呼ばれ、互いに重ね合わせることができない鏡像である立体異性体は「エナンチオマー」と呼ばれ、光学異性体と呼ばれることもある。逆のキラリティーの各エナンチオマー型を等量含む混合物は「ラセミ混合物」と呼ばれる。

【0453】

同一でない4つの置換基に結合した炭素原子は「キラル中心」と呼ばれる。

10

【0454】

「キラル異性体」は、少なくとも1つのキラル中心を有する化合物を意味する。2つ以上のキラル中心を有する化合物は、個々のジアステレオマーとして存在しても、あるいは「ジアステレオマー混合物」と呼ばれるジアステレオマーの混合物として存在してもよい。1つのキラル中心が存在する場合、立体異性体は、そのキラル中心の絶対配置（RまたはS）により特徴付けてもよい。絶対配置とは、キラル中心に結合した置換基の空間配置をいう。検討対象のキラル中心に結合した置換基は、Sequence Rule of Cahn, Ingold and Prelogに従いランク付けされる。(Cahn et al., Angew. Chem. Intern. Edit. 1966, 5, 385; errata 511; Cahn et al., Angew. Chem. 1966, 78, 413; Cahn and Ingold, J. Chem. Soc. 1951 (London), 612; Cahn et al., Experientia 1956, 12, 81; Cahn, J. Chem. Educ. 1964, 41, 116)。

20

【0455】

「幾何異性体」は、存在する原因が二重結合またはシクロアルキルリンカー（例えば、1,3-シロコブチル）の周りの回転障壁であるジアステレオマーを意味する。これら配置は、接頭辞シスおよびトランス、またはカーン-インゴルド-プレログ順位則に従い各基が分子の二重結合に関して同じ側または反対側にあることを示すZおよびEにより、その名称により区別される。

【0456】

本開示の化合物は、異なるキラル異性体または幾何異性体として図示し得ることが理解されよう。さらに、化合物がキラル異性体型または幾何異性体型を有する場合、すべての異性体型が本開示の範囲に含まれることを意図しており、化合物の名称は任意の異性体型を除外するものではないことも理解されるべきであり、すべての異性体が、同じ活性レベルを有し得るわけではないことが理解される。

30

【0457】

さらに、こうした構造および本開示で考察された他の化合物は、そのすべてのアトロピック(atropic)異性体を含み、すべてのアトロピック異性体が、同じ活性レベルを有し得るわけではないことが理解される。「アトロピック(atropic)異性体」は、2つの異性体の原子が空間で異なって配置されている立体異性体の1種である。アトロピック(atropic)異性体が存在する原因は、中心結合の周りの大きな基の回転障壁により引き起こされる回転の束縛である。こうしたアトロピック(atropic)異性体は典型的には混合物として存在するが、クロマトグラフィー技術の最近の進歩の結果、特定の場合、2つのアトロピック(atropic)異性体の混合物を分離することが可能になっている。

40

【0458】

「互変異性体」は、2つ以上の構造異性体が平衡状態で存在し、ある異性体型から別の異性体型に容易に変換される、それらの構造異性体の1つである。この変換の結果、水素原子が、隣接する共役二重結合の変化を伴って形式的に移動する。互変異性体は、溶液中で互変異性体のセットの混合物として存在する。互変異性が可能である溶液においては、

50

互変異性体の化学平衡に達する。互変異性体の正確な比率は、温度、溶媒および pH を含むいくつかの要因によって異なる。互変異性化により相互変換可能な互変異性体の概念は、互変異性と呼ばれる。

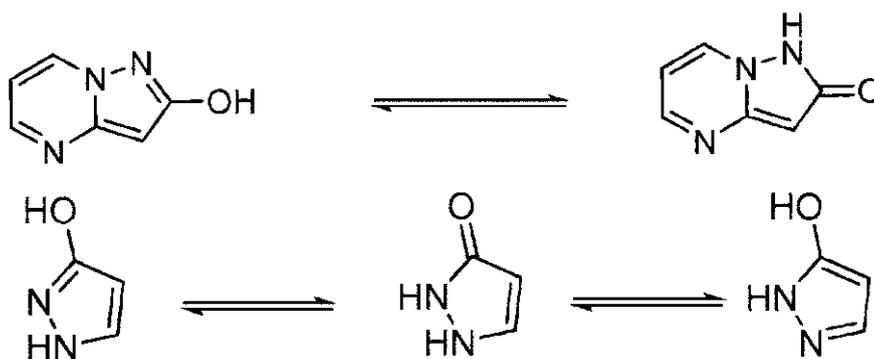
【0459】

考えられる様々なタイプの互変異性のうち、2つが一般に観察される。ケト-エノール互変異性では、電子および水素原子の同時移動が起こる。環鎖互変異性は、糖鎖分子のアルデヒド基(-CHO)が同じ分子のヒドロキシ基(-OH)の1つと反応して、分子にグルコースに見られるような環式(環状)形態が生じた結果として起こる。

【0460】

一般的な互変異性のペアとして、ケトン-エノール、アミド-ニトリル、ラクタム-ラクチム、複素環における(例えば、グアニン、チミンおよびシトシンなどの核酸塩基における)アミド-イミド酸互変異性、イミン-エナミンおよびエナミン-エナミンがある。ラクタム-ラクチム互変異性の例は、以下に示されるとおりである。

【化50】



【0461】

本開示の化合物は異なる互変異性体として図示され得ることが理解されるべきである。さらに、化合物が互変異性型を有する場合、すべての互変異性型が本開示の範囲に含まれることを意図しており、化合物の名称は任意の互変異性体型を除外するものではないことも理解されるべきである。特定の互変異性体が、他のものより高い活性レベルを有し得ることが理解されよう。

【0462】

「結晶多形」、「多形」または「結晶形態」という用語は、化合物(またはその塩もしくは溶媒和物)が、すべて同じ元素組成を有する異なる結晶充填配置(crystal packing arrangement)で結晶化することができる結晶構造を意味する。異なる結晶形態は、通常、異なるX線回折パターン、赤外線スペクトル、融点、密度、硬度、結晶形状、光学および電気的特性、安定性および溶解度を有する。再結晶化溶媒、結晶化速度、貯蔵温度、および他の要因が、ある結晶形態を優位にさせ得る。化合物の結晶多形は、異なる条件下での結晶化によって調製され得る。

【0463】

本明細書に記載のいずれかの式の化合物は、化合物自体、ならびに該当する場合、それらの塩、およびそれらの溶媒和物を含む。塩は、例えば、アニオンと、置換されたベンゼン化合物上の正に荷電した基(例えば、アミノ)との間で形成させることができる。好適なアニオンとして、塩化物イオン、臭化物イオン、ヨウ化物イオン、硫酸イオン、重硫酸イオン、スルファミン酸イオン、硝酸イオン、リン酸イオン、クエン酸イオン、メタンサルホン酸イオン、トリフルオロ酢酸イオン、グルタミン酸イオン、グルクロン酸イオン、グルタル酸イオン、リンゴ酸イオン、マレイン酸イオン、コハク酸イオン、フマル酸イオン、酒石酸イオン、トシル酸イオン、サリチル酸イオン、乳酸イオン、ナフタレンスルホン酸イオンおよび酢酸イオン(例えば、トリフルオロ酢酸イオン)が挙げられる。「薬学的に許容されるアニオン」という用語は、薬学的に許容される塩を形成するのに好適なア

ニオンをいう。同様に、塩はまた、カチオンと、置換されたベンゼン化合物上の負に荷電した基（例えば、カルボン酸イオン）との間で形成させることもできる。好適なカチオンとして、ナトリウムイオン、カリウムイオン、マグネシウムイオン、カルシウムイオン、およびテトラメチルアンモニウムイオンなどのアンモニウムカチオンが挙げられる。置換されたベンゼン化合物として、第四級窒素原子を含むその塩も含まれる。

【0464】

加えて、本開示の化合物、例えば、化合物の塩は、水和もしくは非水和（無水）形態で存在しても、あるいは他の溶媒分子との溶媒和物として存在してもよい。水和物の非限定的な例として、一水和物、二水和物などが挙げられる。溶媒和物の非限定的な例として、エタノール溶媒和物、アセトン溶媒和物などが挙げられる。

10

【0465】

「溶媒和物」は、化学量論量あるいは非化学量論量の溶媒を含む溶媒付加形態を意味する。一部の化合物は、結晶性固体状態で一定のモル比の溶媒分子を捕捉する傾向があり、したがって溶媒和物を形成する。溶媒が水の場合、形成される溶媒和物は水和物であり、溶媒がアルコールの場合、形成される溶媒和物はアルコールートである。水和物は1つの物質分子と1つまたは複数の水分子の組み合わせにより形成され、水はその分子状態をH₂Oとして維持する。

【0466】

本明細書で使用する場合、「アナログ」という用語は、別の化学化合物と構造的に類似しているが、組成がやや異なる（異なる元素の原子による1つの原子の置き換え、または特定の官能基の存在、または別の官能基による1つの官能基の置き換えのように）化学化合物をいう。したがって、アナログは、参照化合物と機能および外観が類似または同様であるが、構造または起源が類似または同様でない化合物である。

20

【0467】

本明細書で定義した、「誘導體」という用語は、共通のコア構造を有するが、本明細書に記載するような様々な基で置換されている化合物をいう。例えば、式(I)で表される化合物はすべて、アミン置換アリールまたはヘテロアリール化合物であり、共通のコアとして式(I)を有する。

【0468】

「生物学的等価体」という用語は、ある原子または原子団と、別の概ね類似した原子または原子団との交換により生じる化合物をいう。生物学的等価性置換の目的は、親化合物に類似した生物学的特性を有する新しい化合物を作ることにある。生物学的等価性置換は、物理化学をベースにしても、あるいは位相幾何学をベースにしてもよい。カルボン酸の生物学的等価体の例として、アシルスルホンイミド、テトラゾール、スルホネートおよびホスホネートがあるが、これに限定されるものではない。例えば、Patani and LaVoie, Chem. Rev. 96, 3147-3176, 1996を参照されたい。

30

【0469】

本開示は、本化合物に生じる原子の同位体をすべて含むことを意図している。同位体は、同じ原子番号を有するが、異なる質量数を有する原子を含む。一般的な例として、限定するものではないが、水素の同位体としてトリチウムおよびジウテリウムがあり、炭素の同位体としてC-13およびC-14がある。

40

【0470】

本開示は、本明細書に記載の式のいずれかの化合物の合成のための方法を提供する。本開示は、実施例に示されるように以下のスキームにしたがう、本開示の様々な開示される化合物の合成のための詳細な方法も提供する。

【0471】

本明細書および特許請求の範囲において、「a」、「an」、および「the」などの冠詞は、矛盾する記載がない限り、または文脈上他の意味であることが明らかでない限り、1つまたは2つ以上を意味し得る。矛盾する記載がない限り、または文脈上他の意味で

50

あることが明らかでない限り、群の1つまたは複数の構成要素間に「または」を含む請求項または説明は、群の構成要素のうち1つ、2つ以上、またはすべてが、所与のプロダクトまたはプロセスに存在するか、用いられるか、または他の形で関連する場合に満たされると考えられる。本開示は、群のちょうど1つの構成要素が、所与のプロダクトまたはプロセスに存在するか、用いられるか、または他の形で関連する実施形態を含む。本開示は、群の構成要素のうち2つ以上、またはすべてが、所与のプロダクトまたはプロセスに存在するか、用いられるか、または他の形で関連する実施形態を含む。本明細書で使用する場合、「A、B、またはCの1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、またはC」、「A、B、およびCの1つまたは複数」、「1つまたは複数のA、B、およびC」、「A、B、およびCから選択される」、「A、B、およびCからなる群から選択される」などの表現は、同義的に使用され、これらはすべて、特に規定されない限り、A、B、および/またはC、すなわち、1つまたは複数のA、1つまたは複数のB、1つまたは複数のC、またはそれらの任意の組合せからなる群からの選択を指す。

10

【0472】

「含む」という用語は、非限定的(open)であることが意図され、追加の要素または工程の包含を許容するが、それが必須ではないことも留意される。「含む」という用語が本明細書で使用される場合、「から本質的になる」および「からなる」という用語も、したがって包含され、開示される。本明細書全体を通して、組成物は、特定の成分を有する(having)、含む(including)、または含む(comprising)と記載されている場合、組成物はまた、記載されている成分から本質的になる、またはそれからなることが考えられる。同様に、方法またはプロセスが、特定のプロセス工程を有する(having)、含む(including)、または含む(comprising)と記載されている場合、プロセスはまた、記載されているプロセス工程から本質的になる、またはそれからなる。さらに、本発明が動作可能なままである限り、工程の順序またはいくつかの動作を行う順序は重要でないことが理解されるべきである。さらに、2つ以上の工程または動作を同時に行うことができる。

20

【0473】

本開示の合成方法は、幅広い官能基を許容し得るため、様々な置換された出発材料が使用され得る。この方法は、一般に、全プロセスの最後にまたは終わり近くに所望の最終化合物を提供するが、場合によっては、化合物をその薬学的に許容される塩にさらに転化することが望ましいことがある。

30

【0474】

本開示の化合物は、当業者に公知であるか、または本明細書の教示を考慮して当業者に明らかであろう標準的な合成方法および手順を用いることによって、市販の出発材料、文献において公知の化合物を用いて、または容易に調製される中間体から、様々な方法で調製され得る。有機分子の調製ならびに官能基の変換および操作のための標準的な合成方法および手順は、関連する科学文献からまたは当該技術分野における標準的なテキストから得ることができる。いずれか1つまたはいくつかの出典に限定されないが、参照により本明細書に援用するSmith, M. B., March, J., March's Advanced Organic Chemistry: Reactions, Mechanisms, and Structure, 5th edition, John Wiley & Sons: New York, 2001; Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999; R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989); L. Fieser and M. Fieser, Fieser and Fieser's Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1994); およびL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis

40

50

, John Wiley and Sons (1995)などの古典的なテキストが、当業者に公知の有機合成の広く認められている有用な参照テキストである。合成方法の以下の説明は、本開示の化合物の調製のための一般的な手順を、限定せずに例示するように設計されている。

【0475】

本開示の化合物は、当業者に周知の様々な方法によって好都合に調製され得る。本明細書に記載の式のいずれかを有する本開示の化合物は、市販の出発材料または文献の手順を用いて調製され得る出発材料から、以下のスキーム1~9に示される手順にしたがって調製され得る。特に規定されない限り、スキーム1~9中の変数(n 、 R^3 、 R^7 、 R^8 、および R^9 など)は、本明細書に記載の任意の式において定義されるとおりである。

10

【0476】

当業者は、本明細書に記載の反応順序および合成スキームの間、保護基の導入および除去などのいくつかの工程の順序が変更されてもよいことに気付くであろう。

【0477】

当業者は、いくつかの基が、保護基の使用による反応条件からの保護を必要とし得ることを認識するであろう。保護基はまた、分子中の同様の官能基を区別するのに使用され得る。保護基のリストならびにこれらの基を導入および除去する方法は、Greene, T. W., Wuts, P. G. M., Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd edition, John Wiley & Sons: New York, 1999に見出され得る。

20

【0478】

好ましい保護基として、以下のものが挙げられるが、これに限定されるものではない。
 ヒドロキシル部分の場合：TBS、ベンジル、THP、Ac
 カルボン酸の場合：ベンジルエステル、メチルエステル、エチルエステル、アリルエステル
 アミンの場合：Cbz、BOC、DMB
 ジオールの場合：Ac(x2)TBS(x2)、または一緒になる場合、アセトニド
 チオールの場合：Ac
 ベンズイミダゾールの場合：SEM、ベンジル、PMB、DMB
 アルデヒドの場合：ジ-アルキルアセタール、例えば、ジメトキシアセタールまたはジエチルアセチル。

30

【0479】

本明細書に記載の反応スキームにおいて、複数の立体異性体が生成され得る。特定の立体異性体が示されていない場合、反応から生成され得る考えられるすべての立体異性体を意味することが理解される。当業者は、反応が、ある異性体を優先的に得るように最適化され得、または新しいスキームが、単一の異性体を生成するように考案され得ることを認識するであろう。混合物が生成される場合、分取薄層クロマトグラフィー、分取HPLC、分取キラルHPLC、または分取SFCなどの技術が、異性体を分離するのに使用され得る。

【0480】

以下の略語が、本明細書全体を通して使用され、以下に定義される。

40

ACN：アセトニトリル

Ac：アセチル

AcOH：酢酸

AlCl₃：塩化アルミニウム

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

t-BuOK：カリウムt-ブトキシド

tBuONaまたはt-BuONa：ナトリウムt-ブトキシド

br：ブロード

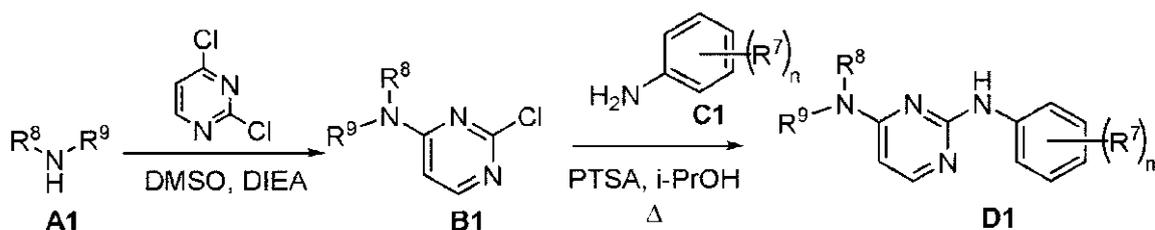
BOC：tert-ブトキシカルボニル

50

C b z	: ベンジルオキシカルボニル	
C D C l ₃ C H C l ₃	: クロロホルム	
C H ₂ C l ₂	: ジクロロメタン	
C H ₃ C N	: アセトニトリル	
C s C O ₃	: 炭酸セシウム	
C H ₃ N O ₃	: ニトロメタン	
d	: 二重項	
d d	: 二重項の二重項	
d q	: 四重項の二重項	
D C E	: 1, 2 ジクロロエタン	10
D C M	: ジクロロメタン	
	: 熱	
	: 化学シフト	
D I E A	: N, N - ジイソプロピルエチルアミン (ヒューニッヒ塩基)	
D M B	: 2, 4 ジメトキシベンジル	
D M F	: N, N - ジメチルホルムアミド	
D M S O	: ジメチルスルホキシド	
D M S O - d ₆	: 重水素化ジメチルスルホキシド	
E A または E t O A c	: 酢酸エチル	
E S	: エレクトロスプレー	20
E t ₃ N	: トリエチルアミン	
e q u i v	: 当量	
g	: グラム	
h	: 時間	
H ₂ O	: 水	
H C l	: 塩化水素または塩酸	
H P L C	: 高速液体クロマトグラフィー	
H z	: ヘルツ	
I P A	: イソプロピルアルコール	
i - P r O H	: イソプロピルアルコール	30
J	: NMR 結合定数	
K ₂ C O ₃	: 炭酸カリウム	
H I	: ヨウ化カリウム	
K C N	: シアン化カリウム	
L C M S または L C - M S	: 液体クロマトグラフィー質量スペクトル	
M	: モル濃度	
m	: 多重項	
m g	: ミリグラム	
M H z	: メガヘルツ	
m L	: ミリリットル	40
m m	: ミリメートル	
m m o l	: ミリモル	
m o l	: モル	
[M + 1]	: 分子イオン + 1 つの質量単位	
m / z	: 質量 / 電荷比	
m - C P B A	: メタ - クロロ過安息香酸	
M e C N	: アセトニトリル	
M e O H	: メタノール	
M e I	: ヨウ化メチル	
m i n	: 分	50

μm :	ミクロン	
MsCl :	塩化メシル	
MW :	マイクロ波照射	
N :	直鎖	
Na_2SO_4 :	硫酸ナトリウム	
NH_3 :	アンモニア	
$\text{NaBH}(\text{AcO})_3$:	ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド	
NaI :	ヨウ化ナトリウム	
Na_2SO_4 :	硫酸ナトリウム	
NH_4Cl :	塩化アンモニウム	10
NH_4HCO_3 :	炭酸水素アンモニウム	
nm :	ナノメートル	
NMP :	N - メチルピロリジノン	
NMR :	核磁気共鳴	
$\text{Pd}(\text{OAc})_2$:	酢酸パラジウム (II)	
Pd/C :	パラジウム炭素	
$\text{Pd}_2(\text{dba})_3$:	トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0)	
PMB :	パラメトキシベンジル	
ppm :	百万分率	
POCl_3 :	塩化ホスホリル	20
分取 HPLC :	分取高速液体クロマトグラフィー	
PTSA :	パラ - トルエンスルホン酸	
$p\text{-TsOH}$:	パラ - トルエンスルホン酸	
RT :	保持時間	
rt :	室温	
s :	一重項	
t :	三重項	
$t\text{-BuXPhos}$:	2 - ジ - tert - ブチルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニル	
TEA :	トリエチルアミン	30
TFA :	トリフルオロ酢酸	
TfO :	トリフレート	
THP :	テトラヒドロピラン	
TsOH :	トス酸	
UV :	紫外線	
【0481】		
【化51】		

スキーム1



スキーム1は、一般的な経路にしたがう、 N^2 -フェニルピリミジン-2,4-ジアミン化合物D1の合成を示す。2,4-ジクロロピリミジンを、有機溶媒（例えば、 DMSO ）中で、ジアルキルアミンA1および塩基（例えばDIEA）と組み合わせる。得られた2-クロロ-ピリミジン-4-アミンB1を、有機溶媒（例えば、 $i\text{-PrOH}$ ）中で

40

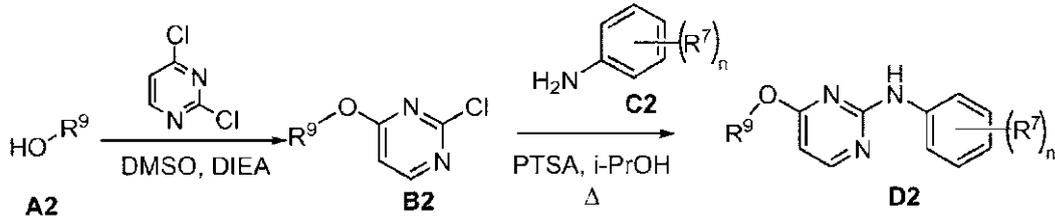
50

、置換アニリン C 1 および酸（例えば、PTSA）とともに加熱し、加熱して、N²-フェニルピリミジン - 2, 4 - ジアミン D 1 を得る。

【0482】

【化52】

スキーム2



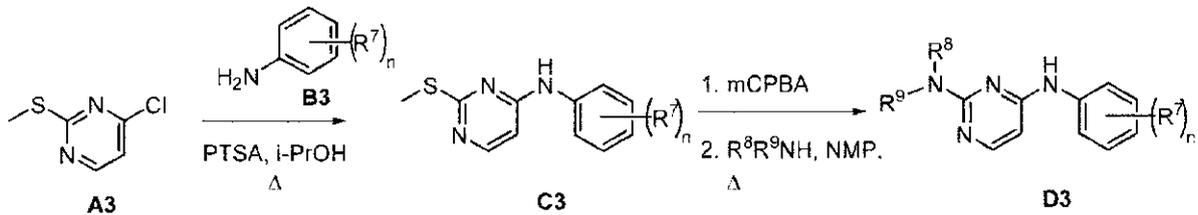
10

スキーム2は、一般的な経路にしたがう、フェニルピリミジン - 2 - アミン化合物 D 2 の合成を示す。2, 4 - ジクロロピリミジンを、有機溶媒（例えば、DMSO）中で、アルコール A 2 および塩基（例えば DIEA）と組み合わせる。得られた 2 - クロロピリミジン B 2 を、有機溶媒（例えば、i-PrOH）中で、置換アニリン C 2 および酸（例えば、PTSA）とともに加熱し、加熱して、フェニルピリミジン - 2 - アミン D 2 を得る。

【0483】

【化53】

スキーム3



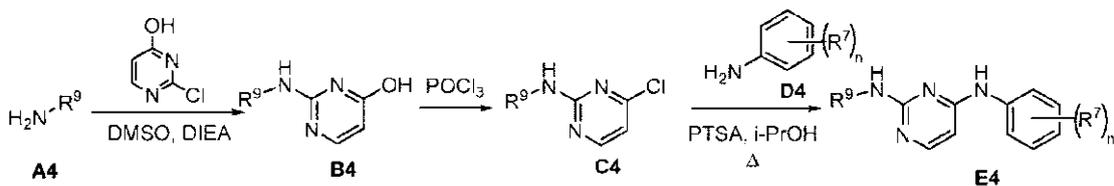
30

スキーム3は、一般的な経路にしたがう、N⁴-フェニルピリミジン - 2, 4 - ジアミン化合物 D 3 の合成を示す。2 - クロロ - 4 - (メチルチオ)ピリミジン A 3 を、有機溶媒（例えば、i-PrOH）中で、置換アニリン B 3 および酸（例えば、PTSA）とともに加熱する。得られた置換 2 - (メチルチオ) - N - フェニルピリミジン - 4 - アミン C 3 を、酸化剤（例えば、mCPBA）で処理し、次に、有機溶媒（例えば、NMP）中で、アミン（例えば、NHR⁸R⁹）とともに加熱して、N⁴-フェニルピリミジン - 2, 4 - ジアミン D 3 を得る。

【0484】

【化54】

スキーム4



40

スキーム4は、一般的な経路にしたがう、N⁴-フェニルピリミジン - 2, 4 - ジアミン化合物 E 4 の合成を示す。2 - クロロピリミジン - 4 - オールを、有機溶媒（例えば、DMSO）中で、第一級アミン A 4 および塩基（例えば、DIEA）と組み合わせて、2

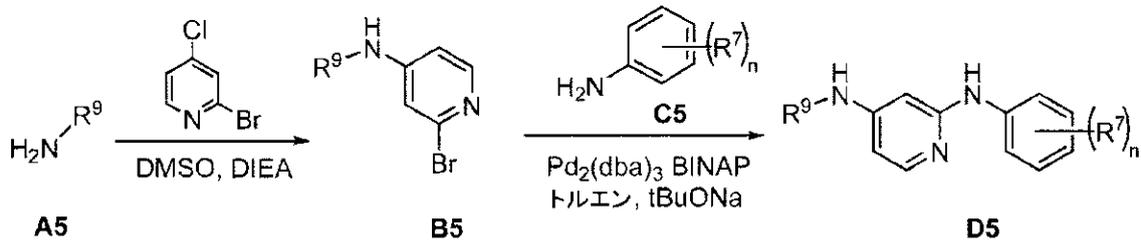
50

- アミノピリミジン - 4 - オール B 4 を得て、次に、それを、塩素化剤（例えば、塩化ホスホリル）で処理する。得られた 4 - クロロピリミジン - 2 - アミン C 4 を、有機溶媒（例えば、i - PrOH）中で、置換アニリン D 4 および酸（例えば、PTSA）とともに加熱して、N⁴ - フェニルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン E 4 を得る。

【0485】

【化55】

スキーム5



10

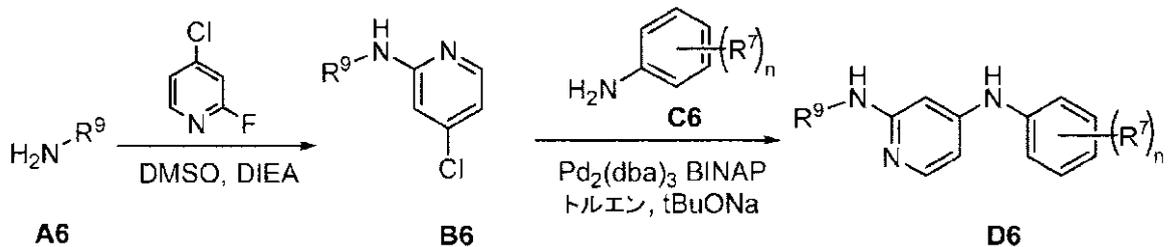
スキーム5は、一般的な経路にしたがう、N² - フェニルピリジン - 2 , 4 - ジアミン化合物 D 5 の合成を示す。2 - プロモ - 4 - クロロピリジン を、有機溶媒（例えば、DMSO）中で、第一級アミン A 5 および塩基（例えば、DIEA）と組み合わせる。得られた 2 - プロモ - ピリジン - 4 - アミン B 5 を、触媒（例えば、Pd₂(dba)₃）、リガンド（例えば、BINAP）、および塩基（例えば、tBuONa）を用いるバックワルド・ハートウィッグアミノ化によって、有機溶媒（例えば、トルエン）中で、置換アニリン C 5 と結合して、N² - フェニルピリジン - 2 , 4 - ジアミン D 5 を得る。

20

【0486】

【化56】

スキーム6



30

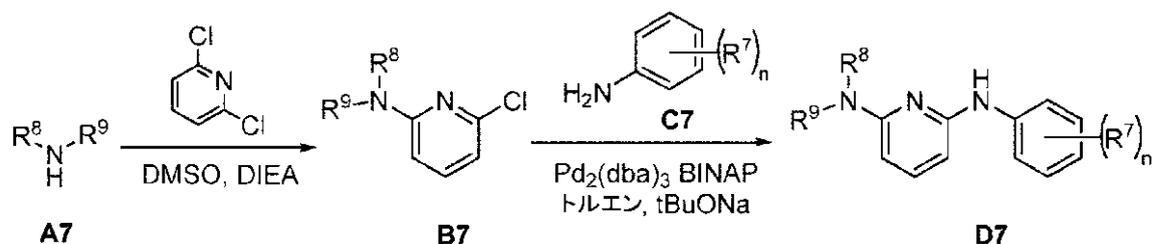
スキーム6は、一般的な経路にしたがう、N⁴ - フェニルピリジン - 2 , 4 - ジアミン化合物 D 6 の合成を示す。4 - クロロ - 2 - フルオロピリジン を、有機溶媒（例えば、DMSO）中で、第一級アミン A 6 および塩基（例えば、DIEA）と組み合わせる。得られた 4 - クロロ - ピリジン - 2 - アミン B 6 を、触媒（例えば、Pd₂(dba)₃）、リガンド（例えば、BINAP）、および塩基（例えば、tBuONa）を用いるバックワルド・ハートウィッグアミノ化によって、有機溶媒（例えば、トルエン）中で、置換アニリン C 6 と結合して、N⁴ - フェニルピリジン - 2 , 4 - ジアミン D 6 を得る。

40

【0487】

50

【化 5 7】

スキーム 7

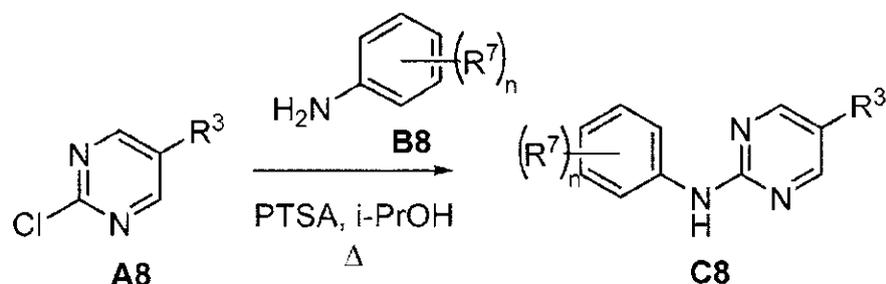
10

スキーム 7 は、一般的な経路にしたがう、 N^2 -フェニルピリジン - 2, 6 - ジアミン化合物 D 7 の合成を示す。2, 6 - ジクロロピリジン を、有機溶媒 (例えば、DMSO) 中で、アミン A 7 および塩基 (例えば、DIEA) と組み合わせる。得られた 6 - クロロ - ピリジン - 2 - アミン B 7 を、触媒 (例えば、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$)、リガンド (例えば、BINAP)、および塩基 (例えば、tBuONa) を用いるバックワルド・ハートウィッグアミノ化によって、有機溶媒 (例えば、トルエン) 中で、置換アニリン C 7 と結合して、 N^2 -フェニルピリジン - 2, 6 - ジアミン D 7 を得る。

【0488】

【化 5 8】

20

スキーム 8

30

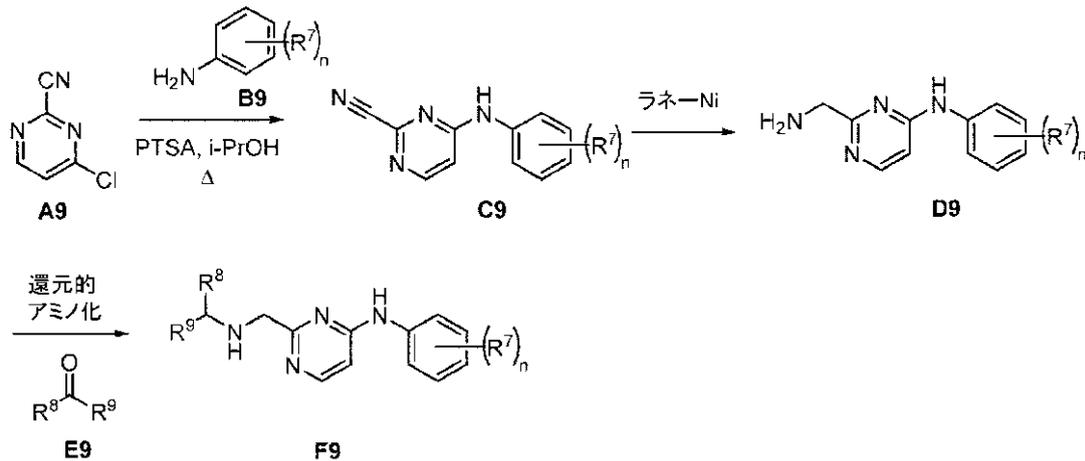
スキーム 8 は、一般的な経路にしたがう、 N -フェニルピリミジン - 2 - アミン化合物 C 8 の合成を示す。2 - クロロ - ピリミジン A 8 を、有機溶媒 (例えば、i-PrOH) 中で、置換アニリン B 8 および酸 (例えば、PTSA) とともに加熱して、 N -フェニルピリミジン - 2 - アミン C 8 を得る。

【0489】

40

50

【化 5 9】

スキーム 9

10

スキーム 9 は、一般的な経路にしたがう、2 - (アルキルアミノメチル) - N - フェニルピリミジン - 4 - アミン化合物 F 9 の合成を示す。4 - クロロピリミジン - 2 - カルボニトリル A 9 を、有機溶媒（例えば、i - P r O H）中で、置換アニリン B 9 および酸（例えば、P T S A）とともに加熱する。得られた 4 - (フェニルアミノ)ピリミジン - 2 - カルボニトリル C 9 を、還元剤（例えば、ラネー N i）で処理して、2 - (アミノメチル) - N - フェニルピリミジン - 4 - アミン D 9 を得る。カルボニル化合物 E 9 を用いた還元的アミノ化により、2 - (アルキルアミノ)メチル) - N - フェニルピリミジン - 4 - アミン F 9 を得る。

20

【 0 4 9 0】

当業者は、上記のスキームにおいて、工程の多くの順序が取り換え可能であることを認識するであろう。

【 0 4 9 1】

本開示の化合物は、K M T 1 C（リジンメチルトランスフェラーゼ 1 C）としても知られている G 9 a または E H M T 2（真正染色質ヒストンメチルトランスフェラーゼ 2）、またはその変異型のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害するため、本開示の一態様では、本明細書に開示される特定の化合物は、E H M T 2 が役割を担う特定の状態、疾患、および障害を処理または予防するための候補である。本開示は、ヒストンまたは他のタンパク質のメチル化状態を調節することによってその過程が影響され得る状態および疾患を処置するための方法を提供し、ここで、前記メチル化状態は、E H M T 2 の活性によって少なくとも部分的に媒介される。ヒストンのメチル化状態の調節は、ひいては、メチル化によって活性化される標的遺伝子、および/またはメチル化によって抑制される標的遺伝子の発現のレベルに影響し得る。この方法は、このような処置を必要とする被験体に、治療有効量の本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形、溶媒和物、もしくは立体異性体を投与することを含む。

30

40

【 0 4 9 2】

特に記載しない限り、処置方法のいずれの説明も、このような処置または予防を、本明細書に記載されたまま提供するための化合物の使用、ならびにこのような状態を処置または予防するための薬剤を調製するためのこの化合物の使用を含む。処置は、ヒト、またはげっ歯類および他の疾患モデルを含む非ヒト動物の処置を含む。

【 0 4 9 3】

さらに別の態様では、本開示は、それを必要とする被験体においてヒストン H 3（H 3 K 9）におけるリジン 9 のジメチル化を触媒する E H M T 2 の活性を調節する方法に関する。例えば、この方法は、変異型 E H M T 2 を発現する癌を有する被験体に、治療有効量の本明細書に記載の化合物を投与する工程を含み、ここで、この化合物は、E H M T 2 の

50

ヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害し、それによって、癌を処置する。

【0494】

例えば、EHMT2に媒介される癌は、白血病、前立腺癌、肝細胞癌、および肺癌からなる群から選択される。

【0495】

例えば、本明細書に開示される化合物は、癌を処置するのに使用され得る。例えば、癌は、血液癌である。

【0496】

例えば、癌は、脳および中枢神経系(CNS)癌、頭頸部癌、腎臓癌、卵巣癌、膵臓癌、白血病、肺癌、リンパ腫、骨髄腫、肉腫、乳癌、および前立腺癌からなる群から選択される。好ましくは、それを必要とする被検体は、脳およびCNS癌、腎臓癌、卵巣癌、膵臓癌、白血病、リンパ腫、骨髄腫、および/または肉腫を有していたか、有しているか、またはそれに罹患しやすい被検体である。例示的な脳および中枢CNS癌としては、髄芽腫、乏突起膠腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、脈絡叢癌、脈絡叢乳頭腫、上衣腫、膠芽細胞腫、髄膜腫、神経膠腫、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、および松果体芽細胞腫が挙げられる。例示的な卵巣癌としては、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌、および卵巣漿液性腺癌が挙げられる。例示的な膵臓癌としては、膵管腺癌および膵内分泌腫瘍が挙げられる。例示的な肉腫としては、軟骨肉腫、軟組織の明細胞肉腫、ユーイング肉腫、消化管間質腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、および特定不能(NOS)肉腫が挙げられる。あるいは、本発明の化合物によって処置される癌は、非NHL癌である。

【0497】

例えば、癌は、急性骨髄性白血病(AML)または慢性リンパ球性白血病(CLL)、髄芽腫、乏突起膠腫、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌、卵巣漿液性腺癌、膵管腺癌、膵内分泌腫瘍、悪性ラブドイド腫瘍、星細胞腫、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、脈絡叢癌、脈絡叢乳頭腫、上衣腫、膠芽細胞腫、髄膜腫、神経膠腫、乏突起星細胞腫、乏突起膠腫、松果体芽細胞腫、癌肉腫、脊索腫、性腺外胚細胞腫瘍、腎外性ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、皮膚扁平上皮細胞癌、軟骨肉腫、軟組織の明細胞肉腫、ユーイング肉腫、消化管間質腫瘍、骨肉腫、横紋筋肉腫、および特定不能(NOS)肉腫からなる群から選択される。好ましくは、癌は、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ球性白血病(CLL)、髄芽腫、卵巣明細胞腺癌、卵巣類内膜腺癌、膵管腺癌、悪性ラブドイド腫瘍、非定型奇形腫様/ラブドイド腫瘍、脈絡叢癌、脈絡叢乳頭腫、膠芽細胞腫、髄膜腫、松果体芽細胞腫、癌肉腫、腎外性ラブドイド腫瘍、神経鞘腫、皮膚扁平上皮細胞癌、軟骨肉腫、ユーイング肉腫、類上皮肉腫、腎髓様癌、びまん性大細胞型B細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫および/またはNOS肉腫である。

【0498】

例えば、EHMT2に媒介される障害は、血液学的疾患である。

【0499】

本開示の化合物は、EHMT2またはその変異型のヒストンメチルトランスフェラーゼ活性を阻害するため、本開示は、ヒストンまたは他のタンパク質のメチル化状態を調節することによってその過程が影響され得る状態および疾患を処置するための方法も提供し、ここで、前記メチル化状態は、EHMT2の活性によって少なくとも部分的に媒介される。本開示の一態様では、本明細書に開示される特定の化合物は、特定の条件、疾患、および障害を処置または予防するための候補である。ヒストンのメチル化状態の調節は、ひいては、メチル化によって活性化される標的遺伝子、および/またはメチル化によって抑制される標的遺伝子の発現のレベルに影響し得る。この方法は、このような処置を必要とする被検体に、治療有効量の本開示の化合物を投与することを含む。

【0500】

本明細書で使用する場合、「被検体」は、「それを必要とする被検体」と同義であり、両方とも、EHMT2に媒介されるタンパク質のメチル化が役割を担う障害を有する被検体、または一般集団と比較してそうした障害を発症するリスクが高い被検体を指す。「被

10

20

30

40

50

検体」には哺乳動物が含まれる。哺乳動物は、例えば、ヒトまたは適切な非ヒト哺乳動物、例えば、霊長類、マウス、ラット、イヌ、ネコ、雌ウシ、ウマ、ヤギ、ラクダ、ヒツジまたはブタであってもよい。被検体はまた、鳥類または家禽であってもよい。一実施形態では、哺乳動物はヒトである。それを必要とする被検体は、癌または前癌性状態を有すると以前に診断または特定されている被験体であり得る。それを必要とする被検体はまた、癌または前癌性状態を有する（例えば、それに罹患している）被験体であり得る。あるいは、それを必要とする被検体は、一般集団と比較してそうした障害を発症するリスクが高い被検体（すなわち、一般集団と比較してそうした障害を発症しやすい被検体）であり得る。それを必要とする被検体は、前癌性状態を有し得る。それを必要とする被検体は、難治性または耐性癌（すなわち、処置に反応しないか、または処置にまだ反応していない癌）を有していてもよい。被検体は、処置の初期に耐性である場合もあり、または処置中に耐性になる場合もある。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、直近の療法による寛解後に癌が再発している。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、癌処置に有効な既知の療法をすべて受けて無効であった。いくつかの実施形態では、それを必要とする被検体は、少なくとも1つの従来療法を受けた。好ましい実施形態では、被検体は、癌または癌状態を有する。例えば、癌は、白血病、前立腺癌、肝細胞癌、および肺癌である。

10

【0501】

本明細書で使用する場合、「候補化合物」は、その化合物が、研究者または臨床医が探し求めている細胞、組織、系、動物またはヒトに所望の生物学的または医学的応答を誘発する可能性があるかどうかを判定するために、1つまたは複数のインビトロまたはインビボでの生物学的アッセイで既に試験されたまたはこれから試験される、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物を指す。候補化合物は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物である。生物学的または医学的応答は、癌の処置であり得る。生物学的または医学的応答は、細胞増殖性疾患の処置または予防であり得る。生物学的応答または効果は、インビトロまたは動物モデルにおいて起こる細胞増殖または成長の変化、ならびにインビトロで観察可能な他の生物学的変化も含み得る。インビトロまたはインビボでの生物学的アッセイとしては、酵素活性アッセイ、電気泳動移動度シフトアッセイ、レポーター遺伝子アッセイ、インビトロ細胞生存率アッセイ、および本明細書に記載のアッセイなどを挙げることができるが、これに限定されるものではない。

20

30

【0502】

例えば、使用され得るインビトロでの生物学的アッセイは、(1)ヒストン基質（例えば、ヒトヒストンH3残基1~15を表す単離ヒストンサンプルまたは単離ヒストンペプチド）を、組み換えEHMT2酵素と混合する工程と；(2)本開示の化合物を、この混合物に加える工程と；(3)非放射性および³H-標識S-アデノシルメチオン(SAM)を加えて、反応を開始させる工程と；(4)過剰な量の非放射性SAMを加えて、反応を停止させる工程と；(4)組み込まれていない遊離³H-SAMを洗い落とす工程と；(5)当該技術分野において公知の任意の方法によって（例えば、PerkinElmer TopCountプレートリーダーによって）³H-標識ヒストン基質の量を検出する工程とを含む。

40

【0503】

例えば、使用され得るインビトロでの試験は、(1)癌細胞（例えば、乳癌細胞）を、本開示の化合物で処理する工程と；(2)一定期間にわたって細胞をインキュベートする工程と；(3)細胞を固定する工程と；(4)細胞を、ジメチル化ヒストン基質に結合する一次抗体で処理する工程と；(5)細胞を、二次抗体（例えば、赤外色素にコンジュゲートされる抗体）で処理する工程と；(6)当該技術分野において公知の任意の方法によって（例えば、Licor Odyssey Infrared Scannerによって）結合抗体の量を検出する工程とを含む。

【0504】

50

本明細書で使用する場合、「処置すること (treating)」または「処置する (treat)」は、疾患、状態もしくは障害に対応することを目的とする患者の管理およびケアを指し、かつ疾患、状態もしくは障害の症状または合併症を緩和するため、または疾患、状態もしくは障害を根絶するための本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物の投与を含む。「処置する」という用語は、インビトロまたは動物モデルにおける細胞の処理も含み得る。

【0505】

本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物は、関連する疾患、状態もしくは障害を予防するために使用することができ、または使用してもよく、またはこのような目的のための好適な候補を特定するために使用することができ、または使用してもよい。本明細書で使用する場合、「予防すること (preventing)」、「予防する (prevent)」、または「から保護すること (protecting against)」は、このような疾患、状態もしくは障害の症状または合併症の発症を低減または根絶することを指す。

10

【0506】

当業者は、本明細書で考察した公知の技術または等価な技術の詳細な説明に関する一般的な参考テキストを参照してもよい。こうしたテキストとして、Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, John Wiley and Sons, Inc. (2005); Sambrook et al., Molecular Cloning, A Laboratory Manual (3rd edition), Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, New York (2000); Coligan et al., Current Protocols in Immunology, John Wiley & Sons, N.Y.; Enna et al., Current Protocols in Pharmacology, John Wiley & Sons, N.Y.; Fingl et al., The Pharmacological Basis of Therapeutics (1975), Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA, 18th edition (1990) が挙げられる。さらにこれらのテキストは、本開示の態様の製造または使用の際に参照してもよいことは、言うまでもない。

20

30

【0507】

本明細書で使用する場合、「併用療法」または「共同療法」は、本開示の化合物、またはその薬学的に許容される塩、多形もしくは溶媒和物、およびこれらの治療剤の共同作用からの有益な効果を与えることを意図された特定の処置計画の一環としての少なくとも第2の薬剤の投与を含む。組合せの有益な効果として、治療剤の組合せから生じる薬物動態学的または薬力学的共同作用が含まれるが、これに限定されるものではない。

【0508】

本開示は、少なくとも1つの薬学的に許容される賦形剤またはキャリアと組み合わせられた、本明細書に記載の式のいずれかの化合物を含む医薬組成物も提供する。

40

【0509】

「医薬組成物」は、本開示の化合物を、被験体への投与に好適な形態で含む製剤である。一実施形態では、医薬組成物はバルクまたは単位剤形である。単位剤形は、例えば、カプセル、IVバッグ、錠剤、エアロゾル吸入器の単一ポンプまたはバイアルなど種々の形態のいずれかである。単位用量の組成物における活性成分（例えば、開示された化合物またはその塩、水和物、溶媒和物または異性体の製剤）の量は有効量であり、関連する個々の処置に応じて変化する。当業者であれば、患者の年齢および状態によって投薬量を日常的に変える必要があることもあることを理解するであろう。投薬量はまた投与経路によって異なる。経口、経肺、直腸、非経口、経皮、皮下、静脈内、筋肉内、腹腔内、吸入、口腔内、舌下、胸膜内、髄腔内、鼻腔内および同種のものなど種々の経路を意図している。

50

本開示の化合物の局所投与または経皮投与用の剤形として、散剤、スプレー剤、軟膏剤、ペースト剤、クリーム剤、ローション剤、ゲル剤、溶液剤、パッチ剤および吸入薬が挙げられる。一実施形態では、活性化合物は、滅菌条件下で薬学的に許容されるキャリアと、必要とされる任意の防腐剤、バッファーまたは噴霧剤と混合される。

【0510】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される」という語句とは、化合物、アニオン、カチオン、材料、組成物、キャリアおよび/または剤形が、適切な医学的判断の範囲内において、過剰な毒性、刺激、アレルギー反応、または他の問題もしくは合併症を回避しつつ、合理的なベネフィット/リスク比に見合っ

10

【0511】

て、ヒトおよび動物の組織と接触させて使用するのに好適であることをいう。「薬学的に許容される賦形剤」は、医薬組成物の調製に有用であり、かつ一般に安全で無毒性であり、生物学的にもあるいは他の点でも望ましい賦形剤を意味し、動物用途の他、ヒトの医薬用途に許容可能な賦形剤を含む。本明細書および特許請求の範囲に使用される「薬学的に許容される賦形剤」は、そうした賦形剤の1種および2種以上の両方を含む。

【0512】

本開示の医薬組成物は、その目的の投与経路に適合するように製剤化される。投与経路の例として、非経口投与、例えば、静脈内投与、皮内投与、皮下投与、経口投与（例えば、吸入）、経皮投与（局所）、および経粘膜投与が挙げられる。非経口用途、皮内用途または皮下用途に使用される溶液または懸濁液として、以下の成分：無菌希釈液、例えば食塩水溶液、不揮発性油、ポリエチレングリコール、グリセリン、プロピレングリコールまたは他の合成溶媒；抗菌薬、例えばベンジルアルコールまたはメチルパラベン；酸化防止剤、例えばアスコルビン酸または重亜硫酸ナトリウム；キレート化剤、例えばエチレンジアミン四酢酸；バッファー、例えばアセテート、シトレートまたはホスフェート、および張度調整剤、例えば塩化ナトリウムまたはブドウ糖を挙げることができる。pHは、酸または塩基、例えば塩酸または水酸化ナトリウムで調整することができる。非経口調製物は、ガラスもしくはプラスチック製のアンプル、ディスポーザブルシリンジまたはマルチドーズバイアルに封入してもよい。

20

【0513】

本発明の化合物または医薬組成物は、化学療法処置に現在使用されるよく知られた方法の多くで被検体に投与することができる。例えば、癌の処置では、本発明の化合物を腫瘍に直接注射しても、血流中もしくは体腔に注射しても、あるいは経口投与しても、あるいはパッチを用いて経皮適用してもよい。選択される用量は効果的な処置となるのに十分であるが、許容できない副作用を引き起こすほど高くないようにすべきである。病状の状況（例えば、癌、前癌および同種のもの）および患者の健康については好ましくは、処置中および処置後相当期間、詳細にモニターすべきである。

30

【0514】

「治療有効量」という用語は、本明細書で使用する場合、特定された疾患または状態を処置、軽減または予防する、あるいは検出可能な治療効果または阻害効果を示す医薬剤の量をいう。効果は、当該技術分野において公知の任意のアッセイ方法により検出することができる。被検体の正確な有効量は、被検体の体重、大きさおよび健康；その状態の性質および程度；ならびに投与のために選択した治療法または併用療法によって異なる。ある状況に対する治療有効量は、臨床医の技能および判断の範囲内にある通常の実験により決定することができる。好ましい態様では、処置対象の疾患または状態は癌である。別の態様では、処置対象の疾患または状態は細胞増殖性障害である。

40

【0515】

いずれの化合物でも、治療有効量は、例えば、腫瘍性細胞の細胞培養アッセイ、または動物モデル、通常ラット、マウス、ウサギ、イヌもしくはブタを用いて最初に推定することができる。動物モデルはさらに、適切な濃度範囲および投与経路を判定するのに使用し

50

てもよい。次いでこうした情報を使用して、ヒトの投与に有用な用量および経路を判定することができる。治療/予防有効性および毒性は、細胞培養または実験動物を対象とした標準的な薬学的手順、例えば、ED₅₀（集団の50%で治療効果のある用量）およびLD₅₀（集団の50%致死用量）により判定することができる。毒性効果と治療効果との間の用量比は治療係数であり、LD₅₀/ED₅₀比で表すことができる。好ましいのは、大きな治療係数を示す医薬組成物である。投薬量は、利用する剤形、患者の感受性および投与経路によってこの範囲内で変わってもよい。

【0516】

投薬量および投与は、十分なレベルの活性剤を与えるか、または所望の効果を維持するように調整される。考慮に入れてもよい因子として、病状の重症度、被検体の一般的な健康状態、被検体の年齢、体重および性別、食事、投与の時間および頻度、薬剤の組み合わせ、反応感受性、ならびに治療に対する忍容性/反応が挙げられる。長時間作用性医薬組成物は、特定の製剤の半減期およびクリアランス速度によって3~4日毎、毎週あるいは2週に1回投与してもよい。

10

【0517】

本発明の活性化化合物を含む医薬組成物は、一般に知られた方法で、例えば、従来の混合プロセス、溶解プロセス、造粒プロセス、糖衣錠製造プロセス、研和プロセス、乳化プロセス、カプセル化プロセス、封入プロセスまたは凍結乾燥プロセスによって製造することができる。医薬組成物は、活性化化合物を薬学的に使用することができる調製物に加工しやすくする賦形剤および/または助剤を含む、1種もしくは複数種の薬学的に許容されるキャリアを用いて従来の方法で製剤化してもよい。言うまでもなく、適切な製剤は選択された投与経路によって異なる。

20

【0518】

注射用途に好適な医薬組成物は、無菌水溶液（水溶性の場合）または分散液、および必要に応じて調製される無菌注射用溶液または分散液用の無菌粉末を含む。静脈内投与では、好適なキャリアとして、生理食塩水、静菌水、Cremophor EL（商標）（BASF, Parsippany, N.J.）またはリン酸塩緩衝生理食塩水（PBS）が挙げられる。すべての場合において、組成物は無菌でなければならず、シリンジ操作が容易である程度の流動性があるべきである。組成物は、製造および保存条件下で安定でなければならず、細菌および真菌などの混入微生物の作用を防止しなければならない。キャリアは、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコールおよび液体ポリエチレングリコールならびに同種のもの）およびこれらの好適な混合物を含む溶媒または分散媒であってもよい。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用により、分散液の場合には、必要とされる粒度の維持により、および界面活性剤の使用により維持することができる。微生物の作用の防止は、様々な抗菌剤および抗真菌剤、例えば、パラベン、クロロブタノール、フェノール、アスコルビン酸、チメロサルおよび同種のものを使用により達成することができる。多くの場合、組成物中に等張剤、例えば、糖、多価アルコール、例えばマンニトールおよびソルビトール、ならびに塩化ナトリウムを含むことが好ましい。注射用組成物の吸収の持続化は、組成物に吸収を遅らせる薬、例えば、モノステアリン酸アルミニウムおよびゼラチンを含ませることにより行うことができる。

30

40

【0519】

無菌注射溶液は、必要量の活性化化合物を、必要に応じて上記に列挙した1つの成分または成分の組み合わせと共に適切な溶媒に加え、続いてろ過滅菌を行うことにより調製することができる。一般に、分散液は、基本的な分散媒および上記に列挙したのものから必要とされる他の成分を含む無菌ビヒクルに活性化化合物を加えることにより調製される。無菌注射溶液の調製用の無菌粉末の場合、調製方法は真空乾燥およびフリーズドライであり、これにより活性成分と任意の所望の追加成分との、前もって滅菌ろ過した溶液から、活性成分と任意の所望の追加成分との粉末が得られる。

【0520】

50

経口組成物は一般に、不活性希釈剤または食用の薬学的に許容されるキャリアを含む。経口組成物はゼラチンカプセルに封入しても、あるいは錠剤に圧縮してもよい。経口治療投与の目的上、活性化合物を賦形剤と混合し、錠剤、トローチ剤またはカプセル剤の形態で使用してもよい。経口組成物はさらに、洗口剤として使用される液体キャリアを用いて調製してもよく、液体キャリア中の化合物は経口適用し、すすいで吐き出すかまたは飲み込む。薬学的に適合する結合剤および/または補助剤を組成物の一部として含めてもよい。錠剤、丸剤、カプセル剤、トローチ剤および同種のもは、性質の類似した以下の成分または化合物：バインダー、例えば微結晶性セルロース、トラガントゴムまたはゼラチン；賦形剤、例えばデンプンまたはラクトース、崩壊剤、例えばアルギン酸、PrimoGelまたはコーンスターチ；滑沢剤、例えばステアリン酸マグネシウムまたはSterotex；流動促進剤、例えばコロイド状二酸化ケイ素；甘味剤、例えばスクロースまたはサッカリン；または着香剤、例えばペパーミント、サリチル酸メチルまたはオレンジ香味料のいずれかを含んでもよい。

【0521】

吸入による投与では、化合物は、好適な噴射剤、例えば、二酸化炭素などのガスを含む加圧容器もしくはディスペンサー、またはネブライザーからエアロゾルスプレーの形態で送達される。

【0522】

全身投与はまた、経粘膜または経皮手段によるものでもよい。経粘膜または経皮投与では、透過対象のバリアに適した浸透剤を製剤に使用する。こうした浸透剤は一般に当該技術分野において公知であり、例えば、経粘膜投与の場合、界面活性剤、胆汁酸塩およびフシジン酸誘導体が挙げられる。経粘膜投与は、鼻スプレーまたは坐剤の使用により達成することができる。経皮投与では、活性化合物を一般に当該技術分野において公知の軟膏、膏薬、ゲルまたはクリームに製剤する。

【0523】

活性化合物は、化合物の身体からの急速な排除を防ぐ薬学的に許容されるキャリア、例えばインプラントおよびマイクロカプセル化送達系などの放出制御製剤と共に調製してもよい。エチレン酢酸ビニル、ポリ酸無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステルおよびポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用してもよい。こうした製剤を調製するための方法は、当業者に明らかであろう。こうした材料はさらに、Alza CorporationおよびNova Pharmaceuticals, Inc. から市販品として入手することができる。リボソーム懸濁液（ウイルス抗原に対するモノクローナル抗体を用いて感染細胞を標的としたリボソームを含む）も、薬学的に許容されるキャリアとして使用することができる。これらは、例えば米国特許第4,522,811号明細書に記載されているような当業者に公知の方法に従い調製することができる。

【0524】

投与のしやすさおよび投薬量の均一性のため、経口または非経口組成物を投薬単位剤形で製剤化すると特に有利である。投薬単位剤形とは、本明細書で使用する場合、単位投薬量として処置対象の被検体に適した物理的に分離した単位をいい、各単位は、必要とされる薬学的キャリアと共に、所望の治療効果を発揮するように計算された所定量の活性化合物を含む。本開示の投薬単位剤形の規格は、活性化合物の特有の特徴および達成されるべき個々の治療効果により決定され、それらに直接左右される。

【0525】

治療用途では、本開示に従い使用される医薬組成物の投薬量は、選択される投薬量に影響を与える数ある要因の中でも、薬剤、レシピエント患者の年齢、体重および臨床状態、ならびに療法を行う臨床医または開業医の経験および判断によって異なる。一般に、用量は、腫瘍の増殖を遅延させる、そして好ましくは退縮させる、さらに好ましくは癌を完全に退縮させるのに十分であるべきである。投薬量は、単回投与、分割投与または連続投与で約0.01mg/kg/日～約5000mg/kg/日の範囲であってもよい。好ましい態様では、投薬量は約1mg/kg/日～約1000mg/kg/日の範囲であっても

10

20

30

40

50

よい。一態様では、用量は約 0.1 mg / 日 ~ 約 50 g / 日 ; 約 0.1 mg / 日 ~ 約 25 g / 日 ; 約 0.1 mg / 日 ~ 約 10 g / 日 ; 約 0.1 mg ~ 約 3 g / 日 ; または約 0.1 mg ~ 約 1 g / 日の範囲であってもよい (投与は kg 単位の患者の体重、m² 単位の体表面積および年齢に応じて調整してもよい) 。医薬剤の有効量は、臨床医または他の適切な観察者により認められる改善が客観的に特定できる量である。例えば、患者の腫瘍の退縮は、腫瘍の直径を基準に測定してもよい。腫瘍の直径の減少は退縮を示す。退縮はさらに、処置を中止した後に再発する腫瘍がないことによっても示される。本明細書で使用する場合、「投薬量効果的方法」という用語は、活性化化合物の量が被検体または細胞で所望の生物学的作用を発揮することをいう。

【 0 5 2 6 】

医薬組成物は、投与説明書と共に容器、パックまたはディスペンサーに含めてもよい。

【 0 5 2 7 】

本開示の組成物はさらに塩を形成することができる。こうした形態もすべて、特許請求の範囲に記載されている発明の範囲内にあることを意図している。

【 0 5 2 8 】

本明細書で使用する場合、「薬学的に許容される塩」は、親化合物がその酸性塩または塩基性塩を作ることにより修飾された本開示の化合物の誘導体をいう。薬学的に許容される塩の例として、アミンなどの塩基性残基の鉱酸塩または有機酸塩、カルボン酸などの酸性残基のアルカリ塩または有機塩、および同種のものがあるが、これに限定されるものではない。薬学的に許容される塩は、例えば、無毒性無機酸または有機酸から形成された親化合物の従来の無毒性塩または第四級アンモニウム塩を含む。例えば、そうした従来の無毒性塩として、2 - アセトキシ安息香酸、2 - ヒドロキシエタンスルホン酸、酢酸、アスコルビン酸、ベンゼンスルホン酸、安息香酸、重炭酸、炭酸、クエン酸、エデト酸、エタンジスルホン酸、1, 2 - エタンスルホン酸、フマル酸、グルコヘプトン酸、グルコン酸、グルタミン酸、グリコール酸、グリコリアルサニル酸、ヘキシルレゾルシン酸、ヒドラバム酸、臭化水素酸、塩酸、ヨウ化水素酸、ヒドロキシマレイン酸、ヒドロキシナフトエ酸、イセチオン酸、乳酸、ラクトビオン酸、ラウリルスルホン酸、マレイン酸、リンゴ酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、ナプシル酸、硝酸、シュウ酸、パモ酸、パントテン酸、フェニル酢酸、リン酸、ポリガラクトロン酸、プロピオン酸、サリチル酸、ステアリン酸、サブ酢酸 (s u b a c e t i c) 、コハク酸、スルファミン酸、スルファニル酸、硫酸、タンニン酸、酒石酸、トルエンスルホン酸および一般に存在するアミン酸、例えば、グリシン、アラニン、フェニルアラニン、アルギニンなどから選択される無機酸および有機酸から得られるものがあるが、これに限定されるものではない。

【 0 5 2 9 】

薬学的に許容される塩の他の例として、ヘキサ酸、シクロペンタンプロピオン酸、ピルピン酸、マロン酸、3 - (4 - ヒドロキシベンゾイル) 安息香酸、桂皮酸、4 - クロロベンゼンスルホン酸、2 - ナフタレンスルホン酸、4 - トルエンスルホン酸、カンファースルホン酸、4 - メチルピシクロ - [2 . 2 . 2] - オクト - 2 - エン - 1 - カルボン酸、3 - フェニルプロピオン酸、トリメチル酢酸、第三級ブチル酢酸、ムコン酸および同種のもものが挙げられる。本開示はさらに、親化合物に存在する酸性プロトンが金属イオン、例えば、アルカリ金属イオン、アルカリ土類イオン、またはアルミニウムイオンに置き換えられている場合、あるいは有機塩基、例えばエタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン、N - メチルグルカミンおよび同種のものと同様に形成される塩を包含する。塩形態において、化合物対塩のカチオンまたはアニオンの比は、1 : 1 でもよく、または 1 : 1 以外の任意の割当量、例えば、3 : 1、2 : 1、1 : 2、または 1 : 3 でもよいことが理解される。

【 0 5 3 0 】

薬学的に許容される塩への言及にはすべて、同じ塩の、本明細書に定義される溶媒付加形態 (溶媒和物) または結晶形態 (多形) が含まれることを理解すべきである。

【 0 5 3 1 】

10

20

30

40

50

本開示の化合物はさらに、エステル、例えば、薬学的に許容されるエステルとして調製することができる。例えば、化合物のカルボン酸官能基をその対応するエステル、例えば、メチル、エチルまたは他のエステルに変換してもよい。さらに、化合物のアルコール基をその対応するエステル、例えば、アセテート、プロピオネートまたは他のエステルに変換してもよい。

【0532】

本化合物またはその薬学的に許容される塩は、経口、経鼻、経皮、経肺、吸入、口腔内、舌下、腹腔内、皮下、筋肉内、静脈内、直腸内、胸膜内、髄腔内および非経口で投与される。一実施形態では、化合物は経口投与される。当業者であれば、特定の投与経路の利点を認識するであろう。

10

【0533】

化合物を利用する投与レジメンは、患者のタイプ、種、年齢、体重、性別および医学的狀態；処置對象の狀態の重症度；投与経路；患者の腎機能および肝機能；ならびに利用される個々の化合物またはその塩など種々の因子に従い選択される。通常の知識を有する医師または獣医師であれば、当該狀態の進行を予防、防止または停止するのに必要な薬劑の有効量を容易に判定し、処方することができる。

【0534】

開示した本開示の化合物の製剤および投与のための技術は、Remington: the Science and Practice of Pharmacy, 19th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA (1995)で確認することができる。一実施形態では、本明細書に記載の化合物およびその薬学的に許容される塩は、薬学的に許容されるキャリアまたは希釈薬と組み合わせて医薬調製物に使用される。好適な薬学的に許容されるキャリアとして、不活性な固体充填剤または希釈薬、および無菌水溶液または有機溶液が挙げられる。本化合物は、本明細書に記載の範囲の所望の投薬量を与えるのに十分な量でそうした医薬組成物中に存在する。

20

【0535】

本明細書に使用されるパーセンテージおよび比率はすべて、他に記載がない限り、重量による。本発明の他の特徴と利点は様々な例から明らかである。提示した例は、本開示を実施する際に有用な様々な要素および方法を説明するものである。こうした例は、特許請求の範囲に記載されている開示を限定するものではない。本開示に基づき、当業者であれば、本開示を実施するのに有用な他の要素および方法を特定し、利用することができる。

30

【0536】

本明細書に記載の合成スキームにおいて、化合物は、簡潔にするために1つの特定の立体配置で描かれ得る。このような特定の立体配置は、本開示を、1つまたは別の異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体に限定するものと解釈されるべきではなく、異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体の混合物を除外もしないが；所与の異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体が、別の異性体、互変異性体、位置異性体または立体異性体より高いレベルの活性を有し得ることが理解されよう。

【0537】

上述される方法によって設計、選択および/または最適化される化合物は、一旦生成されると、化合物が生物学的活性を有するかどうか決定するために、当業者に公知の様々なアッセイを用いて特性評価され得る。例えば、分子は、以下に限定されるものではないが、それらが、予測される活性、結合活性および/または結合特異性を有するかどうか決定するための後述されるアッセイを含む従来のアッセイによって特性評価され得る。

40

【0538】

さらに、ハイスループットスクリーニングを用いて、このようなアッセイを用いた分析を迅速化することができる。結果として、当該技術分野において公知の技術を用いて、本明細書に記載の分子を活性について迅速にスクリーニングすることが可能であり得る。ハイスループットスクリーニングを行うための一般的な方法は、例えば、Devlin (1998) High Throughput Screening, Marcel Dek

50

ker ; および米国特許第 5,763,263 号明細書に記載されている。ハイスループットアッセイは、以下に限定されるものではないが、後述されるものを含む 1 つまたは複数の異なるアッセイ技術を用いることができる。

【0539】

本明細書に引用する刊行物および特許文献はすべて、そうした刊行物または文献を本明細書に援用するために具体的に個々に示しているかのように本明細書に援用する。刊行物および特許文献の引用は、いずれかが関連する先行技術であることを認めることを意図するものではなく、その内容または日付について何ら承認することにならない。これまで、本発明を書面による記載により説明してきたが、当業者であれば、本発明を種々の実施形態で実施することができること、および前述の記載および下記の例は説明を目的としたものであり、以下の特許請求の範囲の限定を目的としたものでないことを認識するであろう。

10

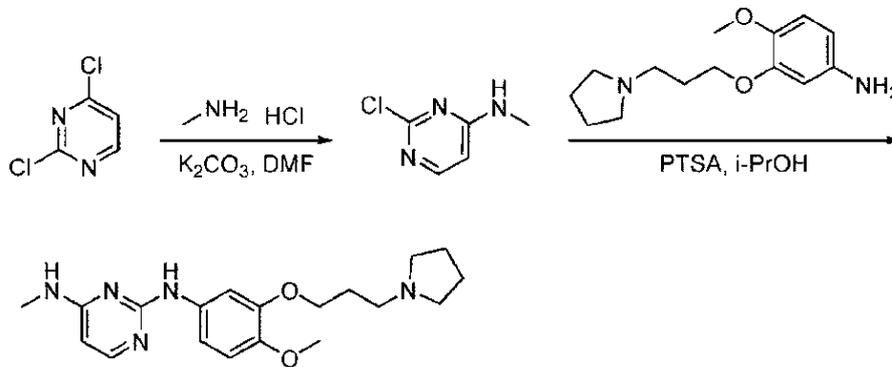
【実施例】

【0540】

実施例 1 : 化合物 1 の合成

N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2,4 - ジアミンの合成 :

【化 60】



20

工程 1 : 2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミンの合成 :

30

50 mL の丸底フラスコ中に、2,4 - ジクロロピリミジン (1.1 g、7.38 mmol、1.00 当量)、メタンアミン塩酸塩 (498 mg、7.38 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (3.07 g、22.21 mmol、3.00 当量)、 N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 18 時間攪拌した。得られた溶液を 60 mL の H_2O で希釈した。得られた溶液を 3×80 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3×100 mL の塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 2) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、0.67 g (63%) の 2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミンが白色の固体として得られた。

【0541】

40

工程 2 : N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2,4 - ジアミンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (200 mg、1.39 mmol、1.00 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニン (350 mg、1.40 mmol、1.00 当量)、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホン酸 (476 mg、2.76 mmol、2.00 当量)、イソプロパノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を 85 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN / H_2O (1 / 5) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、66.3 mg (13%) の 2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 4 - N - メチルピリミジ

50

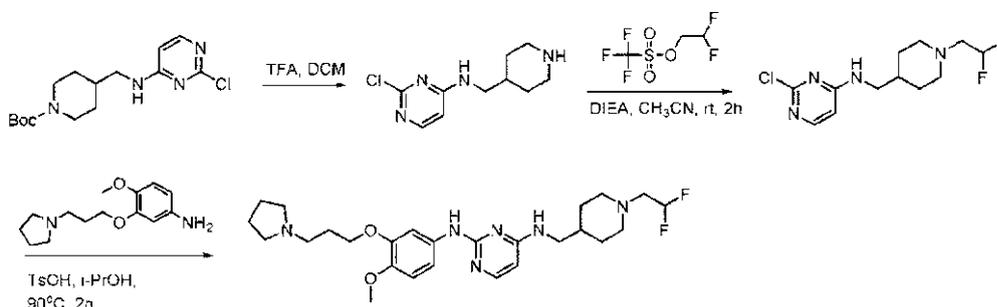
ン - 2, 4 - ジアミンがピンク色の固体として得られた。

【0542】

実施例2：化合物2の合成

N^4 - ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

【化61】



10

工程1：2 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミンの合成：

50 mL の 3 口丸底フラスコ中に、tert - ブチル 4 - [[(2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1.1 g、3.37 mmol、1.00 当量)、トリフルオロ酢酸 (3 mL)、ジクロロメタン (10 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、 $H_2O / MeCN / NH_4HCO_3$ を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、1.5 g (粗製) の 2 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミンがオフホワイトの固体として得られた。

20

【0543】

工程2：2 - クロロ - N - ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 4 - アミンの合成：

100 mL の 3 口丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (1.5 g、6.62 mmol、1.00 当量)、2, 2 - ジフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (1.56 g、7.29 mmol、1.10 当量)、DIEA (1.7 g、2.00 当量)、MeCN (20 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、1.1 g (57%) の 2 - クロロ - N - [[1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル] メチル] ピリミジン - 4 - アミンが黄色の固体として得られた。

30

【0544】

工程3： N^4 - ((1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) - N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

40

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N - [[1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル] メチル] ピリミジン - 4 - アミン (291 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニン (250 g、998.66 mmol、1.00 当量)、 $TsOH \cdot H_2O$ (380 mg、2.00 mmol、2.00 当量)、イソプロパノール (5 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で 5 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC によって精製した。これにより、144.1 mg (29%) の 4 - N - [[1 - (2, 2 - ジフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル] メチル] - 2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル]

50

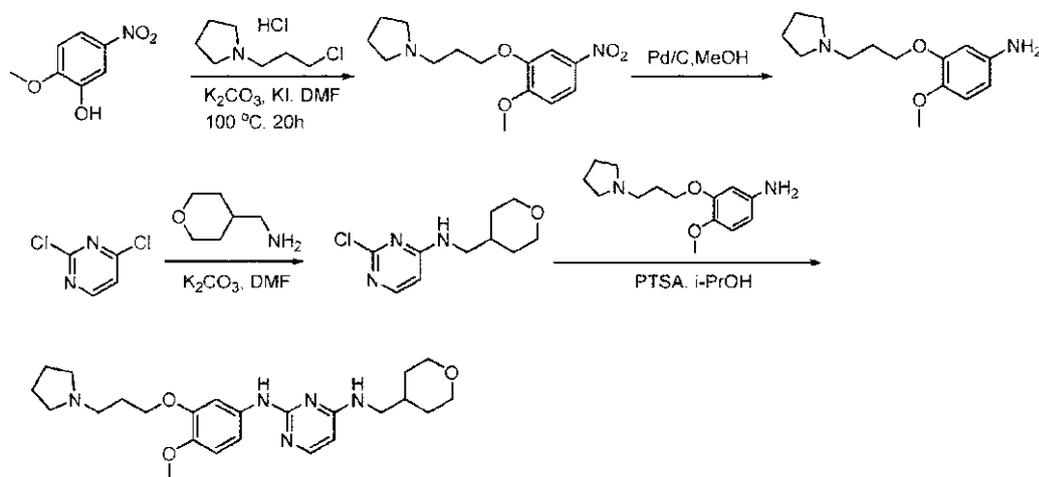
ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【 0 5 4 5 】

実施例 3 : 化合物 3 の合成

N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) -
N⁴ - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジア
ミンの合成 :

【 化 6 2 】



10

20

工程 1 : 1 - (3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル) ピロリジンの合
成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノール (10 g、59
. 12 mmol、1.00 当量)、1 - (3 - クロロプロピル) ピロリジン塩酸塩 (10
. 8 g、58.66 mmol、1.00 当量)、Cs₂CO₃ (58 g、178.01 m
mol、3.00 当量)、NaI (8.9 g、1.00 当量)、N, N - ジメチルホルム
アミド (100 mL) を入れた。得られた溶液を 110 で 2 時間攪拌した。得られた溶
液を 300 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 × 400 mL の酢酸エチルで抽出
し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 5 × 400 mL の塩水で洗浄した。得られ
た混合物を減圧下で濃縮した。これにより、14 g (84 %) の 1 - [3 - (2 - メトキ
シ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジンが黄色の固体として得られた。

30

【 0 5 4 6 】

工程 2 : 4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) アニリンの合
成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、1 - [3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ)
プロピル] ピロリジン (14 g、49.94 mmol、1.00 当量)、メタノール (1
00 mL)、パラジウム炭素 (2 g) を入れた。混合物を、3 回の水素 / 空気交換サイク
ルにかけた。得られた溶液を 20 で 15 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得
られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、12.1 g (97 %) の 4 - メトキシ -
3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリンが褐色の油として得られた。

40

【 0 5 4 7 】

工程 3 : 2 - クロロ - N - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピリミ
ジン - 4 - アミンの合成 :

25 mL の丸底フラスコ中に、2, 4 - ジクロロピリミジン (500 mg、3.36 m
mol、1.00 当量)、オキサン - 4 - イルメタンアミン (389 mg、3.38 mm
ol、1.00 当量)、炭酸カリウム (932 mg、6.74 mmol、2.00 当量)
、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 1 時間攪
拌した。固体をろ過して取り除いた。残渣を、ACN / H₂O (1 / 5) とともにシリカ
ゲルカラム上に適用した。これにより、0.44 g (58 %) の 2 - クロロ - N - (オキ

50

サン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミンが白色の固体として得られた。

【0548】

工程4：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成：

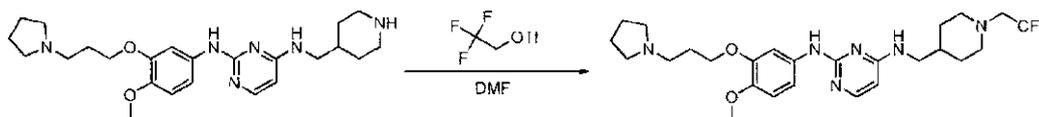
50 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (150 mg、0.66 mmol、1.00 当量)、1 - メタンスルホニル - 4 - メチルベンゼン (181 mg、1.06 mmol、1.10 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (566 mg、2.26 mmol、5.00 当量)、イソプロパノール (5 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で12時間攪拌した。得られた溶液を3 × 30 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件 (IntelFlash - 1) : カラム、C18シリカゲル ; 移動相、CH₃CN / H₂O (0.05% のNH₃ · H₂O) = 17% から10分以内にCH₃CN / H₂O (0.05% のNH₃ · H₂O) = 30% に増加する ; 検出器、UV 254 nm を用いたフラッシュ - 分取HPLCによって精製した。これにより、116 mg (40%) の2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 4 - N - (オキサン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0549】

実施例4：化合物4の合成

N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - ((1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成：

【化63】



8 mL のバイアル中に、2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 4 - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (250 mg、0.57 mmol、1.00 当量)、2, 2, 2 - トリフルオロエチルトリフルオロメタンスルホネート (197 mg、0.85 mmol、1.50 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。濃縮後、残渣を、H₂O / MeCN / NH₄HCO₃ を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、77.6 mg (26%) の2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 4 - N - [1 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピペリジン - 4 - - イル] メチル] ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0550】

実施例5：化合物5の合成

N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成：

：

10

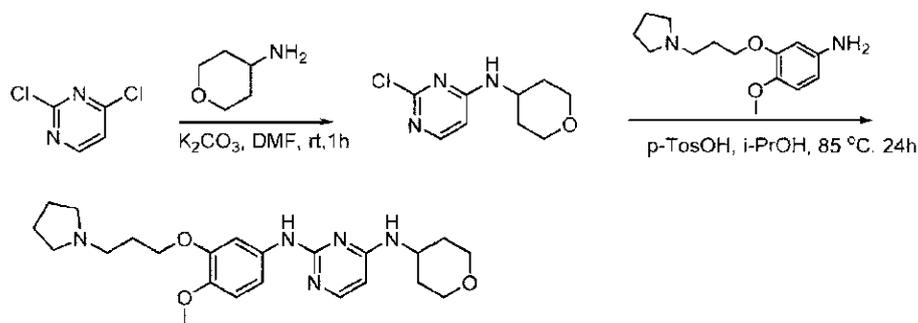
20

30

40

50

【化 6 4】



10

工程 1：2 - クロロ - N - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、2,4 - ジクロロピリミジン (500 mg、3.36 mmol、1.00 当量)、オキサン - 4 - アミン (341.2 mg、3.37 mmol、1.00 当量)、炭酸カリウム (932.4 mg、6.75 mmol、2.00 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (3 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 1 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (4 : 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、250 mg (35%) の 2 - クロロ - N - (オキサン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミンが白色の固体として得られた。

20

【 0 5 5 1】

工程 2：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - (テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) ピリミジン - 2,4 - ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N - (オキサン - 4 - イル) ピリミジン - 4 - アミン (150 mg、0.70 mmol、1.00 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (192 mg、0.77 mmol、1.10 当量)、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホン酸 (603 mg、3.50 mmol、5.00 当量)、i - p r O H (5 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で 12 時間攪拌した。得られた溶液を 3 × 30 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge RP、19*150 mm、5 μm；移動相 A：水 / 10 mmol の NH₄HCO₃、移動相 B：ACN；流量：30 mL / 分；勾配：10 分で 16% の B から 45% の B；254 nm を用いた分取 HPLC によって精製した。これにより、51.8 mg (17%) の 2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 4 - N - (オキサン - 4 - イル) ピリミジン - 2,4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

30

【 0 5 5 2】

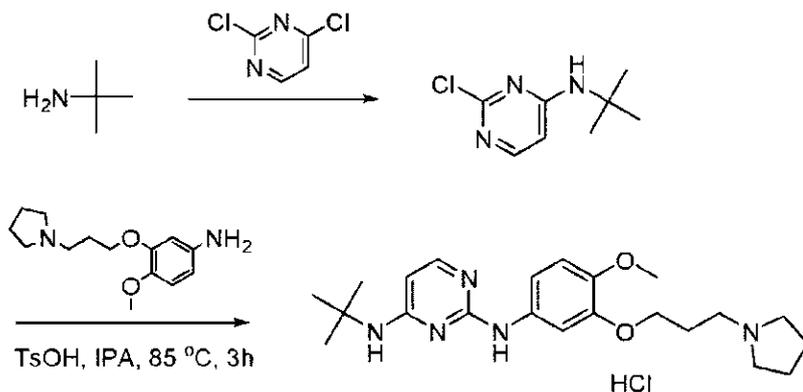
実施例 6：化合物 6 の合成

N⁴ - (tert - ブチル) - N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ピリミジン - 2,4 - ジアミンの合成：

40

50

【化65】



10

工程1：N-(tert-ブチル)-2-クロロピリミジン-4-アミンの合成：

25 mLの丸底フラスコ中に、2,4-ジクロロピリミジン(1 g、6.71 mmol、1.00当量)、2-メチルプロパン-2-アミン(496 mg、6.78 mmol、1.01当量)、炭酸カリウム(2.8 g、20.26 mmol、3.02当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)を入れた。得られた溶液を室温で3時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。残渣を、ACN：水(45：100)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、600 mg(48%)のN-tert-ブチル-2-クロロピリミジン-4-アミンが白色の固体として得られた。

20

【0553】

工程2：N⁴-(tert-ブチル)-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

25 mLの丸底フラスコ中に、N-tert-ブチル-2-クロロピリミジン-4-アミン(200 mg、1.08 mmol、1.00当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(325 mg、1.30 mmol、1.21当量)、TsOH(185.7 mg、1.08 mmol、1当量)、イソプロパノール(2 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 °Cで3時間攪拌した。粗生成物を、以下の条件(2#-Analyse HPLC-SHIMADZU(HPLC-10))：カラム、XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、5 μm、19*150 mm；移動相、水(0.05%のHCl)およびACN(5.0%のACNから6分で15.0%まで)；検出器、UV220 nmを用いた分取HPLCによって精製した。これにより、82.6 mg(18%)の4-N-tert-ブチル-2-N-[4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]ピリミジン-2,4-ジアミン塩酸塩が褐色の固体として得られた。

30

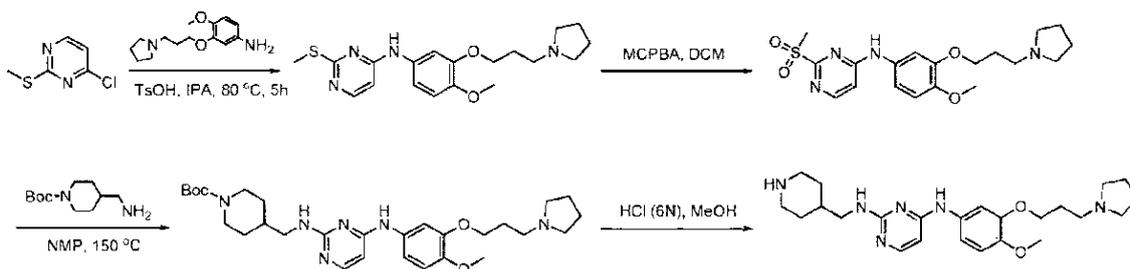
【0554】

実施例7：化合物7の合成

tert-ブチル 4-(((4-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化66】



50

工程1：N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2 - (メチルチオ) ピリミジン - 4 - アミンの合成：

50 mL の 3 口丸底フラスコ中に、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (1 g、3.99 mmol、1.00 当量)、4 - クロロ - 2 - (メチルスルファニル) ピリミジン (640 mg、3.98 mmol、1.00 当量)、TsOH · H₂O (1.52 g、2.00 当量)、イソプロパノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、70 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O / MeCN を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、950 mg (64%) の N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (メチルスルファニル) ピリミジン - 4 - アミンが黒色の固体として得られた。

10

【0555】

工程2：N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 2 - (メチルスルホニル) ピリミジン - 4 - アミンの合成：

50 mL の 3 口丸底フラスコ中に、N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 2 - (メチルスルファニル) ピリミジン - 4 - アミン (800 mg、2.14 mmol、1.00 当量)、mCPBA (736 mg、4.27 mmol、2.00 当量)、ジクロロメタン (10 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、MeCN / H₂O を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、500 mg (58%) の 2 - メタンスルホニル - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] ピリミジン - 4 - アミンが濃い赤色の固体として得られた。

20

【0556】

工程3：tert - ブチル 4 - (((4 - ((4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成：

10 mL の密閉管中に、2 - メタンスルホニル - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] ピリミジン - 4 - アミン (200 mg、0.49 mmol、1.00 当量)、tert - ブチル 4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (115.7 mg、0.54 mmol、1.10 当量)、NMP (2 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、150 で一晩攪拌した。残渣を、H₂O / MeCN を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、130 mg (49%) の tert - ブチル 4 - ([[4 - ([4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] アミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ] メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート が黄色の油として得られた。

30

【0557】

工程4：tert - ブチル 4 - (((4 - ((4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成：

10 mL の密閉管中に、tert - ブチル 4 - ([[4 - ([4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] アミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ] メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (130 mg、0.24 mmol、1.00 当量)、塩化水素 (6 N、0.5 mL)、メタノール (0.5 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 30 分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、以下の条件 (2 # - Analyse HPLC - SHIMADZU (HPLC - 10)) : カラム、XSelect CSH Prep C18 OBD カラム、5 μm、19 * 150 mm ; 移動相、水 (0.05% の HCl) および ACN (3.0% の ACN から 6 分で 15.0% まで) ; 検出器、UV 220 nm を用いた分取 HPLC によって精製した。これにより、9.9 mg (9%) の 4 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 2 - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン

40

50

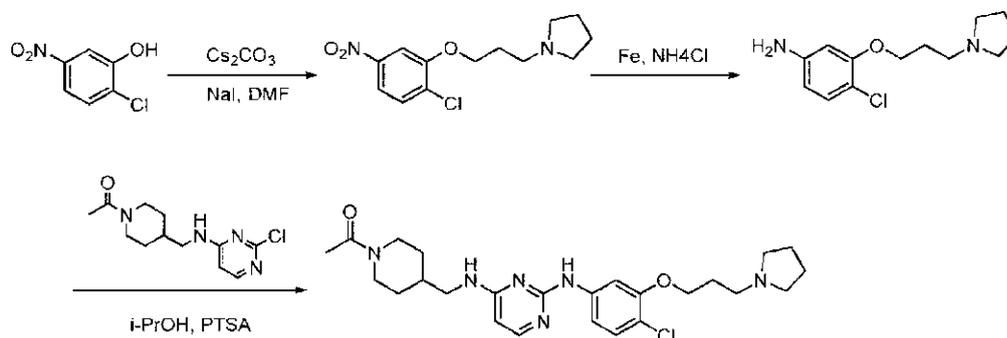
- 2, 4 - ジアミン塩酸塩がオフホワイトの固体として得られた。

【0558】

実施例8：化合物8の合成

1 - (4 - ((2 - ((4 - クロロ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン の合成 :

【化67】



10

工程1：1 - (3 - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル) ピロリジンの合成 :

20

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - 5 - ニトロフェノール (1 g、5.76 mmol、1.00 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、Cs₂CO₃ (5.6 g、17.13 mmol、3.00 当量)、NaI (867 mg、5.78 mmol、1.00 当量)、1 - (3 - クロロプロピル) ピロリジン (1.1 g、7.45 mmol、1.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、110 °C で2時間攪拌した。反応を、水 / 氷の添加によってクエンチした。得られた溶液を3 × 10 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を2 × 10 mL の塩水で洗浄し、Na₂SO₄ で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.3 g (79%) の1 - [3 - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジンが黄色の固体として得られた。

30

【0559】

工程2：4 - クロロ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) アニリンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - [3 - (2 - クロロ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジン (900 mg、3.16 mmol、1.00 当量)、メタノール (20 mL)、Fe (530.5 mg、9.47 mmol、3.00 当量)、NH₄Cl (502 mg、9.38 mmol、3.00 当量)、水 (1 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 °C で12時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₃CN / H₂O (1 : 19) とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、420 mg (52%) の4 - クロロ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリンが黄色の油として得られた。

40

【0560】

工程3：1 - (4 - ((2 - ((4 - クロロ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン の合成 :

10 mL の密閉管中に、4 - クロロ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (400 mg、1.57 mmol、1.00 当量)、PTSA (541.7 mg、3.15 mmol、2.00 当量)、1 - (4 - [(2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチルピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (422 mg、1.57 m

50

mol、1.00当量)、イソプロパノール(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85℃で10分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(150 mg)を、以下の条件(IntelFlash-1):カラム、C18シリカゲル;移動相、CH₃CN/H₂O(0.05%のNH₃・H₂O)=15%から7分以内にCH₃CN/H₂O(0.05%のNH₃・H₂O)=85%に増加する;検出器、UV254 nmを用いたフラッシュ-分取HPLCによって精製した。78.3 mgの生成物が得られた。これにより、78.3 mg(10%)の1-[4-(2-(4-クロロ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル)ピペリジン-1-イル]エタン-1-オンが白色の固体として得られた。

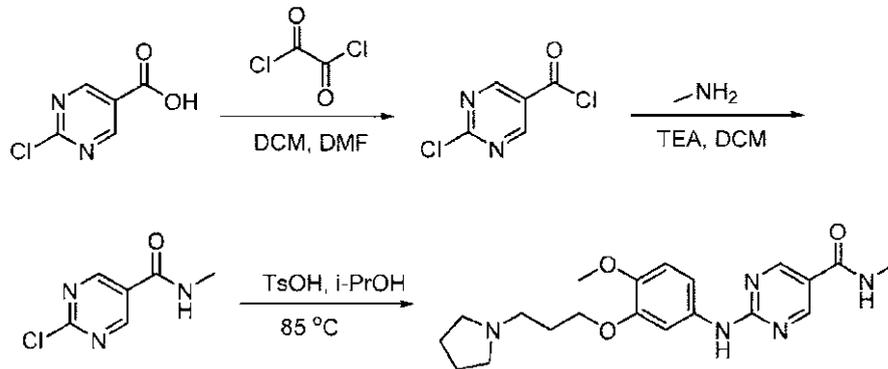
10

【0561】

実施例9:化合物9の合成

2-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミドの合成:

【化68】



20

工程1: 2-クロロピリミジン-5-カルボニルクロリドの合成:

100 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロピリミジン-5-カルボン酸(1 g、6.31 mmol、1.00当量)、ジクロロメタン(20 mL)、N,N-ジメチルホルムアミド(0.2 mL)を入れた。この後、シュウ酸二塩化物(oxalic dichloride)(1.2 g、9.45 mmol、1.50当量)を0℃で撹拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を20℃で2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.11 g(99%)の2-クロロピリミジン-5-カルボニルクロリドが黄色の固体として得られた。

30

【0562】

工程2: 2-クロロ-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミドの合成:

100 mLの丸底フラスコ中に、メタンアミン塩酸塩(509 mg、7.54 mmol、1.20当量)、ジクロロメタン(20 mL)、TEA(1.92 g、18.97 mmol、3.00当量)を入れた。この後、2-クロロピリミジン-5-カルボニルクロリド(1.11 g、6.27 mmol、1.00当量)を0℃で撹拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を20℃で2時間撹拌した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:3)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、760 mg(71%)の2-クロロ-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミドが淡黄色の固体として得られた。

40

【0563】

工程3: 2-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミドの合成:

50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミド(750 mg、4.37 mmol、1.00当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(1.09 g、4.35 mmol、1.00当

50

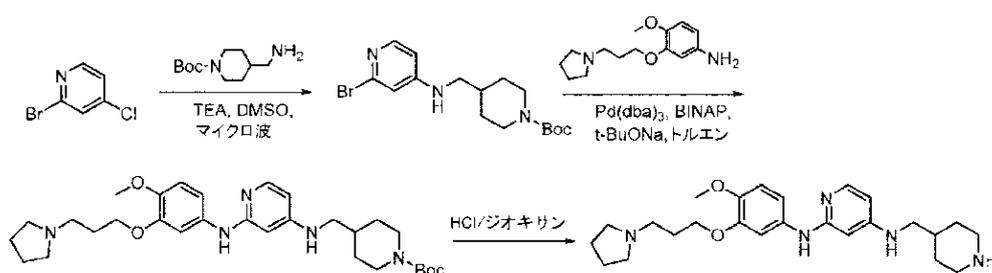
量)、TsOH(2.24g、13.18mmol、3.00当量)、イソプロパノール(10mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85℃で3時間攪拌した。粗生成物を、以下の条件(2#-AnalyseHPLC-SHIMADZU(HPLC-10))：カラム、XBridgePrepC18OBDカラム、19×150mm5μm；移動相、水(0.05%のNH₃H₂O)およびACN(10.0%のACNから9分で35.0%まで)；検出器、UV220254nmを用いた分取HPLCによって精製した。これにより、24.4mg(1%)の2-(〔4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]アミノ)-N-メチルピリミジン-5-カルボキサミドがオフホワイトの固体として得られた。

【0564】

実施例10：化合物10の合成

N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-(ピペリジン-4-イルメチル)ピリジン-2,4-ジアミンの合成：

【化69】



工程1：tert-ブチル4-((2-プロモピリジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成：

20mLの密閉管中に、2-プロモ-4-クロロピリジン(1g、5.20mmol、1.00当量)、tert-ブチル4-(アミノメチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレート(1.4g、6.56mmol、1.20当量)、TEA(1.1g、10.87mmol、2.00当量)、DMSO(10mL)を入れた。最終的な反応混合物に、120℃で1時間にわたってマイクロ波放射線を照射した。得られた溶液を3×50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、510mg(27%)のtert-ブチル4-[[2-プロモピリジン-4-イル]アミノ]メチル)シクロヘキサン-1-カルボキシレートが淡黄色の固体として得られた。

【0565】

工程2：tert-ブチル4-((2-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)ピリジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成：

50mLの三口丸底フラスコ中に、tert-ブチル4-[[2-プロモピリジン-4-イル]アミノ]メチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(510mg、1.38mmol、1.00当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(346mg、1.38mmol、1.00当量)、Pd₂(dba)₃CHCl₃(127mg、0.14mmol、0.10当量)、BINAP(172mg、0.28mmol、0.20当量)、t-BuONa(265mg、2.76mmol、2.00当量)、トルエン(10mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85℃で3時間攪拌した。得られた溶液を3×50mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O/MeCNを用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、410mg(55%)のtert-ブチル4-([2-(〔4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]アミノ)ピリジン-4-イル]アミノ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートが淡黄色の固体として得られた。

10

20

30

40

50

【0566】

工程3：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、tert - ブチル 4 - ([[2 - ([4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ]フェニル]アミノ)ピリジン - 4 - イル]アミノ]メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (390 mg、0.72 mmol、1.00 当量)、ジオキサン (4 mL)、塩化水素 (2 mL)を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。炭酸カリウム (1 mol / L)を用いて、溶液のpH値を9に調整した。粗生成物を、以下の条件 (Intel Flash - 1)：カラム：X Bridge RP、19*150 mm、5 μm；移動相 A：水 / 10 mmolのNH₄HCO₃、移動相 B：ACN；流量：30 mL / 分；勾配：10分で10%のBから40%のB；254 nmを用いたフラッシュ - 分取HPLCによって精製した。これにより、28.6 mg (9%)の2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ]フェニル] - 4 - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2, 4 - ジアミンが褐色の固体として得られた。

10

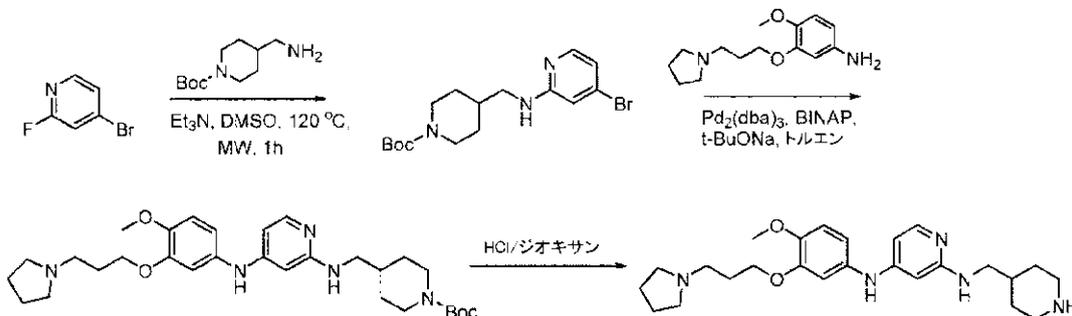
【0567】

実施例11：化合物11の合成

N⁴ - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N² - (ピペリジン - 4 - イルメチル)ピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

【化70】

20



30

工程1：tert - ブチル 4 - ((4 - プロモピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成：

25 mLの密閉管中に、tert - ブチル 4 - (アミノメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、2.33 mmol、1.00 当量)、4 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (727 mg、4.13 mmol、1.00 当量)、DMSO (8 mL)、トリエチルアミン (687 mg、6.79 mmol、2.0 当量)を入れた。最終的な反応混合物に、120 で1時間にわたってマイクロ波放射線を照射した。反応混合物を20 に冷却した。得られた溶液を30 mLのH₂Oで希釈した。得られた溶液を3 × 30 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O / MeCN (1 ~ 0)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、400 mg (47%)の2 - クロロ - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ]フェニル]ピリジン - 4 - アミンが固体として得られた。

40

【0568】

工程2：tert - ブチル 4 - ((4 - ((4 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)ピリジン - 2 - イル)アミノ)メチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ]アニリン (270 mg、1.08 mmol、1.00 当量)、tert - ブチル 4 - [[(4 - プロモピリジン - 2 - イル)アミノ]メチル]ピペリジン - 1 - カルボ

50

キシレート (400 mg、1.08 mmol、1.00 当量)、BINAP (135 mg、0.22 mmol、0.20 当量)、*t*-BuONa (201 mg、2.09 mmol、2.00 当量)、Pd₂(dba)₃CHCl₃ (112 mg、0.11 mmol、0.10 当量)、トルエンを入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 °C で 2.5 時間撹拌した。反応混合物を 20 °C に冷却した。得られた溶液を 20 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 × 15 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせて、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O / MeCN (3 / 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、320 mg (55%) の *tert*-ブチル 4 - ([[4 - ([4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] アミノ) ピリジン - 2 - イル] アミノ] メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートが固体として得られた。

10

【0569】

工程 3 : N⁴ - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N² - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 , 4 - ジアミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、*tert*-ブチル 4 - ([[4 - ([4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] アミノ) ピリジン - 2 - イル] アミノ] メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (300 mg、0.56 mmol、1.00 当量)、ジオキサン (15 mL)、塩化水素 / ジオキサン (15 mL) を入れた。得られた溶液を 20 °C で 16 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。炭酸カリウムを用いて、溶液の pH 値を 8 ~ 9 に調整した。残渣を、H₂O / MeCN (1 ~ 0) とともにシリカゲルカラム上に適用した。粗生成物 (200 mg) を、以下の条件 (2# - Analyse HPLC - SHIMADZU (HPLC - 10)) : カラム、X Bridge Shield RP18 OBD カラム、5 μm、19 * 150 mm ; 移動相、水 (0.05% の NH₃ H₂O) および ACN (3.0% の ACN から 6 分で 70.0% まで) ; 検出器、UV 254 / 220 nm を用いた分取 HPLC によって精製した。23.5。これにより、23.5 mg (10%) の 4 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 2 - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリジン - 2 , 4 - ジアミンが淡黄色の固体として得られた。

20

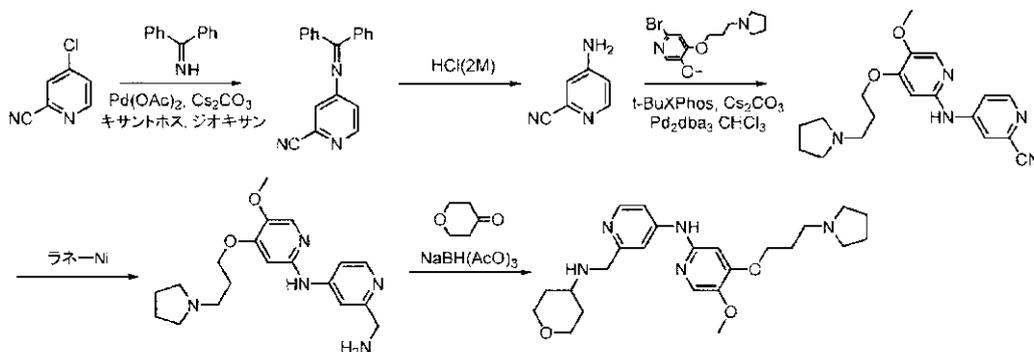
【0570】

実施例 12 : 化合物 12 の合成

30

5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - N - (2 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピリジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成 :

【化 71】



40

工程 1 : 4 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) ピコリノニトリルの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、4 - クロロピリジン - 2 - カルボニトリル (1 g、7.22 mmol、1.00 当量)、ジフェニルメタンイミン (1.9 g、10.48 mmol、1.50 当量)、Cs₂CO₃ (7 g、21.48 mmol、3.00 当量)、キサントホス (0.832 g、0.20 当量)、Pd(OAc)₂ (346 mg、1.54

50

mmol、0.10当量)、ジオキサソ(30mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で2時間攪拌した。次に、反応を、100mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を1×100mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(1.9g)を、以下の条件(IntelFlash-1):カラム、C18シリカゲル;移動相、MeCN:水=0:5から、120分以内にMeCN:水=3:1に増加する;検出器、UV254nmを用いたフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、1.3g(33%の収率)の4-(ジフェニルアミノ)ピリジン-2-カルボニトリルが黄色の固体として得られた。

10

【0571】

工程2:4-アミノピコリノニトリルの合成:

50mLの丸底フラスコ中に、4-[(ジフェニルメチリデン)アミノ]ピリジン-2-カルボニトリル(1.23g、2.17mmol、1.00当量、50%)、塩化水素(2M)(8mL、2.00当量)、メタノール(24mL)を入れた。得られた溶液を室温で120分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を2×100mLのジクロロメタンで抽出し、水相を組み合わせた。炭酸水素ナトリウム(飽和溶液)を用いて、水相のpH値を8に調整した。得られた溶液を3×100mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を1×200mLの塩水で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥させ、固体をろ過して取り除いた。残渣を蒸発させ、得られた固体を、減圧下で、オープン中で乾燥させた。これにより、0.28g(81%)の4-アミノピリジン-2-カルボニトリルが黄色の固体として得られた。

20

【0572】

工程3:4-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)アミノ)ピコリノニトリルの合成:

30mLの密閉管中に、2-プロモ-5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン(314mg、1.00mmol、1.00当量)、4-アミノピリジン-2-カルボニトリル(240mg、2.01mmol、2.00当量)、Pd₂(dba)₃-クロロホルム(0.1g、0.10当量)、t-BuXPhos(0.085g、0.20当量)、Cs₂CO₃(970mg、2.97mmol、3.00当量)、ジオキサソ(10mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、110 で16時間攪拌した。次に、反応を、50mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×30mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。有機層を1×50mLの塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(3mL)を、以下の条件(Combiflash-1):カラム、C18シリカゲル;移動相、MeCN:水=1:5から120分以内にMeCN:水=10:1に増加する;検出器、UV254nmを用いたフラッシュ-分取HPLCによって精製した。70mgの生成物が得られた。これにより、70mg(20%)の4-([5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-イル]アミノ)ピリジン-2-カルボニトリルがオフホワイトの固体として得られた。

30

40

【0573】

工程4:N-(2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-アミンの合成:

25mLの丸底フラスコ中に、4-([5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-イル]アミノ)ピリジン-2-カルボニトリル(70mg、0.20mmol、1.00当量)、ラネーNi(0.2g)、メタノール(5mL)を入れた。混合物を、3回の水素/空気交換サイクルにかけた。得られた溶液を室温で120分間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、65mg(92%)のN-[2-(アミノメチル)ピリジン-4-イル]

50

- 5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 2 - アミンがオフホワイトの固体として得られた

【 0 5 7 4 】

工程 5 : 5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - N - (2 - (((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピリジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミンの合成 :

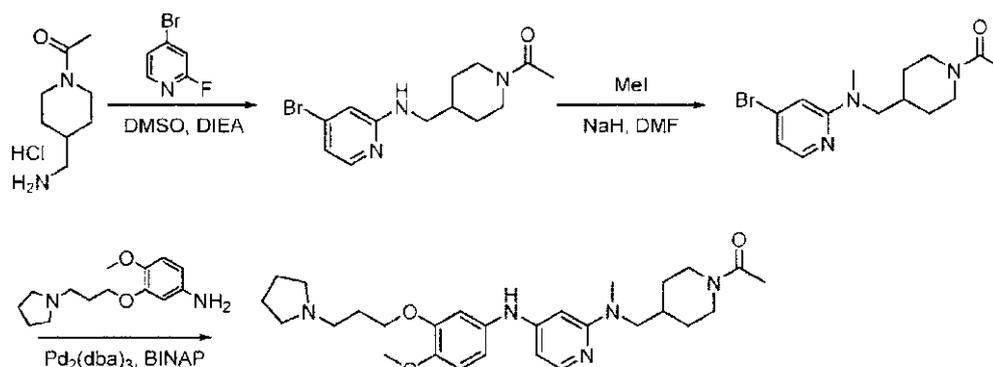
25 mL の丸底フラスコ中に、N - [2 - (アミノメチル) ピリジン - 4 - イル] - 5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 2 - アミン (66 mg、0.18 mmol、1.00 当量)、1 - (ナトリウムボロニル (sodium boranyl)) エタン - 1 - オンアセチルアセテート二水和物 (84 mg、0.39 mmol、3.50 当量)、オキサン - 4 - オン (18 mg、0.18 mmol、1.00 当量)、ジクロロメタン (3 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 120 分間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (1 mL) を、以下の条件 : カラム、X B r i d e P r e p C 1 8 O B D カラム 19 x 150 mm 5 μm C - 0 0 1 3 ; 移動相、相 A : 水 (H C l) 相 B : A C N = 1 : 1 ; 検出器、254 / 220 nm を用いた分取 H P L C によって精製した。30.1 mg の生成物が得られた。これにより、30.1 mg (34%) の 5 - メトキシ - N - (2 - [(オキサン - 4 - イル) アミノ] メチル) ピリジン - 4 - イル) - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 2 - アミン塩酸塩が白色の固体として得られた。

【 0 5 7 5 】

実施例 13 : 化合物 13 の合成

1 - (4 - (((4 - ((4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン) の合成 :

【 化 7 2 】



工程 1 : 1 - (4 - (((4 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、1 - [4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - イル] エタン - 1 - オン塩酸塩 (500 mg、2.59 mmol、1.00 当量)、4 - プロモ - 2 - フルオロピリジン (500 mg、2.84 mmol、1.10 当量)、DIEA (0.546 g、2.00 当量)、DMSO (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、120 で 180 分間攪拌した。次に、反応を、50 mL の水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 x 30 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 x 50 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (3 mL) を、以下の条件 (I n t e l F l a s h - 1) : カラム、C 1 8 シリカゲル ; 移動相、MeCN : 水 = 1 : 10 から 60 分以内に MeCN : 水 = 10 : 1 に増加する ; 検出器、UV 254 nm を用いたフラッシュ - 分取 H P L C によって精製した。0.34 g の生

成物が得られた。これにより、0.34 g (40%) の 1 - (4 - [[(4 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンがオフホワイトの油として得られた。

【0576】

工程2：1 - (4 - (((4 - プロモピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンの合成：

25 mL の丸底フラスコ中に、1 - (4 - [[(4 - プロモピリジン - 2 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (340 mg、1.09 mmol、1.00 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) を入れた。混合物を 0 に冷却し、次に、水素化ナトリウム (28 mg、1.20 mol、1.10 当量) を一度に加え、0 で 30 分間攪拌し、ヨードメタン (250 mg、1.76 mmol、1.50 当量) を滴下して加えた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で 120 分間攪拌した。次に、反応を、25 mL の水の添加によってクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物 (3 mL) を、以下の条件 (IntelFlash - 1)：カラム、C18 シリカゲル；移動相、MeCN：水 = 1：10 から 120 分以内に MeCN：水 = 10：1 に増加する；検出器、UV 254 nm を用いたフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。0.31 g の生成物が得られた。これにより、0.31 g (87%) の 1 - (4 - [[(4 - プロモピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンが白色の固体として得られた。

【0577】

工程3：1 - (4 - (((4 - ((4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) アミノ) ピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - (4 - [[(4 - プロモピリジン - 2 - イル) (メチル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン (290 mg、0.89 mmol、1.00 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (440 mg、1.76 mmol、2.00 当量)、Pd₂(dba)₃ クロロホルム (0.092 g、0.10 当量)、BINAP (116 mg、0.19 mmol、0.20 当量)、tBuONa (256 mg、2.67 mmol、3.00 当量)、トルエン (15 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で 16 時間攪拌した。次に、反応を、100 の水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 1 × 100 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (1.5 mL) を、以下の条件：カラム、Xbridge Prep C18 OBD カラム 19 * 150 mm 5 μm C - 0013；移動相、相 A：水 (0.05% の NH₃H₂O) 相 B：ACN 勾配；検出器、254 / 220 を用いた分取 HPLC によって精製した。60.5 mg の生成物が得られた。これにより、60.5 mg (14%) の 1 - [4 - ([[4 - ([4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] アミノ) ピリジン - 2 - イル] (メチル) アミノ] メチル) ピペリジン - 1 - イル] エタン - 1 - オンが白色の固体として得られた。

【0578】

実施例 14：化合物 14 の合成

1 - (4 - (((2 - ((4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) アミノ) ピリジン - 4 - イル) オキシ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンの合成：

10

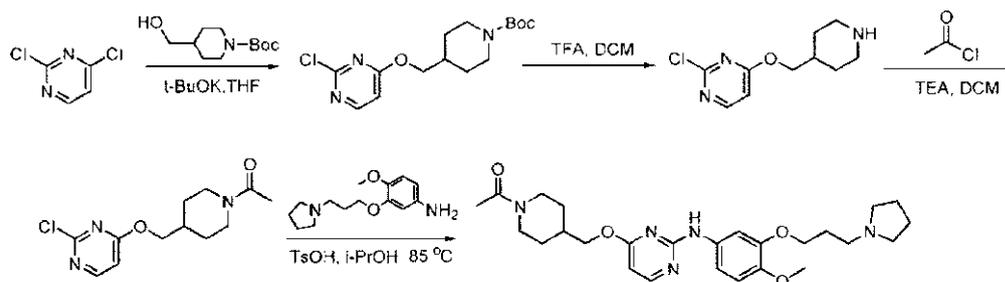
20

30

40

50

【化73】



工程1：tert-ブチル4-((2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-カルボキシレートの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、2,4-ジクロロピリミジン(1 g、6.71 mmol、1.00当量)、tert-ブチル4-(ヒドロキシメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(1.45 g、6.74 mmol、1.00当量)、テトラヒドロフラン(20 mL)、t-BuOK(1.51 g、13.46 mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を20 で12時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、1.5 g(68%)のtert-ブチル4-[[(2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレートがオフホワイトの固体として得られた。

【0579】

工程2：2-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリミジンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチル4-[[(2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート(1.5 g、4.58 mmol、1.00当量)、ジクロロメタン(15 mL)、トリフルオロ酢酸(5 mL)を入れた。得られた溶液を20 で12時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件(IntelFlash-1)：カラム、シリカゲル；移動相、；検出器、UV 254 nmを用いたフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、1.8 mg(粗製)の2-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリミジンが黄色の粗製油として得られた。

【0580】

工程3：1-(4-((2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成：

100 mLの3口丸底フラスコ中に、2-クロロ-4-(ピペリジン-4-イルメトキシ)ピリミジン(1.5 g、6.59 mmol、1.00当量)、ジクロロメタン(10 mL)、TEA(2 g、19.76 mmol、3.00当量)を入れた。この後、塩化アセチル(780 mg、9.94 mmol、1.50当量)を、0 で撹拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を20 で2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1 g(56%)の1-(4-[[(2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ]メチル]ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンが黄色の油として得られた。

【0581】

工程4：1-(4-((2-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)ピリミジン-4-イル)オキシ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(278.8 mg、1.11 mmol、1.00当量)、1-(4-[[(2-クロロピリミジン-4-イル)オキシ]メチル]ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(300 mg、1.11 mmol、1.00当量)、TsOH(568.8 mg、3.35 mmol、3.00当量)、イソプロパノール(5 mL)を入れた。得

10

20

30

40

50

られた溶液を、油浴中で、85℃で2時間攪拌した。粗生成物を、以下の条件（Intel Flash-1）：カラム、シリカゲル；移動相、；検出器、UV 254 nmを用いたフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、71.6 mg（13%）の1-[4-（[[2-（[4-メトキシ-3-[3-（ピロリジン-1-イル）プロポキシ]フェニル]アミノ）ピリミジン-4-イル]オキシ]メチル）ピペリジン-1-イル]エタン-1-オンがピンク色の固体として得られた。

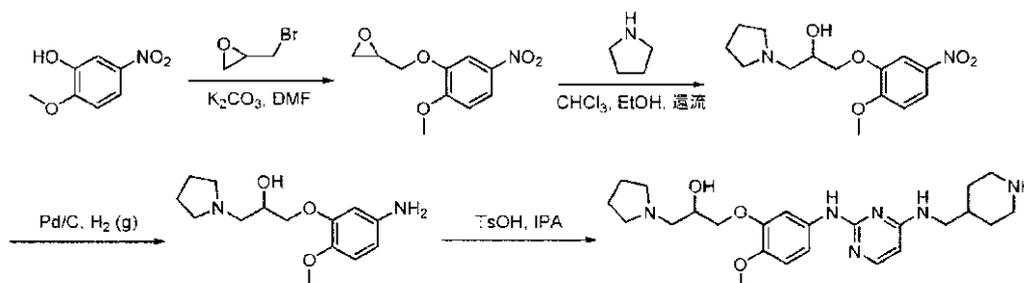
【0582】

実施例15：化合物15の合成

1-（2-メトキシ-5-（（4-（（ピペリジン-4-イルメチル）アミノ）ピリミジン-2-イル）アミノ）フェノキシ）-3-（ピロリジン-1-イル）プロパン-2-オール

10

【化74】



20

工程1：2-（（2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ）メチル）オキシランの合成：

100 mLの3口丸底フラスコ中に、N,N-ジメチルホルムアミド（20 mL）中の2-メトキシ-5-ニトロフェノール（2 g、11.82 mmol、1.00当量）の溶液、2-（ブromoメチル）オキシラン（2.43 g、17.74 mmol、1.50当量）、炭酸カリウム（3.27 g、23.66 mmol、2.00当量）を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を50 mLのEAで希釈し、3×50 mLの塩水で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル（1：10～1：1）とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、1.71 g（64%）の2-（2-メトキシ-5-ニトロフェノキシメチル）オキシランがオフホワイトの固体として得られた。

30

【0583】

工程2：1-（2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ）-3-（ピロリジン-1-イル）プロパン-2-オールの合成：

50 mLの3口丸底フラスコ中に、エタノール（8 mL）中の2-（2-メトキシ-5-ニトロフェノキシメチル）オキシラン（1.4 g、6.22 mmol、1.00当量）の溶液、ピロリジン（1.1 g、15.47 mmol、2.50当量）、クロロホルム（8 mL）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、40℃で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール（100：～10：1）とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、1.7 g（92%）の1-（2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ）-3-（ピロリジン-1-イル）プロパン-2-オールが黄色の油として得られた。

40

【0584】

工程3：1-（5-アミノ-2-メトキシフェノキシ）-3-（ピロリジン-1-イル）プロパン-2-オールの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、1-（2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ）-3-（ピロリジン-1-イル）プロパン-2-オール（1.7 g、5.74 mmol、1.00当量）、パラジウム炭素（10%）（200 mg）およびメタノール（20 mL）を入れた。混合物を、3回の水素/空気交換サイクルにかけた。得られた溶液を室温で4時間

50

撈拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.6 g (105%) の1-(5-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オールが暗赤色の油として得られた。

【0585】

工程4：1-(2-メトキシ-5-(4-(ピペリジン-4-イルメチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オールの合成：

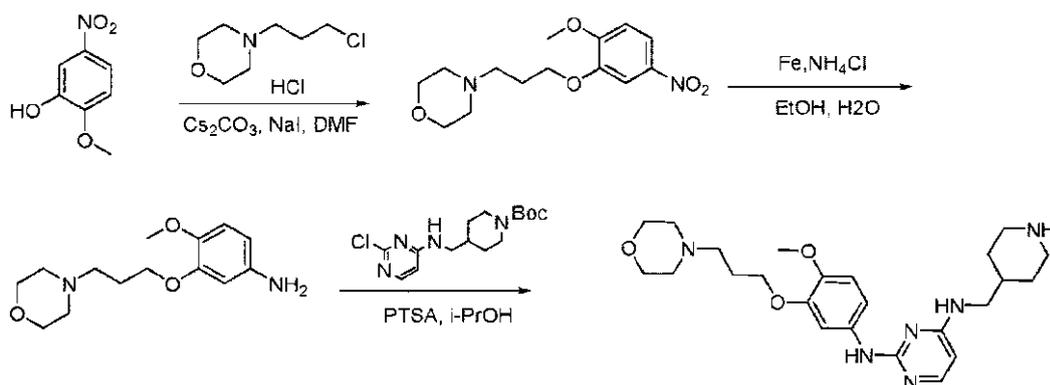
50 mL の3口丸底フラスコ中に、1-(5-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール (310 mg、1.16 mmol、1.00 当量)、イソプロパノール (10 mL)、tert-ブチル 4-[[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-カルボキシレート (381 mg、1.17 mmol、1.00 当量)、TsOH (1 H₂O) (1.107 g、5.83 mmol、5.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 °C で4時間撈拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を20 mL のH₂Oに溶解させた。炭酸ナトリウムを用いて、pHを9に調整した。得られた溶液を3×20 mL のクロロホルム/イソプロパノール (1/1) で抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、MeCN/H₂O (40%) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。収集された画分を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、77.9 mg (15%) の1-[2-メトキシ-5-(4-(ピペリジン-4-イルメチル)アミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ]-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オールが白色の固体として得られた。

【0586】

実施例16：化合物16の合成

N2-(4-メトキシ-3-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)-N4-(ピペリジン-4-イルメチル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

【化75】



工程1：4-(3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)プロピル)モルホリンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、2-メトキシ-5-ニトロフェノール (1.1 g、6.50 mmol、1.00 当量)、4-(3-クロロプロピル)モルホリン塩酸塩 (1.3 g、6.50 mmol、1.00 当量)、Cs₂CO₃ (6.39 g、19.61 mmol、3.00 当量)、NaI (980 mg、1.00 当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。得られた溶液を110 °C で16時間撈拌した。得られた溶液を50 mL のH₂Oで希釈した。得られた溶液を100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を5×100 mL の塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.17 g (61%) の4-[3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)プロピル]モルホリンが黄色の固体として得られた。

【0587】

工程2：4-メトキシ-3-(3-モルホリノプロポキシ)アニリンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-[3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)プロピル]モルホリン(450 mg、1.52 mmol、1.00当量)、NH₄Cl(242 mg、4.52 mmol、3.00当量)、エタノール(12 mL)、水(3 mL)、Fe(256 mg、4.57 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で12時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、C18 Flash：ACN/H₂O(1/4)によって精製した。これにより、200 mg(49%)の4-メトキシ-3-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]アニリンが黄色の油として得られた。

10

【0588】

工程3：N²-(4-メトキシ-3-(3-モルホリノプロポキシ)フェニル)-N⁴-(ピペリジン-4-イルメチル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]アニリン(200 mg、0.75 mmol、1.00当量)、tert-ブチル4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]メチルピペリジン-1-カルボキシレート(184 mg、0.56 mmol、1.00当量)、PTSA(485 mg、2.82 mmol、5.00当量)、イソプロパノール(8 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で2時間攪拌した。得られた溶液を3×30 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件：カラム：X Bridge RP、19*150 mm、5 μm；移動相A：水/10 mmolのNH₄HCO₃、移動相B：ACN；流量：30 mL/分；勾配：10分で15%のBから43%のB；254 nmを用いた分取HPLCによって精製した。これにより、31.1 mg(9%)の2-N-[4-メトキシ-3-[3-(モルホリン-4-イル)プロポキシ]フェニル]-4-N-(ピペリジン-4-イルメチル)ピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

20

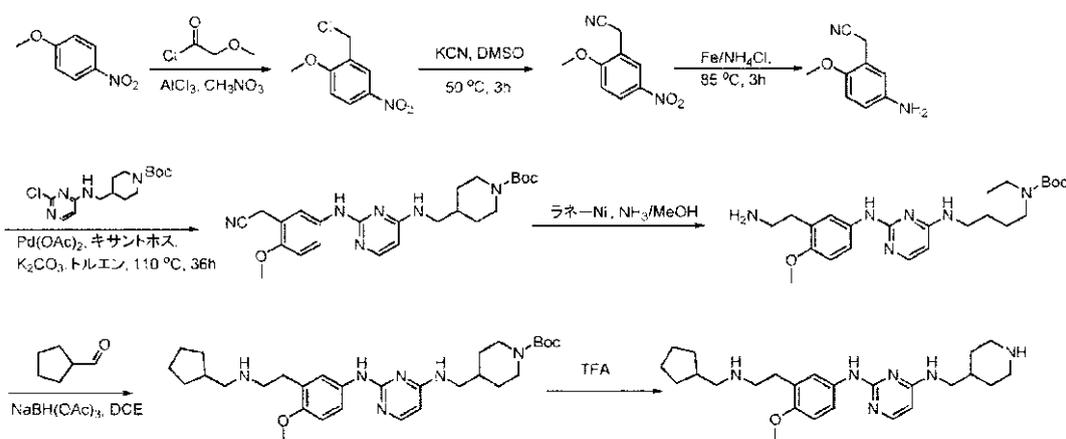
【0589】

実施例17：化合物17の合成

N²-(3-(2-(シクロペンチルメチル)アミノ)エチル)-4-メトキシフェニル)-N⁴-(ピペリジン-4-イルメチル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

30

【化76】



40

工程1：2-(クロロメチル)-1-メトキシ-4-ニトロベンゼンの合成：

250 mLの3口丸底フラスコ中に、1-メトキシ-4-ニトロベンゼン(12 g、78.36 mmol、1.00当量)、CH₃NO₃(100 mL)、AlCl₃(25.9 g、2.50当量)を入れた。この後、2-メトキシアセチルクロリド(9.32 g、85.88 mmol、1.10当量)を、0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を20 で5時間攪拌した。次に、反応を、100 mLの水/氷の添加によってクエ

50

ンチした。得られた溶液を 2×120 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/石油エーテル (1/4) とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、 6.9 g (4.4%) の 2 - (クロロメチル) - 1 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼンがオフホワイトの固体として得られた。

【0590】

工程2：2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル) アセトニトリルの合成：

250 mL の丸底フラスコ中に、2 - (クロロメチル) - 1 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼン (6.9 g、 34.23 mmol、 1.00 当量)、DMSO (100 mL)、KCN (13.4 g、 205.77 mmol、 6.00 当量) を入れた。得られた溶液を50 で2時間撹拌した。得られた溶液を200 mL のH₂Oで希釈した。得られた溶液を 2×200 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 4×300 mL の塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/石油エーテル (1/1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、 4.58 g (70%) の 2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル) アセトニトリルがオフホワイトの固体として得られた。

10

【0591】

工程3：2 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) アセトニトリルの合成：

250 mL の丸底フラスコ中に、2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル) アセトニトリル (4.58 g、 23.83 mmol、 1.00 当量)、Fe (4 g、 3.00 当量)、NH₄Cl (3.79 g、 70.85 mmol、 3.00 当量)、エタノール (100 mL)、水 (20 mL) を入れた。得られた溶液を85 で2時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、 3.6 g (93%) の 2 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) アセトニトリルが褐色の固体として得られた。

20

【0592】

工程4：tert - ブチル 4 - (((2 - ((3 - (シアノメチル) - 4 - メトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された250 mL の丸底フラスコ中に、2 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェニル) アセトニトリル (1.8 g、 11.10 mmol、 1.00 当量)、tert - ブチル 4 - [[(2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (3.62 g、 11.08 mmol、 1.00 当量)、Pd(OAc)₂ (249 mg、 1.11 mmol、 0.10 当量)、キサントホス (642 mg、 1.11 mmol、 0.20 当量)、炭酸カリウム (4.6 g、 33.28 mmol、 3.00 当量)、トルエン (100 mL) を入れた。得られた溶液を115 で16時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN/H₂O (3/2) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、 2.52 g (50%) の tert - ブチル 4 - [[(2 - [[3 - (シアノメチル) - 4 - メトキシフェニル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートが黄色の固体として得られた。

30

40

【0593】

工程5：tert - ブチル 4 - (((2 - ((3 - (2 - アミノエチル) - 4 - メトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成：

250 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 4 - [[(2 - [[3 - (シアノメチル) - 4 - メトキシフェニル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (2.52 g、 5.57 mmol、 1.00 当量)、NH₃/MeOH (20 mL)、酢酸エチル (10 mL)、ラネーNi (1 g) を入れた。混合物を、3回の水素/空気交換サイクルにかけた。得られた溶液を20 で18時間撹拌

50

した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、2.4 g (94%) の tert - ブチル 4 - [[(2 - [[3 - (2 - アミノエチル) - 4 - メトキシフェニル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートが褐色の油として得られた。

【0594】

工程6：tert - ブチル 4 - (((2 - ((3 - (2 - ((シクロペンチルメチル) アミノ) エチル) - 4 - メトキシフェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレートの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 4 - [[(2 - [[3 - (2 - アミノエチル) - 4 - メトキシフェニル] アミノ] ピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (400 mg、0.88 mmol、1.00 当量)、シクロペンタンカルバルデヒド (69 mg、0.70 mmol、0.80 当量)、ジクロロメタン (20 mL) を入れ、20 で 0.5 時間撹拌した。この後、アセチルエタンペルオキシエートナトリウムボラニルアセテート (acetyl ethaneperoxosodate sodiumboranyl acetate) (1.1 g、5.19 mmol、6.00 当量) を 0 で少しずつ加えた。得られた溶液を 20 で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN / H₂O (2 / 3) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、130 mg (28%) の tert - ブチル 4 - [([2 - [(3 - [2 - [(シクロペンチルメチル) アミノ] エチル] - 4 - メトキシフェニル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] アミノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレートが黄色の油として得られた。

【0595】

工程7：N² - (3 - (2 - ((シクロペンチルメチル) アミノ) エチル) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 4 - [([2 - [(3 - [2 - [(シクロペンチルメチル) アミノ] エチル] - 4 - メトキシフェニル) アミノ] ピリミジン - 4 - イル] アミノ) メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (130 mg、0.24 mmol、1.00 当量)、ジクロロメタン (10 mL)、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 1 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を 10 mL の H₂O で希釈した。炭酸水素ナトリウムを用いて、溶液の pH 値を 8 に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN / H₂O (1 / 6) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、48.2 mg (46%) の 2 - N - (3 - [2 - [(シクロペンチルメチル) アミノ] エチル] - 4 - メトキシフェニル) - 4 - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0596】

実施例18：化合物18の合成

1 - (4 - (((2 - ((4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンの合成：

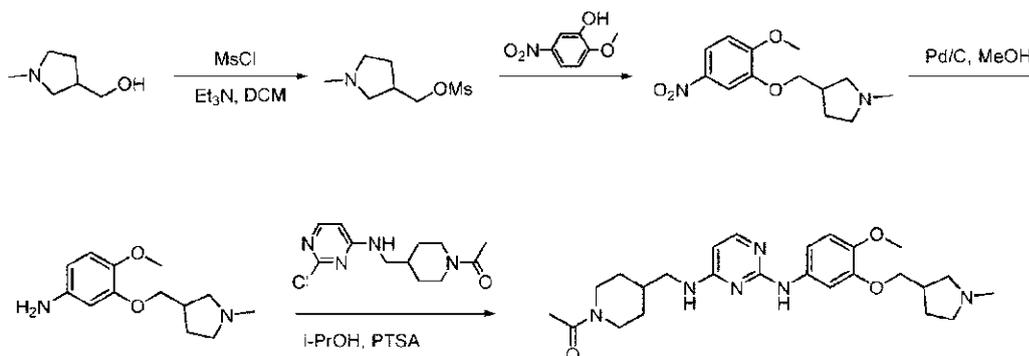
10

20

30

40

【化 7 7】



10

工程 1 : (1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチルメタンスルホネートの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、(1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メタノール (500 mg、4.34 mmol、1.00 当量)、TEA (1.3 g、12.85 mmol、3.00 当量)、ジクロロメタン (20 mL) を入れた。MsCl (743 mg、1.50 当量) を、0 で滴下して加えた。得られた溶液を 25 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を、20 mL の水でクエンチし、3 × 100 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 50 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、700 mg (83%) の (1 -

20

【 0 5 9 7】

工程 2 : 3 - ((2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) メチル) - 1 - メチルピロリジンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、(1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メチルメタンスルホネート (150 mg、0.78 mmol、1.00 当量)、Cs₂CO₃ (760 mg、2.33 mmol、3.00 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノール (132 mg、0.78 mmol、1.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 2 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。残渣を 10 mL の水で洗浄し、3 × 20 mL の酢酸エチルで抽出し、有機相を組み合わせ、3 × 50 mL の塩水で洗浄し、Na₂SO₄ 上で乾燥させ、固体をろ過して取り除き、残渣を蒸発させた。粗生成物を、以下の条件 (IntelFlash - 1) : カラム、シリカゲル ; 移動相、ACN / H₂O = 6 / 1 ; 検出器、UV 254 nm を用いたフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、180 mg (87%) の 3 - (

30

【 0 5 9 8】

工程 3 : 4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) アニリンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシメチル) - 1 - メチルピロリジン (250 mg、0.94 mmol、1.00 当量)、パラジウム炭素、メタノール (30 mL) を入れた。混合物を、3 回の水素 / 空気交換サイクルにかけた。得られた溶液を 25 で 4 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、200 mg (90%) の 4 - メトキシ - 3 - [(1 -

40

【 0 5 9 9】

工程 4 : 1 - (4 - (((2 - ((4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン) の合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルピロリジン - 3 - イ

50

ル)メトキシ]アニリン(150 mg、0.63 mmol、1.00当量)、イソプロパノール(20 mL)、p-TsOH(327 mg、3.00当量)、1-(4-[(2-クロロピリミジン-4-イル)アミノ]メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(170 mg、0.63 mmol、1.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で4時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、以下の条件(カラム:X Select C18、19*150 mm、5 μm):カラム;移動相、移動相A:水/0.05%のNH₄HCO₃、移動相B:ACN;検出器を用いた分取HPLCによって精製した。これにより、156.6 mg(53%)の1-[4-([2-(4-メトキシ-3-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]フェニル)アミノ]ピリミジン-4-イル)アミノ]メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンが白色の固体として得られた。

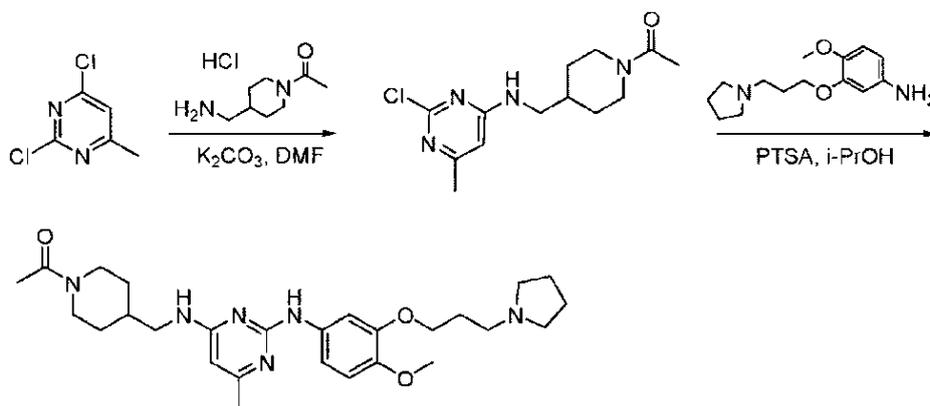
10

【0600】

実施例19:化合物19の合成

1-(4-((2-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成:

【化78】



20

工程1: 1-(4-((2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成:

30

25 mLの丸底フラスコ中に、1-[4-(アミノメチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(300 mg、1.92 mmol、1.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)、炭酸カリウム(651 mg、4.71 mmol、3.00当量)、2,4-ジクロロ-6-メチルピリミジン(251 mg、1.54 mmol、1.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、60 で7時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O/MeCN(1~0)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、0.21 g(48%)の1-(4-[[2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンが白色の固体として得られた。

40

【0601】

工程2: 1-(4-((2-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ)メチル)ピペリジン-1-イル)エタン-1-オンの合成:

25 mLの丸底フラスコ中に、1-(4-[[2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-イル)アミノ]メチル]ピペリジン-1-イル)エタン-1-オン(200 mg、0.71 mmol、1.00当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(195 mg、0.78 mmol、1.10当量)、TsOH(269 mg、1.42 mmol、2.00当量)、イソプロパノール(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で7時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮し

50

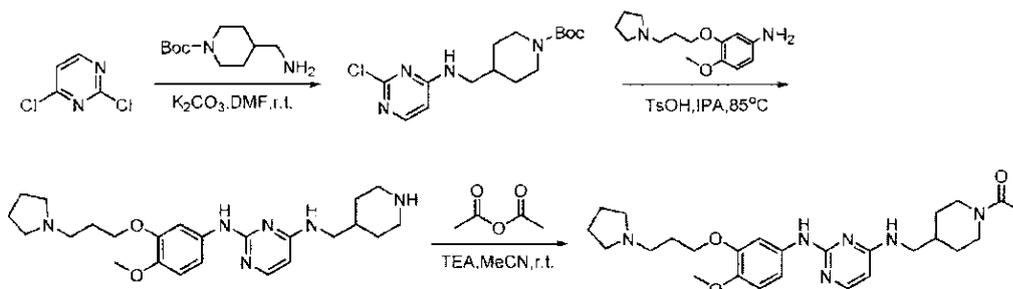
た。残渣をH₂O / MeCN (1 ~ 0) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、61.2 mg (17%) の1 - [4 - ([2 - ([4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル) アミノ) - 6 - メチルピリミジン - 4 - イル] アミノ] メチル) ピペリジン - 1 - イル] エタン - 1 - オンがピンク色の固体として得られた。

【0602】

実施例20：化合物47の合成

化合物47：1 - (4 - ((2 - ((4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロボキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オン

【化79】



工程1の合成：tert - ブチル4 - [[(2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

の合成：
250 mL の3口丸底フラスコ中に、N, N - ジメチルホルムアミド (50 mL) 中の2, 4 - ジクロロピリミジン (5.0 g, 33.56 mmol, 1当量) の溶液、tert - ブチル4 - (アミノメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (7.18 g, 33.50 mmol, 1当量)、炭酸カリウム (9.26 g, 2.00当量) を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。得られた溶液を50 mL のEAで希釈し、3 x 50 mL の塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 10 ~ 1 : 2) とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、8.1 g (74%) の表題化合物が無色油として得られた。

分析データ：(ES, m/z) : RT = 1.449 min, LCMS 28 : m/z = 327 [M+1]. H - NMR : (400 MHz, メタノール - d₄) 8.83 - 8.68 (m, 1H), 7.26 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 5.01 - 4.56 (m, 2H), 4.06 - 3.80 (m, 2H), 3.49 (s, 2H), 2.58 - 2.37 (m, 3H), 2.20 (s, 9H), 1.95 - 1.69 (m, 2H).

【0603】

工程2：2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロボキシ] フェニル] - 4 - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mL の3口丸底フラスコ中に、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロボキシ] アニリン (764 mg, 3.05 mmol, 1当量)、tert - ブチル4 - [[(2 - クロロピリミジン - 4 - イル) アミノ] メチル] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 g, 3.06 mmol, 1当量)、TsOH (2.9 g, 15.26 mmol, 5.00当量)、IPA (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で4時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN / H₂O (1 / 10) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、800 mg (59%) の表題化合物が固体として得られた。

分析データ：LC - MS : (ES, m/z) : RT = 0.900 min, LCMS 07

: $m/z = 441 [M + 1]$.

【0604】

工程3: 1 - [4 - ([2 - ([4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル] アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル] エタン - 1 - オンの合成:

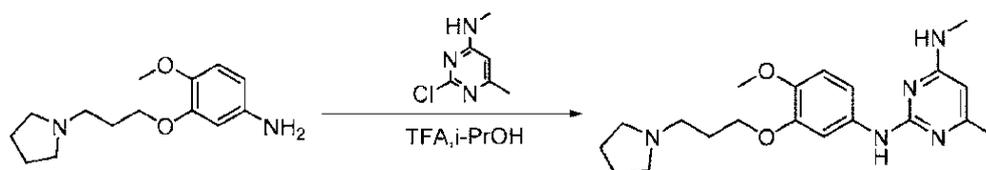
10 mL の密閉管中に、2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 4 - N - (ピペリジン - 4 - イルメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (250 mg、0.57 mmol、1 当量)、酢酸アセチル (63.6 mg、0.62 mmol、1.10 当量)、TEA (114.5 mg、2.00 当量)、ACN (3 mL) を入れた。得られた溶液を室温で4時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN/H₂O (1/10) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、61.2 mg (22%) の1 - (4 - ((2 - ((4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) アミノ) メチル) ピペリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オンが白色の固体として得られた。

【0605】

実施例21: 化合物205の合成

化合物205: N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化80】



工程1: N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成:

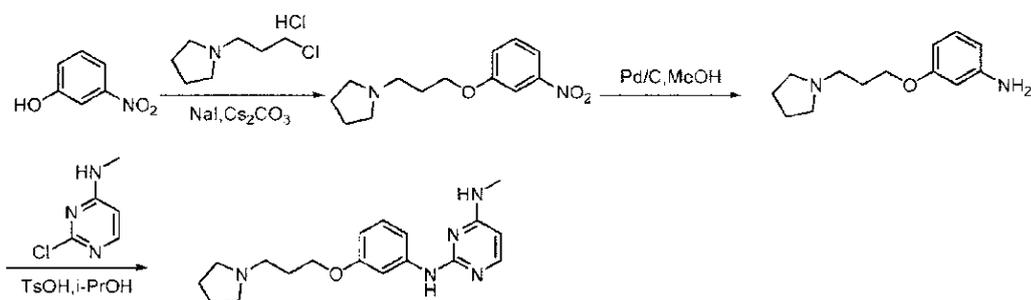
250 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (1.5 g、9.52 mmol、1 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (864 mg、3.45 mmol、1 当量)、トリフルオロ酢酸 (684 mg、6.05 mmol、1 当量)、イソプロパノール (50 mL) を入れた。得られた溶液を85 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC-Gによって精製した。これにより、1.295 g (32%) のN² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが固体として得られた。

【0606】

実施例22: 化合物207の合成

化合物207: N⁴ - メチル - N² - (3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化81】



10

20

30

40

50

工程 1 : 1 - [3 - (3 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、3 - ニトロフェノール (600 mg、4.31 mmol、1 当量)、1 - (3 - クロロプロピル) ピロリジン塩酸塩 (790 mg、4.29 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (4.22 g、12.95 mmol、3.00 当量)、NaI (647 mg、4.31 mmol、1 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。得られた溶液を 110 で 4 時間攪拌した。得られた溶液を 30 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 × 60 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 4 × 60 mL の塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1 g (93%) の表題化合物が褐色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.975 min、LCMS 53 : m/z = 251 [M + 1] .

【 0607 】

工程 2 : 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - [3 - (3 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジン (1 g、4.00 mmol、1 当量)、メタノール (20 mL)、Pd/C (0.5 g) を入れた。得られた溶液を 20 で 1 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、0.7 g (80%) の表題化合物が油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.586 min、LCMS 07 : m/z = 221 [M + 1] .

【 0608 】

工程 3 : N⁴ - メチル - N² - (3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

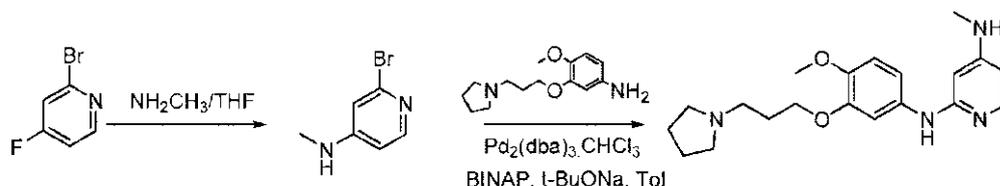
50 mL の丸底フラスコ中に、3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (400 mg、1.82 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (259 mg、1.80 mmol、1 当量)、4 - メチルベンゼン - 1 - スルホン酸 (464 mg、2.69 mmol、1.50 当量)、イソプロパノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を 85 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN/H₂O (1/5) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、104.7 mg (18%) の N⁴ - メチル - N² - (3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【 0609 】

実施例 23 : 化合物 209 の合成

化合物 209 : N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【 化 8 2 】



工程 1 : 2 - ブロモ - N - メチルピリジン - 4 - アミンの合成 :

60 mL の密閉管中に、2 - ブロモ - 4 - フルオロピリジン (500 mg、2.84 mmol、1 当量)、NH₂CH₃ - THF (20 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 16 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、480 mg (90%) の表題化合物が無色油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.758 min、LCMS 27

10

20

30

40

50

: $m/z = 187 [M + 1]$.

【0610】

工程2: N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成:

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 16 mL の密閉管中に、2 - ブロモ - N - メチルピリジン - 4 - アミン (400 mg、2.14 mmol、1 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (640 mg、2.56 mmol、1.20 当量)、*t*-BuONa (616 mg、6.41 mmol、3.00 当量)、BINAP (133 mg、0.21 mmol、0.10 当量)、 $Pd_2(dba)_3 \cdot CHCl_3$ (220 mg、0.10 当量)、トルエン (8 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 °C で 3 時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、以下の条件 (CombiFlash-1): カラム、C18 シリカゲル; 移動相、メタノール/H₂O から分以内にメタノール/H₂O = 9/1 に増加する; 検出器、UV 254 nm を用いたフラッシュ - 分取 HPLC によって精製し、生成物が得られた。粗生成物を、分取 HPLC によって精製した。これにより、57.5 mg (7%) の N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリジン - 2, 4 - ジアミンが固体として得られた。

10

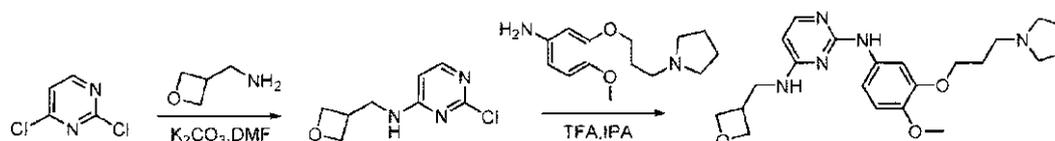
【0611】

実施例 24: 化合物 256 の合成

化合物 256: N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

20

【化83】



工程1: 2 - クロロ - N - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミンの合成:

30

20 mL のバイアル中に、 N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL)、2, 4 - ジクロロピリミジン (595 mg、3.99 mmol、1 当量)、オキセタン - 3 - イルメタンアミン (350 mg、4.02 mmol、1.01 当量)、炭酸カリウム (555 mg、4.02 mmol、1.01 当量) を入れた。得られた溶液を 20 °C で 2 時間撹拌した。残渣を、ACN/H₂O (1:9) とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、570 mg (71%) の表題化合物が白色の固体として得られた。

分析データ: LC - MS: (ES, m/z): RT = 0.84 min、LCMS 33: $m/z = 200 [M + 1]$.

40

【0612】

工程2: N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成:

20 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピリミジン - 4 - アミン (200 mg、1 mmol、1 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (251 mg、1 mmol、1 当量)、トリフルオロ酢酸 (195 mg、1.73 mmol、2.00 当量)、プロパン - 2 - オール (2 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 °C で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、分取 HPLC によって精製した。これにより、20.1 mg (4%) の N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリ

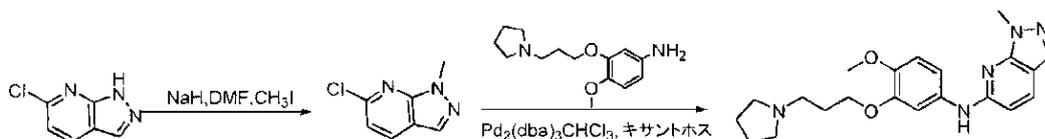
50

ジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが黄色の固体として得られた。

【 0 6 1 3 】

実施例 2 5 : 化合物 2 5 7 の合成

化合物 2 5 7 : N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - アミンの合成
【 化 8 4 】



10

工程 1 : 6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、水素化ナトリウム (235 mg、9.79 mmol、1.50 当量) を入れた。その後、6 - クロロ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (1 g、6.51 mmol、1 当量) を 0 で加えた。得られた溶液を 0 で 30 分間攪拌した。上記のものに、ヨードメタン (1.02 g、7.19 mmol、1.10 当量) を加えた。反応物を、0 で 2 時間反応させた。次に、反応を、5 mL の水の添加によってクエンチした。残渣を、水 / ACN (7 : 3) とともに C 18 カラム上に適用した。これにより、500 mg (46 %) の表題化合物が白色の固体として得られた。

20

分析データ : LC - MS : (ES、m / z) : RT = 0.729 min、LCMS 27 : m / z = 168 [M + 1] .

【 0 6 1 4 】

工程 2 : N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - (オキセタン - 3 - イルメチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成 :

窒素の不活性雰囲気下でパージされ、維持された 100 mL の丸底フラスコ中に、ジオキササン (10 mL)、6 - クロロ - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン (200 mg、1.19 mmol、1 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニン (300 mg、1.20 mmol、1 当量)、Pd₂(dba)₃CHCl₃ (186 mg、0.18 mmol、0.15 当量)、キサントホス (210 mg、0.36 mmol、0.30 当量)、Cs₂CO₃ (780 mg、2.39 mmol、2.01 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 14 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、分取 HPLC D によって精製した。これにより、97.0 mg (19 %) の N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 6 - アミンが固体として得られた。

30

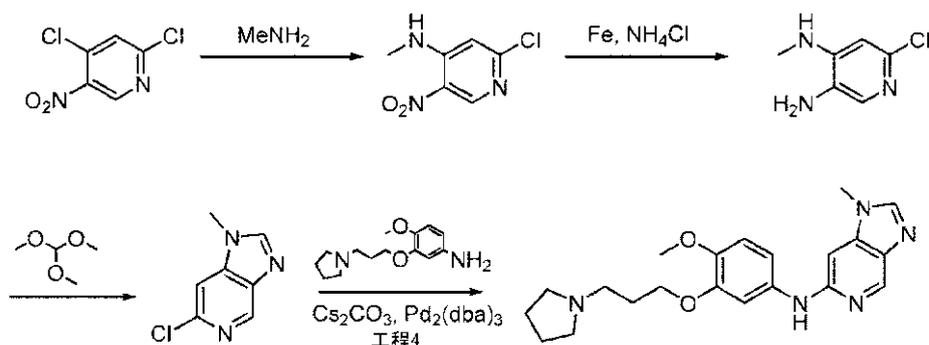
【 0 6 1 5 】

実施例 2 6 : 化合物 2 5 8 の合成

化合物 2 5 8 : N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - アミンの合成

40

【化 8 5】



10

工程 1 : 2 - クロロ - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミンの合成 :

30 mL の密閉管中に、2,4 - ジクロロ - 5 - ニトロピリジン (2 g、10.36 mmol、1 当量)、DIEA (2.69 g、20.81 mmol、2.00 当量)、テトラヒドロフラン (20 mL)、NH₂CH₃ - HCl (1.06 g、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を 25 °C で 12 時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A によって精製した。これにより、1.2 g (62%) が黄色の固体として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : 188 [M+1]、R : 1.12 min。

20

【0616】

工程 2 : 6 - クロロ - 4 - N - メチルピリジン - 3,4 - ジアミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N - メチル - 5 - ニトロピリジン - 4 - アミン (2 g、10.66 mmol、1 当量)、Fe (2.99 g、5.00 当量)、NH₄Cl (5.7 g、106.56 mmol、10.00 当量)、メタノール (20 mL)、水 (20 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 °C で 12 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、600 mg (36%) の表題化合物が固体として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : 158 [M+1]、R : 0.982 min

30

【0617】

工程 3 : 6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - イミダゾ [4,5 - c] ピリジンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、6 - クロロ - 4 - N - メチルピリジン - 3,4 - ジアミン (500 mg、3.17 mmol、1 当量)、トリメトキシメタン (20 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 °C で 4 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A によって精製した。これにより、200 mg (38%) の表題化合物が固体として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : 168 [M+1]、R : 0.841 min

。

【0618】

工程 4 : N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 1 - メチル - 1H - イミダゾ [4,5 - c] ピリジン - 6 - アミンの合成 :

30 mL の密閉管中に、6 - クロロ - 1 - メチル - 1H - イミダゾ [4,5 - c] ピリジン (300 mg、1.79 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (1.76 g、5.40 mmol、3.00 当量)、Pd₂(dba)₃ - CHCl₃ (100 mg)、X - phos (100 mg)、1,4 - ジオキサン (15 mL)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (540 mg、2.16 mmol、1.20 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 °C で 4 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取 HPLC E によって精製した。これにより、54.2 mg (7%) の N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ))

40

50

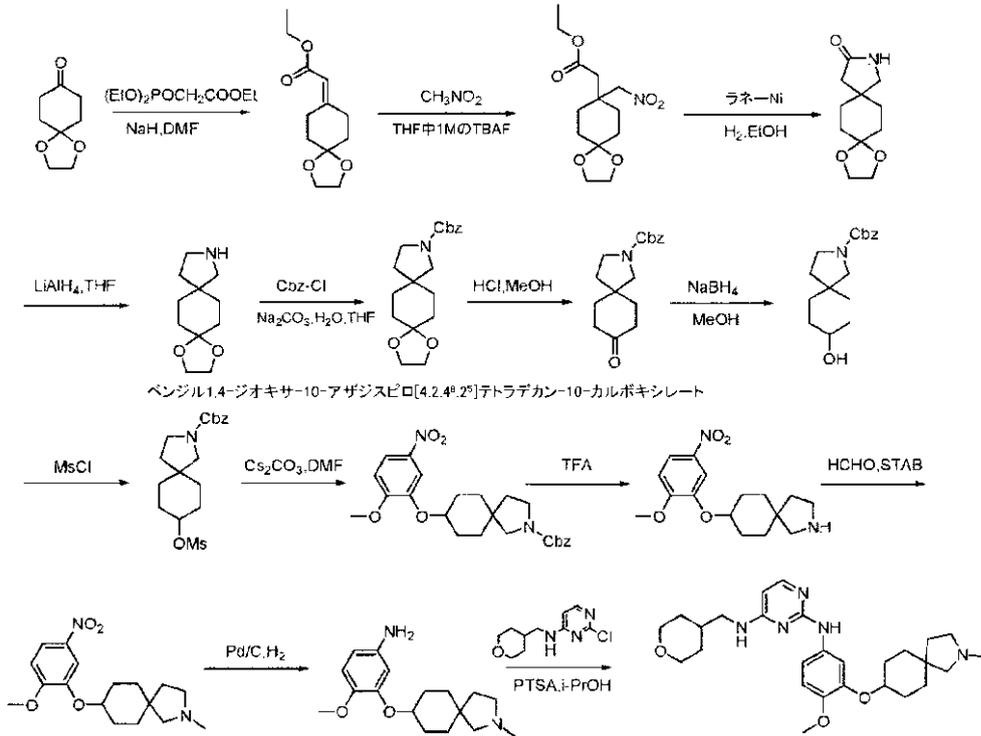
フェニル) - 1 - メチル - 1 H - イミダゾ [4 , 5 - c] ピリジン - 6 - アミンが黄色の固体として得られた。

【 0 6 1 9 】

実施例 27 : 化合物 259 の合成

化合物 259 : N² - (4 - メトキシ - 3 - ((2 - メチル - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル) オキシ) フェニル) - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【 化 8 6 】



10

20

30

工程 1 : エチル 2 - [1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イリデン] アセテートの合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、エチル 2 - (ジエトキシホスホリル) アセテート (14.4 g、64.23 mmol、1 当量)、テトラヒドロフラン (150 mL)、水素化ナトリウム (5.12 g、213.33 mmol、3.33 当量)、1,4-ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - オン (10 g、64.03 mmol、1 当量) を入れた。得られた溶液を 0 で一晩攪拌した。次に、反応を、50 mL の水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 x 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 x 50 mL の H₂O で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 5) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、12 g (83%) が黄色の液体として得られた。

40

分析データ : ¹H NMR (300 MHz、クロロホルム - d) 5.67 (p, J = 1.1 Hz、1 H)、4.15 (q, J = 7.1 Hz、2 H)、3.98 (s, 4 H)、3.00 (ddd, J = 7.8、5.1、1.2 Hz、2 H)、2.44 - 2.32 (m, 2 H)、1.84 - 1.70 (m, 4 H)、1.28 (t, J = 7.1 Hz、3 H)。

【 0 6 2 0 】

工程 2 : エチル 2 - [8 - (ニトロメチル) - 1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イル] アセテートの合成 :

500 mL の丸底フラスコ中に、エチル 2 - [1 , 4 - ジオキサスピロ [4 . 5] デカン - 8 - イリデン] アセテート (12 g、53.03 mmol、1 当量)、テトラヒドロ

50

フラン (150 mL)、ニトロメタン (13 g、212.98 mmol、4.02 当量)、TBAFテトラヒドロフラン (80 mL)を入れた。得られた溶液を70 で一晩撹拌した。得られた溶液を3 × 30 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 30 mLのH₂Oで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1 : 5) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、11 g (72%) の表題化合物が黄色の液体として得られた。

分析データ: ¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-d) 4.73 (s, 2H)、4.17 (q, J = 7.1 Hz, 2H)、3.95 (s, 4H)、2.57 (s, 2H)、1.85 - 1.63 (m, 6H)、1.35 - 1.18 (m, 3H) .

10

【0621】

工程3: 1, 4 - ジオキサ - 10 - アザジスピロ [4.2.4⁸.2⁵] テトラデカン - 11 - オンの合成:

500 mLの丸底フラスコ中に、エチル 2 - [8 - (ニトロメチル) - 1, 4 - ジオキサスピロ [4.5] デカン - 8 - イル] アセテート (5 g、17.40 mmol、1 当量)、メタノール (200 mL)、ラネー Ni (1 g)、TEA (5 g、49.41 mmol、2.84 当量)、水素 (500 mL)を入れた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、4 g (100%) の表題化合物が白色の固体として得られた。

分析データ: ¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-d) 6.35 (s, 1H)、3.96 (s, 4H)、3.21 (s, 2H)、2.23 (s, 2H)、1.79 - 1.60 (m, 8H) .

20

【0622】

工程4: 1, 4 - ジオキサ - 10 - アザジスピロ [4.2.4⁸.2⁵] テトラデカンの合成:

1 Lの丸底フラスコ中に、1, 4 - ジオキサ - 10 - アザジスピロ [4.2.4⁸.2⁵] テトラデカン - 11 - オン (5.28 g、24.99 mmol、1 当量)、テトラヒドロフラン (500 mL)、LAH (2.85 g、75.10 mmol、3.00 当量) を0 で入れた。1時間後、得られた溶液を50 で一晩撹拌した。次に、反応を、2.85 gの水、2.85 gの15%のNaOH、8.55 gの水の添加によってクエンチした。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、3.6 g (73%) の表題化合物が無色油として得られた。

30

分析データ: ¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-d) 5.14 (s, 1H)、3.96 (s, 4H)、3.06 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、2.81 (s, 2H)、1.65 (d, J = 6.2 Hz, 10H) .

【0623】

工程5: ベンジル 1, 4 - ジオキサ - 10 - アザジスピロ [4.2.4⁸.2⁵] テトラデカン - 10 - カルボキシレートの合成:

250 mLの丸底フラスコ中に、1, 4 - ジオキサ - 10 - アザジスピロ [4.2.4⁸.2⁵] テトラデカン (3.6 g、18.25 mmol、1 当量)、炭酸ナトリウム (7.3 g、68.87 mmol、3.77 当量)、水 (20 mL)、テトラヒドロフラン (20 mL)、クロロギ酸ベンジル (3.7 g、21.69 mmol、1.19 当量)を入れた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた溶液を3 × 50 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 50 mLのH₂Oで洗浄した。固体を、減圧下で、オープン中で乾燥させた。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (2 : 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、3.5 g (58%) の表題化合物が無色の液体として得られた。

40

¹H NMR (300 MHz、クロロホルム-d) 7.47 - 7.30 (m, 5H)、3.96 (s, 4H)、3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H)、3.28 (s, 2H)、1.86 - 1.51 (m, 10H) .

50

【0624】

工程6：ベンジル8 - オキシ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート
の合成：

250 mLの丸底フラスコ中に、ベンジル1,4 - ジオキサ - 10 - アザスピロ [4 . 2 . 4⁸ . 2⁵] テトラデカン - 10 - カルボキシレート (2 . 5 g、7 . 54 mmol、1当量)、メタノール (50 mL) を入れた。この後、HCl (10 mL) 2 Nを加えた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。得られた溶液を3 × 30 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 30 mLのH₂Oで洗浄した。固体を、減圧下で、オープン中で乾燥させた。これにより、2 . 0 g (83%) の表題化合物が無色の液体として得られた。

分析データ：LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0 . 877 min、LCMS 45、m/z = 288 [M + 1] .

【0625】

工程7：ベンジル8 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート
の合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、ベンジル8 - オキシ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート (1 . 77 g、6 . 16 mmol、1当量)、メタノール (30 mL)、NaBH₄ (350 mg、9 . 25 mmol、1 . 50当量) を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。次に、反応を、10 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3 × 20 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 20 mLのH₂Oで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、1 . 6 g (81%) の表題化合物が無色の液体として得られた。

LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0 . 876 min、LCMS 45、m/z = 290 [M + 1] .

【0626】

工程8：ベンジル8 - (メタンスルホニルオキシ) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート
の合成：

250 mLの丸底フラスコ中に、ベンジル8 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート (1 . 87 g、6 . 46 mmol、1当量)、ジクロロメタン (50 mL)、TEA (1 . 96 g、19 . 37 mmol、3 . 00当量)、MSCl (885 mg) を入れた。得られた溶液を0 で1時間攪拌した。次に、反応を、20 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3 × 30 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 30 mLのH₂Oで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、2 . 0 g (76%) の表題化合物が無色の液体として得られた。

分析データ：LC - MS : (ES、m/z) : RT = 1 . 301 min、LCMS 53、m/z = 368 [M + 1] .

【0627】

工程9：ベンジル8 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート
の合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、ベンジル8 - (メタンスルホニルオキシ) - 2 - アザスピロ [4 . 5] デカン - 2 - カルボキシレート (2 . 5 g、6 . 80 mmol、1当量)、2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノール (1 . 27 g、7 . 51 mmol、1 . 10当量)、Cs₂CO₃ (4 . 5 g、13 . 81 mmol、2 . 03当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (25 mL) を入れた。得られた溶液を80 で5時間攪拌した。次に、反応を、50 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3 × 50 mLのエーテルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 50 mLのH₂Oで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (2 : 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、970

10

20

30

40

50

mg (31%) の表題化合物が固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.486 min、LCMS 53、m/z = 441 [M+1]。

【0628】

工程10：8-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-アザスピロ[4.5]デカンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、ベンジル 8-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-アザスピロ[4.5]デカン-2-カルボキシレート (900 mg、2.04 mmol、1 当量)、トリフルオロ酢酸 (5 mL) を入れた。得られた溶液を 60 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、900 mg (129%) の表題化合物が黄色の液体として得られた。

10

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.968 min、LCMS 34、m/z = 307 [M+1]。

【0629】

工程11：8-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、8-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-アザスピロ[4.5]デカン (800 mg、2.61 mmol、1 当量)、メタノール (20 mL)、NaBH₃CN (832 mg、13.24 mmol、5.07 当量)、HCHO (780 mg) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。次に、反応を、20 mL の水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 × 50 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 50 mL の H₂O で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。粗生成物を、フラッシュ-分取 HPLC A MeOH によって精製した。これにより、300 mg (32%) の表題化合物が固体として得られた。

20

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.777 min、LCMS 45、m/z = 321 [M+1]。

【0630】

工程12：4-メトキシ-3-([2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]オキシ)アニリンの合成：

30

100 mL の丸底フラスコ中に、8-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカン (300 mg、0.94 mmol、1 当量)、メタノール (20 mL)、Pd/Cl (50 mg)、水素 (100 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、220 mg (73%) の表題化合物が明るい赤色の液体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.773 min、LCMS 28、m/z = 291 [M+1]。

【0631】

工程13：N²-(4-メトキシ-3-((2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)オキシ)フェニル)-N⁴-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

40

10 mL の丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-([2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル]オキシ)アニリン (120 mg、0.41 mmol、1 当量)、2-クロロ-N-(オキサ-4-イルメチル)ピリミジン-4-アミン (94 mg、0.41 mmol、1 当量)、トリフルオロ酢酸 (50 mg、0.44 mmol、1.07 当量)、イソプロパノール (5 mL) を入れた。得られた溶液を 85 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC C-HCl によって精製した。これにより、14.0 mg (6%) の N²-(4-メトキシ-3-((2-メチル-2-アザスピロ[4.5]デカン-8-イル)オキシ)フェニル)-N⁴-((

50

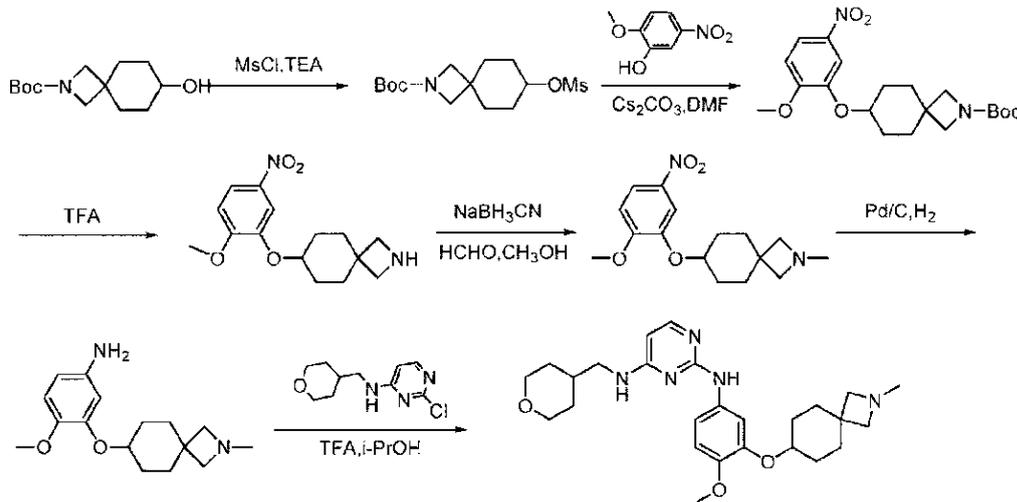
(テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【 0 6 3 2 】

実施例 28 : 化合物 260 の合成

化合物 260 : N² - (4 - メトキシ - 3 - ((2 - メチル - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) オキシ) フェニル) - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) メチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【 化 8 7 】



10

20

工程 1 : tert - ブチル 7 - (メタンスルホニルオキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 7 - ヒドロキシ - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレート (300 mg、1.24 mmol、1 当量)、ジクロロメタン (10 mL)、トリエチルアミン (377 mg、3.73 mmol、3.00 当量)、メタンスルホニルクロリド (286 mg、2.50 mmol、2.01 当量) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 × 50 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、350 mg (88 %) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES、m / z) : RT = 1.279 min、LCMS 31 : m / z = 320.45 [M + 1] .

【 0 6 3 3 】

工程 2 : tert - ブチル 7 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレートの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 7 - (メタンスルホニルオキシ) - 2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 2 - カルボキシレート (450 mg、1.41 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (1.38 g、4.24 mmol、3.01 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (5 mL)、2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノール (358 mg、2.12 mmol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を 80 °C で 2 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A Grad によって精製した。これにより、220 mg (40 %) の表題化合物が固体として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES、m / z) : RT = 2.215 min、LCMS 45 : m / z = 378.20 [M + 1] . ¹H NMR (300 MHz、クロロホルム - d)

7.90 (dd、J = 9.0、2.6 Hz、1 H)、7.74 (d、J = 2.7 Hz、1 H)、6.92 (d、J = 9.0 Hz、1 H)、4.40 - 4.28 (m、1 H)、

50

3.95 (s, 3H)、3.64 (d, J = 7.1 Hz, 4H)、2.05 - 1.92 (m, 4H)、1.77 - 1.58 (m, 4H)、1.45 (s, 9H)。

【0634】

工程3：7-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン
の合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチル7-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-2-カルボキシレート(220 mg、0.56 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(5 mL)、ジクロロメタン(10 mL)を入れた。得られた溶液を室温で30分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、150 mg(92%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.864 min、LCMS 45：m/z = 293.10 [M+1]。¹H NMR(300 MHz、クロロホルム-d) 10.24 (s, 1H)、7.91 (dd, J = 9.0、1.9 Hz, 1H)、7.75 - 7.71 (m, 1H)、6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.40 - 4.28 (m, 1H)、3.94 (s, 3H)、3.90 - 3.80 (m, 4H)、2.22 - 2.10 (m, 2H)、1.99 - 1.82 (m, 2H)、1.81 - 1.49 (m, 4H)。

【0635】

工程4：7-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、7-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-アザスピロ[3.5]ノナン(150 mg、0.51 mmol、1当量)、HCHO(23 mg)、メタノール(5 mL)、NaBH₃CN(162 mg、2.58 mmol、5.02当量)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×50 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、100 mg(64%)の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.817 min、LCMS 45：m/z = 307.15 [M+1]。¹H NMR(300 MHz、クロロホルム-d) 8.00 - 7.88 (m, 1H)、7.76 (d, J = 2.7 Hz, 1H)、6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H)、4.40 - 4.31 (m, 1H)、3.96 (s, 3H)、3.44 (d, J = 5.7 Hz, 4H)、2.62 (s, 3H)、2.20 - 2.04 (m, 2H)、2.02 - 1.88 (m, 2H)、1.80 - 1.61 (m, 4H)。

【0636】

工程5：4-メトキシ-3-([2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]オキシ)アニリンの合成：

H₂でバージされ、維持された50 mLの丸底フラスコ中に、7-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナン(100 mg、0.33 mmol、1当量)、Pd/C(20 mg)、メタノール(10 mL)を入れた。得られた溶液を室温で1時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、80 mg(89%)の表題化合物が淡黄色の液体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.734 min、LCMS 15：m/z = 277.10 [M+1]。¹H NMR(300 MHz、クロロホルム-d) 6.72 (d, J = 8.4 Hz, 1H)、6.38 - 6.22 (m, 2H)、4.19 - 4.08 (m, 1H)、3.77 (s, 3H)、3.31 (d, J = 11.4 Hz, 4H)、2.53 (s, 3H)、2.16 - 2.01 (m, 2H)、1.96 - 1.81 (m, 2H)、1.73 - 1.52 (m, 4H)。

【0637】

工程6：N²-（4-メトキシ-3-（（2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）オキシ）フェニル）-N⁴-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-（[2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル]オキシ）アニリン（75 mg、0.27 mmol、1当量）、イソプロパノール（5 mL）、トリフルオロ酢酸（62 mg、0.54 mmol、2.00当量）、2-クロロ-N-（オキサ-4-イルメチル）ピリミジン-4-アミン（62 mg、0.27 mmol、1当量）を入れた。得られた溶液を80 で2時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC Fによって精製した。これにより、86.1 mg（63%）のN²-（4-メトキシ-3-（（2-メチル-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル）オキシ）フェニル）-N⁴-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）ピリミジン-2,4-ジアミンが固体として得られた。

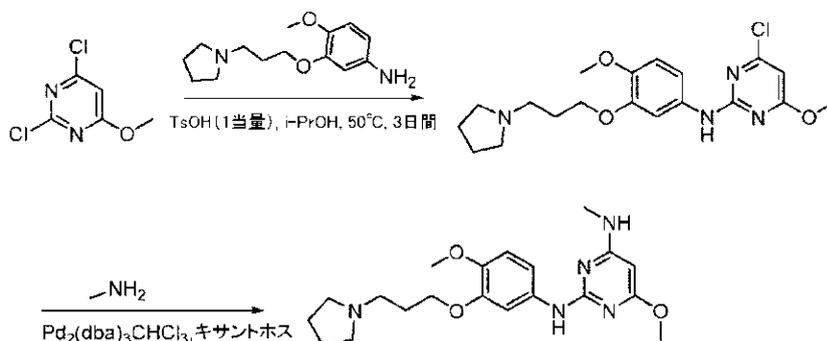
10

【0638】

実施例29：化合物261の合成

化合物261：6-メトキシ-N²-（4-メトキシ-3-（3-（ピロリジン-1-イル）プロポキシ）フェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化88】



20

工程1：4-クロロ-6-メトキシ-N-[4-メトキシ-3-[3-（ピロリジン-1-イル）プロポキシ]フェニル]ピリミジン-2-アミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[3-（ピロリジン-1-イル）プロポキシ]アニリン（800 mg、3.20 mmol、1当量）、2,4-ジクロロ-6-メトキシピリミジン（573 mg、3.20 mmol、1当量）、TsOH（608 mg、3.20 mmol、1当量）、イソプロパノール（10 mL）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50 で3日間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O / ACN / NH₄HCO₃を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、120 mg（10%）が油として得られた。

30

分析データ：LC-MS：（ES、m/z）：RT=1.113 min、LCMS 28：m/z=393 [M+1]。

40

【0639】

工程2：6-メトキシ-N²-（4-メトキシ-3-（3-（ピロリジン-1-イル）プロポキシ）フェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの丸底フラスコ中に、4-クロロ-6-メトキシ-N-[4-メトキシ-3-[3-（ピロリジン-1-イル）プロポキシ]フェニル]ピリミジン-2-アミン（350 mg、0.89 mmol、1当量）、テトラヒドロフラン中のメチルアミン2M（0.9 mg、2.00当量）、Pd₂(dba)₃CHCl₃（93 mg、0.10当量）、BINAP（111 mg、0.18 mmol、0.20当量）、t-BuONa（256 mg、2.66 mmol、3.00当量）、トルエン（10 mL）を入れた。得られた溶液を、N₂（g）雰囲気下で、油浴中で

50

、80 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。固体をろ過して取り除いた。残渣を、ACN/H₂O (1/10)を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、40.3 mg (12%)の6-メトキシ-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

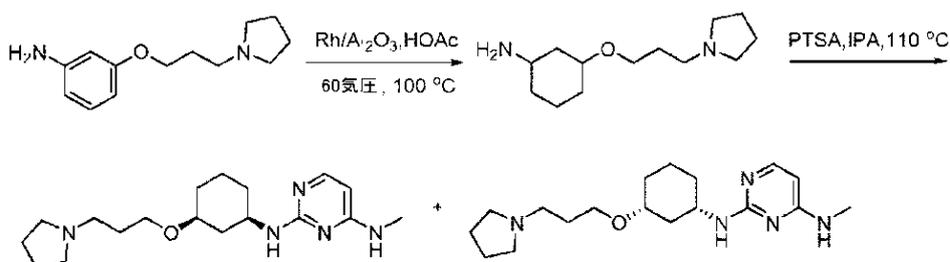
【0640】

実施例30：化合物262aおよび262bの合成

化合物262aおよび262b：N⁴-メチル-N²-((1R,3S)-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)シクロヘキシル)ピリミジン-2,4-ジアミンおよびN⁴-メチル-N²-((1S,3R)-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)シクロヘキシル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

10

【化89】



20

工程1：3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]シクロヘキサン-1-アミンの合成：

30 mLの圧力タンク反応器(60気圧)中に、3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(500 mg、2.27 mmol、1当量)、酢酸(15 mL)、Rh/A₂O₃(0.3 g)、水素(1 g)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で5時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.9 g(粗製)が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：MS = 227 [M + 1]。

【0641】

30

工程2：N⁴-メチル-N²-((1R,3S)-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)シクロヘキシル)ピリミジン-2,4-ジアミンおよびN⁴-メチル-N²-((1S,3R)-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)シクロヘキシル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

30 mLの圧力タンク反応器中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(550 mg、3.83 mmol、1.20当量)、3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]シクロヘキサン-1-アミン(720 mg、3.18 mmol、1当量)、PTSA(1 g、5.81 mmol、2.00当量)、IPA(10 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、110 で12時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A MeOHによって精製した。粗生成物120 mgを、キラル-分取HPLCによって精製した。これにより、42.6 mg(3%)の鏡像異性体1(無作為に割り当てられた)が黄色の油として、および32.0 mg(2%)鏡像異性体2(無作為に割り当てられた)が油として得られた。

40

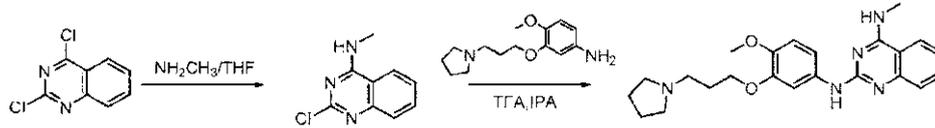
【0642】

実施例31：化合物263の合成

化合物263：N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルキナゾリン-2,4-ジアミンの合成

50

【化90】



工程3：2-クロロ-N-メチルキナゾリン-4-アミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2,4-ジクロロキナゾリン(1g、5.02 mmol、1当量)、テトラヒドロフラン(10 mL)、TEA(772 mg、7.63 mmol、1.50当量)、CH₃NH₂・THF(7.5 mL、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₃CN/H₂O(1:7)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、900 mg(93%)の表題化合物が白色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.33分、LCMS 33：m/z=194[M+1]。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) 8.08-8.00(m, 1H)、7.78(m, 1H)、7.63-7.61(m, 1H)、7.54-7.49(m, 1H)、3.13(s, 3H)。

【0643】

工程4：N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルキナゾリン-2,4-ジアミンの合成：

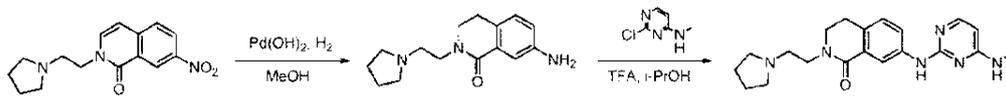
25 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルキナゾリン-4-アミン(300 mg、1.55 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(354.4 mg、3.14 mmol、2.00当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(388.6 mg、1.55 mmol、1当量)、プロパン-2-オール(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(300 mg)を、分取HPLC Dによって精製した。これにより、64.7 mg(10%)のN²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルキナゾリン-2,4-ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0644】

実施例32：化合物264の合成

化合物264：7-((4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-(2-(ピロリジン-1-イル)エチル)-3,4-ジヒドロイソキノリン-1(2H)-オンの合成

【化91】



工程1：7-アミノ-2-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-1-オンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、7-ニトロ-2-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]-1,2-ジヒドロイソキノリン-1-オン(100 mg、0.35 mmol、1当量)、メタノール(20 mL)、Pd(OH)₂、水素を入れた。得られた溶液を25 で16時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、60 mg(66%)の表題化合物が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.302 min、LCMS 31、m/z=260[M+1]。

【0645】

工程2：7-((4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-2-(2-(

10

20

30

40

50

ピロリジン - 1 - イル) エチル) - 3 , 4 - ジヒドロイソキノリン - 1 (2 H) - オンの合成 :

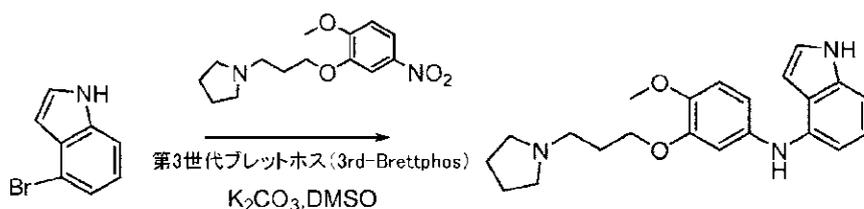
25 mL の丸底フラスコ中に、7 - アミノ - 2 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エチル] - 1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロイソキノリン - 1 - オン (60 mg、0.23 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (34 mg、0.24 mmol、1 当量)、イソプロパノール (6 mL)、トリフルオロ酢酸 (52 mg、0.46 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で 4 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC C T F A によって精製した。これにより、45.3 mg (41%) の表題化合物が固体として得られた。

【 0 6 4 6 】

実施例 33 : 化合物 265 の合成

化合物 265 : N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - アミンの合成

【 化 9 2 】



工程 1 : N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - アミンの合成 :

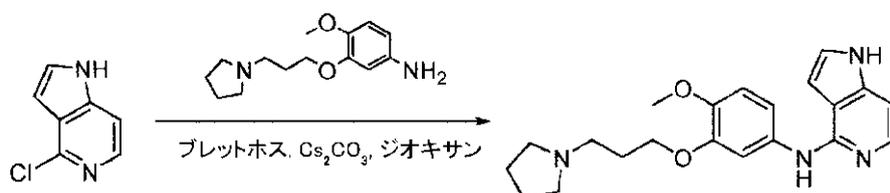
窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 50 mL の丸底フラスコ中に、4 - ブロモ - 1 H - インドール (200 mg、1.02 mmol、1 当量)、第 3 世代 BrettPhos (3rd - BrettPhos) (46 mg、0.05 mmol、0.05 当量)、カリウムメタンペルオキソエート (283 mg、2.03 mmol、2.00 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (256.4 mg、1.02 mmol、1 当量)、DMSO (5 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で 6 時間撹拌した。得られた溶液を 10 mL の H₂O で希釈した。炭酸ナトリウムを用いて、溶液の pH 値を 8 に調整した。得られた溶液を 3 × 10 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。HCl (水溶液) を用いて、pH を 4 に調整した。得られた混合物を 3 × 10 mL の H₂O で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、分取 HPLC C T F A によって精製した。これにより、91.9 mg (19%) の N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 1 H - インドール - 4 - アミンが白色の固体として得られた。

【 0 6 4 7 】

実施例 34 : 化合物 266 の合成

化合物 266 : N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミンの合成

【 化 9 3 】



10

20

30

40

50

工程 1 : N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミンの合成 :

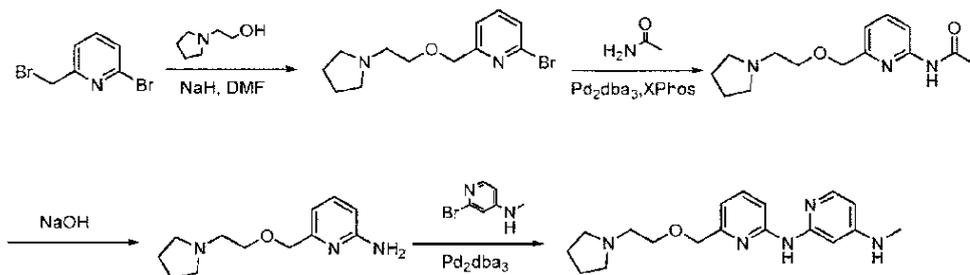
20 mL のバイアル中に、ジオキササン (2 mL)、4 - クロロ - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン (200 mg、1.31 mmol、1 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (329 mg、1.31 mmol、1 当量)、プレットホス (230 mg)、Cs₂CO₃ (781 mg、2.40 mmol、1.83 当量) を入れた。バイアルを、N₂ でパージし、維持した。得られた溶液を 100 で 12 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、キラル - 分取 HPLC D TFA によって精製した。これにより、74.1 mg (12%) の N - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 1 H - ピロロ [3 , 2 - c] ピリジン - 4 - アミンが固体として得られた。

【 0 6 4 8 】

実施例 35 : 化合物 267 の合成

化合物 267 : N⁴ - メチル - N² - (6 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【 化 9 4 】



工程 1 : 2 - ブロモ - 6 - [[2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] メチル] ピリジンの合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、2 - ブロモ - 6 - (ブロモメチル) ピリジン (2 g、7.97 mmol、1 当量)、水素化ナトリウム (956 mg、39.83 mmol、5.00 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (80 mL)、2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オール (1.1 g、9.55 mmol、1.20 当量) を入れた。得られた溶液を、水 / 氷浴中で、0 で 1 時間攪拌した。得られた溶液を 3 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 100 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、910 mg (40%) の表題化合物が無色油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m / z) : RT = 0.85 min、LCMS 34 : m / z = 285 [M + 1] .

【 0 6 4 9 】

工程 2 : N - (6 - [[2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] メチル] ピリジン - 2 - イル) アセトアミドの合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、2 - ブロモ - 6 - [[2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] メチル] ピリジン (910 mg、3.19 mmol、1 当量)、X - phos (100 mg)、Cs₂CO₃ (3.134 g、9.62 mmol、3.00 当量)、ジオキササン (10 mL)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (100 mg)、アセトアミド (567 mg、9.60 mmol、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 2 時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、460 mg (55%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m / z) : RT = 0.72 min、LCMS 28 :

$m/z = 264 [M + 1]$.

【0650】

工程3：6 - [[2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] メチル] ピリジン - 2 - アミンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、N - (6 - [[2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] メチル] ピリジン - 2 - イル) アセトアミド (460 mg、1.75 mmol、1 当量)、ナトリウム (sodium) (350 mg、8.75 mmol、5.00 当量)、メタノール (20 mL)、水 (20 mL) を入れた。得られた溶液を 70 で 12 時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、230 mg (59%) の表題化合物が無色油として得られた。

分析データ：LC - MS : (ES、 m/z) : RT = 0.62 min、LCMS 53 : $m/z = 222 [M + 1]$.

【0651】

工程4：N⁴ - メチル - N² - (6 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

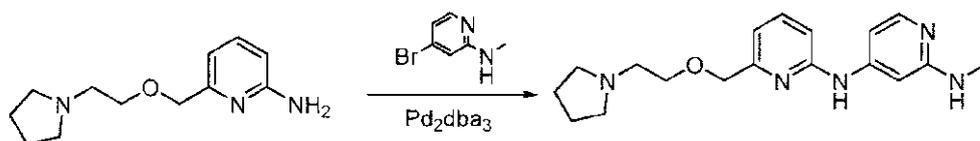
50 mL の丸底フラスコ中に、2 - ブロモ - N - メチルピリジン - 4 - アミン (180 mg、0.96 mmol、1 当量)、6 - [[2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] メチル] ピリジン - 2 - アミン (255.3 mg、1.15 mmol、1.20 当量)、Cs₂CO₃ (939 mg、2.88 mmol、3.00 当量)、Pd₂dba₃ - CHCl₃ (10 mg)、X - phos (10 mg)、1, 4 - ジオキサン (10 mL) を入れた。得られた溶液を 100 で 10 時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、39.3 mg (11%) の N⁴ - メチル - N² - (6 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2, 4 - ジアミンが淡黄色の固体として得られた。

【0652】

実施例36：化合物268の合成

化合物268：N² - メチル - N⁴ - (6 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化95】



工程1：N² - メチル - N⁴ - (6 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

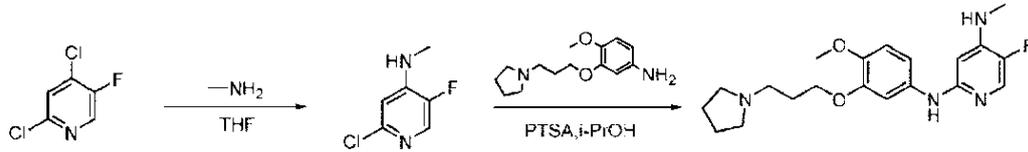
50 mL の丸底フラスコ中に、6 - [[2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] メチル] ピリジン - 2 - アミン (220 mg、0.99 mmol、1 当量)、4 - ブロモ - N - メチルピリジン - 2 - アミン (224 mg、1.20 mmol、1.20 当量)、Cs₂CO₃ (978 mg、3.00 mmol、3.00 当量)、Pd₂dba₃ - CHCl₃ (50 mg)、キサントホス (50 mg)、1, 4 - ジオキサン (10 mL) を入れた。得られた溶液を 100 で 4 時間攪拌した。粗生成物を、以下の条件 (Intel Flash - 1) : カラム、シリカゲル ; 移動相、ACN / H₂O = 1 / 1 ; 検出器、UV 254 nm を用いたフラッシュ - 分取 HPLC によって精製した。これにより、56.5 mg (17%) の N² - メチル - N⁴ - (6 - ((2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) メチル) ピリジン - 2 - イル) ピリジン - 2, 4 - ジアミンが固体として得られた。

【0653】

実施例37：化合物272の合成

化合物272：5 - フルオロ - N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリジン - 2, 4 - ジアミンの化合物合成

【化96】



工程1：2-クロロ-5-フルオロ-N-メチルピリジン-4-アミンの合成：

20 mLのバイアル中に、テトラヒドロフラン(8 mL)、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリジン(300 mg、1.81 mmol、1当量)、テトラヒドロフラン(1.82 mL)中のメタンアミン(113 mg、3.64 mmol、2.01当量)の溶液を入れた。得られた溶液を80 で18時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:10)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、200 mg(69%)が白色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.469 min、LCMS 32：m/z=161[M+1]。

【0654】

工程2：5-フルオロ-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリジン-2,4-ジアミンの合成：

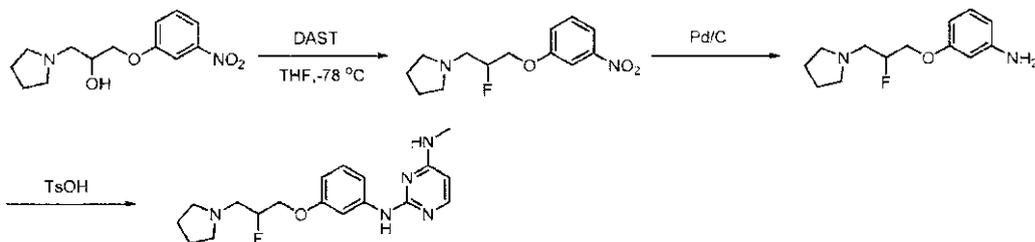
窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された40 mLのバイアル中に、トルエン(10 mL)、2-クロロ-5-フルオロ-N-メチルピリジン-4-アミン(190 mg、1.18 mmol、1当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(327 mg、1.31 mmol、1.10当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃(184 mg、0.18 mmol、0.15当量)、BINAP(222 mg、0.36 mmol、0.30当量)、t-BuONa(342 mg、3.56 mmol、3.01当量)を入れた。得られた溶液を100 で13時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、水(0.05%のHCl)/ACN(5:1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、89.1 mg(18%)の5-フルオロ-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリジン-2,4-ジアミンが淡黄色の固体として得られた。

【0655】

実施例38：化合物276の合成

化合物276：N²-(3-(2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリジン-2,4-ジアミンの合成

【化97】



工程1：1-[2-フルオロ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル]ピロリジンの合成：

50 mLの3口丸底フラスコ中に、1-(3-ニトロフェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール(500 mg、1.88 mmol、1当量)、ジクロロメタン(15 mL)を入れた。この後、ジクロロメタン(3 mL)中のDAST(363 mg、2.25 mmol、1.20当量)の溶液を、-78 で1分間撹拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。次に、反応を、5 M/mLの水の

添加によってクエンチした。得られた溶液を $3 \times 10 \text{ mL}$ のジクロロメタンで抽出し、水層を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、 400 mg (71%) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.950 min 、LCMS 31、 $m/z = 269.0 [M+1]$ 。

【0656】

工程2：3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、1-[2-フルオロ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル]ピロリジン (400 mg 、 1.49 mmol 、1当量)、メタノール (5 mL)、水素 (100 mL)、Pd/C (100 mg) を入れた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、 370 mg (104%) の表題化合物が黄色の液体として得られた。

LC-MS：(ES, m/z)：RT = 1.040 min 、LCMS 34、 $m/z = 239.0 [M+1]$ 。 $^1\text{H NMR}$ ：(300 MHz 、クロロホルム- d) 7.08 (t, $J = 8.0 \text{ Hz}$ 、1H)、 $6.43 - 6.25$ (m, 3H)、 4.83 (d, $J = 4.4 \text{ Hz}$ 、1H)、 $4.75 - 4.63$ (m, 1H)、 $4.28 - 4.07$ (m, 2H)、 3.69 (s, 2H)、 $3.18 - 2.69$ (m, 5H)、 $2.01 - 1.77$ (m, 4H)。

【0657】

工程3： N^2 -(3-(2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)- N^4 -メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

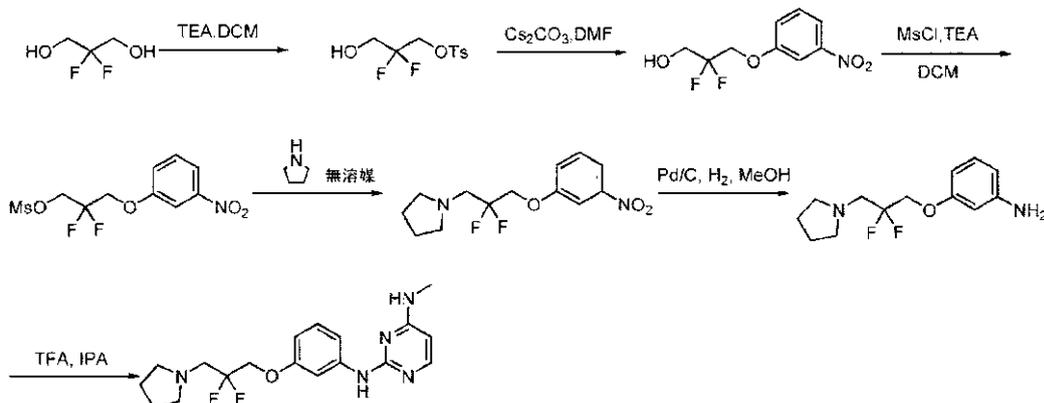
8 mL の丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン (120 mg 、 0.84 mmol 、1当量)、3-[2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン (80 mg 、 0.34 mmol 、 0.40 当量)、トリフルオロ酢酸 (0.2 mL)、イソプロパノール (3 mL) を入れた。得られた溶液を 85°C で一晩攪拌した。粗生成物を、分取HPLC C-TFAによって精製した。これにより、 37.4 mg (11%) の N^2 -(3-(2-フルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)- N^4 -メチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

【0658】

実施例39：化合物277の合成

化合物277： N^2 -(3-(2,2-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)- N^4 -メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化98】



工程1：2,2-ジフルオロ-3-[[(4-メチルベンゼン)スルホニル]オキシ]プロパン-1-オール

の合成：
 100 mL の丸底フラスコ中に、2,2-ジフルオロプロパン-1,3-ジオール (6

00 mg、5.35 mmol、1当量)、TEA (1.4 g、13.84 mmol、3.00当量)、ジクロロメタン (50 mL)、4-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (1.02 g、5.35 mmol、1当量)を入れた。得られた溶液を25 で12時間攪拌した。得られた溶液を3 × 100 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 100 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A 1:1によって精製した。これにより、500 mg (35%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): R: 1.19 min、267 [M+1].
【0659】

10

工程2: 2,2-ジフルオロ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロパン-1-オール
の合成:

100 mLの丸底フラスコ中に、2,2-ジフルオロ-3-[[(4-メチルベンゼン)スルホニル]オキシ]プロパン-1-オール (550 mg、2.07 mmol、1当量)、Cs₂CO₃ (2 g、6.14 mmol、3.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (50 mL)、3-ニトロフェノール (431 mg、3.10 mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で12時間攪拌した。得られた溶液を3 × 100 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 100 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A 1:1によって精製した。これにより、60 mg (12%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

20

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): R: 1.086 min、234 [M+1].
¹H-NMR: (クロロホルム-d, ppm): 7.91-7.92 (m, 1H)、7.80 (t, J = 2.4 Hz, 1H)、7.50 (t, J = 8.2 Hz, 1H)、7.31-7.33 (m, 1H)、4.38 (t, J = 11.6 Hz, 2H)、4.03 (t, J = 12.5 Hz, 2H).

【0660】

工程3: 2,2-ジフルオロ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピルメタン
スルホネートの合成:

100 mLの丸底フラスコ中に、2,2-ジフルオロ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロパン-1-オール (50 mg、0.21 mmol、1当量)、MsCl (37 mg、1.50当量)、TEA (65 mg、0.64 mmol、3.00当量)、ジクロロメタン (50 mL)を入れた。得られた溶液を25 で2時間攪拌した。得られた溶液を3 × 100 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 50 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、60 mg (90%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

30

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): R: 1.266 min、312 [M+1].
¹H-NMR: (DMSO-d₆, ppm): 7.96-7.85 (m, 2H)、7.71-7.49 (m, 2H)、4.82-4.57 (m, 4H)、3.33 (s, 3H).

40

【0661】

工程4: 1-[2,2-ジフルオロ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル]ピロリジ
ンの合成:

20 mLの密閉管中に、2,2-ジフルオロ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピルメタンスルホネート (60 mg、0.19 mmol、1当量)、ピロリジン (10 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を3 × 100 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3 × 50 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これにより、50 mg (91%)が黄色の油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): 287 [M+1], R: 0.962 min

50

【0662】

工程5：3-[2,2-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、1-[2,2-ジフルオロ-3-(3-ニトロフェノキシ)プロピル]ピロリジン(50 mg、0.17 mmol、1当量)、ラネーNi、水素、メタノール(10 mL)を入れた。得られた溶液を25 で4時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、40 mg(89%)が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：257 [M+1]、R：0.734 min

10

【0663】

工程6：N²-(3-(2,2-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、3-[2,2-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(40 mg、0.16 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(35 mg、0.31 mmol、2.00当量)、イソプロパノール(10 mL)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(27 mg、0.19 mmol、1.20当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で4時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC F TFAによって精製した。これにより、39.2 mg(53%)のN²-(3-(2,2-ジフルオロ-3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

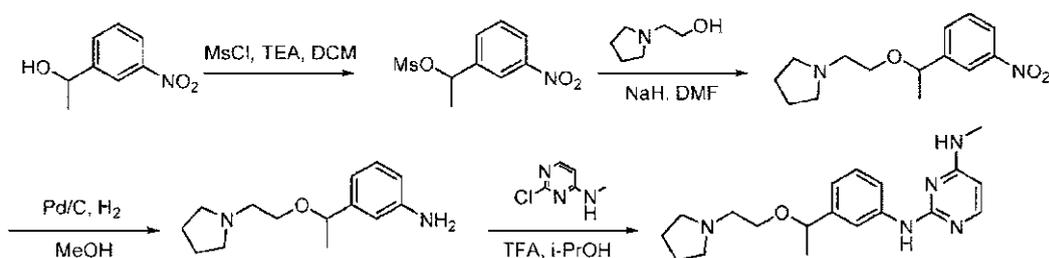
20

【0664】

実施例40：化合物279の合成

化合物279：N⁴-メチル-N²-(3-(1-(2-(ピロリジン-1-イル)エトキシ)エチル)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化99】



30

工程1：1-(3-ニトロフェニル)エチルメタンスルホネートの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50 mLの3口丸底フラスコ中に、1-(3-ニトロフェニル)エタン-1-オール(1 g、5.98 mmol、1当量)、ジクロロメタン(15 mL、1.50当量)、TEA(1.8 g、17.79 mmol、3.00当量)を入れた。この後、MsCl(1.1 g)を、0 で撹拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で3時間撹拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を3×100 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を2×100 mLの水および2×50 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、1.4 g(95%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

40

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.801 min. ¹H NMR (300 MHz、DMSO-d₆) 8.36-8.15(m, 2H)、8.02-7.87(m, 1H)、7.79-7.65(m, 1H)、5.97(q, J=6.5 Hz

50

、 1 H)、 3 . 2 0 (s , 3 H)、 1 . 6 7 (d , J = 6 . 5 H z、 3 H) .

【 0 6 6 5 】

工程 2 : 1 - [2 - [1 - (3 - ニトロフェニル) エトキシ] エチル] ピロリジンの合成

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 1 0 0 m L の 3 口丸底フラスコ中に、水素化ナトリウム (1 . 1 4 g、 2 8 . 5 0 m m o l、 7 . 0 0 当量、 6 0 %)、 N , N - ジメチルホルムアミド (5 m L) を入れた。この後、 N , N - ジメチルホルムアミド (8 m L) 中の 2 - (ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オール (2 . 8 2 g、 2 4 . 4 8 m m o l、 6 . 0 0 当量) の溶液を、 - 2 0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を氷 / 塩浴中で、 - 2 0 で 0 . 5 時間攪拌した。これに、 N , N - ジメチルホルムアミド (7 m L) 中の 1 - (3 - ニトロフェニル) エチルメタンスルホネート (1 g、 4 . 0 8 m m o l、 1 当量) の溶液を、 - 2 0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を、氷 / 塩浴中で、 - 2 0 で 1 時間攪拌した。次に、反応を、水 / 氷の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 × 1 0 0 m L の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 5 0 m L の水および 2 × 5 0 m L の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 H P L C A G r a d によって精製した。これにより、 4 0 0 m g (3 7 %) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ : L C - M S : (E S、 m / z) : R T = 0 . 7 4 0 m i n、 L C M S 4 0、 m / z = 2 6 5 [M + 1] . ¹ H N M R (3 0 0 M H z、 D M S O - d ₆) 8 . 2 3 - 8 . 0 7 (m、 2 H)、 7 . 8 5 - 7 . 7 4 (m、 1 H)、 7 . 7 6 - 7 . 6 0 (m、 1 H)、 4 . 6 4 (q、 J = 6 . 4 H z、 1 H)、 3 . 5 5 - 3 . 3 9 (m、 1 H)、 3 . 4 1 - 3 . 2 5 (m、 1 H)、 2 . 6 8 - 2 . 3 0 (m、 6 H)、 1 . 7 3 - 1 . 5 4 (m、 4 H)、 1 . 3 7 (d、 J = 6 . 5 H z、 3 H) .

【 0 6 6 6 】

工程 3 : 3 - [1 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] エチル] アニリンの合成

1 0 0 m L の丸底フラスコ中に、 1 - [2 - [1 - (3 - ニトロフェニル) エトキシ] エチル] ピロリジン (4 3 0 m g、 1 . 6 3 m m o l、 1 当量)、 メタノール (3 0 m L)、 P d / C l、 水素を入れた。得られた溶液を 2 5 で 4 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、 3 7 0 m g (9 7 %) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ : L C - M S : (E S、 m / z) : R T = 0 . 7 4 2 m i n、 L C M S 4 5、 m / z = 2 3 5 [M + 1] .

【 0 6 6 7 】

工程 4 : N⁴ - メチル - N² - (3 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) エチル) フェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成 :

1 0 0 m L の丸底フラスコ中に、 3 - [1 - [2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ] エチル] アニリン (3 5 0 m g、 1 . 4 9 m m o l、 1 当量)、 2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (2 1 4 m g、 1 . 4 9 m m o l、 1 当量)、 イソプロパノール (2 0 m L)、 トリフルオロ酢酸 (3 4 1 m g、 3 . 0 2 m m o l、 2 . 0 0 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、 9 0 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 H P L C C T F A によって精製した。これにより、 1 7 1 . 5 m g (2 5 %) の N⁴ - メチル - N² - (3 - (1 - (2 - (ピロリジン - 1 - イル) エトキシ) エチル) フェニル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが半固体として得られた。

【 0 6 6 8 】

実施例 4 1 : 化合物 2 8 0 の合成

化合物 2 8 0 : N² - (3 - (3 - (ジエチルアミノ) プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

10

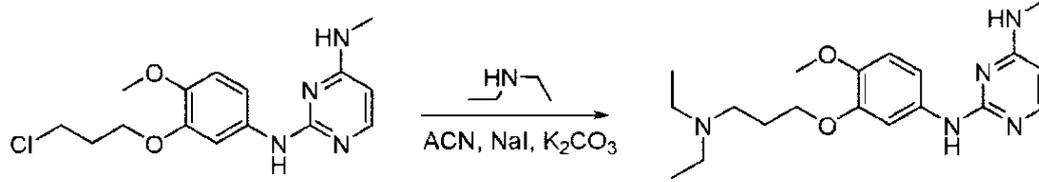
20

30

40

50

【化100】



工程1：N² - (3 - (3 - (ジエチルアミノ)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

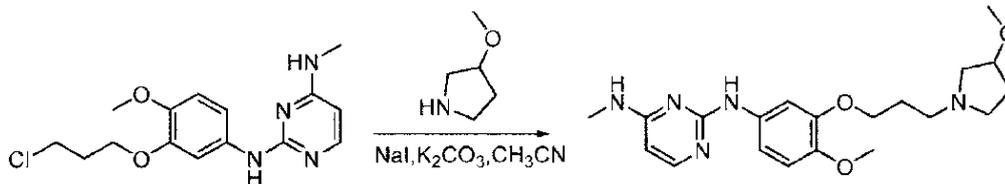
16 mLの密閉管中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (200 mg、0.62 mmol、1当量)、NaI (100 mg、1当量)、炭酸カリウム (180 mg、1.30 mmol、2.00当量)、ACN (8 mL)、ジエチルアミン (100 mg、1.37 mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で3時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC D HClによって精製した。これにより、73.7 mg (30%)のN² - (3 - (3 - (ジエチルアミノ)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが淡黄色の固体として得られた。

【0669】

実施例42：化合物283の合成

化合物283：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化101】



工程1：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

8 mLの丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (300 mg、0.93 mmol、1当量)、3 - メトキシピロリジン (303 mg、3.00 mmol、3.22当量)、NaI (150 mg)、炭酸カリウム (414 mg、3.00 mmol、3.22当量)、CH₃CN (5 mL)を入れた。得られた溶液を70 で一晩撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C NH₃によって精製した。これにより、59.7 mg (17%)のN² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メトキシピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0670】

実施例43：化合物285の合成

化合物285：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

10

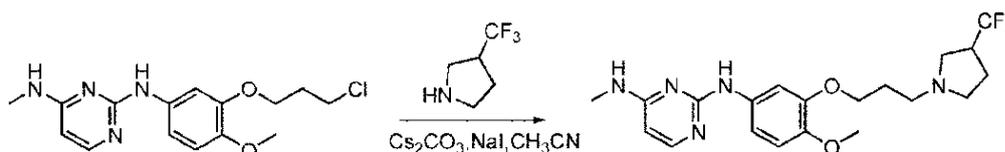
20

30

40

50

【化102】



工程1：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

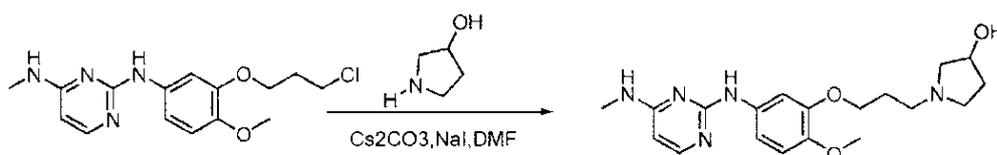
50 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (300 mg、0.93 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (911 mg、2.80 mmol、3.00 当量)、NaI (13.98 mg、0.10 当量)、3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン (388.5 mg、2.79 mmol、3.00 当量)、CH₃CN (6 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 °C で16時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、分取HPLC (C₁₈ TFA) によって精製した。これにより、88 mg (18%) の N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - (トリフルオロメチル)ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0671】

実施例44：化合物286の合成

化合物286：1 - (3 - (2 - メトキシ - 5 - ((4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ピロリジン - 3 - オールの合成

【化103】



工程1：1 - (3 - (2 - メトキシ - 5 - ((4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ピロリジン - 3 - オールの合成：

20 mL のバイアル中に、N,N - ジメチルホルムアミド (5 mL)、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (250 mg、0.77 mmol、1 当量)、ピロリジン - 3 - オール (135 mg、1.55 mmol、2.00 当量)、Cs₂CO₃ (506 mg、1.55 mmol、2.01 当量)、NaI (117 mg) を入れた。得られた溶液を80 °C で2時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取HPLC (C₁₈ NH₃) によって精製した。これにより、64.7 mg (22%) の1 - (3 - (2 - メトキシ - 5 - ((4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ピロリジン - 3 - オールが白色の固体として得られた。

【0672】

実施例45：化合物287の合成

化合物287：1 - (3 - (2 - メトキシ - 5 - ((4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ピロリジン - 3 - カルボニトリルの合成

10

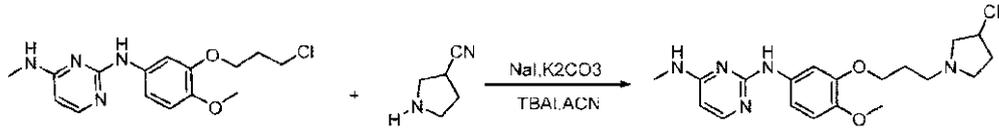
20

30

40

50

【化104】



工程1：1-(3-(2-メトキシ-5-((4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-カルボニトリルの合成：

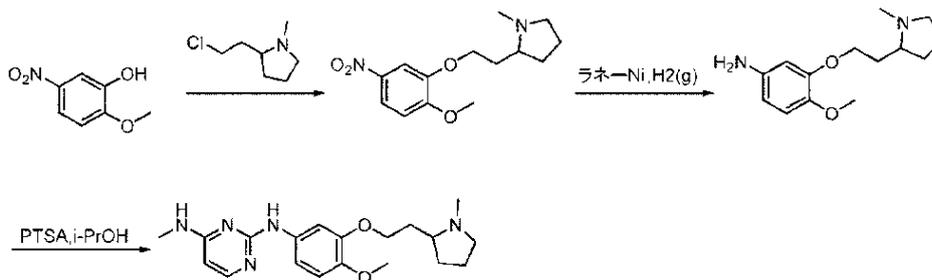
20 mLのバイアル中に、ACN(3 mL)、2-N-[3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4-N-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(300 mg、0.93 mmol、1当量)、ピロリジン-3-カルボニトリル(98 mg、1.02 mmol、1.10当量)、NaI(140 mg)、炭酸カリウム(257 mg、1.86 mmol、2.00当量)、TBAI(34 mg、0.09 mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を80 で14時間攪拌した。残渣を、H₂O/ACN(4:1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物(100 mg)を、分取HPLC D HClによって精製した。これにより、43 mg(11%)の1-(3-(2-メトキシ-5-((4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)ピロリジン-3-カルボニトリルが白色の固体として得られた。

【0673】

実施例46：化合物288の合成

化合物288：N²-(4-メトキシ-3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化105】



工程1：2-[2-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)エチル]-1-メチルピロリジンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)、2-メトキシ-5-ニトロフェノール(500 mg、2.96 mmol、1当量)、Cs₂CO₃(1.93 g、5.92 mmol、2.00当量)、NaI(444 mg、2.96 mmol、1当量)、2-(2-クロロエチル)-1-メチルピロリジン(870 mg、5.89 mmol、1.99当量)を入れた。得られた溶液を80 で2時間攪拌した。得られた溶液を10 mLのH₂Oで希釈した。得られた溶液を3×10 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3×10 mLの水および3×10 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過によって収集した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、540 mg(65%)の表題化合物が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.836 min、LCMS 27：m/z=281[M+1]。

【0674】

工程2：4-メトキシ-3-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ]アニリンの合成：

10

20

30

40

50

100 mLの丸底フラスコ中に、メタノール(30 mL)、2-[2-(2-メトキシ-5-ニトロフェキシ)エチル]-1-メチルピロリジン(520 mg、1.86 mmol、1当量)、ラネーNi(100 mg)を入れた。フラスコを、H₂でパージし、維持した。得られた溶液を20で3時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、460 mg(99%)の表題化合物が明るい赤色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.398 min、LCMS 32：m/z=251[M+1]。

【0675】

工程3：N²-(4-メトキシ-3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成： 10

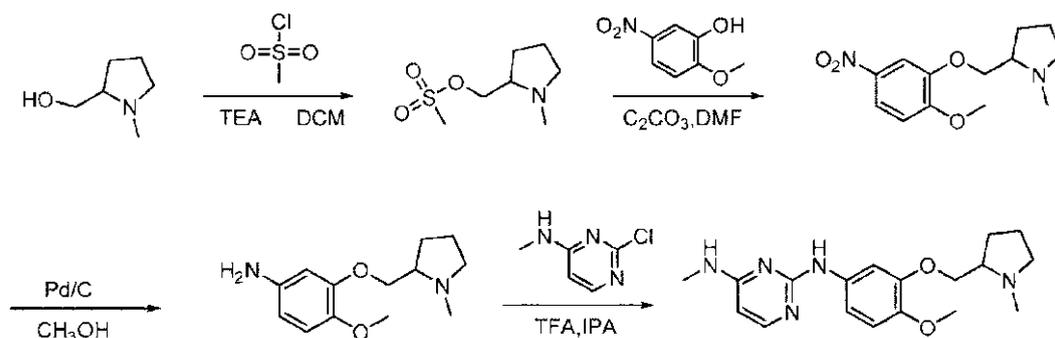
100 mLの丸底フラスコ中に、イソプロパノール(10 mL)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(252 mg、1.76 mmol、1当量)、4-メトキシ-3-[2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ]アニリン(440 mg、1.76 mmol、1当量)、PTSA(303 mg、1.76 mmol、1当量)を入れた。得られた溶液を85で2時間攪拌した。粗生成物(600 mg)を、分取HPLC D H C lによって精製した。310 mgの生成物が得られた。これにより、310 mg(45%)のN²-(4-メトキシ-3-(2-(1-メチルピロリジン-2-イル)エトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンが淡黄色の油として得られた。 20

【0676】

実施例47：化合物289の合成

化合物289：N²-(4-メトキシ-3-(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化106】



30

工程1：(1-メチルピロリジン-2-イル)メチルメタンスルホネートの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、(1-メチルピロリジン-2-イル)メタノール(1 g、8.68 mmol、1当量)、TEA(2.66 g、26.29 mmol、3.00当量)、ジクロロメタン(10 mL)、メタンスルホニルクロリド(1.29 g、11.26 mmol、1.30当量)を入れた。得られた溶液を20で1時間攪拌した。これにより、2 g(119%)の表題化合物が黄色の油として得られた。 40

【0677】

工程2：2-(2-メトキシ-5-ニトロフェキシメチル)-1-メチルピロリジンの合成

50 mLの密閉管中に、(1-メチルピロリジン-2-イル)メチルメタンスルホネート(1 g、5.17 mmol、1当量)、Cs₂CO₃(3.75 g、11.51 mmol、2.00当量)、2-メトキシ-5-ニトロフェノール(876 mg、5.18 mmol、1当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90で16時間攪拌した。残渣を、H₂O：CH₃CN(1：5)とともに 50

にシリカゲルカラム上に適用した。これにより、500 mg (36%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.73 min、LCMS40：m/z = 267.25 [M+1]。

【0678】

工程3：4-メトキシ-3-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]アニリンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、2-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-メチルピロリジン (500 mg、1.88 mmol、1 当量)、メタノール (20 mL)、Pd/C (1 g、1 当量)、水素を入れた。得られた溶液を 20 で 1 時間搅拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、350 mg (79%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

10

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.39 min、LCMS07：m/z = 237.25 [M+1]。

【0679】

工程4：N²-(4-メトキシ-3-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]アニリン (350 mg、1.48 mmol、1 当量)、トリフルオロ酢酸 (338 mg、2.99 mmol、2.00 当量)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン (212 mg、1.48 mmol、1 当量)、プロパン-2-オール (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で 6 時間搅拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、分取 HPLC C NH₃ によって精製した。これにより、64.7 mg (13%) の 4-メトキシ-3-[(1-メチルピロリジン-2-イル)メトキシ]アニリンがオフホワイトの固体として得られた。

20

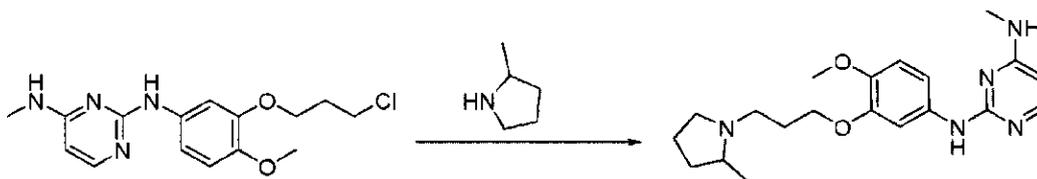
【0680】

実施例 48：化合物 290 の合成

化合物 290：N²-(4-メトキシ-3-(3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化107】

30



工程1：N²-(4-メトキシ-3-(3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

25 mL の丸底フラスコ中に、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)、2-N-[3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4-N-メチルピリミジン-2,4-ジアミン (200 mg、0.62 mmol、1 当量)、2-メチルピロリジン (53 mg、0.62 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (405 mg、1.24 mmol、2.01 当量)、NaI (93 mg、0.62 mmol、1 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 4 時間搅拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物 (200 mg) を、分取 HPLC D HCl によって精製した。39.7 mg の淡黄色の固体 N²-(4-メトキシ-3-(3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンが得られた。

40

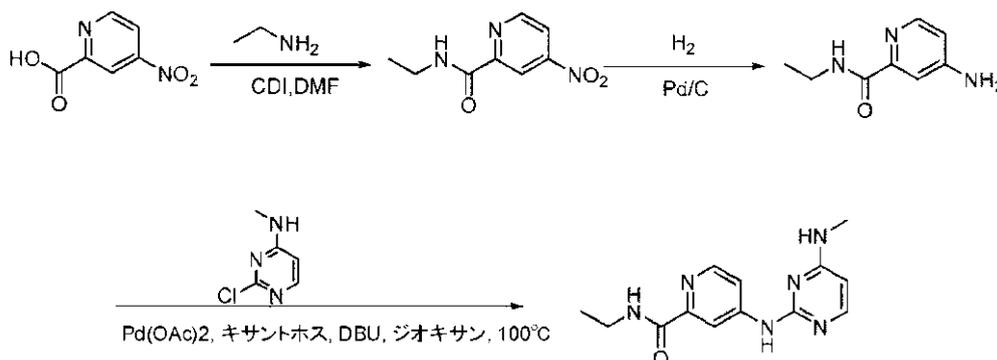
【0681】

実施例 49：化合物 291 の合成

50

化合物 291 : N - エチル - 4 - ((4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピコリンアミドの合成

【化 108】



10

工程 1 : N - エチル - 4 - ニトロピリジン - 2 - カルボキサミドの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、4 - ニトロピリジン - 2 - カルボン酸 (400 mg、2 . 38 mmol、1 当量)、CDI (582 mg、3 . 59 mmol、1 . 50 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、エタンアミン (1 . 2 mL) を入れた。得られた溶液を 25 で 6 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。次に、反応を、10 mL の水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。これにより、464 mg (99 %) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

20

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0 . 871 min、LCMS 34 : m/z = 195 [M + 1] .

【0682】

工程 2 : 4 - アミノ - N - エチルピリジン - 2 - カルボキサミドの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、N - エチル - 4 - ニトロピリジン - 2 - カルボキサミド (464 mg、2 . 38 mmol、1 当量)、Pd / C (156 . 3 mg)、水素を入れた。得られた溶液を 25 で 4 時間攪拌した。固体をろ過によって収集した。これにより、370 mg (94 %) の表題化合物が黄色の液体として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0 . 684 min、LCMS 34 : m/z = 166 [M + 1] .

【0683】

工程 3 : N - エチル - 4 - ((4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピコリンアミドの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、4 - アミノ - N - エチルピリジン - 2 - カルボキサミド (200 mg、1 . 21 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (174 mg、1 . 21 mmol、1 当量)、キサントホス (140 . 3 mg、0 . 24 mmol、0 . 20 当量)、DBU (368 . 5 mg、2 . 42 mmol、2 . 00 当量)、ジオキサソラン (10 mL)、Pd (OAc)₂ (27 . 1 mg、0 . 12 mmol、0 . 10 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で 24 時間攪拌した。得られた溶液を 3 × 10 mL の水で抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、(ACN / H₂O = 1 / 20) によって精製した。これにより、30 . 2 mg (8 %) の N - エチル - 4 - ((4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) ピコリンアミドが白色の固体として得られた。

40

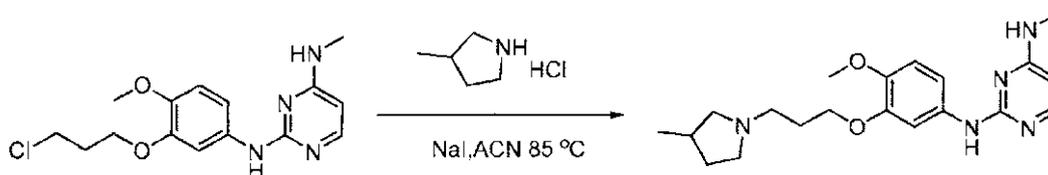
【0684】

実施例 50 : 化合物 293 の合成

化合物 293 : N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

50

【化109】



工程1：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

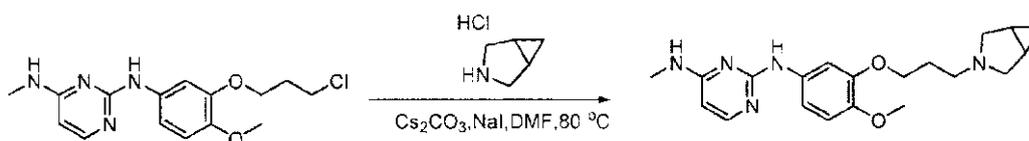
50 mLの丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (300 mg、0.93 mmol、1当量)、3 - メチルピロリジン塩酸塩 (112.7 mg、0.93 mmol、1当量)、Cs₂CO₃ (939 mg、2.88 mmol、3.00当量)、NaI (279.5 mg、2.00当量)、CH₃CN (10 mL)を入れた。混合物溶液を、85 で20時間撹拌した。得られた溶液を20 mLの水で希釈し、3 × 30 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、分取HPLC C NH₄HCO₃によって精製した。得られた溶液を、油浴中で、85 で24時間撹拌した。これにより、39.3 mg (11%)のN² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メチルピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0685】

実施例51：化合物298の合成

化合物298：N² - (3 - (3 - (3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化110】



工程1：N² - (3 - (3 - (3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (300 mg、0.93 mmol、1当量)、3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン塩酸塩 (166.3 mg、1.39 mmol、1.50当量)、Cs₂CO₃ (609 mg、1.87 mmol、2.00当量)、NaI (279 mg、1.86 mmol、2.00当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で12時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取HPLC D NH₃によって精製した。これにより、33.5 mg (10%)のN² - (3 - (3 - (3 - アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン - 3 - イル)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0686】

実施例52：化合物299の合成

化合物299：(R) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - ((4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェノキシ) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オールの合成

10

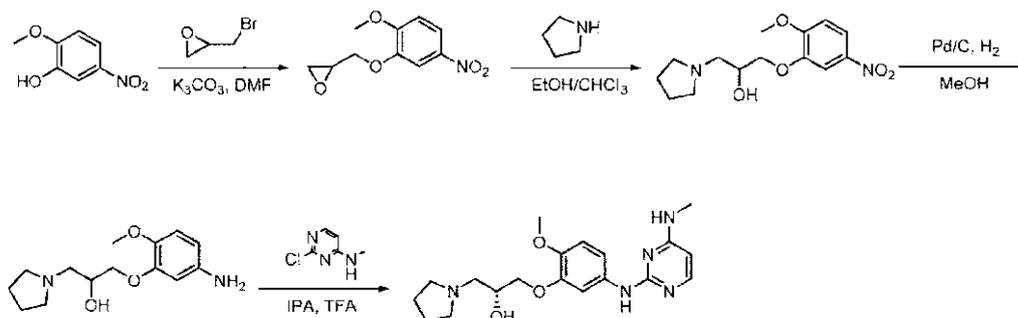
20

30

40

50

【化 1 1 1】



10

工程 1：2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシメチル) オキシランの合成：

250 mL の丸底フラスコ中に、2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノール (3.5 g、20.69 mmol、1 当量)、2 - (プロモメチル) オキシラン (2.84 g、20.73 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (5.7 g、41.24 mmol、2.00 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (80 mL) を入れた。得られた溶液を 25 で 16 時間攪拌した。温度を油浴中で 50 に維持しながら、得られた溶液を、さらに 3 時間にわたって、攪拌しながら反応させた。得られた混合物を 1 × 100 mL の H₂O で洗浄した。得られた溶液を 3 × 300 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 200 mL の水および 2 × 100 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、4.2 g (粗製) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

20

分析データ：LC - MS：(ES、m/z)：RT = 1.02 min. ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 7.93 (dd, J = 9.0、2.7 Hz、1 H)、7.78 (d, J = 2.7 Hz、1 H)、7.20 (d, J = 9.0 Hz、1 H)、4.49 (dd, J = 11.4、2.4 Hz、1 H)、3.99 - 3.86 (m, 4 H)、3.43 - 3.28 (m, 1 H)、2.91 - 2.81 (m, 1 H)、2.78 - 2.68 (m, 1 H)。

【0687】

工程 2：1 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オールの合成：

30

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシメチル) オキシラン (500 mg、2.22 mmol、1 当量)、エタノール (10 mL)、クロロホルム (10 mL)、ピロリジン (394 mg、5.54 mmol、2.50 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、60 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A DCM / MeOH によって精製した。これにより、600 mg (91%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC - MS：(ES、m/z)：RT = 0.927 min、LCMS 31、m/z = 297 [M + 1]。 ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 7.90 (dd, J = 9.0、2.7 Hz、1 H)、7.79 (d, J = 2.7 Hz、1 H)、7.18 (d, J = 9.0 Hz、1 H)、4.99 (s, 1 H)、4.19 - 4.05 (m, 1 H)、4.04 - 3.87 (m, 5 H)、2.71 - 2.41 (m, 6 H)、1.76 - 1.61 (m, 4 H)。

40

【0688】

工程 3：1 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オールの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (700 mg、2.36 mmol、1 当量)、メタノール (40 mL)、Pd / Cl、水素を入れた。得られた溶液を 25 で 16 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これ

50

により、600 mg (95%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.671 min, LCMS 31, m/z = 267 [M+1].

【0689】

工程4: (R)-1-(2-メトキシ-5-(4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール

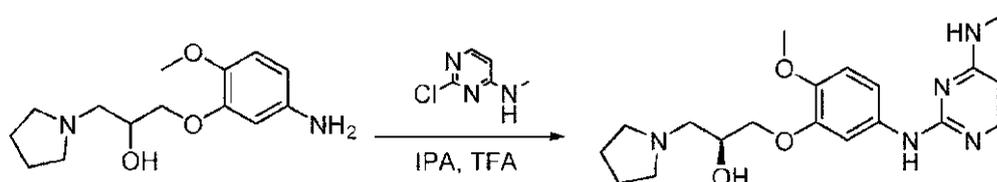
の合成:
50 mL の丸底フラスコ中に、1-(5-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール (600 mg, 1 当量)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン (324 mg, 2.26 mmol, 1 当量)、イソプロパノール (10 mL)、トリフルオロ酢酸 (514 mg, 4.55 mmol, 2.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、キラル-分取HPLC IDによって精製した。これにより、42 mg (5%) の1-(5-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール (600 mg, 1 当量)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミンが淡黄色の固体として得られた。

【0690】

実施例53: 化合物300の合成

化合物300: (S)-1-(2-メトキシ-5-(4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール

【化112】



工程1: (S)-1-(2-メトキシ-5-(4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール

の合成:
50 mL の丸底フラスコ中に、1-(5-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オール (600 mg, 2.25 mmol, 1 当量)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン (324 mg, 2.26 mmol, 1 当量)、イソプロパノール (10 mL)、トリフルオロ酢酸 (514 mg, 4.55 mmol, 2.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、キラル-分取HPLC IB4によって精製した。これにより、41.1 mg (5%) の(S)-1-(2-メトキシ-5-(4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オールが淡黄色の固体として得られた。

【0691】

実施例54: 化合物301の合成

化合物301: N2-(3-フルオロ-4-メトキシ-5-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N4,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミン

10

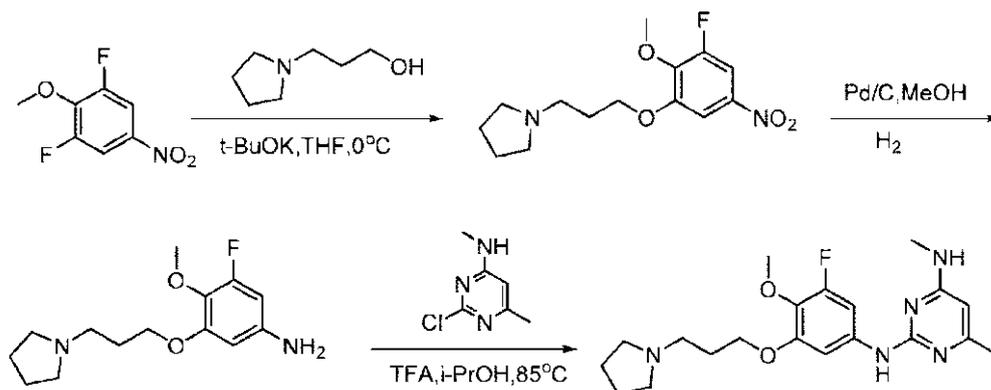
20

30

40

50

【化 1 1 3】



10

工程 1 : 1 - [3 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジンの合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、1, 3 - ジフルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (1 g、5.29 mmol、1 当量)、3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (683 mg、5.29 mmol、1 当量)、t - BuOK (10.6 mL、2.00 当量)、テトラヒドロフラン (15 mL) を入れた。得られた溶液を、水 / 氷浴中で、0 で 1 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (5 mL) を、ACN / H₂O (1 / 1) によって精製した。これにより、550 mg (35%) が黄色の固体として得られた。

20

分析データ : LC - MS : (ES、m / z) : RT = 0.986 min、LCMS 53 : m / z = 299 [M + 1] . ¹H NMR (400 MHz、メタノール - d₄) 7.75 (s、1H)、7.73 (s、1H)、4.28 - 4.25 (m、2H)、4.03 - 3.99 (m、6H)、2.78 - 2.66 (m、2H)、2.65 - 2.62 (m、2H)、2.03 - 1.99 (s、3H)、1.88 - 1.85 (m、2H) .

【 0 6 9 2】

工程 2 : 3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリンの合成 :

30

250 mL の丸底フラスコ中に、1 - [3 - (3 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジン (450 mg、1.51 mmol、1 当量)、メタノール (10 mL)、Pd / C (150 mg)、水素を入れた。得られた溶液を 25 で 2 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、350 mg (86%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m / z) : RT = 0.803 min、LCMS 34 : m / z = 269 [M + 1] .

【 0 6 9 3】

工程 3 : N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

40

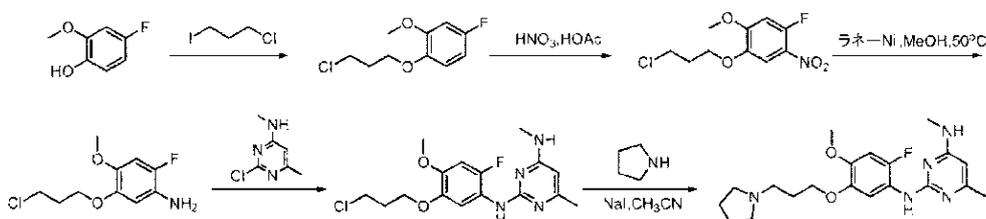
100 mL の丸底フラスコ中に、3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (300 mg、1.12 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (176 mg、1.12 mmol、1 当量)、トリフルオロ酢酸 (255.2 mg、2.26 mmol、2.00 当量)、イソプロパノール (15 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で 24 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC C NH₃ によって精製した。これにより、9.7 mg (2%) の N² - (3 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが黄色の固体として得られた。

【 0 6 9 4】

50

実施例 55 : 化合物 302 の合成

化合物 302 : N^2 - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成
【化 114】



10

工程 1 : 1 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼンの合成 :
50 mL の丸底フラスコ中に、4 - フルオロ - 2 - メトキシフェノール (1 g、7.04 mmol、1 当量)、1 - クロロ - 3 - ヨードプロパン (2.87 g、14.04 mmol、2.00 当量)、炭酸カリウム (2.92 g、21.13 mmol、3.00 当量)、ACN (15 mL) を入れた。得られた溶液を 85 で 14 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.5 g (98 %) が黄色の油として得られた。

【0695】

20

工程 2 : 1 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシベンゼン (1.53 g、7.00 mmol、1 当量)、酢酸アセチル (25 mL) を入れた。この後、 HNO_3 (2.56 g、4.00 当量) を 0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を 20 で 16 時間攪拌した。次に、反応を、水 / 氷の添加によってクエンチした。得られた溶液を 2×80 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 2×100 mL の炭酸水素ナトリウムおよび 2×100 mL の塩水で洗浄した。得られた混合物を洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 5) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、1.62 g (88 %) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

30

分析データ : 1H NMR (400 MHz、メタノール - d_4) 7.70 (s, 1 H)、7.06 (s, 1 H)、4.20 (t, $J = 5.9$ Hz、2 H)、3.79 (t, $J = 6.4$ Hz、2 H)、2.26 (q, $J = 6.1$ Hz、2 H)、2.03 (s, 3 H)

【0696】

工程 3 : 5 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - フルオロ - 2 - メトキシ - 5 - ニトロベンゼン (200 mg、0.76 mmol、1 当量)、ラネー Ni (0.1 g)、メタノール (20 mL) を入れた。得られた溶液を 50 で 16 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、170 mg (96 %) の表題化合物が褐色の油として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES、 m/z) : RT = 1.032 min ; LCMS34 : $m/z = 234$ [$M + 1$] .

【0697】

工程 4 : 2 - N - [5 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、5 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシアニリン (150 mg、0.64 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (101 mg、0.64 mmol、1 当量)、トリフルオロ

50

酢酸 (125 mg、1.11 mmol、2.00 当量)、イソプロパノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を 85 で 16 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN/H₂O (1/1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、180 mg (79%) の表題化合物が褐色の油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.153 min; LCMS34: m/z = 255 [M+1].

【0698】

工程 5: N² - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成:

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [5 - (3 - クロロプロポキシ) - 2 - フルオロ - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (162 mg、0.46 mmol、1 当量)、ピロリジン (64 mg、0.90 mmol、2.00 当量)、NaI (69 mg、0.46 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (298 mg、0.91 mmol、2.00 当量)、CH₃CN (10 mL) を入れた。得られた溶液を 85 で 16 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN/H₂O (1/1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、46 mg (26%) の N² - (2 - フルオロ - 4 - メトキシ - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが固体として得られた。

【0699】

実施例 56: 化合物 303 の合成

化合物 303: N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化115】



工程 1: N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成:

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 50 mL の丸底フラスコ中に、5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 2 - アミン (200 mg、0.80 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (125.1 mg、0.79 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (779.3 mg、2.39 mmol、3.00 当量)、第 3 世代 Brettus (72.2 mg、0.08 mmol、0.20 当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (41.2 mg、0.04 mmol、0.10 当量)、DMSO (5 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で 2 時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取 HPLC C TFA によって精製した。これにより、133.8 mg (35%) の N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0700】

実施例 57: 化合物 305 の合成

化合物 305: N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴ - メチルピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成

10

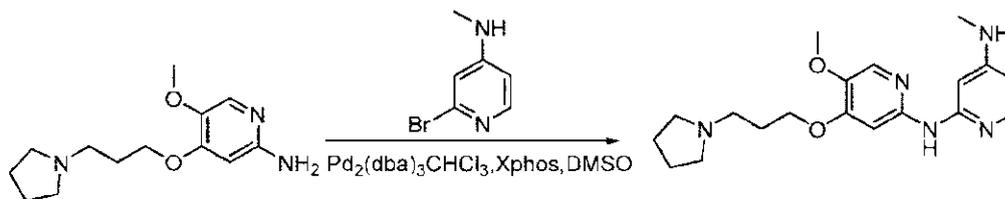
20

30

40

50

【化116】



工程1：N²-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-N⁴-メチルピリジン-2,4-ジアミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(135 mg、0.54 mmol、1当量)、2-ブロモ-N-メチルピリジン-4-アミン(100 mg、0.53 mmol、1当量)、Xphos(51.2 mg、0.20当量)、Cs₂CO₃(350.5 mg、1.08 mmol、2.00当量)、DMSO(5 mL)、Pd₂(dba)₃-CHCl₃(55.6 mg、0.10当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で24時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(120 mg)を、フラッシュ-分取HPLC A Gradによって精製した。これにより、18.6 mg(7%)のN²-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-N⁴-メチルピリジン-2,4-ジアミンが黄色の固体として得られた。

【0701】

実施例58：化合物306の合成

化合物306：N⁴-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-N²,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化117】



工程1：N⁴-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-N²,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの丸底フラスコ中に、5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(200 mg、0.80 mmol、1当量)、第3世代 BrettPhos(130 mg、0.14 mmol、0.10当量)、Cs₂CO₃(650 mg、1.99 mmol、2.00当量)、4-クロロ-N,6-ジメチルピリミジン-2-アミン(140 mg、0.89 mmol、1当量)、DMSO(10 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で3時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、TFA/H₂O：ACN(10：1)、検出器、UV 254 nmとともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、88.6 mg(22%)のN⁴-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-N²,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.83 min、LCMS 53：m/z=373.0[M+1]。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄)

8.04(s, 1H)、7.37(s, 1H)、6.46(s, 1H)、4.33(s, 2H)、3.96(d, J=1.3 Hz, 3H)、3.91-3.73(m, 2H)、3.48(t, J=7.3 Hz, 2H)、3.24-3.12(m, 2H)、3.09(d, J=1.8 Hz, 3H)、2.38-2.35(m, 5H)、2.29-2.17(

m, 2 H), 2.10 - 2.09 (m, 2 H).

【0702】

実施例59：化合物307の合成

化合物307：N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴, 6 - ジメチルピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化118】



10

工程1：N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴, 6 - ジメチルピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの丸底フラスコ中に、5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ]ピリジン - 2 - アミン (200 mg、0.80 mmol、1当量)、Cs₂CO₃ (75 mg、0.23 mmol、3当量)、第3世代プレットホス (140 mg、0.20当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリジン - 4 - アミン (130 mg、0.83 mmol、1当量)、DMSO (15 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で3時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物 (200 mg) を、TFA / H₂O : ACN (8 : 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、64.6 mg (21%) のN² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴, 6 - ジメチルピリジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

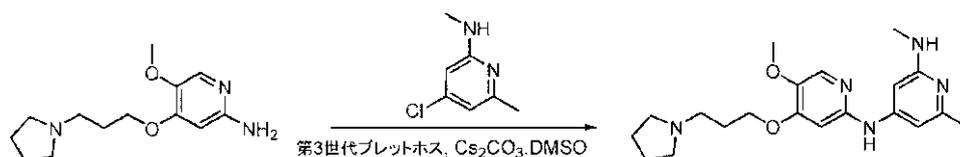
20

【0703】

実施例60：化合物308の合成

化合物308：N⁴ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N², 6 - ジメチルピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化119】



30

工程1：N⁴ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N², 6 - ジメチルピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの丸底フラスコ中に、5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ]ピリジン - 2 - アミン (200 mg、0.80 mmol、1当量)、第3世代プレットホス (140 mg、0.15 mmol、0.20当量)、Cs₂CO₃ (750 mg、2.30 mmol、3.00当量)、4 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリジン - 2 - アミン (130 mg、0.83 mmol、1当量)、DMSO (15 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で3時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物 (300 mg) を、TFA / H₂O : ACN (10 : 1)、検出器、UV 254 nm とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、121.9 mg (30%) のN⁴ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N², 6 - ジメチルピリジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

40

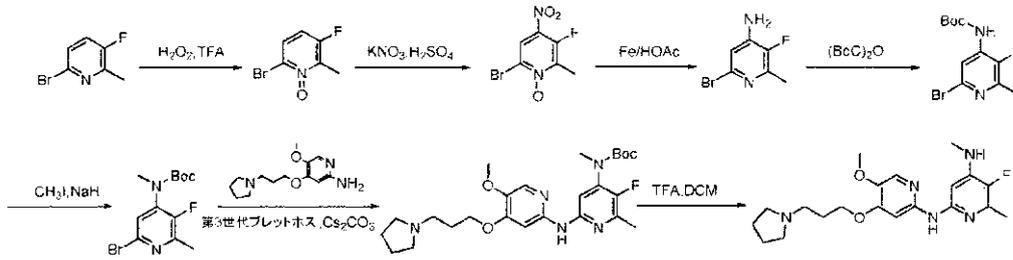
【0704】

実施例61：化合物309の合成

50

化合物 309 : 5 - フルオロ - N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴ , 6 - ジメチルピリジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【化 1 2 0】



10

工程 1 : 6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシドの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン (1 g 、 5 . 26 mmol 、 1 当量) 、 H₂O₂ (4 mL) 、 トリフルオロ酢酸 (10 mL) を入れた。得られた溶液を 70 で 20 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (100 / 0) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、1.09 g (101%) の表題化合物が黄色の油として得られた。分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.714 min ; LCMS40 : m/z = 206 [M + 1] . ¹H NMR (400 MHz、クロロホルム - d) 7.61 (d , J = 9.1 Hz、1 H) 、 7.13 (d , J = 9.2 Hz、1 H) 、 2.61 (s , 3 H) .

20

【 0 7 0 5】

工程 2 : 6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシドの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン 1 - オキシド (1 g 、 4.85 mmol 、 1 当量) 、 硫酸 (10 mL) 、 硝酸カリウム (1.97 g 、 4.00 当量) を入れた。得られた溶液を 120 で 6 時間攪拌した。反応混合物を水 / 氷浴で冷却した。得られた溶液を 2 x 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 2 x 50 mL の炭酸水素ナトリウムで洗浄した。得られた混合物を 100 mL の塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、650 mg (53%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 1.068 min ; LCMS33 : m/z = 251 [M + 1] .

【 0 7 0 6】

工程 3 : 6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 4 - アミンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチル - 4 - ニトロピリジン 1 - オキシド (600 mg 、 2.39 mmol 、 1 当量) 、 酢酸 (10 mL) 、 Fe (672 mg 、 5.00 当量) を入れた。得られた溶液を 100 で 1 時間攪拌した。次に、反応を、水 / 氷の添加によってクエンチした。得られた溶液を 100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせて、減圧下で濃縮した。残渣を、ACN / H₂O (1 / 10) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、260 mg (53%) の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.774 min ; LCMS33 : m/z = 205 [M + 1] . ¹H NMR (400 MHz、DMSO - d₆) 6.67 (d , J = 5.9 Hz、1 H) 、 6.46 (s , 2 H) 、 2.24 (s , 3 H) .

【 0 7 0 7】

工程 4 : tert - ブチル N - (6 - ブロモ - 3 - フルオロ - 2 - メチルピリジン - 4 - イル) カルバメートの合成 :

50

50 mLの丸底フラスコ中に、ジクロロメタン(10 mL)中の6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-アミン(250 mg、1.22 mmol、1当量)の溶液、4-ジメチルアミノピリジン(299 g、2.45 mol、2.00当量)、(Boc)₂O(536 mg、2.46 mmol、2.00当量)、TEA(0.34 mL)を入れた。得られた溶液を20 で16時間攪拌した。次に、反応を、10 mLの10%のNaOHの添加によってクエンチした。得られた溶液を20 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/石油エーテル(1/1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、0.3 g(81%)がオフホワイトの固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.458 min；LCMS53
：m/z=305[M+1]。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) 8
.19(s, 1H)、2.52(s, 1H)、2.42(s, 3H)、1.56(d, J
=2.2 Hz、9H)。

【0708】

工程5：tert-ブチルN-(6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-N-メチルカルバメートの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、テトラヒドロフラン(10 mL)中のtert-ブチルN-(6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)カルバメート(278 mg、0.91 mmol、1当量)の溶液を入れた。この後、水素化ナトリウム(110 mg、3.00当量)を、1時間で、0 で少しずつ加えた。これに、CH₃I(388 mg、2.73 mmol、3.00当量)を、0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を20 で18時間攪拌した。次に、反応を、30 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を2×50 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/石油エーテル(1/1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、150 mg(52%)が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.449 min；LCMS53：
m/z=319[M+1]。

【0709】

工程6：tert-ブチルN-[3-フルオロ-6-([5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-イル)アミノ]-2-メチルピリジン-4-イル]-N-メチルカルバメートの合成：

窒素の不活性雰囲気中でページされ、維持された50 mLの丸底フラスコ中に、5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(112 mg、0.45 mmol、1当量)、tert-ブチルN-(6-ブロモ-3-フルオロ-2-メチルピリジン-4-イル)-N-メチルカルバメート(140 mg、0.44 mmol、1当量)、第3世代プレットホス(40 mg、0.10当量)、Cs₂CO₃(287 mg、0.88 mmol、2.00当量)、DMSO(4 mL)を入れた。得られた溶液を100 で4時間攪拌した。得られた溶液を15 mLのH₂Oで希釈した。得られた溶液を2×50 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、得られた混合物を3×50 mLの塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN/H₂O(1/5)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、80 mg(37%)が無色の粗製油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.015 min；LCMS53：
m/z=490[M+1]。

【0710】

工程7：5-フルオロ-N²-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-N⁴, 6-ジメチルピリジン-2, 4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチルN-[3-フルオロ-6-([5-メ

10

20

30

40

50

トキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 2 - イル] アミノ) - 2 - メチルピリジン - 4 - イル] - N - メチルカルバメート (80 mg、0.16 mmol、1 当量)、ジクロロメタン (6 mL)、トリフルオロ酢酸 (1.5 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 16 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ACN / H₂O (1 / 5) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、33.1 mg (40%) の 5 - フルオロ - N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁴, 6 - ジメチルピリジン - 2, 4 - ジアミンが褐色の固体として得られた。

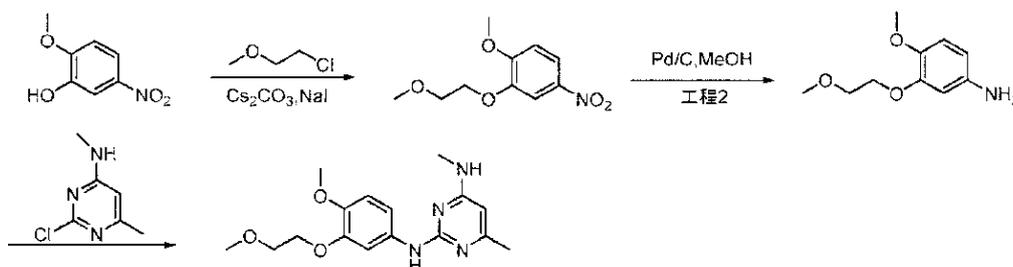
【 0711】

実施例 62 : 化合物 311 の合成

10

化合物 311 : N² - (4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化121】



20

工程 1 : 1 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - ニトロベンゼンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノール (1 g、5.91 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (3.8 g、11.66 mmol、2.00 当量)、NaI (1.8 g、12.00 mmol、2.00 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (40 mL)、1 - クロロ - 2 - メトキシエタン (850 mg、8.99 mmol、1.5 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で 2 時間攪拌した。次に、反応を、50 mL の NaHSO₃ の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を 3 × 20 mL の塩化ナトリウムで洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.18 g (86%) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 1.21 min、LCMS 33 : m/z = 228.0 [M + 1] . ¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆)

7.91 (q、J = 9.0 Hz、1 H)、7.76 (d、J = 2.7 Hz、1 H)、7.19 (d、J = 9.0 Hz、1 H)、4.27 - 4.17 (m、2 H)、3.92 (s、3 H)、3.76 - 3.65 (m、2 H)、3.34 - 3.32 (s、3 H) .

【 0712】

工程 2 : 4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) アニリンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - メトキシ - 2 - (2 - メトキシエトキシ) - 4 - ニトロベンゼン (580 mg、2.55 mmol、1 当量)、Pd / C (200 mg)、メタノール (25 mL) を入れた。得られた溶液を 25 で 1 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、430 mg (85%) の表題化合物が固体として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.72 min、LCMS 33 : m/z = 198.0 [M + 1] .

【 0713】

工程 3 : N² - (4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、4 - メトキシ - 3 - (2 - メトキシエトキシ) アニリ

50

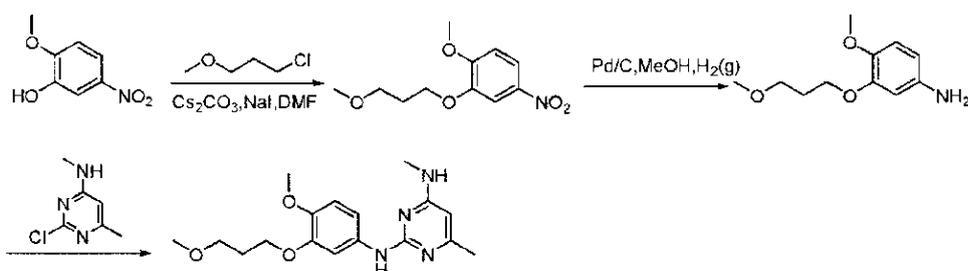
ン (430 mg、2.18 mmol、1当量)、TsOH (825 mg、4.79 mmol、2.00当量)、2-クロロ-N,6-ジメチルピリミジン-4-アミン (340 mg、2.16 mmol、1当量)、イソプロパノール (23 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (300 mg) を、NH₄HCO₃:ACN (1:1)、検出器、UV 254 nmとともにシリカゲルカラム上に適用した。75 mgの生成物が得られた。これにより、75 mg (11%) のN²-(4-メトキシ-3-(2-メトキシエトキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンが固体として得られた。

【0714】

実施例63：化合物312の合成

化合物312：N²-(4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化122】



工程1：1-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)-4-ニトロベンゼンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、2-メトキシ-5-ニトロフェノール (1 g、5.91 mmol、1当量)、1-クロロ-3-メトキシプロパン (645 mg、5.94 mmol、1当量)、Cs₂CO₃ (3.8 g、11.66 mmol、2.00当量)、NaI (1.3 g、1.50当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (20 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で2時間攪拌した。得られた溶液を50 mLのEAで希釈した。得られた混合物を3×50 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、1.4 g (98%) が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.317 min、LCMS 33：m/z=242 [M+1]。

【0715】

工程2：4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)アニリンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、1-メトキシ-2-(3-メトキシプロポキシ)-4-ニトロベンゼン (500 mg、2.07 mmol、1当量)、Pd/C (10%) (100 mg)、メタノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を、H₂ (g) 雰囲気下で、室温で1時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、410 mg (94%) の表題化合物が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.792 min、LCMS 33：m/z=212 [M+1]。

【0716】

工程3：N²-(4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-(3-メトキシプロポキシ)アニリン (350 mg、1.66 mmol、1当量)、2-クロロ-N,6-ジメチルピリミジン-4-アミン (262 mg、1.66 mmol、1当量)、CF₃COOH (378 mg、3.32 mmol、2.00当量)、イソプロパノール (5 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣

10

20

30

40

50

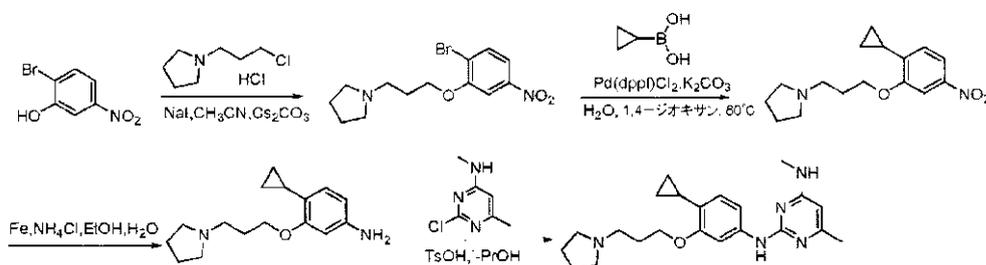
を、 $\text{H}_2\text{O} / \text{NH}_4\text{HCO}_3 / \text{ACN}$ (41%) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、315.0 mg (57%) の N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - メトキシプロポキシ) フェニル) - N^4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0717】

実施例64：化合物313の合成

化合物313： N^2 - (4 - シクロプロピル - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化123】



10

工程1：1 - [3 - (2 - ブロモ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジンの合成

100 mL の丸底フラスコ中に、2 - ブロモ - 5 - ニトロフェノール (2 g、9.17 mmol、1 当量)、1 - (3 - クロプロピル) ピロリジン塩酸塩 (1.69 g、9.18 mmol、1 当量)、NaI (1.65 g、1.20 当量)、 Cs_2CO_3 (5.96 g、18.29 mmol、2.00 当量)、 CH_3CN (30 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で5時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{ACN} / \text{H}_2\text{O}$ (28%) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、2.4 g (79%) が黄色の固体として得られた。

20

分析データ：LC-MS：(ES、 m/z)：RT = 0.964 min、LCMS33： m/z = 329 [M + 1]。

30

【0718】

工程2：1 - [3 - (2 - シクロプロピル - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジンの合成

250 mL の3口丸底フラスコ中に、1 - [3 - (2 - ブロモ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジン (1.9 g、5.77 mmol、1 当量)、シクロプロピルボロン酸 (745 mg、8.67 mmol、1.50 当量)、 $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (845 mg、1.15 mmol、0.20 当量)、炭酸カリウム (1.59 g、11.50 mmol、2.00 当量)、水 (2 mL)、1, 4 - ジオキサン (20 mL) を入れた。得られた溶液を、 N_2 (g) 雰囲気下で、油浴中で、80 で16時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、 $\text{H}_2\text{O} / \text{ACN}$ (32%) を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、440 mg (26%) が油として得られた。

40

分析データ：LC-MS：(ES、 m/z)：RT = 0.956 min、LCMS39： m/z = 291 [M + 1]。

【0719】

工程3：4 - シクロプロピル - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリンの合成

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - [3 - (2 - シクロプロピル - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジン (400 mg、1.38 mmol、1 当量)、Fe (385 mg、6.88 mmol、5.00 当量)、 NH_4Cl (368 mg、6.88 mmol

50

、5.00当量)、水(6 mL)、エタノール(12 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で3時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.1 gの表題化合物が黄色の粗製の固体として得られた。分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.794 min、LCMS33：m/z=261 [M+1]。

【0720】

工程4：N²- (4-シクロプロピル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

5 mLの丸底フラスコ中に、4-シクロプロピル-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(300 mg、1.15 mmol、1当量)、2-クロロ-N, 6-ジメチルピリミジン-4-アミン(181.2 mg、1.15 mmol、1当量)、CF₃COOH(263.1 mg、2.31 mmol、2.00当量)、イソプロパノール(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC C NH₃によって精製した。これにより、40.6 mgのN²- (4-シクロプロピル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンが白色の固体として得られた。

10

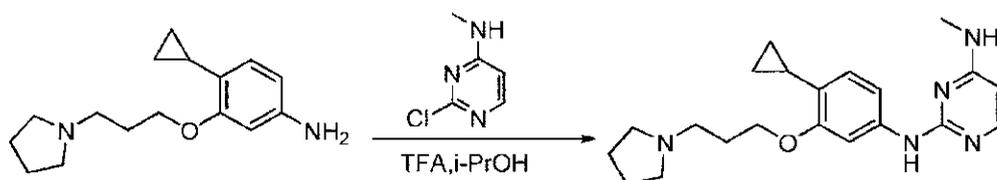
【0721】

実施例65：化合物314の合成

化合物314：N²- (4-シクロプロピル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

20

【化124】



工程1：N²- (4-シクロプロピル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

30

50 mLの丸底フラスコ中に、4-シクロプロピル-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(300 mg、1.15 mmol、1当量)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(166 mg、1.16 mmol、1当量)、CF₃COOH(263 mg、2.31 mmol、2.00当量)、イソプロパノール(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC C TFAによって精製した。これにより、21.9 mgのN²- (4-シクロプロピル-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンが白色の固体として得られた。

40

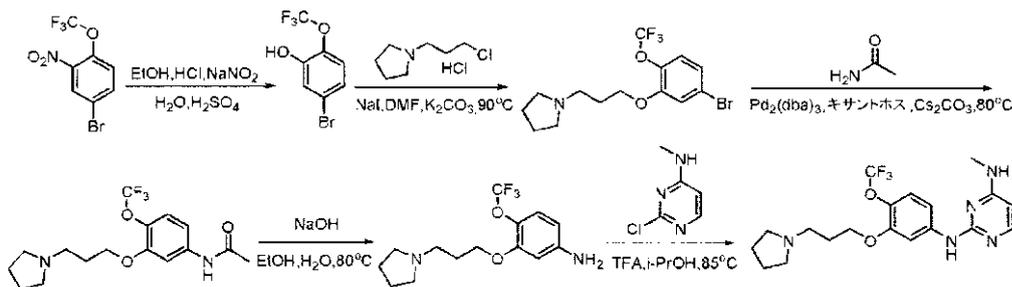
【0722】

実施例66：化合物315の合成

化合物315：N⁴-メチル-N²- (3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

50

【化 1 2 5】



10

工程 1：5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェノールの合成：

250 mL の三口丸底フラスコ中に、5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)アニリン (2 g、7.81 mmol、1 当量)、エタノール (20 mL)、HCl (2 mL) を入れた。この後、NaNO₂ (595 mg、8.62 mmol、1.10 当量) を 0 で攪拌しながら滴下して加えた。これに、水 (110 mL)、硫酸 (5.5 mL) を加えた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で 1.5 時間攪拌した。温度を油浴中で 100 に維持しながら、得られた溶液を、さらに 12 時間にわたって、攪拌しながら反応させた。得られた溶液を 3 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 50 mL の炭酸水素ナトリウムで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これにより、1 g (50%) の表題化合物が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 1.715 min、LCMS 53 : m/z = 257 [M + 1]、¹H NMR (400 MHz、DMSO-d₆) 1.3 . 29 (s, 1H)、7.96 (s, 1H)、7.77 - 7.51 (m, 1H)、7.44 (d, J = 8.5 Hz, 1H)。

20

【0723】

工程 2：1 - [3 - [5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ]プロピル]ピロリジンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェノール (1000 mg、3.89 mmol、1 当量)、1 - (3 - クロロプロピル)ピロリジン塩酸塩 (720 mg、3.91 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (2550 mg、7.83 mmol、2.00 当量)、NaI (589 mg、1 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を 3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 30 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、1.4 g (98%) の表題化合物が赤色の油として得られた。

30

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 1.346 min、LCMS 53 : m/z = 368 [M + 1]。

【0724】

工程 3：N - [3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ] - 4 - (トリフルオロメトキシ)フェニル]アセトアミドの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 100 mL の丸底フラスコ中に、1 - [3 - [5 - プロモ - 2 - (トリフルオロメトキシ)フェノキシ]プロピル]ピロリジン (700 mg、1.90 mmol、1 当量)、アセトアミド (228.9 mg、3.88 mmol、2.00 当量)、Cs₂CO₃ (1.24 g、3.81 mmol、2.00 当量)、キサントホス (220.5 mg、0.38 mmol、0.20 当量)、Pd₂(dba)₃ - CHCl₃ (197.4 mg、0.10 当量)、ジオキサン (20 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 12 時間攪拌した。固体をろ過によって収集した。粗生成物を、ACN/H₂O = 2/5 によって精製した。これにより、450 mg (

40

50

68%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.940min、LCMS 33
：m/z=347[M+1]。¹H NMR(300MHz、メタノール-d₄) 7
.63(d, J=2.4Hz、1H)、7.21(d, J=8.4Hz、1H)、7.0
5(d, J=2.4Hz、1H)、4.14(t, J=5.9Hz、2H)、3.63(
q, J=7.0Hz、1H)、2.97-2.83(m, 5H)、2.19-2.09(
m, 4H)、1.94-1.83(m, 4H)、1.21(t, J=7.1Hz、1H)

【0725】

工程4：3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリンの合成： 10

50mLの丸底フラスコ中に、N-[3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル]アセトアミド(450mg、1.30mmol、1当量)、エタノール(6mL)、水(2mL)、水酸化ナトリウム(208mg、5.20mmol、4.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、ACN/H₂O=1/20によって精製した。これにより、350mg(89%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.930min、LCMS 31
：m/z=305[M+1]。 20

【0726】

工程5：N⁴-メチル-N²-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

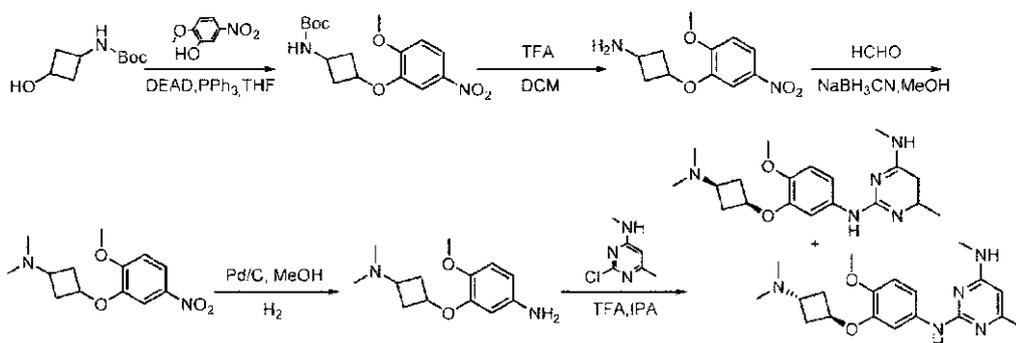
50mLの丸底フラスコ中に、3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-4-(トリフルオロメトキシ)アニリン(350mg、1.15mmol、1当量)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(164.7mg、1.15mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(262.5mg、2.32mmol、2.00当量)、イソプロパノール(6mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80で4時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(450mg)を、分取HPLC C₁₈によって精製した。これにより、104mg(17%)のN⁴-メチル-N²-(3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-4-(トリフルオロメトキシ)フェニル)ピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。 30

【0727】

実施例67：化合物329および317の合成

化合物329および317：ジアステレオマー1：N²-(3-((1r,3r)-3-(ジメチルアミノ)シクロプロトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンおよびジアステレオマー2：N²-(3-((1s,3s)-3-(ジメチルアミノ)シクロプロトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化126】 40



工程1: tert-ブチルN-[3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)シクロブチル]カルバメートの合成:

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの3口丸底フラスコ中に、tert-ブチルN-(3-ヒドロキシシクロブチル)カルバメート(500 mg、2.67 mmol、1当量)、2-メトキシ-5-ニトロフェノール(452 mg、2.67 mmol、1当量)、PPh₃(1.541 g、5.88 mmol、2.20当量)、テトラヒドロフラン(20 mL)を入れた。この後、テトラヒドロフラン(5 mL)中のDEAD(1.188 g、5.88 mmol、2.20当量)の溶液を、0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を0 で10分間攪拌した。得られた溶液を25 で16時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A EA/PEによって精製した。これにより、900 mg(100%)が黄色の油として得られた。

10

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.707 min、LCMS 40、m/z=239 [M+1]。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 8.98(s, 1H)、8.00-7.69(m, 1H)、7.62-7.47(m, 1H)、7.28-7.13(m, 1H)、5.01-4.46(m, 1H)、3.91(d, J=3.0 Hz, 3H)、2.89-2.68(m, 1H)、2.45-2.28(m, 2H)、2.10-1.93(m, 2H)、1.39(d, J=3.3 Hz, 9H)。

【0728】

工程2: 3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)シクロブタン-1-アミンの合成:

20

50 mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチルN-[3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)シクロブチル]カルバメート(900 mg、2.66 mmol、1当量)、ジクロロメタン(10 mL)、トリフルオロ酢酸(5 mL)を入れた。得られた溶液を25 で30分間攪拌した。これにより、1.2 g(粗製)が黄色の油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.557 min、LCMS 30、m/z=239 [M+1]。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 8.17(s, 2H)、8.00-7.86(m, 1H)、7.64-7.42(m, 2H)、5.20-4.62(m, 1H)、3.93(s, 3H)、3.89-3.34(m, 1H)、2.97-2.57(m, 2H)、2.38-2.15(m, 2H)。

30

【0729】

工程3: 3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-N,N-ジメチルシクロブタン-1-アミンの合成:

50 mLの丸底フラスコ中に、3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)シクロブタン-1-アミン;トリフルオロ酢酸(942 mg、2.67 mmol、1当量)、メタノール(20 mL)、ホルムアルデヒド(241 mg、8.03 mmol、3.00当量)、NaBH₃CN(843 mg、13.42 mmol、5.00当量)を入れた。得られた溶液を25 で6時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A MeOH/H₂Oによって精製した。これにより、330 mg(46%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

40

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT=0.901 min、LCMS 15、m/z=267 [M+1]。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 7.92(dd, J=9.0, 2.7 Hz, 1H)、7.63-7.42(m, 1H)、7.20(dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H)、4.94-4.51(m, 1H)、3.92(s, 3H)、2.92-2.56(m, 2H)、2.46-2.12(m, 2H)、2.07(d, J=6.8 Hz, 6H)、1.94-1.77(m, 1H)。

【0730】

工程4: 3-[3-(ジメチルアミノ)シクロブトキシ]-4-メトキシアニリンの合成:

50 mLの丸底フラスコ中に、3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシ)-N,N

50

- ジメチルシクロブタン - 1 - アミン (330 mg, 1.24 mmol, 1当量)、メタノール (20 mL)、Pd/C、水素を入れた。得られた溶液を25℃で1時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、285 mg (97%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.261 min, LCMS 31、m/z = 237 [M+1]。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) 6.64 (dd, J = 8.3, 1.8 Hz, 1H)、6.25 - 6.00 (m, 2H)、4.72 - 4.51 (m, 2H)、4.36 - 4.14 (m, 1H)、3.61 (d, J = 2.7 Hz, 3H)、2.85 - 2.54 (m, 2H)、2.38 - 1.98 (m, 8H)、1.87 - 1.72 (m, 1H)。

【0731】

工程5：ジアステレオマー1：N² - (3 - ((1r, 3r) - 3 - (ジメチルアミノ)シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンおよびジアステレオマー2：N² - (3 - ((1s, 3s) - 3 - (ジメチルアミノ)シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

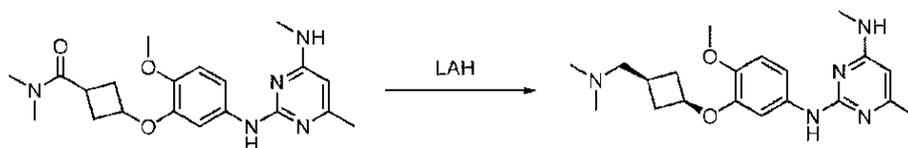
50 mLの丸底フラスコ中に、3 - [3 - (ジメチルアミノ)シクロブトキシ] - 4 - メトキシアニリン (250 mg, 1.06 mmol, 1当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (167 mg, 1.06 mmol, 1当量)、IPA (10 mL)、トリフルオロ酢酸 (242 mg, 2.14 mmol, 2.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90℃で2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、キラル - 分取HPLC-IFによって精製した。粗生成物を、分取HPLC-C HClによって精製した。これにより、49.6 mg (12%) のN² - (3 - ((1r, 3r) - 3 - (ジメチルアミノ)シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンジアステレオマー1 (無作為に割り当てられた) がオフホワイトの固体として、および69.4 mg (17%) のN² - (3 - ((1s, 3s) - 3 - (ジメチルアミノ)シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンジアステレオマー2 (無作為に割り当てられた) がオフホワイトの固体として得られた。

【0732】

実施例68：化合物318の合成

化合物318：N² - (3 - ((1s, 3s) - 3 - ((ジメチルアミノ)メチル)シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化127】



工程1：N² - (3 - ((1s, 3s) - 3 - ((ジメチルアミノ)メチル)シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシ) - N, N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミド (200 mg, 0.52 mmol, 1当量)、LAH (78.96 mg, 2.08 mmol, 4.00当量)、オキシラン (10 mL)を入れた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0℃で2時間撹拌した。次に、反応を、200 mgの水/氷の添加によってクエンチした。水酸化ナトリウム (水溶液) (10%) を用いて、溶液のp

10

20

30

40

50

H値を8に調整した。得られた溶液を2 mLのH₂Oで希釈した。得られた溶液を20 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取HPLC Aによって精製した。これにより、61.8 mg (32%)のN²-(3-(1s, 3s)-3-(ジメチルアミノ)メチル)シクロブトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンが白色の固体として得られた。

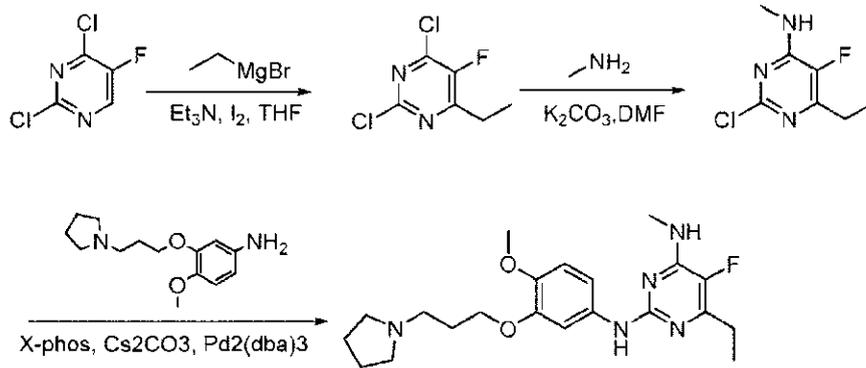
【0733】

実施例69：化合物319の合成

化合物319：6-エチル-5-フルオロ-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

10

【化128】



20

工程1：2, 4-ジクロロ-6-エチル-5-フルオロピリミジンの合成：

100 mLの三口丸底フラスコ中に、2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (1 g、5.99 mmol、1当量)、GDE (3 mL)、I₂ (1.5 g、1当量)、テトラヒドロフラン (8 mL)、TEA (605 mg、5.98 mmol、1当量)、プロモ(エチル)マグネシウム (1.2 g、9.00 mmol、1.50当量)を入れた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で1時間攪拌した。得られた溶液を3 × 100 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、得られた混合物を3 × 50 mLのNaHSO₃で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/10) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、600 mg (51%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

30

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：195 [M+1]、RT：1.38 min

【0734】

工程2：2-クロロ-6-エチル-5-フルオロ-N-メチルピリミジン-4-アミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2, 4-ジクロロ-6-エチル-5-フルオロピリミジン (300 mg、1.54 mmol、1当量)、CH₃NH₂·HCl (206 mg、2.00当量)、Cs₂CO₃ (1 g、3.07 mmol、2.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)を入れた。得られた溶液を80 で12時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A 1：1によって精製した。これにより、150 mg (51%)の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

40

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：190 [M+1]、R：0.79 min

【0735】

工程3：6-エチル-5-フルオロ-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-6-エチル-5-フルオロ-N-メチルピ

50

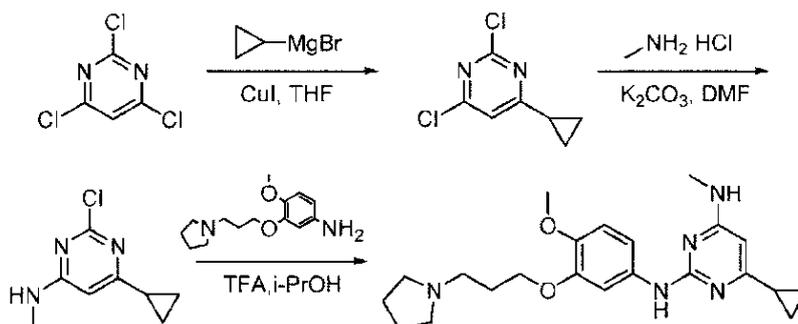
リミジン - 4 - アミン (100 mg、0.53 mmol、1 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (198 mg、0.79 mmol、1.50 当量)、 Cs_2CO_3 (508 mg、1.56 mmol、3.00 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (50 mg)、X-phos (50 mg)、1,4 - ジオキサン (10 mL) を入れた。得られた溶液を 100 で 4 時間攪拌した。粗生成物を、以下の条件 (InteFlash - 1) : カラム、シリカゲル; 移動相、ACN / H₂O = 1 / 1; 検出器、UV 254 nm を用いたフラッシュ - min 取 HPLC によって精製し、生成物が得られた。これにより、44.1 mg (21%) の 6 - エチル - 5 - フルオロ - N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2,4 - ジアミンが淡黄色の固体として得られた。

10

【0736】

実施例 70 : 化合物 320 の合成

化合物 320 : 6 - シクロプロピル - N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2,4 - ジアミンの合成
【化 129】



20

工程 1 : 2,4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピルピリミジンの合成 :

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 50 mL の 3 口丸底フラスコ中に、2,4,6 - トリクロロピリミジン (1 g、5.45 mmol、1 当量)、テトラヒドロフラン (20 mL)、CuI (110 mg、0.58 mmol、0.10 当量) を入れた。この後、プロモ (シクロプロピル) マグネシウム (5.5 mL、1 当量) を 0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を、水 / 氷浴中で、0 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を、25 でさらに 2 時間にわたって、攪拌しながら反応させた。次に、反応を、 NH_4Cl の添加によってクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を 3×100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 2×100 mL の水および 2×100 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC AEA / PE によって精製した。これにより、300 mg (29%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES, m/z) : RT = 1.355 min、LCMS 53、m/z = 189 [M + 1]、¹H NMR (300 MHz、DMSO - d₆) 7.77 (s, 1H)、2.27 - 2.13 (m, 1H)、1.29 - 1.03 (m, 4H)

40

【0737】

工程 2 : 2 - クロロ - 6 - シクロプロピル - N - メチルピリミジン - 4 - アミンの合成 :

8 mL の密閉管中に、2,4 - ジクロロ - 6 - シクロプロピルピリミジン (200 mg、1.06 mmol、1 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (4 mL)、炭酸カリウム (365 mg、2.64 mmol、2.50 当量)、メタンアミン塩酸塩 (72 mg、1.07 mmol、1 当量) を入れた。得られた溶液を、水 / 氷浴中で、0 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を、25 でさらに 2 時間にわたって、攪拌しながら反応させた。固体をろ過して取り除いた。粗生成物 (4 mL) を、フラッシュ - 分取 HPLC AG

50

radによって精製した。これにより、80mg(41%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.682min、LCMS 30、m/z=184[M+1]。¹H NMR(300MHz、DMSO-d₆) 7.61(s, 1H)、6.33(s, 1H)、2.76(d, J=4.8Hz, 3H)、1.91-1.85(m, 1H)、0.95-0.85(m, 4H)。

【0738】

工程3：6-シクロプロピル-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

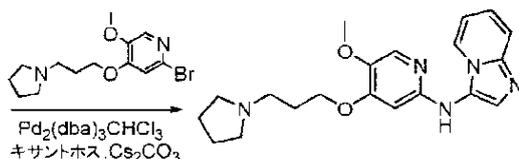
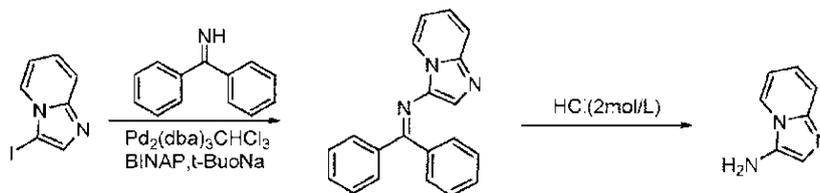
8mLの密閉管中に、2-クロロ-6-シクロプロピル-N-メチルピリミジン-4-アミン(80mg、0.44mmol、1当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(109mg、0.44mmol、1当量)、イソプロパノール(5mL)、トリフルオロ酢酸(100mg、0.88mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90℃で3時間撹拌した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物(5mL)を、分取HPLC C₁₈ HClによって精製した。これにより、91.9mg(49%)の6-シクロプロピル-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンが固体として得られた。

【0739】

実施例71：化合物321の合成

化合物321：N-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミンの合成

【化130】



工程1：N-(ジフェニルメチリデン)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミンの合成：

100mLの3口丸底フラスコ中に、トルエン(20mL)、3-ヨードイミダゾ[1,2-a]ピリジン(2g、8.20mmol、1当量)、ジフェニルメタンイミン(1.5g、8.28mmol、1.01当量)、Pd₂(dba)₃CHCl₃(1.3g)、BINAP(1.5g、2.41mmol、0.29当量)、t-BuONa(2.4g、24.97mmol、3.05当量)を入れた。得られた溶液を80℃で5時間撹拌した。得られた溶液を10mLのH₂Oで希釈した。3口丸底フラスコを、N₂でパージし、維持した。得られた溶液を3×20mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、1.5g(62%)が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.769min、LCMS 32：m/z=297[M+1]。

【0740】

工程2：イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミンの合成：

250 mLの丸底フラスコ中に、HCl (2 M) (30 mL)、N-(ジフェニルメチリデン)イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミン(1.5 g、5.04 mmol、1当量)を入れた。得られた溶液を20 で12時間攪拌した。得られた溶液を3×10 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。水酸化ナトリウムを用いて、溶液のpH値を10に調整した。得られた混合物を3×20 mLのクロロメタン2で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、370 mg (55%)の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.290 min、LCMS 40：m/z=133 [M+1]。

【0741】

工程3：N-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミンの合成：

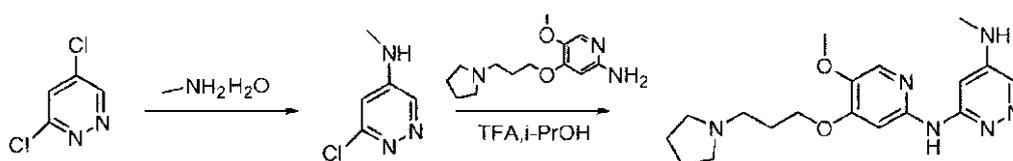
40 mLのバイアル中に、ジオキサン(20 mL)、イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-アミン(180 mg、1.35 mmol、1当量)、2-プロモ-5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン(469 mg、1.49 mmol、1.10当量)、Pd₂(dba)₃-CHCl₃(1035 mg)、キサントホス(247 mg、0.43 mmol、0.32当量)、Cs₂CO₃(880 mg、2.70 mmol、2.00当量)を入れた。バイアルを、N₂でパージし、維持した。得られた溶液を80 で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(300 mg)を、分取HPLC C TFAによって精製した。これにより、262.2 mg (40%)のN-[イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イル]-5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミンが淡褐色の固体として得られた。

【0742】

実施例72：化合物322の合成

化合物322：N³-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-N⁵-メチルピリダジン-3,5-ジアミンの合成

【化131】



工程1：6-クロロ-N-メチルピリダジン-4-アミンの合成：

20 mLの密閉管中に、3,5-ジクロロピリダジン(1 g、6.71 mmol、1当量)、CH₃NH₂-H₂O(2 mL)、ジオキサン(2 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50 で2時間攪拌した。得られた溶液を2 mLのメタノールで希釈した。残渣を、CH₃CN：H₂O(1：10)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、620 mg (64%)の表題化合物が白色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.62 min、LCMS 07：m/z=144.00 [M+1]。

【0743】

工程2：N³-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-N⁵-メチルピリダジン-3,5-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、6-クロロ-N-メチルピリダジン-4-アミン(300 mg、2.09 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(604 mg、5.34 mmol、3.00当量)、5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(526.6 mg、2.10 mmol、1当量)、イソプロパノール(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で2時間攪拌した。得られた

10

20

30

40

50

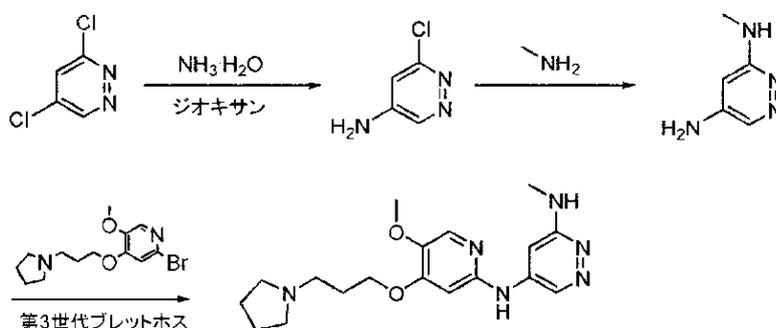
混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (300 mg) を、分取 HPLC-G によって精製した。これにより、83.1 mg (8%) の N³ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁵ - メチルピリダジン - 3, 5 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0744】

実施例 73 : 化合物 323 の合成

化合物 323 : N⁵ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N³ - メチルピリダジン - 3, 5 - ジアミンの合成

【化132】



10

工程 1 : 6 - クロロピリダジン - 4 - アミンの合成 :

25 mL の丸底フラスコ中に、3, 5 - ジクロロピリダジン (1 g, 6.71 mmol, 1 当量)、アンモニア (8 mL)、ジオキサン (2 mL) を入れた。得られた溶液を 100 で一晩撹拌した。固体をろ過によって収集した。これにより、570 mg (62%) の表題化合物が褐色の固体として得られた。

分析データ : LC-MS : (ES, m/z) : RT = 0.434 min, LCMS 53, m/z = 130 [M + 1] .

【0745】

工程 2 : 3 - N - メチルピリダジン - 3, 5 - ジアミンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、6 - クロロピリダジン - 4 - アミン (570 mg, 4.40 mmol, 1 当量)、ジオキサン (20 mL)、CH₃NH₂ · H₂O (4 mL) を入れた。得られた溶液を 140 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC-A によって精製した。これにより、320 mg (59%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ : LC-MS : (ES, m/z) : RT = 0.187 min, LCMS 45, m/z = 125 [M + 1] .

【0746】

工程 3 : N⁵ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N³ - メチルピリダジン - 3, 5 - ジアミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、3 - N - メチルピリダジン - 3, 5 - ジアミン (250 mg, 2.01 mmol, 1 当量)、2 - プロモ - 5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン (628 mg, 1.99 mmol, 0.99 当量)、第3世代プレットホス (181.2 mg)、Cs₂CO₃ (1.3 g, 3.99 mmol, 1.98 当量)、DMSO (25 mL) を入れた。得られた溶液を 80 で 1 時間撹拌した。粗生成物を、分取 HPLC-C HCl によって精製した。これにより、31.2 mg (4%) の N⁵ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N³ - メチルピリダジン - 3, 5 - ジアミンが淡黄色の固体として得られた。

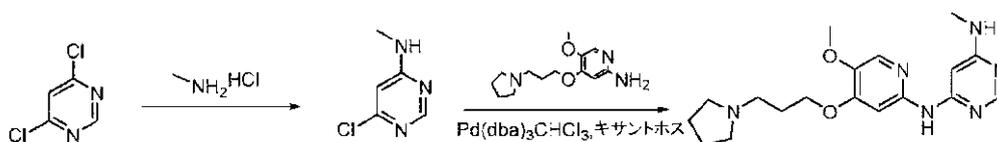
【0747】

実施例 74 : 化合物 324 の合成

化合物 324 : N⁴ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ)

50

)ピリジン - 2 - イル) - N⁶ - メチルピリミジン - 4 , 6 - ジアミンの合成
【化 1 3 3】



工程 1 : 6 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、4, 6 - ジクロロピリミジン (1 g、6.71 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (4.4 g、13.50 mmol、2.01 当量)、メタンアミン塩酸塩 (905 mg、13.40 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 14 時間攪拌した。得られた溶液を 10 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 4 × 10 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 1 × 10 mL の H₂O で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、750 mg (78%) が白色の固体として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES, m/z) : RT = 0.476 min、LCMS 32 : m/z = 144 [M + 1] .

【0748】

工程 2 : N⁴ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁶ - メチルピリミジン - 4 , 6 - ジアミンの合成 :

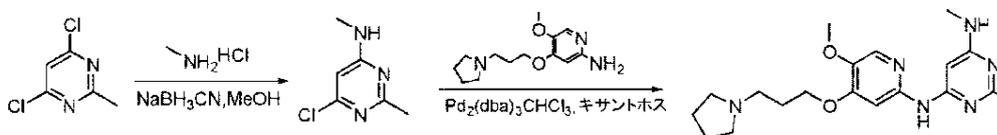
窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 40 mL のバイアル中に、ジオキサン (10 mL)、6 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (114 mg、0.79 mmol、1 当量)、5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 2 - アミン (200 mg、0.80 mmol、1 当量)、Pd₂(dba)₃·CHCl₃ (123 mg、0.12 mmol、0.15 当量)、キサントホス (138 mg、0.24 mmol、0.30 当量)、Cs₂CO₃ (520 mg、1.60 mmol、2.01 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 14 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を 5 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 × 10 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、分取 HPLC D TFA によって精製した。これにより、40.6 mg (11%) の N⁴ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁶ - メチルピリミジン - 4 , 6 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0749】

実施例 75 : 化合物 325 の合成

化合物 325 : N⁴ - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N⁶, 2 - ジメチルピリミジン - 4 , 6 - ジアミンの合成

【化 1 3 4】



工程 1 : 6 - クロロ - N , 2 - ジメチルピリミジン - 4 - アミンの合成 :

40 mL のバイアル中に、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、4, 6 - ジクロロ - 2 - メチルピリミジン (500 mg、3.07 mmol、1 当量)、メタンアミン

塩酸塩 (411 mg、6.09 mmol、1.98 当量)、 Cs_2CO_3 (1.9 g、5.83 mmol、1.90 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 12 時間攪拌した。得られた溶液を 10 mL の H_2O で希釈した。得られた溶液を 3 × 20 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 10 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、450 mg (93%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：RT = 0.763 min、LCMS 07：m/z = 157 [M + 1] .

【0750】

工程 2： N^4 - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N^6 , 2 - ジメチルピリミジン - 4, 6 - ジアミンの合成： 10

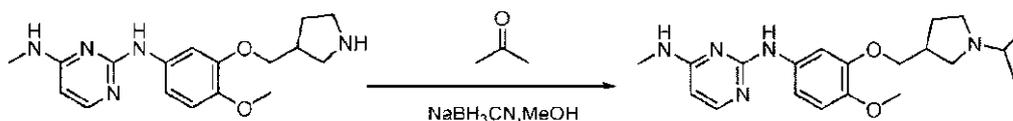
20 mL のバイアル中に、ジオキサソ (10 mL)、6 - クロロ - N , 2 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (114 mg、0.72 mmol、1 当量)、5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 2 - アミン (200 mg、0.80 mmol、1.10 当量)、 $\text{Pd}_2(\text{dba})_3 \cdot \text{CHCl}_3$ (112 mg)、キサントホス (133 mg、0.23 mmol、0.32 当量)、 Cs_2CO_3 (472 mg、1.45 mmol、2.00 当量) を入れた。このバイアルを、 N_2 でパージし、維持した。得られた溶液を 80 で 12 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC D TFA によって精製した。これにより、48.8 mg (14%) の N^4 - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - N^6 , 2 - ジメチルピリミジン - 4, 6 - ジアミンが白色の固体として得られた。 20

【0751】

実施例 76：化合物 409 の合成

化合物 409： N^2 - (3 - ((1 - イソプロピルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化 135】



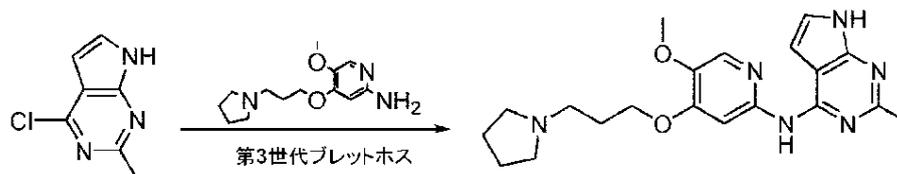
化合物 409 を、上に例示されるように合成した。

【0752】

実施例 77：化合物 326 の合成

化合物 326： N - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンの合成

【化 136】



工程 1： N - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - 2 - メチル - 7H - ピロロ [2, 3 - d] ピリミジン - 4 - アミンの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 40 mL のバイアル中に、ジオキサソ (40

10 mL)、5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(200 mg、0.80 mmol、1当量)、4-クロロ-2-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン(133 mg、0.79 mmol、1当量)、Pd₂(dba)₃-CHCl₃(124 mg、0.12 mmol、0.15当量)、キサントホス(138 mg、0.24 mmol、0.30当量)、Cs₂CO₃(519 mg、1.59 mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を80℃で14時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(200 mg)を、分取HPLC-DTFAによって精製した。これにより、47.2 mg(12%)のN-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-2-メチル-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミンが白色の固体として得られた。

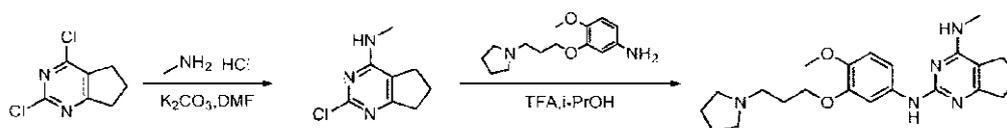
10

【0753】

実施例78：化合物328の合成

化合物328：N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化137】



20

工程1：2-クロロ-N-メチル-5H,6H,7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-アミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2,4-ジクロロ-5H,6H,7H-シクロペンタ[d]ピリミジン(850 mg、4.50 mmol、1当量)、炭酸カリウム(1.87 g、13.53 mmol、3.01当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(5 mL)、メタンアミン塩酸塩(303 mg、4.49 mmol、1当量)を入れた。得られた溶液を0℃で1時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC-A Gradによって精製した。これにより、500 mg(61%)の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

30

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.856 min、LCMS 45：m/z=184.0[M+1]。¹H NMR(300 MHz、DMSO-d₆) 8.19(s,1H)、2.86(s,3H)、2.82-2.70(m,2H)、2.63(t,J=7.5 Hz,2H)、2.12-1.95(m,2H)。

【0754】

工程2：N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチル-5H,6H,7H-シクロペンタ[d]ピリミジン-4-アミン(200 mg、1.09 mmol、1当量)、イソプロパノール(5 mL)、トリフルオロ酢酸(249 mg、2.18 mmol、2.01当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン(273 mg、1.09 mmol、1当量)を入れた。得られた溶液を80℃で2時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC-Aによって精製した。これにより、93.2 mg(20%)のN²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[d]ピリミジン-2,4-ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

40

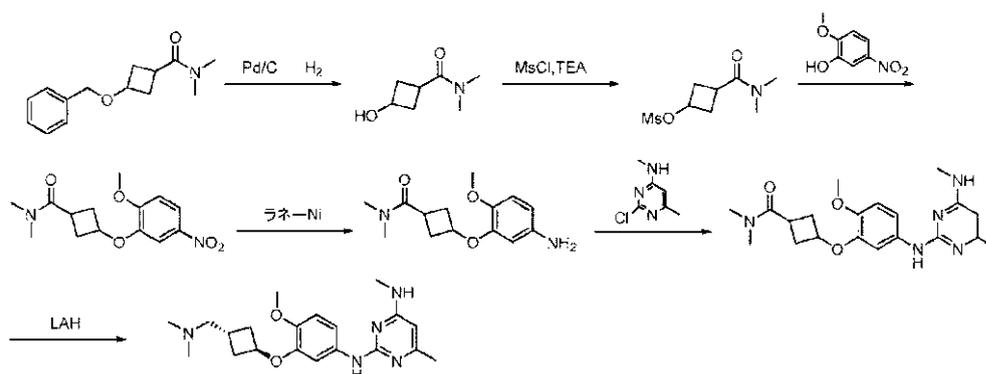
【0755】

実施例79：化合物331の合成

50

化合物 331 : N^2 - (3 - ((1 r , 3 r) - 3 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【化 138】



10

工程 1 : 3 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミドの合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、3 - (ベンジルオキシ) - N , N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミド (3 g 、 12.86 mmol 、 1 当量) 、メタノール (100 mL) 、Pd / C 、水素を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50 で 3 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.8 g (98%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

20

分析データ : LC - MS : (ES 、 m / z) : RT = 0.56 min 、 LCMS07 : m / z = 144 [M + 1] .

【 0756】

工程 2 : 3 - (ジメチルカルバモイル) シクロブチルメタンスルホネートの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、3 - ヒドロキシ - N , N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミド (900 mg 、 6.29 mmol 、 1 当量) 、ジクロロメタン (10 mL) 、MsCl (2.1 g 、 3.00 当量) 、TEA (1.9 g 、 18.78 mmol 、 3.00 当量) を入れた。得られた溶液を 20 で 2 時間攪拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 x 10 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 x 10 mL の H₂O で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、1.5 g (108%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES 、 m / z) : RT = 0.85 min 、 LCMS07 : m / z = 222 [M + 1] .

【 0757】

工程 3 : 3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) - N , N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミドの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、3 - (ジメチルカルバモイル) シクロブチルメタンスルホネート (1.3 g 、 5.88 mmol 、 1 当量) 、Cs₂CO₃ (5.75 g 、 17.59 mmol 、 3.00 当量) 、2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノール (994 mg 、 5.88 mmol 、 1 当量) 、 N , N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 10 時間攪拌した。得られた溶液を 10 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 x 10 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 2 x 10 mL の H₂O で洗浄した。得られた混合物を 2 x 10 mL の塩化ナトリウム (水溶液) で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。残渣を、ジクロロメタン / メタノール (10 : 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、1.2 g (69%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES 、 m / z) : RT = 0.82 min 、 LCMS32 : m

50

$m/z = 295 [M + 1]$.

【0758】

工程4：3 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ) - N, N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミドの合成：

250 mLの丸底フラスコ中に、3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) - N, N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミド (600 mg、2.04 mmol、1当量)、メタノール (150 mL)、ラネーNi、水素を入れた。得られた溶液を20 で1時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、480 mg (89%)の表題化合物が青緑色の油として得られた

分析データ：LC - MS：(ES、 m/z)：RT = 0.79 min、LCMS33： $m/z = 265 [M + 1]$ 、 1H NMR (400 MHz、メタノール - d4) 6.76 (dd, $J = 8.3, 3.8$ Hz、1H)、6.43 - 6.21 (m, 2H)、4.78 - 4.54 (m, 1H)、3.75 (d, $J = 8.4$ Hz、3H)、3.55 - 3.47 (m, 1H)、3.06 - 2.92 (m, 6H)、2.77 - 2.64 (m, 2H)、2.50 - 2.31 (m, 2H)。

【0759】

工程5：3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシ) - N, N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミドの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、3 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ) - N, N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミド (467 mg、1.77 mmol、1当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (277 mg、1.76 mmol、1当量)、IPA (10 mL)、トリフルオロ酢酸 (514.7 mg、4.55 mmol、3.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、967 mg (>100%粗製)の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC - MS：(ES、 m/z)：RT = 0.89 min、LCMS07： $m/z = 386 [M + 1]$ 。

【0760】

工程6：N² - (3 - ((1r, 3r) - 3 - ((ジメチルアミノ)メチル)シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシ) - N, N - ジメチルシクロブタン - 1 - カルボキサミド (200 mg、0.52 mmol、1当量)、オキソラン (0 mg)、LAH (78.96 mg、2.08 mmol、4.00当量)を入れた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で2時間攪拌した。次に、反応を、200 mgの水/氷の添加によってクエンチした。水酸化ナトリウム (水溶液) (10 mol/L)を用いて、溶液のpH値を8に調整した。得られた溶液を20 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせて、減圧下で、オープン中で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。粗生成物 (400 mg)を、分取HPLC C₁₈によって精製した。粗生成物 (300 mg)を、キラル - 分取HPLC ICによって精製した。これにより、66.4 mg (34%)のN² - (3 - ((1r, 3r) - 3 - ((ジメチルアミノ)メチル)シクロブトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0761】

実施例80：化合物332の合成

化合物332：N² - (6 - メトキシ - 5 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)ピリジン - 3 - イル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

10

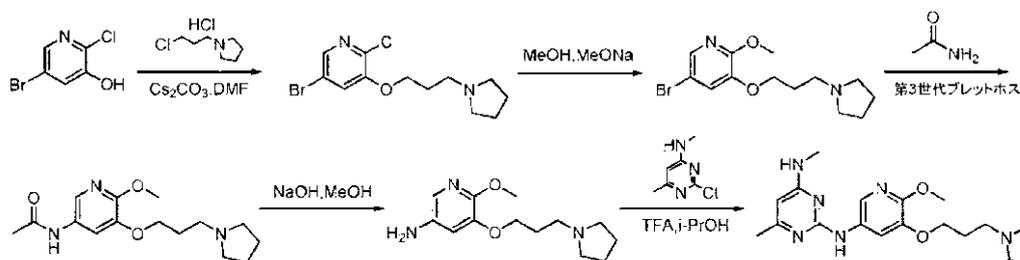
20

30

40

50

【化 1 3 9】



10

工程 1 : 5 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、5 - プロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - オール (1 . 1 g、5 . 28 mmol、1 当量)、 Cs_2CO_3 (5 . 3 g、16 . 27 mmol、3 . 08 当量)、*N,N* - ジメチルホルムアミド (10 mL)、1 - (3 - クロロプロピル) ピロリジン塩酸塩 (1 g、5 . 43 mmol、1 . 03 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 2 時間攪拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 × 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 50 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、1 . 05 g (62 %) が淡黄色の固体として得られた。

20

分析データ : LC - MS : (ES、 m/z) : RT = 0 . 827 min、LCMS 45 : m/z = 319 . 00 [$M+1$] . ^1H - NMR : (300 MHz、クロロホルム - *d*) 8 . 05 (d、 J = 2 . 0 Hz、1 H)、7 . 41 (d、 J = 2 . 0 Hz、1 H)、4 . 15 (t、 J = 6 . 3 Hz、2 H)、2 . 73 - 2 . 46 (m、6 H)、2 . 17 - 1 . 93 (m、2 H)、1 . 92 - 1 . 73 (m、4 H) .

【 0 7 6 2】

工程 2 : 5 - プロモ - 2 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、5 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン (1 g、3 . 13 mmol、1 当量)、メタノール (10 mL)、メトキシナトリウム (849 mg、15 . 72 mmol、5 . 02 当量) を入れた。得られた溶液を 70 で 48 時間攪拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 100 mL の塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、910 mg (92 %) が淡黄色の液体として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES、 m/z) : RT = 13 min、LCMS 31 : m/z = 315 . 35 [$M+1$] . ^1H - NMR : (300 MHz、クロロホルム - *d*) 7 . 77 (d、 J = 2 . 0 Hz、1 H)、7 . 23 (d、 J = 2 . 1 Hz、1 H)、4 . 12 (t、 J = 6 . 5 Hz、2 H)、3 . 98 (s、3 H)、2 . 62 - 2 . 51 (m、6 H)、2 . 15 - 2 . 02 (m、2 H)、1 . 85 - 1 . 78 (m、4 H) .

40

【 0 7 6 3】

工程 3 : *N* - [6 - メトキシ - 5 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 3 - イル] アセトアミドの合成 :

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 50 mL の丸底フラスコ中に、5 - プロモ - 2 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン (870 mg、2 . 76 mmol、1 当量)、 Cs_2CO_3 (2 . 7 g、8 . 29 mmol、3 . 00 当量)、第 3 世代プレットホス (251 mg)、ジオキサン (5 mL)、アセトアミド (245 mg、4 . 15 mmol、1 . 50 当量) を入れた。得られた溶液を 65 で 16 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC

50

A Gradによって精製した。これにより、200mg(25%)が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.541min、LCMS45：m/z=294.10[M+1]、¹H-NMR-PH-EPI SOK-350-4：(300MHz、酸化重水素) 7.57(d, J=2.1Hz、1H)、7.33(d, J=2.1Hz、1H)、4.09-3.97(m, 1H)、3.85(s, 3H)、3.08-2.87(m, 2H)、2.23-1.80(m, 9H)。

【0764】

工程4：6-メトキシ-5-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-3-アミンの合成：

100mLの丸底フラスコ中に、N-[6-メトキシ-5-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-3-イル]アセトアミド(180mg、0.61mmol、1当量)、水酸化カリウム(172mg、3.07mmol、5.00当量)、水(5mL)、メタノール(5mL)を入れた。得られた溶液を60で16時間撹拌した。得られた溶液を4×50mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、110mg(71%)の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.414min、LCMS53：m/z=252.20[M+1]、¹H-NMR：(300MHz、メタノール-d₄) 7.19(d, J=2.4Hz、1H)、6.81(d, J=2.3Hz、1H)、4.15-3.92(m, 2H)、3.86(s, 3H)、2.78-2.51(m, 4H)、2.04(m, 2H)、1.95-1.70(m, 9H)。

【0765】

工程5：N²-(6-メトキシ-5-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

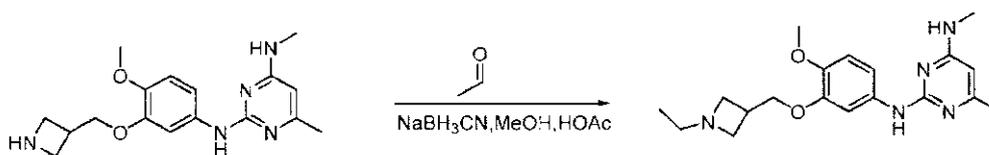
25mLの丸底フラスコ中に、6-メトキシ-5-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-3-アミン(100mg、0.40mmol、1当量)、イソプロパノール(5mL)、トリフルオロ酢酸(91mg、0.80mmol、2.01当量)、2-クロロ-N, 6-ジメチルピリミジン-4-アミン(63mg、0.40mmol、1当量)を入れた。得られた溶液を80で2時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C₁₈ HClによって精製した。これにより、71mg(44%)のN²-(6-メトキシ-5-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-3-イル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0766】

実施例81：化合物334の合成

化合物334：N²-(3-((1-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

【化140】



工程1：N²-(3-((1-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

100mLの丸底フラスコ中に、2-N-[3-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-4-メトキシフェニル]-4-N, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミン(300mg、0.91mmol、1当量)、アセトアルデヒド(32.1mg、0.73mmol、0.80当量)、メタノール(15mL)、NaBH₃CN(344.68mg、5

. 49 mmol、6.00 当量)、HOAc (0.002 mL)を入れた。得られた溶液を25 で20分間攪拌した。得られた溶液を、25 でさらに2時間にわたって、攪拌しながら反応させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC D T F Aによって精製した。これにより、32.4 mg (8%)のN²-(3-(1-エチルアゼチジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンが白色の固体として得られた。

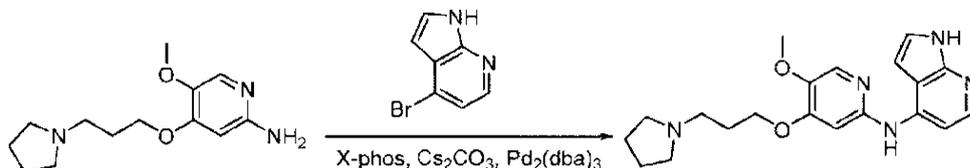
【0767】

実施例82：化合物335の合成

化合物335：N-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの合成

10

【化141】



工程1：N-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(128 mg、0.51 mmol、1当量)、4-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(100 mg、0.51 mmol、1当量)、Cs₂CO₃(496 mg、1.52 mmol、3.00当量)、Pd₂(dba)₃-CHCl₃(50 mg)、X-phos(50 mg)、1,4-ジオキサン(10 mL)を入れた。得られた溶液を100 で4時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ-分取A 1：1によって精製した。これにより、35.8 mg (15%)のN-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンが白色の固体として得られた。

20

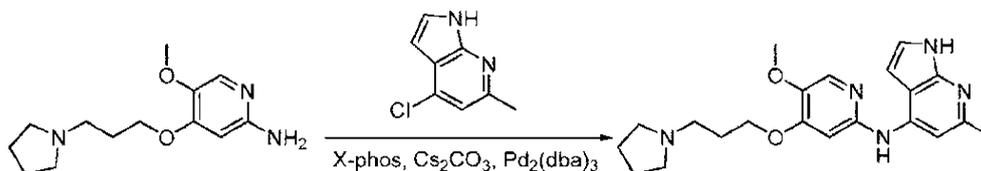
【0768】

実施例83：化合物336の合成

化合物336：N-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの合成

30

【化142】



工程1：N-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-クロロ-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン(150 mg、0.90 mmol、1当量)、5-メトキシ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ピリジン-2-アミン(228 mg、0.91 mmol、1当量)、Cs₂CO₃(884 mg、2.71 mmol、3.00当量)、Pd₂(dba)₃-CHCl₃(50 mg)、X-phos(50 mg)、1,4-ジオキサン(10 mL)を入れた。得られた溶液を100 で4時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A 1：1によって精製した。これにより、35.9 mg (9.5

40

50

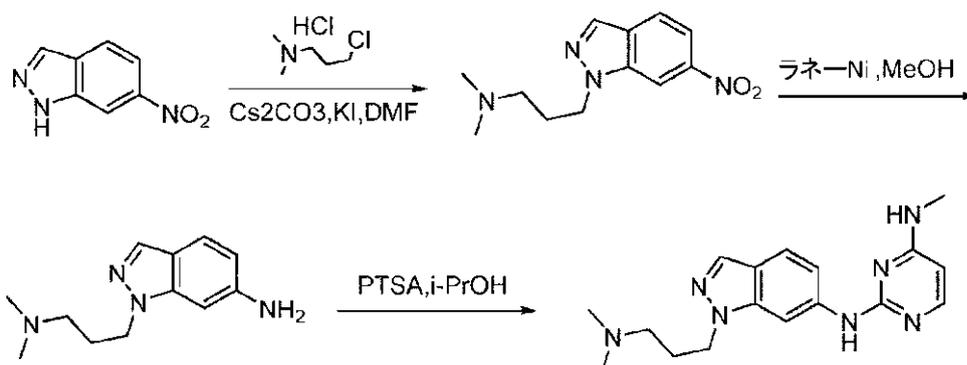
%)のN-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)ピリジン-2-イル)-6-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-アミンが淡黄色の固体として得られた。

【0769】

実施例84：化合物388の合成

化合物388：N²-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-インダゾール-6-イル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化143】



10

工程1：ジメチル[3-(6-ニトロ-2H-インダゾール-2-イル)プロピル]アミンの合成：

20

40 mLのバイアル中に、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)、6-ニトロ-1H-インダゾール(1 g、6.13 mmol、1当量)、(3-クロロプロピル)ジメチルアミン塩酸塩(963 mg、6.09 mmol、0.99当量)、Cs₂CO₃(4 g、12.28 mmol、2.00当量)、KI(1 g)を入れた。得られた溶液を60で12時間攪拌した。得られた溶液を20 mLのH₂Oで希釈した。得られた溶液を3×20 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3×20 mLの水および3×20 mLの塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(50：1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、200 mg(13%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

30

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.861 min、LCMS 07：m/z=249[M+1]。

【0770】

工程2：2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2H-インダゾール-6-アミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、メタノール(30 mL)、ラネーNi(40 mg)、ジメチル[3-(6-ニトロ-2H-インダゾール-2-イル)プロピル]アミン(200 mg、0.81 mmol、1当量)、水素を入れた。得られた溶液を20で2時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。フラスコを、H₂でパージし、維持した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、190 mg(108%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

40

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.322 min、LCMS 33：m/z=219[M+1]。

【0771】

工程3：N²-(1-(3-(ジメチルアミノ)プロピル)-1H-インダゾール-6-イル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

20 mLのバイアル中に、イソプロパノール(2 mL)、2-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-2H-インダゾール-6-アミン(150 mg、0.69 mmol、1当量)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(109 mg、0.76 mmol、1.10当量)、PTSA(118 mg、0.69 mmol、1当量)を入れた。得ら

50

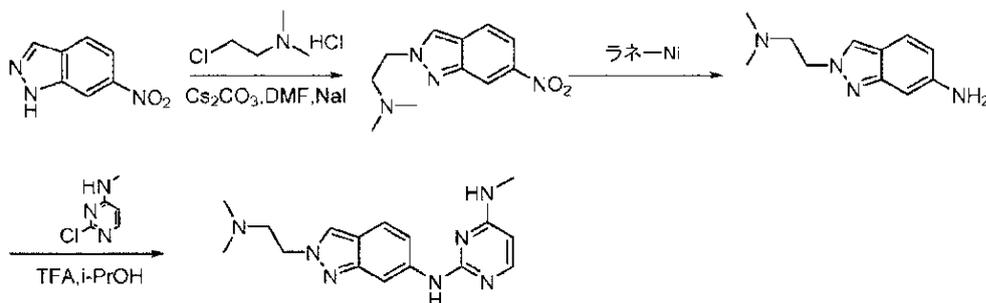
れた溶液を 80 で 12 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (100 mg) を、分取 HPLC-G によって精製した。これにより、35.1 mg (14%) の N^2 - (1 - (3 - (ジメチルアミノ) プロピル) - 1H - インダゾール - 6 - イル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが黄色の固体として得られた。

【0772】

実施例 85 : 化合物 404 の合成

化合物 404 : N^2 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2H - インダゾール - 6 - イル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化144】



10

工程 1 : ジメチル [2 - (6 - ニトロ - 2H - インダゾール - 2 - イル) エチル] アミンの合成 :

20

100 mL の丸底フラスコ中に、6 - ニトロ - 1H - インダゾール (1 g、6.13 mmol、1 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、 Cs_2CO_3 (8 g、24.48 mmol、3.99 当量)、ヨードナトリウム (920 mg、6.14 mmol、1 当量) を入れた。室温で 30 分間反応させた。次に、(2 - クロロエチル) ジメチルアミン塩酸塩 (1.75 g、12.15 mmol、1.98 当量) を加えた。得られた溶液を 60 で 16 時間攪拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3×100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を $3 \times mL$ の塩化ナトリウムで洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、480 mg (33%) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES、 m/z) : RT = 0.629 min、LCMS45 : m/z = 235.10 [M + 1] .

【0773】

工程 2 : 2 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2H - インダゾール - 6 - アミンの合成 :

H_2 でパージされ、維持された 100 mL の丸底フラスコ中に、ジメチル [2 - (6 - ニトロ - 2H - インダゾール - 2 - イル) エチル] アミン (480 mg、2.05 mmol、1 当量)、ラネー Ni (50 mg)、メタノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、380 mg (91%) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES、 m/z) : RT = 0.373 min、LCMS31 : m/z = 205.48 [M + 1] .

【0774】

工程 3 : N^2 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ) エチル) - 2H - インダゾール - 6 - イル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - [2 - (ジメチルアミノ) エチル] - 2H - インダゾール - 6 - アミン (370 mg、1.81 mmol、1 当量)、イソプロパノール (5 mL)、トリフルオロ酢酸 (414 mg、3.63 mmol、2.00 当量)、2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (259 mg、1.80 mmol、1 当量) を入

50

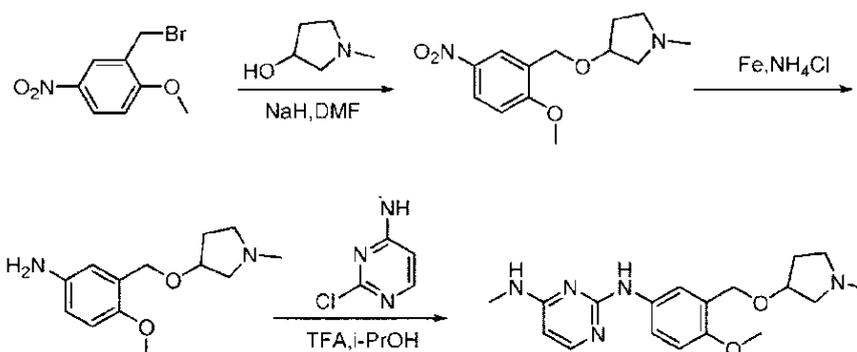
れた。得られた溶液を 80 で 2 時間撹拌した。粗生成物を、分取 HPLC F H C 1 によって精製した。これにより、73 mg (12%) の $N^2 - (2 - (2 - (ジメチルアミノ)エチル) - 2H - インダゾール - 6 - イル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン$ が淡黄色の固体として得られた。

【0775】

実施例 86 : 化合物 407 の合成

化合物 407 : $N^2 - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ)メチル)フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン$ の合成

【化145】



10

20

工程 1 : 3 - [(2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル)メトキシ] - 1 - メチルピロリジンの合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、1 - メチルピロリジン - 3 - オール (900 mg、8.90 mmol、1.10 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (30 mL) を入れた。この後、水酸化ナトリウム (1.96 g、81.67 mmol、6.00 当量) を、0 で数回に分けて加えた。60%。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で 30 分間撹拌した。これに、2 - (プロモメチル) - 1 - メトキシ - 4 - ニトロベンゼン (2 g、8.13 mmol、1 当量) を加えた。温度を油浴中で 20 に維持しながら、得られた溶液を、さらに 2 時間にわたって、撹拌しながら反応させた。次に、反応を、60 mL の水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3 x 100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で、オープン中で乾燥させた。これにより、740 mg (34%) の表題化合物が油として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.923 min、LCMS 34 : m/z = 267.2 [M + 1]. ¹H NMR (300 MHz、メタノール - d₄)

8.36 - 8.14 (m, 2H)、7.17 - 7.07 (m, 1H)、4.63 - 4.47 (m, 2H)、3.99 (d, J = 1.2 Hz、3H)、2.85 - 2.70 (m, 2H)、2.58 - 2.36 (m, 5H)、2.31 - 2.12 (m, 2H)、2.09 - 1.90 (m, 1H)。

【0776】

工程 2 : 4 - メトキシ - 3 - [[(1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ] メチル] アニリンの合成 :

40

50 mL の丸底フラスコ中に、3 - [(2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル)メトキシ] - 1 - メチルピロリジン (700 mg、2.63 mmol、1 当量)、Fe (735.0 mg、13.12 mmol、5.00 当量)、NH₄Cl (714 mg、13.35 mmol、5.00 当量)、水 (3 mL)、エタノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 2 時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A によって精製した。これにより、1.5 g (粗製) の表題化合物が粗製の固体として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.687 min、LCMS 53 : m/z = 237.2 [M + 1].

50

【0777】

工程3：N²-（4-メトキシ-3-（（1-メチルピロリジン-3-イル）オキシ）メチル）フェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2，4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[[（1-メチルピロリジン-3-イル）オキシ]メチル]アニリン（200 mg、0.85 mmol、1当量）、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン（121.2 mg、0.84 mmol、1当量）、イソプロパノール（5 mL）、トリフルオロ酢酸（193.2 mg、1.71 mmol、2.00当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で12時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C HClによって精製した。これにより、49.0 mg（15%）のN²-（4-メトキシ-3-（（1-メチルピロリジン-3-イル）オキシ）メチル）フェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2，4-ジアミンが油として得られた。

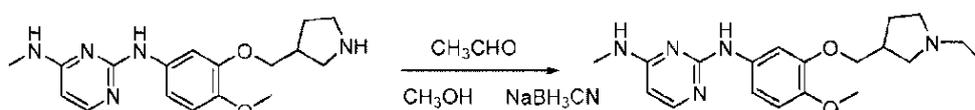
10

【0778】

実施例87：化合物408の合成

化合物408：N²-（3-（（1-エチルピロリジン-3-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2，4-ジアミンの合成

【化146】



20

工程1：N²-（3-（（1-エチルピロリジン-3-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2，4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2-N-[4-メトキシ-3-（ピロリジン-3-イルメトキシ）フェニル]-4-N-メチルピリミジン-2，4-ジアミン（200 mg、0.61 mmol、1当量）、メタノール（10 mL）、NaBH₃CN（114.9 mg、1.83 mmol、3.00当量）、アセトアルデヒド（26.7 mg、0.61 mmol、1当量）を入れた。得られた溶液を20 で2時間撹拌した。次に、反応を、水/氷の添加によってクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物（200 mg）を、分取HPLC C TFAによって精製した。これにより、29 mg（12%）のN²-（3-（（1-エチルピロリジン-3-イル）メトキシ）-4-メトキシフェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2，4-ジアミンが白色の固体として得られた。

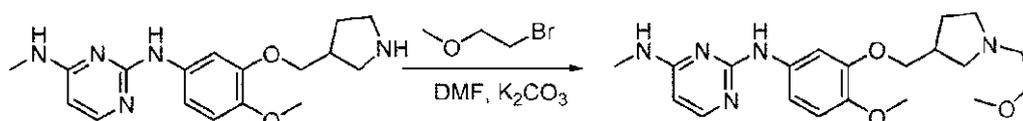
30

【0779】

実施例88：化合物410の合成

化合物410：N²-（4-メトキシ-3-（（1-（2-メトキシエチル）ピロリジン-3-イル）メトキシ）フェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2，4-ジアミンの合成

【化147】



40

工程1：N²-（4-メトキシ-3-（（1-（2-メトキシエチル）ピロリジン-3-イル）メトキシ）フェニル）-N⁴-メチルピリミジン-2，4-ジアミンの合成：

30 mLの密閉管中に、2-N-[4-メトキシ-3-（ピロリジン-3-イルメトキシ）フェニル]-4-N-メチルピリミジン-2，4-ジアミン（200 mg、0.61 mmol、1当量）、N,N-ジメチルホルムアミド（10 mL）、炭酸カリウム（252 mg、1.82 mmol、3.00当量）、1-ブromo-2-メトキシエタン（101 mg、0.73 mmol、1.20当量）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50 で12時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C TFAによって精製した。これに

50

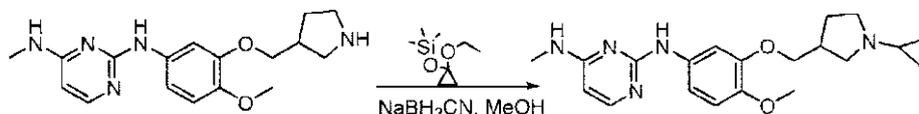
より、60.9 mg (20%) の N^2 - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - (2 - メトキシエチル)ピロリジン - 3 - イル)メトキシ)フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0780】

実施例 89 : 化合物 411 の合成

化合物 411 : N^2 - (3 - ((1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化148】



10

工程 1 : N^2 - (3 - ((1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

25 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [4 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 3 - イル)メトキシ]フェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (250 mg、0.76 mmol、1 当量)、メタノール (10 mL)、(1 - エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (200 mg、1.15 mmol、1.50 当量)、 $NaBH_3CN$ (144 mg、2.29 mmol、3.00 当量)、 $AcOH$ (0.2 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、65 で 16 時間攪拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC CTF A によって精製した。これにより、95.3 mg (26%) の N^2 - (3 - ((1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

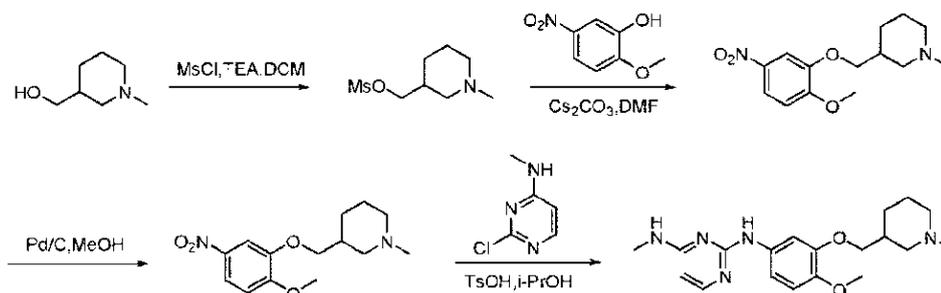
20

【0781】

実施例 90 : 化合物 412 の合成

化合物 412 : N^2 - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メトキシ)フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化149】



30

40

工程 1 : (1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メチルメタンサルホネートの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、(1 - メチルピペリジン - 3 - イル)メタノール (1 g、7.74 mmol、1 当量)、ジクロロメタン (20 mL)、TEA (2.349 g、23.21 mmol、3.00 当量)、 $MsCl$ (1.326 g、11.63 mmol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を 20 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.6 g (100%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

【0782】

工程 2 : 3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシメチル) - 1 - メチルピペリジンの合成 :

50

50 mLの丸底フラスコ中に、2-メトキシ-5-ニトロフェノール(1.09 g、6.44 mmol、1当量)、(1-メチルピペリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート(1.6 g、7.72 mmol、1.20当量)、Cs₂CO₃(4.21 g、12.92 mmol、2.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で24時間撹拌した。得られた溶液を3×50 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A Gradによって精製した。これにより、900 mg(50%)の表題化合物が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.901 min、LCMS07：m/z=281.15[M+1]、¹H NMR(300 MHz、メタノール-d₄) 7.96-7.92(m, 1H)、7.80(d, J=2.7 Hz、1H)、7.13(d, J=9.0 Hz、1H)、4.08-3.88(m, 5H)、3.11-3.07(m, 1H)、2.89-2.85(m, 1H)、2.33(s, 3H)、2.26-1.49(m, 6H)、1.29-1.14(m, 1H)。

【0783】

工程3：4-メトキシ-3-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ]アニリンの合成：

H₂の不活性雰囲気下でパージされ、維持された100 mLの丸底フラスコ中に、3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-メチルピペリジン(900 mg、3.21 mmol、1当量)、メタノール(20 mL)、Pd/C(300 mg)を入れた。得られた溶液を20 で2時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、800 mg(100%)が暗赤色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.149 min、LCMS48：m/z=281.2[M+1]。

【0784】

工程4：N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

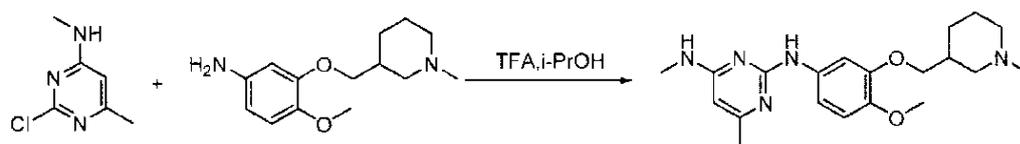
50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[(1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ]アニリン(300 mg、1.20 mmol、1当量)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(170.9 mg、1.19 mmol、1当量)、イソプロパノール(5 mL)、トリフルオロ酢酸(272.5 mg、2.41 mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で12時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C HClによって精製した。これにより、93.5 mg(20%)のN²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0785】

実施例91：化合物413の合成

化合物413：N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化150】



工程1：N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[(1-メチルピペリジン-3-イ

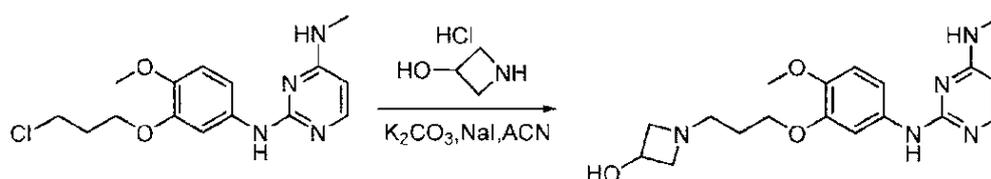
ル)メトキシ]アニリン(300mg、1.20mmol、1当量)、2-クロロ-N,6-ジメチルピリミジン-4-アミン(187.6mg、1.19mmol、1当量)、イソプロパノール(5mL)、トリフルオロ酢酸(272.5mg、2.41mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85℃で12時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC-G-NH₄HCO₃によって精製した。これにより、43.1mg(10%)のN²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピペリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0786】

実施例92：化合物414の合成

化合物414：1-(3-(2-メトキシ-5-((4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アゼチジン-3-オール

【化151】



工程1：1-(3-(2-メトキシ-5-((4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アゼチジン-3-オールの合成：

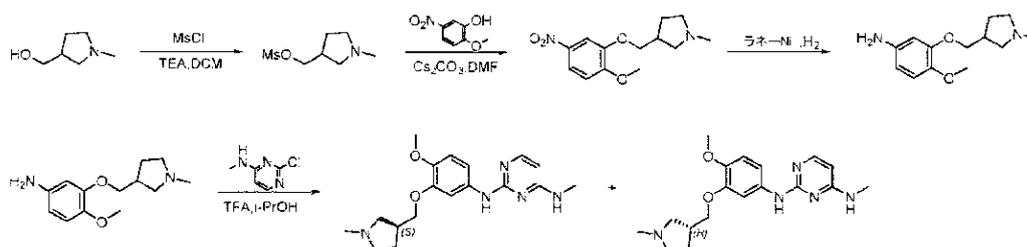
50mLの丸底フラスコ中に、2-N-[3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4-N-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(200mg、0.62mmol、1当量)、NaI(93mg)、炭酸カリウム(514mg、3.72mmol、6.00当量)、ACN(10mL)、アゼチジン-3-オール塩酸塩(203mg、1.85mmol、2.99当量)を入れた。得られた溶液を80℃で16時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取HPLC-C-HClによって精製した。これにより、59.3mg(24%)の1-(3-(2-メトキシ-5-((4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アゼチジン-3-オールが淡黄色の固体として得られた。

【0787】

実施例93：化合物415および416の合成

化合物415および416：(S)-N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンおよび(R)-N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化152】



工程1：(1-メチルピロリジン-3-イル)メチルメタンサルホネートの合成：

100mLの丸底フラスコ中に、(1-メチルピロリジン-3-イル)メタノール(1.5g、13.02mmol、1当量)、TEA(4.0g、39.53mmol、3.00当量)、ジクロロメタン(15mL)、メタンサルホニルクロリド(2.23mg、

0.02 mmol、1.5当量)を入れた。得られた溶液を25 で3時間攪拌した。次に、反応を、20 mLの水の添加によってクエンチした。得られた溶液を15 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、1.78 g (粗製)の表題化合物が褐色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.34 min、LCMS 33：m/z=194.0 [M+1]。

【0788】

工程2：3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-メチルピロリジンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、(1-メチルピロリジン-3-イル)メチルメタンスルホネート(1.78 g、9.21 mmol、1当量)、Cs₂CO₃(9 g、27.62 mmol、3.00当量)、2-メトキシ-5-ニトロフェノール(2.3 g、13.60 mmol、1.5当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(40 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で2時間攪拌した。得られた溶液を3×40 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を2×30 mLの塩化ナトリウムで洗浄した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(20：1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、1.46 g (58%)の表題化合物が白色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.89 min、LCMS 07：m/z=267.0 [M+1]。¹H NMR(300 MHz、メタノール-d₄)

7.93 (q, J=2.7 Hz、1H)、7.80 (d, J=2.7 Hz、1H)、7.12 (d, J=9.0 Hz、1H)、4.11-3.99 (m, 2H)、3.97 (s, 3H)、2.94-2.64 (m, 4H)、2.56 (q, J=9.4 Hz、1H)、2.43 (s, 3H)、2.23-2.02 (m, 1H)、1.72-1.69 (m, 1H)。

【0789】

工程3：4-メトキシ-3-[(1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ]アニリンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、3-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシメチル)-1-メチルピロリジン(1.46 g、5.48 mmol、1当量)、ラネーNi(300 mg)、メタノール(25 mL)を入れた。得られた溶液を25 で1時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、630 mg (42%)の表題化合物が油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.60 min、LCMS 07：m/z=237.0 [M+1]。

【0790】

工程4：(S)-N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(E1)および(R)-N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(E2)の合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[(1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ]アニリン(300 mg、1.27 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(290 mg、2.57 mmol、2.00当量、98%)、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(182 mg、1.27 mmol、1当量)、イソプロパノール(15 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、NH₄HCO₃：ACN(1：1)、検出器、UV 254 nmとともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、23 mg (5%)の(S)-N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンE1(任意に割り当てられた、S)および22.7 mg (5%)の(R)-N²-(4-メトキシ-3-((1-メチ

10

20

30

40

50

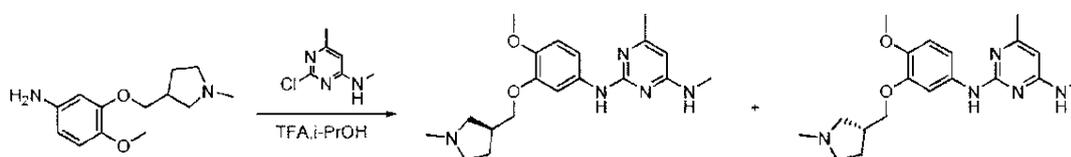
ルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン E 2 (任意に割り当てられた、R) が白色の固体として得られた。

【0791】

実施例 94 : 化合物 417 および 418 の合成

化合物 417 および 418 : (S) - N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンおよび (R) - N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化153】



10

工程 1 : (S) - N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (E 1) および (R) - N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (E 2) の合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、4 - メトキシ - 3 - [(1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ] アニン (300 mg、1.27 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (200 mg、1.27 mmol、1 当量)、トリフルオロ酢酸 (290 mg、2.57 mmol、2.00 当量、98%)、イソプロパノール (15 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (300 mg) を、NH₄HCO₃ : ACN (1 : 1)、検出器、UV 254 nm とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、82.4 mg (18%) の (S) - N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン E 1 (任意に割り当てられた、S) が白色の固体として、および 49.6 mg (11%) の (R) - N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン E 1 (任意に割り当てられた、R) が白色の固体として得られた。

20

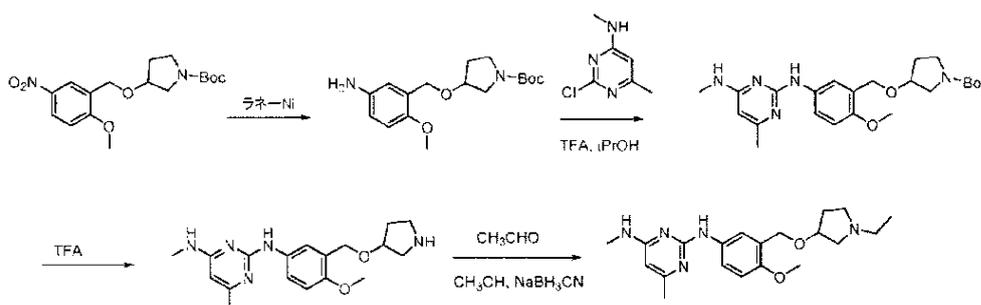
30

【0792】

実施例 95 : 化合物 419 の合成

化合物 419 : N² - (3 - ((1 - エチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) メチル) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化154】



40

工程 1 : tert - ブチル 3 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート の合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフ

50

エノキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (600 mg、1.70 mmol、1当量)、メタノール (50 mL)、ラネー Ni、水素を入れた。得られた溶液を 20 で 1 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、496 mg (90%) が固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.76 min、LCMS 33：m/z = 322 [M + 1]。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) 6.77 (d, J = 8.5 Hz、1H)、6.47 (d, J = 2.6 Hz、1H)、6.33 (dd, J = 8.5、2.5 Hz、1H)、4.02 - 3.85 (m, 2H)、3.76 (s, 3H)、3.63 - 3.48 (m, 2H)、3.26 (dd, J = 20.0、11.5 Hz、2H)、2.77 - 2.66 (m, 1H)、2.10 (d, J = 10.7 Hz、1H)、1.85 (dd, J = 13.9、6.7 Hz、1H)、1.48 (s, 9H)。【0793】

10

工程 2：tert - ブチル 3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 3 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (496 mg、1.54 mmol、1当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (242 mg、1.54 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸 (445 mg、3.94 mmol、3.00 当量)、イソプロパノール (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₃CN/H₂O (1 : 5) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、560 mg (82%) の表題化合物が固体として得られた。

20

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 1.15 min、LCMS 28：m/z = 444 [M + 1]。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) 7.29 (s, 1H)、7.13 - 6.99 (m, 2H)、5.99 (d, J = 1.2 Hz、1H)、5.51 (s, 1H)、4.02 (q, J = 8.0、6.8 Hz、2H)、3.87 (s, 3H)、3.68 - 3.38 (m, 3H)、3.00 (s, 3H)、2.73 (s, 1H)、2.29 (s, 3H)、2.12 (s, 1H)、1.86 (s, 1H)、1.48 (s, 9H)。

30

【0794】

工程 3：2 - N - [4 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ)フェニル] - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシメチル)ピロリジン - 1 - カルボキシレート (560 mg、1.26 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸 (364 mg、3.22 mmol、3.00 当量)、ジクロロメタン (10 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。TEA を用いて、pH を 8 に調整した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、900 mg (> 100%) の表題化合物が固体として得られた。

40

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.78 min、LCMS 07：m/z = 344 [M + 1]。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) 7.28 (d, J = 2.5 Hz、1H)、7.19 (dd, J = 8.7、2.5 Hz、1H)、7.04 (d, J = 8.7 Hz、1H)、5.99 (d, J = 1.1 Hz、1H)、4.19 - 4.04 (m, 2H)、3.88 (s, 3H)、3.71 - 3.47 (m, 3H)、3.01 (s, 5H)、2.37 - 2.22 (m, 4H)、2.12 - 1.94 (m, 1H)。

【0795】

工程 4：N² - (3 - ((1 - エチルピロリジン - 3 - イル)オキシ)メチル) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50

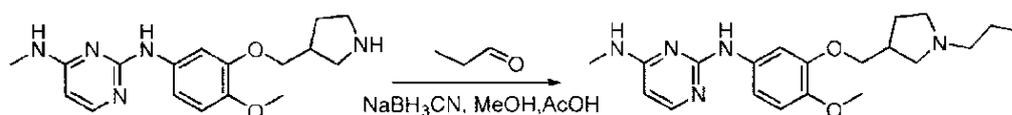
50 mLの丸底フラスコ中に、2-N-[4-メトキシ-3-(ピロリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミン(300 mg、0.87 mmol、1当量)、 NaBH_3CN (165.3 mg、2.63 mmol、3.00当量)、アセトアルデヒド(38.5 mg、0.87 mmol、1当量)、メタノール(10 mL)を入れた。得られた溶液を20で2時間撹拌した。次に、反応を、水/氷の添加によってクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(300 mg)を、分取HPLC C HClによって精製した。これにより、77.6 mg(22%)の N^2 -(3-(((1-エチルピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-メトキシフェニル)- N^4 ,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

【0796】

実施例96：化合物420の合成

化合物420： N^2 -(4-メトキシ-3-(((1-プロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル))- N^4 -メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化155】



工程1： N^2 -(4-メトキシ-3-(((1-プロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル))- N^4 -メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

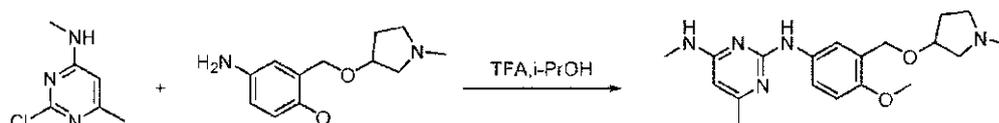
50 mLの丸底フラスコ中に、2-N-[4-メトキシ-3-(ピロリジン-3-イルメトキシ)フェニル]-4-N-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(300 mg、0.91 mmol、1当量)、プロパナール(60 mg、1.03 mmol、1.10当量)、メタノール(15 mL)、 NaBH_3CN (172 mg、2.74 mmol、3.00当量)、AcOH(0.2 mL)を入れた。得られた溶液を25で2時間撹拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC C TFAによって精製した。これにより、144.6 mg(33%)の N^2 -(4-メトキシ-3-(((1-プロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル))- N^4 -メチルピリミジン-2,4-ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0797】

実施例97：化合物421の合成

化合物421： N^2 -(4-メトキシ-3-(((1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)フェニル))- N^4 ,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化156】



工程1： N^2 -(4-メトキシ-3-(((1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)フェニル))- N^4 ,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-メトキシ-3-[[[(1-メチルピロリジン-3-イル)オキシ]メチル]アニリン(200 mg、0.85 mmol、1当量)、2-クロロ-N,6-ジメチルピリミジン-4-アミン(133.0 mg、0.84 mmol、1当量)、イソプロパノール(5 mL)、トリフルオロ酢酸(193.2 mg、1.71 mmol、2.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85で12時間撹拌し

10

20

30

40

50

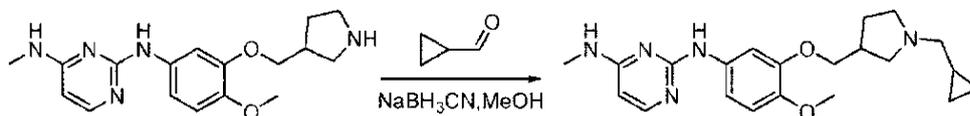
た。粗生成物を、分取HPLC G NH₄HCO₃によって精製した。これにより、54.2 mg (18%) のN² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) メチル) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0798】

実施例98：化合物422の合成

化合物422：N² - (3 - ((1 - (シクロプロピルメチル) ピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化157】



工程1：N² - (3 - ((1 - (シクロプロピルメチル) ピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

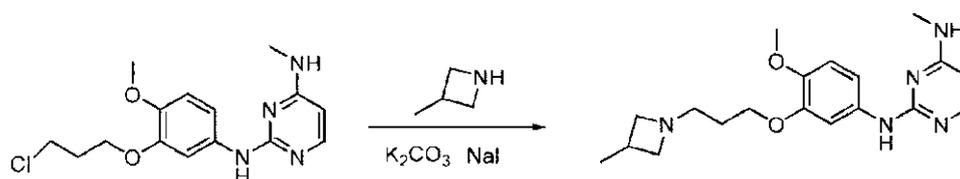
50 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [4 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 3 - イル) メトキシ] フェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (200 mg、0.61 mmol、1 当量)、シクロプロパンカルバルデヒド (64 mg、0.91 mmol、1.50 当量)、メタノール (10 mL) を入れた。10 分後、NaBH₃CN (191 mg、3.04 mmol、5.01 当量) を加えた。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。粗生成物を、分取HPLC C HCl によって精製した。これにより、66.4 mg (26%) のN² - (3 - ((1 - (シクロプロピルメチル) ピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0799】

実施例99：化合物423の合成

化合物423：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化158】



工程1：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (200 mg、0.62 mmol、1 当量)、カリウムメタンペルオキシエート (257.1 mg、1.85 mmol、3.00 当量)、アセトニトリル (10 mL)、3 - メチルアゼチジン塩酸塩 (132.9 mg、1.24 mmol、2.00 当量)、ヨードナトリウム (93.2 mg、0.62 mmol、1 当量) を入れた。得られた溶液を85 で12時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、分取HPLC C TFA によって精製した。これにより、75.3 mg (26%) のN² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メチルアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0800】

10

20

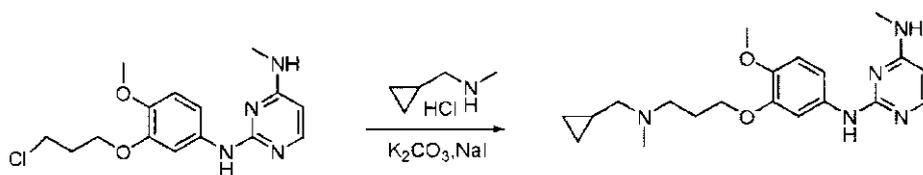
30

40

50

実施例 100 : 化合物 424 の合成

化合物 424 : N^2 - (3 - (3 - ((シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ) プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成
【化 159】



10

工程 1 : N^2 - (3 - (3 - ((シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ) プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

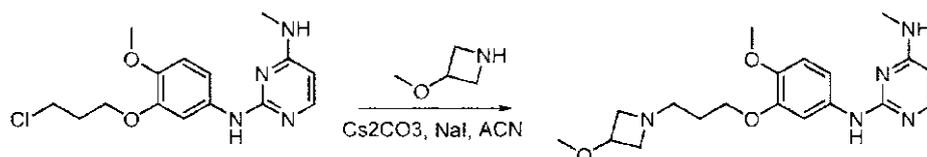
50 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (200 mg、0.62 mmol、1 当量)、炭酸カリウム (257 mg、1.86 mmol、3.00 当量)、NaI (93 mg、1 当量)、CH₃CN (10 mL)、(シクロプロピルメチル) (メチル) アミン (150 mg、1.76 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で 12 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、フラッシュ - 分取 HPLC A によって精製した。これにより、41.8 mg (14%) の N^2 - (3 - (3 - ((シクロプロピルメチル) (メチル) アミノ) プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

20

【0801】

実施例 101 : 化合物 425 の合成

化合物 425 : N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成
【化 160】



30

工程 1 : N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (200 mg、0.62 mmol、1 当量)、3 - メトキシアゼチジン塩酸塩 (228 mg、1.84 mmol、3.00 当量)、NaI (93 mg、1 当量)、炭酸カリウム (513 mg、3.71 mmol、6.00 当量)、ACN (10 mL) を入れた。得られた溶液を 80 で 12 時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、74.9 mg (25%) の N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (3 - メトキシアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

40

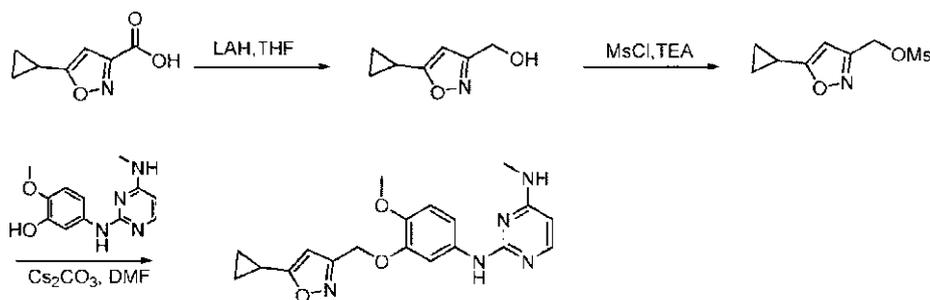
【0802】

実施例 102 : 化合物 426 の合成

化合物 426 : N^2 - (3 - ((5 - シクロプロピルイソキサゾール - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

50

【化 1 6 1】



10

工程 1：(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)メタノールの合成：
 100 mL の 3 口丸底フラスコ中に、テトラヒドロフラン (20 mL)、LAH (1.99 g、52.44 mmol、4.00 当量) を入れた。この後、テトラヒドロフラン (5 mL) 中の 5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-カルボン酸 (2 g、13.06 mmol、1 当量) の溶液を、0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を 0 で 3 時間攪拌した。次に、反応を、2 mL の水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 100 mL の EA で希釈した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.8 g (99%) の表題化合物が油として得られた。

20

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.572 min、LCMS 32：m/z = 140 [M+1]。

【0803】

工程 2：(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチルメタンスルホネートの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、ジクロロメタン (50 mL)、(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)メタノール (1.8 g、12.94 mmol、1 当量)、TEA (3.96 g、39.13 mmol、3.03 当量) を入れた。この後、MsCl (1.9 g、16.67 mmol、1.29 当量) を 0 で攪拌しながら滴下して加えた。得られた溶液を 20 で 14 時間攪拌した。得られた混合物を 3 × 10 mL の H₂O で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1.2 g (43%) の表題化合物が油として得られた。

30

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.834 min、LCMS 07

【0804】

工程 3：N²-(3-((5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

40 mL のバイアル中に、N,N-ジメチルホルムアミド (5 mL)、(5-シクロプロピル-1,2-オキサゾール-3-イル)メチルメタンスルホネート (200 mg、0.92 mmol、1 当量)、2-メトキシ-5-[[4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]フェノール (270 mg、1.10 mmol、1.19 当量)、Cs₂CO₃ (600 mg、1.84 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 4 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物 (200 mg) を、分取 HPLC C₁₈ HCl によって精製した。これにより、72.6 mg (20%) の N²-(3-((5-シクロプロピルイソキサゾール-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

40

【0805】

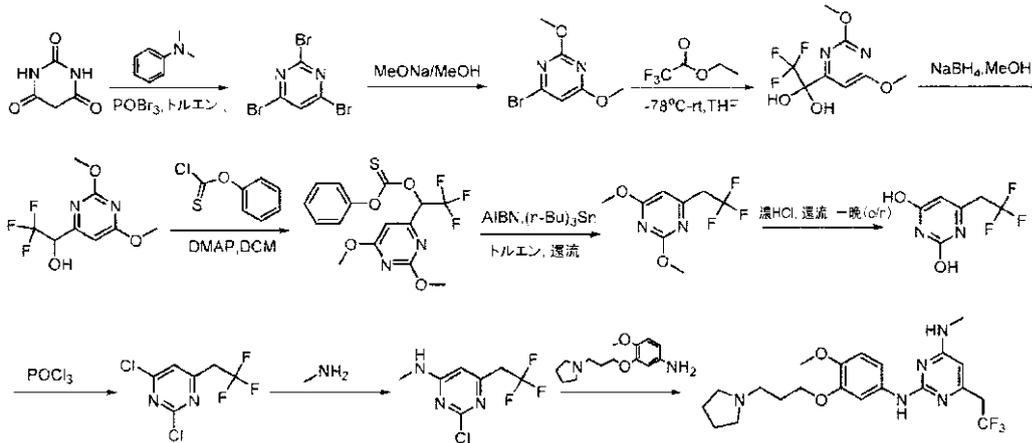
実施例 103：化合物 428 の合成

化合物 428：N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ

50

) フェニル) - N⁴ - メチル - 6 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【化 1 6 2】



10

工程 1 : 2 , 4 , 6 - トリプロモピリミジンの合成 :

1 L の 3 口丸底フラスコ中に、1,3-ジアジナン - 2,4,6-トリオン (30 g、234.22 mmol、1 当量)、N,N-ジメチルアニリン (42.54 g、351.05 mmol、1.50 当量)、POBr₃ (263 g、4.00 当量)、トルエン (300 mL) を入れた。得られた溶液を 110 で 3 時間撹拌した。得られた混合物を室温に冷まし、黄色の有機層をデカントして取り除いた。赤色のガムを EA で 1 回すすいだ。組み合わされた有機層を、3 × 500 mL の飽和炭酸水素ナトリウム、3 × 500 mL の塩水および 2 × 500 mL の水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、54 g の表題化合物が黄色の粗製の固体として得られた。

20

【 0 8 0 6 】

工程 2 : 4 - プロモ - 2 , 6 - ジメトキシピリミジンの合成 :

2 L の 3 口丸底フラスコ中に、2,4,6-トリプロモピリミジン (54 g、170.47 mmol、1 当量)、メタノール (500 mL)、ジエチルエーテル (500 mL) を入れ、MeONa / MeOH (30%) (76.7 g、2.50 当量) を滴下して加えた。得られた溶液を室温で 2 時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液 1 L を EA で希釈した。得られた混合物を 3 × 500 mL の塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 100 ~ 1 : 10) とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、23 g (62%) の表題化合物が白色の固体として得られた。分析データ : LC-MS : (ES、m/z) : RT = 1.287 min、LCMS 28 : m/z = 219 [M + 1] .

30

【 0 8 0 7 】

工程 3 : 1 - (2 , 6 - ジメトキシピリミジン - 4 - イル) - 2 , 2 , 2 - トリフルオロエタン - 1 , 1 - ジオールの合成 :

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 1 L の 3 口丸底フラスコ中に、4-プロモ - 2,6-ジメトキシピリミジン (23 g、105.01 mmol、1 当量)、テトラヒドロフラン (250 mL)、ジエチルエーテル (250 mL) を入れ、n-BuLi (2.5 M) (46.2 mg、0.72 mmol、1.10 当量) を - 78 で滴下して加えた。- 78 で 5 分間撹拌した後、2,2,2-トリフルオロ酢酸エチル (16.4 g、115.43 mmol、1.10 当量) を滴下して加えた。- 78 で 30 分間撹拌した後、得られた溶液を室温で一晩撹拌した。次に、反応を、200 mL の飽和 NH₄Cl の添加によってクエンチした。炭酸ナトリウムを用いて、pH を 8 に調整した。得られた溶液を 1 L の EA で希釈した。得られた混合物を 3 × 500 mL の塩水で洗浄した。得ら

40

50

れた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:100~1:10)とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、15g(56%)の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.739 min、LCMS 32: m/z = 255 [M+1].

【0808】

工程4: 1-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール¹⁰の合成:

500mLの3口丸底フラスコ中に、1-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1,1-ジオール(15g、59.02mmol、1当量)、メタノール(150mL)を入れ、NaBH₄(8.98g、237.38mmol、4.00当量)を0で少しずつ加えた。得られた溶液を室温で1時間撹拌した。次に、反応を、50mLの飽和NH₄Clの添加によってクエンチした。得られた溶液を500mLのEAで希釈した。得られた混合物を3×500mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:100~1:10)とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、14gの表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.806 min、LCMS 32: m/z = 239 [M+1]. ¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) 7.14(d, J = 6.4 Hz, 1H)、6.72(s, 1H)、5.01-4.95(m, 1H)、3.92(d, J = 5.4 Hz, 6H)。 20

【0809】

工程5: [1-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ](フェノキシ)メタンチオンの合成:

500mLの3口丸底フラスコ中に、1-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエタン-1-オール(14g、58.78mmol、1当量)、4-ジメチルアミノピリジン(21.53g、176.23mmol、3.00当量)、ジクロロメタン(200mL)を入れた。そして、フェニルクロロメタンチオエート(10.76g、62.33mmol、1.50当量)を0で滴下して加えた。得られた溶液を室温で2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を200mLのEAで希釈した。得られた混合物を3×200mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、37gの表題化合物が黄色の粗製の固体として得られた。 30

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.806 min、LCMS 32: m/z = 375 [M+1].

【0810】

工程6: 2,4-ジメトキシ-6-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリミジンの合成: 40

1Lの3口丸底フラスコ中に、[1-(2,6-ジメトキシピリミジン-4-イル)-2,2,2-トリフルオロエトキシ](フェノキシ)メタンチオン(37g、98.84mmol、1当量)、AIBN(3.2g、19.49mmol、0.20当量)、(n-Bu)₃SnH(114.76g、4.00当量)、トルエン(500mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、110で2時間撹拌した。得られた溶液1LをEAで希釈した。得られた混合物を3×1Lの塩水で洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:100~1:10)とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、13g(59%)の表題化合物が黄色の粗製油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.271 min、LCMS 28 50

: $m/z = 223 [M+1]$.

【0811】

工程7: 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン - 2, 4 - ジオールの合成:

500 mL の 3 口丸底フラスコ中に、2, 4 - ジメトキシ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン (11 g、49.51 mmol、1 当量)、濃 HCl (150 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、105 で 6 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、7.7 g (80%) の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

分析データ: LC - MS: (ES, m/z): RT = 0.773 min、LCMS 15
: $m/z = 195 [M+1]$.

10

【0812】

工程8: 2, 4 - ジクロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジンの合成:

50 mL の丸底フラスコ中に、6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン - 2, 4 - ジオール (2.2 g、11.33 mmol、1 当量)、三塩化ホスホリル (5 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、120 で 3 時間攪拌した。得られた混合物を氷/水に注いだ。得られた溶液を 2 x 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 2 x 50 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、760 mg (29%) の表題化合物が無色油として得られた。

20

分析データ: $^1\text{H NMR}$ (300 MHz、クロロホルム - d) 7.41 (s, 1 H)、3.63 (q, $J = 10.2$ Hz, 2 H) .

【0813】

工程9: 2 - クロロ - N - メチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン - 4 - アミンの合成:

50 mL の丸底フラスコ中に、2, 4 - ジクロロ - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン (720 mg、3.12 mmol、1 当量)、メタンアミン塩酸塩 (318 mg、4.71 mmol、1.50 当量)、炭酸カリウム (1.29 g、9.33 mmol、3.00 当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。得られた溶液を室温で 4 時間攪拌した。得られた溶液を 50 mL の EA で希釈した。得られた混合物を 3 x 50 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:100 ~ 1:10) とともにシリカゲルカラム上に適用した。収集された画分を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、300 mg (43%) の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

30

分析データ: LC - MS: (ES, m/z): RT = 0.799 min、LCMS 3
2: $m/z = 226 [M+1]$. $^1\text{H NMR}$ (400 MHz、DMSO - d₆) 8.06 (d, $J = 5.5$ Hz, 1 H)、6.52 (m, 1 H)、3.76 - 3.52 (m, 2 H)、2.94 - 2.70 (m, 3 H) .

【0814】

40

工程10: N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成:

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - N - メチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン - 4 - アミン (260 mg、1.15 mmol、1 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (288 mg、1.15 mmol、1 当量)、CF₃COOH (393 mg、3.45 mmol、3.00 当量)、イソプロパノール (5 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O / ACN / NH₄HCO₃ を用いたフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。これにより、72.6 m

50

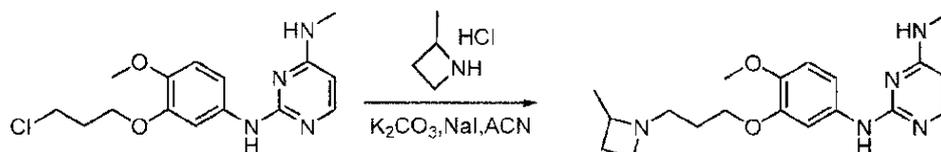
g (14%) の N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチル - 6 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0815】

実施例 104 : 化合物 429 の合成

化合物 429 : N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化163】



10

工程 1 : N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

16 mL の密閉管中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (200 mg、0.62 mmol、1 当量)、ACN (8 mL)、NaI (93 mg、1 当量)、炭酸カリウム (214 mg、1.55 mmol、2.50 当量)、2 - メチルアゼチジン塩酸塩 (100 mg、0.93 mmol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で3時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取 HPLC C TFA によって精製した。これにより、36.7 mg (13%) の N^2 - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (2 - メチルアゼチジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

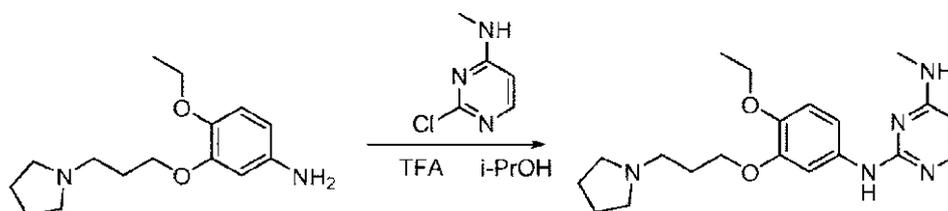
20

【0816】

実施例 105 : 化合物 430 の合成

化合物 430 : N^2 - (4 - エトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化164】



30

工程 1 : N^2 - (4 - エトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、4 - エトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (250 mg、0.95 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (135.4 mg、0.94 mmol、1 当量)、プロパン - 2 - オール (5 mL)、トリフルオロ酢酸 (275.6 mg、2.44 mmol、3.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (250 mg) を、分取 HPLC C HCl によって精製した。これにより、87.6 mg (23%) の N^2 - (4 - エトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

40

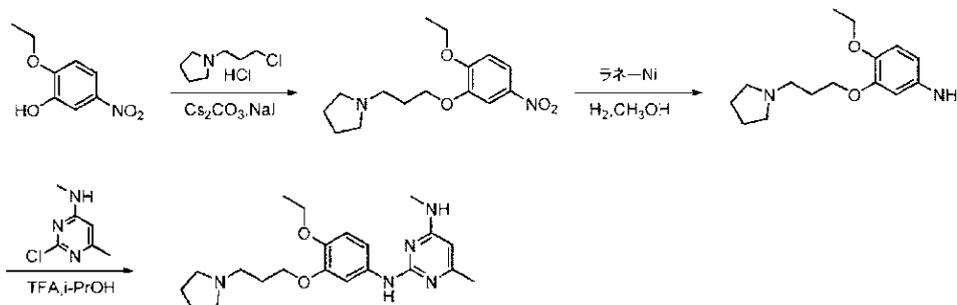
【0817】

50

実施例 106 : 化合物 432 の合成

化合物 432 : N^2 - (4 - エトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化 165】



10

工程 1 : 1 - [3 - (2 - エトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - エトキシ - 5 - ニトロフェノール (1 g、5.46 mmol、1 当量)、 N,N - ジメチルホルムアミド (5 mL)、 Cs_2CO_3 (5.3 g、16.22 mmol、3.00 当量)、ヨードナトリウム (819.7 mg、5.47 mmol、1 当量)、1 - (3 - クロロプロピル) ピロリジン塩酸塩 (1 g、5.43 mmol、1 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、110 で 2 時間攪拌した。次に、反応を、水 / 氷の添加によってクエンチした。得られた溶液を 3×10 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 2×10 mL の塩化ナトリウム (水溶液) で洗浄した。得られた混合物を 2×10 mL の H_2O で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、1.48 g (92%) の表題化合物が油として得られた。

20

分析データ : LC - MS : (ES, m/z) : RT = 0.96 min、LCMS07 : $m/z = 295.05 [M+1]$. 1H NMR (300 MHz、メタノール - d_4) 7.36 (dd, $J = 2.5, 0.9$ Hz、1 H)、7.24 - 7.14 (m, 2 H)、4.15 (q, $J = 7.0$ Hz、2 H)、4.05 (t, $J = 6.1$ Hz、2 H)、2.75 - 2.57 (m, 6 H)、2.08 - 1.98 (m, 2 H)、1.90 - 1.79 (m, 4 H)、1.41 (t, $J = 7.0$ Hz、3 H) .

30

【0818】

工程 2 : 4 - エトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリンの合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、1 - [3 - (2 - エトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) プロピル] ピロリジン (800 mg、2.72 mmol、1 当量)、ラネー Ni、メタノール (100 mL) を入れた。得られた溶液を 20 で 2 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、700 mg (97%) の表題化合物が固体として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES, m/z) : RT = 0.77 min、LCMS33 : $m/z = 265.19 [M+1]$. 1H NMR : (400 MHz、メタノール - d_4) 6.72 (d, $J = 8.7$ Hz、1 H)、6.40 (d, $J = 2.9$ Hz、1 H)、6.23 (dd, $J = 8.7, 2.9$ Hz、1 H)、4.12 - 3.85 (m, 4 H)、2.70 - 2.56 (m, 6 H)、2.05 - 1.73 (m, 6 H)、1.40 (t, $J = 7.0$ Hz、3 H) .

【0819】

工程 3 : N^2 - (4 - エトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N^4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

50 mL の丸底フラスコ中に、4 - エトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プ

50

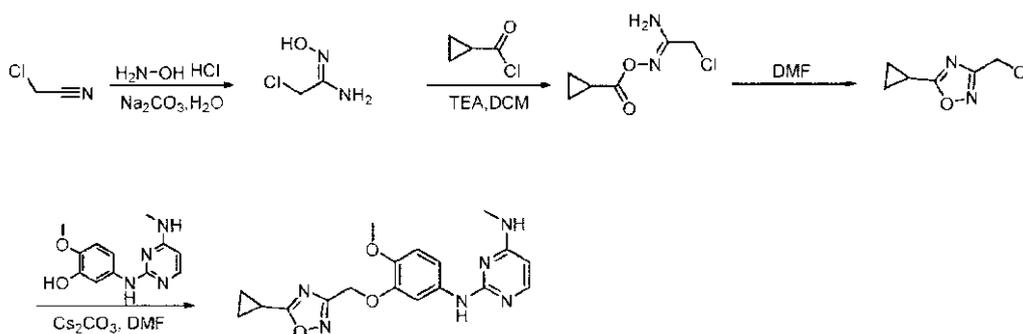
ロポキシ]アニリン(250 mg、0.95 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(275.6 mg、2.44 mmol、3.00当量)、2-クロロ-N,6-ジメチルピリミジン-4-アミン(148.7 mg、0.94 mmol、1当量)、プロパン-2-オール(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(250 mg)を、分取HPLC C HClによって精製した。これにより、111 mg(28%)のN²-(4-エトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

【0820】

実施例107：化合物433の合成

化合物433：N²-(3-(5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾール-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化166】



工程1：(E)-2-クロロ-N'-ヒドロキシエタンイミドアミドの合成

100 mLの丸底フラスコ中に、水(20 g)、2-クロロアセトニトリル(5 g、66.23 mmol、1当量)、ヒドロキシルアミン塩酸塩(4.6 g、66.20 mmol、1当量)を入れた。この後、炭酸ナトリウム(3.5 g、33.02 mmol、0.50当量)を少しずつ加えた。得られた溶液を20 で2時間撹拌した。得られた溶液を4 × 20 mLのエーテルで抽出し、有機層を組み合わせ、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、3.9 g(54%)の表題化合物が白色の固体として得られた。分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.259 min、LCMS 33：m/z=109 [M+1]。

【0821】

工程2：(Z)-(1-アミノ-2-クロロエチリデン)アミノシクロプロパンカルボキシレート

250 mLの丸底フラスコ中に、ジクロロメタン(100 mL)、シクロプロパンカルボニルクロリド(5.5 g、52.61 mmol、1.50当量)、(E)-2-クロロ-N'-ヒドロキシエタンイミドアミド(3.8 g、35.01 mmol、1当量)を入れた。得られた溶液を20 で30分間撹拌した。この後、TEA(3.9 g、38.54 mmol、1.10当量)を加えた。得られた溶液を、20 でさらに1時間にわたって、撹拌しながら反応させた。得られた混合物を2 × 50 mLの水および1 × 50 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、5.2 g(84%)の表題化合物が明るい赤色の油として得られた。分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.504 min、LCMS 32：m/z=177 [M+1]。

【0822】

工程3：3-(クロロメチル)-5-シクロプロピル-1,2,4-オキサジアゾールの

合成：

20 mL の密閉管中に、N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL)、(Z) - (1 - アミノ - 2 - クロロエチリデン) アミノシクロプロパンカルボキシレート (1.5 g、8.49 mmol、1 当量) を入れた。得られた溶液を 135 で 3 時間攪拌した。得られた溶液を 10 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 × 10 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 10 mL の水および 2 × 10 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、550 mg (41%) の表題化合物が油として得られた。分析データ：LC - MS : (ES, m/z) : RT = 0.775 min、LCMS 32 : m/z = 159 [M + 1] .

10

【0823】

工程 4 : N² - (3 - ((5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL)、3 - (クロロメチル) - 5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール (550 mg、3.47 mmol、4.27 当量)、2 - メトキシ - 5 - [[4 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ] フェノール (200 mg、0.81 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (530 mg、1.63 mmol、2.00 当量)、NaI (122 mg) を入れた。得られた溶液を 80 で 8 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物 (300 mg) を、分取 HPLC C NH₄HCO₃ によって精製した。これにより、36.8 mg (12%) の N² - (3 - ((5 - シクロプロピル - 1, 2, 4 - オキサジアゾール - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが淡黄色の固体として得られた。

20

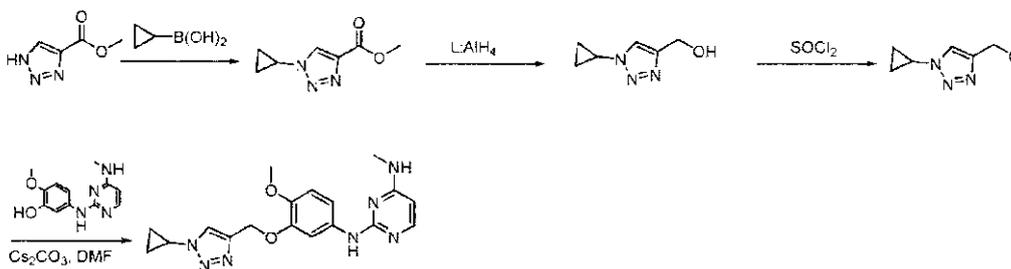
【0824】

実施例 108 : 化合物 434 の合成

化合物 434 : N² - (3 - ((1 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化167】

30



工程 1 : メチル 1 - シクロプロピル - 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレートの合成：

40

250 mL の丸底フラスコ中に、メチル 1H - 1, 2, 3 - トリアゾール - 4 - カルボキシレート (2 g、15.74 mmol、1 当量)、Cu(OAc)₂ (8.6 g、47.35 mmol、3.00 当量)、ピリジン (12.4 g、156.76 mmol、10.00 当量)、テトラヒドロフラン (100 mL)、シクロプロピルboron酸 (2.7 g、31.43 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、55 で 72 時間攪拌した。得られた溶液を 3 × 200 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 100 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、150 mg (6%) の表題化合物が黄色の固体とし

50

て得られた。分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：168 [M+1]、R：1.065 min. ¹H-NMR：(DMSO-d₆, ppm)：8.84 (s, 1H)、4.06 - 4.08 (m, 1H)、3.83 (s, 3H)、1.31 - 1.06 (m, 4H)。

【0825】

工程2：(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メタノールの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、メチル1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-カルボキシレート(120 mg、0.72 mmol、1当量)、LiAlH₄(144 mg、3.79 mmol、5.00当量)、テトラヒドロフラン(20 mL)を入れた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で1時間攪拌した。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC Aによって精製した。これにより、30 mg (30%)の表題化合物が白色の固体として得られた。分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：140 [M+1]、R：0.856 min。

【0826】

工程3：4-(クロロメチル)-1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾールの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、(1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メタノール(20 mg、0.14 mmol、1当量)、三塩化ホスホリル(4 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で3時間攪拌した。得られた混合物を、白色の固体としての化合物の下で濃縮した。分析データ：LC-MS：(ES, m/z)：158 [M+1]、R：1.267 min。

【0827】

工程4：N²-(3-((1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メトキシ))-4-メトキシフェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-(クロロメチル)-1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール(100 mg、0.63 mmol、1当量)、Cs₂CO₃(619 mg、1.90 mmol、3.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(10 mL)、2-メトキシ-5-[4-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノフェノール(156 mg、0.63 mmol、1当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50 で2時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取HPLC C TFAによって精製した。これにより、21.3 mg (7%)のN²-(3-((1-シクロプロピル-1H-1, 2, 3-トリアゾール-4-イル)メトキシ))-4-メトキシフェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンが白色の固体として得られた。

【0828】

実施例109：化合物435の合成

化合物435：N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピペリジン-4-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

10

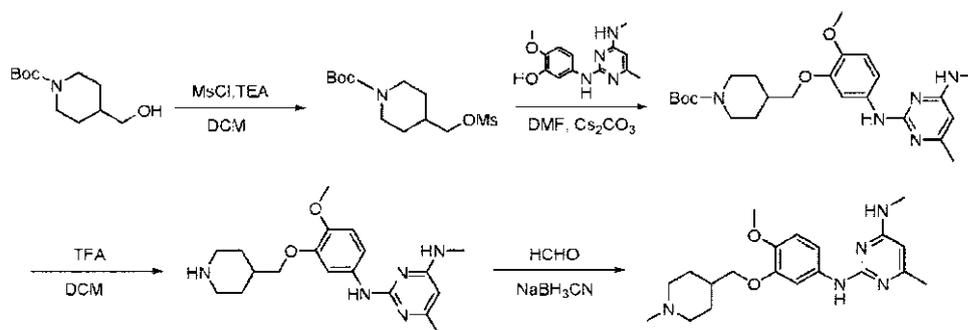
20

30

40

50

【化 1 6 8】



10

工程 1 : tert - ブチル 4 - [(メタンスルホニルオキシ)メチル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 4 - (ヒドロキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、2.32 mmol、1 当量)、メタンスルホニルクロリド (530 mg、4.63 mmol、2.00 当量)、TEA (704 mg、6.96 mmol、3.00 当量)、ジクロロメタン (15 mL) を入れた。得られた溶液を 25 で 1 時間撹拌した。得られた溶液を 3 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、550 mg (81%) が淡黄色の油として得られた。

20

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 1.26 min、LCMS 53 : m/z = 294 [M + 1] . ¹H - NMR : (DMSO - d₆、ppm) : 4.07 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.96 (d、J = 13.0 Hz、2H)、3.18 (s、3H)、2.72 (s、2H)、1.92 - 1.78 (m、1H)、1.72 - 1.57 (m、2H)、1.40 (s、9H)、1.18 - 0.99 (m、4H) .

【0829】

工程 2 : tert - ブチル 4 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシメチル)ピペリジン - 1 - カルボキシレート の合成 :

30

250 mL の丸底フラスコ中に、2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノール ; トリフルオロ酢酸 (730 mg、1.95 mmol、1 当量)、tert - ブチル 4 - [(メタンスルホニルオキシ)メチル]ピペリジン - 1 - カルボキシレート (720 mg、2.45 mmol、1.20 当量)、Cs₂CO₃ (2 g、6.14 mmol、3.00 当量)、N,N - ジメチルホルムアミド (30 mL) を入れた。得られた溶液を 80 で 12 時間撹拌した。得られた溶液を 3 × 100 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を x mL の塩化ナトリウムで洗浄した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、600 mg (67%) の表題化合物が淡黄色の油として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 1.14 min、LCMS 15 : m/z = 458 [M + 1] . ¹H - NMR : (DMSO - d₆、ppm) : 8.78 - 8.71 (m、1H)、7.81 (s、1H)、7.19 - 7.09 (m、1H)、6.93 (s、1H)、6.80 (d、J = 8.7 Hz、1H)、5.75 (s、1H)、3.98 (d、J = 12.7 Hz、2H)、3.79 (d、J = 6.4 Hz、2H)、3.69 (s、3H)、2.83 (d、J = 4.5 Hz、3H)、2.74 (s、2H)、2.10 (s、3H)、1.97 - 1.87 (m、1H)、1.76 (d、J = 13.3 Hz、2H)、1.40 (s、9H)、1.25 - 1.03 (m、2H) .

【0830】

工程 3 : 2 - N - [4 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ)フェニル] -

50

4 - N , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、tert - ブチル 4 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ] フェノキシメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (600 mg、1.31 mmol、1 当量)、トリフルオロ酢酸 (10 mL)、ジクロロメタン (20 mL) を入れた。得られた溶液を 25 °C で 1 時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、420 mg (90%) の表題化合物が固体として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 1.14 min、LCMS 15 : m/z = 358 [M + 1] .

【 0831 】

工程 4 : N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴ , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成 :

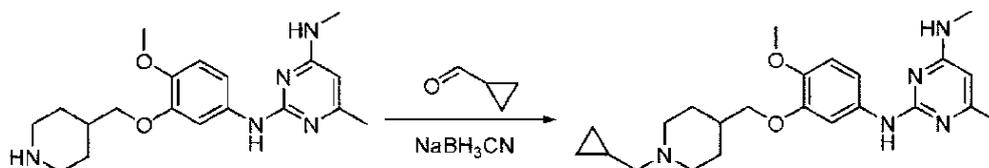
100 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [4 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 4 - N , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (210 mg、0.59 mmol、1 当量)、HCHO (364 mg、10.00 当量)、NaBH₃CN (280 mg、4.46 mmol、16.00 当量)、メタノール (15 mL) を入れた。得られた溶液を 25 °C で 4 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A によって精製した。これにより、94.0 mg (39%) の N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルピペリジン - 4 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴ , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【 0832 】

実施例 110 : 化合物 436 の合成

化合物 436 : N² - (3 - ((1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【 化 169 】



工程 1 : N² - (3 - ((1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [4 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 4 - イルメトキシ) フェニル] - 4 - N , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (270 mg、0.76 mmol、1 当量)、シクロプロパンカルバルデヒド (847 mg、12.08 mmol、16 当量)、NaBH₃CN (476 g、7.57 mol、10.00 当量)、メタノール (15 mL)、HOAc (0.5 mL) を入れた。得られた溶液を 25 °C で 2 時間攪拌した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A 1 : 1 によって精製した。これにより、111.1 mg (3.3%) の N² - (3 - ((1 - (シクロプロピルメチル) ピペリジン - 4 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【 0833 】

実施例 111 : 化合物 437 の合成

化合物 437 : N² - (3 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

10

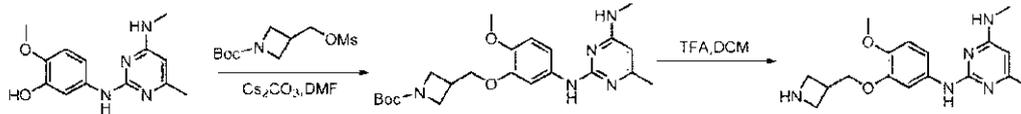
20

30

40

50

【化170】



工程1：tert-ブチル3-(2-メトキシ-5-[[4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]フェノキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレートの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、2-メトキシ-5-[[4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]フェノール(2 g、7.68 mmol、1当量)、tert-ブチル3-[(メタンスルホニルオキシ)メチル]アゼチジン-1-カルボキシレート(2.4 g、9.05 mmol、1.20当量)、Cs₂CO₃(5.0 g、15.35 mmol、2.00当量)、N,N-ジメチルホルムアミド(20 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で12時間撹拌した。得られた溶液を3×50 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC Aによって精製した。これにより、0.5 g(15%)の表題化合物が淡褐色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.130 min、LCMS 53：m/z=430.2[M+1]。

【0834】

工程2：N²-(3-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチル3-(2-メトキシ-5-[[4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]フェノキシメチル)アゼチジン-1-カルボキシレート(500 mg、1.16 mmol、1当量)、ジクロロメタン(10 mL)、トリフルオロ酢酸(2 mL)を入れた。得られた溶液を20 で3時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC Aによって精製した。これにより、39.4 mg(10%)のN²-(3-(アゼチジン-3-イルメトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンが淡褐色の固体として得られた。

【0835】

実施例112：化合物438および439の合成

化合物438および439：N²-(3-((3S,4S)-1,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンおよびN²-(3-((3R,4R)-1,4-ジメチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

10

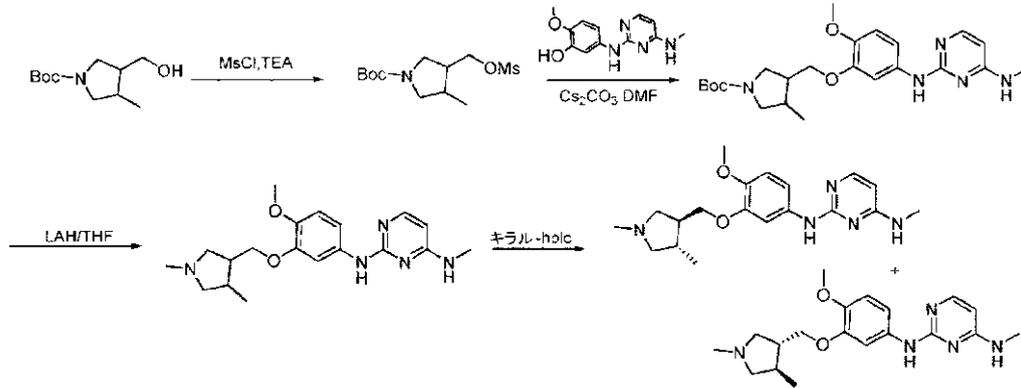
20

30

40

50

【化 1 7 1】



10

工程 1 : tert - ブチル 3 - [(メタンスルホニルオキシ)メチル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート の合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、ジクロロメタン (10 mg、0.12 mmol、0.05 当量)、tert - ブチル 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (500 mg、2.32 mmol、1 当量)、TEA (712 mg、7.04 mmol、3.03 当量) を入れた。この後、MsCl (345 mg、3.03 mmol、1.30 当量) を 0 で加えた。得られた溶液を 20 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を 10 mL の DCM で希釈した。得られた混合物を 2 × 10 mL の水および 1 × 10 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、800 mg (N/A) の表題化合物がオフホワイトの油として得られた。

20

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : LCMS 32 : m/z = 294 [M + 1] .

【0836】

工程 2 : tert - ブチル 3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート の合成 :

30

100 mL の丸底フラスコ中に、N, N - ジメチルホルムアミド (20 L)、tert - ブチル 3 - [(メタンスルホニルオキシ)メチル] - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボキシレート (800 mg、2.73 mmol、1 当量)、2 - メトキシ - 5 - [[4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノール (739 mg、3.00 mmol、1.10 当量)、Cs₂CO₃ (1.78 g、5.46 mmol、2.00 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 4 時間攪拌した。得られた溶液を 20 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 × 20 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 10 mL の水および 3 × 10 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (7 : 3) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、900 mg (74%) の表題化合物が固体として得られた。

40

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.848 min、LCMS 32 : m/z = 444 [M + 1] .

【0837】

工程 3 : 2 - N - [3 - [(1, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル)メトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン の合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、テトラヒドロフラン (20 mL)、LAH (386 mg、10.17 mmol、5.01 当量) を入れた。この後、0 でテトラヒドロフラン (2 mL) 中の tert - ブチル 3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシメチル) - 4 - メチルピロリジン - 1 - カルボ

50

キシレート (900 mg、2.03 mmol、1 当量) の溶液を加えた。得られた溶液を 80 で 5 時間撹拌した。次に、反応を、0.4 mL の水および H₂O (0.4 mL) 中の NaOH の溶液として 0.4 mL の添加によってクエンチした。得られた溶液を 50 mL の EA で希釈した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、440 mg (61%) の表題化合物が固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.589 min、LCMS 32：m/z = 358 [M+1]。

【0838】

工程 4：N² - (3 - ((3S, 4S) - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンおよび N² - (3 - ((3R, 4R) - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

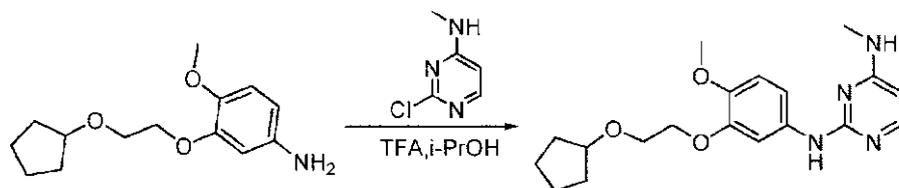
100 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - [(1, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル)メトキシ] - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (450 mg、1.26 mmol、1 当量) を入れた。これにより、48.8 mg (11%) の N² - (3 - ((3S, 4S) - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン E 1 (無作為に割り当てられた) が淡黄色の固体として、および 75.0 mg (17%) の N² - (3 - ((3R, 4R) - 1, 4 - ジメチルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン E 2 (無作為に割り当てられた) が淡黄色の固体として得られた。

【0839】

実施例 113：化合物 440 の合成

化合物 440：N² - (3 - (2 - (シクロペンチルオキシ)エトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化 172】



工程 1：N² - (3 - (2 - (シクロペンチルオキシ)エトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

20 mL のバイアル中に、イソプロパノール (2 mL)、3 - [2 - (シクロペンチルオキシ)エトキシ] - 4 - メトキシアニリン (150 mg、0.60 mmol、1 当量)、2 - クロロ - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (103 mg、0.72 mmol、1.20 当量)、トリフルオロ酢酸 (136 mg、1.20 mmol、2.02 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 2 時間撹拌した。粗生成物を、分取 HPLC B TFA によって精製した。これにより、124.7 mg (4.4%) の N² - (3 - (2 - (シクロペンチルオキシ)エトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0840】

実施例 114：化合物 441 の合成

化合物 441：N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)フェニル) - 6 - (メトキシメチル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

10

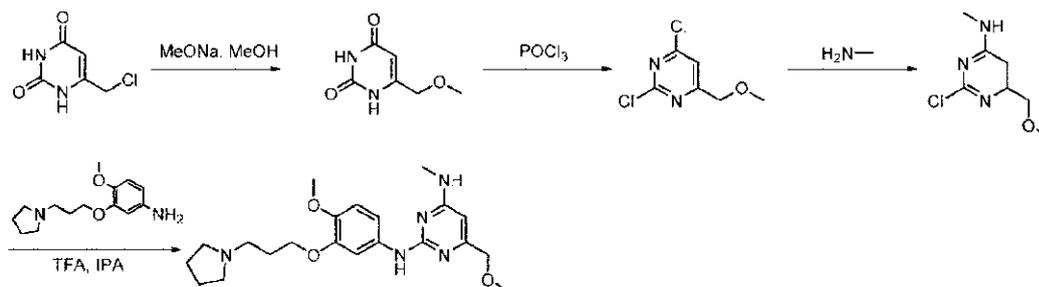
20

30

40

50

【化 1 7 3】



工程 1：6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオンの合成：

20 mL の丸底フラスコ中に、6 - (クロロメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン (2 g、12.46 mmol、1 当量)、メタノール；メトキシナトリウム (10 mL) を入れた。得られた溶液を 70 °C で 3 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を 30 mL の H₂O に溶解させた。HCl (2 mmol) を用いて、溶液の pH 値を 7 に調整した。得られた溶液を 3 × 30 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。これにより、350 mg (17%) の表題化合物が白色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.467 min、LCMS 07、m/z = 157 [M + 1]。¹H NMR (300 MHz、酸化重水素) 5.70 (d, J = 1.2 Hz、1H)、4.23 (d, J = 1.0 Hz、2H)、3.33 (s, 3H)。

【0841】

工程 2：2, 4 - ジクロロ - 6 - (メトキシメチル) ピリミジンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、6 - (メトキシメチル) - 1, 2, 3, 4 - テトラヒドロピリミジン - 2, 4 - ジオン (350 mg、2.24 mmol、1 当量)、三塩化ホスホリル (5 mL) を入れた。得られた溶液を 120 °C で 5 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。次に、反応を、30 mL の水の添加によってクエンチした。炭酸水素ナトリウム - H₂O (100%) を用いて、溶液の pH 値を 7 に調整した。得られた溶液を 3 × 20 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 20 mL の H₂O で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。これにより、360 mg (75%) の表題化合物が淡黄色の液体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.914 min、LCMS 07、m/z = 193 [M + 1]。

【0842】

工程 3：2 - クロロ - 6 - (メトキシメチル) - N - メチルピリミジン - 4 - アミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、2, 4 - ジクロロ - 6 - (メトキシメチル) ピリミジン (350 mg、1.81 mmol、1 当量)、TEA (545 mg、5.39 mmol、2.97 当量)、テトラヒドロフラン (10 mL)、MeNH₂ - THF (2.7 mL) を入れた。得られた溶液を 0 °C で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 HPLC A によって精製した。これにより、160 mg (42%) の表題化合物が白色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.650 min、LCMS 45、m/z = 188 [M + 1]。¹H NMR (300 MHz、クロロホルム - d) 6.44 (s, 1H)、4.41 (s, 2H)、3.51 (s, 3H)、3.06 - 2.97 (m, 3H)。

【0843】

工程 4：N² - (4 - メトキシ - 3 - ((3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェ

10

20

30

40

50

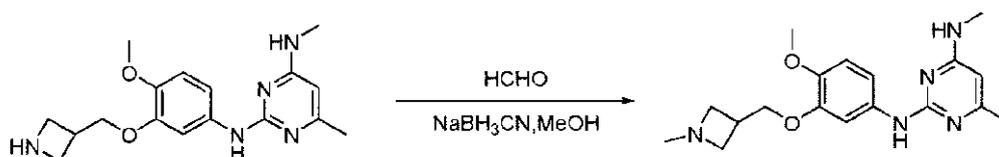
ニル) - 6 - (メトキシメチル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：
 25 mL の丸底フラスコ中に、2 - クロロ - 6 - (メトキシメチル) - N - メチルピリミジン - 4 - アミン (158 mg、0.84 mmol、1 当量)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (210 mg、0.84 mmol、1 当量)、イソプロパノール (5 mL)、トリフルオロ酢酸 (287 mg、2.54 mmol、3.02 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取 HPLC C HCl によって精製した。これにより、61.2 mg (16%) の N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - 6 - (メトキシメチル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが淡褐色の固体として得られた。

【0844】

実施例 115：化合物 442 の合成

化合物 442：N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化174】



10

20

工程 1：N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

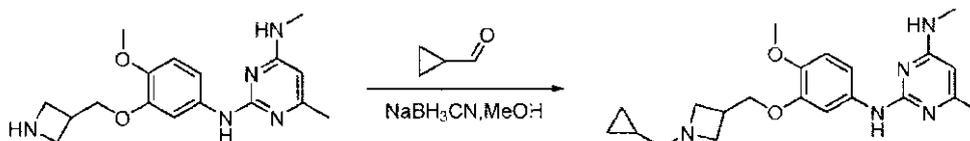
50 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (300 mg、0.91 mmol、1 当量)、メタノール (10 mL)、HCHO (90 mg、3.00 mmol、1 当量)、NaBH₃CN (360 mg、5.73 mmol、6.00 当量) を入れた。得られた溶液を 20 で 2 時間攪拌した。粗生成物を、分取 HPLC C HCl によって精製した。これにより、30.4 mg (9%) の N² - (4 - メトキシ - 3 - ((1 - メチルアゼチジン - 3 - イル) メトキシ) フェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンがオフホワイトの固体として得られた。

【0845】

実施例 116：化合物 445 の合成

化合物 445：N² - (3 - ((1 - (シクロプロピルメチル) アゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化175】



30

40

工程 1：N² - (3 - ((1 - (シクロプロピルメチル) アゼチジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (アゼチジン - 3 - イルメトキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (300 mg、0.91 mmol、1 当量)、メタノール (10 mL)、シクロプロパンカルバルデヒド (63.8 mg、0.91 mmol、1 当量)、NaBH₃CN (361 mg、5.

50

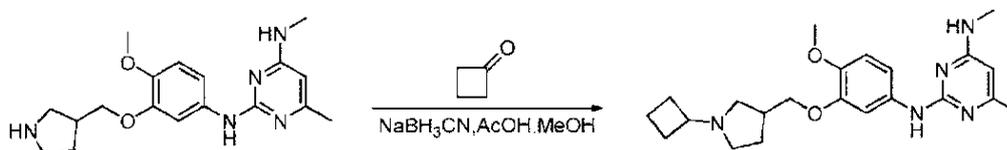
7.4 mmol、6.00当量)を入れた。得られた溶液を20℃で2時間攪拌した。粗生成物を、分取HPLC (C18)によって精製した。これにより、65.8 mg (15%)のN²-(3-((1-(シクロプロピルメチル)アゼチジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

【0846】

実施例117：化合物446の合成

化合物446：N²-(3-((1-(シクロブチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化176】



工程1：N²-(3-((1-(シクロブチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

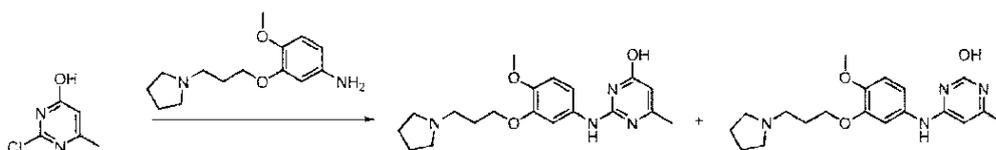
N²-(3-((1-(シクロブチルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンを、最後の工程でアセトアルデヒドの代わりにシクロブタンを用いて、N²-(3-((1-(エチルピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンと同様に調製した。

【0847】

実施例118：化合物447および448の合成

化合物447および448：2-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-4-オールおよび4-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-オールの合成

【化177】



工程1：2-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-4-オールおよび4-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-オールの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-6-メチルピリミジン-4-オール (360 mg、2.49 mmol、1当量)、4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]アニリン (600 mg、2.40 mmol、1当量)、TsOH (900 mg、5.23 mmol、2.00当量、96%)、イソプロパノール (40 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85℃で3時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、NH₄HCO₃ : ACN (1 : 1)、検出器、UV 254 nmとともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、84.4 mg (9%)の2-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-4-オール、位置異性体1が固体として、および30.6 mg (3%)の4-((4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-オールが得られた。

10

20

30

40

50

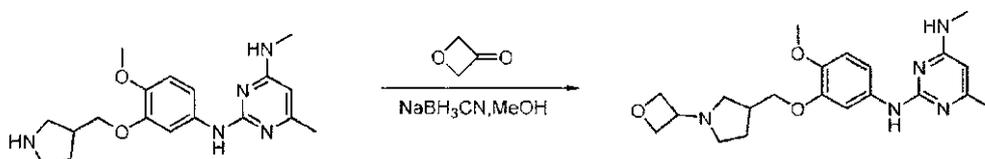
エニル)アミノ)-6-メチルピリミジン-2-オール、位置異性体2が固体として得られた。

【0848】

実施例119：化合物449の合成

化合物449：N²-(4-メトキシ-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化178】



10

工程1：N²-(4-メトキシ-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

N²-(4-メトキシ-3-((1-(オキセタン-3-イル)ピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンを、最後の工程でアセトアルデヒドの代わりにオキセタン-3-オンを用いて、N²-(3-((1-エチルピロリジン-3-イル)オキシ)メチル)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンと同様に調製した。

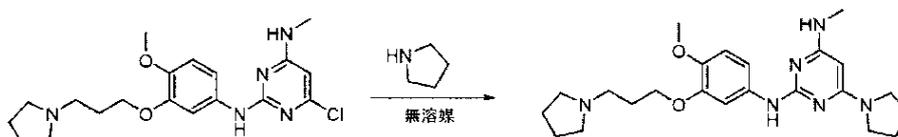
20

【0849】

実施例120：化合物450の合成

化合物450：N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化179】



30

工程1：N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

10 mLのバイアル中に、6-クロロ-2-N-[4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]-4-N-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(150 mg、0.38 mmol、1当量)、ピロリジン(2 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 で3時間攪拌した。粗生成物(150 mg)を、分取HPLC C₁₈ HClによって精製した。これにより、96.1 mg(54%)のN²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6-(ピロリジン-1-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンが固体として得られた。

40

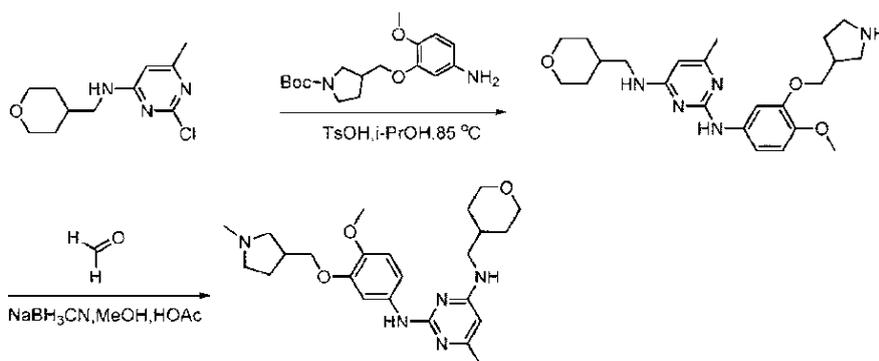
【0850】

実施例121：化合物451の合成

化合物451：N²-(4-メトキシ-3-((1-メチルピロリジン-3-イル)メトキシ)フェニル)-6-メチル-N⁴-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)メチル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

50

【化180】



10

工程1：N²-（4-メトキシ-3-（ピロリジン-3-イルメトキシ）フェニル）-6-メチル-N⁴-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-6-メチル-N-（オキサン-4-イルメチル）ピリミジン-4-アミン（870 mg、3.60 mmol、1当量）、tert-ブチル3-（5-アミノ-2-メトキシフェノキシメチル）ピロリジン-1-カルボキシレート（1.163 g、3.61 mmol、1当量）、TsOH（1.242 g、7.21 mmol、2.00当量）、イソプロパノール（20 mL）を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で24時間攪拌した。粗生成物を、（CH₃OH/H₂O = 1/10）によって精製した。これにより、1.1 g（71%）の表題化合物が黄色の油として得られた。

20

分析データ：LC-MS：（ES、m/z）：RT = 0.885 min、LCMS 28：m/z = 428 [M+1]。

【0851】

工程2：N²-（4-メトキシ-3-（（1-メチルピロリジン-3-イル）メトキシ）フェニル）-6-メチル-N⁴-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、N²-（4-メトキシ-3-（ピロリジン-3-イルメトキシ）フェニル）-6-メチル-N⁴-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）ピリミジン-2,4-ジアミン（300 mg、0.70 mmol、1当量）を入れた。この後、HCHO（70.3 mg、2.34 mmol、1当量、30%水溶液）を加え、メタノール（20 mL）を20 で0.5時間攪拌した。次に、NaBH₃CN（265.6 mg、4.23 mmol、6.00当量）、HOAc（0.2 mL）を加え、25 で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC D TFAによって精製した。これにより、71.2 mg（18%）のN²-（4-メトキシ-3-（（1-メチルピロリジン-3-イル）メトキシ）フェニル）-6-メチル-N⁴-（（テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）メチル）ピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

30

40

【0852】

実施例122：化合物452の合成

化合物452：N²-（4-メトキシ-3-（（テトラヒドロフラン-2-イル）メトキシ）フェニル）-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

50

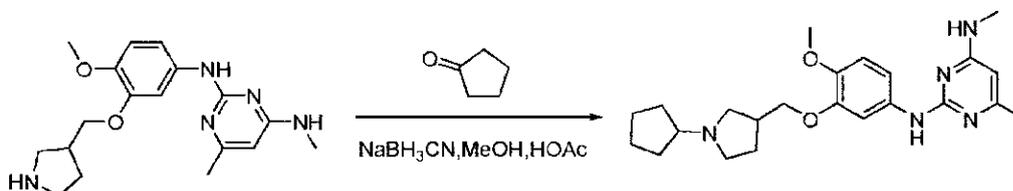
成物 (200 mg) を、分取 HPLC-D TFA によって精製した。これにより、65 mg (16%) の N² - (3 - (2 - シクロプロポキシエトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0855】

実施例 124 : 化合物 456 の合成

化合物 456 : N² - (3 - ((1 - シクロペンチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化183】



10

工程 1 : N² - (3 - ((1 - シクロペンチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

N² - (3 - ((1 - シクロペンチルピロリジン - 3 - イル) メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンを、最後の工程でアセトアルデヒドの代わりにシクロペンタノンを用いて、N² - (3 - ((1 - エチルピロリジン - 3 - イル) オキシ) メチル) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンと同様に調製した。

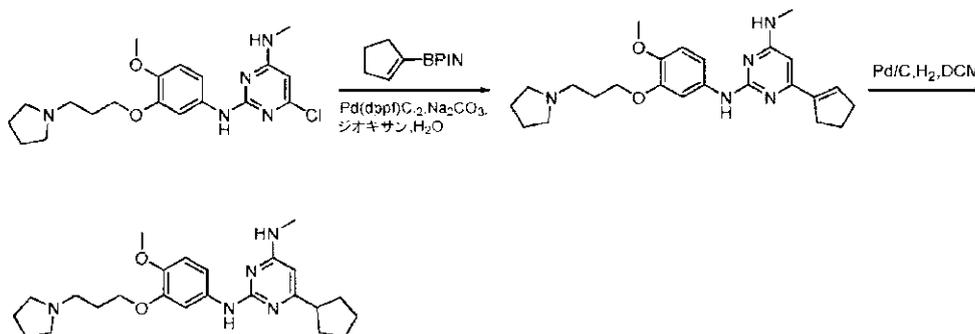
20

【0856】

実施例 125 : 化合物 458 の合成

化合物 458 : 6 - シクロペンチル - N² - (4 - メトキシ - 3 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) フェニル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化184】



30

工程 1 : 6 - (シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル) - 2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

40

40 mL の丸底フラスコ中に、6 - クロロ - 2 - N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (300 mg, 0.77 mmol, 1 当量)、Pd(dppf)Cl₂ (127 mg, 0.17 mmol, 0.23 当量)、炭酸ナトリウム (245 mg, 2.31 mmol, 3.02 当量)、ジオキサン (9 mL)、水 (3 mL)、LiCl (37 mg)、[シクロペンタ - 1 - エン - 1 - イル (ヨード) ポラニル] ホスファニミン (173 mg, 0.69 mmol, 0.90 当量) を入れた。得られた溶液を 80 °C で一晩攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を 10 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 × 20 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で、

50

オープン中で乾燥させた。得られた混合物を $3 \times 50 \text{ mL}$ の 1 N の $\text{HCl} / \text{H}_2\text{O}$ で洗浄した。炭酸ナトリウム (100%) を用いて、溶液の pH 値を 9 に調整した。得られた溶液を $3 \times 50 \text{ mL}$ のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で、オープン中で乾燥させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、 500 mg (粗製) が褐色の固体として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.914 min , LCMS 07, $m/z = 424 [M+1]$.

【0857】

工程2: 6-シクロペンチル-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成:

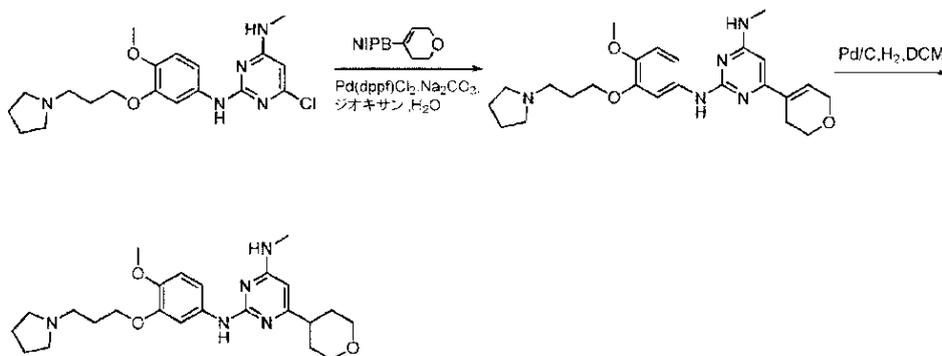
100 mL の丸底フラスコ中に、6-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-2-N-[4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]-4-N-メチルピリミジン-2,4-ジアミン (500 mg , 1.18 mmol , 1当量)、Pd/C (100 mg)、水素 (100 mL)、ジクロロメタン (20 mL) を入れた。得られた溶液を室温で一晩攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC C HClによって精製した。これにより、 50.9 mg (9%) の6-シクロペンチル-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

【0858】

実施例126: 化合物459の合成

化合物459: N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化185】



工程1: N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成:

N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチル-6-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンを、工程1において2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランの代わりに2-(3,6-ジヒドロ-2H-ピラン-4-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロランを用いて、6-シクロペンチル-N²-(4-メトキシ-3-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンと同様に調製した。

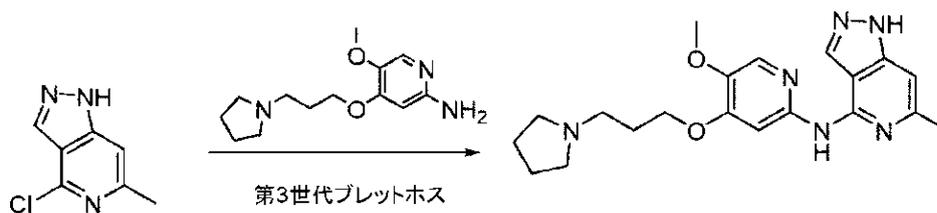
【0859】

実施例127: 化合物460の合成

化合物460: N-(5-メトキシ-4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)

ピリジン - 2 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミンの合成

【化 1 8 6】



10

工程 1 : N - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミンの合成 :

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 40 mL のバイアル中に、DMSO (100 mL)、4 - クロロ - 6 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン (100 mg、0.60 mmol、1 当量)、5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ピリジン - 2 - アミン (180 mg、0.72 mmol、1.20 当量)、第 3 世代プレットホス (81 mg、0.09 mmol、0.15 当量)、Cs₂CO₃ (390 mg、1.20 mmol、2.01 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 4 時間攪拌した。得られた溶液を 10 mL の H₂O で希釈した。得られた溶液を 3 × 10 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 × 10 mL の水および 3 × 10 mL の塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (100 mg) を、分取 HPLC D T F A によって精製した。これにより、30.4 mg (10%) の N - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) ピリジン - 2 - イル) - 6 - メチル - 1 H - ピラゾロ [4 , 3 - c] ピリジン - 4 - アミンが白色の固体として得られた。

20

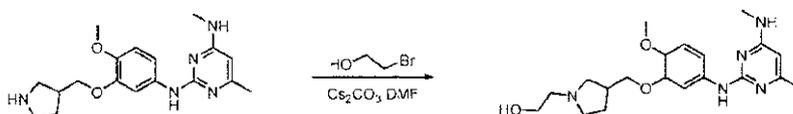
【 0 8 6 0】

実施例 1 2 8 : 化合物 4 6 1 の合成

化合物 4 6 1 : 2 - (3 - ((2 - メトキシ - 5 - ((4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オールの合成

30

【化 1 8 7】



工程 1 : 2 - (3 - ((2 - メトキシ - 5 - ((4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 - オールの合成 :

40

100 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [4 - メトキシ - 3 - (ピロリジン - 3 - イルメトキシ) フェニル] - 4 - N , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (200 mg、0.58 mmol、1 当量)、2 - プロモエタン - 1 - オール (70 mg、0.56 mmol、1 当量)、Cs₂CO₃ (380 mg、1.17 mmol、2.00 当量)、NaI (170 mg、2.00 当量)、ACN (15 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 4 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。残渣を、TFA : ACN (5 : 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、44.2 mg (15%) の 2 - (3 - ((2 - メトキシ - 5 - ((4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) フェノキシ) メチル) ピロリジン - 1 - イル) エタン - 1 -

50

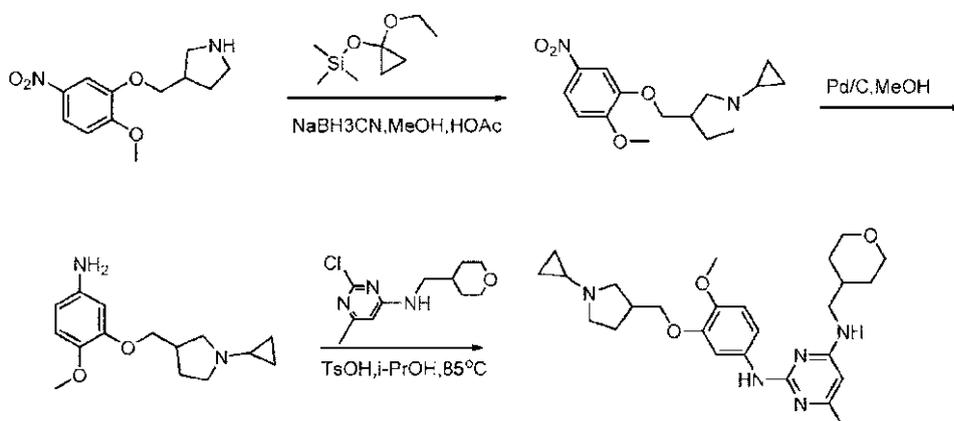
オールが固体として得られた。

【0861】

実施例129：化合物462の合成

化合物462：N² - (3 - ((1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化188】



10

20

工程1：1 - シクロプロピル - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシメチル)ピロリジンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシメチル)ピロリジン (340 mg、1.35 mmol、1 当量)、(1 - エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン (354 mg、2.03 mmol、1.50 当量)、メタノール (20 mL)、NaBH₃CN (512 mg、8.15 mmol、6.00 当量)、HOAc (0.02 mL) を入れた。得られた溶液を 25 で 30 分間攪拌した。温度を油浴中で 65 に維持しながら、得られた溶液を、さらに 24 時間にわたって、攪拌しながら反応させた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、(H₂O / ACN = 1 / 1) によって精製した。これにより、300 mg (76%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

30

分析データ：LC - MS：(ES、m/z)：RT = 0.930 min、LCMS 27：m/z = 293 [M + 1]。

【0862】

工程2：3 - [(1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル)メトキシ] - 4 - メトキシアニリンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、1 - シクロプロピル - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシメチル)ピロリジン (280 mg、0.96 mmol、1 当量)、Pd/C (100 mg、0.30 当量)、メタノール (15 mL)、水素を入れた。得られた溶液を 25 で 1 時間攪拌した。固体をろ過して取り除き、減圧下で濃縮した。これにより、243 mg (97%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

40

分析データ：LC - MS：(ES、m/z)：RT = 0.702 min、LCMS 07：m/z = 263 [M + 1]。

【0863】

工程3：N² - (3 - ((1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、3 - [(1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル)メトキシ] - 4 - メトキシアニリン (200 mg、0.76 mmol、1 当量)、TsOH (257 mg、1.49 mmol、2.00 当量)、2 - クロロ - 6 - メチル - N - (

50

オキサン - 4 - イルメチル)ピリミジン - 4 - アミン (180 mg、0.74 mmol、1当量)、イソプロパノール (15 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で4時間撹拌した。粗生成物を、(H₂O / ACN = 1 / 1) によって精製した。これにより、107.4 mg (24%) の N² - (3 - ((1 - シクロプロピルピロリジン - 3 - イル)メトキシ) - 4 - メトキシフェニル) - 6 - メチル - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

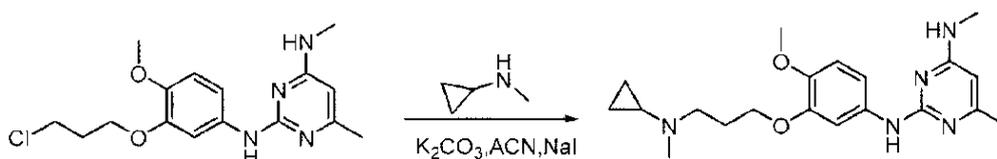
【0864】

実施例 130 : 化合物 463 の合成

化合物 463 : N² - (3 - (3 - (シクロプロピル(メチル)アミノ)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

10

【化189】



工程 1 : N² - (3 - (3 - (シクロプロピル(メチル)アミノ)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

20

40 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (300 mg、0.89 mmol、1当量)、N - メチルシクロプロパンアミン (76 mg、1.07 mmol、1.20当量)、炭酸カリウム (368 mg、2.66 mmol、2.99当量)、CH₃CN (20 mL)、NaI (134 mg) を入れた。得られた溶液を 80 で一晩撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、分取 HPLC C HCl によって精製した。これにより、38.5 mg (11%) の N² - (3 - (3 - (シクロプロピル(メチル)アミノ)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

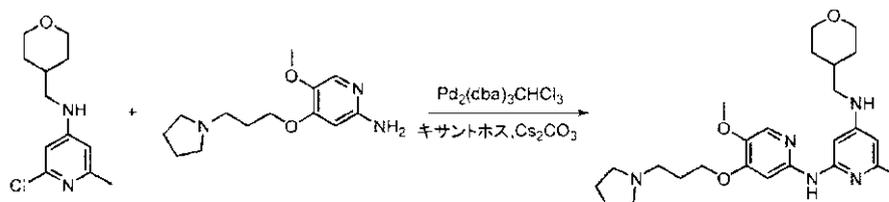
【0865】

30

実施例 131 : 化合物 464 の合成

化合物 464 : N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - メチル - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化190】



40

工程 1 : N² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - メチル - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピリジン - 2, 4 - ジアミンの合成 :

20 mL のバイアル中に、DMSO (10 mg、0.13 mmol、0.15当量)、2 - クロロ - 6 - メチル - N - (オキサン - 4 - イルメチル)ピリジン - 4 - アミン (200 mg、0.83 mmol、1当量)、5 - メトキシ - 4 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ]ピリジン - 2 - アミン (250 mg、0.99 mmol、1.20当量)、Pd₂(dba)₃ - CHCl₃ (130 mg)、キサントホス (150 mg、0

50

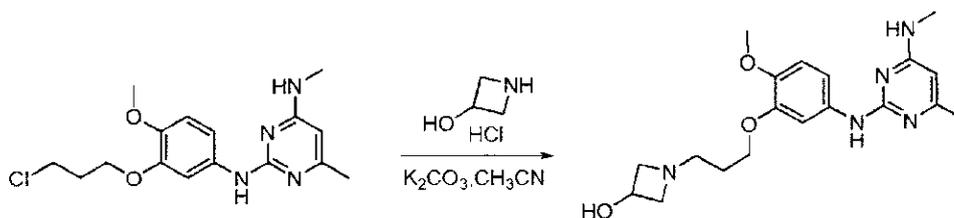
. 26 mmol、0.31当量)、Cs₂CO₃ (54 mg、0.17 mmol、0.20当量)を入れた。バイアルを、N₂でパージし、維持した。得られた溶液を80 で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O / ACN (9 : 1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。粗生成物を、分取HPLC D HClによって精製した。これにより、30.2 mg (7%)のN² - (5 - メトキシ - 4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル)プロポキシ)ピリジン - 2 - イル) - 6 - メチル - N⁴ - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル)メチル)ピリジン - 2, 4 - ジアミンが白色の固体として得られた。

【0866】

実施例132：化合物465の合成

化合物465：1 - (3 - (2 - メトキシ - 5 - ((4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アゼチジン - 3 - オールの合成

【化191】



工程1：1 - (3 - (2 - メトキシ - 5 - ((4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アゼチジン - 3 - オールの合成：

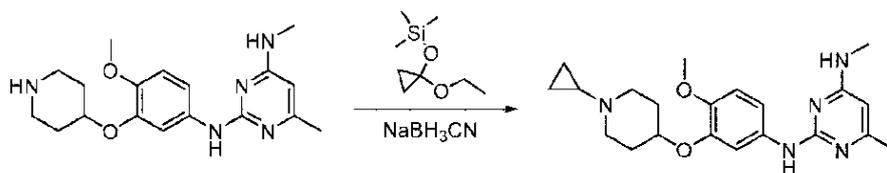
50 mLの丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (200 mg、0.59 mmol、1当量)、カリウムメタンペルオキシエート (246.4 mg、1.77 mmol、3.00当量)、アゼチジン - 3 - オール塩酸塩 (129.8 mg、1.18 mmol、2.00当量)、アセトニトリル (10 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg)を、分取HPLC D TFAによって精製した。これにより、72.5 mg (25%)の1 - (3 - (2 - メトキシ - 5 - ((4 - メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル)アミノ)フェノキシ)プロピル)アゼチジン - 3 - オールが固体として得られた。

【0867】

実施例133：化合物466の合成

化合物466：N² - (3 - ((1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル)オキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化192】



工程1：N² - (3 - ((1 - シクロプロピルピペリジン - 4 - イル)オキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2 - N - [4 - メトキシ - 3 - (ピペリジン - 4 - イル)オキシ]フェニル] - 4 - N, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミン (150 mg、0.44 mmol、1当量)、NaBH₃CN (86 mg、1.37 mmol、3.00当量)、メタノール (5 mL)、(1 - エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン

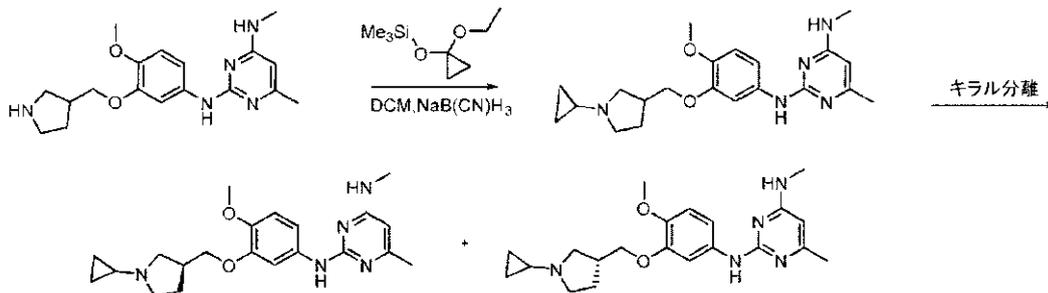
(118.9 mg、0.68 mmol、1.50 当量)、酢酸(10 mg、0.17 mmol、0.38 当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、65 で6時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(150 mg)を、分取HPLC-DTFAによって精製した。これにより、55.7 mg(26%)のN²-(3-(1-シクロプロピルピロリジン-4-イル)オキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンが白色の固体として得られた。

【0868】

実施例134：化合物481および482の合成

化合物481および482：(S)-N²-(3-(1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンおよび(R)-N²-(3-(1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

【化193】



工程1：(S)-N²-(3-(1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンおよび(R)-N²-(3-(1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、2-N-[4-メトキシ-3-(ピロリジン-3-イル)メトキシ]フェニル]-4-N, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミン(400 mg、1.16 mmol、1当量)、(1-エトキシシクロプロポキシ)トリメチルシラン(300 mg、1.72 mmol、1.50 当量)、AcOH(0.4 mL)、メタノール(20 mL)、NaBH₃CN(330 mg、5.25 mmol、3.00 当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、65 で24時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、TFA：ACN(5：1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、31.9 mg(3%)のラセミ混合物が白色の固体として得られた。

【0869】

製品は、分取キラル-HPLC：カラム：Chiralpak ID-2、2×25 cm、5 μm；移動相A：Hex 0.1%のDEA) HPLC、移動相B：IPA-HPLC；流量：20 mL/分；勾配：30分で20Bから20B；220/254 nmであった。これにより、27.7 mg(2%)の(S)-N²-(3-(1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンE1(無作為に割り当てられたS)および25.5 mg(2%)の(R)-N²-(3-(1-シクロプロピルピロリジン-3-イル)メトキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンE2(無作為に割り当てられたR)が得られた。

【0870】

実施例135：化合物498の合成

化合物498：N²-(3-(3-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴, 6-ジメチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

10

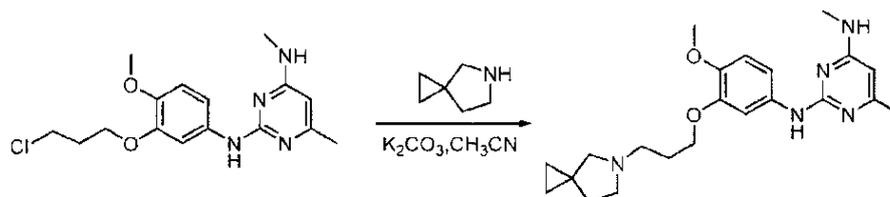
20

30

40

50

【化194】



工程1：N²-(3-(3-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

10

20 mLの丸底フラスコ中に、2-N-[3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミン(300 mg、0.89 mmol、1当量)、炭酸カリウム(300 mg、2.17 mmol、2.44当量)、CH₃CN(5 mL)、NaI(135 mg)、5-アザスピロ[2.4]ヘプタン(372 mg、3.83 mmol、4.30当量)を入れた。得られた溶液を80 で48時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC D TFAによって精製した。これにより、75.7 mg(16%)のN²-(3-(3-(5-アザスピロ[2.4]ヘプタン-5-イル)プロポキシ)-4-メトキシフェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

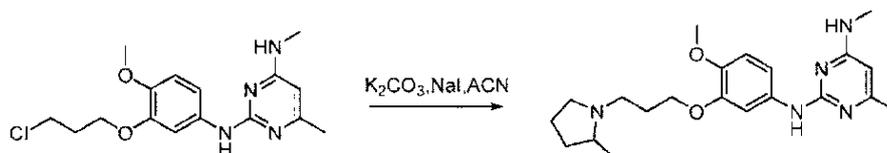
20

【0871】

実施例136：化合物504の合成

化合物504：N²-(4-メトキシ-3-(3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化195】



30

工程1：N²-(4-メトキシ-3-(3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2-N-[3-(3-クロロプロポキシ)-4-メトキシフェニル]-4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミン(200 mg、0.59 mmol、1当量)、2-メチルピロリジン(101 mg、1.19 mmol、2.00当量)、NaI(89 mg、1当量)、炭酸カリウム(246 mg、1.78 mmol、3.00当量)、ACN(10 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で12時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLC A 1：1によって精製した。これにより、78.7 mg(31%)のN²-(4-メトキシ-3-(3-(2-メチルピロリジン-1-イル)プロポキシ)フェニル)-N⁴,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の固体として得られた。

40

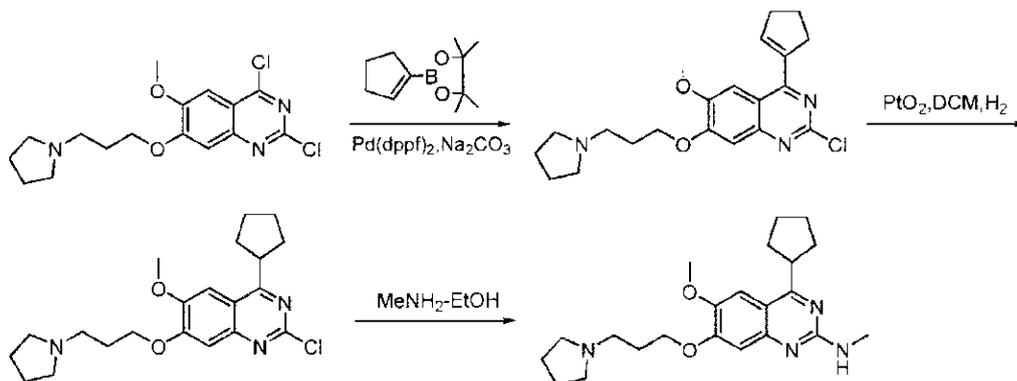
【0872】

実施例137：化合物518の合成

化合物518：4-シクロペンチル-6-メトキシ-N-メチル-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-2-アミンの合成

50

【化196】



10

工程1：2-クロロ-4-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリンの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された20 mLのバイアル中に、2,4-ジクロロ-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン(500 mg、1.40 mmol、1当量)、Pd(dppf)₂(115 mg、0.10当量)、2-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン(273 mg、1.41 mmol、1当量)、ナトリウムメタンペルオキシエート(447.9 mg、4.19 mmol、3.00当量)、ジオキサソ(8 mL)、水(2 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、60 °Cで4時間撹拌した。得られた溶液を5 mLのH₂Oで希釈した。得られた溶液を3×10 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を3×10 mLのH₂Oで洗浄した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、メタノール/H₂O(10:1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、300 mg(55%)が固体として得られた。

20

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.03 min、m/z=388 [M+1]。

【0873】

工程2：2-クロロ-4-シクロペンチル-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリンの合成：

250 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-4-(シクロペンタ-1-エン-1-イル)-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン(300 mg、0.77 mmol、1当量)、ジクロロメタン(100 mL)、ジオキソ白金(dioxoplatinum)、水素を入れた。得られた溶液を20 °Cで12時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、CH₃CN/H₂O(1:5)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、200 mg(66%)の表題化合物が褐色の固体として得られた。

30

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.871 min、m/z=390 [M+1]。

40

【0874】

工程3：4-シクロペンチル-6-メトキシ-N-メチル-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン-2-アミンの合成：

10 mLの密閉管中に、2-クロロ-4-シクロペンチル-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン(130 mg、0.33 mmol、1当量)、エタノール；メタンアミン(2 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 °Cで3時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(130 mg)を、フラッシュ-分取HPLC A Gradによって精製した。これにより、31.2 mg(19%)の4-シクロペンチル-6-メトキシ-N-メチル-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン-2-アミンが黄色の固体として得られた。

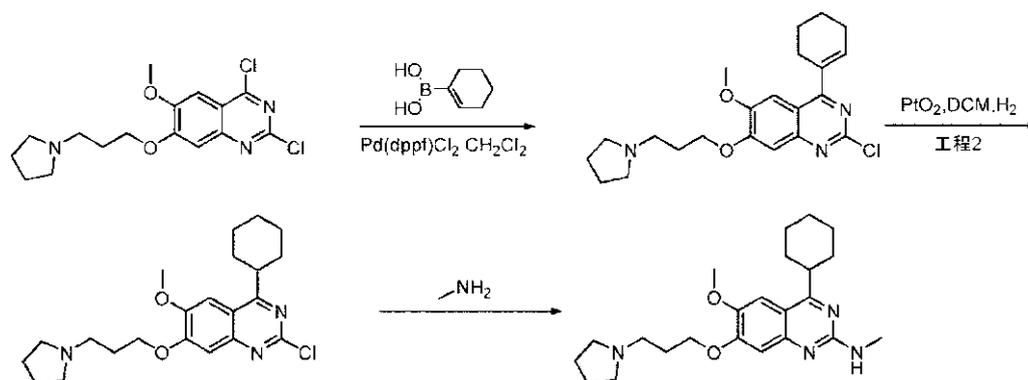
50

【0875】

実施例138：化合物523の合成

化合物523：4-シクロヘキシル-6-メトキシ-N-メチル-7-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)キナゾリン-2-アミンの合成

【化197】



10

工程1：2-クロロ-4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリンの合成：

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された100 mLの丸底フラスコ中に、2,4-ジクロロ-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン(300 mg、0.84 mmol、1当量)、(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)ボロン酸(116 mg、0.92 mmol、1.1当量)、Pd(dppf)Cl₂ジクロロメタン(69 mg、0.10当量)、炭酸ナトリウム(179 mg、1.69 mmol、2.00当量)、ジオキサン(16 mL)、水(4 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、60 で7時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(350 mg)を、フラッシュHPLC MeOHによって精製した。これにより、220 mg(64%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

20

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.08 min、LCMS 53：m/z=402.0[M+1]。¹H NMR(400 MHz、メタノール-d₄) 7.47(s, 1H)、7.25(s, 1H)、6.25-6.22(m, 1H)、4.29(t, J=6.1 Hz、2H)、3.98(s, 3H)、2.82-2.74(m, 2H)、2.67-2.60(m, 4H)、2.56-2.49(m, 2H)、2.39-2.20(m, 2H)、2.17-2.10(m, 2H)、1.97-1.78(m, 8H)。

30

【0876】

工程2：2-クロロ-4-シクロヘキシル-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-4-(シクロヘキサ-1-エン-1-イル)-6-メトキシ-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン(220 mg、0.55 mmol、1当量)、PtO₂(200 mg)、メタノール(15 mL)を入れた。得られた溶液を、H₂(g)下で、25 で12時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、218 mg(87%)が黄色の固体として得られた。

40

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.15 min、LCMS 53：m/z=404.0[M+1]。

【0877】

工程3：4-シクロヘキシル-6-メトキシ-N-メチル-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キナゾリン-2-アミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-4-シクロヘキシル-6-メトキシ-7-

50

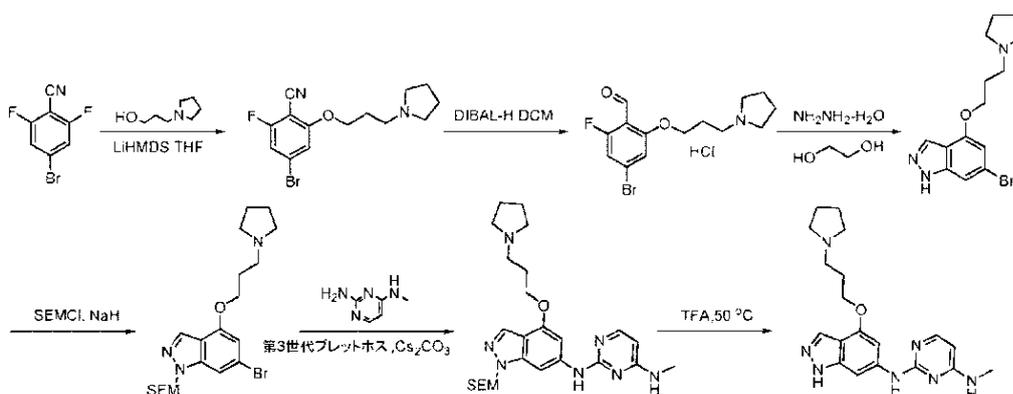
[3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] キナゾリン (2 0 0 m g 、 0 . 5 0 m m o l 、 1 当量) 、メチルアミンエタノール溶液 (3 2 %) (1 5 m L 、 1 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、8 0 で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (2 1 0 m g) を、フラッシュ H P L C A G r a d によって精製した。これにより、7 1 . 8 m g (3 5 %) の 4 - シクロヘキシル - 6 - メトキシ - N - メチル - 7 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] キナゾリン - 2 - アミンが黄色の固体として得られた。

【 0 8 7 8 】

実施例 1 3 9 : 化合物 5 3 8 の合成

化合物 5 3 8 : N⁴ - メチル - N² - (4 - (3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ) - 1 H - インダゾール - 6 - イル) ピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【 化 1 9 8 】



工程 1 : 4 - プロモ - 2 - フルオロ - 6 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ベンゾニトリルの合成 :

1 0 0 m L の丸底フラスコ中に、4 - プロモ - 2 , 6 - ジフルオロベンゾニトリル (1 g 、 4 . 5 9 m m o l 、 1 当量) 、 L i H M D S (5 . 5 m L) 、テトラヒドロフラン (3 0 m L) 、 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 1 - オール (7 1 0 m g 、 5 . 5 0 m m o l 、 1 . 2 0 当量) を入れた。得られた溶液を 2 5 で30分間攪拌した。得られた溶液を、2 5 でさらに2時間にわたって、攪拌しながら反応させた。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を 2 × 1 0 0 m L のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 H P L C A によって精製した。これにより、0 . 1 8 g の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ : ¹H NMR (3 0 0 M H z 、 クロロホルム - d) 7 . 1 3 - 6 . 9 5 (m , 2 H) 、 4 . 2 2 (t , J = 6 . 3 H z 、 2 H) 、 2 . 6 5 - 2 . 3 5 (m , 4 H) 、 2 . 1 1 - 1 . 7 6 (m , 6 H) 。

【 0 8 7 9 】

工程 2 : 4 - プロモ - 2 - フルオロ - 6 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ベンズアルデヒドの合成 :

2 5 0 m L の丸底フラスコ中に、4 - プロモ - 2 - フルオロ - 6 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] ベンゾニトリル (2 . 3 g 、 7 . 0 3 m m o l 、 1 当量) 、 D I B A L - H (1 2 m L) 、ジクロロメタン (5 0 m L) を入れた。得られた溶液を 2 5 で1時間攪拌した。温度を油浴中で 4 0 に維持しながら、得られた溶液を、さらに2時間にわたって、攪拌しながら反応させた。次に、反応を、H C l の添加によってクエンチした。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、フラッシュ - 分取 H P L C によって精製し、これにより、1 g (3 9 %) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

分析データ : ¹H NMR (3 0 0 M H z 、 D M S O - d₆) 1 0 . 2 9 (d , J = 1 . 4 H z 、 1 H) 、 1 0 . 1 4 (s , 1 H) 、 7 . 3 2 (d , J = 1 0 . 0 H z 、 2 H

)、4.28 (t, J = 5.8 Hz, 2H)、3.65 - 6.48 (m, 2H)、3.02 - 2.98 (m, 2H)、2.26 - 1.82 (m, 6H)。

【0880】

工程3：6-ブロモ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-1H-インダゾールの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、4-ブロモ-2-フルオロ-6-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]ベンズアルデヒド(1g、3.03 mmol、1当量)、NH₂NH₂H₂O(3 mL)、エチレングリコール(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、120 で2時間攪拌した。得られた溶液を2×100 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLCによって精製し、これにより、0.45 g(41%)の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

分析データ：¹H NMR(300 MHz、クロロホルム-d) 10.35 (s, 1H)、8.08 (d, J = 1.0 Hz, 1H)、7.26 (t, J = 1.2 Hz, 1H)、6.63 (d, J = 1.2 Hz, 1H)、4.21 (t, J = 6.2 Hz, 2H)、2.79 (t, J = 7.5 Hz, 2H)、2.70 (s, 4H)、2.18 (p, J = 6.6 Hz, 2H)、1.89 (p, J = 3.3 Hz, 4H)。

【0881】

工程4：6-ブロモ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾールの合成：

250 mLの丸底フラスコ中に、6-ブロモ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-1H-インダゾール(400 mg、1.23 mmol、1当量)、水素化ナトリウム(300 mg、12.50 mmol、10.13当量)、テトラヒドロフラン(40 mL)、SEMCL(0.6 g)を入れた。得られた溶液を、水/氷浴中で、0 で20分間攪拌した。得られた溶液を、25 でさらに3時間にわたって、攪拌しながら反応させた。次に、反応を、水の添加によってクエンチした。得られた溶液を2×100 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。粗生成物を、フラッシュ-分取HPLCによって精製し、これにより、0.22 g(39%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：¹H NMR(300 MHz、クロロホルム-d) 8.14 - 8.02 (m, 1H)、7.49 - 7.35 (m, 1H)、6.67 - 6.48 (m, 1H)、5.66 (d, J = 2.6 Hz, 2H)、4.25 - 4.15 (m, 2H)、3.69 - 3.47 (m, 2H)、3.08 - 2.48 (m, 6H)、2.25 - 2.12 (m, 2H)、1.27 (d, J = 1.6 Hz, 1H)、1.03 - 0.84 (m, 2H)、0.10 - 0.01 (m, 12H)。

【0882】

工程5：4-N-メチル-2-N-[4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-6-イル]ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

10 mLの丸底フラスコ中に、4-N-メチルピリミジン-2,4-ジアミン(200 mg、1.61 mmol、4.07当量)、6-ブロモ-4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール(180 mg、0.40 mmol、1当量)、第3世代ブレットホス(50 mg)、Cs₂CO₃(300 mg、0.92 mmol、2.32当量)、ジオキサン(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、110 で12時間攪拌した。得られた溶液を2×50 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を1×100 mLの塩水で洗浄した。混合物を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。これにより、0.22 gの表題化合物が油として得られた。

【0883】

工程6：N⁴-メチル-N²-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-1H-インダゾール-6-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

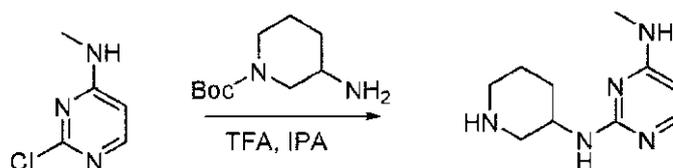
25 mLの丸底フラスコ中に、4-N-メチル-2-N-[4-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]-1-[[2-(トリメチルシリル)エトキシ]メチル]-1H-インダゾール-6-イル]ピリミジン-2,4-ジアミン(40 mg、0.08 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(3 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、50で30分間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、分取HPLC Bによって精製した。これにより、10 mg(33%)のN⁴-メチル-N²-(4-(3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ)-1H-インダゾール-6-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンが黄色の油として得られた。

【0884】

実施例140：化合物541の合成

化合物541：N⁴-メチル-N²-(ピペリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化199】



工程1：N⁴-メチル-N²-(ピペリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

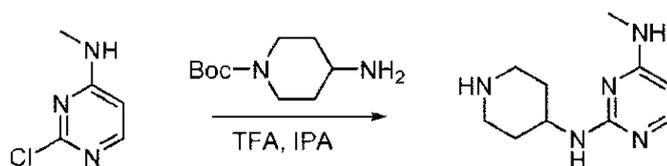
50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(150 mg、1.04 mmol、1当量)、tert-ブチル3-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(220 mg、1.10 mmol、1.05当量)、トリフルオロ酢酸(380 mg、3.36 mmol、3.00当量)、IPA(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90で16時間攪拌した。粗生成物を、分取HPLC C NH₄HCO₃によって精製した。これにより、132.4 mg(61%)のN⁴-メチル-N²-(ピペリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンが白色の粉末として得られた。

【0885】

実施例141：化合物542の合成

化合物542：N⁴-メチル-N²-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化200】



工程1：N⁴-メチル-N²-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(150 mg、1.04 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(480 mg、4.25 mmol、4.00当量)、IPA(5 mL)、tert-ブチル4-アミノピペリジン-1-カルボキシレート(250 mg、1.25 mmol、1.19当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90で16時間攪拌した。粗生成物を、分取HPLC C NH₄HCO₃によって精製した。これにより、42.2 mg(19%)のN⁴-メチル-N²-(ピペリジン-4-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンが淡黄色の油として得られた。

。

10

20

30

40

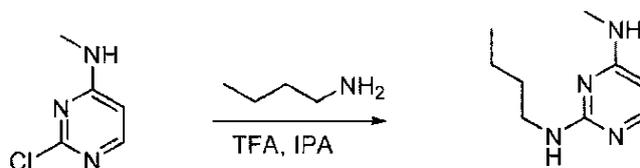
50

【0886】

実施例142：化合物543の合成

化合物543：N²-ブチル-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化201】

工程1：N²-ブチル-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(150 mg、1.04 mmol、1当量)、ブタン-1-アミン(80 mg、1.09 mmol、1.05当量)、トリフルオロ酢酸(380 mg、3.36 mmol、3.00当量)、IPA(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で16時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C NH₄HCO₃によって精製した。これにより、35.1 mg(19%)のN²-ブチル-N⁴-メチルピリミジン-2,4-ジアミンが白色の油として得られた。

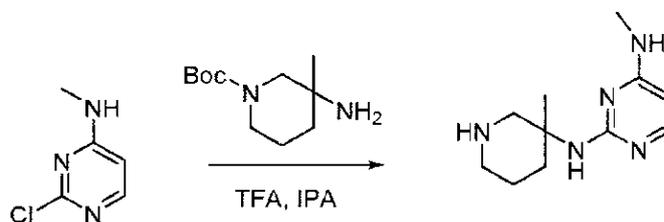
分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=1.15 min、LCMS 07
：m/z=181.1 [M+1]. ¹H NMR(300 MHz、メタノール-d₄)
7.61(d, J=6.0 Hz、1H)、5.77(d, J=6.0 Hz、1H)、
3.34(t, J=4.5 Hz、1H)、3.32(t, J=1.5 Hz、1H)、2.87(s, 3H)、1.63-1.53(m, 2H)、1.48-1.36(m, 2H)、
0.98(t, J=7.2 Hz、3H)。

【0887】

実施例143：化合物546の合成

化合物546：N⁴-メチル-N²-(3-メチルピペリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化202】

工程1：N⁴-メチル-N²-(3-メチルピペリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(200 mg、1.39 mmol、1当量)、tert-ブチル3-アミノ-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(357 mg、1.67 mmol、1.20当量)、トリフルオロ酢酸(791 mg、7.00 mmol、5.02当量)、IPA(4 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で16時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C NH₄HCO₃によって精製した。これにより、52.4 mg(17%) N⁴-メチル-N²-(3-メチルピペリジン-3-イル)ピリミジン-2,4-ジアミンが淡黄色の固体として得られた。

【0888】

実施例144：化合物547の合成

化合物547：N⁴-メチル-N²-(4-メチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-

10

20

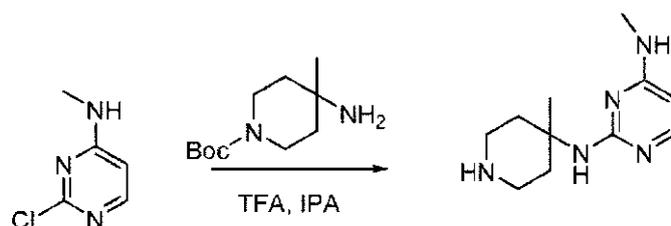
30

40

50

2, 4 - ジアミンの合成

【化203】



工程1：N⁴-メチル-N²-(4-メチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

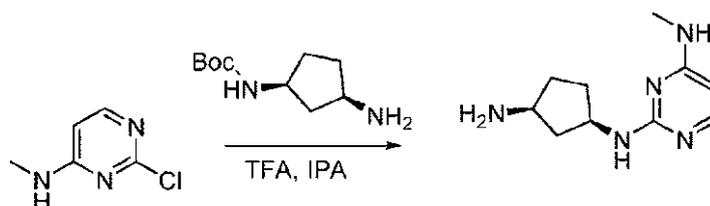
50 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(400 mg、2.79 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(1109 mg、9.81 mmol、4.00当量)、IPA(10 mL)、tert-ブチル4-アミノ-4-メチルピペリジン-1-カルボキシレート(573 mg、2.67 mmol、1.10当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で16時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C NH₄HCO₃によって精製した。これにより、34 mg(6%)のN⁴-メチル-N²-(4-メチルピペリジン-4-イル)ピリミジン-2, 4-ジアミンが白色の半固体として得られた。

【0889】

実施例145：化合物548の合成

化合物548：N²-((1R, 3S)-3-アミノシクロペンチル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

【化204】



工程1：N²-((1R, 3S)-3-アミノシクロペンチル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、2-クロロ-N-メチルピリミジン-4-アミン(300 mg、2.09 mmol、1当量)、トリフルオロ酢酸(2.375 g、21.01 mmol、10.06当量)、IPA(5 mL)、tert-ブチルN-[(1S, 3R)-3-アミノシクロペンチル]カルバメート(459 mg、2.29 mmol、1.10当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、90 で16時間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C TFAによって精製した。これにより、33.2 mg(5%)のN²-((1R, 3S)-3-アミノシクロペンチル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンが淡黄色の油として得られた。

【0890】

実施例146：化合物549の合成

化合物549：N²-(1-ブチル-3-メチルピペリジン-3-イル)-N⁴-メチルピリミジン-2, 4-ジアミンの合成

10

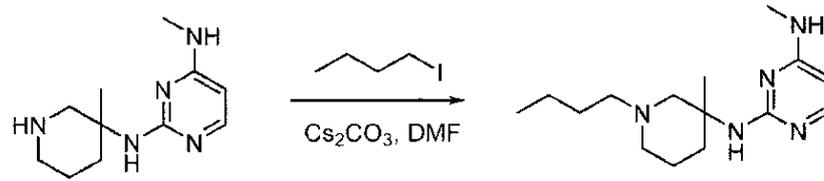
20

30

40

50

【化205】



工程1：N² - (1 - ブチル - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

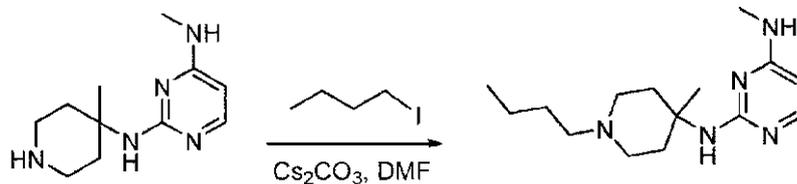
50 mLの丸底フラスコ中に、4 - N - メチル - 2 - N - (3 - メチルピペリジン - 3 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (150 mg, 0.68 mmol, 1当量)、Cs₂CO₃ (231 mg, 2.50当量)、N, N - ジメチルホルムアミド (2 mL)、1 - ヨードブタン (187 mg, 1.02 mmol, 1.50当量)を入れた。得られた溶液を20℃で3日間撹拌した。粗生成物を、分取HPLC C-TFAによって精製した。これにより、53.6 mg (20%)のN² - (1 - ブチル - 3 - メチルピペリジン - 3 - イル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが淡黄色の油として得られた。

【0891】

実施例147：化合物550の合成

化合物550：N² - (1 - ブチル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化206】



工程1：N² - (1 - ブチル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成：

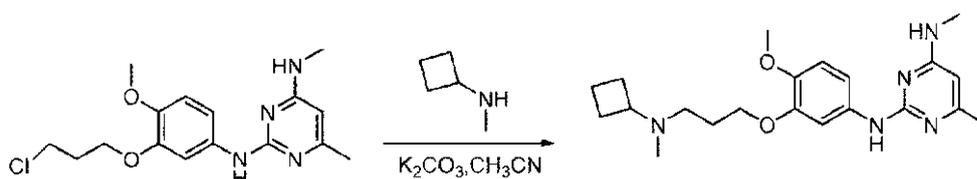
50 mLの丸底フラスコ中に、4 - N - メチル - 2 - N - (4 - メチルピペリジン - 4 - イル) ピリミジン - 2, 4 - ジアミン (220 mg, 0.99 mmol, 1当量)、Cs₂CO₃ (338.5 mg)、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL)、1 - ヨードブタン (275 mg, 1.49 mmol, 1.50当量)を入れた。得られた溶液を20℃で2日間撹拌した。残渣を、CH₃CN / H₂O (40%)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、62.1 mg (23%)のN² - (1 - ブチル - 4 - メチルピペリジン - 4 - イル) - N⁴ - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンが淡黄色の油として得られた。

【0892】

実施例148：化合物551の合成

化合物551：N² - (3 - (3 - (シクロブチル(メチル)アミノ)プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N⁴, 6 - ジメチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成

【化207】



10

20

30

40

50

工程 1 : N^2 - (3 - (3 - (シクロブチル (メチル) アミノ) プロポキシ) - 4 - メトキシフェニル) - N^4 , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、2 - N - [3 - (3 - クロロプロポキシ) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミン (200 mg , 0 . 59 mmol , 1 当量)、炭酸カリウム (246 mg , 1 . 78 mmol , 3 . 00 当量)、NaI (89 mg , 1 当量)、 N - メチルシクロブタンアミン (144 mg , 1 . 69 mmol , 2 . 00 当量)、 CH_3CN (20 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、85 で 10 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、分取 HPLC C HCl によって精製した。これにより、82 . 3 mg (33 %) の N^2 - (3 - (3 - (シクロブチル (メチル)

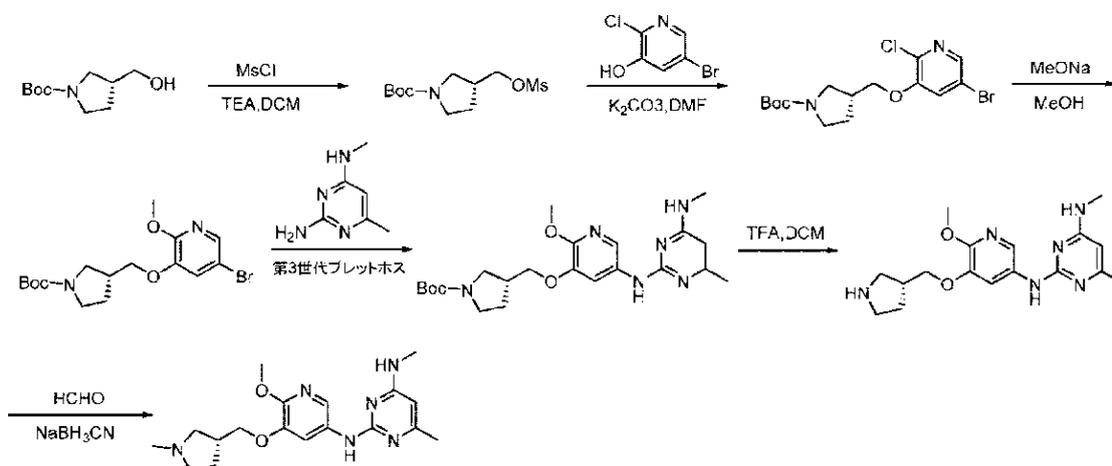
10

【 0 8 9 3 】

実施例 149 : 化合物 642 の合成

化合物 642 : 2 - N - (6 - メトキシ - 5 - [[(3 R) - 1 - メチルピロリジン - 3 - イル] メトキシ] ピリジン - 3 - イル) - 4 - N , 6 - ジメチルピリミジン - 2 , 4 - ジアミンの合成

【 化 2 0 8 】



20

30

工程 1 : $tert$ - ブチル (3 R) - 3 - [(メタンスルホニルオキシ) メチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、 $tert$ - ブチル (3 R) - 3 - (ヒドロキシメチル) ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 g , 4 . 97 mmol , 1 . 00 当量)、ジクロロメタン (10 mL)、TEA (1 . 5 g , 14 . 82 mmol , 3 . 00 当量)、MsCl (850 mg , 7 . 46 mmol , 1 . 50 当量) を入れた。得られた溶液を 25 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、2 g (粗製) の表題化合物が黄色の粗製油として得られた。

40

【 0 8 9 4 】

工程 2 : $tert$ - ブチル (3 R) - 3 - [[(5 - プロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - イル) オキシ] メチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレートの合成 :

100 mL の丸底フラスコ中に、5 - プロモ - 2 - クロロピリジン - 3 - オール (1 . 04 g , 4 . 99 mmol , 1 . 00 当量)、 $tert$ - ブチル (3 R) - 3 - [(メタンスルホニルオキシ) メチル] ピロリジン - 1 - カルボキシレート (1 . 4 g , 5 . 01 mmol , 1 . 00 当量)、炭酸カリウム (2 . 06 g , 14 . 90 mmol , 3 . 00 当量)、 N,N - ジメチルホルムアミド (10 mL) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 12 時間攪拌した。得られた溶液を 3 x 50 mL の酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。得られた混合物を 3 x 30 mL の塩水で洗浄した。残渣を、酢酸エ

50

チル/石油エーテル(1:3)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、1.4 g (72%)の表題化合物が白色の固体として得られた。

分析データ: LCMS: (ES, m/z): RT = 1.469 min, LCMS 15: m/z = 393 [M+1]. ¹H NMR: (400 MHz, メタノール-d₄) 8.07 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 4.19 - 4.09 (m, 2H), 3.69 - 2.69 (m, 8H), 2.24 - 1.76 (m, 2H), 1.48 (s, 9H).

【0895】

工程3: tert-ブチル(3R)-3-[[(5-プロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)オキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレートの合成

10

25 mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチル(3R)-3-[[(5-プロモ-2-クロロピリジン-3-イル)オキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート(1.4 g, 3.57 mmol, 1.00当量)、メタノール(4 mL)、NaOCH₃/MeOH(2 mL, 1.00当量)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、70 °Cで12時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。得られた溶液を3 × 30 mLの酢酸エチルで抽出し、有機層を組み合わせた。これにより、表題化合物1.4 g(粗製)が無色油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.491 min, LCMS 28: m/z = 387 [M+1].

【0896】

20

工程4: tert-ブチル(3R)-3-[[(2-メトキシ-5-[[4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル)オキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレートの合成:

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された50 mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチル(3R)-3-[[(5-プロモ-2-メトキシピリジン-3-イル)オキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート(500 mg, 1.29 mmol, 1.00当量)、4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミン(196.6 mg, 1.42 mmol, 1.10当量)、Cs₂CO₃(1.26 g, 3.87 mmol, 3.00当量)、第3世代プレットホス(117.4 mg, 0.13 mmol, 0.10当量)、DMSO(5 mL)を入れた。得られた溶液を、油浴中で、100 °Cで12時間撹拌した。固体をろ過して取り除いた。粗生成物を、以下の条件(IntelFlash-1): カラム、シリカゲル; 移動相、H₂O: ACN = 40%; 検出器、UV 254 nmを用いたフラッシュ-分取HPLCによって精製した。これにより、340 mg(59%)の表題化合物が白色の固体として得られた。

30

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.077 min, LCMS 53: m/z = 445 [M+1].

【0897】

工程5: 2-N-[[6-メトキシ-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルメトキシ]ピリジン-3-イル]-4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成:

40

50 mLの丸底フラスコ中に、tert-ブチル(3R)-3-[[(2-メトキシ-5-[[4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]ピリジン-3-イル)オキシ]メチル]ピロリジン-1-カルボキシレート(340 mg, 0.76 mmol, 1.00当量)、ジクロロメタン(5 mL)、トリフルオロ酢酸(1 mL)を入れた。得られた溶液を25 °Cで2時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、1 g(粗製)の表題化合物が黄色の粗製油として得られた。

分析データ: LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.814 min, LCMS 33: m/z = 345 [M+1].

【0898】

工程6: 2-N-(6-メトキシ-5-[[(3R)-1-メチルピロリジン-3-イル]メトキシ]ピリジン-3-イル)-4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミ

50

ンの合成

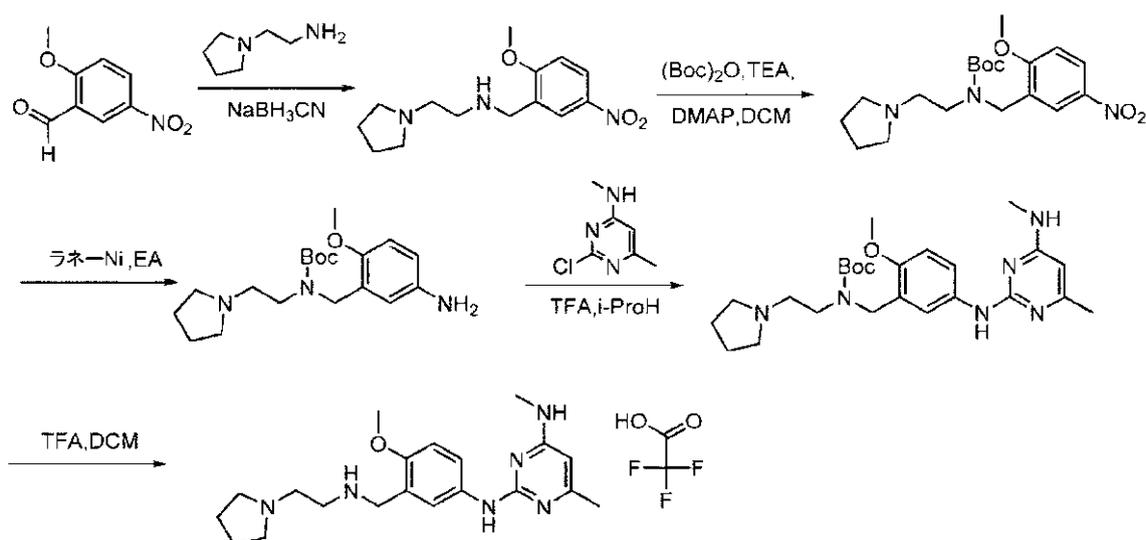
50 mLの丸底フラスコ中に、2-N-[6-メトキシ-5-[(3R)-ピロリジン-3-イルメトキシ]ピリジン-3-イル]-4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミン(100 mg、0.29 mmol、1.00当量)、メタノール(5 mL)、HCHO(29 mg、0.97 mmol、1.00当量)、NaBH₃CN(115 mg、1.83 mmol、6.00当量)を入れた。得られた溶液を25℃で2時間攪拌した。粗生成物を、方法C NH₄HCO₃を用いた分取HPLCによって精製した。これにより、55.8 mg(54%)の表題化合物が白色の固体として得られた。

【0899】

実施例150：化合物644の合成

化合物644：2-N-[4-メトキシ-3-([2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル]フェニル]-4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成

【化209】



工程1：[(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)メチル][2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、メタノール(50 mL)、2-メトキシ-5-ニトロベンズアルデヒド(1 g、5.52 mmol、1.00当量)、2-(ピロリジン-1-イル)エタン-1-アミン(630 mg、5.52 mmol、1.00当量)、NaBH₃CN(1 g、15.91 mmol、2.88当量)を入れた。得られた溶液を20℃で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O/ACN(10:1)とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、240 mg(16%)の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.861 min、LCMS 69：m/z=280[M+1]。

【0900】

工程2：tert-ブチルN-[(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)メチル]-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバメートの合成：

50 mLの丸底フラスコ中に、ジクロロメタン(10 mL)、[(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)メチル][2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミン(240 mg、0.86 mmol、1.00当量)、Boc₂O(281 mg、1.29 mmol、1.50当量)、TEA(261 mg、2.58 mmol、3.00当量)、4-ジメチルアミノピリジン(10 mg、0.08 mmol、0.10当量)を入れた。得られた溶液を20℃で12時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、H₂O/A

10

20

30

40

50

CN (1 : 1) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、170 mg (52%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.76 min、LCMS 45：m/z = 380 [M + 1]。

【0901】

工程3：tert-ブチルN-[(5-アミノ-2-メトキシフェニル)メチル]-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバメートの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、酢酸エチル (10 mL)、tert-ブチルN-[(2-メトキシ-5-ニトロフェニル)メチル]-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバメート (170 mg、0.45 mmol、1.00 当量)、ラネーNi (20 mg) を入れた。フラスコを、H₂ でパージし、維持した。得られた溶液を20 で1時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、110 mg (70%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 0.86 min、LCMS 28：m/z = 350 [M + 1]。¹H NMR (300 MHz、メタノール-d₄) 6.78 (d, J = 8.5 Hz、1 H)、6.74 - 6.60 (m, 2 H)、4.41 (s, 2 H)、3.76 (s, 3 H)、2.57 (d, J = 13.2 Hz、7 H)、1.85 - 1.74 (m, 5 H)、1.48 (d, J = 17.1 Hz、9 H)。

【0902】

工程4：tert-ブチルN-[(2-メトキシ-5-[[4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]フェニル)メチル]-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバメートの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、イソプロパノール (10 mL)、tert-ブチルN-[(5-アミノ-2-メトキシフェニル)メチル]-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバメート (110 mg、0.31 mmol、1.00 当量)、2-クロロ-N,6-ジメチルピリミジン-4-アミン (49 mg、0.31 mmol、0.99 当量)、トリフルオロ酢酸 (61 mg、0.54 mmol、1.71 当量) を入れた。得られた溶液を20 で2時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、248 mg (167%) が黄色の油として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT = 1.45 min、LCMS 33：m/z = 471 [M + 1]。

【0903】

工程5：2-N-[4-メトキシ-3-([2-(ピロリジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル]フェニル]-4-N,6-ジメチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、ジクロロメタン (2 mL)、tert-ブチルN-[(2-メトキシ-5-[[4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]フェニル)メチル]-N-[2-(ピロリジン-1-イル)エチル]カルバメート (248 mg、0.53 mmol、1.00 当量)、トリフルオロ酢酸 (2 mL) を入れた。得られた溶液を20 で1時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物 (200 mg) を、方法CTFAを用いた分取HPLCによって精製した。これにより、トリフルオロ酢酸としての70.6 mg (28%) の表題化合物がオフホワイトの固体として得られた。

【0904】

実施例151：化合物524の合成

化合物524：6-メトキシ-N-メチル-4-(オキサン-4-イル)-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロボキシ]キノリン-2-アミンの合成

10

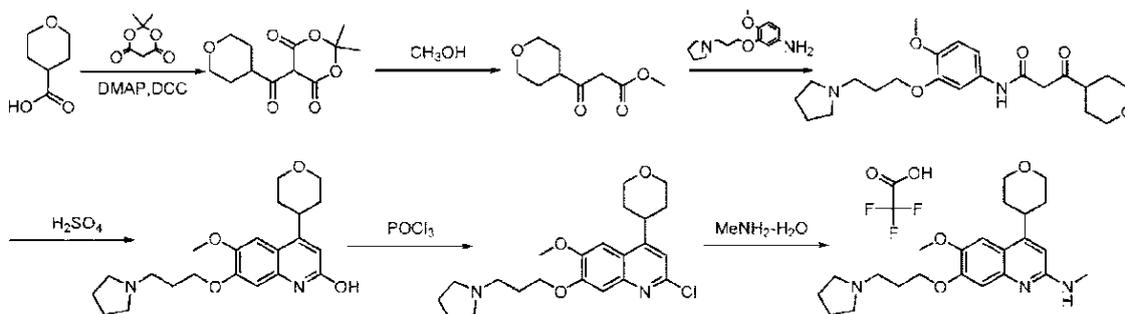
20

30

40

50

【化 2 1 0】



10

工程 1：2, 2 - ジメチル - 5 - [(オキサン - 4 - イル) カルボニル] - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオンの合成：

250 mL の丸底フラスコ中に、オキサン - 4 - カルボン酸 (6 g、46.10 mmol、1.00 当量)、4 - ジメチルアミノピリジン (8.4 g、68.76 mmol、1.49 当量)、DCC (9.6 g、46.53 mmol、1.01 当量)、ジクロロメタン (50 mL)、2, 2 - ジメチル - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン (6.6 g、45.79 mmol、0.99 当量) を入れた。得られた溶液を 0 で一晩撹拌した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、9.2 g (78%) の表題化合物が淡黄色の固体として得られた。

20

分析データ：LC - MS：(ES、m/z)：RT = 0.422 min、LCMS 34、m/z = 255 [M + 1]。

【 0 9 0 5】

工程 2：メチル 3 - (オキサン - 4 - イル) - 3 - オキソプロパノエートの合成：

100 mL の丸底フラスコ中に、2, 2 - ジメチル - 5 - [(オキサン - 4 - イル) カルボニル] - 1, 3 - ジオキサン - 4, 6 - ジオン (5 g、19.51 mmol、1.00 当量)、メタノール (20 mL) を入れた。得られた溶液を 60 で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (31 / 69) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、3.2 g (88%) の表題化合物がオフホワイトの液体として得られた。

30

分析データ：LC - MS：(ES、m/z)：RT = 0.735 min、LCMS 34、m/z = 185 [M - 1]。¹H NMR：(300 MHz、クロロホルム - d) 4.08 - 3.96 (m, 2 H)、3.75 (s, 3 H)、3.52 (s, 2 H)、3.49 - 3.38 (m, 2 H)、2.79 - 2.65 (m, 1 H)、1.87 - 1.62 (m, 4 H)。

【 0 9 0 6】

工程 3：N - [4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] フェニル] - 3 - (オキサン - 4 - イル) - 3 - オキソプロパンアミド：

10 mL のバイアル中に、メチル 3 - (オキサン - 4 - イル) - 3 - オキソプロパノエート (500 mg、2.69 mmol、1.00 当量)、AlMe₃ (0.4 mL、3.00 当量)、トルエン (2 mL)、4 - メトキシ - 3 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] アニリン (672 mg、2.68 mmol、1.00 当量) を入れた。得られた溶液を 80 で 48 時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、880 mg (81%) の表題化合物が褐色の油として得られた。

40

分析データ：LC - MS：(ES、m/z)：RT = 0.600 min、LCMS 45、m/z = 405 [M + 1]。

【 0 9 0 7】

工程 4：6 - メトキシ - 4 - (オキサン - 4 - イル) - 7 - [3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロポキシ] キノリン - 2 - オールの合成

50

100 mLの丸底フラスコ中に、N-[4-メトキシ-3-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]フェニル]-3-(オキサン-4-イル)-3-オキソプロパンアミド(1 g、2.47 mmol、1.00当量)、硫酸(5 mL)を入れた。得られた溶液を50 で0.5時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、960 mg(98%)の表題化合物が灰色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.837 min、LCMS07、m/z=387[M+1]。

【0908】

工程5：2-クロロ-6-メトキシ-4-(オキサン-4-イル)-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キノリンの合成： 10

50 mLの丸底フラスコ中に、6-メトキシ-4-(オキサン-4-イル)-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キノリン-2-オール(50 mg、0.13 mmol、1.00当量)、三塩化ホスホリル(2 mL)を入れた。得られた溶液を110 で2時間撹拌した。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。これにより、38 mg(73%)の表題化合物が灰色の固体として得られた。

分析データ：LC-MS：(ES、m/z)：RT=0.758 min、LCMS45、m/z=405[M+1]。¹H NMR：(300 MHz、クロロホルム-d)

7.39(s, 1H)、7.17(d, J=13.9 Hz, 2H)、4.30-4.12(m, 4H)、4.02(s, 3H)、3.82-3.61(m, 2H)、3.49-3.34(m, 1H)、2.83-2.51(m, 6H)、2.32-1.68(m, 10H)。 20

【0909】

工程6：6-メトキシ-N-メチル-4-(オキサン-4-イル)-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キノリン-2-アミンの合成： 30

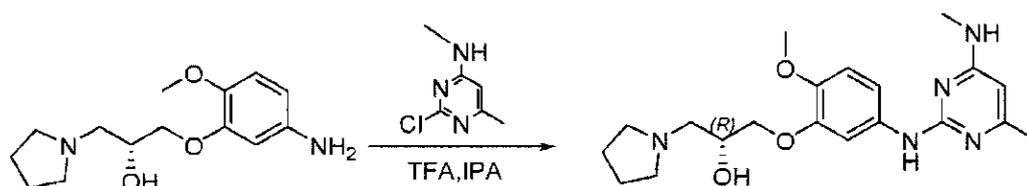
10 mLのバイアル中に、2-クロロ-6-メトキシ-4-(オキサン-4-イル)-7-[3-(ピロリジン-1-イル)プロポキシ]キノリン(300 mg、0.74 mmol、1.00当量)、MeNH₂·H₂O(5 g)を入れた。得られた溶液を100 で48時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物(165.1 mg)を、方法D TFAを用いた分取HPLCによって精製した。これにより、165.1 mg(43%)の表題化合物トリフルオロ酢酸が固体として得られた。

【0910】

実施例152：化合物906の合成

化合物906：(2S)-1-(2-メトキシ-5-[[4-メチル-6-(メチルアミノ)ピリミジン-2-イル]アミノ]フェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オールの合成

【化211】



工程1：(2R)-1-(5-アミノ-2-メトキシフェノキシ)-3-(ピロリジン-1-イル)プロパン-2-オールの合成： 40

(2R)-2-(2-メトキシ-5-ニトロフェノキシメチル)オキシランから出発し、アゼチジンの代わりにピロリジンを用いた、化合物1038と同様の合成。

【0911】 50

工程 2 : (2 S) - 1 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ] フェノキシ) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オールの合成 :

20 mL の丸底フラスコ中に、(2 R) - 1 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (ピロリジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オール (267 mg、1.00 mmol、1.00 当量)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (157 mg、1.00 mmol、0.99 当量)、トリフルオロ酢酸 (342 mg、3.03 mmol、3.02 当量)、IPA (10 mL) を入れた。得られた溶液を 8 で 1 時間攪拌した。固体をろ過によって収集した。粗生成物を、方法 B T F A を用いた分取 H P L C によって精製した。これにより、12.3 mg の表題化合物が白色の固体として得られた。

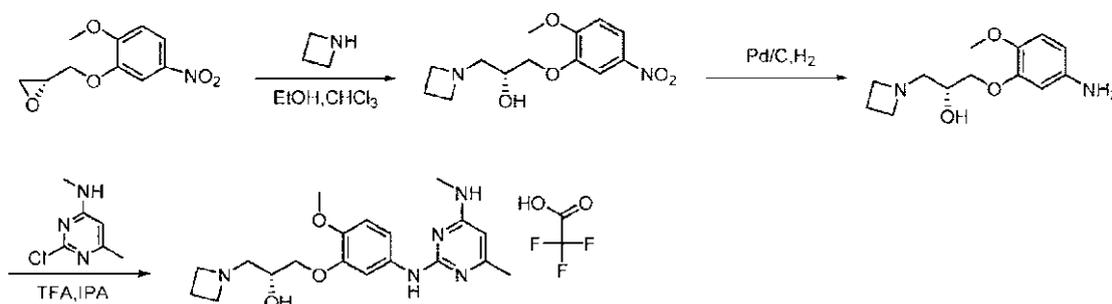
10

【 0 9 1 2 】

実施例 153 : 化合物 1038 の合成

化合物 1038 : (2 R) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 - メチル - 6 - (メチルアミノ) ピリミジン - 2 - イル] アミノ] フェノキシ) プロパン - 2 - オールの合成

【 化 2 1 2 】



20

工程 1 : (2 R) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) プロパン - 2 - オールの合成 :

40 mL の丸底フラスコ中に、(2 R) - 2 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシメチル) オキシラン (1 g、4.44 mmol、1.00 当量)、エタノール (10 mL)、クロロホルム (10 mL)、アゼチジン (507 mg、8.88 mmol、1.50 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、75 で 2 時間攪拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 : 2) とともにシリカゲルカラム上に適用した。これにより、650 mg (52%) の表題化合物が黄色の固体として得られた。

30

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.84 min、LCMS 07 : m/z = 283.15 [M + 1] .

【 0 9 1 3 】

工程 2 : (2 R) - 1 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル) プロパン - 2 - オールの合成 :

40

100 mL の丸底フラスコ中に、(2 R) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - ニトロフェノキシ) プロパン - 2 - オール (600 g、2.13 mol、1.00 当量)、酢酸エチル (50 mL)、パラジウム炭素、水素を入れた。得られた溶液を 20 で 1 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。これにより、表題化合物 400 mg (75%) が黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.35 min、LCMS 15 : m/z = 253.15 [M + 1] .

【 0 9 1 4 】

工程 3 : (2 R) - 1 - (アゼチジン - 1 - イル) - 3 - (2 - メトキシ - 5 - [[4 -

50

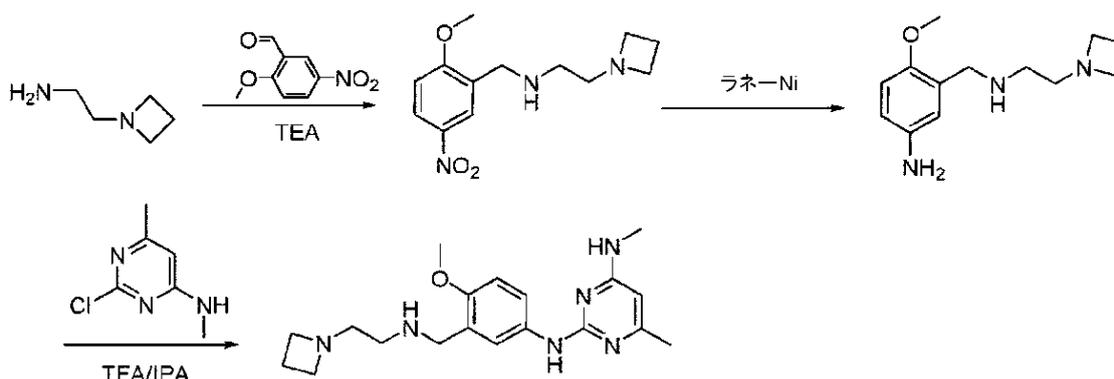
メチル - 6 - (メチルアミノ)ピリミジン - 2 - イル]アミノ]フェノキシ)プロパン - 2 - オールの合成 :

20 mL の丸底フラスコ中に、(2R) - 1 - (5 - アミノ - 2 - メトキシフェノキシ) - 3 - (アゼチジン - 1 - イル)プロパン - 2 - オール (400 mg、1.59 mmol、1.00 当量)、トリフルオロ酢酸 (538 mg、4.76 mmol、3.00 当量)、IPA (8 mL)、2 - クロロ - N, 6 - ジメチルピリミジン - 4 - アミン (199 mg、1.26 mmol、0.80 当量) を入れた。得られた溶液を、油浴中で、80 で 2 時間攪拌した。固体をろ過して取り除いた。得られた混合物を減圧下で濃縮した。これにより、トリフルオロ酢酸としての 294.3 mg (38%) の表題化合物がピンク色の固体として得られた。

【0915】

実施例 154 : 化合物 965 の合成

化合物 965 : 2 - N - [3 - ([2 - (アゼチジン - 1 - イル)エチル]アミノ)メチル) - 4 - メトキシフェニル] - 4 - N - メチルピリミジン - 2, 4 - ジアミンの合成
【化213】



工程 1 : [2 - (アゼチジン - 1 - イル)エチル] [(2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル)メチル]アミンの合成 :

250 mL の丸底フラスコ中に、DCE (50 mL) 中の、2 - (アゼチジン - 1 - イル)エタン - 1 - アミン (500 mg、4.99 mmol、1.00 当量)、2 - メトキシ - 5 - ニトロベンズアルデヒド (905 mg、5.00 mmol、1.00 当量) を入れ、25 で 15 分間攪拌した。次に、NaBH(OAc)₃ (6.36 g) を加え、25 で 2 時間攪拌した。得られた溶液を 3 × 30 mL のジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせて、減圧下で濃縮した。これにより、500 mg (38%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.726 min、LCMS07 : m/z = 266 [M + 1] .

【0916】

工程 2 : 3 - ((2 - (アゼチジン - 1 - イル)エチルアミノ)メチル) - 4 - メトキシベンゼンアミンの合成 :

窒素の不活性雰囲気中でパージされ、維持された 100 mL の丸底フラスコ中に、ラネー Ni (100 mg)、[2 - (アゼチジン - 1 - イル)エチル] [(2 - メトキシ - 5 - ニトロフェニル)メチル]アミン (400 mg、1.51 mmol、1.00 当量)、メタノール (50 mL) を入れた。得られた溶液を 25 で 2 時間攪拌した。得られた溶液をろ過し、減圧下で濃縮した。これにより、200 mg (56%) の表題化合物が黄色の油として得られた。

分析データ : LC - MS : (ES、m/z) : RT = 0.285 min、LCMS15 : m/z = 236 [M + 1] .

【0917】

10

20

30

40

50

工程3：2-N-[3-([2-(アゼチジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル]-4-メトキシフェニル]-4-N-メチルピリミジン-2,4-ジアミンの合成：

100 mLの丸底フラスコ中に、3-([2-(アゼチジン-1-イル)エチル]アミノ)メチル)-4-メトキシアニリン(100 mg、0.42 mmol、1.00 当量)、2-クロロ-N,6-ジメチルピリミジン-4-アミン(67 mg、0.43 mmol、1.00 当量)、トリフルオロ酢酸(97 mg、0.86 mmol、2.02 当量)、IPA(10 mL)を入れた。得られた溶液を80 で3時間攪拌した。得られた溶液を3×10 mLのジクロロメタンで抽出し、有機層を組み合わせ、減圧下で濃縮した。粗生成物を、方法C NH₄HCO₃を用いた分取HPLCによって精製した。これにより、75.8 mg(52%)の表題化合物が淡褐色の固体として得られた。

10

【0918】

実施例155：化合物精製のためのHPLC方法

方法A．カラム：IntelFlash-1、C18シリカゲル；検出器、UV254 nm

A．移動相、H₂O/ACN

A MeOH。移動相、メタノール

A Grad。(IntelFlash-1)：移動相、H₂O/ACN=100/0から30分以内にH₂O/ACN=30/70に増加する

A 1:1。移動相、ACN/H₂O=1/1

A DCM/MeOH。移動相、DCM/MeOH

A EA/PE。移動相、EA/PE

20

【0919】

方法B．カラム、XBridge Prep C18 OBDカラム、30×100 mm、5 μm；検出器、UV254 nm

B HCl。移動相、水(0.05%のHCl)およびACN(勾配)

B TFA。移動相、水(0.05%のTFA)およびACN(勾配)

【0920】

方法C．カラム、SunFire Prep C18 OBDカラム、19×150 mm 5 μm 10 nm；検出器、UV254/220 nm

C HCl。移動相、水(0.05%のHCl)およびACN(勾配)

C TFA。移動相、水(0.1%のTFA)およびCAN(勾配)

C NH₃。移動相、水(0.05%のNH₃-H₂O)およびACN(勾配)

C NH₄HCO₃。移動相、10 mmolのNH₄HCO₃およびACNを含む水(勾配)

30

【0921】

方法D．カラム、XSelect CSH Prep C18 OBDカラム、19×250 mm、5 μm；検出器、uv254 nm

D HCl。移動相、水(0.05%のHCl)およびACN(勾配)；

D TFA。移動相、水(0.06%のTFA)およびACN(勾配)；検出器254 nm。

40

D NH₃。移動相、水(0.05%のNH₃-H₂O)およびACN(20.0%のACNから7分で60.0%まで)；検出器、UV220 nm

D NH₄HCO₃。移動相、10 mmolのNH₄HCO₃およびCANを含む水(勾配)

【0922】

方法E．カラム：X Select C18、19×150 mm、5 μm；移動相A：水/0.05%のHCl、移動相B：ACN；検出器254 nm。

【0923】

方法F．カラム：X Bridge RP、19×150 mm、5 μm；検出器254 nm。

50

F HCl。移動相 水(0.05%のHCl)およびACN(勾配)

F TFA。移動相 水(0.05%のTFA)およびACN(勾配)

【0924】

方法G。カラム: Gemini s o N X C 1 8 A X A I P a c k e d、21.2 × 150 mm 5 um; 検出器、UV 254 nm。

G HCl 移動相、水(0.05%のHCl)およびACN(3.0%のACNから10分で10.0%まで)

G NH₄HCO₃。移動相、10 mmolのNH₄HCO₃およびACNを含む水(勾配)

【0925】

方法H。カラム: Sunfire Prep C18 OBDカラム、10 um、19 × 250 mm; 移動相、水(0.05%のHCl)およびメタノール(3.0%のメタノール - 8分で20.0%まで); 検出器、UV 254 nm。

【0926】

方法キラルIC。カラム: Chiralpak IC、2 × 25 cm、5 um; 移動相、Hex 0.1%のDEA - およびIPA - (21分間25.0%のIPAを保持); 検出器、UV 220 / 254 nm。

【0927】

方法キラルID。カラム: Chiralpak ID - 2、2 × 25 cm、5 um; 移動相、Hex (0.1%のDEA) - およびエタノール - (14分間50.0%のエタノールを保持); 検出器、UV 220 / 254 nm

【0928】

方法キラルIB4。カラム: Chiralpak IB4.6 × 250、5 um HPLC Chiral - A (IB) 001 IB00CE - LA026; 移動相、Hex (0.1%のDEA): EtOH = 50:50; 検出器、254 nm

【0929】

方法キラルIF。カラム: CHIRALPAK IF、2 × 25 cm、5 um; 移動相、Hex (0.2%のDEA) - およびIPA - (22分間30.0%のIPAを保持); 検出器、UV 220 / 254 nm

【0930】

他の化合物を、同様の方法で合成し、特性評価データを、以下の表IAおよびIBに列挙する。

【0931】

10

20

30

40

50

【表 2 0 0】

表 IA

化合物 番号	データ
1	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.224 min, LCMS: m/z = 358.20 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.71 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.76 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.67 – 2.69 (m, 4H), 2.07 – 2.02(m, 2H), 1.86 – 1.85 (m, 4H).
2	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.035 min, LCMS: m/z = 505 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.12 – 5.84 (m, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.34 – 3.33 (m, 2H), 3.00 – 2.97 (m, 2H), 2.82 – 2.69 (m, 8H), 2.20 (t, J = 9.6 Hz, 2H), 2.09 – 2.05 (m, 2H), 1.89 – 1.86 (m, 4H), 1.78 – 1.75 (m, 2H), 1.70 – 1.60 (m, 1H), 1.35 (q, J = 3.2 Hz, 2H).
3	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.124min; LCMS: m/z = 442 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.13 (d, J = 8.7Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.97 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.49 – 3.34 (m, 4H), 2.77 – 2.72 (m, 2H), 2.72 – 2.64 (m, 4H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 2.00 – 1.78 (m, 5H), 1.77 – 1.65 (m, 2H), 1.44 – 1.23 (m, 2H).
4	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.367 min, LCMS: m/z = 523 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.68 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.15 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.33 – 3.32 (m, 2H), 3.15 – 2.97 (m, 10H), 2.37 – 2.30 (m, 2H), 2.22 – 2.15 (m, 2H), 2.03 – 1.98 (m, 4H), 1.76 – 1.66 (m, 2H), 1.63 – 1.62 (m, 1H), 1.39 – 1.30 (m, 2H).

10

20

30

【 0 9 3 2】

40

50

【表 2 0 1】

5	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.115 min, LCMS: m/z = 428 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 – 4.07 (m, 3H), 3.99 – 3.82 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.57 – 3.50 (m, 2H), 2.81 – 2.71 (m, 2H), 2.66 – 2.65 (m, 4H), 2.12 – 1.93 (m, 4H), 1.92 – 1.80 (m, 4H), 1.57 (m, 2H).	
6	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.321 min, LCMS: m/z = 400.3 [M-HCl+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.13 – 6.99 (m, 3H), 6.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (dt, J = 12.2, 7.2 Hz, 2H), 2.40 – 2.29 (m, 2H), 2.28 – 2.16 (m, 2H), 2.15 – 2.04 (m, 2H), 1.45 (s, 9H).	10
7	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.013 min, LCMS: m/z = 441 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.52 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.13 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.63 – 3.62 (m, 2H), 3.35 – 3.20 (m, 6H), 3.06 – 2.97 (m, 2H), 2.81 – 2.80 (m, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 4H), 2.01 – 1.84 (m, 5H), 1.36 – 1.18 (m, 2H).	20
8	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.43 min, LCMS: m/z = 487 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.17 (m, 2H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.94 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.19 – 2.93 (m, 7H), 2.72 – 2.57 (m, 1H), 2.19 – 2.12 (m, 2H), 2.10 (s, 3H), 2.02 – 1.76 (m, 8H), 1.34 – 1.07 (m, 2H).	
9	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.976 min, LCMS: m/z = 386 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.77 (s, 2H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 2.73 (d, J = 7.5 Hz, 2H), 2.63 – 2.60 (m, 4H), 2.07 – 2.02 (m, 2H), 1.86 – 1.81 (m, 4H).	30
10	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.509 min, LCMS: m/z = 440 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.57 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 6.85 – 6.82 (m, 1H), 6.11 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.24 – 3.21 (m, 2H), 3.02 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.86 – 2.74 (m, 8H), 2.11 – 2.04 (m, 2H), 1.93 – 1.80 (m, 7H), 1.35 – 1.29 (m, 2H).	40

【 0 9 3 3】

【表 2 0 2】

11	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.776 min, LCMS: m/z = 440 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.58 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 6.85 – 6.83 (m, 2H), 6.38 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 6.11 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.60 – 3.58 (m, 2H), 3.33 – 3.28 (m, 4H), 3.13 – 3.00 (m, 4H), 2.91 – 2.72 (m, 2H), 2.20 – 1.97 (m, 4H), 1.90 – 1.85 (m, 5H), 1.42 – 1.23 (m, 2H).	
12	LC-MS: RT= 0.918 min, LCMS: m/z = 442.30 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 酸化重水素, ppm) δ: 8.28 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.63 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 7.0, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.02 (dd, J = 11.8, 4.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.72-3.51 (m, 3H), 3.50-3.30 (m, 4H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.24-2.22 (m, 2H), 2.10-2.05 (m, 4H), 1.95-1.91 (m, 2H), 1.72-1.67 (m, 2H).	10
13	LC-MS: RT= 1.19 min, LCMS: m/z = 496.30 [M+1]. ¹ H-NMR (400 MHz, クロロホルム-d, ppm) δ: 7.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 6.90 – 6.79 (m, 2H), 6.75 (dd, J = 8.5, 2.4 Hz, 1H), 6.11 (dd, J = 5.7, 1.9 Hz, 1H), 5.94 – 5.74 (m, 2H), 4.61 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.82 – 3.79 (m, 1H), 3.49 (dd, J = 14.2, 7.4 Hz, 1H), 3.35 (dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H), 2.98 (s, 4H), 2.65 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.60 – 2.39 (m, 5H), 2.09 (s, 5H), 2.03 – 2.01 (m, 1H), 1.84 – 1.60 (m, 6H), 1.21 – 1.15 (m, 2H).	20
14	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.434 min, LCMS: m/z = 484 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.29 (s, 1H), 8.14 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.43– 4.38 (m, 1H), 4.20 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.07 – 2.99 (m, 1H), 2.56 – 2.52 (m, 2H), 2.50 – 2.42 (m, 5H), 1.98 (s, 4H), 1.88 – 1.83 (m, 2H), 1.79 – 1.66 (m, 6H), 1.29 – 1.06 (m, 2H).	30
15	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.957 min. LCMS: m/z = 457 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.90 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.43 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.03 – 6.99 (m, 1H), 6.81 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 5.80 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.92 (br s, 1H), 4.18 – 4.13 (m, 1H), 4.12 – 4.01 (t, J = 1.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.22 – 3.21 (m, 2H), 3.14 – 3.10 (m, 2H), 2.82 – 2.54 (m, 10H), 1.79 – 1.67 (m, 7H), 1.30 – 1.16 (m, 2H).	

【 0 9 3 4】

40

50

【表 2 0 3】

16	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.423 min, LCMS: m/z = 457 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.72 (d, J = 4.4 Hz, 4H), 3.32 – 3.35 (m, 2H), 3.16 – 3.09 (m, 2H), 2.68 – 2.49 (m, 8H), 2.02 – 1.99 (m, 2H), 1.85 – 1.77 (m, 3H), 1.24 – 1.12 (m, 2H).	
17	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.234 min, LCMS: m/z = 439 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.44 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.30 – 3.28 (m, 2H), 3.13 – 3.10 (m, 2H), 2.92 – 2.87 (m, 4H), 2.66 – 2.60 (m, 4H), 2.07 – 2.05 (m, 1H), 1.85 – 1.79 (m, 5H), 1.79 – 1.57 (m, 4H), 1.26 – 1.15 (m, 4H).	10
18	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.13 min, LCMS: m/z = 469 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.48 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.02 – 3.85 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.16 – 2.99 (m, 1H), 2.85–2.46 (m, 7H), 2.40 (s, 3H), 2.21 – 1.58 (m, 9H), 1.32 – 1.00 (m, 2H).	20
19	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.264 min, LCMS: m/z = 497 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.34 (s, 1H), 7.05 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.76 (s, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.81 – 3.97 (m, 4H), 3.24 (s, 2H), 3.06 – 2.97 (m, 1H), 2.69 (s, 2H), 2.69 – 2.45 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.13 – 2.03 (m, 5H), 1.81 – 1.63 (m, 7H), 1.20 – 1.88 (m, 2H).	
20	1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.94 – 6.84 (m, 1H), 5.93 – 5.84 (m, 1H), 4.23 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 4.08 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.77 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.66 – 2.64 (m, 4H), 2.14 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.81 (m, 4H), 1.39 – 1.02 (m, 6H).	30
21	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.801 min, LCMS: m/z = 434 [M+H]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.42 – 7.27 (m, 5H), 7.17 (s, 1H), 7.10 – 6.96 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.03 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.82 – 3.77 (m, 2H), 3.41 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 – 3.10 (m, 2H), 2.24 – 2.17 (m, 4H), 2.10 – 2.05 (m, 2H).	

【 0 9 3 5】

40

50

【表 2 0 4】

22	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.160 min, LCMS: m/z = 416 [M+H]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.46 (t, J = 6.1 Hz, 4H), 3.32 (s, 3H), 2.72 – 2.63 (m, 2H), 2.62 – 2.52 (m, 4H), 2.07 – 1.95 (m, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 6H).	
23	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.643 min, LCMS: m/z = 435 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.59 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.70 – 7.64 (m, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.23 – 7.19 (m, 1H), 7.01 – 6.97 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (br s, 1H), 5.93 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 4.70 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.69 – 2.66 (m, 2H), 2.58 – 2.54 (m, 4H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 1.80 – 1.76 (m, 4H).	10
24	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.016 min, LCMS: m/z = 435 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.52 – 8.43 (m, 2H), 7.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 2H), 7.23 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 3.95 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.70 – 2.65 (m, 6H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.91 – 1.88 (m, 4H).	20
25	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.528 min, LCMS: m/z = 435 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.42 – 7.39 (m, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.99 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.79 – 2.72 (m, 6H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.94 – 1.82 (m, 4H).	
26	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.301 min, LCMS: m/z = 464 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.27–7.23 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.95 – 6.93 (m, 3H), 6.86 – 6.81 (m, 2H), 5.97 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.92 (s, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.76 (s, 3H), 2.61 (m, 6H), 1.95 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.87 – 1.80 (m, 4H).	30
27	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.674 min, LCMS: m/z = 402 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.03 – 7.01 (m, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 5.85 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.06 (br s, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.58 (s, 4H), 3.41 (s, 3H), 2.67 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.55 (br s, 4H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.81 – 1.77 (m, 4H).	40

【 0 9 3 6】

【表 2 0 5】

28	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.799 min, LCMS: m/z = 464 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.73 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (br s, 1H), 7.29 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.96 – 6.85 (m, 4H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.92 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 2.60 – 2.58 (m, 6H), 1.94 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.85 – 1.82 (m, 4H).	
29	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.991 min, LCMS: m/z = 483 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.61 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.51 – 3.46 (m, 9H), 3.41 – 3.32 (m, 2H), 3.06 – 2.99 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 2H), 2.15 (s, 4H), 2.10 – 1.95 (m, 3H), 1.62 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 1.36 (d, J = 6.6 Hz, 6H).	10
30	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.999 min, LCMS: m/z = 438 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.45 – 7.32 (m, 2H), 7.02 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.74 (br s, 1H), 5.83 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.86 (br s, 1H), 4.42 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 2.63 – 2.61 (m, 2H), 2.58 – 2.52 (m, 4H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.82 – 1.73 (m, 4H).	
31	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.492 min, LCMS: m/z = 474 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.55 – 7.52 (m, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.68 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.83 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 3.75 (s, 3H), 2.60 – 2.56 (m, 6H), 1.87 – 1.82 (m, 6H).	20
32	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.175 min, LCMS: m/z = 455 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.88 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.05 – 6.91 (m, 2H), 6.82 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.02 (br s, 1H), 4.11 (t, J = 3.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.26 – 3.24 (m, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 8H), 2.36 (s, 3H), 2.24 – 2.19 (m, 2H), 2.17 – 2.01 (m, 2H), 1.90 – 1.94 (m, 4H), 1.80 – 1.76 (m, 2H), 1.65 – 1.49 (m, 1H), 1.49 – 1.25 (m, 2H).	30
33	LC-MS: (ES, m/z): RT = 5.231 min, LCMS: m/z = 517 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.70 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.25 – 7.21 (m, 2H), 7.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 6.90 – 6.82 (m, 2H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.71 – 3.68 (m, 2H), 3.43 – 3.35 (m, 2H), 2.85 – 2.81 (m, 2H), 2.73 – 2.66 (m, 6H), 2.11 (q, J = 6.0 Hz, 2H), 1.91 – 1.87 (m, 6H), 1.81 – 1.80 (m, 1H), 1.48 – 1.41 (m, 2H).	40

【 0 9 3 7 】

【表 2 0 6】

34	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.313 min, LCMS: m/z = 426.15 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.74 – 7.65 (m, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.34 – 3.30 (m, 2H), 2.78 – 2.56 (m, 6H), 2.30 – 2.16 (m, 1H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.53 (m, 10H), 1.36 – 1.22 (m, 2H).	10
35	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.203 min, LCMS: m/z = 398.1 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.71 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.84 (m, 1H), 5.95 – 5.80 (m, 1H), 4.50 (br s, 1H), 4.12 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.75 – 2.64 (m, 6H), 2.42 – 2.34 (m, 2H), 2.10 – 1.94 (m, 5H), 1.90 – 1.81 (m, 5H).	
36	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.843 min, LCMS: m/z = 464 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.27 – 7.22 (m, 2H), 7.00 – 6.81 (m, 4H), 5.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.60 (s, 2H), 3.96 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.76 – 2.70 (m, 6H), 2.02 – 1.95 (m, 2H), 1.93 – 1.83 (m, 4H).	20
37	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.015 min, LCMS: m/z = 449 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.45 – 8.35 (m, 2H), 7.70 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 7.41 – 7.30 (m, 2H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.66 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.96 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.79 – 2.66 (m, 6H), 2.16 – 1.78 (m, 6H).	
38	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.008 min, LCMS: m/z = 429.10 [M-HCl+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 – 7.70 (m, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.16 – 7.02 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 – 3.83 (m, 2H), 3.64 (dd, J = 6.6, 5.0 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.6, 5.0 Hz, 2H), 3.26 – 3.08 (m, 2H), 2.41 – 2.19 (m, 4H), 2.19 – 2.05 (m, 2H), 1.90 (s, 3H).	30
39	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.005 min, LCMS: m/z = 449 [M-HCl+1]. ¹ H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 8.36 (d, J = 5.7 Hz, 2H), 7.61 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 – 6.87 (m, 3H), 6.04 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.74 – 3.58 (m, 4H), 3.31 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.14 – 2.88 (m, 4H), 2.22 – 1.81 (m, 6H).	

【 0 9 3 8】

10

20

30

40

50

【表 2 0 7】

40	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.421 min, LCMS: m/z = 464.3 [M-HCl+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.65 – 7.60 (m, 1H), 7.29 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.97 – 6.94 (m, 3H), 6.26 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.19 – 4.16 (m, 4H), 3.89 – 3.80 (m, 5H), 3.80 (t, J = 8.9 Hz, 2H), 3.44 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 2H), 2.22 – 2.01 (m, 4H), 2.07 (d, J = 5.9 Hz, 2H).	
41	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.414 min, LCMS: m/z = 415 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.92 – 6.89 (m, 1H), 6.88 – 6.76 (m, 2H), 6.57 (br s, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.41 (br s, 1H), 4.15 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 4.08 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.80 – 2.67 (m, 9H), 2.19 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.86 – 1.84 (m, 4H).	10
42	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.67 min, LCMS: m/z = 416.25 [M-HCl+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.64 – 7.40 (m, 1H), 7.09 – 6.93 (m, 3H), 6.14 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.73 – 3.57 (m, 2H), 3.46 – 3.26 (m, 4H), 3.13 – 2.95 (m, 2H), 2.24 – 2.02 (m, 4H), 2.02 – 1.82 (m, 2H), 1.17 (s, 6H).	
43	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.105 min, LCMS: m/z = 479 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 – 3.81 (m, 5H), 3.34 – 3.29 (m, 2H), 2.81 (s, 6H), 2.72 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.4 Hz, 4H), 2.08 – 2.01 (m, 2H), 1.85 – 1.83 (m, 4H).	20
44	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.063 min, LCMS: m/z = 457.15 [M-HCl+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.62 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.05 (m, 3H), 6.26 – 6.16 (m, 1H), 4.21 (q, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 – 3.81 (m, 5H), 3.51 – 3.42 (m, 6H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.89 (s, 1H), 2.34 – 2.20 (m, 4H), 2.15 – 2.01 (m, 5H), 1.95 – 1.84 (m, 2H).	30
45	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.140 min, LCMS: m/z = 456.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.08 – 7.01 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.47 (br s, 2H), 2.76 (t, J = 7.8 Hz, 2H), 2.67 – 2.65 (m, 4H), 2.11 – 2.00 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 4H), 1.68 – 1.45 (m, 9H), 1.39 – 1.21 (m, 1H).	
46	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.146 min, LCMS: m/z = 424.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.60 – 7.54 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.6, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 6.0, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.98 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.78 – 2.59 (m, 6H), 2.01 – 1.86 (m, 6H).	40

【 0 9 3 9】

【表 2 0 8】

47	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.135 min, LCMS: m/z = 483 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.90 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.68 (s, 1H), 5.82 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 4.85 (br s, 1H), 4.67 – 4.62 (m, 1H), 4.11 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.83 – 3.80 (m, 4H), 3.26 – 3.25 (m, 2H), 3.07 – 2.98 (m, 1H), 2.72 – 2.50 (m, 7H), 2.17 – 2.02 (m, 5H), 1.83 – 1.76 (m, 7H), 1.24 – 1.12 (m, 2H).	10
48	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.203 min, LCMS: m/z = 483 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.69 (s, 1H), 7.58 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.49 – 4.48 (m, 1H), 3.92 – 3.89 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 – 3.30 (m, 2H), 3.12 – 3.06 (m, 1H), 2.88 – 2.85 (m, 2H), 2.79 – 2.72 (m, 4H), 2.64 – 2.62 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.89 – 1.95 (m, 1H), 1.92 – 1.77 (m, 6H), 1.25 – 1.12 (m, 2H).	20
49	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.815 min, LCMS: m/z = 458.2 [M-HCl+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.62 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.18 – 7.06 (m, 3H), 6.30 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.27 – 4.18 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 – 3.66 (m, 6H), 3.58 (s, 2H), 3.49 (d, J = 6.7 Hz, 2H), 3.19 (d, J = 8.9 Hz, 2H), 2.38 – 2.15 (m, 4H), 2.13 – 2.05 (m, 2H), 1.72 – 1.62 (m, 2H), 1.54 – 1.48 (m, 2H).	30
50	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.314 min, LCMS: m/z = 426.20 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.66 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 – 3.82 (m, 4H), 2.81 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 7.73 – 7.71 (m, 4H), 2.14 – 1.96 (m, 4H), 1.93 – 1.75 (m, 6H), 1.69 – 1.59 (m, 1H), 1.51 – 1.16 (m, 5H).	40
51	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.020 min, LCMS: m/z = 471 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.77 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.14 – 7.11 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.84 – 3.67 (m, 4H), 3.59 – 3.53 (m, 4H), 2.95 – 2.91 (m, 2H), 2.86 – 2.76 (m, 4H), 2.14 – 2.07 (m, 2H), 1.96 – 1.93 (m, 4H).	50

【 0 9 4 0 】

【表 2 0 9】

52	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.220 min, LCMS: m/z = 491 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.51 – 7.42 (m, 3H), 7.26 – 7.24 (m, 2H), 7.08 – 7.05 (m, 1H), 6.93 (br s, 1H), 6.69 – 6.65 (m, 2H), 5.84 (br s, 1H), 5.72 (t, J = 4.4 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.85 (s, 5H), 3.33 (s, 3H), 2.64 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.52 – 2.50 (m, 4H), 2.09 – 2.02 (m, 2H), 1.81 – 1.77 (m, 4H).
53	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.189 min, LCMS: m/z = 436.3 [M-HCl+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.66 (dd, J = 7.4, 2.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 10.5 Hz, 1H), 7.26 – 6.87 (m, 3H), 6.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.53 (d, J = 7.3 Hz, 4H), 4.09 – 3.98 (m, 2H), 3.78 – 3.58 (m, 5H), 3.38 – 3.28 (m, 2H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.21 – 1.89 (m, 6H).
54	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.12 min, LCMS: m/z = 469 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.51 – 4.42 (m, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 3H), 3.98 – 3.84 – 3.82 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.29 – 3.20 (m, 1H), 2.97 – 2.84 (m, 1H), 2.81 – 2.54 (m, 6H), 2.19 – 1.97 (m, 7H), 1.88 – 1.72 (m, 4H), 1.54 – 1.32 (m, 2H).
55	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.152 min, LCMS: m/z = 497 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 4.49 – 4.46 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 – 3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.46 – 3.35 (m, 2H), 3.06 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 2.72 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.65 – 2.62 (m, 5H), 2.09 (s, 3H), 2.07 – 2.00 (m, 3H), 1.97 (s, 3H), 1.84 – 1.77 (m, 6H), 1.23 – 1.11 (m, 2H).
56	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.34 min, LCMS: m/z = 449 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.50 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 7.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.35 – 7.28 (m, 2H), 7.26 (br s, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.93 – 4.90 (m, 2H), 3.99 – 3.95 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.25 – 3.11 (m, 9H), 2.15 – 2.02 (m, 6H).

【 0 9 4 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 0】

57	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.18 min, LCMS: m/z = 487.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.90 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.54 (dd, J = 8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.81 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.21 - 4.91 (m, 2H), 4.68 - 4.61 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.90 - 3.62 (m, 6H), 3.55 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.29 - 3.13 (m, 4H), 3.11 - 2.95 (m, 1H), 2.74 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.54 - 2.41 (m, 1H), 2.09 (s, 3H), 1.85 - 1.75 (m, 3H), 1.19 - 1.15 (m, 2H).	
102	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.88 min, LCMS 07: m/z = 414 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.00 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.96 - 6.91 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 5.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.78 - 3.70 (m, 4H), 3.61 - 3.44 (m, 4H), 3.66 - 3.64 (m, 2H), 3.54 - 3.62 (m, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.78 - 2.03 (m, 4H).	10
103	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.245 min, LCMS28: m/z = 510.35 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.57 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.27 - 7.26 (m, 1H), 6.98 - 6.92 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.84 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.52 - 3.42 (m, 4H), 3.26 - 3.10 (m, 4H), 2.85 - 2.60 (m, 8H), 2.24 - 2.17 (m, 2H), 2.01 - 1.93 (m, 4H), 1.94 - 1.57 (m, 7H), 1.39 - 1.27 (m, 2H).	20
104	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.410 min; LCMS15: m/z = 441 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.32 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.78 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.24 - 3.20 (m, 2H), 2.90 - 2.71 (m, 9H), 2.14 - 2.02 (m, 4H), 1.97 - 1.87 (m, 4H), 1.54 - 1.38 (m, 2H).	
105	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.645 min, LCMS48: m/z = 410.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.78 - 7.70 (m, 2H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 3.72 - 3.69 (m, 2H), 3.64 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.50 - 3.42 (m, 3H), 3.42 - 3.40 (m, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 2H), 3.03 - 2.97 (m, 2H), 2.05 - 1.94 (m, 3H), 1.56 - 1.47 (m, 2H).	30
106	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.477 min; LCMS 15: m/z = 483 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.34 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.17 - 7.15 (m, 3H), 4.70 (s, 3H), 4.25 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.13 - 4.12 (m, 1H), 3.93 (s, 3H), 3.85 - 3.80 (m, 2H), 3.65 (s, 1H), 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.34 - 3.14 (m, 4H), 2.80 - 2.65 (m, 1H), 2.34 - 2.26 (m, 3H), 2.24 - 2.18 (m, 2H), 2.07 (s, 3H), 2.12 - 2.07 (m, 2H), 1.76 (s, 1H), 1.60 (s, 1H).	

【 0 9 4 2】

40

50

【表 2 1 1】

107	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.712 min, LCMS 07: m/z = 442 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 – 3.95 (m, 2H), 3.83 (d, J = 9.8 Hz, 5H), 3.44 (t, J = 2.0 Hz, 2H), 2.93 – 2.84 (m, 2H), 2.80 – 2.75 (m, 5H), 2.17 – 2.05 (m, 2H), 1.98 – 1.85 (m, 6H), 1.51 – 1.42 (m, 2H).	
108	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.45 min, LCMS 33: m/z = 441 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.22 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.03 (s, 1H), 6.98 (s, 1H), 5.90 (s, 1H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.82 (dd, J = 10.9, 5.1 Hz, 3H), 3.53 – 3.40 (m, 5H), 3.18 (dd, J = 12.4, 6.5 Hz, 2H), 3.02 (t, J = 12.7 Hz, 2H), 2.38 – 2.16 (m, 4H), 2.17 – 1.94 (m, 5H), 1.52 (t, J = 12.7 Hz, 2H).	10
109	LC-MS: (ES, m/z): RT = 5.062 min, LCMS33: m/z = 440 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 7.05 – 7.02 (m, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.70 (s, 1H), 5.82 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.77 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.02 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.24 – 3.17 (m, 2H), 3.17 – 3.13 (m, 2H), 2.66 – 2.58 (m, 2H), 2.00 – 1.37 (m, 15H), 1.39 – 1.05 (m, 4H).	
110	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.24 min; m/z = 442.10 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, CD ₃ OD) δ: 8.13 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 6.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.01 – 3.92 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 (s, 2H), 3.47 – 3.35 (m, 2H), 2.78 – 2.60 (m, 7H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.92 – 1.81 (m, 6H), 1.51 – 1.38 (m, 2H).	20
111	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.401 min, LCMS 07: m/z = 455 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.77 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 2.90 – 2.87 (m, 2H), 2.84 – 2.79 (m, 2H), 2.73 (s, 4H), 2.60 – 2.52 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.10 – 2.05 (m, 4H), 1.98 – 1.92 (m, 2H), 1.88 (s, 4H), 1.53 – 1.40 (m, 2H).	30
112	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.401 min, LCMS 07: m/z = 455 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.95 – 6.85 (m, 2H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.02 – 3.98 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.64 (s, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 2H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.70 – 2.68 (m, 5H), 2.35 (s, 3H), 2.09 – 2.05 (m, 2H), 1.88 – 1.83 (m, 6H), 1.64 – 1.60 (m, 2H).	

【 0 9 4 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 2】

113	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.70 min, LCMS 15: m/z = 440 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.22 – 7.17 (m, 2H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.56– 3.08 (m, 4H), 2.85 – 2.74 (m, 8H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 2.07 – 2.02 (m, 7H), 1.97– 1.89 (m, 2H).	
114	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.944 min, LCMS27: m/z = 466.1 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.00 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.38 – 7.25 (m, 3H), 6.15 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 4.87 – 4.42 (m, 1H), 3.91 – 3.86 (m, 1H), 3.65 – 3.38 (m, 7H), 3.14 – 2.82 (m, 4H), 2.70 – 2.56 (m, 1H), 2.13 – 2.08 (m, 7H), 2.03 – 1.84 (m, 1H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.25 – 1.11 (m, 2H).	10
115	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.23 min, LCMS 15: m/z = 500 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.68 (s, 1H), 9.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.78 – 7.76 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 7.20 – 7.13 (m, 3H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.30 – 4.26 (m, 1H), 3.72– 3.68 (m, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.25 (s, 2H), 2.91 – 2.72 (m, 1H), 2.51 – 2.45 (m, 1H), 1.92 (s, 3H), 1.78 – 1.63 (m, 3H), 1.08– 0.99 (m, 2H).	
116	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.238 min, LCMS 28: m/z = 531 [M+1]. 1H-NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.66 – 7.57 (m, 1H), 7.43 – 7.23 (m, 5H), 7.11 (s, 3H), 6.31 – 6.22 (m, 1H), 4.25 – 4.17 (m, 1H), 4.17 – 4.13 (m, 1H), 3.97 – 3.85 (m, 4H), 3.85 – 3.72 (m, 1H), 3.72– 3.60 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 4H), 3.42 – 3.34 (m, 3H), 3.06 – 2.95 (m, 3H), 2.40 – 2.33 (m, 2H), 2.21 – 2.10 (m, 3H), 2.07 – 1.86 (m, 4H), 1.57 – 1.42 (m, 2H).	20
117	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.725 min, LCMS 15: m/z = 501 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.32 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.30 – 5.20 (m, 1H), 4.51 – 4.48 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.93 – 3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.32 – 3.28 (m, 2H), 3.08 – 2.94 (m, 3H), 2.77 – 2.63 (m, 4H), 2.48 – 2.46 (m, 1H), 2.31 – 2.12 (m, 1H), 2.10 (s, 3H), 2.09 – 1.93 (m, 4H), 1.86 – 1.78 (m, 2H), 1.25 – 1.15 (m, 2H).	30
118	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.111 min, LCMS 15: m/z = 501 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.69 (s, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.32 – 5.09 (m, 1H), 4.50 – 4.46 (m, 1H), 4.07 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.92 – 3.88 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.32 – 3.22 (m, 2H), 3.07 – 2.92 (m, 3H), 2.76 – 2.62 (m, 4H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 2.32 – 2.13 (m, 1H), 2.08 – 1.92 (m, 7H), 1.85 – 1.76 (m, 2H), 1.19 – 1.14 (m, 2H).	

【 0 9 4 4】

【表 2 1 3】

119	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.357 min, LCMS31: m/z = 497.4 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 – 7.12 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.52 – 4.48 (m, 1H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.94 – 3.91 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.56 – 3.50 (m, 4H), 3.36 – 3.33 (m, 2H), 3.15 – 3.03 (m, 1H), 2.67 – 2.61 (m, 1H), 2.38 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.12 – 1.99 (m, 7H), 1.96 – 1.94 (m, 1H), 1.90 – 1.76 (m, 2H), 1.33 – 1.07 (m, 2H).
120	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.82 min, LCMS 15: m/z = 469 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.26 – 7.05 (m, 1H), 6.91 – 6.74 (m, 2H), 5.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.79 (s, 1H), 4.67 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.06 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.78 (m, 5H), 3.28 (s, 2H), 3.19 – 2.96 (m, 2H), 2.85 – 2.65 (m, 1H), 2.63 – 2.50 (m, 3H), 2.32 – 2.30 (m, 2H), 2.14 – 2.08 (m, 5H), 1.81 – 1.76 (m, 5H), 1.12 – 1.13 (m, 2H).
121	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.22 min, LCMS 07: m/z = 496 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.47 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.26 (dd, J = 8.8, 2.6 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.44 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.88 (s, 4H), 3.35 (s, 2H), 3.06 (td, J = 13.4, 13.0, 2.8 Hz, 1H), 2.88 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.74 – 2.58 (m, 7H), 2.08 (s, 3H), 1.97 – 1.71 (m, 7H), 1.29 – 1.07 (m, 2H).
122	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.554 min, LCMS 28: m/z = 476.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.27 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.40 – 7.16 (m, 3H), 6.49 (s, 1H), 5.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.46 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 13.5 Hz, 1H), 3.34 – 3.33 (m, 2H), 3.11 – 2.96 (m, 1H), 2.68 – 2.55 (m, 1H), 2.22 (t, J = 8.4, 1H), 2.08 (s, 3H), 1.99 – 1.70 (m, 3H), 1.31 – 1.07 (m, 4H), 1.07 – 0.97 (m, 2H).
123	LC-MS: (ES, m/z): RT = 3.287 min, LCMS 27: m/z = 476.1 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.51 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.80 – 7.70 (m, 1H), 7.36 – 7.20 (m, 3H), 5.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.2 Hz, 1H), 4.12 – 3.97 (m, 1H), 3.87 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.50 – 3.36 (m, 2H), 3.14 – 2.97 (m, 1H), 2.60 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 2.01 – 1.70 (m, 3H), 1.42 – 1.02 (m, 6H).
124	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.277 min, LCMS 33: m/z = 398.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.81 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.70 – 3.40 (m, 4H), 2.82 – 2.57 (m, 6H), 2.14 – 1.80 (m, 10H).
125	LC-MS: (ES, m/z): RT = 4.209 min, UFLC05, LCMS 48: m/z = 412.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.82 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.72 – 3.62 (m, 4H), 2.83 – 2.63 (m, 6H), 2.14 – 1.55 (m, 12H).

10

20

30

40

【 0 9 4 5 】

50

【表 2 1 4】

126	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.028 min, LCMS 28: m/z = 443 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, 酸化重水素) δ 6.97 – 6.88 (m, 1H), 6.80 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.75-6.67 (m, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 4.07 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.70 – 3.44 (m, 8H), 3.32 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.12 – 2.90 (m, 4H), 2.45 – 2.29 (m, 2H), 2.19 – 1.99 (m, 4H), 1.99 – 1.74 (m, 4H).	
127	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.102 min, LCMS 28: m/z = 444 [M+1]. 1H-NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.75 – 6.70 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.99 – 3.92 (m, 2H), 3.80 (d, J = 6.4 Hz, 5H), 3.74 (s, 3H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 2.88 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.82 – 2.73 (m, 5H), 2.14 – 2.04 (m, 2H), 1.95 – 2.82 (m, 6H), 1.52 – 1.39 (m, 2H).	10
128	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.08 min; LCMS 27: m/z = 450.30 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 12.54 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.30 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.13 – 3.88 (m, 4H), 3.72 (s, 3H), 2.76 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.56 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 6H), 1.92 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 1.72 – 1.61 (m, 4H).	
129	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.15 min; LCMS 33: m/z = 423.24 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.95 – 6.78 (m, 2H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.81 (s, 3H), 2.74 – 2.51 (m, 6H), 2.45 (s, 6H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.73 (m, 4H).	20
130	LC-MS: (ES, m/z): RT = 8.151min; m/z = 424.24 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.98 – 6.85 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.78 – 2.57 (m, 9H), 2.46 (s, 3H), 2.15 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.76 (m, 4H).	
131	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.14 min; LCMS 33: m/z = 409.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.26 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.87 (m, 2H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.78 – 2.56 (m, 9H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 4H).	30
132	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.725 min, LCMS07: m/z = 441.1 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.95 – 7.93 (m, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.07 – 7.05 (m, 1H), 6.95 – 6.87 (m, 1H), 6.25 – 6.16 (m, 1H), 4.31 – 4.24 (m, 2H), 4.15 – 4.05 (m, 2H), 3.96 – 3.80 (m, 5H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.89 – 2.39 (m, 6H), 2.15 – 2.07 (m, 2H), 1.91 – 1.80 (m, 4H).	

【 0 9 4 6 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 5】

133	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.345 min, LCMS27: m/z = 441.1 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.91 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.33 (s, 2H), 4.08 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 4.00 – 3.90 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.38 – 3.31 (m, 2H), 2.76 – 2.68 (m, 2H), 2.65 – 2.60 (m, 4H), 2.12 – 1.96 (m, 2H), 1.94 – 1.76 (m, 6H).	
134	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.133 min, LCMS 28: m/z = 478.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 8.24 – 8.16 (m, 1H), 7.67 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 – 6.92 (m, 3H), 6.60 – 6.46 (m, 1H), 4.65 (s, 1H), 4.48 (s, 1H), 4.18 – 4.04 (m, 3H), 3.95 – 3.80 (m, 4H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.38 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 2H), 3.73 – 3.65 (m, 3H), 2.27 – 1.84 (m, 6H).	10
135	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.992 min, LCMS 33: m/z = 449.6 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.53 – 8.43 (m, 2H), 7.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.77 – 7.74 (m, 1H), 7.44 – 7.40 (m, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.00 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.10 (s, 3H), 2.69 – 2.57 (m, 6H), 2.00 – 1.78 (m, 6H).	
136	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.07 min, LCMS 33: m/z = 449.6 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.55 – 8.52 (m, 1H), 7.90 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.82 – 7.76 (m, 1H), 7.39 – 7.21 (m, 3H), 7.02 – 6.91 (m, 1H), 6.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.97 (s, 2H), 3.91 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.16 (s, 3H), 2.73 – 2.57 (m, 6H), 2.03 – 1.79 (m, 6H).	20
137	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.071 min, LCMS 33: m/z = 400 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.99 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.11 (q, J = 8.8 Hz, 2H), 6.54 – 6.23 (m, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.43 (s, 1H), 4.25 – 4.16 (m, 2H), 3.89 – 3.58 (d, 7H), 3.47 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.15 (d, J = 11.1 Hz, 2H), 2.33 – 2.05 (m, 6H).	
138	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.676min, LCMS 30: m/z = 469.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.75 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 7.13 – 6.98 (m, 3H), 6.56 (dd, J = 14.4, 7.6 Hz, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 4.13 – 3.94 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.88 – 3.73 (m, 6H), 3.71 – 3.57 (m, 2H), 3.55-3.45 (m, 2H), 3.22 - 3.12 (m, 2H), 2.30 (s, 2H), 2.27-2.15 (m, 2H), 2.16 – 2.02 (m, 5H), 2.00-1.82 (m, 2H).	30
139	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.04min, LCMS07: m/z = 455.15 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.92 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.81 – 3.73 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 6H), 2.83 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.75 (s, 4H), 2.17 (s, 3H), 2.10 (q, J = 6.9 Hz, 2H), 1.93 – 1.85 (m, 4H).	

10

20

30

40

【 0 9 4 7 】

50

【表 2 1 6】

140	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.09 min, LCMS 33: m/z = 416 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (s, 1H), 7.88 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.25 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.06 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.98 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.71 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.33 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.90-2.60 (m, 6H), 1.99 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 1.78 (s, 4H), 1.76 - 1.64 (m, 2H).	
141	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.15min, LCMS33: m/z = 442 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.16 - 7.00 (m, 3H), 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.63 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.92 - 3.81 (m, 6H), 3.59 (m, 1H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 3.16 (s, 2H), 2.31-2.11 (m, 4H), 2.11-2.07 (m, 2H), 1.77 - 1.61 (m, 4H), 1.29 (s, 3H).	10
142	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.874 min, LCMS 07: m/z = 442.10 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.80 - 7.69 (m, 1H), 7.31 - 7.01 (m, 3H), 6.71 - 6.47 (m, 1H), 5.20 - 4.99 (m, 1H), 4.28 - 4.14 (m, 2H), 4.06 - 3.98 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85 - 3.71 (m, 2H), 3.62 - 3.51 (m, 1H), 3.55 - 3.36 (m, 3H), 3.21 - 3.09 (m, 5H), 2.34 - 1.85 (m, 8H), 1.81 - 1.68 (m, 2H).	
143	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.255 min, LCMS 28: m/z = 430.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.10 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.66 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.46 - 3.35 (m, 5H), 3.11 (s, 3H), 2.85 - 2.66 (m, 6H), 2.16 - 2.04 (m, 2H), 1.94 - 1.84 (m, 6H).	20
144	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.07 min, LCMS 53: m/z = 400 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.31 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 3.9 Hz, 1H), 7.04 - 7.01 (m, 1H), 6.95 - 6.91 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.63 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 4.41 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.72 - 2.54 (m, 6H), 2.18 - 2.13 (m, 2H), 2.11 (s, 3H), 2.01-1.82(m,4H).	
145	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.06 min, LCMS 33: m/z = 467 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.60 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 6.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.91 (d, J = 13.8 Hz, 1H), 3.80-3.70 (m, 2H), 3.51 - 3.39 (m, 4H), 3.23 - 3.05 (m, 3H), 2.65 (t, J = 11.8 Hz, 1H), 2.31 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.22-2.15 (m, 2H), 2.14 - 1.88 (m, 6H), 1.79-1.70 (m, 2H), 1.34 - 1.06 (m, 2H).	30
146	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.212 min, LCMS 33: m/z = 456 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.58 - 3.35 (m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.80 - 2.60 (m, 6H), 2.14 - 1.98 (m, 3H), 1.92 - 1.78 (m, 4H), 1.62 - 1.52 (m, 2H), 1.42 - 1.26 (m, 2H).	40

【 0 9 4 8】

【表 2 1 7】

147	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.271 min, LCMS 28: m/z = 470.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.44 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.19 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.57 (d, J = 13.1 Hz, 2H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.92 – 2.74 (m, 4H), 2.68 (d, J = 6.3 Hz, 4H), 2.08 (d, J = 15.5 Hz, 2H), 1.87 (p, J = 2.9 Hz, 6H), 1.62 (t, J = 12.1 Hz, 1H), 1.40 – 1.25 (m, 2H), 1.18 (s, 6H).	
148	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.11 min, LCMS 33: m/z = 428.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.71 (dd, J = 7.9, 3.1 Hz, 1H), 7.18 – 6.98 (m, 3H), 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.40 – 4.33 (m, 1H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.03 – 3.97 (m, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.86 – 3.80 (m, 2H), 3.74 – 3.54 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 2.42 – 2.19 (m, 4H), 2.13 – 2.06 (m, 2H), 2.02 – 1.93 (m, 2H), 1.63 – 1.56 (m, 2H).	10
149	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.180min, LCMS 07: m/z = 442.25 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.70 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.15 – 6.98 (m, 3H), 6.59 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 3H), 3.91 (s, 7H), 3.69 – 3.51 (m, 2H), 3.48 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 3.42 (s, 3H), 3.29 – 3.08 (m, 2H), 2.31 – 2.25 (m, 4H), 2.10 – 1.70 (m, 6H).	
150	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.121 min, LCMS28: m/z = 402.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.56 (dd, J = 15.3, 7.6 Hz, 1H), 7.14 – 6.93 (m, 3H), 6.42 – 6.28 (m, 1H), 4.10 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.86 – 3.58 (m, 9H), 3.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.18 – 2.98 (m, 5H), 2.25 – 1.86 (m, 6H).	20
151	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.199 min, LCMS 28: m/z = 428.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.75 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 9.7, 4.6 Hz, 3H), 6.57 (dd, J = 12.5, 7.6 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.14 – 4.00 (m, 2H), 3.97 – 3.74 (m, 1H), 3.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.42 – 1.88 (m, 8H).	
152	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.72 min, LCMS 33: m/z = 476.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.60-7.80 (m, 1H), 7.11-7.30 (m, 3H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.15-4.25 (m, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.87 – 3.77 (m, 2H), 3.52 – 3.47 (m, 2H), 3.27 – 3.12 (m, 6H), 2.46 – 2.04 (m, 10H).	30
153	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.04min, LCMS07: m/z = 455.20 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.71 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.19 – 6.97 (m, 3H), 6.60 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 4.30 – 4.14 (m, 3H), 3.91 (s, 5H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (s, 1H), 3.17 (q, J = 12.3 Hz, 3H), 2.37 – 2.15 (m, 4H), 2.16 – 1.88 (m, 4H), 1.74 (q, J = 12.3 Hz, 2H).	

【 0 9 4 9 】

【表 2 1 8】

154	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.313 min, LCMS 28: m/z = 475.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.69 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.10 - 7.00 (m, 3H), 6.86 (dd, J = 14.2, 8.0 Hz, 2H), 6.67 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 4.81 (d, J = 12.6 Hz, 2H), 4.20 (q, J = 5.9 Hz, 3H), 3.97 (s, 3H), 3.83 (s, 2H), 3.59 - 3.43 (m, 2H), 3.35 (s, 3H), 3.30 - 3.02 (m, 2H), 2.32 - 2.04 (m, 6H).	
155	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.01 min, LCMS 33: m/z = 450.6 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 8.50-8.60 (m, 1H), 7.64-7.84 (m, 1H), 7.11 - 6.91 (m, 3H), 6.51-6.70 (m, 1H), 4.91 (s, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.15 - 4.06 (m, 3H), 3.96 (t, J = 5.7 Hz, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.69 - 3.63 (m, 2H), 3.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.07 - 2.98 (m, 2H), 2.94 - 2.79 (m, 2H), 2.24 - 1.99 (m, 4H), 2.00 - 1.86 (m, 2H).	10
156	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.541 min, LCMS 48: m/z = 462.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.96 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 7.96 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.89 (s, 2H), 4.08 - 4.12 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.08 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 2.82 - 2.73 (m, 2H), 2.71 - 2.62 (m, 4H), 2.14 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.79 (m, 4H).	
157	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.112 min, LCMS 15: m/z = 483.30 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.83 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 6.71-6.83 (m, 2H), 6.34 (dd, J = 5.8, 2.1 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.64 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 4.15 - 4.03 (m, 4H), 3.75 - 3.88 (s, 4H), 2.97 - 3.14 (m, 1H), 2.80-2.47 (m, 7H), 2.18 - 1.96 (m, 6H), 1.93 - 1.74 (m, 6H), 1.36 - 1.19 (m, 2H).	20
158	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.143 min, LCMS07: m/z = 497.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.63 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.96 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.83 - 6.79 (m, 1H), 5.81 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.42 - 4.32 (m, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.84 - 3.78 (m, 4H), 3.38 (s, 3H), 3.16 - 2.94 (m, 3H), 2.73 - 2.60 (m, 7H), 2.08 - 2.00 (m, 5H), 1.85 - 1.80 (m, 5H), 1.71 - 1.55 (m, 2H), 1.12 - 0.90 (m, 2H).	30
159	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.56 min, LCMS 27: m/z = 477.1 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.69 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 3H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 - 6.58 (m, 3H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.17 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.85 - 3.25 (m, 4H), 2.85 (d, J = 11.5 Hz, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.16 - 2.06 (m, 2H), 2.05 - 1.90 (m, 2H), 1.75 (d, J = 13.3 Hz, 2H), 1.70 - 1.54 (m, 1H), 1.40 - 1.21 (m, 2H).	

【 0 9 5 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 1 9】

160	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.31 min; LCMS 33: m/z = 505.30 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.18 – 7.02 (m, 3H), 6.89 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 6.73 – 6.56 (m, 3H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.17 – 4.14 (m, 2H), 3.89 – 3.84 (m, 4H), 3.38 – 3.20 (m, 4H), 3.09 – 2.93 (m, 1H), 2.71 – 2.51 (m, 1H), 2.16 – 2.01 (m, 5H), 1.95 – 1.68 (m, 3H), 1.23 – 1.00 (m, 2H).	
161	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.106 min, LCMS 33: m/z = 469 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.86 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.21 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J = 13.6 Hz, 2H), 4.13 – 3.89 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.16 – 3.00 (m, 2H), 2.81 – 2.58 (m, 6H), 2.18 – 1.68 (m, 11H), 1.52 – 1.34 (m, 2H).	10
162	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.78min, LCMS07: m/z = 491.20 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.92 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.85-3.81 (m, 7H), 3.50 - 3.29 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.71(d, J = 5.9 Hz, 4H), 2.14 – 2.02 (m, 2H), 1.92 – 1.84 (m, 4H).	20
163	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.18 min, LCMS 33: m/z = 496 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.96 – 6.81 (m, 2H), 6.61 (s, 1H), 5.93 (s, 1H), 4.37 (d, J = 13.0 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.88-3.78 (m, 4H), 3.61 – 3.53 (m, 2H), 3.47 – 3.22 (m, 4H), 3.07 – 2.90 (m, 6H), 2.44 (t, J = 12.4 Hz, 1H), 2.18-2.08 (m, 2H), 2.01 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 1.98 (s, 3H), 1.92-1.82 (m, 3H), 1.61 – 1.51 (m, 2H), 1.20 - 1.10 (m, 1H), 1.09 – 0.96 (m, 1H).	20
164	LC-MS: RT = 2.26min, LCMS07: m/z = 474 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.12 (s, 1H), 8.56 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.73 – 7.64 (m, 2H), 7.51 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.47 – 7.37 (m, 2H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.89 – 3.85 (m, 5H), 2.84- 2.75 (m, 2H), 2.67 (t, J = 6.2 Hz, 4H), 2.15 -2.08 (m, 2H), 1.90 – 1.81 (m, 4H).	30
165	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.61 min, LCMS 32: m/z = 451.4 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.65 (dd, J = 9.4, 2.6 Hz, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 2H), 7.06 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.53 (dd, J = 9.3, 0.8 Hz, 1H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.87 – 2.78 (m, 6H), 2.14 – 1.98 (m, 2H), 1.96 – 1.88 (m, 4H).	

【 0 9 5 1】

40

50

【表 2 2 0】

166	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.826 min, LCMS 30: m/z = 497 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.70 (s, 1H), 7.36 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.45 - 4.40 (m, 1H), 4.30 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.90 - 3.86 (m, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.42 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.32 - 3.30 (m, 2H), 3.06 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 2.80 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 2.60 (t, J = 2.8 Hz, 1H), 2.06 (s, 3H), 1.99 - 1.75 (m, 7H), 1.23 - 1.10 (m, 2H).	
167	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.356 min, LCMS 15: m/z = 449.25 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.69 - 8.59 (m, 1H), 8.50 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 7.9, 5.8 Hz, 2H), 7.63 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.15 - 7.07 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.00 - 3.89 (m, 5H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.61 - 3.49 (m, 4H), 3.22 - 3.08 (m, 2H), 2.35 - 2.16 (m, 4H), 2.15 - 2.00 (m, 2H).	10
168	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.165 min, LCMS53: m/z = 490.30 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 8.04 - 7.96 (m, 1H), 7.88 - 7.78 (m, 1H), 7.64 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.13 - 6.98 (m, 3H), 6.97 - 6.89 (m, 1H), 6.40 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.82 (s, 5H), 3.72 - 3.59 (m, 2H), 3.36 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.12 - 2.96 (m, 2H), 2.25 - 2.02 (m, 4H), 1.94 (m, 2H).	20
169	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.081 min, LCMS 33: m/z = 462 [M+1]. 1H-NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.99 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 - 7.03 (m, 1H), 6.4 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.28 - 4.08 (m, 4H), 4.06 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.20-3.11 (m, 4H), 2.78 - 2.69 (m, 2H), 2.62 (q, J = 4.4 Hz, 4H), 2.11 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 4H).	
170	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.068 min, LCMS 07: m/z = 455 [M+1]. 1H-NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.08 - 7.03 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 4.25 - 4.20 (m, 2H), 4.09 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.98 - 3.90 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.01 (d, J = 8.4 Hz, 6H), 2.81 - 2.75 (m, 2H), 2.72 - 2.62 (m, 4H), 2.11 - 2.02 (m, 2H), 1.92 - 1.80 (m, 4H).	30
171	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.74 min, LCMS 53: m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.98 - 6.95 (m, 1H), 6.82 - 6.80 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.12 (s, 6H), 2.66 - 2.62 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.54 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 2.12 - 2.05 (m, 2H), 1.83 - 1.79 (m, 4H).	

【 0 9 5 2】

40

50

【表 2 2 1】

172	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.821 min, LCMS07: m/z = 497.25 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.83 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.17 – 7.13 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.43 – 4.39 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 – 3.81 (m, 4H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.50 – 3.40 (m, 1H), 3.09 – 3.00 (m, 4H), 2.82 – 2.74 (m, 6H), 2.68 – 2.60 (m, 1H), 2.14 – 1.98 (m, 6H), 1.93 – 1.83 (m, 4H), 1.80 – 1.60 (m, 2H), 1.33 – 1.06 (m, 2H).	
173	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.16 min, LCMS 33: m/z = 483 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.07 – 6.94 (m, 2H), 6.67 (dd, J = 7.3, 2.3 Hz, 1H), 6.49 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.61 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.10 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 3.92 (s, 3H), 3.93 – 3.71 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.31 – 3.09 (m, 3H), 2.84 (t, J = 12.8 Hz, 1H), 2.38 – 2.18 (m, 8H), 2.18 – 1.88 (m, 4H), 1.55–1.28 (m, 2H).	10
174	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.14 min, LCMS 15: m/z = 343 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.24 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.04 – 7.00 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.84 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.56 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 4H), 2.39 (s, 3H), 2.17 – 2.07 (m, 2H), 1.92 – 1.76 (m, 4H).	20
175	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.15 min, LCMS 15: m/z = 357 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 – 6.98 (m, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.48 (s, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.69 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.58 (q, J = 5.2 Hz, 4H), 2.34 (s, 6H), 2.15 – 2.06 (m, 2H), 1.81 – 1.77 (m, 4H).	
176	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.152, LCMS m/z = 357.30 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4, ppm) δ 7.34 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.22 (t, J = 7.9 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.6, 2.4 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.85 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.72 – 2.65 (m, 2H), 2.61 – 2.57 (m, 4H), 2.07 – 1.97 (m, 2H), 1.87 – 1.75 (m, 4H).	30
177	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.04 min, LCMS 33: m/z = 416 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.79 – 7.63 (m, 1H), 7.15 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 7.10 – 7.03 (m, 2H), 6.60 – 6.45 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.99 – 3.75 (m, 7H), 3.70 – 3.60 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.35 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.28 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 3.17–3.10 (m, 2H), 2.42 – 2.01 (m, 6H).	

【 0 9 5 3 】

40

50

【表 2 2 2】

178	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.14 min, LCMS 07: m/z = 456 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.59 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.14 – 7.01 (m, 3H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 – 3.75 (m, 7H), 3.57 – 3.34 (m, 6H), 3.20-3.10 (m, 2H), 2.37 – 2.15 (m, 4H), 2.18 – 2.02 (m, 2H), 1.66 – 1.51 (m, 5H), 1.30-1.15 (m, 2H).	
179	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.572 min, LCMS 32: m/z = 427 [M+1]. 1H-NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.86 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 – 7.03 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.83 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 4.22 – 4.15 (m, 2H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.65 – 3.55 (m, 1H), 2.92 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.85 (d, J = 6.2 Hz, 4H), 2.16 – 2.05 (m, 2H), 1.96 – 1.86 (m, 4H).	10
180	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.462 min, LCMS33: m/z = 409 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.35 (s, 1H), 8.28 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.54 – 7.44 (m, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 2H), 4.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.80 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.35 – 2.23 (m, 3H), 2.21 – 2.20 (m, 4H), 2.18 – 2.05 (m, 2H).	
181	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.070 min, LCMS07: m/z = 359.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.38 (s, 2H), 7.38 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.12 (m, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.84 – 2.76 (m, 2H), 2.76 – 2.66 (m, 4H), 2.15 – 1.99 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 4H).	20
182	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.06 min, LCMS 33: m/z = 483 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.90-7.70 (m, 2H), 6.70-6.45 (m, 2H), 6.09 (s, 1H), 4.39 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.83 (s, 4H), 3.65-3.50 (m, 3H), 3.29 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.20-2.90 (m, 5H), 2.20 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.10-1.95 (m, 5H), 1.94 – 1.83 (m, 3H), 1.83-1.73 (m, 2H), 1.33 – 0.85 (m, 2H).	
183	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.714 min, LCMS 32: m/z = 497 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.93 – 6.75 (m, 2H), 5.80 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.89 (s, 1H), 4.69 – 4.50 (m, 1H), 4.18 – 4.05 (m, 1H), 3.91 – 3.70 (m, 5H), 3.35 – 3.16 (m, 2H), 3.10 – 2.90 (m, 1H), 2.66 – 2.42 (m, 6H), 2.41 – 2.19 (m, 2H), 2.09 (s, 3H), 1.93 – 1.68 (m, 7H), 1.31 – 1.02 (m, 5H).	30
184	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.00 min, LCMS 15: m/z = 482.4 [M+1]. 1H NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.48 – 7.41 (m, 2H), 7.08 – 7.01 (m, 2H), 6.93 – 6.83 (m, 2H), 4.57 (d, J = 13.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (d, J = 13.6 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.87 – 3.79 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.37 (s, 1H), 3.26 – 3.09 (m, 3H), 3.08 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 2.70-2.80 (m, 1H), 2.35 – 2.02 (m, 9H), 2.02 – 1.84 (m, 3H), 1.39 – 1.14 (m, 2H).	40

【 0 9 5 4 】

【表 2 2 3】

185	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.962 min, LCMS 53: m/z = 483.35 [M+1]. 1H NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.04 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 5.99 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.62 – 4.49 (m, 1H), 4.08 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.20 – 2.98 (m, 3H), 2.81 – 2.55 (m, 7H), 2.14 – 1.98 (m, 5H), 1.95 – 1.75 (m, 7H), 1.35 – 1.05 (m, 2H).	
186	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.997 min, LCMS53: m/z = 390.30 [M+1]. 1H NMR: (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.73 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.2 Hz, 1H), 6.91 (s, 1H), 6.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 5.29 – 5.06 (m, 1H), 3.96 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.89 – 2.70 (m, 5H), 2.68 – 2.48 (m, 3H), 2.34 – 2.26 (m, 1H), 2.26 – 2.02 (m, 4H), 1.98 – 1.74 (m, 3H).	10
187	LC-MS: RT = 1.025, m/z = 376.30 [M+1]. 1H NMR: (300 MHz, メタノール-d4, ppm) δ : 7.54 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.97 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.93 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.89 (s, 3H), 2.62 – 2.57 (m, 2H), 2.52 – 2.46 (m, 4H), 1.96 – 1.87 (m, 2H), 1.77 – 1.72 (m, 4H).	
188	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.955 min, LCMS 28: m/z = 358.2 [M+1]. 1H-NMR: 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.03 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 6.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.75 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.17 (d, J = 10.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.35 – 2.01 (m, 6H).	20
190	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.871 min, LCMS 53: m/z = 442.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.24 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.25 – 7.11 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 – 6.67 (m, 1H), 4.40 – 4.32 (m, 2H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.07 – 4.10 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.62 – 3.37 (m, 5H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 2.34 – 2.17 (m, 4H), 2.15 – 2.03 (m, 4H), 1.86 – 1.66 (m, 2H).	
191	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.840 min, LCMS 07: m/z = 474.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.88 (d, J = 20.6 Hz, 1H), 8.29 – 8.16 (m, 1H), 8.09 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 8.03 – 7.90 (m, 2H), 7.68 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.14 – 6.96 (m, 3H), 6.37 – 6.29 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 4.28 – 4.12 (m, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.73 (m, 2H), 3.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.15 (t, J = 8.3, 2H), 2.37 – 1.99 (m, 6H).	30
192	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.253 min, LCMS07: m/z = 441.10 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.63 (s, 1H), 9.77 (s, 1H), 9.60 (t, J = 4.1 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.20 – 7.00 (m, 3H), 6.23 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.60 – 4.48 (m, 1H), 4.39 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 4.16 – 4.00 (m, 4H), 3.85 – 3.56 (m, 6H), 3.36 – 3.26 (m, 2H), 3.10 – 2.96 (m, 2H), 2.22 – 1.73 (m, 9H).	40

【 0 9 5 5 】

【表 2 2 4】

193	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.987 min, LCMS 33: m/z = 439 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.63 – 7.48 (m, 3H), 7.11 (d, J = 7.2 Hz, 3H), 6.30 (t, J = 2.1 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.40 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 – 3.77 (m, 7H), 3.48 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19 – 3.01 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 4H), 2.10-2.00 (m, 2H).	
194	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.00 min, LCMS 15: m/z = 386 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.57 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.13 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.76 – 2.72 (m, 2H), 2.69 – 2.64 (m, 4H), 2.14 (s, 3H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.88 – 1.81 (m, 4H).	10
195	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.007 min, LCMS 15: m/z = 497 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.55 – 4.39 (m, 2H), 3.97 – 3.87 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.09 (t, J = 1.2 Hz, 1H), 2.80 – 2.75 (m, 1H), 2.70 – 2.56 (m, 6H), 2.09 (s, 3H), 2.05 – 1.76 (m, 9H), 1.32 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.28 – 1.15 (m, 2H).	
196	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.902 min, LCMS 30: m/z = 483.36 [M+H]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.31 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.15 (m, 2H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 – 3.76 (m, 8H), 3.66 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.51 – 3.40 (m, 6H), 3.29 – 3.11 (m, 5H), 2.36 – 2.01 (m, 9H).	20
197	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.207 min, LCMS15: m/z = 381.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.14 (s, 1H), 7.15 – 7.10 (m, 1H), 7.03 – 7.00 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.79 – 6.78 (m, 1H), 6.62 – 6.59 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 4.05 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.75 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 2.68 – 2.63 (m, 4H), 2.13 – 1.97 (m, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 4H).	
199	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.06 min, LCMS 53: m/z = 519.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.19 – 6.99 (m, 3H), 6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.80 – 3.71 (m, 4H), 3.55 – 3.38 (m, 4H), 3.32 – 3.18 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.80 – 2.65 (m, 2H), 2.38 – 2.01 (m, 6H), 1.89 – 1.72 (m, 3H), 1.39 – 1.24 (m, 2H).	30
200	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.98 min, LCMS 33: m/z = 381 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 9.14 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.9, 0.7 Hz, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 2H), 7.07 – 6.97 (m, 1H), 6.96 – 6.85 (m, 2H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 – 3.79 (m, 5H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.36 – 2.02 (m, 6H).	

【 0 9 5 6 】

40

50

【表 2 2 5】

201	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.78 min, LCMS 48: m/z = 368.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.99 (s, 1H), 8.47 (dd, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 7.49 – 7.31 (m, 2H), 7.12 – 6.89 (m, 3H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.26 – 3.09 (m, 2H), 2.37 – 1.99 (m, 6H).	
202	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.99 min ; LCMS 33: m/z = 383.21 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.76 (s, 1H), 7.24 – 7.07 (m, 3H), 6.54 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.90 – 3.77 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.60 (d, J = 0.5 Hz, 3H), 2.39 – 2.02 (m, 6H).	10
203	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.17 min; LCMS 33: m/z = 513.30 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.03 (m, 6H), 3.82 (s, 3H), 3.30 (s, 2H), 2.89 – 2.61 (m, 8H), 2.06 (m, 2H), 1.92 – 1.72 (m, 7H), 1.32 – 1.06 (m, 5H).	
204	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.285 min, LCMS 07: m/z = 444.1 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (s, 1H), 7.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.93 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 – 3.92 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.76 – 3.69 (m, 4H), 3.48 – 3.37 (m, 2H), 3.32 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 2.84 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 2.71 – 2.57 (m, 4H), 1.99 – 1.79 (m, 1H), 1.74 – 1.64 (m, 2H), 1.43 – 1.24 (m, 2H).	20
205	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.970 min, LCMS 33, m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.20 – 6.90 (m, 3H), 5.91 (s, 1H), 4.09 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.72 – 3.60 (m, 2H), 3.40 – 3.28 (m, 2H), 3.10 – 2.95 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.29 – 1.85 (m, 9H).	
206	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.96 min ; LCMS 33: m/z = 357.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.53 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.08 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.91 (m, 2H), 6.44 – 6.34 (m, 1H), 6.02 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.37 – 1.99 (m, 6H).	30
207	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.540 min, LCMS 15: m/z = 328 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.17 – 7.11 (m, 2H), 6.55 – 6.52 (m, 1H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.74 (t, J = 8.0 Hz, 2H), 2.66 (d, J = 5.6 Hz, 4H), 2.07 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.88 (m, 4H).	

【 0 9 5 7 】

40

50

【表 2 2 6】

208	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.07min, LCMS07: m/z = 372.10 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.52 (s, 1H), 7.35 – 7.21 (m, 1H), 7.03 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.10 (s, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 – 3.78 (m, 5H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 8.1 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.40 – 2.16 (m, 7H), 2.11 – 2.06 (m, 2H).
209	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.963 min, LCMS 53: m/z = 357.25 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.41 (s, 1H), 7.10 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.00 – 6.89 (m, 2H), 6.31 (s, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H) 3.91 (s, 3H), 3.88 – 3.77 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 2.37 – 2.02 (m, 6H).
210	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.918 min, LCMS33: m/z = 374 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.10 – 7.02 (m, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.90 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.75 – 3.64 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.64 – 2.41 (m, 6H), 2.08 – 1.91 (m, 2H).
211	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.997, m/z = 392.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d, ppm) δ : 7.87 (s, 1H), 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.05 – 7.00 (m, 2H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 – 3.76 (m, 4H), 3.58 – 3.40 (m, 1H), 3.34 – 3.29 (m, 2H), 3.22 – 2.95 (m, 5H), 2.49 – 2.40 (m, 2H), 2.15 (s, 4H).
212	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.906 min, LCMS 33: m/z = 344 [M+1]. 1H-NMR-PH-EPI-K-244-0: (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 – 7.06 (m, 2H), 6.63 – 6.52 (m, 1H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 – 4.07 (m, 1H), 4.06 – 3.86 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.83 – 2.77 (m, 1H), 2.74 – 2.56 (m, 5H), 1.92 – 1.72 (m, 4H).
213	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.40 min, LCMS15: m/z = 344 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.03 (s, 2H), 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 – 7.01 (m, 1H), 6.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.76 (s, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.29 (s, 2H), 2.72 – 2.67 (m, 6H), 2.16 – 2.07 (m, 2H), 1.94 – 1.78 (m, 4H).
214	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.25 min, LCMS53: m/z = 423.2 [M+1]. 1HNMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 8.38 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.17 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 8.7 Hz, 2H), 6.00 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.12 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.68 – 2.49 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.12 – 2.04 (m, 2H), 1.79 (s, 4H).
215	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.864 min, LCMS07: m/z = 372.1 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.67 (s, 2H), 7.31 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 – 7.17 (m, 1H), 7.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 – 4.19 (m, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.86 – 3.80 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 – 3.14 (m, 2H), 2.79 (s, 3H), 2.31 – 2.27 (m, 2H), 2.25 – 2.21 (m, 2H), 2.17 – 2.02 (m, 2H).

10

20

30

40

【 0 9 5 8】

50

【表 2 2 7】

216	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.465min, LCMS07: m/z = 483.15 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.75 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.33 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 - 7.18 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.49 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 (s, 4H), 3.45 (t, J = 6.8 Hz, 6H), 3.30 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 3.15 - 3.03 (m, 1H), 2.64 - 2.63 (m, 1H), 2.32 - 2.21 (m, 2H), 2.20 - 2.07 (m, 7H), 1.98 - 1.76 (m, 3H), 1.38 - 1.06 (m, 3H).	
217	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.25min, LCMS07: m/z = 381.05 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.82 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.94 - 6.82 (m, 4H), 4.18 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 8H), 3.49 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.20 - 3.13 (m, 2H), 2.29 - 2.19 (m, 4H), 2.13 - 2.06 (m, 2H).	10
218	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.96 min; LCMS07: m/z = 382.05 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 9.15 (s, 1H), 7.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.36 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.03 - 6.91 (m, 2H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.89 - 3.60 (m, 5H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.40 - 2.03 (m, 6H).	
219	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.663 min, LCMS 32: m/z = 383 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.84 (s, 2H), 7.38 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.31 - 2.25 (m, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.90 (d, J = 0.9 Hz, 6H), 3.88 - 3.78 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 - 2.13 (m, 2H), 2.36 - 2.27 (m, 2H), 2.27 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.00 (m, 2H).	20
220	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.016 min, LCMS 33: m/z = 368 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.37 (s, 1H), 7.56 - 7.50 (m, 1H), 7.14 - 6.95 (m, 4H), 6.48 - 6.40 (m, 1H), 4.09 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.79 - 2.70 (m, 2H), 2.70 - 2.58 (m, 4H), 2.12 - 2.00 (m, 2H), 1.90 - 1.78 (m, 4H).	
221	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.81 min, LCMS 53: m/z = 381.25 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.80 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.61 - 7.44 (m, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.04 (dd, J = 9.2, 2.1 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.66 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.62 - 3.47 (m, 2H), 3.32 - 3.20 (m, 2H), 3.07 - 2.90 (m, 2H), 2.23 - 1.80 (m, 6H).	30
222	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.33 min; LCMS 33: m/z = 381.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.16 (s, 1H), 7.07 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.98 - 6.73 (m, 5H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 3.64 - 3.50 (m, 2H), 3.27 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.06 - 2.91 (m, 2H), 2.17 - 1.99 (m, 4H), 2.00 - 1.87 (m, 2H).	40

【 0 9 5 9 】

【表 2 2 8】

223	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.02 min ; LCMS 33: m/z = 382.22 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.01 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.46 – 7.31 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89 – 3.70(m, 5H), 3.52 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.20 (s, 2H), 2.61 (m, 3H), 2.42 – 2.02 (m, 6H).	
224	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.02 min, LCMS 33: m/z = 409 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.52 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.22 – 7.12 (m, 3H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.93 (s, 3H), 3.88-3.80 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23 – 3.12 (m, 2H), 2.36 – 2.02 (m, 6H).	10
225	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.13min, LCMS33: m/z = 438 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.82 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.38 – 7.30 (m, 2H), 7.09 (d, J = 8.6 Hz, 3H), 6.93 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.13 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.46 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19-3.12 (m, 2H), 2.31 – 2.16 (m, 4H), 2.16 – 2.03 (m, 2H).	
226	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.032 min, LCMS 53: m/z = 441.35 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.70 - 7.31 (m, 2H), 7.30 – 7.09 (m, 2H), 6.13 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.01 – 3.81 (m, 5H), 3.72 – 3.52 (m, 2H), 3.52 – 3.16 (m, 8H), 3.12 – 2.91 (m, 2H), 2.24 – 1.75 (m, 7H), 1.73 – 1.44 (m, 2H), 1.38 – 1.02 (m, 2H).	20
227	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.00min, LCMS07: m/z = 442.27 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.22 (d, J = 3.0 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.49 (dd, J = 8.8, 3.0 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 – 3.86 (m, 7H), 3.49 – 3.33 (m, 4H), 2.78 – 2.58 (m, 6H), 2.09 – 1.93 (m, 3H), 1.94 – 1.74 (m, 6H), 1.46 – 1.25 (m, 2H).	
228	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.918 min, LCMS 53: m/z = 441.35 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.05 – 7.92 (m, 1H), 7.69 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.53 – 7.23 (m, 2H), 6.39-6.60 (m, 1H), 4.09 – 3.89 (m, 5H), 3.79 – 3.68 (m, 2H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 3.50 – 3.36 (m, 6H), 3.22 – 3.07 (m, 2H), 2.44 – 1.85 (m, 7H), 1.85 – 1.62 (m, 2H), 1.49 – 1.25 (m, 2H).	30
229	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.96 min, LCMS 53: m/z = 376.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.92 – 7.83 (m, 1H), 7.49 – 7.35 (m, 2H), 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 4.16 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.13 – 2.88 (m, 6H), 2.82 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.36 – 2.00 (m, 4H).	

【 0 9 6 0 】

40

50

【表 2 2 9】

230	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.94 min, LCMS 53: m/z = 362.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.40 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 2H), 6.84 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.86 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.10 - 4.92 (m, 2H), 4.10 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.79 - 3.62 (m, 2H), 3.28 - 3.05 (m, 2H), 2.99 (d, J = 5.1 Hz, 3H), 2.71 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 2.06 - 1.89 (m, 2H).	
231	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.35min, LCMS 07: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.70 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.37 - 7.29 (m, 1H), 7.13 - 6.89 (m, 1H), 6.30 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 8.2, 2H), 3.93 - 3.78 (m, 5H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.24 - 3.12 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.36 - 2.16 (m, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 2H).	10
232	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.987 min, LCMS 33: m/z = 360 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.51-7.69 (m, 1H), 7.20 (t, J = 10.2 Hz, 1H), 6.78 - 6.92 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 4.14 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.78-3.62 (m, 2H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.16 - 3.02 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 2.32 - 2.17 (m, 4H), 2.11 - 1.98 (m, 2H).	
233	LC-MS: RT= 1.076, m/z= 383.25 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4, ppm) δ : 8.37 (s, 1H), 7.21 - 7.10 (m, 3H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.91 - 3.79 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.24 - 3.09 (m, 5H), 2.34 - 2.15 (m, 6H).	20
234	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.07 min, LCMS 33: m/z = 426 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.15 (s, 1H), 7.41 - 6.89 (m, 3H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.23 - 3.08 (m, 5H), 2.36 - 2.17 (m, 4H), 2.15 - 2.05 (m, 2H).	
235	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.01 min, LCMS 07: m/z = 426 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.51 - 7.92 (m, 1H), 7.21 - 7.03 (m, 3H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 - 3.76 (m, 5H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.20 - 3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.37 - 2.14 (m, 4H), 2.10 - 1.98 (m, 2H).	
236	LC-MS: RT= 1.035, m/z = 390.30 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4, ppm) δ : 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.00 (s, 3H), 2.89 - 2.70 (m, 6H), 2.21 (d, J = 2.9 Hz, 3H), 2.12 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.87 (m, 4H).	30
237	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.938 min, LCMS 28: m/z = 360.15 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.19 (m, 2H), 7.11 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.36 (m, 2H), 4.22 - 3.98 (m, 2H), 3.92 - 3.72 (m, 5H), 3.72 - 3.62 (m, 4H), 3.43 - 3.30 (m, 2H), 3.03 (s, 3H).	

10

20

30

40

【 0 9 6 1】

50

【表 2 3 0】

238	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.356 min, LCMS 07: m/z = 426 [M+1]. 1H-NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.69 (s, 1H), 7.13 – 7.05 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.78 – 2.68 (m, 2H), 2.64 (q, J = 4.8 Hz, 4H), 2.8 – 2.00 (m, 2H), 1.91 – 1.78 (m, 4H).	
239	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.911 min, LCMS33: m/z = 341 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.53 (s, 1H), 7.59 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.20 – 7.16 (m, 1H), 6.19 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.23 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.52 (t, J = 6.3 Hz, 2H), 3.28 (t, J = 8.1 Hz, 2H), 3.13 – 2.99 (m, 5H), 2.97 (s, 6H).	10
240	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.044 min, LCMS07: m/z = 386.15 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.61 (s, 1H), 7.08 – 7.05 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.80 – 2.71 (m, 2H), 2.71 – 2.61 (m, 4H), 2.47 (q, J = 7.6 Hz, 2H), 2.12 – 2.00 (m, 2H), 1.92 – 1.80 (m, 4H), 1.25 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	
241	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.17 min; LCMS 33: m/z = 464.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.43 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.63 – 7.44 (m, 5H), 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.01 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.82 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.26 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.07 (dd, J = 12.0, 4.6 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.69 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 3.53 – 3.40 (m, 3H), 2.29 – 2.21 (m, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 2H), 1.80 – 1.65 (m, 2H).	20
242	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.067 min, LCMS 33: m/z = 483 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.87 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.93 – 6.82 (m, 2H), 6.12 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.27 (d, J = 12.9 Hz, 1H), 4.08 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.92 – 3.58 (m, 6H), 3.34 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.16 – 2.95 (m, 5H), 2.59 (dd, J = 14.1, 11.3 Hz, 1H), 2.25 – 1.60 (m, 12H), 1.20 – 0.90 (m, 2H).	
243	LC-MS: (ES, m/z): UFLC 06:RT = 6.901 min, LCMS 53: m/z = 440.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.42 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 1.6 Hz, 2H), 6.85 – 6.71 (m, 1H), 6.05 (dd, J = 7.4, 1.7 Hz, 1H), 4.64 – 4.56 (m, 1H), 4.33 (t, J = 12.7, 2.3 Hz, 2H), 4.08 – 3.97 (m, 2H), 3.96 – 3.82 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.46 – 3.25 (m, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 2.89 – 2.72 (m, 5H), 2.46 – 2.31 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 1H), 1.50 (d, J = 13.2 Hz, 2H), 1.25 – 1.06 (m, 2H).	30
244	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.95min, LCMS33: m/z = 346 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.66 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 6.3, 3.0 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 6.93 (m, J = 9.2, 3.5 Hz, 1H), 6.25 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.72 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.50 – 3.33 (m, 2H), 3.15 (t, J = 13.0 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.24 (m, 4H), 2.16 – 2.02 (m, 2H).	40

【 0 9 6 2】

【表 2 3 1】

245	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.004 min, LCMS 07: m/z = 344.15 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.65 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.16 (s, 1H), 7.07 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.29 - 3.02 (m, 2H), 2.34 - 2.01 (m, 6H).
246	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.907 min, LCMS 07: m/z = 358.05 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.01 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.25 - 7.14 (m, 1H), 6.94 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 5.96 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.09 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.78 (s, 5H), 2.70 (s, 4H), 2.12 - 1.99 (m, 2H), 1.90 - 1.80 (m, 4H).
247	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.41 min, LCMS 07: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.44 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 - 7.13 (m, 3H), 7.07 - 6.98 (m, 1H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 - 3.77 (m, 5H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.22-3.12 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.37 - 2.02 (m, 6H).
248	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.871 min, LCMS 07: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.03 (s, 1H), 7.77 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.73 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.89 - 3.75 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.18 - 3.10 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.40 - 2.39 (m, 2H), 2.30 - 2.06 (m, 4H).
249	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.577 min, LCMS 30: m/z = 368.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.30 (s, 1H), 7.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.26 - 7.07 (m, 4H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.21 - 3.15 (m, 2H), 2.38 - 2.23 (m, 2H), 2.21 - 2.14 (m, 4H).
250	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.974 min, LCMS 33: m/z = 367.21 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.14 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 6.81 - 6.69 (m, 2H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.37 - 2.04 (m, 6H).
251	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.07 min, LCMS 53: m/z = 374.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.94 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.40 (t, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.08 - 7.04 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 6.55 - 6.51 (m, 1H), 5.84 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 5.30 - 5.05 (m, 1H), 4.66 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.06 (t, J = 6.3 Hz, 3H), 3.03 - 2.64 (m, 5H), 2.57 - 2.42 (m, 1H), 2.32 - 1.95 (m, 4H), 1.28 (d, J = 6.3 Hz, 6H).
252	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.943 min, LCMS 28: m/z = 344 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 - 7.09 (m, 2H), 6.64 - 6.52 (m, 1H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18-4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.89 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.84 - 2.78 (m, 1H), 2.77 - 2.57 (m, 5H), 1.96 - 1.74 (m, 4H).

10

20

30

40

【 0 9 6 3 】

50

【表 2 3 2】

253	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.943 min, LCMS 28: m/z = 344 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.22 – 7.05 (m, 2H), 6.61 – 6.52 (m, 1H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.19 – 4.06 (m, 1H), 4.05 – 3.90 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.84 – 2.96 (m, 1H), 2.76 – 2.57 (m, 5H), 1.93 – 1.75 (m, 4H).	
256	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.83min, LCMS33: m/z = 414 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.75 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 2H), 6.41 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.39-4.36 (m, 1H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.99-3.92 (m, 4H), 3.89 – 3.64 (m, 5H), 3.51-3.42 (m, 3H), 3.27 – 3.09 (m, 2H), 2.60-2.07 (m, 7H).	10
257	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.22min, LCMS 33: m/z = 382 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.30 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.90 (s, 5H), 3.50 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 2.39 – 2.04 (m, 6H).	
258	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.871 min, LCMS 33: m/z = 382 [M+1]. 1H NMR (メタノール-d4, ppm): δ 8.75 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 7.19 – 6.98 (m, 4H), 4.23 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 – 3.76 (m, 8H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 2H), 2.38 – 2.02 (m, 6H).	20
259	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.801 min, LCMS 31, m/z = 482.5 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 17.2 Hz, 3H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.53 – 4.24 (m, 1H), 4.07 – 3.82 (m, 5H), 3.82 – 3.50 (m, 2H), 3.49 – 3.35 (m, 4H), 3.30 – 3.15 (m, 1H), 2.96 (d, J = 4.1 Hz, 4H), 2.25 – 1.18 (m, 15H).	
260	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.069 min; m/z = 468.35 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.37 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.99 – 6.84 (m, 2H), 6.82 – 6.70 (m, 1H), 5.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.15 – 3.92 (m, 3H), 3.88 – 3.61 (m, 7H), 3.37 – 3.13 (m, 2H), 3.12 – 2.98 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.05 – 1.81 (m, 2H), 1.85 – 1.23 (m, 9H), 1.22 – 0.91 (m, 2H).	30
261	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.720 min, LCMS 32: m/z = 388 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10-7.06 (m, 1H), 6.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.08 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.85 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 2.77 – 2.68 (m, 2H), 2.62 (d, J = 5.7 Hz, 4H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.88-1.80 (m, 4H).	
262a	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.964 min ; m/z = 334 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.59 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 3.73 – 3.39 (m, 3H), 3.35 – 3.18 (m, 4H), 2.92 (s, 3H), 2.38 – 2.25 (m, 1H), 2.17 – 1.78 (m, 10H), 1.50 – 1.20 (m, 5H).	40

【 0 9 6 4 】

40

50

【表 2 3 3】

262b	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.964 min; m/z = 334 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.59 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 5.87 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.91 – 3.69 (m, 1H), 3.73 – 3.39 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.78 – 2.61 (m, 6H), 2.32 – 2.21 (m, 1H), 2.00 – 1.75 (m, 9H), 1.50 – 1.11 (m, 4H).	
263	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.07min, LCMS07: m/z = 408.15[M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.12-8.09 (m,1H), 7.84-7.80 (m, 1H), 7.61 – 7.53 (m, 1H), 7.48-7.46 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.20 – 7.07 (m, 2H), 4.22 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 – 3.78 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.19-3.14 (m, 5H), 2.36 – 2.16 (m, 4H), 2.10-2.07 (m, 2H).	10
264	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.695min, LCMS 40, m/z =367 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.75 – 7.60 (m, 2H), 7.39 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.96 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.73 (t, J = 6.7 Hz, 2H), 3.53 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.27 – 3.08 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.29 – 1.98 (m, 4H).	
265	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.07min, LCMS07: m/z = 366.20 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.96 (s, 1H), 9.38 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.31 – 7.15 (m, 1H), 6.90 (dd, J = 7.7, 3.0 Hz, 3H), 6.74 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.68 – 6.65 (m, 1H), 6.55 (t, J = 2.5 Hz, 1H), 3.99 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.74 (s, 3H), 3.62 (s, 2H), 3.34-3.26 (m, 2H), 3.06-3.03 (m, 2H), 2.19 – 1.98 (m, 4H), 1.93 – 1.79 (m, 2H).	20
266	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.021 min, LCMS 33: m/z = 367 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.51 – 7.38 (m, 2H), 7.24 – 7.04 (m, 4H), 6.92 (d, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (t, J = 13.2 Hz, 2H), 2.36 – 2.02 (m, 6H).	
267	LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.04 min, LCMS 45: m/z = 328 [M+1]. ¹ H-NMR: (メタノール-d ₄ , ppm): δ 7.88-7.86 (m, 2H), 7.29 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H), 6.11 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 4.01 – 3.91 (m, 2H), 3.84-3.68 (m, 2H), 3.59 – 3.49 (m, 2H), 3.28 – 3.13 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.25 – 2.01 (m, 4H).	30
268	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.94 min, LCMS 28: m/z = 328 [M+1]. ¹ H-NMR: (メタノール-d ₄ , ppm): δ 7.71 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 7.25 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.98 (dd, J = 7.4, 1.1 Hz, 1H), 6.79 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 6.0, 2.0 Hz, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.81-3.63 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.70 – 2.58 (m, 4H), 1.85-1.68 (m, 4H).	
272	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.985 min, LCMS 07: m/z = 375 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.62 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.02 – 6.90 (m, 2H), 5.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.37 – 2.02 (m, 6H).	40

【 0 9 6 5】

【表 2 3 4】

276	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.529 min, LCMS 33, m/z =346.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.49 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.43 – 7.34 (m, 1H), 7.25 – 7.05 (m, 2H), 3.95 – 6.88 (m, 1H), 6.36 – 5.98 (m, 1H), 5.13 – 4.98 (m, 1H), 4.96 – 4.80 (m, 1H), 4.57 – 4.33 (m, 2H), 4.10 – 3.90 (m, 1H), 3.89 – 3.59 (m, 2H), 3.47 – 3.22 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.28 – 1.83 (m, 4H).
277	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.348 min, LCMS 27: m/z = 364 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.64 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.46 – 7.27 (m, 3H), 6.97 – 6.84 (m, 1H), 6.22 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.48 (t, J = 12.2 Hz, 2H), 4.23 – 4.06 (m, 2H), 3.78 – 3.33 (m, 4H), 3.06 (s, 3H), 2.17 (s, 4H).
279	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.221 min, LCMS 30, m/z =342 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.68 – 7.58 (m, 3H), 7.53 – 7.40 (m, 1H), 7.30 – 7.20 (m, 1H), 6.21 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.58 (q, J = 6.4 Hz, 1H), 3.75 – 3.54 (m, 4H), 3.48 – 3.34 (m, 2H), 3.22 – 2.99 (m, 5H), 2.20 – 1.99 (m, 4H), 1.53 (d, J = 6.5 Hz, 3H).
280	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.969min, LCMS 15, m/z =360 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.10 (d, J = 1.9 Hz, 2H), 6.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.51 – 3.28 (m, 6H), 3.03 (s, 3H), 2.36 – 2.20 (m, 2H), 1.39 (t, J = 7.3 Hz, 6H).
283	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.651 min, LCMS 07, m/z =388.4 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 7.52 – 7.43 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.18 – 3.90 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.29 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.83 – 2.48 (m, 6H), 2.18 – 1.94 (m, 3H), 1.88 – 1.76 (m, 1H).
285	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.57min, LCMS48: m/z = 426 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.04-7.10 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.4 Hz, 3H), 3.99 - 3.87 (m, 5H), 3.69-3.42 (m, 4H), 3.03 (s, 3H), 2.51 – 2.26 (m, 4H).
286	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.934 min, LCMS 07: m/z = 374 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.47 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 4.14 – 4.03 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.97 – 2.47 (m, 9H), 2.24 – 1.92 (m, 3H), 1.80-1.70 (m, 1H).
287	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.021 min, LCMS 33: m/z = 383 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.09 (d, 2H), 6.18 (d, 1H), 4.35-4.10(m, 3H), 4.10-3.92 (m, 4H), 3.90-3.48 (s, 5H), 3.03 (s, 3H), 2.87-2.36 (s, 2H), 2.32 (s, 2H).

10

20

30

40

【 0 9 6 6 】

50

【表 2 3 5】

288	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.22 min, LCMS 27: m/z = 358 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80-7.70 (m, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.10 – 7.00 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.96 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.15-3.05 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.50 – 2.40 (m, 4H), 2.35 – 2.20 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.85 – 1.55 (m, 4H).	
289	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.92min, LCMS07: m/z = 344.10 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.21 – 3.08 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.94-2.83(m, 1H), 2.59 (d, J = 1.3 Hz, 3H), 2.40 (q, J = 9.0 Hz, 1H), 2.19 – 2.06 (m, 1H), 1.90-1.82 (m, 2H), 1.77-1.68 (m, 1H).	10
290	¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.18 (m, 1H), 7.09 (d, J = 1.0 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.30 – 4.12 (m, 2H), 3.94 – 3.49 (m, 6H), 3.30-3.20(m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.48 – 2.03 (m, 5H), 1.90 – 1.70 (m, 1H), 1.51 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	
291	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.412 min, LCMS 34: m/z = 273 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.73 (s, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 6.51 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.53 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.30 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	20
293	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.055 min, LCMS 28: m/z = 372 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.08 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.87 (s, 1H), 2.79 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 1H), 2.34 – 2.28 (m, 1H), 2.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 2.13 – 2.01 (m, 3H), 1.45 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 1.09 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	
298	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.978 min, LCMS15: m/z = 370.2 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (s, 1H), 7.50 – 7.44 (m, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 – 4.02 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.08 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.68 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 9.2 Hz, 2H), 2.01 – 1.95 (m, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 0.68 (q, J = 4.1 Hz, 1H), 0.43 (q, J = 7.2 Hz, 1H).	30
299	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.590min, LCMS 30, m/z =374 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 1H), 4.09 – 3.91 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.90 – 2.65 (m, 6H), 1.92 – 1.78 (m, 4H).	
300	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.592min, LCMS 30, m/z =374 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.23 – 3.90 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.89 – 2.64 (m, 6H), 1.92 – 1.78 (m, 4H).	40

【 0 9 6 7 】

【表 2 3 6】

301	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.302min, LCMS 27: m/z = 390 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.35 – 7.23 (m, 2H), 5.85 (s, 1H), 4.02 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.84 – 2.75 (m, 2H), 2.72 – 2.62 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.03 – 1.81 (m, 6H).	
302	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.013 min; LCMS15: m/z = 390 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.10 (s, 1H), 6.86 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.07 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.71 – 2.66 (m, 2H), 2.59 (s, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.05 – 1.96 (m, 2H), 1.93 – 1.77 (m, 4H).	10
303	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.529 min, LCMS48: m/z = 373.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.00 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 6.16 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.47 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.47 – 2.42 (m, 3H), 2.41 – 2.29 (m, 2H), 2.26 – 2.24 (m, 2H), 2.24 – 2.19 (m, 2H).	
304	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.019 min, LCMS15: m/z = 368.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.05 (s, 1H), 7.90 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.35 – 7.30 (m, 1H), 7.11 (s, 1H), 4.35 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.98 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.88 – 3.78 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.24 – 3.13 (m, 2H), 2.43 – 2.36 (m, 2H), 2.28 – 2.23 (m, 2H), 2.19 – 2.04 (m, 2H).	20
305	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.958min, LCMS 28: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.92 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.59 (s, 1H), 6.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.89 – 3.74 (m, 2H), 3.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.46 – 2.30 (m, 2H), 2.23 (q, J = 9.0, 2H), 2.09 – 2.06 (m, 2H).	
306	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.30 min, LCMS 53: m/z = 372.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.55 – 2.45 (m, 3H), 2.40 – 2.16 (m, 4H), 2.16 – 2.00 (m, 2H).	30
307	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.30 min, LCMS 53: m/z = 372.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 6.61 (s, 1H), 6.26 (s, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.22 – 3.10 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.55 – 2.45 (m, 3H), 2.40 – 2.16 (m, 4H), 2.16 – 2.00 (m, 2H).	

【 0 9 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 3 7】

308	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.72 min, LCMS 33: m/z = 372.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.95 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 6.66 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.26 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.83 – 3.78 (m, 2H), 3.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.61 – 2.41 (m, 3H), 2.40 – 2.30 (m, 4H), 2.26 – 2.21 (m, 2H).	
309	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.107 min; LCMS53: m/z = 390 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.95 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.07 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.29 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.47 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.16 (q, J = 8.6 Hz, 2H), 2.97 (s, 3H), 2.51 (d, J = 3.2 Hz, 3H), 2.39 – 2.37 (m, 2H), 2.21 (q, J = 6.7 Hz, 2H), 2.14 – 2.02 (m, 2H).	10
310	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.802 min ; m/z = 382.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 6.97 – 6.72 (m, 2H), 6.46 – 6.15 (m, 2H), 6.01 – 5.82 (m, 1H), 3.75 – 2.65 (m, 11H), 2.29 – 1.66 (m, 9H).	
311	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.10 min, LCMS 53: m/z = 319.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.74 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.20 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.08 – 3.98 (m, 2H), 3.73 – 3.62 (m, 5H), 3.32 (s, 3H), 2.82 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H).	20
312	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.221 min, LCMS 33: m/z = 333 [M+H1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.60 (s, 1H), 7.06-7.02 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.4 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.61 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.37 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.19 (s, 3H), 2.10-2.04 (m, 2H).	
313	UPLC: (ES, m/z): RT = 2.42 min, UPLC 07: m/z = 382 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.26 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.12 – 7.06 (m, 1H), 6.92 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.8 Hz, 2H), 3.81 – 3.72 (m, 2H), 3.55 – 3.46 (m, 2H), 3.22 – 3.12 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.39 – 2.28 (m, 5H), 2.23 – 2.03 (m, 5H), 0.99 – 0.91 (m, 2H), 0.70 – 0.63 (m, 2H).	
314	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.167 min, LCMS 28: m/z = 368 [M+1]. 1H-NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 7.06 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 6.95 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.74 (s, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 3.25 – 3.12 (m, 2H), 3.05 (s, 3H), 2.36 – 3.28 (m, 2H), 2.22 – 2.12 (m, 5H), 1 – 0.90 (m, 2H), 0.73 – 0.60 (m, 2H).	30
315	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.160 min, LCMS 33: m/z = 412 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.67 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.45 – 7.27 (m, 2H), 6.24 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.24 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.75 – 3.69 (m, 2H), 3.50 – 3.39 (m, 2H), 3.15 (q, J = 8.4 Hz, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.31 – 2.29 (m, 2H), 2.20 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.07 (t, J = 6.6 Hz, 2H).	40

【 0 9 6 9 】

【表 2 3 8】

317	LC-MS: (ES, m/z): RT=12min, LCMS 31, m/z =358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.22 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.12 – 6.99 (m, 2H), 6.01 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 4.67 – 4.49 (m, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.60 – 3.44 (m, 1H), 3.11 – 2.95 (m, 5H), 2.87 (s, 6H), 2.50 – 2.27 (m, 5H).	
318	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.99min, LCMS33: m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.36 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.68-4.65 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.78 – 2.69 (m, 2H), 2.62 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.36 (s, 6H), 2.36-2.13 (m, 4H), 1.99 – 1.79 (m, 2H).	10
319	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.83 min, LCMS 45: m/z = 404 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.90-3.80 (m, 5H), 3.50 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 3.07 (s, 5H), 2.78-2.56 (m, 2H), 2.37 – 2.02 (m, 6H), 1.33 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	
320	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.780min, LCMS 31, m/z =398 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.34 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.87 – 3.78 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.35 – 2.16 (m, 4H), 2.15 – 2.02 (m, 2H), 1.99 – 1.86 (m, 1H), 1.32 – 1.11 (m, 2H), 1.09 – 0.95 (m, 2H).	20
321	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.758 min, LCMS 33: m/z = 368 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.71-8.59 (m,1H), 8.31-8.19 (m, 1H), 8.18-8.00(m, 2H), 7.65-7.55(m, 1H),7.61 – 7.50 (m, 1H), 6.88– 6.75 (m, 1H), 4.30 (s, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.89-3.75 (m, 2H), 3.42 (s, 2H), 3.20-3.09 (m, 2H), 2.30 (s, 2H),2.28 – 2.02 (m, 4H).	
322	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.96min, LCMS33: m/z = 359.00 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.08 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 4.28 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.95-3.75 (m, 2H), 3.48 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.17 (s, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.26-2.23 (m, 2H), 2.08 (t, J = 6.5 Hz, 2H).	
323	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.836min, LCMS 15, m/z =359.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 8.08 – 7.92 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.26 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.22 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.73 – 3.56 (m, 2H), 3.36 (d, J = 17.0 Hz, 5H), 3.10 – 2.95 (m, 2H), 2.32 – 1.78 (m, 6H).	30
324	LC-MS: (ES, m/z): RT – 0.888min, LCMS 33: m/z – 359 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.40 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 6.70 (s, 1H),6.10-5.90 (m, 1H), 4.31 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.85-3.75 (m, 2H), 3.47 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.25-3.15 (m, 2H), 3.05-2.95 (m, 3H), 2.40-2.30 (m, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H).	

【 0 9 7 0 】

40

50

【表 2 3 9】

325	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.918 min, LCMS 33: m/z = 373 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.99 (s, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.28 (s, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.80 (s, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 2.35 (s, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.08 (s, 2H)	
326	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.958 min, LCMS 33: m/z = 383 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.14 (s, 1H), 7.48 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 4.36 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.90-3.80 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.19 (s, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H).	10
328	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.196 min; m/z = 398.3[M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.22 – 7.12 (m, 1H), 7.07 – 6.92 (m, 2H), 4.05 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.75 – 3.58 (m, 2H), 3.33 (t, J = 7.5 Hz, 2H), 3.11 – 2.95 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.72 (t, J = 7.7 Hz, 2H), 2.55 – 2.42 (m, 2H), 2.23 – 1.89 (m, 8H).	
329	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.021min, LCMS 31, m/z =358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.18 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 7.14 – 6.96 (m, 2H), 6.04 – 5.96 (m, 1H), 4.13 – 3.96 (m, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 3.04 – 2.97 (m, 3H), 2.91 – 2.75 (m, 8H), 2.71 – 2.59 (m, 2H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H).	20
330	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.115 min ; m/z = 372.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.19 – 7.06 (m, 1H), 6.96 – 6.29 (m, 2H), 5.86 – 5.40 (m, 1H), 3.95 – 3.76 (m, 1H), 3.76 – 3.38 (m, 5H), 2.79 – 2.43 (m, 9H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.25 – 2.02 (m, 2H), 1.97 – 1.83 (m, 3H).	
331	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.99min, LCMS33: m/z =372 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.24 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.83 – 4.75 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.68 (d, J = 4.7 Hz, 3H), 2.53 – 2.24 (m, 10H), 2.19 (s, 3H).	
332	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.247 min; m/z = 373.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.76 – 7.65 (m, 1H), 7.53 – 7.09 (m, 1H), 6.07 – 5.83 (m, 1H), 4.17 – 3.95 (m, 2H), 3.91 – 3.80 (s, 3H), 3.74 – 3.48 (m, 2H), 3.38 – 3.23 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.94 – 2.74 (m, 3H), 2.26 – 2.00 (m, 7H), 1.97 – 1.82 (m, 2H).	30
333	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.032 min, LCMS 28: m/z = 355 [M+1]. 1H-NMR-PH-EPI-K-351-100: (300 MHz, メタノール-d4) δ 12.19 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.64 7.49 (m, 1H), 7.35 7.25 (m, 1H), 7.21 7.13 (m, 1H), 6.32 (s, 1H), 4.76 (s, 2H), 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.93 – 3.85 (m, 2H), 3.74 – 3.66 (m, 2H), 3.53 – 3.45 (m, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.25 – 2.11 (m, 2H), 2.11 – 1.96 (m, 2H), 1.53 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	

【 0 9 7 1 】

【表 2 4 0】

334	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.955min, LCMS 40, m/z =358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.42 – 7.29 (m, 1H), 7.27 – 6.99 (m, 2H), 6.06 – 5.98 (m, 1H), 4.52 – 4.04 (m, 6H), 3.95 – 3.86 (m, 3H), 3.49 (q, J = 7.3 Hz, 2H), 3.40 – 3.33 (m, 1H), 3.05 – 2.95 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.37 – 1.21 (m, 3H).	
335	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.90 min, LCMS 33:m/z = 368 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 8.27 (dd, J = 7.3, 2.2 Hz, 1H), 8.12 – 8.00 (m, 2H), 7.41 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 7.09 – 6.98 (m, 2H), 4.30 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.92-3.77 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.24 – 3.09 (m, 2H), 2.43 – 2.01 (m, 6H).	10
336	LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.73 min, LCMS 53:m/z = 382 [M+]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 8.14 (s, 1H), 7.48 – 7.35 (m, 3H), 6.92 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 4.50-4.40 (m, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.92-3.75 (m, 2H), 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22-3.05 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.47 – 2.36 (m, 2H), 2.22 – 2.09 (m, 4H).	
388	LC-MS: (ES, m/z): RT –0.859 min, LCMS 33: m/z – 326 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.45 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.84 (dd, J = 9.0, 0.8 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.9, 1.8 Hz, 1H), 6.26 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.99 – 4.87 (m, 2H), 3.29 – 3.17 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.92 (s, 6H), 2.48 (s, 2H).	20
404	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.598 min; m/z = 312.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.53 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.13 – 8.06 (m, 1H), 7.93 – 7.77 (m, 1H), 7.68 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.26 (dd, J = 9.0, 1.8 Hz, 1H), 6.27 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 5.00 (t, J = 6.7, 5.1 Hz, 2H), 3.88 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.12(s, 3H), 3.09 – 3.01(m, 6H).	20
407	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.942 min, LCMS33: m/z = 344 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.61 – 7.37 (m, 3H), 7.12 – 7.08 (m, 1H), 6.19 – 6.17 (m, 1H), 4.70 – 4.62 (m, 2H), 4.45 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 3.97 – 3.84 (m, 3H), 3.84 – 3.70 (m, 2H), 3.34 – 3.11 (m, 2H), 3.09 – 2.92 (m, 6H), 2.57 – 2.33 (m, 1H), 2.34 – 2.09 (m, 1H).	
408	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.95min, LCMS07: m/z = 358.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.55 (dd, J = 7.3, 1.8 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 4.7, 1.3 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.20 – 4.07 (m, 2H), 3.96-3.84 (m, 4H), 3.75-3.70 (m, 1H), 3.38 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 3.30 – 3.05 (m, 2H), 3.19-2.89 (m, 4H), 2.53 – 2.25 (m, 1H), 2.23 – 1.94 (m, 1H), 1.38 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	30
409	LC-MS: (ES, m/z):RT = 0.981 min, LCMS 33: m/z = 372 [M+1].	
410	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.94 min, LCMS 07: m/z = 388 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.19 – 4.00 (m, 2H), 4.00 – 3.65 (m, 7H), 3.58 – 3.35 (m, 6H), 3.32 – 3.14 (m, 1H), 3.03-2.85 (m, 4H), 2.41-1.90 (m, 2H).	40

【 0 9 7 2】

【表 2 4 1】

411	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.285min, LCMS 40, m/z =370 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 – 6.99 (m, 3H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.23 – 4.00 (m, 2H), 3.98 – 3.41 (m, 7H), 3.03 (s, 5H), 2.62 – 1.60 (m, 2H), 1.11 – 0.89 (m, 4H).	
412	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.919 min, LCMS07: m/z = 358.15 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.13 – 7.01 (m, 2H), 6.26 – 6.13 (m, 1H), 4.09 – 4.04 (m, 1H), 3.99 – 3.84 (m, 4H), 3.75 – 3.71 (m, 1H), 3.57 – 3.53 (m, 1H), 3.07 – 2.90 (m, 8H), 2.42 (s, 1H), 2.10 – 1.89 (m, 3H), 1.59 – 1.40 (m, 1H).	10
413	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.969 min, LCMS07: m/z = 372.20 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.58 (s, 1H), 7.08 – 7.06 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.4Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.96 – 3.94 (m, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 4H), 3.16 – 3.14 (m, 1H), 2.93 (s, 4H), 2.36 (d, J = 2.8 Hz, 3H), 2.18 (s, 5H), 2.00 – 1.97 (m, 1H), 1.92 – 1.76 (m, 2H), 1.72 – 1.67 (m, 1H), 1.23 – 1.09 (m, 1H).	
414	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.020 min, LCMS53: m/z = 360.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.65 – 7.29 (m, 1H), 7.18 – 6.82 (m, 3H), 7.06 (s, 2H), 6.20 – 5.87 (m, 1H), 4.60 – 4.37 (m, 2H), 4.25 – 3.88 (m, 4H), 3.88 – 3.68 (m, 4H), 3.48 – 3.25 (m, 2H), 2.98 – 2.68 (m, 3H), 2.10 – 1.82 (m, 2H).	20
415	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.77 min, LCMS 07: m/z = 344.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.86 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.86 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.81 – 2.73 (m, 1H), 2.67 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.56 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.20 – 2.04 (m, 1H), 1.69 – 1.67 (m, 1H).	
416	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.71 min, LCMS 07: m/z = 344.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.74 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.96 – 3.83 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.88 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 2.84 – 2.72 (m, 1H), 2.66 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.57 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.22 – 2.01 (m, 1H), 1.68 – 1.64 (m, 1H).	30
417	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.64 min, LCMS 53: m/z = 358.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, クロロホルム-d) δ 7.54 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 6.98 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.73 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.00 (d, J = 6.5 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.35 – 2.57 (m, 8H), 2.49 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.16 – 2.13 (m, 1H), 1.73 – 1.71 (m, 1H).	

【 0 9 7 3 】

40

50

【表 2 4 2】

418	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.15 min, LCMS 53: m/z = 358.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.60 (s, 1H), 7.08 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.96 – 3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.85 – 2.83 (m, 1H), 2.82 – 2.70 (m, 1H), 2.71 – 2.60 (m, 2H), 2.53 – 2.49 (m, 1H), 2.41 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 2.18 (s, 3H), 2.16 – 2.03 (m, 1H), 1.67 – 1.60 (m, Hz, 1H).	
419	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.01 min, LCMS33: m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.41 (s, 1H), 7.19 – 6.95 (m, 2H), 6.03 (s, 1H), 4.1-3.92 (m, 2H), 3.85-3.7 (m, 3H), 3.63-3.52 (m, 1H), 3.32 – 2.98 (m, 4H), 2.95 – 2.72 (m, 5H), 2.42 – 2.05 (m, 4H), 1.98-1.67 (m, 1H), 1.25 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	10
420	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.774min, LCMS 40, m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 – 6.98 (m, 3H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.19 – 3.99 (m, 2H), 3.89 (s, 4H), 3.78 – 3.65 (m, 1H), 3.46 – 3.36 (m, 1H), 3.30 – 3.10 (m, 3H), 3.08 – 2.87 (m, 4H), 2.53 – 1.91 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.07 (t, J = 7.4 Hz, 3H).	
421	1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.69 – 7.63 (m, 1H), 7.57 – 7.55 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.57 – 4.45 (m, 2H), 4.24 – 4.21 (m, 1H), 3.83 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.85 – 2.67 (m, 3H), 2.55 – 2.51 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.24 – 2.10 (m, 4H), 1.96 – 1.94 (m, 1H).	20
422	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.979 min, LCMS 45: m/z = 384.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.65 – 7.33 (m, 1H), 7.24 – 7.12 (s, 1H), 7.03 – 6.89 (m, 2H), 6.19 – 5.98 (m, 1H), 4.08 – 3.52 (m, 7H), 3.39 – 2.80 (m, 8H), 2.38 – 2.07 (m, 1H), 2.05 – 1.72 (m, 1H), 1.12 – 0.95 (m, 1H), 0.70 – 0.53 (m, 2H), 0.29 – 0.21 (m, 2H).	
423	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.94min, LCMS07: m/z = 358.15 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.87-7.5 (m, 1H), 7.29 – 7.01 (m, 3H), 6.38-6.11 (m, 1H), 4.43 (t, J = 9.4 Hz, 1H), 4.27 – 4.10 (m, 3H), 4.08 – 4.00 (m, 1H), 3.94 (d, J = 2.2 Hz, 3H), 3.79 (t, J = 9.8 Hz, 1H), 3.50-3.41 (m, 2H), 3.10-2.9 (m, 4H), 2.2-2.02 (m, 2H), 1.41 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 1.30 (d, J = 6.7 Hz, 2H).	30
424	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.97min, LCMS07: m/z = 372.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.9-7.54 (m, 1H), 7.29 – 7.05 (m, 3H), 6.4-6.16 (m, 1H), 4.20 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 3.48 – 3.39 (m, 1H), 3.29-3.19 (m, 1H), 3.17-2.9 (m, 7H), 2.31-2.27 (m, 2H), 1.31 – 1.15 (m, 1H), 0.83-0.80 (m, 2H), 0.59 – 0.39 (m, 2H).	
425	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.96 min, LCMS 45: m/z = 374 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.03 (m, 3H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.65-4.60 (m, 1H), 4.33 (s, 3H), 4.16-4.10 (m, 2H), 4.08 – 3.90 (m, 4H), 3.59-3.45 (m, 2H), 3.40-3.35 (m, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.25-2.11 (m, 2H).	40

【 0 9 7 4】

【表 2 4 3】

426	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.34 min, LCMS 33: m/z = 368 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.53 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.23 (s, 1H), 7.07 (s, 2H), 6.25 – 6.12 (m, 2H), 5.14 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.02 (s, 3H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.19 – 1.03 (m, 2H), 1.04 – 0.89 (m, 2H).	
428	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.111 min, LCMS 33: m/z = 440 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.62 (s, 1H), 7.10 – 7.04 (m, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.96 (s, 1H), 4.09 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.82 (s, 3H), 3.42 – 3.38 (m, 1H), 3.31-3.28 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.68 – 2.60 (m, 4H), 2.10-2.02 (m, 2H), 1.90-1.80 (m, 4H).	10
429	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.996min, LCMS 31, m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.24 – 7.00 (m, 3H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.62 – 4.47 (m, 1H), 4.29 – 4.10 (m, 3H), 4.08 – 3.89 (m, 4H), 3.58 – 3.33 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.69 – 2.54 (m, 1H), 2.43 – 2.23 (m, 1H), 2.22 – 2.07 (m, 2H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H).	
430	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.02min, LCMS33: m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 8.1-7.8 (m, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.05 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.76 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.4-6.2 (m, 1H), 4.14 – 3.93 (m, 4H), 3.63 – 3.49 (m, 2H), 3.32 – 3.19 (m, 2H), 3.08 – 2.85 (m, 5H), 2.19 – 1.83 (m, 6H), 1.32 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	20
432	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.06min, LCMS33: m/z = 386 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 7.96 – 7.89 (m, 1H), 7.04 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.70 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.37-6.09 (m, 1H), 4.11-3.98 (m, 4H), 3.62-3.56 (m, 2H), 3.31 – 3.19 (m, 2H), 3.08 – 2.85 (m, 5H), 2.39 – 2.24 (m, 3H), 2.19 – 1.76 (m, 6H), 1.36 (t, J = 6.9 Hz, 3H).	
433	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.34 min, LCMS 33: m/z = 368 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.64 (s, 1H), 7.43 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.9, 2.5 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.14 (s, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.35-2.25 (m, 1H), 1.35 – 1.13 (m, 4H).	30
435	LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.15 min, LCMS 53: m/z = 372 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.27 (s, 1H), 7.16 – 6.97 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.65 – 3.53 (m, 2H), 3.01-2.95 (m, 5H), 2.90 (s, 3H), 2.31 (s, 3H), 2.22 – 2.11 (m, 3H), 1.87-1.56 (m, 2H).	
436	LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.08 min, LCMS53:m/z = 412 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.27 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.04 – 5.97 (m, 1H), 3.96 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.85 (d, J = 3.7 Hz, 3H), 3.76 (d, J = 12.4 Hz, 2H), 3.17 – 2.97 (m, 6H), 2.32 – 2.20 (m, 5H), 1.91-1.76 (m, 2H), 1.33-1.05 (m, 1H), 0.87 – 0.74 (m, 2H), 0.56-0.36 (m, 2H).	40

【 0 9 7 5】

【表 2 4 4】

437	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.957 min, LCMS15: m/z = 330.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 – 8.58 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.22 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.11 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (d, J = 9.7 Hz, 2H), 3.91 – 3.71 (m, 6H), 3.28 – 3.18 (m, 1H), 2.86 (s, 3H), 2.16 (s, 3H).	
438	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.54 min, LCMS 28: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.98 – 2.62 (m, 6H), 2.37 (d, J = 2.5 Hz, 3H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	10
439	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.56 min, LCMS 28: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.09 – 3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.90-2.80 (m, 2H), 2.39 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 2.27 (d, J = 8.3 Hz, 2H), 2.08 (s, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H).	
440	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.400 min, LCMS 33: m/z = 359 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.53 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 7.03 (d, J = 2.7 Hz, 2H), 6.16 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.20 – 4.00 (m, 3H), 3.91 – 3.73 (m, 5H), 3.03 (s, 3H), 1.85 – 1.49 (m, 9H).	20
441	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.831 min, LCMS 32, m/z = 402.4 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 7.15 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.09 – 6.90 (m, 2H), 6.02 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.27 (s, 2H), 4.14 – 3.98 (m, 2H), 3.77 (s, 3H), 3.70 – 3.55 (m, 2H), 3.32 (d, J = 4.4 Hz, 5H), 3.08 – 2.92 (m, 2H), 2.83 (s, 3H), 2.24 – 1.73 (m, 6H).	
442	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.930 min, LCMS07: m/z = 344.15 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.33 – 7.29 (m, 1H), 7.26 – 7.04 (m, 2H), 6.02 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.63 – 4.40 (m, 2H), 4.26 – 4.03 (m, 4H), 3.93 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 3.32 – 3.31 (m, 1H), 3.08 – 2.95 (m, 6H), 2.32 (s, 3H).	
444	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.957 min, LCMS 07: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.35 (d, J = 14.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.14 (m, 1H), 7.09 (q, J = 8.8 Hz, 1H), 6.01 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.54 – 4.35 (m, 2H), 4.31 – 4.08 (m, 4H), 3.92 (s, 3H), 3.70 – 3.47 (m, 2H), 3.47 (s, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.48 – 2.24 (m, 3H), 1.28 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	30
445	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.067 min, LCMS15: m/z = 384.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.36 – 7.06 (m, 3H), 5.99 (s, 1H), 4.53 – 4.35 (m, 2H), 4.32 – 4.07 (m, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.36 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 3.03 – 2.95 (m, 3H), 2.31 (s, 3H), 1.09 – 1.06 (m, 1H), 0.77 – 0.72 (m, 2H), 0.50 – 0.41 (m, 2H).	40

【 0 9 7 6 】

【表 2 4 5】

446	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.99 min, LCMS 33: m/z = 398.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.33 – 7.17 (m, 2H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.26 – 3.86 (m, 6H), 3.80 – 3.46 (m, 2H), 2.99 (d, J = 11.3 Hz, 6H), 2.51 – 2.12 (m, 9H), 1.97 (q, J = 9.4 Hz, 2H).	
447	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.85 min, LCMS 33: m/z = 359.0 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.65 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 7.31 (s, 2H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.96 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.73 (s, 3H), 2.54 (d, J = 7.1 Hz, 2H), 2.42 – 2.39 (m, 4H), 2.05 (s, 3H), 1.89 – 1.84 (m, 2H), 1.68 – 1.63 (m, 4H).	10
448	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.88 min, LCMS 33: m/z = 359.0 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.19 (s, 1H), 7.67 – 7.41 (m, 1H), 7.05 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.63 (s, 1H), 3.99 (t, J = 6.5 Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 2.57 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.48 (s, 5H), 2.09 (s, 3H), 1.91 – 1.85 (m, 2H), 1.77 – 1.45 (m, 4H).	
449	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.226 min; LCMS34: m/z = 400 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.35 – 7.29 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.04 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 5.01 – 4.91 (m, 3H), 4.79 – 4.77 (m, 2H), 4.69 (s, 1H), 4.13 – 4.11 (m, 2H), 3.90 (s, 4H), 3.80 – 3.50 (m, 2H), 3.04 – 2.97 (m, 4H), 2.40 – 2.30 (m, 1H), 2.30 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.17 (s, 1H).	20
450	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.18min, LCMS33: m/z = 427 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.86-10.48 (m, 2H), 8.04-7.95 (m, 1H), 7.45 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 7.08-6.91 (m, 2H), 5.04 (s, 1H), 4.07 (d, J = 6.6 Hz, 2H), 3.76 (s, 3H), 3.74-3.25(m,8H), 3.10-2.97 (m, 2H), 2.91 – 2.79 (m, 3H), 2.19 (q, J = 7.4, 6.8 Hz, 2H), 2.06 – 1.81 (m, 8H).	
451	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.016min, LCMS 07: m/z = 442 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.30 – 7.12 (m, 2H), 7.05 (q, J = 4.9 Hz, 1H), 6.05 – 5.97 (m, 1H), 4.09 – 4.75 (m, 2H), 4.05 – 3.75 (m, 6H), 3.72 (m, 1H), 3.40 (q, J = 2.3 Hz, 3H), 3.28 – 3.00 (m, 5H), 2.99 – 2.89 (m, 1H), 2.54 – 2.41 (m, 1H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 1.88 – 1.81 (m, 1H), 1.80 – 1.78 (m, 1H), 1.75 – 1.73 (m, 1H), 1.72 – 1.57 (m, 2H), 1.29 – 1.25 (m, 2H).	30
452	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.245 min, LCMS 33: m/z = 345 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.26 (s, 1H), 7.03 (d, 2H), 6.29-5.99 (m, 1H), 4.30(s, 1H), 4.11-3.82 (m, 7H), 3.00(s, 3H), 2.42-2.22 (m,3H), 2.18-1.81(m, 4H).	
453	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.25min, LCMS33: m/z = 331 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.76-7.50 (m, 1H), 7.16-7.11 (m, 1H), 7.10 – 7.01 (m, 2H), 6.39-6.1 (m, 1H), 4.2-4.02 (m, 2H), 3.93 – 3.83 (m, 5H), 3.52 – 3.44 (m, 1H), 3.06-2.95 (m, 3H), 0.67 – 0.55 (m, 2H), 0.52 (dd, J = 6.8, 4.6 Hz, 2H).	40

【 0 9 7 7 】

【表 2 4 6】

456	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.764min, LCMS48: m/z = 412 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.33 (s, 1H), 7.24 – 7.20 (m, 1H), 7.04 (q, J = 3.5 Hz, 1H), 5.99 (q, J = 1.2 Hz, 1H), 4.10 – 4.06 (m, 2H), 4.01 – 3.86 (m, 4H), 3.86 – 3.57 (m, 2H), 3.54 – 3.38 (m, 1H), 3.23 – 3.18 (m, 1H), 3.00 (d, J = 12.0 Hz, 4H), 2.53 – 1.96 (m, 7H), 1.94 – 1.65 (m, 6H).	
458	LC-MS: (ES, m/z): RT=3.213min, LCMS 28, m/z =426.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.35 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.18 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.21 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.86 (d, J = 19.0 Hz, 5H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 – 2.88 (m,6H), 2.44 – 1.98 (m, 8H), 1.98 – 1.56 (m, 6H).	10
459	LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.100min, LCMS 28, m/z = 442.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.16 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 7.11 – 6.92 (m, 2H), 5.93 (s, 1H), 4.18 – 3.92 (m, 4H), 3.80 (s, 3H), 3.74 – 3.58 (m, 2H), 3.57 – 3.27 (m, 4H), 3.15 – 2.62 (m, 6H), 2.28 – 1.52 (m, 10H).	
460	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.998 min, LCMS 33: m/z = 383 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.64 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.20(s, 1H), 7.03 (s, 1H), 4.35 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.00 (s, 3H), 3.82 (s, 2H), 3.50 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.73 (s, 3H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.30-2.20 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 2H).	20
461	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.63 min, LCMS 53: m/z = 388.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.29 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.09 – 6.99 (m, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.20 – 4.02 (m, 2H), 4.00 – 3.63 (m, 7H), 3.61 – 3.41 (m, 3H), 3.26 – 3.19 (m, 1H), 3.01 – 2.98 (m, 4H), 2.31 – 2.26 (m, 4H), 2.23 – 1.99 (m, 1H).	
462	LC-MS: (ES, m/z): RT =1.069min, LCMS07: m/z =468 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.36 – 7.11 (m, 2H), 7.03 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.99 (s, 1H), 4.13 (s, 2H), 4.04 – 3.52 (m, 9H), 3.50 – 3.35 (m, 3H), 3.30 – 3.16 (m, 1H), 3.04 (d, J = 3.6 Hz, 2H), 2.31 (s, 5H), 1.88 – 1.82 (m, 1H), 1.73 – 1.52 (m, 2H), 1.44 – 1.18 (m, 2H), 1.13 – 0.68 (m, 4H).	30
463	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.986 min, LCMS 07, m/z =372.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.46 – 6.91 (m, 3H), 6.02 (s, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 3.75 – 3.45 (m, 2H), 3.18 – 2.76 (m, 7H), 2.53 – 2.12 (m, 5H), 1.31 – 0.86 (m, 4H).	
464	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.128 min, LCMS 33: m/z = 456 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.96 (s, 1H),6.52-6.61 (m, 1H),6.20-6.40 (m, 1H), 5.90-6.08 (m, 1H), 4.28 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.05 – 3.90 (m,5H), 3.81 (s, 2H), 3.52 – 3.41 (m, 4H), 3.21-3.11 (s, 4H), 2.59-2.40 (m, 3H), 2.35 (t, J = 6.6 Hz, 2H), 2.22 (s, 2H), 2.10 (s, 2H), 1.93 (s, 1H), 1.74 (s, 2H), 1.40 (s, 2H).	40

【 0 9 7 8】

【表 2 4 7】

465	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.68min, LCMS28: m/z = 374 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 8.7, 2.6 Hz, 1H), 7.06-7.04 (m, 1H), 6.2-5.99 (m, 1H), 4.76 - 4.52 (m, 2H), 4.39 - 4.11 (m, 4H), 4.05-3.85 (m, 4H), 3.61-3.43 (m, 2H), 3.05-2.9 (m, 3H), 2.45-2.23 (m, 3H), 2.20-2.06 (m, 2H).	
466	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.64min, LCMS33: m/z = 384 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.40 - 7.27 (m, 2H), 7.12-6.95 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.25-5.97 (m, 1H), 4.89-4.67 (m, 1H), 3.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H), 3.77-3.45 (m, 4H), 3.09-2.94 (m, 4H), 2.40 (s, 1H), 2.33-2.23 (m, 4H), 2.14-1.9 (m, 2H), 1.25-0.9 (m, 4H).	10
473	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.962min, LCMS28: m/z = 359 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.05 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.30 (s, 1H), 4.60 - 4.24 (m, 2H), 4.12 - 3.62 (m, 5H), 3.44 - 3.34 (m, 1H), 3.28 - 2.95 (m, 8H), 2.78 (s, 3H), 2.60 - 2.30 (m, 1H), 2.27 - 1.85 (m, 1H).	
478	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.062 min, LCMS 53: m/z = 368.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.63 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.45 - 7.19 (m, 1H), 7.19 - 6.95 (m, 1H), 6.95 - 6.66 (m, 1H), 5.87 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.88 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 2.04 (dd, J = 9.7, 5.2 Hz, 1H), 1.13 - 0.97 (m, 2H), 0.90 (d, J = 5.9 Hz, 5H).	20
480	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.114 min ; m/z = 368.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 8.75 - 8.38 (m, 1H), 7.28 (dd, J = 7.3, 4.6 Hz, 1H), 7.17 - 7.00 (m, 1H), 6.86 - 6.66 (m, 2H), 6.12 - 5.89 (m, 1H), 4.98 - 4.75 (m, 2H), 3.75 - 3.42 (m, 4H), 2.85 - 2.46 (m, 3H), 1.09 - 0.93 (m, 4H).	
481	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.03 min, LCMS 33: m/z = 384.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.37 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.13 (q, J = 8.7, 1H), 6.99 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.05 - 4.01 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.48 (t, J = 9.9 Hz, 1H), 3.30 - 3.12 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.88 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 2.55 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 2.27 (s, 4H), 1.93 - 1.91 (m, 6.9 Hz, 1H), 0.80 (q, J = 5.1 Hz, 4H).	30
482	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.20 min, LCMS 27: m/z = 384.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.49 (s, 1H), 7.09 (q, J = 8.7 Hz, 1H), 7.00 - 6.91 (m, 1H), 5.87 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 4.09 - 3.96 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 3.26 - 2.69 (m, 8H), 2.22 (s, 5H), 1.79 - 1.69 (m, 1H), 0.63 (q, J = 7.7 Hz, 4H).	
483	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.16min, LCMS28: m/z = 400 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.27 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 5.84 (s, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.26 (d, J = 7.8 Hz, 6H), 2.75 (s, 3H), 2.62 - 2.52 (m, 1H), 2.21 - 2.05 (m, 2H), 1.97 (s, 4H), 1.10 (d, J = 6.9 Hz, 6H).	40

【 0 9 7 9 】

40

50

【表 2 4 8】

486	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.902 min, LCMS33: m/z = 382 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.08 (s, 1H), 7.81 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 – 7.19 (m, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.14 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.84 (s, 3H), 2.82 – 2.73 (m, 2H), 2.66 (d, J = 4.8 Hz, 4H), 2.50 (d, J = 0.8 Hz, 3H), 2.16 – 2.04 (m, 2H), 1.89 – 1.85 (m, 4H).	
490	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.969 min, LCMS 33: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.25 (s, 1H), 7.20 – 7.11 (m, 1H), 7.07 – 6.95 (s, 1H), 6.03 – 5.96 (m, 1H), 4.39 – 4.28 (m, 2H), 4.25 – 4.08 (m, 4H), 3.95 (s, 3H), 3.64 – 3.48 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.65 – 2.51 (m, 1H), 2.52 – 2.38 (m, 1H), 2.41 – 2.22 (m, 3H), 2.14 – 2.00 (m, 2H).	10
496	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.471 min, m/z = 406.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.45 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.41 – 7.21 (m, 1H), 6.23 – 6.07 (m, 1H), 4.23 (q, J = 5.9 Hz, 2H), 3.90 – 3.70 (m, 5H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 3.18 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.46 – 2.03 (m, 9H).	
497	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.041 min, LCMS33: m/z = 370 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.29 – 7.09 (m, 3H), 6.29 – 5.89 (m, 1H), 4.17 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.82 – 3.70 (m, 2H), 3.53 – 3.41 (m, 2H), 3.18 – 3.04 (m, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.68 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.45 – 2.17 (m, 7H), 2.17 – 2.03 (m, 2H), 1.29 – 1.14 (m, 3H).	20
498	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.120 min, LCMS 28, m/z = 398.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 7.05 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.99 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.20 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.04 – 3.85 (m, 4H), 3.62 – 3.36 (m, 4H), 3.29 – 3.25 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.51 – 1.89 (m, 7H), 0.95 – 0.60 (m, 4H).	
502	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.98 min, LCMS33: m/z = 360 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.27 (s, 1H), 7.16 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.11 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 3.35 – 3.30 (m, 2H), 2.97 – 2.88 (m, 9H), 2.30 (s, 3H), 2.06 – 1.89 (m, 4H).	30
503		
503	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.140 min; LCMS27: m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.25 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.16 – 4.13 (m, 1H), 4.13 – 4.05 (m, 1H), 3.87 (s, 4H), 3.79 – 3.62 (m, 1H), 3.54 – 3.42 (m, 1H), 3.26 – 3.05 (m, 1H), 3.04 – 2.77 (m, 7H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.10 – 1.75 (m, 3H).	

【 0 9 8 0 】

【表 2 4 9】

504	LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.03 min, LCMS 15:m/z = 386 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.34 – 7.26 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 8.9, 2.3 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.35-4.18 (m, 2H), 3.98 – 3.78 (m, 4H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.65-3.50 (m, 1H), 3.42-3.08 (m, 2H), 3.05-2.99 (m, 3H), 2.30-2.40 (m, 6H), 2.24 – 2.05 (m, 2H), 1.93-1.75 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 3H).	
506	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.03min, LCMS33: m/z = 384 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.37 – 7.17 (m, 2H), 7.11 – 7.01 (m, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.17 (d, J = 5.4 Hz, 2H), 3.91 – 3.81 (m, 5H), 3.51 - 3.77 (m, 4H), 3.00 (s, 3H), 2.44 – 2.17 (m, 5H), 2.03 - 1.89 (m, 2H), 0.92 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 0.73-0.58 (m, 1H).	10
507	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.023min; LCMS33: m/z = 380 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.4 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 7.01 (s, 1H), 4.30 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.97 - 3.80 (m, 2H), 3.48 – 3.40 (m, 4H), 2.35 – 2.33 (m, 2H), 1.91 – 1.89 (m, 2H), 1.01 – 0.87 (m, 1H), 0.73 – 0.62 (m, 1H).	
508	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.97 min, LCMS 53: m/z = 358.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.23 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 8.9 Hz, 1H), 7.01 (t, J = 1.3 Hz, 1H), 6.01 – 5.96 (m, 1H), 4.45 – 4.25 (m, 2H), 4.09 (q, J = 5.8 Hz, 3H), 3.97 (q, J = 9.3 Hz, 1H), 3.87 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 3.27 – 3.06 (m, 1H), 2.99 (d, J = 5.0 Hz, 4H), 2.92 (s, 2H), 2.30 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.25 – 2.11 (m, 2H).	20
509	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.102 min; LCMS53: m/z = 402 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.93 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 6.09 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.25 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.94 (s, 3H), 3.89 – 3.87 (m, 2H), 3.50 – 3.38 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 2.50 (d, J = 3.1 Hz, 3H), 2.37 – 2.26 (m, 2H), 1.95 – 1.86 (m, 2H), 0.91 (q, J = 7.7 Hz, 1H), 0.69 – 0.62 (m, 1H).	
510	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.075 min, LCMS28: m/z = 370 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.25-6.95 (m, 3H), 6.10 – 5.86 (m, 1H), 4.49 – 3.93 (m, 6H), 3.79 (s, 3H), 3.34 – 2.98 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.14 (s, 3H), 0.93 – 0.62 (m, 4H).	30
514	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.197 min, LCMS 27: m/z = 385 [M+1]. 1H-NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.95 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 5.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.05 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.08 (d, J = 9.1 Hz, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.74 – 2.64 (m, 2H), 2.50 – 2.44 (m, 2H), 2.18 (s, 3H), 2.04 – 1.94 (m, 2H), 1.49 – 1.41 (m, 2H), 0.70 – 0.32 (m, 1H), 0.46 – 0.38 (m, 1H).	
515	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.870min, LCMS 33: m/z = 371 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.44 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.20 (q, J = 6.2 Hz, 2H), 3.71 – 3.41 (m, 6H), 3.00 (s, 3H), 2.83 (q, J = 7.5 Hz, 2H), 2.41 – 2.25 (m, 5H), 2.20 – 2.09 (m, 4H), 1.26 (t, J = 7.6 Hz, 3H).	40

【 0 9 8 1】

【表 2 5 0】

517a	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.041 min, LCMS 53, m/z =398 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.29 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.20 – 6.98 (m, 2H), 6.01 (s, 1H), 4.12 – 3.81 (m, 6H), 3.75– 3.63 (m, 1H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.94 – 2.81 (m, 1H), 2.46 – 2.35 (m, 1H), 2.31 (d, J = 0.9 Hz, 3H), 2.14 – 1.78 (m, 3H), 1.63 – 1.43 (m, 1H), 1.17 – 0.95 (m, 4H).	
517b	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.094min, LCMS28: m/z = 398.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 7.28 – 6.78 (m, 3H), 6.19 – 5.72 (m, 1H), 3.96 (dd, J = 9.8, 4.7 Hz, 1H), 3.85 (dd, J = 9.8, 7.4 Hz, 1H), 3.80 – 3.70 (m, 4H), 3.58 (d, J = 13.7 Hz, 1H), 3.10 – 2.89 (m, 2H), 2.82 (s, 3H), 2.72 – 2.62 (m, 1H), 2.38 – 2.04 (m, 4H), 1.95 (s, 3H), 1.83 (d, J = 13.1 Hz, 1H), 1.70 – 1.56 (m, 1H), 1.44 – 1.20 (m, 1H), 0.94 – 0.75 (m, 4H).	10
518	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.22min, m/z = 385 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.59 (s, 1H), 7.48-7.05 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.20 – 3.80 (m, 4H), 3.92 – 3.72 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.3 Hz, 2H), 3.25 – 3.10 (m, 5H), 2.61 – 1.60 (m, 14H).	
523	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.27 min, LCMS 53: m/z = 399.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.54 (s, 1H), 7.31– 7.20 (m, 1H), 4.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.84 – 3.82 (m, 2H), 3.71 – 3.44 (m, 3H), 3.18 (s, 5H), 2.40 – 2.36 (m, 2H), 2.32 – 2.03 (m, 4H), 2.04 – 1.51 (m, 9H), 1.39 – 1.40 (m, 1H).	20
527	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.932min, LCMS28: m/z = 454.3 [M+1]. 1H-NMR: (CDCl ₃ , ppm): 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.43-7.31 (m, J = 11.7 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.30-4.20 (m, 2H), 3.83-3.90 (m, 3H), 3.80 (s, 3H), 3.71 – 3.60 (m, 3H), 3.56 (d, J = 10.7 Hz, 2H), 3.30-3.39 (m, 3H), 3.24 – 3.11 (m, 2H), 3.11 – 2.94 (m, 2H), 2.80-2.90 (m, 3H), 2.30-2.20 (m, 3H), 2.20 – 2.02 (m, 7H), 2.00 – 1.84 (m, 4H).	
528	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.69 min, LCMS 15:m/z = 504 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.55 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.26 - 4.15 (m, 4H), 4.05 (s, 3H), 3.98 - 3.89 (m, 1H), 3.85 – 3.81 (m, 2H), 3.71 - 3.70 (m, 2H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.34 - 3.32 (m, 1H), 3.32 - 3.30 (m, 3H), 2.98 (s, 3H), 2.45 – 2.03 (m, 14H).	30
529	LC-MS: (ES, m/z): RT=4.170min LCMS53, m/z =468 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.76 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.60 – 4.22 (m, 3H), 4.12 – 3.89 (m, 4H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.75 – 3.62 (m, 2H), 3.61 – 3.39 (m, 3H), 3.23 – 3.05 (m, 2H), 2.96 (s, 3H), 2.45 – 1.58 (m, 19H).	

【 0 9 8 2】

40

50

【表 2 5 1】

538	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.666min, m/z = 368.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.60 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.72 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.85 (s, 1H), 6.30 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.78 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.21 (s, 2H), 3.14 (s, 3H), 2.41 (s, 2H), 2.22 - 2.10 (m, 4H).	
541	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.64 min, LCMS 27: m/z = 208.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.64 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 4.55 - 4.45 (m, 1H), 3.96 - 3.92 (m, 1H), 3.63 - 3.51 (m, 1H), 3.49 - 3.33 (m, 2H), 2.95 (s, 3H), 2.27 - 2.17 (m, 1H), 1.97 - 1.91 (m, 1H), 1.89 - 1.69 (m, 2H).	10
542	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.21 min, LCMS 27: m/z = 208.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.69 - 4.57 (m, 2H), 2.95 - 2.83 (m, 6H), 1.89 - 1.85 (m, 2H), 1.37 - 1.25 (m, 2H).	
543	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.15 min, LCMS 07: m/z = 181.1 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.61 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.34 (t, J = 4.5 Hz, 1H), 3.32 (t, J = 1.5 Hz, 1H), 2.87 (s, 3H), 1.63 - 1.53 (m, 2H), 1.48 - 1.36 (m, 2H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	
545	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.86min, LCMS15: m/z = 250 [M+1]. 1H-NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.75 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.07-3.88 (m, 2H), 3.76-3.54(m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.74 - 1.30 (m, 8H), 1.04-0.80 (m, 3H).	20
546	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.31 min, LCMS 27: m/z = 222.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.86 - 3.80 (m, 1H), 3.69 - 3.58 (m, 1H), 3.57 - 3.48 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 1.76 - 1.55 (m, 4H), 1.14 (s, 3H).	
547	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.67 min, LCMS 27: m/z = 222.0 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.67 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 5.76 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 3.92 - 3.84 (m, 2H), 3.71 - 3.62 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.61 - 1.49 (m, 4H), 1.22 (s, 3H).	
548	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.98 min, LCMS28: m/z = 208.1 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.62 (s, 1H), 5.89 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 4.31 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 1H), 2.91 (s, 3H), 2.68 - 2.56 (m, 1H), 2.18 - 2.12 (m, 2H), 1.99 - 1.88 (m, 2H), 1.62 - 1.55 (m, 1H).	30
549	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.12 min, LCMS 27: m/z = 278.1 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.62 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 4.14 - 4.02 (m, 2H), 3.79 - 3.71 (m, 1H), 3.68 - 3.54 (m, 1H), 3.34 - 3.32 (m, 2H), 3.24 - 3.01 (m, 3H), 2.00 - 1.91 (m, 4H), 1.72 - 1.65 (m, 2H), 1.52 - 1.39 (m, 5H), 1.02 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	40

【 0 9 8 3 】

【表 2 5 2】

550	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.13 min, LCMS 27: m/z = 278.1 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.68 (s, 1H), 5.78 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.32 - 4.25 (m, 2H), 3.67 - 3.27 (m, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.71 - 2.65 (m, 2H), 1.65 (t, J = 5.1 Hz, 4H), 1.59 - 1.49 (m, 2H), 1.49 - 1.39 (m, 2H), 1.29 (s, 3H), 0.98 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	
551	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.04 min, LCMS33: m/z = 387 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.18 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 - 6.95 (m, 2H), 6.04-5.89 (m, 1H), 4.07 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.85 - 3.77 (m, 3H), 3.68 (t, J = 8.1 Hz, 1H), 3.35-3.25 (m, 1H), 3.05-2.98 (m, 1H), 2.84 (d, J = 2.1 Hz, 3H), 2.69 (s, 3H), 2.35-2.19 (m, 3H), 2.19-2.07 (m, 6H), 1.72 (q, J = 9.3 Hz, 2H).	10
552	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.681min, LCMS 27: m/z = 306 [M+1]. 1H-NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.27 (s, 2H), 4.20 - 4.03 (m, 3H), 3.74 - 3.69 (m, 2H), 3.55 - 3.37 (m, 4H), 3.25 - 3.06 (m, 4H), 2.33 - 2.13 (m, 6H), 2.07 - 2.03 (m, 2H), 1.93 - 1.73 (m, 2H).	
553	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.87 min, LCMS 33: m/z = 307 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.24 (s, 2H), 4.17 - 3.94 (m, 4H), 3.92 - 3.66 (m, 2H), 3.49 - 3.36 (m, 2H), 3.30 (d, J = 7.0 Hz, 2H), 3.27 - 2.88 (m, 6H), 2.50 - 2.22 (m, 1H), 2.19 - 1.86 (m, 2H), 1.71 - 1.58 (m, 2H), 1.33 - 1.08 (m, 2H).	20
554	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.24 min, LCMS 28: m/z = 291 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.94 - 7.78 (m, 1H), 7.56 (t, J = 3.1 Hz, 1H), 7.19 - 7.11 (m, 1H), 4.20 - 3.98 (m, 3H), 3.92 - 3.65 (m, 2H), 3.58 - 3.44 (m, 2H), 3.32 - 3.14 (m, 3H), 3.14 - 2.93 (m, 5H), 2.53 - 2.24 (m, 3H), 2.20 - 1.81 (m, 3H).	
555	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.80 min, LCMS 53: m/z = 292.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.20 (s, 2H), 4.17 - 3.95 (m, 3H), 3.94 - 3.66 (m, 2H), 3.46 (q, J = 3.8 Hz, 2H), 3.29 - 2.83 (m, 8H), 2.48 - 1.97 (m, 4H), 1.85 - 1.73 (m, 2H).	
556	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.763min, LCMS33: m/z = 318 [M+1]. 1H-NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.20 (s, 2H), 4.04 - 3.99 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.46 - 3.41 (m, 3H), 3.15 - 3.05 (m, 3H), 2.95 - 8.83 (m, 2H), 2.50 - 2.00 (m, 4H), 1.95 - 1.76 (m, 2H), 1.13 - 0.90 (m, 4H).	30
557	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.315min, LCMS 28: m/z = 319 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.09 (s, 2H), 3.94-3.89 (m, 5H), 3.54-3.49 (m, 2H), 2.97 - 2.93 (m, 1H), 2.90 - 2.52 (m, 4H), 2.15 - 1.91 (m, 3H), 1.83 - 1.48 (m, 4H), 0.59 - 0.40 (m, 4H).	
559	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.030 min, LCMS 33: m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.40 - 7.29 (m, 1H), 7.27 - 7.11 (m, 1H), 7.11 - 6.99 (m, 1H), 6.29 - 5.99 (m, 1H), 4.45 - 4.08 (m, 6H), 3.90 (s, 3H), 3.88 - 3.55 (m, 1H), 3.21 - 3.11 (m, 1H), 3.09 - 2.91 (m, 3H), 2.44 - 2.28 (m, 3H), 1.40 - 1.21 (m, 6H).	40

【 0 9 8 4】

【表 2 5 3】

563	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.05 min, LCMS 53: m/z = 398 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.59 (s, 1H), 7.09 – 6.96 (m, 1H), 6.90 (q, J = 8.7, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.99 – 3.96 (m, 2H), 3.83 (d, J = 1.1 Hz, 3H), 3.30 – 2.96 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.80 (q, J = 8.0 Hz, 3H), 2.63 (s, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.17 – 1.97 (m, 5H), 1.89 – 1.68 (m, 3H).	
565	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.926 min, LCMS 33: m/z = 382 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.64 – 7.50 (m, 1H), 7.21 – 7.09 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 4.28 – 4.18 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 – 3.71 (m, 2H), 3.57 – 3.48 (m, 2H), 3.21 – 3.08 (m, 2H), 2.53 (s, 3H), 2.31 – 2.10 (m, 6H).	10
570	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.999 min, LCMS07: m/z = 386.25 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.59 (s, 1H), 7.12 – 7.05 (m, 1H), 6.90 – 6.86 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.00 – 3.91 (m, 2H), 3.81 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 3.10 – 2.92 (m, 4H), 2.77 – 2.70 (m, 3H), 2.55 – 2.44 (m, 2H), 2.17 – 2.06 (m, 4H), 1.70 – 1.66 (m, 1H), 1.22 – 1.10 (m, 6H).	
571	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.000 min, LCMS33: m/z = 372 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.60 (s, 1H), 7.09 – 7.06 (m, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.04 – 3.90 (m, 2H), 3.82 (s, 3H), 2.94 (s, 4H), 2.75 – 2.72 (m, 2H), 2.72 – 2.49 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.12 – 2.09 (m, 1H), 1.71 – 1.66 (m, 1H), 1.18 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	20
576	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.784min, LCMS 33, m/z=384 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.37 – 7.26 (m, 1H), 7.27 – 7.03 (m, 2H), 6.00 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.48 – 4.03(m, 7H), 3.97– 3.84 (m, 3H), 3.32– 3.26 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.43 – 2.14 (m, 7H), 2.00 – 1.88 (m, 2H).	
580	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.96 min, LCMS 27:m/z = 400 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.59 (s, 1H), 7.15-7.01 (m, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 4.13 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 4.00 – 3.58 (m, 7H), 3.57 – 3.44 (m, 2H), 3.31 – 3.14 (m, 3H), 2.94-2.92 (m, 4H), 2.19 (s, 3H), 2.10 – 1.90 (m, 1H), 1.82-1.71 (m, 1H).	30
590	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.073min, LCMS53: m/z = 456.4 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.29 – 6.72 (m, 3H), 6.22 – 5.67 (m, 1H), 4.06 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.90 – 3.70 (m, 5H), 3.68 – 3.58 (m, 2H), 3.41 – 3.18 (m, 4H), 3.12 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 3.06 – 2.92 (m, 2H), 2.02 – 1.62 (m, 10H), 1.63 – 1.32 (m, 2H), 1.26 – 1.00 (m, 2H).	
524	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.553 min, LCMS53, m/z=400 [M+1]. 1H NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.45 (d, J = 4.3 Hz, 2H), 6.82 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.17 – 3.97 (m, 5H), 3.90 – 3.69 (m, 4H), 3.67 – 3.37 (m, 3H), 3.16 (s, 5H), 2.47 – 1.75 (m, 10H).	40

【 0 9 8 5 】

【表 2 5 4】

535	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.825 min, LCMS53, m/z=413 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.60 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.91 – 3.64 (m, 5H), 3.58 – 3.41 (m, 4H), 3.26 – 3.07 (m, 5H), 2.98 (s, 3H), 2.47 – 1.99 (m, 10H).	
599	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.078 min, LCMS28: m/z = 373.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.04 – 7.88 (m, 1H), 7.69 – 7.49 (m, 1H), 6.07 (s, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 4.06 – 3.91 (m, 2H), 3.91 – 3.65 (m, 2H), 3.48 – 3.24 (m, 2H), 3.24 – 3.12 (m, 1H), 3.12 – 2.92 (m, 6H), 2.54 – 2.43 (m, 1H), 2.43 – 2.24 (m, 3H), 2.25 – 1.90 (m, 1H), 1.43 (t, J = 9 Hz, 3H).	10
604	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.325min, LCMS 28, m/z =321.3 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, D2O-d6) δ 7.30 (d, J = 4.2, 1H), 6.25 (s, 1H), 4.05 – 3.50 (m, 8H), 3.48 – 3.38 (m, 2H), 3.30 – 2.80 (m, 8H), 2.40 – 1.70 (m, 6H).	
613	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.15min, LCMS28: m/z =368.20 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.14 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.13 (m, 2H), 7.08-7.01 (m, 1H), 4.57-4.41 (m, 2H), 4.45-4.35 (m, 1H), 4.30 – 4.17 (m, 2H), 4.16-4.09 (m, 1H), 4.01 (d, J = 9.7 Hz, 3H), 3.53 – 3.47 (m, 2H), 3.4-3.35 (m, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.31 – 1.26 (m, 3H).	20
622	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.886 min, LCMS33: m/z = 383 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 9.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 6.99 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.08 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.83 – 3.73 (m, 2H), 3.62 – 3.50 (m, 2H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 3.07 (s, 3H), 2.48 – 2.31 (m, 5H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 2.15 – 2.00 (m, 2H).	
625	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.876 min, LCMS53, m/z=453 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.52 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 – 3.64 (m, 9H), 3.49 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.45 – 3.32 (m, 2H), 3.24 – 3.08 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.46 – 1.95 (m, 14H).	
628	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.127min; LCMS33: m/z = 383 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 9.30 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 6.82 (s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.61 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.77 (s, 2H), 3.60 – 3.51 (m, 2H), 3.21 – 3.19 (m, 5H), 2.51 – 2.38 (m, 5H), 2.23 (q, J = 7.7 Hz, 2H), 2.14 – 2.05 (m, 2H).	30
641	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.868 min, LCMS28: m/z = 345.1 [M+1].	
642	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.903 min, LCMS07: m/z = 359.20 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.97 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 5.82 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.04 – 3.87 (m, 5H), 2.92 (s, 3H), 2.86 – 2.75 (m, 2H), 2.75 – 2.59 (m, 2H), 2.57 – 2.47 (m, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.21 – 2.02 (m, 4H), 1.71 – 1.61 (m, 1H).	40

【 0 9 8 6 】

【表 2 5 5】

644	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.961 min, HPLC05: m/z = 371 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.90-7.75 (m, 1H), 7.72-7.49 (m, 1H), 7.25-7.09 (m, 1H), 6.04 – 5.97 (m, 1H), 4.34 (s, 2H), 3.97 (s, 3H), 3.70 – 3.43 (m, 8H), 2.99 (s, 3H), 2.49-2.25 (m, 3H), 2.21-2.03 (m, 4H).
906	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.001 min, LCMS28, m/z=388 [M+1]. 1H NMR: (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.18 – 4.08 (m, 1H), 4.08 – 3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.01 – 2.73 (m, 4H), 2.70 – 2.55 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 4H).
949	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.509min; LCMS15: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.33 – 3.28 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.67 (q, J = 8.1, 2H), 2.21 – 2.05 (m, 5H), 1.77 – 1.86 (m, 6.2 Hz, 2H).
965	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.834min, LCMS07: m/z = 357 [M+1]. 1H NMR: (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.61 – 7.53 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 3.86 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.22 (t, J = 6.8 Hz, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.57 – 2.56 (m, 4H), 2.18 (s, 3H), 2.09 – 2.05 (m, 2H).
1038	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.97min, LCMS28, m/z=374.21 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4) δ 7.30 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 7.10-7.01 (m, 1H), 6.25-5.92 (m, 1H), 4.40 – 4.15 (m, 5H), 4.13 – 3.98 (m, 2H), 3.92-3.88 (m, 3H), 3.54 (dd, J = 12.9, 3.2 Hz, 1H), 3.45-3.38 (m, 1H), 3.06-2.93 (m, 3H), 2.78-2.56 (m, 1H), 2.52-2.39 (m, 1H), 2.31 (d, J = 1.0 Hz, 3H).

10

20

【 0 9 8 7 】

30

40

50

【表 2 5 6】

表 IB

化合物番号	データ
648	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.015 min, LCMS28, m/z=369 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.25 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 8.18 (dd, J = 9.1, 1.0 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.86 – 3.76 (m, 2H), 3.47 (dd, J = 8.1, 6.8 Hz, 2H), 3.23 – 3.08 (m, 2H), 2.40 – 2.02 (m, 6H), 1.29 (s, 1H).
652	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.541 min LCMS 32, m/z =416 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.66 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.38 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.02 – 3.90 (m, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 2H), 3.77 – 3.68 (m, 2H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.42 – 3.32 (m, 2H), 3.24 – 3.10 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.79 – 2.73 (m, 3H), 2.68 – 2.52 (m, 2H), 2.45 – 2.34 (m, 2H), 2.30 – 2.02 (m, 6H).
656	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.488 min; LCMS53: m/z = 370 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.59 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.1, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8, 1H), 7.42 (d, J = 8.8, 1.0 Hz, 1H), 4.65 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 3.86 – 3.63 (m, 2H), 3.48 (t, J = 7.6 Hz, 2H), 3.18 (q, J = 9.0 Hz, 2H), 2.42 – 2.31 (m, 2H), 2.22 (q, J = 9.4 Hz, 2H), 2.08 (d, J = 3.7 Hz, 2H).
659	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.99 min, LCMS28: m/z = 427.31 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, 酸化重水素) δ 7.55 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.18-3.95 (m, 4H), 3.76 – 3.43 (m, 5H), 3.42 – 3.12 (m, 4H), 3.1-2.96 (m, 2H), 2.91-2.81 (m, 3H), 2.35 – 2.15 (m, 6H), 2.13 – 1.79 (m, 4H), 1.41 – 1.19 (m, 6H).
662	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.087 min, LCMS 31, m/z = 398.27 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.80 – 7.68 (m, 2H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.48 – 4.31 (m, 2H), 4.16 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 4.14 – 3.79 (m, 2H), 3.80 – 3.65 (m, 3H), 3.57 – 3.35 (m, 5H), 3.27 – 3.05 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.62 – 1.96 (m, 6H), 1.49 – 1.35 (m, 3H).
663	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.047 min, LCMS 30, m/z = 426.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.76 – 7.64 (m, 2H), 7.57 (s, 1H), 4.47 – 4.25 (m, 2H), 4.19 – 3.80 (m, 5H), 3.84 – 3.59 (m, 4H), 3.56 – 3.12 (m, 6H), 2.92 (s, 3H), 2.63 – 1.93 (m, 7H), 1.52 – 1.27 (m, 10H).

【 0 9 8 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 5 7】

664	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.786 min; LCMS07: m/z = 385 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.67 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 4.61 – 4.41 (m, 2H), 4.40 – 4.24 (m, 2H), 4.26 – 3.87 (m, 7H), 3.83 – 3.56 (m, 2H), 3.49 (q, J = 7.3 Hz, 3H), 3.35 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.83 (d, J = 1.5 Hz, 3H), 2.55 – 2.29 (m, 2H), 2.20 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 1.76 – 0.93 (m, 3H).	
670	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.856 min, LCMS28, m/z=427 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.95 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.76 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.14 (s, 3H), 4.04 – 3.90 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.74 – 3.58 (m, 3H), 3.54 – 3.35 (m, 4H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.47 – 1.96 (m, 10H), 1.46 (d, J = 6.7 Hz, 6H).	10
673	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.815 min; LCMS15: m/z = 399 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.43 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.23 – 4.06 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.62 – 3.49 (m, 1H), 3.09 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.99 – 2.91 (m, 1H), 2.89 – 2.42 (m, 9H), 2.42 – 2.25 (m, 5H), 2.26 – 2.01 (m, 3H), 1.99 – 1.80 (m, 2H), 1.81–1.70 (m, 1H), 1.16 (t, J = 7.3 Hz, 3H).	
681	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.013 min, LCMS 28, m/z=451.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.41 (s, 2H), 7.57 (s, 1H), 7.41 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.39 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.02 – 3.92 (m, 1H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.78 – 3.68 (m, 2H), 3.64 – 3.47 (m, 2H), 3.43 – 3.33 (m, 2H), 3.26 – 3.10 (m, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.52 – 2.34 (m, 4H), 2.33 – 2.17 (m, 4H), 2.15 – 2.02 (m, 2H).	20
737	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.920 min, LCMS 30, m/z = 331 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.49 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 4.41 – 4.33 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.84 (s, 2H), 3.54 – 3.45 (m, 2H), 3.16 (s, 5H), 2.89 (s, 3H), 2.45 – 2.33 (m, 2H), 2.23 (s, 2H), 2.13 – 2.05 (m, 2H).	
739	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.898 min, LCMS 07: m/z = 386 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.47 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 4.38 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.30 (t, J = 5.2 Hz, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.85 (d, J = 9.8 Hz, 2H), 3.55 – 3.39 (m, 6H), 3.25 – 3.15 (m, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.39 (p, J = 6.5 Hz, 2H), 2.23 (q, J = 7.5, 7.1 Hz, 2H), 2.10 (d, J = 7.8, 4.9 Hz, 2H).	30
743	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.88min, LCMS33: m/z = 399.27 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 7.59–7.45 (m, 1H), 7.26 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 4.44 – 4.05 (m, 3H), 4.02–3.89 (m, 3H), 3.72 – 3.59 (m, 2H), 3.57 – 3.31 (m, 5H), 3.10 – 2.97 (m, 3H), 2.95 – 2.79 (m, 6H), 2.33 – 2.02 (m, 6H), 2.01 – 1.46 (m, 4H).	
745	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.89min, LCMS07: m/z = 385.28 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 7.54 (s, 1H), 7.26 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 4.89–4.78 (m, 1H), 4.36 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25–4.17 (m, 1H), 4.12–3.95 (m, 3H), 3.89 – 3.76 (m, 1H), 3.72 – 3.61 (m, 2H), 3.52–3.41 (m, 1H), 3.39 – 3.34 (m, 2H), 3.32–3.21 (m, 1H), 3.11–2.95 (m, 5H), 2.94–2.79 (m, 4H), 2.37 – 2.19 (m, 2H), 2.14–2.01 (m, 3H), 2.01–1.82 (m, 2H).	40

【 0 9 8 9 】

【表 2 5 8】

746	HPLC: (ES, m/z): RT = 4.51 min, HPLC07: m/z = 414.28 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.58-7.42 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.45-4.31 (m, 2H), 4.21-4.01 (m, 4H), 3.95 - 3.57 (m, 4H), 3.57 - 3.43 (m, 3H), 3.26 - 3.05 (m, 6H), 3.18-2.98 (m, 3H), 2.47-2.32 (m, 2H), 2.31 - 2.02 (m, 7H), 1.93-1.82 (m, 1H).
755	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.94 min, LCMS 28: m/z = 468 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.69 (d, J = 8.1 Hz, 2H), 7.56 (s, 1H), 4.44 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.21 - 4.10 (m, 5H), 4.09 - 3.96 (m, 1H), 3.87-3.81 (m, 4H), 3.64 - 3.38 (m, 7H), 3.26 - 3.10 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.46 2.42 (m, 2H), 2.35 2.20 (m, 6H), 2.19 2.09 (m, 4H), 2.07 1.92 (m, 2H).
756	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.316 min; LCMS53: m/z = 454 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.68 (d, J = 6.4 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 4.43 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.28 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 4.14 (s, 6H), 3.62 - 3.96 (m, , 6H), 3.42 - 3.58 (m, 4H), 3.25 - 3.09 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.57 - 2.01 (m, 12H).
757	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.887 min, LCMS53, m/z=483 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.46 (s, 2H), δ 6.87 (s, 1H), 4.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.18 - 4.07 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.90 - 3.69 (m, 5H), 3.61 - 3.34 (m, 7H), 3.17 (s, 5H), 2.44 - 1.99 (m, 12H), 1.98 - 1.79 (m, 2H).
758	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.877 min, LCMS53, m/z=469 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.46 (s, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.38 - 4.20 (m, 3H), 4.19 - 3.99 (m, 5H), 3.97 - 3.56 (m, 7H), 3.55 - 3.36 (m, 4H), 3.17 (s, 5H), 2.55 - 2.01 (m, 12H).
759	HPLC: (ES, m/z): RT=3.82 min, HPLC07: m/z = 471 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4): δ 7.59 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.28 - 3.95 (m, 7H), 3.96 - 3.59 (m, 6H), 3.54 - 3.38 (m, 4H), 3.27 - 3.08 (m, 5H), 2.68 - 2.01 (m, 12H).
762	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.130 min, LCMS 28, m/z = 387 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.50 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.05 - 3.98 (m, 7H), 3.91 - 3.78 (m, 6H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 - 3.11 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.45 - 2.34 (m, 2H), 2.30 - 2.16 (m, 2H), 2.15 - 2.05 (m, 2H).
763	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.107 min; LCMS53: m/z = 424.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.87 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 4.60 - 4.38 (m, 4H), 4.12 (s, 3H), 3.98 (s, 4H), 3.90 - 3.76 (m, 2H), 3.31 - 3.69 (m, 6H), 3.25 - 3.10 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.35 - 2.45 (m, 2H), 2.29 - 2.03 (m, 4H).
786	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.025 min, LCMS 33: m/z = 352 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.78 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.68 (s, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.85 - 2.72 (m, 4H), 2.22 - 2.15 (m, 3H), 1.97 - 1.81 (m, 4H).

10

20

30

40

【 0 9 9 0 】

50

【表 2 5 9】

787	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.399 min; LCMS53: m/z = 455 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.33 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 8.7, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.0 Hz, 3H), 3.82 (s, 3H), 2.99 (s, 1H), 2.88 – 2.34 (m, 7H), 2.29 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 2.13 – 2.01 (m, 3H), 1.95 (s, 2H), 1.91 – 1.75 (m, 5H), 1.69 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 1.31 (d, J = 10.8 Hz, 1H).	
788	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.041 min; LCMS07: m/z = 442 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.54 (s, 1H), 7.03 – 6.94 (m, 1H), 6.89 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.11 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 3.83 (d, J = 6.1 Hz, 4H), 3.45 (t, J = 3.2 Hz, 1H), 3.22 – 3.13 (m, 1H), 2.76 (d, J = 8.9 Hz, 6H), 2.14 (s, 3H), 2.05 (s, 3H), 1.86 (d, J = 7.6 Hz, 5H), 2.73 – 2.51 (m, 2H).	10
789	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.15 min, LCMS28: m/z = 428 [M+1]. ¹ H-NMR: (メタノール-d ₄ , ppm): δ 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.56 (s, 1H), 4.12 – 3.77 (m, 8H), 3.68 – 3.53 (m, 1H), 2.80 – 2.57 (m, 6H), 2.37 – 2.25 (m, 1H), 2.22 (s, 3H), 2.12 – 1.76 (m, 7H).	
790	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.924 min, LCMS 07: m/z = 409 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 4.41 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 4.18 (s, 3H), 3.92 – 3.82 (m, 1H), 3.81 (d, J = 10.9 Hz, 2H), 3.73 (d, J = 11.2 Hz, 2H), 3.51 (q, J = 9.9, 8.4 Hz, 4H), 3.19 (d, J = 14.4, 7.7 Hz, 2H), 3.01 (d, J = 2.7 Hz, 3H), 2.41 (q, J = 6.1 Hz, 2H), 2.33 – 2.18 (m, 4H), 2.19 – 2.06 (m, 4H).	20
791	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.673 min; LCMS53: m/z = 367 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.01 (s, 1H), 7.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 2.93 (s, 3H), 2.86 – 2.81 (m, 2H), 2.73 – 2.70 (m, 4H), 2.20 (s, 3H), 2.15 – 2.08 (m, 2H), 1.96 – 1.85 (m, 4H).	
793	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.706 min, LCMS53, m/z = 383 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.56 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.42 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 6.00 (s, 1H), 4.28 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.62 – 3.38 (m, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.33 – 2.05 (m, 9H).	
794	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.958 min, m/z = 382.15 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.85 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.49 (m, 1H), 7.17 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.11 (dd, J = 8.6, 2.6 Hz, 1H), 6.88 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.56 (s, 1H), 4.15 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.11 (s, 6H), 2.42 – 2.26 (m, 2H), 2.06 (d, J = 7.1 Hz, 4H).	30
795	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.8 min, m/z = 383.25 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 9.74 (s, 1H), 8.79 (d, J = 6.5, 1.0 Hz, 1H), 8.50 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.53 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.43 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.87 – 3.76 (m, 2H), 3.51 (t, J = 7.4 Hz, 2H), 3.26 – 3.11 (m, 2H), 2.49 – 2.38 (m, 2H), 2.29 – 2.17 (m, 2H), 2.16 – 2.01 (m, 2H).	40

【 0 9 9 1】

【表 2 6 0】

796	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.982min, LCMS33: m/z = 331 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.83 (dd, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.91 -3.73 (m, 5H), 3.49 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 3.25 - 3.02(m, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.29 - 2.04 (m, 7H).
797	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.218 min, LCMS28: m/z = 344 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 6.98 - 6.90 (m, 2H), 6.78 (dd, J = 8.6, 2.5 Hz, 1H), 4.18 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.87 - 3.74 (m, 5H), 3.69 (s, 3H), 3.48 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.22 - 3.11 (m, 2H), 2.32 - 2.17 (m, 7H), 2.10 - 2.01 (m, 2H).
798	LC-MS: (ES, m/z): RT= 1.103 min; LCMS15: m/z = 399 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.98 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 5.83 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.21 - 3.65 (m, 5H), 3.13 - 2.76 (m, 5H), 2.76 - 2.49 (m, 3H), 2.39 (d, J = 9.7, 6.2 Hz, 1H), 2.19 (s, 3H), 2.15 - 1.86 (m, 5H), 1.86 - 1.53 (m, 3H).
799	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.478 min; LCMS07: m/z = 402 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.18 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 6.02 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.19 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (s, 2H), 3.58 - 3.39 (m, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.30 - 2.13 (m, 4H), 2.07 (d, J = 8.8 Hz, 2H).
800	LC-MS: (ES, m/z): RT = 2.007 min; LCMS53: m/z = 372 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.48 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.12 (d, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.77 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.15 (s, 1H), 4.08 - 4.02(m, 1H), 3.98 - 3.92 (m, 1H), 3.8 (s, 3H), 3.31 - 3.19 (m, 2H), 3.18 - 3.00 (m, 2H), 2.81 - 2.70 (m, 1H), 2.23 - 2.07 (m, 4H), 1.82 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 1.23 (d, J = 6.5 Hz, 6H).
802	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.843min LCMS 31, m/z = 372 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.49 - 7.43 (m, 2H), 6.83 (s, 1H), 4.35 - 4.27 (m, 1H), 4.27 - 4.18 (m, 1H), 4.17 - 4.08 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.83 - 3.72 (m, 2H), 3.66 - 3.51 (m, 3H), 3.46 - 3.28 (m, 2H), 3.18 (s, 3H), 3.07 - 2.95 (m, 1H), 2.43 - 2.29 (m, 1H), 2.14 - 2.00 (m, 1H), 1.98 - 1.82 (m, 4H).
803	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.672min LCMS 32, m/z = 386 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.27 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.55 (s, 1H), 4.15 - 3.99 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.80 - 3.69 (m, 2H), 3.52 - 3.36 (m, 1H), 2.99 (s, 3H), 2.96 - 2.90 (m, 1H), 2.89 - 2.76 (m, 1H), 2.76 - 2.66 (m, 2H), 2.63 - 2.55 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 2.24 - 2.10 (m, 1H), 1.95 - 1.70 (m, 5H).
806	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.983 min, LCMS28, m/z=308 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.45 (s, 1H), 6.44 (s, 1H), 4.12 - 3.92 (m, 7H), 3.90 - 3.80 (m, 1H), 3.63 - 3.33 (m, 5H), 3.25 (dd, J = 11.9, 7.0 Hz, 1H), 2.97 - 2.77 (m, 1H), 2.35 - 2.18 (m, 1H), 2.10 - 1.90 (m, 3H), 1.70 - 1.50 (m, 2H).

10

20

30

40

【 0 9 9 2】

50

【表 2 6 1】

808	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.85min, LCMS33: m/z = 322.21 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.50 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.31-4.15 (m, 1H), 4.14 - 3.95 (m, 7H), 3.71 - 3.55 (m, 2H), 3.54 - 3.42 (m, 2H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.28-3.21 (m, 1H), 3.10 (s, 3H), 2.95 - 2.87 (m, 1H), 2.41-2.22 (m, 1H), 2.09 - 1.92 (m, 3H), 1.80 - 1.70 (m, 2H).	
809	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.991 min, LCMS53, m/z=441 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.46 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 4.82 - 4.68 (m, 1H), 4.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.91 - 3.75 (m, 2H), 3.71 - 3.35 (m, 4H), 3.16 (s, 5H), 2.93 (td, J = 13.0, 2.6 Hz, 1H), 2.45- 1.96 (m, 11H), 1.85 - 1.55 (m, 2H).	10
810	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.842min, LCMS15, m/z = 384 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.46 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.25 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.91 - 3.82 (m, 6H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.23 - 3.10 (m, 2H), 2.73 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.46 - 2.31 (m, 2H), 2.27 - 2.20 (m, 2H), 2.15 - 2.04 (m, 2H), 1.87 - 1.78 (m, 6H).	
812	HPLC: (ES, m/z): RT = 8.367 min; HPLC07: m/z = 467 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.55 - 7.46 (m, 2H), 7.09 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.92 - 3.66 (m, 9H), 3.55 - 3.32 (m, 3H), 3.20 - 3.12 (m, 2H), 2.97 (s, 4H), 2.44 - 2.00 (m, 10H), 1.82 (s, 6H).	20
816	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.246 min; LCMS15: m/z = 398 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.20 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 6.52 (s, 1H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.24 - 3.04 (m, 1H), 2.98 (s, 3H), 2.85 - 2.71 (m, 2H), 2.73 - 2.53 (m, 4H), 2.26 - 2.07 (m, 2H), 2.07 - 1.90 (m, 4H), 1.90 - 1.74 (m, 5H), 1.72 - 1.45 (m, 4H), 1.45 - 1.24 (m, 1H).	
817	LC-MS: (ES, m/z): RT=2.004 min, LCMS28, m/z=358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.53 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.85 (s, 1H), 4.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.93 - 3.79 (m, 2H), 3.68 (p, J = 6.8 Hz, 1H), 3.53 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.20 (s, 5H), 2.50 - 2.02 (m, 6H), 1.42 (d, J = 6.8 Hz, 7H).	
820	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.695 min, LCMS 30, m/z = 317 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.42 (s, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.90 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.37 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.92 - 3.78 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 - 3.11 (m, 2H), 2.77 (s, 3H), 2.48 - 2.33 (m, 2H), 2.32 - 2.03 (m, 4H).	30
821	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.047 min; LCMS07: m/z = 331 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.53 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 4.42 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.34 (s, 3H), 4.08 (s, 3H), 3.90 - 3.80 (m, 2H), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.22 - 3.17 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.45 - 2.39 (m, 2H), 2.30 - 2.17 (m, 2H), 2.16 - 2.08 (m, 2H).	

【 0 9 9 3 】

10

20

30

40

50

【表 2 6 2】

822	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.815 min, LCMS53, m/z=387 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.59 (s, 1H), 7.31 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 7.03 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 5.7 Hz, 2H), 4.18 – 4.05 (m, 5H), 3.90 – 3.75 (m, 5H), 3.52 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 – 3.14 (m, 2H), 2.48 – 2.36 (m, 2H), 2.31 – 2.02 (m, 4H), 2.00 – 1.83 (m, 4H).	
823	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.008 min, LCMS 07: m/z = 414 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, D2O) δ 7.19 – 7.07 (m, 2H), 7.01 – 6.93 (m, 1H), 4.31 – 4.21 (m, 2H), 3.91 (td, J = 10.3, 9.5, 4.7 Hz, 5H), 3.73 (d, J = 10.9, 5.2 Hz, 2H), 3.38 (d, J = 37.3, 8.9 Hz, 4H), 3.16 – 2.98 (m, 5H), 2.81 (s, 2H), 2.36 – 2.24 (m, 2H), 2.15 (d, J = 9.6, 5.6 Hz, 2H), 2.07 – 1.88 (m, 3H), 1.61 – 1.52 (m, 2H), 1.35 (q, J = 11.6 Hz, 2H).	10
824	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.339 min, LCMS15, m/z=454 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.51 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.05 (s, 1H), 4.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.18 – 4.09 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.91 – 3.73 (m, 8H), 3.70 – 3.55 (m, 1H), 3.50 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (dd, J = 11.5, 6.7 Hz, 2H), 2.44 – 2.33 (m, 2H), 2.30 – 2.16 (m, 2H), 2.16 – 2.02 (m, 2H), 2.02 – 1.87 (m, 4H), 1.86 – 1.72 (m, 6H).	
825	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.172 min, LCMS28, m/z=414 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, 酸化重水素) δ 7.30 – 7.10 (m, 2H), 6.72 – 6.60 (m, 1H), 4.30 – 4.10 (m, 2H), 4.07 – 3.99 (m, 2H), 3.90 – 3.85 (m, 3H), 3.75 – 3.60 (m, 4H), 3.45 – 3.30 (m, 3H), 3.30 – 3.20 (m, 6H), 3.10 – 3.00 (m, 2H), 2.30 – 1.70 (m, 10H).	20
826	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.099 min, LCMS28, m/z=428 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.61 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 4.36 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 4.17 – 4.07 (m, 2H), 4.02 (s, 3H), 3.89 – 3.75 (m, 4H), 3.60 – 3.45 (m, 3H), 3.20 – 3.10 (m, 2H), 2.42 – 2.30 (m, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.17 – 2.02 (m, 2H), 1.96 – 1.81 (m, 4H), 1.40 (d, J = 6.3 Hz, 6H).	
832	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.385 min; LCMS07: m/z = 495 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.49 – 7.41 (m, 2H), 6.87 (s, 1H), 4.33 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.85 – 3.79 (m, 4H), 3.72 – 3.66 (m, 1H), 3.58 – 3.36 (m, 6H), 3.17 (s, 5H), 2.92 – 2.86 (m, 2H), 2.45 – 2.03 (m, 10H).	30
833	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.462 min; LCMS07: m/z = 481 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.43 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.86 – 3.77 (m, 2H), 3.69 – 3.60 (m, 2H), 3.52 – 3.42 (m, 5H), 3.24 – 3.01 (m, 7H), 2.39 – 2.35 (m, 2H), 2.28 – 1.92 (m, 8H).	
839	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.858 min; LCMS07: m/z = 457 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.22 – 7.17 (m, 2H), 6.53 (s, 1H), 4.17 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.63 – 3.57 (m, 2H), 3.37 (s, 3H), 3.23 – 3.06 (m, 3H), 2.97 (s, 3H), 2.83 – 2.60 (m, 8H), 2.39 – 2.33 (m, 2H), 2.15 – 2.10 (m, 2H), 2.01 – 1.75 (m, 8H).	40

【 0 9 9 4】

40

50

【表 2 6 3】

844	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.012 min, LCMS28: m/z = 353.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.47 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.91 – 3.32 (m, 4H), 2.95 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 2.21 – 2.01 (m, 4H).	
846	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.981 min, LCMS15: m/z = 338.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.74 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 – 7.55 (m, 1H), 6.94 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.33 – 4.32 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.32 – 3.31 (m, 1H), 3.30 – 3.07 (m, 1H), 2.90 (s, 3H), 2.32 – 2.30 (m, 1H), 2.28 – 2.02 (m, 6H).	
847	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.003 min, LCMS 33: m/z = 352 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.64 – 7.45 (m, 2H), 7.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.99 – 5.96 (m, 1H), 3.89 (s, 6H), 3.45 (s, 1H), 3.27 (s, 1H), 2.99 (s, 6H), 2.63 (s, 1H), 2.44 – 2.14 (m, 4H).	10
848	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.655 min, LCMS28: m/z = 352.2 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.78 (s, 1H), 7.54 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.44 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.03 – 2.88 (m, 4H), 2.30 – 2.92 (m, 4H), 2.35 – 2.08 (m, 4H), 2.00 – 1.92 (m, 3H).	
854	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.18min, LCMS33: m/z = 400.14 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.19 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 4.16 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.12-3.02 (m, 2H), 3.01-2.91 (m, 7H), 2.49 (s, 3H), 2.23-2.12 (m, 2H), 2.04 – 1.87 (m, 4H).	20
855	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.033min, LCMS15, m/z=366.3 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.66 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.14 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.32 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 3.72 (s,3H), 3.57 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.88 (s,7H).	
863	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.256 min; LCMS53: m/z = 454 [M+1]. ¹ H-NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.68 – 7.64 (m, 2H), 7.52 (s, 1H), 4.42 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.28 – 4.22 (m, 1H), 4.18 – 3.98 (m, 6H), 3.97 – 3.62 (m, 6H), 3.52 – 3.39 (m, 4H), 3.22-3.08 (m, 2H), 2.91 (s, 3H), 2.55 – 2.01 (m, 12H).	
864	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.813 min; LCMS53: m/z = 454 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.38 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.23 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 4.06 – 3.88 (m, 5H), 3.87 – 3.65 (m, 2H), 3.43 – 3.32 (m, 1H), 3.26 – 3.08 (m, 4H), 3.02 – 3.00 (m, 2H), 2.91 – 2.71 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 2.59-2.38 (m, 2H), 2.27 – 2.09 (m, 3H), 2.05 – 1.80 (m, 8H).	30
866	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.406 min; LCMS07: m/z = 469 [M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.23 – 7.18 (m, 2H), 6.65 (s, 1H), 4.18 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.06 – 3.88 (m, 5H), 3.87 – 3.65 (m, 2H), 3.24 – 2.92 (m, 7H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 2.80 – 2.30 (m, 6H), 2.25 – 2.05 (m, 3H), 2.01 – 1.72 (m, 9H).	

【 0 9 9 5 】

40

50

【表 2 6 4】

867	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.405 min; LCMS07: m/z = 469 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, \times タノール-d4) δ 7.25 – 7.16 (m, 2H), 6.64 (s, 1H), 4.21 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 4.05 – 3.87 (m, 5H), 3.87 – 3.65 (m, 2H), 3.24 – 2.86 (m, 7H), 2.81 – 2.75 (m, 2H), 2.70 – 2.33 (m, 6H), 2.26 – 2.08 (m, 3H), 2.06 – 1.72 (m, 9H).	
870	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.182 min, LCMS 28: m/z = 427 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, \times タノール-d4) δ 7.64 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.17 (dd, J = 8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.00 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.24 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.11 – 4.01 (m, 2H), 3.95 – 3.79 (m, 5H), 3.73 – 3.54 (m, 2H), 3.53 – 3.46 (m, 2H), 3.23 – 3.14 (m, 2H), 3.06 – 2.83 (m, 1H), 2.43 (s, 3H), 2.35 – 2.16 (m, 4H), 2.16 – 2.01 (m, 2H), 2.01 – 1.79 (m, 4H).	10
871	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.383min, LCMS15, m/z=378.2 [M+1]. 1H-NMR: δ 8.24 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.45 – 7.17 (m, 4H), 6.03 (d, J = 1.3 Hz, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.01 (d, J = 1.6 Hz, 3H), 2.99 (s, 3H), 2.32 (d, J = 1.0 Hz, 3H).	
872	LC-MS: RT=1.675min, LCMS15, m/z=365.3 [M+1]. 1H-NMR: δ 8.51 – 8.39 (m, 3H), 7.86 – 7.76 (m, 3H), 7.16 (dd, J = 9.0, 1.2 Hz, 1H), 5.84 (s, 1H), 4.05 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.21 (s, 3H).	
873	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.939 min, LCMS 27: m/z = 385 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, \times タノール-d4) δ 8.19 (dd, J = 21.0, 2.9 Hz, 1H), 7.69 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.22 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.27 – 5.97 (m, 1H), 4.25 – 4.10 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.62 (d, J = 12.8 Hz, 2H), 3.29 – 3.14 (m, 2H), 3.17 – 3.07 (m, 6H), 2.52 – 2.06 (m, 5H), 1.70 – 1.90 (m, 2H).	20
874	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.864 min, LCMS 07: m/z = 382 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, \times タノール-d4) δ 8.26 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 8.38 (d, J = 12.4 Hz, 1H), 7.76 – 7.64 (m, 1H), 7.32 – 7.22 (m, 1H), 6.04 (q, J = 1.0 Hz, 1H), 4.34 (q, J = 14.2, 10.4 Hz, 2H), 4.07 (d, J = 5.2 Hz, 3H), 3.00 (d, J = 9.2 Hz, 3H), 2.33 (s, 3H), 1.59 – 1.49 (m, 3H).	
876	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.300min, LCMS15, m/z=378.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, \times タノール-d4) δ 7.93 – 7.82 (m, 2H), 7.63 – 7.39 (m, 3H), 7.31 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.1, 2.0 Hz, 1H), 6.03 (s, 1H), 4.59 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.03 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).	
877	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.375min, LCMS15, m/z=378.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, DMSO-d6) δ 10.28 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.68 – 8.57 (m, 1H), 7.83 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.39 – 7.10 (m, 6H), 6.08 (s, 1H), 4.51 (d, J = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.96 (d, J = 4.5 Hz, 3H), 2.28 (s, 3H).	30
881	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.963min, LCMS28, m/z=389.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, \times タノール-d4) δ 8.03 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.04 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.14 – 3.98 (m, 2H), 3.78 (d, J = 10.2 Hz, 3H), 3.47 (d, J = 9.6 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.01 (s, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.15 – 2.01 (m, 4H).	

【 0 9 9 6 】

40

50

【表 2 6 5】

882	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.947min, LCMS28, m/z=389.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.05 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 6.07 – 6.00 (m, 1H), 4.43 – 4.31 (m, 1H), 4.09 (d, J = 4.8 Hz, 2H), 4.01 (s, 3H), 3.81 – 3.71 (m, 2H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.24 (s, 2H), 3.01 (s, 3H), 2.33 (s, 2H), 2.21 (s, 3H), 2.15 – 2.03 (m, 2H).	
883	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.897min, LCMS28, m/z=445.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.13 (s, 1H), 7.62 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 6.24 (s, 1H), 4.44 – 4.20 (m, 2H), 4.17 – 4.03 (m, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 – 3.37 (m, 8H), 3.35 – 3.15 (m, 3H), 2.47 (s, 4H), 2.28 – 2.15 (m, 2H), 2.14 – 2.03 (m, 2H).	10
884	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.373min, LCMS28, m/z=445.2 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.14 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.23 (s, 1H), 4.44 – 4.20 (m, 2H), 4.11 (dd, J = 5.1, 2.5 Hz, 2H), 3.99 (s, 3H), 3.94 – 3.38 (m, 8H), 3.24 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 2.40 (s, 2H), 2.09 (m, J = 9.2 Hz, 3H).	
885	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.962 min, LCMS 07, m/z=389 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.28 (d, J = 24.4, 9.5, 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.01 – 2.87 (m, 6H), 2.779 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 4H), 1.21 (s, 1H).	
886	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.962 min, LCMS27, m/z=389 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ 8.33 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 5.80 (s, 1H), 4.28 (d, J = 24.4, 9.5, 4.8 Hz, 2H), 4.16 (d, J = 9.9, 5.5 Hz, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.01 – 2.87 (m, 6H), 2.779 (d, 3H), 2.30 (s, 3H), 1.94 – 1.86 (m, 4H), 1.21 (s, 1H).	20
887	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.983 min; LCMS33: m/z = 444 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.83 (s, 1H), 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.64 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.85 – 2.75 (m, 2H), 2.71 (d, J = 4.6 Hz, 7H), 2.48 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.17 (s, 3H), 2.09 – 2.07 (m, 2H), 1.95 – 1.79 (m, 4H).	
888	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.38 min, LCMS 33: m/z = 485.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.96 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.2 Hz, 1H), 4.21 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.99 (d, J = 5.7 Hz, 5H), 3.84 (t, J = 8.4 Hz, 2H), 3.75 – 3.55 (m, 4H), 3.48 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.17 (q, J = 9.3 Hz, 2H), 2.92 – 2.79 (m, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.38 (s, 3H), 2.28 – 2.07 (m, 6H).	30
890	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.059 min, LCMS27, m/z=403 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.46 (s, 1H), 7.27 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.21 – 7.13 (m, 1H), 6.97 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.13 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.16 (t, J = 7.0 Hz, 2H), 2.99 (s, 3H), 2.42 – 2.26 (m, 5H).	

【 0 9 9 7 】

【表 2 6 6】

891	LC-MS: (ES, m/z): RT=2.388 min, LCMS07, m/z=417 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.30 (s, 1H), 7.22 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.16 – 7.04 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.97 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.73 (s, 3H), 3.08 (t, J = 7.1 Hz, 2H), 2.97 (d, J = 4.8 Hz, 3H), 2.34 – 2.19 (m, 5H).	
892	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.983min, LCMS15, m/z=479.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.40 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.14 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.20 – 4.10 (m, 2H), 3.90 – 3.75 (m, 5H), 3.36 (s, 1H), 3.32 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 3.08 – 2.91 (m, 6H), 2.65 (s, 3H), 2.23 – 2.07 (m, 5H), 2.05 – 1.89 (m, 4H).	10
893	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.072min, LCMS28, m/z=493.3 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.39 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.15 (dd, J = 8.7, 2.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 4.22 – 4.11 (m, 2H), 3.88 – 3.77 (m, 5H), 3.34 – 3.24 (m, 2H), 3.10 – 2.97 (m, 6H), 2.81 (s, 6H), 2.18 (d, J = 9.3 Hz, 5H), 2.04 – 1.93 (m, 4H).	
894	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.798 min, LCMS33: m/z = 415 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.15 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 6.77 (s, 1H), 6.41 (s, 1H), 4.32 – 4.29 (m, 2H), 3.96 (s, 3H), 3.88 – 3.76 (m, 4H), 3.73 – 3.70 (m, 2H), 3.48 – 4.44 (m, 4H), 3.26 – 3.10 (m, 2H), 2.37 – 2.34 (m, 2H), 2.32 – 2.17 (m, 3H), 2.10 – 2.06 (m, 2H).	
895	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.221 min; LCMS33: m/z = 326 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 8.51 (s, 1H), 7.30 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 4.25 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 2.86 – 2.71 (m, 5H), 2.70 – 2.59 (m, 4H), 2.21 – 2.12 (m, 2H), 1.94 – 1.77 (m, 4H).	20
896	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.715min LCMS30, m/z =319 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.28 (d, J = 9.7 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 4.37 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.94 – 3.75 (m, 2H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.25 – 3.09 (m, 2H), 2.77 (d, J = 2.6 Hz, 3H), 2.46 – 2.33 (m, 2H), 2.31 – 2.01 (m, 4H).	
897	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.990min LCMS 07, m/z =334 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.08 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 4.32 (t, J = 5.5 Hz, 2H), 3.98 (s, 3H), 3.90 – 3.80 (m, 2H), 3.51 (t, J = 7.2 Hz, 2H), 3.27 – 3.11 (m, 5H), 2.44 – 2.32 (m, 2H), 2.30 – 2.17 (m, 2H), 2.16 – 2.03 (m, 2H).	30
900	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.28min, LCMS33: m/z=329.19 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.18 (s, 1H), 6.90 (s, 1H), 6.57 (s, 1H), 3.94 (s, 3H), 3.88 – 3.76 (m, 2H), 3.73 – 3.64 (m, 2H), 3.15-3.04 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.61 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.32 – 2.13 (m, 2H).	
904	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.447 min, LCMS07, m/z=368 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.77 (s, 1H), 7.51 (dd, J = 9.0, 2.8 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82 (s, 1H), 3.83 (s, 3H), 3.76 (t, J = 4.7 Hz, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.70 (dd, J = 5.7, 3.6 Hz, 4H), 2.19 (s, 3H).	

【 0 9 9 8】

40

50

【表 2 6 7】

905	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.720 min, LCMS28, m/z=388 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.66 7.58 (m, 1H), 7.08 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.81 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.19-4.11 (m, 1H), 4.04 (dd, J = 9.7, 4.4 Hz, 1H), 3.96 (dd, J = 9.7, 6.3 Hz, 1H), 3.84 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.82 (dd, J = 12.6, 4.4 Hz, 1H), 2.75 - 2.59 (m, 5H), 2.19 (s, 3H), 1.91 - 1.75 (m, 4H).	
906	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.001 min, LCMS28, m/z=388 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.61 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.07 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.89 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.79 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.18 - 4.08 (m, 1H), 4.08 - 3.90 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.01 - 2.73 (m, 4H), 2.70 - 2.55 (m, 5H), 2.17 (s, 3H), 1.83-1.79 (m, 4H).	10
907	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.01min, LCMS33: m/z=360.15[M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4) δ 7.72 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.91 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 - 3.90 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 3.44 (t, J = 7.2 Hz, 4H), 2.94 (s, 3H), 2.82 (dd, J = 12.5, 3.7 Hz, 1H), 2.74 - 2.63 (m, 1H), 2.25-2.10(m, 2H).	
908	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.94min, LCMS28:m/z=360.12 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4) δ 7.67-7.45 (m, 1H), 7.32 - 7.02 (m, 3H), 6.44 - 6.10 (m, 1H), 4.43 - 4.15 (m, 5H), 4.10 - 3.99 (m, 2H), 3.92-3.78 (m, 3H), 3.61 - 3.47 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 1H), 3.1-2.95 (m, 3H), 2.74 - 2.59 (m, 1H), 2.53-2.31 (m, 1H).	20
911	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.614 min; LCMS32: m/z = 359 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 - 7.71 (m, 2H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.10 (t, J = 6.1 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.91 - 2.65 (m, 6H), 2.14 - 2.03 (m, 2H), 1.95 - 1.82 (m, 4H).	
912	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.961 min; LCMS27: m/z = 345 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.96 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.03 - 3.90 (m, 5H), 2.94 (s, 3H), 2.91 - 2.62 (m, 4H), 2.68 - 2.44(m, 1H), 2.41 (s, 3H), 2.32 - 2.05(m, 1H), 1.75 - 1.62 (m, 1H).	
914	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.96 min, LCMS 27: m/z = 345 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.97 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.45 - 4.30 (m, 2H), 4.24 - 4.07 (m, 4H), 4.03 (s, 3H), 3.45 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.84 - 2.31 (m, 2H), 2.30 - 2.15 (m, 2H).	30
915	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.076 min; LCMS27: m/z = 371 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 8.03 - 7.86 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 5.94 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 5H), 3.24 - 2.96 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.88 - 2.64 (m, 3H), 2.65 - 2.56 (m, 1H), 2.21 - 1.89 (m, 1H), 1.76 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 1.69 - 1.62 (m, 1H), 0.56 - 0.41 (m, 4H).	

【 0 9 9 9 】

【表 2 6 8】

916	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.124 min; LCMS39: m/z = 318 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 8.7, 2.5 Hz, 1H), 6.99 – 6.73(m, 1H), 5.91 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.11 (t, J = 6.0 Hz, 2H), 3.83 (s, 3H), 2.93 (s, 3H), 2.81 (t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.44 (s, 3H), 2.03 (p, J = 6.4 Hz, 2H).	
917	LC-MS: (ES, m/z): RT= 0.90 min, LCMS 28: m/z = 319 [M+1]. 1H-NMR: (メタノール-d4, ppm): δ 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.81 – 7.71 (m, 2H), 5.95 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.15 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 3.95 (s, 3H), 2.98 – 2.80 (m, 5H), 2.55 (s, 3H), 2.20 – 2.03 (m, 2H).	
918	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.837 min, LCMS 07, m/z=344.0[M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.60 – 7.53 (m, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.16 – 7.03 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.28 (t, J = 8.5, 4.2 Hz, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 2H), 3.91 (d, J = 2.0, 1.1 Hz, 3H), 3.23 (d, J = 12.7, 8.4 Hz, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.80 (s, 3H).	10
919	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.006 min, LCMS28: m/z = 388 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.57 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.28 – 7.00 (m, 3H), 6.18 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.31 – 4.10 (m, 2H), 4.02 (dq, J = 8.0, 3.8 Hz, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.80 – 3.70 (m, 2H), 3.59 (s, 4H), 3.49 (dd, J = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 3.24 (s, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.21 (s, 2H), 2.11 (d, J = 8.4 Hz, 2H).	
920	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.997 min, LCMS28: m/z = 388 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.27 – 7.00 (m, 3H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.30 – 4.09 (m, 2H), 4.08 – 3.95 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.58 (s, 4H), 3.48 (dd, J = 13.2, 3.2 Hz, 1H), 3.24 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.04 (s, 3H), 2.24 – 2.03 (m, 4H).	20
922	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.966 min, LCMS28: m/z = 348 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.20 – 7.03 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.29 (dd, J = 10.4, 4.3 Hz, 1H), 4.16 (dd, J = 10.4, 3.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 4H), 3.56 (s, 3H), 3.39 (td, J = 10.8, 8.8, 5.6 Hz, 2H), 3.03 (s, 3H), 2.80 (s, 3H).	
927	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.437 min, LCMS 07: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.57 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 7.33 – 7.28 (m, 3H), 6.19 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.13 – 4.10 (m, 2H), 4.00 – 3.78 (m, 4H), 3.72 – 3.68 (m, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 2H), 3.29 – 3.10 (m, 1H), 3.16 – 3.09 (m, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.53 – 1.93 (m, 2H), 1.41 – 1.39 (m, 3H).	30
928	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.369 min, LCMS 33: m/z = 370 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.56 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.21 (s, 1H), 7.08 (d, J = 1.2 Hz, 2H), 6.18 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 4.20 – 4.05 (m, 2H), 4.02 – 3.79 (m, 4H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 3.61 – 3.58 (m, 1H), 3.53 – 3.36 (m, 1H), 3.13 (s, 1H), 3.03 (s, 4H), 2.26 – 2.23 (m, 2H), 1.04-1.01 (m, 4H).	

【 1 0 0 0】

10

20

30

40

50

【表 2 6 9】

931	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.86 min, LCMS 53: m/z = 360 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.14 - 3.87 (m, 4H), 3.82 (s, 3H), 3.71 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 3.04 - 2.90 (m, 4H), 2.74 (q, J = 1.8 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.29 - 2.07 (m, 1H), 2.05 - 2.00 (m, 1H).	
932	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.92 min, LCMS 33: m/z = 374 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.15 - 3.88 (m, 4H), 3.86 - 3.65 (m, 4H), 3.09 - 3.05 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.89 - 2.77 (m, 1H), 2.50 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.26 - 1.97 (m, 2H), 1.15 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	10
933	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.86 min, LCMS 53: m/z = 346 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.71 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.09 (q, J = 2.4 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.12 - 3.99 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.69 - 3.64 (m, 1H), 3.10 - 3.08 (m, 1H), 2.97 (s, 3H), 2.90 - 2.71 (m, 3H).	
936	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.912 min; LCMS33: m/z = 360 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.55 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 7.18 - 6.99 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.26 - 4.09 (m, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.70 - 3.68 (m, 1H), 3.51 - 3.50 (m, 1H), 3.22 - 3.20 (m, 2H), 3.02 (d, J = 7.7 Hz, 6H).	20
937	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.931 min; LCMS33: m/z = 374 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.92 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.94 (d, J = 6.1 Hz, 1H), 4.20 - 4.05 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 3H), 3.84 (s, 3H), 3.74 - 3.72 (m, 1H), 3.15 - 3.04 (m, 1H), 2.95 (s, 3H), 2.86 - 2.84 (m, 1H), 2.52 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 2.29 - 2.00 (m, 2H), 1.16 (t, J = 7.2 Hz, 3H).	
938	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.907 min; LCMS33: m/z = 346 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.72 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.09 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.90 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.92 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 4.05 - 4.03 (m, 1H), 4.00 - 3.84 (m, 3H), 3.82 (s, 3H), 3.67 - 3.64 (m, 1H), 3.12 - 3.01 (m, 1H), 2.94 (s, 3H), 2.88 - 2.79 (m, 2H), 2.72 - 2.68 (m, 1H).	30
949	LC-MS: (ES, m/z): RT = 1.509min; LCMS15: m/z = 358 [M+1]. 1H NMR (300 MHz, メタノール-d4) δ 7.97 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.82 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 4.04 (t, J = 6.2 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.33 - 3.28 (m, 4H), 2.91 (s, 3H), 2.67 (q, J = 8.1, 2H), 2.21 - 2.05 (m, 5H), 1.77 - 1.86 (m, 6.2 Hz, 2H).	
1005	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.611min, LCMS 32, m/z = 374.2 [M+1]. 1H NMR (400 MHz, メタノール-d4) δ 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.32 - 7.26 (m, 1H), 7.21 - 7.05 (m, 2H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.50 - 4.19 (m, 4H), 4.06 - 3.92 (m, 5H), 3.57 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.39 (d, J = 13.3 Hz, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.75 - 2.60 (m, 1H), 2.50 - 2.35 (m, 1H), 1.36 (s, 3H).	40

【 1 0 0 1】

【表 270】

1011	LC-MS: (ES, m/z): RT=0.982 min, LCMS 28, m/z=332.2 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.58 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 7.29 – 7.17 (m, 2H), 7.10 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.17 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.60 – 4.49 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.32 – 3.25 (m, 2H), 3.02 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.17 – 2.00 (m, 2H), 1.37 (d, J = 6.1 Hz, 3H).	
1014	LC-MS: (ES, m/z): RT=1.00min, LCMS28:m/z=358.14 [M+1]. ¹ H-NMR (メタノール-d ₄) δ 7.95-7.52 (m, 1H), 7.45-6.89 (m, 3H), 6.44 – 6.10 (m, 1H), 4.59-4.37 (m,1H), 4.35 – 4.09 (m, 5H), 3.97-3.88 (m, 3H), 3.75-3.52 (m, 1H), 3.12-2.94 (m, 3H), 2.71 – 2.57 (m, 1H), 2.48-2.27 (m, 1H), 2.26-2.01 (m, 2H), 1.34 (d, J = 6.5 Hz, 3H).	10
1019	LC-MS: (ES, m/z): RT = 6.569 min; LCMS53: m/z = 343[M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.80 – 7.55 (m, 3H), 7.19 (d,1H), 6.19 (d, J = 7.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.12 – 3.92 (m, 4H), 3.67 – 3.31 (m, 4H), 3.02 (s, 3H), 2.46 – 2.29 (m, 1H), 2.24 – 1.98 (m, 2H), 1.89 – 1.84 (m, 1H).	
1020	LC-MS: (ES, m/z): RT = 8.458 min; LCMS53: m/z = 343[M+1]. ¹ H NMR (300 MHz, メタノール-d ₄) δ 7.82 – 7.55 (m, 3H), 7.19 (d, J – 8.9 Hz, 1H), 6.19 (d, J – 7.3 Hz, 1H), 4.36 (s, 2H), 4.10 – 3.92 (m, 4H), 3.64 – 3.35 (m, 5H), 3.02 (s, 3H), 2.38 (m, 1H), 2.22 – 1.98 (m, 2H), 1.86 – 1.83 (m, 1H).	
1031	LC-MS: (ES, m/z): (ES, m/z): RT = 0.908min, LCMS07: m/z = 372 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, メタノール-d ₄) δ 8.67 – 8.62 (m, 1H), 8.02 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 6.03 (d, J = 1.1 Hz, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.06 (d, J = 7.1 Hz, 3H), 3.71 – 3.55 (m, 4H), 3.48 (s, 4H), 2.99 (s, 3H), 2.33 (d, J = 1.0 Hz, 3H), 2.18 – 2.10 (m, 4H).	20
1032	LC-MS: (ES, m/z): RT = 0.868 min, LCMS28: m/z = 357 [M+1]. ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.83 (s, 1H), 7.82 – 7.74 (m, 2H), 7.68 (d, J – 8.9 Hz, 1H), 7.10 (s, 1H), 6.96 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.89 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 2.96 – 2.78 (m, 7H), 2.77 – 2.69 (m, 4H), 1.84 – 1.72 (m, 4H).	

【1002】

実施例 156 : 生物活性アッセイ

材料および機器 :

Vivaによって合成された組み換え精製ヒトEHMT2 913-1193 (55 μM) を、全ての実験に使用した。ピオチン化ヒストンペプチドは、Biopeptideによって合成され、95%超の純度になるまでHPLC精製された。ストレプトアビジンフラッシュプレートおよびシールを、PerkinElmerから購入し、384ウェルV底ポリプロピレンプレートと、Greinerから購入した。³H-標識S-アデノシルメチオニン (³H-SAM) を、80 Ci/mmolの比放射能で、American Radiolabeled Chemicalsから入手した。非標識SAMおよびS-アデノシルホモシステイン (SAH) を、それぞれAmerican Radiolabeled ChemicalsおよびSigma-Aldrichから入手した。フラッシュプレートを、0.1%のTweenを含むBiotek ELx-405中で洗浄した。384ウェルフラッシュプレートおよび96ウェルフィルタ結合プレートを、TopCountマイクロプレートリーダー (PerkinElmer) で読み取った。化合物の連続希釈を、Freedom EVO (Tecan) で行い、Thermo Scientific Matrix PlateMate (Thermo Scientific) を用いてアッセイプレートにスポットした。試薬混合物を、Multidrop Combi (Thermo Scientific) によって加えた。

【1003】

MDA-MB-231細胞株を、ATCC (Manassas, VA, USA) から購

30

40

50

入した。RPMI / Glutamax 培地、ペニシリン - ストレプトマイシン、熱不活性化ウシ胎仔血清、および D - PBS を、Life Technologies (Grand Island, NY, USA) から購入した。Odyssey ブロッキングバッファー、800CW ヤギ抗マウス IgG (H+L) 抗体、および Licor Odyssey Infrared Scanner を、Licor Biosciences (Lincoln, NE, USA) から購入した。H3K9me2 マウスモノクローナル抗体 (Cat # 1220) を、Abcam (Cambridge, MA, USA) から購入した。16% のパラホルムアルデヒドを、Electron Microscopy Sciences (Hatfield, PA, USA) から購入した。MDA - MB - 231 細胞を、完全増殖培地 (10% の v/v の熱不活性化ウシ胎仔血清が補充された RPMI) 中で維持し、5% の CO₂ 下で、37 °C で培養した。UNC0638 を、Sigma - Aldrich (St. Louis, MO, USA) から購入した。

10

【1004】

ヒストンペプチド基質についての EHMT2 酵素アッセイのための一般的な手順。

試験化合物の 10 点曲線を、2.5 mM から開始して、DMSO 中の連続 3 倍希釈を用いて Freedom EVO (Tecan) において行った (化合物の最終的な最高濃度は、50 μM であり、DMSO は、2% であった)。阻害剤希釈系列の 1 μL のアリコート、Thermo Scientific Matrix PlateMate (Thermo Scientific) を用いてポリプロピレン 384 ウェル V 底プレート (Greiner) にスポットした。100% の阻害対照 (inhibition control) は、1 mM の最終濃度の製品阻害剤 S - アデノシルホモシステイン (SAH、Sigma - Aldrich) からなっていた。化合物を、1 倍アッセイバッファー (20 mM のピシン [pH 7.5]、0.002% の Tween 20、0.005% のウシ皮膚ゼラチンおよび 1 mM の TCEP) 中のウェル当たり 40 μL の 0.031 nM の EHMT2 (組み換え精製ヒト EHMT2 913 - 1193、Viva) とともに 30 分間インキュベートした。アッセイバッファー、³H - SAM (³H - 標識 S - アデノシルメチオニン、American Radiolabeled Chemicals、80 Ci/mmol の比放射能)、非標識 SAM (American Radiolabeled Chemicals)、および C 末端ピオチンを含むヒストン H3 残基 1 ~ 15 を表すペプチド (C 末端アミドキャッピングされたリジンに付加され、Biopeptide によって合成され、95% 超の純度になるまで HPLC 精製された) を含む、ウェル当たり 10 μL の基質混合物を加えて、反応を開始させた (両方の基質が、「平衡条件 (balanced condition)」と呼ばれるアッセイフォーマットであるそれらのそれぞれの K_m 値で最終反応混合物中に存在していた)。反応物を、室温で 60 分間インキュベートし、ウェル当たり 10 μL の 400 μM の非標識 SAM でクエンチし、次に、384 ウェル ストレプトアビジン フラッシュプレート (PerkinElmer) に移し、60 分後に 0.1% の Tween で Biotek ELx - 405 ウェルウォッシャーにおいて洗浄した。384 ウェル フラッシュプレートを、TopCount マイクロプレートリーダー (PerkinElmer) で読み取った。

20

30

【1005】

MDA - MB - 231 HEK9me2 インセルウェスタンアッセイ (in-cell Western Assay) のための一般的な手順。

化合物 (100 nL) を、384 ウェル細胞プレートに直接加えた。MDA - MB - 231 細胞 (ATCC) を、ウェル当たり 50 μL で、ポリ - D - リジン被覆 384 ウェル細胞培養プレートへのウェル当たり 3,000 個の細胞の濃度で、アッセイ培地 (10% v/v の熱不活性化ウシ胎仔血清および 1% のペニシリン / ストレプトマイシン (Life Technologies) が補充された RPMI / Glutamax) 中に播種した。プレートを、37 °C、5% の CO₂ で 48 時間にわたってインキュベートした (BD Biosciences 356697)。プレートを、室温で 30 分間インキュベートし、次に、37 °C、5% の CO₂ でさらに 48 時間インキュベートした。インキュベ

40

50

ーションの後、PBS中のウェル当たり50 μ Lの8%のパラホルムアルデヒド (Electron Microscopy Sciences) をプレートに加え、室温で20分間インキュベートした。プレートを、Biotek 406プレートウォッシャーに移し、ウェル当たり100 μ Lの洗浄緩衝液 (0.3%のTriton X-100 (v/v) を含む1xPBS) で2回洗浄した。次に、ウェル当たり60 μ LのOdysseyブロッキングバッファー (Licor Biosciences) を、各プレートに加え、室温で1時間インキュベートした。ブロッキングバッファーを除去し、0.1%のTween 20 (v/v) を含むOdysseyバッファー中の1:800に希釈された20 μ Lのモノクローナル一次抗体 - H3K9me2 (Abcam) をに加え、プレートを、4で一晩 (16時間) インキュベートした。プレートを、ウェル当たり100 μ Lの洗浄緩衝液で5回洗浄した。次に、ウェル当たり20 μ Lの二次抗体を加え (1:500 800CWロバ抗マウスIgG (H+L) 抗体 (Licor Biosciences))、0.1%のTween 20 (v/v) を含むOdysseyバッファー中の1:1000 DRAQ5 (Cell Signaling Technology))、室温で1時間インキュベートした。プレートをウェル当たり100 μ Lの洗浄緩衝液で5回、次に、ウェル当たり100 μ Lの水で2回洗浄した。プレートを室温で乾燥させ、次に、700nmおよび800nmの波長で積分強度を測定するLicor Odyssey Infrared Scanner (Licor Biosciences) で撮像した。Both 700および800チャンネルの両方を走査した。

10

【1006】

20

阻害率%の計算。

まず、各ウェルの比率を下式によって求めた。

【数1】

$$\left(\frac{\text{各ウェルの比率値}}{\text{DMSOの比率値}} \right)$$

【1007】

各プレートは、DMSOのみの処理 (最小阻害) の14の対照ウェル、ならびに対照化合物UNC0638 (バックグラウンドウェル) で処理された最大阻害のための14の対照ウェル (バックグラウンドウェル) を含んでいた。

30

【1008】

各ウェルについての比率値の平均を計算し、それを用いて、プレートにおいて各試験ウェルについての阻害率パーセントを求めた。対照化合物を、1 μ Mから開始する合計で10の試験濃度についてDMSO中で3倍に連続希釈した。阻害率パーセントを以下のとおりに計算した。

【数2】

$$\text{阻害率パーセント} = 100 - \left(\left(\frac{(\text{個々の試験サンプル比}) - (\text{バックグラウンド平均比})}{(\text{最小阻害比}) - (\text{バックグラウンド平均比})} \right) \right) * 100$$

40

【1009】

化合物の1つの濃度につき3通りのウェルを用いて、IC₅₀曲線を作成した。IC₅₀は、測定されたメチル化が、用量反応曲線から内挿した際に50%阻害される、化合物の濃度である。以下の式によって、非線形回帰 (可変傾き - 4パラメータフィットモデル) を用いてIC₅₀値を計算した。

【数3】

50

$$\left(\text{阻害率}\% = \text{ボトム} + \frac{\text{トップ}-\text{ボトム}}{(1 + (IC_{50}/[I])^n)} \right)$$

式中、トップは、100%で固定され、ボトムは、0%に固定され、[I] = 阻害剤の濃度であり、IC₅₀ = 半数阻害濃度であり、n = ヒル傾きである。

【1010】

IC₅₀値は、以下の表II~VIIに列挙される（「A」は、IC₅₀ < 100 nMを意味し；「B」は、100 nM ~ 1 μMの範囲のIC₅₀を意味し；「C」は、> 1 μM ~ 10 μMの範囲のIC₅₀を意味し；「D」は、IC₅₀ > 10 μMを意味し；「ND」は、未測定を意味する）。

【1011】

10

20

30

40

50

【表 2 7 1】

表II

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
1	A	A	A
2	A	A	B
3	A	A	B
4	A	B	B
5	B	B	B
6	A	B	C
7	A	A	C
8	B	B	C
9	C	D	D
10	A	B	D
11	A	A	未測定
12	C	C	D
13	D	D	D
14	D	D	D
15	A	A	D
16	B	B	D
17	B	B	D
18	B	B	C
19	A	A	B
20	A	B	B
21	A	B	B
22	A	A	B
23	B	B	B
24	A	A	B

10

20

30

【1 0 1 2】

40

50

【表 2 7 2】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
25	A	A	B
26	A	B	B
27	B	B	B
28	A	A	B
29	A	A	B
30	A	B	B
31	B	B	B
32	A	A	B
33	A	B	B
34	A	B	B
35	B	B	B
36	A	B	B
37	B	B	B
38	A	B	B
39	A	A	B
40	B	B	C
41	B	B	C
42	B	B	C
43	B	B	C
44	B	B	C
45	B	B	C
46	A	B	C
47	A	A	C
48	B	B	C
49	B	B	C
50	B	B	C
51	B	B	C
52	C	C	C
53	C	C	C
54	B	B	C
55	B	B	C

10

20

30

40

【1 0 1 3】

50

【表 2 7 3】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
56	C	C	C
57	C	C	C
58	D	D	未測定
59	D	D	未測定
60	C	C	未測定
61	D	D	未測定
62	D	D	未測定
63	D	D	未測定
64	D	D	未測定
65	D	D	未測定
66	D	D	未測定
67	D	D	未測定
68	D	D	未測定
69	D	D	未測定
70	D	D	未測定
71	D	D	未測定
72	D	D	未測定
73	D	D	未測定
74	D	D	未測定
75	D	D	未測定
76	D	D	未測定
77	D	D	未測定
78	D	D	未測定
79	D	C	未測定
80	D	D	未測定
81	D	D	未測定
82	D	D	未測定
83	D	D	未測定
84	D	D	未測定
85	D	D	未測定
86	C	C	未測定

10

20

30

40

【 1 0 1 4 】

50

【表 2 7 4】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
87	C	C	未測定
88	B	B	C
89	D	D	未測定
90	A	A	D
91	D	C	未測定
92	D	D	未測定
93	D	D	未測定
94	C	C	未測定
95	D	D	未測定
96	C	C	未測定
97	C	C	未測定
98	D	D	未測定
99	D	D	未測定
100	D	D	未測定
101	C	D	未測定
102	D	D	未測定
103	B	B	D
104	D	D	未測定
105	C	D	未測定
106	C	B	未測定
107	D	D	未測定
108	C	C	未測定
109	C	C	未測定
110	C	C	未測定
111	D	D	未測定
112	D	D	未測定
113	C	C	未測定
114	D	D	未測定
115	D	D	未測定
116	C	C	未測定
117	C	C	未測定

10

20

30

40

【1 0 1 5】

50

【表 2 7 5】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
118	B	B	未測定
119	D	D	未測定
120	C	B	未測定
121	C	C	未測定
122	D	D	未測定
123	D	D	未測定
124	C	C	未測定
125	C	C	未測定
126	D	D	D
127	D	D	D
128	D	D	D
129	D	D	D
130	D	D	D
131	D	D	D
132	D	D	D
133	C	D	D
134	D	D	D
135	C	C	D
136	C	C	D
137	C	C	D
138	C	D	D
139	D	D	D
140	C	C	D
141	D	D	D
142	C	C	D
143	C	C	D
144	D	D	D
145	C	C	D
146	D	D	C
147	C	C	D
148	C	D	D

10

20

30

40

【1 0 1 6】

50

【表 2 7 6】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
149	D	D	D
150	B	C	D
151	D	D	D
152	C	C	D
153	C	C	D
154	C	D	D
155	C	D	D
156	C	C	D
157	C	C	D
158	D	D	D
159	D	D	C
160	D	D	D
161	D	D	D
162	D	D	D
163	D	D	D
164	D	D	D
165	B	B	D
166	D	D	D
167	B	B	B
168	D	D	C
169	D	D	D
170	D	D	D
171	C	C	C
172	C	C	D
173	C	C	D
174	D	D	D
175	D	D	D
176	D	D	D
177	C	D	D
178	B	B	B
179	D	D	D

10

20

30

40

【 1 0 1 7 】

50

【表 2 7 7】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
180	D	D	D
181	D	D	D
182	B	B	D
183	C	C	C
184	D	D	D
185	C	C	D
186	B	B	B
187	C	C	C
188	B	B	D
190	C	C	未測定
191	A	A	B
192	B	B	C
193	B	B	B
194	D	D	未測定
195	C	C	C
196	D	D	未測定
197	D	D	未測定
199	B	B	C
200	D	D	未測定
201	D	D	未測定
202	D	D	未測定
203	B	B	B
204	C	C	D
205	A	A	A
206	B	B	D
207	C	C	C
208	B	B	C
209	B	B	C
210	C	C	C
211	C	C	未測定
212	C	C	未測定

10

20

30

40

【 1 0 1 8 】

50

【表 2 7 8】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
213	D	D	未測定
214	D	D	D
215	D	D	D
216	B	B	D
217	D	D	D
218	D	D	D
219	D	D	D
220	D	D	D
221	D	D	D
222	D	D	D
223	C	C	D
224	D	D	D
225	C	C	C
226	B	C	C
227	D	D	D
228	D	D	D
229	B	B	C
230	C	C	C
231	B	B	B
232	D	D	D
233	D	D	D
234	D	D	D
235	D	D	D
236	B	B	B
237	C	C	D
238	D	D	D
239	D	D	D
240	A	A	B
241	D	D	D
242	C	C	D
243	D	D	D

10

20

30

40

【 1 0 1 9】

50

【表 2 7 9】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
244	D	D	D
245	B	B	C
246	B	B	D
247	C	C	C
248	A	A	B
249	D	D	D
250	C	C	D
251	D	D	D
252	C	C	C
253	D	D	D

10

【 1 0 2 0 】

【表 2 8 0】

20

表III

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
256	D	D	未測定
257	D	D	D
258	D	D	D
259	D	D	D
260	D	D	D
261	D	D	D
262a および 262b	D	D	D
263	A	A	未測定
264	D	D	D
265	D	D	D
266	C	C	C
267	D	D	D
268	D	D	D
270	A	A	B
271	C	B	D
272	B	C	C
273	D	D	D

30

40

【 1 0 2 1 】

50

【表 2 8 1】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
274	C	C	D
275	D	D	D
276	D	C	D
277	D	D	D
278	A	A	C
279	D	D	D
280	C	C	C
281	A	未測定	B
282	D	D	D
283	A	A	B
284	D	D	D
285	D	D	D
286	A	B	B
287	D	D	D
288	B	B	C
289	B	A	B
290	B	B	C
291	D	D	D
293	C	B	C
295	D	D	D
296	D	D	D
297	C	D	D
298	A	A	B
299	A	A	B
300	B	B	B
301	D	D	D
302	C	C	D
303	A	B	C
304	A	A	B
305	A	A	B
306	C	D	D

10

20

30

40

【 1 0 2 2 】

50

【表 2 8 2】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
307	A	A	B
308	B	B	C
309	A	A	B
310	B	B	D
311	D	D	D
312	D	D	D
313	B	B	C
314	B	B	C
315	C	C	未測定
316	C	B	C
317	C	D	C
318	D	D	D
319	B	B	C
320	A	A	B
321	C	C	D
322	A	A	B
323	D	D	D
324	C	C	D
325	C	C	C
326	B	B	C
328	B	B	C
329	C	C	D
330	D	C	D
331	D	D	D
332	A	A	B
333	C	C	D
334	A	A	B
335	B	B	C
336	B	B	C
337	C	B	C
338	D	D	D

10

20

30

40

【 1 0 2 3】

50

【表 2 8 3】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
339	D	D	D
340	B	B	D
341	D	D	D
342	D	D	D
343	D	D	D
344	D	D	D
345	D	D	D
346	D	D	D
347	C	C	D
348	D	D	D
349	C	C	C
350	B	B	C
351	D	D	D
352	D	D	D
353	B	B	C
354	C	B	C
355	A	A	B
356	D	D	D
357	D	D	D
358	D	D	D
359	D	D	D
360	B	B	B
361	C	C	D
362	D	D	D
363	D	D	D
364	A	A	B
365	D	D	D
366	C	C	D
367	D	D	D
368	D	D	D
369	B	B	C

10

20

30

40

【 1 0 2 4 】

50

【表 2 8 4】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
370	B	B	D
371	C	C	D
372	A	A	B
373	D	D	D
374	C	C	D
375	D	D	D
376	C	C	C
377	C	D	D
378	B	B	B
379	B	C	C
380	D	D	未測定
381	C	D	D
382	B	B	B
383	C	C	D
384	D	D	D
385	B	B	C
386	D	D	D
387	B	A	B
388	D	D	D
389	D	D	D
390	B	B	B
391	B	B	C
392	B	B	C
393	B	A	B
394	D	D	D
395	D	D	D
396	D	C	D
397	D	D	D
398	B	B	C
399	未測定	未測定	B
400	C	D	D

10

20

30

40

【 1 0 2 5】

50

【表 2 8 5】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
402	D	D	D
404	D	D	D
405	D	D	D
407	B	B	B
408	B	B	B
409	A	A	B
410	C	C	D
411	A	A	B
412	B	B	C
413	B	B	B
414	A	A	B
415	C	B	C
416	A	A	B
417	B	B	C
418	A	A	A
419	A	A	B
420	B	B	C
421	B	B	C
422	B	B	C
423	B	B	C
424	C	C	C
425	B	B	C
426	D	D	D
427	D	D	D
428	C	C	C
429	B	B	C
430	D	D	D
431	D	D	D
432	D	D	D
433	D	C	D
434	D	D	D

10

20

30

40

【 1 0 2 6 】

50

【表 2 8 6】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
435	C	C	C
436	C	D	D
437	B	A	C
438	D	D	D
439	B	B	B
440	D	D	D
441	B	B	C
442	A	A	B
443	D	D	D
444	A	A	B
445	B	B	C
446	A	A	B
447	D	D	D
448	D	D	D
449	B	B	B
450	C	D	D
451	B	A	C
452	D	C	D

10

20

【 1 0 2 7 】

30

【表 2 8 7】

表IV

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
453	D	D	D
455	D	D	D
456	C	C	D
457	A	A	A
458	B	B	C
459	C	C	D
460	A	A	B
461	A	A	B
462	A	A	B

40

【 1 0 2 8 】

50

【表 2 8 8】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
463	A	A	B
464	B	B	C
465	A	A	B
466	D	D	D
468	C	B	C
470	D	C	D
471	C	C	D
473	C	B	C
475	B	A	B
477	B	B	C
478	D	D	D
480	D	D	D
481	A	A	A
482	B	B	C
483	A	A	B
485	A	A	B
486	D	D	D
487	C	B	C
488	B	A	B
489	C	B	C
490	A	A	A
491	B	A	C
492	B	A	B
494	A	A	A
494a	B	A	B
495	B	A	B
496	C	B	C
497	B	B	B
498	C	B	C
502	C	B	C

10

20

30

40

【1 0 2 9】

50

【表 2 8 9】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
503	C	C	C
504	B	B	B
506	A	A	B
507	A	A	B
508	C	C	D
509	B	A	B
510	B	A	B
512	A	A	A
514	B	A	B
515	C	C	C
516	C	C	C
517a	B	B	B
517b	B	B	B
518	C	C	C
519	B	C	D
520	A	A	C
521	C	C	C
522	C	C	C
523	C	C	C
524	A	A	A
526	A	A	B
527	A	A	B
528	B	B	C
529	A	A	B
530	A	A	C
532	A	A	B
533	A	A	B
534	C	C	D
535	A	A	A
536	A	A	B

10

20

30

40

【1 0 3 0】

50

【表 2 9 0】

表V

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
538	B	B	D
539	C	D	D
540	未測定	未測定	未測定
541	D	D	D
542	D	D	D
543	D	D	D
544	D	D	D
545	D	D	D
546	D	D	D
547	D	D	D
548	D	D	D
549	D	D	D
550	D	D	D
551	B	B	B
552	D	D	D
553	D	D	D
554	D	D	D
555	D	D	D
556	D	D	D
557	D	D	D
558	B	A	B
559	B	A	B
560	B	B	B
561	D	D	D
562	C	C	C
563	A	A	A
564	A	A	D
565	C	C	C

10

20

30

40

【 1 0 3 1 】

50

【表 2 9 1】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
566	C	C	D
567	C	C	D
568	B	A	B
569	B	A	B
570	C	C	C
571	A	A	B
572	D	D	D
573	C	C	D
574	C	C	D
575	C	B	C
576	B	A	B
577	C	B	D
578	C	C	D
579	C	C	D
580	D	D	D
581	C	D	D
582	D	D	D
583	C	C	D
584	D	D	D
585	C	C	C
586	C	C	D
587	A	A	B
588	D	D	D
589	D	D	D
590	A	A	B
591	A	A	B
592	B	B	B
593	B	B	B
594	B	A	B
595	B	B	B

10

20

30

40

【1 0 3 2】

50

【表 2 9 2】

化合物番号	EHMT2 PEP (IC50 μ M)	EHMT1 PEP (IC50 μ M)	EHMT2 ICW (IC50 μ M)
596	C	C	D
597	D	D	D
598	D	D	D
599	B	A	B
600	A	A	A
601	B	A	B
602	B	B	B
603	A	A	B

10

【1 0 3 3】

【表 2 9 3】

表VI

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μ M)	EHMT1 PEP IC50 (μ M)	EHMT2 ICW IC50 (μ M)
604	B	B	D
605	D	D	D
607	B	A	C
609	B	B	C
610	D	D	C
611	C	C	C
613	B	A	C
616	C	B	C
618	C	B	D
619	D	D	D
620	D	D	D
621	D	C	D
622	C	C	D
623	C	C	C
624	B	A	C
625	A	A	B
628	D	D	D
629	B	A	D
630	D	D	D

20

30

40

【1 0 3 4】

50

【表 2 9 4】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
631	D	D	D
632	D	D	D
633	D	D	D
634	B	B	D
635	C	C	D
636	D	D	D
637	D	D	D
638	D	D	D
640	D	D	D
641	A	A	B
642	B	A	B
643	D	D	D
644	A	A	B
645	D	C	C
646	C	C	C
647	D	C	D
648	C	C	D
649	B	B	B
650	D	D	D
651	D	C	D
652	B	A	C
654	D	D	D
655	D	D	D
656	D	D	D
658	B	B	D
659	B	B	D
660	A	A	C
661	A	A	C
662	A	A	B
663	A	A	B

10

20

30

40

【 1 0 3 5 】

50

【表 2 9 5】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
664	C	C	D
665	C	C	D
667	B	A	B
668	B	B	B
670	B	B	D
671	B	A	B
672	A	A	B
673	B	B	D
674	C	C	D
676	D	D	D
677	A	A	D
678	B	B	C
679	C	C	C
680	C	C	D
681	C	B	C
682	A	A	B
686	D	D	D
687	C	C	C
736	A	A	A
737	C	C	D
738	B	B	C
739	C	D	D
740	A	A	C
741	B	B	C
742	A	A	C
743	C	C	D
745	B	B	D
746	B	B	D
747	B	B	C
748	B	B	D

10

20

30

40

【1 0 3 6】

50

【表 2 9 6】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
753	A	A	C
754	C	C	D
755	A	A	B
756	A	A	B
757	A	A	A
758	A	A	A
759	A	A	C
760	C	C	D
761	C	C	C
762	D	D	D
763	D	D	C
784	C	C	D
786	A	A	B
787	A	A	B
788	B	A	B
789	A	A	B
790	B	A	C
791	C	B	C
793	D	D	D
794	D	D	D
795	D	D	D
796	D	D	D
797	D	D	D
798	B	A	B
800	A	A	B
801	D	D	D
802	A	A	C
803	B	A	C
806	C	C	D
808	D	C	D

10

20

30

40

【1 0 3 7】

50

【表 2 9 7】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
809	A	A	B
810	B	A	C
811	D	D	D
812	A	A	B
813	C	B	D
814	C	C	D
816	A	A	B
817	A	A	B
822	D	D	D
823	A	A	B
824	B	B	C
825	B	B	C
832	A	A	A
833	A	A	B
834	B	B	C
836	B	B	C
837	B	B	C
838	A	A	B
839	A	A	A
841	D	D	D
844	B	B	C
845	B	A	B
846	A	A	B
847	B	A	C
848	A	A	B
854	D	D	D
855	A	A	B
859	A	A	B
860	D	D	D
863	A	A	B

10

20

30

40

【1 0 3 8】

50

【表 2 9 8】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
864	A	A	B
865	A	A	B
866	A	A	A
867	A	A	A
870	D	D	D
871	D	D	D
873	D	D	D
876	D	D	D
877	D	D	D
881	B	B	B
882	B	B	C
883	D	D	D
884	D	D	D
885	C	C	D
886	C	C	D
887	B	B	C
888	B	B	D
890	D	D	D
891	D	D	D
892	A	A	C
893	B	A	B
894	B	B	D
895	D	D	D
896	D	D	D
897	D	C	D
900	D	D	B
902	A	A	B
903	C	B	C
904	D	C	D
905	B	B	B

10

20

30

40

【 1 0 3 9 】

50

【表 2 9 9】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
906	A	A	B
907	C	B	C
908	A	A	B
911	B	A	B
912	B	A	B
914	B	A	B
915	A	A	A
916	B	A	C
917	C	B	C
918	C	B	C
919	C	C	D
920	B	B	B
921	D	D	D
922	C	C	D
927	B	A	B
928	B	A	A
931	D	D	D
932	D	C	D
933	D	C	D
936	D	D	D
937	D	D	D
938	D	D	D
943	C	C	C
945	B	A	B
947	A	A	C
949	B	A	B
950	B	B	C
951	B	A	C
961	C	C	D
962	B	B	C

10

20

30

40

【1 0 4 0】

50

【表 3 0 0】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
963	A	A	B
964	B	A	C
965	A	A	A
974	B	A	B
985	B	A	B
986	B	B	C
990	A	A	B
1005	C	C	C
1006	B	A	B
1007	D	C	D
1008	B	A	B
1009	C	C	C
1011	C	C	C
1014	C	B	C
1016	C	B	C
1019	C	B	D
1020	C	C	D
1021	C	B	C
1022	C	B	D
1028	A	A	B
1030	B	A	B
1031	B	A	B
1032	A	A	B
1033	A	A	B
1034	B	B	C
1035	B	B	C
1036	B	B	C
1037	B	B	B
1038	A	A	A
1040	B	B	A

10

20

30

40

【 1 0 4 1】

【表 3 0 1】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
1041	B	B	D
1042	C	C	D

50

【 1 0 4 2 】

【 表 3 0 2 】

表VII

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
1043	C	B	C
1044	B	B	B
1045	A	A	B
1046	C	C	C
1047	A	A	B
1048	B	A	B
1049	B	A	B
1050	B	A	B
1051	A	A	A
1052	B	B	C
1053	C	B	C
1054	C	B	C
1055	B	A	B
1056	B	A	A
1057	B	B	B
1058	D	D	D
1059	C	C	C
1060	C	B	C
1061	C	B	D
1062	C	C	D
1063	B	B	B
1064	A	A	B
1065	B	A	B
1066	C	C	D
1067	D	D	D

10

20

30

40

【 1 0 4 3 】

50

【表 3 0 3】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
1068	D	D	D
1069	D	C	D
1070	D	D	D
1071	D	D	D
1072	D	D	D
1073	C	B	C
1074	C	B	D
1075	A	A	B
1076	B	B	C
1077	B	B	C
1078	A	A	A
1079	B	B	C
1080	B	A	C
1081	A	A	A
1082	C	C	D
1083	B	B	B
1084	D	D	D
1085	B	A	B
1086	C	C	C
1087	C	B	C
1088	A	A	B
1089	B	A	B
1090	B	B	B
1091	B	A	B
1092	C	C	C
1093	B	A	B
1094	B	A	B
1095	B	B	C
1096	D	D	D
1097	D	C	D
1098	A	A	B

10

20

30

40

【 1 0 4 4 】

50

【表 3 0 4】

化合物番号	EHMT2 PEP IC50 (μM)	EHMT1 PEP IC50 (μM)	EHMT2 ICW IC50 (μM)
1099	B	A	B
1100	B	B	C
1101	A	A	B
1102	A	A	B
1103	C	C	C
1104	A	A	B
1105	B	B	C
1106	A	A	B
1107	A	A	B
1108	A	A	B
1109	C	B	C
1110	B	A	B
1111	A	A	B
1112	B	A	C
1113	B	A	C
1114	D	D	D
1115	C	C	未測定
1116	C	D	未測定
1117	C	D	未測定
1118	C	D	未測定
1119	C	C	未測定

10

20

30

【1045】

実施例 157：生物活性アッセイ

以下の手順および図 1 A ~ 1 D、2、および 3 は、本明細書に定義される EHMT2 阻害剤による細胞の処理後の、胎児ヘモグロビンの誘導を表す。

【1046】

細胞培養

末梢血単核細胞 (PBMC) を、Ficoll 勾配によって健常なドナーの全血から単離した。次に、CD34+ 細胞を、PBMC 画分から磁気的に単離した。Giarra et al. (Blood 2011) によって記載される最初の 2 週間の 3 相培養方法を用いて、細胞を、14 日間にわたって赤血球系統に対してインビトロで分化させた。単離後、細胞を、相 1 培地中 1×10^5 個の細胞/mL の密度で播種した。7 日目に、細胞は、相 2 培地中 1 : 5 の比率で分割した。

40

【1047】

薬剤治療

化合物を、ジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解させ、1 μM の原液を調製し、1 : 3 で連続希釈して、11 点用量曲線を作成した。100% の DMSO を対照として用いた。化合物の希釈物を、1 : 1000 希釈物として 1 日目に細胞に加えた。DMSO を、

50

0.001%の最終濃度になるように対照細胞と同様に加えた。細胞を上記されるように分割した後、化合物の希釈物およびDMSOを、7日目に再度加えた。

【1048】

フローサイトメトリー

14日目に、約 10^6 個の細胞を固定し、透過化し(permeabilized)、細胞表面マーカーCD235a、CD71、ヒト胎児ヘモグロビン、ヒトヒストン3、およびジ-メチル-リジン9 ヒストン3について染色した。

【1049】

RT-qPCR

14日目に、約 10^6 個の細胞をペレット化した。RNAを、従来のスピカラム法によって単離し、遺伝子発現分析を、2工程RT-qPCRによって行った。ヒトグロビンHbA、HbBおよびHbGのそれぞれをコードするプラスミドを用いて、標準曲線を作成し、それを用いて、個々のグロビンコピー数を計算した。HbBおよびHbGを加えて、総-遺伝子座グロビンコピー数を計算した。報告される結果は、%HbG/総mRNAコピーを表す。

10

【1050】

質量分析法

14日目に、約 10^6 個の細胞をペレット化した。タンパク質を単離し、消化し、LC-PRM質量分析によって定量化した。グロビン特異的標識ペプチドを、個々のグロビンの定量化に使用した。HbBおよびHbGを用いて、総-遺伝子座グロビタンパク質レベルを計算した。報告される結果は、%HbG/総タンパク質を表す。

20

【1051】

図1A~1Dに示されるように、インセルウェスタン(ICW)とK9リジンジメチル化についての蛍光活性化セルソーティング(FAC)データとの間、およびK9リジンジメチル化についての蛍光活性化セルソーティングデータと胎児ヘモグロビン(HbF+細胞)を含有する細胞のパーセントとの間には良好な相関関係があった。図2および3に示されるように、全ての試験化合物は、mRNAおよびタンパク質レベルで総-グロビン当たり約30%のHbb-を示し、タンパク質とmRNAデータとの間に1:1の相関関係があった。効力、ターゲットエンゲージメント(target engagement)、およびHbF+細胞の誘導の間に良好な相関関係が観察された。より強力な化合物は、Hbb-のより持続的な誘導を有することが示され、これはまた、FAC分析によって観察されるようにHbF+細胞の持続的な誘導と相関していた。データは、約30%のHbF/総-グロビンの鎌状赤血球症(SCD)に関連するレベルが、全ての試験されるEHMT2阻害剤について達成可能であり得ることを示唆している。以下の手順および図4および5は、本明細書に定義されるEHMT2阻害剤による処置後のMV4-11ヒト急性単球性白血病細胞の阻害を表す。

30

【1052】

材料および機器：

MV-4-11白血病細胞を、ATCCから購入した。IMDM、FBS、およびカルセイン-AMを、Invitrogenから購入した。Flat96-ウェルプレート、Corningから購入し、ポリ-D-リジン96ウェルマイクロプレート(黒色/透明)を、BD BIOCOTから購入した。

40

【1053】

化合物205の3倍連続希釈(「3倍化合物」)を、以下のように調製した：化合物205を、DMSOに溶解させて、10mMの溶液を得て、-20で貯蔵した。DMSO中の化合物205の3倍連続希釈により、5mM~0.25μMの濃度の範囲の溶液を得た。

【1054】

3倍化合物溶液を、以下の手順によって細胞プレートに加えた：1.2μlの化合物溶液を、各ウェルに200μlの培地を含む96ウェルプレートに移し、次に、ピペットで

50

出し入れしてよく混合して、培地中の3倍化合物を得た。次に、培地中50 μ Lの3倍化合物を、細胞プレートに移した。

【1055】

0日目

平底96ウェルプレート中で、100 μ Lの細胞を、 1×10^5 個の細胞/mLの密度でウェル毎に加えた（注記：内側ウェルのみを使用した。内側ウェルの蒸発を避けるために、PBSを全ての外側ウェルに入れた）。50 μ Lの3倍化合物を、各ウェルに加えて、ウェルごとに150 μ Lの最終体積を得た。

【1056】

1～3日目

プレートを96時間インキュベートした。

【1057】

4日目

各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れして混合した。20 μ Lの細胞懸濁液を、各ウェルから吸引し、V底プレートに加えた。80 μ LのHBSSを、V底プレートの各ウェルに加え、混合した。

【1058】

次に、V底プレート中の50 μ Lの細胞懸濁液を吸引し、ポリ-D-リジン被覆96ウェルプレートに加えた。これに、2 μ Mのカルセイン-A Mを含有する50 μ LのHBSSを加えて、1 μ Mの最終濃度を得た。細胞を室温で10分間静置して、次に、遠心分離して、ウェルの底に細胞を沈殿させた。

【1059】

次に、プレートを、培養器中でさらに40分間インキュベートして、カルセインA Mを充填し、結合するためのさらなる時間を細胞に与えた。

【1060】

プレートを取り出し、Acumenプレートリーダーにおいて読み取り、細胞数を計算し、希釈係数を考慮に入れた。計算された総生存細胞数を取得することによってマスタープレートを分割し、混合するために、各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れした。次に、細胞懸濁液を、各ウェルから吸引し、V底プレートに加えた。

【1061】

プレートを1100 rpmで5分間遠心分離し、次に、細胞ペレットを乱さないように慎重に培地を除去した。

【1062】

次に、ペレットを200 μ Lの新鮮な培地中で再度懸濁させた。各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れすることによって混合し、次に、100 μ Lの細胞懸濁液を各ウェルから吸引し、新しい96ウェル平底プレートに加え、50 μ Lの3倍化合物溶液を加えた。

【1063】

4～6日目

プレートを72時間インキュベートした。

【1064】

7日目

各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れして混合した。20 μ Lの細胞懸濁液を、各ウェルから吸引し、V底プレートに加えた。80 μ LのHBSSを、V底プレートの各ウェルに加え、混合した。

【1065】

次に、V底プレート中の40 μ Lの細胞懸濁液を吸引し、ポリ-D-リジン被覆96ウェルプレートに加えた。これに、2 μ Mのカルセイン-A Mを含有する40 μ LのHBSSを加えて、1 μ Mの最終濃度を得た。細胞を室温で10分間静置して、次に、遠心分離して、ウェルの底に細胞を沈殿させた。

10

20

30

40

50

【1066】

次に、プレートを、培養器中でさらに40分間インキュベートして、カルセインAMを充填し、結合するためのさらなる時間を細胞に与えた。

【1067】

プレートを取り出し、Acumenプレートリーダーにおいて読み取り、細胞数を計算し、希釈係数を考慮に入れた。計算された総生存細胞数を取得することによってマスタープレートを分割し、混合するために、各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れした。次に、 1.2^* の計算された細胞懸濁液を、各ウェルから吸引し、V底プレートに加えた。

【1068】

プレートを1100rpmで5分間遠心分離し、次に、細胞ペレットを乱さないように慎重に培地を除去した。次に、ペレットを120 μ Lの新鮮な培地中で再度懸濁させた。各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れすることによって混合し、次に、100 μ Lの細胞懸濁液を各ウェルから吸引し、新しい96ウェル平底プレートに加え、50 μ Lの3倍化合物溶液を加えた。

10

【1069】

7~10日目

プレートを96時間インキュベートした。

【1070】

11日目

各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れして混合した。20 μ Lの細胞懸濁液を、各ウェルから吸引し、V底プレートに加えた。80 μ LのHBSSを、V底プレートの各ウェルに加え、混合した。

20

【1071】

次に、V底プレート中の50 μ Lの細胞懸濁液を吸引し、ポリ-D-リジン被覆96-ウェルプレートに加えた。これに、2 μ Mのカルセイン-A Mを含有する50 μ LのHBSSを加えて、1 μ Mの最終濃度を得た。細胞を室温で10分間静置して、次に、遠心分離して、ウェルの底に細胞を沈殿させた。

【1072】

次に、プレートを、培養器中でさらに40分間インキュベートして、カルセインAMを充填し、結合するためのさらなる時間を細胞に与えた。

30

【1073】

プレートを取り出し、Acumenプレートリーダーにおいて読み取り、細胞数を計算し、希釈係数を考慮に入れた。計算された総生存細胞数を取得することによってマスタープレートを分割し、混合し、ピペッティングによって引き起こされる変動を軽減するために、各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れした。次に、 1.2^* の計算された細胞懸濁液を、各ウェルから吸引し、V底プレートに加えた。

【1074】

プレートを1100rpmで5分間遠心分離し、次に、細胞ペレットを乱さないように慎重に培地を除去した。

【1075】

次に、ペレットを120 μ Lの新鮮な培地中で再度懸濁させた。各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れすることによって混合し、次に、100 μ Lの細胞懸濁液を各ウェルから吸引し、新しい96ウェル平底プレートに加え、50 μ Lの3倍化合物溶液を加えた。

40

【1076】

11~13日目

プレートを72時間インキュベートした。

【1077】

14日目

各ウェル中で、細胞をピペットで出し入れして混合した。20 μ Lの細胞懸濁液を、各

50

ウェルから吸引し、V底プレートに加えた。80 μ LのHBSSを、V底プレートの各ウェルに加え、混合した。

【1078】

次に、V底プレート中の40 μ Lの細胞懸濁液を吸引し、ポリ-D-リジン被覆96ウェルプレートに加えた。これに、2 μ Mのカルセイン-A Mを含有する40 μ LのHBSSを加えて、1 μ Mの最終濃度を得た。細胞を室温で10分間静置して、次に、遠心分離して、ウェルの底に細胞を沈殿させた。

【1079】

次に、プレートを、培養器中でさらに40分間インキュベートして、カルセインA Mを充填し、結合するためのさらなる時間を細胞に与えた。

10

【1080】

プレートを取り出し、Acumenプレートリーダーにおいて読み取り、細胞数を計算し、希釈係数を考慮に入れた。

【1081】

4、7、11、および14日目についての増殖を以下のように計算した：分割係数 (split factor) を、4~7日目、7~11日目、および11~14日目について計算した。分割係数は、X日目(4、7、または11日目のいずれか)の生存細胞の数/mLを、分割されている細胞の密度で除した値である。

【1082】

4~7日目の細胞の増殖では、7日目の生存細胞/mLの密度に、4日目の分割係数を乗じた。

20

【1083】

7~11日目の細胞の増殖では、11日目の生存細胞/mLの密度に、4日目および7日目の分割係数を乗じた。

【1084】

11~14日目の細胞の増殖では、14日目の生存細胞/mLの密度に、4日目、7日目、および11日目の分割係数を乗じた。

【1085】

増殖を片対数グラフ(Y軸に対数で生存細胞/mL、およびX軸に日数)にプロットした。

30

【1086】

本発明は、その趣旨または本質的な特徴を逸脱することなく他の特定の形態で実施することができる。したがって前述の実施形態は、あらゆる点で本明細書に記載の本発明に関する限定ではなく、例示と見なすべきである。このため本発明の範囲は、明細書本文ではなく添付の特許請求の範囲により示され、特許請求の範囲の均等範囲に属するすべての変更をその範囲内に包含することを意図している。

40

50

【図面】

【図 1 A】

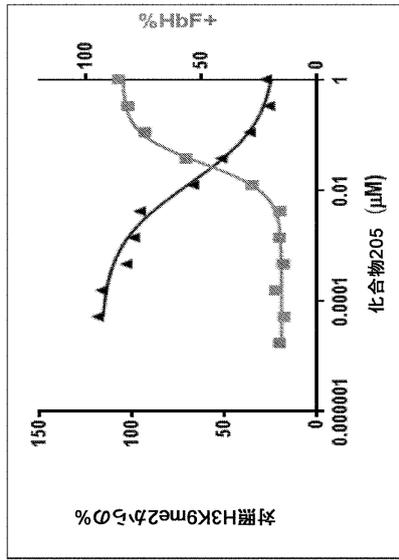
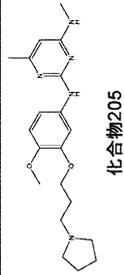


図1A



【図 1 B】

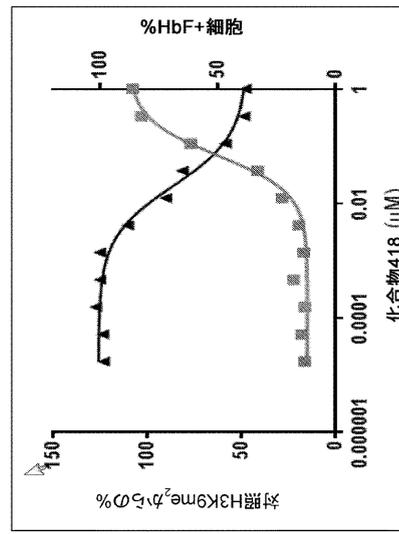
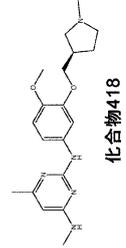


図1B



10

20

【図 1 C】

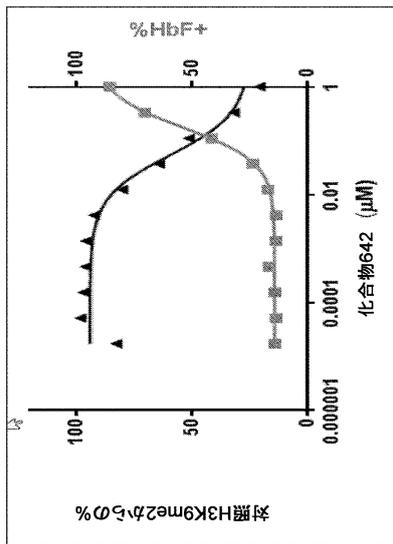
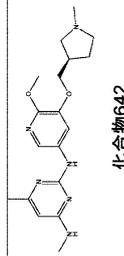


図1C



【図 1 D】

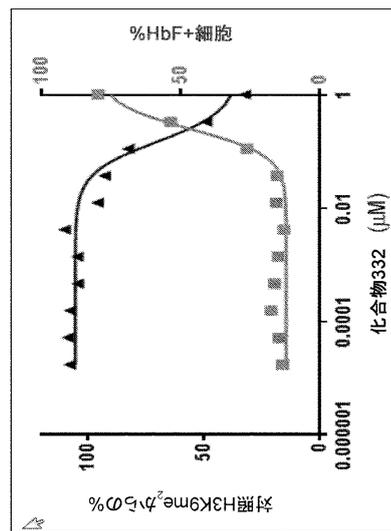
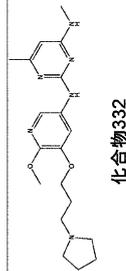


図1D

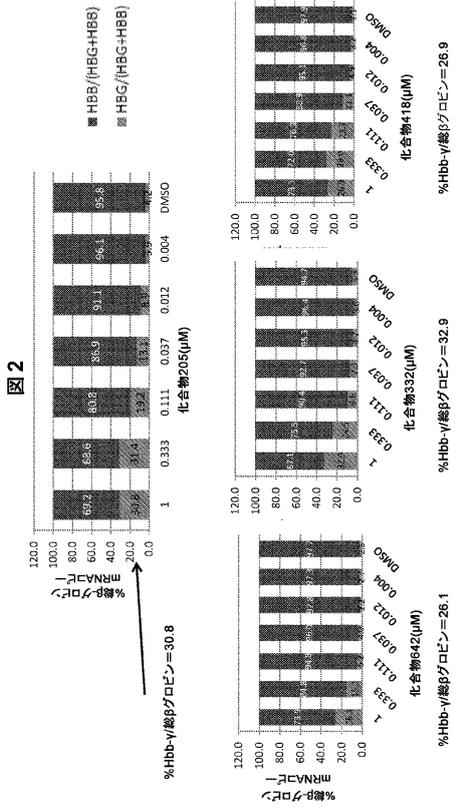


30

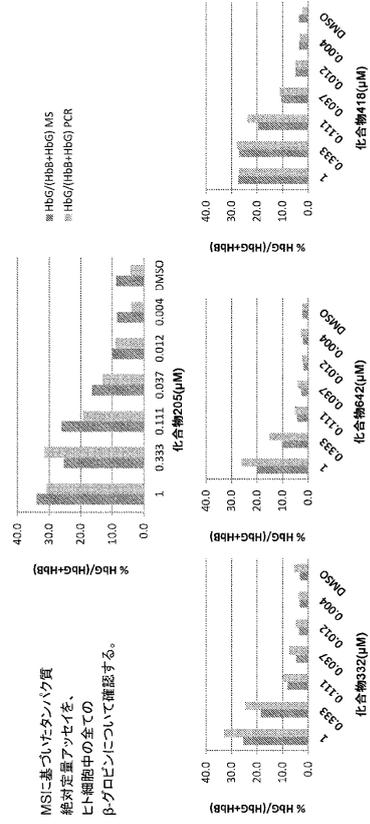
40

50

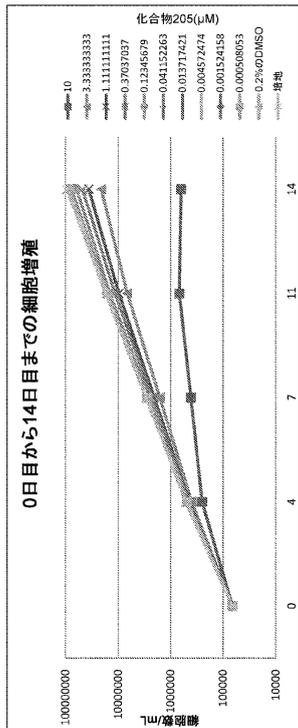
【 図 2 】



【 図 3 】

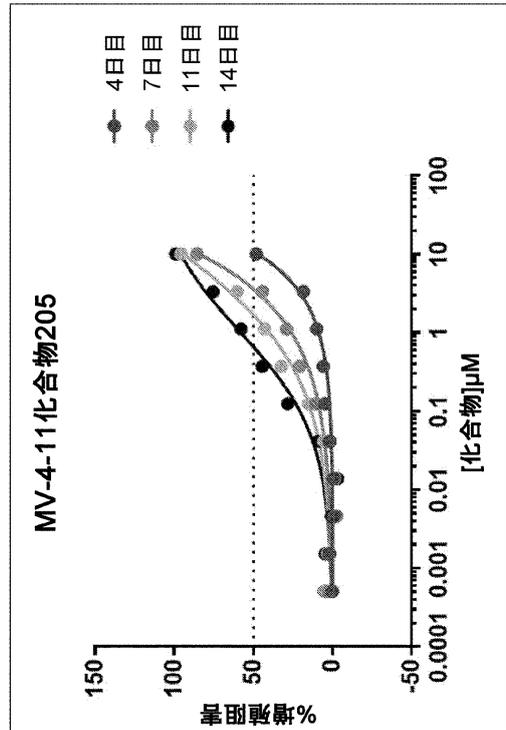


【 図 4 】



化合物205で処理されたMV4-11細胞株の長期増殖結果

【 図 5 】



フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/506(2006.01)	A 6 1 K	31/506
A 6 1 K	31/517(2006.01)	A 6 1 K	31/517
A 6 1 K	31/5377(2006.01)	A 6 1 K	31/5377

米国(US)

(31)優先権主張番号 62/402,997

(32)優先日 平成28年9月30日(2016.9.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 0 6 2 , ノーウッド, ルーズベルト アヴェニュー 1 3 2

(72)発明者 メーガン アリーン フォリー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 2 1 4 4 , サマヴィル, アルパイン ストリート 3 4

(72)発明者 ダレン マーティン ハーヴィー

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 7 2 0 , アクトン, バーカー ロード 3

(72)発明者 ケヴィン ウェイン クンツ

アメリカ合衆国, マサチューセッツ州 0 1 8 0 1 , ウーバン, ニュー ヴィレッジ ロード 8

(72)発明者 ジェームズ エドワード ジョン ミルズ

イギリス国, シーティー14 0ディーエフ, ケント, ディール, ウォース, ザ ストリート, ホリー エンド

(72)発明者 マイケル ジョン マンチホフ

アメリカ合衆国, コネチカット州 0 6 4 2 0 , サレーム, ウエスト ロード 2 6 6

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表2009-513703(JP, A)

特表2015-518039(JP, A)

特表2013-530954(JP, A)

特表2012-501983(JP, A)

特表2006-514989(JP, A)

特表2009-538833(JP, A)

特表2004-535447(JP, A)

特表2009-501164(JP, A)

特表2008-540439(JP, A)

国際公開第2015/109109(WO, A1)

国際公開第2012/115479(WO, A1)

国際公開第2009/103652(WO, A1)

国際公開第97/019065(WO, A1)

国際公開第2013/033037(WO, A1)

国際公開第2013/054351(WO, A1)

国際公開第2007/038387(WO, A1)

国際公開第2006/014420(WO, A1)

国際公開第2010/129802(WO, A1)

Wang, Jinhua et al, SnapShot: Kinase Inhibitors II, Molecular Cell, 2015年, 58(4), 710-710.e1

Arvanitis, Elena A. et al, Solid-Phase Synthesis of 2,4-Diaminopyrimidines via Lewis Acid-Mediated Aromatic Nucleophilic Substitution, Journal of Combinatorial Chemistry, 2004年, 6(3), 414-419

Lee, Jun A. et al, Synthesis of quinolinylaminopyrimidines and quinazolinylmethylaminopyrimidines with antiproliferative activity, Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry, 2015年, 30(4), 607-614

REGISTRY (STN) [online] , 2015年 , CAS 登録番号 : 1798663-30-5; 1798641-80-1; 1798521-49-9; 1798473-53-6
(58)調査した分野 (Int.Cl. , D B 名)
C 0 7 D
A 6 1 K 3 1 /
A 6 1 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)