

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6853819号
(P6853819)

(45) 発行日 令和3年3月31日(2021.3.31)

(24) 登録日 令和3年3月16日(2021.3.16)

(51) Int.Cl.

F 1

C07D 401/12	(2006.01)	C 07 D 401/12	C S P
A61K 31/506	(2006.01)	A 61 K 31/506	
C07D 401/14	(2006.01)	C 07 D 401/14	
A61K 31/517	(2006.01)	A 61 K 31/517	
C07D 471/04	(2006.01)	C 07 D 471/04	1 O 8 Q

請求項の数 7 (全 92 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号	特願2018-518629 (P2018-518629)
(86) (22) 出願日	平成28年10月6日 (2016.10.6)
(65) 公表番号	特表2018-535949 (P2018-535949A)
(43) 公表日	平成30年12月6日 (2018.12.6)
(86) 國際出願番号	PCT/US2016/055851
(87) 國際公開番号	W02017/062688
(87) 國際公開日	平成29年4月13日 (2017.4.13)
審査請求日	令和1年10月3日 (2019.10.3)
(31) 優先権主張番号	201510645986.2
(32) 優先日	平成27年10月8日 (2015.10.8)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)
(31) 優先権主張番号	201610195733.4
(32) 優先日	平成28年3月31日 (2016.3.31)
(33) 優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)

(73) 特許権者	518119397 スーチョウ ユンシュアン イーヤオ カ ジ ヨウシェン ゴンス 中華人民共和国、215123 チャンス ー、スーチョウ、ルーム イー36、21 8 シンフー ストリート ビルディング エー1 ノース セカンド フロア、ス ーチョウ インダストリアル パーク バ イオペイ キャンパス
(74) 代理人	100080791 弁理士 高島 一
(74) 代理人	100125070 弁理士 土井 京子
(74) 代理人	100136629 弁理士 鎌田 光宣

最終頁に続く

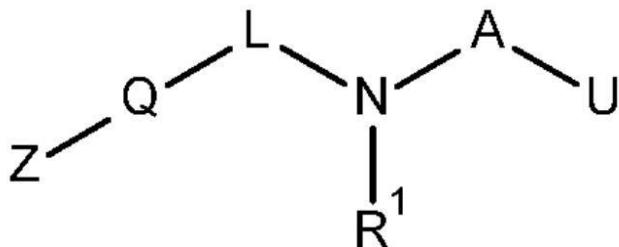
(54) 【発明の名称】WN Tシグナル伝達経路阻害剤およびその治療用途

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I :

【化 1】



I

式中、

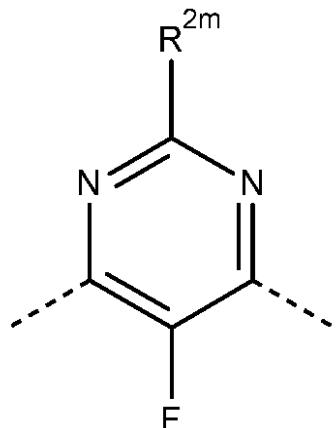
AはA2またはA3であり；

UはU1であり；

LはL1、L2またはL3であり；

A2は

【化2】

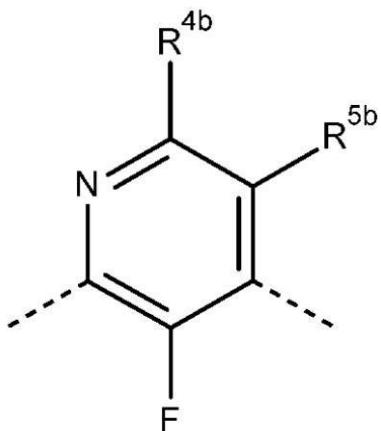


10

であり；

A3は

【化3】

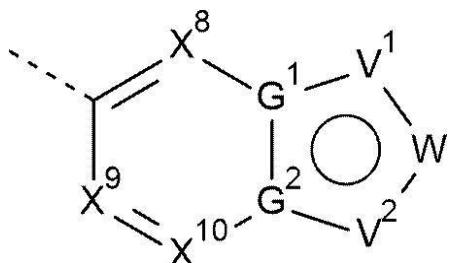


20

であり；

U1は

【化4】



30

であり、式中、

X<sup>8</sup> ~ X<sup>10</sup>は独立してNおよびC-R<sup>14</sup>から選ばれ；

40

G<sup>1</sup>およびG<sup>2</sup>は独立してNおよびCから選ばれ；

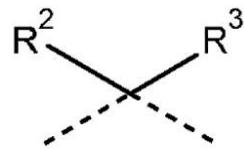
V<sup>1</sup>およびV<sup>2</sup>は独立してN、O、SおよびC-R<sup>15</sup>から選ばれ；

WはV<sup>3</sup>、V<sup>4</sup> - V<sup>5</sup>またはV<sup>4</sup> = V<sup>5</sup>であり、ここでV<sup>3</sup> ~ V<sup>5</sup>は独立してN、O、SおよびC-R<sup>16</sup>から選ばれ、ここでV<sup>4</sup>はV<sup>1</sup>と結合しており；そして

V<sup>5</sup>はV<sup>2</sup>と結合しており；

L1は

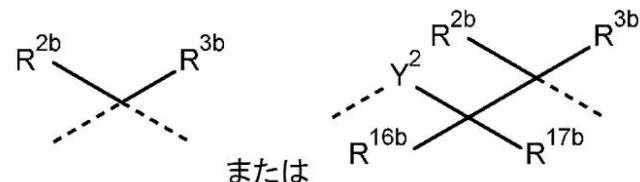
【化5】



であり；

L2は

【化6】



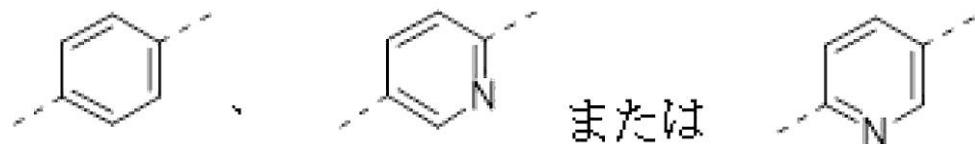
であり、式中、

Y²は空白、-O-、-S-、-N(R^{18b})-または-C(R^{18b})(R^{19b})-であり；

L3は-C(R^{2c})(R^{3c})-または-NHCH₂CH₂-であり；

Qは、それぞれ無置換または1~3個のR^{4a}基で置換された

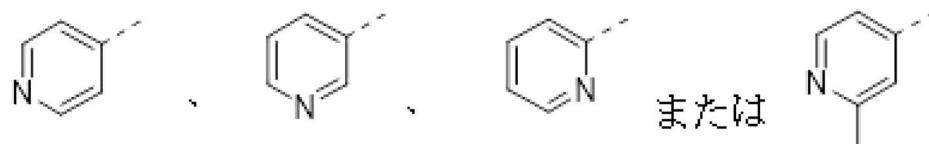
【化7】



であり；

Zは、それぞれ無置換または1~3個のR^{5a}基で置換された

【化8】



であり；

R¹~R³は独立してHおよびC₁-C₆アルキルから選ばれ、ここでC₁-C₆アルキルは無置換または1~3個のハライド、-CN、-OH、C₁-C₃アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、またはC₁-C₃アルコキシ基で置換されており；

R¹⁴~R¹⁶は独立してH、ハライド、-CN、-OH、アミノ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシおよびC₁-C₆アルキルチオから選ばれ、ここでアミノ、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆アルコキシは無置換または1~3個のハライド、C₁-C₃アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル基で置換されており；

R^{4a}およびR^{5a}は独立してハライド、-CN、および-OHから選ばれ、またはR^{4a}およびR^{5a}は独立してC₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルキルスルホニル、C₁-C₈アシル、アミノアシル、C₁-C₈アシルアミノ、C₁-C₈アルキルカルバモイルアミノ、C₁-C₈アルコキカルバモイル、C₁-C₈アルキルスルホニアミド、C₁-C₈アルキルアミノスルホニル、C₂-C₈アルコキシアシル、および3-8員ヘテロ環から選ばれ、これらの全ては無置換または1~3個のハライド、-OH、-CN、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシルまたはC₃-C₈シクロアルキル基で置換されており、ここで3-8員ヘテロ環はN、OまたはSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含み；

R^{2m}はH、重水素、三重水素、ハライド、-OH、-CN、C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキルまたはC₁-C₈アルコキシであり；

R^{2b}およびR^{3b}は独立してH、無置換またはハライド、-CN、-OH、C₁-C₆アルキル、C₃-C₅

10

20

30

40

50

シクロアルキルおよびC₁-C₃アルコキシから選ばれる1~3個の基で置換されたC₁-C₆アルキルから選ばれ;

R^{4b}およびR^{5b}は独立してH、ハライド、-CN、アミノ、C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₈アルコキシ、およびC₁-C₃アルキルアミノから選ばれ;

R^{16b}~R^{19b}は独立してHおよび無置換またはハライドで置換されたC₁-C₆アルキルから選ばれ;

R^{2c}およびR^{3c}は独立してHおよび無置換または1~3個のハライドで置換されたC₁-C₆アルキルから選ばれる

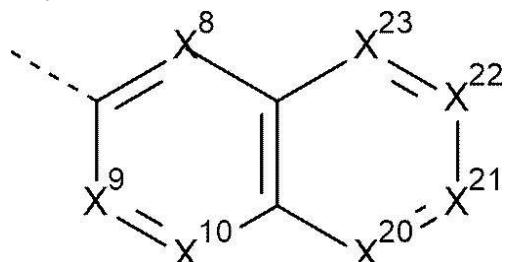
の化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体または互変異性体。

10

【請求項2】

Uが

【化9】



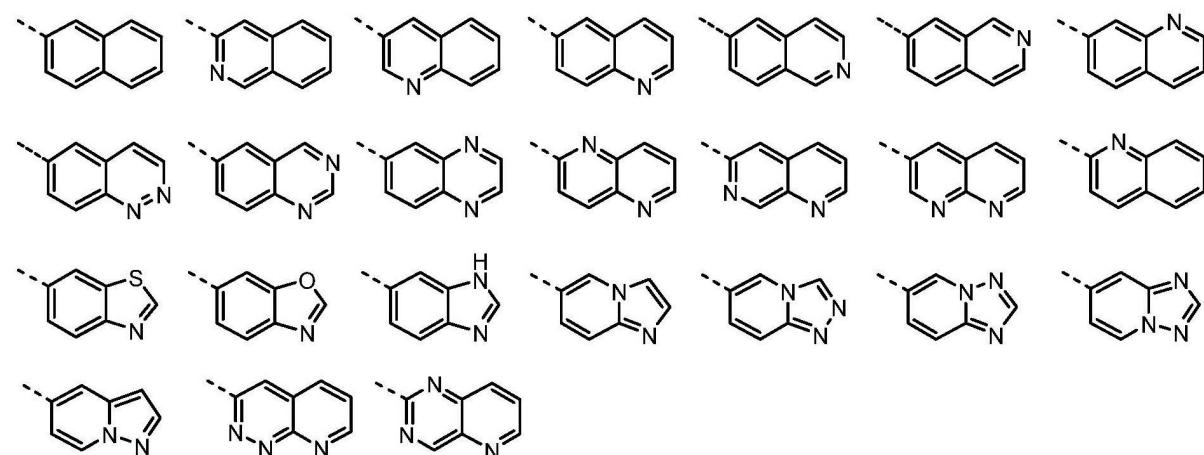
20

であり、ここでX²⁰~X²³が独立してNまたはC-R¹⁵である請求項1の化合物。

【請求項3】

Uが無置換または1~3個のR¹⁵基で置換された

【化10】



30

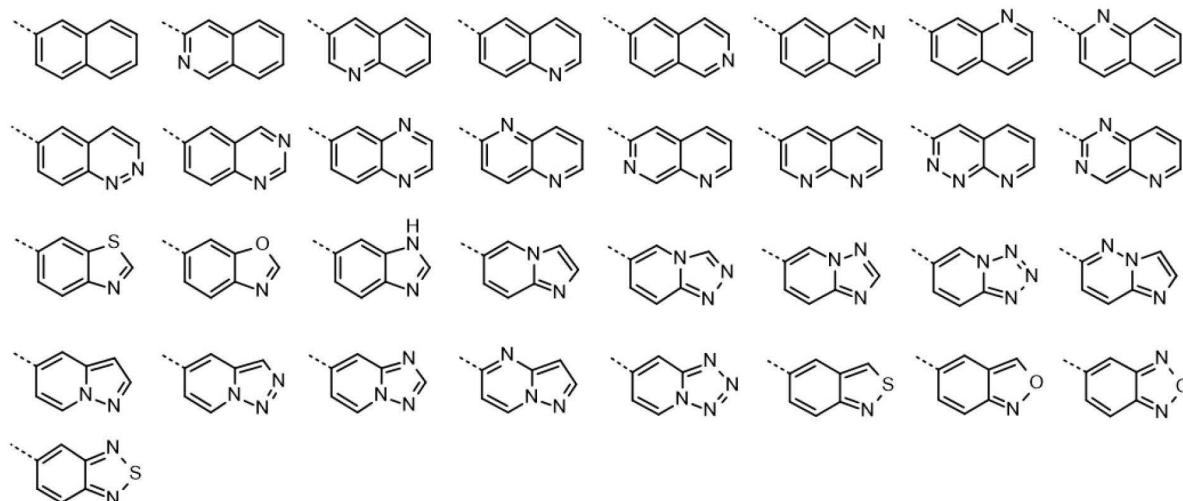
から選ばれる請求項1の化合物。

【請求項4】

Uが

40

【化11】

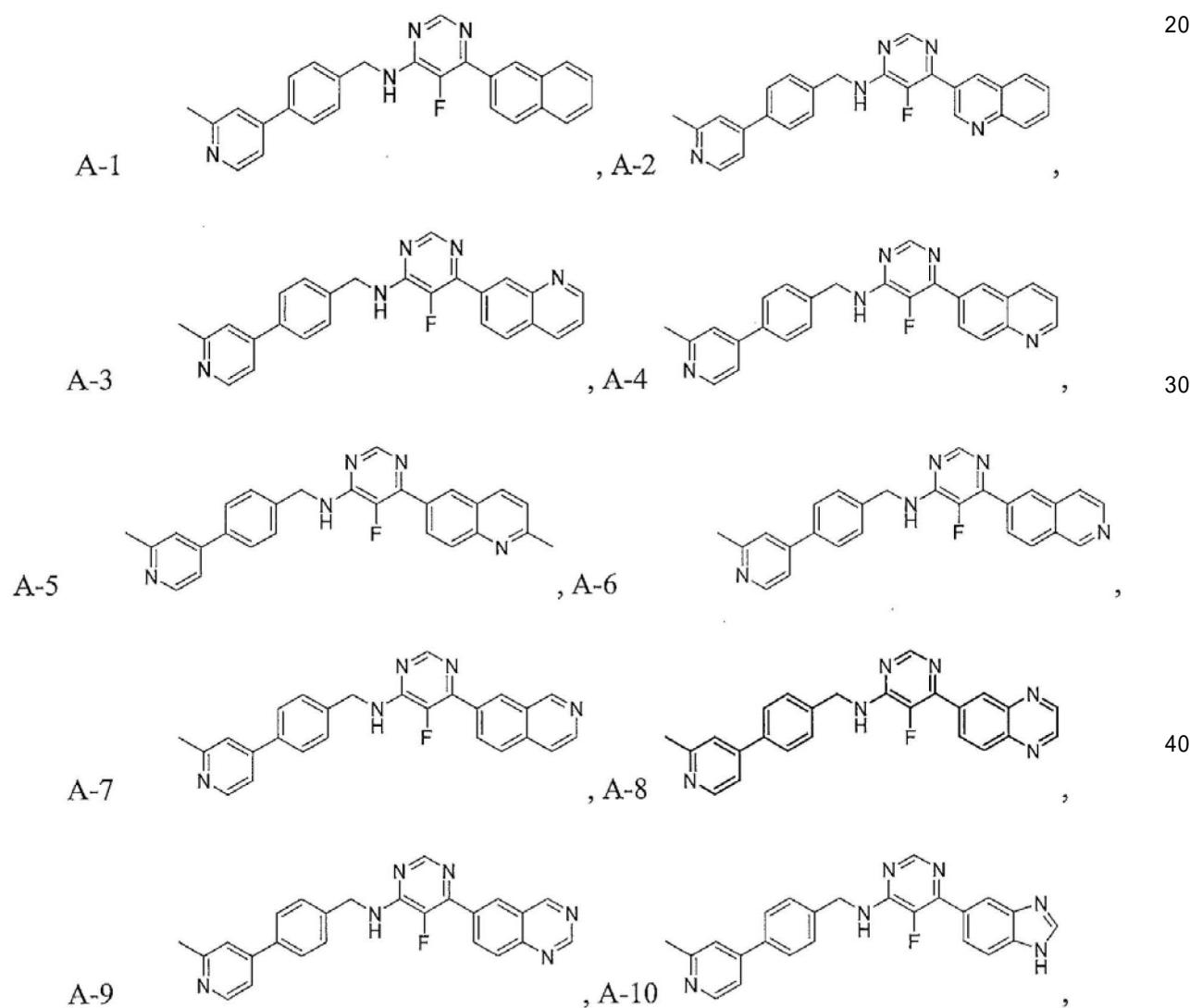


から選ばれる請求項1の化合物。

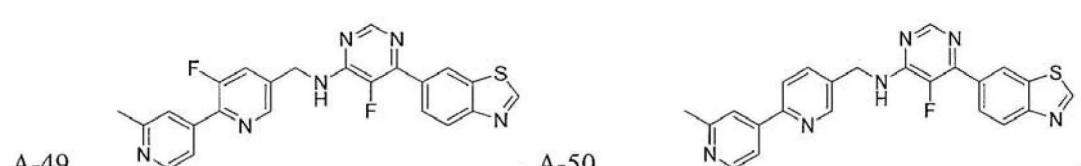
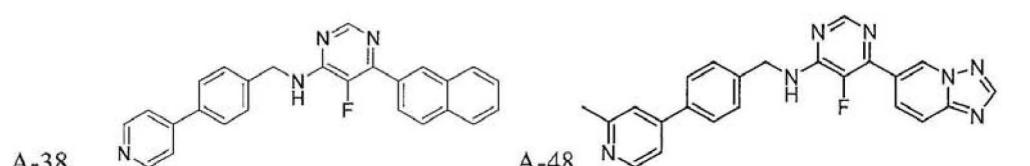
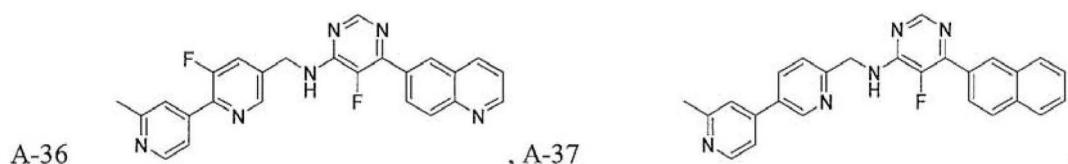
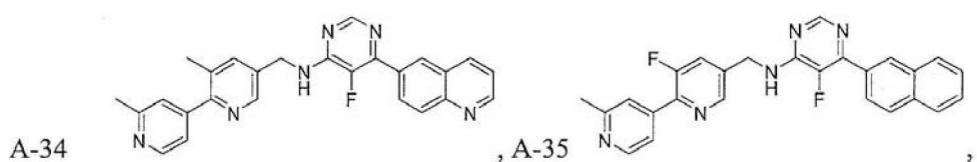
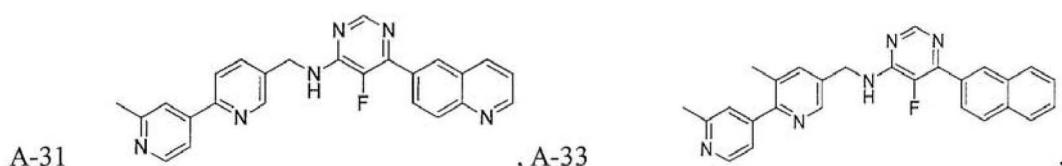
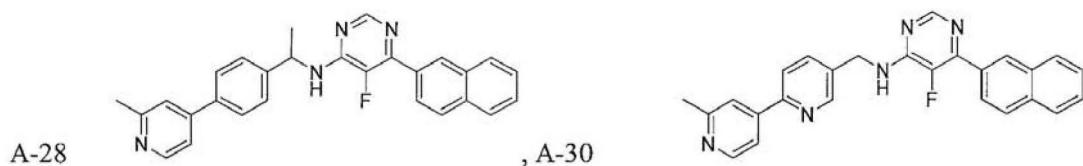
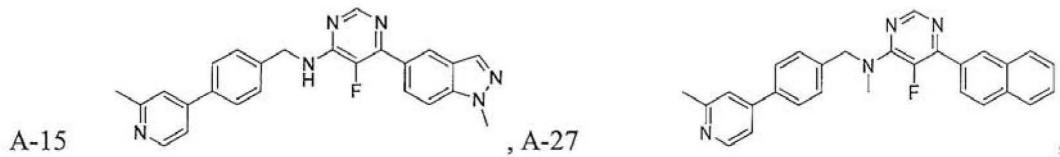
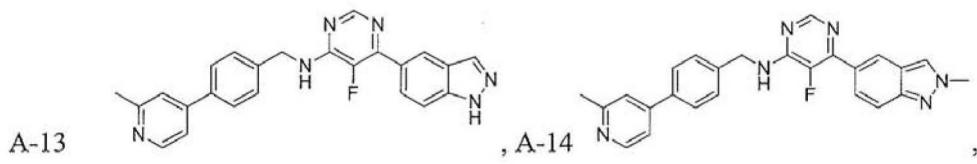
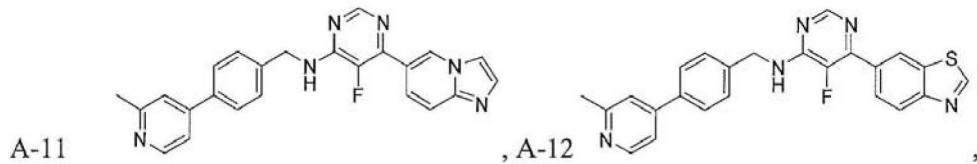
【請求項5】

以下：

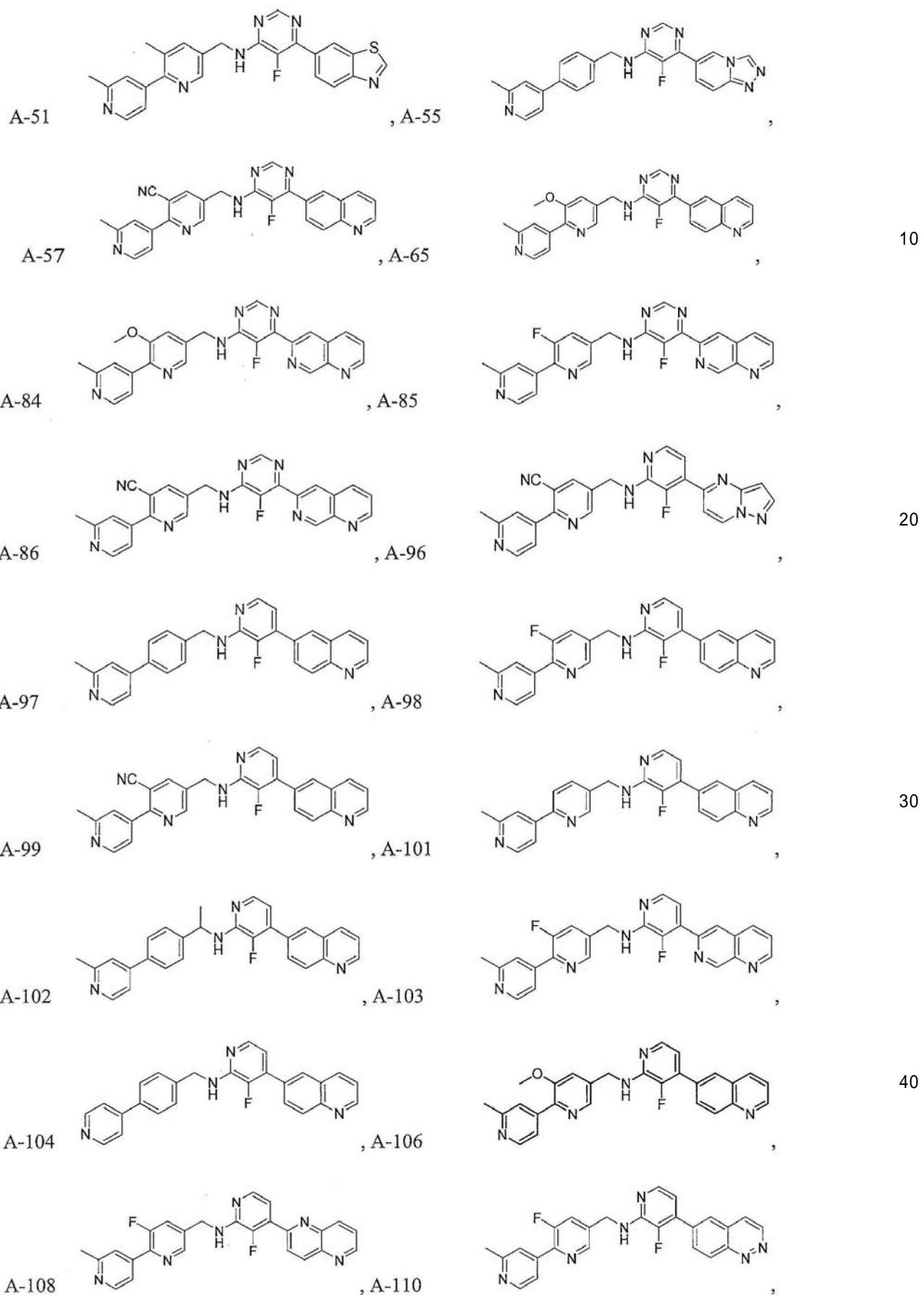
【化12】



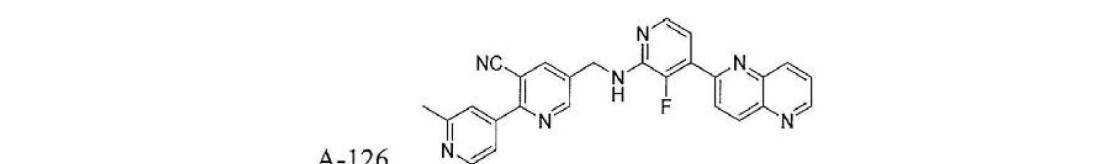
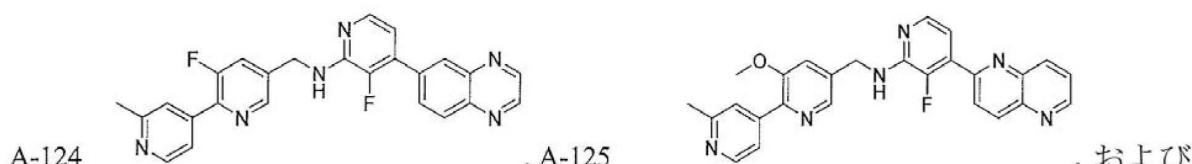
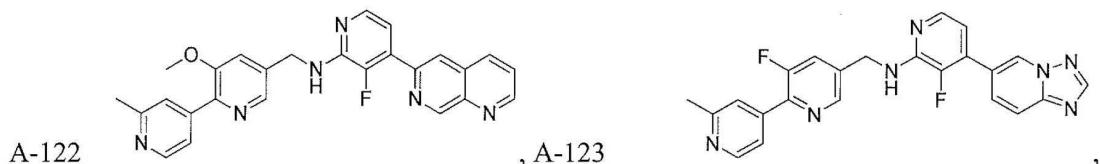
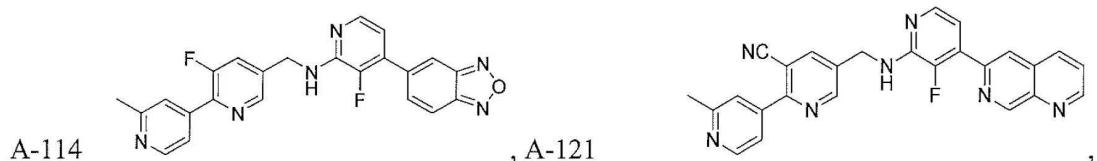
【化 1 3】



【化 14】



【化 15】



から選ばれる化合物、あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体または互変異性体。

【請求項 6】

治療有効量の請求項 1 の化合物および薬学的に許容可能な担体を含有する医薬組成物。

【請求項 7】

請求項1の化合物、またはその医薬組成物を、必要に応じて第2の治療剤と組み合わせて含有する、Wnt-媒介疾患を患う哺乳動物におけるWnt-媒介疾患の治療に使用するための医薬組成物であって、該疾患が、全身性硬化症、皮膚線維症、突発性肺線維症、腎線維症、肝線維症、薬物誘発線維症、放射線誘発線維症、大腸癌、乳癌、頭頸部扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、非小細胞肺癌、胃癌、膵臓癌、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーリング肉腫、横紋筋肉腫、脳腫瘍、ウィルムス腫瘍、基底細胞癌、黒色腫、頭頸部癌、子宮頸癌および前立腺癌からなる群から選ばれる細胞増殖性疾患である、医薬組成物。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

関連出願の相互参照

本出願は、2015年10月8日に出願された中国特許出願201510645986.2；2016年3月31日に出願された中国特許出願201610195733.4；2016年3月31に出願された中国特許出願201610195731.5；2016年8月16日に出願された中国特許出願201610670828.7；2016年9月26日に出願された中国特許出願201610850360.X；2016年9月26日に出願された中国特許出願201610850358.2；および2016年9月26日に出願された中国特許出願201610850357.8の利益を請求し、これらの全ては本明細書中に参考として援用される。

【0 0 0 2】

発明の分野

本発明は、一般的に複素環化合物に関し、およびより特定すると哺乳動物における癌な

10

20

30

40

50

どのWntシグナル伝達経路媒介疾患を標的とする療法に有用である新規複素環化合物に関する。

【背景技術】

【0003】

発明の背景

Wntシグナル伝達経路は、細胞増殖、組織パターン形成、および細胞の運命、移動、形態形成および機能、ならびに細胞の生存および変性における調節の役割を含む、発生経路において重要な役割を有する(Logan and Nusse, Annu. Rev. Cell Dev. Biol. (2004) 20:781-810)。近年、幹細胞に対する研究の間、Wntシグナル伝達経路は表皮幹細胞、腸幹細胞、造血幹細胞、神経幹細胞、胚幹細胞および腫瘍幹細胞の維持を調節することが見い出されている(Reya and Clevers, Nature (2005) 434:843-850)。

【0004】

古典的Wntシグナル伝達経路は、リポタンパク質受容体関連タンパク質5/6(LRP5/6)などのFrizzled(Fzd)ファミリーの7回膜貫通受容体および1回膜貫通共受容体と相互作用するWntタンパク質によって活性化される。このような相互作用は、Dishevelled(Dvl)タンパク質を回復し活性化することによってWntシグナル伝達経路を活性化し、これは次に、グリコーゲン合成酵素キナーゼ3b(GSK3b)を大腸腺腫様ポリポーラス(APC)タンパク質、GSK3b、Axin、および β -カテニンと呼ばれるカゼインキナーゼ1(CK1 α)のためのプライミングキナーゼによって形成される破壊性複合体内に封じる。破壊性複合体は、その分解のために β -カテニンをリン酸化し得る。破壊性複合体を阻害することによって、細胞質 β -カテニンは、リンパ球増強因子/T-細胞因子(LEF/TCF)転写因子の存在下で安定化され得そして蓄積され得、その結果、 β -カテニンは、核中に移行されて、c-Myc、cyclin-D1、スルビシン、ガストリン、VEGF、ASEFなどを含む疾患を引き起こす生成物の β -カテニン媒介遺伝子発現を活性化して細胞増殖を増加させ得る(Boutros and Mlodzik, Mech. Dev. (1999) 83:27-37; およびPerrimon, Cell (1994) 76:781-4)。

【0005】

Wntシグナル伝達経路の成分の変異または無秩序な発現は、多くの腫瘍の形成および転移に関係している。例えば、結腸癌を有する患者において、遺伝子変異は、APC、 β -カテニン、AxinおよびTCFを含むWntカスケードの調節因子において観察されており、細胞増殖に関連した遺伝子の過剰発現へと至る(Klaus and Birchmeier, Nat. Rev. Cancer (2008) 8:387-98)。Wntシグナル伝達経路の異常な活性化は、種々の癌を含む種々の疾患(Hoang et al., Int. J. Cancer (2004) 109:106-111)、神経前駆細胞の減少(Chenn and Walsh, Science(2002) 297:365-9)、散発性髄芽腫の発症(Dahmen et al., Cancer Res. (2001) 61:7039-43)、幹細胞および前駆細胞におけるWntシグナル伝達経路の断絶による癌細胞の悪性増殖(Reya and Clevers, Nature (2005) 434:843-850)に関連している。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

従って、Wntシグナル伝達経路を調節し、それによってWntシグナル伝達-関連疾患を治療および/または改善する薬剤および方法が必要である。

【課題を解決するための手段】

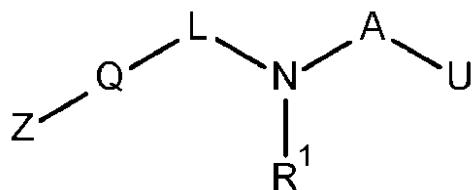
【0007】

発明の要旨

1つの局面において、本発明は式Iの化合物あるいはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、立体異性体または互変異性体を提供する:

【0008】

【化1】



I

【0009】

10

式中、

A1はA1、A2、A3またはA4であり；

U1はU1、U2、U3またはU4であり；

L1はL1、L2またはL3であり；

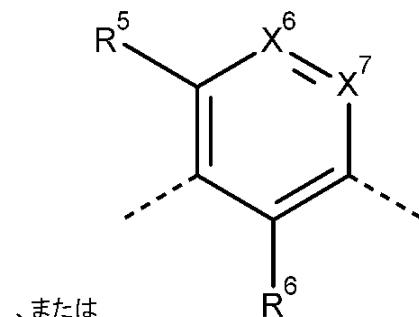
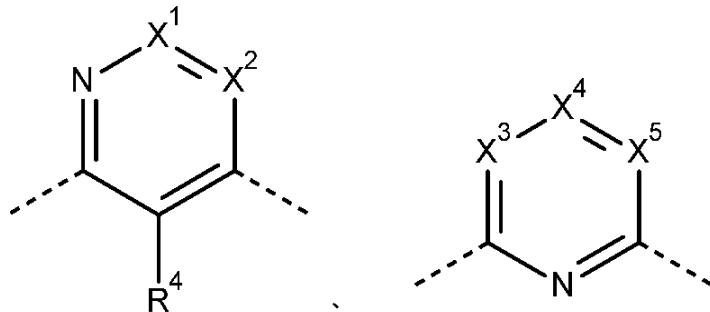
Q1はQ1、Q2、Q3またはQ4であり；

Z1はZ1、Z2、Z3またはZ4であり；

A1は

【0010】

【化2】



20

【0011】

30

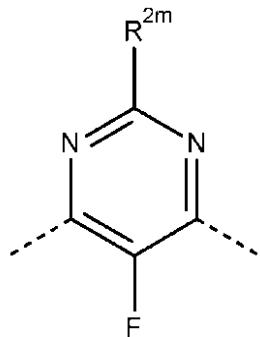
であり、式中、

X¹～X⁷は独立してNおよびC-R¹³から選ばれ；

A2は

【0012】

【化3】



40

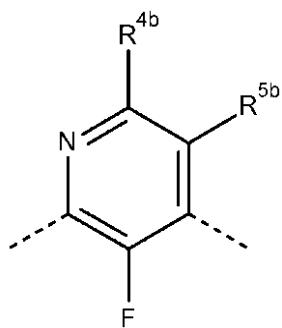
【0013】

であり；

A3は

【0014】

【化4】



10

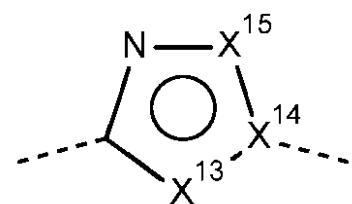
【0015】

であり；

A4は

【0016】

【化5】



20

【0017】

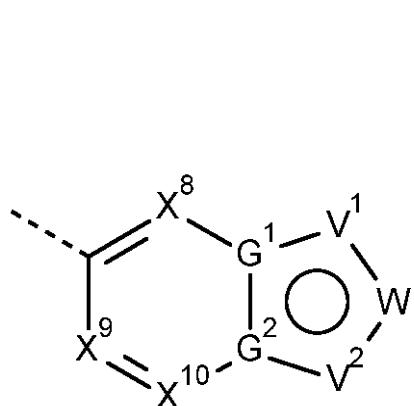
であり、式中、

 X^{13} および X^{15} は独立してO、N、SまたはC-R^{4c}であり、そして X^{14} はNまたはCであり；

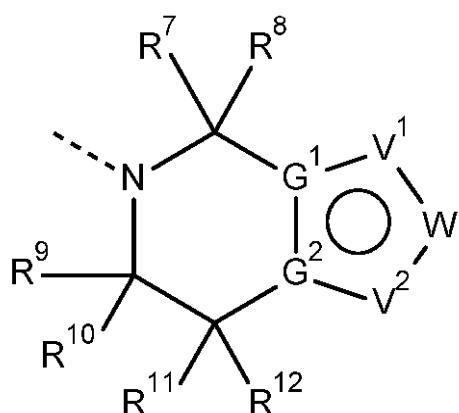
U1は

【0018】

【化6】



または



30

【0019】

であり、式中、

 $X^8 \sim X^{10}$ は独立してNおよびC-R¹⁴から選ばれ； G^1 および G^2 は独立してNおよびCから選ばれ； V^1 および V^2 は独立してN、O、SおよびC-R¹⁵から選ばれ；WはV³、V⁴ - V⁵またはV⁴ = V⁵であり、ここでV³ ~ V⁵は独立してN、O、SおよびC-R¹⁶から選ばれ、ここでV⁴はV¹と結合しており；そしてV⁵はV²と結合しており；U2はC₆-C₁₀アリール、5-12員ヘテロアリール、11-13員ヘテロシクロフェニルまたは10-13員ヘテロシクロヘテロアリールであり、ここでヘテロシクロおよびヘテロアリールは独立してN、OおよびSから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含み；そして

40

50

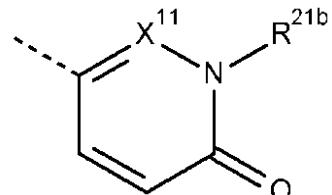
C_6-C_{10} アリール、5-12員ヘテロアリール、11-13員ヘテロシクロフェニルおよび10-13員ヘテロシクロヘテロアリールは無置換または1~4個の R^{6a} 基で置換されており；

U3は- OR^{14b} 、- $NR^{14b}R^{15b}$ 、無置換または1~6個の R^{13b} 基で置換された C_6-C_{12} アリール、無置換または1~6個の R^{13b} 基で置換された5-14員ヘテロアリール、無置換または1~6個の R^{13b} 基で置換された11-13員ヘテロシクロフェニル、無置換または1~6個の R^{13b} 基で置換された10-13員ヘテロシクロヘテロアリール、5-6員アリールまたはヘテロアリールで置換された C_2-C_8 アルケニル、5-6員アリールまたはヘテロアリールで置換された C_2-C_8 アルキニル、または無置換または1~2個の R^{13b} 基で置換された

【0020】

【化7】

10



【0021】

であり、ここでヘテロシクロおよびヘテロアリールは独立してN、OおよびSから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含み；そして

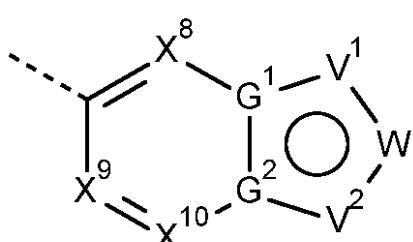
X¹¹はNまたはC- R^{13b} であり；

20

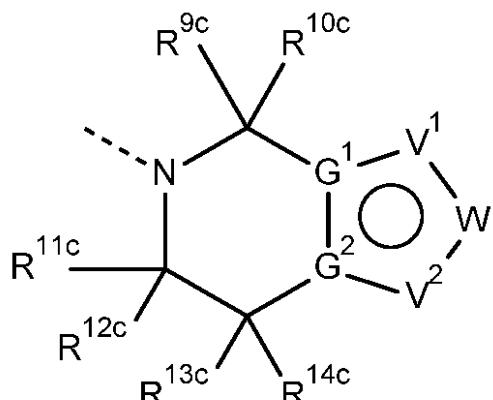
U4は

【0022】

【化8】



または



30

【0023】

であり、式中、

X<sup>8~X¹⁰は独立してNおよびC- R^{15c} から選ばれ；

G¹およびG²は独立してNおよびCから選ばれ；

V¹およびV²は独立してN、O、SおよびC- R^{16c} から選ばれ；

WはV³、V⁴ - V⁵またはV⁴ = V⁵であり、ここでV<sup>3~V⁵は独立してN、O、SおよびC- R^{17c} から選ばれ、ここでV⁴はV¹と結合しており；そして

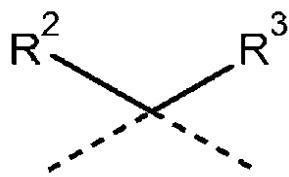
V⁵はV²と結合しており；

L1は

【0024】

40

【化9】



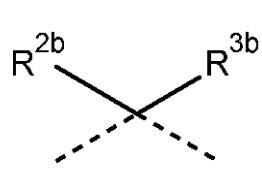
【0025】

であり；

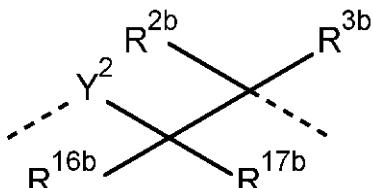
L2は

【0026】

【化10】



または



【0027】

であり、式中、

Y^2は空白、-O-、-S-、-N(R^{18b})-または-C(R^{18b})(R^{19b})-であり；

L3は-C(R^{2c})(R^{3c})-または-NHCH_2CH_2-であり；

Q1はC_6-C_{10}アリーレンまたは5-12員ヘテロアリーレンであり、ここで5-12員ヘテロアリーレンは独立してN、OおよびSから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含み；そして

C_6-C_{10}アリールおよび5-12員ヘテロアリーレンは無置換または1~4個のR^{17}基で置換されており；

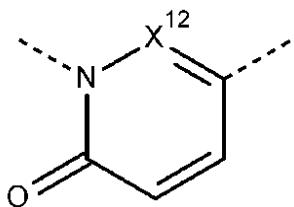
Q2はC_6-C_{10}アリーレンまたは5-10員ヘテロアリーレンであり、ここで5-10員ヘテロアリーレンは独立してN、OおよびSから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含み；そして

C_6-C_{10}アリーレンおよび5-10員ヘテロアリーレンは無置換または1~4個のR^{4a}基で置換されており；

Q3は無置換または1~6個のR^{6b}基で置換されたC_6-C_{12}アリーレン、無置換または1~6個のR^{6b}基で置換された5-14員ヘテロアリーレン、無置換または1~6個のR^{6b}基で置換されたC_3-C_6シクロアルキレン、無置換または1~6個のR^{6b}基で置換されたC_3-C_6ヘテロシクレン、または無置換または1~2個のR^{6b}基で置換された

【0028】

【化11】



【0029】

であり、ここでヘテロシクレンおよびヘテロアリーレンは独立してN、OおよびSから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含み；そして

X^{12}はNまたはC-R^{6b}であり；

Q4はC_6-C_{10}アリーレンまたは5-12員ヘテロアリーレンであり、ここで5-12員ヘテロアリーレンは独立してN、OおよびSから選ばれる1~4個のヘテロ原子を含み；そして

C_6-C_{10}アリーレンおよび5-12員ヘテロアリーレンは無置換または1~4個のR^{5c}基で置換

10

20

30

40

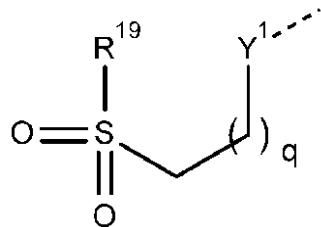
50

されており；

Z1は-CN、C₆アリール、5-6員ヘテロアリール、または

【0 0 3 0】

【化12】



10

【0 0 3 1】

であり、ここで5-6員ヘテロアリールは独立してN、OおよびSから選ばれる1~3個のヘテロ原子を含み；

C₆アリールおよび5-6員ヘテロアリールは無置換または1~3個のR¹⁸基で置換されており；

Y¹はOまたはNR²⁰であり；そして

qは0、1、2または3であり；

Z2はH、-CN、ハライド、-OH、C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルキルスルホニル、C₁-C₈アシル、アミノアシル、C₁-C₈アシルアミノ、C₁-C₈アルキルカルバモイルアミノ、C₁-C₈アルコキシカルバモイル、C₁-C₈アルキルスルホニアミド、C₁-C₈アルキルアミノスルホニル、C₁-C₈アルコキシ、C₂-C₈アルコキシアシル、フェニル、5-6員ヘテロアリール、または5-7員ヘテロシクロであり、ここで5-6員ヘテロアリールおよび5-7員ヘテロシクロは独立してN、OおよびSから選ばれる1個以上のヘテロ原子を含み；そして

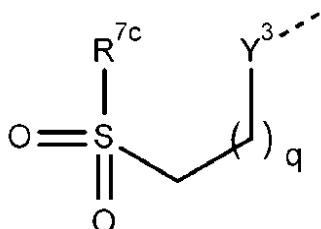
フェニル、5-6員ヘテロアリールおよび5-7員ヘテロ環は無置換または1~3個のR^{5a}基で置換されており；

Z3はH、-CN、ハライド、-OH、無置換または1~3個のR^{12b}基で置換されたC₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルキルスルホニル、C₁-C₈アシル、アミノアシル、C₁-C₈アシルアミノ、C₁-C₈アルキルカルバモイルアミノ、C₁-C₈アルコキシカルバモイル、C₁-C₈アルキルスルホニアミド、C₁-C₈アルキルアミノスルホニル、C₁-C₈アルコキシ、C₂-C₈アルコキシアシル、無置換または1~3個のR^{12b}基で置換された-N(R^{7b})(R^{8b})、無置換または1~3個のR^{9b}基で置換されたフェニル、無置換または1~3個のR^{10b}基で置換された5-6員ヘテロアリール、または無置換または1~3個のR^{11b}基で置換された5-7員ヘテロシクロであり、ここで5-6員ヘテロアリールおよび5-7員ヘテロシクロは独立してN、OおよびSから選ばれる1~3個のヘテロ原子を含み；

Z4は-CN、C₆アリール、5-6員ヘテロアリール、または

【0 0 3 2】

【化13】



40

【0 0 3 3】

であり、ここで5-6員ヘテロアリールは独立してN、OおよびSから選ばれる1~3個のヘテロ原子を含み；

C₆アリールおよび5-6員ヘテロアリールは無置換または1~3個のR^{6c}基で置換されており

50

;

γ^3 は0またはNR^{8c}であり; そして

qは0、1、2または3であり;

R¹ ~ R³は独立してHおよびC₁-C₆アルキルから選ばれ、ここでC₁-C₆アルキルは無置換または1~3個のハライド、-CN、-OH、C₁-C₃アルキル、C₃-C₅シクロアルキル、またはC₁-C₃アルコキシ基で置換されており;

R⁴はH、ハライド、-CN、-OH、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、またはC₁-C₆アルコキシであり、ここでC₁-C₆アルキル、C₃-C₈シクロアルキルおよびC₁-C₆アルコキシは無置換または1~3個のハライドで置換されており;

R⁵およびR⁶は独立してH、ハライド、-CN、-OH、アミノ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキルおよびC₁-C₆アルコキシから選ばれ、ここでC₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキルおよびC₁-C₆アルコキシは無置換または1~3個のハライドで置換されており; 10

R⁷およびR⁸は独立してHおよびC₁-C₆アルキルから選ばれ、またはR⁷およびR⁸は一緒にオキソ(=O)であり;

R⁹ ~ R¹²は独立してH、C₁-C₆アルキルから選ばれ;

R¹³はH、ハライド、-CN、-OH、アミノ、-NO₂、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、C₁-C₆アルキルチオまたは1-ピロリジノであり、ここでアミノ、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆アルコキシは無置換または1~3個のハライド、C₁-C₃アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル基で置換されており;

R¹⁴ ~ R¹⁷は独立してH、ハライド、-CN、-OH、アミノ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシおよびC₁-C₆アルキルチオから選ばれ、ここでアミノ、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆アルコキシは無置換または1~3個のハライド、C₁-C₃アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル基で置換されており; 20

R¹⁸はH、ハライド、-CN、-OH、アミノ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキルまたはC₁-C₆アルコキシであり、ここでアミノ、C₁-C₆アルキルおよびC₁-C₆アルコキシは無置換または1~3個のハライド、C₁-C₃アルキルまたはC₃-C₆シクロアルキル基で置換されており;

R¹⁹およびR²⁰は独立してHおよびC₁-C₃アルキルから選ばれ、またはR¹⁹およびR²⁰はそれらが結合する隣接した原子と一緒にになって環構造を形成し;

R^{4a}、R^{5a}およびR^{6a}は独立してハライド、-CN、および-OHから選ばれ、またはR^{4a}、R^{5a}およびR^{6a}は独立してC₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₈アルコキシ、C₂-C₈アルケニル、C₂-C₈アルキニル、C₁-C₈アルキルスルホニル、C₁-C₈アシリル、アミノアシリル、C₁-C₈アシリルアミノ、C₁-C₈アルキルカルバモイルアミノ、C₁-C₈アルコキシカルバモイル、C₁-C₈アルキルスルホニアミド、C₁-C₈アルキルアミノスルホニル、C₂-C₈アルコキシアシリル、および3-8員ヘテロ環から選ばれ、これらの全ては無置換または1~3個のハライド、-OH、-CN、C₁-C₃アルキル、C₁-C₃アルコキシまたはC₃-C₈シクロアルキル基で置換されており、ここで3-8員ヘテロ環はN、OまたはSからの1個以上のヘテロ原子を含み; 30

R^{2m}はH、重水素、三重水素、ハライド、-OH、-CN、C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキルまたはC₁-C₈アルコキシであり;

R^{2b}およびR^{3b}は独立してH、無置換またはハライド、-CN、-OH、C₁-C₆アルキル、C₃-C₅シクロアルキルおよびC₁-C₃アルコキシから選ばれる1~3個の基で置換されたC₁-C₆アルキルから選ばれ; 40

R^{4b}およびR^{5b}は独立してH、ハライド、-CN、アミノ、C₁-C₈アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、C₁-C₈アルコキシ、およびC₁-C₃アルキルアミノから選ばれ;

R^{6b}はH、ハライド、-CNまたは-OHであり、またはR^{6b}はアミノ、C₁-C₆アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、C₁-C₆アルコキシ、およびC₁-C₃アルキルアミノから選ばれ、これらの全ては無置換または1~3個のハライド、C₁-C₃アルキル、またはC₃-C₆シクロアルキル基で置換されており;

R^{7b}およびR^{8b}は独立してH、C₁-C₈アルキルおよびC₃-C₈シクロアルキルから選ばれ、これらの後者の2つは無置換または1~3個のR^{12b}で置換されており、またはR⁷およびR⁸はそれらが結合する隣接した原子と一緒にになって環構造を形成し; 50

R^{9b} および R^{10b} は独立して H、ハライド、-CN および -OH から選ばれ、または R^{9b} および R^{10b} は独立してアミノ、 $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、および $C_1\text{-}C_6$ アルコキシから選ばれ、これらの全ては無置換または 1~3 個のハライド、 $C_1\text{-}C_3$ アルキル、または $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル基で置換されており；

R^{11b} は H、ハライド、-CN、-OH、アミノ、無置換またはハライド、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、オキソ、または $C_1\text{-}C_6$ アルコキシで置換された $C_1\text{-}C_6$ アルキルであり；

R^{12b} は H、-CN、-OH、アミノ、無置換またはハライド、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、オキソ、または $C_1\text{-}C_6$ アルコキシで置換された $C_1\text{-}C_6$ アルキルであり；

R^{13b} は H、ハライド、-CN、-OH、アミノ、 $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、 $C_1\text{-}C_6$ アルコキシ、 $C_2\text{-}C_6$ アルキルカルバモイルアミノ、 $C_2\text{-}C_6$ アルコキシカルバモイル、 $C_1\text{-}C_3$ アルキルスルホニル、 $-N(R^{16b})S(O)_2\text{-}C_1\text{-}C_3$ アルキル、または $-N(R^{16b})C(O)\text{-}C_1\text{-}C_3$ アルキルであり；

R^{14b} および R^{15b} は独立して H、無置換または 1~3 個の R^{20b} 基で置換された $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、無置換または 1~3 個の R^{20b} 基で置換された $C_1\text{-}C_6$ アルキル、無置換または 1~3 個の R^{20b} 基で置換された 5-6員アリール、無置換または 1~3 個の R^{20b} 基で置換された 5-6員ヘテロアリール、および無置換または 1~3 個の R^{20b} 基で置換された 5-6員ヘテロシクロから選ばれ、ここで 5-6員ヘテロアリールおよび 5-7員ヘテロシクロは独立して N、O および S から選ばれる 1~3 個のヘテロ原子を含み、または R^{14b} および R^{15b} はそれらが結合する隣接した原子と一緒にになって環構造を形成し；

R^{16b} ~ R^{19b} は独立して H および 無置換またはハライドで置換された $C_1\text{-}C_6$ アルキルから選ばれ；

R^{20b} は H、-CN、-OH、アミノ、 $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_3\text{-}C_6$ シクロアルキル、 $C_1\text{-}C_6$ アルコキシ、5-6員アリール、または 5-6員ヘテロアリールであり、ここで 5-6員ヘテロアリールは独立して N、O および S から選ばれる 1~3 個のヘテロ原子を含み；

R^{21b} は H または $C_1\text{-}C_6$ アルキルであり；

R^{2c} および R^{3c} は独立して H および 無置換または 1~3 個のハライドで置換された $C_1\text{-}C_6$ アルキルから選ばれ；

R^{4c} は H、ハライド、 $C_1\text{-}C_3$ アルキル、 $C_3\text{-}C_5$ シクロアルキル、または $C_1\text{-}C_3$ アルコキシであり；

R^{5c} および R^{6c} は独立して H、ハライド、-CN、-OH、アミノ、無置換または 1~3 個のハライドで置換された $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_3\text{-}C_5$ シクロアルキル、および $C_1\text{-}C_6$ アルコキシから選ばれ；

R^{7c} および R^{8c} は独立して H および $C_1\text{-}C_6$ アルキルから選ばれ、または R^{7c} および R^{8c} はそれらが結合する隣接した原子と一緒にになって環構造を形成し；

R^{9c} ~ R^{14c} は独立して H、 $C_1\text{-}C_6$ アルキルおよび $-CF_3$ から選ばれ；

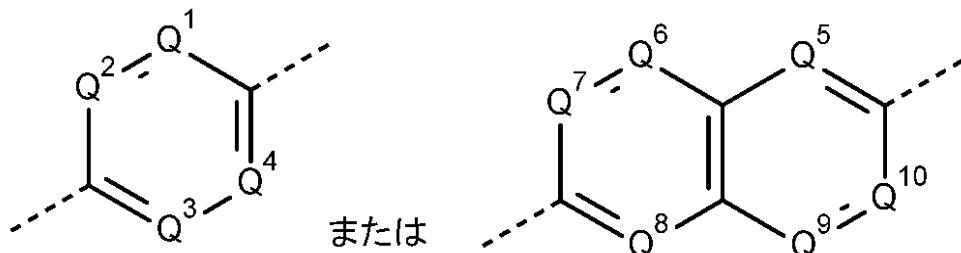
R^{15c} ~ R^{17c} は独立して H、ハライド、-CN、-OH、アミノ、無置換または 1~3 個のハライドで置換された $C_1\text{-}C_6$ アルキル、 $C_3\text{-}C_5$ シクロアルキル、および $C_1\text{-}C_6$ アルコキシから選ばれる。

【0034】

1 つの実施態様において、式 I の化合物は

【0035】

【化14】



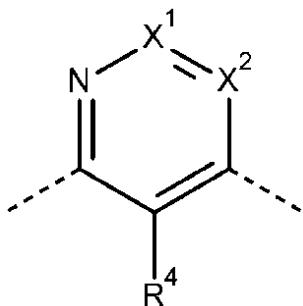
【0036】

であり、ここで $Q^1 \sim Q^{10}$ が独立してNまたはC-R¹⁷であるQを含む。

別の実施態様において、式Iの化合物は

【0037】

【化15】



10

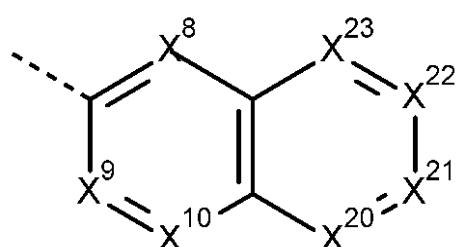
【0038】

であるAを含む。

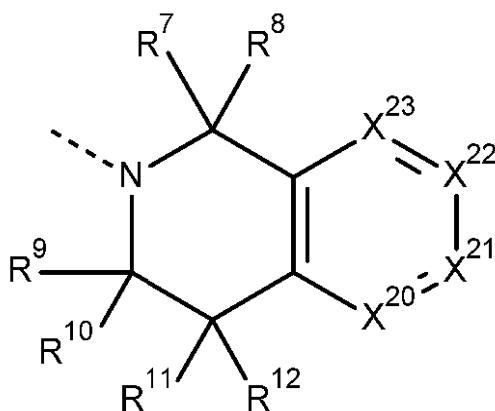
1つの実施態様において、式Iの化合物は

【0039】

【化16】



または



20

30

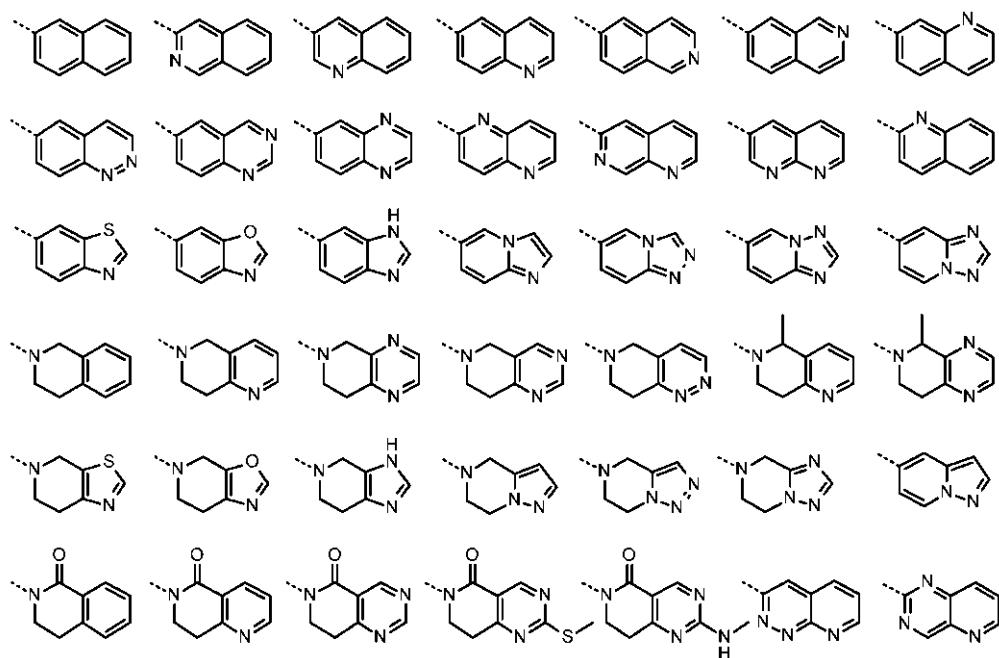
【0040】

であり、ここで $X^{20} \sim X^{23}$ が独立してNまたはC-R¹⁵であるUを含む。

別の実施態様において、式Iの化合物は、無置換または1~3個のR¹⁵基で置換された

【0041】

【化17】



10

【0042】

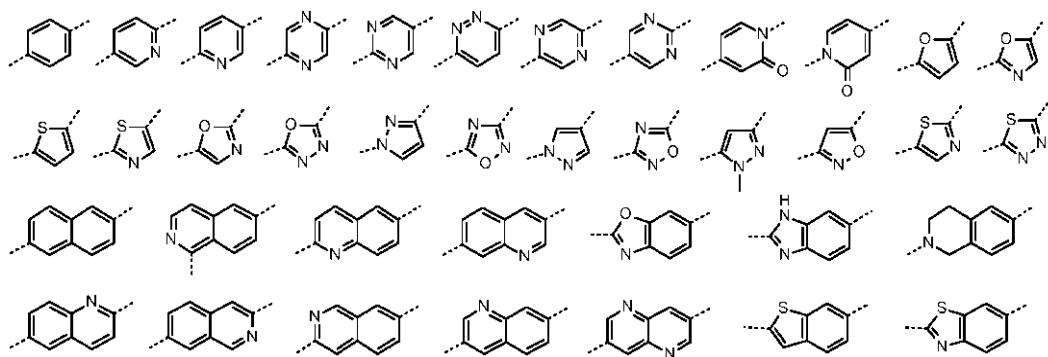
から選ばれるUを含む。

20

1つの実施態様において、式Iの化合物は、無置換または1~3個のR^{4a}基で置換された

【0043】

【化18】



30

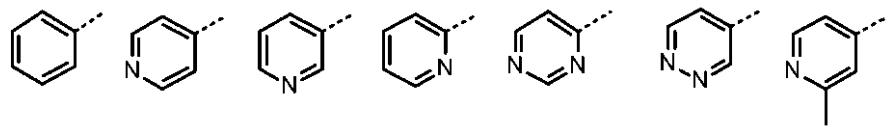
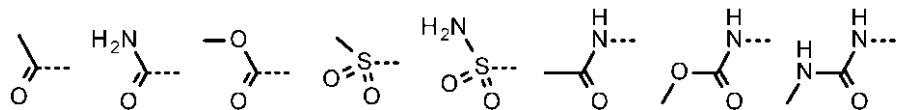
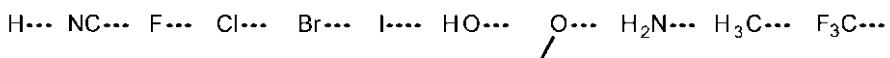
【0044】

から選ばれるQを含む。

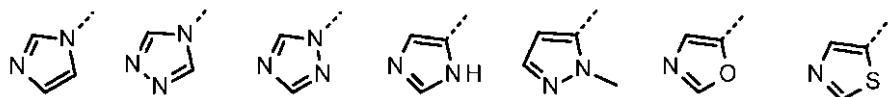
1つの実施態様において、式Iの化合物は、無置換または1~3個のR^{5a}基で置換された

【0045】

【化19】



10



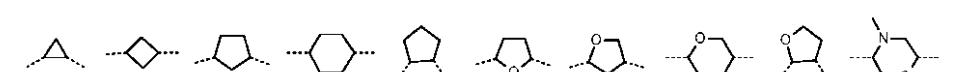
【0046】

から選ばれるZを含む。

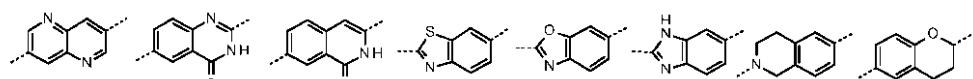
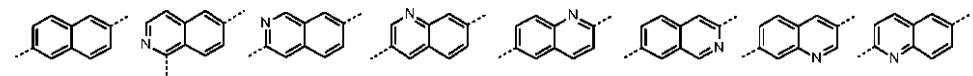
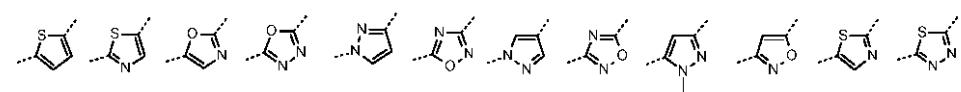
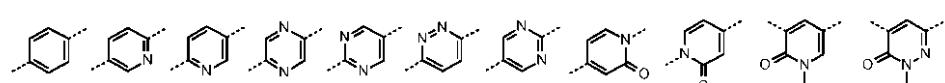
別の実施態様において、式Iの化合物は、無置換または1~6個のR^{6b}基で置換された

【0047】

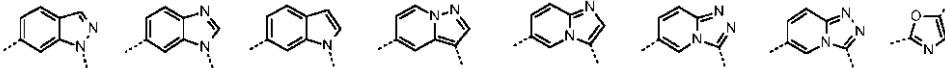
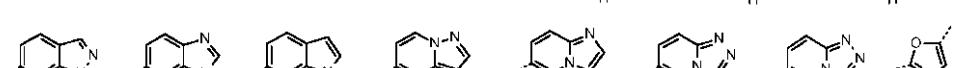
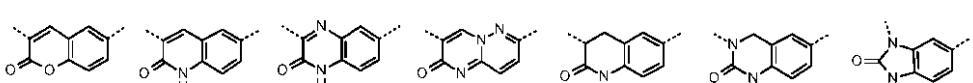
【化20】



20



30



【0048】

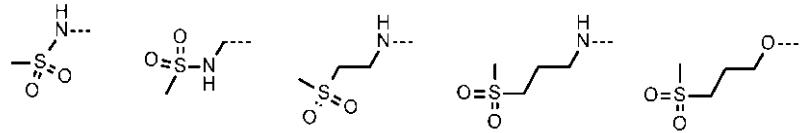
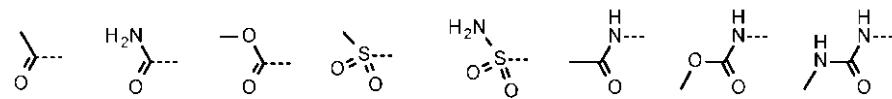
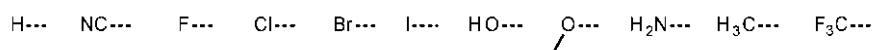
から選ばれるQを含む。

1つの実施態様において、式Iの化合物は、無置換または1~2個のR^{10b}基で置換された

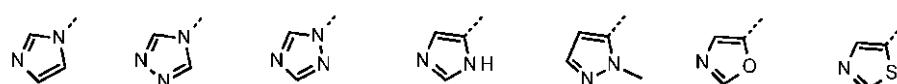
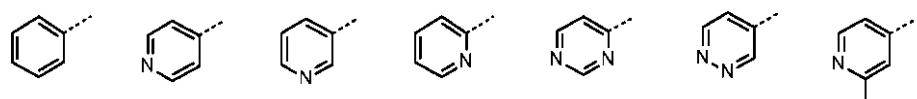
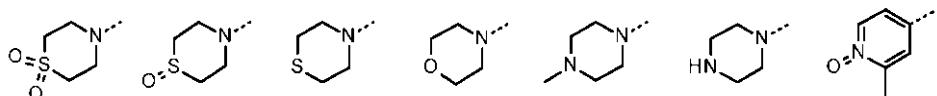
【0049】

40

【化21】



10



20

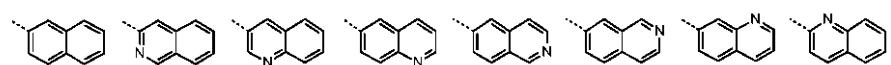
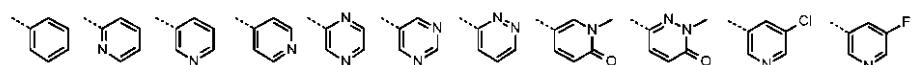
【0050】

から選ばれるZを含む。

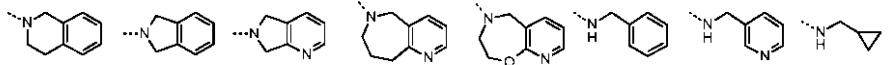
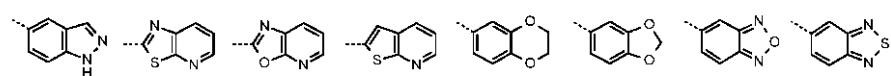
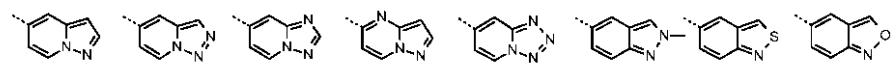
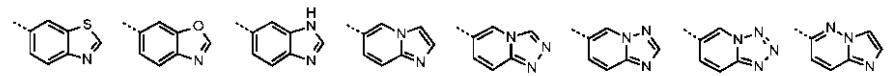
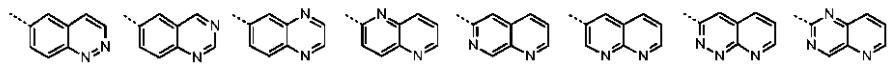
別の実施態様において、式Iの化合物は、無置換または1~6個のR^{13C}基で置換された

【0051】

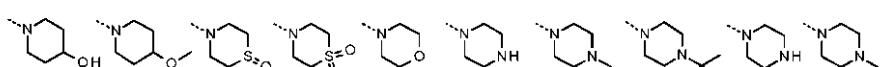
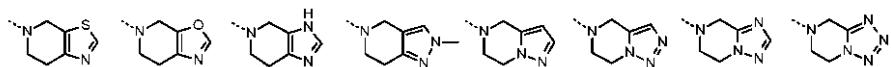
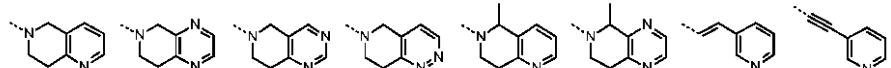
【化22】



30



40



【0052】

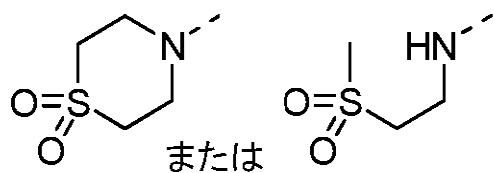
から選ばれるUを含む。

別の実施態様において、式Iの化合物は、

50

【0053】

【化23】



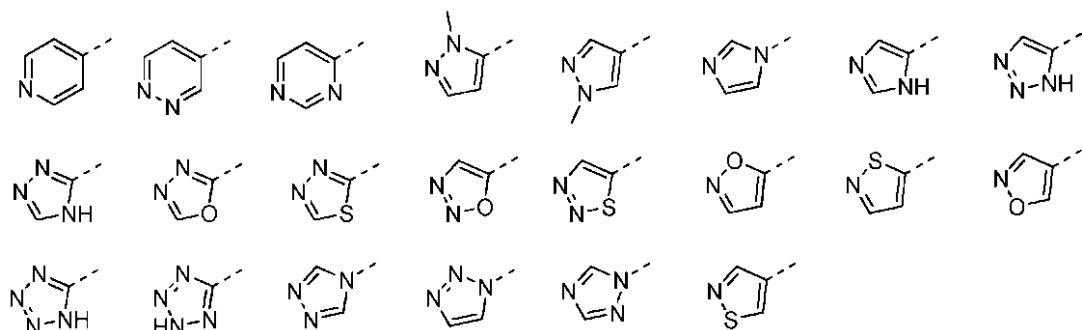
【0054】

であるZを含むか、またはZは無置換または1~3個のR^{6c}基で置換された

10

【0055】

【化24】



20

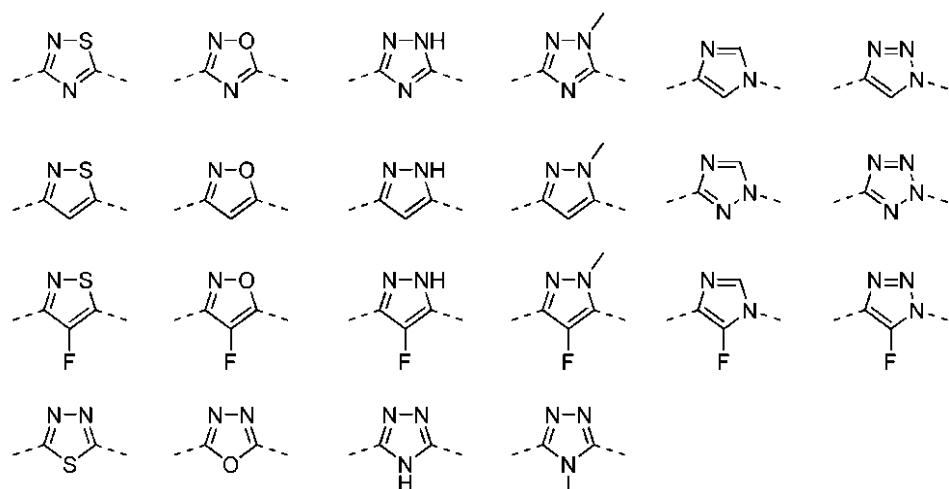
【0056】

から選ばれる。

1つの実施態様において、式Iの化合物は、

【0057】

【化25】



30

【0058】

から選ばれるAを含む。

40

【0059】

別の局面において、本明細書中において治療有効量の請求項1の化合物および薬学的に許容可能な担体を含有する医薬組成物を提供する。

【0060】

別の局面において、本明細書中においてWntシグナル経路を調節するおよび/またはWnt-媒介疾患を患う哺乳動物におけるWnt-媒介疾患を治療する方法を提供する。本方法は、治療有効量の少なくとも1種の式Iの化合物またはその医薬組成物を、必要に応じて第2の治療剤と組み合わせて哺乳類の被検体に投与することを包含する。

【0061】

50

1つの実施態様において、本方法は、全身性硬化症、皮膚線維症、突発性肺線維症、腎線維症、肝線維症、薬物誘発線維症、放射線誘発線維症、大腸癌、乳癌、頭頸部扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、非小細胞肺癌、胃癌、膵臓癌、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーリング肉腫、横紋筋肉腫、脳腫瘍、ウィルムス腫瘍、基底細胞癌、黒色腫、頭頸部癌、子宮頸癌および前立腺癌からなる群から選ばれる細胞増殖性疾患を治療し得る。

【0062】

別の局面において、本明細書中において表1に示す分子である式Iの化合物を提供する：

【0063】

表1:式Iの化合物

【0064】

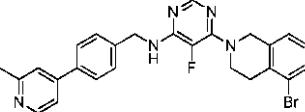
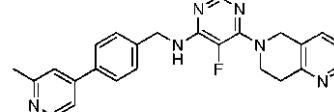
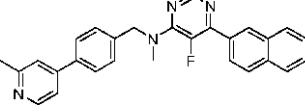
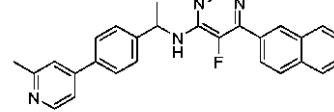
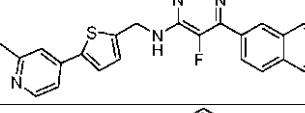
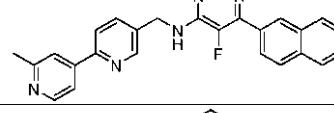
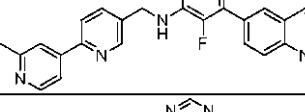
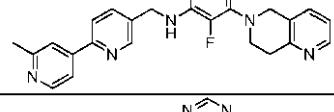
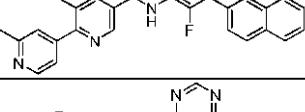
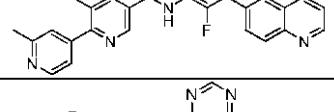
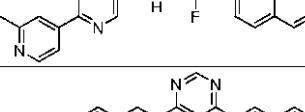
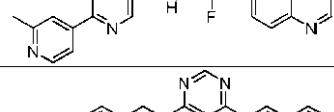
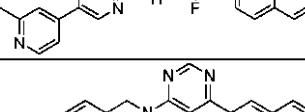
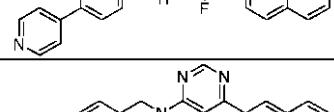
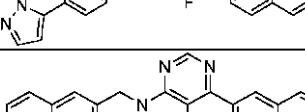
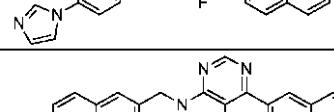
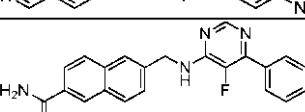
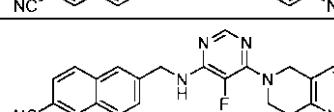
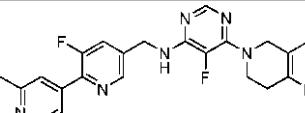
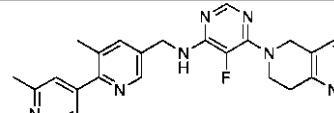
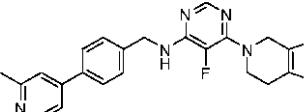
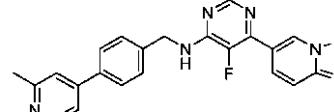
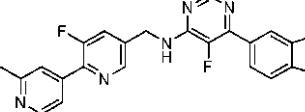
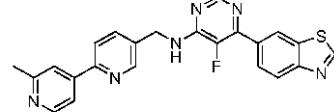
10

【表 1 - 1】

A-1		A-2		
A-3		A-4		10
A-5		A-6		
A-7		A-8		
A-9		A-10		
A-11		A-12		20
A-13		A-14		
A-15		A-16		
A-17		A-18		30
A-19		A-20		
A-21		A-22		
A-23		A-24		40

【0065】

【表 1 - 2】

A-25		A-26	
A-27		A-28	
A-29		A-30	
A-31		A-32	
A-33		A-34	
A-35		A-36	
A-37		A-38	
A-39		A-40	
A-41		A-42	
A-43		A-44	
A-45		A-46	
A-47		A-48	
A-49		A-50	

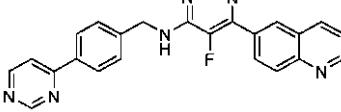
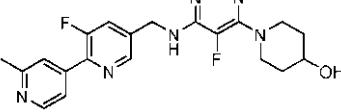
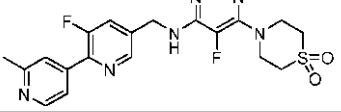
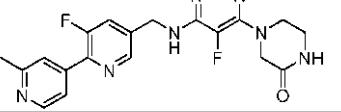
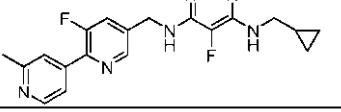
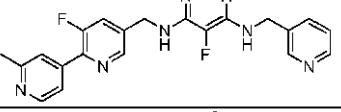
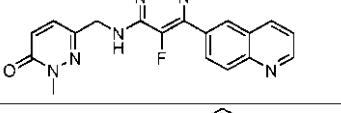
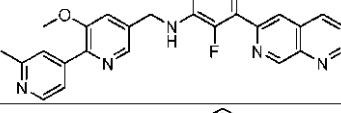
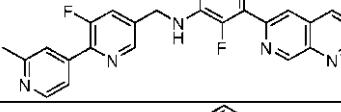
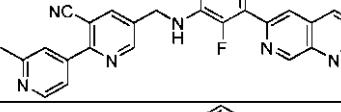
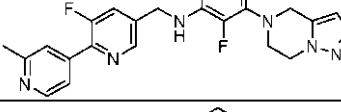
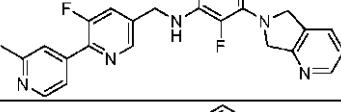
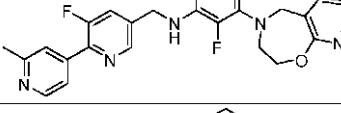
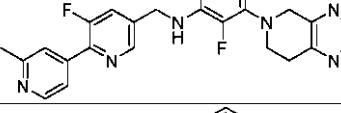
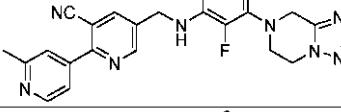
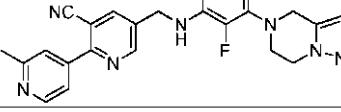
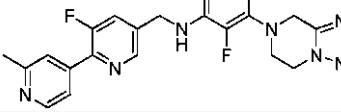
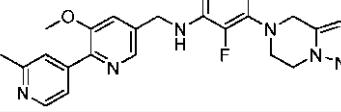
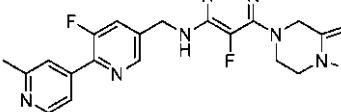
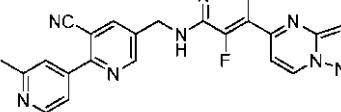
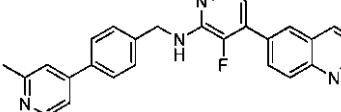
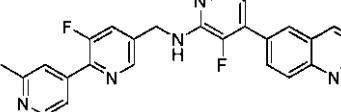
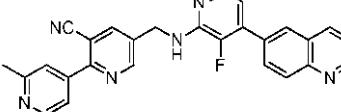
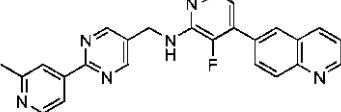
【0066】

【表 1 - 3】

A-51		A-52	
A-53		A-54	
A-55		A-56	
A-57		A-58	
A-59		A-60	
A-61		A-62	
A-63		A-64	
A-65		A-66	
A-67		A-68	
A-69		A-70	
A-71		A-72	
A-73		A-74	
A-75		A-76	

【0067】

【表 1 - 4】

A-77		A-78	
A-79		A-80	
A-81		A-82	
A-83		A-84	
A-85		A-86	
A-87		A-88	
A-89		A-90	
A-91		A-92	
A-93		A-94	
A-95		A-96	
A-97		A-98	
A-99		A-100	

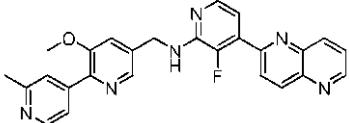
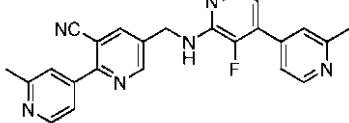
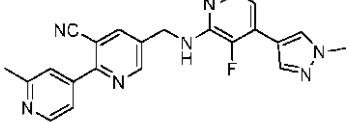
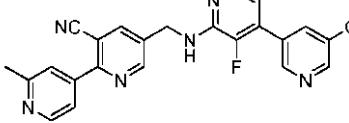
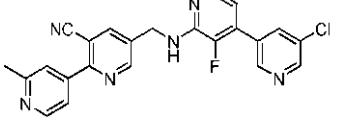
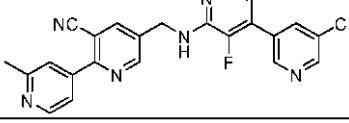
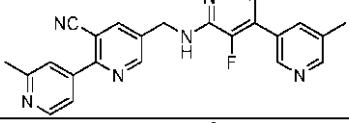
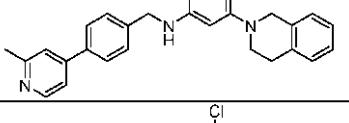
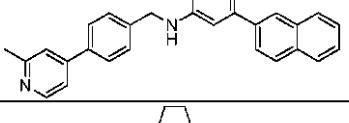
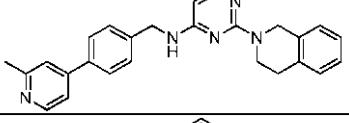
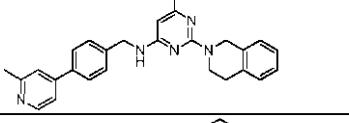
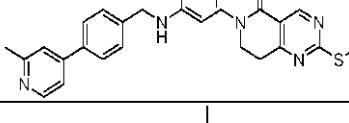
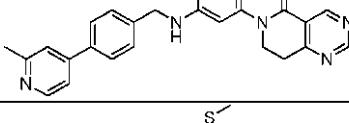
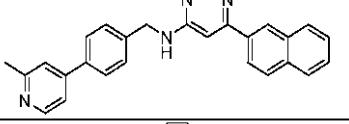
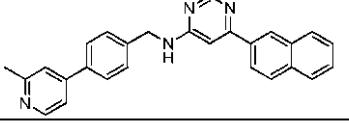
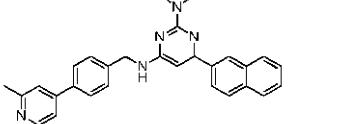
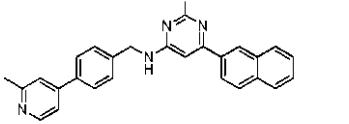
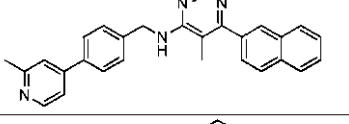
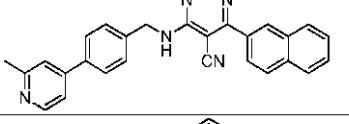
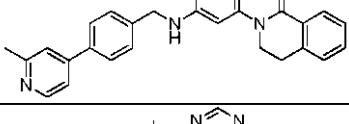
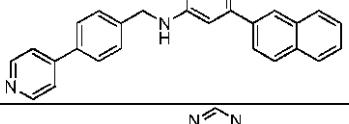
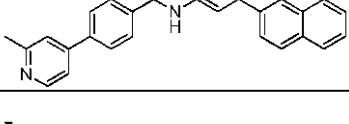
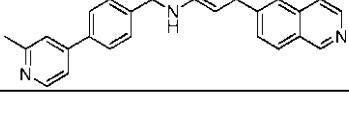
【0068】

【表 1 - 5】

A-101		A-102	
A-103		A-104	
A-105		A-106	
A-107		A-108	
A-109		A-110	
A-111		A-112	
A-113		A-114	
A-115		A-116	
A-117		A-118	
A-119		A-120	
A-121		A-122	
A-123		A-124	

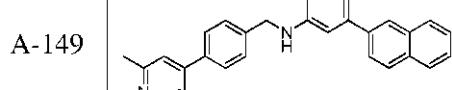
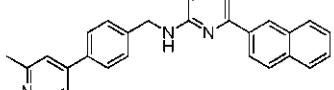
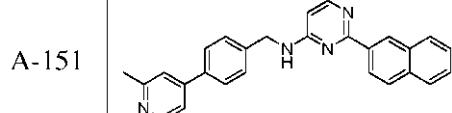
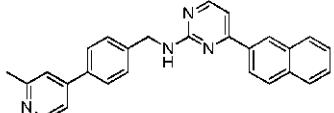
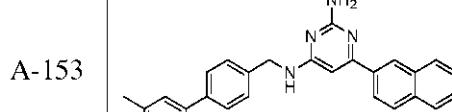
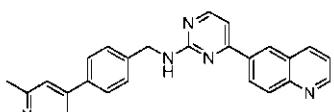
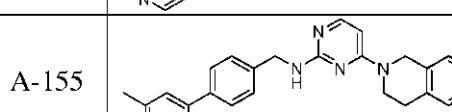
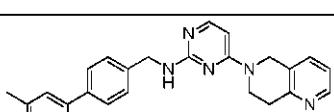
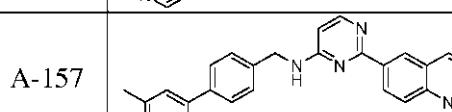
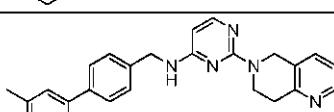
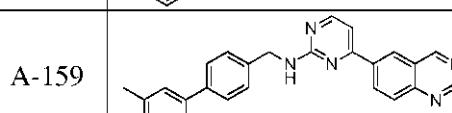
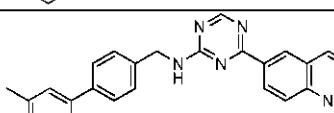
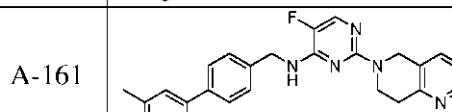
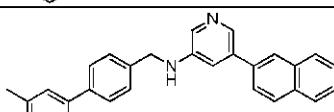
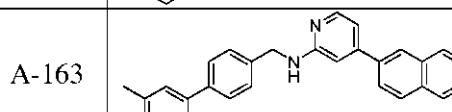
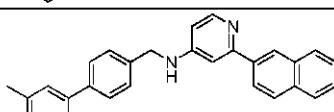
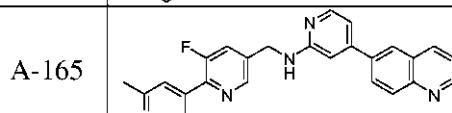
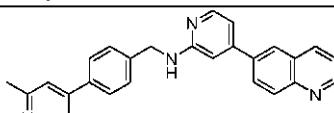
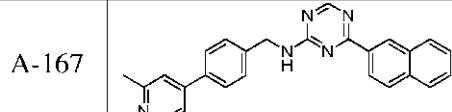
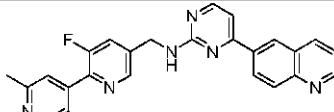
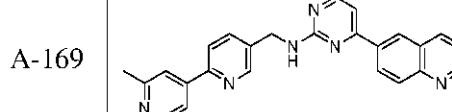
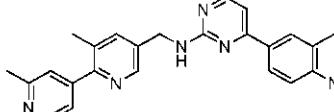
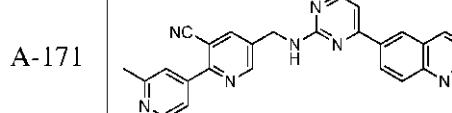
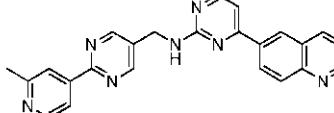
【 0 0 6 9 】

【表 1 - 6】

A-125		A-126		10
A-127		A-128		
A-129		A-130		
A-131		A-132		
A-133		A-134		20
A-135		A-136		
A-137		A-138		
A-139		A-140		30
A-141		A-142		
A-143		A-144		
A-145		A-146		40
A-147		A-148		

【0070】

【表 1 - 7】

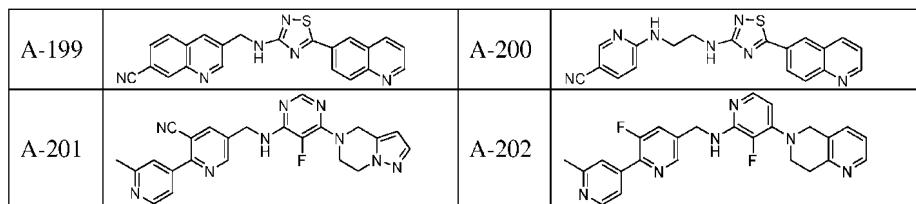
A-149		A-150	
A-151		A-152	
A-153		A-154	
A-155		A-156	
A-157		A-158	
A-159		A-160	
A-161		A-162	
A-163		A-164	
A-165		A-166	
A-167		A-168	
A-169		A-170	
A-171		A-172	

【0071】

【表 1 - 8】

【 0 0 7 2 】

【表 1 - 9】



【図面の簡単な説明】

[0 0 7 3]

【図1】図1は、1次アッセイにおける本発明の化合物A-12のIC50曲線を示す。

10

【図2】図2は、1次アッセイにおける本発明の化合物A-36のIC50曲線を示す。

【図3】図3は、1次アッセイにおける本発明の化合物A-100のIC50曲線を示す。

【図4】図4は、1次アッセイにおける本発明の化合物A-103のIC50曲線を示す。

【図5】図5は、1次アッセイにおける本発明の化合物A-166のIC₅₀曲線を示す。

【図6】図6は、1次アッセイにおける本発明の化合物A-168のIC₅₀曲線を示す。

【図7】図7は、1次アッセイにおける本発明の化合物A-194のIC50曲線を示す。

【図8】図8は、1次アツセイにおける本発明の化合物A-198のIC50曲線を示す。

【発明を実施するための形態】

【完形色彩能力】

詳細な説明

詳細な説明を始める前に、以下の詳細な説明は実際異なる例示であり、そして本発明またはその用途および使用を限定するとは意図されないことが理解されるべきである。従って、本開示は説明の便宜上特定の例示的な実施態様に示されるように示されそして記載されるが、種々の他の型の実施態様および等価物、ならびに種々の他のシステムおよび環境において実施され得ることが理解されるであろう。さらに、前述する背景または以下の詳細な説明において存在するいかなる理論にも束縛されることはない。

20

【 0 0 7 5 】

発明の詳細な説明

定義

化合物は、本明細書中、一般的に標準の命名法を用いて記載される。不斉中心を有する化合物について、(特に明記しない限り)全ての光学異性体およびそれらの混合物が包含されることを理解すべきである。さらに、炭素-炭素二重結合を有する化合物はZ-およびE-体で生じ得、該化合物の全ての異性体形態は特に指定がない限り本発明に含まれる。化合物が種々の互変異性体形態で存在する場合、記載した化合物はいずれか1つの特定の互変異性体に限定されず、むしろ全ての互変異性体形態を包含すると意図される。

30

【 0 0 7 6 】

本明細書で使用されるように、用語「アルキル」は直鎖または分岐鎖飽和脂肪族炭化水素をいう。アルキル基は、1~8個の炭素原子を有する基(C_{1-8} アルキル)、1~6個の炭素原子を有する基(C_{1-6} アルキル)および1~4個の炭素原子を有する基(C_{1-4} アルキル)を含み、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、n-ブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、2-ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシルおよび3-メチルペンチルを含む。ある場合には、アルキル基の置換基が具体的に示される。例えば、「シアノアルキル」は少なくとも1個のシアノ置換基で置換されたアルキル基をいう。

40

[0 0 7 7]

「アルケニル」は、少なくとも1個の不飽和炭素-炭素二重結合を含む直鎖または分岐鎖アルケン基をいう。アルケニル基は、それぞれ2~8個、2~6個または2~4個の炭素原子を有するC_{2~8}アルケニル、C_{2~6}アルケニルおよびC_{2~4}アルケニル基を含み、例えば、エテニル、アリルまたはイソプロペニルを含む。「アルキニル」は、1個以上の不飽和炭素-炭素結合を有し、そのうちの少なくとも1個が三重結合である直鎖または分岐鎖アルキン基をいう。アルキニル基は、それぞれ2~8個、2~6個または2~4個の炭素原子を有するC_{2~8}アルキニル、C_{2~6}アルキニルおよびC_{2~4}アルキニル基を含み、例え

50

C_{2-8} アルキニル、 C_{2-6} アルキニルおよび C_{2-4} アルキニル基を含む。

【0078】

「シクロアルキル」は、全ての環メンバーが炭素である1個以上の飽和環を含む基であり、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシリ、シクロヘプチル、シクロオクチル、アダマンチルを含む。シクロアルキル基は芳香環または複素環を含まない。特定のシクロアルキル基は C_{3-7} シクロアルキルであり、該シクロアルキル基は全てが炭素である3~7個の環メンバーを有する単一の環を含む。「シクロアルケニル」は、全ての環メンバーが炭素である1個以上の不飽和環を含む基である。

【0079】

「アルコキシ」は、酸素架橋を介して結合した上記アルキル基を意味する。アルコキシ基は、それぞれ1~6個または1~4個の炭素原子を有する C_{1-6} アルコキシおよび C_{1-4} 基を含む。メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、n-ペントキシ、2-ペントキシ、3-ペントキシ、イソペントキシ、ネオペントキシ、ヘキソキシ、2-ヘキソキシ、3-ヘキソキシ、および3-メチルペントキシが代表的なアルコキシ基である。

【0080】

「アルキルアミノ」は、一般構造-NH-アルキルまたは-N(アルキル)(アルキル)を有する2級または3級アミンをいい、各アルキルは独立してアルキル、シクロアルキルおよび(シクロアルキル)アルキル基から選ばれる。このような基は、例えば、モノ-およびジ-(C_{1-6} アルキル)アミノ基を含み、各 C_{1-6} アルキルは同一でも異なっていてもよい。用語「アルキルアミノ」において使用される「アルキル」の定義はシクロアルキルおよび(シクロアルキル)アルキル基を含む全ての他のアルキル-含有基について使用される「アルキル」の定義とは異なることは明らかであろう。

【0081】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、およびヨウ素を意味する。「ハロアルキル」は、1個以上の独立して選ばれるハロゲンで置換されたアルキル基(例、「 C_{1-6} ハロアルキル」基は1~6個の炭素原子および少なくとも1個のハロゲンを有する)である。ハロアルキル基の例は、モノ-、ジ-またはトリ-フルオロメチル；モノ-、ジ-またはトリ-クロロメチル；モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-またはペンタ-フルオロエチル；モノ-、ジ-、トリ-、テトラ-またはペンタ-クロロエチル；および1,2,2,2-テトラフルオロ-1-トリフルオロメチル-エチルを含むが、これらに限定されない。

【0082】

「ヘテロアリール」は、芳香基であり、少なくとも1個の芳香環がN、OおよびSから選ばれる少なくとも1個のヘテロ原子を含む。ヘテロアリールは、例えば、5-12員ヘテロアリールを含む。例は、イミダゾール、フラン、フラザン、イソチアゾール、イソオキサゾール、オキサジアゾール、オキサゾール、ピラジン、ピラゾール、ピリダジン、ピリジン、ピリミジン、テトラゾール、チアゾールおよびチオフェンを含むが、これらに限定されない。

【0083】

用語「複素環式」は、3~12個の環原子を含み、少なくとも1個の環原子が炭素原子であり、そして少なくとも1個の環原子がN、OおよびSから選ばれるヘテロ原子である環構造をいう。複素環式基は、芳香族または非芳香族であり得る。ピペリジンおよびオキセタンは非芳香族ヘテロ環の非限定例である。チアゾールおよびピリジンは芳香族ヘテロ環の非限定例である。

【0084】

本明細書で使用されるように、「置換基」および「置換された」は、分子部分が目的の分子内の原子に共有結合していることを示す。例えば、環置換基は、環メンバーである原子(好ましくは炭素または窒素原子)に共有結合しているハロゲン、アルキル基、ハロアルキル基または他の基のような部分であり得る。芳香基の置換基は、一般的に環炭素原子に共有結合している。

10

20

30

40

50

【 0 0 8 5 】

用語「薬学的に許容可能な」は、式Iの化合物を参照して使用される場合、被検体への投与に安全である化合物の形態をいうことを意図する。例えば、米国食品医薬品局(FDA)などの管理権限または規制機関によって経口摂取または任意の他の投与経路を介する哺乳類での使用が認可されている式Iの化合物の遊離塩基、塩形態、溶媒和物、水和物、プロドラッグまたは誘導体形態は薬学的に許容可能である。

【 0 0 8 6 】

式Iの化合物に含まれるのは、遊離塩基化合物の薬学的に許容可能塩形態である。用語「薬学的に許容可能な塩」は、規制機関によって認可されている、アルカリ金属塩を形成するためおよび遊離酸または遊離塩基の付加塩を形成するために一般的に使用される塩を包含する。塩は、イオン会合、電荷-電荷相互作用、共有結合、錯体形成、配位などから形成される。塩の性質は、薬学的に許容可能であれば、重要ではない。10

【 0 0 8 7 】

いくつかの実施態様において、式Iの化合物は、医薬組成物として化合物を投与することによって被検体を治療するために使用される。この目的のために、化合物は、1つの実施態様において、担体、希釈剤またはアジュバントを含む1種以上の薬学的に許容可能な賦形剤と組み合わされて適切な組成物を形成する。この組成物は本明細書中でより詳細に記載される。

【 0 0 8 8 】

本明細書で使用されるように、用語「賦形剤」は、処方物および/または投与目的のために典型的に含まれる任意の薬学的に許容可能な添加剤、担体、アジュバント、または活性医薬成分(API)以外の他の適切な成分を意味する。「希釈剤」および「アジュバント」は本明細書中以下に定義される。20

【 0 0 8 9 】

本明細書で使用されるように、用語「治療する」、「治療する」、「治療」および「療法」は、治癒的療法、予防的療法および予防療法を含むがこれらに限定されない療法をいう。予防的治療は、一般的に個体における疾患の発症を完全に防止するかまたは疾患の前臨床病期の発症を遅らせるかのいずれかを構成する。

【 0 0 9 0 】

語句「有効量」は、各剤の量を定量化することを意図し、これは疾患の重篤度および各剤単独の治療に対する発生頻度の改善の目的を達成し、一方代替療法に典型的に関連する有害な副作用を回避する。1つの実施態様において、有効量は単回用量形態または複数回用量形態で投与される。30

【 0 0 9 1 】

選択された投与経路に関わらず、本発明の化合物は、適切な水和形態および/または本発明の医薬組成物で使用され得、薬学的に許容可能な用量形態に処方されるかまたは当業者に公知の他の従来の方法によって処方される。

【 0 0 9 2 】

本発明の医薬組成物中の活性成分の実際の用量レベルは、患者に対して毒性がなく、特定の患者、組成物および投与様式について所望の治療反応を達成するための活性成分の有効量を得るよう変化し得る。40

【 0 0 9 3 】

選択された用量レベルは、用いられる本発明の特定の化合物の活性、投与経路、投与時間、用いられる特定の化合物の排泄速度、治療の期間、用いられる特定のヘッジホッグ阻害剤と組み合わせて使用される他の薬物、化合物および/または物質、治療される患者の年齢、性別、体重、状態、全般的な健康および前の病歴ならびに医術において周知の同様の因子を含む種々の因子に依存する。

【 0 0 9 4 】

当業者の医師または獣医は、必要とされる医薬組成物の有効量を容易に決定し処方し得る。例えば、医師または獣医は、医薬組成物において用いられる本発明の化合物の用量を50

、所望の治療効果を達成するために必要とされるよりも低いレベルで開始し、そして所望の効果が達成されるまで用量を徐々に増加し得る。

【 0 0 9 5 】

一般的に、本発明の化合物の適切な1日用量は、治療効果を生じるのに有効な最低用量である化合物の量である。このような有効用量は、一般的に上記の因子に依存する。一般的に、患者についての本発明の化合物の静脈内、脳室内および皮下用量は、1日につき体重1キログラムあたり約0.0001～約100mgの範囲である。投与様式は、用量に対して大きな効果を有し得る。送達の局所経路のためにより高い用量が用いられ得る。

【 0 0 9 6 】

所望であれば、活性化合物の有効1日用量は、必要に応じて単回用量形態で、1日を通して適切な間隔で別個に投与される2、3、4、5、6またはそれ以上の分割用量として投与され得る。当業者は、用量レベルが特定の化合物、症状の重篤度および被検体の副作用に対する感受性の関数として変化し得ることを容易に理解する。本明細書で開示した所定の化合物についての用量は、種々の手段によって当業者によって容易に決定可能である。

【 0 0 9 7 】

医薬組成物/処方物

1つの実施態様は、式Iの化合物、またはその立体異性体、互変異性体、水和物、溶媒和物または薬学的に許容可能な塩、および少なくとも1種の薬学的に許容可能な賦形剤を含有する医薬組成物を提供する。

【 0 0 9 8 】

いくつかの実施態様において、本発明はWntシグナル経路を調節するためおよび/またはWnt-媒介疾患を患有哺乳動物におけるWnt-媒介疾患を治療するための方法を提供する。本方法は、治療有効量の少なくとも1種の式Iの化合物、またはその医薬組成物を、必要に応じて第2の治療剤と組み合わせて哺乳類の被検体に投与することを包含する。本方法は、全身性硬化症、皮膚線維症、突発性肺線維症、腎線維症、肝線維症、薬物誘発線維症、放射線誘発線維症、大腸癌、乳癌、頭頸部扁平上皮癌、食道扁平上皮癌、非小細胞肺癌、胃癌、膵臓癌、白血病、リンパ腫、神経芽細胞腫、網膜芽細胞腫、肉腫、骨肉腫、軟骨肉腫、ユーリング肉腫、横紋筋肉腫、脳腫瘍、ウィルムス腫瘍、基底細胞癌、黒色腫、頭頸部癌、子宮頸癌および前立腺癌からなる群から選ばれる細胞増殖性疾患である疾患を治療または予防することを包含する。

【 0 0 9 9 】

いくつかの実施態様において、本明細書に記載した化合物は医薬組成物に処方される。医薬組成物は、活性化合物の医薬的に使用され得る製剤への加工を容易にする1種以上の薬学的に許容可能な不活性成分を用いて従来の方法で処方される。適切な処方物は、選択される投与経路に依存する。本明細書に記載した医薬組成物の要約は、例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Nineteenth Ed., Easton, Pa.: Mack Publishing Company (1995); Hoover, John E., Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, Pennsylvania (1975); Liberman, H.A. and Lachman, L., Eds., Pharmaceutical Dosage Forms, Marcel Decker, New York, N.Y. (1980);およびPharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, Seventh Ed., Lippincott Williams & Wilkins (1999)に見い出され得、このような開示について本明細書中に参考として援用される。

【 0 1 0 0 】

本明細書で使用されるように、医薬組成物は、式Iの化合物と担体、賦形剤、結合剤、充填剤、懸濁化剤、香味剤、甘味剤、崩壊剤、分散化剤、界面活性剤、滑剤、着色剤、希釈剤、可溶化剤、湿潤剤、可塑剤、安定化剤、浸透促進剤、湿潤剤、消泡剤、抗酸化剤、保存剤、またはそれらの1種以上の組み合わせなどの他の化学成分(すなわち薬学的に許容可能な不活性成分)との混合物をいう。医薬組成物は、化合物の有機体への投与を容易にする。本明細書で提供された治療方法または使用の実施において、本明細書に記載の

10

20

30

40

50

化合物の治療有効量は、治療されるべき疾患、障害、または状態を有する哺乳動物に医薬組成物中で投与される。いくつかの実施態様において、哺乳動物はヒトである。治療有効量は、疾患の重篤度、被検体の年齢および相対的健康、使用される化合物の効能および他の因子に依存して広範に変化し得る。化合物は単独で、または混合物の成分として1種以上の治療剤と組み合わせて使用され得る。

【0101】

本明細書に記載の医薬処方物は、経口、非経口(例、静脈内、皮下、筋肉内)、鼻腔内、頬、局所、直腸、または経皮投与経路を含むがこれらに限定されない適切な投与経路によって被検体に投与される。本明細書に記載の医薬処方物は、水性液体分散物、自己乳化分散物、固体溶液、リポソーム分散物、エアロゾル、固形剤、粉末、速放性処方物、放出制御処方物、即時融解処方物、錠剤、カプセル、丸剤、遅延放出処方物、持続放出処方物、パルス放出処方物、マルチパーティクル処方物および混合速放性および放出制御処方物を含むがこれらに限定されない。

10

【0102】

経口投与用の全ての処方物は、このような投与に適切な用量である。このような単位剤形の例は、錠剤またはカプセルである。いくつかの実施態様において、これらは約1~200mg、有利には約1~500mg、および典型的には約5~150mgの量の活性成分を含む。ヒトまたは他の哺乳動物についての適切な1日用量は、患者の状態および他の因子に依存して広範に変化するが、再度、所定の方法および実施を用いて決定され得る。

20

【0103】

従来の処方技術は、例えば、(1)乾燥混合、(2)直接圧縮、(3)粉碎、(4)乾燥または非水性造粒、(5)湿式造粒、または(6)溶融の方法のうちの1つまたは組み合わせを含む。他の方法は、例えば、噴霧乾燥、パンコーティング、溶融造粒、造粒、流動床噴霧乾燥またはコーティング(例、ワースターコーティング)、タンジェンシャルコーティング、トップスプレー、打錠、押出などを含む。

【0104】

合成方法

本発明の方法は、広範囲の細胞、組織および器官の修復および/または機能的性能の調節におけるヘッジホッグシグナル伝達を阻害し、そして神経組織、骨および軟骨の形成および修復の調節、精子形成の調節、平滑筋の調節、肺、肝臓および原腸から発生する他の器官の調節、造血機能の調節、皮膚および毛髪の成長の調節などにわたる治療および美容用途を有する少なくとも1つの式Iの化合物の使用を含む。従って、本発明の方法および組成物は、ヘッジホッグタンパク質の阻害剤が関与し得るので、全てのこのような使用のための主題の阻害剤の使用を含む。さらに、主題の方法は、培養物中に提供される細胞上(インピトロ)、または全動物における細胞上(インピボ)で実施され得る。

30

【0105】

以下に提供される実施例および調製は説明され、そして本明細書に記載の化合物およびこのような化合物の調製方法を例示する。一般に、本明細書に記載の化合物は一般的な化学分野で公知のプロセスによって調製され得る。

【0106】

40

本発明の化合物は、市販で入手可能な物質から出発して、以下に記載の経路を含む種々の合成経路を用いて調製され得る。本発明の出発物質は公知であるか、市販で入手可能であるか、あるいは当該分野で公知である方法と同様にしてまたは該方法に準じて合成され得るかのいずれかである。多くの出発物質は公知のプロセスに従って調製され得、そして特に、実施例に記載のプロセスを用いて調製され得る。出発物質の合成において、場合によっては、官能基は必要に応じて適切な保護基で保護される。官能基は当該分野で公知の手順に従って除去され得る。

【0107】

保護基による官能基の保護、保護基自体、およびそれらの除去反応(通常「脱保護」という)は、例えば、J.F.W. McOmie, Protective Groups in Organic Chemistry, Plenum Pr

50

ess, London and New York (1973)、T.W. Greene, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, New York (1981)、The Peptides, Volume 3, E. Gross and J. Meienhofer editors, Academic Press, London and New York (1981)などの標準の参考文献に記載されている。

【0108】

本明細書に記載の全ての合成手順は、公知の反応条件下、有利には本明細書に記載の条件下、溶媒または希釈剤の非存在下または存在下（通常）のいずれかで行われ得る。

【0109】

本発明は、最終的に所望の化合物を得る前に、単離しようとしなからうと、記載した合成手順から生成される構造体を含む「中間体」化合物をさらに包含する。一時的な出発物質から工程を行うことから生じる構造体、任意の段階での記載した方法からの分岐から生じる構造体、および反応条件下で出発物質を形成する構造体は全て本発明に含まれる「中間体」である。さらに、反応性誘導体または塩の形態の出発物質の使用によって生成される構造体、または本発明によるプロセスによって得られ得る化合物によって生成される構造体、およびその場で本発明の化合物の処理から生じる構造体もまた、本発明の範囲内である。10

【0110】

新規の出発物質および/または中間体、ならびにそれらの調製プロセスは、同様に本発明の主題である。選択実施態様において、このような出発物質および所望の化合物を得るためにそのように選択された反応条件が用いられる。20

【0111】

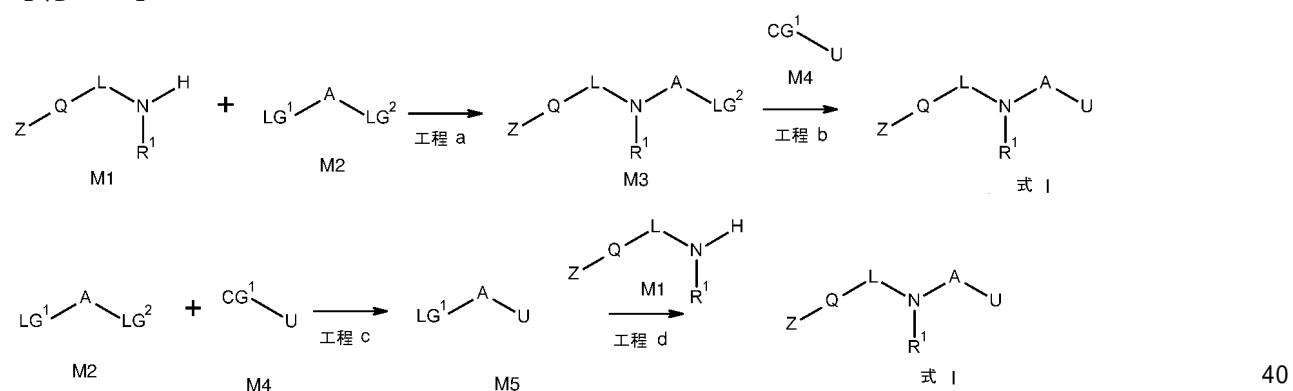
本発明の出発物質は公知であるか、市販で入手可能であるか、または当該分野で公知である方法と同様にしてあるいは該方法に準じて合成し得るかのいずれかである。多くの出発物質は、公知のプロセスに従って調製し得、そして特に実施例に記載のプロセスを用いて調製し得る。出発物質の合成において、場合によっては官能基は必要に応じて適切な保護基で保護される。保護基、それらの導入および除去は上記している。

【0112】

一般方法A:

【0113】

【化26】



スキーム 1

【0114】

スキーム1は、式Iの化合物の合成に至る一般的合成経路を示す。式Iの化合物は、3つの成分:M1、M2およびM4から組み立てられ得る。成分M1は、以下参照の実施例に示されるように、他の前駆体から形成され得る。成分M2は、成分M1中のアミノ基および成分M4中の化学基(CG¹)との反応を行って式Iの化合物を形成し得る2つの脱離基(LG¹およびLG²)を有する。LG¹およびLG²は、ハライド、CH₃S(O)₂⁻、トリフレート、トシレート、およびメシレートから選ばれ得る。CG¹は、ボレート、有機すず、アルキン、アミノ、およびアミド基から選ばれ得る。CG¹中のボレート、有機すず、アルキン、アミド、またはアミノのパ50

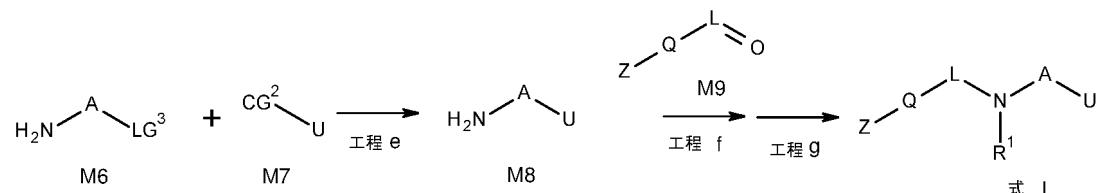
ラジウム触媒反応またはCG¹中のアミノ基の塩基での処理は、M中のAとUとの間の共有結合を形成し得る。AまたはUのさらなる改変は、式Iの化合物の合成を完成させるのに必要であり得る。あるいは、LG²はボレートに変換され得、そしてCG¹はBr、I、およびトリフレートから選ばれ得、その結果パラジウム触媒反応はAとUとの間に共有結合を形成し得る。さらに、M1はQ-L-またはL-などのより短い尾部のみを含んで始まり得、そしてZまたはZ-Qが後程加えられて式Iの化合物の合成を完成し得る。工程aおよびdの条件は：DIPEA、t-BuOH、50-60°、一晩；DIPEA、i-PrOH、60-80°、一晩；Et₃N、THF、rt、一晩；DIPEA、シクロヘキサノール、ZnCl₂、120°、40 h；K₂CO₃、DMSO、120-135°、10 h；Pd(AcO)₂、BINA P、t-BuONa、ジオキサン、100°、12h；およびDIPEA、THF、50°、一晩であり得る。工程bおよびcの条件は：DIPEA、NMP、120-130°C、一晩；DIPEA、THF、還流、一晩；DIPEA、t-BuOH、50°；NMP、130°、24 h；Pd(PPh₃)₄、K₂CO₃、ジオキサン/H₂O、100-120°、一晩；Cs₂CO₃、Pd(PPh₃)₄、ジオキサン/H₂O、100°、12h；Pd(dppf)Cl₂、dppf、K₃PO₄、ジオキサン、H₂O、100°、12 h；Pd(dppf)Cl₂、ジオキサン/H₂O、100°、10h；およびPd(PPh₃)₄、xantphos、Cs₂CO₃、ジオキサン、還流、一晩であり得る。
10

【0115】

一般方法B：

【0116】

【化27】



スキーム 2

【0117】

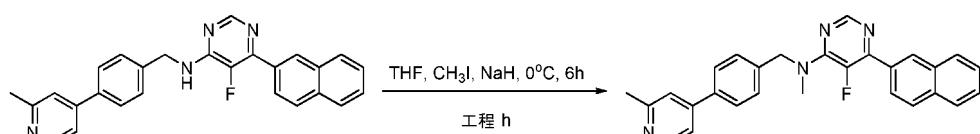
スキーム2は、式Iの化合物の合成に至る別の一般的合成経路を示す。LG³はハライド、トリフレート、トシレート、およびメシレートから選ばれ得、一方CG²はボレート基であり得る。あるいは、LG³はハライド、トリフレート、トシレート、およびメシレートから選ばれ得；そしてCG²はボレート基であり得る。パラジウム触媒反応は、M8中のAとUとの間の共有結合形成に至り得る。次のM8とM9との間の還元的アミノ化は、LとA上のアミノ基との間の共有結合を形成し得る。必要に応じて、アミノ基のさらなるアルキル化は、式Iの化合物に至り得る。工程eは、Na₂CO₃、Pd(PPh₃)₄、EtOH、トルエン、H₂O、90°、12h；およびK₂CO₃、Pd(PPh₃)₄、ジオキサン/H₂O、80°、10-12hであり得る。工程fは、1) EtOH、90°、12 h、2) NaBH₄；およびTFA、Et₃SiH、MeCN、80°であり得る。
30

【0118】

方法C：

【0119】

【化28】

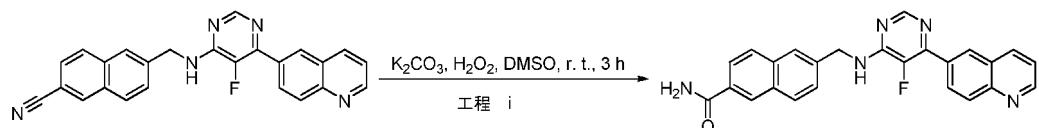


【0120】

方法D：

【0121】

【化29】



【0122】

方法E:

【0123】

【化30】

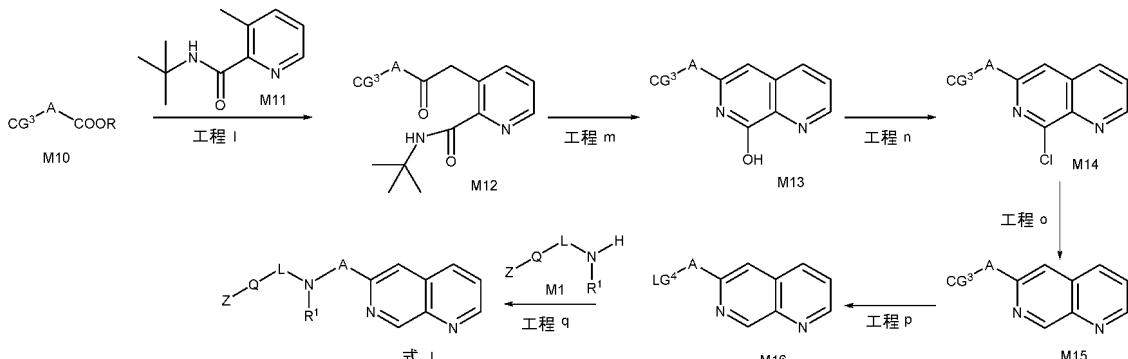


【0124】

方法F:

【0125】

【化31】



スキーム3

【0126】

スキーム3は、式Iの化合物の合成に至る一般的な合成経路を示す。式Iの化合物は3つの成分：M1、M10、およびM11から組み立てられ得る。成分M10は、以下参照の実施例に示されるように、他の前駆体から形成され得る。成分M10は、成分M11中のメチル基との反応を行ってM12を与える。M12の閉環はM13を与えた。M13のOH基は、2工程で水素に変換されてM14を与える。M14のCG³基は、成分M1中のアミノ基との反応を行って式Iの化合物を形成し得る脱離基(LG⁴)に変換された。CG³はCH₃S-およびCH₃O-基から選ばれ得る。LG⁴はCH₃S(O)₂-およびHO-基から選ばれ得る。工程Iの条件は：LDA、THF、-60、1 hであり得る。工程nの条件は：NH₄OA c、AcOH、108、8 hであり得る。工程oの条件は：POCl₃、100、1 hであり得る。工程pの条件は：Pd(PPh₃)₄、HCOOH、Et₃N、DMSO、100、1~3 hであり得る。工程qの条件は：H Br、H₂O、100、1 h；およびオキソン、THF、H₂O、r.t.、10 hであり得る。工程qの条件は：PyBOP、DIPEA、DMF、r.t.、12 h；およびDIPEA、NMP、135、16 hであり得る。

【0127】

方法G:

【0128】

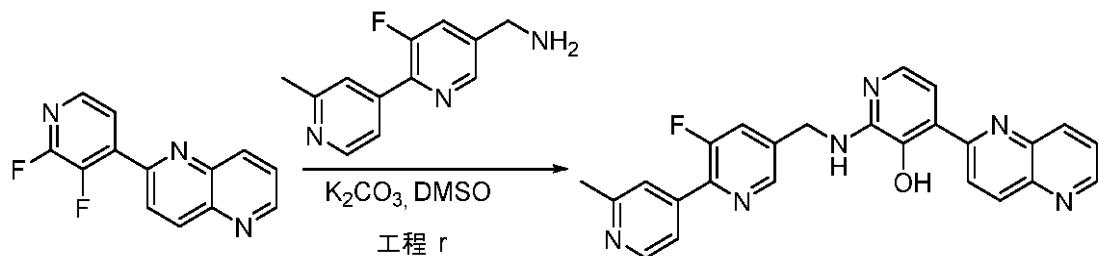
10

20

30

40

【化32】



【0129】

10

物質および方法

全ての試薬および溶媒は、市販で入手した。必要であれば、全ての試薬および溶媒は、標準的な技術によって精製した：テトラヒドロフランはナトリウムからの蒸留によって精製した。全ての薄層クロマトグラフィー(TLC、GF254)分析およびカラム精製(100-200メッシュ)は、シリカゲル(Qingdao Haiyang Chemical Co.Ltd.またはYantai Chemical Co. Ltd.)上で行い、そしてスポットは254 nmでのUV可視化およびI₂蒸気またはリンモリブデン酸によって現れた。全ての核磁気共鳴スペクトルは、示した通り、400 MHzでのVarian unity INOVA 400NB分光光度計または300 MHzでのVarian Vnmrs分光光度計を用いて記録した。LC-MSは、Agela Durashell C18 3.5 μm 4.6 × 50 mmカラムを用いたAgilent 1100システムを用いて行った。勾配は、示した実行時間(例えば、5分)、流速1.8 mL/minで5/95 ~ 95/5の勾配を有する0.1 NH₄HCO₃水溶液およびアセトニトリルを用いて行った。

【実施例】

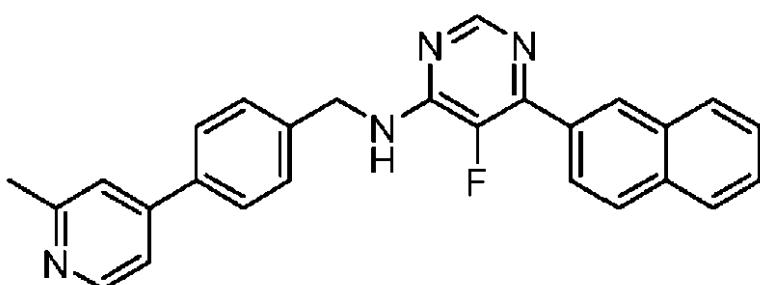
【0130】

合成

実施例1：5-フルオロ-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-6-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4-アミン(A-1)の調製

【0131】

【化33】



【0132】

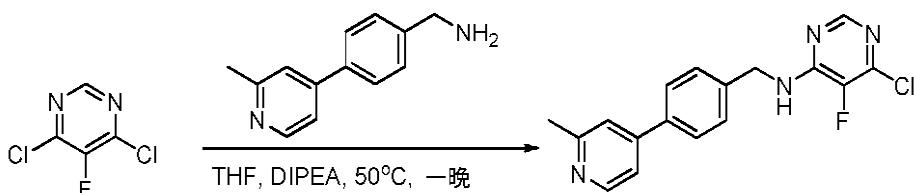
30

方法A-工程a：6-クロロ-5-フルオロ-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)ピリミジン-4-アミン

【0133】

40

【化34】



【0134】

(4-(2-メチルピリジン-4-イル)フェニル)メタンアミン(100 mg, 0.51 mmol)のTHF(10 mL)溶液に4,6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(101 mg, 0.61 mmol)およびN,N-ジイソプロ

50

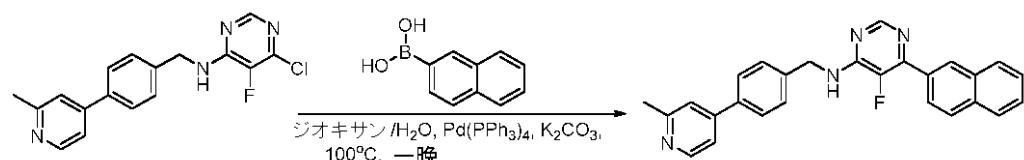
ピルエチルアミン(260 mg, 2.0 mmol)を加え、そして反応混合物を50 °Cで一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1$)によって精製して標題化合物(140 mg, 84%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).

【0135】

方法A-工程b: 5-フルオロ-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-6-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4-アミン

【0136】

【化35】



【0137】

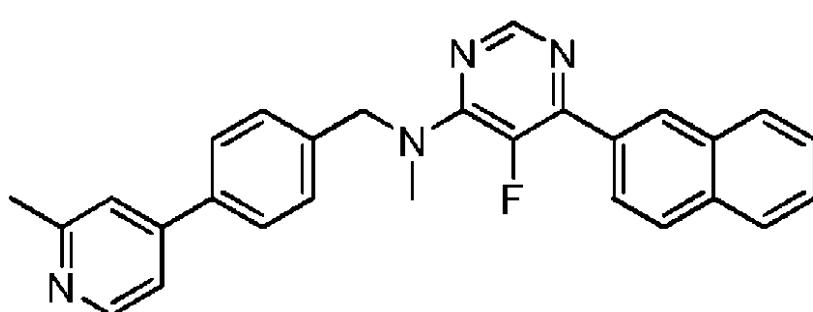
6-クロロ-5-フルオロ-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)ピリミジン-4-アミン(66 mg, 0.20 mmol)、ナフタレン-2-イルボロン酸(52 mg, 0.30 mmol)のジオキサン(5 mL)および H_2O (1 mL)溶液に K_2CO_3 (116 mg, 0.84 mmol)および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.01 mmol)を加えた。混合物を100 °Cで一晩 N_2 雰囲気下で攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセラライトを通してろ過した。濾液を EtOAc (15 mL)で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 200:1-50:1$)によって精製して標題化合物(45 mg, 54%)を白色固体として得た。

【0138】

実施例2: 5-フルオロ-N-メチル-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-6-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4-アミン(A-27)の調製

【0139】

【化36】

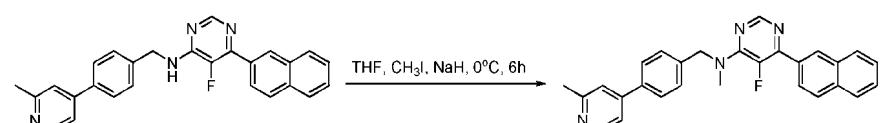


【0140】

方法C-工程h: 5-フルオロ-N-メチル-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-6-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4-アミン

【0141】

【化37】



【0142】

5-フルオロ-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-6-(ナフタレン-2-イル)ピリミジン-4-アミン(30 mg, 0.07 mmol)のTHF(3 mL)溶液に0 °Cで NaH (6 mg, 80%, 0.20 mmol)を

10

20

30

40

50

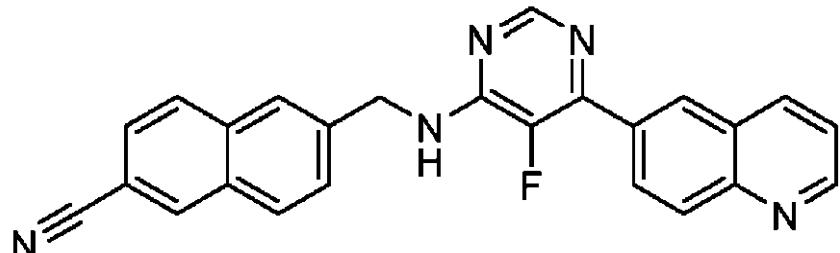
加えた。混合物を30分攪拌し、その後MeI(20 mg, 0.14 mmol)を加えた。さらに6 h攪拌後、混合物を濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH_2Cl_2 : MeOH = 100:1)によって精製して標題化合物(30 mg, 97%)を薄黄色オイルとして得た。

【0143】

実施例3：6-((5-フルオロ-6-(キノリン-6-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)メチル)-2-ナフトニトリル(A-42)の調製

【0144】

【化38】



10

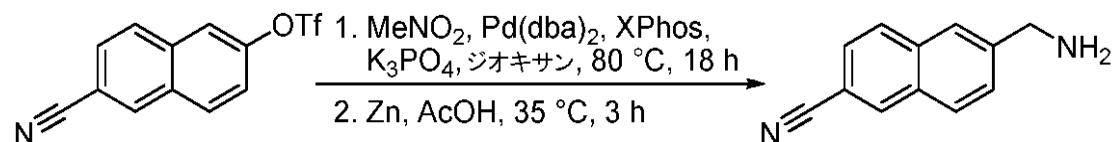
【0145】

6-(アミノメチル)-2-ナフトニトリルの調製

【0146】

【化39】

20



【0147】

MeNO₂(4 mL)および1,4-ジオキサン(25 mL)中の6-シアノナフタレン-2-イル トリフルオロメタンスルホネート(1.35 g, 4.49 mmol)、K₃PO₄(1.27 g, 5.99 mmol)、Pd(dba)₂(114 mg, 0.20 mmol)およびXPhos(143 mg, 0.30 mmol)の混合物を80まで N_2 雰囲気下で18 h加熱した。室温まで冷却後、AcOH(8 mL)を加え、続いてZn粉末(2.93 g, 45 mmol)を加えた。混合物を35でさらに3 h攪拌した。ろ過後、ろ液をH₂O(30 mL)で希釈し、そしてEtOAc(20 mL × 2)で洗浄した。水相を1 N NaOHで処理してPH = 10に調整し、そしてEtOAc(50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 3:1:0:1)によって精製して標題化合物(280 mg, 34%)を黄色固体として得た。

30

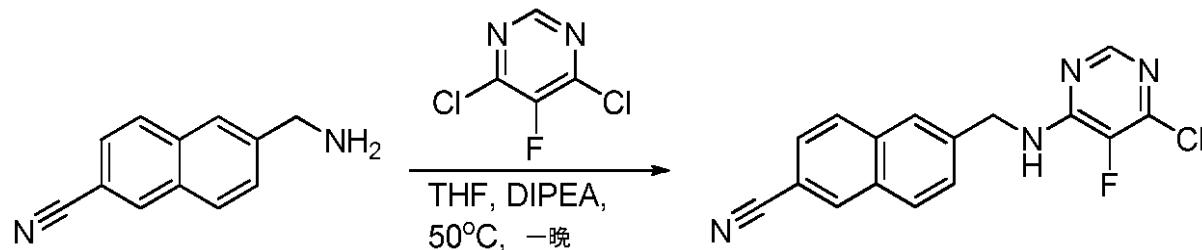
【0148】

方法A-工程a：6-((6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)メチル)-2-ナフトニトリル

【0149】

【化40】

40



【0150】

6-(アミノメチル)-2-ナフトニトリル(182 mg, 1.0 mmol)のTHF(1 mL)溶液に4,6-ジクロ

50

□-5-フルオロピリミジン(167 mg, 1.0 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(260 mg, 2.0 mmol)を加え、そして反応混合物を50℃で一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 5:1-3:1)によって精製して標題化合物(120 mg, 38%)を薄黄色固体として得た。

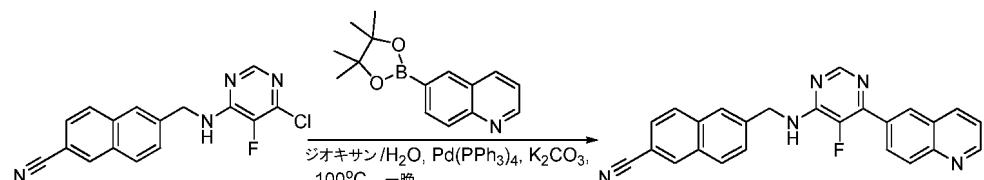
【0151】

方法A-工程b: 6-((5-フルオロ-6-(キノリン-6-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)メチル)-2-ナフトニトリル

【0152】

【化41】

10



【0153】

6-((6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)メチル)-2-ナフトニトリル(53 mg, 0.17 mmol)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン(66 mg, 0.26 mmol)のジオキサン(5 mL)およびH₂O(1 mL)溶液にK₂CO₃(96 mg, 0.69 mmol)およびPd(PPh₃)₄(20 mg, 0.017 mmol)を加えた。混合物を100℃で一晩N₂雰囲気下で攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液をEtOAc(15 mL)で希釈し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH = 100:1-50:1)によって精製して標題化合物(35 mg, 66%)を薄黄色固体として得た。

20

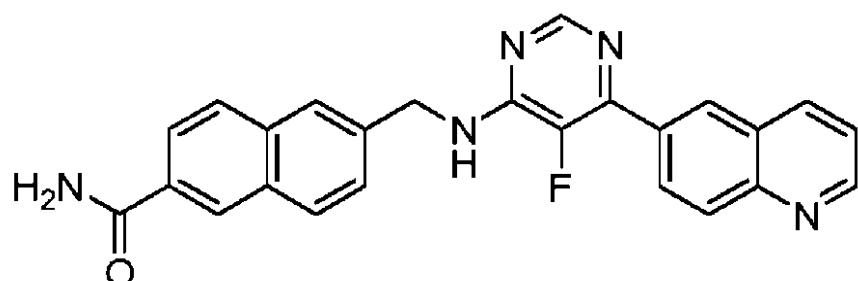
【0154】

実施例4: 6-((5-フルオロ-6-(キノリン-6-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)メチル)-2-ナフトアミド(A-43)の調製

【0155】

【化42】

30



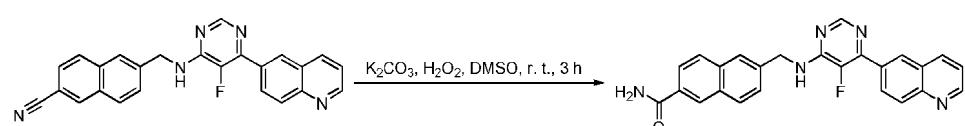
【0156】

方法D-工程i: 6-((5-フルオロ-6-(キノリン-6-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)メチル)-2-ナフトアミド

40

【0157】

【化43】



【0158】

6-((5-フルオロ-6-(キノリン-6-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)メチル)-2-ナフトニトリル(17 mg, 0.04 mmol)およびK₂CO₃(2.8 mg, 0.02 mmol)のDMSO(1 mL)懸濁液に30% H₂O₂

50

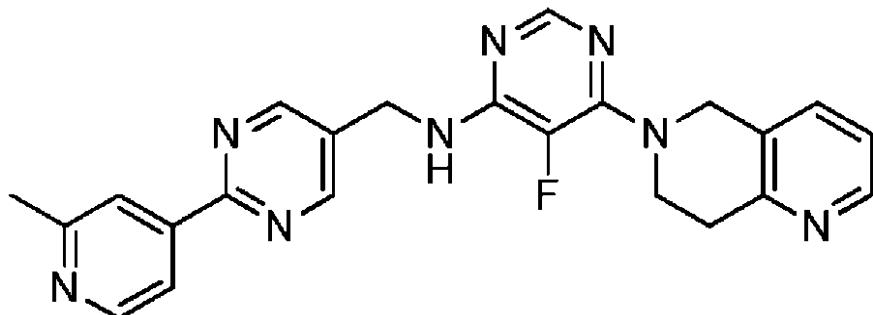
(6 mg, 0.05 mmol)を加えた。混合物を室温で3 h攪拌し、次いでH₂O(5 mL)に注いだ。得られた沈殿物をろ過し、水、次いでヘキサンで洗浄し、そして真空中で乾燥して標題化合物(14 mg, 83%)を薄黄色固体として得た。

【0159】

実施例5: 6-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-フルオロ-N-((2-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン(A-61)の調製

【0160】

【化44】



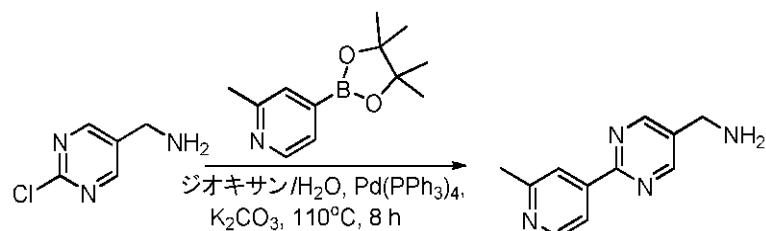
10

【0161】

(2-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル)メタンアミンの調製

【0162】

【化45】



20

【0163】

(2-クロロピリミジン-5-イル)メタンアミン(1.0 g, 7.0 mmol)のジオキサン(30 mL)およびH₂O(6 mL)溶液に2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(45%, 3.7 g, 7.7 mmol)、K₂CO₃(2.9 g, 21 mmol)およびPd(PPh₃)₄(809 mg, 0.7 mmol)を加えた。混合物を100 °CでN₂雰囲気下で8 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液をH₂O(10 mL)で希釈し、そしてEtOAc(50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(15 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 2:1-1:1)によって精製して標題化合物(1.3 g, 93%)を灰色固体として得た。

30

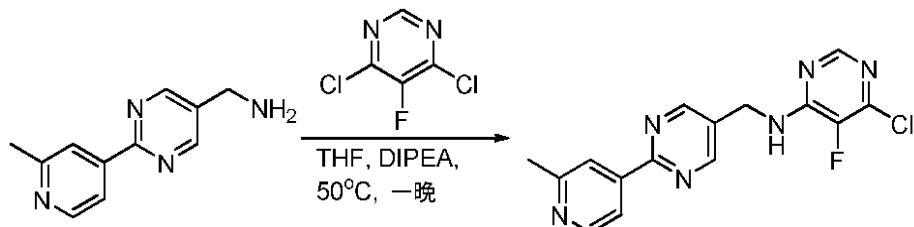
【0164】

方法A-工程a: 6-クロロ-5-フルオロ-N-((2-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン

40

【0165】

【化46】



【0166】

50

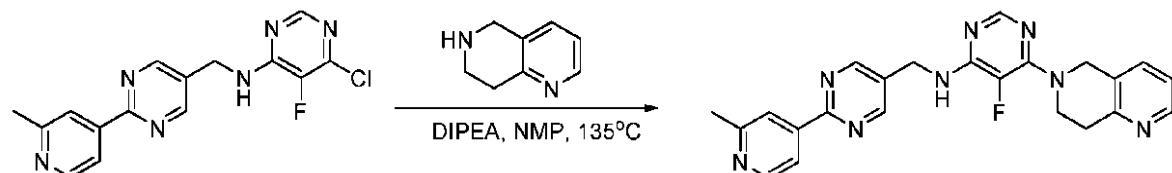
(2-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル)メタンアミン(300 mg, 1.51 mmol)のTHF(6 mL)溶液に4,6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(278 mg, 1.51 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(580 mg, 4.53 mmol)を加え、そして反応混合物を50 °Cで一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:1-0:1)によって精製して標題化合物(200 mg, 40%)を黄色固体として得た。

【0167】

方法A-工程b: 6-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-5-フルオロ-N-((2-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン

【0168】

【化47】



【0169】

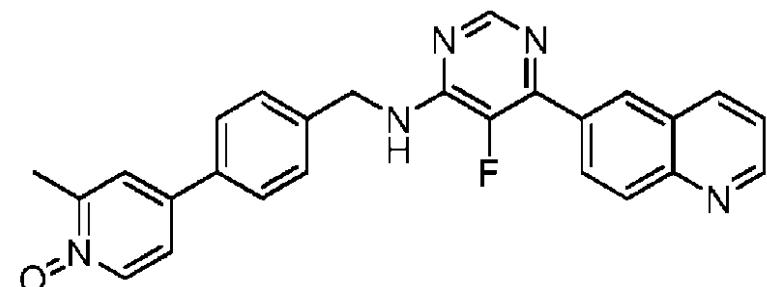
NMP(2 mL)中の6-クロロ-5-フルオロ-N-((2-(2-メチルピリジン-4-イル)ピリミジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン(80 mg, 0.24 mmol)、5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン(129 mg, 0.97 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(467 mg, 3.6 mmol)の混合物を135 °Cで8 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をH₂O(5 mL)で希釈し、そしてEtOAc(5 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(5 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 5:1-1:1)によって精製して標題化合物(30 mg, 50%)を茶色固体として得た。

【0170】

実施例6: 4-((4-((5-フルオロ-6-(キノリン-6-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)メチル)フェニル)-2-メチルピリジン 1-オキシド(A-64)の調製

【0171】

【化48】



【0172】

方法E-工程j: 4-((4-((6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イルアミノ)メチル)フェニル)-2-メチルピリジン 1-オキシド

【0173】

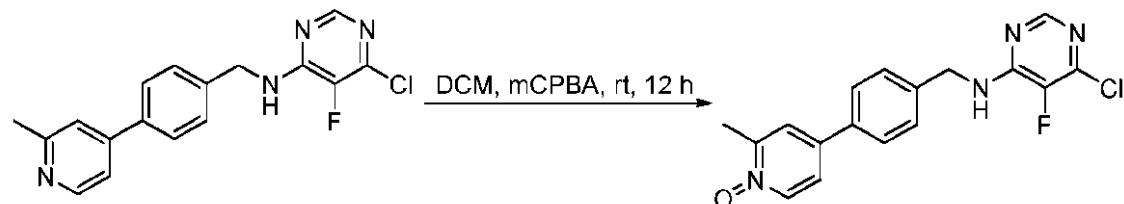
10

20

30

40

【化49】



【0174】

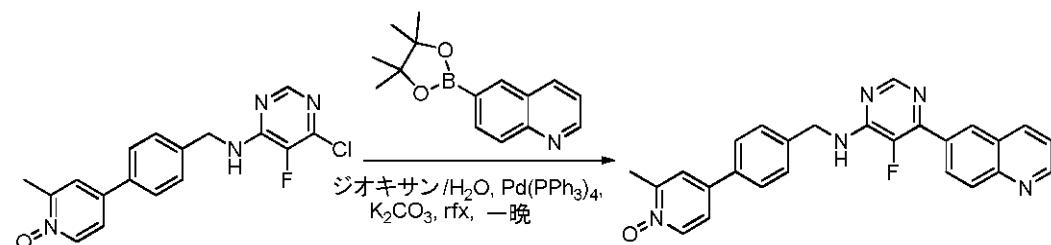
6-クロロ-5-フルオロ-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)ピリミジン-4-アミン (133 mg, 0.404 mmol) の CH_2Cl_2 (5 mL) 溶液に室温で $m\text{-CPBA}$ (174 mg, 1.01 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いで CH_2Cl_2 (15 mL) で希釈した。sat. $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$ (5 mL) および sat. NaHCO_3 (5 mL) の混合物を加え、そして混合物をさらに30分攪拌した。有機層を分離し、ブライン (5 mL) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:1\text{--}50:1$) によって精製して標題化合物 (130 mg, 96%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 8.25 (d, $J = 6.8 \text{ Hz}$, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 2H), 7.43 (d, $J = 8.0 \text{ Hz}$, 3H), 7.35 - 7.29 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.0 \text{ Hz}$, 2H), 2.57 (s, 3H). 10

【0175】

方法E-工程k: 4-((4-フルオロ-6-(キノリン-6-イル)ピリミジン-4-イルアミノ)メチル)フェニル)-2-メチルピリジン 1-オキシド 20

【0176】

【化50】



30

【0177】

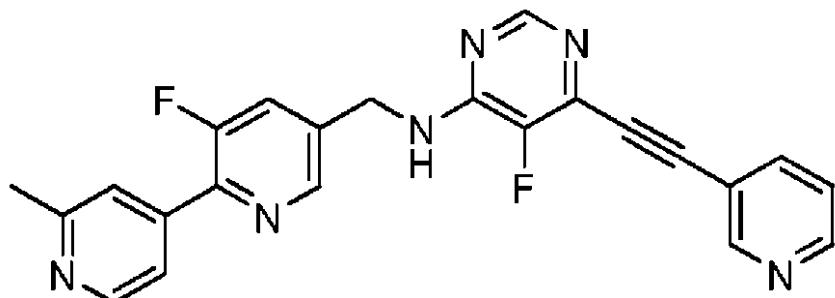
4-((4-フルオロ-5-ピリミジン-4-イルアミノ)メチル)フェニル)-2-メチルピリジン 1-オキシド (67 mg, 0.19 mmol)、6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン (74 mg, 0.29 mmol) の JioKisan (5 mL) および H_2O (1 mL) 溶液に K_2CO_3 (107 mg, 0.78 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (22 mg, 0.02 mmol) を加えた。混合物を一晩 N_2 霧囲気下で還流攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液を EtOAc (15 mL) で希釈し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー ($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 50:1\text{--}30:1$) によって精製して標題化合物 (65 mg, 77%) を白色固体として得た。 40

【0178】

実施例7: 5-フルオロ-N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)-6-(ピリジン-3-イルエチニル)ピリミジン-4-アミン(A-69)の調製

【0179】

【化51】



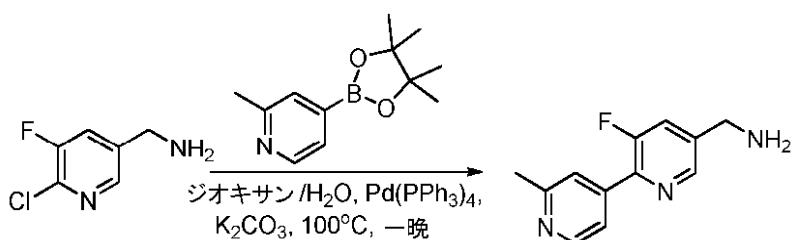
10

【0180】

(3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メタンアミンの調製

【0181】

【化52】



【0182】

(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタンアミン(2.36 g, 14.6 mmol)のジオキサン(50 mL)およびH₂O(10 mL)溶液に2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(1.7 g, 16.1 mmol)、K₂CO₃(8.09 g, 58.6 mmol)およびPd(PPh₃)₄(847 mg, 0.73 mmol)を加えた。混合物を100 °CでN₂雰囲気下で8 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液をH₂O(100 mL)で希釈し、そしてCH₂Cl₂(100 mL × 6)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH:NH₄OH = 50:1:0.1-20:1:0.1)によって精製して標題化合物(2.5 g, 79%)を茶色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 12.0 Hz, 1H), 4.01 (s, 2H), 2.65 (s, 3H).

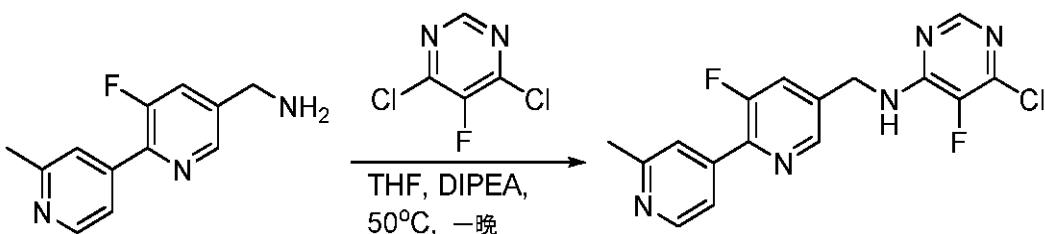
30

【0183】

方法A-工程a: 6-クロロ-5-フルオロ-N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン

【0184】

【化53】



【0185】

(3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メタンアミン(200 mg, 0.92 mmol)のTHF(10 mL)溶液に4,6-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(154 mg, 0.92 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(357 mg, 2.77 mmol)を加え、そして反応混合物を50 °Cで一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そして得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH = 50:1)によって精製して標題化合物(200 mg, 62%)を灰

50

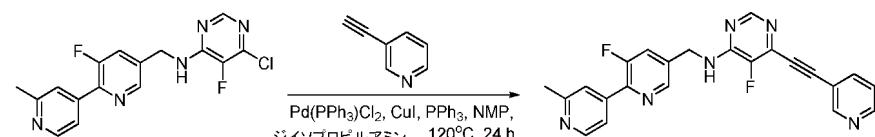
色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.55 (d, J = 11.6 Hz, 1H), 5.78 (s, 1H), 4.84 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).

【0186】

方法A-工程b: 5-フルオロ-N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)-6-(ピリジン-3-イルエチニル)ピリミジン-4-アミン

【0187】

【化54】



【0188】

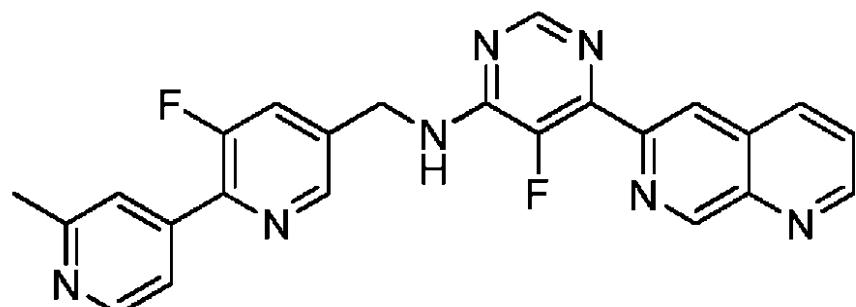
ジイソプロピルアミン(2 mL)およびNMP(2 mL)中の6-クロロ-5-フルオロ-N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)ピリミジン-4-アミン(100 mg, 0.29 mmol)、3-エチニルピリジン(92 mg, 0.87 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂(9 mg, 0.012 mmol)、PPh₃(6.1 mg, 0.023 mmol)およびCuI(0.55 mg, 0.023 mmol)の混合物を100 °CでN₂雰囲気下24 h加熱した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液をH₂O(10 mL)で希釈し、そしてEtOAc(10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライイン(5 mL × 2)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 2:1-1:1)によって精製して標題化合物(17 mg, 14%)を白色固体として得た。

【0189】

実施例8: 5-フルオロ-N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)-6-(1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリミジン-4-アミン(A-85)の調製

【0190】

【化55】

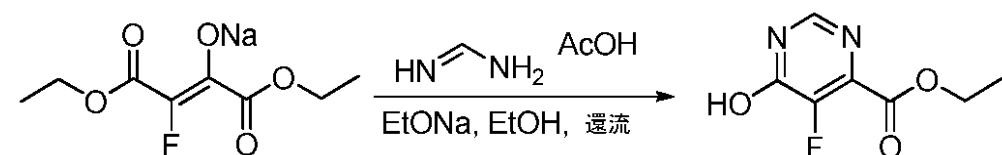


【0191】

5-フルオロ-6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸エチルの調製

【0192】

【化56】



【0193】

ナトリウム(E)-1,4-ジエトキシ-3-フルオロ-1,4-ジオキソブタ-2-エン-2-オレート(45.6 g, 200 mmol)、ホルムアミジン酢酸塩(20.8 g, 200 mmol)およびEtONa(13.6 g, 200 mmol)の無水EtOH(200 mL)溶液を一晩加熱還流した。室温まで冷却後、溶媒を真空除去した

40
50

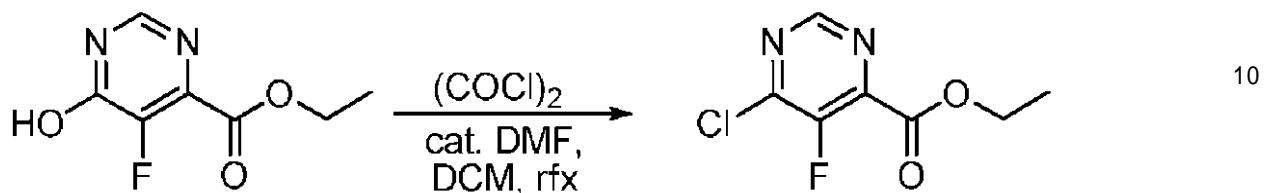
。残渣を2 N HClで中和し、そして酢酸エチル(100 mL × 3)で抽出した。合させた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して標題化合物(22 g, 59%)を茶色固体として得、これをさらに精製することなく次工程に直接用いた。

【0194】

6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-カルボン酸エチルの調製

【0195】

【化57】



【0196】

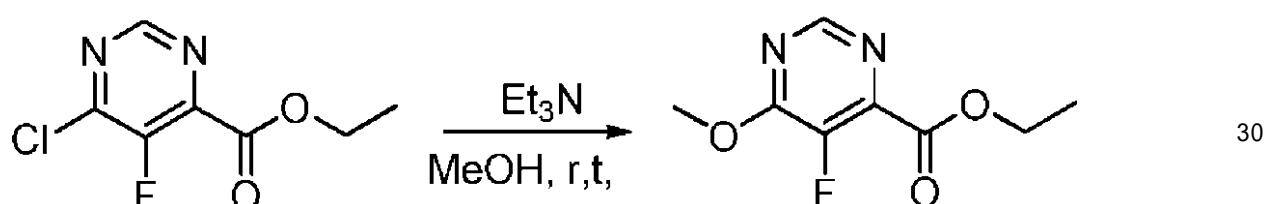
5-フルオロ-6-ヒドロキシピリミジン-4-カルボン酸エチル(21.0 g, 113 mmol)およびDMF(0.5 mL)の攪拌したCH₂Cl₂(200 mL)溶液に室温で(COCl)₂(43.0 g, 339 mmol)を滴下した。反応物を一晩加熱還流した。室温まで冷却後、溶媒を真空除去した。残渣を酢酸エチル(300 mL)に溶解し、そしてsat. NaHCO₃およびブラインで連続して洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル= 10 :1)によって精製して標題化合物(17.8 g, 77%)を無色オイルとして得た。
1^H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.90 (s, 1H), 4.52 (q, J = 7.1 Hz, 2H), 1.44 (t, J = 7.2 Hz, 3H).

【0197】

5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-カルボン酸エチルの調製

【0198】

【化58】



【0199】

メタノール(50 mL)中の6-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-カルボン酸エチル(6.14 g, 30.0 mmol)およびトリエチルアミン(3.03 g, 30.0 mmol)の混合物を室温で一晩攪拌した。濃縮後、残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル= 10 :1)によって精製して標題化合物(4.14 g, 74%)を白色固体として得た。
1^H NMR (400 MHz, CDCl₃) 8.59 (s, 1H), 4.11 (s, 3H), 4.01 (s, 3H).

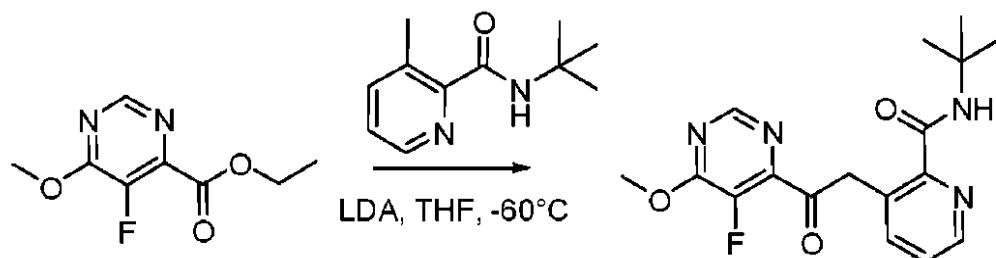
【0200】

方法F-工程I : N-(tert-ブチル)-3-(2-(5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキソエチル)ピコリンアミド

【0201】

40

【化59】



【0202】

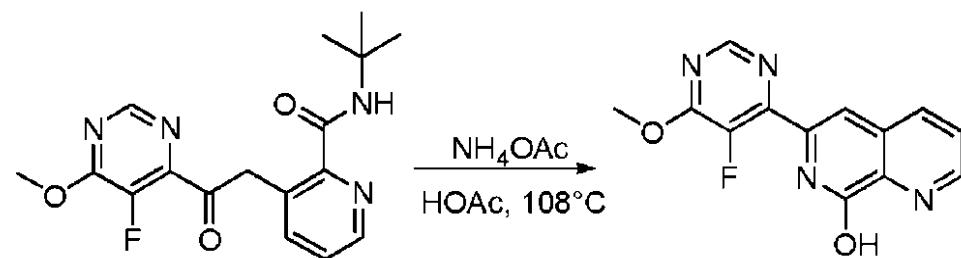
N-(tert-ブチル)-3-メチルピコリンアミド(2.69 g, 14 mmol)の攪拌した無水テトラヒドロフラン(50 mL)溶液に-40 でリチウムジイソプロピルアミド(THF中2 M, 28 mL, 56 mmol)を滴下した。混合物をこの温度で30分攪拌し、次いで-60 まで冷却した。5 mLの無水テトラヒドロフラン中の5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-カルボン酸エチル(2.60 g, 14.0 mmol)を加え、そして反応混合物を-60 でさらに1 h攪拌した。反応物をsat. NH₄Cl(50 mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(50 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル= 3:1)によって精製して標題化合物(1.36 g, 28%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.61 (s, 1H), 8.48 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.60 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.41-7.37 (m, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.13 (s, 3H), 1.40 (s, 9H). 10 20

【0203】

方法F-工程m: 6-(5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-8-オール

【0204】

【化60】



【0205】

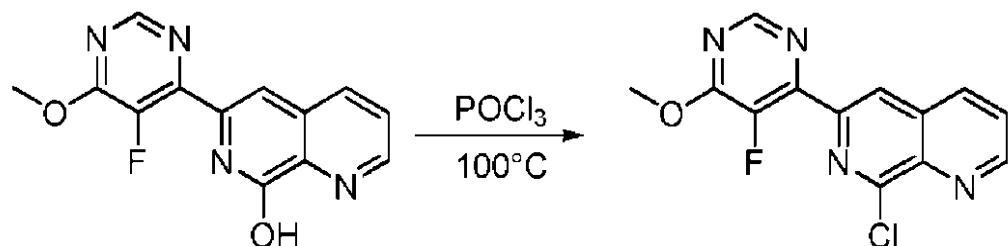
HOAc(20 mL)中のN-(tert-ブチル)-3-(2-(5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-2-オキソエチル)ピコリンアミド(1.36 g, 3.93 mmol)およびNH₄OAc(3.03 g, 39.3 mmol)の混合物を108 まで8 h加熱した。濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル(30 mL)に溶解し、そしてsat. NaHCO₃(5 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮してさらに精製することなく標題化合物(880 mg, 82%)を黄色固体として得た。 30 40

【0206】

方法F-工程n: 8-クロロ-6-(5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン

【0207】

【化61】



【0208】

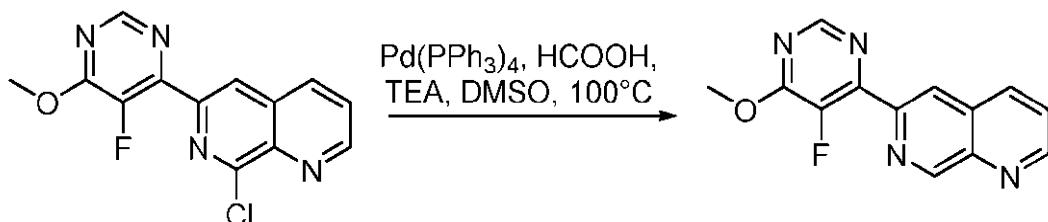
POCl_3 (7.5 mL) およびトルエン (2.5 mL) 中の 6-(5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-8-オール (440 mg, 1.62 mmol) およびトリエチルアミン (327 mg, 3.24 mmol) の混合物を 100 $^\circ\text{C}$ まで 1 h 加熱した。濃縮後、残渣を酢酸エチル (20 mL) に溶解し、そして sat. NaHCO_3 (5 mL) で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 2:1) によって精製して標題化合物 (440 mg, 100%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.22 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.34 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 4.16 (s, 3H).

【0209】

方法F- 工程o : 6-(5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン

【0210】

【化62】



【0211】

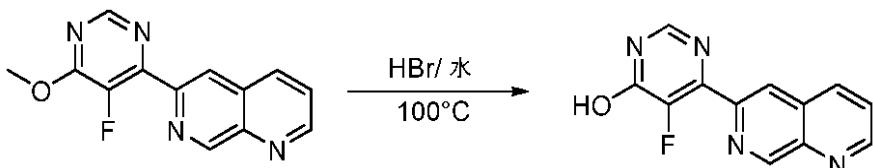
DMSO (10 mL) 中の 8-クロロ-6-(5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン (440 mg, 1.62 mmol)、トリエチルアミン (924 mg, 9.15 mmol)、ギ酸 (253 mg, 5.50 mmol) および $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (200 mg, 0.173 mmol) の混合物を 100 $^\circ\text{C}$ で N_2 霧囲気下で 1 h 攪拌した。室温まで冷却後、混合物を酢酸エチル (40 mL) で希釈し、そして濾過した。濾液をブライン (10 mL x 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー (石油エーテル:酢酸エチル = 3:1) によって精製して標題化合物 (400 mg, 96%) を白色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.70 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.56-7.53 (m, 1H), 4.16 (s, 3H).

【0212】

方法F- 工程p : 5-フルオロ-6-(1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリミジン-4-オール

【0213】

【化63】



【0214】

37% HBr (10 mL) 中の 6-(5-フルオロ-6-メトキシピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン (

10

20

30

40

50

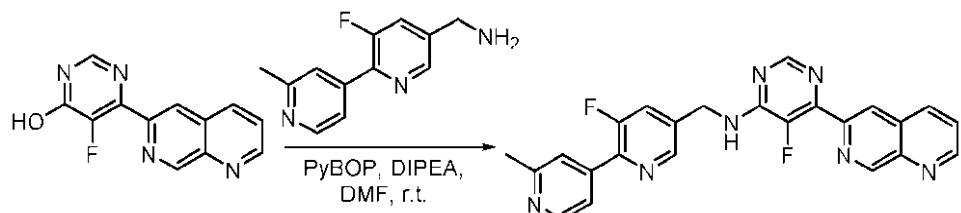
400 mg, 1.56 mmol)の混合物を1 h加熱還流した。濃縮後、得られた残渣をイソプロパノール(10 mL)に懸濁した。沈殿物をろ過し、そしてエーテル(3 mL)で洗浄して標題化合物(400 mg, 定量的)を黄色固体として得た。

【0215】

方法F-工程q: 5-フルオロ-N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)-6-(1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリミジン-4-アミン

【0216】

【化64】



10

【0217】

5-フルオロ-6-(1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリミジン-4-オール(25 mg, 0.1 mmol)、(3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メタンアミン(22 mg, 0.1 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(26 mg, 0.2 mmol)の攪拌したN,N-ジメチルホルムアミド(1 mL)溶液に室温でPyBOP(78 mg, 0.15 mmol)を一部分ずつ加えた。混合物を室温で12 h攪拌し、次いで酢酸エチル(5 mL)で希釈した。有機相をブライン(2 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:4$)によって精製して標題化合物(30 mg, 68%)を白色固体として得た。

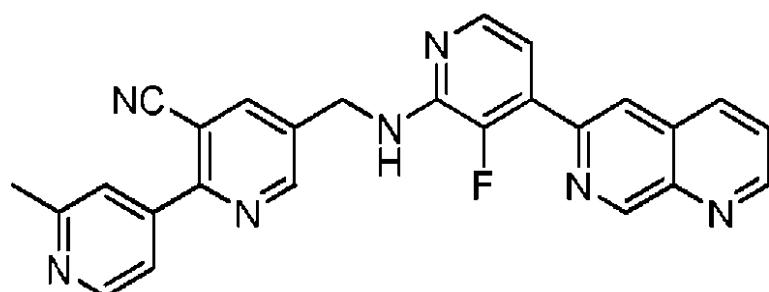
20

【0218】

実施例9: 5-((3-フルオロ-4-(1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イルアミノ)メチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル(A-121)の調製

【0219】

【化65】



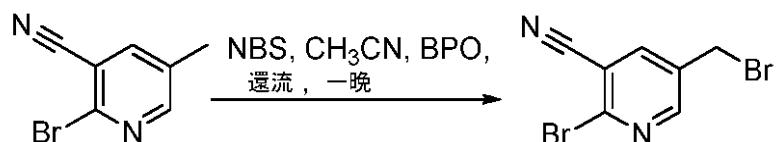
30

【0220】

2-ブロモ-5-(ブロモメチル)ニコチノニトリルの調製

【0221】

【化66】



40

【0222】

2-ブロモ-5-メチルニコチノニトリル(5 g, 25.4 mmol)のMeCN(100 mL)溶液にNBS(6.8 g, 38 mmol)およびBPO(100 mg, 0.41 mmol)を加えた。混合物を一晩加熱還流し、次いでBPO(50 mg, 0.21 mmol)を加えた。混合物をさらに12 h加熱還流した。室温まで冷却後、混

50

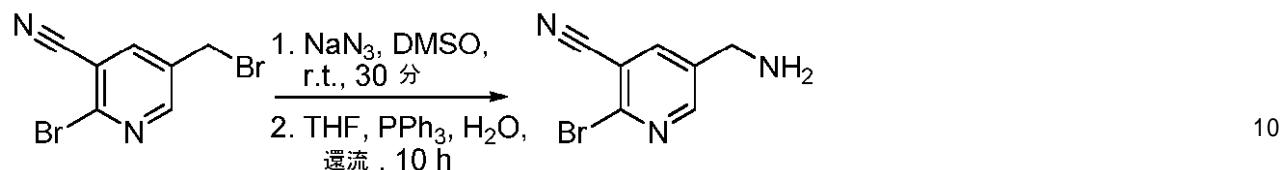
合物を濃縮し、そしてカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル= 100:1-50:1)によって精製して標題化合物(4.3 g, 61%)を茶色固体として得た。

【0223】

5-(アミノメチル)-2-ブロモニコチノニトリルの調製

【0224】

【化67】



【0225】

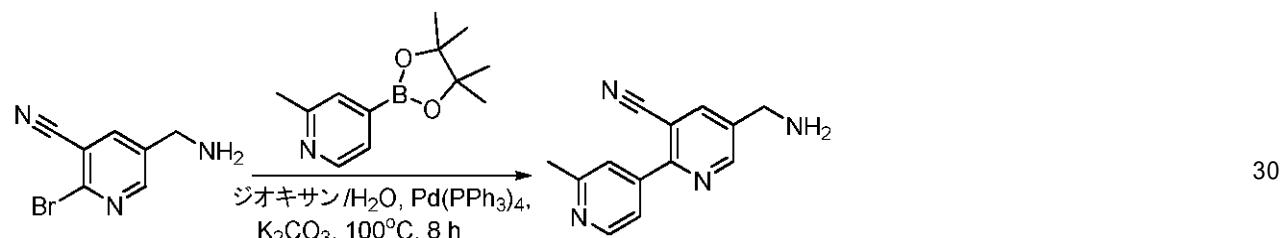
2-ブロモ-5-(ブロモメチル)ニコチノニトリル(2.3 g, 8.2 mmol)のDMSO(40 mL)溶液に氷浴中でNaN₃(637 mg, 9.8 mmol)を加えた。混合物を室温で30分攪拌し、その後H₂O(100 mL)を加えた。混合物をEtOAc(100 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(50 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して白色固体(940 mg)を得た。THF(15 mL)を加え、続いてPPh₃(1.14 g, 4.34 mmol)およびH₂O(3 mL)を加え、そして混合物を10 h加熱還流した。室温まで冷却後、混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、そして0.2 N HCl(20 mL × 2)で抽出した。合わせた水層をEtOAc(20 mL)で洗浄し、その後sat. Na₂CO₃を加えてpH = 9に調整した。水層をCH₂Cl₂(40 mL × 5)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20 mL)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して黄色固体(570 mg, 33%)を得た。
20

【0226】

5-(アミノメチル)-2-ブロモニコチノニトリルの調製

【0227】

【化68】



【0228】

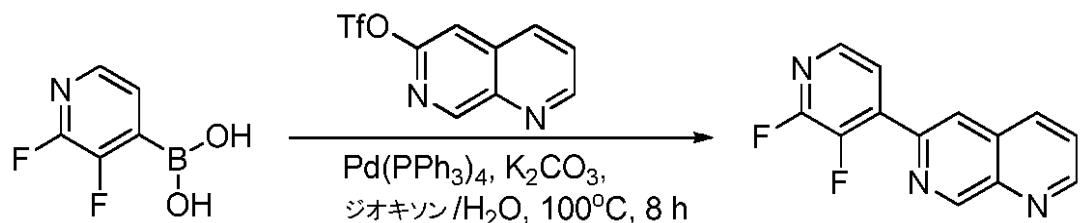
(6-クロロ-5-フルオロピリジン-3-イル)メタンアミン(570 mg, 2.69 mmol)のジオキサン(15 mL)およびH₂O(3 mL)溶液に2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(1.43 g, 45%, 2.96 mmol)、K₂CO₃(1.12 g, 8.07 mmol)およびPd(PPh₃)₄(310 mg, 0.27 mmol)を加えた。混合物を100 °CでN₂雰囲気下で8 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液をH₂O(10 mL)で希釈し、そしてEtOAc(50 mL × 6)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル= 2:1-1:1)によって精製して標題化合物(570 mg, 95%)を灰色固体として得た。
40

【0229】

方法A-工程c : 6-(2,3-ジフルオロピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン

【0230】

【化69】



【0231】

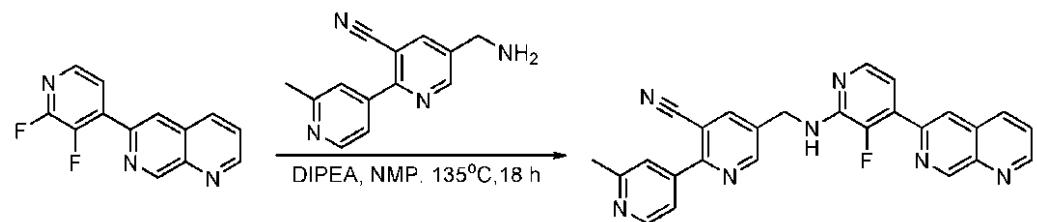
2,3-ジフルオロピリジン-4-イルボロン酸(105 mg, 0.66 mmol)および1,7-ナフチリジン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート(167 mg, 0.6 mmol)のジオキサン(4 mL)およびH₂O(1 mL)溶液にPd(dppf)Cl₂(39 mg, 0.048 mmol)、dppf(26 mg, 0.048 mmol)およびK₃PO₄(254 mg, 1.2 mmol)を加えた。混合物を100 °CでN₂雰囲気下で8 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOA c = 1:1)によって精製して標題化合物(80 mg, 47%)を白色固体として得た。
 10

【0232】

方法A-工程d: 5-((3-フルオロ-4-(1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリジン-2-イルアミノ)メチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル
 20

【0233】

【化70】



【0234】

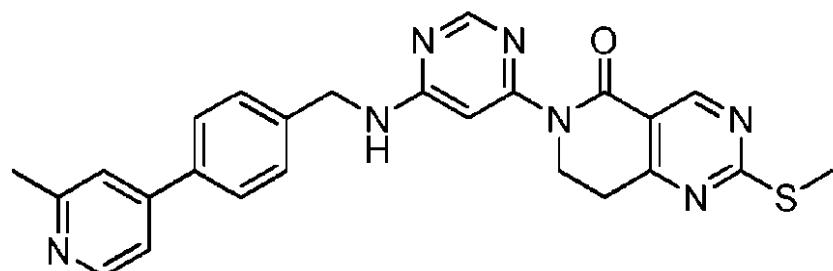
5-(アミノメチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル(89 mg, 0.4 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(206 mg, 1.6 mmol)のNMP(1 mL)溶液に6-(2,3-ジフルオロピリジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン(49 mg, 0.2 mmol)を加えた。混合物を135 °CでN₂雰囲気下で18 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をH₂O(10 mL)で希釈し、そしてEt OAc(20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH = 50:1)によって精製して標題化合物(42 mg, 48%)を黄色固体として得た。
 30

【0235】

実施例10: 6-(6-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(A-137)の調製

【0236】

【化71】



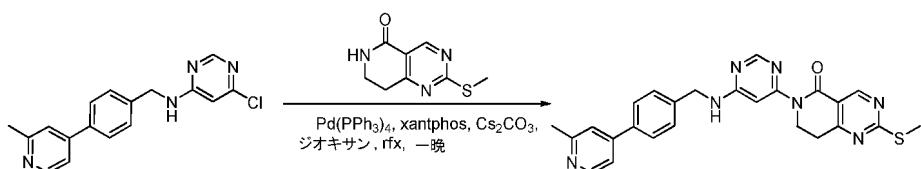
【0237】

方法A-工程b: 6-(6-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)-
 50

2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン

【0238】

【化72】



【0239】

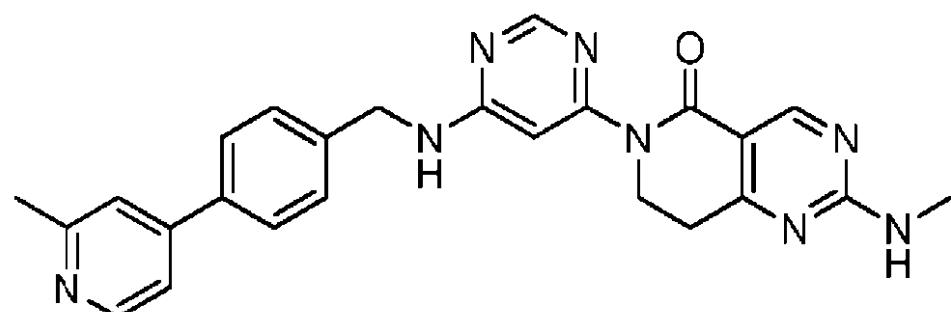
6-クロロ-N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)ピリミジン-4-アミン(400 mg, 1.29 mmol)および2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(305 mg, 1.55 mmol)のジオキサン(10 mL)溶液にPd(PPh₃)₄(60 mg, 0.05 mmol)、Xantphos(60 mg, 0.11 mmol)およびCs₂CO₃(1.0 g, 3.23 mmol)を加えた。混合物を一晩還流攪拌した。室温まで冷却後、混合物をEtOAc(20 mL)で希釈し、そしてH₂O(6 mL x 3)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:2)によって精製して標題化合物(180 mg, 31%)を白色固体として得た。

【0240】

実施例11：2-(メチルアミノ)-6-(6-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(A-138)の調製

【0241】

【化73】



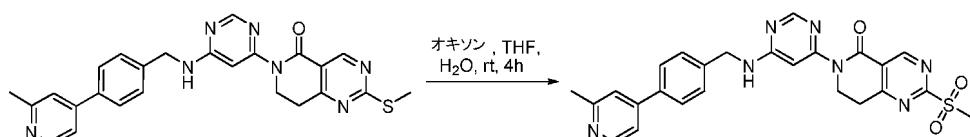
20

【0242】

6-(6-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの調製

【0243】

【化74】



30

【0244】

6-(6-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(50 mg, 0.11 mmol)のTHF(3 mL)およびH₂O(1 mL)溶液にオキソン(69 mg, 0.22 mmol)を加え、そして混合物を室温で4 h攪拌した。濃縮後、標題化合物(120 mg, 粗製)を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次工程に直接用いた。

【0245】

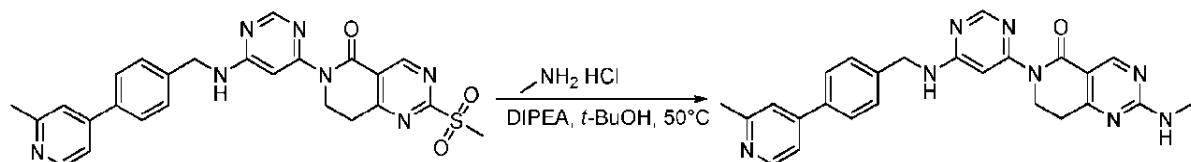
2-(メチルアミノ)-6-(6-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オンの調製

【0246】

40

50

【化75】



【0247】

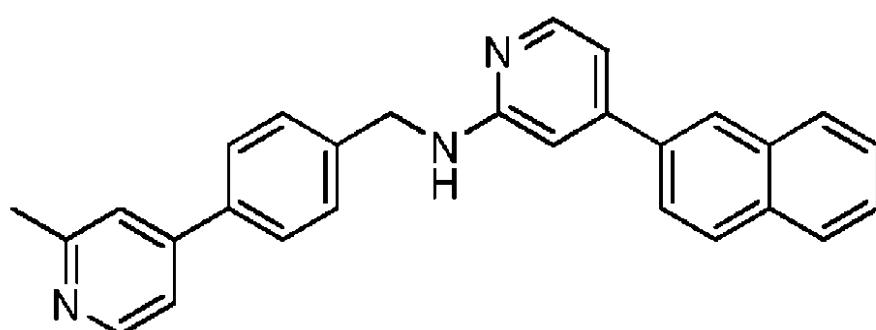
$t\text{-BuOH}$ (3 mL)中の6-(6-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジルアミノ)ピリミジン-4-イル)-2-(メチルチオ)-7,8-ジヒドロピリド[4,3-d]ピリミジン-5(6H)-オン(50 mg, 0.1 mol)、メタンアミン塩酸塩(68 mg, 1.0 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(19 10 mg, 1.5 mmol)の混合物を120 で一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物をEtOAc(40 mL)で希釈し、そして H_2O (8 mL x 3)で洗浄した。有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 60:1$)によって精製して標題化合物(31 mg, 68%)を白色固体として得た。

【0248】

実施例12：N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-4-(ナフタレン-2-イル)ピリジン-2-アミン(A-163)の調製

【0249】

【化76】



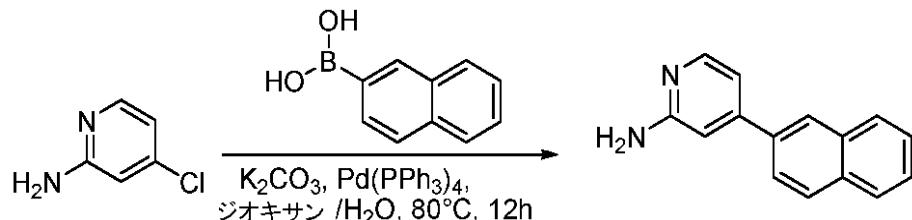
20

【0250】

方法B-工程e：4-(ナフタレン-2-イル)ピリジン-2-アミン

【0251】

【化77】



30

【0252】

ナフタレン-2-イルボロン酸(206 mg, 1.20 mmol)および4-クロロピリジン-2-アミン(12 8 mg, 1.00 mmol)のジオキサン(16 mL)および H_2O (4 mL)溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (115 mg, 0.10 mol)および K_2CO_3 (276 mg, 2.00 mmol)を加えた。混合物を80 で N_2 雰囲気下で12 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液をEtOAc(40 mL)で希釈し、ブライン(20 mL)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 100:3$)によって精製して標題化合物(120 mg, 55%)を黄色固体として得た。

【0253】

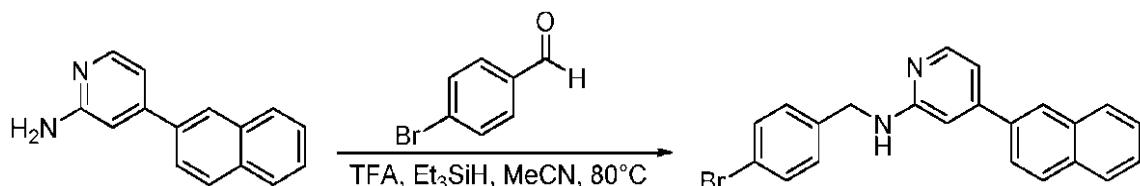
方法B-工程f：N-(4-プロモベンジル)-4-(ナフタレン-2-イル)ピリジン-2-アミン

40

50

【0254】

【化78】



【0255】

4-(ナフタレン-2-イル)ピリジン-2-アミン(110 mg, 0.50 mmol)および4-プロモベンズアルデヒド(95 mg, 0.50 mmol)のMeCN(10 mL)溶液にトリフルオロ酢酸(574 mg, 5.00 mmol)およびトリエチルシラン(580 mg, 5.00 mmol)を加えた。混合物を80°で12 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をEtOAc(40 mL)で希釈し、sat. NaHCO₃(10 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 5:1)によって精製して標題化合物(80 mg, 41%)を黄色固体として得た。

10

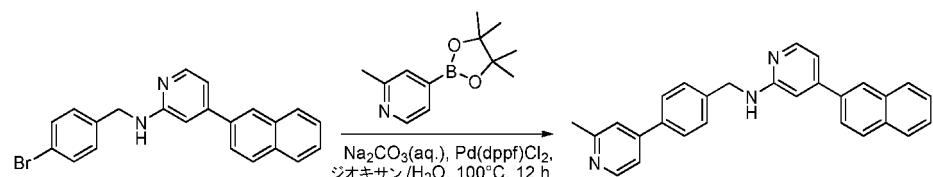
【0256】

方法B-工程g: N-(4-(2-メチルピリジン-4-イル)ベンジル)-4-(ナフタレン-2-イル)ピリジン-2-アミン

【0257】

20

【化79】



【0258】

N-(4-プロモベンジル)-4-(ナフタレン-2-イル)ピリジン-2-アミン(130 mg, 0.33 mmol)および2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(27%, 406 mg, 0.50 mmol)のジオキサン(20 mL)溶液に1M水性Na₂CO₃(1 mL)およびPd(dppf)Cl₂(28 mg, 0.034 mmol)を加えた。混合物を100°でN₂雰囲気下で12 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液をEtOAc(40 mL)で希釈し、ブライン(10 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH = 100:3)によって精製して標題化合物(50 mg, 37%)を黄色固体として得た。

30

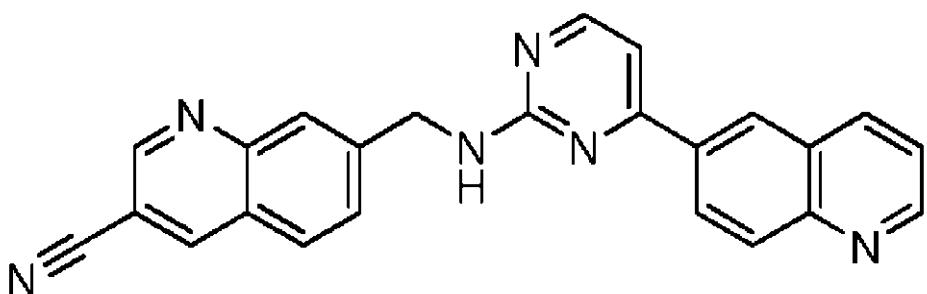
【0259】

実施例13: 7-((4-(キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)メチル)キノリン-3-カルボニトリル(A-179)の調製

【0260】

40

【化80】



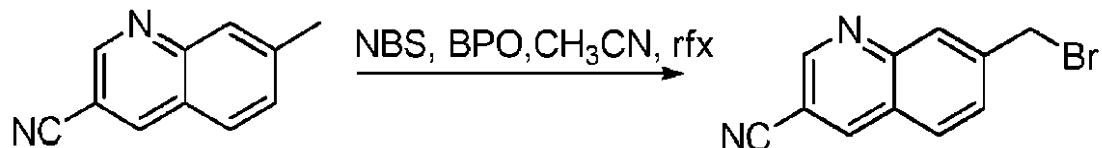
50

【0261】

7-(プロモメチル)キノリン-3-カルボニトリルの調製

【0262】

【化81】



【0263】

10

7-メチルキノリン-3-カルボニトリル(1.5 g, 8.9 mmol)のMeCN(50 mL)溶液にNBS(2.1 g, 11.8 mmol)およびBPO(216 mg, 0.9 mmol)を加えた。混合物を一晩加熱還流した。室温まで冷却後、H₂O(100 mL)およびEtOAc(100 mL)を加えた。水層をEtOAc(40 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:石油エーテル = 3:2)によって精製して標題化合物(743 g, 34%)を白色固体として得た。

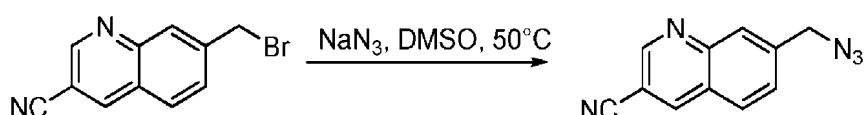
【0264】

7-(アジドメチル)キノリン-3-カルボニトリルの調製

【0265】

【化82】

20



【0266】

7-(プロモメチル)キノリン-3-カルボニトリル(743 mg, 3 mmol)のDMSO(15 mL)溶液にNaN₃(293 mg, 4.5 mmol)を加えた。混合物を50°Cで1 h攪拌した。室温まで冷却後、H₂O(75 mL)およびEtOAc(75 mL)を加えた。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 10:1-5:1)によって精製して標題化合物(392 mg, 62%)を白色固体として得た。

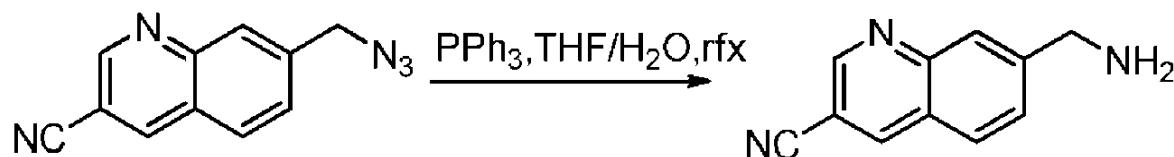
30

【0267】

7-(アミノメチル)キノリン-3-カルボニトリルの調製

【0268】

【化83】



【0269】

40

7-(アジドメチル)キノリン-3-カルボニトリル(392 mg, 1.87 mmol)のTHF(10 mL)溶液にPPh₃(541 mg, 2.1 mmol)を加えた。混合物を5分加熱還流し、その後H₂O(1 mL)を加えた。混合物をさらに1 h加熱還流した。室温まで冷却後、混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、そして1 N HCl(100 mL)で抽出した。水層にNH₄OHを加えてpH = 8に調整した。混合物をEtOAc(100 mL)で抽出した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して標題化合物(340 mg, 99%)を薄黄色固体として得た。

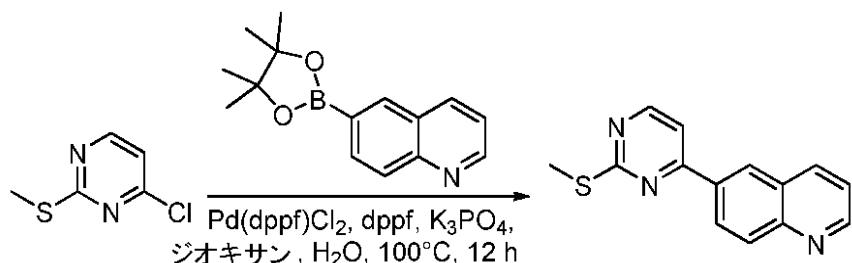
【0270】

方法A-工程c: 6-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)キノリン

【0271】

50

【化84】



【0272】

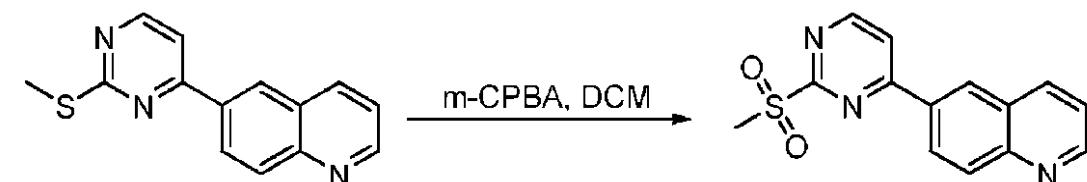
4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン(1.6 g, 10 mmol)および6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン(3.06 g, 12 mmol)のジオキサン(50 mL)およびH₂O(12.5 mL)溶液にPd(dppf)Cl₂(653 mg, 0.80 mmol)、dppf(443 mg, 0.80 mmol)およびK₃PO₄(4.24 g, 20 mmol)を加えた。混合物を100 °CでN₂雰囲気下で12 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH = 25:1)によって精製して標題化合物(2.0 g, 80%)を黄色固体として得た。

【0273】

6-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)キノリンの調製

【0274】

【化85】



【0275】

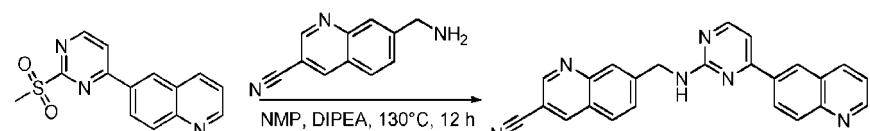
6-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)キノリン(1.24 g, 4.9 mmol)のCH₂Cl₂(50 mL)溶液にm-CPBA(1.79 g, 85%, 8.82 mmol)を加えた。混合物を室温で2 h攪拌し、そしてsat. Na₂S₂O₃(15 mL)およびsat. NaHCO₃(15 mL)を加えて反応物をクエンチした。混合物をCH₂Cl₂:I₂(100 mL × 3)で抽出し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して標題化合物(1.1 g, 78%)を黄色固体として得た。

【0276】

方法A-工程d: N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)-4-(キノリン-6-イル)ピリミジン-2-アミン

【0277】

【化86】



【0278】

7-(アミノメチル)キノリン-3-カルボニトリル(39 mg, 0.21 mmol)のNMP(1.5 mL)溶液に6-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)キノリン(50 mg, 0.18 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(190 mg, 1.4 mmol)を加えた。混合物を130 °Cで一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物をH₂O(50 mL)およびEtOAc(50 mL)で希釈した。水層を分離し、そしてEtOAc(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH = 100:1-20:1)によって精製して標題化合物(25 mg, 36%)を黄色固体として得た。

10

20

30

40

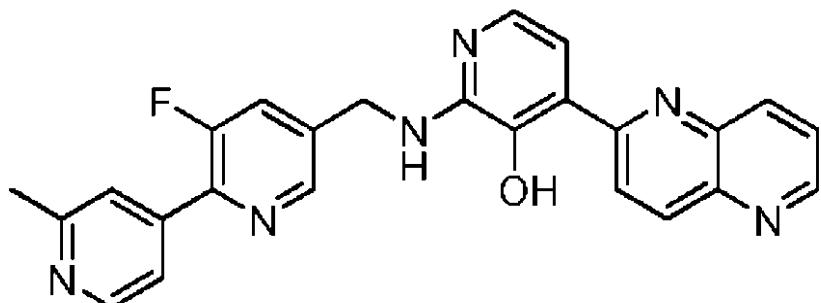
50

【0279】

実施例14：2-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチルアミノ)-4-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピリジン-3-オール(A-176)の調製

【0280】

【化87】

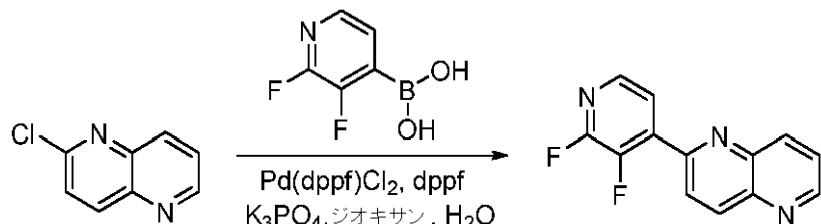


【0281】

方法A-工程c：2-(2,3-ジフルオロピリジン-4-イル)-1,5-ナフチリジン

【0282】

【化88】



【0283】

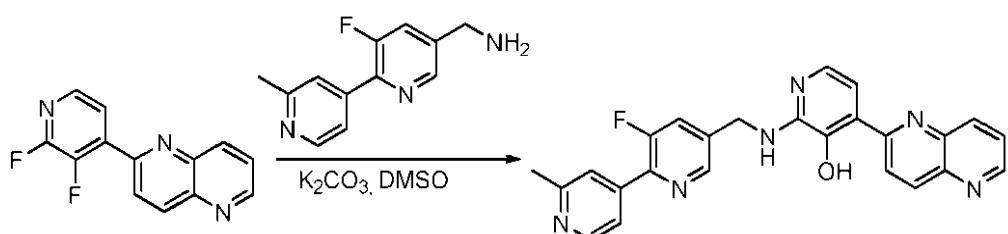
2,3-ジフルオロピリジン-4-イルボロン酸(175 mg, 1.1 mmol)および2-クロロ-1,5-ナフチリジン(164 mg, 1.0 mmol)のジオキサン(4 mL)およびH₂O(1 mL)溶液にPd(dppf)Cl₂(65 mg, 0.08 mmol)、dppf(44 mg, 0.08 mmol)およびK₃PO₄(424 mg, 2.0 mmol)を加えた。混合物を100 °CでN₂雰囲気下で12 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:1)によって精製して標題化合物(130 mg, 53%)を白色固体として得た。

【0284】

方法G-工程r：2-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチルアミノ)-4-(1,5-ナフチリジン-2-イル)ピリジン-3-オール

【0285】

【化89】



【0286】

2-(2,3-ジフルオロピリジン-4-イル)-1,5-ナフチリジン(70 mg, 0.29 mmol)のDMSO(2 mL)溶液に(3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メタンアミン(93 mg, 0.43 mmol)およびK₂CO₃(80 mg, 0.58 mmol)を加えた。混合物を135 °Cで18 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をH₂O(30 mL)で希釈し、そしてEtOAc(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣

50

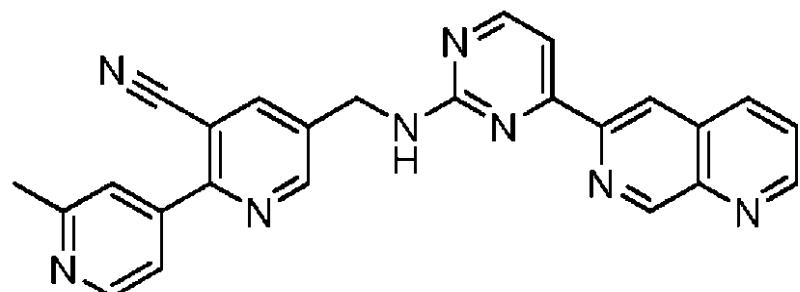
をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1$)によって精製して標題化合物(10 mg, 8%)を黄色固体として得た。

【0287】

実施例15：5-((4-(1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)メチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル(A-183)の調製

【0288】

【化90】



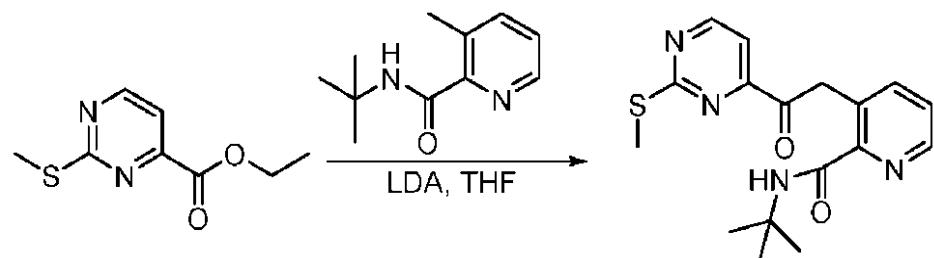
10

【0289】

方法F-工程I：N-tert-ブチル-3-(2-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-オキソエチル)ピコリンアミド

【0290】

【化91】



20

【0291】

30

N-(tert-ブチル)-3-メチルピコリンアミド(2.0 g, 10 mmol)の攪拌した無水テトラヒドロフラン(100 mL)溶液に-40 度リチウムジイソプロピルアミド(THF中2 M, 12.5 mL, 25 mmol)を滴下した。混合物をこの温度で30分攪拌し、次いで-60 度まで冷却した。無水THF(10 mL)中の2-(メチルチオ)ピリミジン-4-カルボン酸エチル(2.0 g, 10 mmol)を加え、そして反応混合物を-60 度さらに1 h攪拌した。反応物をsat. NH_4Cl (50 mL)でクエンチし、そして酢酸エチル(80 mL x 3)で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル= 5:1)によって精製して標題化合物(1.2 g, 35%)を黄色固体として得た。

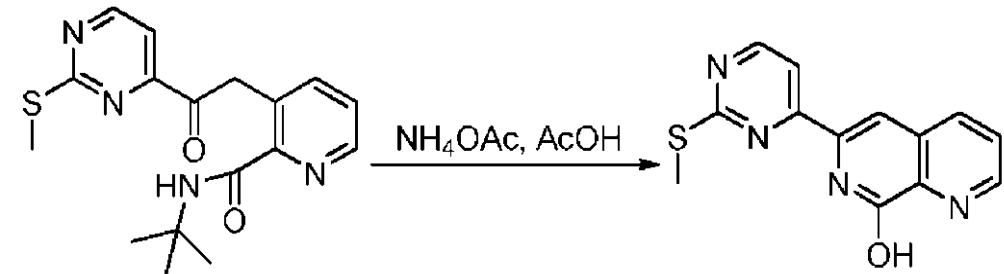
【0292】

方法F-工程m：6-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-8-オール

40

【0293】

【化92】



50

【0294】

HOAc(10 mL)中のN-tert-ブチル-3-(2-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-2-オキソエチル)ピコリンアミド(500 mg, 1.45 mmol)およびNH₄OAc(1.11 g, 14.5 mmol)の混合物を108まで8 h加熱した。濃縮後、得られた残渣を酢酸エチル(30 mL)に溶解し、そしてsat. NaHCO₃(5 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して標題化合物(350 mg, 89%)をさらに精製することなく黄色固体として得た。

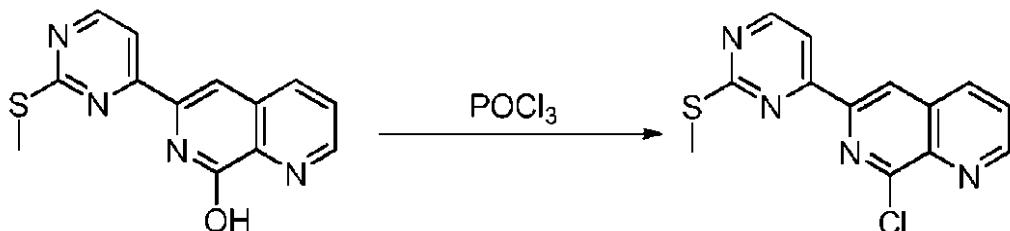
【0295】

方法F-工程n: 8-クロロ-6-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン

【0296】

【化93】

10



【0297】

6-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン-8-オール(350 mg, 1.3 mmol)のPOCl₃(6 mL)溶液を100まで1 h加熱した。濃縮後、残渣を酢酸エチル(20 mL)に溶解し、そしてsat. NaHCO₃(5 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル= 5:1)によって精製して標題化合物(350 mg, 93%)を薄黄色固体として得た。

20

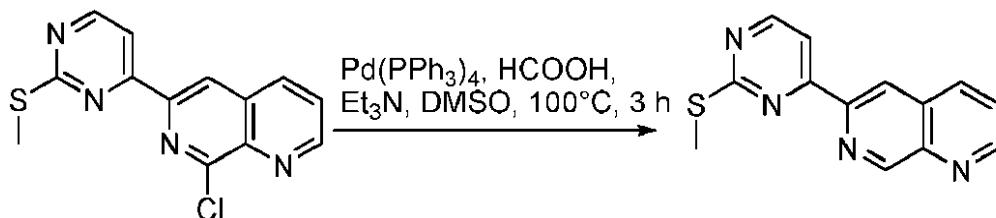
【0298】

方法F-工程o: 6-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン

【0299】

【化94】

30



【0300】

DMSO(5 mL)中の8-クロロ-6-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン(350 mg, 1.2 mmol)、トリエチルアミン(924 mg, 9.15 mmol)、ギ酸(253 mg, 5.50 mmol)およびPd(PPh₃)₄(138 mg, 0.12 mmol)の混合物を100でN₂雰囲気下で3 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物を酢酸エチル(40 mL)で希釈し、そして濾過した。濾液をブライン(10 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:酢酸エチル= 5:1)によって精製して標題化合物(180 mg, 59%)を薄黄色固体として得た。

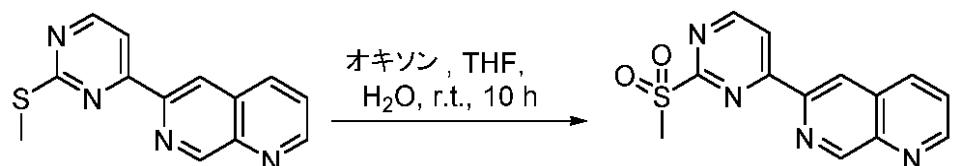
40

【0301】

方法F-工程p: 6-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン

【0302】

【化 9 5】



[0 3 0 3]

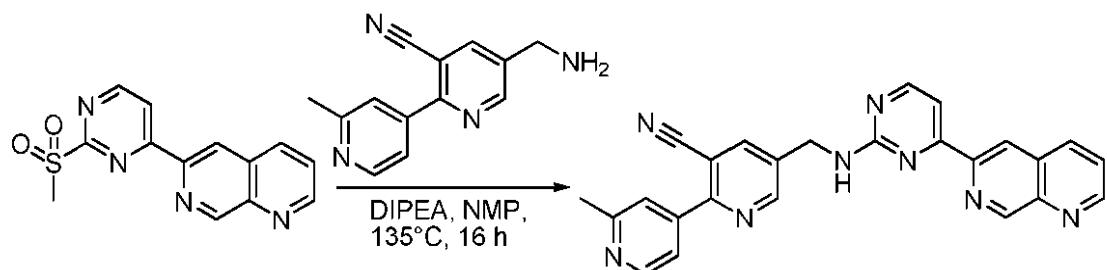
6-(2-(メチルチオ)ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン(180 mg, 0.71 mmol)のTHF(5 mL)およびH₂O(0.5 mL)溶液にオキソン(497 mg, 1.56 mmol)を加え、そして混合物を室温で10 h攪拌した。濃縮後、標題化合物(680 mg, 粗製)を黄色固体として得、これをさらに精製することなく次工程に直接用いた。

[0 3 0 4]

方法F-工程q : 5-((4-(1,7-ナフチリジン-6-イル)ピリミジン-2-イルアミノ)メチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル

〔 0 3 0 5 〕

【化 9 6】



【 0 3 0 6 】

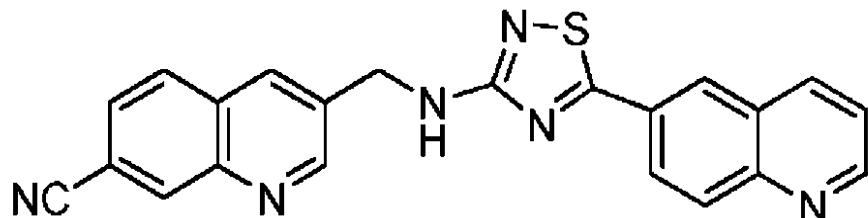
5-(アミノメチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル(68 mg, 0.3 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(194 mg, 1.5 mmol)のNMP(1 mL)溶液に6-(2-(メチルスルホニル)ピリミジン-4-イル)-1,7-ナフチリジン(140 mg, 30%, 0.15 mmol)を加えた。混合物を135 °CでN₂雰囲気下で16 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をH₂O(10 mL)で希釈し、そしてEtOAc(20 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH = 50:1)によって精製して標題化合物(12 mg, 19%)を薄黄色固体として得た。

〔 0 3 0 7 〕

実施例16：3-((5-(キノリン-6-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イルアミノ)メチル)キノリン-7-カルボニトリル(A-199)の調製

【 0 3 0 8 】

【化 9 7】

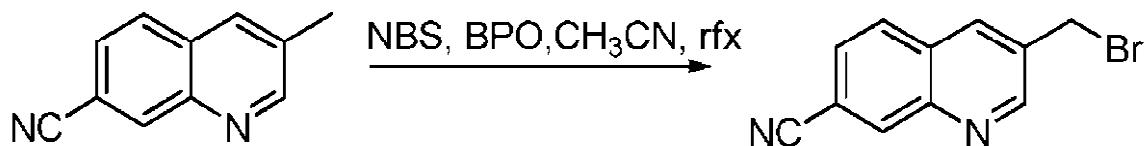


[0 3 0 9]

3-(プロモメチル)キノリン-7-カルボニトリルの調製

〔 0 3 1 0 〕

【化98】



【0311】

3-メチルキノリン-7-カルボニトリル(1.5 g, 8.9 mmol)のMeCN(80 mL)溶液にNBS(1.9 g, 10.7 mmol)およびBPO(216 mg, 0.9 mmol)を加えた。混合物を一晩加熱還流した。室温まで冷却後、H₂O(100 mL)およびEtOAc(100 mL)を加えた。水層をEtOAc(40 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:石油エーテル = 8:1)によって精製して標題化合物(1.0 g, 45%)を薄黄色固体として得た。

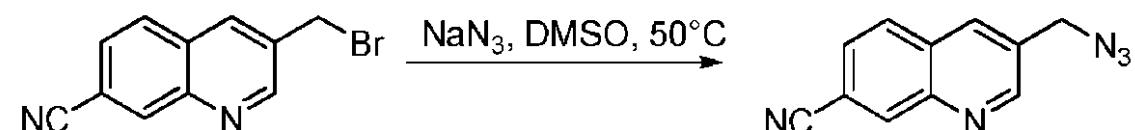
10

【0312】

3-(アジドメチル)キノリン-7-カルボニトリルの調製

【0313】

【化99】



20

【0314】

3-(ブロモメチル)キノリン-7-カルボニトリル(1 g, 4.1 mmol)のDMSO(20 mL)溶液にNaN₃(395 mg, 6.2 mmol)を加えた。混合物を50 °Cで1 h攪拌した。室温まで冷却後、H₂O(100 mL)およびEtOAc(100 mL)を加えた。水層をEtOAc(40 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 10:1-5:1)によって精製して標題化合物(800 mg, 93%)を黄色固体として得た。

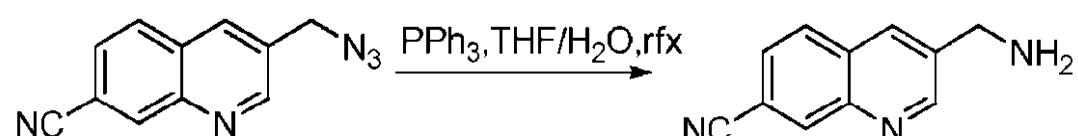
30

【0315】

3-(アミノメチル)キノリン-7-カルボニトリルの調製

【0316】

【化100】



【0317】

3-(アジドメチル)キノリン-7-カルボニトリル(800 mg, 3.8 mmol)のTHF(20 mL)溶液にPPh₃(1.1 g, 4.2 mmol)を加えた。混合物を5分加熱還流し、その後H₂O(2 mL)を加えた。混合物をさらに1 h加熱還流した。室温まで冷却後、混合物をEtOAc(100 mL)で希釈し、そして1 N HCl(100 mL)で抽出した。水層にNH₄OHを加えてPH = 8に調整した。混合物をEtOAc(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮して標題化合物(400 mg, 56%)を薄黄色固体として得た。

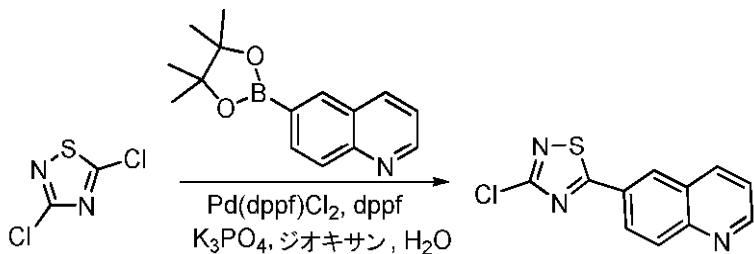
40

【0318】

方法A-工程c: 3-クロロ-5-(キノリン-6-イル)-1,2,4-チアジアゾール

【0319】

【化101】



【0320】

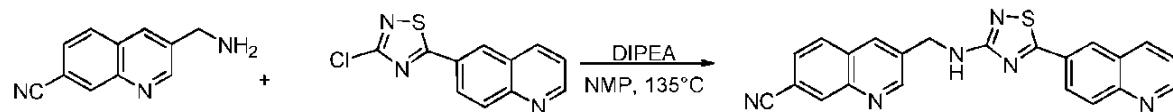
6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン(280 mg, 1.1 mmol)および3,5-ジクロロ-1,2,4-チアジアゾール(155 mg, 1.0 mmol)のジオキサン(6 mL)および H_2O (1.5 mL)溶液に $\text{Pd}(\text{dppf})\text{Cl}_2$ (65 mg, 0.08 mmol)、dppf(44 mg, 0.08 mmol)および K_3PO_4 (420 mg, 2.0 mmol)を加えた。混合物を100 °Cで N_2 雰囲気下で12 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル: $\text{EtOAc} = 3:1$)によって精製して標題化合物(200 mg, 81%)を灰色固体として得た。 $^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) 9.03 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.24 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H).

【0321】

方法A-工程d: 3-((5-(キノリン-6-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イルアミノ)メチル)キノリン-7-カルボニトリル

【0322】

【化102】



【0323】

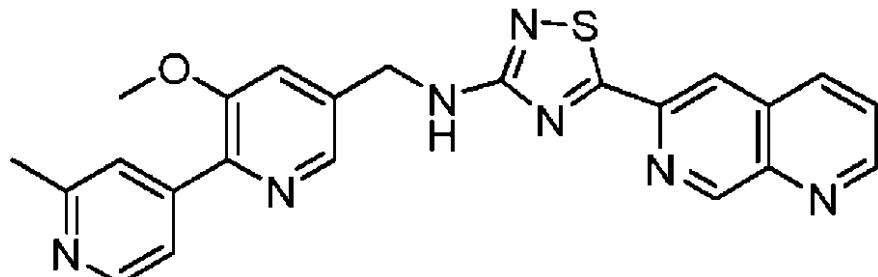
3-(アミノメチル)キノリン-7-カルボニトリル(59 mg, 0.32 mmol)のNMP(1.5 mL)溶液に3-クロロ-5-(キノリン-6-イル)-1,2,4-チアジアゾール(40 mg, 0.16 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(165 mg, 1.28 mmol)を加えた。混合物を135 °Cで40 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物を H_2O (30 mL)で希釈し、そして EtOAc (30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL × 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1$)によって精製して標題化合物(12 mg, 19%)を橙色固体として得た。

【0324】

実施例17: N-((3-メトキシ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)-5-(1,7-ナフチリジン-6-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-アミン(A-196)の調製

【0325】

【化103】



【0326】

(6-ヨード-5-メトキシピリジン-3-イル)メタノールの調製

10

20

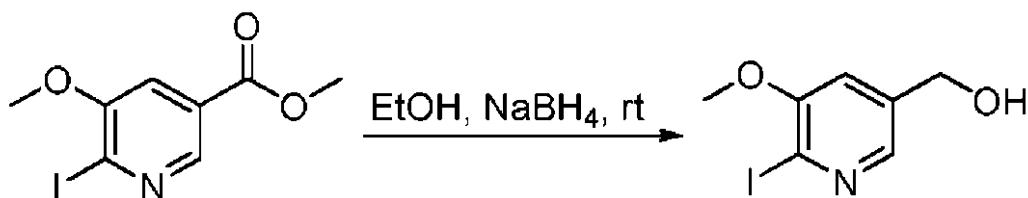
30

40

50

【0327】

【化104】



【0328】

10

NaBH_4 (1.65 g, 43.3 mmol) の EtOH (100 mL) 懸濁液に 0 度で 6-ヨード-5-メトキシニコチン酸メチル (2.54 g, 8.67 mmol) の EtOH (30 mL) 溶液を滴下した。混合物を室温で 20 h 攪拌した。濃縮後、 H_2O (100 mL) を加え、そして混合物を CH_2Cl_2 (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮して標題化合物 (2.0 g, 87%) を無色オイルとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.18 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.09 (s, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.92 (s, 3H).

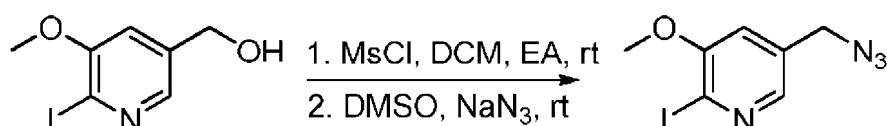
【0329】

5-(アジドメチル)-2-ヨード-3-メトキシピリジンの調製

【0330】

20

【化105】



【0331】

(6-ヨード-5-メトキシピリジン-3-イル)メタノール (2.0 g, 7.55 mmol) および Et_3N (3.05 g, 30.2 mmol) の溶液に MsCl (1.72 g, 15.1 mmol) を加えた。混合物を室温で一晩攪拌し、次いでブライン (50 mL × 2) で洗浄した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣を DMSO (40 mL) に溶解し、そして NaN_3 (873 mg, 13.4 mmol) を加えた。室温で 8 h 攪拌後、 H_2O (50 mL) を加え、そして混合物を EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブライン (100 mL × 3) で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (石油エーテル: EtOAc = 10:1) によって精製して標題化合物 (1.35 g, 61%) を黄色オイルとして得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 7.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J = 1.6$ Hz, 1H), 4.38 (s, 2H), 3.94 (s, 3H).

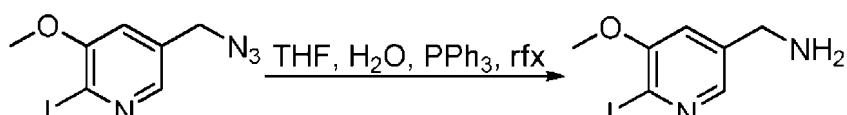
30

【0332】
(6-ヨード-5-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミンの調製

【0333】

40

【化106】



【0334】

5-(アジドメチル)-2-ヨード-3-メトキシピリジン (1.35 g, 4.66 mmol) の THF (20 mL) 溶液に PPh_3 (1.14 g, 4.34 mmol) を加えた。混合物を加熱還流し、そして H_2O (3 mL) を加えた。混合物を 8 h 加熱還流した。室温まで冷却後、混合物を EtOAc (40 mL) で希釈し、そして 0.2 N HCl (50 mL) で抽出した。水層を EtOAc (50 mL) で洗浄し、その後 NaOH を加えて $\text{pH} = 10$ に調整した。水層を CH_2Cl_2 (50 mL × 6) で抽出した。合わせた有機層を Na_2SO_4 で乾燥し、

50

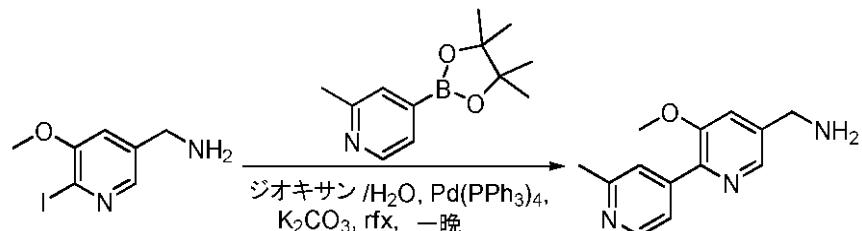
そして濃縮して標題化合物(1.18 g, 96%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.95 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.89 (s, 2H).

【0335】

(3-メトキシ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メタンアミンの調製

【0336】

【化107】



10

【0337】

(6-ヨード-5-メトキシピリジン-3-イル)メタンアミン(1.12 g, 4.24 mmol)のジオキサン(20 mL)およびH₂O(4 mL)溶液に2-メチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ピリジン(1.51 g, 50%, 5.52 mmol)、K₂CO₃(2.34 g, 17.0 mmol)およびPd(PPh₃)₄(245 mg, 0.21 mmol)を加えた。混合物をN₂雰囲気下で一晩還流攪拌した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過した。濾液をEtOAc(100 mL)で希釈した。有機層を分離し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(CH₂Cl₂:MeOH = 100:1-50:1)によって精製して標題化合物(730 mg, 75%)を茶色オイルとして得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.55 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.67 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 3.99 (s, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).

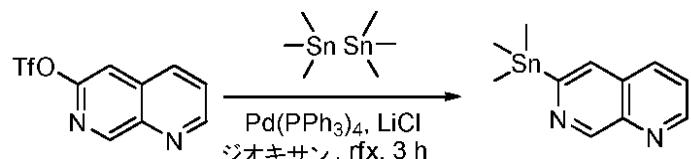
20

【0338】

6-(トリメチルスタニル)-1,7-ナフチリジンの調製

【0339】

【化108】



30

【0340】

ジオキサン(20 mL)中の1,7-ナフチリジン-6-イル トリフルオロメタンスルホネート(1.3 g, 4.76 mmol)、1,1,1,2,2,2-ヘキサメチルジスタナン(2.3 g, 7.0 mmol)、LiCl(590 mg, 14.0 mmol)およびPd(PPh₃)₄(270 mg, 0.23 mmol)の混合物をN₂雰囲気下で3 h加熱還流した。室温まで冷却後、混合物を濃縮した。残渣をEtOAc(30 mL)に溶解し、そしてブライン(30 mL)で洗浄した。有機層をNa₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 10:1)によって精製して標題化合物(600 mg, 43%)を無色オイルとして得た。

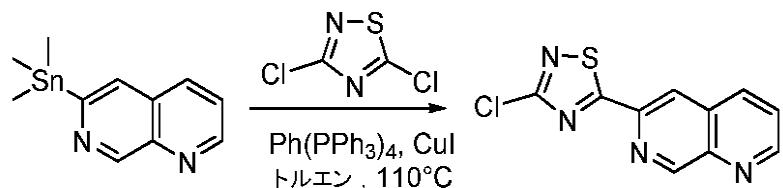
40

【0341】

方法A-工程c : 3-クロロ-5-(1,7-ナフチリジン-6-イル)-1,2,4-チアジアゾール

【0342】

【化109】



【0343】

6-(トリメチルスタニル)-1,7-ナフチリジン(29 mg, 0.1 mmol)および3,5-ジクロロ-1,2,4-チアジアゾール(21 mg, 0.17 mmol)のトルエン(1 mL)溶液に $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ (12 mg, 0.01 mol)および CuI (2 mg, 0.01 mmol)を加えた。混合物を110 °Cで N_2 雰囲気下で一晩攪拌した。室温まで冷却後、混合物を濃縮し、そしてシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 80:1$)によって精製して標題化合物(17 mg, 70%)を白色固体として得た。 ^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.52 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.73 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H). 10

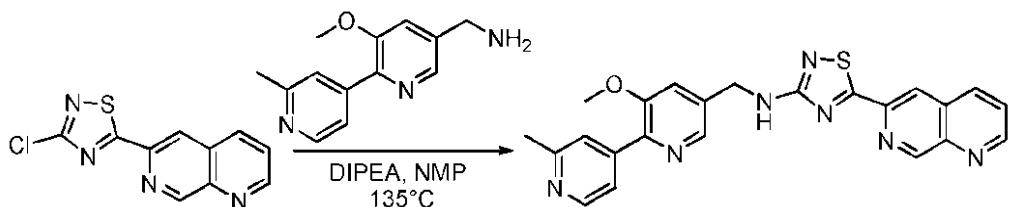
【0344】

方法A-工程d : N-((3-メトキシ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)-5-(1,7-ナフチリジン-6-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-アミン

【0345】

【化110】

20



【0346】

(3-メトキシ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メタンアミン(37 mg, 0.16 mmol)のNMP(1.5 mL)溶液に3-クロロ-5-(1,7-ナフチリジン-6-イル)-1,2,4-チアジアゾール(20 mg, 0.08 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(83 mg, 0.64 mmol)を加えた。混合物を135 °Cで40 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物を H_2O (30 mL)で希釈し、そして EtOAc (30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL × 3)で洗浄し、 Na_2SO_4 で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー($\text{CH}_2\text{Cl}_2:\text{MeOH} = 30:1$)によって精製して標題化合物(8 mg, 23%)を薄黄色固体として得た。 30

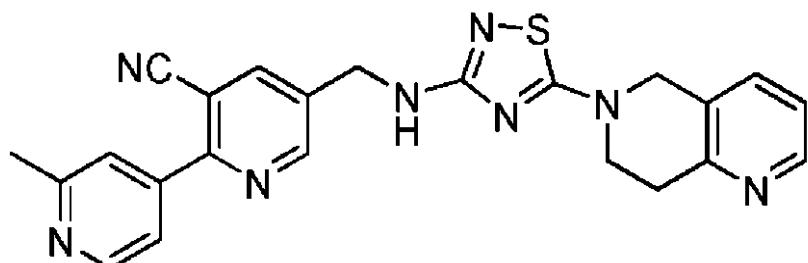
【0347】

実施例18 : 5-((5-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イルアミノ)メチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル(A-198)の調製

【0348】

【化111】

40



【0349】

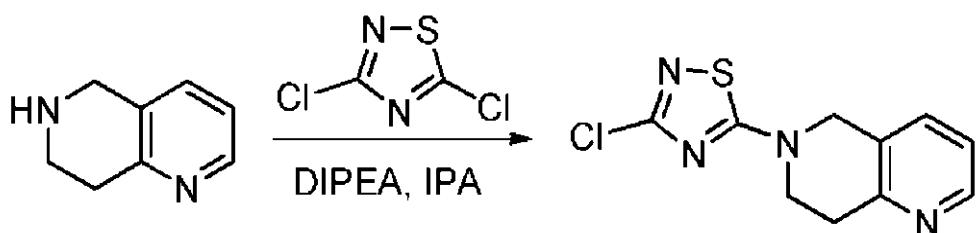
方法A-工程c : 3-クロロ-5-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-1,2,4-チアジ

50

アゾール

[0 3 5 0]

【化 1 1 2 】



10

[0 3 5 1]

3,5-ジクロロ-1,2,4-チアジアゾール(155 mg, 1.0 mmol)の*i*-PrOH(10 mL)溶液に5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン(134 mg, 1.0 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(645 mg, 5.0 mmol)を加え、そして混合物を室温で一晩攪拌した。混合物をH₂O(30 mL)で希釈し、そしてEtOAc(30 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(30 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 2:1)によって精製して標題化合物(180 mg, 71%)を灰色固体として得た。

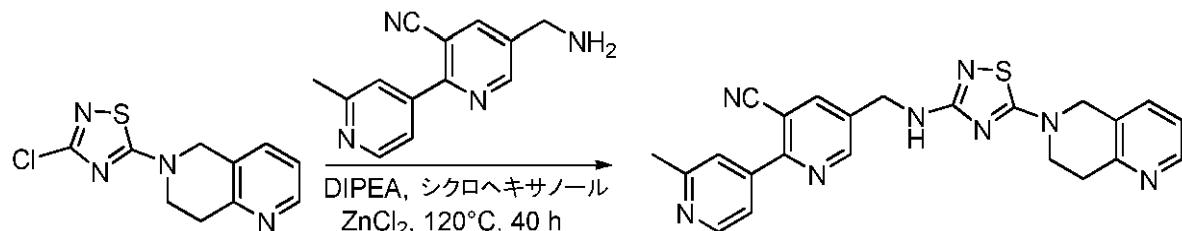
[0 3 5 2]

方法A-工程d : 5-((5-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-1,2,4-チアジアゾール-3-イルアミノ)メチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル

20

[0 3 5 3]

【化 1 1 3】



30

【 0 3 5 4 】

封管中の5-(アミノメチル)-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-3-カルボニトリル(185 mg, 0.83 mmol)およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン(213 mg, 1.65 mmol)のシクロヘキサンオール(3 mL)溶液に3-クロロ-5-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-1,2,4-チアジアゾール(140 mg, 0.55 mmol)およびZnCl₂(83 mg, 0.61 mmol)を加えた。混合物を120度で40 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 5:1-CH₂Cl₂:MeOH = 30:1)によって精製して標題化合物(12 mg, 5%)を黄色固体として得た。

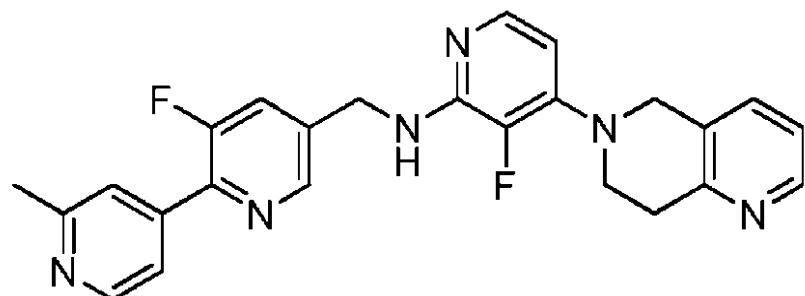
【 0 3 5 5 】

実施例19：4-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-3-フルオロ-N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)ピリジン-2-アミン(A-202)の調製

40

【 0 3 5 6 】

【化114】



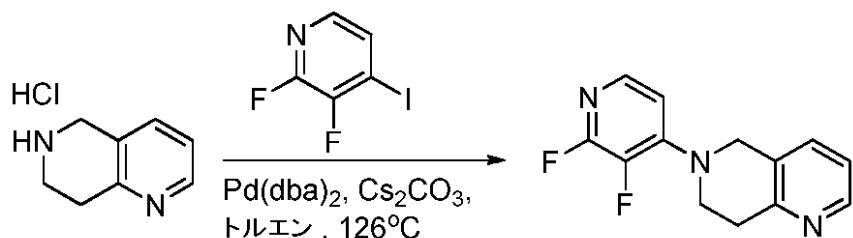
10

【0357】

方法A-工程c: 6-(2,3-ジフルオロピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン

【0358】

【化115】



20

【0359】

トルエン(20 mL)中の5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン塩酸塩(1.7 g, 10 mmol)、2,3-ジフルオロ-4-ヨードピリジン(4.8 g, 20 mmol)、Cs₂CO₃(16.3 g, 50 mmol)、Pd₂(dba)₃(460 mg, 0.5 mmol)の混合物をN₂雰囲気下で12 h加熱還流した。室温まで冷却後、混合物をセライトを通してろ過し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 4:1-1:1)によって精製して標題化合物(2.3 g, 88%)を黄色固体として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 8.48 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.72 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.17 (m, 1H), 6.69 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.81 (m, 2H), 3.18 (m, 2H).

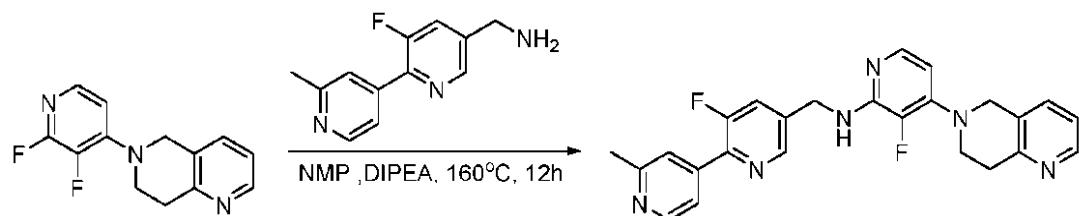
30

【0360】

方法A-工程d: 4-(7,8-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-6(5H)-イル)-3-フルオロ-N-((3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メチル)ピリジン-2-アミン

【0361】

【化116】



40

【0362】

6-(2,3-ジフルオロピリジン-4-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン(50 mg, 0.21 mmol)および(3-フルオロ-2'-メチル-2,4'-ビピリジン-5-イル)メタンアミン(66 mg, 0.3 mmol)のNMP(1 mL)溶液にK₂CO₃(131 mg, 1.0 mmol)を加えた。混合物を160°Cで12 h攪拌した。室温まで冷却後、混合物をH₂O(5 mL)で希釈し、そしてEtOAc(10 mL × 3)で抽出した。合わせた有機層をブライン(10 mL × 3)で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、そして濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(石油エーテル:EtOAc = 1:1-

50

0:1)によって精製して標題化合物(4 mg, 5%)を黄色固体として得た。

【0363】

表2は、上記で詳細に議論しそして表の第3欄に示した方法に従って調製した選ばれた化合物を示す。

【0364】

表2. 本発明の選ばれた化合物(A-1 ~ A-202)

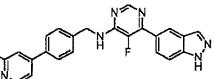
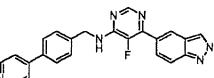
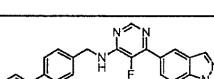
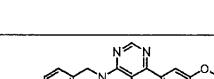
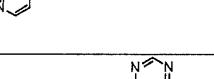
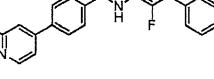
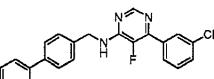
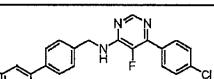
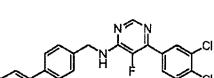
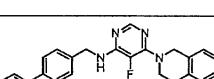
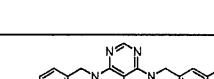
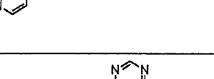
【0365】

【表 2 - 1】

化合物番号	構造	方法	¹ HNMR	ESI-MS (m/z): [M+1] ⁺
A-1		A	¹ H NMR (400MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 8.13 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.8Hz, 2H), 7.89(d, J=7.2Hz, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 2H), 7.58-7.51(m, 4H), 7.38(s, 1H), 7.32(d, J=4.0Hz, 1H), 5.59(s, 1H), 4.86(d, J=6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	421.0
A-2		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃)δ9.55(s, 1H), 8.86(s, 1H), 8.57(d, J = 2.0Hz, 1H), 8.55(d, J = 5.2Hz, 1H); 8.17(d, J = 8.8Hz, 1H), 7.95(d, J=8.0Hz, 1H), 7.80(t, J=7.8Hz, 1H), 7.66-7.60(m, 3H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, J = 4.0Hz, 1H), 5.68(s, 1H), 4.87(d, J = 6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	422.0
A-3		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.99-8.98(m, 1H), 8.78(s, 1H), 8.59-8.51(m, 2H), 8.26(d, J=8.4Hz, 1H), 8.21(d, J=8.4Hz, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.64(d, J=8.4Hz, 2H), 7.52(d, J=8.4Hz, 2H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.32(d, J=4.8Hz, 1H), 5.70(s, 1H), 4.86(d, J=6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	422.0
A-4		A	¹ HNMR (400MHz, CDCl ₃)δ8.99-8.98(m, 1H), 8.55-8.54(m, 3H), 8.38(d, J=9.2Hz, 1H), 8.27(d, J=8.0Hz, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 7.48-7.45(m, 1H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, J=5.2Hz, 1H), 5.65(s, 1H), 4.87(d, J=5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	422.0
A-5		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.55-8.54(m, 2H), 8.51(s, 1H), 8.34(d, J=9.2Hz, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 8.11(d, J=8.8Hz, 1H), 7.64(d, J=8.0Hz, 2H), 7.51(d, J=7.6Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.34(d, J=8.4Hz, 1H), 7.31(d, J=4.8Hz, 1H), 5.62(s, 1H), 4.86(d, J=6.0Hz, 2H), 2.78(s, 3H), 2.63(s, 3H).	436.0
A-6		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃)δ9.32(s, 1H), 8.60(d, J=5.6Hz, 1H), 8.57(d, J=2.0Hz, 1H), 8.55(d, J=5.6Hz, 1H), 8.52(s, 1H), 8.25(d, J=8.4Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 7.76(d, J=5.6Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.32(d, J=5.2Hz, 1H), 5.65(s, 1H), 4.87(d, J=6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	422.0
A-7		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃)δ9.37(s, 1H), 8.70(s, 1H), 8.60(d, J=5.6Hz, 1H), 8.56(s, 2H), 8.38(d, J=8.8Hz, 1H), 7.95(d, J=8.4Hz, 1H), 7.71(d, J=5.6Hz, 1H), 7.66(d, J=8.0Hz, 2H), 7.53(d, J=8.0Hz, 2H), 7.41(s, 1H), 7.36(d, J=5.6Hz, 1H), 5.64(s, 1H), 4.88(d, J=6.0Hz, 2H), 2.66(s, 3H).	422.0
A-8		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.91(d, J=2.8Hz, 2H), 8.79(s, 1H), 8.57(s, 1H), 8.55(d, J=5.2Hz, 1H), 8.49(d, J=8.4Hz, 1H), 8.23(d, J=8.8Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, J=4.8Hz, 1H), 5.68(s, 1H), 4.87(d, J=5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	423.0
A-9		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃)δ9.51(s, 1H), 9.40(s, 1H), 8.67(s, 1H), 8.62(d, J=8.4Hz, 1H), 8.56-8.54(m, 2H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 7.65(d, J=8.0Hz, 2H), 7.52(d, J=8.0Hz, 2H), 7.38(s, 1H), 7.32(d, J=5.2Hz, 1H), 5.69(s, 1H), 4.88(d, J=5.6Hz, 2H), 2.64(s, 3H).	423.0
A-10		A	¹ HNMR(400MHz, DMSO)δ8.49(d, J=5.2Hz, 1H), 8.42-8.34(m, 2H), 8.33(s, 1H), 8.23(s, 1H), 7.88(d, J=9.2Hz, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 2H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.59(s, 1H), 7.50(d, J=7.6Hz, 3H), 4.71(d, J=6.0Hz, 2H), 2.53(s, 3H).	40
A-11		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃)δ9.00(s, 1H), 8.55(d, J=4.8Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 7.97(s, 2H), 7.76(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.63(d, J=7.6Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, J=4.8Hz, 1H), 5.77(s, 1H), 4.85(d, J=5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	411.0
A-12		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.55-8.52 (m, 2H), 8.27-8.17 (m, 2H), 7.64 (d, J=8.4Hz, 2H), 7.51(d, J=8.0Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, J=5.2Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 4.86(d, J=5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	427.9

【0366】

【表 2 - 2】

A-13		A	¹ HNMR(400MHz, DMSO) δ 13.28(s, 1H), 8.47(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.43(s, 1H), 8.39(t, <i>J</i> =6.0Hz, 1H), 8.33(d, <i>J</i> =2.0Hz, 1H), 8.22(s, 1H), 8.01(d, <i>J</i> =9.2Hz, 1H), 7.75(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.66(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.56(s, 1H), 7.50-7.47(m, 3H), 4.71(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.52(s, 3H).	411.0
A-14		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.50(s, 1H), 8.40(s, 1H), 8.01(s, 1H), 7.96(d, <i>J</i> =9.2Hz, 1H), 7.78(d, <i>J</i> =9.2Hz, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.50(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.56(s, 1H), 4.84(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 4.25(s, 3H), 2.62(s, 3H).	425.0
A-15		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.55(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.51(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.46(s, 1H), 8.12(d, <i>J</i> =9.2Hz, 1H), 8.08(s, 1H), 7.64(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.54-7.47(m, 3H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.57(s, 1H), 4.85(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 4.12(s, 3H), 2.63(s, 3H).	425.0
A-16		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.45(s, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 3H), 7.58(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 7.49(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.37(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 6.96(d, <i>J</i> =8.8Hz, 1H), 5.52(s, 1H), 4.82(d, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 4.31(d, <i>J</i> =2.4Hz, 4H), 2.62(s, 3H).	429.0
A-17		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.50(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.01(d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.51-7.48(m, 5H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 4.84(d, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	371.0
A-18		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.50(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.01(d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.63(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.51-7.48(m, 4H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.55(s, 1H), 4.84(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	20
A-19		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.49(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.91(d, <i>J</i> =7.2Hz, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.49(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.47-7.39(m, 2H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 5.59(s, 1H), 4.83(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	405.0
A-20		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.54(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.48(d, <i>J</i> =1.6Hz, 1H), 7.99(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.63(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.50-7.45(m, 4H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.4Hz, 1H), 5.54(s, 1H), 4.83(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	405.0
A-21		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.55(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.48(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.90(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.63(d, <i>J</i> =8.4Hz, 2H), 7.56(d, <i>J</i> =8.4Hz, 1H), 7.49(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 5.58(s, 1H), 4.83(d, <i>J</i> =5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H).	30
A-22		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.29(d, <i>J</i> =5.2Hz, 1H), 7.22-7.12(m, 4H), 5.10(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.74(d, <i>J</i> =6.0Hz, 2H), 3.94(t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.97(t, <i>J</i> =5.8Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	
A-23		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =7.6Hz, 2H), 7.35(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 7.20-7.08(m, 1H), 6.91(m, 2H), 5.10(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.74(d, <i>J</i> =8Hz, 2H), 3.94(m, 2H), 2.93(m, 2H), 2.62(s, 3H).	444.0
A-24		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =8Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.31(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 7.12-7.07(m, 1H), 6.87(m, 2H), 5.09(s, 1H), 4.81(s, 2H), 4.74(d, <i>J</i> =6Hz, 2H), 3.92(m, 2H), 2.92(m, 2H), 2.62(s, 3H).	40
A-25		A	¹ HNMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.53(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 8.05(s, 1H), 7.60(d, <i>J</i> =8.0Hz, 2H), 7.45(d, <i>J</i> =8.0Hz, 3H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, <i>J</i> =4.8Hz, 1H), 7.09(m, 2H), 5.09(s, 1H), 4.83(s, 2H), 4.74(d, <i>J</i> =6Hz, 2H), 3.95(m, 2H), 2.96(m, 2H), 2.62(s, 3H).	503.9

【0367】

【表 2 - 3】

A-26		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.53(d, J=5.2Hz, 1H), 8.44(d, J=4.4Hz, 1H), 8.06(s, 1H), 7.60(d, J=8.0Hz, 2H), 7.46(d, J=7.6Hz, 3H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, J=5.2Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 1H), 5.13(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.75(d, J=5.6Hz, 2H), 4.03(t, J=6.0Hz, 2H), 3.14(t, J=5.8Hz, 2H), 2.62(s, 3H).	427.0
A-27		C	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.54-8.53(m, 2H), 8.48(s, 1H), 8.06(d, J=8.4Hz, 1H), 7.93(d, J=8.4Hz, 2H), 7.87(d, J=7.6Hz, 1H), 7.62(d, J=8.0Hz, 2H), 7.58-7.48(m, 2H), 7.43(d, J=8.0Hz, 2H), 7.36(s, 1H), 7.30(d, J=4.8Hz, 1H), 4.98(s, 2H), 3.32(d, J=3.6Hz, 3H), 2.62(s, 3H).	435.0
A-28		A	¹ H NMR(400MHz, DMSO)δ8.54(s, 1H), 8.48(d, J=5.2Hz, 1H), 8.37-8.28(m, 2H), 8.08-8.06(m, 3H), 7.98(d, J=8.0Hz, 1H), 7.75(d, J=8.4Hz, 2H), 7.64-7.55(m, 5H), 7.48(d, J=5.2Hz, 1H), 5.46-5.39(m, 1H), 2.52(s, 3H), 1.59(d, J=6.8Hz, 3H).	435.0
A-29		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.59(s, 1H), 8.55(s, 1H), 8.46(d, J=5.2Hz, 1H), 8.12(d, J=8.8Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.88(d, J=8.0Hz, 1H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.36(d, J=3.6Hz, 1H), 7.30(s, 1H), 7.25(d, J=3.6Hz, 1H), 7.10(d, J=3.6Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 4.98(d, J=6.0Hz, 2H), 2.58(s, 3H).	427.0
A-30		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.79(s, 1H), 8.60(d, J=5.2Hz, 1H), 8.55(s, 2H), 8.12(d, J=8.4Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.89-7.86(m, 2H), 7.82-7.76(m, 2H), 7.66(d, J=4.8Hz, 1H), 7.58-7.51(m, 2H), 5.69(s, 1H), 4.88(d, J=6.0Hz, 2H), 2.65(s, 3H).	422.0
A-31		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.99-8.98(m, 1H), 8.80(d, J=1.6Hz, 1H), 8.61(d, J=5.2Hz, 1H), 8.55(d, J=1.6Hz, 2H), 8.37(d, J=8.8Hz, 1H), 8.28(d, J=7.6Hz, 1H), 8.21(d, J=8.8Hz, 1H), 7.90-7.87(m, 1H), 7.80(d, J=8.0Hz, 2H), 7.66(d, J=4.4Hz, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 5.73(s, 1H), 4.89(d, J=6.0Hz, 2H), 2.65(s, 3H).	420
A-32		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.72(s, 1H), 8.59(d, J=5.2Hz, 1H), 8.44(d, J=4.4Hz, 1H), 8.04(s, 1H), 7.84-7.71(m, 3H), 7.65(d, J=5.2Hz, 1H), 7.46(d, J=7.6Hz, 1H), 7.16-7.13(m, 1H), 5.19(s, 1H), 4.85(s, 2H), 4.78(d, J=6.0Hz, 2H), 4.03(t, J=5.8Hz, 2H), 3.14(t, J=5.6Hz, 2H), 2.65(s, 3H).	428.0
A-33		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.60-8.58(m, 2H), 8.56(s, 2H), 8.13(d, J=8.4Hz, 1H), 7.96(d, J=8.0Hz, 2H), 7.89(d, J=7.6Hz, 1H), 7.67(s, 1H), 7.59-7.50(m, 2H), 7.34(s, 1H), 7.24(d, J=8.4Hz, 1H), 5.63(s, 1H), 4.85(d, J=5.6Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.38(s, 3H).	30
A-34		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.99(d, J=3.6Hz, 1H), 8.63-8.57(m, 2H), 8.56(s, 2H), 8.38(d, J=8.8Hz, 1H), 8.28(d, J=8.4Hz, 1H), 8.22(d, J=9.2Hz, 1H), 7.68(s, 1H), 7.49-7.46(m, 1H), 7.33(s, 1H), 7.25(d, J=5.2Hz, 1H), 5.69(s, 1H), 4.86(d, J=6.0Hz, 2H), 2.63(s, 3H), 2.39(s, 3H).	437.0
A-35		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃) δ 8.61(s, 2H), 8.58-8.52 (m, 2H), 8.12 (d, J=8.4Hz, 1H), 7.96(d, J=8.4Hz, 2H), 7.89(d, J=7.2Hz, 1H), 7.77(s, 1H), 7.69(s, 1H), 7.61(d, J=11.2Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 2H), 5.73(s, 1H), 4.90(d, J=6.0Hz, 2H), 2.65(s, 3H).	440.0
A-36		A	¹ H NMR(400MHz, DMSO)δ8.98(d, J=4.0Hz, 1H), 8.63(d, J=4.4Hz, 2H), 8.58-8.53(m, 3H), 8.42(s, 1H), 8.33(d, J=8.8Hz, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 7.87(d, J=12.4Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.67(d, J=5.2Hz, 1H), 7.63-7.60(m, 1H), 4.79(d, J=6.0Hz, 2H), 2.55(s, 3H).	40
A-37		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.87(s, 1H), 8.61(d, J=5.2Hz, 1H), 8.58(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.15(d, J=8.8Hz, 1H), 7.97-7.93(m, 3H), 7.89(d, J=7.6Hz, 1H), 7.59-7.51(m, 2H), 7.49(d, J=8.4Hz, 1H), 7.38(s, 1H), 7.33(d, J=5.2Hz, 1H), 6.60(s, 1H), 4.95(d, J=5.2Hz, 2H), 2.66(s, 3H).	422.0
A-38		A	¹ H NMR(400MHz, CDCl ₃)δ8.68(brs, 2H), 8.55(s, 2H), 8.13(d, J=8.8Hz, 1H), 7.95(d, J=8.8Hz, 2H), 7.88(d, J=7.2Hz, 1H), 7.66(d, J=8.4Hz, 2H), 7.57-7.53(m, 6H),	407.0

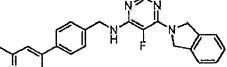
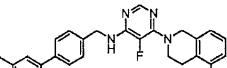
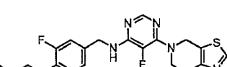
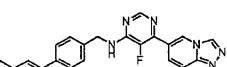
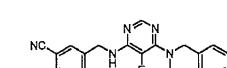
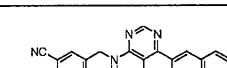
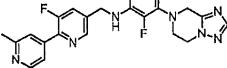
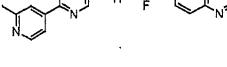
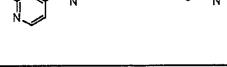
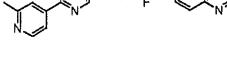
【0368】

【表 2 - 4】

			5.63(s, 1H), 4.87(d, $J=5.6\text{Hz}$, 2H).	
A-39		A	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 88.55(s, 2H), 8.13(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.88(d, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 7.59–7.46(m, 5H), 7.43(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 6.31(s, 1H), 5.60(s, 1H), 4.86(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H), 3.90(s, 3H).	410.0
A-40		A	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 88.55(s, 1H), 8.54(s, 1H), 8.12(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.95(d, $J=8.4\text{Hz}$, 2H), 7.89(d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.86(s, 1H), 7.56–7.52(m, 4H), 7.40(d, $J=8.0\text{Hz}$, 2H), 7.29(s, 1H), 7.22(s, 1H), 5.64(s, 1H), 4.85(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H).	396.0
A-41		A	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 89.26(s, 1H), 8.99(d, $J=4.0\text{Hz}$, 1H), 8.57–8.54(m, 3H), 8.39(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.28(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.22(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.00(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.82(s, 1H), 7.65(d, $J=6.8\text{Hz}$, 2H), 7.49–7.46(m, 1H), 5.77(s, 1H), 5.02(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H).	382.0
A-42		A	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 88.99(d, $J = 4.4\text{Hz}$, 1H), 8.67–8.59(m, 2H), 8.58–8.53(m, 2H), 8.39(s, 1H), 8.34(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.16(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.10(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.05(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.98(s, 1H), 7.77(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.72(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.62(dd, $J=8.4$, 4.4Hz, 1H), 4.89(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H).	
A-43		D	$^1\text{H NMR}$ (400MHz, CDCl_3) δ 88.96(d, $J=2.8\text{Hz}$, 1H), 8.63–8.55(m, 2H), 8.53(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 8.43(s, 1H), 8.37(s, 1H), 8.32(d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 8.18–8.12(m, 2H), 7.98(d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.97–7.91(m, 2H), 7.89(s, 1H), 7.65–7.58(m, 1H), 7.42(s, 1H), 4.86(d, $J=6.0\text{Hz}$, 2H).	424.0
A-44		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.45 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.88 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.60 (m, 2H), 7.47 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.20 (m, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.91 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.15 (m, 2H).	
A-45		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.59 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.54 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.79 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.03 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.64 (s, 3H).	
A-46		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.46 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.74 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.04 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.14 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).	
A-47		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 8.68 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.13 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.75 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.35 (s, 3H).	433.0
A-48		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.39 (s, 1H), 8.53 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.86 (d, $J = 9.4$ Hz, 1H), 7.64 (d, $J = 6.4$ Hz, 2H), 7.51 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 2.63 (s, 3H).	451.0
A-49		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.11 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (m 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.90 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	
A-50		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 7.90 (m, 1H), 7.79 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.66 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	40
A-51		A	$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 9.10 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.59 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.22 (q, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.23 (s, 1H), 5.64 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.38 (s, 3H).	

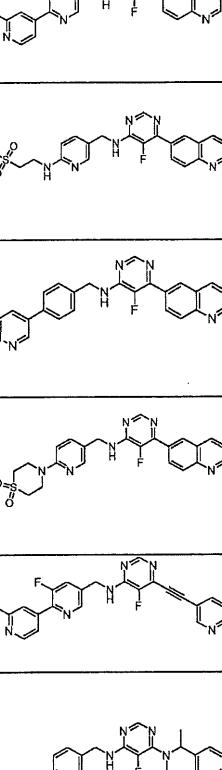
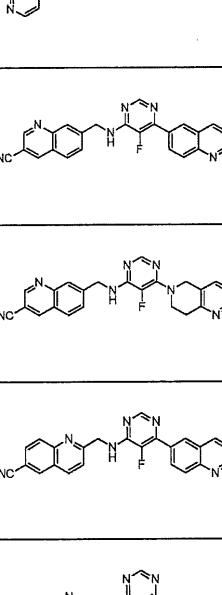
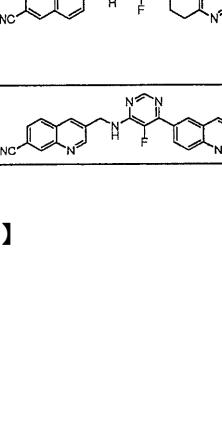
【0369】

【表 2 - 5】

A-52		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.9 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (s, 5H), 5.03 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 5H), 4.85 (m, 1H), 4.77 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4.60 (m, 1H), 2.62 (s, 3H).	412.0
A-53		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 5.13 (s, 1H), 4.86 (s, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	10
A-54		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.95 (s, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4.03 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.07 (s, 2H), 2.64 (s, 3H).	
A-55		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.03 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.69 (s, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).	412.0
A-56		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.89 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8 Hz, 1H), 7.15 (m, 1H), 5.28 (s, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.06 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.67 (s, 3H).	20
A-57		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.0 (m, 2H), 8.69 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 11.2 Hz, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.23 (d, <i>J</i> = 9 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.3 (m, 1H), 4.93 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H).	
A-58		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 5.35 (s, 1H), 5.01 (s, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.33 (m, 2H), 4.21 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).	436.0
A-59		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.9 (m, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.28 (s, 1H), 5.24 (s, 1H), 5.12 (s, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.28 (s, 2H), 4.15 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).	30
A-60		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.0 (m, 3H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.04 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (m, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).	424.0
A-61		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.87 (s, 2H), 8.64 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.16 (m, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.76 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 4.03 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.66 (s, 3H).	430.9
A-62		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 11.0 Hz, 1H), 5.26 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.80 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.04 (t, <i>J</i> = 5.9 Hz, 2H), 3.10 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	447.0
A-63		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.05 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.39 (s, 1H), 5.01 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H).	40

【0370】

【表 2 - 6】

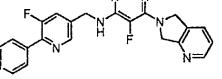
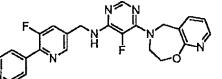
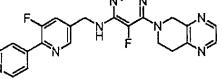
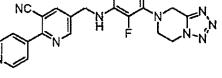
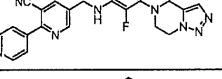
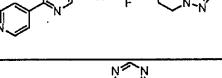
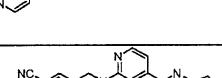
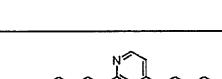
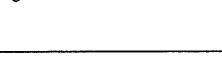
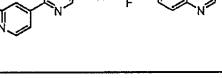
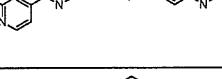
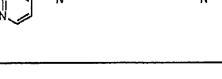
A-64		E	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.25 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.35 – 7.29 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).	
A-65		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.92 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).	452.9
A-66		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 2H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.49 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.46 (s, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.98–3.94 (m, 2H), 3.39 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.96 (s, 3H).	10
A-67		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.47 (s, 1H), 9.24 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.65 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	409.0
A-68		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 2H), 8.35 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 8.20 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 6.76 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.05 (s, 4H).	20
A-69		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.83 (s, 1H), 8.67 (m, 2H), 8.60 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 12.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.75 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).	414.9
A-70		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 2H), 7.52 (m, 1H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.17 (m, 4H), 5.54 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.48 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 2.80 (d, <i>J</i> = 16.2 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.58 (s, 3H).	
A-71		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 9.14 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.68 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	30
A-72		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.15 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.87 (s, 2H), 4.05 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	
A-73		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.68 – 8.62 (m, 3H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.15 (dd, <i>J</i> = 14.8, 8.8 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 4.98 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	447.0
A-74		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 2.0 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.47 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.19–7.12 (m, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.99 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 4.88 (s, 2H), 4.07 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 3.16 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	40
A-75		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.11 (d, <i>J</i> = 2.2 Hz, 1H), 8.99 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 2H), 8.49 (s, 1H), 8.38 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.3 Hz, 1H), 8.23	

【表 2 - 7】

			(m, 2H), 7.93 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.72 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 5.81 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 6.1$ Hz, -2H).	
A-76		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.04 (s, 1H), 8.45 (d, $J = 6.8$ Hz, 2H), 8.14 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 8.2$ Hz, 1H), 7.46 (d, $J = 7.2$ Hz, 1H), 7.15 (s, 1H), 5.30 (s, 2H), 4.94 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.86 (s, 2H), 4.05 (m, 2H), 3.14 (m, 2H).	412.0
A-77		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.28 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.78 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.38 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.28 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.73 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.56 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.50-7.44 (m, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.89 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).	409.0
A-78		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.18-4.10 (m, 2H), 3.99-3.90 (m, 1H), 3.34-3.24 (m, 2H), 2.64 (s, 3H), 2.02-1.94 (m, 2H), 1.66 - 1.58 (m, 2H).	
A-79		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.62 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 11.2$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.81 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.12 (s, 4H), 2.65 (s, 3H).	
A-80		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.59-8.54 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.65 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 4.66 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 4.10 (s, 2H), 3.76 (s, 2H), 3.26 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).	20
A-81		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.68 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.55 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.01 (s, 1H), 4.79 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.76 (s, 1H), 3.33 (t, $J = 6.2$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H), 1.13 - 1.02 (m, 1H), 0.56 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 0.27 (d, $J = 4.8$ Hz, 2H).	
A-82		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.78-7.71 (m, 2H), 7.69 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.58-7.51 (m, 2H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.62 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 4.54 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.54 (s, 3H).	420.0
A-83		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.55 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.43 (s, 2H), 8.32 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.15 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.64-7.59 (m, 1H), 7.49 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.93 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 4.58 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H).	30
A-84		F	^1H NMR (400 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.52 (s, 1H), 9.14 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.63 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.50 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.87-7.84 (m, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.9$ Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 4.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.52 (s, 3H).	454.0
A-85		F	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.68 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.63-8.61 (m, 2H), 8.56 (d, $J = 9.6$ Hz, 2H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.61 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 5.87 (br s, 1H), 4.93 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.66 (s, 3H).	441.9
A-86		F	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.67 (s, 1H), 9.12 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.56 (s, 2H), 8.30 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.71-7.67 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.94 (br s, 1H), 4.94 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).	449.0
A-87		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.54 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.27 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.80 (d, $J = 6.2$ Hz, 2H), 4.31 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.16 (t, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	435.0

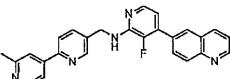
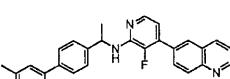
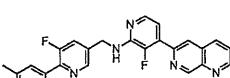
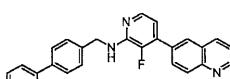
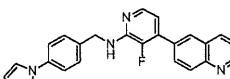
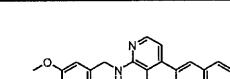
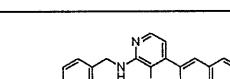
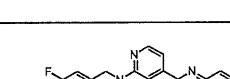
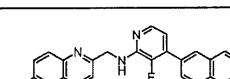
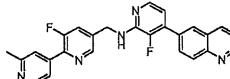
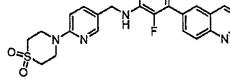
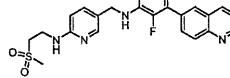
【0 3 7 2】

【表 2 - 8】

A-88		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.58 – 8.50 (m, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (dd, <i>J</i> = 12.4, 6.0 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.22 (s, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 4H), 4.82 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	
A-89		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.18 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 9.0 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.08 – 6.92 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 4.75 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.32 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H), 4.21 (d, <i>J</i> = 3.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	
A-90		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.59 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.41 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.98 (s, 2H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.09 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.17 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).	10
A-91		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.15 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 2.56 (s, 3H).	
A-92		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).	
A-93		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 7.54 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 5.52 (s, 1H), 5.18 (s, 2H), 4.81 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 4.58 (m, 2H), 4.22 (m, 2H), 2.64 (s, 3H).	20
A-94		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.92 (s, 2H), 4.77 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.31 (m, 2H), 4.16 (m, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	
A-95		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.92 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.64 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 4.69 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.47 (s, 2H), 4.10 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).	
A-96		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.25 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.63 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 8.42 – 8.20 (m, 3H), 7.65 (m, 4H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 6.81 (s, 1H), 4.68 (s, 2H), 2.57 (s, 3H).	30
A-97		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.47 (m, 4.0 Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.79 (m, 1H), 5.14 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).	
A-98		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.22 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 12 Hz, 1H), 7.48 (m, 4.2 Hz, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	429.9
A-99		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 2H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 7.48 (m, 1H), 6.86 (m, 1H), 5.35 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).	40
A-100		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 2.6 Hz, 1H), 8.94 (s, 2H), 8.65 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.20 (m, 3H), 8.07 (d, <i>J</i> = 17.8 Hz, 2H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.83 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H).	

【0373】

【表 2 - 9】

A-101		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 4 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.60 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.84 – 7.74 (m, 2H), 7.68 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 6.81 (m, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.86 (m, 2H), 2.66 (s, 3H).	
A-102		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.27-8.15 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.95-7.89 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 6.76-6.70 (m, 1H), 5.48-5.39 (m, 1H), 5.06 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	435.0
A-103		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.64 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 2.4 Hz, 1H), 8.61 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 8.05 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.62 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.41 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	441.0
A-104		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.66 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 8.26-8.17 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.58-7.50 (m, 4H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.81-6.77 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	407.0
A-105		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.06 (s, 2H), 8.00 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.39 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.29 (d, <i>J</i> = 10.0 Hz, 2H), 6.83-6.77 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	20
A-106		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.93 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.50-7.43 (m, 2H), 6.85-6.80 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	452.0
A-107		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17-8.07 (m, 2H), 7.98 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 3H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.41 (s, 1H), 6.83-6.77 (m, 1H), 4.65 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.16 (s, 3H).	30
A-108		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.61 (s, 2H), 8.50 (dd, <i>J</i> = 13.2, 8.8 Hz, 2H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.81-7.67 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.32-7.29 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	441.0
A-109		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.19-8.25 (m, 5H), 8.11 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.52 – 7.45 (m, 1H), 6.82 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 5.08 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H).	
A-110		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.39 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.65 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.08-8.01 (m, 3H), 7.93 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 6.84-6.79 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H).	441.0
A-111		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.24-8.16 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.92 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.66 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 6.82-6.72 (m, 2H), 5.01 (s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.17 (s, 4H), 3.05 (s, 4H).	40
A-112		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.24-8.14 (m, 3H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.91 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 6.80-6.74 (m, 1H), 6.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.94 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.60 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.95	452.0

【0374】

【表 2 - 10】

			(q, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.39 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.95 (s, 3H).	
A-113		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.94 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.51 (d, $J = 6.4$ Hz, 3H), 7.47 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.42 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 6.82-6.77 (m, 1H), 6.31 (s, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.83 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.90 (s, 3H).	
A-114		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.96 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.61 (d, $J = 10.8$ Hz, 2H), 6.77-6.72 (m, 1H), 5.32 (s, 1H), 4.87 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	10
A-115		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.67 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.55 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.65 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.60 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.73-6.68 (m, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	
A-116		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.65-8.57 (m, 3H), 7.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.59 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.71-6.65 (m, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.85 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	
A-117		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.58 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (s, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.68 (d, $J = 9.6$ Hz, 1H), 6.62-6.58 (m, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.83 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.65 (s, 3H).	20
A--118		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.27 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.98 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.65 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.21-8.26 (m, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.97-7.89 (m, 2H), 7.70 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.46-7.49 (m, 1H), 6.80 (t, $J = 6.8$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.05 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H).	
A-119		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.12 (s, 1H), 8.99 (d, $J = 2.0$ Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.27 - 8.18 (m, 3H), 8.07 (s, 1H), 7.99 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.92 (t, $J = 8.6$ Hz, 2H), 7.70 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 7.5-7.46 (m, 1H), 6.83 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 5.01 (d, $J = 6.0$ Hz, 3H).	
A-120		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.24 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.20 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.90 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J = 8.2, 4.2$ Hz, 1H), 6.79 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 6.41 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 6.30 (s, 1H), 5.35 (s, 1H), 3.84 (m, 2H), 3.69 (m, 2H).	30
A-121		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 3.2$ Hz, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.95 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 7.26-7.20 (m, 1H), 4.77 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 2.57 (s, 3H).	448.0
A-122		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.54 (s, 1H), 9.13 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.60 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 8.47 (d, $J = 7.2$ Hz, 2H), 8.32 (s, 1H), 7.96 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.86 (dd, $J = 8.0, 4.0$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.66 (s, 2H), 7.60-7.54 (m, 1H), 7.23-7.19 (m, 1H), 4.72 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.51 (s, 3H).	452.9
A--123		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.30 (s, 1H), 8.61 (d, $J = 6.0$ Hz, 2H), 8.57 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.95 - 7.87 (m, 2H), 7.82 (d, $J = 12.2$ Hz, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 6.87 (t, $J = 5.0$ Hz, 1H), 4.72 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).	430.0
A124		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 2H), 8.61 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.22 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.01 (t, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.63 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 6.85 (t, $J = 5.2$ Hz, 1H), 5.31 (s, 1H), 4.88 (d, $J = 5.8$ Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	440.9

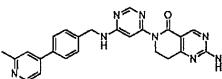
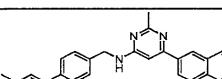
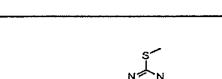
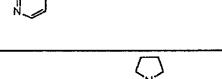
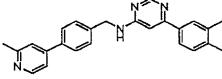
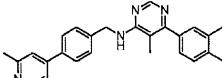
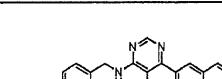
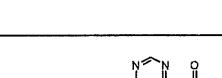
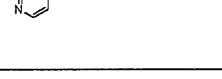
【0375】

【表 2 - 11】

A-125		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.02 (s, 1H), 8.51 (d, <i>J</i> = 10.3 Hz, 3H), 8.38 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.69 (s, 3H), 7.44 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 5.28 (s, 1H), 4.83 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	453.0	
A-126		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (d, <i>J</i> = 3.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.62 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.45 (m, 2H), 8.12 (s, 1H), 8.08 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.65 (m, 2H), 7.58 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.28 (m, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	447.9	
A-127		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 6.73 (s, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.66 (d, <i>J</i> = 10.6 Hz, 6H).	411.0	10
A-128		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.93 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 7.67 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 6.81 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.23 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.96 (d, <i>J</i> = 17.6 Hz, 3H), 2.66 (s, 3H).		
A-129		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 6.74 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 5.34 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 6 Hz, 2H), 3.93 (s, 3H), 2.67 (s, 3H).	427.0	
A-130		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.98 (d, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 6.72 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.37 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).		20
A-131		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.95 (s, 2H), 8.68 (d, <i>J</i> = 4.6 Hz, 1H), 8.17 (d, <i>J</i> = 14.4 Hz, 2H), 8.02 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.72 (s, 1H), 5.41 (s, 1H), 4.88 (d, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.68 (s, 3H).		
A-132		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (s, 1H), 8.81 – 8.59 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 10.2 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.73 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.33 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H), 2.43 (s, 3H).	411.0	
A-133		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 7.17 (s, 4H), 5.44 (s, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.64 (s, 2H), 4.56 (s, 2H), 3.77 (s, 2H), 2.91 (s, 2H), 2.61 (s, 3H).	408.0	30
A-134		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.76 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.02 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93 (t, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.90-7.85 (m, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.54 (t, <i>J</i> = 5.0 Hz, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.89 (s, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.74 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	403.0	
A-135		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.44 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.16 (brs, 4H), 5.74 (s, 1H), 5.12 (brs, 1H), 4.85 (s, 2H), 4.61 (brs, 2H), 3.99 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.88 (t, <i>J</i> = 5.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	442.0	
A-136		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.18-7.10 (m, 4H), 4.88 (s, 2H), 4.76 (s, 2H), 4.53 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.01 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.41 (s, 4H), 2.87 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.92 (s, 4H).	477.1	40
A-137		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.09 (s, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.32 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.36 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.44 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.15 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 6H).	470.0	

【0376】

【表 2 - 12】

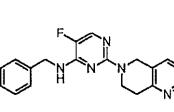
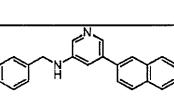
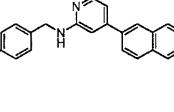
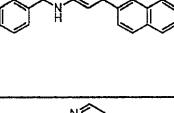
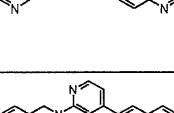
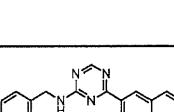
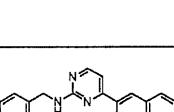
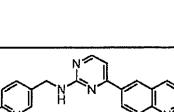
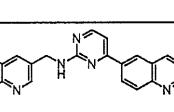
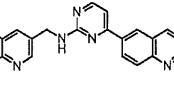
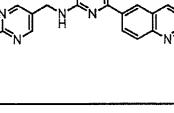
A-138		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.98 (s, 0.4H), 8.84 (s, 0.6H), 8.60-8.55 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.40-7.30 (m, 2H), 7.27 (s, 1H), 5.73-5.51 (m, 1H), 5.38 (br s, 1H), 4.65 (s, 2H), 4.37 (s, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.09-2.88 (m, 2H), 2.62 (s, 3H).	453.0
A-139		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.89 (m, 3H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54 - 7.47 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.66 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	417.0
A-140		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.05-8.03 (m, 1H), 7.96 - 7.82 (m, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55 - 7.49 (m, 2H), 7.47 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.38 (s, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	449.0
A-141		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.09 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.94 - 7.81 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.51-7.47 (m, 4H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.27 (s, 1H), 5.08 (s, 1H), 4.71 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.69 (s, 4H), 2.62 (s, 3H), 1.99 (t, <i>J</i> = 6.5 Hz, 4H).	472.0
A-142		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.01 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 - 7.82 (m, 3H), 7.62 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.29 (s, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.95 (s, 1H), 4.70 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 3.54 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.26 (t, <i>J</i> = 7.0 Hz, 3H).	446.1
A-143		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.68 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.96 - 7.86 (m, 3H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 3H), 7.52 (t, <i>J</i> = 6.8 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.10 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.18 (s, 3H).	417.0
A-144		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.84 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.06 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 7.91 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.65 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.62-7.55 (m, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 6.14 (s, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H).	428.0
A-145		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.55-7.42 (m, 4H), 7.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 5.43 (br s, 1H), 4.66 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 4.36 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 3.07 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	417.0
A-146		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.65-8.58 (m, 3H), 8.57 (s, 1H), 8.20-7.95 (m, 5H), 7.79 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 7.57 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 4.69 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	389.0
A-147		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.71 (s, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.95-7.80 (m, 4H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.54-7.50 (m, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 6.73 (s, 1H), 5.39 (br s, 1H), 5.08 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.67 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 3H).	417.0
A-148		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.30 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.75 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.50 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.90 (s, 1H), 5.30 (br s, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).	404.0
A-149		B	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.55 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.91 - 7.83 (m, 3H), 7.71 (m, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 - 7.44 (m, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.10 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.68 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.30 (s, 1H), 2.65 (s, 3H).	401.1

【0377】

【表 2 - 1 3】

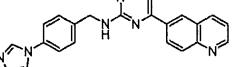
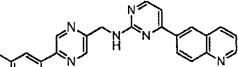
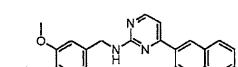
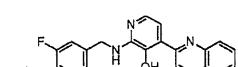
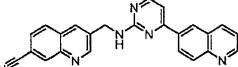
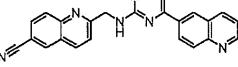
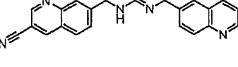
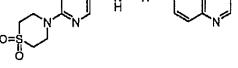
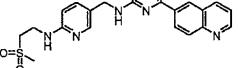
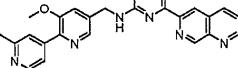
A-150		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.12 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.90 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.55 (m, 3H), 7.51 – 7.45 (m, 2H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.40 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 4.72 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	402.0
A-151		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.91 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.49 (d, <i>J</i> = 8.2 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.97 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 7.89 (dd, <i>J</i> = 16.2, 7.8 Hz, 2H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 6.2 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 6.31 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.43 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.74 (s, 1H), 1.24 (s, 1H).	403.0
A-152		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H), 7.55 (d, <i>J</i> = 4.2 Hz, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (s, 1H), 7.18 (s, 1H), 5.67 (s, 1H), 4.85 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).	403.0
A-153		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.96 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.93–7.82 (m, 3H), 7.61 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.53–7.48 (m, 2H), 7.46 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.34 (s, 1H), 5.25 (s, 1H), 4.94 (s, 2H), 4.67 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).	418.0
A-154		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.96 (s, 1H), 8.52 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 2H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.25 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 7.6, 4.4 Hz, 1H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.65 (s, 1H), 4.84 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).	404.0
A-155		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.52 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.81 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.49 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.35 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.22–7.10 (m, 4H), 5.98 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 1H), 4.69 (s, 2H), 4.68 (s, 2H), 3.80 (s, 2H), 2.91 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).	408.1
A-156		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.59 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.42 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.16–7.10 (m, 1H), 6.02 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 4.72 (s, 2H), 4.68 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.92 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.09 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H).	409.0
A-157		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.94 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.43 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.34 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.45 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.62 (s, 3H).	404.0
A-158		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.53 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.41 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 7.94 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 7.60 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.45 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 3H), 7.36 (s, 1H), 7.30 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (dd, <i>J</i> = 7.2, 4.8 Hz, 1H), 5.76 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.64 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H), 4.13 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.06 (t, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	409.0
A-159		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.50 (s, 1H), 9.37 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.53 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.14 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.54 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.18 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.85 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	405.0
A-160		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 2H), 8.79 (s, 1H), 8.74 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.6 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 6.4	405.0

【表 2 - 14】

			Hz, 2H), 7.51 (dd, $J = 15.4, 8.5$ Hz, 3H), 7.37 (s, 1H), 7.32 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.92 (s, 1H), 4.83 (s, 1H), 2.62 (s, 3H).	
A-161		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.55 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.41 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 7.82 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 7.62 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.48 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.45 (d, $J = 8.0$ Hz, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.33 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.11 (dd, $J = 7.2, 4.4$ Hz, 1H), 5.30 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 4.76 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 4.08 (t, $J = 5.6$ Hz, 2H), 3.06 (t, $J = 6.0$ Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	427.0
A-162		B	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.46 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 15.6$ Hz, 2H), 8.07 – 7.89 (m, 5H), 7.77 (d, $J = 8.0$ Hz, 3H), 7.55 (m, 5H), 7.48 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.74 (s, 1H), 4.50 (d, $J = 5.6$ Hz, 2H).	402.0
A-163		B	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.53 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.18 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.96 – 7.82 (m, 3H), 7.68 – 7.56 (m, 4H), 7.52 (d, $J = 8.0$ Hz, 5H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 6.75 (s, 1H), 4.68 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	
A-164		B	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.23 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.97-7.78 (m, 4H), 7.63 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 7.49 (d, $J = 5.6$ Hz, 4H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.53 (s, 1H), 4.54 (d, $J = 5.2$ Hz, 2H), 2.62 (s, 3H).	402.0
A-165		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (s, 1H), 8.62 (s, 2H), 8.23 (t, $J = 7.8$ Hz, 2H), 8.16 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.90 (d, $J = 9.2$ Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 11.6$ Hz, 1H), 7.50 (d, $J = 4.2$ Hz, 1H), 7.08 (s, 1H), 6.83 (s, 1H), 6.64 (s, 1H), 4.79 (s, 2H), 2.68 (s, 3H).	454.0
A-166		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 9.00 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.21 (d, $J = 8.4$ Hz, 2H), 7.99 (s, 2H), 7.82 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.55 (d, $J = 7.8$ Hz, 2H), 7.52 – 7.46 (m, 1H), 7.40 (d, $J = 15.8$ Hz, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.89 (s, 1H), 4.72 (s, 2H), 2.68 (s, 3H).	
A-167		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.99 (d, $J = 10$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (d, $J = 8.4$ Hz, 1H), 8.44 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 7.99 (d, $J = 7.6$ Hz, 1H), 7.91 (m, 2H), 7.64 (d, $J = 7.6$ Hz, 2H), 7.5 (m, 4H), 7.37 (s, 1H), 7.31 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.93 (d, $J = 5.6$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J = 6$ Hz, 1H), 2.62 (s, 3H).	404.0
A-168		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.56 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.50-8.44 (m, 3H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.66 (d, $J = 4.4$ Hz, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 4.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.74 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).	423.0
A-169		A	^1H NMR (400 MHz, CDCl_3) δ 8.96 (d, $J = 4.0$ Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.52 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.50-8.43 (m, 3H), 8.11 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08-8.09 (m, 4H), 7.82 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.37 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.70 (s, 2H), 2.53 (s, 3H).	405.0
A-170		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (d, $J = 2.4$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.52-8.43 (m, 4H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.04-8.07 (m, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.39-7.32 (m, 2H), 4.66 (s, 2H), 2.51 (s, 3H), 2.32 (s, 3H).	419.0
A-171		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.04 (s, 1H), 8.96 (d, $J = 3.6$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 8.56-8.39 (m, 4H), 8.12 (d, $J = 8.8$ Hz, 1H), 8.08-8.02 (m, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65-7.59 (m, 2H), 7.41 (d, $J = 4.8$ Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 2.55 (s, 3H).	430.0
A-172		A	^1H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.03 (s, 2H), 8.96 (d, $J = 2.8$ Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.60 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.51-8.44 (m, 3H), 8.12 (d, $J = 8.0$ Hz, 2H), 8.06-8.00 (m, 2H), 7.61 (dd, $J = 8.4, 4.4$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 2.56 (s, 3H).	406.0

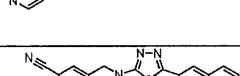
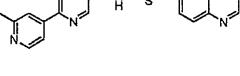
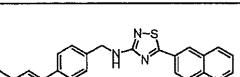
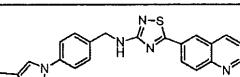
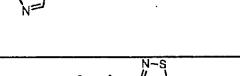
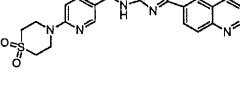
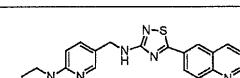
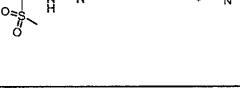
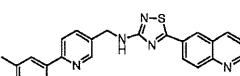
【0379】

【表 2 - 15】

A-173		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 7.46 (s, 1H), 7.38 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 7.27 (s, 1H), 7.22-7.18 (m, 2H), 5.67 (s, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 2H).	379.0
A-174		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.35 (dd, <i>J</i> = 8.8, 1.6 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.70 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.17 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.00 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).	406.0
A-175		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47-8.41 (m, 2H), 8.36 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.19 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 10.8 Hz, 2H), 7.49-7.43 (m, 2H), 7.22 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.86 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 3.87 (s, 3H), 2.68 (s, 3H).	435.0
A-176		G	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.04 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.65-8.55 (m, 3H), 8.38 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.30 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 7.74 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.0 Hz, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.62 (d, <i>J</i> = 11.6 Hz, 1H), 7.14 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.77 (t, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.65 (s, 3H).	
A-177		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.14 (s, 1H), 8.97 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 6.8 Hz, 2H), 8.18 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.68 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.22 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.02 (d, <i>J</i> = 6.4 Hz, 2H).	389.1
A-178		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.18-8.25 (m, 5H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.63 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.21 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 6.67 (s, 1H), 5.10 (d, <i>J</i> = 4.0 Hz, 2H).	389.0
A-179		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.03 (s, 1H), 8.96 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.44 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.32 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.24 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.78 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.47-7.44 (m, 1H), 7.20 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 5.86 (s, 1H), 5.05 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H).	389.1
A-180		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 8.96 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, <i>J</i> = 7.6 Hz, 2H), 8.43 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.86-7.78 (m, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.61 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.34 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.99 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.01 (s, 4H), 3.05 (s, 4H).	447.0
A-181		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.97 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.43 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.37 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.28 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.21-8.16 (m, 2H), 7.53 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, <i>J</i> = 8.2, 4.2 Hz, 1H), 7.17 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 6.46 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 5.48 (s, 1H), 4.93 (s, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.97-3.91 (m, 2H), 3.38 (t, <i>J</i> = 5.8 Hz, 2H), 2.94 (s, 3H).	
A-182		F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.83 (d, <i>J</i> = 3.6 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.68-7.63 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.87 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 3.86 (s, 3H), 2.62 (s, 3H).	436.0
A-183		F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.57 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.67 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.61 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.54 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 7.85 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.71-7.63 (m, 3H), 5.71 (s, 1H), 4.89 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 2H), 2.64 (s, 3H).	

【0380】

【表 2 - 1 6】

A184		F	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.58 (s, 1H), 9.09 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69-8.64 (m, 2H), 8.54 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.29 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.70-7.60 (m, 3H), 5.77 (m, 1H), 4.90 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.86 (s, 3H).	
A185		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 8.99 (s, 1H), 8.95 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.22-8.13 (m, 4H), 7.68 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.46 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.4 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H), 4.84 (s, 2H), 2.66 (s, 3H).	436.0
A-186		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.57 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.47 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.76 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.52 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 2H), 7.48 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 4.61 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.51 (s, 3H).	410.0
A-187		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.29-8.24 (m, 1H), 8.23-8.14 (m, 3H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 7.51 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 3H), 4.57 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.19 (s, 3H).	
A-188		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.23-8.07 (m, 4H), 7.68-7.61 (m, 2H), 7.00 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 4.42 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.06 (s, 4H).	
A-189		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 9.6 Hz, 1H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.04 (s, 2H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.4, 4.4 Hz, 1H), 7.48 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 6.74 (s, 1H), 6.50 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 4.35 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.69-3.61 (m, 2H), 3.32-3.30 (m, 2H), 2.99 (s, 3H).	
A-190		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.59-8.51 (m, 2H), 8.34-8.29 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.07 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.95 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.63 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.54 (s, 3H).	411.0
A-191		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.58 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 7.69 (s, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.24 (d, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 5.66 (s, 1H), 4.76 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.37 (s, 3H).	425.0
A-192		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 9.2 Hz, 2H), 8.60-8.54 (m, 2H), 8.38-8.32 (m, 1H), 8.22 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.88 (d, <i>J</i> = 12.0 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.64 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 4.67 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).	429.0
A-193		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 2.8 Hz, 1H), 8.55 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.40 (s, 2H), 8.26 (d, <i>J</i> = 8.0 Hz, 1H), 8.22-8.14 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.69 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 7.49 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 7.45 (s, 1H), 5.70 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.79 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 3.90 (s, 3H), 2.63 (s, 3H).	440.9
A-194		A	¹ H NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ 9.00 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.68 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.27 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.21 (d, <i>J</i> = 7.2 Hz, 2H), 8.15 (d, <i>J</i> = 8.8 Hz, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.64 (d, <i>J</i> = 4.8 Hz, 1H), 7.50 (dd, <i>J</i> = 8.0, 4.0 Hz, 1H), 5.83 (t, <i>J</i> = 5.6 Hz, 1H), 4.83 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.67 (s, 3H).	435.9
A-195		A	¹ H NMR (400 MHz, DMSO) δ 9.47 (s, 1H), 9.15 (d, <i>J</i> = 3.2 Hz, 1H), 8.71 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 1H), 8.64 (d, <i>J</i> = 8.4 Hz, 2H), 8.57 (d, <i>J</i> = 5.2 Hz, 1H), 8.28-8.22 (m, 1H), 7.92-7.84 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.67 (d, <i>J</i> = 4.4 Hz, 1H), 4.68 (d, <i>J</i> = 6.0 Hz, 2H), 2.55 (s, 3H).	429.9

〔 0 3 8 1 〕

【表 2 - 1 7】

【 0 3 8 2 】

生物学的活性：

1次アッセイは、Wnt経路スーパー・トップフラッシュ(STF)レポーター遺伝子アッセイに基づく：

EK293 STF安定クローン(「スーパートップフラッシュ」TCF-ルシフェラーゼレポータープラスミドで安定にトランスフェクトしたHEK293細胞)を完全培養培地(6 µg/mL プラストサイジンおよび10% FBSを含む、4 mM L-Gln、1.5 g/L重炭酸ナトリウムおよび4.5 g/Lグルコースを有するDMEM)中に維持した。L Wnt3A細胞(CRL-2647、ATCC)を10% FBS(Hyclone)を含むDMEM(Gibco)中に維持した。HEK293 STFおよびL Wnt3A細胞を90%コンフルエンスで採集し、そして細胞懸濁物を1:1(HEK293 STF : L Wnt3A)の固定比で混合した。混合した細胞懸濁物の100 µL/ウェルを96-ウェル-プレートに12,000細胞/ウェルの最終細胞濃度で加え、次いでさらに24時間培養し、その後化合物を加えた。

【 0 3 8 3 】

化合物を順にDMSO中に希釈し、次いでDMEM培地で希釈した。化合物を含む20 μL培地を予め設定した用量に従って細胞に加えた。細胞プレートを37 °Cでさらに48時間インキュベートした。

【 0 3 8 4 】

50 μLのルシフェラーゼ溶液(Bright-Glo, Promega)を48 hのインキュベーションの間に各ウェルに加えた。プレートを穏やかな振盪下、室温で5分インキュベートした。発光シグナル伝達をプレートリーダー(PHERAstar FS, BMG)で測定した。化合物のIC₅₀(効力)を発光シグナル伝達の阻害に基づいて計算した。

〔 0 3 8 5 〕

上述の化合物を上記の1次アッセイにおいて試験し、そしてデータを表3に要約した。特に、化合物A-12、A-36、A-100、A-103、A-166、A-168、A-194およびA-198についてのIC₅₀曲線をそれぞれ図1-8に示す。

【0386】

表3. 1次アッセイにおいて試験した場合の本発明の選ばれた化合物(A-1 ~ A-202)の結果

【0387】

【表3 - 1】

化合物番号	IC ₅₀ (nM)	化合物番号	IC ₅₀ (nM)	化合物番号	IC ₅₀ (nM)
A-1	1.4	A-2	2.9	A-3	36
A-4	0.3	A-5	2.1	A-6	4.7
A-7	7.4	A-8	1.5	A-9	2.8
A-10	285	A-11	1.6	A-12	0.3
A-13	99	A-14	5.9	A-15	19
A-16	27	A-17	>1000	A-18	480
A-19	14	A-20	211	A-21	14
A-22	14	A-23	15	A-24	37
A-25	>1000	A-26	1.5	A-27	937
A-28	17	A-29	577	A-30	23
A-31	1	A-32	2	A-33	1.4
A-34	3	A-35	4	A-36	0.5
A-37	2.4	A-38	5	A-39	129
A-40	>1000	A-41	55	A-42	0.7
A-43	75	A-44	1	A-45	0.4
A-46	4.9	A-47	0.94	A-48	2.1
A-49	0.39	A-50	1.0	A-51	1.0
A-52	17	A-53	89	A-54	0.67
A-55	3000	A-56	1	A-57	0.39
A-58	34	A-59	230	A-60	0.81
A-61	1.3	A-62	6.2	A-63	2
A-64	16	A-65	0.44	A-66	58
A-67	10	A-68	16	A-69	73
A-70	147	A-71	0.29	A-72	0.64
A-73	1.3	A-74	1.6	A-75	0.52
A-76	1.3	A-77	1.6	A-78	777
A-79	416	A-80	768	A-81	625
A-82	338	A-83	3000	A-84	0.26
A-85	0.14	A-86	0.34	A-87	0.51
A-88	7.7	A-89	14	A-90	1.2
A-91	53	A-92	10	A-93	40
A-94	0.8	A-95	15	A-96	0.2
A-97	0.18	A-98	0.06	A-99	0.11

【0388】

【表 3 - 2】

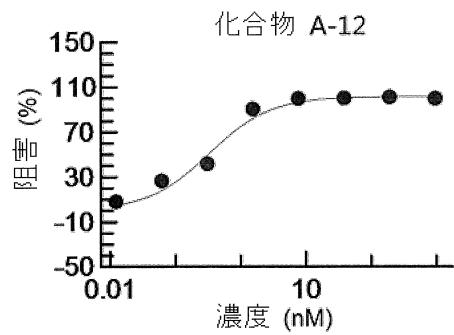
A-100	0.27	A-101	0.31	A-102	0.54
A-103	0.12	A-104	0.11	A-105	5.2
A-106	0.24	A-107	16	A-108	1
A-109	10	A-110	1	A-111	10
A-112	10	A-113	16	A-114	8
A-115	7	A-116	8	A-117	2
A-118	318	A-119	10	A-120	12
A-121	0.06	A-122	0.13	A-123	0.12
A-124	0.12	A-125	0.06	A-126	0.04
A-127	0.34	A-128	1.8	A-129	0.4
A-130	0.11	A-131	1.0	A-132	0.25
A-133	34	A-134	24	A-135	3000
A-136	4000	A-137	3000	A-138	712
A-139	3000	A-140	3000	A-141	3000
A-142	3000	A-143	2000	A-144	40
A-145	1131	A-146	68	A-147	40
A-148	10	A-149	603	A-150	250
A-151	2000	A-152	4.9	A-153	3000
A-154	1.2	A-155	229	A-156	12
A-157	3000	A-158	3000	A-159	17
A-160	6.7	A-161	3000	A-162	2000
A-162	3.2	A-164	3000	A-165	0.71
A-166	3.6	A-167	120	A-168	0.85
A-169	4.9	A-170	3.7	A-171	0.31
A-172	1.7	A-173	106	A-174	2.7
A-175	0.74	A-176	18	A-177	100
A-178	200	A-179	500	A-180	300
A-181	350	A-182	0.64	A-183	2.1
A-184	1	A-185	4.3	A-186	0.27
A-187	51	A-188	4.6	A-189	3000
A-190	0.4	A-191	0.38	A-192	0.1
A-193	0.07	A-194	0.09	A-195	0.84
A-196	0.78	A-197	0.31	A-198	0.42
A-199	0.17	A-200	25	A-201	0.8
A-202	0.5				

10

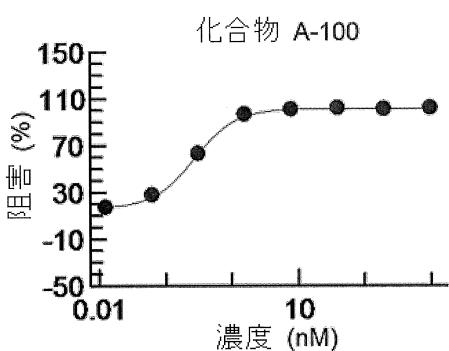
20

30

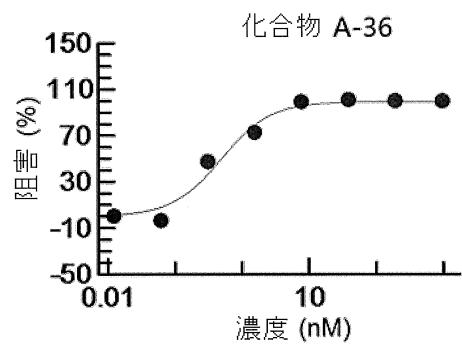
【図 1】



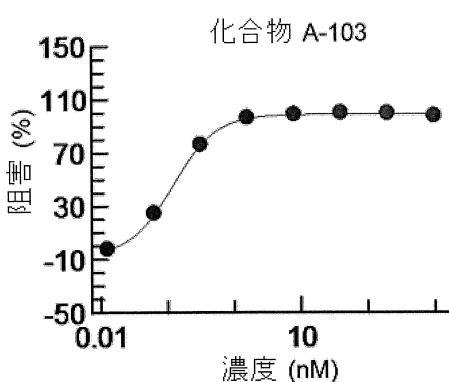
【図 3】



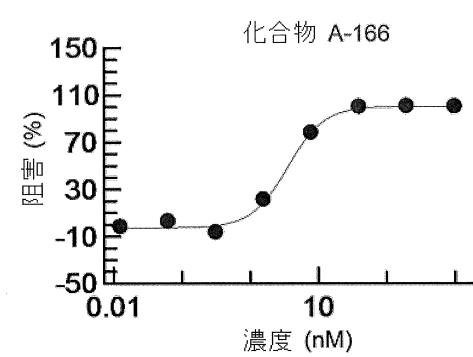
【図 2】



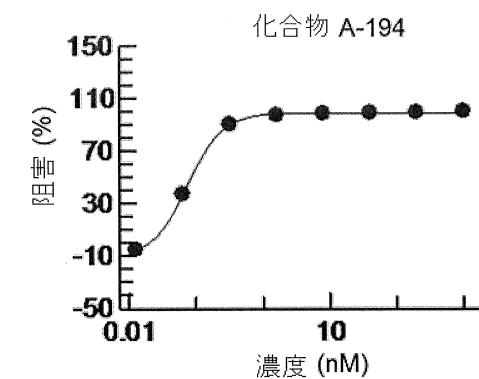
【図 4】



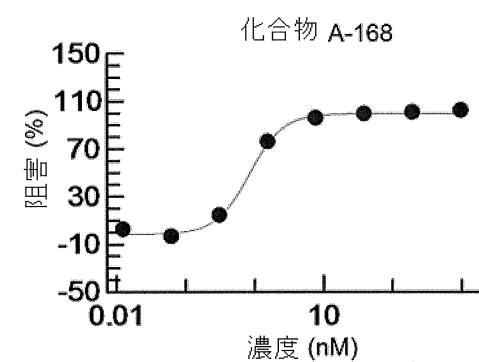
【図 5】



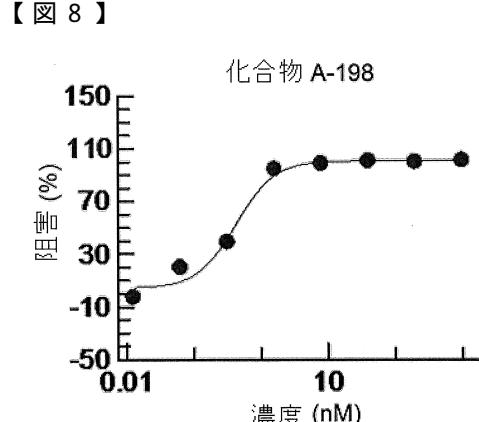
【図 7】



【図 6】



【図 8】



フロントページの続き

(51)Int.Cl.		F I
C 0 7 D	417/14 (2006.01)	C 0 7 D 417/14
C 0 7 D	487/04 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 0 1
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	C 0 7 D 471/04 1 1 3
A 6 1 K	31/4709 (2006.01)	C 0 7 D 487/04 1 4 2
A 6 1 K	31/444 (2006.01)	A 6 1 K 31/519
A 6 1 K	31/502 (2006.01)	A 6 1 K 31/4709
C 0 7 D	413/14 (2006.01)	A 6 1 K 31/444
A 6 1 K	31/498 (2006.01)	A 6 1 K 31/502
A 6 1 P	43/00 (2006.01)	C 0 7 D 413/14
A 6 1 P	35/00 (2006.01)	A 6 1 K 31/498
A 6 1 P	35/02 (2006.01)	A 6 1 P 43/00 1 1 1 A 6 1 P 35/00 A 6 1 P 35/02

(31)優先権主張番号 201610195731.5

(32)優先日 平成28年3月31日(2016.3.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201610670828.7

(32)優先日 平成28年8月16日(2016.8.16)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201610850360.X

(32)優先日 平成28年9月26日(2016.9.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201610850358.2

(32)優先日 平成28年9月26日(2016.9.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(31)優先権主張番号 201610850357.8

(32)優先日 平成28年9月26日(2016.9.26)

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100174296

弁理士 當麻 博文

(74)代理人 100137729

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 チャン、シャオフー

中華人民共和国、215028 チャンスー、スーチョウ、ザ インダストリアル パーク、ナン
シー ストリート ナンバー1、イドゥン ガーデン、ビルディング 5 - 502

審査官 伊佐地 公美

(56)参考文献 特表2015-512443(JP,A)
国際公開第2014/165232(WO,A1)
米国特許出願公開第2011/0189097(US,A1)
国際公開第2014/159733(WO,A1)
特表2010-536869(JP,A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

C 07 D
A 61 K
A 61 P
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)