(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520857
(P2025-520857A)
(43)公表日　令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類		FI		テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14	4C086
C07D 405/14	*(2006.01)*	C07D	405/14	CSP
C07D 401/04	*(2006.01)*	C07D	401/04	
C07D 311/22	*(2006.01)*	C07D	311/22	
C07D 311/30	*(2006.01)*	C07D	311/30	

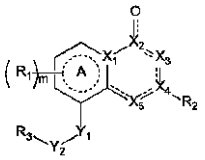
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全152頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-576995(P2024-576995)
(86)(22)出願日　令和5年7月5日(2023.7.5)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月7日(2025.1.7)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/105915
(87)国際公開番号　WO2024/008122
(87)国際公開日　令和6年1月11日(2024.1.11)
(31)優先権主張番号　202210794939.4
(32)優先日　令和4年7月7日(2022.7.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

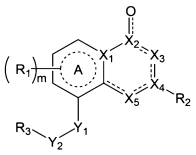
(71)出願人　515329931
ヒノバ ファーマシューティカルズ インコーポレイテッド
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(74)代理人　110001427
弁理士法人前田特許事務所
(72)発明者　ファン レイ
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者　ユー ホワ
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＩ３Ｋ阻害剤およびその製造方法と使用

(57)【要約】
本発明は、ＰＩ３Ｋ阻害剤およびその製造方法と使用を提供するものであり、化学薬物の分野に属する。本発明のＰＩ３Ｋ阻害剤は、式Ｉに示す化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグである。本発明により調製された化合物は、ＰＩ３Ｋの選択的阻害剤の製造、ならびにＰＩ３Ｋに関連する疾患の予防および／または治療のための薬物、例えば癌の予防および／または治療のための薬物の製造に使用することができる。本発明は、臨床での癌治療に新たな選択肢を提供するものであり、良好な将来性を有する。

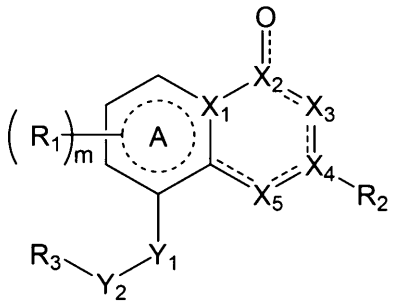


(I)



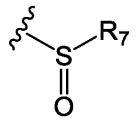
式Ｉ

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉに示す化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物

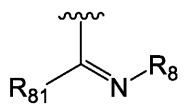


式Ｉ

（ただし、
Ｒ１はＡ環上の置換基であり、置換基の個数はｍ個であり、各Ｒ１は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、－ＮＨＲ１５、－ＮＨＲ８、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ１５、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、ｍは０、１、２または３であり、
Ｒ１５は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、
Ｙ１、Ｙ２は、それぞれ独立して、無し、ＣＲ４Ｒ５、ＮＲ４から選択され、
Ｒ４、Ｒ５は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択されるか、またはＲ４とＲ５が炭素とともにケトン基を形成し、
Ｒ３は、水素、ｎ個のＲ６で置換された６～１０員アリール基、ｎ個のＲ６で置換された５～１０員ヘテロアリール基、ｎ個のＲ６で置換された４～１０員ヘテロシクロアルキル基または

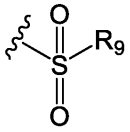


から選択され、
各Ｒ６は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、

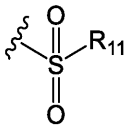


、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択されるか、または同一原子上の２個のＲ６が＝Ｏを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、

Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、
Ｒ７、Ｒ９は、それぞれ独立して、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
Ｘ１はＣまたはＮから選択され、Ｘ１がＣから選択される場合、Ａ環はベンゼン環であり、Ｘ１がＮから選択される場合、Ａ環はジヒドロピリジンであり、
Ｘ２はＣまたはＮから選択され、Ｘ２がＣから選択される場合、Ｘ２がＯと連結する結合は二重結合であり、Ｘ２がＸ３と連結する結合は単結合であり、Ｘ２がＮから選択される場合、Ｘ２がＯと連結する結合は単結合であり、Ｘ２がＸ３と連結する結合は二重結合あり、且つＮは正電荷を有し、Ｏは負電荷を有し、
Ｘ３はＮ、ＣＲ１０またはＮＲ１０から選択され、
Ｘ４はＣから選択され、
Ｘ５は、Ｏ、Ｎ、ＮＲ１０またはＣＲ１０から選択され、
Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｘ３がＣＲ１０から選択され、Ｘ５がＯから選択される場合、Ｘ３がＸ４と連結する結合は二重結合であり、Ｘ４がＸ５と連結する結合は単結合であり、Ｘ５が炭素原子と連結する結合は単結合であり、
Ｘ３がＮＲ１０から選択され、Ｘ５がＮから選択される場合、Ｘ３がＸ４と連結する結合は単結合であり、Ｘ４がＸ５と連結する結合は二重結合であり、Ｘ５が炭素原子と連結する結合は単結合であり、
Ｘ３がＣＲ１０から選択され、Ｘ５がＣＲ１０から選択される場合、Ｘ３がＸ４と連結する結合は単結合であり、Ｘ４がＸ５と連結する結合は二重結合であり、Ｘ５が炭素原子と連結する結合は単結合であるか、または、Ｘ３がＸ４と連結する結合は二重結合であり、Ｘ４がＸ５と連結する結合は単結合であり、Ｘ５が炭素原子と連結する結合は二重結合であり、
Ｘ３がＣＲ１０から選択され、Ｘ５がＮから選択される場合、Ｘ３がＸ４と連結する結合は二重結合であり、Ｘ４がＸ５と連結する結合は単結合であり、Ｘ５が炭素原子と連結する結合は二重結合であり、
Ｘ３がＮから選択され、Ｘ５がＮＲ１０から選択される場合、Ｘ３がＸ４と連結する結合は二重結合であり、Ｘ４がＸ５と連結する結合は単結合であり、Ｘ５が炭素原子と連結する結合は単結合であり、
Ｒ２は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ１１Ｒ１２、



、－ＳＲ１１から選択され、
Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、

カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、

Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{16}$Ｒ$_{17}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{16}$、置換または未置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル基またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルコキシ基から選択され、

Ｒ$_{16}$、Ｒ$_{17}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個である。）。

【請求項２】

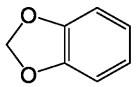
Ｒ$_{1}$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、

Ｒ$_{15}$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、

Ｒ$_{3}$の前記アリール基がフェニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基から選択され、

Ｒ$_{7}$、Ｒ$_{9}$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、

Ｒ$_{2}$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



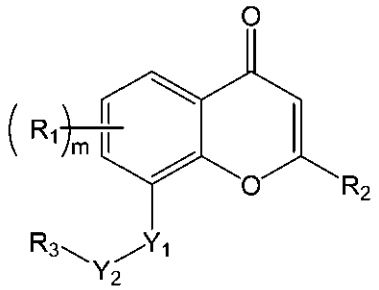
から選択され、

前記アルキル基の置換基が重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、

Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{8}$アルキル基から選択されることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物。

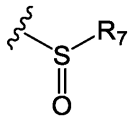
【請求項３】

前記化合物が式ＩＩに示すとおりであることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物

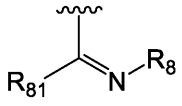


式ＩＩ

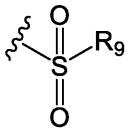
（ただし、
Ｒ１はベンゼン環上の置換基であり、置換基の個数はｍ個であり、各Ｒ１は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、－ＮＨＲ１５、－ＮＨＲ８、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ１５、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、ｍは０、１、２または３であり、
Ｒ１５は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、
Ｙ１、Ｙ２は、それぞれ独立して、無し、ＣＲ４Ｒ５、ＮＲ４から選択され、
Ｒ４、Ｒ５は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択されるか、またはＲ４とＲ５が炭素とともにケトン基を形成し、
Ｒ３は、ｎ個のＲ６で置換された６～１０員アリール基、ｎ個のＲ６で置換された５～１０員ヘテロアリール基、ｎ個のＲ６で置換された４～１０員ヘテロシクロアルキル基または



から選択され、
各Ｒ６は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



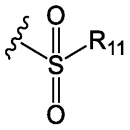
、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択されるか、または同一原子上の２個のＲ６が＝Ｏを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、
Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、

R_7、R_9は、それぞれ独立して、C_1～C_8アルキル基、6～10員アリール基から選択され、

R_2は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、置換または未置換の3～8員シクロアルキル基、置換または未置換の6～10員アリール基、置換または未置換の4～10員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の5～10員ヘテロアリール基、$-NR_{11}R_{12}$、



、$-SR_{11}$から選択され、

R_6がカルボキシ基から選択される場合、R_2は、置換または未置換の3～8員シクロアルキル基、置換または未置換の6～10員アリール基、置換または未置換の5～10員ヘテロアリール基から選択されず、

R_{11}、R_{12}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、4～10員ヘテロシクロアルキル基または$-NR_{13}R_{14}$から選択され、

R_{13}、R_{14}は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、$-C(O)NR_{16}R_{17}$、$-C(O)OR_{16}$、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基またはC_1～C_8アルコキシ基から選択され、

R_{16}、R_{17}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、N、OまたはSであり、前記ヘテロ原子の個数は1、2または3個であり、

好ましくは、

R_1の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、

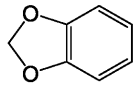
R_{15}の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、

R_3の前記アリール基がフェニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基から選択され、

R_7、R_9の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、

R_2の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロ

アルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



から選択され、

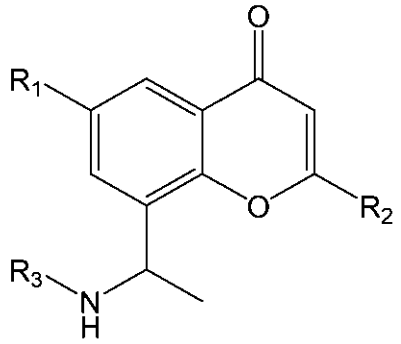
前記アルキル基の置換基が重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。

）。

【請求項４】

前記化合物が式ＩＩ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



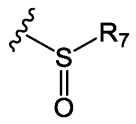
式ＩＩ－１

（ただし、

Ｒ１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、－ＮＨＲ１５、－ＮＨＲ８、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ１５、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、

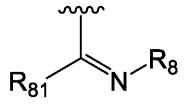
Ｒ１５は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、

Ｒ３は、ｎ個のＲ６で置換された６～１０員アリール基、ｎ個のＲ６で置換された５～１０員ヘテロアリール基、ｎ個のＲ６で置換された４～１０員ヘテロシクロアルキル基または



から選択され、

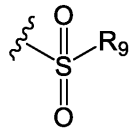
各Ｒ６は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ$_8$もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ$_8$から選択されるか、または同一原子上の２個のＲ$_6$が＝Ｏを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、

Ｒ$_{81}$は、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、アミノ基から選択され、

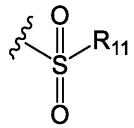
Ｒ$_8$は、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、

Ｒ$_7$、Ｒ$_9$は、それぞれ独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

Ｒ$_2$は、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、



、－ＳＲ$_{11}$から選択され、

Ｒ$_6$がカルボキシ基から選択される場合、Ｒ$_2$は、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択されず、

Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、アミノ基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、

Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{16}$Ｒ$_{17}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{16}$、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基またはＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ基から選択され、

Ｒ$_{16}$、Ｒ$_{17}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、

好ましくは、

Ｒ$_1$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、

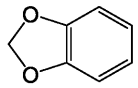
Ｒ$_{15}$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシク

ロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、

R_3の前記アリール基がフェニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基から選択され、

R_7、R_9の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、

R_2の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



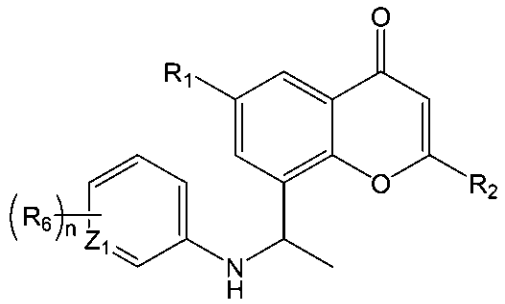
から選択され、

前記アルキル基の置換基が重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－$NR_{13}R_{14}$から選択され、

R_{13}、R_{14}が、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択される。）。

【請求項５】

前記化合物が式ＩＩ－２に示すとおりであることを特徴とする、請求項４に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



式ＩＩ－２

（ただし、

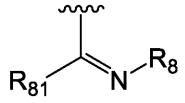
Z_1は、ＣＨまたはＮから選択され、

R_1は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、－NHR_{15}、－NHR_8、－Ｃ（Ｏ）NHR_8、－Ｃ（Ｏ）NHR_{15}、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、

R_{15}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、

ｎは、０、１、２、３または４であり、

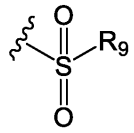
各Ｒ６は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択されるか、または同一原子上の２個のＲ６が＝Ｏを形成し、

Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、

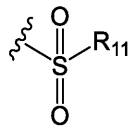
Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、

Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

Ｒ２は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ１１Ｒ１２、



、－ＳＲ１１から選択され、

Ｒ６がカルボキシ基から選択される場合、Ｒ２は、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択されず、

Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、

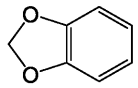
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、

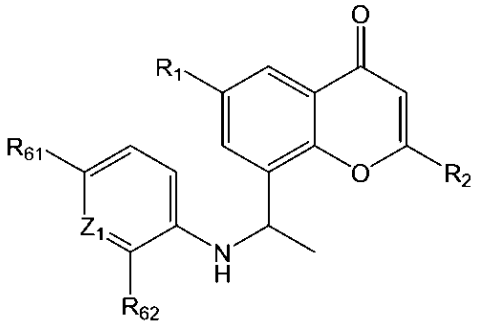
好ましくは、

Ｒ１の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリ

ル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、
　R_{15}の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、
　R_9の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
　R_2の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または

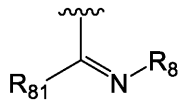


から選択され、
　前記アルキル基の置換基が重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－$NR_{13}R_{14}$から選択され、
　R_{13}、R_{14}が、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択される。）。
【請求項６】
　前記化合物が式ＩＩ－３に示すとおりであることを特徴とする、請求項５に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物

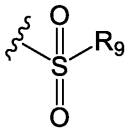


式ＩＩ－３

（ただし、
　Z_1は、ＣＨまたはＮから選択され、
　R_1は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ハロゲンから選択され、
　R_{61}、R_{62}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）OR_{81}、－Ｃ（Ｏ）R_{81}、



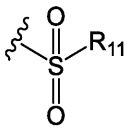
、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－NHR_8または－Ｃ（Ｏ）NHR_8から選択され、
　R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、
　R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、

Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

Ｒ２は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ１１Ｒ１２、



、－ＳＲ１１から選択され、

Ｒ６がカルボキシ基から選択される場合、Ｒ２は、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択されず、

Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、

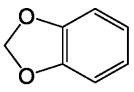
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、

好ましくは、

Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、

Ｒ２の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



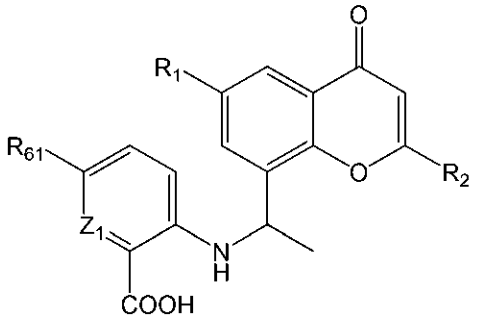
から選択され、

前記アルキル基の置換基がハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。）。

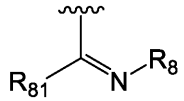
【請求項７】

前記化合物が式ＩＩ－４に示すとおりであることを特徴とする、請求項６に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物

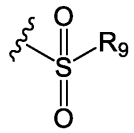


式ＩＩ－４

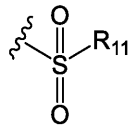
（ただし、
Z_1は、ＣＨまたはＮから選択され、
R_1は、C_1～C_8アルキル基、ハロゲン、トリフルオロメチル基から選択され、
R_{61}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）OR_{81}、－Ｃ（Ｏ）R_{81}、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－NHR_8または－Ｃ（Ｏ）NHR_8から選択され、
R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、
R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、
R_9は、C_1～C_8アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
R_2は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、－$NR_{11}R_{12}$、



、－SR_{11}から選択され、
R_{11}、R_{12}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－$NR_{13}R_{14}$から選択され、
R_{13}、R_{14}は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{16}$Ｒ$_{17}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{16}$、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基またはＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ基から選択され、

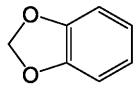
Ｒ$_{16}$、Ｒ$_{17}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、

好ましくは、

Ｒ$_9$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、

Ｒ$_2$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



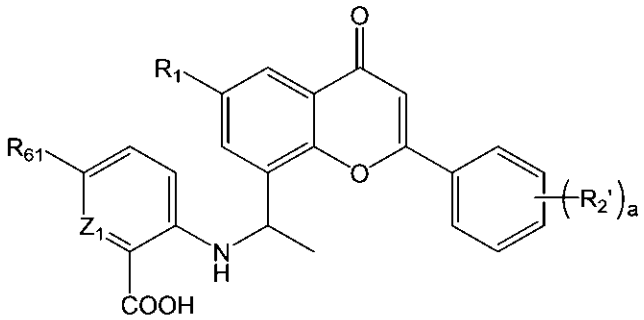
から選択され、

前記環状基の置換基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、

Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択される。）。

【請求項８】

前記化合物が式ＩＩ－５に示すとおりであることを特徴とする、請求項７に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



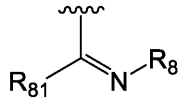
式ＩＩ－５

（ただし、

Ｚ$_1$は、ＣＨまたはＮから選択され、

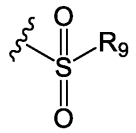
Ｒ$_1$は、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ハロゲン、トリフルオロメチル基から選択され、

Ｒ$_{61}$は、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{81}$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ$_{81}$、

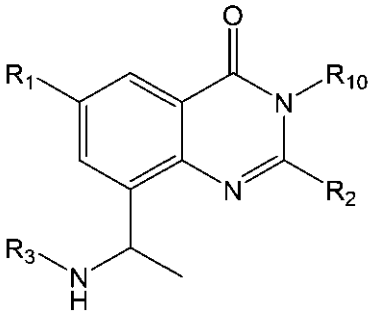


、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－

ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、
Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、

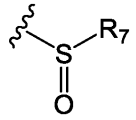


から選択され、
Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、フェニル基から選択され、
Ｒ２’はベンゼン環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。
）。
【請求項９】
前記化合物が式ＩＩＩ－１に示すとおりであることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物

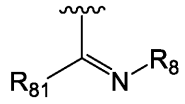


式ＩＩＩ－１

（ただし、
Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、
Ｒ３は、ｎ個のＲ６で置換された６～１０員アリール基、ｎ個のＲ６で置換された５～１０員ヘテロアリール基、ｎ個のＲ６で置換された４～１０員ヘテロシクロアルキル基または



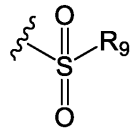
から選択され、
各Ｒ６は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ$_8$もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ$_8$から選択されるか、または同一原子上の２個のＲ$_6$が＝Ｏを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、

Ｒ$_{81}$は、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、アミノ基から選択され、

Ｒ$_8$は、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基、

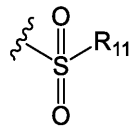


から選択され、

Ｒ$_7$、Ｒ$_9$は、それぞれ独立して、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

Ｒ$_{10}$は、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択され、

Ｒ$_2$は、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、



、－ＳＲ$_{11}$から選択され、

Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、アミノ基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、

Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{16}$Ｒ$_{17}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{16}$、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基またはＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ基から選択され、

Ｒ$_{16}$、Ｒ$_{17}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、

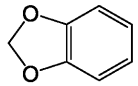
好ましくは、

Ｒ$_3$の前記アリール基がフェニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基から選択され、

Ｒ$_7$、Ｒ$_9$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、

Ｒ$_2$の前記アリール基がフェニル基、アントラセニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記

ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



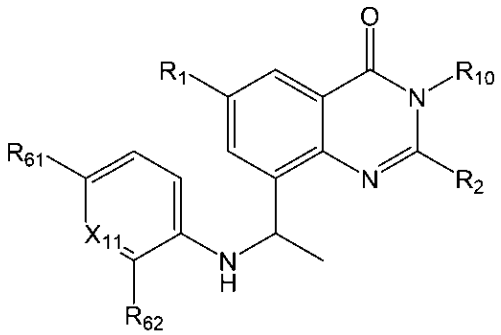
から選択され、

前記アルキル基の置換基が重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。）。

【請求項１０】

前記化合物が式ＩＩＩ－２に示すとおりであることを特徴とする、請求項９に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



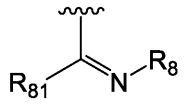
式ＩＩＩ－２

（ただし、

Ｘ１１は、ＣＨまたはＮから選択され、

Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、

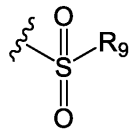
Ｒ６１、Ｒ６２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、

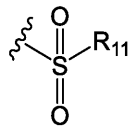
Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、

Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、

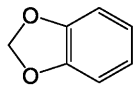


から選択され、

Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ２は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ１１Ｒ１２、

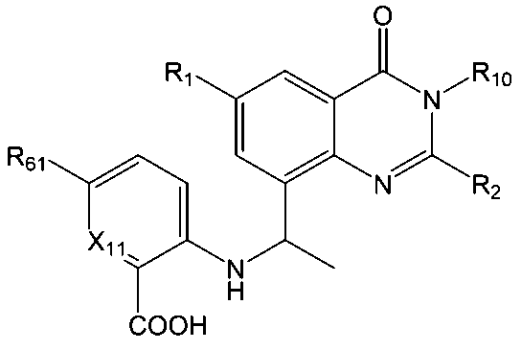


、－ＳＲ１１から選択され、
Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、
好ましくは、
Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
Ｒ２の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



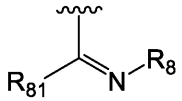
から選択され、
前記アルキル基の置換基が重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。）。

【請求項１１】
前記化合物が式ＩＩＩ－３に示すとおりであることを特徴とする、請求項９に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物

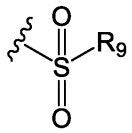


式ＩＩＩ－３

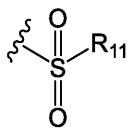
（ただし、
Ｘ１１は、ＣＲ７１またはＮから選択され、
Ｒ７１は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、
Ｒ６１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、
Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、
Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ２は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ１１Ｒ１２、



、－ＳＲ１１から選択され、
Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、

カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、

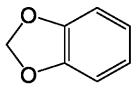
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、

好ましくは、

Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、

Ｒ２の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



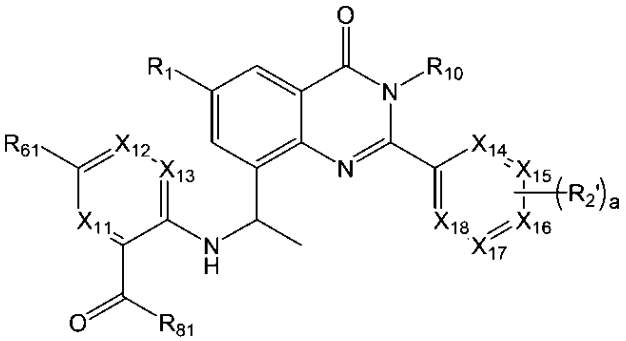
から選択され、

前記環状基の置換基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。）。

【請求項１２】

前記化合物が式ＩＩＩ－４に示すとおりであることを特徴とする、請求項９に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



式ＩＩＩ－４

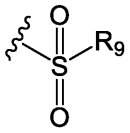
（ただし、

Ｘ１１、Ｘ１２、Ｘ１３、Ｘ１４、Ｘ１５、Ｘ１６、Ｘ１７、Ｘ１８は、それぞれ独立して、ＣＲ７１またはＮから選択され、

Ｒ６１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、

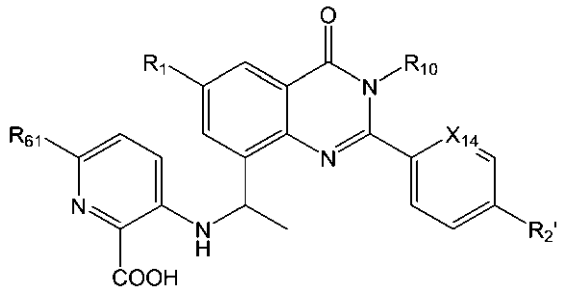
Ｒ７１は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

Ｒ８１は、ヒドロキシ基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、アミノ基から選択され、
Ｒ８は、ヒドロキシ基、



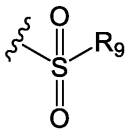
から選択され、
Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、フェニル基から選択され、
Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、
Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ２’は環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。）。

【請求項１３】
前記化合物が式ＩＩＩ－５に示すとおりであることを特徴とする、請求項１２に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



式ＩＩＩ－５

（ただし、
Ｘ１４は、ＣＨまたはＮから選択され、
Ｒ６１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、
Ｒ８は、ヒドロキシ基、

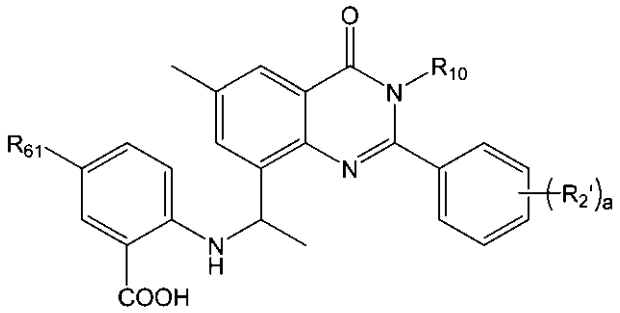


から選択され、

Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、フェニル基から選択され、
Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、
Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ２’は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは、０、１、２または３であり、
前記アルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。
）。

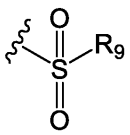
【請求項１４】

前記化合物が式ＩＩＩ－６に示すとおりであることを特徴とする、請求項９に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



式ＩＩＩ－６

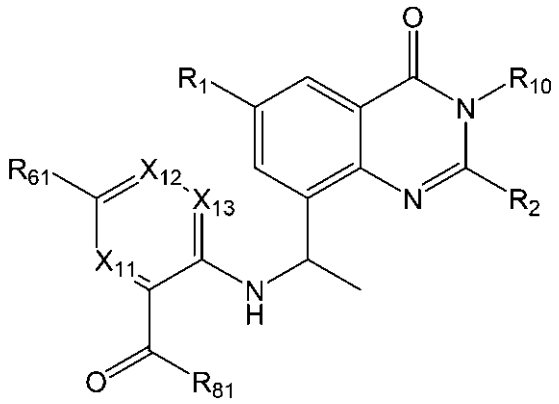
（ただし、
Ｒ６１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、
Ｒ８は、ヒドロキシ基、



から選択され、
Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、フェニル基から選択され、
Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ２’はベンゼン環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、
前記アルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。
）。

【請求項１５】

前記化合物が式ＩＩＩ－７に示すとおりであることを特徴とする、請求項９に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



式ＩＩＩ－７

（ただし、

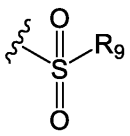
X_{11}、X_{12}、X_{13}は、それぞれ独立して、CR_{71}またはＮから選択され、

R_{61}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－NHR_8または－Ｃ（Ｏ）NHR_8から選択され、

R_{71}は、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル基から選択され、

R_{81}は、ヒドロキシ基、C_1～C_8アルコキシ基、アミノ基から選択され、

R_8は、ヒドロキシ基、



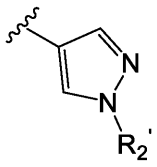
から選択され、

R_9は、C_1～C_8アルキル基、フェニル基から選択され、

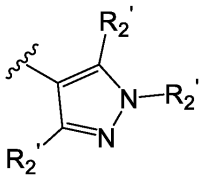
R_1は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、

R_{10}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基から選択され、

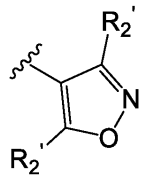
R_2は、



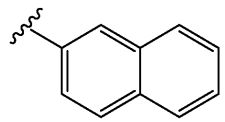
、



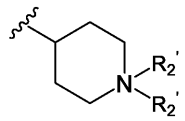
、



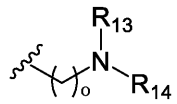
、



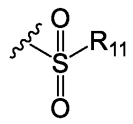
、



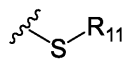
、



、



、



から選択され、

Ｒ１１は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

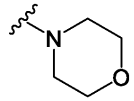
各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１５Ｒ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、

Ｏは、１～３の整数から選択され、

Ｒ１５、Ｒ１６は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択されるか、またはＲ１３、Ｒ１４が連結して

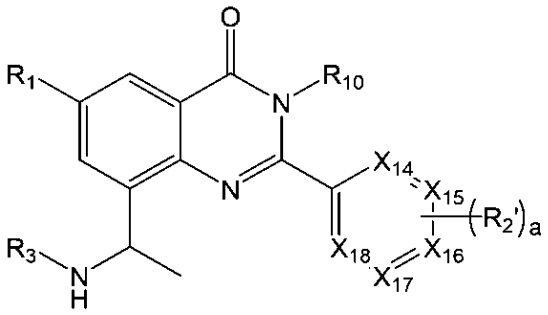


を形成する。）。

【請求項１６】

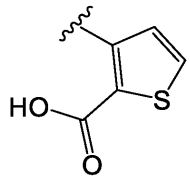
前記化合物が式ＩＩＩ－８に示すとおりであることを特徴とする、請求項９に記載の化

合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物

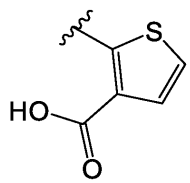


式ＩＩＩ－８

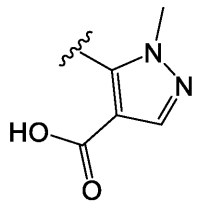
（ただし、
Ｘ１４、Ｘ１５、Ｘ１６、Ｘ１７、Ｘ１８は、それぞれ独立して、ＣＲ７１またはＮから選択され、
Ｒ７１は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、
Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ２’は環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１５Ｒ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、
Ｒ１５、Ｒ１６は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ３は、



、



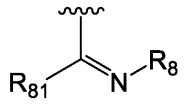
、



、ｎ個のＲ６で置換されたフェニル基、ｎ個のＲ６で置換されたピリジル基、ｎ個のＲ６で置換されたピリミジニル基、ｎ個のＲ６で置換されたピリダジニル基、ｎ個のＲ６で置

換されたチエニル基、ｎ個のＲ６で置換されたフリル基、ｎ個のＲ６で置換されたピラゾリル基、ｎ個のＲ６で置換されたイミダゾリル基またはｎ個のＲ６で置換されたピロリル基から選択され、

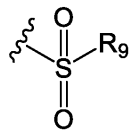
各Ｒ６は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択されるか、または同一原子上の２個のＲ６が＝Ｏを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、

Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、

Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、

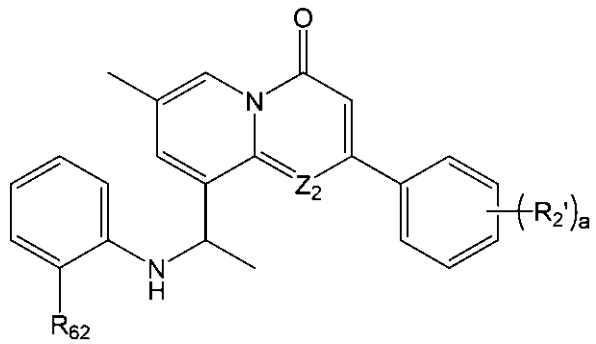
Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。）。

【請求項１７】

前記化合物が式ＩＶに示すとおりであることを特徴とする、請求項１に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物



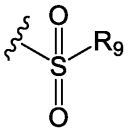
式ＩＶ

（ただし、

Ｚ２は、ＣＨまたはＮから選択され、

Ｒ６２は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、

Ｒ８は、ヒドロキシ基、



から選択され、

Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、フェニル基から選択され、

Ｒ２’はベンゼン環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、

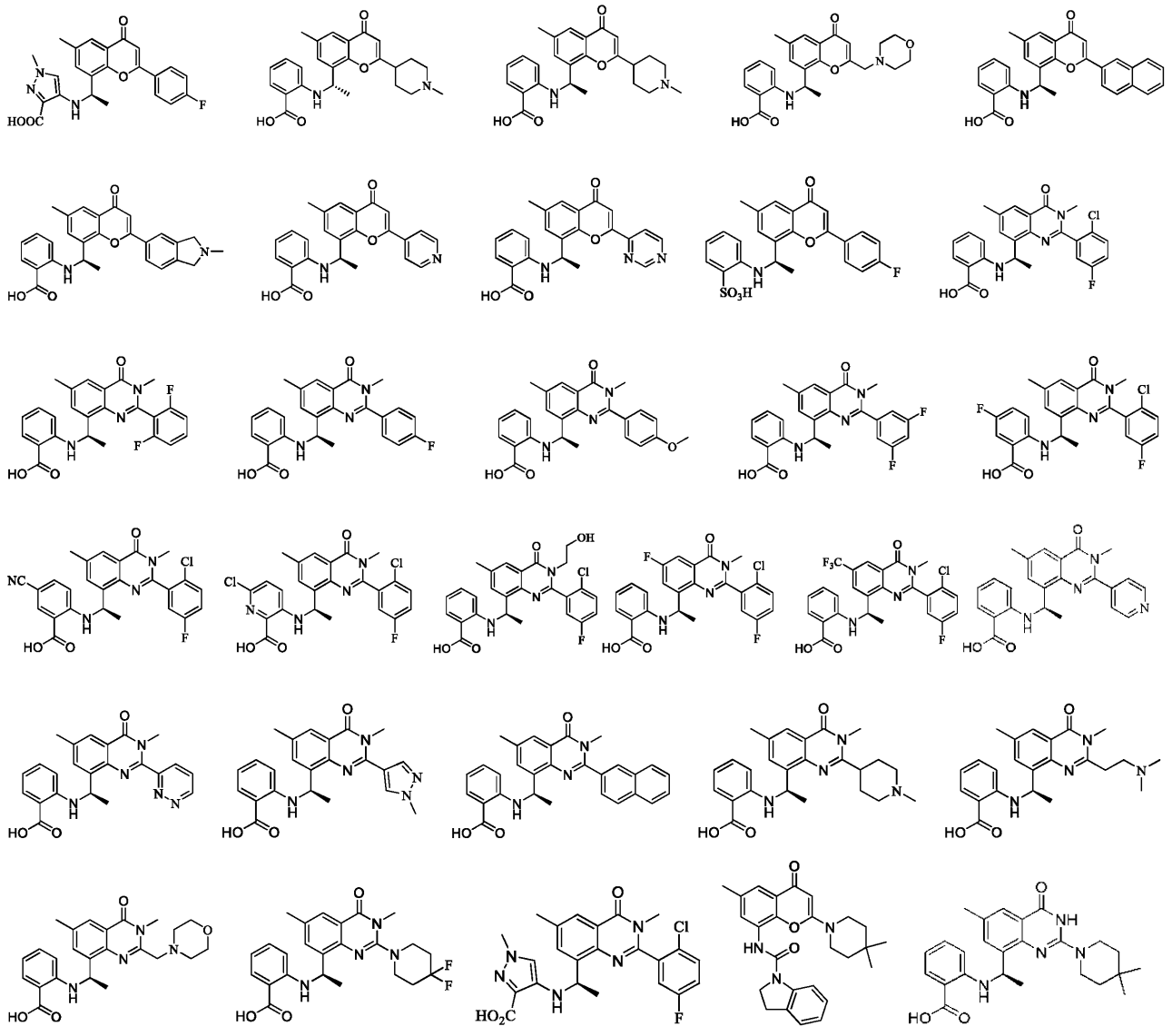
前記アルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

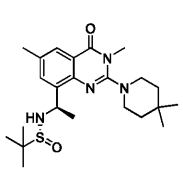
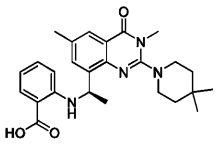
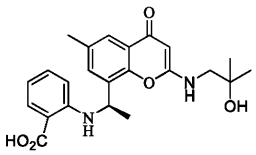
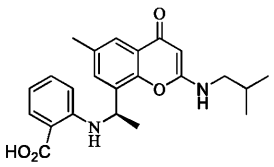
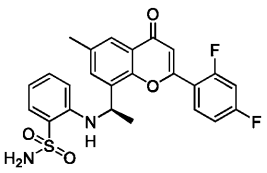
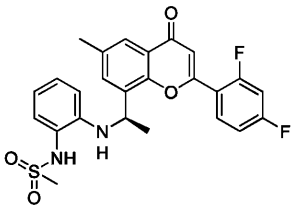
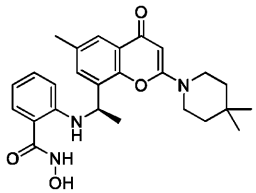
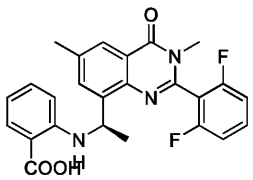
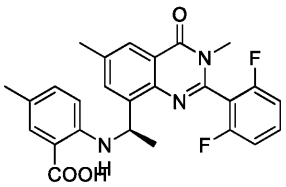
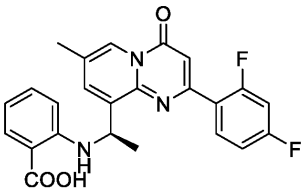
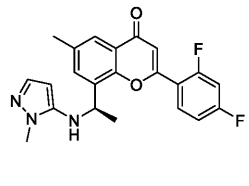
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。

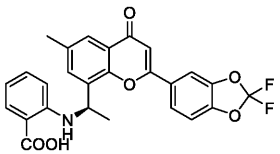
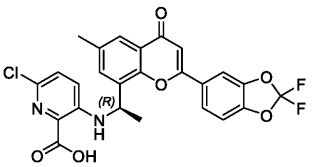
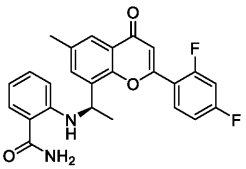
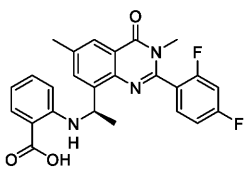
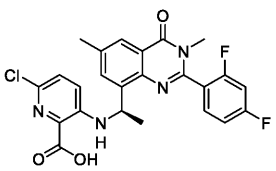
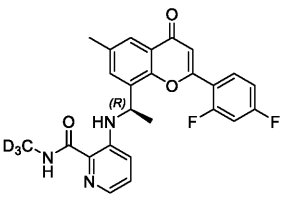
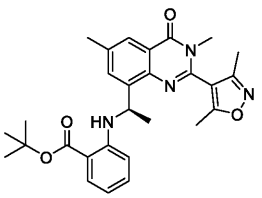
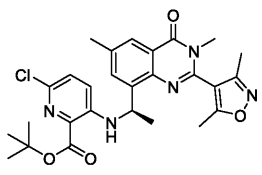
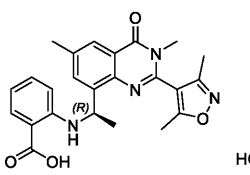
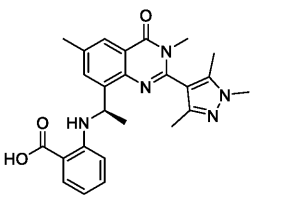
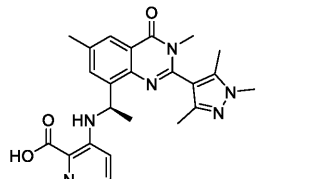
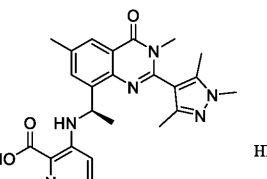
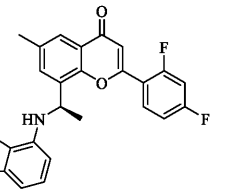
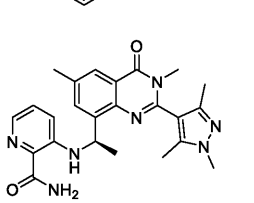
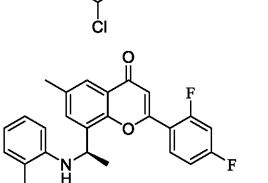
）。

【請求項１８】

前記化合物が以下の化合物の１つであることを特徴とする、請求項１から１７のいずれか１項に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物。



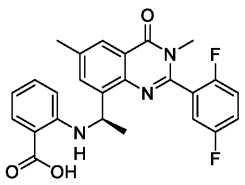
10

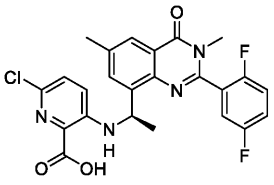
20

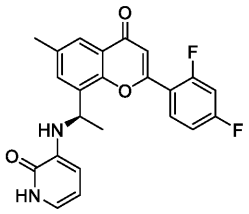
30

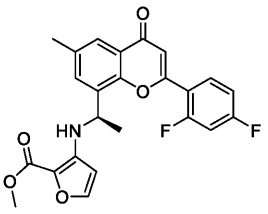
40

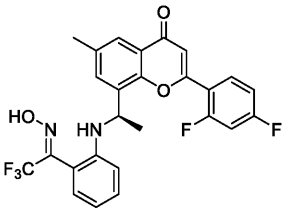
50

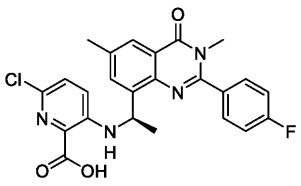


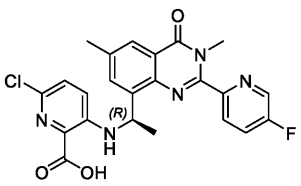


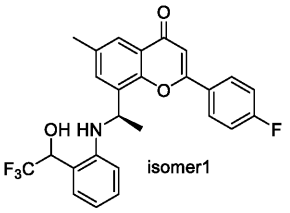


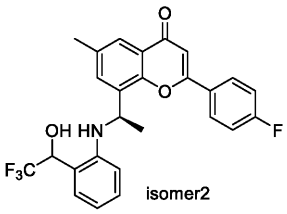


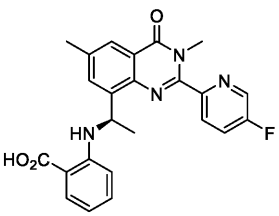


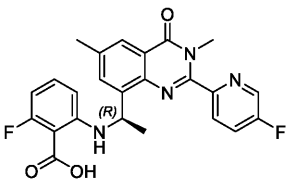


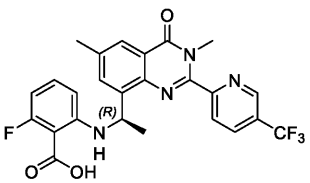


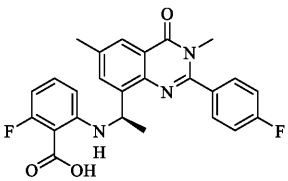

isomer1

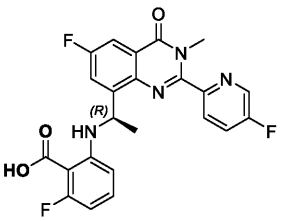

isomer2

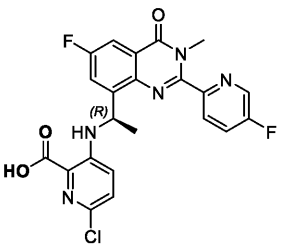


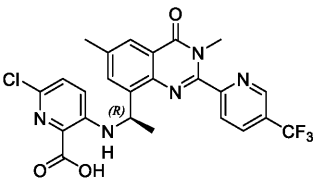


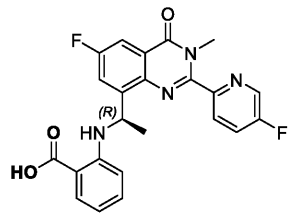
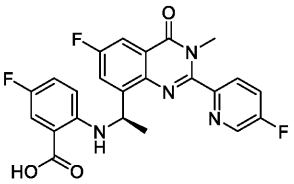
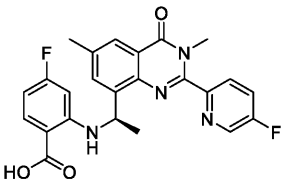
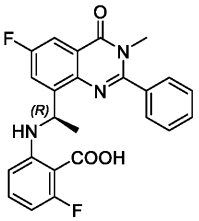
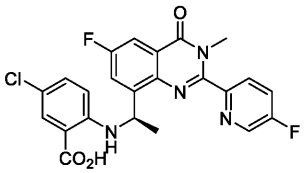
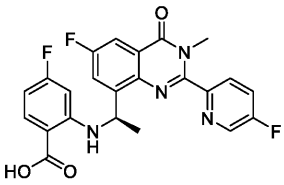
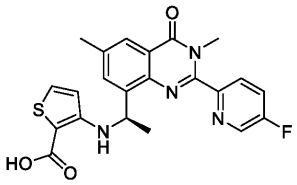
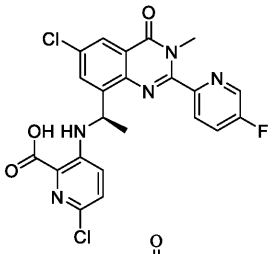
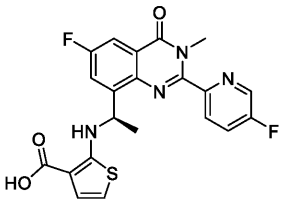
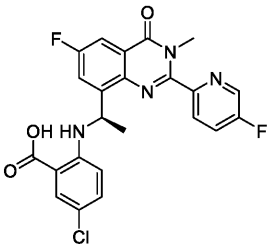
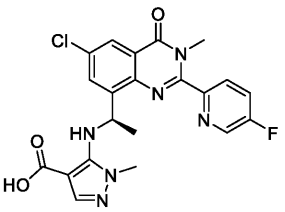
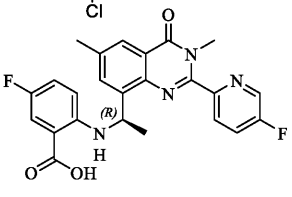
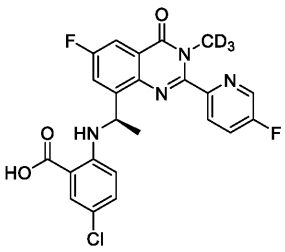
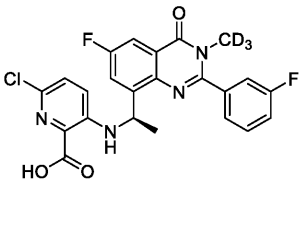
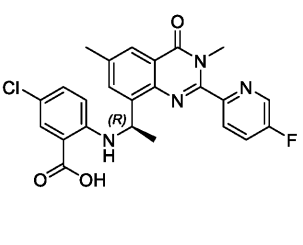
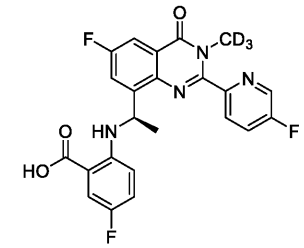
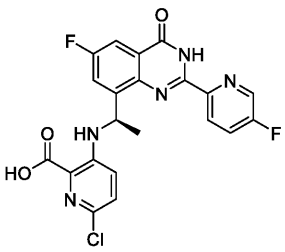
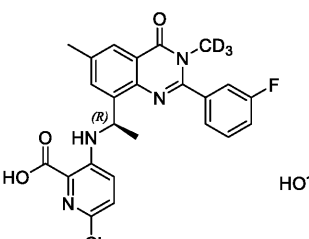
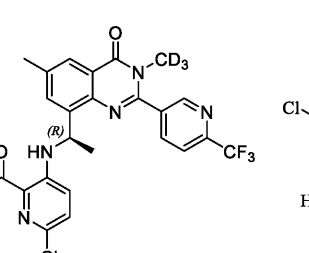


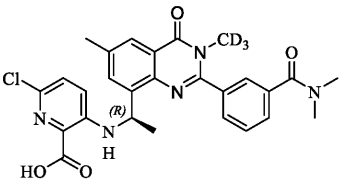






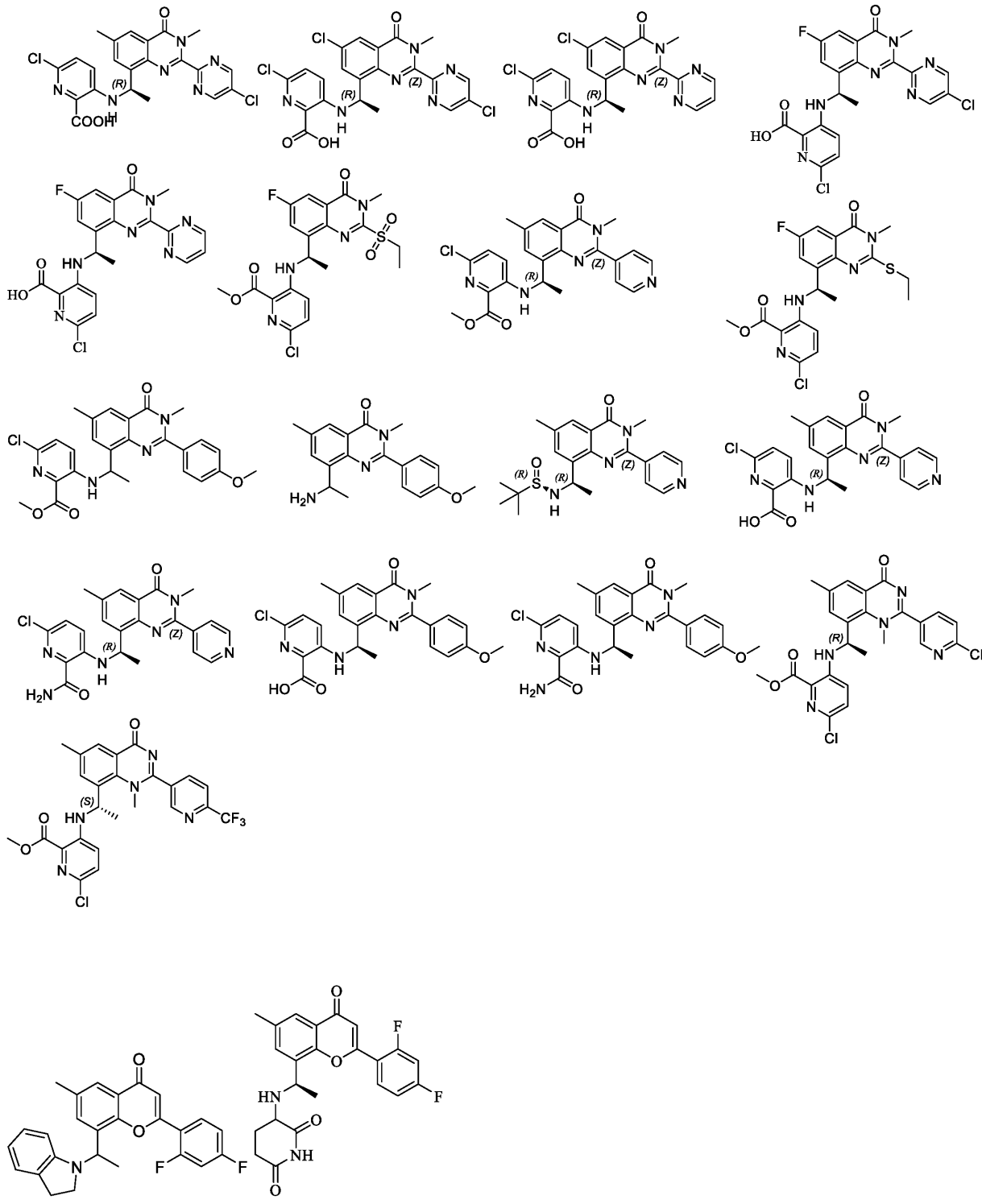




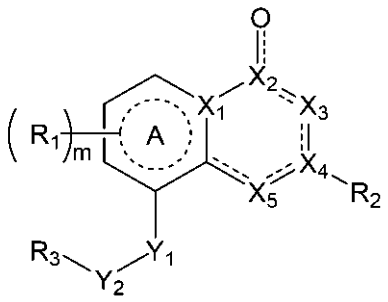
40

50



【請求項１９】
請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物の、ＰＩ３Ｋ阻害剤の製造における使用であり、
好ましくは、前記ＰＩ３Ｋ阻害剤が選択的ＰＩ３Ｋ阻害剤である使用。
【請求項２０】
請求項１～１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物の、ＰＩ３Ｋに関連する疾患の予防および／または治療のための薬物の製造における使用。

【請求項２１】
前記疾患がＰＩ３Ｋに関連する癌、炎症、心血管疾患であり、
好ましくは、前記癌が、乳癌、大腸癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、前立腺癌であることを特徴とする、請求項１９に記載の使用。
【請求項２２】
請求項１から１８のいずれか１項に記載の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物を活性成分とし、薬学的に許容可能な補助材料または補助性成分を加えて製造されることを特徴とする薬物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は化学薬物の分野に属し、具体的には、ＰＩ３Ｋ阻害剤およびその製造方法と使用に関する。
【背景技術】
【０００２】
ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ｐｈｏｓｐｈａｔｉｄｙｌｉｎｏｓｉｔｏｌ　３－ｋｉｎａｓｅ，ＰＩ３Ｋ）は、細胞内ホスファチジルイノシトールキナーゼであり、細胞内の重要なシグナル伝達分子である。ＰＩ３Ｋは、主に細胞の増殖、アポトーシスおよび分化などの生理的プロセスの調節に関与し、ホスファチジルイノシトール環上の３位水酸基を特異的にリン酸化する。ＰＩ３Ｋは、受容体チロシンキナーゼ（ＲＴＫ）およびＧタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）の主要な下流エフェクターとして、セリンスレオニンタンパク質キナーゼ（Ａｋｔ）および他の下流エフェクターを活性化するリン脂質を産生することにより、種々の増殖因子およびサイトカインからのシグナルを細胞内メッセンジャーに伝達する。ＰＩ３Ｋとその下流分子Ａｋｔで構成されるシグナル経路は下流シグナル分子を活性化することができ、乳癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、前立腺癌などの腫瘍の発生と進行に密接に関連している。ＰＩ３Ｋの過剰活性化が、癌、炎症、心血管疾患を含む、種々の過剰増殖性、炎症性または心血管の疾患に関連することが、研究により明らかになっている。
【０００３】
ＰＩ３Ｋは、非常に大きな可能性を有する薬物治療の標的であることが証明されており、選択的ＰＩ３Ｋ阻害剤を抗腫瘍薬物として使用することにより、治療の選択性を高め、有害反応および毒性副作用の発生を低減することができる。現在報告されている選択的ＰＩ３Ｋ阻害剤の数および化合物構造のタイプは、いまだかなり限定されており、効果についてもさらに改善の余地がある。優れた効果を有し、有害反応や毒性副作用の少ないＰＩ３Ｋ阻害剤を研究し、臨床において癌を治療することは、重要な意義を持つ。
【発明の概要】
【０００４】
本発明の目的はＰＩ３Ｋ阻害剤およびその製造方法と使用を提供することである。
【０００５】
本発明は、式Ｉに示す化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物を提供する。



式Ｉ

【０００６】

ただし、

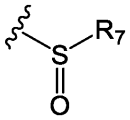
R_1はＡ環上の置換基であり、置換基の個数はｍ個であり、各R_1は、それぞれ独立して、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、－ＮＨR_{15}、－ＮＨR_8、－Ｃ（Ｏ）ＮＨR_8、－Ｃ（Ｏ）ＮＨR_{15}、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、ｍは０、１、２または３であり、

R_{15}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、

Y_1、Y_2は、それぞれ独立して、無し、CR_4R_5、NR_4から選択され、

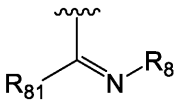
R_4、R_5は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択されるか、またはR_4とR_5が炭素とともにケトン基を形成し、

R_3は、水素、ｎ個のR_6で置換された６～１０員アリール基、ｎ個のR_6で置換された５～１０員ヘテロアリール基、ｎ個のR_6で置換された４～１０員ヘテロシクロアルキル基または



から選択され、

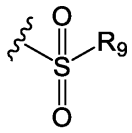
各R_6は、それぞれ独立して、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯR_{81}、－Ｃ（Ｏ）R_{81}、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨR_8もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨR_8から選択されるか、または同一原子上の２個のR_6が＝Ｏを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、

R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、

R_7、R_9は、それぞれ独立して、C_1～C_8アルキル基、6～10員アリール基から選択され、

X_1はCまたはNから選択され、X_1がCから選択される場合、A環はベンゼン環であり、X_1がNから選択される場合、A環はジヒドロピリジンであり、

X_2はCまたはNから選択され、X_2がCから選択される場合、X_2がOと連結する結合は二重結合であり、X_2がX_3と連結する結合は単結合であり、X_2がNから選択される場合、X_2がOと連結する結合は単結合であり、X_2がX_3と連結する結合は二重結合あり、且つNは正電荷を有し、Oは負電荷を有し、

X_3はN、CR_{10}またはNR_{10}から選択され、

X_4はCから選択され、

X_5は、O、N、NR_{10}またはCR_{10}から選択され、

R_{10}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基から選択され、

X_3がCR_{10}から選択され、X_5がOから選択される場合、X_3がX_4と連結する結合は二重結合であり、X_4がX_5と連結する結合は単結合であり、X_5が炭素原子と連結する結合は単結合であり、

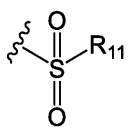
X_3がNR_{10}から選択され、X_5がNから選択される場合、X_3がX_4と連結する結合は単結合であり、X_4がX_5と連結する結合は二重結合であり、X_5が炭素原子と連結する結合は単結合であり、

X_3がCR_{10}から選択され、X_5がCR_{10}から選択される場合、X_3がX_4と連結する結合は単結合であり、X_4がX_5と連結する結合は二重結合であり、X_5が炭素原子と連結する結合は単結合であるか、または、X_3がX_4と連結する結合は二重結合であり、X_4がX_5と連結する結合は単結合であり、X_5が炭素原子と連結する結合は二重結合であり、

X_3がCR_{10}から選択され、X_5がNから選択される場合、X_3がX_4と連結する結合は二重結合であり、X_4がX_5と連結する結合は単結合であり、X_5が炭素原子と連結する結合は二重結合であり、

X_3がNから選択され、X_5がNR_{10}から選択される場合、X_3がX_4と連結する結合は二重結合であり、X_4がX_5と連結する結合は単結合であり、X_5が炭素原子と連結する結合は単結合であり、

R_2は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、置換または未置換の3～8員シクロアルキル基、置換または未置換の6～10員アリール基、置換または未置換の4～10員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の5～10員ヘテロアリール基、$-NR_{11}R_{12}$、



、$-SR_{11}$から選択され、

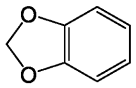
R_{11}、R_{12}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、4～10員ヘテロシクロアルキル基または$-NR_{13}R_{14}$から選択され、

R_{13}、R_{14}は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－C（O）$NR_{16}R_{17}$、－C（O）OR_{16}、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基またはC_1～C_8アルコキシ基から選択され、
R_{16}、R_{17}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、N、OまたはSであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個である。

【０００７】

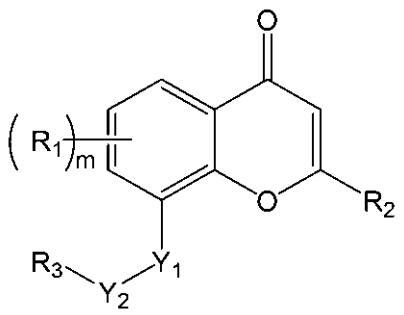
さらに、
R_1の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、
R_{15}の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、
R_3の前記アリール基がフェニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基から選択され、
R_7、R_9の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
R_2の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



から選択され、
前記アルキル基の置換基が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－$NR_{13}R_{14}$から選択され、
R_{13}、R_{14}が、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択される。

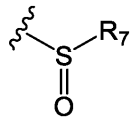
【０００８】

さらに、前記化合物は式ＩＩに示すとおりである。

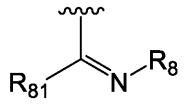


式ＩＩ

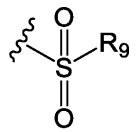
【０００９】
ただし、
R_1はベンゼン環上の置換基であり、置換基の個数はm個であり、各R_1は、それぞれ独立して、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、－NHR_{15}、－NHR_8、－C（O）NHR_8、－C（O）NHR_{15}、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、mは０、１、２または３であり、
R_{15}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、
Y_1、Y_2は、それぞれ独立して、無し、CR_4R_5、NR_4から選択され、
R_4、R_5は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択されるか、またはR_4とR_5が炭素とともにケトン基を形成し、
R_3は、ｎ個のR_6で置換された６～１０員アリール基、ｎ個のR_6で置換された５～１０員ヘテロアリール基、ｎ個のR_6で置換された４～１０員ヘテロシクロアルキル基または



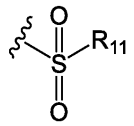
から選択され、
各R_6は、それぞれ独立して、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－C（O）OR_{81}、－C（O）R_{81}、



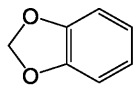
、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－NHR_8もしくは－C（O）NHR_8から選択されるか、または同一原子上の２個のR_6が＝Oを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、
R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、
R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、
R_7、R_9は、それぞれ独立して、C_1～C_8アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
R_2は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－$NR_{11}R_{12}$、

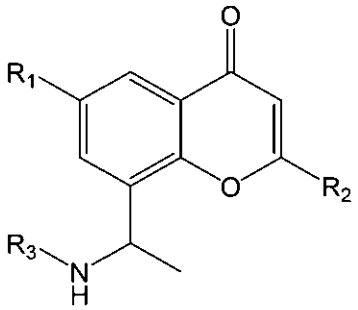


、－ＳＲ１１から選択され、
Ｒ６がカルボキシ基から選択される場合、Ｒ２は、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択されず、
Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、
好ましくは、
Ｒ１の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、
Ｒ１５の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、
Ｒ３の前記アリール基がフェニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基から選択され、
Ｒ７、Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
Ｒ２の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



から選択され、
前記アルキル基の置換基が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。
【００１０】

さらに、前記化合物は式ＩＩ－１に示すとおりである。



式ＩＩ－１

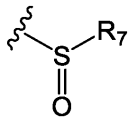
【００１１】

ただし、

R_1は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、－NHR_{15}、－NHR_8、－Ｃ（Ｏ）NHR_8、－Ｃ（Ｏ）NHR_{15}、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、

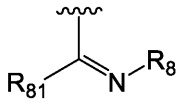
R_{15}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、

R_3は、ｎ個のR_6で置換された６～１０員アリール基、ｎ個のR_6で置換された５～１０員ヘテロアリール基、ｎ個のR_6で置換された４～１０員ヘテロシクロアルキル基または



から選択され、

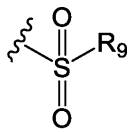
各R_6は、それぞれ独立して、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）OR_{81}、－Ｃ（Ｏ）R_{81}、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－NHR_8もしくは－Ｃ（Ｏ）NHR_8から選択されるか、または同一原子上の２個のR_6が＝Ｏを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、

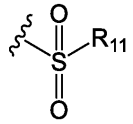
R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、

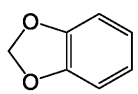


から選択され、

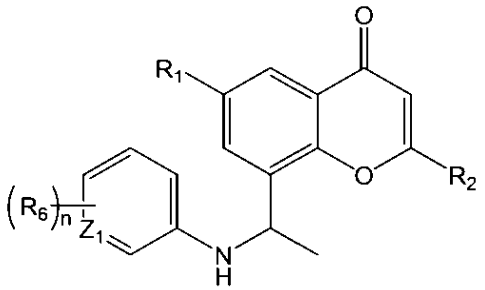
Ｒ７、Ｒ９は、それぞれ独立して、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
Ｒ２は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ１１Ｒ１２、



、－ＳＲ１１から選択され、
Ｒ６がカルボキシ基から選択される場合、Ｒ２は、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択されず、
Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、
好ましくは、
Ｒ１の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、
Ｒ１５の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、
Ｒ３の前記アリール基がフェニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基から選択され、
Ｒ７、Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
Ｒ２の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または

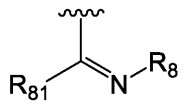


から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。
【００１２】
さらに、前記化合物は式ＩＩ－２に示すとおりである。

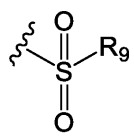


式ＩＩ－２

【００１３】
ただし、
Ｚ１は、ＣＨまたはＮから選択され、
Ｒ１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、－ＮＨＲ１５、－ＮＨＲ８、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８、－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ１５、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、
Ｒ１５は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択され、
ｎは、０、１、２、３または４であり、
各Ｒ６は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、

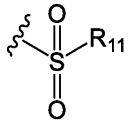


、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択されるか、または同一原子上の２個のＲ６が＝Ｏを形成し、
Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、
Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

Ｒ２は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ１１Ｒ１２、



、－ＳＲ１１から選択され、

Ｒ６がカルボキシ基から選択される場合、Ｒ２は、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択されず、

Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、

Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、

前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、

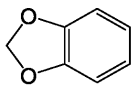
好ましくは、

Ｒ１の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、

Ｒ１５の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、

Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、

Ｒ２の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



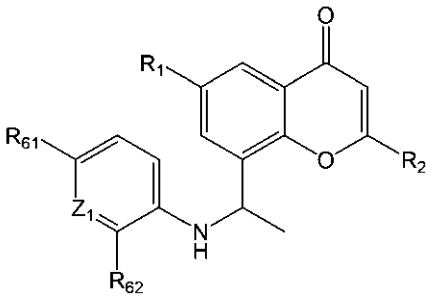
から選択され、

前記アルキル基の置換基が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。

【００１４】

さらに、前記化合物は式ＩＩ－３に示すとおりである。



式ＩＩ－３

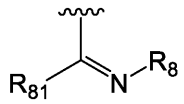
【００１５】

ただし、

Z_1は、ＣＨまたはＮから選択され、

R_1は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ハロゲンから選択され、

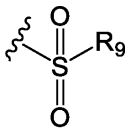
R_{61}、R_{62}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯR_{81}、－Ｃ（Ｏ）R_{81}、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨR_8または－Ｃ（Ｏ）ＮＨR_8から選択され、

R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

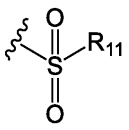
R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、

R_9は、C_1～C_8アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

R_2は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－Ｎ$R_{11}R_{12}$、

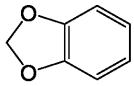


、－ＳR_{11}から選択され、

R_6がカルボキシ基から選択される場合、R_2は、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基から選択されず、

R_{11}、R_{12}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

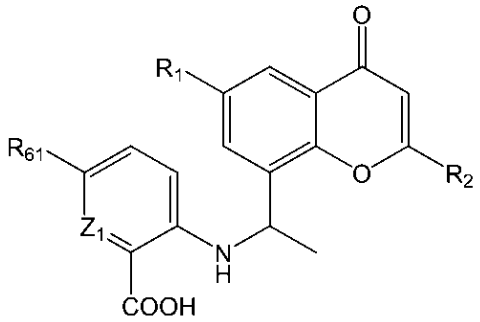
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、
好ましくは、
Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
Ｒ２の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



から選択され、
前記アルキル基の置換基がハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。

【００１６】

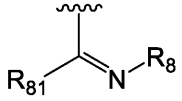
さらに、前記化合物は式ＩＩ－４に示すとおりである。



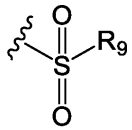
式ＩＩ－４

【００１７】

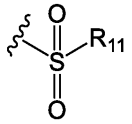
ただし、
Ｚ１は、ＣＨまたはＮから選択され、
Ｒ１は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、ハロゲン、トリフルオロメチル基から選択され、
Ｒ６１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



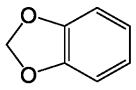
、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ$_8$または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ$_8$から選択され、
Ｒ$_{81}$は、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、アミノ基から選択され、
Ｒ$_8$は、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基、



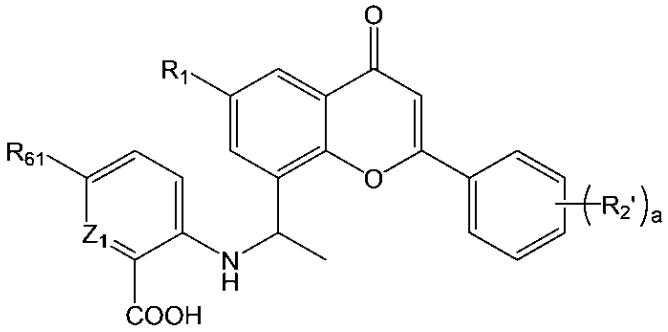
から選択され、
Ｒ$_9$は、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
Ｒ$_2$は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、



、－ＳＲ$_{11}$から選択され、
Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、
Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{16}$Ｒ$_{17}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{16}$、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基またはＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ基から選択され、
Ｒ$_{16}$、Ｒ$_{17}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、
好ましくは、
Ｒ$_9$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
Ｒ$_2$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または

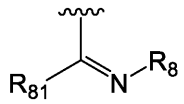


から選択され、
前記環状基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、
Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択される。
【００１８】
さらに、前記化合物は式ＩＩ－５に示すとおりである。

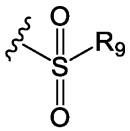


式ＩＩ－５

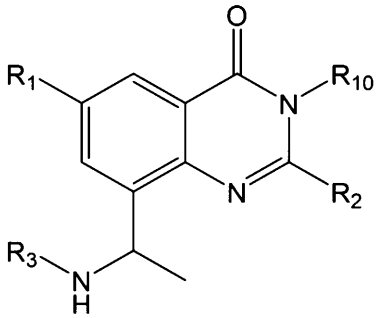
【００１９】
ただし、
Z_1は、ＣＨまたはＮから選択され、
R_1は、C_1～C_8アルキル基、ハロゲン、トリフルオロメチル基から選択され、
R_{61}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）OR_{81}、－Ｃ（Ｏ）R_{81}、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－NHR_8または－Ｃ（Ｏ）NHR_8から選択され、
R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、
R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、
R_9は、C_1～C_8アルキル基、フェニル基から選択され、
R_2’はベンゼン環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各R_2’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）$NR_{16}R_{17}$、－Ｃ（Ｏ）OR_{16}、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基またはC_1～C_8アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、
R_{16}、R_{17}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－$NR_{13}R_{14}$から選択され、
R_{13}、R_{14}は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択される。
【００２０】
さらに、前記化合物は式ＩＩＩ－１に示すとおりである。



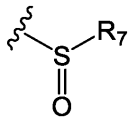
式ＩＩＩ－１

【００２１】

ただし、

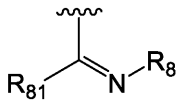
Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、

Ｒ３は、ｎ個のＲ６で置換された６～１０員アリール基、ｎ個のＲ６で置換された５～１０員ヘテロアリール基、ｎ個のＲ６で置換された４～１０員ヘテロシクロアルキル基または



から選択され、

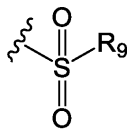
各Ｒ６は、それぞれ独立して、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８もしくは－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択されるか、または同一原子上の２個のＲ６が＝Ｏを形成し、ｎは０、１、２、３または４であり、

Ｒ８１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、

Ｒ８は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基、

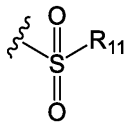


から選択され、

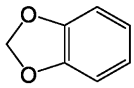
Ｒ７、Ｒ９は、それぞれ独立して、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

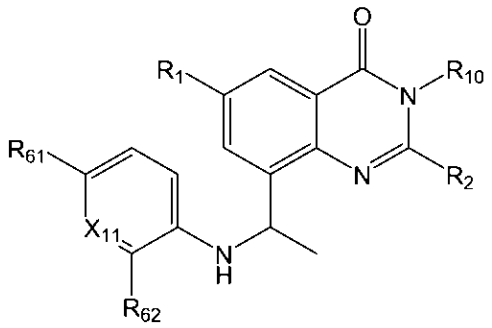
Ｒ２は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ１１Ｒ１２、



、－ＳＲ１１から選択され、
Ｒ１１、Ｒ１２は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、
好ましくは、
Ｒ３の前記アリール基がフェニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基またはピロリル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基から選択され、
Ｒ７、Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
Ｒ２の前記アリール基がフェニル基、アントラセニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



から選択され、
前記アルキル基の置換基が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。
【００２２】
さらに、前記化合物は式ＩＩＩ－２に示すとおりである。



式ＩＩＩ－２

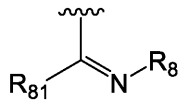
【００２３】

ただし、

X_{11}は、ＣＨまたはＮから選択され、

R_1は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、

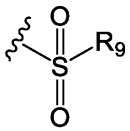
R_{61}、R_{62}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）OR_{81}、－Ｃ（Ｏ）R_{81}、



、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－NHR_8または－Ｃ（Ｏ）NHR_8から選択され、

R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、

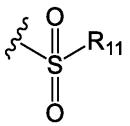


から選択され、

R_9は、C_1～C_8アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、

R_{10}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基から選択され、

R_2は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－$NR_{11}R_{12}$、

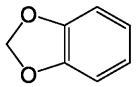


、－SR_{11}から選択され、

R_{11}、R_{12}は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

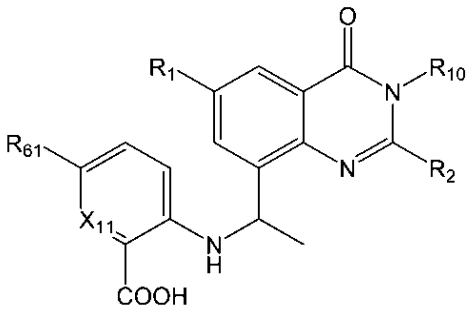
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－$NR_{13}R_{14}$から選択され

、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ（Ｏ）ＮＲ１６Ｒ１７、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、
Ｒ１６、Ｒ１７は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、
好ましくは、
Ｒ９の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
Ｒ２の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



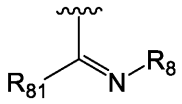
から選択され、
前記アルキル基の置換基が、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。

【００２４】
さらに、前記化合物は式ＩＩＩ－３に示すとおりである。

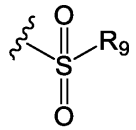


式ＩＩＩ－３

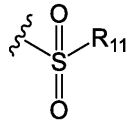
【００２５】
ただし、
Ｘ１１は、ＣＲ７１またはＮから選択され、
Ｒ７１は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、
Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、
Ｒ６１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ８１、－Ｃ（Ｏ）Ｒ８１、



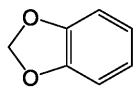
、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ$_8$または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ$_8$から選択され、
Ｒ$_{81}$は、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、アミノ基から選択され、
Ｒ$_8$は、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基、



から選択され、
Ｒ$_9$は、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
Ｒ$_{10}$は、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択され、
Ｒ$_2$は、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、置換または未置換の３～８員シクロアルキル基、置換または未置換の６～１０員アリール基、置換または未置換の４～１０員ヘテロシクロアルキル基、置換または未置換の５～１０員ヘテロアリール基、－ＮＲ$_{11}$Ｒ$_{12}$、

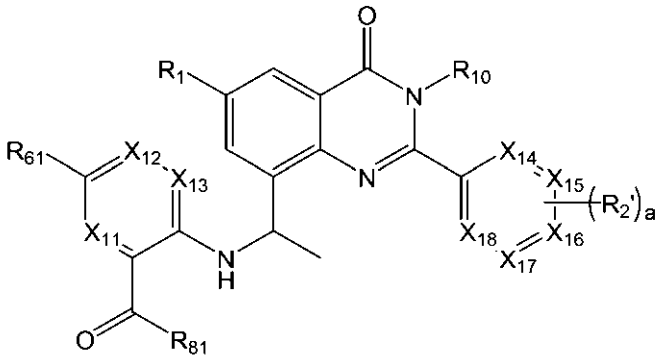


、－ＳＲ$_{11}$から選択され、
Ｒ$_{11}$、Ｒ$_{12}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、アミノ基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、４～１０員ヘテロシクロアルキル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、
Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択され、
前記シクロアルキル基、アリール基、ヘテロアリール基またはヘテロシクロアルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ（Ｏ）ＮＲ$_{16}$Ｒ$_{17}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ$_{16}$、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基またはＣ$_1$～Ｃ$_8$アルコキシ基から選択され、
Ｒ$_{16}$、Ｒ$_{17}$は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基、ヒドロキシ基から選択され、
前記ヘテロアリール基、ヘテロシクロアルキル基におけるヘテロ原子は、Ｎ、ＯまたはＳであり、前記ヘテロ原子の個数は１、２または３個であり、
好ましくは、
Ｒ$_9$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、
Ｒ$_2$の前記アリール基がフェニル基またはナフチル基から選択され、前記ヘテロシクロアルキル基がピペリジル基またはモルホリニル基から選択され、前記ヘテロアリール基がイソインドリニル基、ピリジル基、ピリミジニル基、ピリダジニル基、チエニル基、フリル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、イソオキサゾリル基または



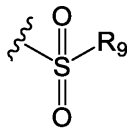
から選択され、
前記環状基の置換基が、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ$_{13}$Ｒ$_{14}$から選択され、
Ｒ$_{13}$、Ｒ$_{14}$が、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$～Ｃ$_8$アルキル基から選択される。

【００２６】
さらに、前記化合物は式ＩＩＩ－４に示すとおりである。

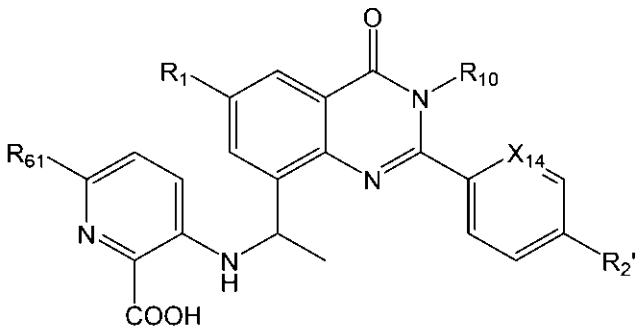


式ＩＩＩ－４

【００２７】
ただし、
X_{11}、X_{12}、X_{13}、X_{14}、X_{15}、X_{16}、X_{17}、X_{18}は、それぞれ独立して、CR_{71}またはＮから選択され、
R_{61}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨR_8または－Ｃ（Ｏ）ＮＨR_8から選択され、
R_{71}は、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル基から選択され、
R_{81}は、ヒドロキシ基、C_1～C_8アルコキシ基、アミノ基から選択され、
R_8は、ヒドロキシ基、



から選択され、
R_9は、C_1～C_8アルキル基、フェニル基から選択され、
R_1は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、
R_{10}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基から選択され、
R_2’は環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各R_2’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）Ｎ$R_{16}R_{17}$、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基またはC_1～C_8アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、
R_{16}、R_{17}は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－Ｎ$R_{13}R_{14}$から選択され、
R_{13}、R_{14}が、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択される。
【００２８】
さらに、前記化合物は式ＩＩＩ－５に示すとおりである。



式ＩＩＩ－５

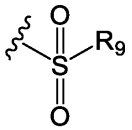
【００２９】

ただし、

Ｘ１４は、ＣＨまたはＮから選択され、

Ｒ６１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、

Ｒ８は、ヒドロキシ基、



から選択され、

Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、フェニル基から選択され、

Ｒ１は、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、

Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

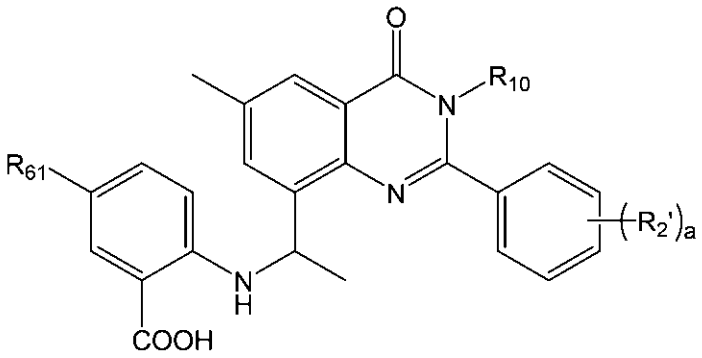
Ｒ２’は、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは、０、１、２または３であり、

前記アルキル基の置換基がハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。

【００３０】

さらに、前記化合物は式ＩＩＩ－６に示すとおりである。



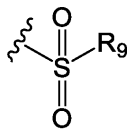
式ＩＩＩ－６

【００３１】

ただし、

Ｒ６１は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、

Ｒ８は、ヒドロキシ基、



から選択され、

Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、フェニル基から選択され、

Ｒ１０は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

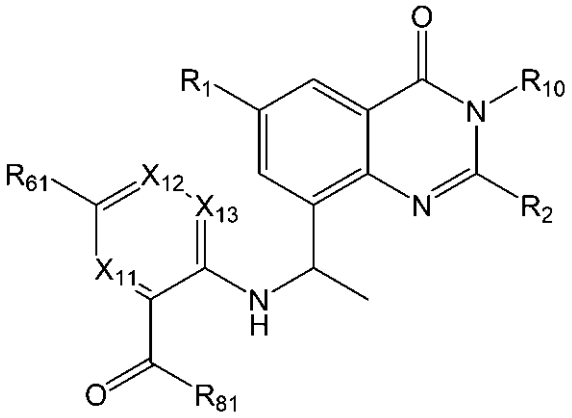
Ｒ２’はベンゼン環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、

前記アルキル基の置換基は、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。

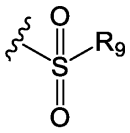
【００３２】

さらに、前記化合物は式ＩＩＩ－７に示すとおりである。

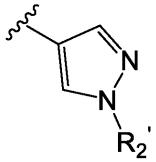


式ＩＩＩ－７

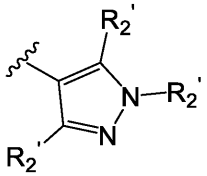
【００３３】
ただし、
X_{11}、X_{12}、X_{13}は、それぞれ独立して、CR_{71}またはＮから選択され、
R_{61}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨR_8または－Ｃ（Ｏ）ＮＨR_8から選択され、
R_{71}は、水素、ハロゲン、C_1～C_8アルキル基から選択され、
R_{81}は、ヒドロキシ基、C_1～C_8アルコキシ基、アミノ基から選択され、
R_8は、ヒドロキシ基、



から選択され、
R_9は、C_1～C_8アルキル基、フェニル基から選択され、
R_1は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、
R_{10}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基から選択され、
R_2は、



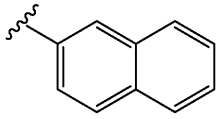
、



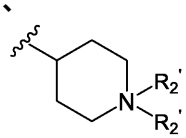
、



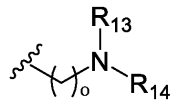
、



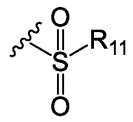
、



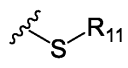
、



、



、



から選択され、

Ｒ１１は、それぞれ独立して、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

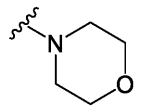
各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ１５Ｒ１６、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、

Ｏは、１～３の整数から選択され、

Ｒ１５、Ｒ１６は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、

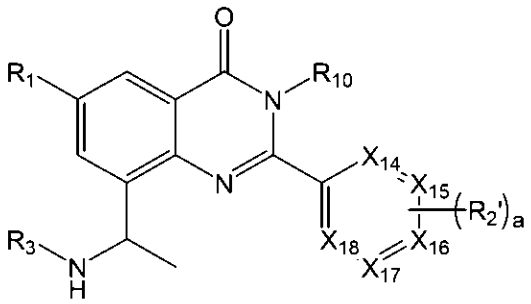
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択されるか、またはＲ１３、Ｒ１４が連結して



を形成する。

【００３４】

さらに、前記化合物は式ＩＩＩ－８に示すとおりである。



式ＩＩＩ－８

【００３５】

ただし、

Ｘ１４、Ｘ１５、Ｘ１６、Ｘ１７、Ｘ１８は、それぞれ独立して、ＣＲ７１またはＮから選択され、

Ｒ７１は、水素、ハロゲン、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択され、

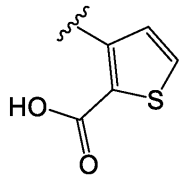
R_1は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基またはカルボキシ基から選択され、

R_{10}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基から選択され、

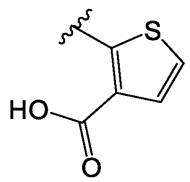
R_2'は環上の置換基であり、置換基の個数はa個であり、各R_2'は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、－C（O）$NR_{15}R_{16}$、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基またはC_1～C_8アルコキシ基から選択され、aは0、1、2または3であり、

R_{15}、R_{16}は、それぞれ独立して、水素、C_1～C_8アルキル基から選択され、

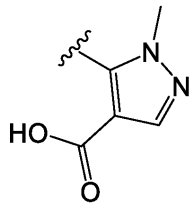
R_3は、



、

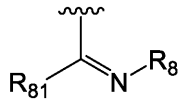


、



、n個のR_6で置換されたフェニル基、n個のR_6で置換されたピリジル基、n個のR_6で置換されたピリミジニル基、n個のR_6で置換されたピリダジニル基、n個のR_6で置換されたチエニル基、n個のR_6で置換されたフリル基、n個のR_6で置換されたピラゾリル基、n個のR_6で置換されたイミダゾリル基またはn個のR_6で置換されたピロリル基から選択され、

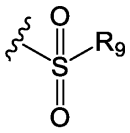
各R_6は、それぞれ独立して、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、C_1～C_8アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、－C（O）OR_{81}、－C（O）R_{81}、



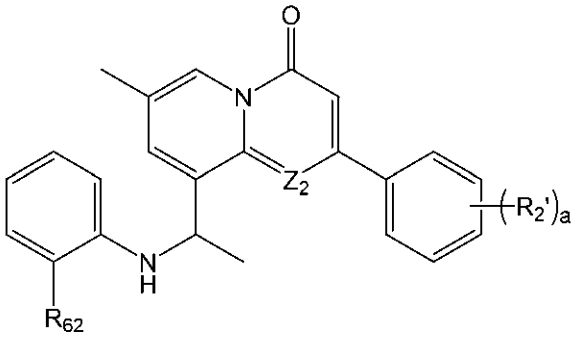
、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－NHR_8もしくは－C（O）NHR_8から選択されるか、または同一原子上の2個のR_6が＝Oを形成し、nは0、1、2、3または4であり、

R_{81}は、水素、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、アミノ基から選択され、

R_8は、置換または未置換のC_1～C_8アルキル基、ヒドロキシ基、

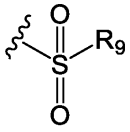


から選択され、
Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、６～１０員アリール基から選択され、
前記アルキル基の置換基は、重水素、ハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４が、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。
【００３６】
さらに、前記化合物は式ＩＶに示すとおりである。

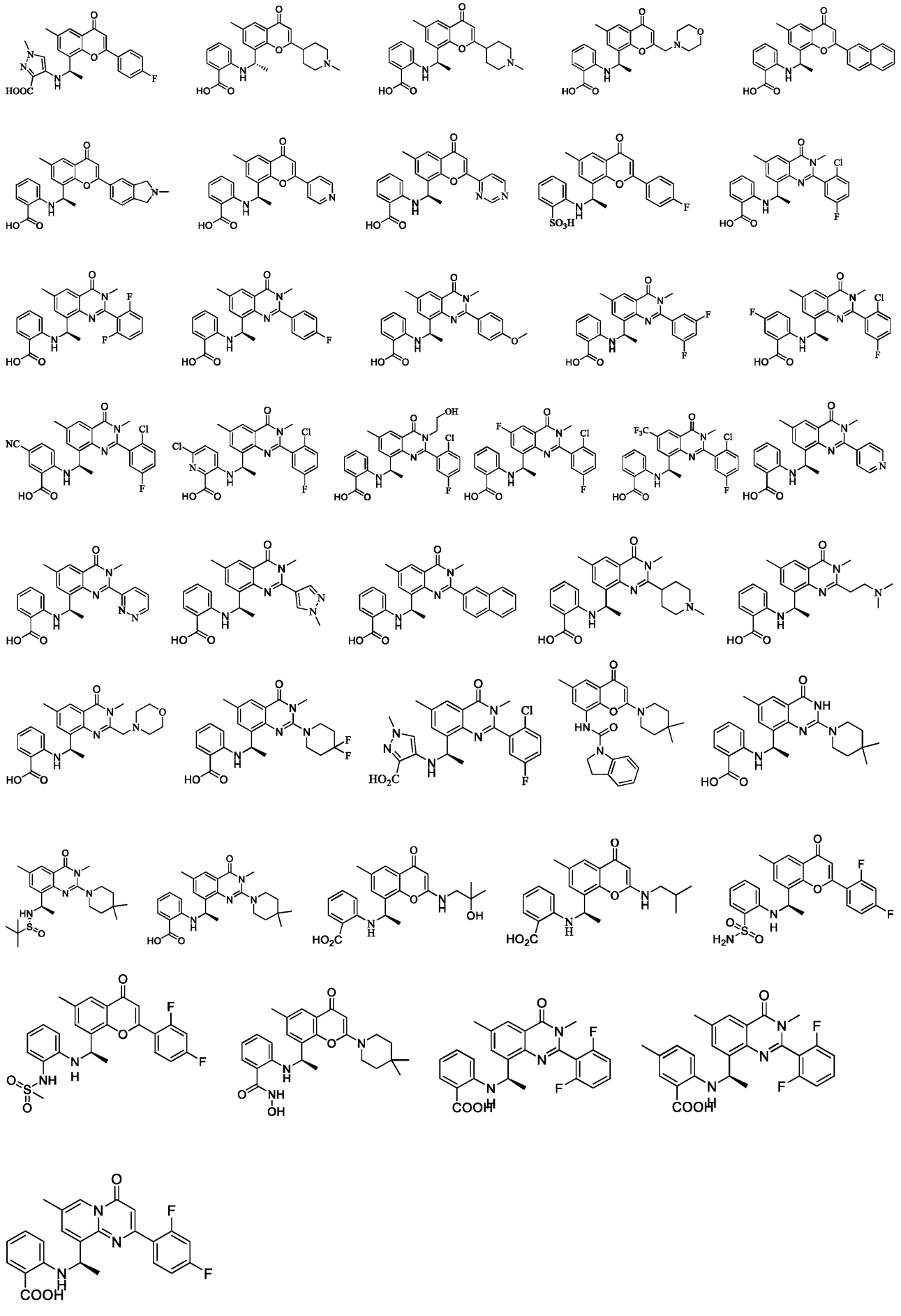


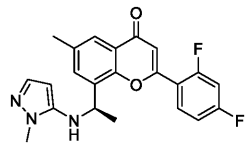
式ＩＶ

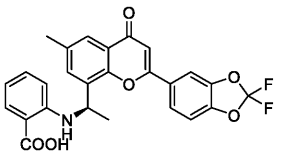
【００３７】
ただし、
Ｚ２は、ＣＨまたはＮから選択され、
Ｒ６２は、水素、置換または未置換のＣ１～Ｃ８アルキル基、Ｃ１～Ｃ８アルコキシ基、ハロゲン、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、アセトニトリル基、ホスホン酸基、スルホン酸基、スルホンアミド基、ボロン酸基、－ＮＨＲ８または－Ｃ（Ｏ）ＮＨＲ８から選択され、
Ｒ８は、ヒドロキシ基、

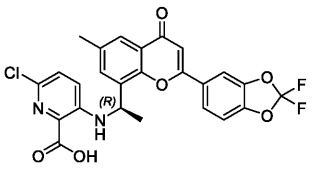


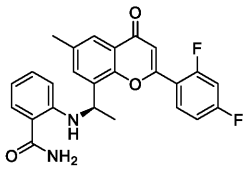
から選択され、
Ｒ９は、Ｃ１～Ｃ８アルキル基、フェニル基から選択され、
Ｒ２’はベンゼン環上の置換基であり、置換基の個数はａ個であり、各Ｒ２’は、それぞれ独立して、ハロゲン、ヒドロキシ基、アミノ基、カルボキシ基、ニトロ基、シアノ基、Ｃ１～Ｃ８アルキル基またはＣ１～Ｃ８アルコキシ基から選択され、ａは０、１、２または３であり、
前記アルキル基の置換基はハロゲン、ヒドロキシ基、シアノ基、ニトロ基、カルボキシ基、ピペリジル基、モルホリニル基または－ＮＲ１３Ｒ１４から選択され、
Ｒ１３、Ｒ１４は、それぞれ独立して、水素、Ｃ１～Ｃ８アルキル基から選択される。
【００３８】
さらに、前記化合物は以下の化合物のうちの１つである。

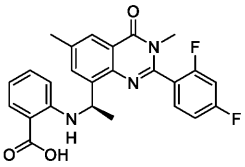


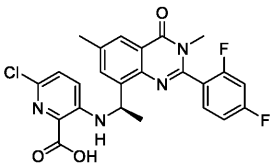


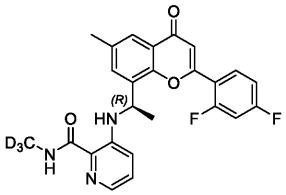


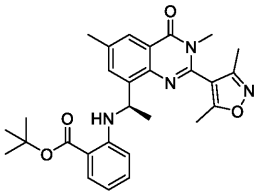


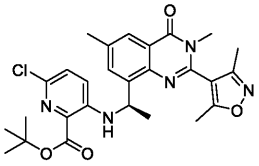


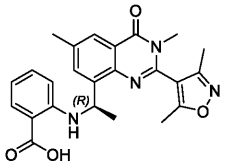


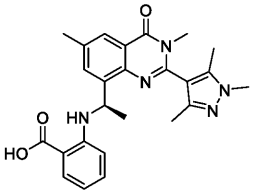


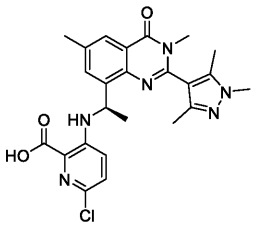


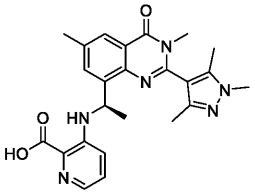


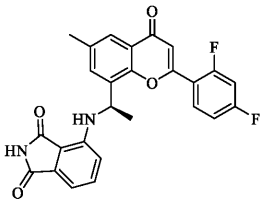


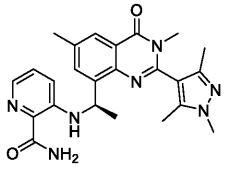


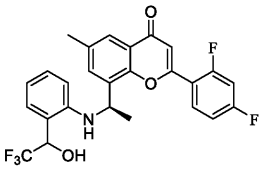


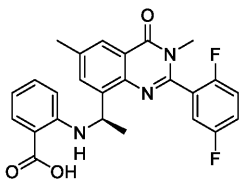


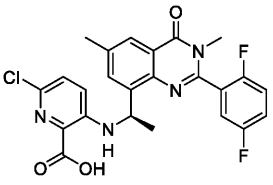


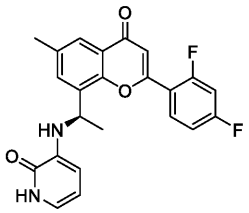


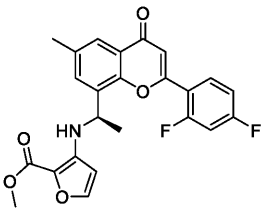


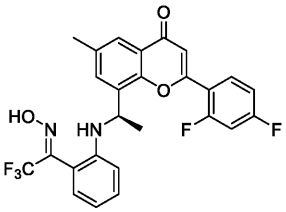


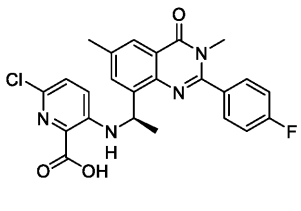


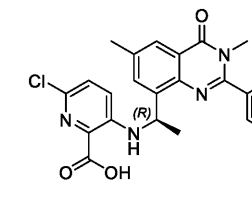


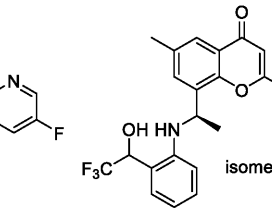


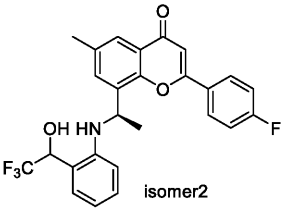


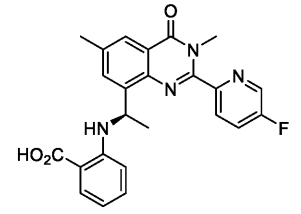


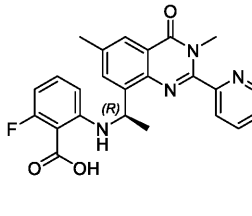


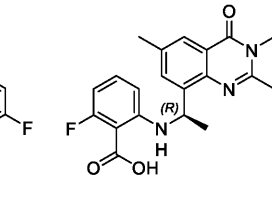


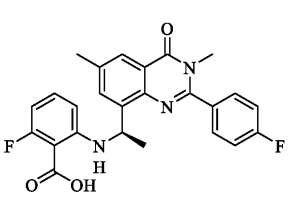


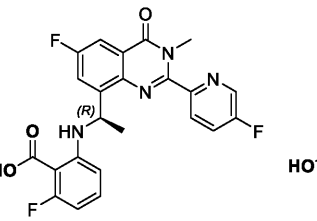


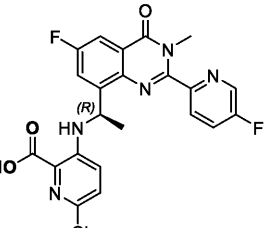


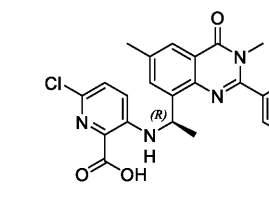


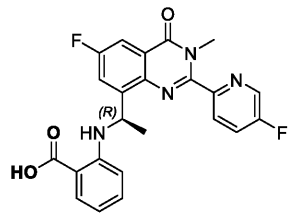
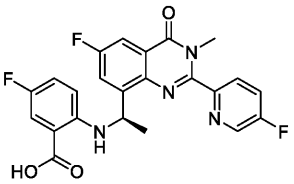
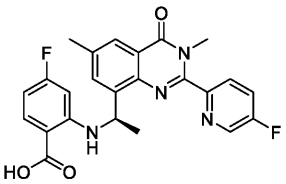
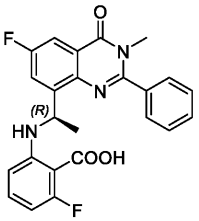
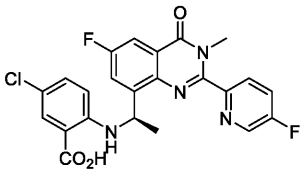
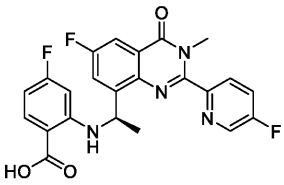
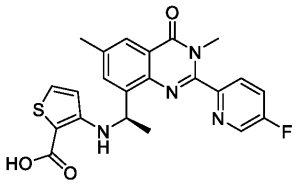
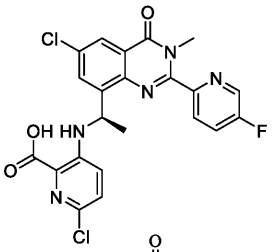
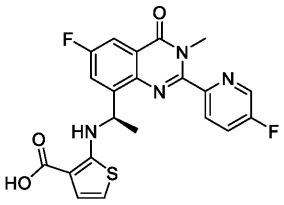
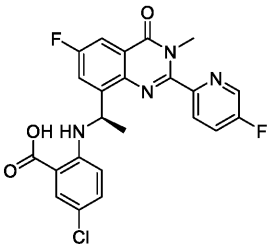
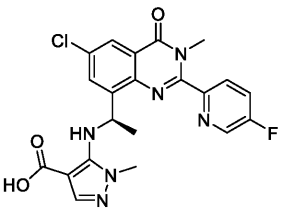
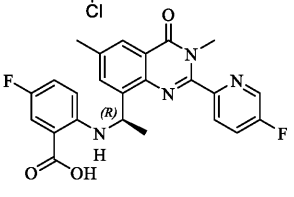
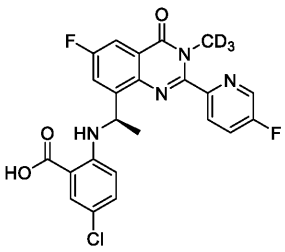
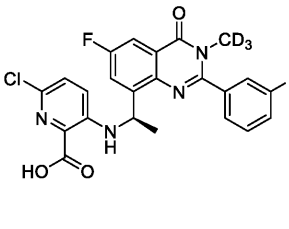
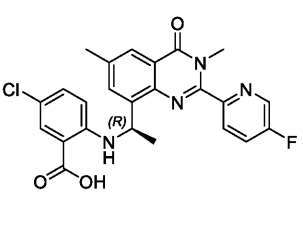
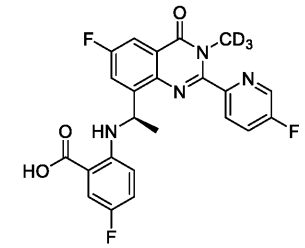
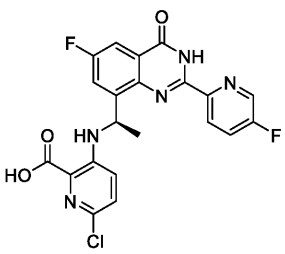
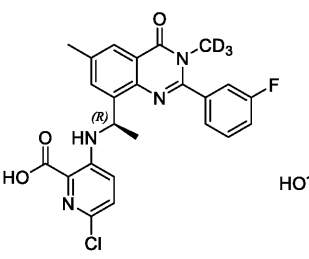
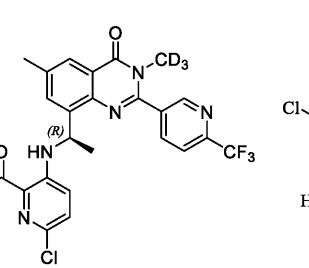

isomer1


isomer2



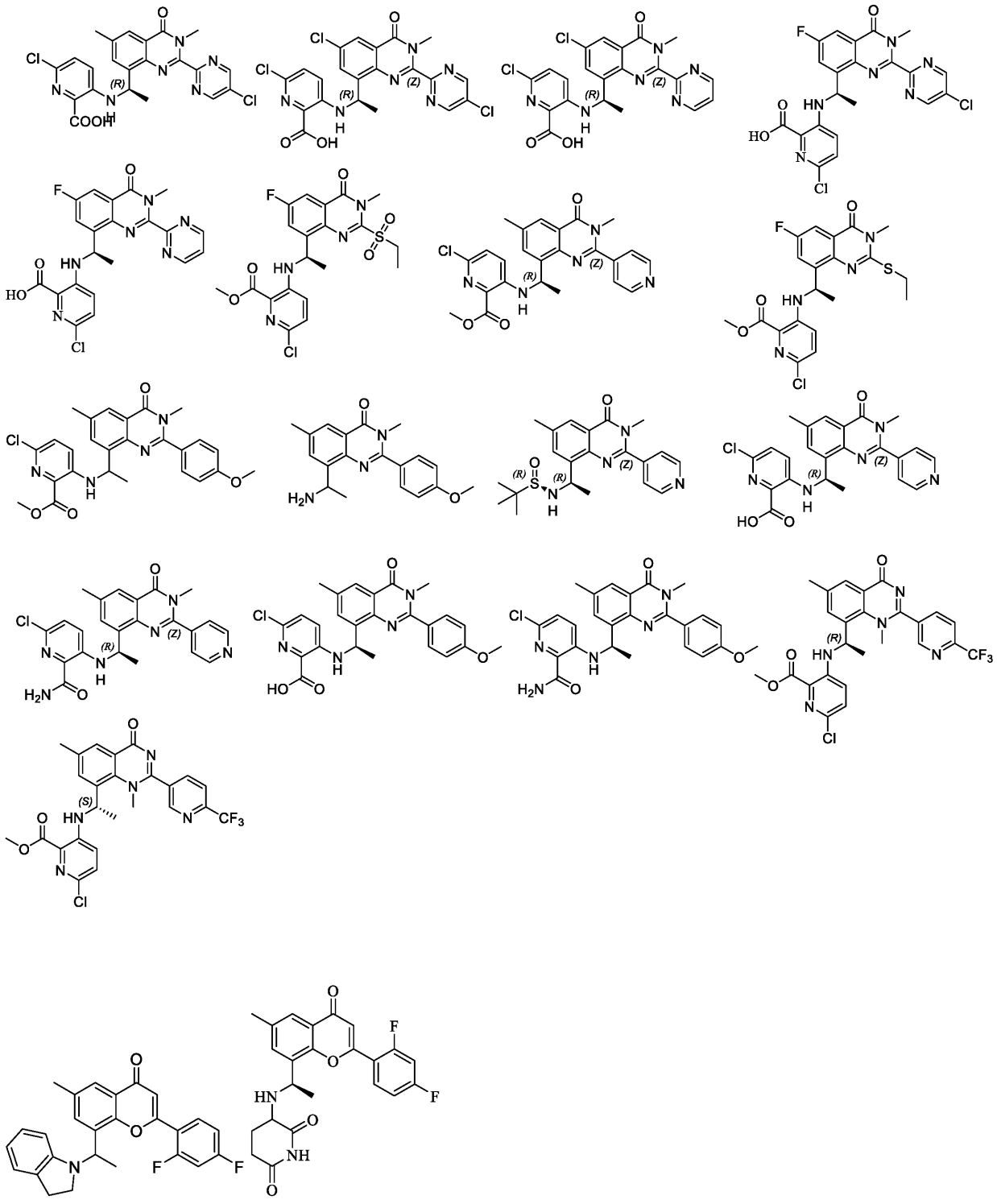




40

50



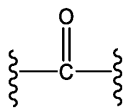
【００３９】
本発明はまた、前記の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物の、ＰＩ３Ｋ阻害剤の製造における使用を提供する。
【００４０】
好ましくは、前記ＰＩ３Ｋ阻害剤が選択的ＰＩ３Ｋ阻害剤である。
【００４１】
本発明はまた、前記の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物の、ＰＩ３Ｋに関連する疾患の予防および／または治療のための薬物の製造における使用を提供す

る。
【００４２】
さらに、前記疾患はＰＩ３Ｋに関連する癌、炎症、心血管疾患であり、
好ましくは、前記癌は、乳癌、大腸癌、胃癌、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、前立腺癌である。
【００４３】
本発明は、さらに、前記の化合物、またはその塩、またはその立体異性体、またはその溶媒和物、またはその水和物、またはそのプロドラッグ、またはその重水素化化合物を活性成分とし、薬学的に許容可能な補助材料または補助性成分を加えて製造される薬物を提供する。
【００４４】
本発明で提供される化合物および誘導体は、ＩＵＰＡＣ（国際純正・応用化学連合）またはＣＡＳ（ケミカル・アブストラクツ・サービス、コロンバス、ＯＨ）命名法に従って命名され得る。
【００４５】
本発明において使用する用語の定義は以下のとおりである。特に説明がない限り、本文中の基（ｇｒｏｕｐ、ｒａｄｉｃａｌ）または用語によって提供される最初の定義は、明細書全編にわたって当該の基または用語に適用され、また、本文中で具体的に定義されていない用語については、開示内容および文脈に基づいて、当業者が考え得る意味を表すものとする。
【００４６】
「置換」とは、分子中の水素原子が別の異なる原子または分子で置き換えられることを意味する。
【００４７】
炭化水素基中の炭素原子含有量の最小値および最大値は、接頭辞によって表される。例えば、接頭辞Ｃａ～Ｃｂアルキル基は、任意の「ａ」から「ｂ」個の炭素原子を含むアルキル基を表す。したがって、例えば、「C_1～C_8アルキル基」は、１～８個の炭素原子を含むアルキル基を指し、「C_1～C_8アルコキシ基」は、１～８個の炭素原子を含むアルコキシ基を指す。
【００４８】
「アルキル基」とは、指定された数の炭素原子を有する飽和炭化水素鎖を指す。例えば、C_1～C_8アルキル基とは、１～８個の炭素原子、すなわち、１、２、３、４、５、６、７または８個の炭素原子を有するアルキル基を指す。アルキル基は直鎖または分岐鎖であってよい。代表的な分岐鎖アルキル基は、１つ、２つまたは３つの分岐鎖を有する。アルキル基には、メチル基、エチル基、プロピル基（ｎ－プロピル基およびイソプロピル基）、ブチル基（ｎ－ブチル基、イソブチル基およびｔｅｒｔ－ブチル基）、ペンチル基（ｎ－ペンチル基、イソペンチル基およびネオペンチル基）、ヘキシル基などが含まれる。
【００４９】
「ハロゲン」はフッ素、塩素、臭素またはヨウ素である。
【００５０】
本発明において、シクロアルキル基とは、炭素原子からなり、環ヘテロ原子がなく、単環または多環（縮合、架橋およびスピロ環系を含む）を有する飽和または部分飽和の非芳香族性環状基を指す。ヘテロシクロアルキル基とは、少なくとも１個のヘテロ原子を含む飽和または部分飽和の非芳香族性環状基を指し、単環または多環（縮合、架橋およびスピロ環系を含む）を含み、ここで、ヘテロ原子は窒素原子、酸素原子、硫黄原子を指す。ヘテロシクリル基の例としては、例えば、ピペリジル基、ピペラジニル基、モルホリニル基が挙げられる。
【００５１】
本発明において、アリール基は、フェニル基、アントラセニル基、ナフチル基のように、環ヘテロ原子を持たず、単環または多環（縮合、架橋およびスピロ環系を含む）を有す

る芳香族性不飽和を含む基を指す。ヘテロアリール基は、少なくとも１個のヘテロ原子を含む芳香族性の不飽和環を指し、単環または多環（縮合、架橋およびスピロ環系を含む）を含み、ヘテロ原子は窒素原子、酸素原子、硫黄原子を指す。例えば、ピリジル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、ピラゾリル基、イミダゾリル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、イソインドリニル基などである。

【００５２】

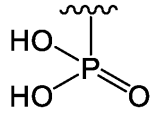
本発明において、－ＣＲ$_4$Ｒ$_5$－においてＲ$_4$およびＲ$_5$が炭素とともにケトン基を形成する構造は



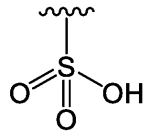
である。

【００５３】

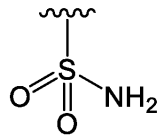
本発明において、ホスホン酸基の構造は



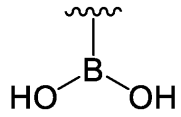
であり、スルホン酸基の構造は



であり、スルホンアミド基の構造は



であり、ボロン酸基の構造は



である。

【００５４】

本発明により調製された化合物は、ＰＩ３Ｋの選択的阻害剤の製造、ならびにＰＩ３Ｋに関連する疾患の予防および／または治療のための薬物、例えば癌の予防および／または治療のための薬物の製造に使用することができる。本発明は、臨床での癌治療に新たな選択肢を提供するものであり、良好な将来性を有する。

【００５５】

当然ながら、本発明の上記内容に基づき、当分野の一般的な技術的知識や慣用的手段に照らし、本発明の上記基本的な技術的思想を逸脱しないという前提において、他の様々な形態の修正、置換または変更を行うことができる。

【００５６】

以下、実施例という形の具体的な実施形態によって、本発明の上記内容をさらに詳細に説明する。但し、これをもって、本発明の上記主題の範囲が以下の実施例に限定されると理解してはならない。本発明の上記内容に基づいて実現される技術は、いずれも本発明の

範囲に属する。

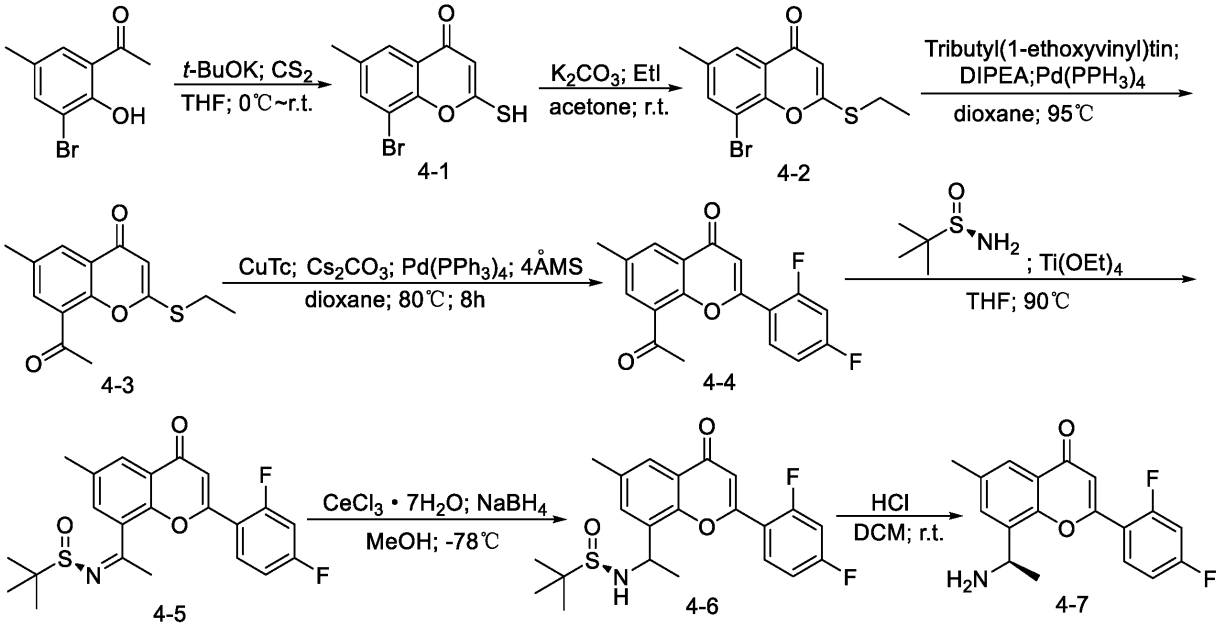
【発明を実施するための形態】

【００５７】

本発明の「発明を実施するための形態」において使用する原料、機器はすべて既存の製品であり、市販の製品を購入したものである。

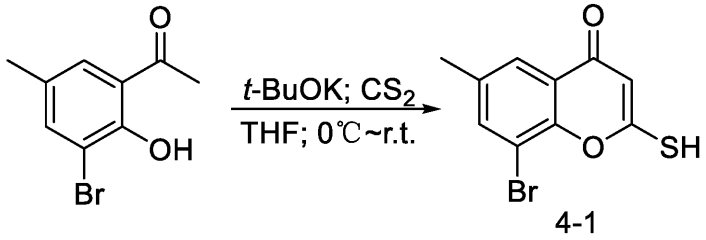
【００５８】

共通の中間体：（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４Ｈ－インドリン－４－オン（４－７）の合成



【００５９】

第１ステップ中間体：８－ブロモ－２－メルカプト－６－メチル－４Ｈ－インドリン－４－オン（４－１）の合成

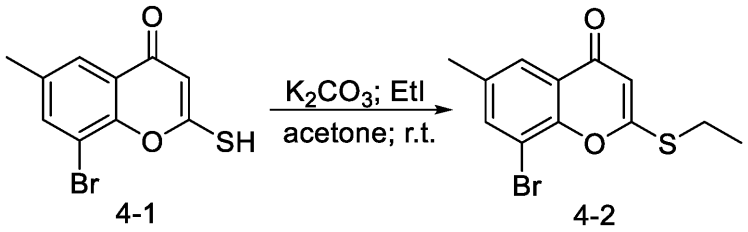


【００６０】

操作：１－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチルフェニル）エタノン（１．３ｇ、５．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４ｍＬ）に加え、窒素ガスで３回置換し、氷水浴で撹拌しながら、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ｉｎ　ＴＨＦ、１７ｍｌ）を滴下し、滴下が完了した後に室温まで昇温させ、３０分間撹拌した。再び氷水浴で冷却・撹拌しながら、二硫化炭素（１．０６ｇ、１４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）をゆっくりと滴下し、滴下が完了した後に室温まで自然に戻し、一晩撹拌した。氷水浴下で、ＨＣｌ（１Ｎ）を用いてｐＨを２に調整し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後、ＥＡでホットスラリー化し、濾過し、乾燥させて、化合物４－１（１．３ｇ、４．８ｍｍｏｌ）を得た。収率８６％。Ｍｓ：２７１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【００６１】

第２ステップ中間体：８－ブロモ－２－（エチルチオ）－６－メチル－４Ｈ－インドリン－４－オン（４－２）の合成



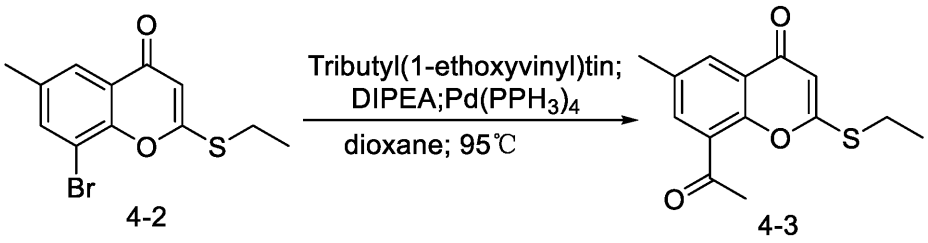
4-1 4-2

【００６２】

操作：４－１（１．３ｇ、４．８ｍｍｏｌ）をアセトン（６．５ｍＬ）に加え、炭酸カリウム（０．８６ｇ、６．２ｍｍｏｌ）およびヨードエタン（１．１ｇ、７．２ｍｍｏｌ）を加えた後、室温で撹拌し、ＴＬＣでモニタリングした。反応終了後、水（１０ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）を加え、濾過し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×２）で濾過ケーキを洗浄し且つ抽出し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、中間体４－２（９５０ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を得た。収率６６％。Ｍｓ：２９９（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００６３】

第３ステップ中間体：８－アセチル－２－（エチルチオ）－６－メチル－４Ｈ－インドリン－４－オン（４－３）の合成



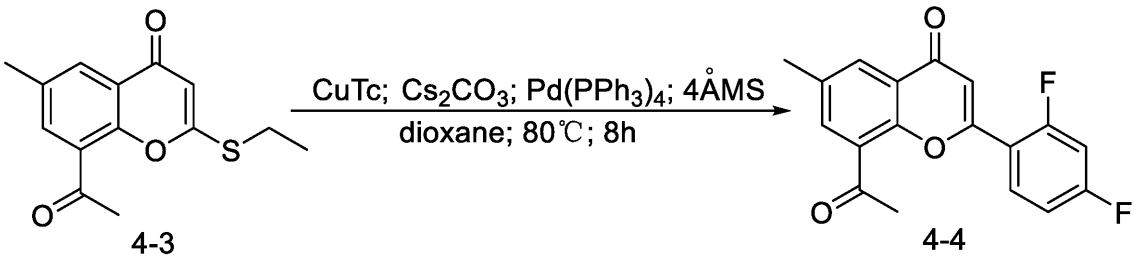
4-2 4-3

【００６４】

操作：４－２（２９９ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、スズ試薬（５４１ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２５８ｍｇ、２ｍｍｏｌ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（１７３ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をジオキサン（６ｍＬ）に加え、窒素ガスの保護下で、９５℃で一晩撹拌した。反応液を室温まで冷却した後、濃塩酸（０．５ｍＬ）を加え、３０分間撹拌し、飽和フッ化カリウム溶液（３ｍＬ）を加え、１時間撹拌した。濾過し、酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィにより、中間体４－３（２００ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を得た。収率７６％。Ｍｓ：２６３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００６５】

第４ステップ中間体：８－アセチル－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４Ｈ－インドリン－４－オン（４－４）の合成



4-3 4-4

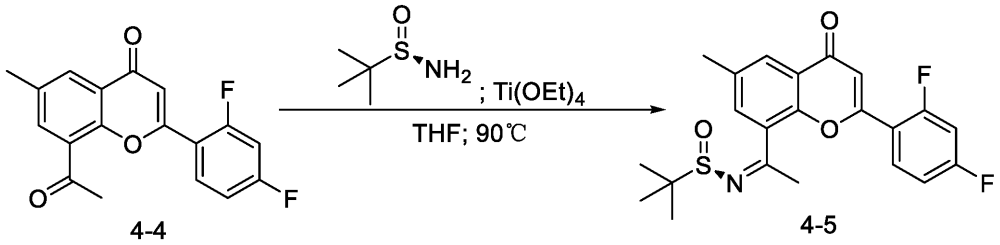
【００６６】

操作：４－３（２００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）をジオキサン（２ｍＬ）に溶解させ、窒素ガスを３分間バブリングし、２，４－ジフルオロフェニルボロン酸（１．２６ｇ、５．０６ｍｍｏｌ）、ＣｕＴｃ（２０２ｍｇ、３．１７ｍｍｏｌ）、テトラキストリフェニ

ルホスフィンパラジウム（１４６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（４１２ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、分子篩（２００ｍｇ）を加えた後、封管を密閉し、８０℃で８時間撹拌した。水、酢酸エチルを加え、濾過し、酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィにより、中間体４－４（１９８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）を得た。収率６３％。Ｍｓ：３１５（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００６７】

第５ステップ中間体：（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－インドリン－８－イル）エチリデン）－２－イソブチル－２－スルフィンアミド（４－５）の合成

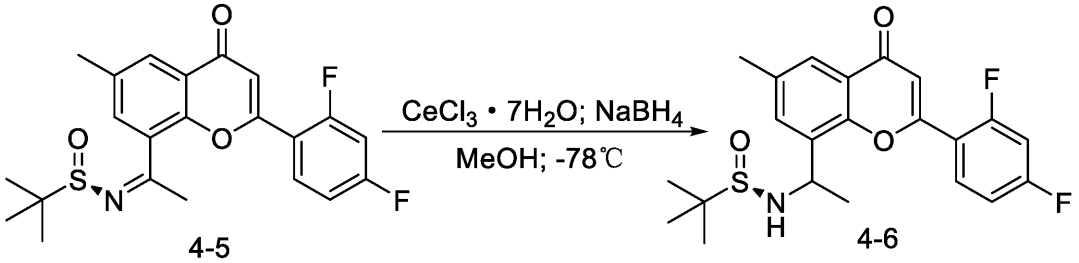


【００６８】

操作：４－４（１９８ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（１９１ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（１．１ｍｌ）に加え、さらにチタン酸テトラエチルエステル（７１８ｍｇ、３．１５ｍｍｏｌ）を加えて９０℃で一晩撹拌した。水、酢酸エチルを加え、濾過し、酢酸エチルで抽出し、カラムクロマトグラフィにより、中間体４－５（２１７ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）を得た。収率８２％。Ｍｓ：４１８（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００６９】

第６ステップ中間体：（Ｒ）－Ｎ－（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－インドリン－８－イル）エチル）－２－イソブタン－２－スルフィンアミド（４－６）の合成

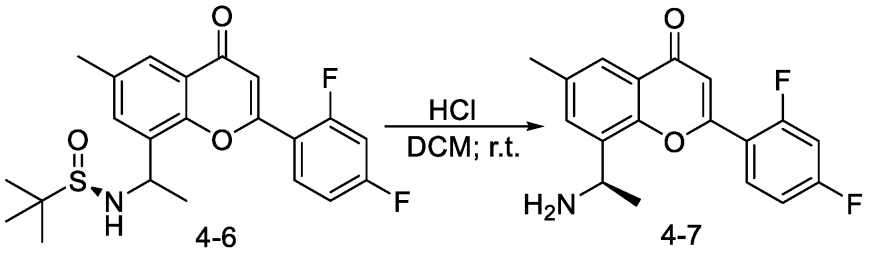


【００７０】

操作：４－５（２１７ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）および塩化セリウム（ＩＩＩ）七水和物（９７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）をメタノール（６．６ｍｌ）に加え、窒素ガスで保護し、溶解して透明になった後、－７８℃まで冷却した。低温で撹拌しながら、水素化ホウ素ナトリウム（４９ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を加えた後に一晩撹拌した。反応が完了した後、酢酸エチルを加え、濾過し、カラムクロマトグラフィにより、中間体４－６（１７０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を得た。収率７８％。Ｍｓ：４２０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００７１】

第７ステップ中間体：（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４Ｈ－インドリン－４－オン（４－７）の合成

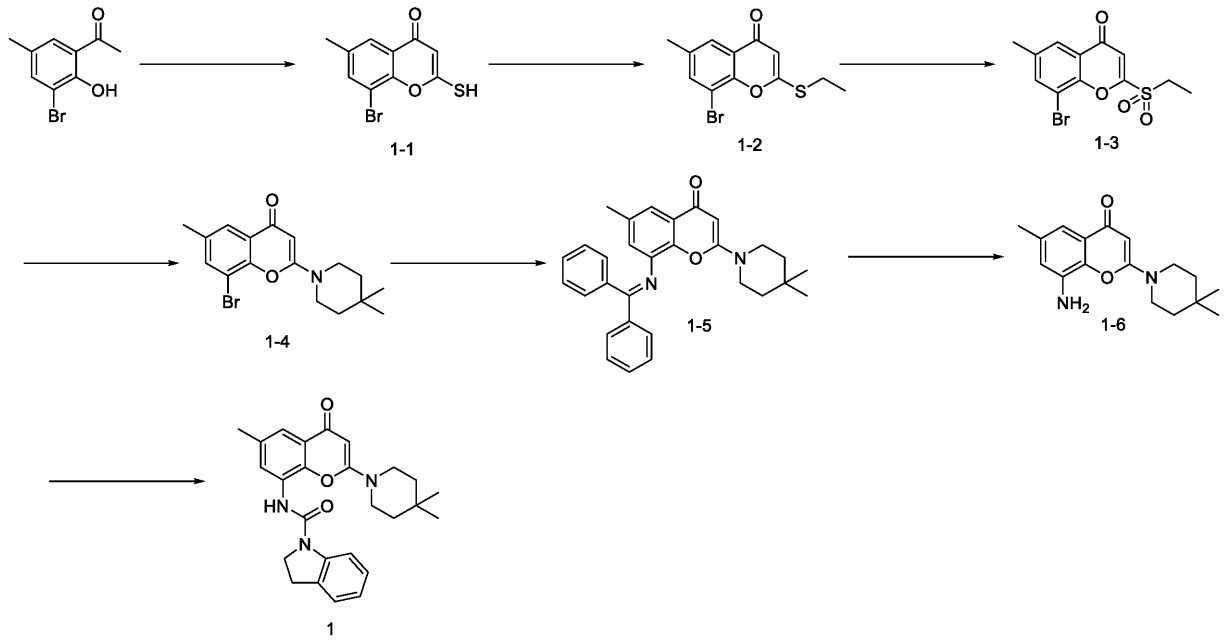


【００７２】

操作：４－６（１７０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（３ｍｌ）に溶解させ、塩化水素のジオキサン溶液（１ｍＬ）を加えた後、室温で撹拌した。ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後に、回転乾燥させ、水を加え、酢酸エチルで抽出し、水相のｐＨをアルカリ性に調整し、ＥＡで抽出し、乾燥させ、回転乾燥させて、中間体４－７（１１４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を得た。収率９０％。Ｍｓ：３１６（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

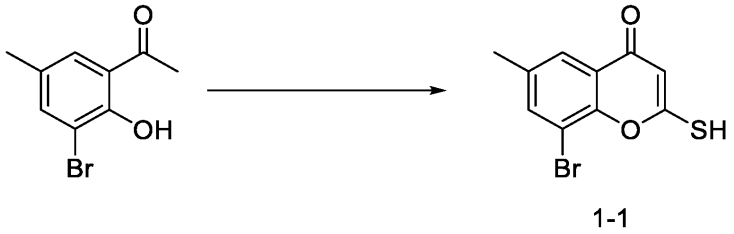
【００７３】

実施例１：化合物Ｎ－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）インドリン－１－ホルムアミド（化合物１）の合成



【００７４】

第１ステップ：中間体８－ブロモ－２－メルカプト－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１－１）の合成



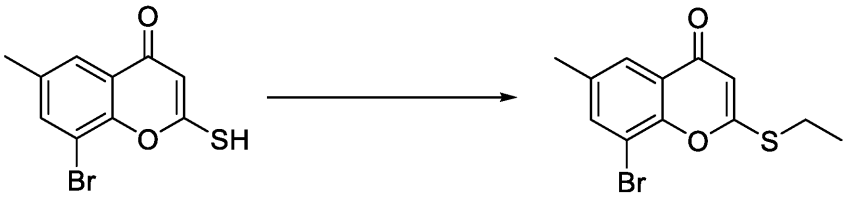
【００７５】

５００ｍＬの反応フラスコに化合物１－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチルフェニル）エタン－１－オン（８．１ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（

１００ｍＬ）を加え、ドライアイス浴で－７０℃まで冷却し、ＮａＨＭＤＳ（２．０Ｍ ｉｎ ＴＨＦ、５３ｍＬ、１０６ｍｍｏｌ）を滴下し、滴下が完了した後に０℃まで自然昇温させ、１時間撹拌し、その後－２０℃まで冷却し、二硫化炭素（８．１ｇ、１０６ｍｍｏｌ）を滴下し、反応物を自然に昇温させ、一晩反応させ、反応が完了した後に０℃まで冷却し、１Ｎの希塩酸でｐＨ＝４～５に調整し、１時間撹拌し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後に酢酸エチルを加えてスラリー化し、濾過して、中間体１－１（６．６ｇ）を得た。収率６９％。Ｍｓ：２７１．１，２７３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００７６】

第２ステップ：中間体８－ブロモ－２－（エチルチオ）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１－２）の合成



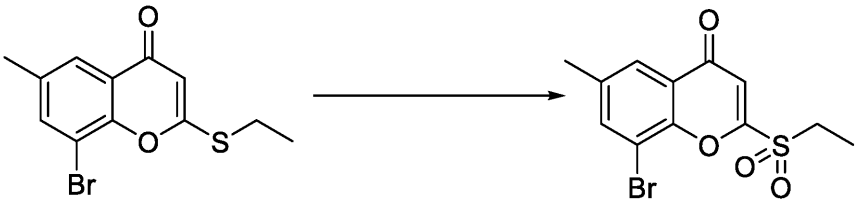
1-1　　1-2

【００７７】

２５０ｍＬの反応フラスコに化合物１－１（６．６ｇ、２４．４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（５．１ｇ、３６．６ｍｍｏｌ）およびアセトン（７０ｍＬ）を加え、撹拌しながらヨードエタン（４．５ｇ、２９ｍｍｏｌ）を加え、加熱還流し、反応が完了した後に水（３０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３０ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、化合物１－２（４．５ｇ）を得た。収率６２％。Ｍｓ：２９９．１，３０１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００７８】

第３ステップ：中間体８－ブロモ－２－（エチルスルホニル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１－３）の合成



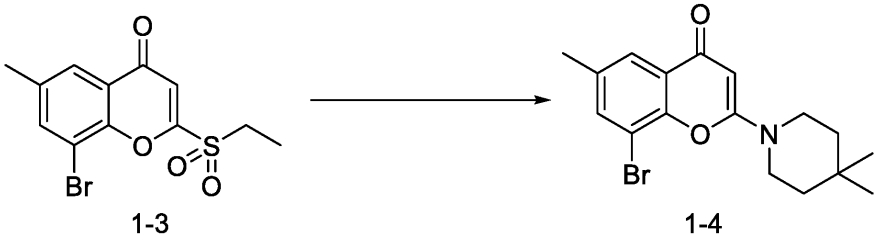
1-2　　1-3

【００７９】

１００ｍＬの反応フラスコに化合物１－２（１ｇ、３．３ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（２０ｍＬ）を加え、撹拌しながらメタクロロ過安息香酸（２．３ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応が完了した後に濾過し、濾液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、次いでさらに有機層を飽和炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮した後に粗生成物である化合物１－３（１．３ｇ）を得た。収率１１８％。Ｍｓ：３３１．１，３３３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００８０】

第４ステップ：中間体８－ブロモ－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１－４）の合成



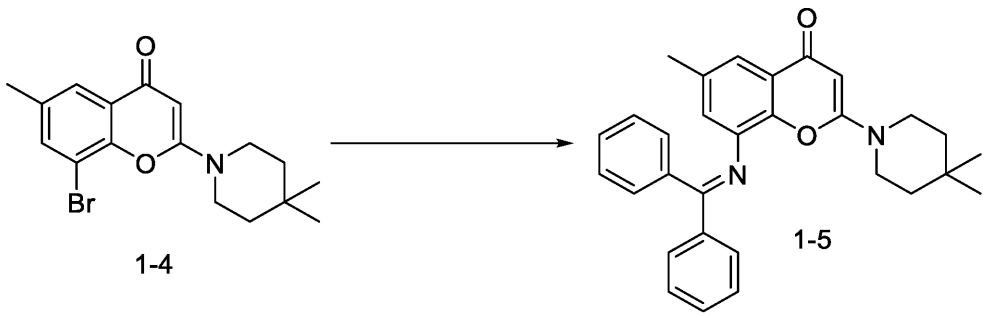
1-3 1-4

【００８１】

１００ｍＬの反応フラスコに化合物１－３（１．３ｇ、３．９ｍｍｏｌ）、ジイソプロピルエチルアミン（１．５ｇ、１１．７ｍｍｏｌ）、４，４－ジメチルピペリジン塩酸塩（０．６ｇ、３．９ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（２０ｍＬ）を加え、一晩反応させ、反応が完了した後に水（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、化合物１－４（１ｇ）を得た。収率７４％。Ｍｓ：３５０．１，３５２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００８２】

第５ステップ：中間体２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－８－（ジフェニルメチレン）アミノ）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１－５）の合成



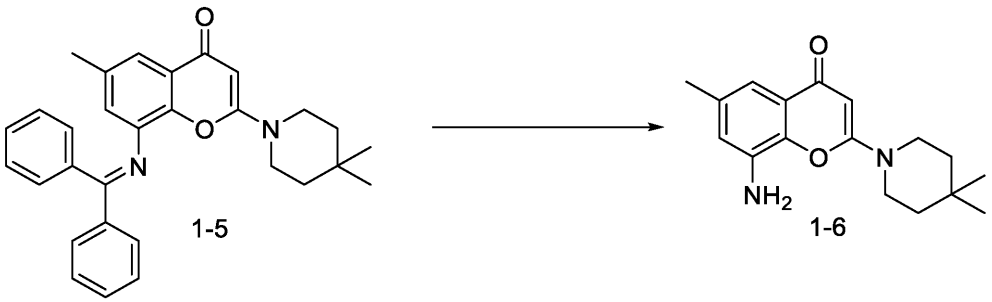
1-4 1-5

【００８３】

１００ｍＬの反応フラスコに化合物１－４（１ｇ、２．９ｍｍｏｌ）、ジフェニルメチルイミン（０．６８ｇ、３．７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１．４ｇ、４．３ｍｍｏｌ）およびトルエン（２０ｍＬ）を加え、窒素ガス置換により保護し、１，１’－ビナフチル－２，２’－ビスジフェニルホスフィノ（０．３６ｇ、０．６ｍｍｏｌ）および酢酸パラジウム（０．１３ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を加え、混合物を１００℃まで加熱し、一晩反応させ、反応が完了した後に水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後に得られた混合物を次のステップにそのまま使用した。

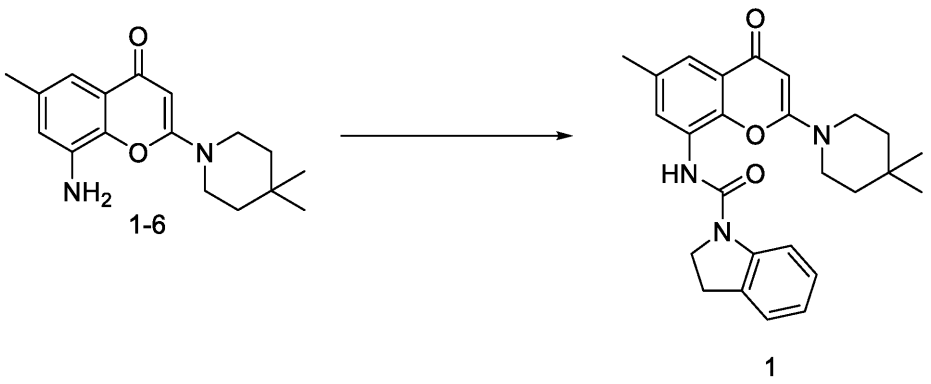
【００８４】

第６ステップ：中間体８－アミノ－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１－６）の合成



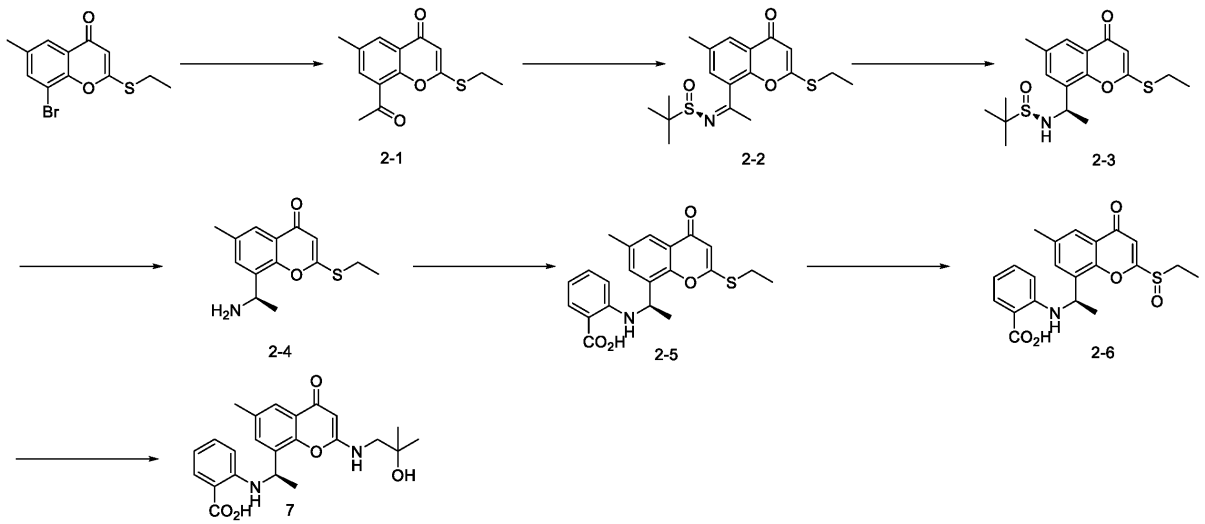
1-5 1-6

【００８５】
１００ｍＬの反応フラスコに前のステップの混合物を加え、テトラヒドロフラン（２０ｍＬ）を加えて溶解させた後、２Ｎの希塩酸（１５ｍＬ）を加え、室温で撹拌し、反応が完了した後に、炭酸ナトリウム水溶液を加えてｐＨ＝８～９に調整し、酢酸エチル（２０ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、化合物１－６（０．７ｇ）を得た。収率８４％。Ｍｓ：２８７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。
【００８６】
第７ステップ：化合物Ｎ－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）インドリン－１－ホルムアミド（化合物１）の合成



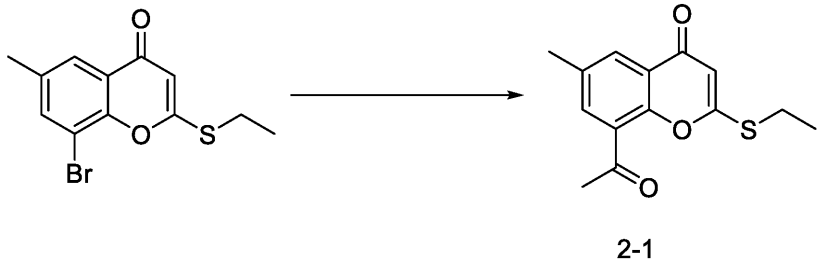
1

【００８７】
２５ｍＬの反応フラスコに化合物１－６（５０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（３ｍＬ）を加え、氷浴下でトリホスゲン（２７ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加え、室温で１時間撹拌し、次いでトリエチルアミン（７１ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびインドリン（２５ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を順に加え、反応が完了した後に水（３ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後に調製プレートで精製して、化合物（化合物１、４０ｍｇ）を得た。収率５２％。Ｍｓ：４３２．２（Ｍ＋Ｈ$^+$），^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．５２（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４８（ｓ，１Ｈ），４．１４（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），３．４５（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．７Ｈｚ，４Ｈ），３．２０（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，２Ｈ），２．３８（ｓ，３Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，４Ｈ），０．９１（ｓ，６Ｈ）。
【００８８】
実施例２：化合物（Ｒ）－２－（（１－（２－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物７）の合成



【００８９】

第１ステップ：中間体８－アセチル－２－（エチルチオ）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（２－１）の合成

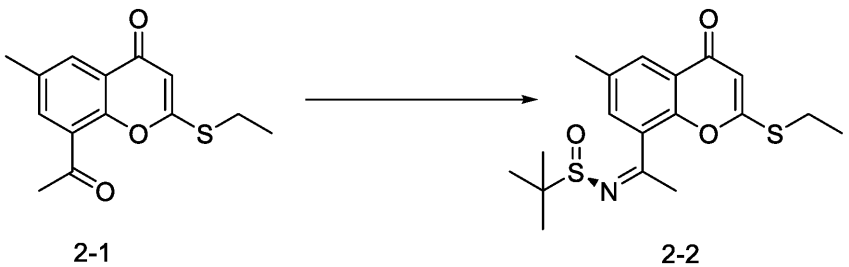


【００９０】

１００ｍＬの反応フラスコに化合物８－ブロモ－２－（エチルチオ）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（７００ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（１ｇ、２．８ｍｍｏｌ）およびジオキサン（１５ｍＬ）を加え、窒素ガスで置換した後に１，１’－ビスジフェニルホスフィノフェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）（１６８ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を９５℃まで加熱して約３～４時間反応させ、反応が完了した後に室温まで冷却し、６Ｎの希塩酸（５ｍＬ）を加え、１時間撹拌し、さらに飽和のフッ化カリウム水溶液（１５ｍＬ）を加え、１時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回洗浄し、分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、中間体２－１（４００ｍｇ）を得た。収率６６％。Ｍｓ：２６３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

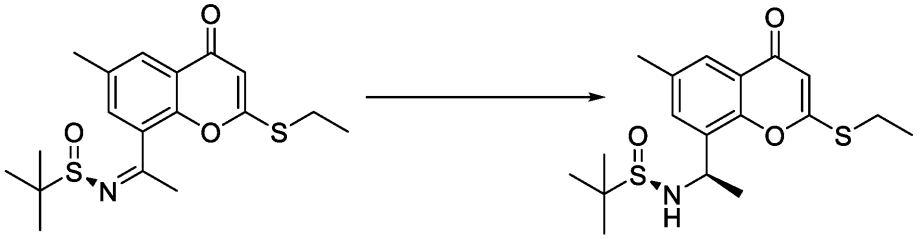
【００９１】

第２ステップ：中間体（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（２－（エチルチオ）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（２－２）の合成



【００９２】
１００ｍＬの反応フラスコに化合物２－１（４００ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（３７０ｍｇ、３ｍｍｏｌ）、チタン酸テトライソプロピルエステル（８７０ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）、およびテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）を加え、窒素ガスで置換し、一晩加熱還流し、反応が完了した後に室温まで冷却し、飽和食塩水（１０ｍＬ）を加えて０．５時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回洗浄し、分液し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、粗生成物である中間体２－２（７００ｍｇ）を得た。収率１２８％。Ｍｓ：３６６（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

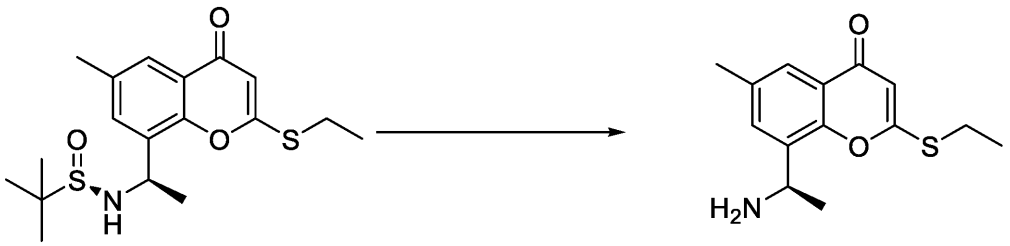
【００９３】
第３ステップ：中間体（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－（エチルチオ）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（２－３）の合成



2-2　　2-3

【００９４】
５０ｍＬの反応フラスコに化合物２－２（３７５ｍｇ、１ｍｍｏｌ）、塩化セリウム（ＩＩＩ）七水和物（１８７ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）およびメタノール（１０ｍＬ）を加え、撹拌しながら－７０℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（１１４ｍｇ、３ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）溶液を滴下し、滴下が完了した後に自然に昇温させ、一晩放置し、酢酸エチルを加え、濾過し、濾液を回転蒸発させた後に酢酸エチルを加え、さらに濾過し、濾液を濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、中間体２－３（８０ｍｇ）を得た。収率２２％。Ｍｓ：３６８（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００９５】
第４ステップ：中間体（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（エチルチオ）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（２－４）の合成

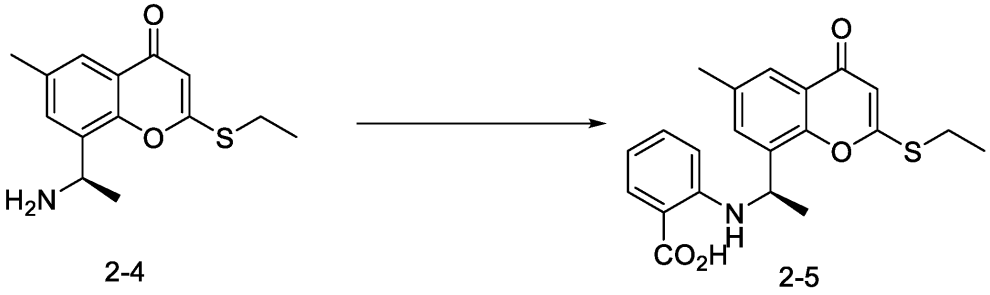


2-3　　2-4

【００９６】
２５ｍＬの反応フラスコに化合物２－３（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）および酢酸エチル（３ｍＬ）を加え、撹拌しながら塩化水素ジオキサン溶液（３ｍＬ）を加え、反応が完了するまで室温で撹拌し、溶媒を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（５ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後に、中間体２－４（５０ｍｇ）を得た。収率８６％。Ｍｓ：２６４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００９７】

第５ステップ：中間体（Ｒ）－２－（（１－（２－（エチルチオ）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（２－５）の合成

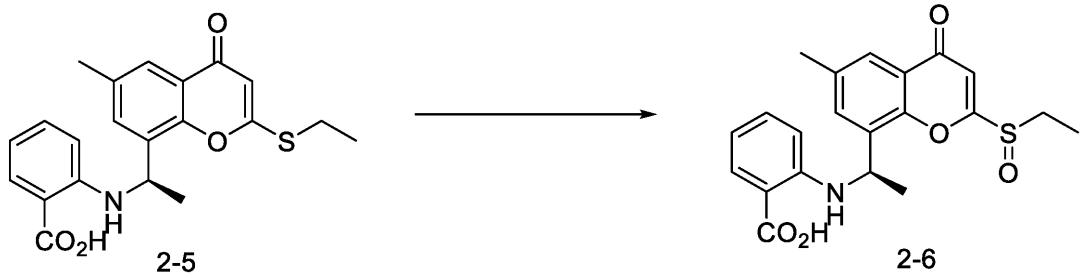


【００９８】

２５ｍＬの反応フラスコに化合物２－４（５０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ｏ－ヨード安息香酸（３９ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（３８ｍｇ、０．３８ｍｍｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１ｍＬ）を加え、窒素ガスで置換し、銅粉（１２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、１１０℃まで加熱して約１～２時間反応させ、反応が完了した後に室温まで冷却し、１Ｎ塩酸水溶液でｐＨ＝４～５に調整し、酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、分液し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後に調製プレートで精製して、中間体２－５（４５ｍｇ）を得た。収率６２％。Ｍｓ：３８４（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【００９９】

第６ステップ：中間体２－（（（１Ｒ）－１－（２－（エチルスルフィニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（２－６）の合成

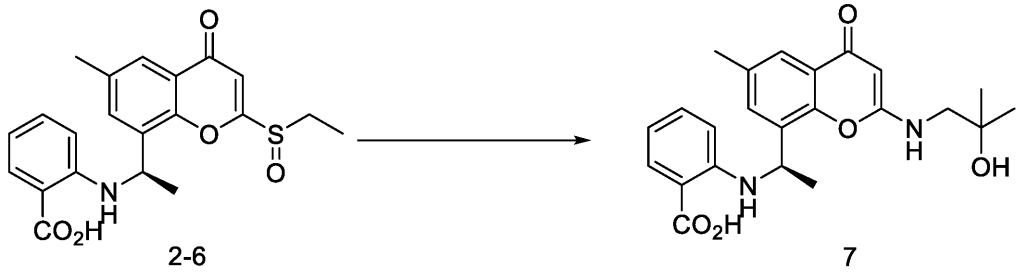


【０１００】

２５ｍＬの反応フラスコに化合物２－５（４５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびジクロロメタン（３ｍＬ）を加え、撹拌しながらメタクロロ過安息香酸（３１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加え、室温で一晩撹拌し、反応が完了した後に濾過し、濾液をチオ硫酸ナトリウム水溶液で洗浄し、有機層を乾燥させ、濃縮した後に、粗生成物である化合物２－６（６０ｍｇ）を得た。収率１２５％。Ｍｓ：４００（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１０１】

第７ステップ：化合物（Ｒ）－２－（（１－（２－（（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物７）の合成



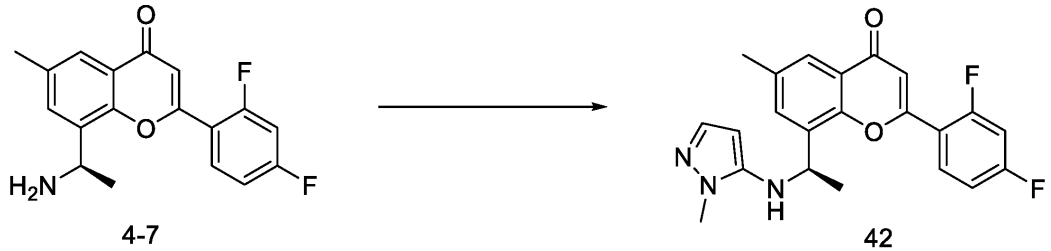
2-6　　7

【０１０２】

２５ｍＬの反応フラスコに化合物２－６（３０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）、１－アミノ－２－メチル－２－プロパノール（１０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、ジエチルプロピルエチルアミン（３９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびジクロロメタンを加え、反応物を４０℃まで加熱して一晩放置し、反応が完了した後にそのまま調製プレートで精製して、化合物（化合物７、７ｍｇ）を得た。収率２１％。Ｍｓ：４１１（Ｍ＋Ｈ$^+$），^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．８（ｓ，１Ｈ），８．６７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１７（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｓ，１Ｈ），５．１５（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｓ，１Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），１．１６（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，６Ｈ）。

【０１０３】

実施例３：化合物（Ｒ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－８－（１－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）アミノ）エチル）－４Ｈ－メチレン－４－オン（化合物４２）の合成



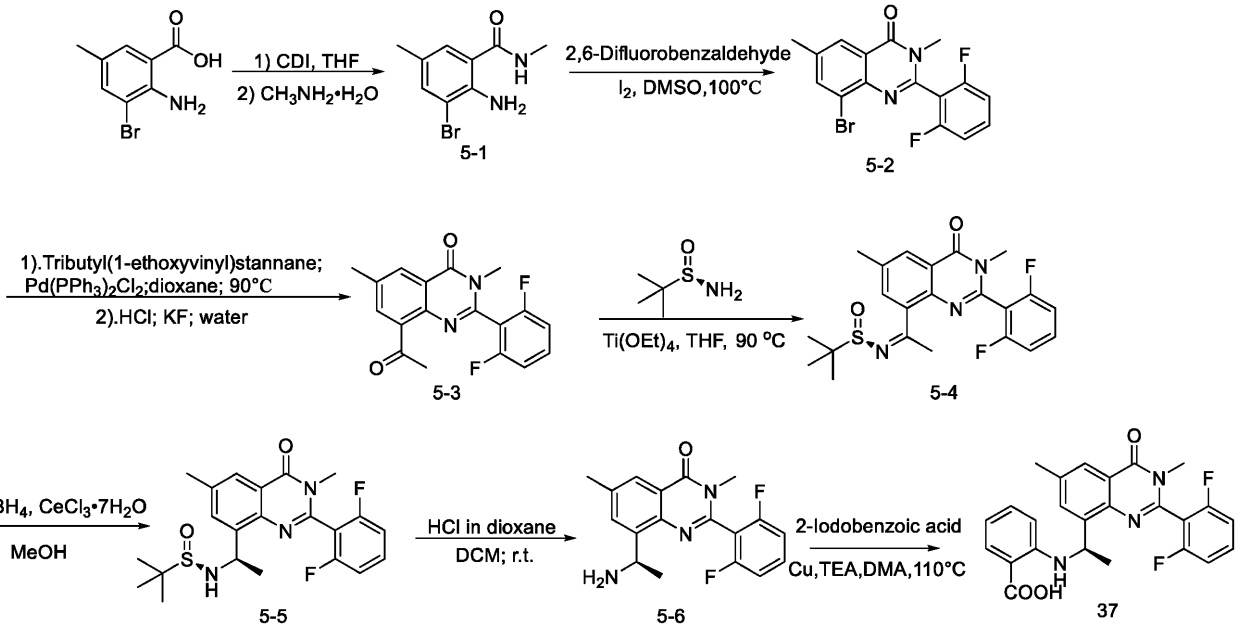
4-7　　42

【０１０４】

２５ｍＬの反応フラスコに中間体４－７（合成は共通の中間体の合成を参照、２０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、５－ブロモ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（２１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）およびトルエン（２ｍＬ）を加え、窒素ガスで置換し、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（１２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）および２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル（６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を加え、反応物を１００℃まで加熱して、一晩反応させ、反応が完了した後に水（２ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後に調製プレートで分離して、目的化合物４２（６ｍｇ）を得た。収率２５％。Ｍｓ：３９６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ７．７８（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－５．５２（ｍ，１Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，２Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．７５－６．６１（ｍ，３Ｈ），５．４１（ｔ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．２５（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．７１（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

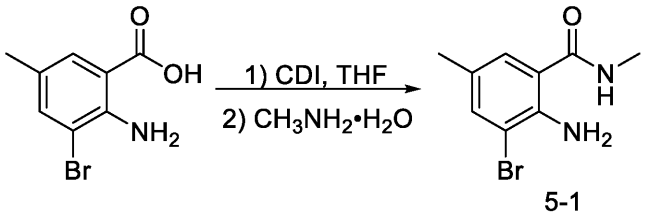
【０１０５】

実施例４：化合物（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－メチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（化合物３７）の合成



【０１０６】

中間体：２－アミノ－３－ブロモ－Ｎ，５－ジメチルベンズアミド（５－１）の合成

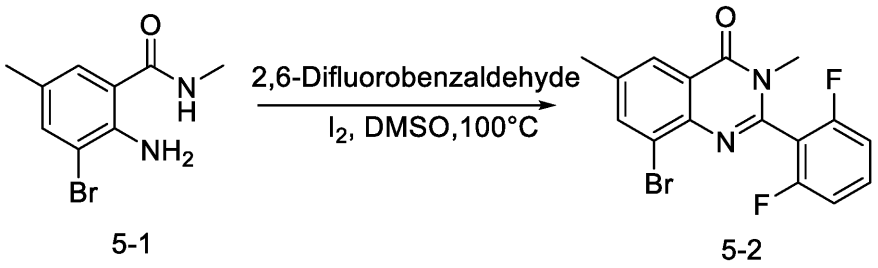


【０１０７】

２－アミノ－３－ブロモ－５－メチル安息香酸（２００ｇ、０．８７ｍｏｌ）をＴＨＦ（２Ｌ）に溶解させ、ＣＤＩ（１５６ｇ、０．９６ｍｏｌ）を数回に分けて加え、系を徐々にバブリングし、２ｈ反応させた後、ＴＬＣで原料の反応完了を検出し、系を０～１０℃まで下げ、メチルアミン水溶液（８００ｍＬ）を滴下し、添加が完了した後に氷浴を撤去して１ｈ反応させた。ＴＬＣで中間体が完全に反応したことを検出した。後処理として、濃縮し固体が析出したところで、１０倍テトラヒドロフランの水に注いでスラリー化し、濾過し、水、無水エタノールで濾過ケーキに対して溶出を行い、濾過ケーキを回転乾燥させて、白色の固体５－１（２０４ｇ、０．８４ｍｏｌ）を得た。収率９６％。Ｍ／Ｓ：２４３／２４５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１０８】

中間体：８－ブロモ－２－（２，６－ジフルオロフェニル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（５－２）の合成



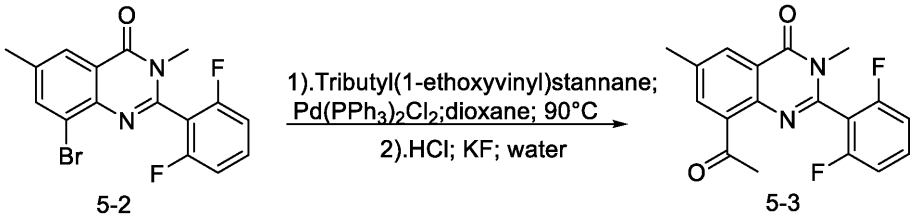
5-1 5-2

【０１０９】

５－１（２．０ｇ、８．２６ｍｍｏｌ）、２，６－ジフルオロベンズアルデヒド（１．４ｇ、９．９１ｍｍｏｌ）およびヨウ素単体（２．５１ｇ、９．９１ｍｍｏｌ）を順にＤＭＳＯ（２０ｍＬ）に加え、１００℃で４ｈ撹拌し、ＬＣＭＳで原料の反応完了をモニタリングした。後処理として、冷却した後に系をチオ硫酸ナトリウムの氷水に加え、濾過後にエタノールで濾過ケーキに対して溶出を行い、濾過ケーキを回転乾燥させて、類白色の固体５－２（２．２ｇ、６．０４ｍｍｏｌ）を得た。収率７３％。Ｍ／Ｓ：３６５／３６７（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１１０】

中間体：８－アセチル－２－（２，６－ジフルオロフェニル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（５－３）の合成



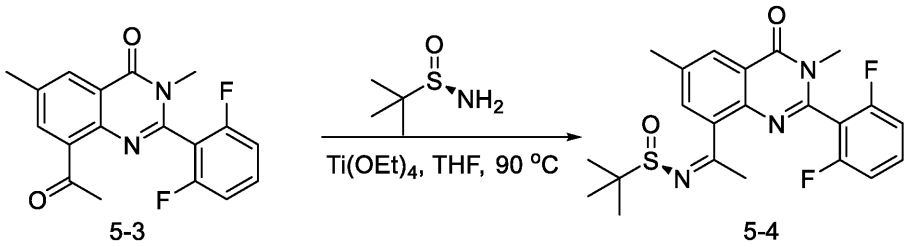
5-2 5-3

【０１１１】

５－２（２．２ｇ、６．０４ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシエチレン）スズ（２．６ｇ、７．２５ｍｍｏｌ）およびビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（０．４８ｇ、０．６０ｍｍｏｌ）を順に無水ジオキサン（１１ｍＬ）に加え、窒素ガスで３回置換し、９０℃で６ｈ反応させ、ＴＬＣで原料が完全に反応したことをモニタリングし、後処理として、冷却した後にＤＣＭ（２０ｍＬ）を加え、さらに２ＮＨＣｌでｐＨを２～３に調整し、１～２ｈ撹拌した後、ＴＬＣで中間体の反応完了を検出し、ＫＦを加えて飽和溶解させて１ｈ撹拌し、濾過し、濾液をＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させ、得られた粗生成物をＥＡでスラリー化して濾過し、濾過ケーキを回転乾燥させて、淡黄色の固体５－３（１．７ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）を得た。収率８７％。Ｍ／Ｓ：３２９（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１１２】

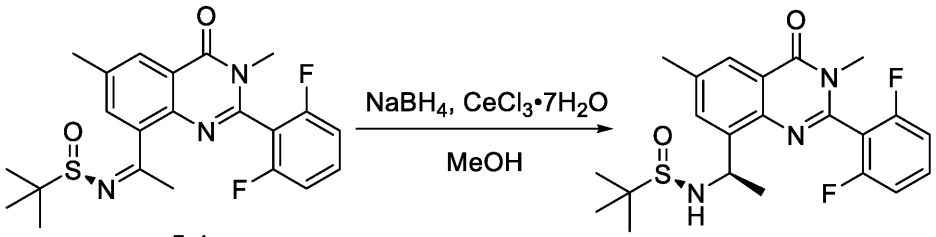
中間体：（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（２－（２，６－ジフルオロフェニル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルファミド（５－４）の合成



5-3 5-4

【０１１３】
５－３（１．７ｇ、５．１８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（１．３ｇ、１０．３６ｍｍｏｌ）およびチタン酸テトラエチルエステル（４．７ｇ、２０．７２ｍｍｏｌ）を順にテトラヒドロフラン（８．５ｍＬ）に加え、９０℃で１２ｈ撹拌し、ＴＬＣで原料の反応完了をモニタリングした。後処理として、冷却した後に反応液を氷水（８５ｍＬ）に注ぎ、濾過し、濾過ケーキをＤＣＭ（５０ｍｌ×４）でスラリー化し、有機相を回収し、濾液をＤＣＭ（５０ｍｌ×２）で抽出した。有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた。黄色油状物の５－４粗生成物（１．５ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）が得られ、次のステップでそのまま使用することができた。Ｍ／Ｓ：４３２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

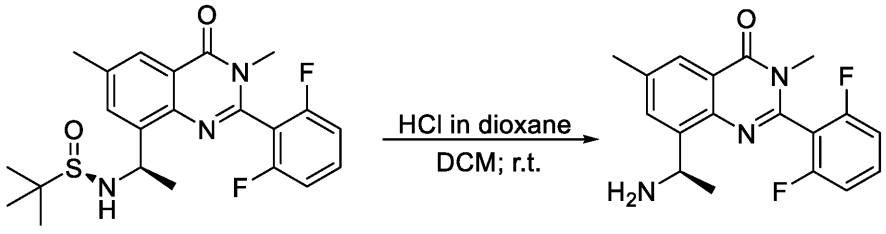
【０１１４】
中間体：Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－（２，６－ジフルオロフェニル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（５－５）の合成



5-4　　5-5

【０１１５】
５－４粗生成物（１．５ｇ、３．４８ｍｍｏｌ）および塩化セリウム（ＩＩＩ）七水和物（０．６ｇ、１．７４ｍｍｏｌ）を順にメタノール（２２ｍＬ）に加え、窒素ガスで３回置換し、－６０～－７０℃まで下げ、水素化ホウ素ナトリウム（０．４ｇ、１０．４４ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、加えた後に３０ｍｉｎ保温してから室温に戻した。ＴＬＣで原料の反応完了をモニタリングし、後処理として、水を加えてクエンチし、ＤＣＭ（１００ｍｌ×３）を加えて抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた後にカラムクロマトグラフィにかけて、黄色の固体５－５（０．８ｇ、１．８５ｍｍｏｌ）を得た。２つのステップの収率３６％。Ｍ／Ｓ：４３４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１１６】
中間体：（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（２，６－ジフルオロフェニル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（５－６）の合成



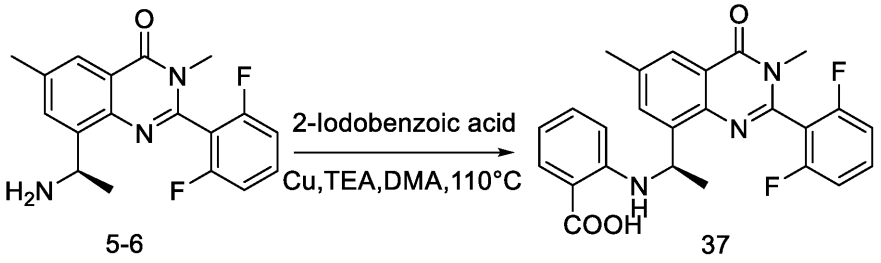
5-5　　5-6

【０１１７】
５－５（０．８ｇ、１．８５ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（４ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌのジオキサン溶液（４Ｎ、２ｍＬ）を加え、室温で撹拌し、ＴＬＣで原料の反応完了をモニタリングし、後処理として、水（５０ｍＬ）を加え、炭酸水素ナトリウムでｐＨを７～８に調整し、ＤＣＭ（５０ｍｌ×３）を加えて抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させて、固体の５－６（０．５８ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）を

得た。収率９５％。Ｍ／Ｓ：３１７（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１１８】

化合物：（Ｒ）－２－（（１－（２－（２，６－ジフルオロフェニル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物３７）の合成



5-6　　37

【０１１９】

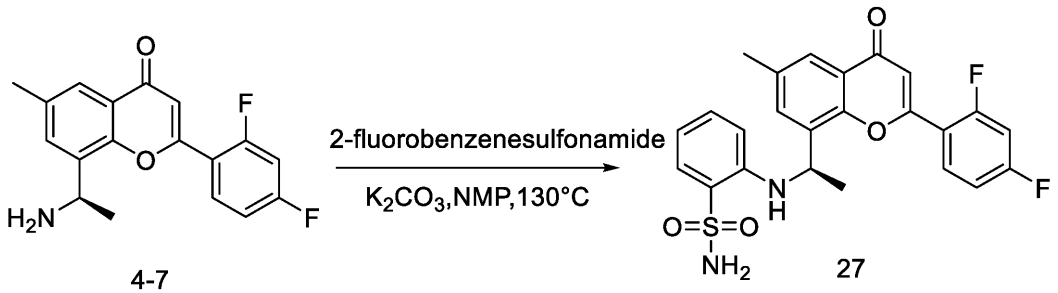
５－６（７０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、ｏ－ヨード安息香酸（７９ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、銅粉（２１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（４３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（１ｍＬ）に加え、１１０℃で４時間撹拌し、ＴＬＣで原料の反応完了をモニタリングし、後処理として、水（１０ｍＬ）を加え、ＥＡ（１０ｍｌ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮乾固させた後にカラムクロマトグラフィにかけて、白色の固体の化合物３７（３５ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）を得た。収率３７％。Ｍ／Ｓ：４５０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１２０】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ８．０４（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５７－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｔｄ，Ｊ＝８．２，２．５Ｈｚ，２Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），６．４９（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５９（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１２１】

実施例５：化合物（Ｒ）－２－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）ベンゼンスルホンアミド（化合物２７）の合成



4-7　　27

【０１２２】

（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（合成は共通の中間体の合成を参照、３０ｍｇ、９５．１４μｍｏｌ）、２－フルオロベンゼンスルホンアミド（２５ｍｇ、１４２．７１μｍｏｌ）、炭酸カリウム（２６ｍｇ、１９０．２８μｍｏｌ）をＮＭＰ（１ｍＬ）に加え、１３０℃で４時間撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、原料の反応が完了した後、後処理として、水（２０ｍＬ）を加え、ＥＡ（１０ｍｌ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウム

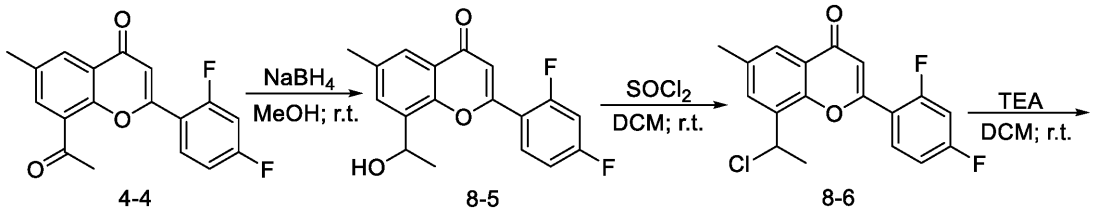
で乾燥させ、濃縮乾固させた後にカラムクロマトグラフィにかけて、白色の固体の化合物２７（２０ｍｇ、４５．５１μｍｏｌ）を得た。収率４５％。Ｍ／Ｓ：４７１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

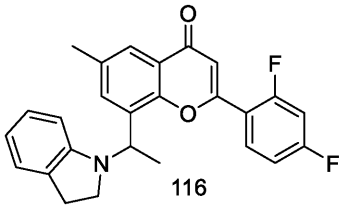
【０１２３】

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ８．０１（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．４５（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．６３（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｓ，４Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１２４】

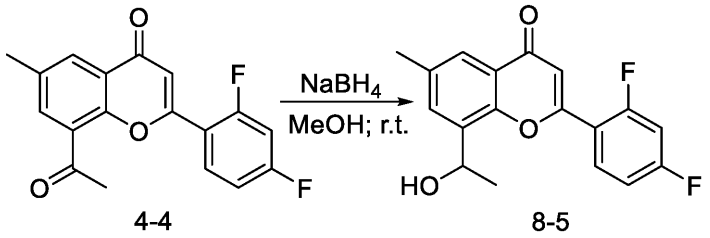
実施例６：２－（２，４－ジフルオロフェニル）－８－（１－（インドリン－１－イル）エチル）－６－メチル－４Ｈ－ベンゾピラン－４－オン（化合物１１６）の合成





【０１２５】

第１ステップ：中間体２－（２，４－ジフルオロフェニル）－８－（１－ヒドロキシエチル）－６－メチル－４Ｈ－インドリン－４－オン（８－５）の合成

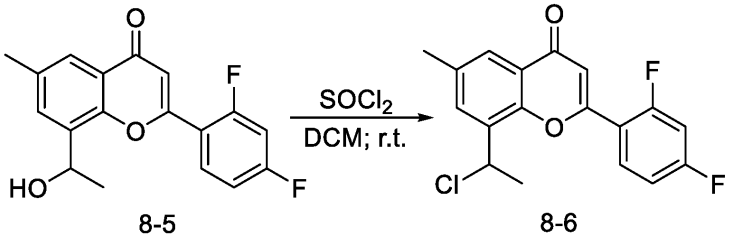


【０１２６】

操作：化合物４－４（合成は共通の中間体の合成を参照、３１４ｍｇ、１ｍｍｏｌ）をメタノール（５ｍｌ）に溶解させ、氷水浴下で水素化ホウ素ナトリウム（１１４ｍｇ、３ｍｍｏｌ）を加え、室温まで自然に昇温させ、一晩撹拌した。ＴＬＣでモニタリングし、反応が終了した後に塩化アンモニウム飽和溶液に注ぎ、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転乾燥させた。純粋な化合物８－５（２７３ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を得た。収率８６％。Ｍｓ：３１７（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１２７】

第２ステップ：中間体８－（１－クロロエチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４Ｈ－インドリン－４－オン（８－６）の合成



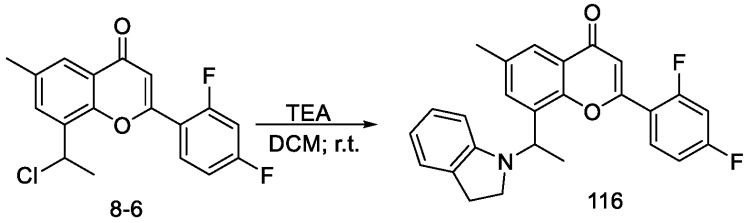
8-5 8-6

【０１２８】

操作：化合物８－５（２７３ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍｌ）に溶解させ、室温で撹拌しながら塩化チオニル（１１３ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を加え、一晩撹拌した。ＴＬＣでモニタリングし、反応が終了した後にサンプルを撹拌し、カラムクロマトグラフィにかけた。純粋な化合物８－６（２８０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）を得た。収率８４％。Ｍｓ：３３５（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１２９】

第３ステップ：目的化合物２－（２，４－ジフルオロフェニル）－８－（１－（インドリン－１－イル）エチル）－６－メチル－４Ｈ－ベンゾピラン－４－オン（化合物１１６）の合成



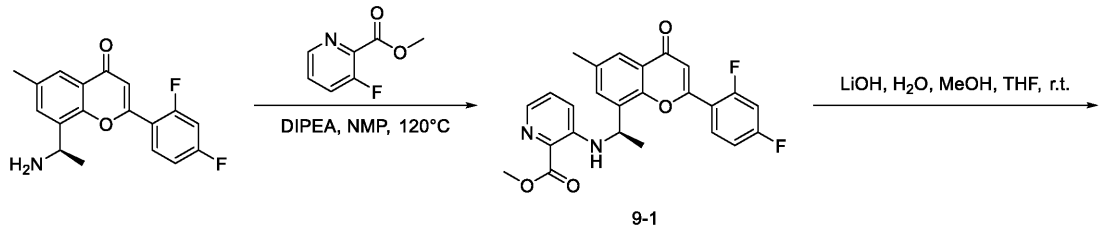
8-6 116

【０１３０】

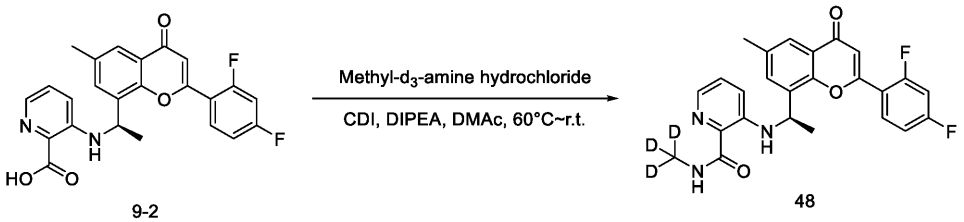
操作：化合物８－６（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍｌ）に溶解させ、室温で撹拌しながらインドリン（２０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を順次加え、一晩撹拌した。ＴＬＣでモニタリングし、反応が終了した後、カラムクロマトグラフィにかけた。純粋な化合物１１６（３０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を得た。収率４８％。Ｍｓ：４１８（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．０２（ｔｄ，Ｊ＝８．９，６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８３－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９，９．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｔｄ，Ｊ＝８．５，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－６．９６（ｍ，１Ｈ），６．９３－６．８４（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５９－６．４７（ｍ，１Ｈ），６．３９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３７（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．４４（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１３１】

実施例７：化合物（Ｒ）－３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）－Ｎ－（メチル－ｄ$_{3}$）ピコリンアミド（化合物４８）の合成



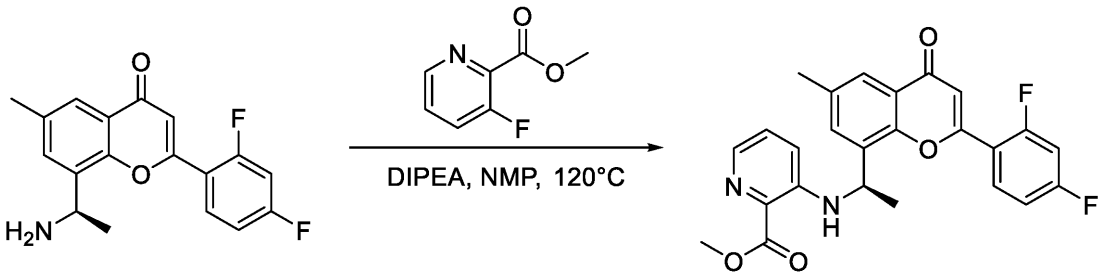
9-1



9-2 48

【０１３２】

第１ステップ：中間体（Ｒ）－３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸メチルエステル（９－１）の合成



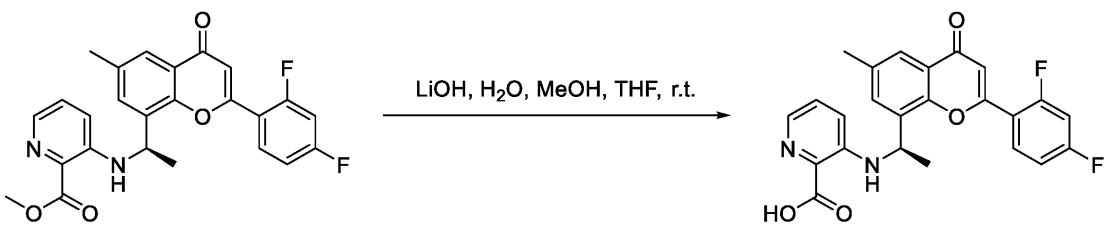
9-1

【０１３３】

操作：（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（２００ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ）、３－フルオロピコリン酸メチルエステル（１９７ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（２４６ｍｇ、１．９０ｍｍｏｌ）をＮ－メチルピロリドン（２ｍＬ）に加え、１２０℃まで昇温させ、一晩撹拌して反応させ、反応系を室温まで下げ、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて希釈し、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製して１１０ｍｇの生成物（中間体９－１）を得た。収率：３８．５％。Ｍｓ：４５１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

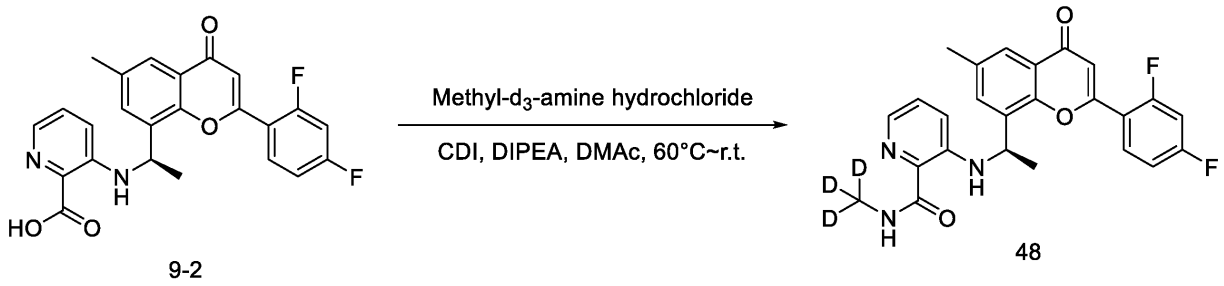
【０１３４】

第２ステップ：中間体（Ｒ）－３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（９－２）の合成



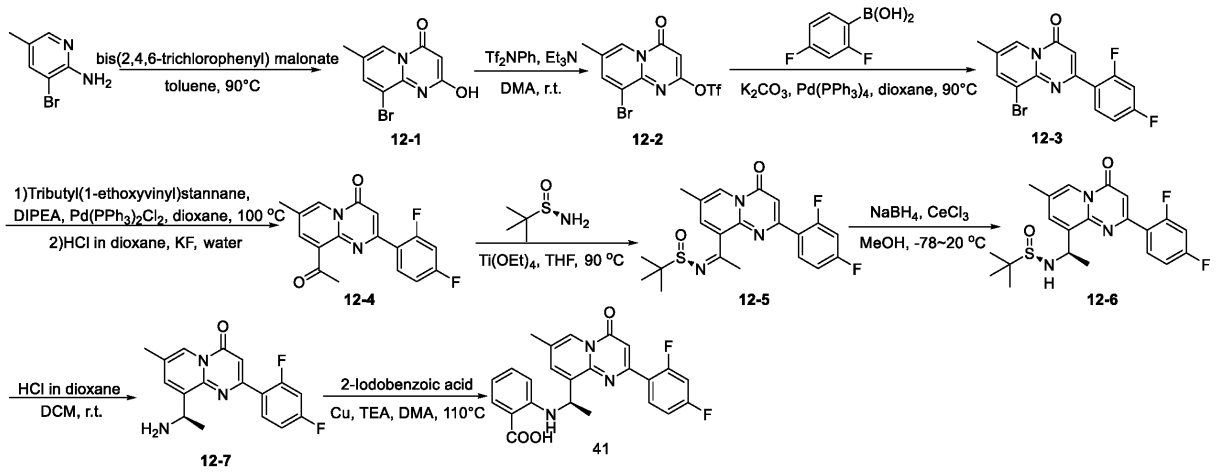
9-1 9-2

【０１３５】
操作：中間体９－１（９０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（２ｍＬ）に溶解させ、水酸化リチウム一水和物（８４ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、水（１ｍＬ）、メタノール（１ｍＬ）を加え、室温で４時間撹拌して反応させ、０．５Ｎ塩酸でｐＨを３前後に調整し、ジクロロメタン（１５ｍＬ×２）で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製して６０ｍｇの生成物（中間体９－２）を得た。収率６８．８％。Ｍｓ：４３７．２（Ｍ＋Ｈ＋）。
【０１３６】
第３ステップ：化合物（Ｒ）－３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）－Ｎ－（メチル－ｄ$_3$）ピコリンアミド（化合物４８）の合成



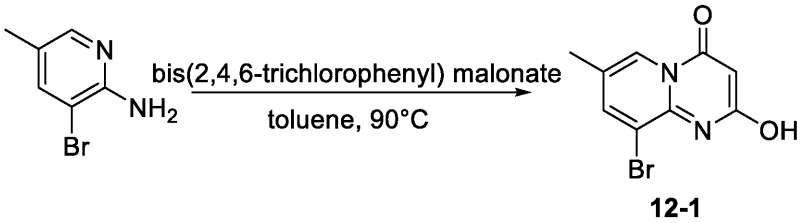
9-2　　48

【０１３７】
操作：中間体９－２（２４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（０．５ｍＬ）に溶解させ、Ｎ，Ｎ’－カルボニルジイミダゾール（１０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加え、６０℃まで昇温させて１時間反応させ、室温まで下げ、反応系にＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）、重水素化メチルアミン塩酸塩（１２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間撹拌して反応させ、酢酸エチル（１０ｍＬ）を加えて希釈し、水（２０ｍＬ×２）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製して、１３ｍｇの生成物（化合物４８）を得た。収率５２．２％。Ｍｓ：４５３．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ９．１１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），８．７２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｔｄ，Ｊ＝８．８，６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９－７．７３（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３０（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．３Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．３Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．６２（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。
【０１３８】
実施例８：化合物（Ｒ）－２－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－７－メチル－４－オキソ－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－９－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物４１）の合成



【０１３９】

中間体：９－ブロモ－２－ヒドロキシ－７－メチル－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－４－オン（１２－１）の合成

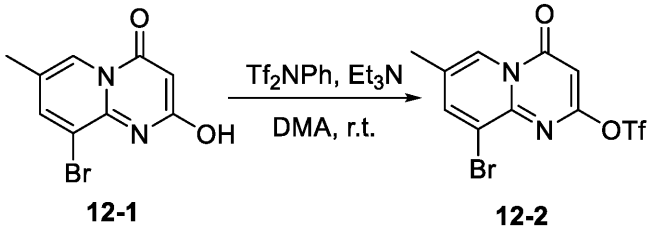


【０１４０】

２－アミノ－３－ブロモ－５－メチルピリジン（１．８７ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、マロン酸ビス（２，４，６－トリクロロフェニル）エステル（５．５６ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）を順にトルエン（１９ｍＬ）に加え、９０℃で４時間反応させ、ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。室温まで冷却し、濾過し、石油エーテル（２０ｍＬ）で固体に対して溶出を行い、固体を回転乾燥させて１２－１（２．００ｇ、０．７９ｍｏｌ）を得た。収率７９％。Ｍ／Ｓ：２５５．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１４１】

中間体：９－ブロモ－７－メチル－４－オキソ－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－２－イルトリフルオロメタンスルホン酸エステル（１２－２）の合成



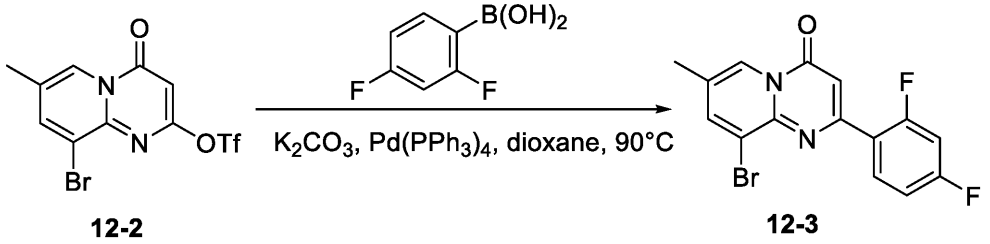
【０１４２】

１２－１（２．００ｇ、７．９ｍｍｏｌ）、Ｎ－フェニルビス（トリフルオロメタンスルホン）イミド（５．６４ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１．６０ｇ、１５．８ｍｍｏｌ）を順にＤＭＡ（２０ｍＬ）に加え、室温で４時間反応させ、ＴＬＣで完全に反応したことを検出し、反応系に水（２０ｍＬ）、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて抽出し、有機層を濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィで精製して、１２－２（２．２ｇ、５．７ｍｍｏｌ）を得た。収率７２％。Ｍ／Ｓ：３８６．９（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１４３】

中間体：９－ブロモ－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－７－メチル－４Ｈ－ピリ

ド［１，２－ａ］ピリミジン－４－オン（１２－３）の合成



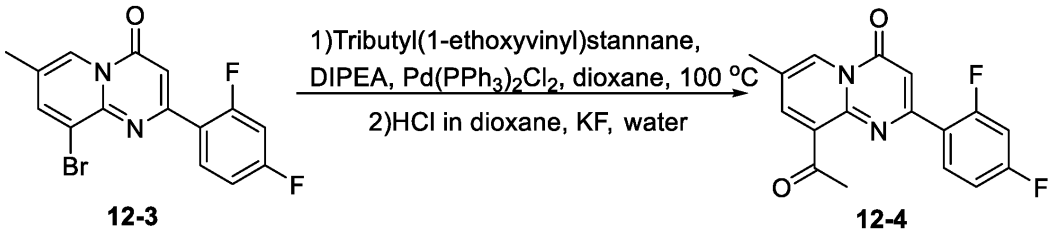
12-2　　12-3

【０１４４】

１２－２（２．２ｇ、５．７ｍｍｏｌ）、２，４－ジフルオロフェニルボロン酸（１．８ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（１．６ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（０．７ｇ、０．６ｍｍｏｌ）を順に１，４－ジオキサン（２２ｍＬ）に加え、９０℃で一晩反応させ、ＴＬＣで完全に反応したことを検出し、室温まで冷却し、反応系に水（２０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、有機層を濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィで精製して、１２－３（１．５ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を得た。収率７５％。Ｍ／Ｓ：３５１．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１４５】

中間体：９－アセチル－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－７－メチル－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－４－オン（１２－４）の合成



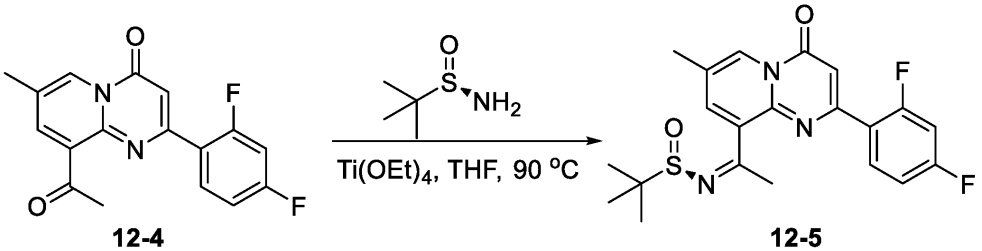
12-3　　12-4

【０１４６】

１２－３（１．５ｇ、４．３ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（２．３ｇ、６．５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）Ｃｌ$_2$（０．２８ｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（１．１ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を順に無水ＤＭＡ（１５ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、１００℃で２ｈ反応させ、ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。室温まで冷却し、４Ｎ　ＨＣｌ／ジオキサンを加えてｐＨを２～３に調整し、水（１ｍＬ）を加え、２ｈ撹拌した後、ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。ＫＦを加えて飽和溶解させて２ｈ撹拌し、濾過し、酢酸エチル（２０ｍＬ×２）で抽出し、固体を酢酸エチル（２０ｍＬ）でスラリー化し、濾過し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機層を濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィで精製して１２－４（１．３ｇ、４．１ｍｍｏｌ）を得た。収率９５％。Ｍ／Ｓ：３１５．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１４７】

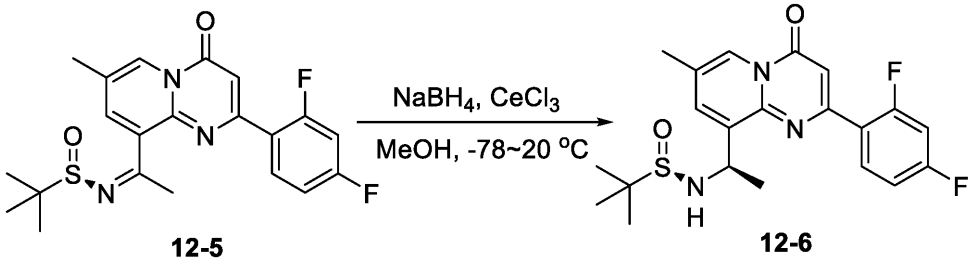
中間体：（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－７－メチル－４－オキソ－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－９－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（１２－５）の合成



12-4　　12-5

【０１４８】
１２－４（１．３ｇ、４．１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（１．０ｇ、８．２ｍｍｏｌ）およびチタン酸テトラエチルエステル（４．７ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）を順にＴＨＦ（１３ｍＬ）に加え、９０℃で一晩反応させ、ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。室温まで冷却し、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈し、水（１０ｍＬ）を加えて濾過し、分液し、水層を酢酸エチル（２０ｍｌ×２）で抽出した。有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機層を濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィで精製して、１２－５（１．６ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を得た。収率９３％。Ｍ／Ｓ：４１８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

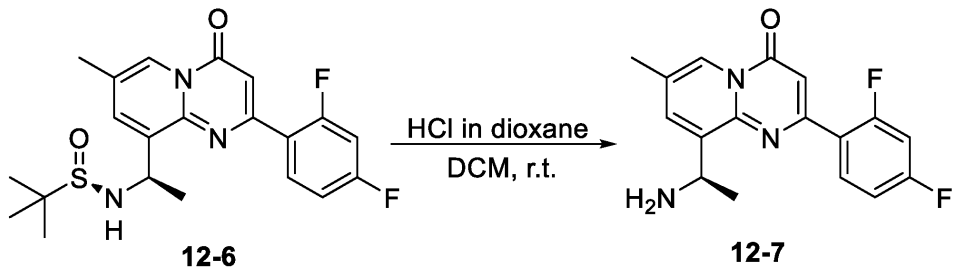
【０１４９】
中間体：（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－７－メチル－４－オキソ－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－９－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（１２－６）の合成



12-5　　12-6

【０１５０】
１２－５（１．６ｇ、３．８ｍｍｏｌ）、$CeCl_3 \cdot 7H_2O$（０．６ｇ、１．９ｍｍｏｌ）を順にＭｅＯＨ（３２ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、－６０～－７０℃まで下げ、$NaBH_4$（０．４ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、加えた後、室温まで自然に昇温させ、ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（４０ｍＬ×２）を加えて抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機層を濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィで精製して、１２－６（１．０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を得た。収率６３％。Ｍ／Ｓ：４２０．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１５１】
中間体：（Ｒ）－９－（１－アミノエチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－７－メチル－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－４－オン（１２－７）の合成

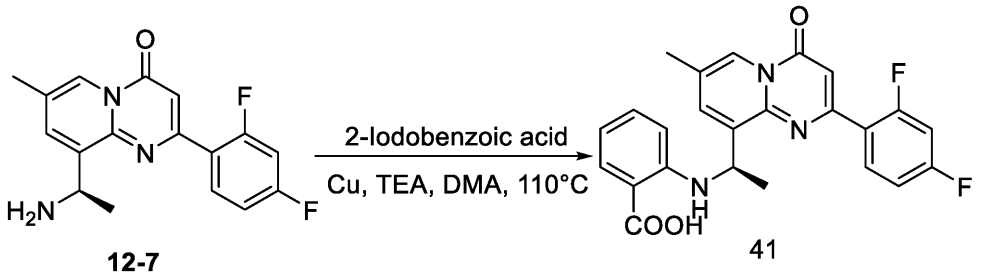


12-6　　12-7

【０１５２】
１２－６（１．０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌのジオキサン溶液（４Ｎ、２ｍＬ）を加え、室温で撹拌し、ＴＬＣで完全に反応したことを検出し、水（１０ｍＬ）を加え、分液し、有機層を除去し、水相を飽和炭酸水素ナトリウム溶液でｐＨ７～８に調整し、ＤＣＭ（２ｍＬ×２）で抽出し、有機層を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、有機層を濃縮乾固させて、１２－７（０．６３ｇ、２．０ｍｍｏｌ）を得た。収率８３％。Ｍ／Ｓ：３１６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１５３】

化合物：（Ｒ）－２－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－７－メチル－４－オキソ－４Ｈ－ピリド［１，２－ａ］ピリミジン－９－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物４１）の合成



【０１５４】

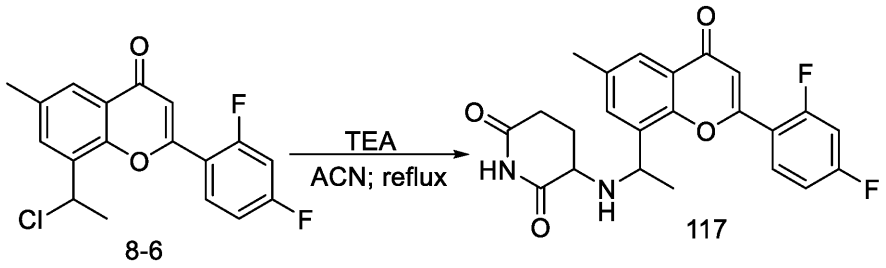
１２－７（６３ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、ｏ－ヨード安息香酸（９９ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、銅粉（２５ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（６０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（１ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、１１０℃で４時間撹拌し、ＴＬＣで完全に反応したことを検出し、水（２ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１ｍｌ×２）で抽出し、有機層を合わせて濃縮乾固させ、カラムクロマトグラフィで精製して、化合物４１（６０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を得た。収率７０％。Ｍ／Ｓ：４３６．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１５５】

ＨＮＭＲ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．７８（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｓ，１Ｈ），８．５４（ｓ，１Ｈ），８．３４－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），６．５４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．５５－５．４４（ｍ，１Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ），１．６４（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１５６】

実施例９：化合物３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－インドリン－８－イル）エチル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオン（化合物１１７）の合成



【０１５７】

第１ステップ：目的化合物３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－インドリン－８－イル）エチル）アミノ）ピペリジン－２，６－ジオン（化合物１１７）の合成

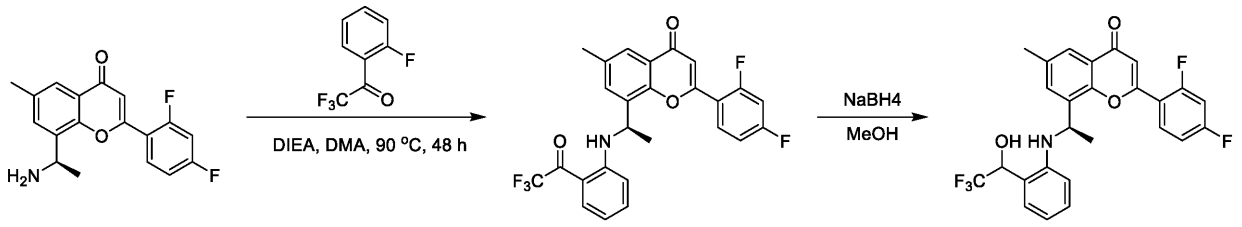
【０１５８】

操作：化合物８－６（合成は実施例６の中間体８－６の合成を参照、５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍｌ）に溶解させ、室温で撹拌しながら３－アミノ－２，６－ピペリジンジオン（２２ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（１８ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を順に加え、次いで９０℃まで昇温させ、一晩撹拌した。ＴＬＣでモニタリングし、反応が終了した後、カラムクロマトグラフィにかけた。純粋な化合物

１１７（３５ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を得た。収率５５％。Ｍｓ：４２７（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１０．６７（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｔｄｄ，Ｊ＝９．０，６．３，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．６，８．８，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔｔ，Ｊ＝８．４，３．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｓ，１Ｈ），４．８７－４．３８（ｍ，１Ｈ），３．２１（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３８（ｍ，１Ｈ），２．０６（ｍ，１Ｈ），１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７１（ｍ，１Ｈ），１．４２（ｍ，１Ｈ），２．４４（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１５９】

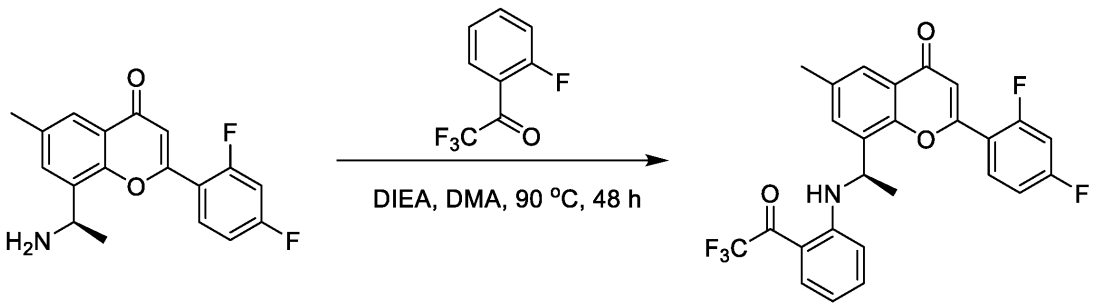
実施例１０：化合物２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－８－（（１Ｒ）－１－（（２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）フェニル）アミノ）エチル）－４Ｈ－メチレン－４－オン（化合物５７）の合成



4-7　16-1　57

【０１６０】

第１ステップ：（Ｒ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－８－（１－（（２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）フェニル）アミノ）エチル）－４Ｈ－メチレン－４－オン（１６－１）の合成



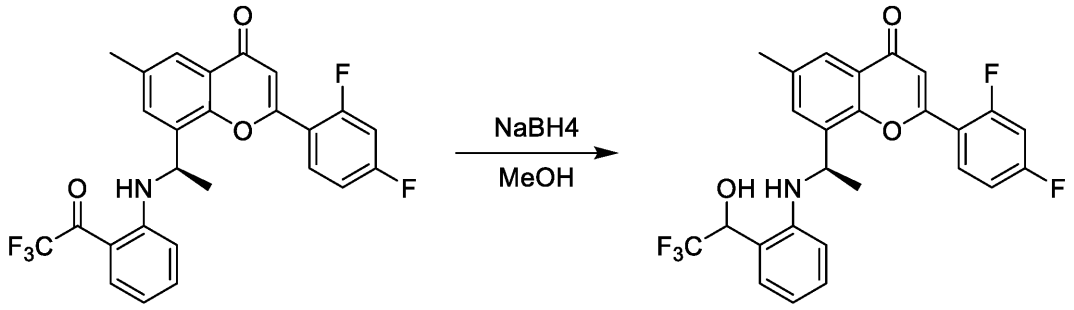
4-7　16-1

【０１６１】

操作：４－７（合成は共通の中間体の合成を参照、０．１ｇ、３１７．１４ｕｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロ－１－（２－フルオロフェニル）エタン－１－オン（１２１．８５ｍｇ、６３４．２８ｕｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（８１．９８ｍｇ、６３４．２８ｕｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（５．０ｍＬ）に溶解させ、反応物を窒素ガスの保護下で９５℃で４８時間撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、食塩水（１０．０ｍＬ）を加え、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転乾燥させ、粗生成物をカラム精製して１６－１（７６．０ｍｇ、１５５．９２ｕｍｏｌ）を得た。収率４９％。Ｍｓ：４８８．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１６２】

第２ステップ：化合物２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－８－（（１Ｒ）－１－（（２－（２，２，２－トリフルオロ－１－ヒドロキシエチル）フェニル）アミノ）エチル）－４Ｈ－メチレン－４－オン（化合物５７）の合成



16-1　　57

【０１６３】

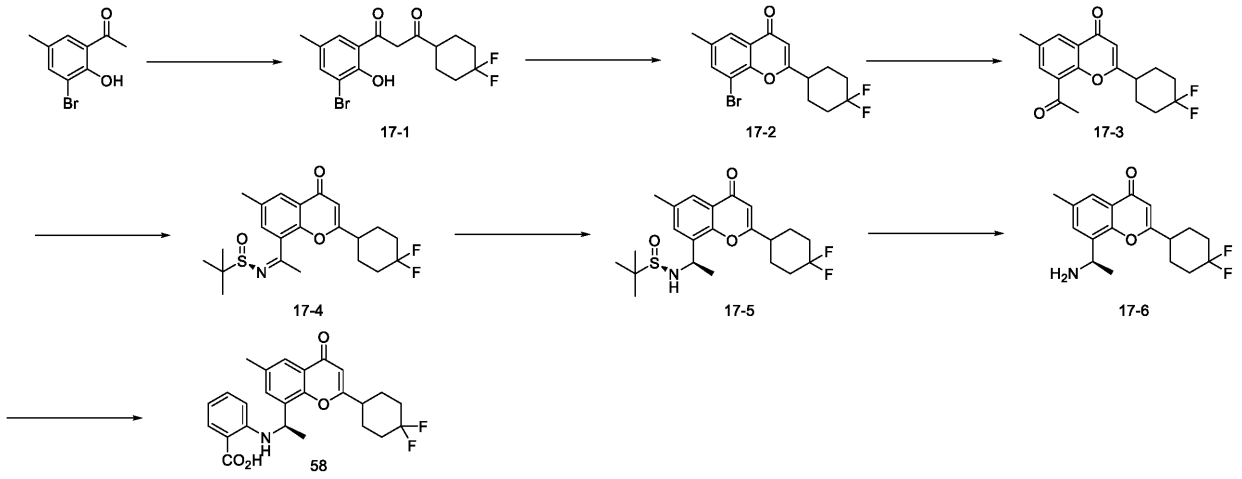
操作：１６－１（７０．０ｍｇ、１４３．６１ｕｍｏｌ）をメタノール（５．０ｍＬ）に溶解させ、水素化ホウ素ナトリウム（１０．８７ｍｇ、２８７．２２ｕｍｏｌ）を加えた。室温で２時間撹拌して反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、反応液をそのままカラム精製して、化合物５７（３０．０ｍｇ、６１．２９ｕｍｏｌ）を得た。収率４２％。Ｍｓ：４９０．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０１６４】

ＨＮＭＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．１１（ｔｄ，Ｊ＝８．９，６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄｄ，Ｊ＝２．３，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．２３（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｑ，Ｊ＝６．５，５．４Ｈｚ，２Ｈ），６．８１（ｓ，１Ｈ），６．５６（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．３２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），６．１３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），５．５５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．１６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），１．５７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

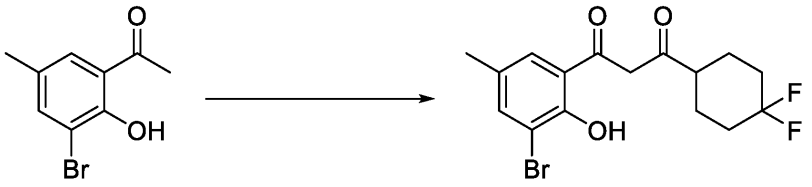
【０１６５】

実施例１１：化合物（Ｒ）－２－（（１－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物５８）の合成



【０１６６】

第１ステップ：中間体１－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチルフェニル）－３－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）プロパン－１，３－ジオン（１７－１）の合成



17-1

【０１６７】

１００ｍＬの反応フラスコに化合物１－（３－ブロモ－２－ヒドロキシ－５－メチルフェニル）エタン－１－オン（１．３ｇ、５．７ｍｍｏｌ）とテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）を加え、－７０℃でビストリメチルシリルアミノリチウム（１Ｍ、３４．２ｍＬ、３４．２ｍｍｏｌ）を滴下し、該温度で１時間反応させた。５０ｍＬの反応フラスコに化合物４，４－ジフルオロシクロヘキサン－１－カルボン酸（１．１ｇ、６．８ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（１滴）およびジクロロメタン（２０ｍＬ）を加え、氷浴下で塩化オキサリル（０．７３ｇ、８．６ｍｍｏｌ）を滴下し、常温で１時間反応させ、濃縮した後にテトラヒドロフラン（１０ｍＬ）を加え、それを－７０℃の反応液に滴下し、一晩反応させ、反応が完了した後に１Ｎ塩酸でｐＨ＝５～６に調整し、酢酸エチル（３０ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、中間体１７－１（０．９７ｇ）を得た。収率４５％。Ｍｓ：３７５．１，３７７．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１６８】

第２ステップ：中間体８－ブロモ－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１７－２）の合成



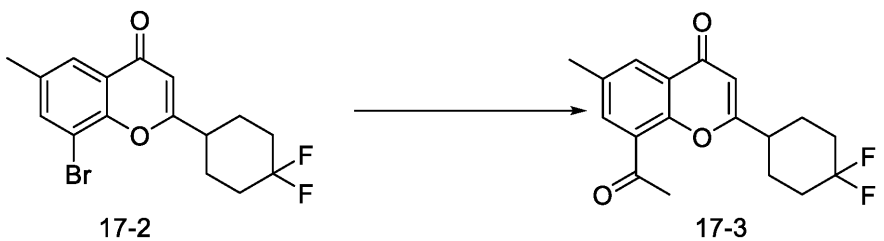
17-1　　17-2

【０１６９】

５０ｍＬの反応フラスコに化合物１７－１（９７０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）、濃硫酸（２ｍＬ）および酢酸（１０ｍＬ）を加え、反応液を１００℃まで加熱して反応させ、反応が完了した後に室温まで冷却し、水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、中間体１７－２（８７０ｍｇ）を得た。収率９４％。Ｍｓ：３５７．１，３５９．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７０】

第３ステップ：中間体８－アセチル－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１７－３）の合成



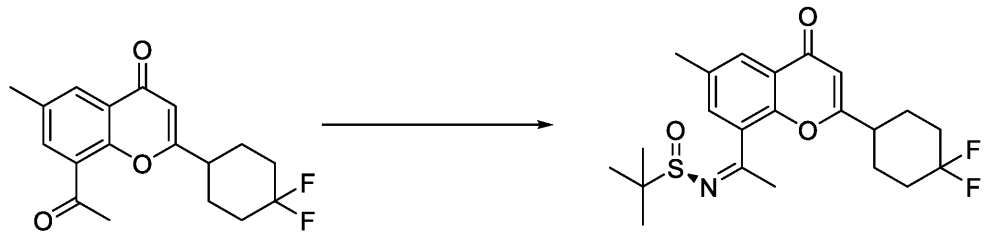
17-2　　17-3

【０１７１】

１００ｍＬの反応フラスコに化合物１７－２（８７０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（１．３ｇ、３．７ｍｍｏｌ）、ジエチルプロピルエチルアミン（９４５ｍｇ、７．３ｍｍｏｌ）およびジオキサン（１０ｍＬ）を加え、窒素ガスで置換した後にテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（２８２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を加え、反応物を９５℃まで加熱して一晩反応させ、反応が完了した後に室温まで冷却し、６Ｎの希塩酸（５ｍＬ）を加え、１時間撹拌し、さらに飽和のフッ化カリウム水溶液（１５ｍＬ）を加え、１時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（２０ｍＬ）で３回洗浄し、分液し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、中間体１７－３（６７０ｍｇ）を得た。収率８４％。Ｍｓ：３２１．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７２】

第４ステップ：中間体（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（１７－４）の合成



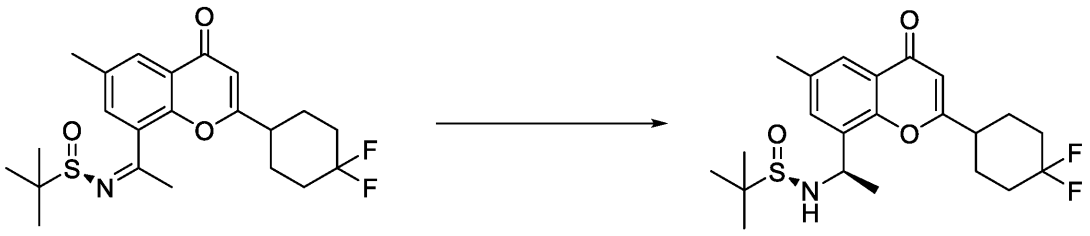
17-3　　17-4

【０１７３】

５０ｍＬの反応フラスコに化合物１７－３（６７０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（５０７ｍｇ、４．２ｍｍｏｌ）、チタン酸テトライソプロピルエステル（２．４ｇ、８．４ｍｍｏｌ）およびテトラヒドロフラン（１５ｍＬ）を加え、窒素ガスで置換し、一晩加熱還流し、反応が完了した後に室温まで冷却し、飽和食塩水（１０ｍＬ）を加えて０．５時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（１０ｍＬ）で３回洗浄し、分液し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、中間体１７－４（７８０ｍｇ）を得た。収率８８％。Ｍｓ：４２４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７４】

第５ステップ：中間体（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（１７－５）の合成



17-4　　17-5

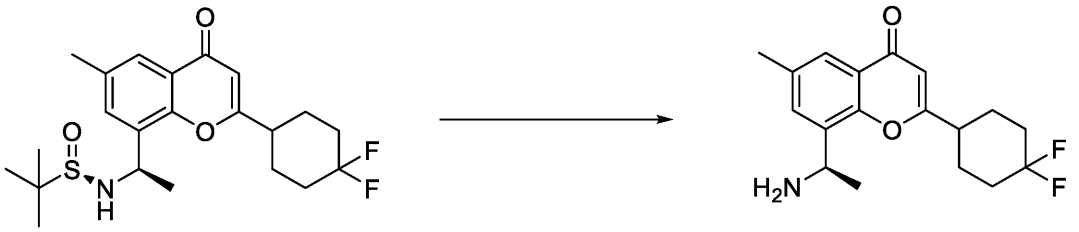
【０１７５】

５０ｍＬの反応フラスコに化合物１７－４（７８０ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）、塩化セリウム（ＩＩＩ）七水和物（３４３ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）およびメタノール（１０ｍＬ）を加え、撹拌しながら－７０℃まで冷却し、水素化ホウ素ナトリウム（２１０ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ）のメタノール（２ｍＬ）溶液を滴下し、滴下が完了した後に自然に昇温させ

、一晩放置し、酢酸エチルを加え、濾過し、濾液を回転蒸発させた後に酢酸エチルを加え、さらに濾過し、濾液を濃縮した後にシリカゲルカラムに通して、中間体１７－５（５００ｍｇ）を得た。収率６５％。Ｍｓ：４２６．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７６】

第６ステップ：中間体（（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１７－６）の合成



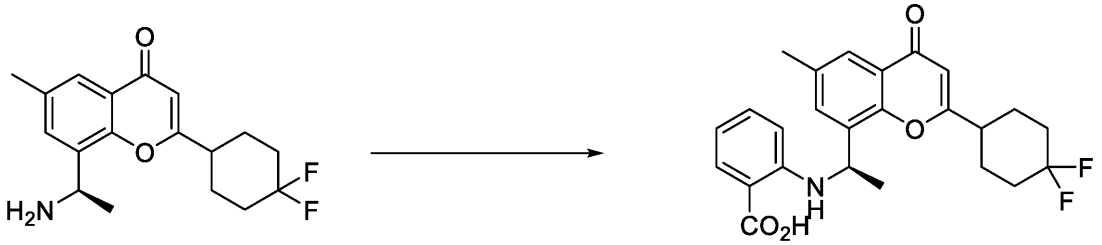
17-5　　17-6

【０１７７】

２５ｍＬの反応フラスコに化合物１７－５（（５００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）および酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、撹拌しながら塩化水素ジオキサン溶液（５ｍＬ）を加え、反応が完了するまで室温で撹拌し、溶媒を濃縮し、炭酸水素ナトリウム水溶液（５ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（５ｍＬ×３回）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後に、中間体１７－６（２５０ｍｇ）を得た。収率６５％。Ｍｓ：３２２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１７８】

第７ステップ：化合物（Ｒ）－２－（（１－（２－（４，４－ジフルオロシクロヘキシル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物５８）の合成



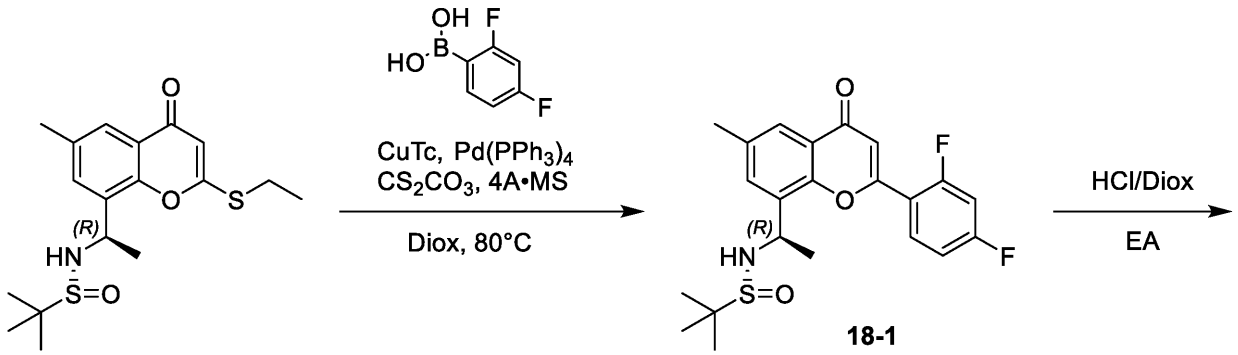
17-6　　58

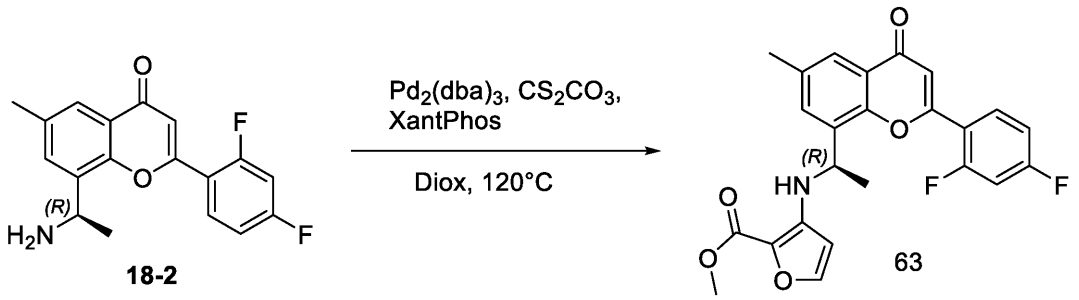
【０１７９】

２５ｍＬの反応フラスコに化合物１７－６（６０ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、ｏ－ヨード安息香酸（７２ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（３８ｍｇ、０．３８ｍｍｌ）およびＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１ｍＬ）を加え、窒素ガスで置換し、銅粉（１２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加え、１１０℃まで加熱して約１～２時間反応させ、反応が完了した後に室温まで冷却し、１Ｎ塩酸水溶液でｐＨ＝４～５に調整し、酢酸エチル（５ｍＬ）を加え、分液し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した後に調製プレートで精製して、化合物（化合物５８、１８ｍｇ）を得た。収率２１％。Ｍｓ：４４２．１（Ｍ＋Ｈ$^+$），^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．７８（ｓ，１Ｈ），８．４３（ｓ，１Ｈ），７．８１（ｄｄ，Ｊ＝７．９，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２８－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．５４（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），６．４６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．２５（ｓ，１Ｈ），５．１３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），２．３４（ｓ，３Ｈ），２．２２－１．６４（ｍ，９Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１８０】

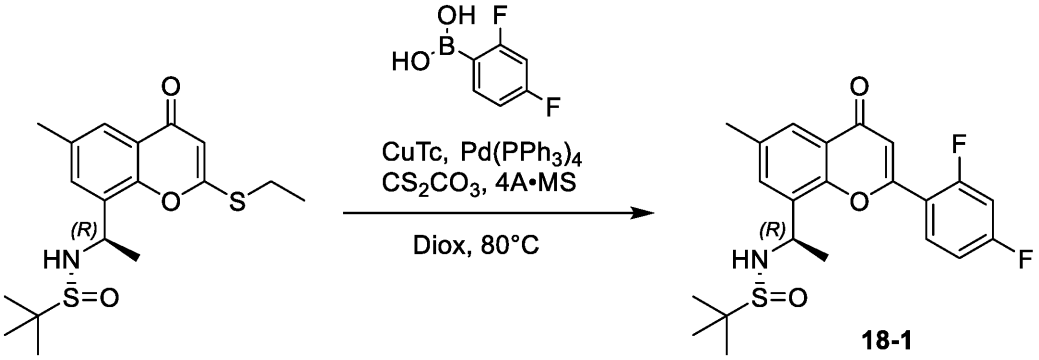
実施例１２：化合物（Ｒ）－３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）フラン－２－カルボン酸メチルエステル（化合物６３）の合成





【０１８１】

第１ステップ：中間体（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（１８－１）の合成



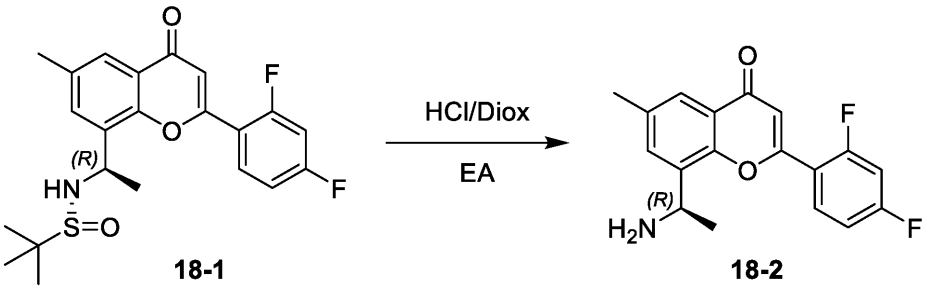
【０１８２】

（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－（エチルチオ）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（２．０ｇ、５．４５ｍｍｏｌ）、（２，４－ジフルオロフェニル）ホウ酸（６．９ｇ、４３．５９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３．６ｇ、１０．９１ｍｍｏｌ）、チオフェン－２－カルボン酸銅（Ｉ）（５．２ｇ、２７．２５ｍｍｏｌ）、テトラキストリフェニルホスフィンパラジウム（１．２ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）、４Ａ分子篩（２００ｍｇ）および１，４－ジオキサン（４０ｍＬ）を順に密封容器に加え、窒素ガスで保護した後、１００℃で反応が完了するまで密封して反応させた。室温まで冷却し、シリカゲルを直接加えて濃縮し、濃縮

物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１）にかけて、（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（１．０ｇ、２．４ｍｍｏｌ）を得た。収率４４％。Ｍ／Ｓ：４２０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１８３】

第２ステップ：中間体（（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（１８－２）の合成

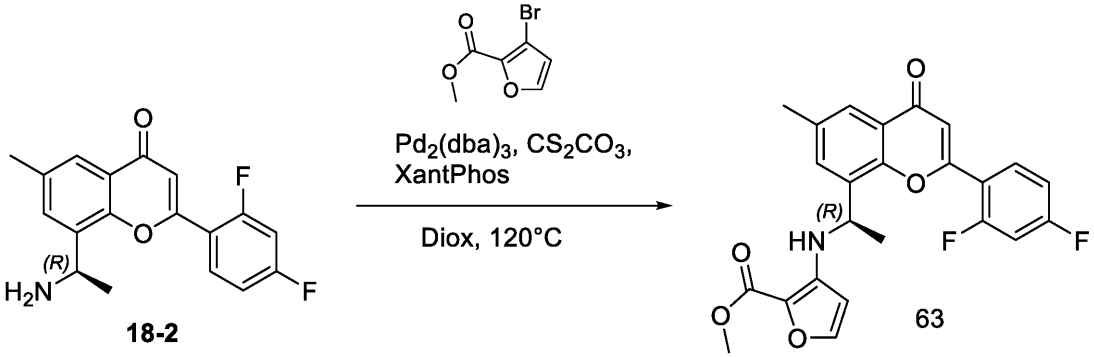


【０１８４】

１８－１（１．０ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）を酢酸エチル（２０ｍＬ）に溶解させ、氷水浴で冷却し、ＨＣｌのジオキサン溶液（４Ｎ、５ｍＬ）を加え、室温で２時間撹拌して反応させ、プレートにスポットして、完全に反応したことをモニタリングした後、水（３０ｍＬ）を加えて分液し、水相を炭酸ナトリウムでｐＨ７～８に調整し、酢酸エチル（５０ｍＬ×３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濃縮して、（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４Ｈ－クロメン－４－オン（７００ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を得た。収率９３％。Ｍ／Ｓ：３１６（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０１８５】

第３ステップ：化合物（Ｒ）－３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－クロメン－８－イル）エチル）アミノ）フラン－２－カルボン酸メチルエステル（化合物６３）の合成



【０１８６】

１８－２（１００ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）、３－ブロモフラン－２－カルボン酸メチルエステル（１６２ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（３１０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）、４，５－ビスジフェニルホスフィノ－９，９－ジメチルキサンテン（５５ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（５８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（２ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護した後、１２０℃で反応させた。プレートにスポットして、完全に反応したことをモニタリングした後、室温まで冷却し、シリカゲルを直接加えてサンプルを撹拌した。濃縮物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（石油エーテル／酢酸エチル＝２／１）にかけて、（Ｒ）－メチル３－（（１－（２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－４－オキソ－４Ｈ－

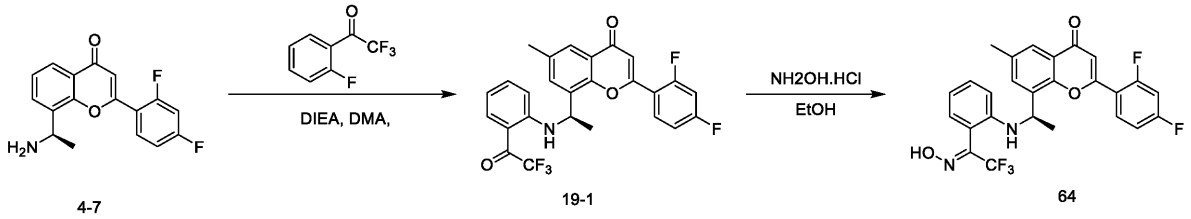
クロメン－８－イル）エチル）アミノ）フラン－２－カルボン酸メチルエステル（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を得た。収率１７％。Ｍ／Ｓ：４４０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１８７】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ７．９３（ｄｄ，Ｊ＝２．４，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１－７．０７（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），５．８９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１１（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．４３（ｓ，３Ｈ），１．６７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）。

【０１８８】

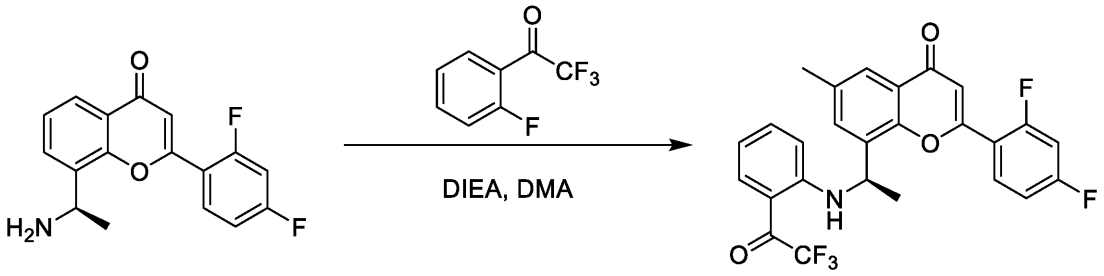
実施例１３：化合物（Ｒ，Ｅ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－８－（１－（（２－（２，２，２－トリフルオロ－１－（ヒドロキシイミノ）エチル）フェニル）アミノ）エチル）－４Ｈ－メチレン－４－オン（化合物６４）の合成



4-7　　19-1　　64

【０１８９】

第１ステップ：（Ｒ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－８－（１－（（２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）フェニル）アミノ）エチル）－４Ｈ－メチレン－４－オン（１９－１）の合成



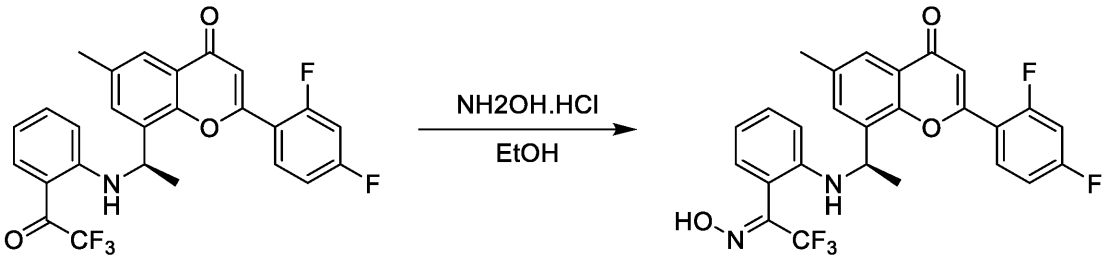
4-7　　**19-1**

【０１９０】

操作：４－７（合成は共通の中間体の合成を参照、０．１ｇ、３１７．１４ｍｍｏｌ）、２，２，２－トリフルオロ－１－（２－フルオロフェニル）エタン－１－オン（１２１．８５ｍｇ、６３４．２８ｍｍｏｌ）およびＮ－エチル－Ｎ－イソプロピルプロパン－２－アミン（８１．９８ｍｇ、６３４．２８ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（２．０ｍＬ）に溶解させ、反応物を窒素ガスの保護下で８０℃で撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、食塩水（５．０ｍＬ）を加え、ＥＡ（５ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせて無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、回転乾燥させ、粗生成物をカラム精製して１９－１（８０ｍｇ、１６４．１３ｍｍｏｌ）を得た。収率５１％。Ｍｓ：４８８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９１】

第２ステップ：化合物（Ｒ，Ｅ）－２－（２，４－ジフルオロフェニル）－６－メチル－８－（１－（（２－（２，２，２－トリフルオロ－１－（ヒドロキシイミノ）エチル）フェニル）アミノ）エチル）－４Ｈ－メチレン－４－オン（化合物６４）の合成



19-1　　64

【０１９２】

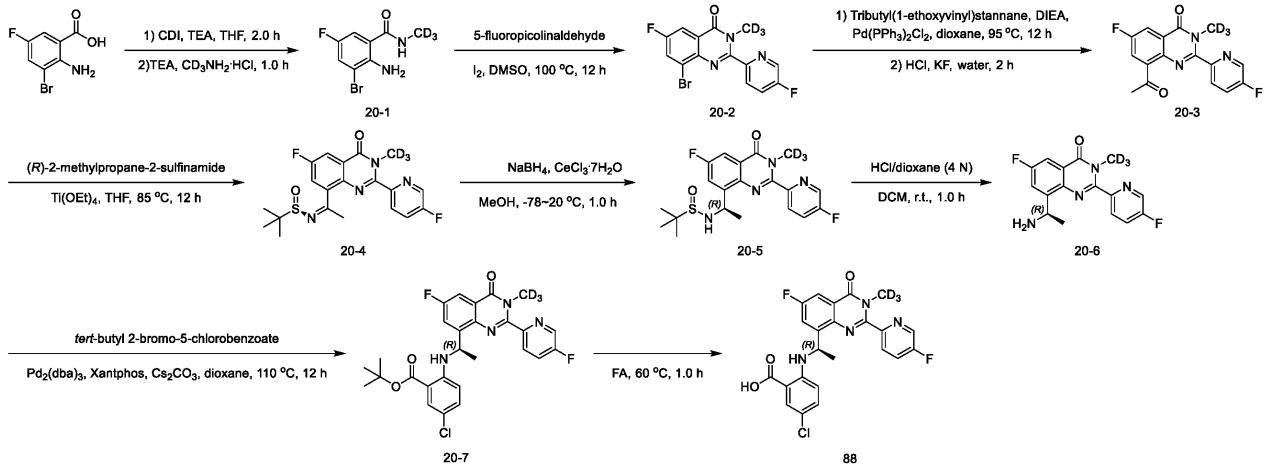
操作：１９－１（２０．０ｍｇ、４７．１９ｕｍｏｌ）をエタノール（４．０ｍＬ）に溶解させ、塩酸ヒドロキシルアミン（２９．８４ｍｇ、４４１．５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を８０℃で１２時間撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、反応液をそのままカラム精製して、化合物６４（９．０ｍｇ、１７．９１ｍｍｏｌ）を得た。収率４３％。Ｍｓ：５０３．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９３】

ＨＮＭＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１１．０６（ｓ，１Ｈ），９．０３（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｔｄ，Ｊ＝８．９，６．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５９（ｄｄ，Ｊ＝２．１，０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３－７．４１（ｍ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），６．７６－６．６８（ｍ，２Ｈ），５．２６（ｈ，Ｊ＝６．６，６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），１．６３（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

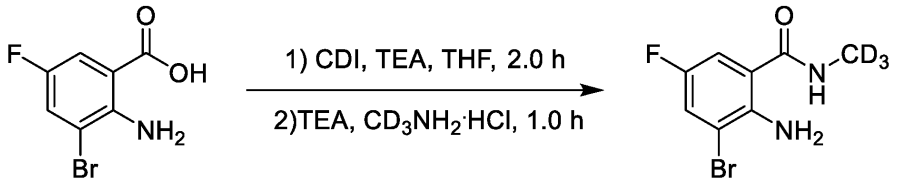
【０１９４】

実施例１４：化合物（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－デューテロメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物８８）の合成



【０１９５】

第１ステップ：中間体２－アミノ－３－ブロモ－５－フルオロ－Ｎ－デューテロメチルベンズアミド（２０－１）の合成



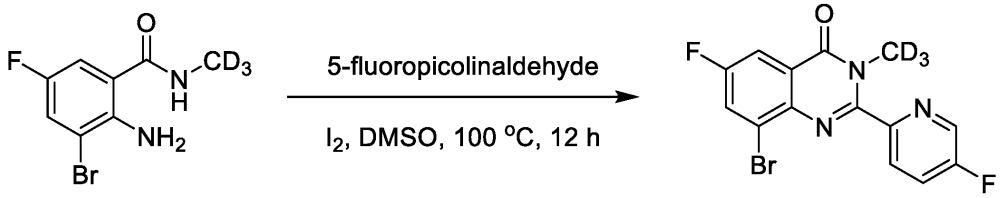
20-1

【０１９６】

２－アミノ－３－ブロモ－５－フルオロ－安息香酸（４．５０ｇ、１９．２ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解させ、ＣＤＩ（４．６７ｇ、２８．８ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、系を徐々にバブリングし、２．０ｈ反応させた後、系を０～１０℃まで下げ、ＤＩＥＡ（７．９５ｇ、７９．２ｍｍｏｌ）および重水素化メチルアミン塩酸塩（５．５８、７９．２ｍｍｏｌ）を加えて、１．０ｈ反応させた。ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。水１００ｍＬを加えてＥＡ（４０ｍＬ×２）で抽出し、有機相を濃縮し、エタノールでスラリー化し、濾過して、２０－１（３．２０ｇ、９．１４ｍｍｏｌ）を得た。収率６６％。Ｍ／Ｓ：２５０／２５２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９７】

第２ステップ：中間体８－ブロモ－６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－デューテロメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２０－２）の合成



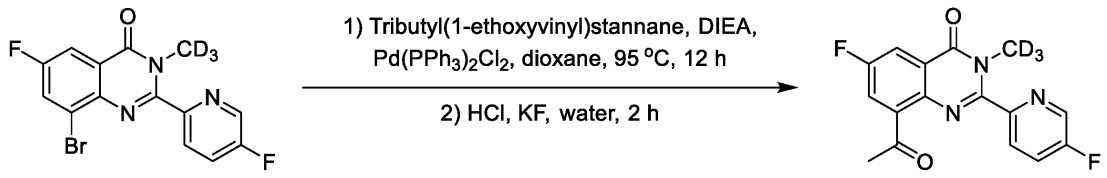
20-1　　20-2

【０１９８】

２０－１（３．００ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）、５－フルオロピリジン－２－アルデヒド（１．８０ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）およびヨウ素単体（３．６５ｇ、１４．４ｍｏｌ）をＤＭＳＯ（４５ｍＬ）に順次溶解させ、１００℃で撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、系を氷水１００ｍＬに加え、５．０ｍＬの飽和チオ硫酸ナトリウム溶液を加え、濾過して粗生成物を得て、エタノールでスラリー化し、濾過して、２０－２（４．２０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）を得た。収率９８％。Ｍ／Ｓ：３５５／３５７（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０１９９】

第３ステップ：中間体８－アセチル－６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－デューテロメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２０－３）の合成



20-2　　20-3

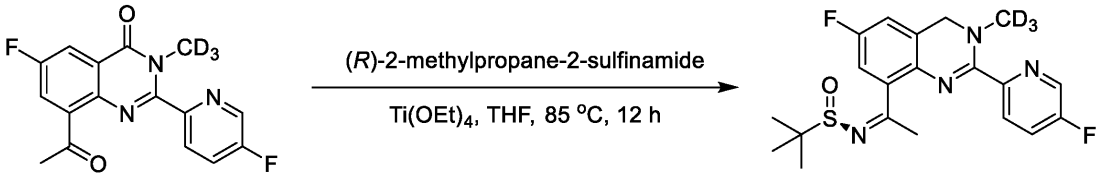
【０２００】

２０－２（４．２０ｇ、１１．８ｍｍｏｌ）、スズ試薬（６．３７ｇ、１７．７ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（４．５２ｇ、３５．２ｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）Ｃｌ$_2$（０．８２ｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を順にジオキサン（４５ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、反応物を９５℃で１２ｈ反応させ、ＴＬＣで完全に反応したことをモニタリングし、冷却後

にＤＣＭ（４０ｍＬ）を加え、さらに６Ｍ　ＨＣｌでｐＨを２～３に調整し、１～２ｈ撹拌した後、ＴＬＣで検出し、ＫＦ飽和溶液を加えて１．０ｈ撹拌し（ｐＨ＝７）、濾過し、ＤＣＭで濾過ケーキに対して溶出を行い、ＤＣＭ（３０ｍＬ×２）で水相を抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濃縮し、粗生成物をＭＴＢＥでスラリー化して２０－３（３．２０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）を得た。収率８５％。Ｍ／Ｓ：３１９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２０１】

第４ステップ：中間体（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－デューテロメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（２０－４）の合成



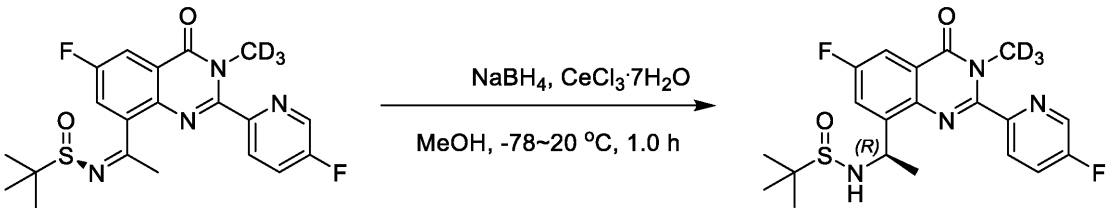
20-3　　20-4

【０２０２】

２０－３（３．２０ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（３．０６ｇ、２５．２ｍｍｏｌ）およびチタン酸テトラエチルエステル（１１．０ｇ、５０．５ｍｍｏｌ）を順に無水ＴＨＦ（３２ｍＬ）に加え、８５℃で１２ｈ撹拌し、ＴＬＣで完全に反応したことをモニタリングした。反応液を１００ｍＬの水に注ぎ、濾過し、ＤＣＭで濾過ケーキに対して溶出を行い、分液し、ＤＣＭ（３０ｍｌ×２）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、有機相を濃縮して、粗生成物２０－４（３．５０ｇ、７．５５ｍｍｏｌ）を得て、次のステップにそのまま使用した。Ｍ／Ｓ：４２２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２０３】

第５ステップ：中間体Ｎ－（（Ｒ）－１－（６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－デューテロメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（２０－５）の合成



20-4　　20-5

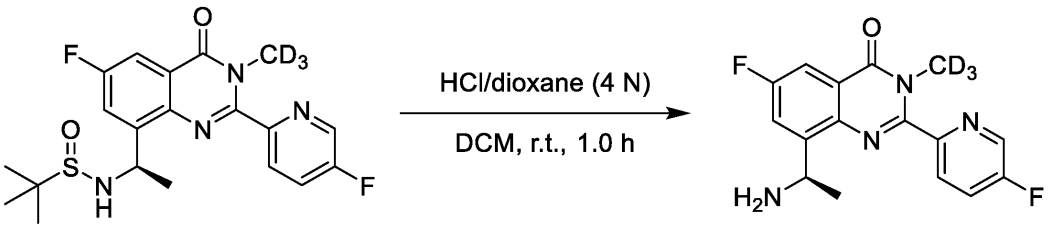
【０２０４】

粗生成物２０－４（３．５０ｇ、７．５５ｍｍｏｌ）、ＣｅＣｌ$_{3}$・７Ｈ$_{2}$Ｏ（１．３２ｇ、３．７７ｍｍｏｌ）を順にＭｅＯＨ（７０ｍＬ）に加え、反応系を－６０～－７０℃まで下げ、ＮａＢＨ$_{4}$（０．６３ｇ、１５．１ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、加えた後、室温までゆっくりと昇温させた後に、ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２００ｍＬ）を加え、ＤＣＭ（８０ｍＬ×２）で抽出し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィで精製して２０－５（１．９０ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）を得た。２つのステップの総収率４４％。Ｍ／Ｓ：４２４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ８．７５（ｔ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０４（ｄｄ，Ｊ＝６．７，１．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｄｄ，Ｊ＝９．８，３．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝８．４，３．０Ｈｚ，１Ｈ），６．０

０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３１－５．１９（ｍ，１Ｈ），１．４３（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．０９（ｓ，９Ｈ）。

【０２０５】

第６ステップ：中間体（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－デューテロメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２０－６）の合成



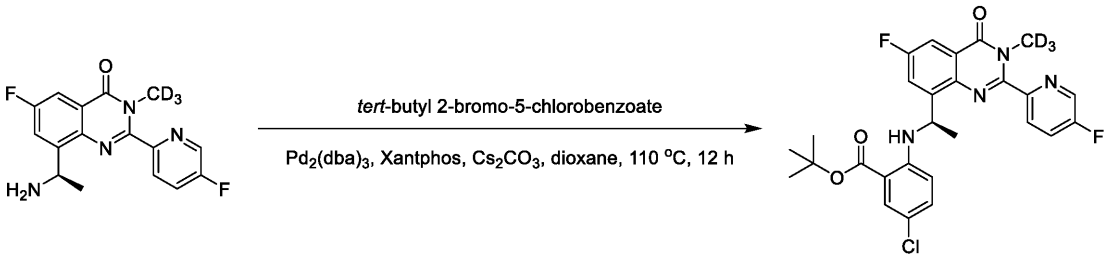
20-5　　20-6

【０２０６】

２０－５（１．９０ｇ、４．４８ｍｍｏｌ）をＤＣＭ／ＴＨＦ（１０ｍＬ／２０ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌのジオキサン溶液（４Ｎ、３．０ｍＬ）を滴下し、室温で撹拌し、固体を析出させ、ＴＬＣで完全に反応したことをモニタリングした。濾過して得られた固体を水で透明になるまで溶解させ、飽和炭酸水素ナトリウム溶液でｐＨを７～９に調整し、固体を析出させ、固体を濾過して乾燥させて、２０－６（１．００ｇ、３．１３ｍｍｏｌ）を得た。収率７０％。Ｍ／Ｓ：３２０（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２０７】

第７ステップ：中間体（Ｒ）－５－クロロ－２－（（１－（６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－デューテロメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（２０－７）の合成



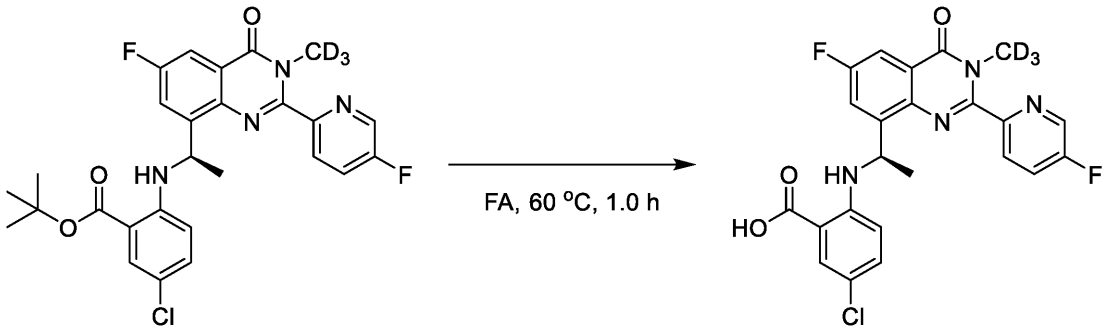
20-6　　20-7

【０２０８】

２０－６（１５０ｍｇ、０．４７μｍｏｌ）、２－ブロモ－５－クロロ安息香酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル（１２０ｍｇ、１．４１μｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４３．０ｍｇ、０．０４μｍｏｌ）、キサントホス（５４．０ｍｇ、０．０９μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（４５０ｍｇ、１．４１μｍｏｌ）をジオキサン（２．０ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、１１０℃で１２時間撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了して冷却した後に２０ｍＬの水を加え、ＥＡ（１０ｍｌ×３）で抽出し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、カラムクロマトグラフィで精製して、２０－７（１７０ｍｇ、０．３２μｍｏｌ）を得た。収率６８％。Ｍ／Ｓ：５３１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２０９】

第８ステップ：化合物（Ｒ）－５－クロロ－２－（（１－（６－フルオロ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３－デューテロメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物８８）の合成



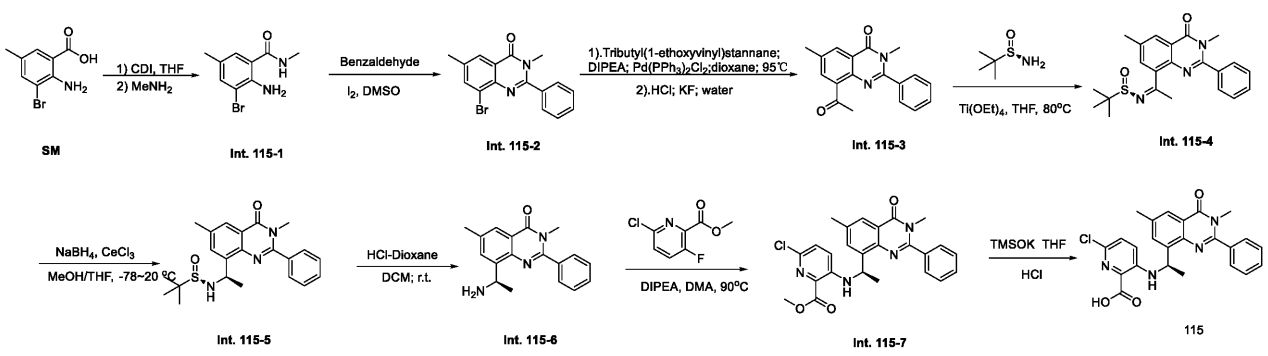
20-7　　88

【０２１０】

２０－７（１７０ｍｇ、０．３２μｍｏｌ）をＦＡ（２．０ｍｌ）に溶解させ、反応物を６０℃で１．０ｈ撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、ＨＣｌ（１Ｎ）でｐＨを３前後に調整し、ＥＡで抽出し、有機相を濃縮して粗生成物を得て、Ｐｒｅ－ＴＬＣで精製して、化合物８８（１０１ｍｇ、０．２１３μｍｏｌ）を得た。収率６６％。Ｍ／Ｓ：４７４（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１３．１６（ｓ，１Ｈ），８．７６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．４２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．８，４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｔｄ，Ｊ＝８．７，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．３，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６０（ｄｄ，Ｊ＝９．４，３．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝９．０，２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．４２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

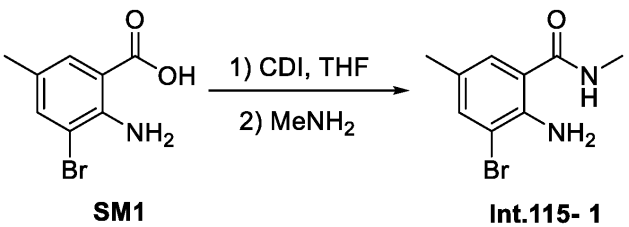
【０２１１】

実施例１５：化合物（Ｒ）－６－クロロ－３－（１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（化合物１１５）の合成



【０２１２】

中間体：２－アミノ－３－ブロモ－Ｎ，５－ジメチルベンズアミド（Ｉｎｔ．Ｃ－１１５－１）の合成



SM1　　Int.115- 1

【０２１３】
２－アミノ－３－ブロモ－５－クロロ－Ｎ－メチル安息香酸（ＳＭ、１０ｇ、４３．５ｍｍｏｌ）を無水ＴＨＦ（４０ｍＬ）に溶解させ、ＣＤＩ（９．２ｇ、５６．５ｍｏｌ）を数回に分けて加え、系を徐々にバブリングし、２ｈ反応させた後、系を０℃まで下げ、メチルアミン水溶液（３０ｍＬ）を滴下し、１ｈ反応させた。ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。水（５００ｍＬ）を加え、室温で２ｈ撹拌し、減圧濾過し、固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３０ｍＬ×２）で洗浄し、熱乾燥させて、７．８ｇの白色の固体Ｉｎｔ．１１５－１を得た。収率７３．９％、Ｍ／Ｓ：２４３，２４５（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

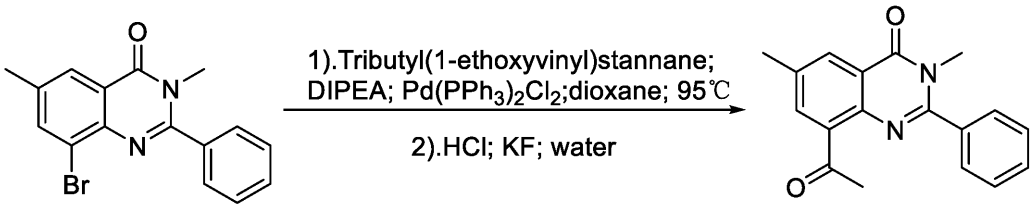
【０２１４】
中間体：８－ブロモ－３，６－ジメチル－２－フェニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｉｎｔ．Ｃ－１１５－１）の合成



Int. 115-1　　Int. 115-2

【０２１５】
Ｉｎｔ．１１５－１（５ｇ、２０．６ｍｍｏｌ）、ベンズアルデヒド（２．８ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）およびヨウ素単体（６．８ｇ、２６．７ｍｍｏｌ）を順にＤＭＳＯ（５０ｍＬ）に溶解させ、１００℃で６Ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、系に氷水を加え、系が無色になるまで飽和重曹溶液をゆっくりと加え、２ｈ撹拌し、減圧濾過し、固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２０ｍＬ×２）で洗浄し、熱乾燥させて、５．９ｇの白色の固体Ｉｎｔ．１１５－２を得た。収率８７．２％、Ｍ／Ｓ：３２９，３３１（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２１６】
中間体：８－アセチル－３，６－ジメチル－２－フェニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｉｎｔ．１１５－３）の合成



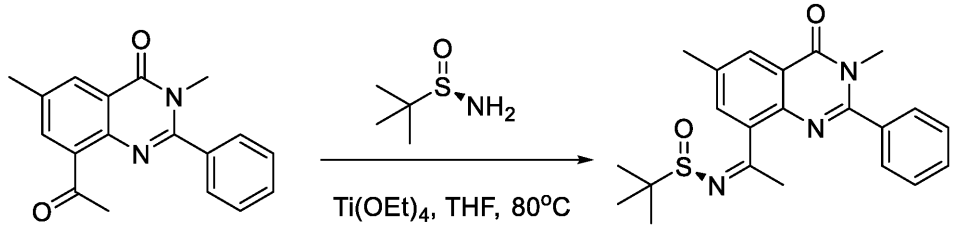
Int. 115-2　　Int. 115-3

【０２１７】
Ｉｎｔ．１１５－２（５．９ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）、スズ試薬（９．８ｇ、２６．９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（４．７ｇ、３５．８ｍｍｏｌ）およびＰｄ（ＰＰｈ$_3$）Ｃｌ$_2$（１．９ｇ、２．７ｍｍｏｌ）を秤取して、順にジオキサン（６０ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、９５℃で８ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、冷却後に２０ｍＬの６ＮＨＣｌを加え、室温で０．５ｈ撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、１００ｍＬの水（１５．６ｇ　ＫＦ）を加え、２時間撹拌した後、ＥＡ（１００ｍＬ）を加え、減圧濾過し、固体をＥＡ（５０ｍＬ×２）で洗浄し、分液し、水相をＥＡ（３０ｍＬ）で抽出し、ＥＡを合わせ、飽和食塩水（３０ｍＬ×２）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し

、カラムクロマトグラフィにより、４．３ｇの固体のＩｎｔ．Ｃ１１５－３を得た。収率８１．８％、Ｍ／Ｓ：２９３（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２１８】

中間体：（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（Ｉｎｔ．１１５－４）の合成



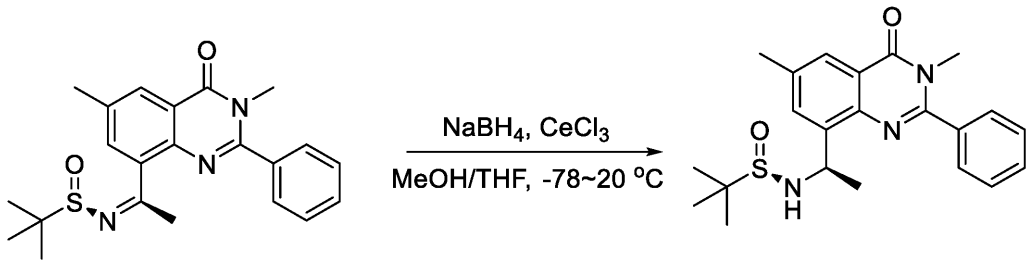
Int. 115-3　　Int. 115-4

【０２１９】

Ｉｎｔ．１１５－３（４．３ｇ、１４．７ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（３．６ｇ、２９．４ｍｍｏｌ）およびチタン酸テトラエチルエステル（１０．１ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）を順に無水ＴＨＦ（２１ｍＬ）に加え、８０℃で６ｈ撹拌し、ＴＬＣでモニタリングした。降温後にＥＡ（１００ｍＬ）を加えて希釈し、水（２００ｍＬ）に注いで３０ｍｉｎ撹拌し、濾過し、分液し、ＥＡ（５０ｍｌ×２）で抽出し、飽和塩化ナトリウム溶液（５０ｍＬ）で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、４．９ｇの淡黄色の固体Ｉｎｔ．１１５－４を得た。収率８４．５％、Ｍ／Ｓ：３９６．１（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２２０】

中間体：（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（Ｉｎｔ．１１５－５）の合成



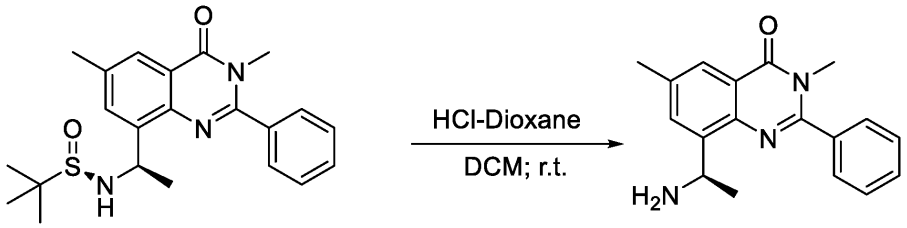
Int. 115-4　　Int. 115-5

【０２２１】

Ｉｎｔ．Ｃ１１５－４（４．９ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）、ＣｅＣｌ３・７Ｈ２Ｏ（２．３ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を順にＭｅＯＨ（２５ｍＬ）、ＴＨＦ（２５ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、透明になるまで溶解させた後に－７８～－２０℃まで下げ、ＮａＢＨ４（７０６ｍｇ、１８．６ｍｍｏｌ）を５ｍＬのＤＭＡに溶解させて、反応液にゆっくりと滴下し、室温まで自然に昇温させ（４Ｈ）、ＴＬＣでモニタリングし、０℃まで冷却し、１Ｎ　ＨＣｌでＰＨを３～４に調整し、ＤＣＭ（１００ｍＬ）および水（１５０ｍＬ）を加え、分液し、水相をＤＣＭ（５０ｍＬ×２）で抽出し、ＤＣＭを合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（５０ｍＬ）で１回洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、３．６ｇの固体のＩｎｔ．１１５－５を得た。収率７３．１％、Ｍ／Ｓ：３９７．１（Ｍ＋Ｈ＋）、ｄｅ値：９８．２％。

【０２２２】

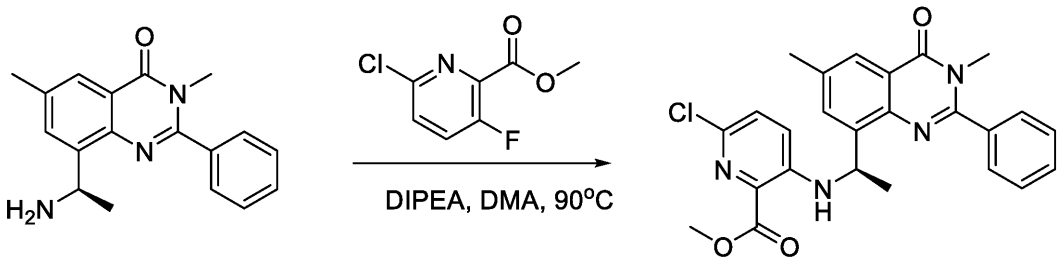
中間体：（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－３，６－ジメチル－２－フェニルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（Ｉｎｔ．１１５－６）の合成



Int. 115-5　　Int. 115-6

【０２２３】
Ｉｎｔ．１１５－５（３．６ｇ、９．１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌ－ジオキサン（４Ｎ、２０ｍＬ）を加え、室温で３ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応液を濃縮乾固させ、ＤＣＭで１回洗浄し、ＥＡ（３０ｍＬ）および水（３０ｍＬ）を加え、透明になるまで溶解させ、分液し、ＥＡ（２０ｍＬ）で１回抽出し、水相を炭酸水素ナトリウムでＰＨ８～９に調整し、ＤＣＭ（５０ｍＬ×４）で抽出し、乾燥させ、濃縮して、２．１ｇの白色の固体Ｉｎｔ．１１５－６を得た。収率７８．９％、Ｍ／Ｓ：Ｍ／Ｓ：２９４（Ｍ＋Ｈ＋）。

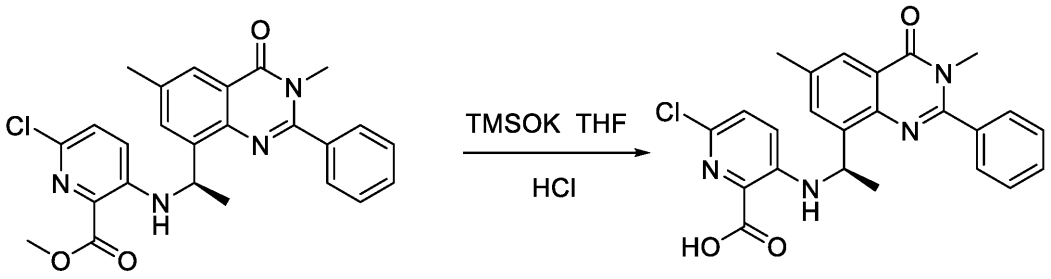
【０２２４】
中間体：メチル（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（Ｉｎｔ．１１５－７）の合成



Int. 115-6　　Int. 115-7

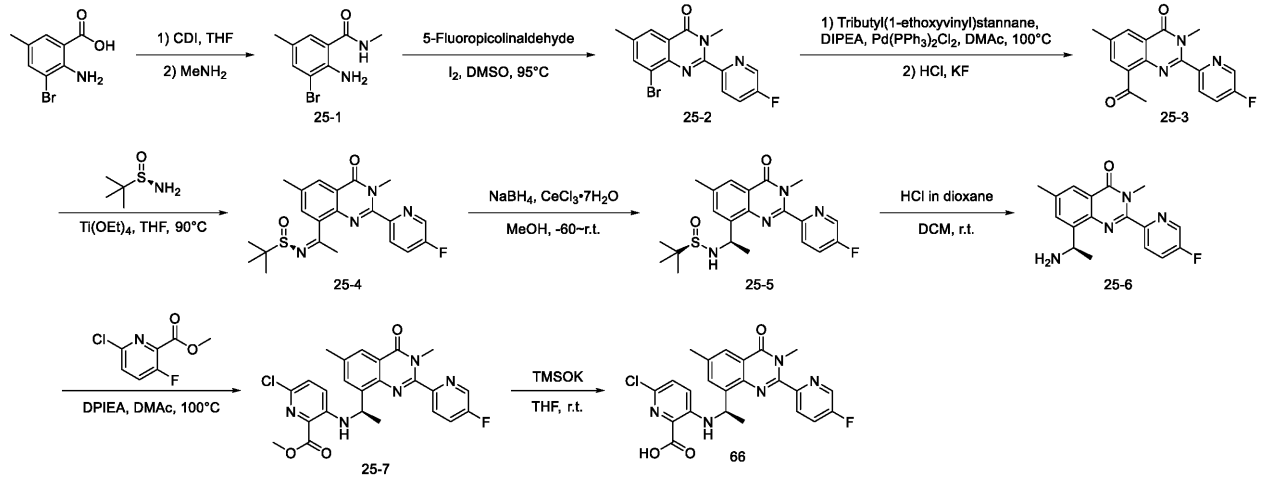
【０２２５】
Ｉｎｔ．１１５－６（４００ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）、６－クロロ－３－フルオロ－ピリジン－２－カルボン酸メチルエステル（３３７ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（３５１ｍｇ、２．７２ｍｍｏｌ）をＤＭＡ（５ｍＬ）に加え、９０℃で６時間撹拌し、ＴＬＣでモニタリングし、反応が完了した後、水（１０ｍＬ）を加え、ＥＡ（１０ｍｌ×３）で抽出し、ＥＡを合わせ、水（２０ｍｌ×３）で洗浄し、飽和食塩水（２０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、４５０ｍｇの固体（Ｉｎｔ．１１５－７）を得た。収率７１．４％。Ｍ／Ｓ：４６３（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２２６】
化合物（Ｒ）－６－クロロ－３－（１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－フェニル－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（化合物１１５）の合成



Int. 115-7　　115

【０２２７】
Ｉｎｔ．１１５－７（４５０ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させ、トリメチルシラノレートカリウム（２５０ｍｇ、１．８４ｍｍｏｌ）を加え、室温で１５ｍｉｎ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、水（２０ｍＬ）を加え、１Ｎ　ＨＣｌでＰＨを２～３に調整し、ＤＣＭ（２０ｍｌ×３）で抽出し、ＤＣＭを合わせ、飽和食塩水（１５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、３６０ｍｇの固体（化合物１１５）を得た。収率８２．５％、Ｍ／Ｓ：４４９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。
【０２２８】
１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ８．５５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．２３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６８－７．６１（ｍ，２Ｈ），５．１３（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，１Ｈ），３．６６（ｓ，３Ｈ），１．６０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１６（ｓ，９Ｈ）。
【０２２９】
実施例１６：化合物（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（化合物６６）の合成

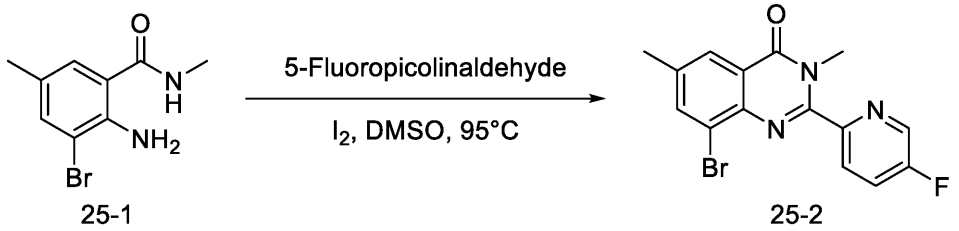


【０２３０】
第１ステップ：中間体２－アミノ－３－ブロモ－Ｎ，５－ジメチルベンズアミド（２５－１）の合成
【０２３１】
２－アミノ－３－ブロモ－５－メチル安息香酸（２３０ｇ、１．０ｍｏｌ）をＴＨＦ（２Ｌ）に溶解させ、ＣＤＩ（１７８ｇ、１．１ｍｏｌ）を数回に分けて加え、系を徐々にバブリングし、２時間反応させた後、系を１０℃に下げ、メチルアミン水溶液（９２０ｍ

Ｌ）を滴下し、滴下過程において温度を１５℃未満に制御し、滴下が完了した後に１時間反応させた。ＴＬＣで完全に反応したことを検出した。反応液を濃縮して固体が析出するまで溶媒を一部除去し、水（２Ｌ）に注ぎ、１時間撹拌した。濾過し、重量が一定になるまで減圧乾燥して、２３０ｇの生成物（中間体２５－１）を得た。収率９４．６％。Ｍｓ：２４３．０／２４５．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２３２】

第２ステップ：中間体８－ブロモ－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２５－２）の合成



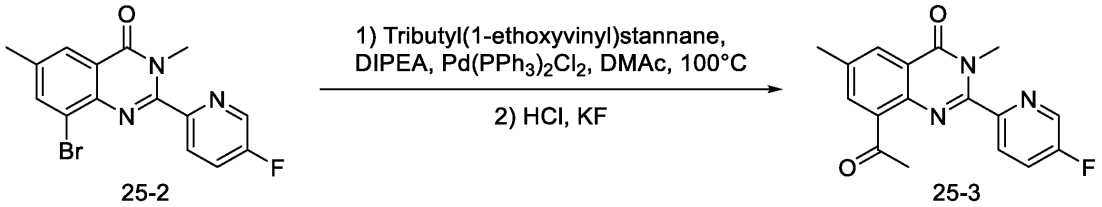
25-1　　25-2

【０２３３】

中間体２５－１（６０．０ｇ、０．２５ｍｏｌ）、５－フルオロピリジン－２－ホルムアルデヒド（３７．０ｇ、０．３０ｍｏｌ）、ヨウ素（７５．２ｇ、０．３０ｍｏｌ）を室温で順にジメチルスルホキシド（９００ｍＬ）に加え、９５℃まで昇温して一晩反応させて、反応液を室温に降温させ、水（３０００ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（３００ｍＬ）を加えて２時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキに対して水（１００ｍＬ）で溶出を１回行い、無水エタノール（１００ｍＬ）で溶出を１回行い、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（１００ｍＬ）で溶出を１回行い、真空乾燥させて、７４．７ｇの生成物（中間体２５－２）を得た。収率８６．９％。Ｍｓ：２４３．０／２４５．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２３４】

第３ステップ：中間体８－アセチル－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２５－３）の合成



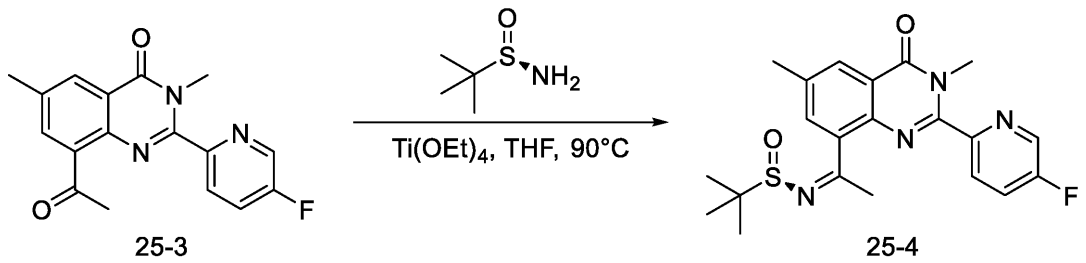
25-2　　25-3

【０２３５】

中間体２５－２（７４．７ｇ、０．２１ｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（１１６．２ｇ、０．３２ｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８３．２ｇ、０．６４ｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（１５．０ｇ、０．０２ｍｏｌ）を室温で順にＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（８００ｍＬ）に加え、窒素ガスで３回置換し、１００℃まで昇温させて一晩反応させ、反応液を室温まで降温させ、塩化水素のジオキサン溶液（４ｍｏｌ／Ｌ）をゆっくりと加え、ＰＨを１～２に調整し、少量の水（２０ｍＬ）を加え、１時間撹拌して反応させ、酢酸エチル（２０００ｍＬ）を加えて希釈し、水（４０００ｍＬ）を加え、フッ化カリウム水溶液を加えてＰＨが７より大きくなるよう調整し、２時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（５００ｍＬｘ３）でスラリー化し、濾液を合わせて層分離させ、水層を酢酸エチル（５００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して得られた残留物をメタノール（５００ｍＬ）でスラリー化して、６０．８ｇの生成物（中間体２５－３）を得た、収率９１．０％。Ｍｓ：３１２．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２３６】

第４ステップ：中間体（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２５－４）の合成



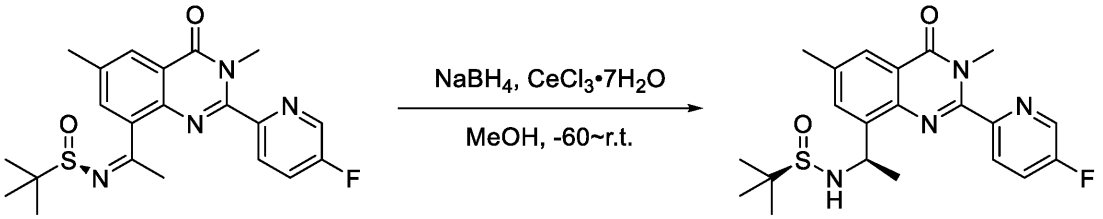
25-3　　25-4

【０２３７】

中間体２５－３（６０．８ｇ、０．２０ｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（４７．３ｇ、０．３９ｍｏｌ）、チタン酸テトラエチルエステル（２２２．７ｇ、０．９８ｍｏｌ）を室温で順に乾燥したテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に加え、９０℃まで昇温させて一晩反応させ、反応液を室温まで降温させ、ジクロロメタン（２０００ｍＬ）を加えて希釈し、水（４０００ｍＬ）を加え、０．５時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン（５００ｍＬｘ３）でスラリー化し、濾液を合わせて層分離させ、水層をジクロロメタン（５００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して、黄色の油状物である９０．０ｇの粗生成物（中間体２５－４）を得て、次の反応にそのまま使用した。Ｍｓ：４１５．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２３８】

第５ステップ：中間体（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（２５－５）の合成



25-4　　25-5

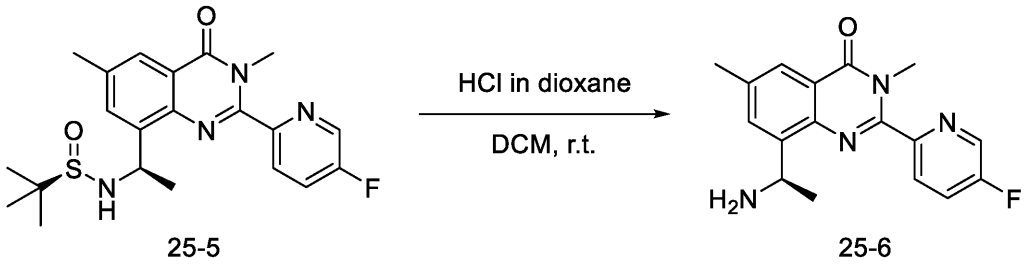
【０２３９】

中間体２５－４（９０．０ｇ、０．２０ｍｏｌ）、塩化セリウム（ＩＩＩ）七水和物（３６．４ｇ、０．１０ｍｏｌ）を室温で順にメタノール（２０００ｍＬ）に加え、ドライアイス浴で－６５℃まで降温させ、水素化ホウ素ナトリウム（２２．２ｇ、０．５８ｍｏｌ）を数回に分けてメタノールに溶解させて反応系に滴下し、温度を－６０℃を超えないよう制御し、約３０分間を費やし、ドライアイス浴を撤去し、室温まで自然に昇温させ、ジクロロメタン（２０００ｍＬ）を加えて希釈し、水（４０００ｍＬ）を加え、１Ｎ塩酸でＰＨを６に調整し、層分離させ、水層をジクロロメタン（５００ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（５００ｍＬ）で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製し、メタノール／水（１：１）で再結晶させて、５０．８ｇの生成物（中間体２５－５）を得た。２つのステップの収率：６２．４％。Ｍｓ：４１７．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ８．５５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｔ，Ｊ＝５．５，４．４Ｈｚ，２Ｈ），７．６３（ｔｄ，Ｊ＝８．４，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８（ｐ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），１．６

０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．１５（ｓ，９Ｈ）。

【０２４０】

第６ステップ：中間体（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（２５－６）の合成



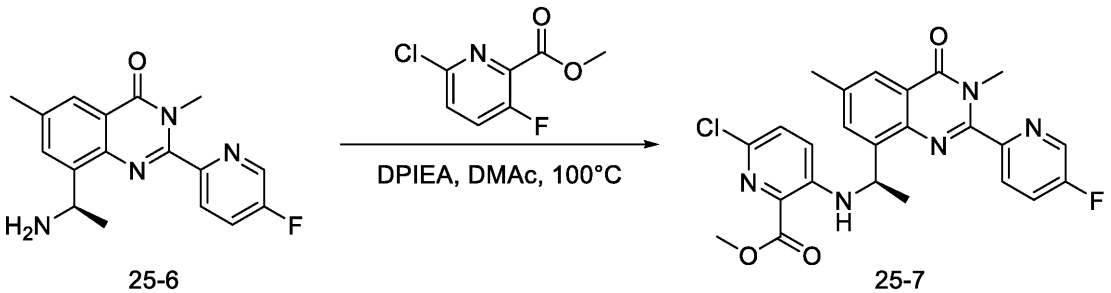
25-5　　25-6

【０２４１】

中間体２５－５（５０．８ｇ、０．１２ｍｏｌ）を室温でジクロロメタン（１０００ｍＬ）に加え、塩化水素のジオキサン溶液（４ｍｏｌ／Ｌ、５００ｍｌ）を滴下し、２時間撹拌して反応させ、濃縮し、残留物を水（１０００ｍＬ）で溶解させ、酢酸エチル（５００ｍｌ）で抽出し、酢酸エチル層を１Ｎ塩酸（１００ｍｌ）で１回洗浄して廃棄し、酸性水層を合わせてＰＨが７より大きくなるよう調整し、ジクロロメタン（１０００ｍＬｘ３）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、残留物をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３００ｍｌ）でスラリー化して、３３．４ｇの生成物（中間体２５－６）を得た。収率：８７．７％。Ｍｓ：３１３．１（Ｍ＋Ｈ＋）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ８．５５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，４．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，２Ｈ），４．８５（ｑ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ），２．１２（ｓ，２Ｈ），１．５２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２４２】

第７ステップ：中間体（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（２－（５－フルオロピリジン－２－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸メチルエステル（２５－７）の合成



25-6　　25-7

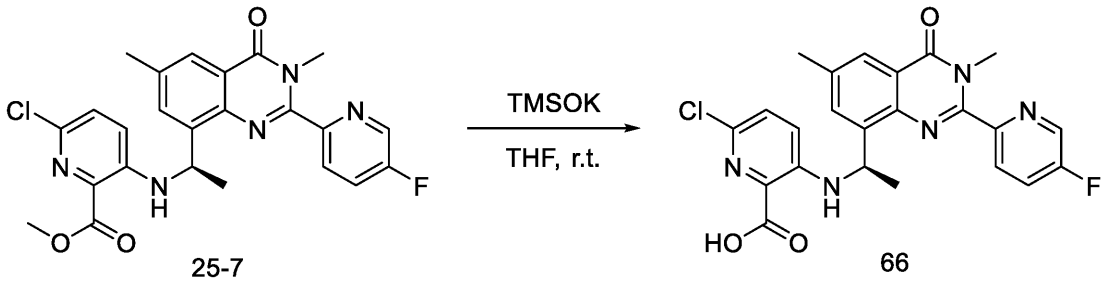
【０２４３】

中間体２５－６（２００ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）、６－クロロ－３－フルオロピコリン酸メチルエステル（２４３ｍｇ、１．２８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（２４８ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（４ｍＬ）に加え、１００℃まで昇温させ撹拌して一晩反応させ、反応系を室温まで下げ、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈し、水（２０ｍｌ×２）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製して、２１０ｍｇの生成物（中間体２５－７）を得た。収率：６８．０％。Ｍｓ：４８２．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。

【０２４４】

第８ステップ：化合物（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（２－（５－フルオロピリジ

ン－２－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（化合物６６）の合成

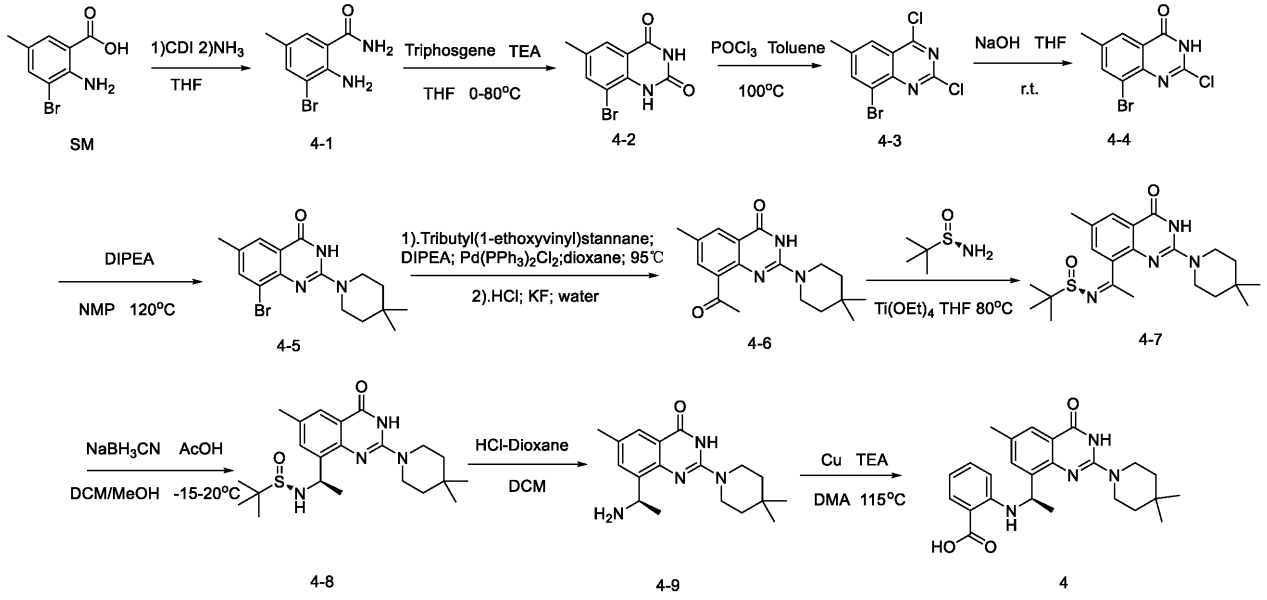


【０２４５】

中間体２５－７（２１０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を乾燥したテトラヒドロフラン（４ｍｌ）に溶解させ、トリメチルシラノレートカリウム（１６８ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０分間撹拌して反応させ、０．５Ｎ塩酸でｐＨを３前後に調整し、ジクロロメタン（１５ｍｌ×２）で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより精製して、１８０ｍｇの生成物（化合物６６）を得た。収率８８．３％。Ｍｓ：４６８．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），８．４３（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄｄ，Ｊ＝８．７，４．５Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｔｄ，Ｊ＝８．７，２．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝２．１，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．０２（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．４６（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），２．４１（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

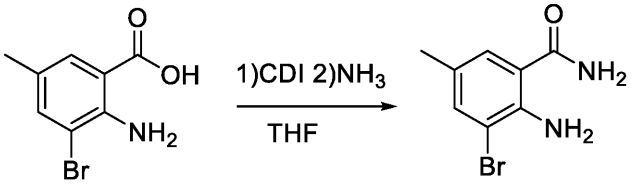
【０２４６】

実施例１７：化合物（Ｒ）－２－（（１－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物４）の合成



【０２４７】

中間体２－アミノ－３－ブロモ－Ｎ，５－ジメチルベンズアミド（４－１）の合成



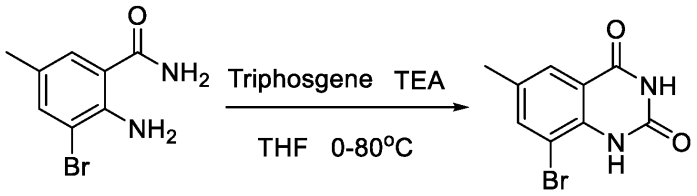
SM　　4-1

【０２４８】

２－アミノ－３－ブロモ－５－メチル安息香酸（ＳＭ、１００ｇ、４３５ｍｍｏｌ）を、無水ＴＨＦ（３００ｍＬ）に溶解させ、ＣＤＩ（９１．６ｇ、５６５ｍｍｏｌ）を数回に分けて加え、系を徐々にバブリングし、１ｈ反応させ、０℃まで冷却し、アンモニア水（５００ｍＬ）を滴下し、２ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応液を水（４Ｌ）に注ぎ、１ｈ撹拌し、減圧濾過し、固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３０ｍＬ×２）で洗浄し、熱乾燥させて、８７．５ｇの白色の固体（４－１）を得た。収率８７．９％、ＭＳ：２２８，２３１／（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２４９】

中間体８－ブロモ－３，６－ジメチルキナゾリン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（４－２）の合成：



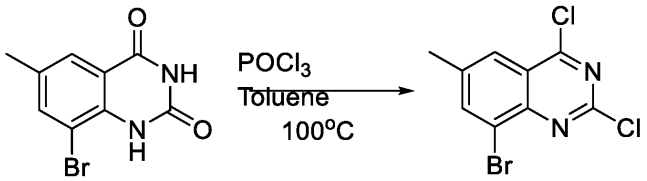
4-1　　4-2

【０２５０】

４－１（３１ｇ、１３５ｍｍｏＬ）、トリエチルアミン（２７．４ｇ、２７１．ｍｍｏＬ）を、無水ＴＨＦ（３００ｍＬ）に溶解させ、０℃まで冷却し、トリホスゲン（２０ｇ、６８ｍｍｏＬ）を数回に分けてゆっくりと加え、氷浴を撤去し、３０ｍｉｎ撹拌し、８０℃まで昇温させて１２ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、ＴＨＦのほとんどを濃縮し、水（１Ｌ）を加え、１ｈ撹拌し、減圧濾過し、固体をメチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（３０ｍＬ×２）で洗浄し、熱乾燥させて、２３．２ｇの白色の固体（４－２）を得た。ＭＳ：２５５，２５７／（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２５１】

中間体８－ブロモ－２，４－ジクロロ－６－メチルキナゾリン（４－３）の合成



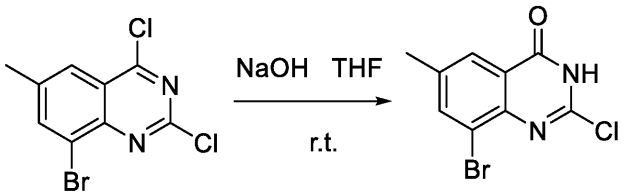
4-2　　4-3

【０２５２】

４－２（２３．２ｇ、９１ｍｍｏＬ）をトルエン（１１６ｍＬ）に溶解させ、オキシ塩化リン（７０ｇ、４５５ｍｍｏＬ）を滴下し、１００℃で１２ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応液を濃縮乾固させ、ＤＣＭで２回洗浄し、粗生成物（４－３）を得て、次のステップの合成にそのまま使用した。

【０２５３】

中間体８－ブロモ－２－クロロ－６－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４－４）の合成：



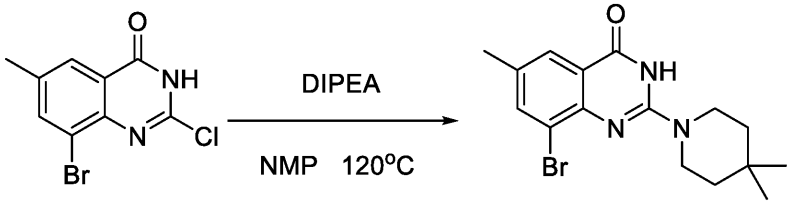
4-3　　4-4

【０２５４】

４－３（粗生成物）をＴＨＦ（１１６ｍＬ）に溶解させ、ＮａＯＨ（２Ｎ、１１６ｍＬ）水溶液を滴下し、系が透明になるまで徐々に溶解させ、ＴＬＣでモニタリングし、希ＨＣｌ（１Ｎ）でＰＨを６～７に調整し、減圧濾過し、熱乾燥させて、１６．５ｇの固体（４－４）を得た。２つのステップの収率６６．３％、ＭＳ：２７３，２７５／（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２５５】

中間体８－ブロモ－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４－５）の合成



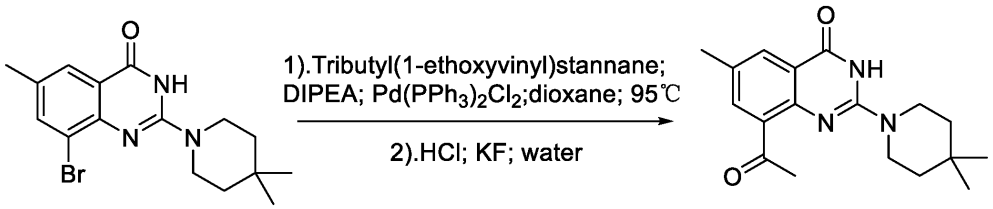
4-4　　4-5

【０２５６】

４－４（１６．５ｇ、６０ｍｍｏｌ）をＮＭＰ（９０ｍＬ）に溶解させ、４，４－ジメチルピペリジン塩酸塩（１０．８ｇ、７２ｍｍｏｌ）を加え、ＤＩＰＥＡ（３８．７ｇ、３００ｍｍｏｌ）を滴下し、１２０℃で３ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、降温させ、希ＨＣｌ（１Ｎ）でＰＨを６～７に調整し、ＤＣＭ（２００ｍＬ×３）で抽出し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、１５ｇの黄色の固体（４－５）を得た。収率７１．４％、ＭＳ：３５０／３５２（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２５７】

中間体８－アセチル－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－メチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４－６）の合成



4-5　　4-6

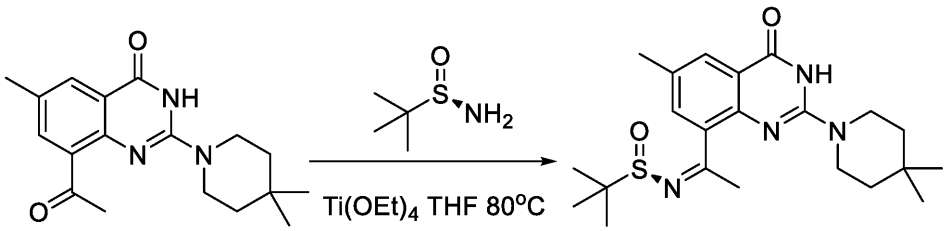
【０２５８】

４－５（２．１ｇ、６ｍｍｏｌ）、スズ試薬（３．３ｇ、９ｍｍｏｌ）、ＤＰＩＥＡ（１．５ｇ、１２ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ３）Ｃｌ２（６３０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を順にジオキサン（１０ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、９５℃で８ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、降温させ、ＨＣｌ（６Ｎ、１０ｍＬ）を加え、撹拌して３０ｍｉｎ反

応させ、ＴＬＣでモニタリングし、水（３０ｍＬ、５．３ｇＫＦ）を加え、３ｈ撹拌し、ＥＡ（３０ｍＬ）を加え、減圧濾過し、濾過ケーキをＥＡ（３０ｍＬ×３）で洗浄し、ＥＡを合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（２０ｍＬ）で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、１．５ｇの固体（４－６）を得た。収率７９．９％、ＭＳ：３１４（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２５９】

中間体（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルファミド（４－７）の合成

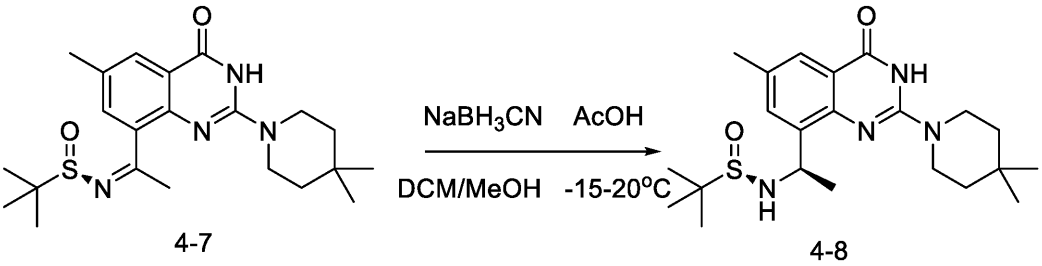


【０２６０】

４－６（１．５ｇ、４．８ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（１．２ｇ、９．６ｍｍｏｌ）およびチタン酸テトラエチルエステル（３．３ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を順に無水ＴＨＦ（５ｍＬ）に加え、８５℃で６ｈ撹拌し、ＴＬＣでモニタリングした。降温後にＥＡ（３０ｍＬ）を加えて希釈し、水（３０ｍＬ）に注いで３０ｍｉｎ撹拌し、濾過し、分液してＥＡ（２０ｍｌ×２）で抽出し、飽和食塩水（３０ｍＬ）で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、１．８ｇの淡黄色の固体（４－７）を得た。収率７５．４％、Ｍ／Ｓ：４１７（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２６１】

化合物（Ｒ）－Ｎ－（（－Ｒ－）１－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（４－８）の合成



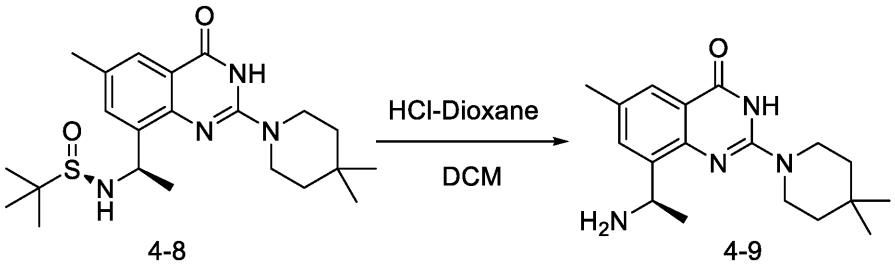
【０２６２】

４－７（１．５ｇ、３．６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（７．５ｍＬ／７．５ｍＬ）に溶解させ、氷酢酸（１．３ｇ、２１．６ｍｍｏｌ）を滴下し、－１０℃まで冷却し、数回に分けて（６８０ｍｇ、１０．８ｍｍｏｌ）を加え、自然昇温させて１２ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、飽和炭酸ナトリウム溶液でＰＨを９～１０に調整し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出し、ＥＡを合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で１回洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、１．２ｇの白色の固体（４－８）を得た。収率７９．６％、Ｍ／Ｓ：４１９（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）、ｄｅ値：９８％。

【０２６３】

中間体（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－

イル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（４－９）の合成

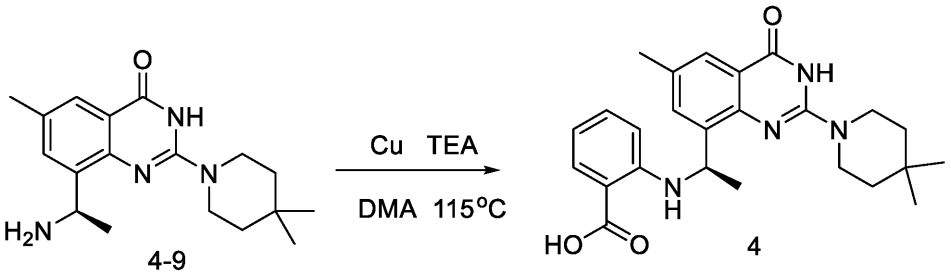


【０２６４】

４－８（１．２ｇ、２．９ｍｍｏＬ）をＤＣＭ（６ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌ－ジオキサン（６ｍＬ）を滴下し、室温で反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応液を濃縮乾固させ、水（１０ｍＬ）、ＥＡ（１０ｍＬ）を加え、透明になるまで溶解させ、分液し、ＥＡ（１０ｍＬ）で１回抽出し、水相を$NaHCO_3$でＰＨ８～９に調整し、ＤＣＭ（１５ｍＬ×３）で抽出し、乾燥させ、濃縮して、０．８ｇの淡黄色の固体（４－９）を得た。収率８８．８％、ＭＳ：３１５／（Ｍ＋H^+）。

【０２６５】

化合物（Ｒ）２－（（１－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル））安息香酸（化合物４）の合成



【０２６６】

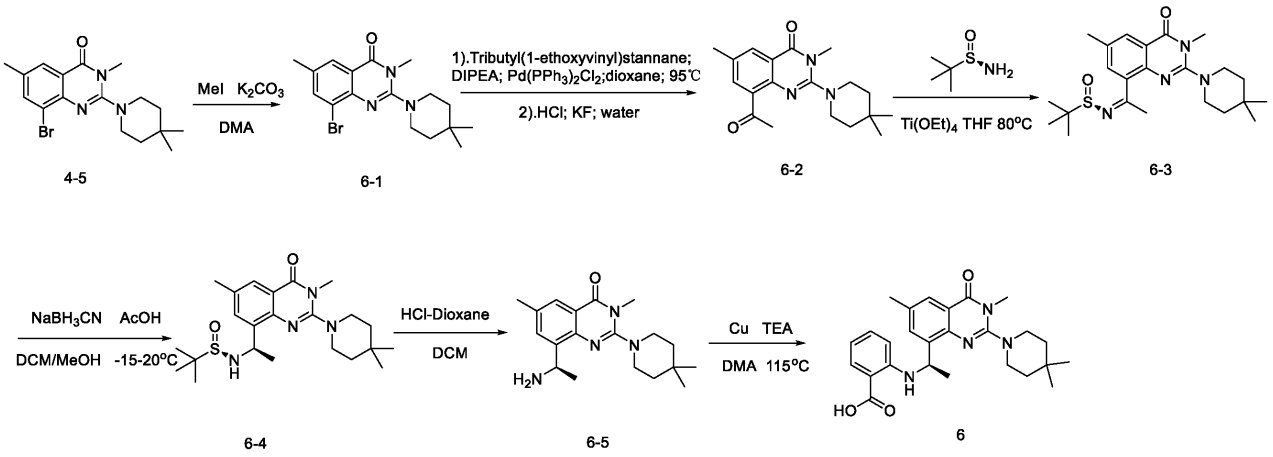
４－９（７０ｍｇ、０．２２ｍｍｏＬ）、２－ヨード安息香酸（８３ｍｇ、０．３３ｍｍｏＬ）、ＴＥＡ（４５ｍｇ、０．４４ｍｍｏＬ）、ナノ銅粉（１４ｍｇ、０．２２ｍｍｏＬ）を順にＤＭＡｃ（１ｍＬ）に加え、１１５℃で３ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、水（１５ｍＬ）を加え、希ＨＣｌ（１Ｎ）でＰＨを３～４に調整し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出し、ＥＡを合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、３５ｍｇの固体（化合物４）を得た。収率３７．９％、ＭＳ：４３５／（Ｍ＋H^+）。

【０２６７】

^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ７．９９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｓ，４Ｈ），１．０３（ｓ，６Ｈ）。

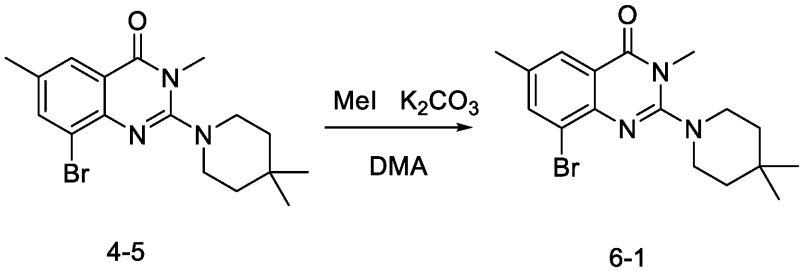
【０２６８】

実施例１８：化合物（Ｒ）－２－（（１－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）安息香酸（化合物６）の合成



【０２６９】

中間体８－ブロモ－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（６－１）の合成

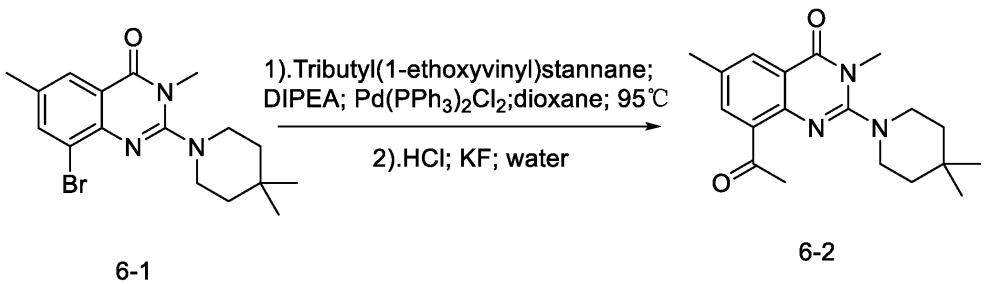


【０２７０】

４－５（１．５ｇ、０．４３ｍｍｏＬ、合成は実施例１７の中間体４－５の合成を参照）、K_2CO_3（０．６ｇ、８．６ｍｍｏＬ）を順にＤＭＡ（１５ｍＬ）に加え、ＭｅＩ（１．９ｇ、１２．９ｍｍｏＬ）を滴下し、室温で反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、水（３０ｍＬ）を加え、ＥＡ（３０ｍＬ×３）で抽出し、ＥＡを合わせ、水（２０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、１．１ｇの固体（６－１）を得た。収率７０．５％、ＭＳ：３６４，３６６／（Ｍ＋Ｈ＋）。

【０２７１】

中間体８－アセチル－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（６－２）の合成



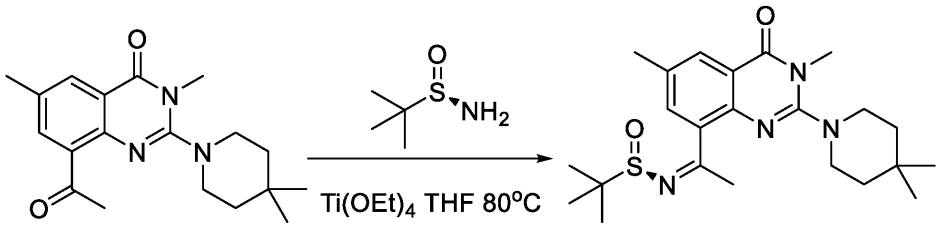
【０２７２】

６－１（１．１ｇ、３ｍｍｏｌ）、スズ試薬（１．７ｇ、４．５ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．８ｇ、６ｍｍｏｌ）、$Pd(PPh_3)Cl_2$（０．３ｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を順にジオキサン（１０ｍＬ）に加え、窒素ガスで保護し、９５℃で８ｈ反応させ、ＴＬ

Ｃでモニタリングし、降温させ、ＨＣｌ（４Ｎ、５ｍＬ）を加え、３０ｍｉｎ撹拌して反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、水（３０ｍＬ、２．７ｇＫＦ）を加え、３ｈ撹拌し、減圧濾過し、濾過ケーキをＥＡ（２０ｍＬ×３）で洗浄し、ＥＡを合わせ、飽和食塩水（２０ｍＬ）で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、０．７ｇの固体（６－２）を得た。収率７０．７％、ＭＳ：３２８／（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２７３】

中間体（Ｒ，Ｅ）－Ｎ－（１－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルファミド（６－３）の合成



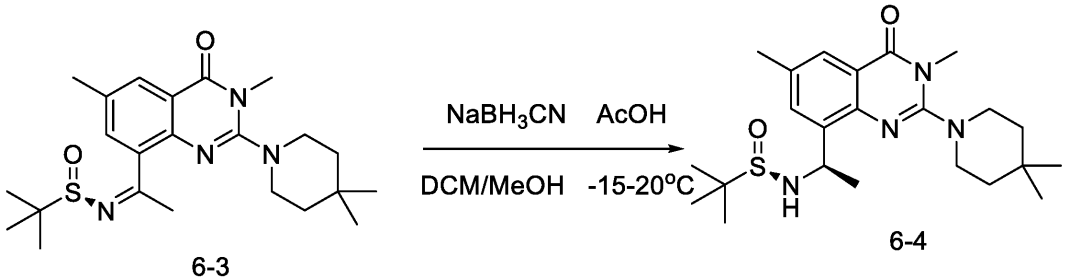
6-2　　6-3

【０２７４】

６－２（０．７ｇ、２．１ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（０．５ｇ、４．３ｍｍｏｌ）およびチタン酸テトラエチルエステル（１．５ｇ、０．６４ｍｍｏｌ）を順に無水ＴＨＦ（５ｍＬ）に加え、８５℃で６ｈ撹拌し、ＴＬＣでモニタリングした。降温後にＥＡ（３０ｍＬ）を加えて希釈し、水（３０ｍＬ）に注いで３０ｍｉｎ撹拌し、濾過し、分液してＥＡ（２０ｍｌ×２）で抽出し、飽和塩化ナトリウム溶液（３０ｍＬ）で１回洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、０．７ｇの淡黄色の固体（６－３）を得た。収率７６％、Ｍ／Ｓ：４３１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２７５】

化合物（Ｒ）－Ｎ－（（－Ｒ－）１－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（６－４）の合成



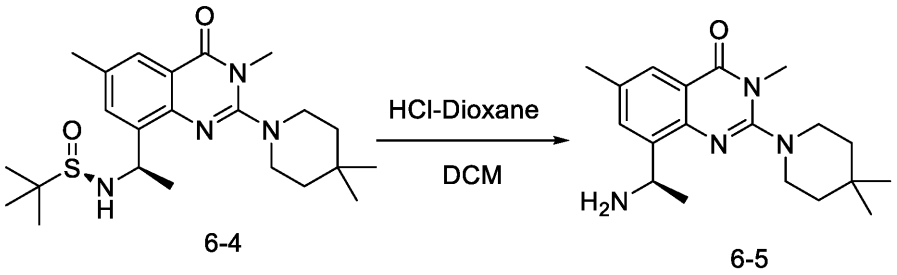
6-3　　6-4

【０２７６】

６－３（０．７ｇ、１．６ｍｍｏｌ）をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（３．５ｍＬ／３．５ｍＬ）に溶解させ、氷酢酸（０．６ｇ、１０ｍｍｏｌ）を滴下し、－１０℃まで冷却し、数回に分けて（０．３ｇ、４．９ｍｍｏｌ）を加え、自然に昇温させて１２ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、飽和炭酸ナトリウム溶液でＰＨを９～１０に調整し、ＥＡ（２０ｍＬ×３）で抽出し、ＥＡを合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で１回洗浄し、乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、０．６ｇの白色の固体（６－４）を得た。収率８５．３％、Ｍ／Ｓ：４３３（Ｍ＋Ｈ$^+$）。ｄｅ値：９８％。

【０２７７】

中間体（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３，６－ジメチルキナゾリン－４（３Ｈ）－オン（６－５）の合成



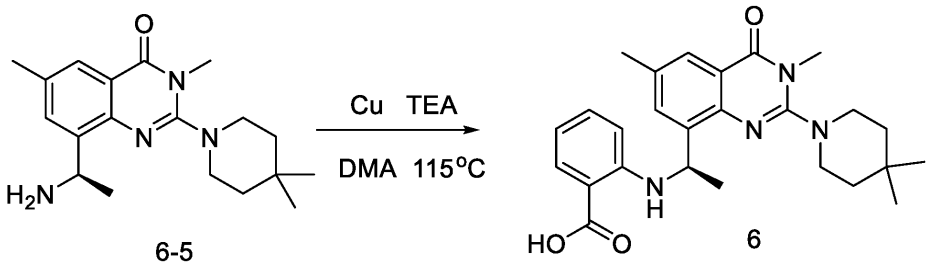
6-4　　6-5

【０２７８】

６－４（０．６ｇ、１．４ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌ－ジオキサン（３ｍＬ）を滴下し、室温で反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、反応液を濃縮乾固させ、水（１０ｍＬ）、ＥＡ（１０ｍＬ）を加え、透明になるまで溶解させ、分液し、ＥＡ（１０ｍＬ）で１回抽出し、水相をＮａＨＣＯ３でＰＨ８～９に調整し、ＤＣＭ（１５ｍＬ×３）で抽出し、乾燥させ、濃縮して、０．４ｇの淡黄色の固体（６－５）を得た。収率８７．８％、ＭＳ：３２９／（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２７９】

化合物（Ｒ）２－（（１－（２－（４，４－ジメチルピペリジン－１－イル）－３，６－ジメチル－４－オキソ－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）イル）安息香酸（化合物６）の合成



6-5　　6

【０２８０】

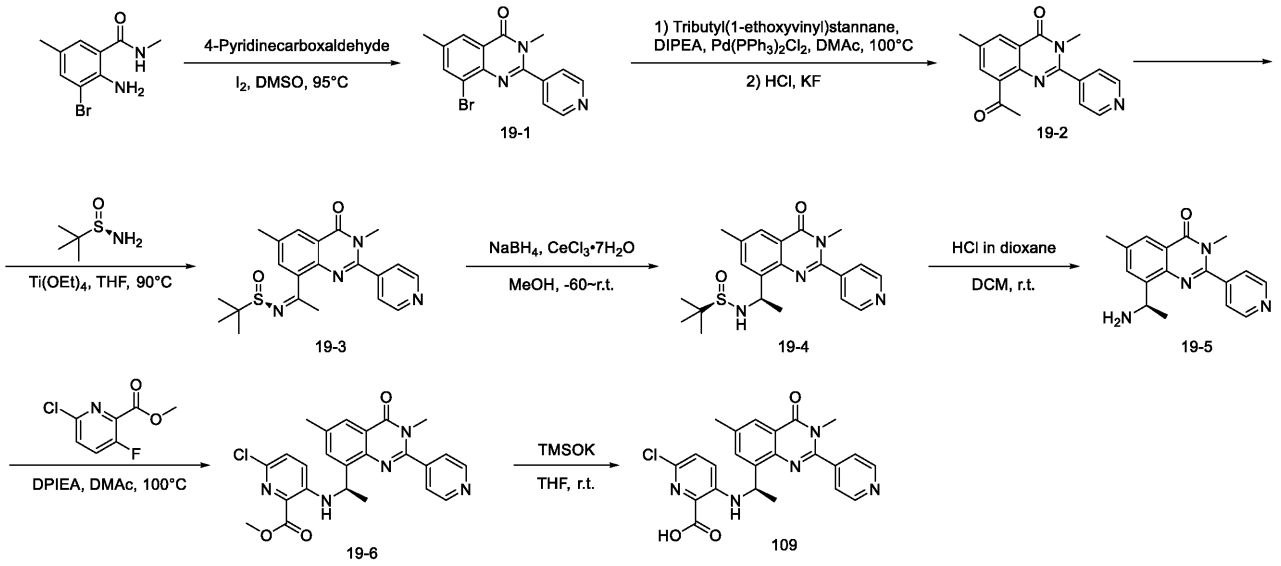
６－５（７０ｍｇ、０．２２ｍｍｏＬ）、２－ヨード安息香酸（８３ｍｇ、０．３３ｍｍｏＬ）、ＴＥＡ（４３ｍｇ、０．４３ｍｍｏＬ）、ナノ銅粉（１４ｍｇ、０．２１ｍｍｏＬ）を順にＤＭＡｃ（１ｍＬ）に加え、１１５℃で３ｈ反応させ、ＴＬＣでモニタリングし、水（１５ｍＬ）を加え、希ＨＣｌ（１Ｎ）でＰＨを３～４に調整し、ＥＡ（１０ｍＬ×３）で抽出し、ＥＡを合わせ、飽和塩化ナトリウム溶液（１０ｍＬ×３）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィにより、３５ｍｇの固体（化合物６）を得た。収率３６．６％、ＭＳ：４８９／（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８１】

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｃｈｌｏｒｏｆｏｒｍ－ｄ）δ７．９９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），６．６０（ｄｄ，Ｊ＝１０．６，８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．５６（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．２２（ｓ，４Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），１．７２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｓ，４Ｈ），１．０３（ｓ，６Ｈ）。

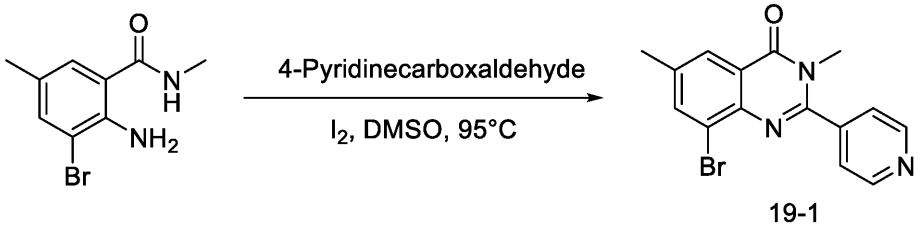
【０２８２】

実施例１９　化合物（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－（ピリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（化合物１０９）の合成



【０２８３】

第１ステップ：中間体８－ブロモ－３，６－ジメチル－２－（ピリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１９－１）の合成

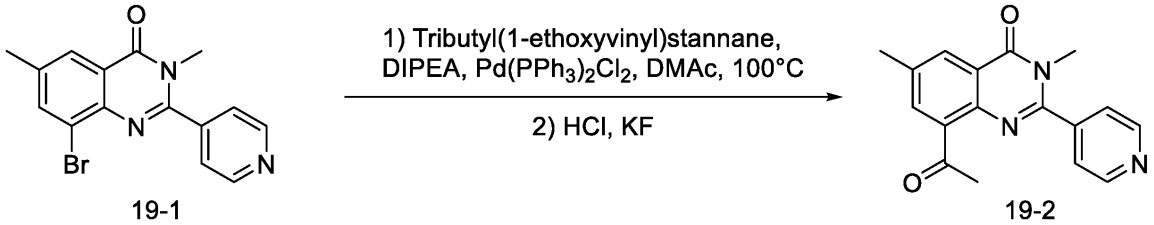


【０２８４】

２－アミノ－３－ブロモ－Ｎ，５－ジメチルベンズアミド（２．４ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）、４－ピリジンカルボキシアルデヒド（１．３ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）、ヨウ素（３．０ｇ，１２．０ｍｍｏｌ）を室温で順にジメチルスルホキシド（２５ｍＬ）に加え、９５℃まで昇温させて一晩反応させ、反応液を室温まで降温させ、水（５０ｍＬ）にゆっくりと注ぎ、飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液（１０ｍＬ）を加えて２時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキに対して水（２０ｍＬ）で溶出を１回行い、無水エタノール（２０ｍＬ）で溶出を１回行い、メチルｔｅｒｔ－ブチルエーテル（２０ｍＬ）で溶出を１回行い、真空乾燥させて、２．９ｇの生成物（中間体１９－１）を得た。収率８７．９％。Ｍｓ：３３０．０（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８５】

第２ステップ：中間体８－アセチル－３，６－ジメチル－２－（ピリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１９－２）の合成



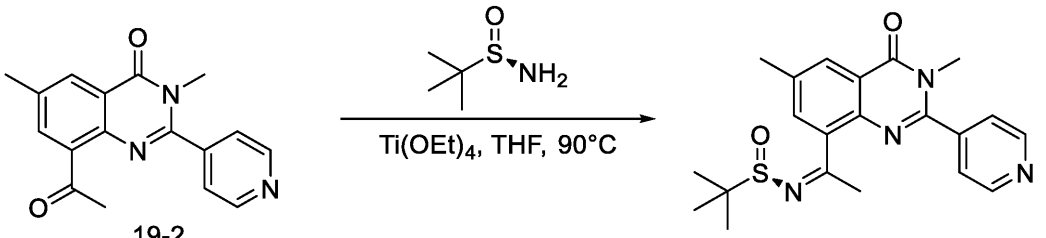
【０２８６】

中間体１９－１（２．９ｇ、８．８ｍｍｏｌ）、トリブチル（１－エトキシビニル）スズ（４．８ｇ、１３．２ｍｍｏｌ）、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３．４ｇ、２６．４ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_2$Ｃｌ$_2$（０．６ｇ、０．９ｍｍｏｌ）を室温で

順にＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（４０ｍＬ）に加え、窒素ガスで３回置換し、１００℃まで昇温させて一晩反応させ、反応液を室温まで降温させ、塩化水素のジオキサン溶液（４ｍｏｌ／Ｌ）をゆっくりと加え、ＰＨを１～２に調整し、少量の水（１ｍＬ）を加え、１時間撹拌して反応させ、酢酸エチル（２０ｍＬ）を加えて希釈し、水（２０ｍＬ）を加え、フッ化カリウム水溶液を加えてＰＨが７より大きくなるよう調整し、２時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル（２０ｍＬｘ３）でスラリー化し、濾液を合わせて層分離させ、水層を酢酸エチル（２０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮して得られた残留物をメタノール（２０ｍＬ）でスラリー化して２．５ｇの生成物（中間体１９－２）を得た。収率９６．６％。Ｍｓ：２９４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８７】

第３ステップ：中間体（Ｒ，Ｚ）－Ｎ－（１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－（ピリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（１９－３）の合成



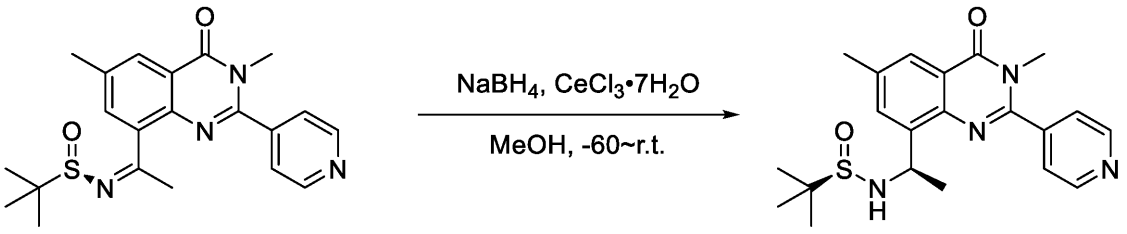
19-2　　19-3

【０２８８】

中間体１９－２（２．５ｇ、８．５ｍｍｏｌ）、（Ｒ）－（＋）－ｔｅｒｔ－ブチルスルフィンアミド（２．１ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）、チタン酸テトラエチルエステル（９．７ｇ、４２．５ｍｍｏｌ）を室温で順に乾燥したテトラヒドロフラン（２５ｍＬ）に加え、９０℃まで昇温させて一晩反応させ、反応液を室温まで降温させ、ジクロロメタン（２５ｍＬ）を加えて希釈し、水（５０ｍＬ）を加え、０．５時間撹拌し、濾過し、濾過ケーキをジクロロメタン（２０ｍＬｘ３）でスラリー化し、濾液を合わせて層分離させ、水層をジクロロメタン（２０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製して３．０ｇの生成物（中間体１９－３）を得た。収率８８．６％。Ｍｓ：３９７．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２８９】

第４ステップ：中間体（Ｒ）－Ｎ－（（Ｒ）－１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－（ピリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチリデン）－２－メチルプロパン－２－スルホンアミド（１９－４）の合成



19-3　　19-4

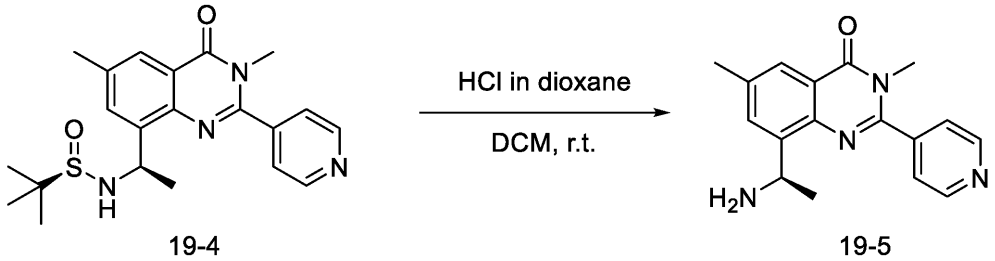
【０２９０】

中間体１９－３（３．０ｇ、７．５ｍｍｏｌ）、塩化セリウム（ＩＩＩ）七水和物（１．４ｇ、３．８ｍｍｏｌ）を室温で順にメタノール（３０ｍＬ）に加え、ドライアイス浴で－６５℃まで降温させ、水素化ホウ素ナトリウム（０．６ｇ、１５．０ｍｍｏｌ）を数

回に分けてメタノールに溶解させて反応系に滴下し、温度を－６０℃を超えないように制御し、約３０分間を費やし、ドライアイス浴を撤去し、室温まで自然に昇温させ、ジクロロメタン（３０ｍＬ）を加えて希釈し、水（６０ｍＬ）を加え、層分離させ、水層をジクロロメタン（５０ｍＬ）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製し、メタノール／水（１：１）で再結晶させて２．０ｇの生成物（中間体１９－４）を得た。収率６６．７％。Ｍｓ：３９９．２（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２９１】

第５ステップ：中間体（Ｒ）－８－（１－アミノエチル）－３，６－ジメチル－２－（ピリジン－４－イル）キナゾリン－４（３Ｈ）－オン（１９－５）の合成



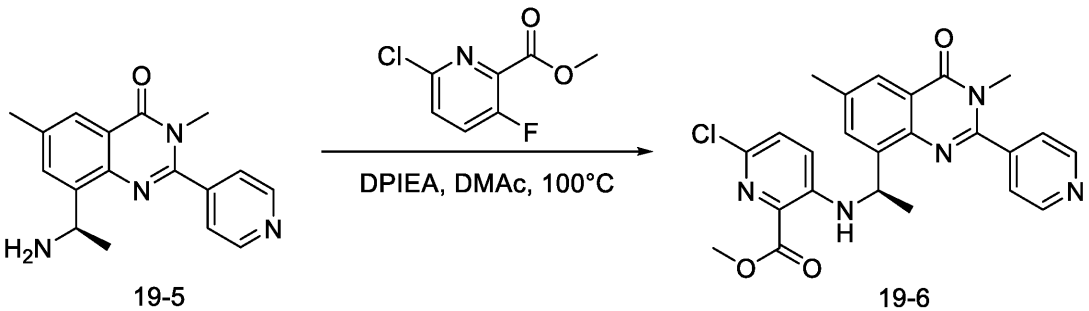
19-4　　19-5

【０２９２】

中間体１９－４（２．０ｇ、５．０ｍｍｏｌ）を室温でジクロロメタン（２０ｍＬ）に加え、塩化水素のジオキサン溶液（４ｍｏｌ／Ｌ、１０ｍｌ）を滴下し、２時間撹拌して反応させ、濃縮し、残留物を水（１０ｍＬ）で溶解させ、酢酸エチル（５ｍｌ）で抽出し、酢酸エチル層を１Ｎ塩酸（１０ｍｌ）で１回洗浄して廃棄し、酸性水層を合わせてＰＨが７より大きくなるよう調整し、ジクロロメタン（１０ｍＬｘ３）で抽出し、有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、１．２ｇの生成物（中間体１９－５）を得た。収率８１．３％。Ｍｓ：２９５．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２９３】

第６ステップ：中間体（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－（ピリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸メチルエステル（１９－６）の合成



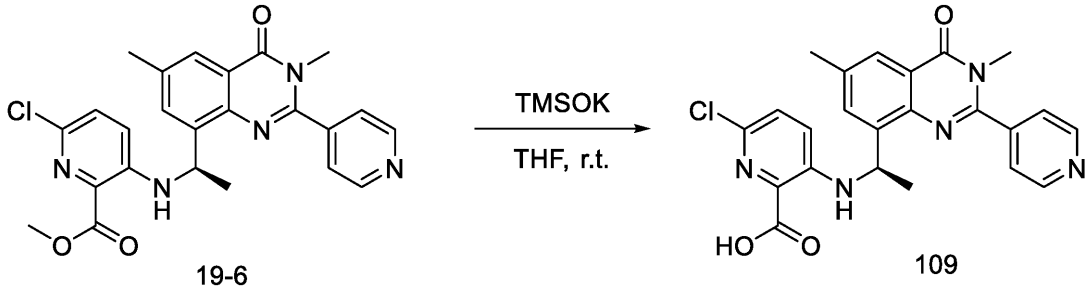
19-5　　19-6

【０２９４】

中間体１９－５（５９ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）、６－クロロ－３－フルオロピコリン酸メチルエステル（７６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（７７ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）をＮ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（１ｍＬ）に加え、１００℃まで昇温させて撹拌し一晩反応させ、反応系を室温まで下げ、酢酸エチル（２ｍＬ）を加えて希釈し、水（２ｍｌ×２）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製して、６０ｍｇの生成物（中間体１９－６）を得た。収率６４．７％。Ｍｓ：４６４．１（Ｍ＋Ｈ$^+$）。

【０２９５】

第７ステップ：化合物（Ｒ）－６－クロロ－３－（（１－（３，６－ジメチル－４－オキソ－２－（ピリジン－４－イル）－３，４－ジヒドロキナゾリン－８－イル）エチル）アミノ）ピコリン酸（化合物１０９）の合成



19-6　　109

【０２９６】

中間体１９－６（４６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を乾燥したテトラヒドロフラン（１ｍｌ）に溶解させ、トリメチルシラノレートカリウム（２６ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加え、室温で２０分間撹拌して反応させ、０．５Ｎ塩酸でｐＨを２前後に調整し、ジクロロメタン（１ｍｌ×２）で抽出し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製して３０ｍｇの生成物（化合物１０９）を得た。収率６６．７％。Ｍｓ：４５０．１（Ｍ＋Ｈ$^{+}$）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１２．９９（ｓ，１Ｈ），８．８８－８．７３（ｍ，２Ｈ），８．３１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝１．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８４－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），５．４１（ｐ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ），１．５９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ）。

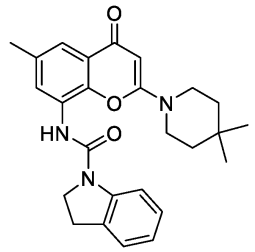
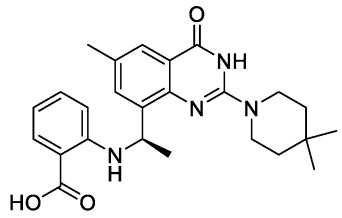
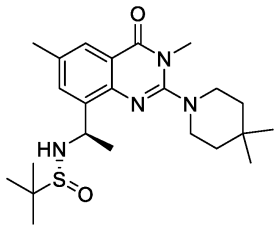
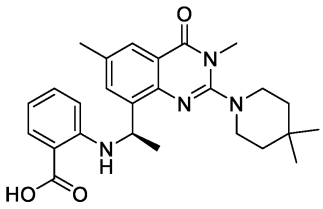
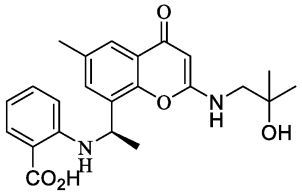
【０２９７】

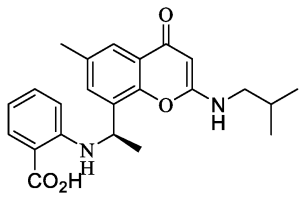
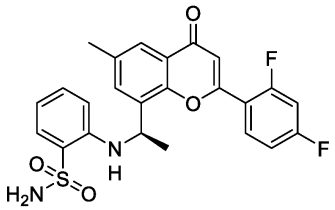
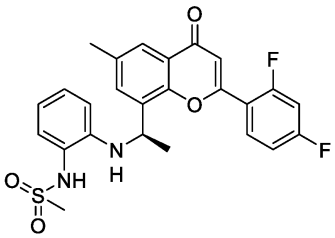
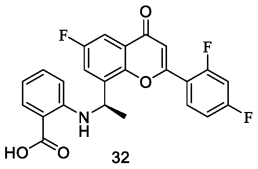
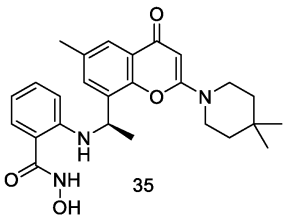
以下の化合物は、上述の実施例と類似の方法によって、適切な試薬を用いて適切な反応条件のもとで合成することができる。

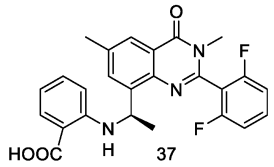
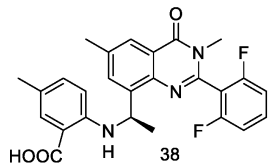
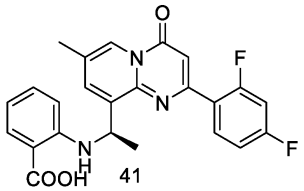
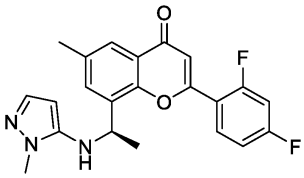
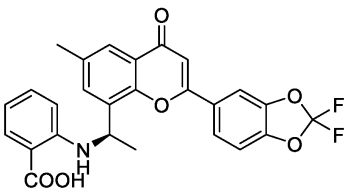
【０２９８】

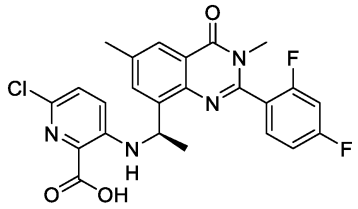
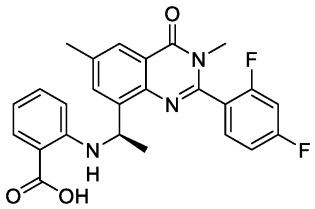
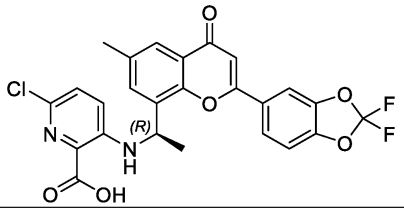
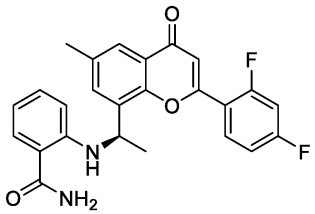
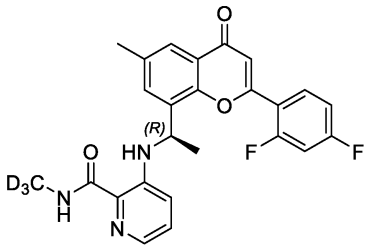
【表１】

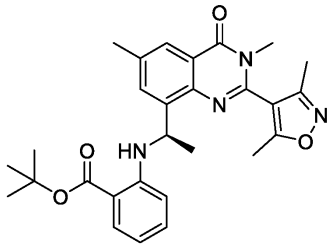
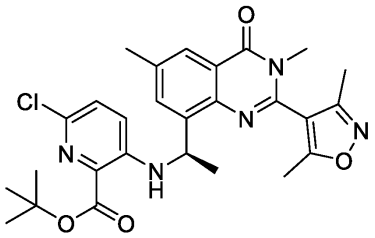
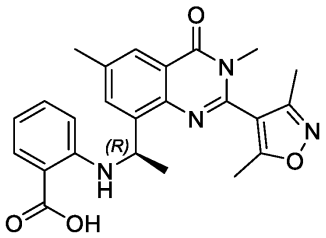
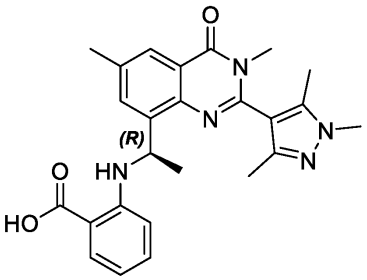
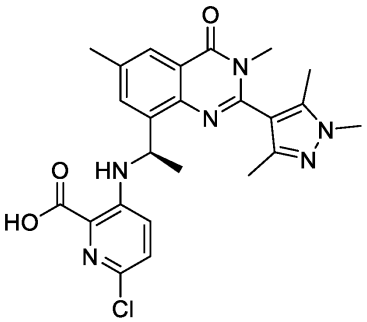
表１．本発明の化合物

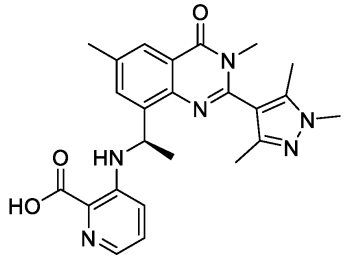
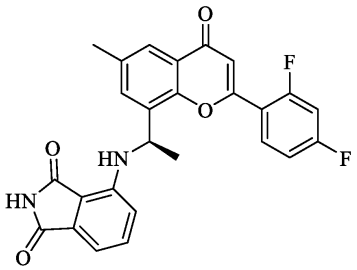
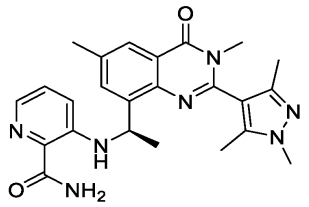
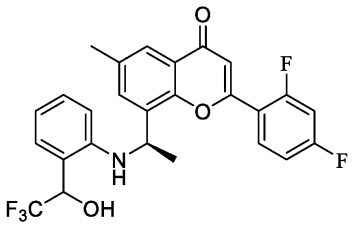
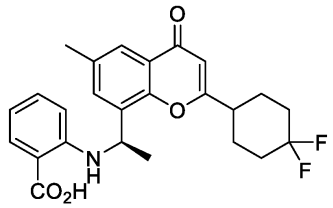
化合物番号	構造	HNMR
1		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.52 (s, 1H), 7.84 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 3.0 Hz, 2H), 7.21 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.11 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.91 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.14 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 3.45 (dd, J = 6.9, 4.7 Hz, 4H), 3.20 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 2.38 (s, 3H), 1.30 (t, J = 5.8 Hz, 4H), 0.91 (s, 6H) 。 LCMS (M+1):432.2
4		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.22 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 4H), 1.03 (s, 6H) 。 LCMS (M+1):435
5		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.89 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.38 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.82 (p, J = 7.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 3H), 3.15 (dd, J = 7.3, 4.2 Hz, 4H), 2.41 (s, 3H), 1.61 (s, 3H), 1.55 (dd, J = 7.2, 4.2 Hz, 4H), 1.23 (s, 9H), 1.03 (s, 6H) LCMS (M+1):433
6		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.99 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.22 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 6.60 (dd, J = 10.6, 8.2 Hz, 1H), 5.56 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.57 (s, 3H), 3.22 (s, 4H), 2.39 (s, 3H), 1.72 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.26 (s, 4H), 1.03 (s, 6H). LCMS (M+1):449
7		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.8(s,1H),8.67 (s, 1H), 7.97 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.32 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.50 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.44 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 5.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.39 (s, 1H), 3.17 (d, J = 6.2 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.16 (d, J =

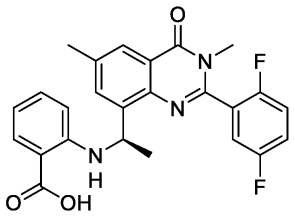
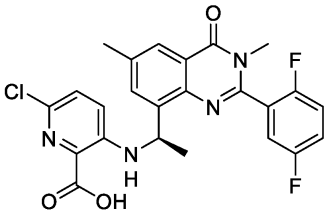
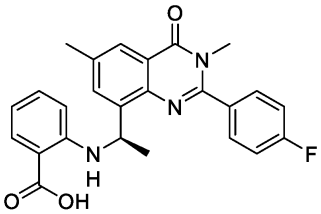
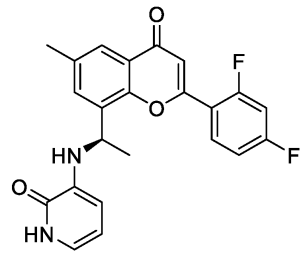
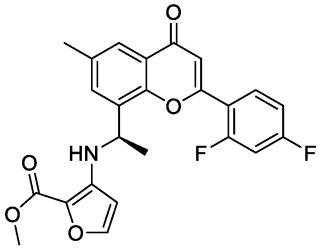
		7.6 Hz, 6H) 。 LCMS (M+1): 411
8		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.80 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.31 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.52 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.22 (s, 1H), 5.11 (s, 1H), 3.05 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.88 (dt, J = 13.4, 6.7 Hz, 1H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.94 (dd, J = 6.6, 1.8 Hz, 6H) 。 LCMS (M+1):395
27		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.01 (s, 1H), 8.02- 7.92 (m, 1H), 7.74 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.61 - 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.19 (s, 1H), 6.45 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):471
28		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.96 (s, 1H), 8.11 (td, J = 8.8, 6.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H) 7.73 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.57 (ddd, J = 11.9, 9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.34 (td, J = 8.5, 2.5 Hz, 1H), 7.13 (dd, J = 7.8, 1.6 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.36 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 5.69 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 5.24 - 5.07 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.34 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):485
32	 32	LCMS (M+1): 440
35	 35	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.13 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 7.99 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.62 - 7.55 (m, 1H), 7.42 - 7.32 (m, 2H), 7.18 - 7.08 (m, 1H), 6.54 (q, J = 8.3, 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.08 - 4.95 (m, 1H), 3.54 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 2.29 (d, J = 4.1 Hz, 3H), 1.53

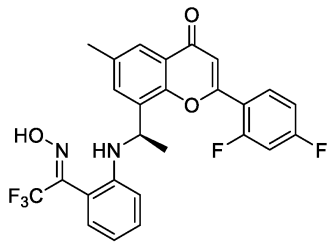
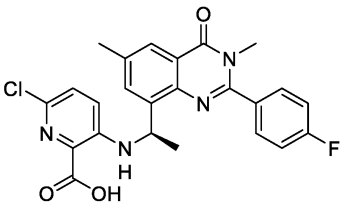
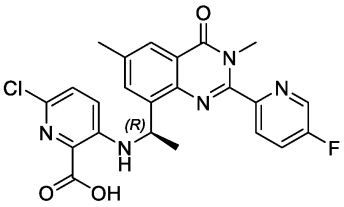
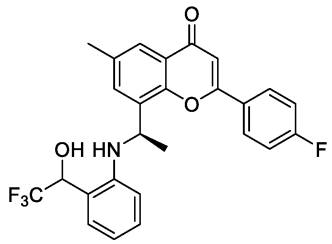
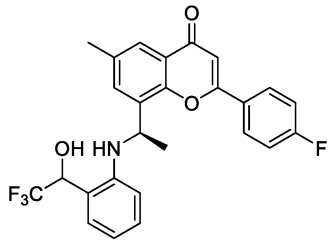
		(d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.42 (t, J = 5.9 Hz, 4H), 0.98 (s, 6H) 。 LCMS (M+1):450.2
37		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.04 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.57 – 7.45 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.2, 2.5 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.49 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.59 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H), LCMS (M+1):450
38		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.03 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (ddd, J = 14.8, 8.5, 6.3 Hz, 1H), 7.11 (td, J = 8.2, 4.2 Hz, 2H), 7.01 (dd, J = 8.7, 2.3 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.56 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 2.17 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):464
41		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.34 – 8.26 (m, 1H), 7.84 – 7.78 (m, 2H), 7.51 – 7.43 (m, 1H), 7.34 – 7.27 (m, 1H), 7.18 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 6.83 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 6.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.38 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.55 – 5.44 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):436
42		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.78 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.61-5.52 (m, 1H), 7.37 – 7.30 (m, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.75 – 6.61 (m, 3H), 5.41 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 3.25 (s, 3H), 2.37 (s, 3H), 1.71 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):396.1
43		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.77 (brs, 1H), 8.47(s, 1H), 8.20 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 8.05 (dd, J = 8.5, 1.9 Hz, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.26 – 7.17 (m, 1H), 7.13 (s, 1H), 6.55 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.51 (d, J

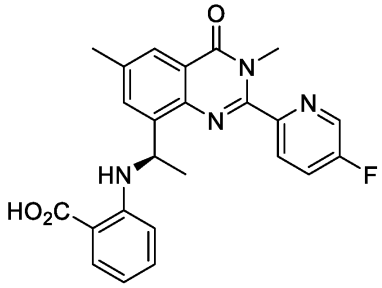
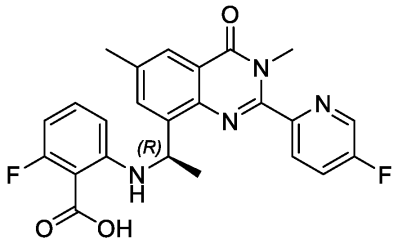
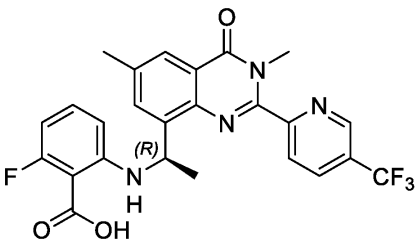
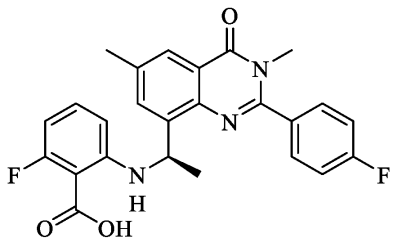
		= 8.5 Hz, 1H), 5.37 (t, J = 6.3 Hz, 1H), 2.36 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):480
44		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (s, 1H), 8.07 – 8.02 (m, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 2H), 7.13 – 7.02 (m, 2H), 7.06 – 6.97 (m, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.54 (s, 1H), 3.49 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):485
45		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.75 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.63 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.66 (m, 4H), 2.45 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):450
46		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.55 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.05 (d, 1H), 7.74 (d, 1H), 7.60 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.18 (s, 2H), 7.11 (s, 1H), 5.67 – 5.20 (m, 1H), 2.34 (s, 3H), 1.65 (d, 3H) 。 LCMS (M+1):515.1
47		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.91 (s, 2H), 7.83–7.77 (m, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.54 (ddd, J = 11.9, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.04–6.96 (m, 1H), 6.93–6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.59–6.47 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):435
48		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.11 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.14 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.79 – 7.73 (m, 2H), 7.61 – 7.53 (m, 2H), 7.36 – 7.30 (m, 1H), 7.18 (dd, J = 8.6, 4.3 Hz, 1H), 6.90 (dd, J = 8.8, 1.3 Hz, 1H), 6.80 (d, J = 0.8 Hz, 1H), 5.20 (p, J = 6.6 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):453.2

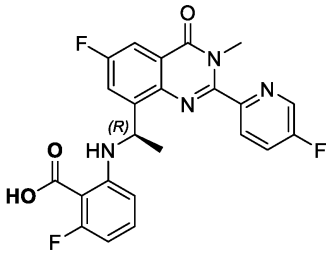
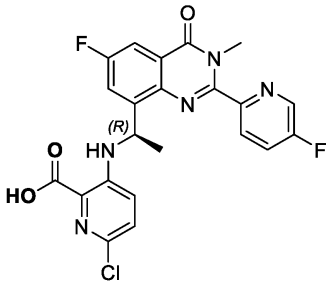
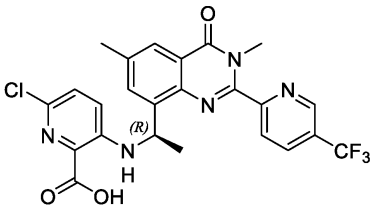
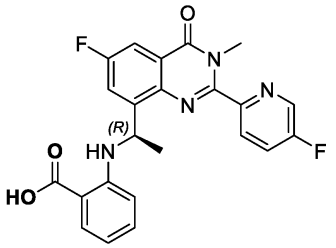
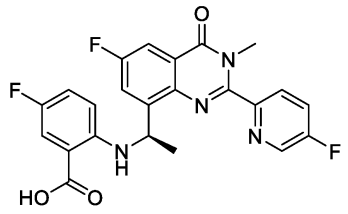
49		LCMS (M+1): 489
50		LCMS (M+1): 524
51		LCMS (M+1): 433
52		LCMS (M+1): 446
53		LCMS (M+1): 481

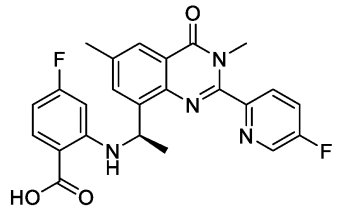
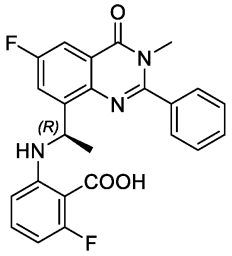
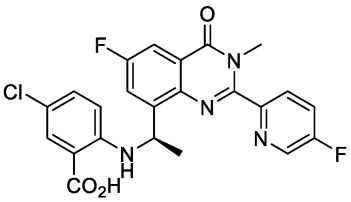
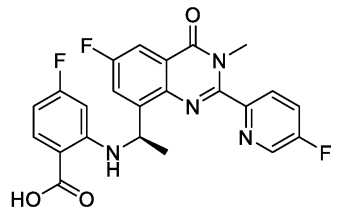
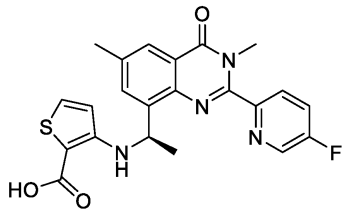
54		LCMS (M+1): 447
55		LCMS (M+1): 461
56		LCMS (M+1): 446
57		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.11 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 2.3, 1.0 Hz, 1H), 7.62 – 7.54 (m, 2H), 7.38 – 7.23 (m, 2H), 6.97 (q, J = 6.5, 5.4 Hz, 2H), 6.81 (s, 1H), 6.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.13 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.55 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.16 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):490.1
58		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.78 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (dd, J = 7.9, 1.7 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.28 – 7.16 (m, 1H), 6.54 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 6.25 (s, 1H), 5.13 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 2.34 (s, 3H), 2.22 – 1.64 (m, 9H), 1.60 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):442.1

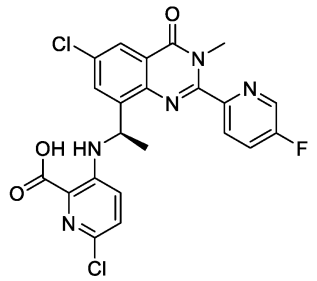
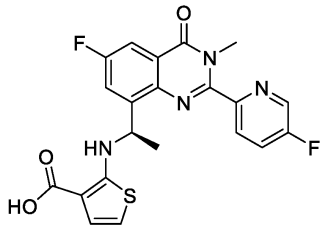
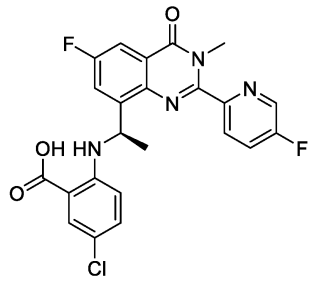
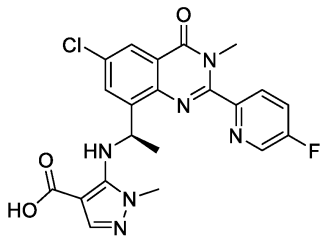
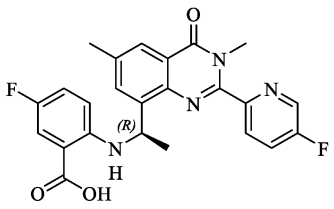
59		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.03 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.1, 1.7 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J = 7.8, 4.6, 2.7 Hz, 1H), 7.25 – 7.16 (m, 3H), 6.57 (t, J = 7.5 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.57 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 3.52 (d, J = 1.8 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):450
60		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (s, 1H), 8.00 – 7.91 (m, 1H), 7.22 (s, 4H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H),6.79 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.49 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.44 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):485
61		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (s, 1H), 8.00 – 7.95 (m, 1H), 7.65 (dd, J = 8.5, 5.2 Hz, 2H), 7.61 – 7.57 (m, 1H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.17 (s, 1H), 6.57 (t, J = 7.6 Hz, 1H), 6.46 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 5.60 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.56 (s, 4H), 2.43 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1):432
62		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.44 (s, 1H), 8.13 (td, J = 8.8, 6.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.58 (dh, J = 6.0, 2.5 Hz, 2H), 7.36 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 6.80 (s, 1H), 6.58 (s, 1H), 6.00 – 5.86 (m, 2H), 5.80 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 5.03 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 2.37 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H). LCMS (M+1):409
63		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 7.93 (dd, J = 2.4, 0.8 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 6.2 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 7.16 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.11 – 7.07 (m, 1H), 7.02 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.89 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 5.11 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.67 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):440

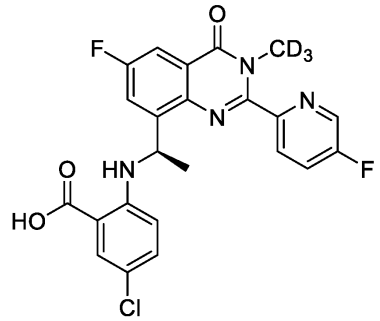
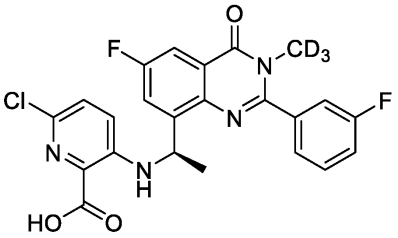
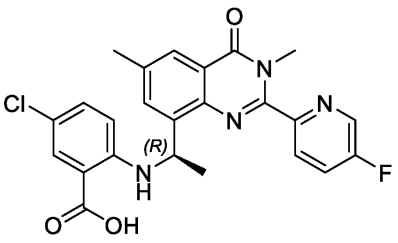
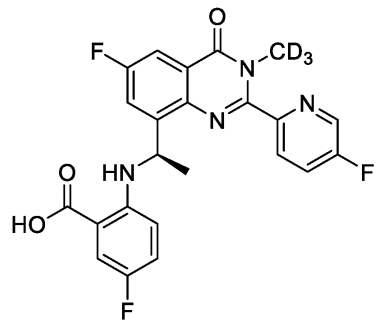
64		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 11.06 (s, 1H), 9.03 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.96 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (dd, J = 2.1, 0.9 Hz, 1H), 7.53 – 7.41 (m, 2H), 7.29 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.76 – 6.68 (m, 2H), 5.26 (h, J = 6.6, 6.2 Hz, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):503.1
65		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.01 (s, 1H), 8.00 – 7.93 (m, 1H), 7.24 (m, 4H), 7.61 – 7.57 (m, 1H),6.92 (d, J = 9.0 Hz, 1H),6.75 (s, 1H), 5.43 (s, 1H), 3.40 (d, J = 1.7 Hz, 3H), 2.49 (s, 3H), 1.68 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):467
66		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.5 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.91 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.49 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):468.1
67 Isomer 1		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.26 – 8.14 (m, 2H), 7.73 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.8 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.98 (qd, J = 5.9, 2.8 Hz, 2H), 6.57 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.07 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.59 (q, J = 7.2 Hz, 1H), 5.26 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 2.35 (s, 3H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):472.1
68 Isomer 2		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.19 (dd, J = 8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.72 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.6 Hz, 2H), 7.28 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.02 – 6.93 (m, 2H), 6.56 (t, J = 7.4 Hz, 1H), 6.35 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 6.15 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 5.56 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.25 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 2.33 (s,

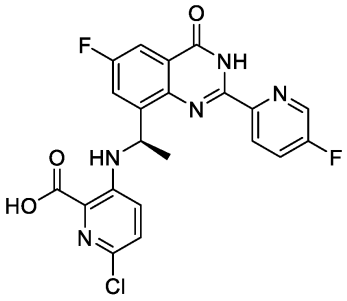
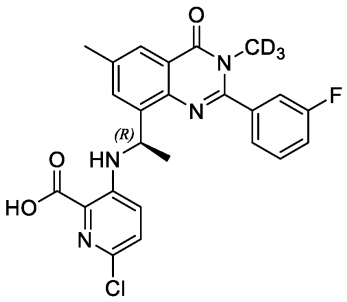
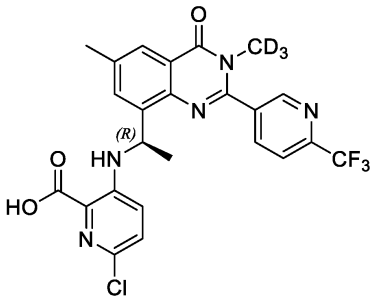
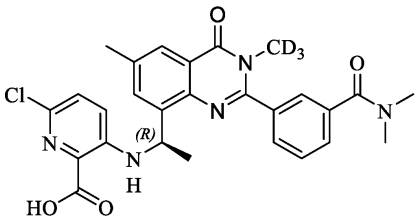
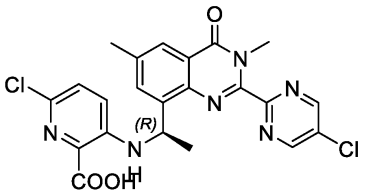
		3H), 1.62 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):472.1
69		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.69 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (t, J = 1.4 Hz, 1H), 7.78 (dd, J = 8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.16 (ddd, J = 8.6, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.53 – 6.45 (m, 1H), 6.42 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):433
70		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.07 (td, J = 8.3, 6.1 Hz, 1H), 6.27 (dd, J = 11.3, 8.1 Hz, 1H), 6.20 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.42 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.53 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):451.1
71		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.99 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 1H),8.00 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.65 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.62 (s, 3H) 。 LCMS (M+1):501
72		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.00 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 8.4, 5.2 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.23 (t, J = 8.5 Hz, 2H), 7.01 (s, 1H), 6.24 (s, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.55 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.59 (s, 3H) 。 LCMS (M+1):450

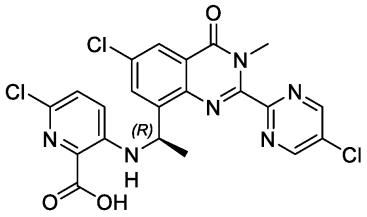
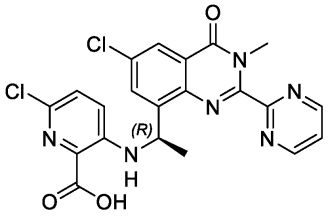
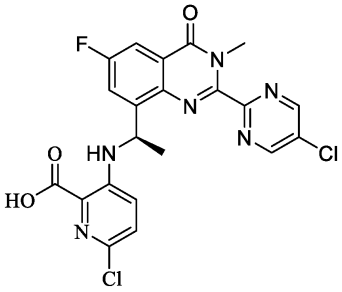
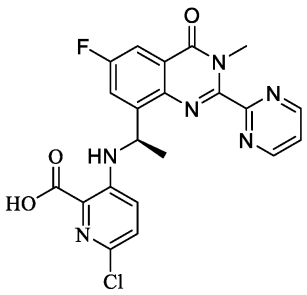
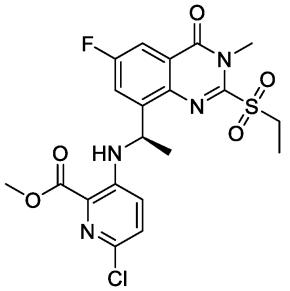
73		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.16 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (dd, J = 8.4, 3.0 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 9.5, 3.1 Hz, 1H), 6.81 (q, J = 7.6 Hz, 1H), 6.19 – 6.13 (m, 1H), 5.96 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.49 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):455
74		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.98 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 10.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.90 – 7.56 (m, 2H), 7.44 – 7.15 (m, 1H), 7.03 (dd, J = 25.5, 8.9 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.5 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):472
75		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.99 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.13 – 7.99 (m, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.84 (s, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.65 (s, 3H). LCMS (M+1):518
76		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.77 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.13 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.78 (ddd, J = 11.4, 8.1, 2.4 Hz, 2H), 7.58 (dd, J = 9.5, 3.0 Hz, 1H), 7.15 (ddd, J = 8.7, 7.1, 1.7 Hz, 1H), 6.55 – 6.47 (m, 1H), 6.36 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):437
77		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.61 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.99 (dd, J = 8.7, 4.3 Hz, 1H), 7.89 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.67 (td, J = 9.2, 8.5, 2.9 Hz, 2H), 7.58 – 7.50 (m, 1H), 7.01 – 6.90 (m, 1H), 6.41 (s, 1H), 5.57 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 3.71 (s, 3H), 1.69 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):455.1

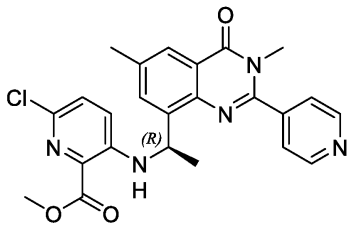
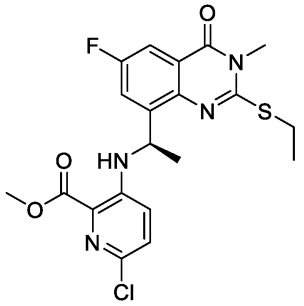
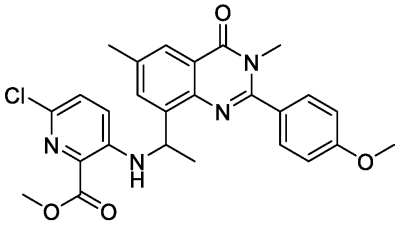
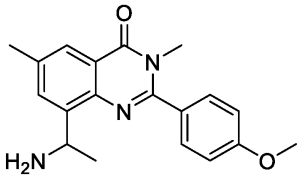
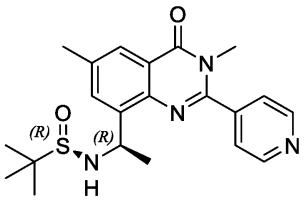
78		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 – 8.05 (m, 1H), 8.02 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.98 (dd, J = 8.9, 6.7 Hz, 1H), 7.64 (td, J = 8.4, 2.9 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.29 – 6.20 (m, 2H), 5.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.70 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):451.2
79		LCMS (M+1):436
80		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 3.32 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):471
81		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.60 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.07 – 7.95 (m, 2H), 7.89 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.66 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.50 (dd, J = 9.0, 3.0 Hz, 1H), 6.30 (ddd, J = 8.9, 7.9, 2.4 Hz, 1H), 6.13 (dd, J = 12.2, 2.4 Hz, 1H), 5.54 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 1.66 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):455.1
82		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.64 – 8.52 (m, 1H), 8.09 – 7.96 (m, 2H), 7.68 (dt, J = 8.4, 4.2 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.43 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.47 (s, 3H), 1.65 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):439.1

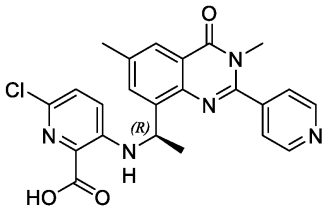
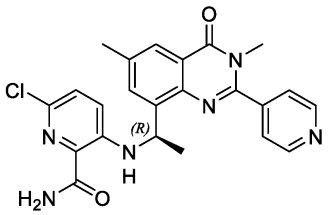
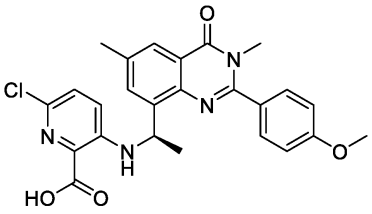
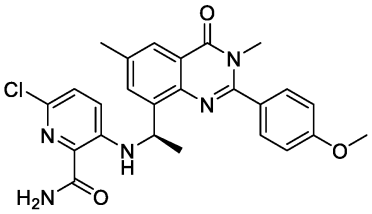
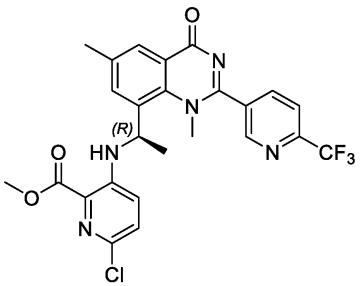
83		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.01 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H) 7.70 – 7.56 (m, 2H)7.11 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H),5.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H) 3.69 (s, 3H), 1.26 (s, 3H) LCMS (M+1):488.06
84		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.58 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.03 (dd, J = 8.6, 4.4 Hz, 1H), 7.87 (dd, J = 8.2, 3.0 Hz, 1H), 7.68 (td, J = 8.3, 2.9 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 8.9, 3.0 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 6.35 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 3.69 (s, 3H), 1.66 (s, 3H) LCMS (M+1):433.26
85		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 3.51 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):471
86		LCMS (M+1):457
87		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.02 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.49 (dd, J = 9.8, 3.2 Hz, 1H), 7.10 (td, J = 8.7, 3.2 Hz, 1H), 6.41 (dd, J = 9.3, 4.5 Hz, 1H), 5.45 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。

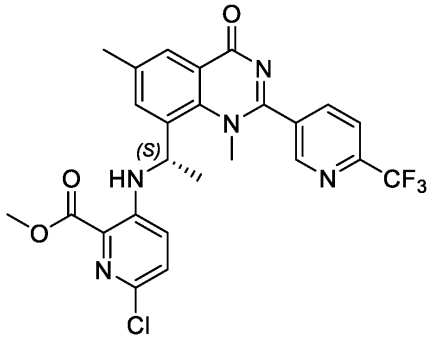
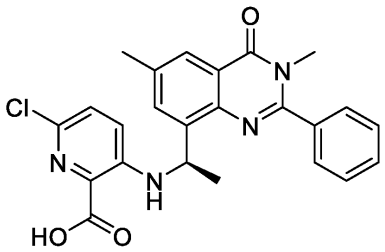
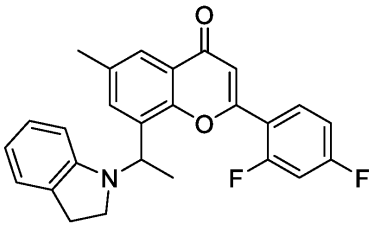
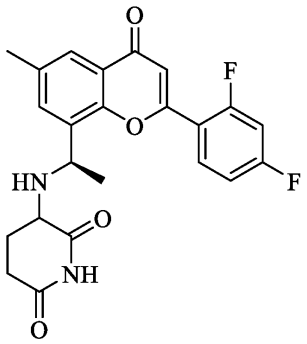
		LCMS (M+1):451
88		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.16 (s, 1H), 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.42 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 8.12 (dd, J = 8.8, 4.5 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.77 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 2.6 Hz, 1H), 7.60 (dd, J = 9.4, 3.0 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.42 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.46 (t, J = 6.5 Hz, 1H), 1.59 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):474
89		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.25 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.45 – 7.30(m,3H), 7.28 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.35 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.26 (s, 3H) LCMS (M+1):474
90		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.12 (s, 1H), 8.75 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.43 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.11 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.01 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.90 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 2.7 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.21 (dd, J = 9.0, 2.7 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.45 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.50 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):467
91		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.76 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.14 (dd, J = 8.7, 4.6 Hz, 1H), 8.03 (td, J = 8.8, 2.9 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 8.3, 3.0 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 18.9, 9.6, 3.1 Hz, 2H), 6.99 (td, J = 8.6, 3.2 Hz, 1H), 6.31 (dd, J = 9.2, 4.5 Hz, 1H), 5.43 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 1.55 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):458

92		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.01 (s, 1H), 12.27 (s, 1H), 8.78 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.67 (dd, J = 8.9, 4.6 Hz, 1H), 8.56 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 8.04 (td, J = 8.7, 2.9 Hz, 1H), 7.73 (ddd, J = 21.1, 8.8, 3.1 Hz, 2H), 7.31 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (t, J = 6.9 Hz, 1H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):441
93		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.48 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 7.43 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):470
94		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 9.04 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.20 (dd, J = 8.2, 2.2 Hz, 1H), 8.06 (dd, J = 2.2, 1.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 6.86 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 5.49 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):521
95		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.56 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 26.6 Hz, 3H), 7.61 (td, J = 15.3, 7.7 Hz, 3H), 7.36 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.47 (s, 1H), 2.99 (d, J = 9.6 Hz, 6H), 2.39 (s, 3H), 1.56 (d, J = 6.5 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):524.2
96		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.00 (s, 1H), 9.54 (s, 1H), 9.23 (s, 3H), 7.91 (s, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.24 (d, J = 48.7 Hz, 1H), 6.87 (d, J = 41.9 Hz, 1H), 5.40 (s, 1H), 3.68 (s, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.23 (s, 3H) 。 LCMS (M+1):485

97		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):505
98		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.50 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.54 (s, 2H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):471
99		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.51 (s, 1H), 6.87 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):489
100		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.51 (d, J = 58.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.76 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 3.8 Hz, 2H), 7.51 (s,2H), 6.86 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 2.36 (d, J = 16.4 Hz, 3H), 1.48 (d, J = 54.4 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):455
102		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.3(brs, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.51 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.45(m, 2H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.22 (m, 3H) LCMS (M+1):482

103		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.81 (d, 2H), 8.31 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78 (d, 2H), 7.68 (s, 1H), 7.32 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 5.48 – 5.37 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.39 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.59 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):464.1
105		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.3(brs, 1H), 7.88 (dd, J = 8.1, 2.9 Hz, 1H), 7.44 (dd, J = 8.9, 2.9 Hz, 1H), 7.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.51 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 3.87 (s, 3H), 3.69 (s, 3H), 3.15(m, 2H), 1.69 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.31 (m, 3H) LCMS (M+1):451
106		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.50 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.08 – 7.00 (m, 3H), 6.91 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):493.16
107		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.02 (dd, J = 2.0, 1.0 Hz, 1H), 7.58 – 7.50 (m, 3H), 7.04 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 4.81 (q, J = 6.8 Hz, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.55 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):324.16
108		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.80 (d, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.73 (d, 2H), 5.92 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 5.21 – 5.08 (m, 1H), 3.38 (s, 3H), 2.48 (s, 3H), 1.41 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.05 (s, 9H) 。 LCMS (M+1):399.2

109		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 13.02 (s, 1H), 9.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49 – 5.36 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):450.1
110		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.07 (d, J = 7.1 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 5.1 Hz, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 7.60 (s, 2H), 7.24 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 6.93 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.49 – 5.36 (m, 1H), 3.40 (s, 3H), 2.41 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.6 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):449.1
111		1HNMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.23 (s, 1H), 8.02 (dd, J = 2.1, 1.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 7.09 – 7.03 (m, 3H), 6.96 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 5.65 (q, J = 6.7 Hz, 1H), 3.91 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.43 (s, 3H), 1.64 (d, J = 6.7 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):479.14
112		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 – 7.67 (m, 1H), 7.59 (d, J = 8.2 Hz, 2H), 7.54 (d, J = 1.9 Hz, 1H), 7.05 (d, J = 7.9 Hz, 2H), 6.96 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 6.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 5.57 (s, 1H), 5.42 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.42 (s, 3H), 1.25 (s, 3H) 。 LCMS (M+1):478.16
113		LCMS (M+1):532

114		LCMS (M+1):532
115		1H NMR (400 MHz, Chloroform-d) δ 8.55 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 8.07 (dd, J = 8.7, 4.4 Hz, 1H), 7.68 – 7.61 (m, 2H), 5.13 (p, J = 6.7 Hz, 1H), 4.70 (d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.66 (s, 3H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.16 (s, 9H) 。 LCMS (M+1):449
116		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.02 (td, J = 8.9, 6.5 Hz, 1H), 7.83-7.77 (m, 1H), 7.74 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.54 (ddd, J = 11.9, 9.2, 2.6 Hz, 1H), 7.15 (td, J = 8.5, 2.6 Hz, 1H), 7.04-6.96 (m, 1H), 6.93-6.84 (m, 1H), 6.77 (d, J = 0.9 Hz, 1H), 6.59-6.47 (m, 1H), 6.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.37 (q, J = 6.9 Hz, 1H), 3.44 (t, J = 9.5 Hz, 2H), 2.91-2.77 (m, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H) 。 LCMS (M+1):418
117		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 10.67 (s, 1H), 8.08 (tdd, J = 9.0, 6.3, 3.1 Hz, 1H), 7.82(s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.57 (ddd, J = 11.6, 8.8, 2.5 Hz, 1H), 7.38 (tt, J = 8.4, 3.1 Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.87 – 4.38 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.06 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.71 (m, 1H), 1.42 (m, 1H), 2.44 (s, 3H), 1.54 (d, J = 6.9 Hz, 3H) 。

【０２９９】

以下、具体的な実験例によって本発明の有益な効果を証明する。

【０３００】

実験例１：ＰＩ３Ｋα［ＷＴ］／［Ｅ５４２Ｋ］／［Ｅ５４５Ｋ］／［Ｈ１０４７Ｒ］／ＰＩ３Ｋβ／γ／δ酵素活性の試験方法

ＰＩ３Ｋα［ＷＴ］、ＰＩ３Ｋα［Ｅ５４２Ｋ］、ＰＩ３Ｋα［Ｅ５４５Ｋ］、ＰＩ３Ｋα［Ｈ１０４７Ｒ］、ＰＩ３Ｋβ、ＰＩ３ＫγおよびＰＩ３Ｋδキナーゼ反応は、３８４ウェルプレート（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ、＃６００８２８０）において行われたものであり、反応系は４μＬであった。３８４ウェルプレートに、ＰＩ３Ｋα［ＷＴ］酵素溶

液（Ｐｒｏｍｅｇａ、＃Ｖ１７２１）、またはＰＩ３Ｋα［Ｅ５４２Ｋ］酵素溶液（ＣａｒｎａＢｉｏ、＃１１－４１３－２０Ｎ）、またはＰＩ３Ｋα［Ｅ５４５Ｋ］酵素溶液（ＣａｒｎａＢｉｏ、＃１１－４１４－２０Ｎ）、またはＰＩ３Ｋα［Ｈ１０４７Ｒ］酵素溶液（Ｐｒｏｍｅｇａ、＃Ｖ１７４１）、またはＰＩ３Ｋβ酵素溶液（Ｐｒｏｍｅｇａ、＃Ｖ１７５１）、またはＰＩ３Ｋγ酵素溶液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、＃ＰＶ４７８６）、またはＰＩ３Ｋδ酵素溶液（ＴｈｅｒｍｏＦｉｓｈｅｒ、＃ＰＶ６４５１）を加え、次いで段階希釈した化合物（最終濃度は１０μＭから開始、３倍希釈、１０個の用量）を加え、続いてＰＩＰ２：３ＰＳ（Ｐｒｏｍｅｇａ、＃Ｖ１７０１）およびＡＴＰ溶液（Ｐｒｏｍｅｇａ、＃Ｖ９１５Ｂ）をプレートに加えた。２５℃で１時間インキュベートした後、各ウェルにＡＤＰ－Ｇｌｏ試薬緩衝液（Ｐｒｏｍｅｇａ、＃Ｖ９１０２）を加えた。プレートを密封して２５℃で４０分間インキュベートした後、各ウェルに１０μＬのＡＤＰ－Ｇｌｏ検出用緩衝液（Ｐｒｏｍｅｇａ、＃Ｖ９１０２）を加えた。２５℃で４０分間インキュベートした後、機器を用いて化学発光の値を読み取った。

【０３０１】

実験結果を表２のＡＤＰ－Ｇｌｏ　ＩＣ５０の列に示す。

【０３０２】

実験例２：ＭＣＦ－１０Ａ細胞の抗増殖実験

ＭＣＦ－１０Ａ細胞（Ｃｏｂｉｏｅｒ　Ｂｉｏ．＃ＣＢＰ６０４１９ＭＣＦ）を完全培地（Ｃｏｂｉｏｅｒ　Ｂｉｏ．＃ＣＢＰ６０４１９）で希釈して、９６ウェル細胞培養プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ　＃３５９９）に、５００個／ウェルの細胞数で播種し、２４ｈ培養した。次いで、段階希釈した化合物（最終濃度は１０μＭから開始、３倍勾配、９つの濃度用量）を加えて、最終体積を１００μｌ／ウェルとし、３７℃、５％CO_2で６日間培養した。培養終了後に１０μｌ／ウェルでＣＣＫ８試薬（Ｓｉｇｎａｌｗａｙ　Ａｎｔｉｂｏｄｙ　Ｂｉｏ．＃ＣＰ００２）を加え、３７℃、５％CO_2の条件で２～３時間インキュベートして、マイクロプレートリーダーでOD_{450nm}値を読み取った。

【０３０３】

結果を表２のＭＣＦ－１０Ａ　ＩＣ５０の列に示す。

【０３０４】

実験例３：Ｔ４７Ｄ細胞の抗増殖実験

Ｔ４７Ｄ細胞（ＡＴＣＣ．＃ＨＴＢ－１３３）を、１０％ＦＢＳ（Ｈｙｃｌｏｎｅ　＃ＳＨ３００８４．０３）含有ＲＰＭＩ　１６４０（Ｇｉｂｃｏ　＃２２４００－０８９）で希釈して、９６ウェル細胞培養プレート（Ｂｉｏｓｈａｒｐ　＃ＢＳ－ＭＰ－９６Ｗ）に１０００個／ウェルで播種し、２４ｈ培養した。次いで、段階希釈した化合物（最終濃度は１０μＭから開始、３倍勾配、９つの濃度用量）を、最終体積１５０μｌ／ウェルで添加し、３７℃、５％CO_2で７日間培養した。培養終了後に７５μｌ／ウェルでＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬（Ｐｒｏｍｅｇａ　＃Ｇ７５７３）を加え、２５℃で１０分間インキュベートした後、機器を用いて化学発光の値を読み取った。

【０３０５】

結果を表２のＴ４７Ｄ　ＩＣ５０の列に示す。

【０３０６】

【表２】

表２．本発明の化合物の効果

化合物番号	ADP-Glo　IC50	MCF-10A　IC50	T47D　IC50
1			
4	XX		
5	XX		
6	X		X
42	XX		
37	X		
38	X		
27	XXX	XXX	XXX
43	X	XXX	X
44	X	XXX	X
45	X	XXX	X
46	X	XXX	X
47		XXX	X
28	XX	XXX	X
48	XX	XXX	XX
49		XXX	XX
50		XXX	XX
41	X	XXX	XX
51		XXX	XXX
53	X	XX	X
55	XX	XXX	XXX
56		XXX	XXX
57	X	XXX	XXX
58	X	XXX	X
59	X	XXX	X
60	X	XXX	X
61	X	XXX	X

62	X	XXX	XX
63		XXX	XX
64		XXX	XX
65		XXX	X
66	X	XXX	X
67		XXX	XX
68		XXX	XX
69	X	XXX	X
70	X	XXX	XX
71	XX	XXX	XXX
72	X	XXX	XX
73	X	XXX	XX
74	X	XXX	X
75		XXX	XX
76		XXX	XX
77	X	XXX	X
78		XXX	XX
79		XXX	XX
80	X	XXX	X
81		XXX	XXX
82	X	XXX	XXX
83		XXX	X
84		XXX	XXX
85		XXX	X
86		XXX	XXX
87		XXX	X
88		XXX	XXX
89		XXX	XX
90		XXX	X

91		XXX	X
92		XXX	X
93		XXX	X
94		XXX	X
96	X		
97		XX	X
98		XXX	X
99	X	XXX	X
100	X	XXX	X
102	XX	XX	X
103	X	XXX	X
105		XXX	XX
106		XXX	X
107		XXX	X
108		XXX	XXX
109		XXX	X
110		XXX	X
111		XXX	
112		XX	
113		XXX	
114		XXX	
115		XXX	XXX
116		XXX	XXX
117	XXX	XXX	XXX

【０３０７】
ここで、ＸＸＸはＩＣ$_{50}$＞５μＭを表し、ＸＸは１μＭ＜ＩＣ$_{50}$＜５μＭを表し、ＸはＩＣ$_{50}$＜１μＭを表す。
【０３０８】
実験例４：本発明の化合物のラットにおける薬物動態
１．実験方法
健康な成体のＳＤラットの雄９匹（化合物の投与方法ごとに３匹ずつ）に対し、強制経口は一晩絶食させ（＞１２ｈ）、水は制限せず、投与後４ｈで餌を与え、それぞれ尾静脈注射と強制経口にて投与した。異なる時点で静脈から採血して抗凝固処理し、抗凝固剤は

ＥＤＴＡ－Ｋ２であり（血液サンプル採取後は氷浴に置く）、その後４℃、６０００ｇで５ｍｉｎ遠心分離して血漿を分離させ、血漿を－７０℃で保存して測定に備え、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を用いて血漿中の化合物濃度を測定した。

【０３０９】

全ての時点での血漿中の化合物濃度のデータから、Ｗｉｎｎｏｌｉｎ　８．３ノンコンパートメントモデルを用いて主要な薬物動態パラメータを算出した。

血中濃度時間曲線下面積ＡＵＣ$_{all}$値：台形法を用いて以下のとおり計算した。ＡＵＣ$_{inf}$＝ＡＵＣ$_{all}$＋Ｃ$_{t}$／ｋｅ、Ｃ$_{t}$は最後の測定可能な時点の血中濃度であり、ｋｅは消失速度定数である。

消失半減期ｔ$_{1/2}$＝０．６９３／ｋｅ。

クリアランスＣＬ＝Ｄ／ＡＵＣ$_{inf}$（Ｄは投与用量）。

定常状態分布容積Ｖｓｓ＝ＣＬ×ＭＲＴ、平均滞留時間ＭＲＴ＝ＡＵＭＣ／ＡＵＣ。

絶対的バイオアベイラビリティＦ＝（ＡＵＣｉ．ｇ．ｘＤｉ．ｖ．）／（ＡＵＣｉ．ｖ．ｘＤｉ．ｇ．）×１００％。

【０３１０】

２．実験結果

【０３１１】

【表３】

表３．ラットにおける本発明の化合物の薬物動態結果

		化合物65	化合物66	化合物74	化合物115
iv (1mpk)	AUC_{all}(ng*h/mL)	1003	1394	1006	978
	$t_{1/2}$(h)	2.95	3.44	2.73	3.79
	CL(mL/min/kg)	16.3	10.9	16.6	17.5
	Vss(mL/kg)	1.71	2.20	1.33	2.14
ig (3mpk)	AUC_{all}(ng*h/mL)	3429	4045	1329	2356
	$t_{1/2}$(h)	1.34	18	2.40	3.83
	F(%)	79.6	89.0	44.8	80.3

【０３１２】

備考：表中の「ｉｖ（１ｍｐｋ）」は尾静脈注射による投与を表し、投与用量は１キログラムあたり１ミリグラムである。ｉｇ（３ｍｐｋ）は強制経口投与を表し、投与用量は１キログラムあたり３ミリグラムである。ｉｇ（５０ｍｐｋ）は強制経口投与を表し、投与用量は１キログラムあたり５０ミリグラムである。

【０３１３】

上記実験結果は、本発明の化合物が良好な薬物動態を有することを示している。

【０３１４】

実験例５：ビーグル犬における本発明の化合物の薬物動態

１．実験方法

健康な成体のビーグル犬の雄９匹（化合物の投与方法ごとに３匹ずつ）に対し、強制経口は一晩絶食させ（＞１２ｈ）、水は制限せず、投与後４ｈで餌を与え、それぞれ静脈注射と強制経口にて投与した。異なる時点で前足の静脈から採血して抗凝固処理し、抗凝固剤はＥＤＴＡ－Ｋ２であり（血液サンプル採取後は氷浴に置く）、その後３２００ｇで１０ｍｉｎ遠心分離して血漿を分離させ、分析までは血漿試料を－７０℃の冷凍庫に保存し、ＬＣ－ＭＳ／ＭＳ法を用いて血漿中の化合物濃度を測定した。

【０３１５】
全ての時点での血漿中の化合物濃度のデータから、Ｗｉｎｎｏｌｉｎ　８．３ノンコンパートメントモデルを用いて主要な薬物動態パラメータを算出した。
血中濃度時間曲線下面積ＡＵＣ$_{all}$値：台形法を用いて以下のとおり計算した。ＡＵＣ$_{inf}$＝ＡＵＣ$_{all}$＋Ｃ$_{t}$／ｋｅ、Ｃ$_{t}$は最後の測定可能な時点の血中濃度であり、ｋｅは消失速度定数である。
消失半減期ｔ$_{1/2}$＝０．６９３／ｋｅ。
クリアランスＣＬ＝Ｄ／ＡＵＣ$_{inf}$（Ｄは投与用量）。
定常状態分布容積Ｖｓｓ＝ＣＬ×ＭＲＴ。平均滞留時間ＭＲＴ＝ＡＵＭＣ／ＡＵＣ。
絶対的バイオアベイラビリティＦ＝（ＡＵＣｉ．ｇ．ｘＤｉ．ｖ．）／（ＡＵＣｉ．ｖ．ｘＤｉ．ｇ．）×１００％。
【０３１６】
２．実験結果
【０３１７】
【表４】
表４：ビーグル犬における本発明の化合物の薬物動態結果

		化合物65	化合物66	化合物74
iv (1mpk)	AUC_{all}(ng*h/mL)	954	2213	2389
	$t_{1/2}$(h)	2.10	3.34	5.56
	CL(mL/min/kg)	17.4	7.77	6.90
	Vss(mL/kg)	0.828	0.879	0.663
ig (3mpk)	AUC_{all}(ng*h/mL)	760	4911	3713
	$t_{1/2}$(h)	2.13	3.81	4.11
	F(%)	27.1	74.5	52.4
ig (10mpk)	AUC_{all}(ng*h/mL)	2372	11019	13662
	$t_{1/2}$(h)	4.19	7.70	12.7
	F(%)	24.9	49.1	62.8

【０３１８】
備考：表中の「ｉｖ（１ｍｐｋ）」は静脈注射による投与を表し、投与用量は１キログラムあたり１ミリグラムである。ｉｇ（３ｍｐｋ）は強制経口投与を表し、投与用量は１キログラムあたり３ミリグラムである。ｉｇ（１０ｍｐｋ）は強制経口投与を表し、投与用量は１キログラムあたり１０ミリグラムである。
【０３１９】
上記実験結果は、本発明の化合物が良好な薬物動態を有することを示している。
【０３２０】
実験例６：ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞の皮下異種移植腫瘍ＮＯＤ　ＳＣＩＤマウスモデルにおける本発明の化合物の薬力学評価
１．実験方法
（１）細胞培養および接種：
ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞株は、Ｌｅｉｂｏｖｉｔｚ’ｓ　Ｌ－１５培地＋１０％ウシ胎児血清＋１％二重抗体を用いて、３７℃、５％ＣＯ$_{2}$で培養し、週に１回継代処理を行

った。細胞飽和度が８０％～９０％になり、数量が要件に達したところで、細胞を回収し、計数し、接種した。

【０３２１】

対数成長期にある細胞が実験に必要な数に達したところで、細胞を回収し、１０００ｒｐｍで５ｍｉｎ遠心分離して上清を除去し、培地で細胞を再懸濁し、細胞計数器で計数し、計数結果に基づいて原溶液を生細胞濃度が１＊１０８個／ｍＬの細胞懸濁液になるよう希釈したところ、細胞生存率は９４．５５％、Ｐ１４世代であった。希釈した細胞懸濁液を、マトリゲルとの比１：１で希釈した。均一に混合した後に氷上に置き、１ｍＬの無菌注射器で懸濁液を吸引し、細胞懸濁液０．２ｍＬを各マウスの右腋窩に皮下接種した。すなわち、マウス１匹あたり１＊１０７個のＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞を接種した。

【０３２２】

（２）群分けの方法：

接種が完了した後、腫瘍の成長状態を毎日観察し、腫瘍の平均体積が約１５７．１４ｍｍ^{3}に達したところで、マウスを腫瘍の大きさおよびマウスの体重に応じて無作為に群分けして投与した。また、対照群として同用量の溶媒を与えた。腫瘍細胞接種の日を０日目と定義した。

【０３２３】

（３）実験観察およびデータ測定：

動物の健康状態および死亡状況を毎日チェックし、動物の腫瘍の成長状況、活動能力、飲食、体重、目、毛髪およびその他の異常な挙動を定期的に検査し、体重を毎日測定し、腫瘍の体積を毎週２回測定した。腫瘍の体積をノギスで測定し、式はＴＶ＝０．５ａ×ｂ^{2}であり、ここで、ａは腫瘍の長径であり、ｂは腫瘍の短径である。実験が終了に達したところで、各群について時点に応じて血漿サンプルを採取し、血中濃度の検出に用い、マウスを安楽死させた後、腫瘍を採取し、写真を撮影し、秤量し、急速冷凍した。

【０３２４】

（４）抗腫瘍薬の効果に対する評価指標：

相対的腫瘍増殖率Ｔ／Ｃ（％）は、ある時点における、治療群と対照群との相対腫瘍体積または腫瘍重量のパーセンテージ値である。計算式は、Ｔ／Ｃ％＝ＴＲＴＶ／ＣＲＴＶ×１００％である。

【０３２５】

ここで、ＴＲＴＶは治療群の平均相対腫瘍体積（ＲＴＶ）であり、ＣＲＴＶは対照群の平均相対腫瘍体積であり、（ＲＴＶ）はＲＴＶ＝V_t／V_0であり、V_0は群分け時の当該動物の腫瘍体積であり、V_tは治療後の当該動物の腫瘍体積である。

【０３２６】

またはＴ／Ｃ％＝ＴＴＷ／ＣＴＷ×１００％であり、ここで、ＴＴＷは治療群の実験終了時の平均腫瘍重量であり、ＣＴＷは対照群の実験終了時の平均腫瘍重量である。

【０３２７】

相対的腫瘍阻害率ＴＧＩ（％）の計算式は［ＴＧＩ％＝（１－Ｔ／Ｃ）×１００％であり、ここで、ＴおよびＣは、それぞれ、特定の時点における治療群と対照群との相対腫瘍体積（ＲＴＶ）または腫瘍重量（ＴＷ）である。

【０３２８】

２．実験結果

【０３２９】

【表５】

表５．ＭＤＡ－ＭＢ－４５３細胞の皮下異種移植腫瘍ＮＯＤ　ＳＣＩＤマウスモデルにおける本発明の化合物の薬力学的評価の結果

	化合物66		化合物74	
投与経路	経口		経口	
用量および頻度	25mg/kg, 1日2回	75mg/kg, 1日2回	25mg/kg, 1日2回	75mg/kg, 1日2回
投与21日後のTGI%	71%	87%	74%	85%

【０３３０】

上記実験結果は、本発明の化合物が乳癌の腫瘍に対して良好な阻害作用を有することを示している。

【０３３１】

以上のように、本発明により調製された化合物は、ＰＩ３Ｋ選択的阻害剤の製造、ならびにＰＩ３Ｋに関連する疾患の予防および／または治療のための薬物、例えば癌の予防および／または治療のための薬物の製造に使用することができる。本発明は、臨床での癌治療に新たな選択肢を提供するものであり、良好な将来性を有する。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/105915

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D 471/04(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 413/12(2006.01)i; C07D 405/04(2006.01)i; A61K 31/4433(2006.01)i; A61K 31/352(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC: C07D A61K A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

CNTXT, VEN, DWPI, ENTXTC, CNKI, 万方, WANFANG, 百度学术, BAIDU SCHOLAR, ISI web of Science, STN: 海创药业, 樊磊, 于华, 王飞, 艾朝武, 胥珂馨, 刘兴太, 杜静, 彭莹, 罗潼川, 谭斌, 王文仲, 严德俊, 王朝旭, 李亮, 肖代彪, 刘城成, 骆瑶, 李兴海, 陈元伟, PI3K, 抑制剂, 磷酸肌醇, 磷脂酰肌醇, 激酶, phosphoinositide, kinase, structural formula search.

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
PX	WO 2023060262 A1 (RELAY THERAPEUTICS, INC.) 13 April 2023 (2023-04-13) abstract, description, paragraphs 48-548 and 566-667, tables 1-2, and claims 1-47	1-22
PX	WO 2023078401 A1 (FOCHON BIOSCIENCES, LTD.) 11 May 2023 (2023-05-11) abstract, description, paragraphs 10-22, tables 1-2, and claims 1-48	1-22
PX	WO 2023081209 A1 (ZENO MANAGEMENT, INC.) 11 May 2023 (2023-05-11) abstract, description, paragraphs 71-88 and 90-115, tables A, and table 2	1-22
PX	WO 2023104111 A1 (NANJING ZENSHINE PHARMACEUTICALS CO., LTD.) 15 June 2023 (2023-06-15) abstract, descriptiont, pages 3-14, tables 1-2, and claims 1-22	1-8, 18-22
PX	WO 2022235574 A1 (PETRA PHARMA CORP.) 10 November 2022 (2022-11-10) abstract, description, paragraphs 15-394, embodiments 1-178, and claims 1-74	1-8, 18-22
PX	WO 2022251482 A1 (PETRA PHARMA CORP.) 01 December 2022 (2022-12-01) abstract, description, paragraphs 62-264, embodiments 1-266, and claims 51-78	1-8, 18-22

☑ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☑ See patent family annex.

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
30 October 2023	**31 October 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/105915

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 1688575 A (KINACIA PTY LTD.) 26 October 2005 (2005-10-26) abstract, claims 1-26, embodiment 1, and embodiment 2i	1-8, 17-22
X	WO 2021202964 A1 (PETRA PHARMA CORP.) 07 October 2021 (2021-10-07) abstract, description, paragraphs 83-209, table 2, embodiments 77 and 126, and claims 1-36	1-8, 18-22
A	CN 107001317 A (SHANDONG XUANZHU PHARMA CO., LTD.) 01 August 2017 (2017-08-01) entire document	1-22

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/105915

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2023060262	A1	13 April 2023	None			
WO	2023078401	A1	11 May 2023	None			
WO	2023081209	A1	11 May 2023	None			
WO	2023104111	A1	15 June 2023	None			
WO	2022235574	A1	10 November 2022	TW	202309003	A	01 March 2023
				US	2023017140	A1	19 January 2023
				JP	2023523095	A	01 June 2023
				JP	7308369	B2	13 July 2023
WO	2022251482	A1	01 December 2022	TW	202313605	A	01 April 2023
				US	2023096175	A1	30 March 2023
CN	1688575	A	26 October 2005	WO	2004016607	A1	26 February 2004
				EP	1537102	A1	08 June 2005
				JP	2006500361	A	05 January 2006
				US	2006500361	A1	07 December 2006
				CN	100430389	C	05 November 2008
				US	7872011	B	18 January 2011
WO	2021202964	A1	07 October 2021	PE	20230824	A1	19 May 2023
				AR	121719	A1	29 June 2022
				US	2023286960	A1	14 September 2023
				CA	3173569	A1	07 October 2021
				CO	2022014160	A2	16 February 2023
				TW	202200567	A	01 January 2022
				TWI	794780	B	01 March 2023
				CR	20220493	A	15 December 2022
				KR	20220163462	A	09 December 2022
				ECSP	22077299	A	31 January 2023
				BR	112022019918	A2	14 February 2023
				JOP	20220247	A1	30 January 2023
				AU	2021248415	A1	20 October 2022
				US	2022372023	A1	24 November 2022
				US	11649227	B2	16 May 2023
				IL	296918	A	01 December 2022
				EP	4126851	A1	08 February 2023
				JP	2023521321	A	24 May 2023
CN	107001317	A	01 August 2017	WO	2016050201	A1	07 April 2016

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/105915

A. 主题的分类

C07D 471/04(2006.01)i；C07D 487/04(2006.01)i；C07D 413/12(2006.01)i；C07D 405/04(2006.01)i；A61K 31/4433(2006.01)i；A61K 31/352(2006.01)i；A61P 35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC: C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

CNTXT,VEN,DWPI,ENTXTC,CNKI,万方，百度学术，ISI web of Science，STN；海创药业，樊磊，于华，王飞，艾朝武，胥珂馨，刘兴太，杜静，彭莹，罗潼川，谭斌，王文仲，严德俊，王朝旭，李亮，肖代彪，刘城成，骆瑶，李兴海，陈元伟，PI3K，抑制剂，磷酸肌醇，磷脂酰肌醇，激酶，phosphoinositide，kinase，结构式检索。

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
PX	WO 2023060262 A1 (RELAY THERAPEUTICS INC) 2023年4月13日 (2023 - 04 - 13) 说明书摘要，说明书第48-548、566-667段，表1-2，权利要求1-47	1-22
PX	WO 2023078401 A1 (FOCHON BIOSCIENCES LTD) 2023年5月11日 (2023 - 05 - 11) 说明书摘要，说明书第10-22段，表1-2，权利要求1-48	1-22
PX	WO 2023081209 A1 (ZENO MAN INC) 2023年5月11日 (2023 - 05 - 11) 说明书摘要，说明书第71-88、90-115段，表A，表2	1-22
PX	WO 2023104111 A1 (NANJING ZENSHINE PHARMACEUTICALS CO LTD) 2023年6月15日 (2023 - 06 - 15) 说明书摘要，说明书第3-14页，表1-2，权利要求1-22	1-8、18-22
PX	WO 2022235574 A1 (PETRA PHARMA CORP) 2022年11月10日 (2022 - 11 - 10) 说明书摘要，说明书第15-394段，实施例1-178，权利要求1-74	1-8、18-22
PX	WO 2022251482 A1 (PETRA PHARMA CORP) 2022年12月1日 (2022 - 12 - 01) 说明书摘要，说明书第62-264段，实施例1-266，权利要求51-78	1-8、18-22

☑ 其余文件在C栏的续页中列出。　☑ 见同族专利附件。

* 引用文件的具体类型：
"A" 认为不特别相关的表示了现有技术一般状态的文件
"D" 申请人在国际申请中引证的文件
"E" 在国际申请日的当天或之后公布的在先申请或专利
"L" 可能对优先权要求构成怀疑的文件，或为确定另一篇引用文件的公布日而引用的或者因其他特殊理由而引用的文件（如具体说明的）
"O" 涉及口头公开、使用、展览或其他方式公开的文件
"P" 公布日先于国际申请日但迟于所要求的优先权日的文件
"T" 在申请日或优先权日之后公布，与申请不相抵触，但为了理解发明之理论或原理的在后文件
"X" 特别相关的文件，单独考虑该文件，认定要求保护的发明不是新颖的或不具有创造性
"Y" 特别相关的文件，当该文件与另一篇或者多篇该类文件结合并且这种结合对于本领域技术人员为显而易见时，要求保护的发明不具有创造性
"&" 同族专利的文件

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年10月30日	2023年10月31日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 徐建国 电话号码 (+86) 020-28958991

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/105915

C. 相关文件

类型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	CN 1688575 A (基纳西亚股份有限公司) 2005年10月26日 (2005 - 10 - 26) 说明书摘要，权利要求1-26，实施例1，实施例2i	1-8、17-22
X	WO 2021202964 A1 (PETRA PHARMA CORPORATION) 2021年10月7日 (2021 - 10 - 07) 说明书摘要，说明书第83-209段，表2，实施例77、126，权利要求1-36	1-8、18-22
A	CN 107001317 A (山东轩竹医药科技有限公司) 2017年8月1日 (2017 - 08 - 01) 全文	1-22

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/105915

检索报告引用的专利文件			公布日 (年/月/日)	同族专利			公布日 (年/月/日)
WO	2023060262	A1	2023年4月13日	无			
WO	2023078401	A1	2023年5月11日	无			
WO	2023081209	A1	2023年5月11日	无			
WO	2023104111	A1	2023年6月15日	无			
WO	2022235574	A1	2022年11月10日	TW	202309003	A	2023年3月1日
				US	2023017140	A1	2023年1月19日
				JP	2023523095	A	2023年6月1日
				JP	7308369	B2	2023年7月13日
WO	2022251482	A1	2022年12月1日	TW	202313605	A	2023年4月1日
				US	2023096175	A1	2023年3月30日
CN	1688575	A	2005年10月26日	WO	2004016607	A1	2004年2月26日
				EP	1537102	A1	2005年6月8日
				JP	2006500361	A	2006年1月5日
				US	2006500361	A1	2006年12月7日
				CN	100430389	C	2008年11月5日
				US	7872011	B	2011年1月18日
WO	2021202964	A1	2021年10月7日	PE	20230824	A1	2023年5月19日
				AR	121719	A1	2022年6月29日
				US	2023286960	A1	2023年9月14日
				CA	3173569	A1	2021年10月7日
				CO	2022014160	A2	2023年2月16日
				TW	202200567	A	2022年1月1日
				TWI	794780	B	2023年3月1日
				CR	20220493	A	2022年12月15日
				KR	20220163462	A	2022年12月9日
				ECSP	22077299	A	2023年1月31日
				BR	112022019918	A2	2023年2月14日
				JOP	20220247	A1	2023年1月30日
				AU	2021248415	A1	2022年10月20日
				US	2022372023	A1	2022年11月24日
				US	11649227	B2	2023年5月16日
				IL	296918	A	2022年12月1日
				EP	4126851	A1	2023年2月8日
				JP	2023521321	A	2023年5月24日
CN	107001317	A	2017年8月1日	WO	2016050201	A1	2016年4月7日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 405/04	*(2006.01)*	C07D	405/04		
C07D 239/91	*(2006.01)*	C07D	239/91		
C07D 471/04	*(2006.01)*	C07D	471/04	116	
C07D 405/12	*(2006.01)*	C07D	405/12		
C07D 407/04	*(2006.01)*	C07D	407/04		
C07D 401/12	*(2006.01)*	C07D	401/12		
C07D 413/04	*(2006.01)*	C07D	413/04		
C07D 413/14	*(2006.01)*	C07D	413/14		
C07D 407/12	*(2006.01)*	C07D	407/12		
C07D 405/06	*(2006.01)*	C07D	405/06		
A61K 31/454	*(2006.01)*	A61K	31/454		
A61K 31/517	*(2006.01)*	A61K	31/517		
A61K 31/352	*(2006.01)*	A61K	31/352		
A61K 31/453	*(2006.01)*	A61K	31/453		
A61K 31/519	*(2006.01)*	A61K	31/519		
A61K 31/4155	*(2006.01)*	A61K	31/4155		
A61K 31/36	*(2006.01)*	A61K	31/36		
A61K 31/4433	*(2006.01)*	A61K	31/4433		
A61K 31/4035	*(2006.01)*	A61K	31/4035		
A61K 31/404	*(2006.01)*	A61K	31/404		
A61P 35/00	*(2006.01)*	A61P	35/00		

,MC,ME,MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

(72)発明者 ワン フェイ
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

(72)発明者 アイ チャオウー
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

(72)発明者 シュー コーシン
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

(72)発明者 リウ シンタイ
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

(72)発明者 ドゥー ジン
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

(72)発明者 ポン イン
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

(72)発明者 ルオ トンチュアン
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード 5，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

(72)発明者 タン ビン

中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 ワン ウェンジョン
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 イエン ドージュン
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 ワン シュージャオ
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 リー リアン
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 シアオ ダイビアオ
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 リウ チョンチョン
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 ルオ ヤオ
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 リー シンハイ
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン
(72)発明者 チェン ユエンウェイ
中華人民共和国 スーチュワン，チェンドゥ，ケーユァン サウス ロード ５，ロン ヤオ ビルディング フォードフロアー，ナンバーワン

Ｆターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BA08 BA13 BC11 BC13 BC21 BC22 BC36
BC46 BC67 CB09 GA02 GA07 GA08 GA09 MA01 MA04 NA14 ZB26
ZC20 ZC41