

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7118002号
(P7118002)

(45)発行日 令和4年8月15日(2022.8.15)

(24)登録日 令和4年8月4日(2022.8.4)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 213/42 (2006.01)

C 0 7 D 213/42

C S P

C 0 7 D 471/04 (2006.01)

C 0 7 D 471/04

1 0 6 C

C 0 7 D 405/12 (2006.01)

C 0 7 D 405/12

C 0 7 D 401/12 (2006.01)

C 0 7 D 401/12

C 0 7 D 498/04 (2006.01)

C 0 7 D 498/04

1 1 2 T

請求項の数 15 (全219頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2018-533534(P2018-533534)

(86)(22)出願日 平成29年8月9日(2017.8.9)

(86)国際出願番号 PCT/JP2017/028928

(87)国際公開番号 WO2018/030466

(87)国際公開日 平成30年2月15日(2018.2.15)

審査請求日 令和2年6月3日(2020.6.3)

(31)優先権主張番号 特願2016-158038(P2016-158038)

(32)優先日 平成28年8月10日(2016.8.10)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(31)優先権主張番号 特願2017-16275(P2017-16275)

(32)優先日 平成29年1月31日(2017.1.31)

(33)優先権主張国・地域又は機関

日本国(JP)

(73)特許権者 000002934

武田薬品工業株式会社

大阪府大阪市中央区道修町四丁目1番1

号

(74)代理人 100080791

弁理士 高島 一

(74)代理人 100136629

弁理士 鎌田 光宣

(74)代理人 100125070

弁理士 土井 京子

(74)代理人 100121212

弁理士 田村 弥栄子

(74)代理人 100174296

弁理士 富麻 博文

(74)代理人 100137729

最終頁に続く

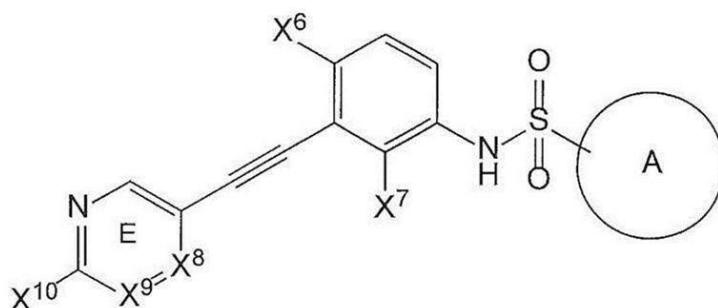
(54)【発明の名称】 複素環化合物

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

式(I)：

【化1】

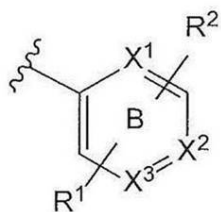


(I)

【式中、

環Aは、式：

【化 2】



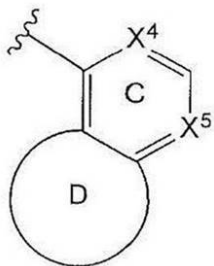
(式中、環 B は、さらに置換されていてもよい 6 員芳香環を示し；

X 1、X 2 および X 3 のうち 2 つは炭素原子を示し、残りの 1 つは炭素原子または窒素原子を示し；

R 1 は、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基を示し；

R 2 は、(1) ハロゲン原子、(2) ヒドロキシ基、(3) シアノ基、(4) ハロゲン原子、ヒドロキシ基、および C 1 - 6 アルキル-カルボニルオキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基、(5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基、(6) カルボキシ基、(7) C 1 - 6 アルコキシ-カルボニル基、(8) モノ-またはジ- C 1 - 6 アルキルアミノ基、(9) カルバモイル基または (10) モノ-またはジ- C 1 - 6 アルキル-カルバモイル基を示す。)、または式：

【化 3】



(式中、環 C は、さらに置換されていてもよい 6 員芳香環を示し；

環 D は、さらに置換されていてもよい 5 ないし 7 員環を示し；

X 4 および X 5 のうち 1 つは炭素原子を示し、もう 1 つは炭素原子または窒素原子を示す。) を示し；

X 6 は、水素原子またはハロゲン原子を示し；

X 7 は、ハロゲン原子を示し；

環 E は、さらに置換されていてもよい含窒素 6 員芳香環を示し；

X 8 は、炭素原子または窒素原子を示し；

X 9 は、炭素原子または窒素原子を示し；

X 10 は、水素原子または置換されていてもよいアミノ基を示すか、あるいは

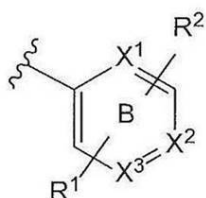
X 9 および X 10 は、互いに結合して、環を形成する。]

で表される化合物またはその塩。

【請求項 2】

環 A が、(1) 式：

【化 4】



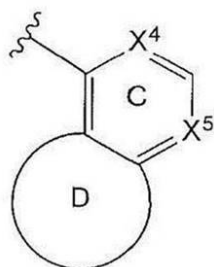
(式中、 X^1 、 X^2 および X^3 の組み合わせ (X^1 、 X^2 、 X^3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R^1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R^2 が、(1) ハロゲン原子、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(4) 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基または (5) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基および (3) C_{1-6} アルコキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。) または (2) 式：

【化 5】



(式中、 X^4 および X^5 の組み合わせ (X^4 、 X^5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

環 C が、1～3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよく；

環 D が、5 ないし 7 員芳香族複素環または 5 ないし 7 員非芳香族複素環であり；

環 D が、(1) ハロゲン原子および (2) ヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；

X^6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X^7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X^8 および X^9 の組み合わせ (X^8 、 X^9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、(1) C_{1-6} アルキル基および (2) アミノ基から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよく；

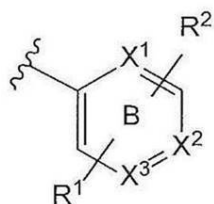
X^{10} が、(1) ヒドロキシ基および 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基、(3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基および (4) 1～3 個の C_{1-6} アルキル基で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X^9 および X^{10} が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環を形成する、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 3】

環 A が、(1) 式：

【化 6】



(式中、 X^1 、 X^2 および X^3 の組み合わせ (X^1 、 X^2 、 X^3) が、(炭素原子、炭素原

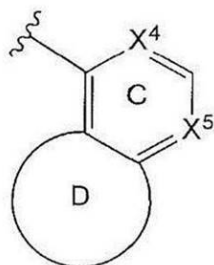
子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり ;

R¹ が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり ;

R² が、(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基または (3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基であり ;

環 B が、(1) ハロゲン原子および (2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。
)、または (2) 式 :

【化 7】



(式中、X⁴ および X⁵ の組み合わせ (X⁴、X⁵) が、(炭素原子、炭素原子) であり ;

環 C が、1 ~ 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよく ;

環 D が、5 ないし 7 員非芳香族複素環である。) であり ;

X⁶ が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり ;

X⁷ が、フッ素原子または塩素原子であり ;

X⁸ および X⁹ の組み合わせ (X⁸、X⁹) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり ;

環 E が、1 ~ 3 個の C₁ - 6 アルキル基でさらに置換されていてもよく ;

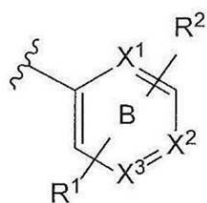
X¹⁰ が、(1) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、(2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり ; あるいは、

X⁹ および X¹⁰ が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環を形成する、
請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 4】

環 A が、式

【化 8】



(式中、X¹、X² および X³ の組み合わせ (X¹、X²、X³) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり ;

R¹ が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり ;

R² が、(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基または (3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基であり ;

環 B が、(1) ハロゲン原子および (2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていても

よい C₁ - 6 アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。
) であり ;

X₆ が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり ;

X₇ が、フッ素原子または塩素原子であり ;

X₈ および X₉ の組み合わせ (X₈、X₉) が、(炭素原子、窒素原子) であり ;

環 E が、1 ~ 3 個の C₁ - 6 アルキル基でさらに置換されていてもよく ;

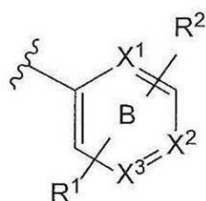
X₁₀ が、(1) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、
 (2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基お
 よび (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されて
 いてもよいアミノ基である、

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 5】

環 A が、式 :

【化 9】



(式中、X₁、X₂ および X₃ の組み合わせ (X₁、X₂、X₃) が、(炭素原子、炭素原
 子、炭素原子) であり ;

R₁ が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3)
) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり ;

R₂ が、(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1
 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基、または (3) 1 ~ 3 個のハ
 ロゲン原子で置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基であり ;

環 B が、(1) ハロゲン原子および (2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていても
 よい C₁ - 6 アルキル基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。
) であり ;

X₆ が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり ;

X₇ が、フッ素原子または塩素原子であり ;

X₈ および X₉ の組み合わせ (X₈、X₉) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、
 炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり ;

環 E が、1 ~ 3 個の C₁ - 6 アルキル基でさらに置換されていてもよく ;

X₁₀ が、(1) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基
 、(2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基、
 および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換され
 ていてもよいアミノ基であり ; あるいは、

X₉ および X₁₀ が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環を形成する、
 請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 6】

環 A が、式 :

10

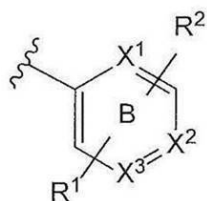
20

30

40

50

【化 10】



(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基、または (3) 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。

）であり；

X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、1～3 個の C 1－6 アルキル基でさらに置換されていてもよく；

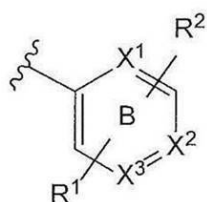
X 10 が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基、および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 10 が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環を形成する、請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 7】

環 A が、式：

【化 11】



(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) であり；

R 1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基、または (3) 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。

）であり；

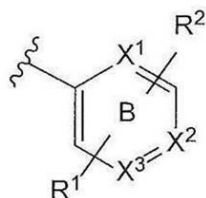
X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；
 X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子) であり；
 環 E が、1～3 個の C 1－6 アルキル基でさらに置換されていてもよく；および、
 X 10 が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基、
 (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基、
 および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である、
 請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 8】

環 A が、式：

【化 12】



(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基、または (3) 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。

）であり；

X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子) であり；

環 E が、1～3 個の C 1－6 アルキル基でさらに置換されていてもよく；および、

X 10 が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基、
 (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基、
 および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である、

請求項 1 記載の化合物またはその塩。

【請求項 9】

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミドまたはその塩。

【請求項 10】

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミドまたはその塩。

【請求項 11】

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミドまたはその塩。

【請求項 12】

請求項 1 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

【請求項 13】

10

20

30

40

50

癌の予防または治療剤である、請求項 1 2 記載の医薬。

【請求項 1 4】

G C N 2 阻害薬である、請求項 1 2 記載の医薬。

【請求項 1 5】

癌の予防剤または治療剤を製造するための、請求項 1 記載の化合物またはその塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、general control nonderepressible 2 (G C N 2) 阻害作用を有し得、がんを含む G C N 2 関連疾患等の予防・治療に有用であることが期待される複素環化合物、その製造法および用途に関する。

10

【0002】

(発明の背景)

Integrated stress response (ISR)は、細胞が低酸素や低栄養状態といったストレス環境に適応する上で必須の役割を果たしている(非特許文献 1)。ISRは4種のeIF2 α kinase (EIF2AK); heme-regulated initiation factor 2 alpha kinase (HRI)、double stranded RNA-activated protein kinase (PKR)、PKR-like endoplasmic reticulum kinase (PERK)、GCN2により制御される。これらEIF2AKは特定のストレス下で活性化されることでタンパク質翻訳開始制御因子であるeIF2 α をリン酸化する。GCN2はアミノ酸飢餓や紫外線照射等で活性化されることが知られている。G C N 2 によるe I F 2 α のリン酸化により、その下流のA c t i v a t i n g t r a n s c r i p t i o n f a c t o r 4 (A T F 4)が発現し、アミノ酸合成や代謝、細胞死などに関わっているとされている。

20

【0003】

腫瘍内微小環境では、がん細胞の異常増殖等に伴い、血管形成が局所的に不十分な状態になることがある。血液の供給が滞ると、酸素や栄養が不足した状態が誘導される。がん細胞はこうした厳しい環境を克服して生き延びる能力を持つことで腫瘍の増殖を支えている。

GCN2/eIF2 α /ATF4経路は、アミノ酸飢餓状態における細胞の生存や増殖に重要な役割を果たす可能性や、腫瘍内の血管新生への関与が示唆されている(非特許文献 2、3)。また、GCN2が一部の腫瘍では正常組織と比べて高い発現を示すことが報告されている(非特許文献 3)。

30

【0004】

GCN2を阻害する化合物としては、特許文献 1～3 等に記載の化合物が知られているが、GCN2阻害に起因する抗がん作用やその他疾患の予防・治療効果の具体的な開示はない。また、非特許文献 4 にはRaf阻害剤が開示され、癌や自己免疫疾患の治療のためのピリミジン誘導体やピリミジルピロロピリジノン誘導体であってスルホンアミド構造を有する化合物が特許文献 4、5 および 6 に開示されている。また、現在までにGCN2阻害作用による癌をはじめとする疾患の治療薬として上市された化合物は存在しない。

【先行技術文献】

【特許文献】

40

【0005】

【文献】WO 2 0 1 3 / 1 1 0 3 0 9

WO 2 0 1 4 / 1 3 5 2 4 4

WO 2 0 1 4 / 1 3 5 2 4 5

WO 2 0 0 6 / 0 8 2 3 7 1

WO 2 0 1 0 / 1 4 5 9 9 8

C N 1 0 5 7 3 2 6 1 4

【非特許文献】

【0006】

【文献】Wek et al., Biochem. Soc. Trans. (2006), 34(Pt1):7-11

50

Wang et al., Neoplasia, Aug 2013, Vol. 15, No.8, pp.989-997

Ye et al., The EMBO Journal (2010), 29, No. 12, 2082-2096

Li et al., ACS Med. Chem. Lett. (2015), 6, 543-547

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

本発明の目的は、GCN2阻害作用を有し得、がんを含むGCN2関連疾患等の予防・治療に有用であることが期待される複素環化合物、及びそれを含有する医薬を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0008】

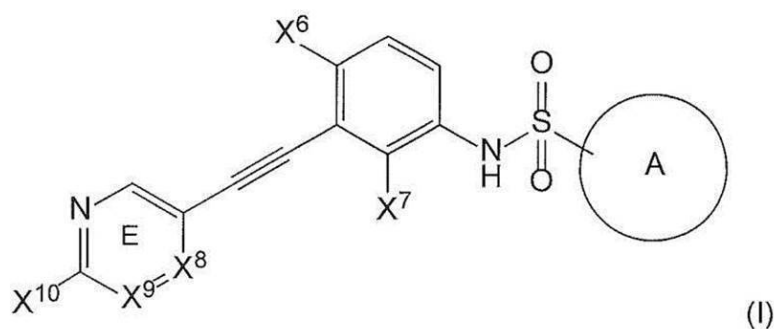
本発明者らは、上記課題を解決すべく鋭意検討した結果、下記の式(I)で示される化合物が、優れたGCN2阻害作用を有し得ることを見出し、本発明を完成するに至った。

すなわち、本発明は以下の通りである。

【1】式(I)：

【0009】

【化1】



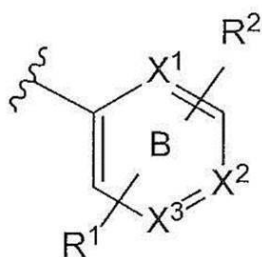
【0010】

【式中、

環Aは、式：

【0011】

【化2】



【0012】

(式中、環Bは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示し；

X1、X2およびX3のうち2つは炭素原子を示し、残りの1つは炭素原子または窒素原子を示し；

R1は、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいメチル、またはハロゲン化されていてもよいメチルで置換されていてもよいヒドロキシ基を示し；

R2は、置換基を示す。) 、または式：

【0013】

10

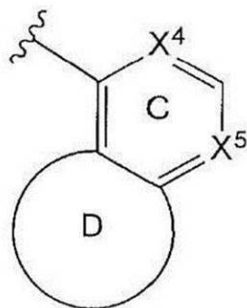
20

30

40

50

【化3】



10

【0014】

(式中、環Cは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示し；

環Dは、さらに置換されていてもよい5ないし7員環を示し；

X4およびX5のうち1つは炭素原子を示し、もう1つは炭素原子または窒素原子を示す。)を示し；

X6は、水素原子またはハロゲン原子を示し；

X7は、ハロゲン原子を示し；

環Eは、さらに置換されていてもよい含窒素6員芳香環を示し；

X8は、炭素原子または窒素原子を示し；

X9は、炭素原子または窒素原子を示し；

X10は、水素原子または置換されていてもよいアミノ基を示すか、あるいは

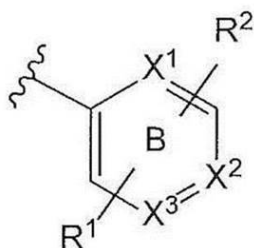
X9およびX10は、互いに結合して、置換されていてもよい環を形成する。]

で表される化合物またはその塩（本明細書中、「化合物（I）」と略記する場合がある）。

[2] 環Aが

【0015】

【化4】



30

【0016】

(式中、環Bは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示し；

X1、X2およびX3のうち2つは炭素原子を示し、残りの1つは炭素原子または窒素原子を示し；

R1は、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいメチル、またはハロゲン化されていてもよいメチルで置換されていてもよいヒドロキシ基を示し；

R2は、置換基を示す。)であり；

X6が、水素原子またはハロゲン原子であり；

X7が、ハロゲン原子であり；

環Eが、さらに置換されていてもよい含窒素6員芳香環であり；

X8が、炭素原子または窒素原子であり；

X9が、炭素原子または窒素原子であり；

X10が、水素原子または置換されていてもよいアミノ基である、

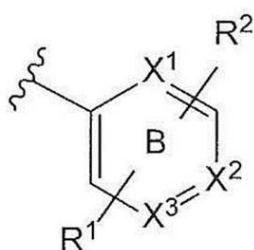
[1] 記載の化合物またはその塩。

[3] 環Aが、(1)式：

50

【0017】

【化5】



【0018】

(式中、X1、X2およびX3の組み合わせ(X1、X2、X3)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

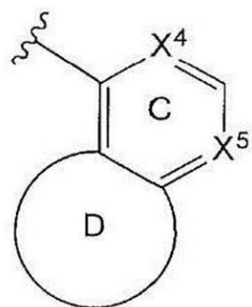
R1が、(1)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2)メチル、トリフルオロメチル、または(3)メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R2が、(1)ハロゲン原子、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC1～6アルキル基、(4)1～3個のハロゲン原子で置換されていてもよいC1～6アルコキシ基または(5)モノーまたはジ-C1～6アルキルアミノ基であり；

環Bが、(1)ハロゲン原子、(2)1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC1～6アルキル基および(3)C1～6アルコキシ基から選ばれる1～3個の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または(2)式：

【0019】

【化6】



【0020】

(式中、X4およびX5の組み合わせ(X4、X5)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

環Cが、1～3個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよく；

環Dが、5ないし7員芳香族複素環または5ないし7員非芳香族複素環であり；

環Dが、(1)ハロゲン原子および(2)ヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基でさらに置換されていてもよい。)であり；

X6が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X7が、フッ素原子または塩素原子であり；

X8およびX9の組み合わせ(X8、X9)が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

環Eが、(1)C1～6アルキル基および(2)アミノ基から選ばれる1～3個の置換基でさらに置換されていてもよく；

X10が、(1)ヒドロキシ基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC1～6アルキル基、(2)1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC3～10シクロアルキル基、(3)3ないし14員非芳香族複素環基および(4)1～3個のC1～6アルキル基で置換されていてもよい5ないし

10

20

30

40

50

1 4 員芳香族複素環基から選ばれる 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

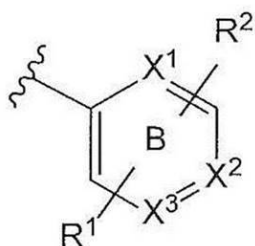
X 9 および X 1 0 が、互いに結合して、5 ないし 1 4 員芳香族複素環を形成する、

[1] 記載の化合物またはその塩。

[4] 環 A が、(1) 式：

【0021】

【化7】



10

【0022】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

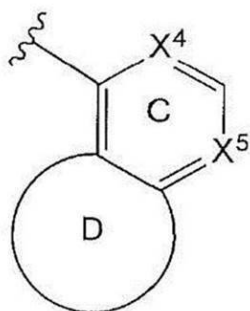
20

R 2 が、(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基または (3) 1 ～ 3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子および (2) 1 ～ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基から選ばれる 1 ～ 3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または (2) 式：

【0023】

【化8】



30

【0024】

(式中、X 4 および X 5 の組み合わせ (X 4、X 5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

環 C が、1 ～ 3 個のハロゲン原子でさらに置換されていてもよく；

40

環 D が、5 ないし 7 員非芳香族複素環である。) であり；

X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

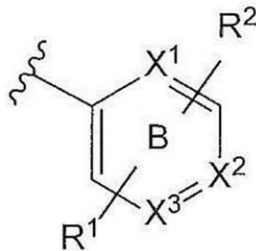
X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、1 ～ 3 個の C 1 - 6 アルキル基でさらに置換されていてもよく；

X 1 0 が、(1) 1 ～ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基、(2) 1 ～ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3 - 1 0 シクロアルキル基および (3) 3 ないし 1 4 員非芳香族複素環基から選ばれる 1 ～ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

50

X⁹ および X¹⁰ が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環を形成する、
 [1] 記載の化合物またはその塩。
 [5] 環 A が、式
 [0025]
 [化9]



10

[0026]

(式中、X¹、X² および X³ の組み合わせ (X¹、X²、X³) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R¹ が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R² が、(1) ハロゲン原子、(2) ハロゲン原子およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁－6 アルキル基または (3) 1～3 個のハロゲン原子で置換されていてもよい C₁－6 アルコキシ基であり；

20

環 B が、(1) ハロゲン原子および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁－6 アルキル基から選ばれる 1～3 個の置換基でさらに置換されていてもよい。

) であり；

X⁶ が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X⁷ が、フッ素原子または塩素原子であり；

X⁸ および X⁹ の組み合わせ (X⁸、X⁹) が、(炭素原子、窒素原子) であり；

環 E が、1～3 個の C₁－6 アルキル基でさらに置換されていてもよく；

X¹⁰ が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁－6 アルキル基、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃－10 シクロアルキル基および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である、

30

[1] 記載の化合物またはその塩。

[6] N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミドまたはその塩。

[7] 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミドまたはその塩。

[8] 2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミドまたはその塩。

40

[9] [1] 記載の化合物またはその塩を含有してなる医薬。

[10] 癌の予防または治療剤である、[9] 記載の医薬。

[11] GCN2 阻害薬である、[9] 記載の医薬。

[12] 哺乳動物に [1] 記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における GCN2 の阻害方法。

[13] 哺乳動物に [1] 記載の化合物またはその塩の有効量を投与することを特徴とする、該哺乳動物における癌の予防または治療方法。

[14] 癌の予防剤または治療剤を製造するための、[1] 記載の化合物またはその塩の使用。

50

[15] 癌の予防または治療に使用するための、[1] 記載の化合物またはその塩。

【発明の効果】

【0027】

本発明によって、GCN2阻害作用を有し得、がんを含むGCN2関連疾患等の予防・治療に有用であることが期待される複素環化合物、及びそれを含有する医薬が提供される。

【0028】

(発明の詳細な説明)

以下、本明細書中で用いられる各置換基の定義について詳述する。特記しない限り各置換基は以下の定義を有する。

本明細書中、「ハロゲン原子」としては、例えば、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素が挙げられる。

10

本明細書中、「C₁₋₆アルキル基」としては、例えば、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、1-エチルプロピル、ヘキシル、イソヘキシル、1,1-ジメチルブチル、2,2-ジメチルブチル、3,3-ジメチルブチル、2-エチルブチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁₋₆アルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁₋₆アルキル基が挙げられる。具体例としては、メチル、クロロメチル、ジフルオロメチル、トリクロロメチル、トリフルオロメチル、エチル、2-ブロモエチル、2,2,2-トリフルオロエチル、テトラフルオロエチル、ペンタフルオロエチル、プロピル、2,2-ジフルオロプロピル、3,3,3-トリフルオロプロピル、イソプロピル、ブチル、4,4,4-トリフルオロブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、5,5,5-トリフルオロペンチル、ヘキシル、6,6,6-トリフルオロヘキシルが挙げられる。

20

本明細書中、「C₂₋₆アルケニル基」としては、例えば、エテニル、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル、3-ブテニル、3-メチル-2-ブテニル、1-ペンテニル、2-ペンテニル、3-ペンテニル、4-ペンテニル、4-メチル-3-ペンテニル、1-ヘキセニル、3-ヘキセニル、5-ヘキセニルが挙げられる。

30

本明細書中、「C₂₋₆アルキニル基」としては、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、3-ブチニル、1-ペンチニル、2-ペンチニル、3-ペンチニル、4-ペンチニル、1-ヘキシニル、2-ヘキシニル、3-ヘキシニル、4-ヘキシニル、5-ヘキシニル、4-メチル-2-ペンチニルが挙げられる。

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ビスシクロ[2.2.1]ヘプチル、ビスシクロ[2.2.2]オクチル、ビスシクロ[3.2.1]オクチル、アダマンチルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基が挙げられる。具体例としては、シクロプロピル、2,2-ジフルオロシクロプロピル、2,3-ジフルオロシクロプロピル、シクロブチル、ジフルオロシクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチルが挙げられる。

40

本明細書中、「C₃₋₁₀シクロアルケニル基」としては、例えば、シクロプロペニル、シクロブテニル、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、シクロオクテニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆₋₁₄アリール基」としては、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチル、1-アントリル、2-アントリル、9-アントリルが挙げられる。

50

本明細書中、「C₇-16 アラルキル基」としては、例えば、ベンジル、フェネチル、ナフチルメチル、フェニルプロピルが挙げられる。

【0029】

本明細書中、「C₁-6 アルコキシ基」としては、例えば、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6 アルコキシ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁-6 アルコキシ基が挙げられる。具体例としては、メトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、エトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、プロポキシ、イソプロポキシ、ブトキシ、4, 4, 4-トリフルオロブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、ペンチルオキシ、ヘキシルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₃-10 シクロアルキルオキシ基」としては、例えば、シクロプロピルオキシ、シクロブチルオキシ、シクロペンチルオキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロヘプチルオキシ、シクロオクチルオキシが挙げられる。

本明細書中、「C₁-6 アルキルチオ基」としては、例えば、メチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、sec-ブチルチオ、tert-ブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6 アルキルチオ基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁-6 アルキルチオ基が挙げられる。具体例としては、メチルチオ、ジフルオロメチルチオ、トリフルオロメチルチオ、エチルチオ、プロピルチオ、イソプロピルチオ、ブチルチオ、4, 4, 4-トリフルオロブチルチオ、ペンチルチオ、ヘキシルチオが挙げられる。

本明細書中、「C₁-6 アルキル-カルボニル基」としては、例えば、アセチル、プロパノイル、ブタノイル、2-メチルプロパノイル、ペンタノイル、3-メチルブタノイル、2-メチルブタノイル、2, 2-ジメチルプロパノイル、ヘキサノイル、ヘプタノイルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁-6 アルキル-カルボニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁-6 アルキル-カルボニル基が挙げられる。具体例としては、アセチル、クロロアセチル、トリフルオロアセチル、トリクロロアセチル、プロパノイル、ブタノイル、ペンタノイル、ヘキサノイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁-6 アルコキシ-カルボニル基」としては、例えば、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル、プロポキシカルボニル、イソプロポキシカルボニル、ブトキシカルボニル、イソブトキシカルボニル、sec-ブトキシカルボニル、tert-ブトキシカルボニル、ペンチルオキシカルボニル、ヘキシルオキシカルボニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆-14 アリール-カルボニル基」としては、例えば、ベンゾイル、1-ナフトイル、2-ナフトイルが挙げられる。

本明細書中、「C₇-16 アラルキル-カルボニル基」としては、例えば、フェニルアセチル、フェニルプロピオニルが挙げられる。

本明細書中、「5ないし14員芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、ニコチノイル、イソニコチノイル、テノイル、フロイルが挙げられる。

本明細書中、「3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基」としては、例えば、モルホリニルカルボニル、ピペリジニルカルボニル、ピロリジニルカルボニルが挙げられる。

【0030】

本明細書中、「モノ-またはジ-C₁-6 アルキル-カルバモイル基」としては、例えば、メチルカルバモイル、エチルカルバモイル、ジメチルカルバモイル、ジエチルカルバモイル、N-エチル-N-メチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「モノ-またはジ-C₇-16 アラルキル-カルバモイル基」としては、例えば、ベンジルカルバモイル、フェネチルカルバモイルが挙げられる。

本明細書中、「C₁－6アルキルスルホニル基」としては、例えば、メチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、sec-ブチルスルホニル、tert-ブチルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「ハロゲン化されていてもよいC₁－6アルキルスルホニル基」としては、例えば、1ないし7個、好ましくは1ないし5個のハロゲン原子を有していてもよいC₁－6アルキルスルホニル基が挙げられる。具体例としては、メチルスルホニル、ジフルオロメチルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、エチルスルホニル、プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、ブチルスルホニル、4,4,4-トリフルオロブチルスルホニル、ペンチルスルホニル、ヘキシルスルホニルが挙げられる。

本明細書中、「C₆－14アリールスルホニル基」としては、例えば、フェニルスルホニル、1-ナフチルスルホニル、2-ナフチルスルホニルが挙げられる。

【0031】

本明細書中、「置換基」としては、例えば、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、置換されていてもよい炭化水素基、置換されていてもよい複素環基、アシル基、置換されていてもよいアミノ基、置換されていてもよいカルバモイル基、置換されていてもよいチオカルバモイル基、置換されていてもよいスルファモイル基、置換されていてもよいヒドロキシ基、置換されていてもよいスルファニル(SH)基、置換されていてもよいシリル基が挙げられる。

本明細書中、「炭化水素基」(「置換されていてもよい炭化水素基」における「炭化水素基」を含む)としては、例えば、C₁－6アルキル基、C₂－6アルケニル基、C₂－6アルキニル基、C₃－10シクロアルキル基、C₃－10シクロアルケニル基、C₆－14アリール基、C₇－16アラルキル基が挙げられる。

【0032】

本明細書中、「置換されていてもよい炭化水素基」としては、例えば、下記の置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい炭化水素基が挙げられる。

[置換基群A]

- (1) ハロゲン原子、
- (2) ニトロ基、
- (3) シアノ基、
- (4) オキシ基、
- (5) ヒドロキシ基、
- (6) ハロゲン化されていてもよいC₁－6アルコキシ基、
- (7) C₆－14アリールオキシ基(例、フェノキシ、ナフトキシ)、
- (8) C₇－16アラルキルオキシ基(例、ベンジルオキシ)、
- (9) 5ないし14員芳香族複素環オキシ基(例、ピリジルオキシ)、
- (10) 3ないし14員非芳香族複素環オキシ基(例、モルホリニルオキシ、ピペリジニルオキシ)、
- (11) C₁－6アルキル-カルボニルオキシ基(例、アセトキシ、プロパノイルオキシ)、
- (12) C₆－14アリール-カルボニルオキシ基(例、ベンゾイルオキシ、1-ナフトイルオキシ、2-ナフトイルオキシ)、
- (13) C₁－6アルコキシ-カルボニルオキシ基(例、メトキシカルボニルオキシ、エトキシカルボニルオキシ、プロポキシカルボニルオキシ、ブトキシカルボニルオキシ)、
- (14) モノ-またはジ-C₁－6アルキル-カルバモイルオキシ基(例、メチルカルバモイルオキシ、エチルカルバモイルオキシ、ジメチルカルバモイルオキシ、ジエチルカルバモイルオキシ)、
- (15) C₆－14アリール-カルバモイルオキシ基(例、フェニルカルバモイルオキシ、ナフチルカルバモイルオキシ)、
- (16) 5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、ニコチノイルオキシ)、
- (17) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基(例、モルホリニルカルボニ

10

20

30

40

50

ルオキシ、ピペリジニルカルボニルオキシ)、

(18) ハロゲン化されていてもよいC₁–6アルキルスルホニルオキシ基(例、メチルスルホニルオキシ、トリフルオロメチルスルホニルオキシ)、

(19) C₁–6アルキル基で置換されていてもよいC₆–14アリールスルホニルオキシ基(例、フェニルスルホニルオキシ、トルエンスルホニルオキシ)、

(20) ハロゲン化されていてもよいC₁–6アルキルチオ基、

(21) 5ないし14員芳香族複素環基、

(22) 3ないし14員非芳香族複素環基、

(23) ホルミル基、

(24) カルボキシ基、

(25) ハロゲン化されていてもよいC₁–6アルキル–カルボニル基、

(26) C₆–14アリール–カルボニル基、

(27) 5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、

(28) 3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、

(29) C₁–6アルコキシ–カルボニル基、

(30) C₆–14アリールオキシ–カルボニル基(例、フェニルオキシカルボニル、1-ナフチルオキシカルボニル、2-ナフチルオキシカルボニル)、

(31) C₇–16アラルキルオキシ–カルボニル基(例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル)、

(32) カルバモイル基、

(33) チオカルバモイル基、

(34) モノ–またはジ–C₁–6アルキル–カルバモイル基、

(35) C₆–14アリール–カルバモイル基(例、フェニルカルバモイル)、

(36) 5ないし14員芳香族複素環カルバモイル基(例、ピリジルカルバモイル、チエニルカルバモイル)、

(37) 3ないし14員非芳香族複素環カルバモイル基(例、モルホリニルカルバモイル、ピペリジニルカルバモイル)、

(38) ハロゲン化されていてもよいC₁–6アルキルスルホニル基、

(39) C₆–14アリールスルホニル基、

(40) 5ないし14員芳香族複素環スルホニル基(例、ピリジルスルホニル、チエニルスルホニル)、

(41) ハロゲン化されていてもよいC₁–6アルキルスルフィニル基、

(42) C₆–14アリールスルフィニル基(例、フェニルスルフィニル、1-ナフチルスルフィニル、2-ナフチルスルフィニル)、

(43) 5ないし14員芳香族複素環スルフィニル基(例、ピリジルスルフィニル、チエニルスルフィニル)、

(44) アミノ基、

(45) モノ–またはジ–C₁–6アルキルアミノ基(例、メチルアミノ、エチルアミノ、プロピルアミノ、イソプロピルアミノ、ブチルアミノ、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジプロピルアミノ、ジブチルアミノ、N-エチル–N-メチルアミノ)、

(46) モノ–またはジ–C₆–14アリールアミノ基(例、フェニルアミノ)、

(47) 5ないし14員芳香族複素環アミノ基(例、ピリジルアミノ)、

(48) C₇–16アラルキルアミノ基(例、ベンジルアミノ)、

(49) ホルミルアミノ基、

(50) C₁–6アルキル–カルボニルアミノ基(例、アセチルアミノ、プロパノイルアミノ、ブタノイルアミノ)、

(51) (C₁–6アルキル)(C₁–6アルキル–カルボニル)アミノ基(例、N-アセチル–N-メチルアミノ)、

(52) C₆–14アリール–カルボニルアミノ基(例、フェニルカルボニルアミノ、ナフチルカルボニルアミノ)、

10

20

30

40

50

(53) C₁－6 アルコキシカルボニルアミノ基（例、メトキシカルボニルアミノ、エトキシカルボニルアミノ、プロポキシカルボニルアミノ、ブトキシカルボニルアミノ、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、

(54) C₇－16 アラルキルオキシカルボニルアミノ基（例、ベンジルオキシカルボニルアミノ）、

(55) C₁－6 アルキルスルホニルアミノ基（例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ）、

(56) C₁－6 アルキル基で置換されていてもよい C₆－14 アリールスルホニルアミノ基（例、フェニルスルホニルアミノ、トルエンスルホニルアミノ）、

(57) ハロゲン化されていてもよい C₁－6 アルキル基、

(58) C₂－6 アルケニル基、

(59) C₂－6 アルキニル基、

(60) C₃－10 シクロアルキル基、

(61) C₃－10 シクロアルケニル基、及び

(62) C₆－14 アリール基。

【0033】

「置換されていてもよい炭化水素基」における上記置換基の数は、例えば、1ないし5個、好ましくは1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

本明細書中、「複素環基」（「置換されていてもよい複素環基」における「複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、(i)芳香族複素環基、(ii)非芳香族複素環基および(iii)7ないし10員複素架橋環基が挙げられる。

【0034】

本明細書中、「芳香族複素環基」（「5ないし14員芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員（好ましくは5ないし10員）の芳香族複素環基が挙げられる。

該「芳香族複素環基」の好適な例としては、チエニル、フリル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ピリジル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、1, 2, 4-オキサジアゾリル、1, 3, 4-オキサジアゾリル、1, 2, 4-チアジアゾリル、1, 3, 4-チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニルなどの5ないし6員単環式芳香族複素環基；ベンゾチオフェニル、ベンゾフラニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾイソチアゾリル、ベンゾトリアゾリル、イミダゾピリジニル、チエノピリジニル、フロピリジニル、ピロロピリジニル、ピラゾロピリジニル、オキサゾロピリジニル、チアゾロピリジニル、イミダゾピラジニル、イミダゾピリミジニル、チエノピリミジニル、フロピリミジニル、ピロロピリミジニル、ピラゾロピリミジニル、オキサゾロピリミジニル、チアゾロピリミジニル、ピラゾロトリアジニル、ナフト〔2, 3-b〕チエニル、フェノキサチエニル、インドリル、イソインドリル、1H-インダゾリル、プリニル、イソキノリル、キノリル、フタラジニル、ナフチリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、カルバゾリル、β-カルボリニル、フェナントリジニル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニルなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環基が挙げられる。

【0035】

本明細書中、「非芳香族複素環基」（「3ないし14員非芳香族複素環基」を含む）としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環基が挙げられる。

10

20

30

40

50

該「非芳香族複素環基」の好適な例としては、アジリジニル、オキシラニル、チイラニル、アゼチジニル、オキセタニル、チエタニル、テトラヒドロチエニル、テトラヒドロフラニル、ピロリニル、ピロリジニル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、ピラゾリニル、ピラゾリジニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、テトラヒドロイソチアゾリル、テトラヒドロオキサゾリル、テトラヒドロイソオキサゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピリジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロチオピラニル、テトラヒドロピリミジニル、テトラヒドロピリダジニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロチオピラニル、モルホリニル、チオモルホリニル、アゼパニル、ジアゼパニル、アゼピニル、オキセパニル、アゾカニル、ジアゾカニルなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環基；

10

ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロベンゾイミダゾリル、ジヒドロベンゾオキサゾリル、ジヒドロベンゾチアゾリル、ジヒドロベンゾイソチアゾリル、ジヒドロナフト〔2，3－b〕チエニル、テトラヒドロイソキノリル、テトラヒドロキノリル、4H－キノリジニル、インドリニル、イソインドリニル、テトラヒドロチエノ〔2，3－c〕ピリジニル、テトラヒドロベンゾアゼピニル、テトラヒドロキノキサリニル、テトラヒドロフェナントリジニル、ヘキサヒドロフェノチアジニル、ヘキサヒドロフェノキサジニル、テトラヒドロフタラジニル、テトラヒドロナフチリジニル、テトラヒドロキナゾリニル、テトラヒドロシンノリニル、テトラヒドロカルバゾリル、テトラヒドロ－β－カルボリニル、テトラヒドロアクリジニル、テトラヒドロフェナジニル、テトラヒドロチオキサンテニル、オクタヒドロイソキノリルなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環基が挙げられる。

20

【0036】

本明細書中、「7ないし10員複素架橋環基」の好適な例としては、キヌクリジニル、7－アザピシクロ〔2，2，1〕ヘプタニルが挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環基」としては、「複素環基」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

本明細書中、「置換されていてもよい複素環基」としては、例えば、前記した置換基群Aから選ばれる置換基を有していてもよい複素環基が挙げられる。

「置換されていてもよい複素環基」における置換基の数は、例えば、1ないし3個である。置換基数が2個以上の場合、各置換基は同一であっても異なってもよい。

30

【0037】

本明細書中、「アシル基」としては、例えば、「ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいC₁－6アルコキシ基、ヒドロキシ基、ニトロ基、シアノ基、アミノ基およびカルバモイル基から選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁－6アルキル基、C₂－6アルケニル基、C₃－10シクロアルキル基、C₃－10シクロアルケニル基、C₆－14アリール基、C₇－16アラルキル基、5ないし14員芳香族複素環基および3ないし14員非芳香族複素環基から選ばれる1または2個の置換基」をそれぞれ有していてもよい、ホルミル基、カルボキシ基、カルバモイル基、チオカルバモイル基、スルフィノ基、スルホ基、スルファモイル基、ホスホノ基が挙げられる。

また、「アシル基」としては、炭化水素－スルホニル基、複素環－スルホニル基、炭化水素－スルフィニル基、複素環－スルフィニル基も挙げられる。

40

ここで、炭化水素－スルホニル基とは、炭化水素基が結合したスルホニル基を、複素環－スルホニル基とは、複素環基が結合したスルホニル基を、炭化水素－スルフィニル基とは、炭化水素基が結合したスルフィニル基を、複素環－スルフィニル基とは、複素環基が結合したスルフィニル基を、それぞれ意味する。

「アシル基」の好適な例としては、ホルミル基、カルボキシ基、C₁－6アルキル－カルボニル基、C₂－6アルケニル－カルボニル基（例、クロトノイル）、C₃－10シクロアルキル－カルボニル基（例、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニル、シクロヘプタンカルボニル）、C₃－10シクロアルケニル－カルボニル基（例、2－シクロヘキセンカルボニル）、C₆－14アリール－カルボニ

50

ル基、C₇₋₁₆ アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基、C₆₋₁₄ アリールオキシ-カルボニル基（例、フェニルオキシカルボニル、ナフチルオキシカルボニル）、C₇₋₁₆ アラルキルオキシ-カルボニル基（例、ベンジルオキシカルボニル、フェネチルオキシカルボニル）、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-C₂₋₆ アルケニル-カルバモイル基（例、ジアリルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀ シクロアルキル-カルバモイル基（例、シクロプロピルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄ アリール-カルバモイル基（例、フェニルカルバモイル）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆ アラルキル-カルバモイル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基（例、ピリジルカルバモイル）、チオカルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキル-チオカルバモイル基（例、メチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₂₋₆ アルケニル-チオカルバモイル基（例、ジアリルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀ シクロアルキル-チオカルバモイル基（例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄ アリール-チオカルバモイル基（例、フェニルチオカルバモイル）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆ アラルキル-チオカルバモイル基（例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル）、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基（例、ピリジルチオカルバモイル）、スルフィノ基、C₁₋₆ アルキルスルフィニル基（例、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル）、スルホ基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基、C₆₋₁₄ アリールスルホニル基、ホスホ基、モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキルホスホ基（例、ジメチルホスホ、ジエチルホスホ、ジイソプロピルホスホ、ジブチルホスホ）が挙げられる。

【0038】

本明細書中、「置換されていてもよいアミノ基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁₋₆ アルキル基、C₂₋₆ アルケニル基、C₃₋₁₀ シクロアルキル基、C₆₋₁₄ アリール基、C₇₋₁₆ アラルキル基、C₁₋₆ アルキル-カルボニル基、C₆₋₁₄ アリール-カルボニル基、C₇₋₁₆ アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、C₁₋₆ アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノ-またはジ-C₁₋₆ アルキル-カルバモイル基、モノ-またはジ-C₇₋₁₆ アラルキル-カルバモイル基、C₁₋₆ アルキルスルホニル基および C₆₋₁₄ アリールスルホニル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいアミノ基が挙げられる。

置換されていてもよいアミノ基の好適な例としては、アミノ基、モノ-またはジ（ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル）アミノ基（例、メチルアミノ、トリフルオロメチルアミノ、ジメチルアミノ、エチルアミノ、ジエチルアミノ、プロピルアミノ、ジブチルアミノ）、モノ-またはジ-C₂₋₆ アルケニルアミノ基（例、ジアリルアミノ）、モノ-またはジ-C₃₋₁₀ シクロアルキルアミノ基（例、シクロプロピルアミノ、シクロヘキシルアミノ）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄ アリールアミノ基（例、フェニルアミノ）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆ アラルキルアミノ基（例、ベンジルアミノ、ジベンジルアミノ）、モノ-またはジ（ハロゲン化されていてもよい C₁₋₆ アルキル）-カルボニルアミノ基（例、アセチルアミノ、プロピオニルアミノ）、モノ-またはジ-C₆₋₁₄ アリール-カルボニルアミノ基（例、ベンゾイルアミノ）、モノ-またはジ-C₇₋₁₆ アラルキル-カルボニルアミノ基（例、ベンジルカルボニルアミノ）、モノ-またはジ-5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ニコチノイルアミノ、イソニコチノイルアミノ）、モノ-またはジ-3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニルアミノ基（例、ピペリジニルカルボニルアミノ）、モノ-またはジ-C₁₋₆ アルコキシ-カルボニルアミノ基（例、tert-ブトキシカルボニルアミノ）、5 ないし 14 員芳香族複素環アミノ基（例、ピリジルアミノ）、カルバモイルアミノ基、（モノ-またはジ-C

1-6アルキル-カルバモイル) アミノ基 (例、メチルカルバモイルアミノ)、(モノーまたはジ- C 7-16 アラルキル-カルバモイル) アミノ基 (例、ベンジルカルバモイルアミノ)、C 1-6アルキルスルホニルアミノ基 (例、メチルスルホニルアミノ、エチルスルホニルアミノ)、C 6-14 アリールスルホニルアミノ基 (例、フェニルスルホニルアミノ)、(C 1-6アルキル) (C 1-6アルキル-カルボニル) アミノ基 (例、N-アセチル-N-メチルアミノ)、(C 1-6アルキル) (C 6-14 アリール-カルボニル) アミノ基 (例、N-ベンゾイル-N-メチルアミノ) が挙げられる。

【0039】

本明細書中、「置換されていてもよいカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C 1-6アルキル基、C 2-6アルケニル基、C 3-10シクロアルキル基、C 6-14アリール基、C 7-16アラルキル基、C 1-6アルキル-カルボニル基、C 6-14アリール-カルボニル基、C 7-16アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、C 1-6アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C 1-6アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C 7-16アラルキル-カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいカルバモイル基の好適な例としては、カルバモイル基、モノーまたはジ- C 1-6アルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C 2-6アルケニル-カルバモイル基 (例、ジアリルカルバモイル)、モノーまたはジ- C 3-10シクロアルキル-カルバモイル基 (例、シクロプロピルカルバモイル、シクロヘキシルカルバモイル)、モノーまたはジ- C 6-14アリール-カルバモイル基 (例、フェニルカルバモイル)、モノーまたはジ- C 7-16アラルキル-カルバモイル基、モノーまたはジ- C 1-6アルキル-カルボニル-カルバモイル基 (例、アセチルカルバモイル、プロピオニルカルバモイル)、モノーまたはジ- C 6-14アリール-カルボニル-カルバモイル基 (例、ベンゾイルカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環カルバモイル基 (例、ピリジルカルバモイル) が挙げられる。

【0040】

本明細書中、「置換されていてもよいチオカルバモイル基」としては、例えば、「置換基群 A から選ばれる 1 ないし 3 個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C 1-6アルキル基、C 2-6アルケニル基、C 3-10シクロアルキル基、C 6-14アリール基、C 7-16アラルキル基、C 1-6アルキル-カルボニル基、C 6-14アリール-カルボニル基、C 7-16アラルキル-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環カルボニル基、3 ないし 14 員非芳香族複素環カルボニル基、C 1-6アルコキシ-カルボニル基、5 ないし 14 員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ- C 1-6アルキル-カルバモイル基およびモノーまたはジ- C 7-16アラルキル-カルバモイル基から選ばれる 1 または 2 個の置換基」を有していてもよいチオカルバモイル基が挙げられる。

置換されていてもよいチオカルバモイル基の好適な例としては、チオカルバモイル基、モノーまたはジ- C 1-6アルキル-チオカルバモイル基 (例、メチルチオカルバモイル、エチルチオカルバモイル、ジメチルチオカルバモイル、ジエチルチオカルバモイル、N-エチル-N-メチルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C 2-6アルケニル-チオカルバモイル基 (例、ジアリルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C 3-10シクロアルキル-チオカルバモイル基 (例、シクロプロピルチオカルバモイル、シクロヘキシルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C 6-14アリール-チオカルバモイル基 (例、フェニルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C 7-16アラルキル-チオカルバモイル基 (例、ベンジルチオカルバモイル、フェネチルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C 1-6アルキル-カルボニル-チオカルバモイル基 (例、アセチルチオカルバモイル、プロピオニルチオカルバモイル)、モノーまたはジ- C 6-14アリール-カルボニル-チオカルバモイル基 (例、ベンゾイルチオカルバモイル)、5 ないし 14 員芳香族複素環チオカルバモイル基 (例、ピリジルチオカルバモイル) が挙げられる。

【0041】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファモイル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁－6アルキル基、C₂－6アルケニル基、C₃－10シクロアルキル基、C₆－14アリール基、C₇－16アラルキル基、C₁－6アルキル－カルボニル基、C₆－14アリール－カルボニル基、C₇－16アラルキル－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁－6アルコキシ－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ－C₁－6アルキル－カルバモイル基およびモノーまたはジ－C₇－16アラルキル－カルバモイル基から選ばれる1または2個の置換基」を有していてもよいスルファモイル基が挙げられる。

10

置換されていてもよいスルファモイル基の好適な例としては、スルファモイル基、モノーまたはジ－C₁－6アルキル－スルファモイル基（例、メチルスルファモイル、エチルスルファモイル、ジメチルスルファモイル、ジエチルスルファモイル、N－エチル－N－メチルスルファモイル）、モノーまたはジ－C₂－6アルケニル－スルファモイル基（例、ジアリルスルファモイル）、モノーまたはジ－C₃－10シクロアルキル－スルファモイル基（例、シクロプロピルスルファモイル、シクロヘキシルスルファモイル）、モノーまたはジ－C₆－14アリール－スルファモイル基（例、フェニルスルファモイル）、モノーまたはジ－C₇－16アラルキル－スルファモイル基（例、ベンジルスルファモイル、フェネチルスルファモイル）、モノーまたはジ－C₁－6アルキル－カルボニル－スルファモイル基（例、アセチルスルファモイル、プロピオニルスルファモイル）、モノーまたはジ－C₆－14アリール－カルボニル－スルファモイル基（例、ベンゾイルスルファモイル）、5ないし14員芳香族複素環スルファモイル基（例、ピリジルスルファモイル）が挙げられる。

20

【0042】

本明細書中、「置換されていてもよいヒドロキシ基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁－6アルキル基、C₂－6アルケニル基、C₃－10シクロアルキル基、C₆－14アリール基、C₇－16アラルキル基、C₁－6アルキル－カルボニル基、C₆－14アリール－カルボニル基、C₇－16アラルキル－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環カルボニル基、3ないし14員非芳香族複素環カルボニル基、C₁－6アルコキシ－カルボニル基、5ないし14員芳香族複素環基、カルバモイル基、モノーまたはジ－C₁－6アルキル－カルバモイル基、モノーまたはジ－C₇－16アラルキル－カルバモイル基、C₁－6アルキルスルホニル基およびC₆－14アリールスルホニル基から選ばれる置換基」を有していてもよいヒドロキシ基が挙げられる。

30

置換されていてもよいヒドロキシ基の好適な例としては、ヒドロキシ基、C₁－6アルコキシ基、C₂－6アルケニルオキシ基（例、アリルオキシ、2－ブテニルオキシ、2－ペンテニルオキシ、3－ヘキセニルオキシ）、C₃－10シクロアルキルオキシ基（例、シクロヘキシルオキシ）、C₆－14アリールオキシ基（例、フェノキシ、ナフチルオキシ）、C₇－16アラルキルオキシ基（例、ベンジルオキシ、フェネチルオキシ）、C₁－6アルキル－カルボニルオキシ基（例、アセチルオキシ、プロピオニルオキシ、ブチリルオキシ、イソブチリルオキシ、ピバロイルオキシ）、C₆－14アリール－カルボニルオキシ基（例、ベンゾイルオキシ）、C₇－16アラルキル－カルボニルオキシ基（例、ベンジルカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ニコチノイルオキシ）、3ないし14員非芳香族複素環カルボニルオキシ基（例、ピペリジニルカルボニルオキシ）、C₁－6アルコキシ－カルボニルオキシ基（例、tert－ブトキシカルボニルオキシ）、5ないし14員芳香族複素環オキシ基（例、ピリジルオキシ）、カルバモイルオキシ基、C₁－6アルキル－カルバモイルオキシ基（例、メチルカルバモイルオキシ）、C₇－16アラルキル－カルバモイルオキシ基（例、ベンジルカルバモイルオキシ）、C₁－6アルキルスルホニルオキシ基（例、メチルスルホニルオキシ、エチルスルホニルオキシ）、C₆－14アリールスルホニルオキシ基（例、フェニルスル

40

50

ホニルオキシ)が挙げられる。

【0043】

本明細書中、「置換されていてもよいスルファニル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁-6アルキル基、C₂-6アルケニル基、C₃-10シクロアルキル基、C₆-14アリール基、C₇-16アラルキル基、C₁-6アルキル-カルボニル基、C₆-14アリール-カルボニル基および5ないし14員芳香族複素環基から選ばれる置換基」を有していてもよいスルファニル基、ハロゲン化されたスルファニル基が挙げられる。

置換されていてもよいスルファニル基の好適な例としては、スルファニル(-SH)基、C₁-6アルキルチオ基、C₂-6アルケニルチオ基(例、アリルチオ、2-ブテニルチオ、2-ペンテニルチオ、3-ヘキセニルチオ)、C₃-10シクロアルキルチオ基(例、シクロヘキシルチオ)、C₆-14アリールチオ基(例、フェニルチオ、ナフチルチオ)、C₇-16アラルキルチオ基(例、ベンジルチオ、フェネチルチオ)、C₁-6アルキル-カルボニルチオ基(例、アセチルチオ、プロピオニルチオ、ブチリルチオ、イソブチリルチオ、ピバロイルチオ)、C₆-14アリール-カルボニルチオ基(例、ベンゾイルチオ)、5ないし14員芳香族複素環チオ基(例、ピリジルチオ)、ハロゲン化チオ基(例、ペンタフルオロチオ)が挙げられる。

【0044】

本明細書中、「置換されていてもよいシリル基」としては、例えば、「置換基群Aから選ばれる1ないし3個の置換基をそれぞれ有していてもよい、C₁-6アルキル基、C₂-6アルケニル基、C₃-10シクロアルキル基、C₆-14アリール基およびC₇-16アラルキル基から選ばれる1ないし3個の置換基」を有していてもよいシリル基が挙げられる。

置換されていてもよいシリル基の好適な例としては、トリ-C₁-6アルキルシリル基(例、トリメチルシリル、tert-ブチル(ジメチル)シリル)が挙げられる。

【0045】

本明細書中、「炭化水素環」としては、例えば、C₆-14芳香族炭化水素環、C₃-10シクロアルカン、C₃-10シクロアルケンが挙げられる。

本明細書中、「C₆-14芳香族炭化水素環」としては、例えば、ベンゼン、ナフタレンが挙げられる。

本明細書中、「C₃-10シクロアルカン」としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンが挙げられる。

本明細書中、「C₃-10シクロアルケン」としては、例えば、シクロプロペン、シクロブテン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテンが挙げられる。

本明細書中、「複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子をそれぞれ含有する、芳香族複素環および非芳香族複素環が挙げられる。

【0046】

本明細書中、「芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する5ないし14員(好ましくは5ないし10員)の芳香族複素環が挙げられる。該「芳香族複素環」の好適な例としては、チオフエン、フラン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、1,2,4-オキサジアゾール、1,3,4-オキサジアゾール、1,2,4-チアジアゾール、1,3,4-チアジアゾール、トリアゾール、テトラゾール、トリアジンなどの5ないし6員単環式芳香族複素環；

ベンゾチオフエン、ベンゾフラン、ベンゾイミダゾール、ベンゾオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、ベンゾチアゾール、ベンゾイソチアゾール、ベンゾトリアゾール、イミ

10

20

30

40

50

ダゾピリジン、チエノピリジン、フロピリジン、ピロロピリジン、ピラゾロピリジン、オキサゾロピリジン、チアゾロピリジン、イミダゾピラジン、イミダゾピリミジン、チエノピリミジン、フロピリミジン、ピロロピリミジン、ピラゾロピリミジン、オキサゾロピリミジン、チアゾロピリミジン、ピラゾロピリミジン、ピラゾロトリアジン、ナフト〔2, 3-b〕チオフエン、フェノキサチイン、インドール、イソインドール、1H-インダゾール、プリン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、 β -カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナジン、フェノチアジン、フェノキサジンなどの8ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）芳香族複素環が挙げられる。

【0047】

本明細書中、「非芳香族複素環」としては、例えば、環構成原子として炭素原子以外に窒素原子、硫黄原子および酸素原子から選ばれる1ないし4個のヘテロ原子を含有する3ないし14員（好ましくは4ないし10員）の非芳香族複素環が挙げられる。該「非芳香族複素環」の好適な例としては、アジリジン、オキシラン、チイラン、アゼチジン、オキセタン、チエタン、テトラヒドロチオフエン、テトラヒドロフラン、ピロリン、ピロリジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、ピラゾリン、ピラゾリジン、チアゾリン、チアゾリジン、テトラヒドロイソチアゾール、テトラヒドロオキサゾール、テトラヒドロイソオキサゾール、ピペリジン、ピペラジン、テトラヒドロピリジン、ジヒドロピリジン、ジヒドロチオピラン、テトラヒドロピリミジン、テトラヒドロピリダジン、ジヒドロピラン、テトラヒドロピラン、テトラヒドロチオピラン、モルホリン、チオモルホリン、アゼパン、ジアゼパン、アゼピン、アゾカン、ジアゾカン、オキセパンなどの3ないし8員単環式非芳香族複素環；

ジヒドロベンゾフラン、ジヒドロベンゾイミダゾール、ジヒドロベンゾオキサゾール、ジヒドロベンゾチアゾール、ジヒドロベンゾイソチアゾール、ジヒドロナフト〔2, 3-b〕チオフエン、テトラヒドロイソキノリン、テトラヒドロキノリン、4H-キノリジン、インドリン、イソインドリン、テトラヒドロチエノ〔2, 3-c〕ピリジン、テトラヒドロベンゾアゼピン、テトラヒドロキノキサリン、テトラヒドロフェナントリジン、ヘキサヒドロフェノチアジン、ヘキサヒドロフェノキサジン、テトラヒドロフタラジン、テトラヒドロナフチリジン、テトラヒドロキナゾリン、テトラヒドロシンノリン、テトラヒドロカルバゾール、テトラヒドロ β -カルボリン、テトラヒドロアクリジン、テトラヒドロフェナジン、テトラヒドロチオキサンテン、オクタヒドロイソキノリンなどの9ないし14員縮合多環式（好ましくは2または3環式）非芳香族複素環が挙げられる。

本明細書中、「含窒素複素環」としては、「複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有するものが挙げられる。

【0048】

本明細書中、「さらに置換されていてもよい6員芳香環」の「6員芳香環」としては、「ベンゼン環」および上記「芳香族複素環」のうち6員のものが挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。

【0049】

本明細書中、「さらに置換されていてもよい5ないし7員環」の「5ないし7環」としては、上記「炭化水素環」および「複素環」のうち5ないし7員のものが挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。

【0050】

本明細書中、「さらに置換されていてもよい含窒素6員芳香環」の「含窒素6員芳香環」としては、上記「芳香族複素環」のうち、環構成原子として少なくとも1個以上の窒素原子を含有しかつ6員のものが挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。

【0051】

本明細書中、「置換されていてもよい環」の「環」としては、上記「炭化水素環」および「複素環」が挙げられ、その置換基としては、上記「置換基」が挙げられる。

10

20

30

40

50

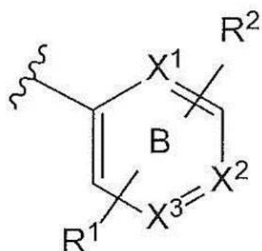
【0052】

以下に、式（I）中の各記号の定義について詳述する。

環Aは、（1）式：

【0053】

【化10】



10

【0054】

（式中、環Bは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示し；

X1、X2およびX3のうち2つは炭素原子を示し、残りの1つは炭素原子または窒素原子を示し；

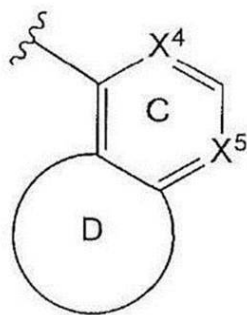
R1は、ハロゲン原子、ハロゲン化されていてもよいメチル、またはハロゲン化されていてもよいメチルで置換されていてもよいヒドロキシ基を示し；

R2は、置換基を示す。） 、または（2）式：

20

【0055】

【化11】



30

【0056】

（式中、環Cは、さらに置換されていてもよい6員芳香環を示し；

環Dは、さらに置換されていてもよい5ないし7員環を示し；

X4およびX5のうち1つは炭素原子を示し、もう1つは炭素原子または窒素原子を示す。）を示す。

【0057】

（1）環Bを構成するX1、X2およびX3のうち2つは炭素原子を示し、残りの1つは炭素原子または窒素原子を示し、すなわち、環Bで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」の「6員芳香環」は、ベンゼン環またはピリジン環である。

40

X1、X2およびX3の組み合わせ（X1、X2、X3）は、好ましくは、（炭素原子、炭素原子、炭素原子）または（炭素原子、炭素原子、窒素原子）である。

環Bで示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」の「6員芳香環」は、置換可能な位置において、R1、R2および-NH-S(=O)2-基以外の1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）の置換基でさらに置換されていてもよい。このような置換基としては、例えば、上記「置換基」が挙げられ、好ましくは、（1）ハロゲン原子（例、塩素原子）、（2）置換されていてもよいC1-6アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、（3）置換されていてもよいC1-6アルコキシ基（例、メトキシ）、（4）カルボキシ基、（5）置換されていてもよいC1-6アルコキシカルボニル基（

50

例、エトキシカルボニル) または (6) カルバモイル基であり、より好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ヒドロキシ基および C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル) 基から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、(4) カルボキシ基、(5) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル) または (6) カルバモイル基であり、さらに好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 1~3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) または (3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) であり、特に好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) または (2) 1~3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) である。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

10

【0058】

R^1 は、好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいヒドロキシ基であり、より好ましくは、(1) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり、さらに好ましくは、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基である。

20

【0059】

R^2 で示される「置換基」としては、例えば、上記「置換基」が挙げられ、好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ヒドロキシ基、(3) シアノ基、(4) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(5) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(6) カルボキシ基、(7) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(8) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ)、(9) カルバモイル基または (10) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり、より好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ヒドロキシ基、(3) シアノ基、(4) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(5) 1~3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(6) カルボキシ基、(7) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(8) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ)、(9) カルバモイル基または (10) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり、さらに好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、(4) 1~3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) または (5) モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ) であり、特に好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) または (3) 1~3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) である。

30

40

【0060】

(2) 環 C を構成する X^4 および X^5 のうち 1 つは炭素原子を示し、もう 1 つは炭素原子または窒素原子を示し、すなわち、環 C で示される「さらに置換されていてもよい 6 員

50

芳香環」の「6員芳香環」は、ベンゼン環またはピリジン環である。

X 4 および X 5 の組み合わせ (X 4、X 5) は、好ましくは、(炭素原子、炭素原子) である。

環 C で示される「さらに置換されていてもよい6員芳香環」の「6員芳香環」は、置換可能な位置において、 $-NH-S(=O)_2-$ 基以外の1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。このような置換基としては、例えば、上記「置換基」が挙げられ、好ましくは、ハロゲン原子(例、塩素原子)である。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

環 D で示される「さらに置換されていてもよい5ないし7員環」の「5ないし7員環」は、好ましくは、ベンゼン環、5ないし7員芳香族複素環(例、イミダゾール環、ピラゾール環、フラン環、ピリジン環)または5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)であり、より好ましくは、ベンゼン環、イミダゾール環、ピラゾール環、フラン環、ピリジン環またはジヒドロフラン環であり、さらに好ましくは、イミダゾール環、フラン環またはジヒドロフラン環であり、特に好ましくは、ジヒドロフラン環である。

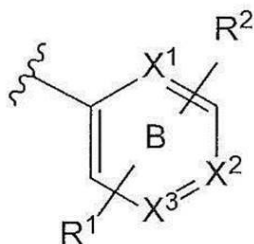
環 D で示される「さらに置換されていてもよい5ないし7員環」の「5ないし7員環」は、置換可能な位置において1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。このような置換基としては、例えば、上記「置換基」が挙げられ、好ましくは、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)ヒドロキシ基または(3)C₁~6アルキル基(例、メチル)であり、より好ましくは、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)または(2)ヒドロキシ基である。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

【0061】

本発明の1つの実施態様において、環Aは、好ましくは、式：

【0062】

【化12】



【0063】

(式中、各記号は上記で定義した通りである。)

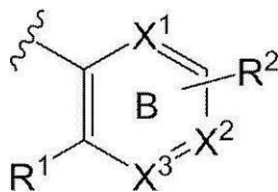
を示す。

【0064】

本発明の1つの実施態様において、環Aは、さらに好ましくは、式：

【0065】

【化13】



【0066】

(式中、各記号は上記で定義した通りである。)

を示す。

【0067】

X 6 は、水素原子またはハロゲン原子を示す。

X 6 は、好ましくは、水素原子、フッ素原子または塩素原子である。

【0068】

X 7 は、ハロゲン原子を示す。

X 7 は、好ましくは、フッ素原子または塩素原子である。

【0069】

環 E は、さらに置換されていてもよい含窒素 6 員芳香環を示し、X 8 は、炭素原子または窒素原子を示し、X 9 は、炭素原子または窒素原子を示し、X 10 は、水素原子または置換されていてもよいアミノ基を示すか、あるいは、X 9 および X 10 は、互いに結合して、置換されていてもよい環を形成する。

環 E を構成する X 8 および X 9 はそれぞれ炭素原子または窒素原子を示し、すなわち、環 E で示される「さらに置換されていてもよい含窒素 6 員芳香環」の「含窒素 6 員芳香環」は、ピリジン環、ピリミジン環、ピラジン環または 1, 2, 4-トリアジン環である。

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) は、好ましくは、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり、より好ましくは、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) である。

環 E で示される「さらに置換されていてもよい含窒素 6 員芳香環」の「含窒素 6 員芳香環」は、置換可能な位置において、X 10 および $-C \equiv C-$ 基以外の 1~3 個 (好ましくは 1~2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。このような置換基としては、例えば、上記「置換基」が挙げられ、好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、(3) 置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) または (4) 置換されていてもよいアミノ基であり、より好ましくは、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) または (4) アミノ基であり、さらに好ましくは、(1) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) または (2) アミノ基であり、特に好ましくは、 C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) である。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

【0070】

X 10 で示される「置換されていてもよいアミノ基」の置換基としては、例えば、上記「置換基」が挙げられ、好ましくは、(1) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル、イソペンチル)、(2) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) 置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル)、(5) 置換されていてもよい C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル) または (6) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル) であり、より好ましくは、(1) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、(ii) ヒドロキシ基、(iii) 1~3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、(iv) 1~3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル) および (v) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル、イソペンチル)、(2) ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキ

10

20

30

40

50

シル)、(3) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) 1~3個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル)、(5) C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例、メチルカルボニル)または(6) C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル)であり、さらに好ましくは、(1) ヒドロキシ基および3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、(3) 3ないし14員非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル)または(4) 1~3個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル)であり、特に好ましくは、(1) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、イソプロピル)、(2) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)または(3) 3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル)である。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

【0071】

X₁₀は、好ましくは、水素原子または(1) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、イソペンチル)、(2) 置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3) 置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) 置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル)、(5) 置換されていてもよいC₁₋₆アルキル-カルボニル基(例、メチルカルボニル)および(6) 置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル)から選ばれる1~2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり、より好ましくは、水素原子または(1) (i) ハロゲン原子(例、フッ素原子)、(ii) ヒドロキシ基、(iii) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、(iv) 1~3個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル)および(v) C₁₋₆アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、イソペンチル)、(2) ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) 1~3個のC₁₋₆アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル)、(5) C₁₋₆アルキル-カルボニル基(例、メチルカルボニル)および(6) C₃₋₁₀シクロアルキル-カルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル)から選ばれる1~2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり、さらに好ましくは、(1) ヒドロキシ基および3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁₋₆アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃₋₁₀シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、(3) 3ないし14員非芳香族

10

20

30

40

50

複素環基（例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル）および（４）１～３個の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい５ないし１４員芳香族複素環基（例、ピラゾリル）から選ばれる１～２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり、特に好ましくは、（１）１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）、（２）１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）および（３）３ないし１４員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフラニル）から選ばれる１～２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である。

【００７２】

X^9 および X^{10} が互いに結合して形成する「置換されていてもよい環」の「環」としては、例えば、上記「炭化水素環」および「複素環」が挙げられ、好ましくは、５ないし１４員芳香族複素環（例、ピラゾール環、ピリジン環）または３ないし１４員非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環）であり、より好ましくは、５ないし６員単環式芳香族複素環（例、ピラゾール環、ピリジン環）または３ないし８員単環式非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環）であり、さらに好ましくは、ピラゾール環、ピリジン環、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環（特に、１，２，３，４－テトラヒドロピリジン環）またはジヒドロオキサジン環（特に、３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－オキサジン環）であり、特に好ましくは、ピラゾール環である。

X^9 および X^{10} が互いに結合して形成する「置換されていてもよい環」の「環」は、置換可能な位置において１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基で置換されていてもよい。このような置換基としては、例えば、上記「置換基」が挙げられ、好ましくは、オキソ基である。置換基が複数存在する場合、各置換基は、同一でも異なってもよい。

【００７３】

本発明の１つの実施態様において、好ましくは、環Ｅは、さらに置換されていてもよい含窒素６員芳香環を示し、 X^8 は、炭素原子または窒素原子を示し、 X^9 は、炭素原子または窒素原子を示し、 X^{10} は、水素原子または置換されていてもよいアミノ基を示す。すなわち、 X^9 および X^{10} が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成する態様は除く。

【００７４】

本発明の別の１つの実施態様において、好ましくは、環Ｅはさらに置換されていてもよい含窒素６員芳香環を示し、 X^8 は炭素原子を示し、 X^9 は窒素原子を示し、 X^{10} は、水素原子または置換されていてもよいアミノ基を示す。すなわち、 X^9 および X^{10} が互いに結合して、置換されていてもよい環を形成する態様は除く。このような化合物は、 $GCN2$ 阻害活性に優れ、薬物動態ならびに毒性の観点から特に好ましい。

【００７５】

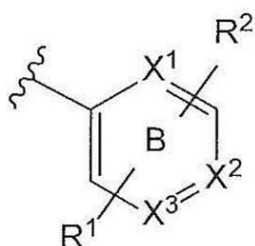
化合物（Ⅰ）の好適な例としては、以下の化合物が挙げられる。

【化合物Ａ】

環Ａが、（１）式：

【００７６】

【化１４】



10

20

30

40

50

【0077】

(式中、X¹、X²およびX³の組み合わせ(X¹、X²、X³)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

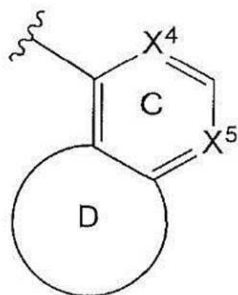
R¹が、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、トリフルオロメチル)、または(3)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル)で置換されたヒドロキシ基であり；

R²が、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)シアノ基、(3)置換されていてもよいC₁－6アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(4)置換されていてもよいC₁－6アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、(5)カルボキシ基、(6)置換されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(7)カルバモイル基または(8)モノーまたはジ－C₁－6アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル)であり；

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)置換されていてもよいC₁－6アルキル基(例、メチル)、(3)置換されていてもよいC₁－6アルコキシ基(例、メトキシ)、(4)カルボキシ基、(5)置換されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)および(6)カルバモイル基から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または(2)式：

【0078】

【化15】



【0079】

(式中、X⁴およびX⁵の組み合わせ(X⁴、X⁵)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

環Cが、1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、塩素原子)でさらに置換されていてもよく；

環Dが、ベンゼン環、5ないし7員芳香族複素環(例、ピリジン環)または5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)である。)であり；

X⁶が、水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり；

X⁷が、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり；

X⁸およびX⁹の組み合わせ(X⁸、X⁹)が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

環Eが、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、臭素原子)、(2)置換されていてもよいC₁－6アルキル基(例、メチル)、(3)置換されていてもよいC₁－6アルコキシ基(例、メトキシ)および(4)置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよく；

X¹⁰が、水素原子または(1)置換されていてもよいC₁－6アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル)、(2)置換されていてもよいC₃－10シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3)置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4)置換されていてもよいC₁－6アルキルカルボニル基(例、メチルカルボニ

ル) および (5) 置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル) から選ばれる 1~2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり; あるいは、

X_9 および X_{10} が、互いに結合して、それぞれ置換されていてもよい、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環、ピリジン環) または 3 ないし 14 員非芳香族複素環 (例、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環) を形成する;

化合物 (I)。

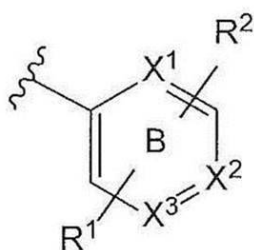
【0080】

[化合物 B]

環 A が、(1) 式:

【0081】

【化16】



【0082】

(式中、 X_1 、 X_2 および X_3 の組み合わせ (X_1 、 X_2 、 X_3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり;

R^1 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されたヒドロキシ基であり;

R^2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(4) 1~3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(5) カルボキシ基、(6) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(7) カルバモイル基または (8) モノ-またはジ- C_{1-6} アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり;

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 1~3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、(4) カルボキシ基、(5) C_{1-6} アルコキシ-カルボニル基 (例、エトキシカルボニル) および (6) カルバモイル基から選ばれる 1~3 個 (好ましくは 1~2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または (2) 式:

【0083】

10

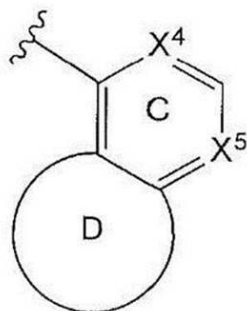
20

30

40

50

【化 17】



10

【0084】

(式中、X 4 および X 5 の組み合わせ (X 4、X 5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；
環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、
塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環 D が、ベンゼン環、5 ないし 7 員芳香族複素環 (例、ピリジン環) または 5 ないし 7
員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり；

X 6 が、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、
窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

20

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) C 1－6 アルキル
基 (例、メチル)、(3) C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) および (4) アミノ基
から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置
換されていてもよく；

X 10 が、水素原子または (1) ヒドロキシ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい
C 3－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル) および C 1－6 ア
ルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1
－6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert
－ブチル、1, 1－ジメチルプロピル)、(2) ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換
されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1～3 個の置換基で置
換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル
、シクロヘキシル)、(3) ヒドロキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香
族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4
) C 1－6 アルキル－カルボニル基 (例、メチルカルボニル) および (5) C 3－10 シ
クロアルキル－カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル) から選ばれる 1～2 個の
置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

30

X 9 および X 10 が、互いに結合して、それぞれオキソ基で置換されていてもよい、5
ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環、ピリジン環) または 3 ないし 14 員非芳
香族複素環 (例、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環) を形成する；

40

化合物 (I)。

【0085】

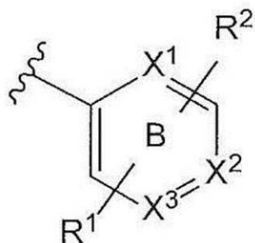
【化合物 C】

環 A が、(1) 式：

【0086】

50

【化 18】



【0087】

(式中、X1、X2およびX3の組み合わせ(X1、X2、X3)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

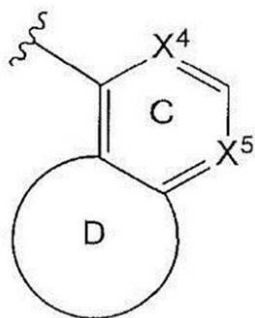
R1が、(1)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2)メチル、トリフルオロメチル、または(3)メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R2が、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～6アルキル基(例、メチル)または(4)1～3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁～6アルコキシ基(例、メトキシ)であり；

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁～6アルキル基(例、メチル)および(3)C₁～6アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または(2)式：

【0088】

【化 19】



【0089】

(式中、X4およびX5の組み合わせ(X4、X5)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

環Cが、1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、塩素原子)でさらに置換されていてもよく；

環Dが、5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)である。)であり；

X6が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X7が、フッ素原子または塩素原子であり；

X8およびX9の組み合わせ(X8、X9)が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

環Eが、(1)C₁～6アルキル基(例、メチル)および(2)アミノ基から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよく；

X10が、(1)ヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁～6アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2)ヒドロ

キシ基で置換されていてもよい C_3-10 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロヘキシル）および（3）3ないし14員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフラニル）から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X_9 および X_{10} が、互いに結合して、5ないし14員芳香族複素環（例、ピラゾール環）を形成する；

化合物（I）。

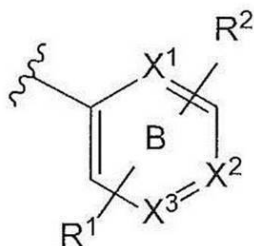
【0090】

[化合物D]

環Aが、（1）式：

【0091】

【化20】



【0092】

（式中、 X_1 、 X_2 および X_3 の組み合わせ（ X_1 、 X_2 、 X_3 ）が、（炭素原子、炭素原子、炭素原子）または（炭素原子、炭素原子、窒素原子）であり；

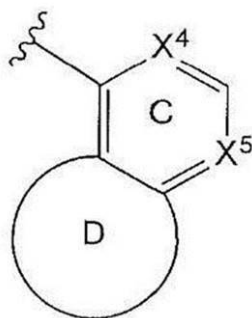
R_1 が、（1）塩素原子、臭素原子、（2）メチル、トリフルオロメチル、または（3）メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R_2 が、（1）ハロゲン原子（例、塩素原子、臭素原子）、（2）ハロゲン原子（例、フッ素原子）およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_1-6 アルキル基（例、メチル）または（3）1～3個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C_1-6 アルコキシ基（例、メトキシ）であり；

環Bが、（1）ハロゲン原子（例、塩素原子）および（2）1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_1-6 アルキル基（例、メチル）から選ばれる1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）の置換基でさらに置換されていてもよい。）、または（2）式：

【0093】

【化21】



【0094】

（式中、 X_4 および X_5 の組み合わせ（ X_4 、 X_5 ）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

環Cが、1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

環Dが、5ないし7員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）である。）であり；

X_6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

10

20

30

40

50

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の C 1－6 アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく；

X 10 が、(1) C 1－6 アルキル基 (例、イソプロピル)、(2) C 3－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 10 が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する；

化合物 (I)。

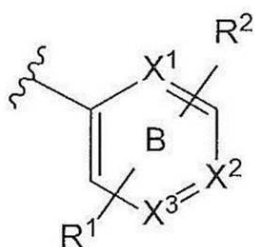
【0095】

[化合物 A-1]

環 A が、式：

【0096】

【化22】



【0097】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ基、(3) 置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(4) 置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(5) カルボキシ基、(6) 置換されていてもよい C 1－6 アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(7) カルバモイル基または (8) モノまたはジ-C 1－6 アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル)、(3) 置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ)、(4) カルボキシ基、(5) 置換されていてもよい C 1－6 アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル) および (6) カルバモイル基から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；

X 6 が、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) 置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル)、(3) 置換されていてもよい C 1－6 アルコキ

10

20

30

40

50

シ基（例、メトキシ）および（４）置換されていてもよいアミノ基から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよく；

X 1 0 が、水素原子または（１）置換されていてもよい C 1 – 6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル）、（２）置換されていてもよい C 3 – 1 0 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、（３）置換されていてもよい 3 ないし 1 4 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル）、（４）置換されていてもよい C 1 – 6 アルキル-カルボニル基（例、メチルカルボニル）および（５）置換されていてもよい C 3 – 1 0 シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル）から選ばれる１～２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 1 0 が、互いに結合して、それぞれ置換されていてもよい、5 ないし 1 4 員芳香族複素環（例、ピラゾール環、ピリジン環）または 3 ないし 1 4 員非芳香族複素環（例、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環）を形成する；

化合物（I）。

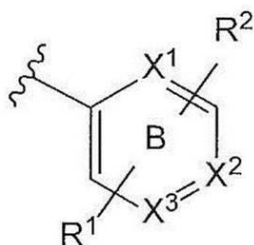
【0098】

〔化合物 B – 1〕

環 A が、式：

【0099】

〔化 2 3〕



【0100】

（式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ（X 1、X 2、X 3）が、（炭素原子、炭素原子、炭素原子）または（炭素原子、炭素原子、窒素原子）であり；

R 1 が、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）ハロゲン化されていてもよいメチル（例、メチル、トリフルオロメチル）、または（３）ハロゲン化されていてもよいメチル（例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）で置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）シアノ基、（３）ハロゲン原子（例、フッ素原子）およびヒドロキシ基から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい C 1 – 6 アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、（４）１～３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C 1 – 6 アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、（５）カルボキシ基、（６）C 1 – 6 アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（７）カルバモイル基または（８）モノ-またはジ-C 1 – 6 アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル）であり；

環 B が、（１）ハロゲン原子（例、塩素原子）、（２）１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1 – 6 アルキル基（例、メチル）、（３）C 1 – 6 アルコキシ基（例、メトキシ）、（４）カルボキシ基、（５）C 1 – 6 アルコキシ-カルボニル基（例、エトキシカルボニル）および（６）カルバモイル基から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよい。）であり；

X 6 が、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）であり；

X 7 が、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル)、(3) C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) および (4) アミノ基から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよく；

X 10 が、水素原子または (1) ヒドロキシ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3 - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル) および C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル)、(2) ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C 3 - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3) ヒドロキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) C 1 - 6 アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル) および (5) C 3 - 10 シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル) から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 10 が、互いに結合して、それぞれオキソ基で置換されていてもよい、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環、ピリジン環) または 3 ないし 14 員非芳香族複素環 (例、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環) を形成する；

化合物 (I)。

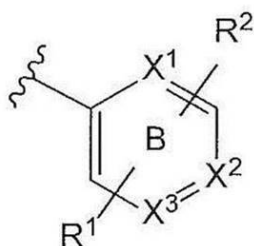
【0101】

【化合物 C - 1】

環 A が、式：

【0102】

【化24】



【0103】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル) または (4) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル) および (3) C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；

X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；
 X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；
 X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；
 環 E が、(1) C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) および (2) アミノ基から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよく；
 X 10 が、(1) ヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2) ヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン) から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、
 X 9 および X 10 が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する；
 化合物 (I)。

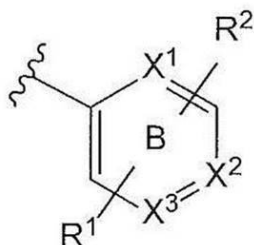
【0104】

[化合物 D - 1]

環 A が、式：

【0105】

【化 2 5】



【0106】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；
 R 1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；
 R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) または (3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり；
 環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；
 X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；
 X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；
 X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；
 環 E が、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく；
 X 10 が、(1) C₁ - 6 アルキル基 (例、イソプロピル)、(2) C₃ - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン) から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 1 0 が、互いに結合して、5 ないし 1 4 員芳香族複素環（例、ピラゾール環）を形成する；

化合物（I）。

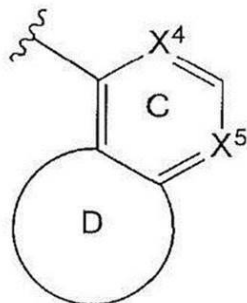
【0107】

[化合物 A-2]

環 A が、式：

【0108】

【化26】



10

【0109】

（式中、X 4 および X 5 の組み合わせ（X 4、X 5）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

環 C が、1～3 個（好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

環 D が、ベンゼン環、5 ないし 7 員芳香族複素環（例、ピリジン環）または 5 ないし 7 員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）である。）であり；

X 6 が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

X 7 が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ（X 8、X 9）が、（炭素原子、窒素原子）であり；

X 1 0 が、置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 1 0 が、互いに結合して、置換されていてもよい 5 ないし 1 4 員芳香族複素環（例、ピラゾール環）を形成する；

化合物（I）。

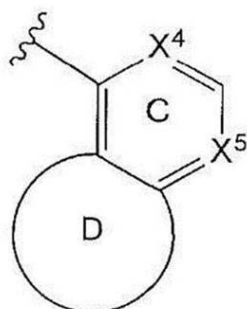
【0110】

[化合物 B-2]

環 A が、式：

【0111】

【化27】



40

【0112】

（式中、X 4 および X 5 の組み合わせ（X 4、X 5）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

環 C が、1～3 個（好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

50

環 D が、ベンゼン環、5 ないし 7 員芳香族複素環（例、ピリジン環）または 5 ないし 7 員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）である。）であり；

X 6 が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

X 7 が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ（X 8、X 9）が、（炭素原子、窒素原子）であり；

X 10 が、アミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 10 が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環（例、ピラゾール環）を形成する；

化合物（I）。

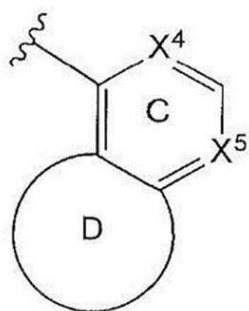
【0113】

[化合物 C-2]

環 A が、式：

【0114】

[化28]



【0115】

（式中、X 4 および X 5 の組み合わせ（X 4、X 5）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

環 C が、1～3 個（好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

環 D が、5 ないし 7 員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）である。）であり；

X 6 が、フッ素原子であり；

X 7 が、フッ素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ（X 8、X 9）が、（炭素原子、窒素原子）であり；

X 10 が、アミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 10 が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環（例、ピラゾール環）を形成する；

化合物（I）。

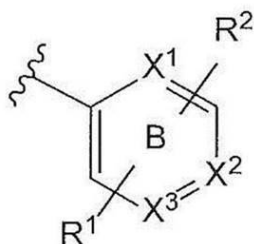
【0116】

[化合物 A-3]

環 A が、（1）式：

【0117】

[化29]



【0118】

（式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ（X 1、X 2、X 3）が、（炭素原子、炭素原

子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり;

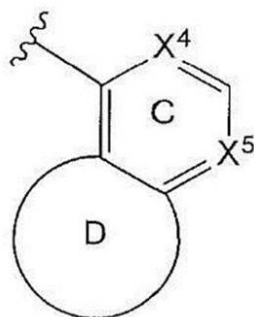
R¹が、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、トリフルオロメチル)、または(3)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル)で置換されたヒドロキシ基であり;

R²が、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)シアノ基、(3)置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(4)置換されていてもよいC₁–6アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、(5)カルボキシ基、(6)置換されていてもよいC₁–6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)、(7)カルバモイル基または(8)モノーまたはジ–C₁–6アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル)であり;

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)および(2)置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル)から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または(2)式:

【0119】

【化30】



【0120】

(式中、X⁴およびX⁵の組み合わせ(X⁴、X⁵)が、(炭素原子、炭素原子)であり;

環Cが、1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、塩素原子)でさらに置換されていてもよく;

環Dが、5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)である。)であり;

X⁶が、水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり;

X⁷が、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり;

X⁸およびX⁹の組み合わせ(X⁸、X⁹)が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり;

環Eが、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、臭素原子)、(2)置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル)、(3)置換されていてもよいC₁–6アルコキシ基(例、メトキシ)および(4)置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよく;

X¹⁰が、水素原子または(1)置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル)、(2)置換されていてもよいC₃–10シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3)置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4)置換されていてもよいC₁–6アルキルカルボニル基(例、メチルカルボニル)および(5)置換されていてもよいC₃–10シクロアルキルカルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル)から選ばれる1~2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である;

化合物(I)。

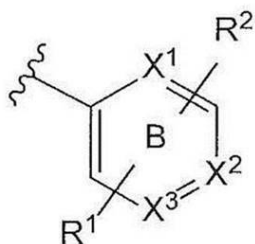
【0121】

〔化合物 B-3〕

環 A が、(1) 式：

〔0122〕

〔化31〕



10

〔0123〕

(式中、X1、X2およびX3の組み合わせ(X1、X2、X3)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

R1が、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、トリフルオロメチル)、または(3)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル)で置換されたヒドロキシ基であり；

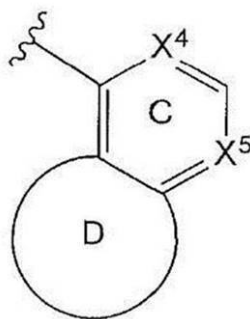
R2が、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC1～6アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(4)1～3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC1～6アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、(5)カルボキシ基、(6)C1～6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)、(7)カルバモイル基または(8)モノーまたはジ-C1～6アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル)であり；

20

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)および(2)1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC1～6アルキル基(例、メチル)から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または

〔0124〕

〔化32〕



30

40

〔0125〕

(式中、X4およびX5の組み合わせ(X4、X5)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

環Cが、1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、塩素原子)でさらに置換されていてもよく；

環Dが、5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)である。)であり；

X6が、水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり；

X7が、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり；

X8およびX9の組み合わせ(X8、X9)が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、

50

窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり;

環 E が、(1) ハロゲン原子(例、フッ素原子、臭素原子)、(2) C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、(3) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)および(4) アミノ基から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよく;

X_{10} が、水素原子または(1) ヒドロキシ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル)および C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、*tert*-ブチル、1,1-ジメチルプロピル)、(2) ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3) ヒドロキシ基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) C_{1-6} アルキル-カルボニル基(例、メチルカルボニル)および(5) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル)から選ばれる1~2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である;

化合物(I)。

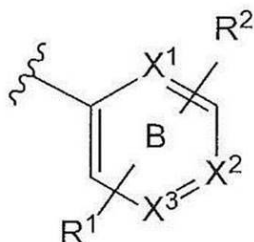
【0126】

[化合物C-3]

環 A が、(1) 式:

【0127】

【化33】



【0128】

(式中、 X_1 、 X_2 および X_3 の組み合わせ(X_1 、 X_2 、 X_3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり;

R_1 が、(1) 塩素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または(3) メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり;

R_2 が、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびヒドロキシ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)または(4) 1~3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)であり;

環 B が、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子)および(2) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または(2) 式:

【0129】

10

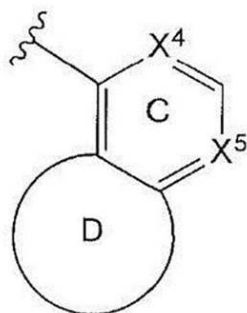
20

30

40

50

【化 3 4】



10

【0 1 3 0】

(式中、X 4 および X 5 の組み合わせ (X 4、X 5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；
環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、
塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環 D が、5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり；

X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、
炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

20

環 E が、(1) C 1－6 アルキル基 (例、メチル) および (2) アミノ基から選ばれる
1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されてい
てもよく；

X 10 が、(1) ヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチ
ル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2) ヒドロ
キシ基で置換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シク
ロヘキシル) および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル
) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

化合物 (I)。

【0 1 3 1】

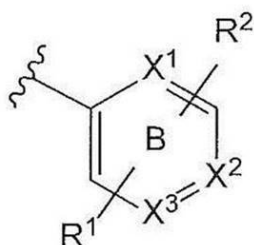
30

【化合物 D－3】

環 A が、(1) 式：

【0 1 3 2】

【化 3 5】



40

【0 1 3 3】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原
子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) 塩素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルま
たはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子
) およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 ア
ルキル基 (例、メチル) または (3) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換

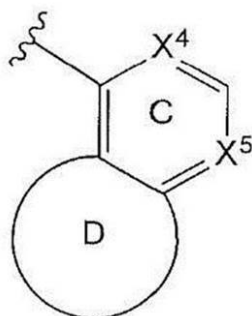
50

されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基（例、メトキシ）であり；

環 B が、（１）ハロゲン原子（例、塩素原子）および（２）１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基（例、メチル）から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよい。））、または（２）式：

【０１３４】

【化３６】



10

【０１３５】

（式中、 X^4 および X^5 の組み合わせ（ X^4 、 X^5 ）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

環 C が、１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

20

環 D が、５ないし７員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）である。）であり；

X^6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X^7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X^8 および X^9 の組み合わせ（ X^8 、 X^9 ）が、（炭素原子、窒素原子）、（窒素原子、炭素原子）または（窒素原子、窒素原子）であり；

環 E が、１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の C_{1-6} アルキル基（例、メチル）でさらに置換されていてもよく；

X^{10} が、（１） C_{1-6} アルキル基（例、イソプロピル）、（２） C_{3-10} シクロアルキル基（例、シクロプロピル）および（３）３ないし１４員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフラニル）から選ばれる１～２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

30

化合物（Ⅰ）。

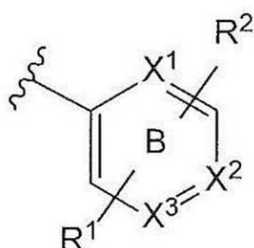
【０１３６】

【化合物 A-4】

環 A が、（１）式：

【０１３７】

【化３７】



40

【０１３８】

（式中、 X^1 、 X^2 および X^3 の組み合わせ（ X^1 、 X^2 、 X^3 ）が、（炭素原子、炭素原子、炭素原子）または（炭素原子、炭素原子、窒素原子）であり；

R^1 が、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）ハロゲ

50

ン化されていてもよいメチル（例、メチル、トリフルオロメチル）、または（３）ハロゲン化されていてもよいメチル（例、メチル）で置換されたヒドロキシ基であり；

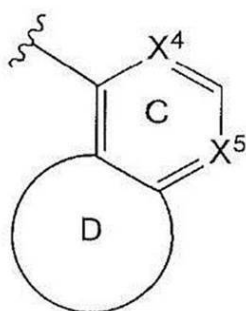
R²が、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）シアノ基、（３）置換されていてもよいC₁－6アルキル基（例、メチル）、（４）置換されていてもよいC₁－6アルコキシ基（例、メトキシ）、（５）カルボキシ基、（６）置換されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）または（７）カルバモイル基であり；

環Bが、（１）ハロゲン原子（例、塩素原子）、（２）置換されていてもよいC₁－6アルキル基（例、メチル）、（３）置換されていてもよいC₁－6アルコキシ基（例、メトキシ）、（４）カルボキシ基、（５）置換されていてもよいC₁－6アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）および（６）カルバモイル基から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよい。

）、または（２）式：

【0139】

【化38】



【0140】

（式中、X⁴およびX⁵の組み合わせ（X⁴、X⁵）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

環Cが、１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

環Dが、ベンゼン環、５ないし７員芳香族複素環（例、ピリジン環）または５ないし７員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）である。）であり；

X⁶が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

X⁷が、ハロゲン原子（例、フッ素原子）であり；

X⁸およびX⁹の組み合わせ（X⁸、X⁹）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

X⁹およびX¹⁰が、互いに結合して、それぞれ置換されていてもよい、５ないし１４員芳香族複素環（例、ピラゾール環、ピリジン環）または３ないし１４員非芳香族複素環（例、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環）を形成する；

化合物（I）。

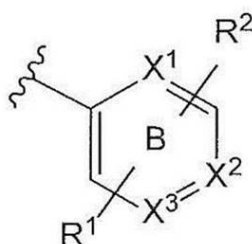
【0141】

【化合物B-4】

環Aが、（１）式：

【0142】

【化39】



10

20

30

40

50

【0143】

(式中、 X^1 、 X^2 および X^3 の組み合わせ (X^1 、 X^2 、 X^3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

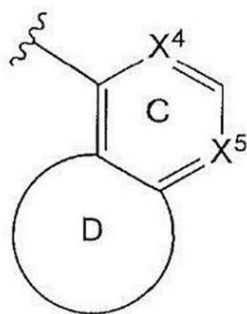
R^1 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル) で置換されたヒドロキシ基であり；

R^2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、(4) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、(5) カルボキシ基、(6) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) または (7) カルバモイル基であり；

環Bが、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル)、(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ)、(4) カルボキシ基、(5) C_{1-6} アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル) および (6) カルバモイル基から選ばれる1～3個 (好ましくは1～2個、より好ましくは1個) の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または (2) 式：

【0144】

【化40】



【0145】

(式中、 X^4 および X^5 の組み合わせ (X^4 、 X^5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

環Cが、1～3個 (好ましくは1～2個、より好ましくは1個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環Dが、ベンゼン環、5ないし7員芳香族複素環 (例、ピリジン環) または5ないし7員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり；

X^6 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり；

X^7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり；

X^8 および X^9 の組み合わせ (X^8 、 X^9) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

X^9 および X^{10} が、互いに結合して、それぞれオキシ基で置換されていてもよい、5ないし14員芳香族複素環 (例、ピラゾール環、ピリジン環) または3ないし14員非芳香族複素環 (例、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環) を形成する；

化合物 (I)。

【0146】

【化合物C-4】

環Aが、(1) 式：

【0147】

10

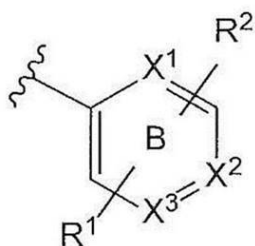
20

30

40

50

【化 4 1】



【0148】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

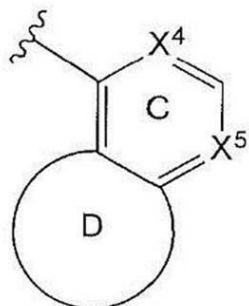
R 1 が、(1) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2) メチル、または (3) メチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) または (3) C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) および (3) C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) 、または (2) 式：

【0149】

【化 4 2】



【0150】

(式中、X 4 および X 5 の組み合わせ (X 4、X 5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環 D が、5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり；

X 6 が、フッ素原子であり；

X 7 が、フッ素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

X 9 および X 10 が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する；

化合物 (I)。

【0151】

[化合物 D－4]

環 A が、(1) 式：

【0152】

10

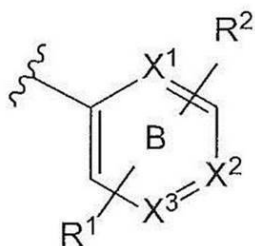
20

30

40

50

【化 4 3】



【0153】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

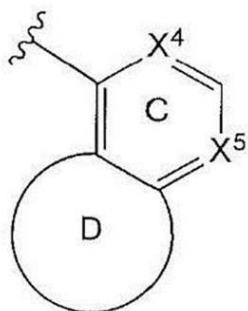
R 1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、または (3) メチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) または (3) C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または

【0154】

【化 4 4】



【0155】

(式中、X 4 および X 5 の組み合わせ (X 4、X 5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環 D が、5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり；

X 6 が、フッ素原子であり；

X 7 が、フッ素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

X 9 および X 10 が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する；

化合物 (I)。

【0156】

[化合物 A-5]

環 A が、式：

【0157】

10

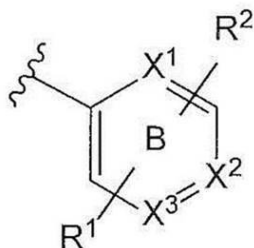
20

30

40

50

【化 4 5】



【 0 1 5 8 】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) シアノ基、(3) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(4) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(5) カルボキシ基、(6) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、(7) カルバモイル基または (8) モノ- または ジ- C 1 - 6 アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；

X 6 が、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル)、(3) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) および (4) 置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよく；

X 10 が、水素原子または (1) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル)、(2) 置換されていてもよい C 3 - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキルカルボニル基 (例、メチルカルボニル) および (5) 置換されていてもよい C 3 - 10 シクロアルキルカルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル) から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

化合物 (I)。

【 0 1 5 9 】

【化合物 B - 5】

環 A が、式：

【 0 1 6 0 】

10

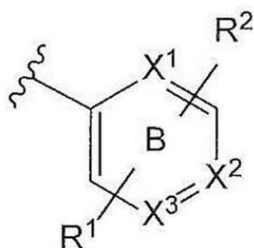
20

30

40

50

【化 4 6】



【0161】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(4) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(5) カルボキシ基、(6) C 1－6 アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、(7) カルバモイル基または (8) モノーまたはジ C 1－6 アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；

X 6 が、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) C 1－6 アルキル基 (例、メチル)、(3) C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) および (4) アミノ基から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよく；

X 10 が、水素原子または (1) ヒドロキシ基、ヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル) および C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル)、(2) ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3) ヒドロキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) C 1－6 アルキルカルボニル基 (例、メチルカルボニル) および (5) C 3－10 シクロアルキルカルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

化合物 (I)。

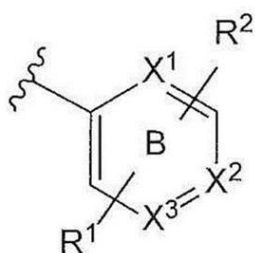
【0162】

[化合物 C-5]

環 A が、式：

【0163】

【化47】



10

【0164】

(式中、X1、X2およびX3の組み合わせ(X1、X2、X3)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

R1が、(1) 塩素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または(3) メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R2が、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されているもよいC1-6アルキル基(例、メチル)または(4) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されているもよいC1-6アルコキシ基(例、メトキシ)であり；

環Bが、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子)および(2) 1～3個のヒドロキシ基で置換されているもよいC1-6アルキル基(例、メチル)から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されているもよい。)であり；

20

X6が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X7が、フッ素原子または塩素原子であり；

X8およびX9の組み合わせ(X8、X9)が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

環Eが、(1) C1-6アルキル基(例、メチル)および(2) アミノ基から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されているもよく；

X10が、(1) ヒドロキシ基で置換されているもよいC1-6アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2) ヒドロキシ基で置換されているもよいC3-10シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)および(3) 3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル)から選ばれる1～2個の置換基で置換されているもよいアミノ基である；

30

化合物(I)。

【0165】

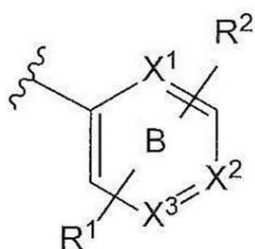
【化合物D-5】

環Aが、式：

【0166】

【化48】

40



【0167】

(式中、X1、X2およびX3の組み合わせ(X1、X2、X3)が、(炭素原子、炭素原

50

子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり;

R¹ が、(1) 塩素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり;

R² が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1~3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) または (3) 1~3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり;

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) 1~3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1~3 個 (好ましくは 1~2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり;

X⁶ が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり;

X⁷ が、フッ素原子または塩素原子であり;

X⁸ および X⁹ の組み合わせ (X⁸、X⁹) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり;

環 E が、1~3 個 (好ましくは 1~2 個、より好ましくは 1 個) の C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく;

X¹⁰ が、(1) C₁ - 6 アルキル基 (例、イソプロピル)、(2) C₃ - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル) および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン) から選ばれる 1~2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である;

化合物 (I)。

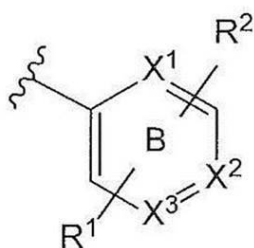
【0168】

[化合物 A - I]

環 A が、(1) 式:

【0169】

【化49】



【0170】

(式中、X¹、X² および X³ の組み合わせ (X¹、X²、X³) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり;

R¹ が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいヒドロキシ基であり;

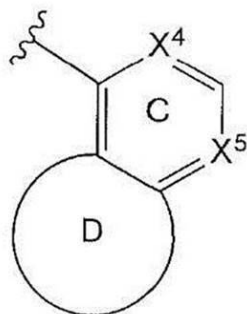
R² が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ヒドロキシ基、(3) シアノ基、(4) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(5) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(6) カルボキシ基、(7) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(8) モノ-またはジ- C₁ - 6 アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ)、(9) カルバモイル基または (10) モノ-またはジ- C₁ - 6 アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり;

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(3) 置換されていてもよい C₁ - 6 アルコ

キシ基（例、メトキシ）、（４）カルボキシ基、（５）置換されていてもよいＣ_１－６アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）および（６）カルバモイル基から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよい。）、または（２）式：

【０１７１】

【化５０】



【０１７２】

（式中、X_４およびX_５の組み合わせ（X_４、X_５）が、（炭素原子、炭素原子）であり；環Cが、１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

環Dが、ベンゼン環、５ないし７員芳香族複素環（例、イミダゾール環、ピラゾール環、フラン環、ピリジン環）または５ないし７員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）であり；

環Dが、（１）ハロゲン原子（例、塩素原子）、（２）ヒドロキシ基および（３）Ｃ_１－６アルキル基（例、メチル）から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよい。）であり；

X_６が、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）であり；

X_７が、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）であり；

X_８およびX_９の組み合わせ（X_８、X_９）が、（炭素原子、炭素原子）、（炭素原子、窒素原子）、（窒素原子、炭素原子）または（窒素原子、窒素原子）であり；

環Eが、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、（２）置換されていてもよいＣ_１－６アルキル基（例、メチル）、（３）置換されていてもよいＣ_１－６アルコキシ基（例、メトキシ）および（４）置換されていてもよいアミノ基から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよく；

X_{１０}が、水素原子または（１）置換されていてもよいＣ_１－６アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、イソペンチル）、（２）置換されていてもよいＣ_３－１０シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、（３）置換されていてもよい３ないし１４員非芳香族複素環基（例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル）、（４）置換されていてもよい５ないし１４員芳香族複素環基（例、ピラゾリル）、（５）置換されていてもよいＣ_１－６アルキルカルボニル基（例、メチルカルボニル）および（６）置換されていてもよいＣ_３－１０シクロアルキルカルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル）から選ばれる１～２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X_９およびX_{１０}が、互いに結合して、それぞれ置換されていてもよい、５ないし１４員芳香族複素環（例、ピラゾール環、ピリジン環）または３ないし１４員非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環）を形成する；

化合物（Ⅰ）。

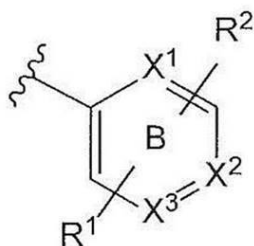
【０１７３】

〔化合物 B-I〕

環 A が、(1) 式：

【0174】

〔化51〕



10

【0175】

(式中、X1、X2およびX3の組み合わせ(X1、X2、X3)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

R1が、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、トリフルオロメチル)、または(3)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R2が、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)ヒドロキシ基、(3)シアノ基、(4)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、ヒドロキシ基およびC1-6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC1-6アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(5)1~3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC1-6アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、(6)カルボキシ基、(7)C1-6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(8)モノーまたはジ-C1-6アルキルアミノ基(例、メチルアミノ)、(9)カルバモイル基または(10)モノーまたはジ-C1-6アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル)であり；

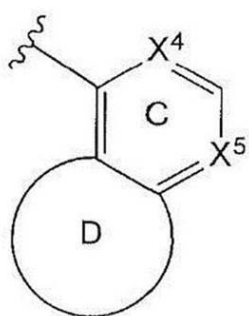
20

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)ヒドロキシ基およびC1-6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC1-6アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(3)C1-6アルコキシ基(例、メトキシ)、(4)カルボキシ基、(5)C1-6アルコキシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)および(6)カルバモイル基から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または(2)式：

30

【0176】

〔化52〕



40

【0177】

(式中、X4およびX5の組み合わせ(X4、X5)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

50

環 C が、1～3 個（好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

環 D が、ベンゼン環、5 ないし 7 員芳香族複素環（例、イミダゾール環、ピラゾール環、フラン環、ピリジン環）または 5 ないし 7 員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）であり；

環 D が、（1）ハロゲン原子（例、塩素原子）、（2）ヒドロキシ基および（3）C₁－6 アルキル基（例、メチル）から選ばれる 1～3 個（好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個）の置換基でさらに置換されていてもよい。）であり；

X⁶ が、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）であり；

X⁷ が、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）であり；

X⁸ および X⁹ の組み合わせ（X⁸、X⁹）が、（炭素原子、炭素原子）、（炭素原子、窒素原子）、（窒素原子、炭素原子）または（窒素原子、窒素原子）であり；

環 E が、（1）ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、（2）C₁－6 アルキル基（例、メチル）、（3）C₁－6 アルコキシ基（例、メトキシ）および（4）アミノ基から選ばれる 1～3 個（好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個）の置換基でさらに置換されていてもよく；

X¹⁰ が、水素原子または（1）（i）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（i i）ヒドロキシ基、（i i i）1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃－10 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、（i v）1～3 個の C₁－6 アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル）および（v）C₁－6 アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁－6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル、イソペンチル）、（2）ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁－6 アルキル基（例、メチル）から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₃－10 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、（3）1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基（例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル）、（4）1～3 個の C₁－6 アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル）、（5）C₁－6 アルキル-カルボニル基（例、メチルカルボニル）および（6）C₃－10 シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル）から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X⁹ および X¹⁰ が、互いに結合して、それぞれオキソ基で置換されていてもよい、5 ないし 14 員芳香族複素環（例、ピラゾール環、ピリジン環）または 3 ないし 14 員非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環）を形成する；

化合物（I）。

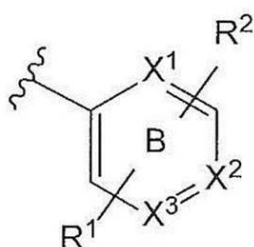
【0178】

[化合物 C-I]

環 A が、（1）式：

【0179】

【化53】



10

20

30

40

50

【0180】

(式中、 X^1 、 X^2 および X^3 の組み合わせ(X^1 、 X^2 、 X^3)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

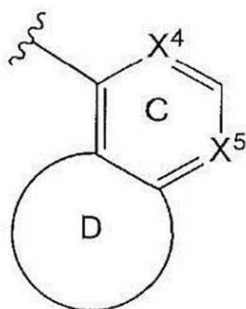
R^1 が、(1)フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2)メチル、トリフルオロメチル、または(3)メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R^2 が、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)シアノ基、(3)ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)、(4)1～3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよい C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)または(5)モノーまたはジ- C_{1-6} アルキルアミノ基(例、メチルアミノ)であり；

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル)および(3) C_{1-6} アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または(2)式：

【0181】

【化54】



【0182】

(式中、 X^4 および X^5 の組み合わせ(X^4 、 X^5)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

環Cが、1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、塩素原子)でさらに置換されていてもよく；

環Dが、5ないし7員芳香族複素環(例、イミダゾール環、フラン環)または5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)であり；

環Dが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)および(2)ヒドロキシ基から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)であり；

X^6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X^7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X^8 および X^9 の組み合わせ(X^8 、 X^9)が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

環Eが、(1) C_{1-6} アルキル基(例、メチル)および(2)アミノ基から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよく；

X^{10} が、(1)ヒドロキシ基および3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル)から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2)1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、(3)3ないし14員非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル)および(4)1～3個の C_{1-6} アルキル基(例、

メチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル)から選ばれる1~2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり;あるいは、

X9およびX10が、互いに結合して、5ないし14員芳香族複素環(例、ピラゾール環)を形成する;

化合物(I)。

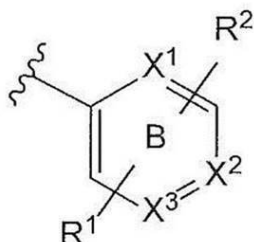
【0183】

[化合物D-I]

環Aが、(1)式:

【0184】

【化55】



【0185】

(式中、X1、X2およびX3の組み合わせ(X1、X2、X3)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり;

R1が、(1)塩素原子、臭素原子、(2)メチル、トリフルオロメチル、または(3)メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり;

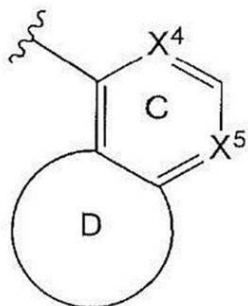
R2が、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、(2)ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびヒドロキシ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC1-6アルキル基(例、メチル)または(3)1~3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC1-6アルコキシ基(例、メトキシ)であり;

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)および(2)1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC1-6アルキル基(例、メチル)から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または

は(2)式:

【0186】

【化56】



【0187】

(式中、X4およびX5の組み合わせ(X4、X5)が、(炭素原子、炭素原子)であり;

環Cが、1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、塩素原子)でさらに置換されていてもよく;

環Dが、5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)である。)であり;

X6が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり;

X7が、フッ素原子または塩素原子であり;

X8およびX9の組み合わせ(X8、X9)が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、

10

20

30

40

50

炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり;

環 E が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の C₁－6 アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく;

X¹⁰ が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁－6 アルキル基 (例、イソプロピル)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり; あるいは、

X⁹ および X¹⁰ が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する;

化合物 (I)。

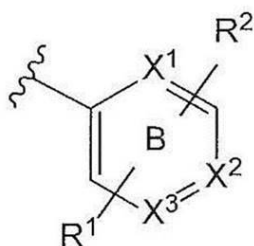
【0188】

[化合物 A-1-I]

環 A が、式:

【0189】

【化57】



【0190】

(式中、X¹、X² および X³ の組み合わせ (X¹、X²、X³) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり;

R¹ が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいヒドロキシ基であり;

R² が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ヒドロキシ基、(3) シアノ基、(4) 置換されていてもよい C₁－6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(5) 置換されていてもよい C₁－6 アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(6) カルボキシ基、(7) 置換されていてもよい C₁－6 アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(8) モノーまたはジー C₁－6 アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ)、(9) カルバモイル基または (10) モノーまたはジー C₁－6 アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり;

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 置換されていてもよい C₁－6 アルキル基 (例、メチル)、(3) 置換されていてもよい C₁－6 アルコキシ基 (例、メトキシ)、(4) カルボキシ基、(5) 置換されていてもよい C₁－6 アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル) および (6) カルバモイル基から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり;

X⁶ が、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり;

X⁷ が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり;

X⁸ および X⁹ の組み合わせ (X⁸、X⁹) が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり;

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) 置換されていてもよい C₁－6 アルキル基 (例、メチル)、(3) 置換されていてもよい C₁－6 アルコキ

10

20

30

40

50

シ基（例、メトキシ）および（４）置換されていてもよいアミノ基から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよく；

X 1 0 が、水素原子または（１）置換されていてもよい C 1 – 6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル、イソペンチル）、（２）置換されていてもよい C 3 – 1 0 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、（３）置換されていてもよい 3 ないし 1 4 員非芳香族複素環基（例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル）、（４）置換されていてもよい 5 ないし 1 4 員芳香族複素環基（例、ピラゾリル）、（５）置換されていてもよい C 1 – 6 アルキル-カルボニル基（例、メチルカルボニル）および（６）置換されていてもよい C 3 – 1 0 シクロアルキル-カルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル）から選ばれる１～２個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X 9 および X 1 0 が、互いに結合して、それぞれ置換されていてもよい、5 ないし 1 4 員芳香族複素環（例、ピラゾール環、ピリジン環）または 3 ないし 1 4 員非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環）を形成する；

化合物（I）。

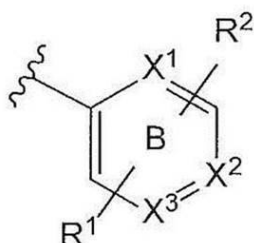
【0191】

[化合物 B – 1 – I]

環 A が、式：

【0192】

【化58】



【0193】

（式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ（X 1、X 2、X 3）が、（炭素原子、炭素原子、炭素原子）または（炭素原子、炭素原子、窒素原子）であり；

R 1 が、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）ハロゲン化されていてもよいメチル（例、メチル、トリフルオロメチル）、または（３）ハロゲン化されていてもよいメチル（例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R 2 が、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）ヒドロキシ基、（３）シアノ基、（４）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、ヒドロキシ基および C 1 – 6 アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）基から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい C 1 – 6 アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、（５）１～３個のハロゲン原子（例、フッ素原子）で置換されていてもよい C 1 – 6 アルコキシ基（例、メトキシ、エトキシ）、（６）カルボキシ基、（７）C 1 – 6 アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル）、（８）モノーまたはジ- C 1 – 6 アルキルアミノ基（例、メチルアミノ）、（９）カルバモイル基または（１０）モノーまたはジ- C 1 – 6 アルキル-カルバモイル基（例、メチルカルバモイル）であり；

環 B が、（１）ハロゲン原子（例、塩素原子）、（２）ヒドロキシ基および C 1 – 6 アルコキシ-カルボニル基（例、メトキシカルボニル）基から選ばれる１～３個の置換基で置換されていてもよい C 1 – 6 アルキル基（例、メチル、イソプロピル）、（３）C 1 –

6 アルコキシ基（例、メトキシ）、（4）カルボキシ基、（5）C₁－6 アルコキシカルボニル基（例、エトキシカルボニル）および（6）カルバモイル基から選ばれる1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）の置換基でさらに置換されていてもよい。）であり；

X₆が、水素原子またはハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）であり；

X₇が、ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子）であり；

X₈およびX₉の組み合わせ（X₈、X₉）が、（炭素原子、炭素原子）、（炭素原子、窒素原子）、（窒素原子、炭素原子）または（窒素原子、窒素原子）であり；

環Eが、（1）ハロゲン原子（例、フッ素原子、臭素原子）、（2）C₁－6 アルキル基（例、メチル）、（3）C₁－6 アルコキシ基（例、メトキシ）および（4）アミノ基から選ばれる1～3個（好ましくは1～2個、より好ましくは1個）の置換基でさらに置換されていてもよく；

X₁₀が、水素原子または（1）（i）ハロゲン原子（例、フッ素原子）、（ii）ヒドロキシ基、（iii）1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃－10 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル）、（iv）1～3個のC₁－6 アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基（例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル）および（v）C₁－6 アルコキシ基（例、メトキシ）から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁－6 アルキル基（例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、イソペンチル）、（2）ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁－6 アルキル基（例、メチル）から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC₃－10 シクロアルキル基（例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル）、（3）1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基（例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル）、（4）1～3個のC₁－6 アルキル基（例、メチル）で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基（例、ピラゾリル）、（5）C₁－6 アルキルカルボニル基（例、メチルカルボニル）および（6）C₃－10 シクロアルキルカルボニル基（例、シクロプロピルカルボニル）から選ばれる1～2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X₉およびX₁₀が、互いに結合して、それぞれオキソ基で置換されていてもよい、5ないし14員芳香族複素環（例、ピラゾール環、ピリジン環）または3ないし14員非芳香族複素環（例、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環）を形成する；

化合物（I）。

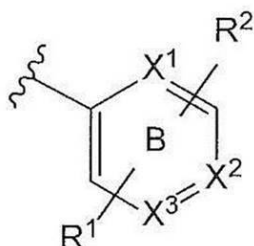
【0194】

〔化合物C-1-I〕

環Aが、式：

【0195】

【化59】



【0196】

（式中、X₁、X₂およびX₃の組み合わせ（X₁、X₂、X₃）が、（炭素原子、炭素原子、炭素原子）または（炭素原子、炭素原子、窒素原子）であり；

R¹が、(1) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または(3) メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R²が、(1) ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～6アルキル基(例、メチル)、(4) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁～6アルコキシ基(例、メトキシ)または(5) モノーまたはジ-C₁～6アルキルアミノ基(例、メチルアミノ)であり；

環Bが、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2) 1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁～6アルキル基(例、メチル)および(3) C₁～6アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)であり；

X⁶が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X⁷が、フッ素原子または塩素原子であり；

X⁸およびX⁹の組み合わせ(X⁸、X⁹)が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

環Eが、(1) C₁～6アルキル基(例、メチル)および(2) アミノ基から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよく；

X¹⁰が、(1) ヒドロキシ基および3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル)から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC₁～6アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2) 1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃～10シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、(3) 3ないし14員非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル)または(4) 1～3個のC₁～6アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル)であり；あるいは、

X⁹およびX¹⁰が、互いに結合して、5ないし14員芳香族複素環(例、ピラゾール環)を形成する；

化合物(I)。

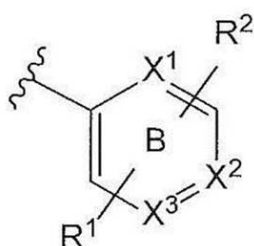
【0197】

[化合物D-1-I]

環Aが、式：

【0198】

【化60】



【0199】

(式中、X¹、X²およびX³の組み合わせ(X¹、X²、X³)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

R¹が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または(3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R²が、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン原子(例、

フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C₁～6 アルキル基 (例、メチル) または (3) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₁～6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり;

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁～6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり;

X₆ が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり;

X₇ が、フッ素原子または塩素原子であり;

X₈ および X₉ の組み合わせ (X₈、X₉) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり;

環 E が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の C₁～6 アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく;

X₁₀ が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁～6 アルキル基 (例、イソプロピル)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃～10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり;あるいは、

X₉ および X₁₀ が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する;

化合物 (I)。

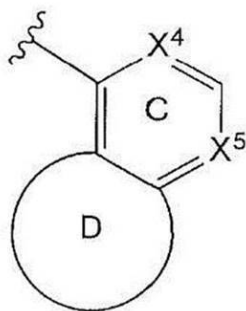
【0200】

[化合物 A-2-I]

環 A が、式:

【0201】

【化61】



【0202】

(式中、X₄ および X₅ の組み合わせ (X₄、X₅) が、(炭素原子、炭素原子) であり;

環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく;

環 D が、ベンゼン環、5 ないし 7 員芳香族複素環 (例、イミダゾール環、ピラゾール環、フラン環、ピリジン環) または 5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) であり;

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ヒドロキシ基および (3) C₁～6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり;

X₆ が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり;

X₇ が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり;

X₈ および X₉ の組み合わせ (X₈、X₉) が、(炭素原子、窒素原子) であり;

X₁₀ が、置換されていてもよいアミノ基であり;あるいは、

X₉ および X₁₀ が、互いに結合して、置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する;

化合物 (I)。

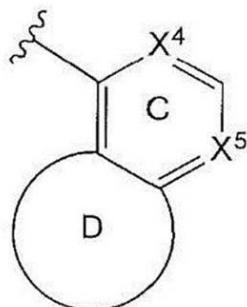
【0203】

[化合物 B-2-I]

環 A が、式：

【0204】

【化62】



10

【0205】

(式中、X4 および X5 の組み合わせ (X4、X5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

20

環 D が、ベンゼン環、5 ないし 7 員芳香族複素環 (例、イミダゾール環、ピラゾール環、フラン環、ピリジン環) または 5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) であり；

環 D が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ヒドロキシ基および (3) C1-6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；

X6 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり；

X7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり；

X8 および X9 の組み合わせ (X8、X9) が、(炭素原子、窒素原子) であり；

X10 が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C1-6 アルキル基 (例、イソプロピル) および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C3-10 シクロアルキル基 (例、シクロヘキシル) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基であり；あるいは、

30

X9 および X10 が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する；

化合物 (I)。

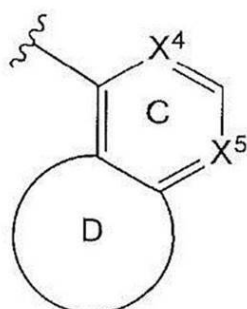
【0206】

[化合物 C-2-I]

環 A が、式：

【0207】

【化63】



40

50

【0208】

(式中、X⁴およびX⁵の組み合わせ(X⁴、X⁵)が、(炭素原子、炭素原子)であり；
環Cが、1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、
塩素原子)でさらに置換されていてもよく；

環Dが、5ないし7員芳香族複素環(例、イミダゾール環、フラン環)または5ないし
7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)であり；

環Dが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)および(2)ヒドロキシ基から選ばれる
1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されてい
てもよい。)であり；

X⁶が、フッ素原子であり；

X⁷が、フッ素原子であり；

X⁸およびX⁹の組み合わせ(X⁸、X⁹)が、(炭素原子、窒素原子)であり；

X¹⁰が、(1)1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁～6アルキル基
(例、イソプロピル)および(2)1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃
～10シクロアルキル基(例、シクロヘキシル)から選ばれる1～2個の置換基で置換さ
れていてもよいアミノ基であり；あるいは、

X⁹およびX¹⁰が、互いに結合して、5ないし14員芳香族複素環(例、ピラゾール
環)を形成する；

化合物(I)。

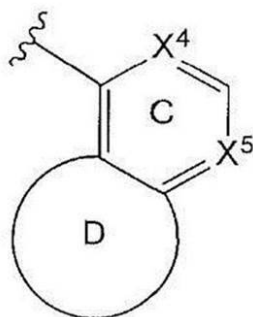
【0209】

[化合物D-2-I]

環Aが、式：

【0210】

[化64]



【0211】

(式中、X⁴およびX⁵の組み合わせ(X⁴、X⁵)が、(炭素原子、炭素原子)であり；
環Cが、1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、
塩素原子)でさらに置換されていてもよく；

環Dが、5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)である。)であり；

X⁶が、フッ素原子であり；

X⁷が、フッ素原子であり；

X⁸およびX⁹の組み合わせ(X⁸、X⁹)が、(炭素原子、窒素原子)であり；

X¹⁰が、アミノ基であり；あるいは、

X⁹およびX¹⁰が、互いに結合して、5ないし14員芳香族複素環(例、ピラゾール
環)を形成する；

化合物(I)。

【0212】

[化合物A-3-I]

環Aが、(1)式：

【0213】

10

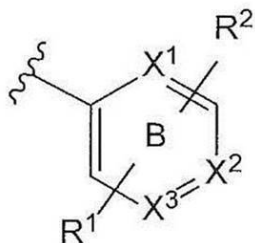
20

30

40

50

【化 6 5】



【0 2 1 4】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

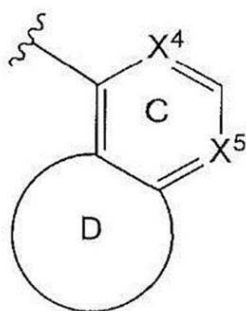
R 1 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ヒドロキシ基、(3) シアノ基、(4) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(5) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(6) カルボキシ基、(7) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、(8) モノ- または ジ- C 1 - 6 アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ)、(9) カルバモイル基または (10) モノ- または ジ- C 1 - 6 アルキルカルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル) および置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または (2) 式：

【0 2 1 5】

【化 6 6】



【0 2 1 6】

(式中、X 4 および X 5 の組み合わせ (X 4、X 5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

環 C が、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環 D が、5 ないし 7 員芳香族複素環 (例、イミダゾール環、ピラゾール環、フラン環) または 5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) であり；

環 D が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ヒドロキシ基および (3) C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。)) であり；

X 6 が、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子)、(2) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル)、(3) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) および (4) 置換されていてもよいアミノ基から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよく；

X 10 が、水素原子または (1) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル、イソペンチル)、(2) 置換されていてもよい C 3 - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3) 置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4) 置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル)、(5) 置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル) および (6) 置換されていてもよい C 3 - 10 シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル) から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

化合物 (I)。

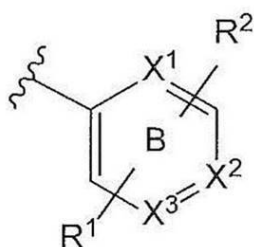
【0217】

[化合物 B - 3 - I]

環 A が、(1) 式：

【0218】

[化67]



【0219】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲン化されていてもよいメチル (例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル) で置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

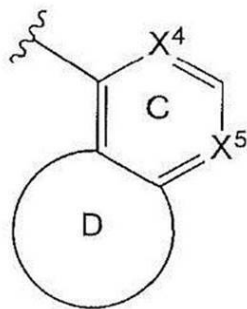
R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ヒドロキシ基、(3) シアノ基、(4) ハロゲン原子 (例、フッ素原子)、ヒドロキシ基および C 1 - 6 アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル) 基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル、イソプロピル)、(5) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ、エトキシ)、(6) カルボキシ基、(7) C 1 - 6 アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル)、(8) モノ-またはジ-C 1 - 6 アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ)、(9) カルバモイル基または (10) モノ-またはジ-C 1 - 6 アルキル-カルバモイル基 (例、メチルカルバモイル) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) ヒドロキシ基および C 1 - 6 アルコキシ-カルボニル基 (例、メトキシカルボニル) 基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C 1 - 6 アルキル基 (例、メチル) および (3) C 1 - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは

1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) 、または (2) 式 :

【 0 2 2 0 】

【 化 6 8 】



10

【 0 2 2 1 】

(式中、 X^4 および X^5 の組み合わせ (X^4 、 X^5) が、(炭素原子、炭素原子) であり ;

環 C が、1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく ;

環 D が、5 ないし 7 員芳香族複素環 (例、イミダゾール環、ピラゾール環、フラン環) または 5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) であり ;

環 D が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) 、(2) ヒドロキシ基および (3) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり ;

X^6 が、水素原子またはハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり ;

X^7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子) であり ;

X^8 および X^9 の組み合わせ (X^8 、 X^9) が、(炭素原子、炭素原子) 、(炭素原子、窒素原子) 、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり ;

環 E が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、臭素原子) 、(2) C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) 、(3) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) および (4) アミノ基から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよく ;

20

30

X^{10} が、水素原子または (1) (i) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) 、(i i) ヒドロキシ基、(i i i) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル) 、(i v) 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル) および (v) C_{1-6} アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1, 1-ジメチルプロピル、イソペンチル) 、(2) ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよい C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C_{3-10} シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル) 、(3) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル) 、(4) 1 ~ 3 個の C_{1-6} アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル) 、(5) C_{1-6} アルキル-カルボニル基 (例、メチルカルボニル) および (6) C_{3-10} シクロアルキル-カルボニル基 (例、シクロプロピルカルボニル) から選ばれる 1 ~ 2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である ;

40

化合物 (I) 。

【 0 2 2 2 】

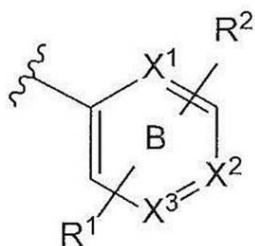
【 化合物 C - 3 - I 】

50

環 A が、(1) 式：

【0223】

【化69】



10

【0224】

(式中、X1、X2およびX3の組み合わせ(X1、X2、X3)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

R1が、(1) 塩素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または(3) メチル、ジフルオロメチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

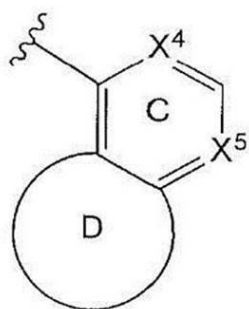
R2が、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子(例、フッ素原子)およびヒドロキシ基から選ばれる1～3個の置換基で置換されていてもよいC1～6アルキル基(例、メチル)、(4) 1～3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC1～6アルコキシ基(例、メトキシ)または(5) モノ-またはジ-C1～6アルキルアミノ基(例、メチルアミノ)であり；

20

環Bが、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2) 1～3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC1～6アルキル基(例、メチル)および(3) C1～6アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)または(2) 式：

【0225】

【化70】



30

【0226】

(式中、X4およびX5の組み合わせ(X4、X5)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

環Cが、1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)のハロゲン原子(例、塩素原子)でさらに置換されていてもよく；

40

環Dが、5ないし7員芳香族複素環(例、イミダゾール環、フラン環)または5ないし7員非芳香族複素環(例、ジヒドロフラン環)であり；

環Dが、(1) ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2) ヒドロキシ基および(3) C1～6アルキル基(例、メチル)から選ばれる1～3個(好ましくは1～2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)であり；

X6が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X7が、フッ素原子または塩素原子であり；

X8およびX9の組み合わせ(X8、X9)が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

50

環 E が、(1) C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) および (2) アミノ基から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよく；

X₁₀ が、(1) ヒドロキシ基および 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル) から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₃ - 10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、(3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル) または (4) 1 ~ 3 個の C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル) である；

10

化合物 (I)。

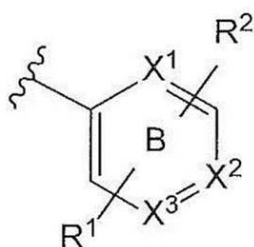
【0227】

[化合物 D - 3 - I]

環 A が、(1) 式：

【0228】

【化71】



20

【0229】

(式中、X₁、X₂ および X₃ の組み合わせ (X₁、X₂、X₃) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R₁ が、(1) 塩素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

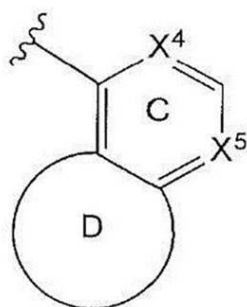
30

R₂ が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1 ~ 3 個の置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) または (3) 1 ~ 3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C₁ - 6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) 1 ~ 3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1 ~ 3 個 (好ましくは 1 ~ 2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または (2) 式：

【0230】

【化72】



40

【0231】

50

(式中、X 4 および X 5 の組み合わせ (X 4、X 5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；
環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、
塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環 D が、5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり；

X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、
炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の C 1－6 アルキル基
(例、メチル) でさらに置換されていてもよく；

X 10 が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基
(例、イソプロピル)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3－1
0 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) および (3) 3 ないし 1 4
員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換
されていてもよいアミノ基である；

化合物 (I)。

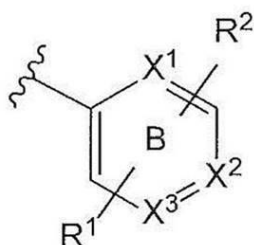
【0 2 3 2】

[化合物 A－4－I]

環 A が、(1) 式：

【0 2 3 3】

【化 7 3】



【0 2 3 4】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原
子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

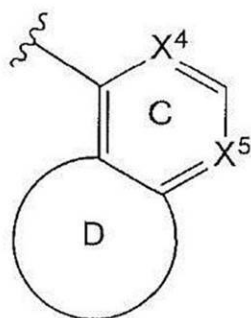
R 1 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲ
ン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲ
ン化されていてもよいメチル (例、メチル) で置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ
基、(3) 置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル)、(4) 置換されて
いてもよい C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ)、(5) カルボキシ基、(6) 置換さ
れていてもよい C 1－6 アルコキシカルボニル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシ
カルボニル) または (7) カルバモイル基であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 置換されていてもよい C 1－6
アルキル基 (例、メチル)、(3) 置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基 (例、メ
トキシ)、(4) カルボキシ基、(5) 置換されていてもよい C 1－6 アルコキシカル
ボニル基 (例、エトキシカルボニル) および (6) カルバモイル基から選ばれる 1～3 個
(好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。
)、または (2) 式：

【0 2 3 5】

【化 7 4】



10

【0 2 3 6】

(式中、 X^4 および X^5 の組み合わせ (X^4 、 X^5) が、(炭素原子、炭素原子) であり；
環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、
塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環 D が、ベンゼン環、5 ないし 7 員芳香族複素環 (例、ピリジン環) または 5 ないし 7
員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり；

X^6 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり；

X^7 が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり；

X^8 および X^9 の組み合わせ (X^8 、 X^9) が、(炭素原子、炭素原子) であり；

X^9 および X^{10} が、互いに結合して、それぞれ置換されていてもよい、5 ないし 14
員芳香族複素環 (例、ピラゾール環、ピリジン環) または 3 ないし 14 員非芳香族複素環
(例、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環) を形成す
る；

20

化合物 (I)。

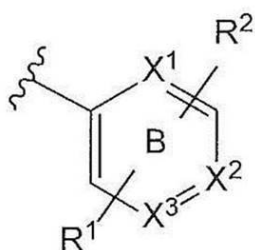
【0 2 3 7】

[化合物 B-4-I]

環 A が、(1) 式：

【0 2 3 8】

【化 7 5】



30

【0 2 3 9】

(式中、 X^1 、 X^2 および X^3 の組み合わせ (X^1 、 X^2 、 X^3) が、(炭素原子、炭素原
子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

40

R^1 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲ
ン化されていてもよいメチル (例、メチル、トリフルオロメチル)、または (3) ハロゲ
ン化されていてもよいメチル (例、メチル) で置換されたヒドロキシ基であり；

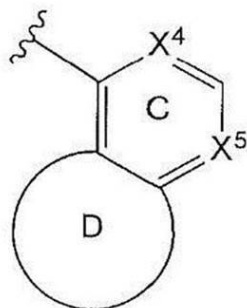
R^2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ
基、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の
置換基で置換されていてもよい C₁ - 6 アルキル基 (例、メチル)、(4) C₁ - 6 アル
コキシ基 (例、メトキシ)、(5) カルボキシ基、(6) C₁ - 6 アルコキシカルボニ
ル基 (例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル) または (7) カルバモイル基であ
り；

50

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁－6 アルキル基 (例、メチル)、(3) C₁－6 アルコキシ基 (例、メトキシ)、(4) カルボキシ基、(5) C₁－6 アルコキシカルボニル基 (例、エトキシカルボニル) および (6) カルバモイル基から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または (2) 式:

【0240】

【化76】



10

【0241】

(式中、X₄ および X₅ の組み合わせ (X₄、X₅) が、(炭素原子、炭素原子) であり;

20

環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく;

環 D が、ベンゼン環、5 ないし 7 員芳香族複素環 (例、ピリジン環) または 5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり;

X₆ が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり;

X₇ が、ハロゲン原子 (例、フッ素原子) であり;

X₈ および X₉ の組み合わせ (X₈、X₉) が、(炭素原子、炭素原子) であり;

X₉ および X₁₀ が、互いに結合して、それぞれオキシ基で置換されていてもよい、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環、ピリジン環) または 3 ないし 14 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロピロール環、テトラヒドロピリジン環、ジヒドロオキサジン環) を形成する;

30

化合物 (I)。

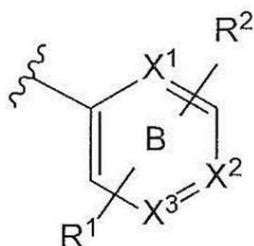
【0242】

【化合物 C-4-I】

環 A が、(1) 式:

【0243】

【化77】



40

【0244】

(式中、X₁、X₂ および X₃ の組み合わせ (X₁、X₂、X₃) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり;

R₁ が、(1) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2) メチル、または (3) メチルで置換されたヒドロキシ基であり;

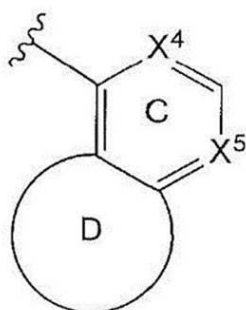
50

R²が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁～6 アルキル基 (例、メチル) または (3) C₁～6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁～6 アルキル基 (例、メチル) および (3) C₁～6 アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。)、または (2) 式：

【0245】

【化78】



10

【0246】

(式中、X⁴およびX⁵の組み合わせ(X⁴、X⁵)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

環 C が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) のハロゲン原子 (例、塩素原子) でさらに置換されていてもよく；

環 D が、5 ないし 7 員非芳香族複素環 (例、ジヒドロフラン環) である。) であり；

X⁶が、フッ素原子であり；

X⁷が、フッ素原子であり；

X⁸およびX⁹の組み合わせ(X⁸、X⁹)が、(炭素原子、炭素原子)であり；

X⁹およびX¹⁰が、互いに結合して、5 ないし 14 員芳香族複素環 (例、ピラゾール環) を形成する；

化合物 (I)。

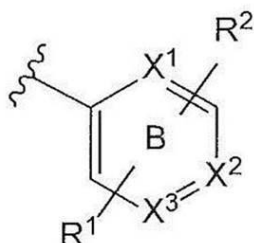
【0247】

【化合物 D-4-I】

環 A が、(1) 式：

【0248】

【化79】



40

【0249】

(式中、X¹、X²およびX³の組み合わせ(X¹、X²、X³)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

R¹が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、または (3) メチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R²が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁～6 アルキル基 (例、メチル) または (3) C₁～6 ア

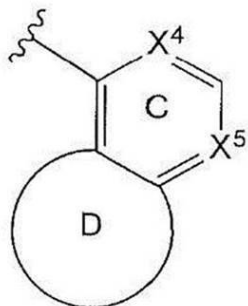
50

ルコキシ基（例、メトキシ）であり；

環 B が、（１）ハロゲン原子（例、塩素原子）および（２）１～３個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C₁－６アルキル基（例、メチル）から選ばれる１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）の置換基でさらに置換されていてもよい。））、または（２）式：

【０２５０】

【化８０】



10

【０２５１】

（式中、X₄およびX₅の組み合わせ（X₄、X₅）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

環 C が、１～３個（好ましくは１～２個、より好ましくは１個）のハロゲン原子（例、塩素原子）でさらに置換されていてもよく；

20

環 D が、５ないし７員非芳香族複素環（例、ジヒドロフラン環）である。）であり；

X₆ が、フッ素原子であり；

X₇ が、フッ素原子であり；

X₈ および X₉ の組み合わせ（X₈、X₉）が、（炭素原子、炭素原子）であり；

X₉ および X₁₀ が、互いに結合して、５ないし１４員芳香族複素環（例、ピラゾール環）を形成する；

化合物（Ⅰ）。

【０２５２】

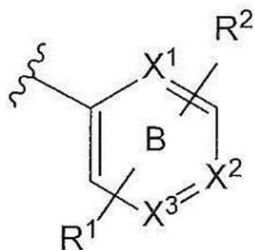
【化合物 A－５－Ⅰ】

30

環 A が、式：

【０２５３】

【化８１】



40

【０２５４】

（式中、X₁、X₂およびX₃の組み合わせ（X₁、X₂、X₃）が、（炭素原子、炭素原子、炭素原子）または（炭素原子、炭素原子、窒素原子）であり；

R₁ が、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）ハロゲン化されていてもよいメチル（例、メチル、トリフルオロメチル）、または（３）ハロゲン化されていてもよいメチル（例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル）で置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R₂ が、（１）ハロゲン原子（例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子）、（２）ヒドロキシ基、（３）シアノ基、（４）置換されていてもよい C₁－６アルキル基（例、メチル

50

、イソプロピル)、(5)置換されていてもよいC₁–6アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、(6)カルボキシ基、(7)置換されていてもよいC₁–6アルコキシ–カルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(8)モノ–またはジ–C₁–6アルキルアミノ基(例、メチルアミノ)、(9)カルバモイル基または(10)モノ–またはジ–C₁–6アルキル–カルバモイル基(例、メチルカルバモイル)であり；

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(3)置換されていてもよいC₁–6アルコキシ基(例、メトキシ)、(4)カルボキシ基、(5)置換されていてもよいC₁–6アルコキシ–カルボニル基(例、エトキシカルボニル)および(6)カルバモイル基から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)であり；

X₆が、水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり；

X₇が、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり；

X₈およびX₉の組み合わせ(X₈、X₉)が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

環Eが、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、臭素原子)、(2)置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル)、(3)置換されていてもよいC₁–6アルコキシ基(例、メトキシ)および(4)置換されていてもよいアミノ基から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよく；

X₁₀が、水素原子または(1)置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、イソペンチル)、(2)置換されていてもよいC₃–10シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3)置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4)置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル)、(5)置換されていてもよいC₁–6アルキル–カルボニル基(例、メチルカルボニル)および(6)置換されていてもよいC₃–10シクロアルキル–カルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル)から選ばれる1~2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

化合物(I)。

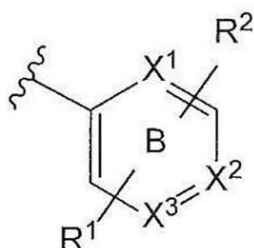
【0255】

[化合物B-5-I]

環Aが、式：

【0256】

【化82】



【0257】

(式中、X₁、X₂およびX₃の組み合わせ(X₁、X₂、X₃)が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子)または(炭素原子、炭素原子、窒素原子)であり；

R₁が、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、トリフルオロメチル)、または(3)ハロゲン化されていてもよいメチル(例、メチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル)で置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R²が、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2)ヒドロキシ基、(3)シアノ基、(4)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、ヒドロキシ基およびC₁–6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(5)1~3個のハロゲン原子(例、フッ素原子)で置換されていてもよいC₁–6アルコキシ基(例、メトキシ、エトキシ)、(6)カルボキシ基、(7)C₁–6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル、エトキシカルボニル)、(8)モノーまたはジーC₁–6アルキルアミノ基(例、メチルアミノ)、(9)カルバモイル基または(10)モノーまたはジーC₁–6アルキルカルバモイル基(例、メチルカルバモイル)であり；

10

環Bが、(1)ハロゲン原子(例、塩素原子)、(2)ヒドロキシ基およびC₁–6アルコキシカルボニル基(例、メトキシカルボニル)基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル、イソプロピル)、(3)C₁–6アルコキシ基(例、メトキシ)、(4)カルボキシ基、(5)C₁–6アルコキシカルボニル基(例、エトキシカルボニル)および(6)カルバモイル基から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよい。)であり；

X⁶が、水素原子またはハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり；

X⁷が、ハロゲン原子(例、フッ素原子、塩素原子)であり；

X⁸およびX⁹の組み合わせ(X⁸、X⁹)が、(炭素原子、炭素原子)、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子)または(窒素原子、窒素原子)であり；

20

環Eが、(1)ハロゲン原子(例、フッ素原子、臭素原子)、(2)C₁–6アルキル基(例、メチル)、(3)C₁–6アルコキシ基(例、メトキシ)および(4)アミノ基から選ばれる1~3個(好ましくは1~2個、より好ましくは1個)の置換基でさらに置換されていてもよく；

X¹⁰が、水素原子または(1)(i)ハロゲン原子(例、フッ素原子)、(ii)ヒドロキシ基、(iii)1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃–10シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル)、(iv)1~3個のC₁–6アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル)および(v)C₁–6アルコキシ基(例、メトキシ)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル、1,1-ジメチルプロピル、イソペンチル)、(2)ヒドロキシ基およびヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁–6アルキル基(例、メチル)から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₃–10シクロアルキル基(例、シクロプロピル、シクロペンチル、シクロヘキシル)、(3)1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよい3ないし14員非芳香族複素環基(例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピロリジニル)、(4)1~3個のC₁–6アルキル基(例、メチル)で置換されていてもよい5ないし14員芳香族複素環基(例、ピラゾリル)、(5)C₁–6アルキルカルボニル基(例、メチルカルボニル)および(6)C₃–10シクロアルキルカルボニル基(例、シクロプロピルカルボニル)から選ばれる1~2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

30

40

化合物(I)。

【0258】

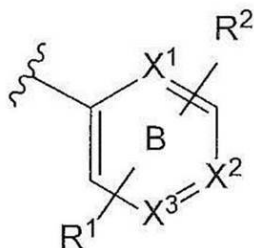
[化合物C-5-I]

環Aが、式：

【0259】

50

【化 8 3】



【0260】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) フッ素原子、塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチル、ジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルで置換されていてもよいヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、フッ素原子、塩素原子、臭素原子)、(2) シアノ基、(3) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル)、(4) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) または (5) モノーまたはジ－C 1－6 アルキルアミノ基 (例、メチルアミノ) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) および (3) C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；

X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、(1) C 1－6 アルキル基 (例、メチル) および (2) アミノ基から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよく；

X 10 が、(1) ヒドロキシ基および 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラニル) から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、イソブチル、tert-ブチル)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル)、(3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、オキセタニル、テトラヒドロフラニル) および (4) 1～3 個の C 1－6 アルキル基 (例、メチル) で置換されていてもよい 5 ないし 14 員芳香族複素環基 (例、ピラゾリル) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

化合物 (I)。

【0261】

【化合物 D－5－I】

環 A が、式：

【0262】

10

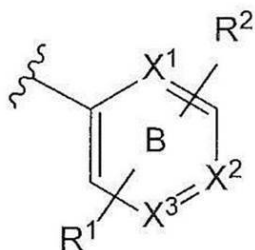
20

30

40

50

【化 8 4】



【 0 2 6 3 】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり；

R 2 が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる 1～3 個の置換基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) または (3) 1～3 個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよい C 1－6 アルコキシ基 (例、メトキシ) であり；

環 B が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および (2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、メチル) から選ばれる 1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり；

X 6 が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり；

X 7 が、フッ素原子または塩素原子であり；

X 8 および X 9 の組み合わせ (X 8、X 9) が、(炭素原子、窒素原子)、(窒素原子、炭素原子) または (窒素原子、窒素原子) であり；

環 E が、1～3 個 (好ましくは 1～2 個、より好ましくは 1 個) の C 1－6 アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく；

X 10 が、(1) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 1－6 アルキル基 (例、イソプロピル)、(2) 1～3 個のヒドロキシ基で置換されていてもよい C 3－10 シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) および (3) 3 ないし 14 員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン) から選ばれる 1～2 個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である；

化合物 (I)。

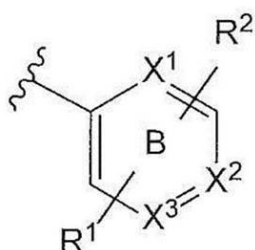
【 0 2 6 4 】

〔化合物 D－6－I〕

環 A が、式

【 0 2 6 5 】

【化 8 5】



【 0 2 6 6 】

(式中、X 1、X 2 および X 3 の組み合わせ (X 1、X 2、X 3) が、(炭素原子、炭素原子、炭素原子) または (炭素原子、炭素原子、窒素原子) であり；

R 1 が、(1) 塩素原子、臭素原子、(2) メチル、トリフルオロメチル、または (3)

) メチルまたはトリフルオロメチルで置換されたヒドロキシ基であり;

R²が、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子、臭素原子)、(2) ハロゲン原子 (例、フッ素原子) およびヒドロキシ基から選ばれる1~3個の置換基で置換されていてもよいC₁~6アルキル基 (例、メチル) または(3) 1~3個のハロゲン原子 (例、フッ素原子) で置換されていてもよいC₁~6アルコキシ基 (例、メトキシ) であり;

環Bが、(1) ハロゲン原子 (例、塩素原子) および(2) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁~6アルキル基 (例、メチル) から選ばれる1~3個 (好ましくは1~2個、より好ましくは1個) の置換基でさらに置換されていてもよい。) であり;

X⁶が、水素原子、フッ素原子または塩素原子であり;

X⁷が、フッ素原子または塩素原子であり;

X⁸およびX⁹の組み合わせ (X⁸、X⁹) が、(炭素原子、窒素原子) であり;

環Eが、1~3個 (好ましくは1~2個、より好ましくは1個) のC₁~6アルキル基 (例、メチル) でさらに置換されていてもよく;

X¹⁰が、(1) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₁~6アルキル基 (例、イソプロピル)、(2) 1~3個のヒドロキシ基で置換されていてもよいC₃~10シクロアルキル基 (例、シクロプロピル、シクロヘキシル) および(3) 3ないし14員非芳香族複素環基 (例、テトラヒドロフラン) から選ばれる1~2個の置換基で置換されていてもよいアミノ基である;

化合物(I)。

【0267】

化合物(I)の具体例としては、例えば、後述の実施例1~196の化合物が挙げられ、なかでも、

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (実施例7)、

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (実施例174)、または

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (実施例180)

が好ましい。

【0268】

式(I)で表される化合物の塩としては、薬理学的に許容される塩が好ましく、このような塩としては、例えば、無機塩基との塩、有機塩基との塩、無機酸との塩、有機酸との塩、塩基性または酸性アミノ酸との塩が挙げられる。

【0269】

無機塩基との塩の好適な例としては、ナトリウム塩、カリウム塩等のアルカリ金属塩; カルシウム塩、マグネシウム塩等のアルカリ土類金属塩; アルミニウム塩; アンモニウム塩が挙げられる。

【0270】

有機塩基との塩の好適な例としては、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ピリジン、ピコリン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、トリエタノールアミン、トロメタミン [トリス (ヒドロキシメチル) メチルアミン]、tert-ブチルアミン、シクロヘキシルアミン、ベンジルアミン、ジシクロヘキシルアミン、N,N-ジベンジルエチレンジアミンとの塩が挙げられる。

【0271】

無機酸との塩の好適な例としては、塩化水素、臭化水素、硝酸、硫酸、リン酸との塩が挙げられる。

【0272】

有機酸との塩の好適な例としては、ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、フタル酸、フマル

10

20

30

40

50

酸、シュウ酸、酒石酸、マレイン酸、クエン酸、コハク酸、リンゴ酸、マロン酸、メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸との塩が挙げられる。

【0273】

塩基性アミノ酸との塩の好適な例としては、アルギニン、リジン、オルニチンとの塩が挙げられる。

【0274】

酸性アミノ酸との塩の好適な例としては、アスパラギン酸、グルタミン酸との塩が挙げられる。

【0275】

化合物(I)が塩である場合、酢酸、フマル酸、マレイン酸、コハク酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、マロン酸またはトリフルオロ酢酸との塩が好ましい。

【0276】

本発明化合物の製造法について以下に説明する。

【0277】

以下の製造方法における各工程で用いられた原料や試薬、ならびに得られた化合物は、それぞれ塩を形成していてもよい。このような塩としては、例えば、前述の本発明化合物の塩と同様のもの等が挙げられる。

【0278】

各工程で得られた化合物が遊離化合物である場合には、自体公知の方法により、目的とする塩に変換することができる。逆に各工程で得られた化合物が塩である場合には、自体公知の方法により、遊離体または目的とする他の種類の塩に変換することができる。

【0279】

各工程で得られた化合物は反応液のままか、または粗生成物として得た後に、次反応に用いることもできる。あるいは、各工程で得られた化合物を、常法に従って、反応混合物から濃縮、晶出、再結晶、蒸留、溶媒抽出、分溜、クロマトグラフィーなどの分離手段により単離および／または精製することができる。

【0280】

各工程の原料や試薬の化合物が市販されている場合には、市販品をそのまま用いることができる。

【0281】

各工程の反応において、反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは10分～8時間である。

【0282】

各工程の反応において、反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常-78℃～300℃、好ましくは-78℃～150℃である。

【0283】

各工程の反応において、圧力は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載が無い場合、通常1気圧～20気圧、好ましくは1気圧～3気圧である。

【0284】

各工程の反応において、例えば、Biotage社製InitiatorなどのMicrowave合成装置を用いることがある。反応温度は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載がない場合、通常室温～300℃、好ましくは50℃～250℃である。反応時間は、用いる試薬や溶媒により異なり得るが、特に記載の無い場合、通常1分～48時間、好ましくは1分～8時間である。

【0285】

各工程の反応において、試薬は、特に記載が無い場合、基質に対して0.5当量～20当量、好ましくは0.8当量～5当量が用いられる。試薬を触媒として使用する場合、試薬は基質に対して0.001当量～1当量、好ましくは0.01当量～0.2当量が用いられる。試薬が反応溶媒を兼ねる場合、試薬は溶媒量が用いられる。

【0286】

各工程の反応において、特に記載が無い場合、これらの反応は、無溶媒、あるいは適当な溶媒に溶解または懸濁して行われる。溶媒の具体例としては、実施例に記載されている溶媒、あるいは以下が挙げられる。

アルコール類：メタノール、エタノール、*tert*-ブチルアルコール、2-メトキシエタノールなど；

エーテル類：ジエチルエーテル、ジフェニルエーテル、テトラヒドロフラン、1, 2-ジメトキシエタンなど；

芳香族炭化水素類：クロロベンゼン、トルエン、キシレンなど；

飽和炭化水素類：シクロヘキサン、ヘキサンなど；

アミド類：N, N-ジメチルホルムアミド、N-メチルピロリドンなど；

ハロゲン化炭化水素類：ジクロロメタン、四塩化炭素など；

ニトリル類：アセトニトリルなど；

スルホキシド類：ジメチルスルホキシドなど；

芳香族有機塩基類：ピリジンなど；

酸無水物類：無水酢酸など；

有機酸類：ギ酸、酢酸、トリフルオロ酢酸など；

無機酸類：塩酸、硫酸など；

エステル類：酢酸エチルなど；

ケトン類：アセトン、メチルエチルケトンなど；

水。

上記溶媒は、二種以上を適宜の割合で混合して用いてもよい。

【0287】

各工程の反応において塩基を用いる場合、例えば、以下に示す塩基、あるいは実施例に記載されている塩基が用いられる。

無機塩基類：水酸化ナトリウム、水酸化マグネシウム、炭酸ナトリウム、炭酸カルシウム、炭酸水素ナトリウムなど；

有機塩基類：トリエチルアミン、ジエチルアミン、ピリジン、4-ジメチルアミノピリジン、N, N-ジメチルアニリン、1, 4-ジアザビシクロ[2. 2. 2]オクタン、1, 8-ジアザビシクロ[5. 4. 0]-7-ウンデセン、イミダゾール、ピペリジンなど；

金属アルコキシド類：ナトリウムエトキシド、カリウム*tert*-ブトキシドなど；

アルカリ金属水素化物類：水素化ナトリウムなど；

金属アミド類：ナトリウムアミド、リチウムジイソプロピルアミド、リチウムヘキサメチルジシラジドなど；

有機リチウム類：*n*-ブチルリチウムなど。

【0288】

各工程の反応において酸または酸性触媒を用いる場合、例えば、以下に示す酸や酸性触媒、あるいは実施例に記載されている酸や酸性触媒が用いられる。

無機酸類：塩酸、硫酸、硝酸、臭化水素酸、リン酸など；

有機酸類：酢酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、*p*-トルエンスルホン酸、10-カンファースルホン酸など；

ルイス酸：三フッ化ホウ素ジエチルエーテル錯体、ヨウ化亜鉛、無水塩化アルミニウム、無水塩化亜鉛、無水塩化鉄など。

【0289】

各工程の反応は、特に記載の無い限り、自体公知の方法、例えば、第5版実験化学講座、13巻～19巻（日本化学会編）；新実験化学講座、14巻～15巻（日本化学会編）；精密有機化学 改訂第2版（L. F. Fieser, Th. Fieser, 南江堂）；改訂 有機人名反応 そのしくみとポイント（東郷秀雄著、講談社）；Organic Syntheses Collective Volume I~VII (John Wiley & Sons Inc)；Modern Organic Synthesis in the Laboratory A Collection of Standard Ex

10

20

30

40

50

perimental Procedures (Jie Jack Li 著、Oxford University 出版) ; Comprehensive Heterocyclic Chemistry III, Vol. 1~Vol. 14 (エルゼビア・ジャパン株式会社) ; 人名反応に学ぶ有機合成戦略 (富岡清監訳、化学同人発行) ; コンプリヘンシブ・オーガニック・トランスフォーメーションズ (VCH Publishers Inc.) 1989 年刊などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。
【0290】

各工程において、官能基の保護または脱保護反応は、自体公知の方法、例えば、Wiley-Interscience 社 2007 年刊「Protective Groups in Organic Synthesis, 4th Ed.」(Theodora W. Greene, Peter G. M. Wuts 著) ; Thieme 社 2004 年刊「Protecting Groups 3rd Ed.」(P. J. Kocienski 著) などに記載された方法、あるいは実施例に記載された方法に準じて行われる。

10

アルコールなどの水酸基やフェノール性水酸基の保護基としては、例えば、メトキシメチルエーテル、ベンジルエーテル、tert-ブチルジメチルシリルエーテル、テトラヒドロピラニルエーテルなどのエーテル型保護基；酢酸エステルなどのカルボン酸エステル型保護基；メタンスルホン酸エステルなどのスルホン酸エステル型保護基；tert-ブチルカルボネートなどの炭酸エステル型保護基などが挙げられる。

アルデヒドのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルアセタールなどのアセタール型保護基；1,3-ジオキサンなどの環状アセタール型保護基などが挙げられる。

20

ケトンのカルボニル基の保護基としては、例えば、ジメチルケタールなどのケタール型保護基；1,3-ジオキサンなどの環状ケタール型保護基；O-メチルオキシムなどのオキシム型保護基；N,N-ジメチルヒドラゾンなどのヒドラゾン型保護基などが挙げられる。

カルボキシル基の保護基としては、例えば、メチルエステルなどのエステル型保護基；N,N-ジメチルアミドなどのアミド型保護基などが挙げられる。

チオールの保護基としては、例えば、ベンジルチオエーテルなどのエーテル型保護基；チオ酢酸エステル、チオカルボネート、チオカルバメートなどのエステル型保護基などが挙げられる。

アミノ基や、イミダゾール、ピロール、インドールなどの芳香族ヘテロ環の保護基としては、例えば、ベンジルカルバメートなどのカルバメート型保護基；アセトアミドなどのアミド型保護基；N-トリフェニルメチルアミン、4-メトキシベンジルアミンなどのアルキルアミン型保護基、メタンスルホンアミドなどのスルホンアミド型保護基などが挙げられる。

30

保護基の除去は、自体公知の方法、例えば、酸、塩基、紫外光、ヒドラジン、フェニルヒドラジン、N-メチルジチオカルバミン酸ナトリウム、テトラブチルアンモニウムフルオリド、酢酸パラジウム、トリアルキルシリルハライド（例えば、トリメチルシリルヨージド、トリメチルシリルプロミド）を使用する方法や還元法などを用いて行うことができる。

【0291】

40

各工程において、還元反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化アルミニウムリチウム、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL-H)、水素化ホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシホウ素テトラメチルアンモニウムなどの金属水素化物類；ボランテトラヒドロフラン錯体などのボラン類；ラネーニッケル；ラネーコバルト；水素；ギ酸；トリエチルシランなどが挙げられる。炭素-炭素二重結合あるいは三重結合を還元する場合は、パラジウム-カーボンや Lindlar 触媒などの触媒を用いる方法がある。またボラン類と塩化カルシウム等の塩類を共に用いる方法もある。

【0292】

各工程において、酸化反応を行う場合、使用される酸化剤としては、m-クロロ過安息

50

香酸 (mCPBA)、過酸化水素、tert-ブチルヒドロペルオキシドなどの過酸類；過塩素酸テトラブチルアンモニウムなどの過塩素酸塩類；塩素酸ナトリウムなどの塩素酸塩類；亜塩素酸ナトリウムなどの亜塩素酸塩類；過ヨウ素酸ナトリウムなどの過ヨウ素酸塩類；ヨードシルベンゼンなどの高原子価ヨウ素試薬；二酸化マンガン、過マンガン酸カリウムなどのマンガンを含む試薬；四酢酸鉛などの鉛類；クロロクロム酸ピリジニウム (PCC)、ニクロム酸ピリジニウム (PDC)、ジョーンズ試薬などのクロムを含む試薬；N-ブロモスクシンイミド (NBS) などのハロゲン化合物類；酸素；オゾン；三酸化硫黄・ピリジン錯体；四酸化オスミウム；二酸化セレン；2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン (DDQ) などが挙げられる。

【0293】

各工程において、ラジカル環化反応を行う場合、使用されるラジカル開始剤としては、アゾビスイソブチロニトリル (AIBN) などのアゾ化合物；4-4'-アゾビス-4-シアノペンタン酸 (ACPA) などの水溶性ラジカル開始剤；空気あるいは酸素存在下でのトリエチルホウ素；過酸化ベンゾイルなどが挙げられる。また、使用されるラジカル反応試剤としては、トリブチルスタナン、トリストリメチルシリルシラン、1, 1, 2, 2-テトラフェニルジシラン、ジフェニルシラン、ヨウ化サマリウムなどが挙げられる。

【0294】

各工程において、Wittig反応を行う場合、使用されるWittig試薬としては、アルキリデンホスホラン類などが挙げられる。アルキリデンホスホラン類は、自体公知の方法、例えば、ホスホニウム塩と強塩基を反応させることで調製することができる。

【0295】

各工程において、Horner-Emmons反応を行う場合、使用される試薬としては、ジメチルホスホノ酢酸メチル、ジエチルホスホノ酢酸エチルなどのホスホノ酢酸エステル類；アルカリ金属水素化物類、有機リチウム類などの塩基が挙げられる。

【0296】

各工程において、Friedel-Crafts反応を行う場合、使用される試薬としては、ルイス酸と酸クロリドとの組み合わせ、あるいはルイス酸とアルキル化剤（例、ハロゲン化アルキル類、アルコール、オレフィン類など）との組み合わせが挙げられる。あるいは、ルイス酸の代わりに、有機酸や無機酸を用いることもでき、酸クロリドの代わりに、無水酢酸などの酸無水物を用いることもできる。

【0297】

各工程において、芳香族求核置換反応を行う場合、試薬としては、求核剤（例、アミン類、イミダゾールなど）と塩基（例、有機塩基類など）が用いられる。

【0298】

各工程において、カルボアニオンによる求核付加反応、カルボアニオンによる求核1, 4-付加反応 (Michael付加反応)、あるいはカルボアニオンによる求核置換反応を行う場合、カルボアニオンを発生するために用いる塩基としては、有機リチウム類、金属アルコキシド類、無機塩基類、有機塩基類などが挙げられる。

【0299】

各工程において、Grignard反応を行う場合、Grignard試薬としては、フェニルマグネシウムブロミドなどのアリールマグネシウムハライド類；メチルマグネシウムブロミドなどのアルキルマグネシウムハライド類が挙げられる。Grignard試薬は、自体公知の方法、例えばエーテルあるいはテトラヒドロフランを溶媒として、ハロゲン化アルキルまたはハロゲン化アリールと、金属マグネシウムとを反応させることにより調製することができる。

【0300】

各工程において、Knoevenagel縮合反応を行う場合、試薬としては、二つの電子求引基に挟まれた活性メチレン化合物（例、マロン酸、マロン酸ジエチル、マロニトリルなど）および塩基（例、有機塩基類、金属アルコキシド類、無機塩基類）が用いられる。

10

20

30

40

50

【0301】

各工程において、Vilsmeier-Haack反応を行う場合、試薬としては、塩化ホスホリルとアミド誘導体（例、N，N-ジメチルホルムアミドなど）が用いられる。

【0302】

各工程において、アルコール類、アルキルハライド類、スルホン酸エステル類のアジド化反応を行う場合、使用されるアジド化剤としては、ジフェニルホスホリルアジド（DPPA）、トリメチルシリルアジド、アジ化ナトリウムなどが挙げられる。例えば、アルコール類をアジド化する場合、ジフェニルホスホリルアジドと1，8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン（DBU）を用いる方法やトリメチルシリルアジドとルイス酸を用いる方法などがある。

10

【0303】

各工程において、還元的アミノ化反応を行う場合、使用される還元剤としては、水素化トリアセトキシホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素、ギ酸などが挙げられる。基質がアミン化合物の場合は、使用されるカルボニル化合物としては、パラホルムアルデヒドの他、アセトアルデヒドなどのアルデヒド類、シクロヘキサノンなどのケトン類が挙げられる。基質がカルボニル化合物の場合は、使用されるアミン類としては、アンモニア、メチルアミンなどの1級アミン；ジメチルアミンなどの2級アミンなどが挙げられる。

【0304】

各工程において、光延反応を行う場合、試薬としては、アゾジカルボン酸エステル類（例、アゾジカルボン酸ジエチル（DEAD）、アゾジカルボン酸ジイソプロピル（DIPAD）など）およびトリフェニルホスフィンが用いられる。

20

【0305】

各工程において、エステル化反応、アミド化反応、あるいはウレア化反応を行う場合、使用される試薬としては、酸クロリド、酸ブロミドなどのハロゲン化アシル体；酸無水物、活性エステル体、硫酸エステル体など活性化されたカルボン酸類が挙げられる。カルボン酸の活性化剤としては、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)カルボジイミド塩酸塩（WSCD）などのカルボジイミド系縮合剤；4-(4,6-ジメトキシ-1,3,5-トリアジン-2-イル)-4-メチルモルホリニウムクロライド-n-ハイドレート（DMT-MM）などのトリアジン系縮合剤；1,1-カルボニルジイミダゾール（CDI）などの炭酸エステル系縮合剤；ジフェニルリン酸アジド（DPPA）；ベンゾトリアゾール-1-イルオキシ-トリスジメチルアミノホスホニウム塩（BOP試薬）；ヨウ化2-クロロ-1-メチル-ピリジニウム（向山試薬）；塩化チオニル；クロロギ酸エチルなどのハロギ酸低級アルキル；O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロリン酸塩（HATU）；硫酸；あるいはこれらの組み合わせなどが挙げられる。カルボジイミド系縮合剤を用いる場合、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール（HOBt）、N-ヒドロキシコハク酸イミド（HOSu）、ジメチルアミノピリジン（DMAP）などの添加剤をさらに反応に加えてもよい。

30

【0306】

各工程において、カップリング反応を行う場合、使用される金属触媒としては、酢酸パラジウム（II）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（II）、ジクロロビス（トリエチルホスフィン）パラジウム（II）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）、塩化1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンパラジウム（II）、ジクロロビス（トリシクロヘキシルホスフィン）パラジウム（II）、ビス（ジ-tert-ブチル（4-ジメチルアミノフェニル）ホスフィン）ジクロロパラジウム（II）などのパラジウム化合物；テトラキス（トリフェニルホスフィン）ニッケル（0）などのニッケル化合物；塩化トリス（トリフェニルホスフィン）ロジウム（III）などのロジウム化合物；コバルト化合物；酸化銅、ヨウ化銅（I）などの銅化合物；白金化合物などが挙げられる。さらに反応に塩基を加えてもよく、このような塩基としては、無機塩基類や有機塩基類など

40

50

が挙げられる。

【0307】

各工程において、チオカルボニル化反応を行う場合、チオカルボニル化剤としては、代表的には五硫化ニリンが用いられるが、五硫化ニリンの他に、2,4-ビス(4-メトキシフェニル)-1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド(Lawesson試薬)などの1,3,2,4-ジチアジホスフェタン-2,4-ジスルフィド構造を持つ試薬を用いてもよい。

【0308】

各工程において、Wohler-Ziegler反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、N-ヨードコハク酸イミド、N-ブロモコハク酸イミド(NBS)、N-クロロコハク酸イミド(NCS)、臭素、塩化スルフィリルなどが挙げられる。さらに、熱、光、過酸化ベンゾイル、アゾビスイソブチロニトリルなどのラジカル開始剤を反応に加えることで、反応を加速させることができる。

【0309】

各工程において、ヒドロキシ基のハロゲン化反応を行う場合、使用されるハロゲン化剤としては、ハロゲン化水素酸と無機酸の酸ハロゲン化物、具体的には、塩素化では、塩酸、塩化チオニル、オキシ塩化リンなど、臭素化では、48%臭化水素酸などが挙げられる。また、トリフェニルホスフィンと四塩化炭素または四臭化炭素などとの作用により、アルコールからハロゲン化アルキル体を得る方法を用いてもよい。あるいは、アルコールをスルホン酸エステルに変換の後、臭化リチウム、塩化リチウムまたはヨウ化ナトリウムと反応させるような2段階の反応を経てハロゲン化アルキル体を合成する方法を用いてもよい。

【0310】

各工程において、Arbuzov反応を行う場合、使用される試薬としては、プロモ酢酸エチルなどのハロゲン化アルキル類；トリエチルホスファイトやトリ(イソプロピル)ホスファイトなどのホスファイト類が挙げられる。

【0311】

各工程において、スルホン酸エステル化反応を行う場合、使用されるスルホニル化剤としては、メタンスルホニルクロリド、p-トルエンスルホニルクロリド、メタンスルホン酸無水物、p-トルエンスルホン酸無水物などが挙げられる。

【0312】

各工程において、加水分解反応を行う場合、試薬としては、酸または塩基が用いられる。また、tert-ブチルエステルの酸加水分解反応を行う場合、副生するtert-ブチルカチオンを還元的にトラップするためにギ酸やトリエチルシランなどを加えることがある。

【0313】

各工程において、脱水反応を行う場合、使用される脱水剤としては、硫酸、五酸化ニリン、オキシ塩化リン、N,N'-ジシクロヘキシルカルボジイミド、アルミナ、ポリリン酸などが挙げられる。

【0314】

各工程において、脱トリメチルシリル反応を行う場合、使用される試薬としては、TBAF等のフッ化物類、塩酸等の酸類および水酸化カリウム等の塩基類が挙げられる。

【0315】

各工程において、スルホンアミド化反応を行う場合、使用される試薬としては、スルホニルクロリドなどのハロゲン化スルホニル体類が挙げられる。

【0316】

各工程において、アニリン類からSandmeyer反応によるスルホニルクロリド合成反応を行う場合、ジアゾ化の工程に使用される試薬としては、亜硝酸ナトリウム等の亜硝酸塩類が挙げられる。また塩酸などの酸が用いられる。ジアゾニオ基を塩化スルホニル基に変換する工程で使用される試薬としては、二酸化硫黄を含む溶液と塩化銅(I)等が挙

10

20

30

40

50

げられる。二酸化硫黄を含む溶液は塩化チオニルと水の反応等により得られる。反応は0℃以下で実施することが好ましい。

【0317】

各工程において、アニリン類もしくはアミノ基を有する複素環化合物からベンジルスルフィド体の合成反応を行う場合、使用される試薬としては、亜硝酸アミルなどの亜硝酸アルキル類と1,2-ジベンジルジスルフィド等が挙げられる。

【0318】

各工程において、ハロゲンを有する芳香環および複素環化合物からベンジルスルフィド体への求核置換反応を行う場合、使用される試薬としては、ベンジルメルカプタン等のチオール類とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)等の遷移金属触媒類と4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテンや1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン等の配位子類とDIPEA等の塩基類が挙げられる。

10

【0319】

各工程において、アミノ基を有する複素環化合物からSandmeyer反応によるハロゲンを有する複素環化合物の合成反応を行う場合、ジアゾ化の工程に使用される試薬としては、亜硝酸アミル等の亜硝酸アルキル類と塩化銅(II)等が挙げられる。

【0320】

各工程において、ベンジルスルフィド体からスルホニルクロリド体の合成反応を行う場合、使用される溶媒および試薬としては、酢酸と水等の溶媒とN-クロロコハク酸イミド等のハロゲン類等が挙げられる。

20

【0321】

各工程において、芳香族類にクロルスルホニル化反応を行う場合、使用される試薬としては、クロルスルホン酸が挙げられる。

【0322】

各工程において、スルホニルクロリド類のヒドロキシ基のメチル化反応を行う場合、使用される試薬としては、トリフルオロボランヒドロフルオリドと(ジアゾメチル)トリメチルシラン等が挙げられる。

【0323】

各工程において、Curtius転移反応を行う場合、使用される試薬としては、ジイソプロピルエチルアミン(DIPEA)等の塩基類、ジフェニルホスホリルアジドとtert-ブタノール等が挙げられる。

30

【0324】

各工程において、スルホン酸類からスルホニルクロリド類の合成反応を行う場合、使用される試薬としては、塩化チオニルと触媒量のDMF等が挙げられる。

【0325】

以下に、化合物(I)の製造方法について、反応式を含め、より具体的に説明する。

以下の反応式中の各記号は、特に記載のない限り、前記と同意義を示す。

【0326】

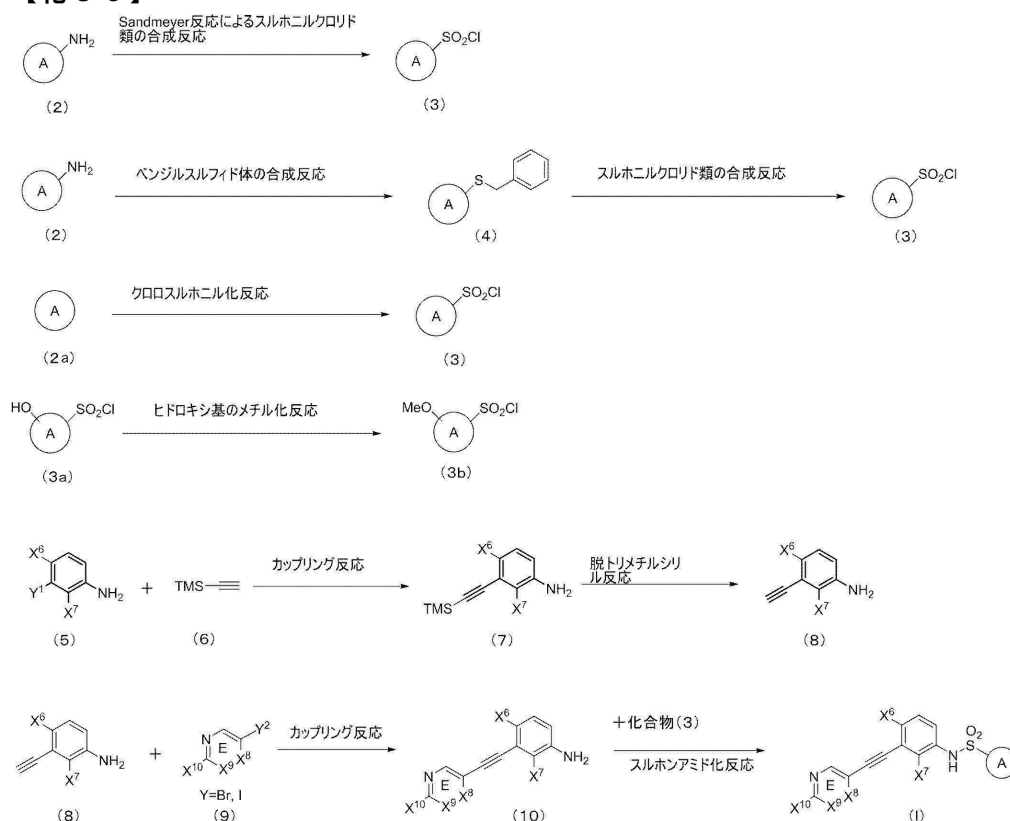
[製造法A-1]

化合物(I)は以下の方法で製造することができる。

40

【0327】

【化 8 6】



10

20

【0 3 2 8】

(式中、Y¹およびY²は、それぞれ独立して、臭素原子またはヨウ素原子を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)

【0 3 2 9】

スルホンアミド化反応に用いる化合物(3)(具体的には、スルホニルクロリド類である化合物)は、化合物(2)をSandmeyer反応によるスルホニルクロリド類の合成反応に付することで製造することができる。また、化合物(3)は、化合物(2)をベンジルスルフィド体の合成反応に付したあと、得られる化合物(4)をスルホニルクロリド類の合成反応に付することで製造することができる。さらに、化合物(3)は、化合物(2a)をクロロスルホニル化反応に付することで製造することもできる。

30

【0 3 3 0】

このようにして得られた化合物(3)の置換基を、自体公知の手段を適用して変換(すなわち、置換基の導入や官能基変換)することにより、化合物(3)に含まれる別の化合物またはその塩を製造することもできる。

例えば、化合物(3)に含まれる化合物(3b)は、化合物(3)に含まれる化合物(3a)をヒドロキシ基のメチル化反応に付することで製造することができる。

【0 3 3 1】

化合物(7)は、化合物(5)と化合物(6)をカップリング反応に付することで製造することができる。

40

【0 3 3 2】

化合物(8)は、化合物(7)を脱トリメチルシリル反応に付することで製造することができる。

【0 3 3 3】

化合物(10)は、化合物(8)と化合物(9)をカップリング反応に付することで製造することができる。

【0 3 3 4】

化合物(I)は、化合物(10)をスルホンアミド化反応に付することで製造することが

50

できる。

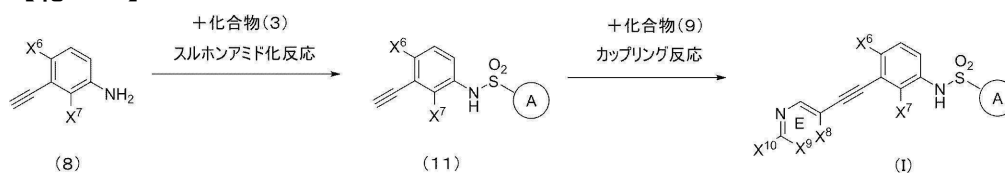
【0335】

〔製造法A-2〕

化合物(I)は化合物(8)より以下の方法でも製造することができる。

【0336】

【化87】



10

【0337】

化合物(11)は、化合物(8)をスルホンアミド化反応に付すことで製造することができる。

【0338】

化合物(I)は、化合物(11)と化合物(9)をカップリング反応に付すことで製造することができる。

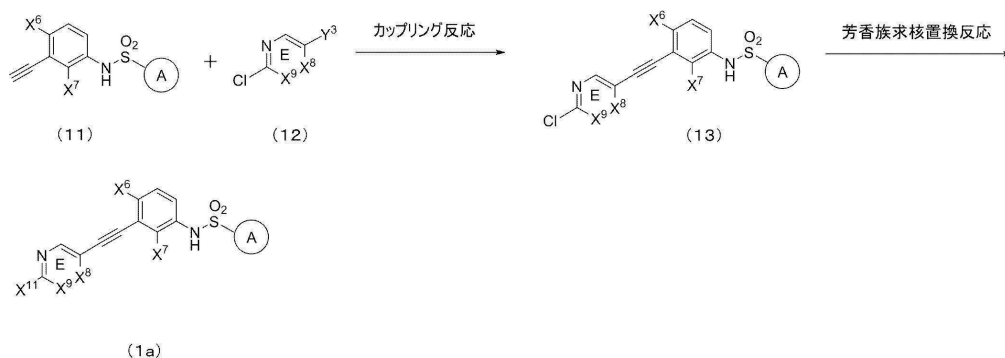
【0339】

〔製造法A-3〕

化合物(I)に含まれる化合物(1a)は以下の方法でも製造することができる。

【0340】

【化88】



30

【0341】

(式中、X11は、置換されていてもよいアミノ基を示し、Y3は、臭素原子またはヨウ素原子を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)

【0342】

化合物(13)は、化合物(11)と化合物(12)をカップリング反応に付すことで製造することができる。

【0343】

化合物(1a)は、化合物(13)を芳香族求核置換反応に付すことで製造することができる。

40

【0344】

〔製造法A-4〕

化合物(I)に含まれる化合物(1c)は、化合物(I)に含まれる化合物(1b)より以下の方法で製造することができる。化合物(1b)は、上記に示した製造法A-1～A-3により製造することができる。

【0345】

50

【化 8 9】



【0 3 4 6】

(式中、R はアルキル基を示し、他の記号は前記と同意義を示す。)

【0 3 4 7】

化合物 (1 c) は、化合物 (1 b) を還元反応に付すことで製造することができる。

10

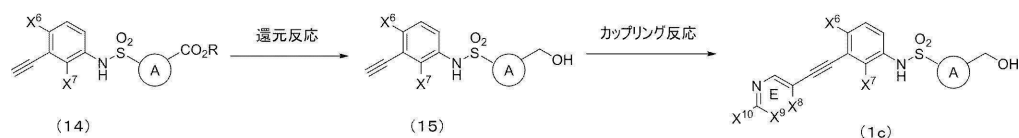
【0 3 4 8】

【製造法 A-5】

化合物 (1 c) は、化合物 (1 1) に含まれる化合物 (1 4) より以下の方法でも製造することができる。

【0 3 4 9】

【化 9 0】



20

【0 3 5 0】

化合物 (1 5) は、化合物 (1 4) を還元反応に付すことで製造することができる。化合物 (1 c) は化合物 (1 5) をカップリング反応に付すことで製造することができる。

【0 3 5 1】

【製造法 A-6】

化合物 (I) に含まれる化合物 (1 d) は、化合物 (I) に含まれる化合物 (1 b) より以下の方法で製造することができる。

【0 3 5 2】

【化 9 1】



30

【0 3 5 3】

化合物 (1 d) は、化合物 (1 b) を加水分解反応に付すことで合成することができる。

【0 3 5 4】

【製造法 A-7】

化合物 (I) に含まれる化合物 (1 e) は、化合物 (I) に含まれる化合物 (1 d) より以下の方法で製造することができる。

40

【0 3 5 5】

【化 9 2】



【0 3 5 6】

化合物 (1 e) は、化合物 (1 d) をアミド化反応に付すことで合成することができる。

【0 3 5 7】

50

【製造法 A-8】

化合物 (I) に含まれる化合物 (1f) は、化合物 (I) に含まれる化合物 (1b) より以下の方法でも製造することができる。

【0358】

【化93】



10

【0359】

化合物 (1f) は、化合物 (1b) を Grignard 反応に付すことで製造することができる。

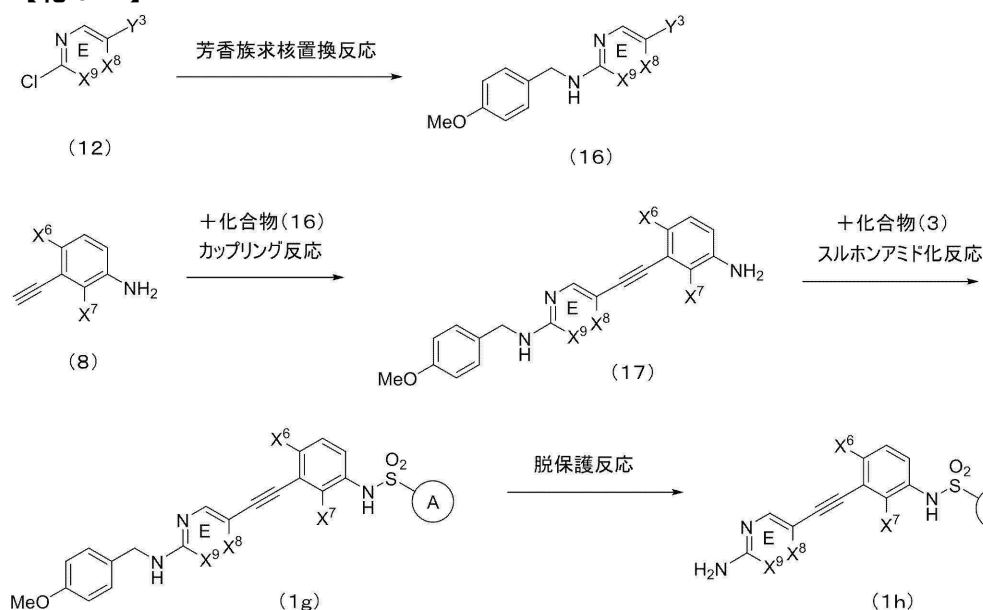
【0360】

【製造法 A-9】

化合物 (I) に含まれる化合物 (1g) および化合物 (1h) は、以下の方法で製造することができる。

【0361】

【化94】



20

30

【0362】

化合物 (16) は、化合物 (12) を 4-メトキシベンジルアミンを用いた芳香族求核置換反応に付すことで製造することができる。

【0363】

化合物 (17) は、化合物 (8) と化合物 (16) をカップリング反応に付すことで製造することができる。

【0364】

化合物 (1g) は、化合物 (17) と化合物 (3) をスルホンアミド化反応に付すことで製造することができる。

【0365】

化合物 (1h) は、化合物 (1g) をトリフルオロ酢酸などの酸類を用いた 4-メトキシベンジル基の脱保護反応に付すことで製造することができる。

【0366】

【製造法 A-10】

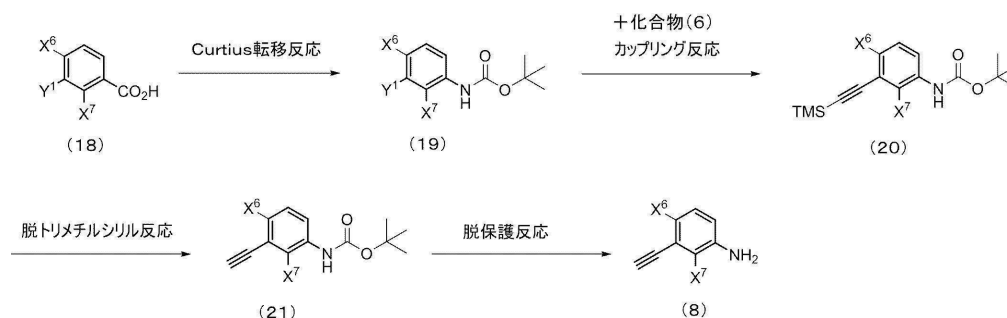
40

50

化合物（８）は、以下の方法でも製造することができる。

【０３６７】

【化９５】



10

【０３６８】

化合物（１９）は、化合物（１８）をCurtius転移反応に付すことで製造することができる。

【０３６９】

化合物（２０）は、化合物（１９）と化合物（６）をカップリング反応に付すことで製造することができる。

【０３７０】

化合物（２１）は、化合物（２０）を脱トリメチルシリル反応に付すことで製造することができる。

20

【０３７１】

化合物（８）は、化合物（２１）を塩酸／ジオキサン等の酸類を用いたtert-ブトキシカルボニル基の脱保護反応に付すことで製造することができる。

【０３７２】

なお、化合物（２）、化合物（２a）、化合物（５）、化合物（６）、化合物（９）化合物（１２）、および化合物（１８）は、市販品として入手可能であるか、または自体公知の方法で製造される。

【０３７３】

このようにして得られた化合物（I）の置換基を、自体公知の手段を適用して変換（すなわち、置換基の導入や官能基変換）することにより、化合物（I）に含まれる別の化合物またはその塩を製造することもできる。

30

置換基の導入や官能基変換の方法としては公知の一般的方法が用いられるが、例えば、ハロゲン原子（例、フッ素、塩素、臭素、ヨウ素）やハロゲン化されていてもよいC₁〜6アルキルスルホニルオキシ基〔例、メタンスルホニルオキシ、エタンスルホニルオキシ、トリクロロメタンスルホニルオキシ、トリフルオロメタンスルホニルオキシ（トリフラート）〕のメチル基、シクロプロピル基、ビニル基、シアノ基、ホルミル基、カルボニル基、カルボキシ基、水酸基、アミノ基、ボリル基等への変換、ホルミル基のセイファース・ギルバート増炭反応によるエチニル基への変換、エステルの加水分解によるカルボキシ基への変換、カルボキシ基のアミド化によるカルバモイル基への変換、カルボキシ基の還元によるヒドロキシメチル基への変換、カルボニル基の還元やアルキル化によるアルコール体への変換、カルボニル基の還元的アミノ化、カルボニル基のオキシム化、アミノ基のアシル化、アミノ基のウレア化、アミノ基のスルホニル化、アミノ基のアルキル化、アミンによる活性ハロゲンの置換またはアミノ化、ヒドロキシ基のアルキル化、ヒドロキシ基の置換またはアミノ化が挙げられる。

40

この置換基の導入や官能基変換を行うに際し、目的以外の反応が起きる反応性部位が存在する場合は、必要に応じて自体公知の手段によりその反応性部位に事前に保護基を導入し、目的の反応を行った後にその保護基をやはり自体公知の手段により除去して、本発明の範囲に含まれる化合物を製造することもできる。

例えば、原料化合物や中間体が、置換基としてアミノ基、カルボキシ基または水酸基

50

を有する場合、これらの基は、ペプチド化学などで一般的に用いられるような保護基で保護されていてもよい。この場合、反応後に、必要に応じて保護基を除去することにより目的化合物を得ることができる。

【0374】

上記製造法により得られた化合物（I）は、公知の手段、例えば、溶媒抽出、溶液のpH変換、転溶、晶出、再結晶、クロマトグラフィーによって単離精製することができる。

【0375】

化合物（I）が、光学異性体、立体異性体、位置異性体、回轉異性体を含有する場合に、これらも化合物（I）として含有されるとともに、自体公知の合成手法、分離手法によりそれぞれを単品として得ることができる。例えば、化合物（I）に光学異性体が存在する場合には、該化合物から分割された光学異性体も化合物（I）に包含される。

ここで、光学異性体は自体公知の方法により製造することができる。

【0376】

化合物（I）は、結晶であってもよい。

化合物（I）の結晶（以下、本発明の結晶と略記することがある）は、化合物（I）に自体公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。

本発明の結晶は、物理化学的性質（例、融点、溶解度、安定性）および生物学的性質（例、体内動態（吸収性、分布、代謝、排泄）、薬効発現）に優れ、医薬として有用であることが期待される。

また、化合物（I）は、薬学的に許容され得る共結晶または共結晶塩であってもよい。ここで、共結晶または共結晶塩とは、各々が異なる物理的性質（例、構造、融点、融解熱、吸湿性、安定性）を持つ、室温で二種またはそれ以上の独特な固体から構成される結晶性物質を意味する。共結晶または共結晶塩は、自体公知の共結晶化法に従い製造し得る。

化合物（I）は、水和物であっても、非水和物であっても、溶媒和物であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも化合物（I）に包含される。

同位元素（例、 2H 、 3H 、 11C 、 14C 、 18F 、 35S 、 125I ）等で標識された化合物も、化合物（I）に包含される。同位元素で標識または置換された化合物（I）は、例えば、陽電子断層法（Positron Emission Tomography：PET）において使用するトレーサー（PETトレーサー）として用いることができ、医療診断などの分野において有用であり得る。

【0377】

化合物（I）はプロドラッグであってもよい。

化合物（I）のプロドラッグとは、生体内における生理条件下で酵素や胃酸等による反応により化合物（I）に変換する化合物、すなわち酵素的に酸化、還元、加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物、胃酸等により加水分解等を起こして化合物（I）に変化する化合物をいう。

【0378】

化合物（I）のプロドラッグとしては、例えば、

（1）化合物（I）のアミノがアシル化、アルキル化、リン酸化された化合物（例えば、化合物（I）のアミノが、エイコサノイル化、アラニル化、ペンチルアミノカルボニル化、（5-メチル-2-オキソ-1,3-ジオキサレン-4-イル）メトキシカルボニル化、テトラヒドロフラン化、ピロリジルメチル化、ピバロイルオキシメチル化、tert-ブチル化、エトキシカルボニル化、tert-ブトキシカルボニル化、アセチル化、シクロプロピルカルボニル化された化合物等）；

（2）化合物（I）のヒドロキシが、アシル化、アルキル化、リン酸化、ホウ酸化された化合物（例えば、化合物（I）のヒドロキシが、アセチル化、パルミトイル化、プロパノイル化、ピバロイル化、スクシニル化、フマリル化、アラニル化、ジメチルアミノメチルカルボニル化された化合物等）；

（3）化合物（I）のカルボキシが、エステル化、アミド化された化合物（例えば、化合物（I）のカルボキシが、エチルエステル化、フェニルエステル化、カルボキシメチルエ

10

20

30

40

50

ステル化、ジメチルアミノメチルエステル化、ピバロイルオキシメチルエステル化、エトキシカルボニルオキシエチルエステル化、フタリジルエステル化、（５－メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソレン－４－イル）メチルエステル化、シクロヘキシルオキシカルボニルエチルエステル化、メチルアミド化された化合物等）；

が挙げられる。これらの化合物は、自体公知の方法によって化合物（Ⅰ）から製造し得る。
【０３７９】

また、化合物（Ⅰ）のプロドラッグは、広川書店１９９０年刊「医薬品の開発」第７巻分子設計１６３頁から１９８頁に記載されているような生理的条件下で化合物（Ⅰ）に変化するものであってもよい。

本明細書において、プロドラッグは塩を形成していてもよく、かかる塩としては、前述の式（Ⅰ）で示される化合物の塩として例示したものが挙げられる。

【０３８０】

化合物（Ⅰ）またはそのプロドラッグ（以下、単に本発明化合物と略記することがある）は、GCN2阻害活性を有し、癌の予防または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤として有用であり得る。

本発明化合物は、GCN2に対する選択的な阻害活性を示し、かつ、本発明化合物は、薬効発現、薬物動態（例、吸収性、分布、代謝、排泄）、溶解性（例、水溶性）、他の医薬品との相互作用（例、薬物代謝酵素阻害作用）、安全性（例、急性毒性、慢性毒性、遺伝毒性、生殖毒性、心臓毒性、癌原性、中枢毒性）、安定性（例、化学的安定性、酵素に対する安定性）の点でも優れているので、医薬として有用であり得る。

従って、本発明化合物は、哺乳動物（例、マウス、ラット、ハムスター、ウサギ、ネコ、イヌ、ウシ、ヒツジ、サル、ヒト）に対して、過剰（異常）なGCN2作用を阻害するために用いることができる。

本発明化合物は、GCN2により影響される可能性のある疾患（本文中「GCN2関連疾患」と略記することがある）、たとえば癌〔例、大腸癌（例、結腸癌、直腸癌、肛門癌、家族性大腸癌、遺伝性非ポリポーシス大腸癌、消化管間質腫瘍）、肺癌（例、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、悪性中皮腫）、中皮腫、膵臓癌（例、膵管癌、膵内分泌腫瘍）、咽頭癌、喉頭癌、食道癌、胃癌（例、乳頭腺癌、粘液性腺癌、腺扁平上皮癌）、十二指腸癌、小腸癌、乳癌（例、浸潤性乳管癌、非浸潤性乳管癌、炎症性乳癌）、卵巣癌（例、上皮性卵巣癌、性腺外胚細胞腫瘍、卵巣性胚細胞腫瘍、卵巣低悪性度腫瘍）、精巣腫瘍、前立腺癌（例、ホルモン依存性前立腺癌、ホルモン非依存性前立腺癌、去勢療法抵抗性前立腺癌）、肝臓癌（例、肝細胞癌、原発性肝癌、肝外胆管癌）、甲状腺癌（例、甲状腺髄様癌）、腎臓癌（例、腎細胞癌（例、淡明細胞型腎細胞癌）、腎盂と尿管の移行上皮癌）、子宮癌（例、子宮頸部癌、子宮体部癌、子宮肉腫）、妊娠性絨毛癌、脳腫瘍（例、髄芽細胞腫、神経膠腫、松果体星細胞腫瘍、毛様細胞性星細胞腫、びまん性星細胞腫、退形成性星細胞腫、下垂体腺腫）、網膜芽細胞腫、皮膚癌（例、基底細胞腫、悪性黒色腫（メラノーマ））、肉腫（例、横紋筋肉腫、平滑筋肉腫、軟部肉腫、紡錘細胞肉腫、骨肉腫）、悪性骨腫瘍、膀胱癌、血液癌（例、多発性骨髄腫、白血病（例、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病（慢性白血病の急性転化を含む））、悪性リンパ腫、ホジキン病、慢性骨髄増殖性疾患）、原発不明癌〕の予防剤または治療剤、癌の増殖阻害剤、癌の転移抑制剤、アポトーシス促進剤、前癌病変（例、骨髄異型性症候群）の予防または治療に有用であることが期待される。

特に、本発明化合物は、骨肉腫、急性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、膵臓癌、大腸癌、メラノーマ、悪性リンパ腫の医薬として用いられ得る。

【０３８１】

本発明化合物は、そのままあるいは薬理学的に許容される担体を配合し、医薬として、哺乳動物（好ましくは、ヒト）に経口的または非経口的に投与され得る。

以下、本発明化合物を含有してなる医薬（「本発明の医薬」と略記する場合がある）について詳述する。本発明の医薬の剤形としては、例えば、錠剤（例、糖衣錠、フィルムコーティング錠、舌下錠、バツカル錠、口腔内速崩錠）、丸剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤

10

20

30

40

50

(例、ソフトカプセル剤、マイクロカプセル剤)、シロップ剤、乳剤、懸濁剤、フィルム剤(例、口腔内崩壊フィルム、口腔粘膜貼付フィルム)等の経口剤が挙げられる。また、本発明の医薬の剤形としては、例えば、注射剤、点滴剤、経皮剤(例、イオントフォレシス経皮剤)、坐剤、軟膏剤、経鼻剤、経肺剤、点眼剤等の非経口剤も挙げられる。また、本発明の医薬は、速放性製剤、徐放性製剤(例、徐放性マイクロカプセル)などの放出制御製剤であってもよい。

【0382】

本発明の医薬は、製剤技術分野で一般的に用いられている公知の製造方法(例、日本薬局方に記載の方法)により製造され得る。また、本発明の医薬には、必要に応じて、製剤分野において通常用いられる賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、甘味剤、界面活性剤、懸濁化剤、乳化剤、着色剤、保存剤、芳香剤、矯味剤、安定剤、粘稠剤等の添加剤を適宜、適量含有させることができる。

前記した薬理学的に許容される担体としては、これらの添加剤が挙げられる。

【0383】

例えば、錠剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤等を用いて製造され得、丸剤及び顆粒剤は、賦形剤、結合剤、崩壊剤を用いて製造され得る。また、散剤及びカプセル剤は賦形剤等を、シロップ剤は甘味剤等を、乳剤または懸濁剤は懸濁化剤、界面活性剤、乳化剤等を用いて製造され得る。

【0384】

賦形剤の例としては、乳糖、白糖、ブドウ糖、デンプン、蔗糖、微結晶セルロース、カンゾウ末、マンニトール、炭酸水素ナトリウム、リン酸カルシウム、硫酸カルシウムが挙げられる。

結合剤の例としては、5ないし10重量%デンプンのり液、10ないし20重量%アラビアゴム液またはゼラチン液、1ないし5重量%トラガント液、カルボキシメチルセルロース液、アルギン酸ナトリウム液、グリセリンが挙げられる。

崩壊剤の例としては、デンプン、炭酸カルシウムが挙げられる。

滑沢剤の例としては、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、ステアリン酸カルシウム、精製タルクが挙げられる。

甘味剤の例としては、ブドウ糖、果糖、転化糖、ソルビトール、キシリトール、グリセリン、単シロップが挙げられる。

界面活性剤の例としては、ラウリル硫酸ナトリウム、ポリソルベート80、ソルビタンモノ脂肪酸エステル、ステアリン酸ポリオキシシル40が挙げられる。

懸濁化剤の例としては、アラビアゴム、アルギン酸ナトリウム、カルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ベントナイトが挙げられる。

乳化剤の例としては、アラビアゴム、トラガント、ゼラチン、ポリソルベート80が挙げられる。

【0385】

例えば、本発明の医薬が錠剤である場合、該錠剤は、自体公知の方法に従い、本発明化合物に、例えば、賦形剤(例、乳糖、白糖、デンプン)、崩壊剤(例、デンプン、炭酸カルシウム)、結合剤(例、デンプン、アラビアゴム、カルボキシメチルセルロース、ポリビニルピロリドン、ヒドロキシプロピルセルロース)または滑沢剤(例、タルク、ステアリン酸マグネシウム、ポリエチレングリコール6000)を添加して圧縮成形し、次いで必要により、味のマスキング、腸溶性あるいは持続性の目的のため自体公知の方法でコーティングすることにより製造され得る。コーティングに用いられるコーティング剤としては、例えば、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、エチルセルロース、ヒドロキシメチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ポリオキシエチレングリコール、ツイーン80、プルロニックF68、セルロースアセテートフタレート、ヒドロキシプロピルメチルセルロースフタレート、ヒドロキシメチルセルロースアセテートサクシネート、オイドラギット(ローム社製、ドイツ、メタアクリル酸・アクリル酸共重合体)および色素(例、ベンガラ、二酸化チタン)が用いられ得る。

【0386】

前記注射剤としては、静脈注射剤のほか、皮下注射剤、皮内注射剤、筋肉注射剤、腹腔内注射剤、点滴注射剤等が含まれる。

【0387】

かかる注射剤は、自体公知の方法、すなわち、本発明化合物を無菌の水性液もしくは油性液に溶解、懸濁または乳化することによって調製される。水性液としては、生理食塩水、ブドウ糖やその他の補助薬を含む等張液（例、D-ソルビトール、D-マンニトール、塩化ナトリウム）等が挙げられる。該水性液は適当な溶解補助剤、例えば、アルコール（例、エタノール）、ポリアルコール（例、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール）、非イオン性界面活性剤（例、ポリソルベート80、HCO-50）を含んでいてもよい。油性液としては、ゴマ油、大豆油等が挙げられる。該油性液は適当な溶解補助剤を含んでいてもよい。該溶解補助剤としては、安息香酸ベンジル、ベンジルアルコール等が挙げられる。また、該注射剤には緩衝剤（例、リン酸緩衝液、酢酸ナトリウム緩衝液）、無痛化剤（例、塩化ベンザルコニウム、塩酸プロカイン）、安定剤（例、ヒト血清アルブミン、ポリエチレングリコール）、保存剤（例、ベンジルアルコール、フェノール）等を配合してもよい。調製された注射液は、通常、アンプルに充填され得る。

10

【0388】

本発明の医薬中の本発明化合物の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約0.01ないし約100重量%、好ましくは約2ないし約85重量%、さらに好ましくは約5ないし約70重量%である。

20

【0389】

本発明の医薬中の添加剤の含有量は、製剤の形態に応じて相違するが、通常、製剤全体に対して約1ないし約99.9重量%、好ましくは約10ないし約90重量%である。

【0390】

本発明化合物は、安定かつ低毒性で安全に使用し得る。本発明化合物の1日の投与量は患者の状態や体重、化合物の種類、投与経路等によって異なるが、例えば、癌の治療目的で患者に経口投与する場合には、成人（体重約60kg）1日当りの投与量は、本発明化合物として約1ないし約1000mg、好ましくは約3ないし約300mg、さらに好ましくは約10ないし約200mgであり、これらを1回または2ないし3回に分けて投与し得る。

30

【0391】

本発明化合物を非経口的に投与する場合は、通常、液剤（例、注射剤）の形で投与する。本発明化合物の1回投与量は、投与対象、対象臓器、症状、投与方法等によっても異なるが、例えば、通常体重1kgあたり約0.01ないし約100mg、好ましくは約0.01ないし約50mg、より好ましくは約0.01ないし約20mgの本発明化合物を静脈注射により投与することが好ましい。

【0392】

本発明化合物は、他の薬物と併用して用いられ得る。具体的には、本発明化合物は、ホルモン療法剤、化学療法剤、免疫療法剤または細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤等の薬物と併用して用いられ得る。以下、本発明化合物と併用し得る薬物を併用薬物と略記する。

40

【0393】

「ホルモン療法剤」としては、例えば、ホスフェストロール、ジエチルスチルベストロール、クロロトリアニセン、酢酸メドロキシプロゲステロン、酢酸メゲストロール、酢酸クロルマジノン、酢酸シプロテロン、ダナゾール、アリルエストレノール、ゲストリノン、メパトリシン、ラロキシフェン、オルメロキシフェン、レボルメロキシフェン、抗エストロゲン（例、クエン酸タモキシフェン、クエン酸トレミフェン）、ピル製剤、メピチオスタン、テストロラクトン、アミノグルテチイミド、LH-RHアゴニスト（例、酢酸ゴセレリン、ブセレリン、酢酸リュープロレリン）、ドロロキシフェン、エピチオスタノール、スルホン酸エチニルエストラジオール、アロマターゼ阻害薬（例、塩酸ファドロゾ

50

ール、アナストロゾール、レトロゾール、エキセメスタン、ボロゾール、フォルメスタン）、抗アンドロゲン（例、フルタミド、ピカルタミド、ニルタミド、エンザルタミド）、 5α -レダクターゼ阻害薬（例、フィナステリド、エプリステリド、デュタステリド）、副腎皮質ホルモン系薬剤（例、デキサメタゾン、プレドニゾロン、ベタメタゾン、トリアムシノロン）、アンドロゲン合成阻害薬（例、アビラテロン）、レチノイドおよびレチノイドの代謝を遅らせる薬剤（例、リアロゾール）、甲状腺ホルモン、およびそれらのDDS (Drug Delivery System) 製剤が用いられ得る。

【0394】

「化学療法剤」としては、例えば、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗癌性抗生物質、植物由来抗癌剤が用いられ得る。

【0395】

「アルキル化剤」としては、例えば、ナイトロジェンマスタード、塩酸ナイトロジェンマスタード-N-オキシド、クロラムブチル、シクロフォスファミド、イホスファミド、チオテパ、カルボコン、トシル酸インプロスルファン、ブスルファン、塩酸ニムスチン、ミトブロニトール、メルファラン、ダカルバジン、ラニムスチン、リン酸エストラムスチンナトリウム、トリエチレンメラミン、カルムスチン、ロムスチン、ストレプトゾシン、ピポブロマン、エトグルシド、カルボプラチン、シスプラチン、ミボプラチン、ネダプラチン、オキサリプラチン、アルトレタミン、アンバムスチン、塩酸ジブロスビジウム、フォテムスチン、プレドニムスチン、プミテパ、リボムスチン、テモゾロミド、トレオスルファン、トロフォスファミド、ジノスタチンスチマラマー、アドゼレシン、システムスチン、ビゼレシンおよびそれらのDDS 製剤が用いられ得る。

【0396】

「代謝拮抗剤」としては、例えば、メルカプトプリン、6-メルカプトプリンリボシド、チオイノシン、メトトレキサート、ペメトレキセド、エノシタビン、シタラビン、シタラビンオクフォスファート、塩酸アンシタビン、5-FU系薬剤（例、フルオロウラシル、テガフル、UFT、ドキシフルリジン、カルモフル、ガロシタビン、エミテフル、カペシタビン）、アミノプテリン、ネルザラビン、ロイコボリンカルシウム、タブロイド、ブトシン、フォリネイトカルシウム、レボフォリネイトカルシウム、クラドリビン、エミテフル、フルダラビン、ゲムシタビン、ヒドロキシカルバミド、ペントスタチン、ピリトレキシム、イドキシウリジン、ミトグアゾン、チアゾフリン、アンバムスチン、ベンダムスチンおよびそれらのDDS 製剤が用いられ得る。

【0397】

「抗癌性抗生物質」としては、例えば、アクチノマイシンD、アクチノマイシンC、マイトマイシンC、クロモマイシンA3、塩酸ブレオマイシン、硫酸ブレオマイシン、硫酸ペプロマイシン、塩酸ダウノルビシン、塩酸ドキソルビシン、塩酸アクリラルビシン、塩酸ピラルビシン、塩酸エピルビシン、ネオカルチノスタチン、ミスラマイシン、ザルコマイシン、カルチノフィリン、ミトタン、塩酸ゾルビシン、塩酸ミトキサントロン、塩酸イダルビシンおよびそれらのDDS 製剤（例、ドキソルビシン内包PEGリボゾーム）が用いられ得る。

【0398】

「植物由来抗癌剤」としては、例えば、エトポシド、リン酸エトポシド、硫酸ビンブラスチン、硫酸ビンクリスチン、硫酸ビンデシン、テニポシド、パクリタキセル、ドセタキセル、カバジタキセル、ビノレルビンおよびそれらのDDS 製剤が用いられ得る。

【0399】

「免疫療法剤」としては、例えば、ピシバニール、クレスチン、シゾフィラン、レンチナン、ウベニメクス、インターフェロン、インターロイキン、クロロキン、ヒドロキシクロロキン、マクロファージコロニー刺激因子、顆粒球コロニー刺激因子、エリスロポイエチン、リンホトキシン、BCGワクチン、コリネバクテリウムパルブム、レバミゾール、ポリサッカライドK、プロコダゾール、抗CTLA4抗体（例、イピリムマブ、トレメリムマブ）、抗PD-1抗体（例、ニボルマブ、ペムブロリズマブ）、抗PD-L1抗体が

10

20

30

40

50

用いられ得る。

【0400】

「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」における「細胞増殖因子」としては、細胞の増殖を促進する物質であればどのようなものでもよく、通常、分子量が20,000以下のペプチドで、受容体との結合により低濃度で作用が発揮される因子が挙げられ、具体的には、(1) EGF (epidermal growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、TGF α 〕、(2) インシュリンまたはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、インシュリン、IGF (insulin-like growth factor) -1、IGF-2〕、(3) FGF (fibroblast growth factor) またはそれと実質的に同一の活性を有する物質〔例、酸性FGF、塩基性FGF、KGF (keratinocyte growth factor)、FGF-10〕、(4) その他の細胞増殖因子〔例、CSF (colony stimulating factor)、EPO (erythropoietin)、IL-2 (interleukin-2)、NGF (nerve growth factor)、PDGF (platelet-derived growth factor)、TGF β (transforming growth factor β)、HGF (hepatocyte growth factor)、VEGF (vascular endothelial growth factor)、ヘレグリン、アンジオポエチン〕が用いられ得る。

10

【0401】

「細胞増殖因子の受容体」としては、上記の細胞増殖因子と結合能を有する受容体であればいかなるものであってもよく、具体的には、EGF受容体、ヘレグリン受容体〔例、HER3〕、インシュリン受容体、IGF受容体-1、IGF受容体-2、FGF受容体-1またはFGF受容体-2、VEGF受容体、アンジオポエチン受容体〔例、Tie2〕、PDGF受容体等が用いられ得る。

20

【0402】

「細胞増殖因子ならびにその受容体の作用を阻害する薬剤」としては、EGF阻害剤、TGF α 阻害剤、ハーレギュリン阻害剤、インシュリン阻害剤、IGF阻害剤、FGF阻害剤、KGF阻害剤、CSF阻害剤、EPO阻害剤、IL-2阻害剤、NGF阻害剤、PDGF阻害剤、TGF β 阻害剤、HGF阻害剤、VEGF阻害剤、アンジオポエチン阻害剤、EGF受容体阻害剤、HER2阻害剤、HER4阻害剤、インシュリン受容体阻害剤、IGF-1受容体阻害剤、IGF-2受容体阻害剤、FGF受容体-1阻害剤、FGF受容体-2阻害剤、FGF受容体-3阻害剤、FGF受容体-4阻害剤、VEGF受容体阻害剤、Tie-2阻害剤、PDGF受容体阻害剤、AbI阻害剤、Raf阻害剤、FLT3阻害剤、c-Kit阻害剤、Src阻害剤、PKC阻害剤、Smo阻害薬、ALK阻害薬、ROR1阻害薬、Trk阻害剤、Ret阻害剤、mTOR阻害剤、Aurora阻害剤、PLK阻害剤、MEK (MEK1/2) 阻害剤、MET阻害剤、CDK阻害剤、Akt阻害剤、ERK阻害剤、PI3K阻害剤等が用いられ得る。より具体的には、抗VEGF抗体〔例、Bevacizumab、Ramucurumab〕、抗HER2抗体〔例、Trastuzumab、Pertuzumab〕、抗EGFR抗体〔例、Cetuximab、Panitumumab、Matuzumab、Nimotuzumab〕、抗HGF抗体、Imatinib、Erlotinib、Gefitinib、Sorafenib、Sunitinib、Dasatinib、Lapatinib、Vatalanib、Ibrutinib、Bosutinib、Cabozantinib、Crizotinib、Alectinib、Vismodegib、Axitinib、Motesanib、Nilotinib、6-[4-(4-エチルピペラジン-1-イルメチル)フェニル]-N-[1(R)-フェニルエチル]-7H-ピロロ[2,3-d]ピリミジン-4-アミン(AEE-788)、Vandetanib、Temsirrolimus、Everolimus、Enzastaurin、Tozasertib、リン酸 2-[N-[3-[4-[5-[N-(3-フルオロフェニル)カルバモイル

30

40

50

メチル] - 1 H-ピラゾール-3-イルアミノ] キナゾリン-7-イルオキシ] プロピル] - N-エチルアミノ] エチル エステル (AZD-1152)、4-[9-クロロ-7-(2,6-ジフルオロフェニル)-5H-ピリミド[5,4-d][2]ベンズアゼピン-2-イルアミノ] 安息香酸、N-[2-メトキシ-5-[(E)-2-(2,4,6-トリメトキシフェニル)ビニルスルホニルメチル]フェニル]グリシン ナトリウム塩 (ON-1910Na)、Volasertib、Selumetinib、Trametinib、N-[2(R),3-ジヒドロキシプロポキシ]-3,4-ジフルオロ-2-(2-フルオロ-4-ヨードフェニルアミノ)ベンズアミド (PD-0325901)、Bosutinib、Regorafenib、Afatinib、Idelalisib、Ceritinib、Dabrafenib等が用いられ得る。

10

【0403】

上記の薬物の他に、アスパラギナーゼ (E.coli由来アスパラギナーゼ、Erwinia由来アスパラギナーゼ等その由来に関わらず、またPEG化等の修飾を付加されていてもよく、あるいは赤血球細胞等を利用してカプセル化されていてもよい)、アルギナーゼ (例、ヒト由来アルギナーゼ)、アルギニンデイミナーゼ (例、Mycoplasma由来)、システイナーゼ、メチオニナーゼ、グルタミナーゼ阻害薬 (例、CB839)、アミノ酸トランスポーター阻害剤 (例、LAT1阻害薬) アセグラトン、塩酸プロカルバジン、プロトポルフィリン・コバルト錯塩、水銀ヘマトポルフィリン・ナトリウム、トポイソメラーゼI阻害薬 (例、イリノテカン、トポテカン、Indotecan、Indimitecan)、トポイソメラーゼII阻害薬 (例、ソブゾキサン)、分化誘導剤 (例、レチノイド、ビタミンD類)、他の血管新生阻害薬 (例、フマギリン、さめ抽出物、COX-2阻害薬)、 α -ブロッカー (例、塩酸タムスロシン)、ビスホスホン酸 (例、パミドロネート、ゾレドロネート)、サリドマイド、レナリドマイド、ポマリドマイド、5アザシチジン、デシタピン、プロテアソーム阻害薬 (例、ボルテゾミブ、カルフィゾミブ、イクサゾミブ)、NEDD8阻害薬 (例、Pevonedistat)、UAE阻害薬、PARP阻害薬 (例、Olaparib、Niraparib、Veliparib)、抗CD20抗体 (例、Rituximab、Obinutuzumab)、抗CCR4抗体 (例、Mogamulizumab) 等の抗腫瘍性抗体、抗体薬物複合体 (例、トラスツマブ エムタンシン、ブレンキシマブ ベドチン) 等も併用薬物として用いられ得る。

20

併用薬剤としてはアスパラギナーゼ、アルギニンデイミナーゼ、LAT1阻害薬が好ましく、中でもアスパラギナーゼが特に好ましい。

30

【0404】

本発明化合物と併用薬物とを組み合わせることにより、(1)本発明化合物または併用薬物を単独で投与する場合に比べて、その投与量、投与回数あるいはその双方を軽減し得る、(2)患者の症状 (軽症、重症等) に応じて、本発明化合物と併用する薬物を選択し得る、(3)治療期間を長く設定し得る、(4)治療効果の持続を図り得る、(5)相乗効果が得られ得る、(6)併用薬物の副作用当の好ましくない作用を軽減し得る、等の優れた効果を得られ得る。

【0405】

特に、アスパラギナーゼに抵抗性や耐性を示す腫瘍に対して、本発明化合物とアスパラギナーゼ (例、L-アスパラギナーゼ) を併用することにより、高い抗腫瘍効果を得られ得る。

40

【0406】

以下、本発明化合物と併用薬物を併用する場合を「本発明の併用剤」と称する。

本発明の併用剤の使用に際しては、本発明化合物と併用薬物の投与時期は限定されず、本発明化合物と併用薬物とを、投与対象に対し、同時に投与してもよいし、時間差をおいて投与してもよい。時間差をおいて投与する場合、時間差は投与する有効成分、剤形、投与方法により異なるが、例えば、併用薬物を先に投与する場合、併用薬物を投与した後1分ないし3日以内、好ましくは10分ないし1日以内、より好ましくは15分ないし1時間以内に本発明化合物を投与すればよい。本発明化合物を先に投与する場合、本発明化合

50

物を投与した後、1分ないし1日以内、好ましくは10分ないし6時間以内、より好ましくは15分から1時間以内に併用薬物を投与すればよい。併用薬物の投与量は、臨床上用いられている投与量に準ずればよく、投与対象、投与ルート、疾患、組み合わせ等により適宜選択し得る。

【0407】

本発明化合物と併用薬物を併用する場合の投与形態としては、例えば、(1)本発明化合物と併用薬物とを同時に製剤化して得られる単一の製剤の投与、(2)本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での同時投与、(3)本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の同一投与経路での時間差をおいての投与、(4)本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での同時投与、(5)本発明化合物と併用薬物とを別々に製剤化して得られる2種の製剤の異なる投与経路での時間差をおいての投与(例えば、本発明化合物→併用薬物の順序での投与、あるいは逆の順序での投与)が挙げられる。

併用薬物の投与量は、臨床上用いられている用量を基準として適宜選択し得る。また、本発明化合物と併用薬物との配合比は、投与対象、投与ルート、対象疾患、症状、組み合わせ等により適宜選択し得る。例えば、投与対象がヒトである場合、本発明化合物1重量部に対し、併用薬物を0.01ないし100重量部用いればよい。

【0408】

さらに、本発明化合物または本発明の併用剤は、非薬剤療法と併用し得る。具体的には、本発明化合物または本発明の併用剤は、例えば、(1)手術、(2)アンジオテンシンII等を用いる昇圧化学療法、(3)遺伝子療法、(4)温熱療法、(5)凍結療法、(6)レーザー焼灼法、(7)放射線療法、(8)食事療法(例、アミノ酸制限ダイエット)等の非薬剤療法と組み合わせ得る。

【0409】

例えば、本発明化合物または本発明の併用剤を前記手術等の前または後に、あるいはこれら2、3種を組み合わせた治療前または後に使用することによって、耐性発現の阻止、無病期(Disease-Free Survival)の延長、癌転移あるいは再発の抑制、延命等の効果が得られ得る。

【0410】

また、本発明化合物または本発明の併用剤による治療と、支持療法〔(i)各種感染症の併発に対する抗生物質(例えば、パンスポリン等のβ-ラクタム系、クラリスロマイシン等のマクロライド系)の投与、(ii)栄養障害改善のための高カロリー輸液、アミノ酸製剤、総合ビタミン剤の投与、(iii)疼痛緩和のためのモルヒネ投与、(iv)悪心、嘔吐、食欲不振、下痢、白血球減少、血小板減少、ヘモグロビン濃度低下、脱毛、肝障害、腎障害、DIC、発熱等のような副作用を改善する薬剤の投与および(v)癌の多剤耐性を抑制するための薬剤の投与等〕を組み合わせることもできる。

【実施例】

【0411】

本発明は、更に以下の実施例、製剤例および試験例によって詳しく説明されるが、これらは本発明を限定するものではなく、また本発明の範囲を逸脱しない範囲で変化させてもよい。

【0412】

以下の実施例中の「室温」は通常約10℃ないし約35℃を示す。混合溶媒において示した比は、特に断らない限り容量比を示す。％は、特に断らない限り重量％を示す。

【0413】

シリカゲルカラムクロマトグラフィーにおいて、NHと記載した場合は、アミノプロピルシラン結合シリカゲル、HPLC(高速液体クロマトグラフィー)において、C18と記載した場合は、オクタデシル結合シリカゲルを用いた。溶出溶媒の比は、特に断らない限り容量比を示す。

【0414】

以下の実施例においては下記の略号を使用する。

MS：マスペクトル

[M+H]⁺、[M-H]⁻：分子イオンピーク

M：モル濃度

N：規定

CDCl₃：重クロロホルム

DMSO-d₆：重ジメチルスルホキシド

¹H NMR：プロトン核磁気共鳴

LC/MS：液体クロマトグラフ質量分析計

ESI：Electrospray Ionization、エレクトロスプレーイオン化

APCI：Atmospheric Pressure Chemical Ionization、大気圧化学イオン化

THF：テトラヒドロフラン

DCM：ジクロロメタン

DMAP：4-ジメチルアミノピリジン

DMF：N,N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

IPE：ジイソプロピルエーテル

DIPEA：N,N'-ジイソプロピルエチルアミン

NBS：N-ブロモスクシンイミド

NIS：N-ヨードスクシンイミド

TBAF：テトラブチルアンモニウムフルオリド

TFA：トリフルオロ酢酸

TLC：薄層クロマトグラフィー

【0415】

¹H NMRはフーリエ変換型NMRで測定した。解析にはACD/SpecManager (商品名) などを用いた。水酸基やアミノ基などのプロトンが非常に緩やかなピークについては記載していない。

MSは、LC/MSにより測定した。イオン化法としては、ESI法、または、APCI法を用いた。データは実測値(found)を記載した。通常、分子イオンピークが観測されるが、tert-ブトキシカルボニル基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、tert-ブトキシカルボニル基あるいはtert-ブチル基が脱離したピークが観測されることもある。また、水酸基を有する化合物の場合、フラグメントイオンとして、H₂Oが脱離したピークが観測されることもある。塩の場合は、通常、フリー体の分子イオンピークもしくはフラグメントイオンピークが観測される。

【0416】

実施例1

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

a) 1,3-ジフルオロ-2-ヨード-6-ニトロベンゼン

1,3-ジフルオロ-2-ヨードベンゼン (125 g) を硫酸 (500 mL) に0 °Cで少量ずつ加えた。硝酸カリウム (79 g) を0 °Cで少量ずつ加え、混合物を0 °Cで30分間、15 °Cで3.5時間攪拌した。同反応を同量で計4回行った。反応混合物を合わせ、氷水 (1 L) に0 °Cで加え、飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを9にした。混合物を濾過し、濾液をDCM (3 L) で2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水 (5 L) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物 (410 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.37-7.41 (1H, m), 8.28-8.32 (1H, m).

【0417】

b) 2,4-ジフルオロ-3-ヨードアニリン

濃塩酸 (321 mL) を1,3-ジフルオロ-2-ヨード-6-ニトロベンゼン (300 g) のエタノール (1 L) 溶液に15 °Cで加えた。塩化スズ二水和物 (948 g) を15 °Cで少量ずつ加え

10

20

30

40

50

た後、混合物を100 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を氷水（1 L）に0 °Cで加え、飽和水酸化ナトリウム水溶液を加えてpHを9にした。混合物を濾過し、濾液を酢酸エチル（600 mL）で2回抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物（165 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.17 (2H, s), 6.76-6.81 (2H, m).

【0418】

c) 2,4-ジフルオロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)アニリン

エチニル(トリメチル)シラン（39 g）とトリエチルアミン（110 g）とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロリド（6.9 g）と塩化銅(I)（3.7 g）を2,4-ジフルオロ-3-ヨードアニリン（50 g）のDMF（150 mL）/THF（350 mL）溶液に15 °Cで加えた。混合物を窒素雰囲気下、50 °Cで5時間撹拌した。同反応を同量で計4回行った。反応混合物を15 °Cで合わせ、水（1 L）に加え、酢酸エチル（500 mL）で3回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物の粗精製物（170 g）を得た。これを次の反応に用いた。

【0419】

d) 3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン

TBAF（130 g）を2,4-ジフルオロ-3-((トリメチルシリル)エチニル)アニリン（56 g）のTHF（500 mL）溶液に15 °Cで加えた。混合物を15 °Cで30分間撹拌した。同反応を同量で計3回行った。反応混合物を合わせ、濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/石油エーテル）で精製し、標題化合物（47 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.64 (1H, s), 5.17 (2H, s), 6.78-6.89 (2H, m).

【0420】

e) 3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン

3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン（1.00 g）と5-ブromo-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン（1.29 g）とトリエチルアミン（2.74 mL）とビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)（0.088 g）とヨウ化銅(I)（0.044 g）とDMSO（15 mL）の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで1時間撹拌した。同反応を同量で計2回行った。反応混合物を合わせ、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（50 mL）と酢酸エチル（50 mL）を加えた。不溶物を濾過し、酢酸エチル/THF（3/1）で不溶物を洗浄した。濾液から有機層を集め、水層を酢酸エチル/THF（5/1, 30 mL）で3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、酢酸エチル/IPE/ヘキサンに付し、析出物を濾取することで標題化合物（2.15 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 5.22 (2H, s), 6.77-7.00 (2H, m), 8.21 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 13.97 (1H, brs).

【0421】

f) エチル 3-アミノ-2,5-ジクロロベンゾアート

硫酸（5.17 mL）を3-アミノ-2,5-ジクロロ安息香酸（10 g）のエタノール（100 mL）溶液に室温で加えた。混合物を70 °Cで2時間、80 °Cで終夜撹拌した。反応混合物に0 °Cで8N水酸化ナトリウム水溶液を加えて中和し、約半量になるまで濃縮した。水（50 mL）を加え、析出物を濾取し、水で洗浄することで標題化合物（9.75 g）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.29 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.28 (2H, q, J = 7.0 Hz), 5.97 (2H, s), 6.85 (1H, d, J = 2.4 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【0422】

g) エチル 2,5-ジクロロ-3-(クロロスルホニル)ベンゾアート

塩化チオニル（18.7 mL）を水（108 mL）に0 °Cで30分間かけて滴下した。混合物を室温に戻しながら16時間撹拌した。塩化銅(I)（0.211 g）を加え、0 °Cに冷却し、溶液Aを得た。亜硝酸ナトリウム（1.62 g）の水（6.54 mL）溶液をエチル 3-アミノ-2,5-ジクロロベンゾアート（5.00 g）と濃塩酸（21.4 mL）の混合物に0 °Cで30分間かけて

滴下した。混合物を0℃で10分間攪拌し、混合物Bを得た。混合物Bの上澄みを溶液Aに0℃で30分間かけて加えた。混合物を0℃で30分間攪拌後、析出物を濾取し、水で洗浄し、減圧下乾燥することで標題化合物(6.01 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.33 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.97 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0423】

h) エチル3-(N-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,5-ジクロロベンゾアート

3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン(161 mg)をエチル 2,5-ジクロロ-3-(クロロスルホニル)ベンゾアート(530 mg)のピリジン(2 mL)溶液に0℃で加えた。混合物を0℃で2時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、エタノール/水に付し、析出物を濾取することで標題化合物(87 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.2 Hz), 7.14-7.30 (1H, m), 7.36 (1H, td, J = 8.9, 5.8 Hz), 8.04 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.14 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.93 (1H, s), 13.98 (1H, s).

【0424】

i) 2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

水素化アルミニウムリチウム(15.9 mg)をエチル 3-(N-(3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,5-ジクロロベンゾアート(77 mg)のTHF(2 mL)溶液に0℃で加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を0℃で飽和塩化アンモニウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、さらにHPLC(C18、移動相:水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))で精製した。目的物を含む画分を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物(34 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.63 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.74 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.02-7.24 (1H, m), 7.24-7.47 (1H, m), 7.80 (2H, s), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.78 (1H, brs), 13.98 (1H, brs).

【0425】

実施例2

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

a) 3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メチルピリジン

亜硝酸イソアミル(5.32 mL)を5-クロロ-2-メチルピリジン-3-アミン(2.56 g)と1,2-ジベンジルジスルフィド(5.32 g)のアセトニトリル(37.8 mL)溶液に80℃で5分間かけて滴下した。混合物を80℃で2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(744 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 250.0.

【0426】

b) 5-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド

NCS(2.38 g)を3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メチルピリジン(744 mg)の酢酸(8.53 mL)と水(2.69 mL)の混合溶液に室温で加えた。混合物を室温で45分間攪拌した。混合物を水(40 mL)で希釈し、酢酸エチル(60 mL)で2回抽出した。有機層を飽

10

20

30

40

50

和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物の粗精製物（396 mg）を得た。これ以上の精製をせずに次の反応に用いた。

【0427】

c) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド（147 mg）と3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン（176 mg）とピリジン（2.62 mL）の混合物を室温で終夜撹拌した。同反応を2.70倍量および2.37倍量で行った。反応混合物を合わせ、メタノール（5 mL）を加えた。減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物の粗精製物（1 g）を得た。得られた標題化合物の粗精製物をDMF/トルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、メタノール/酢酸エチル）に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル（50 mL）、酢酸（10 mL）および水（50 mL）に加え、混合物を室温で10分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸/水（50 mL/10 mL/20 mL）で4回、酢酸エチル/酢酸（50 mL/10 mL）で2回処理することで、目的物を溶出させた。濾液から有機層を集め、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をDMSO（3 mL）中50 °Cに加熱し、溶解させた。溶液中の微量の固体を濾過して除去し、エタノール（4 mL）を加えた。得られた溶液を50 °Cに加熱し、水（8 mL）を10分間かけて滴下した。混合物を室温で30分間撹拌後、析出物を濾取し、エタノール/水（1 mL/10 mL）で洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物（653 mg）を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.78 (3H, s), 7.18-7.28 (1H, m), 7.30-7.40 (1H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.75-10.94 (1H, m), 13.98 (1H, brs).

【0428】

実施例3

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

a) 5-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン

4-メトキシベンジルアミン（1.40 mL）を2-クロロ-5-ヨードピリミジン（2.0 g）とトリエチルアミン（1.75 mL）のエタノール（20 mL）溶液に室温で加えた。混合物をマイクロ波照射下で120 °Cで10分間撹拌した。反応混合物を水に付し、析出物を濾取して標題化合物（2.20 g）を得た。

MS: [M+H]⁺ 341.9.

【0429】

b) 5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン

ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II)（0.039 g）を3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン（0.45 g）と5-ヨード-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン（1.0 g）とトリエチルアミン（1.2 mL）とヨウ化銅（I）（0.022 g）のDMSO（18 mL）溶液に室温で加えた。混合物をマイクロ波照射下で120 °Cで1時間撹拌した。同反応を同量で計2回行った。反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を水で希釈し、酢酸エチル/THFで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をメタノールで洗浄し、標題化合物（1.58 g）を得た。

MS: [M+H]⁺ 367.1.

【0430】

c) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-

メチルピリジン-3-スルホンアミド

5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (0.15 g) と5-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド (0.16 g) とピリジン (1.58 g) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物にメタノール (1.62 mL) と2 M 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を加え、室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣にTFA (2.28 g) を加え、50 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル (20 mL)、酢酸 (5 mL) および水 (20 mL) に加え、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸 (5 mL/1 mL) で4回処理することで、目的物を溶出させた。濾液から有機層を集め、有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/ヘキサンに付し、析出物を濾取することで標題化合物 (88 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.76 (3H, s), 7.17-7.24 (1H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.81 (1H, s).
【0 4 3 1】

実施例4

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

a) エチル 2,5-ジクロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンゾアート

エチル 2,5-ジクロロ-3-(クロロスルホニル)ベンゾアート (6.00 g) を3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (2.41 g) のピリジン (31.8 mL) 溶液に0 °Cで加えた。混合物を室温まで戻しながら終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (3.97 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.33 (3H, t, J = 7.2 Hz), 4.37 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.87 (1H, s), 7.15-7.23 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 8.00 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.13 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.87 (1H, s).

【0 4 3 2】

b) 2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

エチル 2,5-ジクロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンゾアート (1.09 g) のTHF (24 mL) 溶液を、水素化アルミニウムリチウム (190 mg) のTHF (15.2 mL) 懸濁液に0 °Cで20分間かけて滴下した。混合物を0 °Cで10分間攪拌後、水 (5 mL) を滴下した。混合物を0 °Cで10分間攪拌後、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) を加え、混合物を室温で10分間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾紙上の不溶物を酢酸エチルおよび飽和塩化アンモニウム水溶液で洗浄した。濾液より得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (858 mg) を得た。

MS: [M-H]⁻ 390.1.

【0 4 3 3】

c) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロ

ロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (900 mg) と5-ヨードピリジン-2-アミン (761 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (113 mg) と炭酸セシウム (2.99 g) とDMSO (14.5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで1.5時間攪拌した。同反応を1.3倍量でさらに2回行った。室温まで冷却後、反応混合物を合わせ、水/飽和塩化アンモニウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで3回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンに付し、析出物を濾取することで標題化合物の粗精製物を得た。濾液を濃縮し、残渣を得た。標題化合物の粗精製物および得られた残渣を合わせ、さらにHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をエタノール/水 (90 mL/9 mL) に60 °Cで溶解し、混合物を濾過し、微量の不溶物をエタノール (10 mL) で洗浄した。濾液を60 °Cに加熱し、水 (191 mL) を15分間かけて滴下した。混合物を2時間かけて室温まで冷却した。析出物を濾取し、エタノール/水 (1/1, 5 mL) で3回洗浄し、50 °Cで減圧下乾燥して標題化合物 (1.25 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.63 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.75 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.12-7.36 (4H, m), 7.76-7.86 (2H, m), 8.43 (2H, s), 10.73 (1H, s).

【0434】

実施例5

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) 3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン

亜硝酸ペンチル (17.6 mL) を5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-アミン (9.52 g) と1,2-ジベンジルジスルフィド (17.7 g) のアセトニトリル (126 mL) 溶液に80 °Cで20分間かけて滴下した。混合物を80 °Cで30分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (9.22 g) を得た。

MS: [M+H]⁺ 266.0.

【0435】

b) 5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホニルクロリド

NCS (16.3 g) を3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メトキシピリジン (5.40 g) の酢酸 (34.9 mL) と水 (11.0 mL) の混合溶液に室温に加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (4.40 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.86 (3H, s), 7.91 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.17 (1H, d, J = 2.6 Hz).

【0436】

c) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホニルクロリド (90 mg) を3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (54 mg) のピリジン (0.81 mL) 溶液に室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。メタノール (1 mL) を加え、室温で10分間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲル (NH₂, 6 g) に付し、メタノール/酢酸エチル (2/8, v/v) を副生成物が溶出し終えるまで流した。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル

10

20

30

40

50

(50 mL)、酢酸(10 mL)および水(50 mL)に加え、混合物を室温で10分間撹拌した。混合物を濾過し、濾液から有機層を集め、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物(45 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.94 (3H, s), 7.15-7.41 (2H, m), 8.07 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.22 (1H, d, $J = 1.1$ Hz), 8.48-8.55 (2H, m), 8.67 (1H, d, $J = 1.9$ Hz), 10.50 (1H, s), 13.98 (1H, s).

【0437】

実施例6

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

a) 5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニルクロリド

氷冷した水(12 mL)に塩化チオニル(2 mL)を滴下し、混合物を0 °Cで3時間撹拌した。この溶液に塩化銅(I)(28 mg)を加え、溶液Aを得た。氷冷した濃塩酸(3 mL)に5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)アニリン(500 mg)を加え、混合物を0 °Cで10分間撹拌した。得られた混合物に、亜硝酸ナトリウム(210 mg)の水(0.8 mL)溶液を0 °Cで滴下し、混合物を0 °Cで10分間撹拌した。得られた混合物を溶液Aに0 °Cで滴下し、混合物を0 °Cで1時間撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物(663 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.56-7.64 (1H, m), 7.68-7.76 (1H, m), 8.04 (1H, d, $J = 2.4$ Hz).

【0438】

b) 5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン(247 mg)のピリジン(5 mL)溶液に、5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニルクロリド(660 mg)を0 °Cに加えた。混合物を室温で1時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(378 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.85 (1H, s), 7.15-7.27 (1H, m), 7.35 (1H, td, $J = 8.9, 5.9$ Hz), 7.95-8.09 (3H, m), 10.69 (1H, brs).

【0439】

c) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

2-アミノ-5-ヨードピリミジン(172 mg)、5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド(212 mg)、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)(30 mg)、炭酸セシウム(656 mg)およびDMSO(4 mL)の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで1.5時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した後、さらにHPLC(C18、移動相：水/アセトニトリル(0.1% TFA含有系))にて分取した。得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(142 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.05-7.36 (4H, m), 7.87-7.95 (1H, m), 7.95-8.02 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 2.1$ Hz), 8.43 (2H, s), 10.72 (1H, brs).

【0440】

実施例7

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド 酢酸塩

a) 5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

10

20

30

40

50

3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (2.78 g) と5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンクロリド (4.40 g) とピリジン (43.1 g) の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物にメタノール (10 mL) を加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(5.02 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 359.0.

【0441】

b) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド 酢酸塩

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (1.24 g) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (1.15 g) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (170 mg) と炭酸セシウム (4.51 g) とDMSO (16.5 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、120 °Cで3時間撹拌した。室温まで冷却後、水/飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで三回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物のフリー体の粗精製物を得た。得られた標題化合物のフリー体の粗精製物をDMF/トルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₄、メタノール/酢酸エチル)に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物のフリー体を担持したシリカゲルを酢酸エチル (100 mL)、酢酸 (18 mL) および水 (100 mL) に加え、混合物を室温で10分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸 (30 mL/6 mL) で4回処理することで、目的物を溶出させた。濾液から有機層を集め、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/THF/飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で溶解し、得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチルで洗浄し、標題化合物のフリー体の粗精製物を得た。同反応を4.05倍量および4.12倍量で行った。得られた標題化合物のフリー体の粗精製物を集め、酢酸 (24.8 mL) を加え、50 °Cに加熱した。混合物にDMSO (66 mL) を50 °Cで加え、溶解させた。混合物を濾過し、フィルター上の微量の不溶物を酢酸 (24.8 mL) で洗浄した。濾液を50 °Cに加熱し、水 (50 mL) を滴下した。混合物を30分間かけて室温まで冷却した。析出物を濾取し、エタノール/水 (1/10, 33 mL) で3回洗浄し、50 °Cで減圧下乾燥して標題化合物 (5.53 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.91 (3H, s), 3.94 (3H, s), 7.14-7.37 (4H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.46 (1H, s), 11.94 (1H, s).

【0442】

実施例 7a

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

実施例 7 の化合物 (500 mg) を酢酸エチルとTHFの1 : 1 混合溶媒 (約50 mL) および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (30 mL) に溶解させた。有機層を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残渣をDMSO (2 mL) に溶解し、50 °Cに加熱した。得られた溶液に水 (5 mL) を滴下し、混合物を室温まで冷却した。析出した固体を濾取したのち、水で洗浄し、80 °Cで減圧下乾燥して固体を得た。得られた固体をアセトン (20 mL) に加熱溶解させ、得られた溶液に水 (20 mL) を滴下し、混合物を室温まで冷却した。析出した固体を濾取したのち、水で洗浄し、80 °Cで減圧下乾燥して標題化合物 (338 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.83-4.04 (3H, m), 7.15-7.23 (1H, m), 7.27-7.36 (3H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.43 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.46 (1H, s).

【0443】

実施例8

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-スルホニルクロリド (47 mg) を3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (50 mg) のピリジン (2 mL) 溶液に0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで2時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をメタノールで固体化し、濾取して標題化合物 (3 mg) を得た。濾液を減圧下濃縮した後、残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮して標題化合物 (36 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.27 (2H, t, J = 9.0 Hz), 4.65 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.16-7.37 (3H, m), 7.60 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.35 (1H, s), 13.99 (1H, s).

【0444】

実施例9

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (50 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に、5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-スルホニルクロリド (70 mg) を0 °Cで加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈した後、濃縮した。残渣をTFA (2 mL) に室温で溶解し、混合物を70 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物 (39 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.26 (2H, t, J = 8.7 Hz), 4.64 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.11-7.36 (5H, m), 7.55-7.62 (1H, m), 8.44 (2H, s), 10.30 (1H, s).

【0445】

実施例10

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド TFA塩

2,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (22 mg) のTHF (0.2 mL) 溶液に3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (22 mg) のピリジン (0.6 mL) 溶液を-15 °Cで加えた。混合物を-15 °Cから0 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加え、2分間攪拌した。有機層を集め、水層からさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、残渣を得た。残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (11.4 mg) を得た。

【0446】

実施例11

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド TFA塩

a) 2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (1.6 g) を3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (1.0 g) のピリジン (15 mL) 溶液に0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで10分間、室温

で2時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製した。得られた標題化合物の粗精製物を、IPE/ヘキサンで洗浄することで標題化合物(1.67 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.85 (1H, s), 7.12-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 9.0, 5.9 Hz), 7.73-7.78 (2H, m), 7.84 (1H, dd, J = 2.0, 0.9 Hz), 10.73 (1H, s).
【0447】

b) 2,5-ジクロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド

ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (0.56 g)を2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (3.0 g)と2-クロロ-5-ヨードピリミジン (2.6 g)とDIPEA (3.0 mL)とヨウ化銅(I) (79 mg)のTHF (50 mL)溶液に室温で加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で16時間撹拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(761 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.22-7.32 (1H, m), 7.42 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.71-7.81 (2H, m), 7.87 (1H, dd, J = 2.0, 0.8 Hz), 9.03 (2H, s), 10.83 (1H, s).
【0448】

c) 2,5-ジクロロ-N-(3-((2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド TFA塩

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg)とアミノシクロプロパン (6.7 mg)とDIPEA (0.031 mL)とDMSO (0.5 mL)の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物(14.7 mg)を得た。

【0449】

実施例12

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド

a) 5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニルクロリド

塩化チオニル (2.2 mL)を水 (2.2 mL)に0 °Cで滴下した。混合物を16時間室温で撹拌した。塩化銅(I) (23 mg)を加え、0 °Cに冷却し、溶液Aを得た。亜硝酸ナトリウム (179 mg)の水 (2.2 mL)溶液を5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)アニリン (500 mg)と濃塩酸 (2.2 mL)の混合物に0 °Cで滴下した。混合物を0 °Cで30分間撹拌し、混合物Bを得た。混合物Bを溶液Aに0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで15分間撹拌後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物の粗精製物(233 mg)を得た。

MS, found: [M-H]⁻ 275.0.

【0450】

b) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニルクロリド (233 mg)を5-(3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (120 mg)のピリジン (5 mL)溶液に0 °Cで加えた。混合物を室温で5時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を得た。残渣にTFA (2 mL)を0 °Cで加え、混合物を50 °Cで16時間撹拌した。反応混合物中のTFAの一部を減圧下留去し、残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を0 °Cで加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムク

10

20

30

40

50

ロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。標題化合物の粗精製物をDMSO/水で固体化して標題化合物 (34 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17-7.37 (4H, m), 7.60-7.69 (1H, m), 7.82-7.94 (2H, m), 8.43 (2H, s), 10.71 (1H, s).

【0451】

実施例13

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド TFA塩

2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (29 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (35 mg) と炭酸セシウム (104 mg) とビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (5.6 mg) とDMSO (0.5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで2時間撹拌した。室温まで冷却後、析出物を濾過により除去し、濾液をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (10.5 mg) を得た。

【0452】

実施例14

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド (4.47 g) を3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (4.47 g) のピリジン (60 mL) 溶液に0 °Cで15分間かけて加えた。混合物を0 °Cで2時間撹拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧下濃縮した。残渣にメタノールを加え、析出した固体を濾取した。得られた固体をエタノールに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。濾液をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。上記操作で得られた標題化合物の粗精製物を合わせ、エタノール (300 mL) および水 (200 mL) で50 °Cで結晶化して標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をエタノール (300 mL) に溶解し、4 N 水酸化リチウム水溶液 (20 mL) を加えた。反応混合物を50 °Cで30分間撹拌した。反応混合物に6 N 塩酸を室温に加えpH6とした後、水 (200 mL) を加えた。反応混合物を室温で2日間撹拌した後、析出した固体を濾取して標題化合物 (4.34 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.18-7.28 (1H, m), 7.35 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.76-7.80 (2H, m), 7.88 (1H, dd, J = 1.9, 1.0 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.4 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.80 (1H, s), 13.99 (1H, brs).

【0453】

実施例15

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-2-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (55 mg) を3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (65 mg) のピリジン (2 mL) 溶液に0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで2時間撹拌した。反応混合物に室温でメタノールを加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮した後、残渣を酢酸エチル/ヘキサン/ジイソプロピルエーテルで固体化し、濾取して標題化合物 (30 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.58 (3H, s), 7.18-7.37 (2H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.3 Hz), 7.60-7.66 (1H, m), 7.68 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3

Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.66 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.58 (1H, s), 13.97 (1H, brs).
【0454】

実施例16

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドTFA塩

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg) と3-アミノテトラヒドロフラン (10 mg) とDIPEA (0.031 mL) とDMSO (0.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (21.2 mg) を得た。

【0455】

実施例17

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (0.65 g) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (0.60 g) と炭酸セシウム (2.34 g) とビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (0.088 g) とDMSO (20 mL) の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで2時間攪拌した。同反応を同量で計2回行った。反応混合物を合わせ、不溶物を濾別し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製した。得られた標題化合物の粗精製物を、エタノール/水で60 °Cで再結晶操作に付すことで標題化合物 (0.52 g) を得た。
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.10-7.23 (1H, m), 7.24-7.41 (3H, m), 7.76 (2H, s), 7.83-7.94 (1H, m), 8.43 (2H, s), 10.76 (1H, s).

【0456】

実施例18

3-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド

3-ブromo-5-メチルベンゼン-1-スルホニルクロリド (83 mg) を3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (83 mg) のピリジン (2 mL) 溶液に室温に加えた。混合物を0 °Cで30分間攪拌した。反応混合物に0 °Cでメタノールを加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物を酢酸エチルで固体化し、濾取して標題化合物 (36 mg) を得た。

1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.37 (3H, s), 7.13-7.37 (2H, m), 7.53 (1H, s), 7.67 (1H, s), 7.76 (1H, s), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.53 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.44 (1H, s), 13.98 (1H, s).

【0457】

実施例19

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド

a) 5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド
5-クロロ-2-メチルベンゼンスルホニルクロリド (920 mg) を3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (596 mg) のピリジン (12 mL) 溶液に0 °Cに加えた。混合物を0 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、IPE/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (340 mg) を得た。母液より生じた析出物を濾取することで、さらに標題化合物 (178 mg) を得た。
1H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.55 (3H, s), 4.84 (1H, s), 7.12-7.23 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.43-7.52 (1H, m), 7.62-7.71 (2H, m), 10.08-10.82 (1H, m).

10

20

30

40

50

【0458】

b) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド (100 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (78 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (14 mg) と炭酸セシウム (381 mg) とDMSO (2 mL) の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (40 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.57 (3H, s), 7.15-7.23 (1H, m), 7.23-7.34 (3H, m), 7.48 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.60-7.70 (2H, m), 8.43 (2H, s), 10.55 (1H, s).

【0459】

実施例20

2,3,5-トリクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 2,3,5-トリクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド

塩化チオニル (1 mL) を水 (5 mL) に0 °Cで滴下した。混合物を一晩かけて室温に戻しながら攪拌した。塩化銅 (I) (9.9 mg) を加え、0 °Cに冷却し、溶液Aを得た。亜硝酸ナトリウム (76 mg) の水 (1 mL) 溶液を2,3,5-トリクロロアニリン (196 mg) と濃塩酸 (2 mL) の混合物に0 °Cで滴下した。混合物を0 °Cで30分間攪拌し、混合物Bを得た。混合物Bの上澄みを溶液Aに0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで1時間攪拌後、析出物を濾取し、水で洗浄し、減圧下乾燥することで標題化合物の粗精製物 (141 mg) を得た。これ以上の精製をせずに次の工程の反応に用いた。

【0460】

b) 2,3,5-トリクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (108 mg) のピリジン (1.62 mL) 溶液に、2,3,5-トリクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド (140 mg) を室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物にメタノール (1 mL) を加え、室温で10分間攪拌後に濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄することで標題化合物 (102 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.17-7.40 (2H, m), 7.87 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.21-8.26 (2H, m), 8.54 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.96 (1H, brs), 13.98 (1H, s).

【0461】

実施例21

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド

5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (70 mg) のピリジン (2 mL) 溶液に、5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼン-1-スルホニルクロリド (52.9 mg) を0 °Cで加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を得た。残渣にTFA (2 mL) を加え、70 °Cで2時間攪拌した。反応混合物に0 °Cで飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エタノールで洗浄することで標題化合物 (22 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.00-7.53 (6H, m), 7.72-7.86 (2H, m), 8.43 (

10

20

30

40

50

2H, s), 10.51 (1H, s).

【0462】

実施例22

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド TFA塩

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg) とD-アラニノール (9 mg) とDIPEA (0.031 mL) とDMSO (0.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °C で空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (21.4 mg) を得た。

【0463】

実施例23

2,3,5,6-テトラクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 2,3,5,6-テトラクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド

塩化チオニル (1 mL) を水 (5 mL) に0 °Cで滴下した。混合物を一晩かけて室温に戻しながら攪拌した。塩化銅 (I) (9.9 mg) を加え、0 °Cに冷却し、溶液Aを得た。亜硝酸ナトリウム (76 mg) の水 (1 mL) 溶液を2,3,5,6-テトラクロロアニリン (231 mg) と濃塩酸 (2 mL) の混合物に0 °Cで滴下した。混合物を0 °Cで10分間攪拌し、混合物Bを得た。混合物Bの上澄みを溶液Aに0 °Cに加えた。混合物を0 °Cで1時間攪拌後、析出物を濾取し、水で洗浄して標題化合物の粗精製物 (196 mg) を得た。これ以上の精製をせずに次の工程の反応に用いた。

【0464】

b) 2,3,5,6-テトラクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (20 mg) のピリジン (0.30 mL) 溶液に、2,3,5,6-テトラクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド (46.5 mg) を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物に2,3,5,6-テトラクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド (46.5 mg) を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。メタノール (1 mL) を加え、室温で10分間攪拌後に濃縮し、残渣を得た。同反応を同量で計2回行った。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/ヘキサンで洗浄することで標題化合物 (21.1 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.16-7.41 (2H, m), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.43 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.67 (1H, d, J = 1.9 Hz), 11.10 (1H, brs), 13.97 (1H, s).

【0465】

実施例24

5-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド TFA塩

3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (22 mg) のピリジン (0.6 mL) 溶液を、5-ブromo-2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (24 mg) のTHF (0.2 mL) 溶液に-15 °Cに加えた。混合物を-15 °Cから0 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加えて2分間攪拌した。有機層を集め、水層からさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、残渣を得た。残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (11.2 mg) を得た。

【0466】

実施例25

3,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド

3,5-ジクロロベンゼン-1-スルホニルクロリド (72 mg) を3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (80 mg) のピリジン (2 mL) 溶液に 0 °C で加えた。混合物を 0 °C で 30 分間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチルで洗浄することで標題化合物 (73 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.01-7.42 (2H, m), 7.71 (2H, d, J = 1.8 Hz), 8.03 (1H, t, J = 1.9 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.67 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.64 (1H, s), 13.98 (1H, brs).

【0467】

実施例26

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド TFA塩

3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (22 mg) のピリジン (0.6 mL) 溶液を、5-クロロ-2-フルオロベンゼン-1-スルホニルクロリド (20 mg) の THF (0.2 mL) 溶液に -15 °C で加えた。混合物を -15 °C から 0 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加えて 2 分間攪拌した。有機層を集め、水層からさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、60 °C で空気を吹き付け濃縮し、残渣を得た。残渣を HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °C で空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (11.4 mg) を得た。

【0468】

実施例27

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド

3,5-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (68 mg) を5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (50 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に 0 °C で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、濃縮し、残渣を得た。残渣に TFA (2 mL) を室温に加え、70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで 2 回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣を HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで 2 回抽出した。集めた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/IPE で洗浄することにより、標題化合物 (39 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.06-7.16 (1H, m), 7.17-7.34 (3H, m), 7.66 (2H, d, J = 1.9 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.43 (2H, s), 10.60 (1H, brs).

【0469】

実施例28

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド TFA塩

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg) と3-アミノ-1-プロパノール (9 mg) と DIPEA (0.031 mL) と DMSO (0.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °C で空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (20.7 mg) を得た。

【0470】

実施例29

10

20

30

40

50

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-シアノベンゼンスルホンアミド

a) 5-クロロ-2-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド

氷冷した水 (60 mL) に塩化チオニル (10 mL) を1.5時間かけて滴下し、混合物を0 °Cで30分間攪拌した。この溶液に塩化銅 (I) (0.13 g) を加え、溶液Aを得た。氷冷した濃塩酸 (12 mL) に2-アミノ-4-クロロベンゾニトリル (2.0 g) を加え、混合物を0 °Cで10分間攪拌した。得られた混合物に、亜硝酸ナトリウム (1.10 g) の水 (4.4 mL) 溶液を0 °Cで滴下し、混合物を0 °Cで10分間攪拌した。得られた混合物を溶液Aに0 °Cで滴下し、混合物を0 °Cで1時間攪拌した。析出物を濾取し、水で洗浄して標題化合物の粗精製物を得た。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.24 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.61 (1H, dd, J = 8.2, 2.3 Hz), 7.81 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.85 (1H, d, J = 8.2 Hz).

【0471】

b) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-シアノベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-2-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド (65 mg) を5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (50 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に0 °Cで加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。5-クロロ-2-シアノベンゼン-1-スルホニルクロリド (35 mg) を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、濃縮し、残渣を得た。残渣にTFA (2 mL) を室温で加え、混合物を70 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をHPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取した。得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/IPEで洗浄することで標題化合物 (10 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.12-7.39 (4H, m), 7.93-8.05 (2H, m), 8.15 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.43 (2H, s), 10.87 (1H, brs).

【0472】

実施例30

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-(エチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド TFA塩

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg) とエチルアミン (5 mg) とDIPEA (0.031 mL) とDMSO (0.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (19.6 mg) を得た。

【0473】

実施例31

N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド (100 mg) と5-ブromo-3-メチルピラジン-2-アミン (55 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (14 mg) と炭酸セシウム (381 mg) とDMSO (2 mL) の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、さらにHPLC (C

10

20

30

40

50

18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/IPE/ヘキサンで洗浄して標題化合物 (32 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.29 (3H, s), 2.57 (3H, s), 6.87 (2H, s), 7.13-7.33 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.58-7.68 (2H, m), 8.04 (1H, s), 10.56 (1H, s).

【0474】

実施例32

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドTFA塩

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg) とtrans-4-アミノシクロヘキサノール (14 mg) とDIPEA (0.031 mL) とDMSO (0.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (5.5 mg) を得た。

【0475】

実施例33

3,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

a) 3,5-ジクロロ-2-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド

3,5-ジクロロ-2-ヒドロキシベンゼン-1-スルホニルクロリド (300 mg) と42%トリフルオロボラン ヒドロフルオリド水溶液 (0.183 mL) とジエチルエーテル (2 mL) の混合物に0.6 M (ジアゾメチル)トリメチルシラン/ヘキサン溶液 (2 mL) を0 °Cで加えた。混合物を0 °Cで1時間攪拌後、さらに0.6 M (ジアゾメチル)トリメチルシラン/ヘキサン溶液 (1 mL) を加えた。混合物を0 °Cで1.5時間攪拌後、さらに0.6 M (ジアゾメチル)トリメチルシラン/ヘキサン溶液 (1 mL) を加えた。混合物を0 °Cで2時間攪拌後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物の粗精製物 (390 mg) を得た。これ以上の精製はせずに次の工程に用いた。

【0476】

b) 3,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (355 mg) のピリジン (5 mL) 溶液に3,5-ジクロロ-2-メトキシベンゼン-1-スルホニルクロリド (317 mg) を0 °Cで加えた。混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物にメタノールを加え、濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、さらにHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系))で精製した。目的物を含む画分を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。残渣を酢酸エチル/IPE/ヘキサンで洗浄することで標題化合物 (17 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.89 (3H, s), 7.13-7.26 (1H, m), 7.26-7.42 (1H, m), 7.66 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.22 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.54 (1H, d, J = 1.3 Hz), 8.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 10.52 (1H, s), 13.98 (1H, s).

【0477】

実施例34

2,5-ジクロロ-N-(3-((2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド

a) 5-ヨードピリミジン-2,4-ジアミン

NIS (2.30 g) をピリミジン-2,4-ジアミン (1.12 g) と酢酸 (20 mL) とメタノール

10

20

30

40

50

(20 mL) の混合物に0 °Cで加えた。混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を0 °Cで飽和チオ硫酸ナトリウム水溶液でクエンチし、8N水酸化ナトリウム水溶液で中和した。析出物を濾取し、水で洗浄することで標題化合物 (1.85 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.07 (2H, s), 6.35 (2H, brs), 7.92 (1H, s).

【0478】

b) 2,5-ジクロロ-N-(3-((2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (100 mg) と5-ヨードピリミジン-2,4-ジアミン (98 mg) とトリエチルアミン (1 mL) とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (14 mg) とヨウ化銅(I) (3.7 mg) とDMF (1 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで2時間攪拌した。反応混合物をセライトを用いて濾過し、水を加え酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサンおよびメタノール/酢酸エチル) で精製した。得られた標題化合物の粗精製物を、酢酸エチル/ヘプタンで洗浄することで標題化合物 (64 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 6.38-6.62 (4H, m), 7.05-7.32 (2H, m), 7.70-7.77 (2H, m), 7.85 (1H, dd, J = 1.8, 1.1 Hz), 7.92-7.96 (1H, m), 10.83 (1H, brs).

【0479】

実施例35

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

a) 2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニルクロリド

塩化チオニル (4.48 mL) を水 (25.8 mL) に0 °Cで30分間かけて滴下した。混合物を16時間かけて室温に戻しながら攪拌した。塩化銅(I) (51 mg) を加え、0 °Cに冷却し、溶液Aを得た。亜硝酸ナトリウム (388 mg) の水 (1.57 mL) 溶液を2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)アニリン (1 g) と濃塩酸 (5.11 mL) の混合物に0 °Cで30分間かけて滴下した。混合物を0 °Cで30分間攪拌し、混合物Bを得た。混合物Bの上澄みを溶液Aに0 °Cで10分間かけて加えた。混合物を0 °Cで30分間攪拌後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (944 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.61-7.73 (2H, m), 8.13 (1H, d, J = 2.3 Hz).

【0480】

b) 2-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼン-1-スルホニルクロリド (167 mg) を3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (77 mg) のピリジン (1.01 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を室温で3日間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物にメタノール (2.02 mL) とTHF (3.6 g) と2 M水酸化ナトリウム水溶液 (1.25 mL) を加えた。混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮して標題化合物 (229 mg) を得た。

MS: $[\text{M}-\text{H}]^-$ 394.0.

【0481】

c) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド

2-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド (198 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (166 mg) とジクロロビス(

トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (24.6 mg) とDMSO (3.16 mL) と炭酸セシウム (652 mg) の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで1.5時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別した。濾液を濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチルに付し、析出物を濾取し、酢酸エチルで洗浄することで標題化合物 (60 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13-7.23 (1H, m), 7.25-7.36 (3H, m), 7.96-8.01 (1H, m), 8.06-8.11 (2H, m), 8.42 (2H, s), 10.86 (1H, s).

【0482】

実施例36

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドTFA塩

10

2,5-ジクロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (28 mg) とエタノールアミン (7 mg) とDIPEA (0.031 mL) とDMSO (0.5 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (20.5 mg) を得た。

【0483】

実施例37

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド TFA塩

20

2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド (29 mg) と5-ヨード-N-メチルピリミジン-2-アミン (38 mg) と炭酸セシウム (104 mg) とビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (5.6 mg) とDMSO (0.5 mL) の混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、析出物を濾過により除去し、濾液をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (11.5 mg) を得た。

【0484】

実施例38

2,3-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド TFA塩

30

2,3-ジクロロベンゼンスルホニルクロリド (22 mg) のTHF (0.2 mL) 溶液に3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (22 mg) のピリジン (0.6 mL) 溶液を-15 °Cで加えた。混合物を-15 °Cから0 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加え、2分間攪拌した。有機層を集め、水層からさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、残渣を得た。残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (11.7 mg) を得た。

【0485】

実施例105

40

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

a) 5-ヨード-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン

プロパン-2-アミン (0.713 mL) を2-クロロ-5-ヨードピリミジン (1.0 g) とDIPEA (1.49 mL) のDMSO (10 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を70 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (815 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (6H, d, J = 6.6 Hz), 3.94 (1H, dt, J = 7.9, 6.6 Hz), 7.24 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.39 (2H, s).

50

【0486】

b) 5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (289 mg) と5-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホニルクロリド (427 mg) とピリジン (4.48 g) の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物にメタノール (5 mL) を加え、室温で10分間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(420 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.72-2.77 (3H, m), 4.85 (1H, s), 7.19 (1H, td, J = 8.9, 1.6 Hz), 7.35 (1H, dt, J = 9.0, 5.9 Hz), 8.03 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.79 (1H, s).

10

【0487】

c) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド (86 mg) と5-ヨード-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン (99 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (12 mg) と炭酸セシウム (326 mg) とDMSO (2.13 mL) の混合物を、窒素雰囲気下、120 °Cで1.5時間撹拌した。室温まで冷却後、水/飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をDMF/トルエンに溶解し、シリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH₄、メタノール/酢酸エチル)に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル (10 mL)、酢酸 (2 mL) および水 (10 mL) に加え、混合物を室温で10分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸 (3 mL/0.6 mL) で4回処理することで、目的物を溶出させた。濾液から有機層を集め、有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物 (44.9 mg) を得た。

20

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15 (6H, d, J = 6.4 Hz), 2.76 (3H, s), 3.94-4.15 (1H, m), 7.14-7.36 (2H, m), 7.75 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (2H, brs), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.82 (1H, s).

30

【0488】

実施例106

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (100 mg) と5-ヨード-N-イソプロピルピリミジン-2-アミン (95 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (14 mg) と炭酸セシウム (363 mg) とDMSO (2 mL) の混合物を、マイクロ波照射下120 °Cで2時間撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物をセライトを用いて濾過した。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エタノールで洗浄することで標題化合物 (40 mg) を得た。

40

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.16 (6H, d, J = 6.5 Hz), 3.94 (3H, s), 4.00-4.15 (1H, m), 7.09-7.24 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.47 (2H, brs), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.45 (1H, s).

【0489】

実施例107

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジ

50

ン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) 1-((5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール

1-アミノ-2-メチルプロパン-2-オール (0.39 mL) を2-クロロ-5-ヨードピリミジン (1.0 g) とDIPEA (1.49 mL) のDMSO (10 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を70 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (1.13 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.08 (6H, s), 3.25 (2H, d, J = 6.2 Hz), 4.48 (1H, s), 7.03 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.39 (2H, s).

【0490】

b) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (100 mg) と1-((5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-2-オール (106 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (14 mg) と炭酸セシウム (363 mg) とDMSO (2 mL) の混合物を、マイクロ波照射下120 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をセライトを用いて濾過した。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、エタノール/酢酸エチルで洗浄することで標題化合物 (9.3 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.10 (6H, s), 3.34 (2H, d, J = 6.2 Hz), 3.93 (3H, s), 4.51 (1H, s), 7.11-7.24 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.52 (1H, t, J = 6.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.40-8.63 (3H, m), 10.45 (1H, s).

【0491】

実施例108

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) 2-((5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-1-オール

DIPEA (1.49 mL) を2-アミノ-2-メチルプロパン-1-オール (0.80 mL) と2-クロロ-5-ヨードピリミジン (1.0 g) のDMSO (10 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を70 °Cで16時間攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (215 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.27 (6H, s), 3.46 (2H, d, J = 5.9 Hz), 4.84 (1H, t, J = 5.9 Hz), 6.63 (1H, s), 8.40 (2H, s).

【0492】

b) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (100 mg) と2-((5-ヨードピリミジン-2-イル)アミノ)-2-メチルプロパン-1-オール (106 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (14 mg) と炭酸セシウム (363 mg) とDMSO (2 mL) の混合物を、マイクロ波照射下120 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をセライトを用いて濾過した。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、さらにHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和

10

20

30

40

50

し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物 (15 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.31 (6H, s), 3.51 (2H, s), 3.94 (3H, s), 4.87 (1H, brs), 7.12 (1H, s), 7.14-7.25 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 8.8, 6.0 Hz), 8.07 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.47 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.45 (1H, s).

【0493】

実施例109

N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) 6-ブromo-1,2,4-トリアジン-3-アミン

水 (15 mL) を3-アミノ-1,2,4-トリアジン (1.0 g) のアセトニトリル (10 mL) 懸濁液に室温に加え、溶液となるまで攪拌した。得られた溶液にNBS (2.0 g) を0 °Cに加え、混合物を1時間攪拌した。混合物を室温に戻し、さらに1時間攪拌した。反応混合物を10%炭酸ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残渣をエタノール/IPEで洗浄し、標題化合物(816 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.47 (2H, brs), 8.40 (1H, s).

【0494】

b) N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (100 mg) と6-ブromo-1,2,4-トリアジン-3-アミン (50 mg) とビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (10 mg) とヨウ化銅(I) (5 mg) とトリエチルアミン (0.12 mL) とアセトニトリル (2 mL) の混合物を、マイクロ波照射下100 °Cで1時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル (10 mL)、酢酸 (2 mL) および水 (10 mL) に加え、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸 (4 mL/1 mL) で4回処理することで、目的物を溶出させた。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物 (53 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.24 (1H, td, J = 8.9, 1.4 Hz), 7.40 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.86 (2H, brs), 8.08 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.45 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.52 (1H, s).

【0495】

実施例110

N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (108 mg) と2-アミノ-5-ブromo-3-メチルピラジン (54 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (11 mg) と炭酸セシウム (290 mg) とDMSO (2 mL) の混合物を、マイクロ波照射下120 °Cで2時間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、さらにHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで2回抽出した。

得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、減圧下乾燥して標題化合物 (63 mg) を得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.30 (3H, s), 3.93 (3H, s), 6.86 (2H, s), 7.10-7.23 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 8.04 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.5 Hz), 8.49 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.46 (1H, s).

【0496】

実施例111

N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3,5-ジメチルベンゼンスルホンアミド TFA塩

3,5-ジメチルベンゼンスルホンクロリド (18 mg) のTHF (0.2 mL) 溶液に3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (22 mg) のピリジン (0.6 mL) 溶液を-15 °Cで加えた。混合物を-15 °Cから0 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加え、2分間攪拌した。有機層を集め、水層からさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、残渣を得た。残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (15.2 mg) を得た。

【0497】

実施例112

N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2,5-ジメチルベンゼンスルホンアミド TFA塩

2,5-ジメチルベンゼンスルホンクロリド (18 mg) のTHF (0.2 mL) 溶液に3-((1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロアニリン (22 mg) のピリジン (0.6 mL) 溶液を-15 °Cで加えた。混合物を-15 °Cから0 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水を加え、2分間攪拌した。有機層を集め、水層からさらに酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、残渣を得た。残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) で精製した。目的物を含む画分を集め、60 °Cで空気を吹き付け濃縮し、標題化合物 (12.3 mg) を得た。

【0498】

実施例123

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) 2-フルオロ-3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]アニリン

ヨウ化銅 (I) (3.0 g) とトリフェニルホスフィン (8.3 g) とジイソプロピルエチルアミン (111 mL) を3-ブromo-2-フルオロアニリン (60.0 g) のトルエン (300 mL) 溶液に室温で加えた。混合物にアルゴン雰囲気下、トリメチルシリルアセチレン (65.5 mL) とビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロリド (11.5 g) を加えた。混合物を封管中で5時間、80 °Cに加熱した。反応混合物を冷却後、酢酸エチル (600 mL) で希釈し、セライトを用いて濾過した。濾液を水および飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (55.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.22 (9H, s), 5.27 (2H, brs), 6.57-6.61 (1H, m), 6.76-8.86 (2H, m).

【0499】

b) 3-エチニル-2-フルオロアニリン

1%水酸化カリウム水溶液 (29.8 g) を2-フルオロ-3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]アニリン (55.0 g) のメタノール (300 mL) 溶液に0-5 °Cで加えた。混合物を室温に戻しながら4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、水 (400 mL) で希釈した。有機物を酢酸エチル (400 mL) で2回抽出し、合わせた有機層を水 (300 mL) で2回および飽和食塩水 (300 mL) で1回洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物 (35.0 g) を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 4.32 (1H, s), 5.29 (2H, brs), 6.61-6.64 (1H, m), 6.77-8.87 (2H, m).

【0500】

c) 5-クロロ-N-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド 3-エチニル-2-フルオロアニリン (135 mg) と5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンニル クロリド (290 mg) とピリジン (2.41 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物にメタノール (5 mL) を加え、室温で10分間攪拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (225 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.91 (3H, s), 4.52 (1H, s), 7.11-7.19 (1H, m), 7.28-7.42 (2H, m), 8.06 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.46 (1H, s).

【0501】

d) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2-フルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (225 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (190 mg) とビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (22.2 mg) とヨウ化銅 (I) (12.6 mg) とトリエチルアミン (0.92 mL) とDMSO (2.34 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで1時間攪拌した。室温まで冷却後、水/飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチルに付した。析出物を濾取し、減圧下乾燥することで標題化合物 (121 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.93 (3H, s), 7.12-7.32 (4H, m), 7.39 (1H, t, $J = 6.9$ Hz), 8.08 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.42 (2H, s), 8.51 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.48 (1H, s).

【0502】

実施例124

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアミド

4-クロロ-2-フルオロアニリン (50.0 g) と無水酢酸 (52.6 g) と酢酸 (500 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応完結をTLCで確認後、反応混合物を氷水に注ぎ込んだ。析出物を濾取し、水で洗浄し、減圧下乾燥して標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮することで標題化合物 (62.5 g) を得た。

^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 2.22 (3H, s), 7.11-7.13 (2H, m), 7.35 (1H, brs), 8.27 (1H, t, $J = 8.5$ Hz).

【0503】

b) N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードフェニル)アセトアミド

N-(4-クロロ-2-フルオロフェニル)アセトアミド (20.0 g) のTHF (100mL) 溶液に2.5 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (85.2 mL) を-70 °Cで加え、混合物を同温度で2時間攪拌した。反応混合物に2-ヨード-1,1,1-トリフルオロエタン (21.0 mL) を同温度で加え、室温で3時間攪拌した。反応完結をTLCで確認後、3N 塩酸でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮し、標題化合物の粗精製物 (20.0 g) を得た。これ以上の精製はせずに次の工程に用いた。

【0504】

c) 4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードアニリン

N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードフェニル)アセトアミド (20.0 g) のメタノール (200 mL) 溶液に濃塩酸 (25 mL) を室温で加え、混合物を加熱し、2時間還流させた。反応完結をTLCで確認後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を冷却した水に注ぎ込み、3N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH~9-10にし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下乾燥した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/石油エーテル)で精製し、標題化合物 (12.0 g) を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.80 (2H, brs), 6.70 (1H, t, J = 8.8 Hz), 7.05 (1H, dd, J = 8.4, 1.6 Hz).

【0505】

d) 4-クロロ-3-エチニル-2-フルオロアニリン

4-クロロ-2-フルオロ-3-ヨードアニリン (5.0 g) のDMF (7.6 mL) 溶液にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロリド (0.258 g) とヨウ化銅 (I) (0.140 g) とトリエチルアミン (12.9 mL) とトリメチルシリルアセチレン (3.9 mL) を室温で加え、混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで20分間攪拌した。反応完結をTLCで確認後、反応混合物をセライト用いて濾過した。濾液を濃縮して標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物のTHF (75 mL) 溶液に1 M TBAF/THF溶液 (25 mL) を室温で加え、混合物を同温度で30分間攪拌した。反応完結をTLCで確認後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。同反応を計6回行い、合わせた標題化合物の粗精製物をn-ペンタンで洗浄することで、標題化合物 (10.0 g) を得た。
¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 3.57 (1H, s), 3.76 (2H, brs), 6.70 (1H, t, J = 8.8 Hz), 6.99 (1H, dd, J = 8.8, 1.5 Hz).

【0506】

e) 5-クロロ-N-(4-クロロ-3-エチニル-2-フルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

4-クロロ-3-エチニル-2-フルオロアニリン (100 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に、5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンニル クロリド (185 mg) のTHF (0.1 mL) 溶液を0 °Cで加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物 (164 mg) を得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.90 (3H, s), 4.93 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.29-7.44 (2H, m), 8.09 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.59 (1H, s).

【0507】

f) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(4-クロロ-3-エチニル-2-フルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (88 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (67 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (12 mg) と炭酸セシウム (233 mg) とDMSO (2 mL) の混合物を、マイクロ波照射下130 °Cで30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル (10 mL)、酢酸 (2 mL) および水 (10 mL) に加え、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸 (4 mL/1 mL) で4回処理することで、目的物を溶出させた。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物 (55 mg) を得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.92 (3H, s), 7.26-7.36 (3H, m), 7.37-7.44 (1H, m), 8.10 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.44 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.61 (1H, s).

10

20

30

40

50

【0508】

実施例125

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) 1-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードベンゼン

1-クロロ-3-フルオロベンゼン (20.0 g) のTHF (100 mL) 溶液に2.5 M n-ブチルリチウム/ヘキサン溶液 (79.7 mL) を-78 °Cで加え、混合物を同温度で1時間攪拌した。反応混合物にヨウ素 (46.6 g) のTHF (100 mL) 溶液を同温度で加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応完結をTLCで確認後、反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を水および飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して標題化合物の粗精製物 (20.0 g) を得た。これ以上の精製はせずに次の工程に用いた。

10

【0509】

b) 2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨード-1-ニトロベンゼン

1-クロロ-3-フルオロ-2-ヨードベンゼン (15.0 g) の濃硫酸 (75 mL) 溶液に濃硝酸 (5.1 mL) を0 °Cで加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応完結をTLCで確認後、反応混合物を氷冷した水に注ぎ込み、酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮して標題化合物の粗精製物 (15.0 g) を得た。これ以上の精製はせずに次の工程に用いた。

20

【0510】

c) 2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードアニリン

攪拌した2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨード-1-ニトロベンゼン (15.0 g) の濃塩酸/エタノール (120 mL, 1:7) 溶液に鉄 (8.33 g) を50 °Cで加え、混合物を2時間還流した。反応完結をTLCで確認後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水に溶解し、1N水酸化ナトリウム水溶液を用いてpH~8-9に調整し、酢酸エチルで2回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (5.0 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 4.07 (2H, brs), 6.73 (1H, dd, $J = 9.0, 5.0$ Hz), 6.84 (1H, dd, $J = 9.0, 7.0$ Hz).

30

【0511】

d) 2-クロロ-3-エチニル-4-フルオロアニリン

2-クロロ-4-フルオロ-3-ヨードアニリン (5.0 g) のDMF (7.6 mL) 溶液にビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロリド (0.258 g) とヨウ化銅 (I) (0.140 g) とトリエチルアミン (12.8 mL) とトリメチルシリルアセチレン (3.9 mL) を室温で加え、混合物をマイクロ波照射下、120 °Cで20分間攪拌した。反応完結をTLCで確認後、反応混合物をセライトを用いて濾過した。濾液を濃縮して標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物のTHF (75 mL) 溶液に1 M TBAF/THF溶液 (25 mL) を室温で加え、混合物を同温度で30分間攪拌した。反応完結をTLCで確認後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物 (0.690 g) を得た。

40

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ 3.58 (1H, s), 3.98 (2H, brs), 6.72 (1H, dd, $J = 9.1, 5.1$ Hz), 6.86 (1H, t, $J = 8.8$ Hz).

【0512】

e) 5-クロロ-N-(2-クロロ-3-エチニル-4-フルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

2-クロロ-3-エチニル-4-フルオロアニリン (50 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に、5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンニル クロリド (98 mg) のTHF (0.1 mL) 溶液を0 °Cで加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。2-クロロ-3-エチニル-4-フルオロアニリン (50 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に、5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンニル クロリド (98 mg) のTHF (0.1 mL) 溶液を室温で加えた。混合

50

物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮した。これらの残渣を合わせてシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物の粗精製物（150 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.86 (3H, s), 4.92 (1H, d, J = 0.6 Hz), 7.28-7.46 (2H, m), 8.02 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.51 (1H, d, J = 2.6 Hz), 10.44 (1H, brs).

【0513】

f) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(2-クロロ-3-エチニル-4-フルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド（146 mg）と5-ヨードピリミジン-2-アミン（140 mg）とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)（21 mg）と炭酸セシウム（546 mg）とDMSO（4 mL）の混合物を、マイクロ波照射下130 °Cで30分間攪拌した。室温まで冷却後、反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（NH、メタノール/酢酸エチル）に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル（10 mL）、酢酸（2 mL）および水（10 mL）に加え、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸（4 mL/1 mL）で4回処理することで、目的物を溶出させた。濾液を水で希釈し、酢酸エチルで2回抽出した。得られた残渣に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで2回抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物（60 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.90 (3H, s), 7.25-7.44 (4H, m), 8.03 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43 (2H, s), 8.52 (1H, d, J = 2.5 Hz), 10.44 (1H, brs).

【0514】

実施例126

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-クロロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) 2-クロロ-3-ヨード安息香酸

3-アミノ-2-クロロ-安息香酸（20.0 g）の20%硫酸水（130 mL）溶液を0 °Cに冷却し、亜硝酸ナトリウム（10.4 g）の水（20 mL）溶液を0 °Cで滴下した。混合物を0 °Cで1時間攪拌し、ヨウ化カリウム（25.6 g）の水（20 mL）溶液を、0-5 °Cを保ちながら滴下した。反応混合物を終夜攪拌し、析出物を濾取した。得られた固体を水（60 mL）で5回洗浄し、乾燥した。得られた粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（20.0 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.17 (1H, t, J = 7.7 Hz), 7.69 (1H, d, J = 7.3 Hz), 8.10 (1H, d, J = 7.2 Hz), 13.60 (1H, brs).

【0515】

b) tert-ブチル N-(2-クロロ-3-ヨードフェニル)カルバマート

DIPEA（76.3 mL）とジフェニルホスホリル アジド（66.3 mL）を2-クロロ-3-ヨード安息香酸（60.0 g）のtert-ブタノール（1.2 L）溶液に室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、110 °Cに加熱し、18時間攪拌した。反応混合物に水（50 mL）を加え、減圧下濃縮した。残渣を水（400 mL）で希釈し、有機物を酢酸エチル（500 mL）で2回抽出した。得られた有機層を水（500 mL）で2回、飽和食塩水で1回洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物（55.0 g）を得た。

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 1.45 (9H, s), 7.06 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.0 Hz), 7.72 (1H, d, J = 7.8 Hz), 8.78 (1H, brs).

【0516】

c) tert-ブチル N-{2-クロロ-3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}カルバマート

ヨウ化銅 (I) (3.0 g) とトリフェニルホスフィン (8.3 g) とジイソプロピルエチルアミン (113 g) をtert-ブチルN-(2-クロロ-3-ヨードフェニル)カルバマート (112 g) のトルエン (338 mL) 溶液に室温で加えた。混合物にアルゴン雰囲気下、ビス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(II) ジクロリド (11.6 g) を加えた。トリメチルシリルアセチレン (77.8 mL) を加え、混合物を封管中で20時間、80 °Cに加熱した。反応混合物を冷却後、酢酸エチル (1 L) で希釈し、セライトを用いて濾過した。濾液を水および飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (72.4 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 0.25 (9H, s), 1.46 (9H, s), 7.28 (1H, t, J = 7.9 Hz), 7.33-7.35 (1H, dd, J = 1.6, 7.7 Hz), 7.61 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.75 (1H, s).
【0517】

d) tert-ブチル N-(2-クロロ-3-エチニルフェニル)カルバマート

水酸化カリウム (39.5 g) およびtert-ブチルN-{2-クロロ-3-[2-(トリメチルシリル)エチニル]フェニル}カルバマート (76.0 g) のメタノール (750 mL) 溶液に氷冷下、少量ずつ加えた。混合物を室温で3時間攪拌し、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水 (400 mL) で希釈した。有機物を酢酸エチル (500 mL) で2回抽出し、合わせた有機層を水500 mLで3回および飽和食塩水 (400 mL) で1回洗浄した。得られた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物 (55.0 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 1.46 (9H, s), 4.57 (1H, s), 7.30 (1H, t, J = 7.8 Hz), 7.38 (1H, d, J = 7.4 Hz), 7.61 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.76 (1H, brs).
【0518】

e) 2-クロロ-3-エチニルアニリン 塩酸塩

tert-ブチル N-(2-クロロ-3-エチニルフェニル)カルバマート (56.5 g) と4N 塩酸/1,4-ジオキサン溶液 (1 L) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣にジエチルエーテル (500 mL) を加えた。混合物を20分間攪拌し、析出物を濾取し、アルゴン雰囲気下で乾燥させ、標題化合物 (40.5 g) を得た。

¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 4.41 (1H, s), 6.81 (1H, d, J = 7.4 Hz), 6.88 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.04 (1H, t, J = 7.7 Hz).

【0519】

f) 5-クロロ-N-(2-クロロ-3-エチニルフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

2-クロロ-3-エチニルアニリン 塩酸塩 (188 mg) と5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホニル クロリド (242 mg) とピリジン (2.41 mL) の混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物にメタノール (5 mL) を加え、室温で10分間攪拌し、濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物 (185 mg) を得た。これ以上の精製をせずに次の工程に用いた。

MS: [M+H]⁺ 357.0.

【0520】

g) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-クロロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(2-クロロ-3-エチニルフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (185 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (149 mg) とビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (17.4 mg) とヨウ化銅 (I) (9.9 mg) とトリエチルアミン (0.72 mL) とDMSO (1.83 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで1時間攪拌した。室温まで冷却後、水/飽和食塩水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₄、メタノール/酢酸エチル) に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル (20 mL)、酢酸 (4 mL) および水 (20 mL)

10

20

30

40

50

L)に加え、混合物を室温で10分間攪拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸(6 mL/1.2 mL)で4回処理することで、目的物を溶出させた。濾液から有機層を集め、有機層を水および飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、酢酸エチル/ヘキサンに付し、析出物を濾取することで標題化合物(31 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.88 (3H, s), 7.24 (2H, brs), 7.31-7.38 (2H, m), 7.44-7.52 (1H, m), 8.03 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.42 (2H, s), 8.48-8.52 (1H, m), 10.37 (1H, s).

【0521】

実施例127

3-((3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート

a) メチル 3-ブromo-5-クロロ-2-メトキシベンゾアート

メチル 5-クロロ-2-メトキシベンゾアート(30.0 g)とNBS(32.0 g)と酢酸(160 mL)の混合物を80 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を室温下、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(27.5 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.81 (3H, s), 3.87 (3H, s), 7.76 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.05 (1H, d, $J = 2.6$ Hz).

【0522】

b) メチル 3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メトキシベンゾアート

メチル 3-ブromo-5-クロロ-2-メトキシベンゾアート(26.4 g)とベンジルメルカプタン(12.2 mL)とトリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(4.32 g)と4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン(5.47 g)とDIPEA(41.2 mL)とトルエン(220 mL)の混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで4時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水で希釈し、不溶物を濾過して除いた。濾液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(NH、酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(29.1 g)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.75 (3H, s), 3.84 (3H, s), 4.31 (2H, s), 7.23-7.38 (3H, m), 7.39-7.45 (2H, m), 7.48 (1H, d, $J = 2.5$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 2.5$ Hz).

【0523】

c) (3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノール

塩化カルシウム(14.2 g)を室温でエタノール(170 mL)に溶解した。得られた溶液に水素化ホウ素ナトリウム(9.70 g)を0 °Cに加え、同温度で20分間攪拌した。反応混合物にメチル 3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メトキシベンゾアート(23.0 g)のTHF(170 mL)溶液を加え、水浴下で内温が30 °Cを越えないように注意しながら2時間攪拌した。反応混合物を0 °Cで飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物の粗精製物(20.3 g)を得た。これ以上の精製をすることなく次の工程に用いた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO-d_6) δ 3.67 (3H, s), 4.26 (2H, s), 4.50 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 5.29 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.20-7.28 (3H, m), 7.29-7.36 (2H, m), 7.38-7.42 (2H, m).

【0524】

d) 3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート

(3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メトキシフェニル)メタノール(20.3 g)とDMAP(1.68 g)とトリエチルアミン(19.2 mL)のTHF(160 mL)溶液に無水酢酸(7.8 mL

10

20

30

40

50

を室温で滴下した。混合物を50℃で2時間撹拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物(23.0 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.07 (3H, s), 3.72 (3H, s), 4.29 (2H, s), 5.04 (2H, s), 7.19-7.44 (7H, m).

【0525】

e) 5-クロロ-3-(クロロスルホニル)-2-メトキシベンジル アセタート

3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート (8.18 g) の酢酸 (45 mL) - 水 (15 mL) 溶液に0℃でNCS (13.0 g) を加えた。混合物を室温で1時間撹拌後、減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物(5.18 g)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.09 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.06 (2H, s), 7.39 (1H, d, J = 2.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.8 Hz).

【0526】

f) 5-クロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジルアセタート

3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (2.20 g) のピリジン (20 mL) 溶液に5-クロロ-3-(クロロスルホニル)-2-メトキシベンジル アセタート (4.95 g) のTHF (10 mL) 溶液を70℃で加えた。混合物を同温度で1時間撹拌後、減圧下濃縮した。残渣を室温で1N塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、残渣を得た。得られた残渣をIPEで洗浄し、標題化合物(5.38 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.11 (3H, s), 3.82 (3H, s), 4.84 (1H, s), 5.14 (2H, s), 7.11-7.20 (1H, m), 7.29 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.64 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 10.34 (1H, s).

【0527】

g) 3-((3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート

5-クロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジルアセタート (300 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (51.5 mg) とDIPEA (2 mL) とヨウ化銅(I) (26.6 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (201 mg) とDMSO (3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100℃で1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(258 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.09 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.12-7.28 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.66 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.43 (2H, s), 10.34 (1H, s).

【0528】

実施例128

3-((3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート

5-クロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジルアセタート (300 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (51.5 mg) とDIPEA (2 mL) とヨウ化銅(I) (26.6 mg) と6-ブロモ-1,2,4-トリアジン-3-アミン (159 mg) とDMSO (3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、

100 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(227 mg)を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.09 (3H, s), 3.83 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.18-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.71-8.03 (3H, m), 8.45 (1H, s), 10.41 (1H, s).

【0529】

実施例129

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

10

3-((3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート (230 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(150 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.53 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.13-7.27 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.7 Hz), 8.44 (2H, s), 10.27 (1H, s).

20

【0530】

実施例130

N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

3-((3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート (205 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に 2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(93 mg)を得た。

30

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.53 (1H, t, J = 5.8 Hz), 7.18-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.66-8.09 (3H, m), 8.45 (1H, s), 10.34 (1H, s).

【0531】

実施例131

N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

a) 3-(N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート

5-クロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジルアセタート (200 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (34.3 mg) とDIPEA (2 mL) とヨウ化銅(I) (17.7 mg) と5-ブromo-3-メチルピラジン-2-アミン (114 mg) とDMSO (2 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、標題化合物(216 mg)を得た。

40

MS: [M+H]⁺ 537.0.

【0532】

b) N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-ク

50

ロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

3-(N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート (215 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチルで洗浄し、標題化合物(45.6 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.30 (3H, s), 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.5 Hz), 5.53 (1H, t, J = 5.5 Hz), 6.87 (2H, brs), 7.11-7.35 (2H, m), 7.57 (1H, brs), 7.73 (1H, brs), 8.05 (1H, s), 10.28 (1H, s).

【0533】

実施例136

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド

a) 3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン

3-ブromo-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (804 mg) とベンジルメルカプタン (0.40 mL) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (142 mg) と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (172 mg) とDIPEA (1.10 mL) とトルエン (10 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除き、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、さらにシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、ヘキサン) で精製し、標題化合物(810 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.50 (2H, s), 7.21-7.46 (5H, m), 8.29 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.55 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0534】

b) 5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド

NCS (1.41 g) を3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン (802 mg) の酢酸 (10 mL) -水 (2 mL) 溶液に0 °Cで少量ずつ加えた。混合物を室温で1時間攪拌後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(893 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.39 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz), 8.76 (1H, dd, J = 2.4, 0.6 Hz).

【0535】

c) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド (128 mg) を5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (80 mg) のピリジン (1 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を室温で1時間攪拌後、5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホニルクロリド (90 mg) を更に加えた。混合物を室温で1時間攪拌後、反応混合物をトルエンで希釈し、減圧下濃縮した。残渣にTFA (2 mL) を室温で加え、混合物を70 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物のメタノール (3 mL) -THF (3 mL) 溶液に2N水酸化ナトリウム水溶液 (0.1 mL) を加え、混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物を水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマ

10

20

30

40

50

トグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/YPEで洗浄し、標題化合物(52 mg)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.16-7.26 (1H, m), 7.27-7.41 (3H, m), 8.43 (2H, s), 8.49 (1H, d, J = 2.0 Hz), 9.10 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.92 (1H, brs).

【0536】

実施例137

5-クロロ-N-(3-((2-(エチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

a) 5-クロロ-3-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジル アセタート

5-クロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジル アセタート (3.00 g) とジクロロビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) (515 mg) とDIPEA (20 mL) とヨウ化銅 (I) (266 mg) と2-クロロ-5-ヨードピリミジン (2.18 g) とDMSO (18 mL) の混合物をマイクロ波照射下、60 °C で1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/YPEで洗浄し、標題化合物(3.37 g)を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.09 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.19-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.78 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.03 (2H, s), 10.43 (1H, s).

【0537】

b) 5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-3-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジル アセタート (100 mg) のTHF (3 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (0.8 mL) を室温に加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物(89 mg)を得た。

MS: $[M-H]^-$ 498.1.

【0538】

c) 5-クロロ-N-(3-((2-(エチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (15 mg) とエチルアミン (4 mg) とDIPEA (0.016 mL) とアセトニトリル (0.5 mL) の混合物を70 °Cで4時間攪拌した。反応混合物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、HPLC (C18、移動相: 10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を濃縮し、標題化合物 (5.2 mg) を得た。

【0539】

実施例138

5-クロロ-N-(3-((2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (15 mg) とシクロプロピルアミン (5 mg) とDIPEA (0.016 mL) とアセトニトリル (0.5 mL) の混合物を70 °Cで4時間攪拌した。反応混合物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、HPLC (C18、移動相: 10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を濃縮し、標題化合物 (10.3 mg) を得た。

【0540】

10

20

30

40

50

実施例140

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (15 mg) と3-オキセタンアミン (7 mg) とDIEPA (0.016 mL) とアセトニトリル (0.5 mL) の混合物を70 °Cで4時間撹拌した。反応混合物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、HPLC (C18、移動相：10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を濃縮し、標題化合物 (10.2 mg) を得た。

【0541】

10

実施例141

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (15 mg) と3-アミノテトラヒドロフラン (8 mg) とDIEPA (0.016 mL) とアセトニトリル (0.5 mL) の混合物を70 °Cで4時間撹拌した。反応混合物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、HPLC (C18、移動相：10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を濃縮し、標題化合物 (9.9 mg) を得た。

【0542】

20

実施例145

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((テトラヒドロフラン-3-イルメチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (15 mg) と(テトラヒドロフラン-3-イル)メタンアミン (9 mg) とDIEPA (0.016 mL) とアセトニトリル (0.5 mL) の混合物を70 °Cで4時間撹拌した。反応混合物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、HPLC (C18、移動相：10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を濃縮し、標題化合物 (12.3 mg) を得た。

【0543】

30

実施例149

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (15 mg) とエタノールアミン (5 mg) とDIEPA (0.016 mL) とアセトニトリル (0.5 mL) の混合物を70 °Cで4時間撹拌した。反応混合物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、HPLC (C18、移動相：10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を濃縮し、標題化合物 (6.6 mg) を得た。

【0544】

40

実施例150

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (15 mg) とD-アラニノール (7 mg) とDIEPA (0.016 mL) とアセトニトリル (0.5 mL) の混合物を70 °Cで4時間撹拌した。反応混合物をDMSO (0.5 mL) で希釈し、HPLC (C18、移動相：10 mM炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を濃縮し、標題化合物 (

50

10.6 mg) を得た。

【0545】

実施例153

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド (15 mg) と trans-4-アミノシクロヘキサノール (10 mg) と DIEPA (0.016 mL) と アセトニトリル (0.5 mL) の混合物を 70 °C で 4 時間攪拌した。反応混合物を DMSO (0.5 mL) で希釈し、HPLC (C18、移動相: 10 mM 炭酸水素アンモニウム水溶液/アセトニトリル) にて分取し、得られた画分を濃縮し、標題化合物 (1.2 mg) を得た。

【0546】

実施例158

N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド (103 mg) と ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) (22 mg) と DIPEA (0.84 mL) と ヨウ化銅 (I) (11 mg) と 6-ブromo-1,2,4-トリアジン-3-アミン (68 mg) と DMSO (1.3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル (20 mL)、酢酸 (4 mL) および水 (20 mL) に加え、混合物を室温で 10 分間攪拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸 (6 mL/1.2 mL) で 4 回処理することで、目的物を溶出させた。濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた残渣を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (39.9 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (3H, s), 7.20-7.46 (2H, m), 7.87 (2H, brs), 8.07 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.44 (1H, s), 8.77 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.88 (1H, s).

【0547】

実施例159

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

a) 2-ブromo-1-(3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン

1-(3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン (7.93 g) の酢酸 (50 mL) 溶液に臭素 (2 mL) を室温で加えた。混合物を 70 °C で 3 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、得られた残渣を IPE で洗浄し、標題化合物 (6.90 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 5.03 (2H, s), 8.03-8.07 (2H, m), 11.89 (1H, brs).

【0548】

b) 7-ブromo-5-クロロベンゾフラン-3(2H)-オン

2-ブromo-1-(3-ブromo-5-クロロ-2-ヒドロキシフェニル)エタノン (6.70 g) のアセトニトリル (130 mL) 溶液に炭酸カリウム (4.23 g) を 0 °C で加えた。混合物を窒素雰囲気下、室温で 40 分間攪拌した。反応混合物を 0 °C で 1N 塩酸で酸性とし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣を IPE で洗浄し、標題化合物 (3.41 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.99 (2H, s), 7.74 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.14 (

1H, d, J = 2.2 Hz).

【0549】

c) 7-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オール

7-ブromo-5-クロロベンゾフラン-3(2H)-オン (3.40 g) のTHF (50 mL) –メタノール (5 mL) 溶液に0 °Cで水素化ホウ素ナトリウム (0.78 g) を加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、同温度で反応混合物を飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.30 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.35 (1H, dd, J = 10.3, 3.2 Hz), 4.65 (1H, dd, J = 10.3, 7.0 Hz), 5.36 (1H, td, J = 6.3, 3.2 Hz), 5.87 (1H, d, J = 5.9 Hz), 7.40 (1H, dd, J = 2.1, 0.7 Hz), 7.57 (1H, d, J = 2.1 Hz).

【0550】

d) 7-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート

7-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オール (3.29 g) とDMAP (322 mg) とトリエチルアミン (4.6 mL) のTHF (35 mL) 溶液に室温で無水酢酸 (1.5 mL) を滴下した。混合物を60 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を0 °Cで水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.18 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.04 (3H, s), 4.64 (1H, dd, J = 11.4, 2.5 Hz), 4.74-4.83 (1H, m), 6.28 (1H, dd, J = 6.7, 2.4 Hz), 7.48-7.51 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0551】

e) 7-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート

7-ブromo-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (3.17 g) とベンジルメルカプタン (1.7 mL) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (498 mg) と4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (629 mg) とDIP EA (4.7 mL) とトルエン (30 mL) の混合物を窒素雰囲気下、90 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を室温に冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH₄、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.95 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (3H, s), 4.28 (2H, s), 4.55-4.63 (1H, m), 4.68-4.77 (1H, m), 6.19 (1H, dd, J = 6.6, 2.3 Hz), 7.23-7.37 (7H, m).

【0552】

f) 5-クロロ-7-(クロロスルホニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート

NCS (4.69 g) を7-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (2.94 g) の酢酸 (27 mL) –水 (9 mL) 溶液に0 °Cで加えた。混合物を室温で1時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.53 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (3H, s), 4.50-4.59 (1H, m), 4.62-4.71 (1H, m), 6.17 (1H, dd, J = 6.6, 2.1 Hz), 7.41-7.43 (1H, m), 7.50 (1H, d, J = 2.5 Hz).

【0553】

g) 5-クロロ-7-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート

3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (1.13 g) のピリジン (15 mL) 溶液に5-クロロ-7-(クロロスルホニル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (2.52 g) のTHF

10

20

30

40

50

(5 mL) 溶液を70 °Cで加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣を室温で1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣をIPEで洗浄し、標題化合物(2.46 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.05 (3H, s), 4.62 (1H, dd, J = 11.4, 2.4 Hz), 4.70-4.79 (1H, m), 4.86 (1H, s), 6.24 (1H, dd, J = 6.5, 2.3 Hz), 7.13-7.21 (1H, m), 7.30 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 10.46 (1H, s).

【0554】

h) 7-(N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート

5-クロロ-7-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (290 mg) とジクロロビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) (50.0 mg) とDIPEA (2 mL) とヨウ化銅 (I) (25.8 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (195 mg) とDMSO (3 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(254 mg)を得た。

MS: [M-H]⁻ 519.1.

【0555】

i) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

7-(N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (253 mg) のメタノール (3 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(137 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 5.28-5.38 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.13-7.27 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.47 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.44 (2H, s), 10.37 (1H, s).

【0556】

実施例162

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-スルホンアミド

a) 3-アミノ-5-クロロピリジン-2-オール

5-クロロ-3-ニトロピリジン-2-オール (30.0 g) と鉄 (14.5 g) と塩化アンモニウム (46.5 g) とエタノール/水 (300 mL, 3/1, v/v) の混合物を90 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を濾過し、濾液を減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物(20.0 g)を得た。

MS: [M+H]⁺ 145.3.

【0557】

b) tert-ブチル 5-クロロ-2-ヒドロキシピリジン-3-イルカルバマート

3-アミノ-5-クロロピリジン-2-オール (20.0 g) と二炭酸ジ-tert-ブチル (33.4 g) とDMAP (848 mg) とトリエチルアミン (14.0 g) とDCM (200 mL) の混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/石油エーテル) で精製し、標題化合物(9.50 g)を得た。

MS: $[M+Na]^+$ 267.1.

【0558】

c) tert-ブチル 5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イルカルバマート

tert-ブチル 5-クロロ-2-ヒドロキシピリジン-3-イルカルバマート (22.0 g) と 2-クロロ-2,2-ジフルオロ酢酸 (16.4 g) と炭酸カリウム (37.3 g) と DMF (200 mL) の混合物を 50 °C で終夜撹拌した。反応混合物を水でクエンチ後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物の粗精製物 (18.0 g) を得た。これ以上の精製はせずに次の工程に用いた。

MS: $[M+H]^+$ 295.2.

【0559】

d) 5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミン

tert-ブチル 5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-イルカルバマート (18.0 g) と TFA (20 mL) と DCM (200 mL) の混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮後、残渣を HPLC (C18、移動相: 水/アセトニトリル) にて分取し、減圧下濃縮して標題化合物 (2.61 g) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 194.6.

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 5.66 (2H, brs), 7.09 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.39 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 7.60 (1H, t, $J = 51.2$ Hz).

^{13}C NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 114.90 (t, $J = 253.0$ Hz), 120.27, 127.15, 129.18, 134.09, 144.70.

【0560】

e) 3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン

亜硝酸ペンチル (0.293 mL) を 5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-アミン (195 mg) と 1,2-ジベンジルジスルフィド (296 mg) のアセトニトリル (2.1 mL) 溶液に 80 °C で滴下した。混合物を減圧下濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物 (109 mg) を得た。これ以上の精製はせずに次の工程に用いた。

MS: $[M+H]^+$ 302.0.

【0561】

f) 5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-スルホニルクロリド

NCS (289 mg) を 3-(ベンジルチオ)-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン (109 mg) の酢酸 (0.62 mL) - 水 (0.20 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を室温で終夜撹拌後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物 (58 mg) を得た。これ以上の精製はせずに次の工程に用いた。

【0562】

g) 5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-スルホニルクロリド (58 mg) を 3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (32 mg) のピリジン (0.50 mL) 溶液に室温で加えた。混合物を室温で週末撹拌した後、反応混合物にメタノール (2 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物 (52 mg) を得た。これ以上の精製はせずに次の工程に用いた。

MS: $[M-H]^-$ 393.1.

【0563】

h) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-スルホンアミド

ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (4.5 mg) と 5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)

10

20

30

40

50

ピリジン-3-スルホンアミド (53 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (39 mg) とトリエチルアミン (0.19 mL) とヨウ化銅 (I) (2.6 mg) のDMSO (0.48 mL) の混合物をマイクロ波照射下で100 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、メタノール/酢酸エチル) に付し、副生成物を溶出させた。標題化合物を担持したシリカゲルを酢酸エチル (20 mL)、酢酸 (4 mL) および水 (20 mL) に加え、混合物を室温で10分間撹拌した。混合物を濾過し、フィルター上のシリカゲルを酢酸エチル/酢酸 (6 mL/1.2 mL) で4回処理することで、目的物を溶出させた。濾液を酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮した。得られた標題化合物の粗精製物をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、標題化合物 (26.8 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.13-7.22 (1H, m), 7.26-7.40 (3H, m), 7.49-8.00 (1H, m), 8.29 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.43 (2H, s), 8.62 (1H, d, J = 2.1 Hz), 10.75 (1H, s).

【0564】

実施例163

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

a) 5-ヨード-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン

2-クロロ-5-ヨードピリミジン (100 mg) の2-メトキシエタノール (3 mL) 溶液に1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミン (53 mg) とTFA (0.064 mL) を室温に加えた。混合物を100 °Cで16時間撹拌した。反応混合物を室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和後、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (74 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.79 (3H, s), 7.44 (1H, s), 7.83 (1H, s), 8.55 (2H, s), 9.61 (1H, s).

【0565】

b) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド (77 mg) と5-ヨード-N-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)ピリミジン-2-アミン (74 mg) とビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II)ジクロリド (11 mg) と炭酸セシウム (291 mg) とDMSO (2 mL) の混合物を120 °Cで16時間撹拌した。室温まで冷却後、反応混合物をセライトを用いて濾過し、濾液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/ヘプタンで洗浄し、標題化合物 (28 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (3H, s), 3.82 (3H, s), 7.15-7.27 (1H, m), 7.33 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.51 (1H, d, J = 0.7 Hz), 7.91 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.60 (2H, s), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.02 (1H, s), 10.84 (1H, brs).

【0566】

実施例165

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3,6-ジクロロイ

ミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-スルホンアミド

a) 8-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

3-ブromo-5-クロロ-2-ピリジンアミン (5.0 g) とブromoアセトアルデヒド ジエチルアセタール (7.3 mL) と p-トルエンスルホン酸一水和物 (498 mg) とエタノール (20 mL) の混合物を 80 °C で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/PEで洗浄し、標題化合物 (4.71 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.68 (1H, d, J = 1.2 Hz), 7.75 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.06 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.91 (1H, d, J = 1.8 Hz).

【0567】

b) 8-(ベンジルチオ)-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン

8-ブromo-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン (2.50 g) とベンジルメルカプタン (1.40 mL) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (248 mg) と 1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (298 mg) と DIPEA (3.8 mL) とトルエン (20 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除き、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (3.01 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.47 (2H, s), 7.13 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.22-7.39 (3H, m), 7.39-7.47 (2H, m), 7.59 (1H, d, J = 1.1 Hz), 7.93 (1H, d, J = 1.2 Hz), 8.64 (1H, d, J = 1.9 Hz).

【0568】

c) 3,6-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-スルホン酸

8-(ベンジルチオ)-6-クロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン (1.50 g) と酢酸 (15 mL) と水 (5 mL) の混合物に NCS (3.0 g) を室温で少量ずつ加えた。混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を水/酢酸エチルで希釈した。析出物を濾取し、水と酢酸エチルで洗浄し、減圧下乾燥することで標題化合物 (438 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 266.9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.01 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, s), 9.08 (1H, d, J = 1.9 Hz).

【0569】

d) 3,6-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-スルホニルクロリド

3,6-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-スルホン酸 (250 mg) と DMF (0.3 mL) と塩化チオニル (3 mL) の混合物を 4 時間加熱還流した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (135 mg) を得た。

MS: [M+H]⁺ 284.9.

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.05 (1H, d, J = 1.9 Hz), 8.47 (1H, s), 9.13 (1H, d, J = 1.9 Hz).

【0570】

e) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3,6-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-スルホンアミド

5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (98 mg) のピリジン (3 mL) 溶液に 3,6-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-スルホニルクロリド (124 mg) の THF (0.5 mL) 溶液を室温に加え、混合物を室温で 3 日間撹拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、減圧下濃縮した。残渣に TFA (2 mL) を室温に加え、混合物を 70 °C で 2 時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭

10

20

30

40

50

酸水素ナトリウム水溶液で希釈した。析出物を濾取し、水で洗浄して標題化合物の粗精製物を得た。得られた標題化合物の粗精製物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、減圧下乾燥することで標題化合物（64 mg）を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 7.06-7.16 (1H, m), 7.22 (1H, td, J = 8.8, 6.0 Hz), 7.29 (2H, s), 7.74 (1H, d, J = 1.9 Hz), 7.93 (1H, s), 8.42 (2H, s), 8.95 (1H, d, J = 1.9 Hz), 10.66 (1H, brs).

【0571】

実施例168

5-クロロ-N-(3-((3-(シクロプロピルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

10

a) 5-クロロ-3-(N-(3-((3-クロロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジル アセタート

3-((3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート (1.80 g) と塩化銅 (II) (0.92 g) のDMF (5 mL) - アセトニトリル (20 mL) 溶液に亜硝酸アミル (1.5 mL) を室温で滴下した。混合物を50 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で室温で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル/ヘキサン）で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物 (1.01 g) を得た。

20

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.10 (3H, s), 3.82 (3H, s), 5.15 (2H, s), 7.25-7.35 (1H, m), 7.45 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.7 Hz), 7.79 (1H, d, J = 2.7 Hz), 9.11 (1H, s), 10.50 (1H, s).

【0572】

b) 5-クロロ-N-(3-((3-(シクロプロピルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド

5-クロロ-3-(N-(3-((3-クロロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2-メトキシベンジル アセタート (250 mg) とシクロプロピルアミン (53 mg) とDIEPA (0.16 mL) とアセトニトリル (3 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をメタノール (3 mL) に溶解し、得られた溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を室温に加えた。混合物を同温度で30分間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物 (207 mg) を得た。

30

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 0.52-0.63 (2H, m), 0.77 (2H, d, J = 5.1 Hz), 2.69-3.00 (1H, m), 3.79 (3H, s), 4.60 (2H, d, J = 5.7 Hz), 5.54 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.18-7.27 (1H, m), 7.34 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.8 Hz), 7.74 (1H, d, J = 2.8 Hz), 8.22-9.03 (2H, m), 10.35 (1H, s).

【0573】

40

実施例171

N-(3-((2-アミノピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

a) 2,5-ジクロロピリジン-3-スルホンクロリド

塩化チオニル (8.75 mL) を水 (50.4 mL) に0 °Cで30分間かけて滴下した。混合物を室温で5時間攪拌した。反応混合物に塩化銅 (I) (99 mg) を室温に加え、0 °Cに冷却し、反応液Aを得た。亜硝酸ナトリウム (759 mg) の水 (3.06 mL) 溶液を2,5-ジクロロピリジン-3-アミン (1.63 g) と濃塩酸 (10 mL) の混合物に0 °Cで30分間かけて滴下した。混合物を同温度で10分間攪拌し、混合物Bを得た。混合物Bを前述の反応液Aに0 °Cで30分間かけて滴下した。得られた混合物をさらに同温度で30分間攪拌後、析出物を濾

50

取し、水で洗浄し、減圧下乾燥することで標題化合物 (1.85 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.18 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.46 (1H, d, $J = 2.6$ Hz),
【0574】

b) 2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミド

2,5-ジクロロピリジン-3-スルホニルクロリド (271 mg) と3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (153 mg) とピリジン (2.42 mL) の混合物を室温で30分間攪拌した。反応混合物にトルエン (3 mL) を加え、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (292 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.85 (1H, s), 7.17 (1H, td, $J = 9.0, 1.2$ Hz), 7.36 (1H, td, $J = 9.0, 6.0$ Hz), 8.31 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.79 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 10.98 (1H, brs).

【0575】

c) 5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

2,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミド (116 mg) と40%メチルアミン水溶液 (0.276 mL) とTHF (2.59 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥した後、濃縮し、標題化合物の粗精製物 (116 mg) を得た。これ以上の精製をせずに次の工程に用いた。

MS: $[M+H]^+$ 358.0.

【0576】

d) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド (114 mg) と5-ヨードピリミジン-2-アミン (92 mg) とビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (11 mg) とヨウ化銅(I) (6.0 mg) とトリエチルアミン (0.45 mL) とDMSO (1.14 mL) の混合物を100 °Cで1時間攪拌した。室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、DMSO/メタノールに付した。析出物を濾取し、メタノールで洗浄し、標題化合物 (46.9 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, d, $J = 4.7$ Hz), 6.61-6.69 (1H, m), 7.16-7.35 (4H, m), 7.70 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 8.44 (2H, s), 10.54 (1H, s).

【0577】

実施例173

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

a) 5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン

2,3-ジヒドロベンゾフラン (2.00 g) とNCS (2.70 g) と酢酸 (2.0 mL) とアセトニトリル (20 mL) の混合物を室温で2日間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.28 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 3.18 (2H, t, $J = 8.8$ Hz), 4.54 (2H, t, $J = 8.7$ Hz), 6.76 (1H, dd, $J = 8.5, 0.3$ Hz), 7.10 (1H, ddt, $J = 8.4, 2.3, 0.8$ Hz), 7.27 (1H, dt, $J = 2.1, 1.1$ Hz).

【0578】

10

20

30

40

50

b) 5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-スルホニルクロリド

5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン (2.22 g) をクロロスルホン酸 (4 mL) に 0 °C で加え、同温度で 1 時間攪拌した。反応混合物を氷水に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (2.17 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 3.15 (2H, t, J = 8.9 Hz), 4.55 (2H, t, J = 8.8 Hz), 7.23 (1H, dt, J = 2.3, 1.1 Hz), 7.27-7.32 (1H, m).

【0579】

c) 5-クロロベンゾフラン-7-スルホニルクロリド

5-クロロ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-スルホニルクロリド (1.00 g) と NBS (842 mg) とベンゾイル ペルオキシド (96 mg) とクロロベンゼン (15 mL) の混合物を 100 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (656 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 6.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 2.2, 0.4 Hz), 7.71 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.2 Hz).

【0580】

d) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (102 mg) のピリジン (3 mL) 溶液に 5-クロロベンゾフラン-7-スルホニルクロリド (100 mg) の THF (0.5 mL) 溶液を室温に加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、減圧下濃縮した。残渣に TFA (2 mL) を室温に加え、混合物を 70 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液に注ぎ込み、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。残渣を HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/IPE で洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物 (39 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.11 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.13-7.26 (2H, m), 7.30 (2H, s), 7.56 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.09 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.41 (2H, s), 10.72 (1H, s).

【0581】

実施例 174

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

a) 5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (359 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム (II) (74 mg) と DIPEA (2.62 mL) とヨウ化銅 (I) (38 mg) と 2-クロロ-5-ヨードピリミジン (313 mg) と DMSO (2.84 mL) の混合物を 60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物の粗精製物 (393 mg) を得た。これ以上の精製をせずに次の工程に用いた。MS: [M+H]⁺ 471.0.

【0582】

b) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピ

10

20

30

40

50

リミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (100 mg) とtrans-4-アミノシクロヘキサノール (48.9 mg) とDIPEA (0.074 mL) とアセトニトリル (1.12 mL) の混合物を60 °Cで5時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (64.6 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.18-1.38 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 3.34-3.45 (1H, m), 3.62-3.75 (1H, m), 3.92 (3H, s), 4.55 (1H, d, J = 4.3 Hz), 7.10-7.20 (1H, m), 7.24-7.36 (1H, m), 7.73 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.05 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.40-8.53 (3H, m), 10.45 (1H, s).

【0583】

実施例175

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド (100 mg) と(R)-2-アミノプロパン-1-オール (31.9 mg) とDIPEA (0.074 mL) とアセトニトリル (1.11 mL) の混合物を60 °Cで3時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣をHPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (64.6 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.46 (1H, dt, J = 10.7, 5.6 Hz), 3.89-4.08 (5H, m), 4.71 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.12-7.21 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.55 (1H, d, J = 8.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.44-8.52 (3H, m), 10.45 (1H, s).

【0584】

実施例176

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

a) エチル 3-(ベンジルチオ)-2,5-ジクロロベンゾアート

亜硝酸アミル (8 mL) をエチル 3-アミノ-2,5-ジクロロベンゾアート (5.0 g) と1,2-ジベンジルジスルフィド (6.32 g) のアセトニトリル (60 mL) 溶液に70 °Cで滴下した。混合物を70 °Cで1時間攪拌した。同反応を合計4回繰り返し、反応混合物をあわせて減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (NH、酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣をヘキサンで洗浄し、標題化合物 (9.81 g) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.31 (3H, t, J = 7.1 Hz), 4.32 (2H, q, J = 7.1 Hz), 4.42 (2H, s), 7.25-7.39 (3H, m), 7.42-7.48 (2H, m), 7.57 (1H, d, J = 2.4 Hz), 7.63 (1H, d, J = 2.4 Hz).

【0585】

b) (3-(ベンジルチオ)-2,5-ジクロロフェニル)メタノール

塩化カルシウム (6.37 g) のエタノール (70 mL) 溶液に水素化ホウ素ナトリウム (4.35 g) を0 °Cに加え、同温度で20分間攪拌した。反応混合物にエチル 3-(ベンジルチオ)-2,5-ジクロロベンゾアート (9.80 g) のTHF (70 mL) 溶液を加え、0 °Cで10分間および室温で2時間攪拌した。反応混合物を0 °Cで飽和塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、標題化合物の粗精製物 (8.42 g) を得た。これ以上の精製をすることなく次の工程に用いた。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.37 (2H, s), 4.52 (2H, d, J = 5.8 Hz), 5.57 (

1H, t, J = 5.8 Hz), 7.26-7.38 (5H, m), 7.41-7.46 (2H, m).

【0586】

c) 3-(ベンジルチオ)-2,5-ジクロロベンジル アセタート

(3-(ベンジルチオ)-2,5-ジクロロフェニル)メタノール (8.41 g) と DMAP (0.687 g) と トリエチルアミン (8 mL) の THF (70 mL) 溶液に無水酢酸 (3.2 mL) を室温で滴下した。反応混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (8.15 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.10 (3H, s), 4.39 (2H, s), 5.11 (2H, s), 7.24-7.40 (4H, m), 7.41-7.49 (3H, m).

【0587】

d) 2,5-ジクロロ-3-(クロロスルホニル)ベンジル アセタート

NCS (12.7 g) を 3-(ベンジルチオ)-2,5-ジクロロベンジル アセタート (8.13 g) の酢酸 (40 mL) - THF (10 mL) - 水 (10 mL) 溶液に 0 °C で加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌後、反応混合物を減圧下濃縮した。残渣を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (7.50 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (3H, s), 5.14 (2H, s), 7.52 (1H, d, J = 2.6 Hz), 7.85 (1H, d, J = 2.8 Hz).

【0588】

e) 2,5-ジクロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート

3-エチニル-2,4-ジフルオロアニリン (3.30 g) のピリジン (30 mL) 溶液に 2,5-ジクロロ-3-(クロロスルホニル)ベンジル アセタート (7.50 g) の THF (10 mL) 溶液を 70 °C で加えた。混合物を同温度で 1 時間攪拌後、減圧下濃縮した。残渣を室温で 1N 塩酸で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を IPE で洗浄し、標題化合物 (7.46 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.13 (3H, s), 4.86 (1H, s), 5.22 (2H, s), 7.13-7.22 (1H, m), 7.32 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.84-7.87 (1H, m), 7.88-7.91 (1H, m), 10.78 (1H, s).

【0589】

f) 2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート

2,5-ジクロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジルアセタート (1.45 g) とジクロロビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) (246 mg) と DIPEA (9 mL) とヨウ化銅 (I) (127 mg) と 2-クロロ-5-ヨードピリミジン-2-アミン (1.04 g) と DMSO (10 mL) の混合物をマイクロ波照射下、60 °C で 1 時間攪拌した。同反応を合計 2 回繰り返し、反応混合物をあわせて室温まで冷却後、水と酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾過して除いた。濾液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPE で洗浄し、標題化合物 (2.60 g) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.12 (3H, s), 5.23 (2H, s), 7.21-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.86-7.93 (2H, m), 9.03 (2H, s), 10.89 (1H, s).

【0590】

g) 2,5-ジクロロ-3-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミ

ノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート

2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート (300 mg) とtrans-4-アミノシクロヘキサノール塩酸塩 (125 mg) とDIPEA (0.20 mL) とTHF (4 mL) の混合物を70 °Cで2時間撹拌した。反応混合物を室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(243 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 625.1.

【0591】

h) 2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロ-3-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート (243 mg) のメタノール (4 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1 mL) を室温に加えた。混合物を同温度で1時間撹拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(103 mg) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.14-1.40 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.35-3.47 (1H, m), 3.61-3.78 (1H, m), 4.51-4.59 (1H, m), 4.63 (2H, d, $J = 5.4$ Hz), 5.75 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.13-7.22 (1H, m), 7.22-7.32 (1H, m), 7.73 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 8.40-8.54 (2H, m), 10.72 (1H, s).

【0592】

実施例177

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

a) 3-(N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,5-ジクロロベンジル アセタート

2,5-ジクロロ-3-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジルアセタート (4.50 g) とジクロロビス (トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) (765 mg) とDIPEA (27 mL) とヨウ化銅 (I) (395 mg) と6-ブromo-1,2,4-トリアジン-3-アミン (2.36 g) とDMSO (30 mL) の混合物をマイクロ波照射下、100 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水と酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾過して除いた。濾液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(2.78 g) を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.12 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.18-7.30 (1H, m), 7.37 (1H, td, $J = 8.9, 5.9$ Hz), 7.69-8.04 (4H, m), 8.44 (1H, s), 10.86 (1H, s).

【0593】

b) 2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((3-クロロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート

3-(N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,5-ジクロロベンジル アセタート (2.45 g) と塩化銅 (II) (1.25 g) のDMF (5 mL) -アセトニトリル(20 mL)溶液に亜硝酸アミル (1.9 mL) を室温で滴下した。混合物を50 °Cで3時間撹拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で室温で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸

10

20

30

40

50

エチル/IPEで洗浄し、標題化合物 (1.28 g) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.13 (3H, s), 5.22 (2H, s), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 1.5 Hz), 7.48 (1H, td, J = 9.0, 5.9 Hz), 7.88-7.93 (2H, m), 9.11 (1H, s), 10.95 (1H, brs).

【0594】

c) 2,5-ジクロロ-3-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート

2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((3-クロロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート (300 mg) とDIPEA (0.2 mL) とtrans-4-アミノシクロヘキサノール 塩酸塩 (125 mg) とTHF (4 mL) の混合物を60 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、標題化合物(207 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 626.0.

【0595】

d) 2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロ-3-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート (275 mg) のメタノール (4 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(172 mg)を得た。 ^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.25-1.44 (4H, m), 1.79-1.96 (4H, m), 3.37-3.48 (1H, m), 3.63-3.96 (1H, m), 4.57 (1H, brs), 4.63 (2H, d, J = 4.9 Hz), 5.75 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.20-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.78-7.84 (2H, m), 8.04-8.67 (2H, m), 10.79 (1H, s).

【0596】

実施例178

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

a) (R)-2,5-ジクロロ-3-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート

2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((3-クロロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート (300 mg) と(R)-2-アミノプロパン-1-オール (62 mg) とDIPEA (0.2 mL) とTHF (4 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(279 mg)を得た。

MS: $[M+H]^+$ 586.1.

【0597】

b) 2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

(R)-2,5-ジクロロ-3-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-((1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート (

279 mg) のメタノール (4 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(139 mg)を得た。
¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.15-1.19 (3H, m), 3.35-3.43 (1H, m), 3.44-3.55 (1H, m), 3.87-4.31 (1H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.2 Hz), 4.77 (1H, brs), 5.75 (1H, t, J = 5.6 Hz), 7.19-7.28 (1H, m), 7.36 (1H, td, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.78-7.83 (2H, m), 7.83-8.45 (1H, m), 8.47 (1H, s), 10.79 (1H, s).

【0598】

実施例179

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(オキセタン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

a) 2,5-ジクロロ-3-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(オキセタン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート

2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((3-クロロ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート (300 mg) とオキセタン-3-アミン (60 mg) とDIPEA (0.2 mL) とTHF (4 mL) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(277 mg)を得た。

MS: [M+H]⁺ 584.0.

【0599】

b) 2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(オキセタン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロ-3-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(オキセタン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)ベンジル アセタート (277 mg) のメタノール (4 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(175 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.58 (2H, t, J = 6.4 Hz), 4.63 (2H, d, J = 4.3 Hz), 4.81 (2H, t, J = 6.0 Hz), 4.89-5.17 (1H, m), 5.75 (1H, t, J = 5.3 Hz), 7.18-7.30 (1H, m), 7.38 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.75-7.87 (2H, m), 8.53 (1H, s), 8.80-9.52 (1H, m), 10.80 (1H, s).

【0600】

実施例180

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジルアセタート (300 mg) と(R)-2-アミノプロパン-1-オール (62 mg) とDIPEA (0.2 mL) とTHF (4 mL) の混合物を60 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をメタノール (4 mL) に溶解し、得られた溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(209 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (3H, d, J = 6.8 Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.46 (1H, dt, J = 10.6, 5.3 Hz), 3.95-4.08 (1H, m), 4.63 (2H, d, J = 5.5 Hz), 4.72 (1H, t, J = 5.6 Hz), 5.76 (1H, t, J = 5.7 Hz), 7.13-7.22 (1H, m), 7.27 (1H, t

10

20

30

40

50

d, $J = 8.8, 5.9$ Hz), 7.56 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 7.77-7.83 (2H, m), 8.47 (2H, brs), 10.73 (1H, brs).

【0601】

なお、2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジルアセタート (300 mg) と(S)-2-アミノプロパン-1-オール (82 mg) とDIPEA (0.2 mL) とTHF (3 mL) の混合物を60 °Cで6時間攪拌したのち、得られた反応混合物に上記と同様の処理をほどこすことにより、実施例180の異性体である2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド (実施例180a; 235 mg) が得られた。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, $J = 6.6$ Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 3.41-3.51 (1H, m), 3.96-4.05 (1H, m), 4.63 (2H, d, $J = 5.2$ Hz), 4.72 (1H, brs), 5.76 (1H, t, $J = 5.7$ Hz), 7.13-7.33 (2H, m), 7.57 (1H, d, $J = 8.2$ Hz), 7.76-7.85 (2H, m), 8.47 (2H, brs), 10.74 (1H, brs).

【0602】

実施例181

2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド

2,5-ジクロロ-3-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)ベンジルアセタート (300 mg) とオキセタン-3-アミン (60 mg) とDIPEA (0.2 mL) とTHF (4 mL) の混合物を60 °Cで終夜攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をメタノール (4 mL) に溶解し、得られた溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (1.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(243 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 4.53 (2H, t, $J = 6.4$ Hz), 4.63 (2H, d, $J = 5.0$ Hz), 4.77 (2H, t, $J = 6.8$ Hz), 4.88-5.03 (1H, m), 5.75 (1H, t, $J = 5.6$ Hz), 7.14-7.23 (1H, m), 7.29 (1H, td, $J = 8.8, 5.9$ Hz), 7.77-7.80 (1H, m), 7.80-7.83 (1H, m), 8.51 (2H, s), 8.58 (1H, d, $J = 6.0$ Hz), 10.73 (1H, s).

【0603】

実施例182

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

a) 5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド (321 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (66 mg) とDIPEA (2.35 mL) とヨウ化銅(I) (34 mg) と2-クロロ-5-ヨードピリミジン (280 mg) とDMSO (2.55 mL) の混合物を、60 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液および飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(256 mg)を得た。

$^1\text{H NMR}$ (300 MHz, DMSO- d_6) δ 2.91 (3H, d, $J = 4.5$ Hz), 6.62-6.70 (1H, m), 7.23-7.31 (1H, m), 7.41 (1H, td, $J = 8.9, 6.0$ Hz), 7.72 (1H, d, $J = 2.6$ Hz), 8.34 (1H, d, $J = 2.4$ Hz), 9.03 (2H, s), 10.62 (1H, brs).

【0604】

b) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピ

10

20

30

40

50

リミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド (128 mg) と trans-4-アミノシクロヘキサノール (62.7 mg) と DIPEA (0.095 mL) と アセトニトリル (1.4 mL) の混合物を 60 °C で 8 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (49.5 mg) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.14-1.39 (4H, m), 1.75-1.93 (4H, m), 2.87 (3H, d, J = 4.9 Hz), 3.28-3.46 (2H, m), 3.60-3.76 (1H, m), 4.56 (1H, d, J = 4.3 Hz), 6.85 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.10-7.23 (2H, m, J = 6.2 Hz), 7.63-7.68 (2H, m), 8.07 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.43 (2H, brs).

【0605】

実施例183

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド (128 mg) と (R)-2-アミノプロパン-1-オール (40.9 mg) と DIPEA (0.095 mL) と アセトニトリル (1.4 mL) の混合物を 60 °C で 6 時間攪拌した。反応混合物を減圧下濃縮し、残渣を HPLC (C18、移動相:水/アセトニトリル (0.1% TFA 含有系)) にて分取し、得られた画分に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/ヘキサンで洗浄し、標題化合物 (86.7 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.90 (3H, d, J = 4.7 Hz), 3.25-3.35 (1H, m), 3.46 (1H, dt, J = 10.6, 5.5 Hz), 3.94-4.07 (1H, m), 4.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 6.82-6.91 (1H, m), 7.00-7.11 (1H, m), 7.24 (1H, td, J = 9.0, 6.0 Hz), 7.53 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.69 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.23 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (2H, brs), 10.55 (1H, brs).

【0606】

実施例184

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

a) 5-クロロ-7-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート

5-クロロ-7-(N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (2.44 g) と ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (421 mg) と DIPEA (16 mL) と ヨウ化銅(I) (217 mg) と 2-クロロ-5-ヨードピリミジン (1.65 g) と DMSO (16 mL) の混合物を、マイクロ波照射下、60 °C で 1 時間攪拌した。反応混合物を室温まで冷却後、水および酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾過して除去した。濾液より酢酸エチルで抽出し、得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/PEで洗浄し、標題化合物(2.33 g)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.03 (3H, s), 4.60-4.69 (1H, m), 4.71-4.81 (1H, m), 6.25 (1H, dd, J = 6.4, 2.3 Hz), 7.21-7.31 (1H, m), 7.37 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.58 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.80 (1H, d, J = 2.1 Hz), 9.04 (2H, s), 10.56 (1H, s).

【0607】

b) 5-クロロ-7-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)

ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート

5-クロロ-7-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (600 mg) と(R)-2-アミノプロパン-1-オール (125 mg) とDIPEA (0.4 mL) とTHF (6 mL) の混合物を70 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を室温で水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(628 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 579.1.

【0608】

c) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

5-クロロ-7-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (628 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2.5 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(417 mg) を得た。

^1H NMR (300 MHz, DMSO- d_6) δ 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.26-3.38 (1H, m), 3.46 (1H, dt, J = 10.7, 5.5 Hz), 3.94-4.09 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.3, 6.8 Hz), 4.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.28-5.39 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.11-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.2 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s).

【0609】

実施例185

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

a) 5-クロロ-7-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート

5-クロロ-7-(N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (600 mg) とtrans-4-アミノシクロヘキサノール (192 mg) とDIPEA (0.4 mL) とTHF (6 mL) の混合物を60 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を室温で飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(538 mg) を得た。

MS: $[M+H]^+$ 619.1.

【0610】

b) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド

5-クロロ-7-(N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)スルファモイル)-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-イル アセタート (538 mg) のメタノール (5 mL) 溶液に2N 水酸化ナトリウム水溶液 (2 mL) を室温で加えた。混合物を同温度で1時間攪拌後、反応混合物を1N 塩酸で中和し、

10

20

30

40

50

酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。得られた残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、標題化合物(363 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.17-1.37 (4H, m), 1.77-1.94 (4H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.64-3.77 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.2, 3.2 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.12-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.0 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.46 (2H, d, J = 12.2 Hz), 10.37 (1H, s).

【0611】

実施例186

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (ジヒドロベンゾフラン環部分について絶対配置未決定の光学異性体)

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (150 mg) をHPLC (CHIRALPAC AD、移動相:ヘキサン/2-プロパノール (450/550, v/v)) にて光学分割し、先に溶出したピークの画分を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物 (43.5 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (3H, d, J = 6.7 Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.94-4.09 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 4.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.11-7.31 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s).

【0612】

実施例187

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (ジヒドロベンゾフラン環部分について絶対配置未決定の光学異性体)

実施例186で示した光学分割の工程で、後に溶出したピークの画分を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物 (60.3 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13 (3H, d, J = 6.6 Hz), 3.26-3.37 (1H, m), 3.42-3.52 (1H, m), 3.97-4.06 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.62 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 4.72 (1H, t, J = 5.7 Hz), 5.28-5.37 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.12-7.29 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.56 (1H, d, J = 8.1 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.47 (2H, brs), 10.37 (1H, s).

【0613】

実施例188

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

a) 5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

2-クロロ-5-ヨードピリミジン (225 mg) と5-クロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド (265 mg) とジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン) パラジウム (II) (58 mg) とヨウ化銅 (I) (30 mg) とDIP EA (2.1 mL) とDMSO (2.1 mL) の混合物をマイクロ波照射下、60 °Cで1時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルと水で希釈し、不溶物を濾過して除いた。濾液を酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物(307 mg)を得た。

10

20

30

40

50

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 2.77 (3H, s), 7.23 (1H, td, J = 8.9, 1.4 Hz), 7.41 (1H, td, J = 9.0, 6.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.75 (1H, d, J = 2.4 Hz), 9.02 (2H, s), 10.91 (1H, brs).

【0614】

b) 5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド (70 mg) と trans-4-アミノシクロヘキサノール (32 mg) と DIPEA (0.08 mL) と アセトニトリル (3 mL) と THF (3 mL) の混合物を 80 °C で終夜撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/IPE で洗浄して、標題化合物 (63 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.11-1.41 (4H, m), 1.73-1.95 (4H, m), 2.76 (3H, s), 3.31-3.47 (1H, m), 3.58-3.79 (1H, m), 4.56 (1H, brs), 7.15-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.75 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.35-8.56 (2H, m), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.82 (1H, s).

【0615】

実施例189

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド (70 mg) と (R)-2-アミノプロパン-1-オール (24 mg) と DIPEA (0.08 mL) と アセトニトリル (3 mL) と THF (3 mL) の混合物を 80 °C で終夜撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/IPE で洗浄して、標題化合物 (60 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.76 (3H, s), 3.23-3.54 (2H, m), 3.91-4.10 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 7.15-7.26 (1H, m), 7.31 (1H, td, J = 8.9, 6.0 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.46 (2H, brs), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.82 (1H, s).

【0616】

実施例190

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (光学異性体)

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (150 mg) を SFC (CHIRALCEL AD-H、移動相:CO₂/メタノール (600/400, v/v)) にて光学分割し、先に溶出したピークの画分を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/IPE で洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物 (44.5 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-1.39 (4H, m), 1.77-1.92 (4H, m), 3.34-3.46 (1H, m), 3.63-3.78 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.2 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 5.27-5.38 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.10-7.30 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.67 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 8.0 Hz), 8.46 (2H, d, J = 11.6 Hz), 10.37 (1H, s).

【0617】

実施例191

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミ

ジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (光学異性体)

実施例190で示した光学分割の工程で、後に溶出したピークの画分を減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣を酢酸エチル/IPEで洗浄し、減圧下乾燥し、標題化合物 (50.8 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.13-1.40 (4H, m), 1.78-1.92 (4H, m), 3.35-3.46 (1H, m), 3.64-3.78 (1H, m), 4.36 (1H, dd, J = 10.3, 3.1 Hz), 4.56 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.61 (1H, dd, J = 10.3, 6.9 Hz), 5.27-5.38 (1H, m), 5.94 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.10-7.30 (2H, m), 7.47 (1H, d, J = 2.3 Hz), 7.68 (1H, d, J = 2.1 Hz), 7.74 (1H, d, J = 7.9 Hz), 8.47 (2H, d, J = 11.2 Hz), 10.37 (1H, s).

【0618】

実施例192

N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-スルホンアミド

a) 4-(ベンジルチオ)-6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール

4-ブromo-6-クロロ-1H-インダゾール (740 mg) とヨードメタン (0.23 mL) と炭酸セシウム (1.34 g) とTHF (12 mL) とDMF (3 mL) の混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除き、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、4-ブromo-6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾールと4-ブromo-6-クロロ-2-メチル-2H-インダゾールの混合物 (735 mg) を得た。この混合物 (730 mg) とベンジルメルカプタン (0.40 mL) とトリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (68 mg) と1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン (83 mg) とDIPEA (1.10 mL) とトルエン (10 mL) の混合物を窒素雰囲気下、100 °Cで1時間攪拌した。反応混合物を濾過して不溶物を除き、減圧下濃縮した。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (592 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.01 (3H, s), 4.44 (2H, s), 7.08 (1H, d, J = 1.5 Hz), 7.21-7.37 (3H, m), 7.37-7.46 (2H, m), 7.63-7.68 (1H, m), 8.03 (1H, d, J = 1.0 Hz).

【0619】

b) 6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-スルホニル クロリド

4-(ベンジルチオ)-6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール (205 mg) と酢酸 (6 mL) と水 (1.5 mL) の懸濁液にNCS (410 mg) を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を水と飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、標題化合物 (176 mg) を得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.03 (3H, s), 7.27 (1H, d, J = 1.7 Hz), 7.81 (1H, dd, J = 1.7, 0.9 Hz), 8.13 (1H, d, J = 0.9 Hz).

【0620】

c) N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-スルホンアミド

5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン (90 mg) のピリジン (3 mL) 溶液に、6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-スルホニル クロリド (78 mg) を室温に加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物をトルエンで希釈し、濃縮し、残渣を得た。残渣にTFA (2 mL) を室温に加え、混合物を70 °Cで2時間攪拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥したのち濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/IPEで洗浄することで標題化合物 (91 mg) を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 4.10 (3H, s), 7.11-7.28 (2H, m), 7.30 (2H, s),

7.45 (1H, d, J = 1.6 Hz), 8.06 (1H, d, J = 0.9 Hz), 8.27 (1H, dd, J = 1.6, 1.0 Hz), 8.40 (2H, s), 10.70 (1H, s).

【0621】

実施例193

5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド

5-クロロ-N-(3-((2-クロロピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド (70 mg) と (S)-2-アミノプロパン-1-オール (26 mg) と DIPEA (0.08 mL) と アセトニトリル (3 mL) と THF (3 mL) の混合物を 80 °C で終夜撹拌した。反応混合物を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で希釈し、酢酸エチルで抽出した。得られた有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、減圧下濃縮し、残渣を得た。残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、酢酸エチル/IPEで洗浄して、標題化合物(56 mg)を得た。

¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 1.12 (3H, d, J = 6.6 Hz), 2.77 (3H, s), 3.24-3.54 (2H, m), 3.91-4.11 (1H, m), 4.72 (1H, brs), 7.15-7.26 (1H, m), 7.32 (1H, t, J = 8.9, 5.9 Hz), 7.57 (1H, d, J = 8.2 Hz), 8.06 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.46 (2H, brs), 8.78 (1H, d, J = 2.4 Hz), 10.82 (1H, s).

【0622】

上記の実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って、以下の表中の実施例 39~104、113~122、132~135、139、142~144、146~148、151~152、154~157、160~161、164、166~167、169~170、172、194~196の化合物を製造した。実施例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

【0623】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
1	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	509.1
2	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	457.9 460.0
3	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	433.8
4	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロ-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	485.0 485.0 485.1
5	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	476.1
6	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	489.0

【 0 6 2 4 】

【表 1 - 2】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
7	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		AcOH	452.0 449.9 452.1 452.0
8	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド		free base/acid	487.1
9	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド		free base/acid	463.1
10	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	479.1
11	2,5-ジクロロ-N-(3-((2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	495.1
12	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	505.0

【 0 6 2 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
13	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	455.0
14	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	479.0 477.0 477.0
15	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド		free base/acid	456.8
16	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(テトラヒドロフラン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	525.2
17	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		free base/acid	455.0 452.9
18	3-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド		free base/acid	503.0 501.1

【 0 6 2 6 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 4】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
19	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド		free base/acid	435.0
20	2,3,5-トリクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	510.9
21	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	487.0
22	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	513.1
23	2,3,5,6-テトラクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	547.0
24	5-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	505.0

【 0 6 2 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 5】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
25	3,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		2CF ₃ COOH	351.2
26	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド		free base/acid	477.1 477.1
27	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	463.0
28	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((3-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	452.9
29	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-シアノベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	513.1
30	2,5-ジクロロ-N-(3-((2-(エチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	444.0

【 0 6 2 8 】

【表 1 - 6】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
31	N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルベンゼンスルホンアミド		free base/acid	449.1
32	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	553.1
33	3,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	507.0
34	2,5-ジクロロ-N-(3-((2,4-ジアミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	470.0
35	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	489.1
36	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	499.1

【 0 6 2 9 】

【表 1 - 7】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
37	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(メチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	469.0
38	2,3-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	479.1
39	N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	469.0
40	2-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-5-メチルベンゼンスルホンアミド		free base/acid	459.1
41	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(((3S,4R)-4-ヒドロキシテトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	541.2
42	3-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	557.1

【 0 6 3 0 】

【表 1 - 8】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
43	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	497.1
44	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((3-メトキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	527.2
45	2,6-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	479.0
46	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	472.9
47	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	539.2
48	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	475.0

【 0 6 3 1 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 9】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
49	5-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	519.1 519.0
50	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	513.1
51	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	513.1
52	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(プロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	497.1
53	3-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-5-フルオロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	505.1
54	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-メチルシクロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	509.1

【 0 6 3 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 10】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
55	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-フルオロ-5-メチルベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	443.2
56	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2S)-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	513.1
57	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(trans-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		2CF ₃ COOH	540.2
58	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	527.2
59	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	447.1
60	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-ヒドロキシメチル)シクロプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	525.1

【0633】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 1】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
61	N-(3-((5-アミノピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	455.0
62	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	448.8
63	2,5-ジクロロ-N-(3-((2-((シクロプロピルメチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	509.1
64	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((cis-4-ヒドロキシピロリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		2CF ₃ COOH	540.2
65	2-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)-6-メチルベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	459.2
66	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	527.2

【 0 6 3 4 】

【表 1 - 1 2】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
67	2,5-ジクロロ-N-(3-((2-(シクロペンチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	523.2
68	N-(5-((3-(((2,5-ジクロロフェニル)スルホニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド		CF ₃ COOH	495.9
69	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2,6-ジフルオロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	447.1
70	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(7-オキソ-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,8-ナフチリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	506.0
71	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシ-5-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	485.2
72	3-ブロモ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	519.0

【 0 6 3 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 3】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
73	N-(3-((6-アミノ-5-フルオロピリジン-3-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	472.0
74	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(イソブチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	511.1
75	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-ピリド[3,2-b][1,4]オキサジン-7-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	510.0
76	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((4-メトキシピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	469.0
77	5-ブromo-6-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	522.0
78	エチル 2,5-ジクロロ-3-((2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)スルファモイル)ベンゾアート		free base/acid	551.0

【 0 6 3 6 】

【表 1 - 1 4】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
79	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3,5-ジフルオロベンゼンスルホンアミド		free base/acid	447.1
80	N-(3-((6-アミノ-5-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	468.0
81	4-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド		free base/acid	505.1
82	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((5-メトキシピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	469.1
83	3-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド		free base/acid	463.0
84	3-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	505.0

【 0 6 3 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 5】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
85	N-(5-((3-(((2,5-ジクロロフェニル)スルホニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)ピリジン-2-イル)シクロプロパンカルボキサミド		CF ₃ COOH	520.0
86	3,4-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	477.1
87	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ナフタレン-1-スルホンアミド		free base/acid	495.1
88	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2-メトキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	541.2
89	4-ブロモ-3-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	523.0
90	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-エトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	465.2

【 0 6 3 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 1 6】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
91	N-(3-((6-アミノピリジン-3-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	454.0
92	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3,4-ジフルオロベンゼンスルホンアミド		free base/acid	447.1
93	3-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド		free base/acid	459.2
94	2,5-ジクロロ-N-(3-((2-(シクロヘキシルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	537.1
95	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((1-ヒドロキシシクロペンチル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	553.1
96	メチル 4-クロロ-2-((2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)スルファモイル)ベンゾアート		free base/acid	503.1

【 0 6 3 9 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 17】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
97	N-(3-((6-アミノ-4-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	468.0
98	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)キノリン-8-スルホンアミド		free base/acid	462.2
99	2,5-ジクロロ-3-((2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)スルファモイル)ベンズアミド		free base/acid	522.0
100	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(1-メチルシクロペンチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	537.2
101	3-クロロ-4-シアノ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/acid	470.1
102	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1,8-ナフチリジン-3-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	490.0

【0640】

10

20

30

40

50

【表 1 - 18】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
103	2,5-ジクロロ-3-((2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)スルファモイル)安息香酸		free base/acid	523.0
104	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(2-メチルブタン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	522.9
105	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	478.2
106	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	494.2
107	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(2-ヒドロキシ-2-メチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	524.2
108	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	524.2

【 0 6 4 1 】

【表 1 - 19】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
109	N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	453.1
110	N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	466.0
111	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3,5-ジメチルベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	439.1
112	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2,5-ジメチルベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	439.1
113	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3,4-ジメチルベンゼンスルホンアミド		free base/acid	439.2
114	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3,4-ジメトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	471.1

【 0 6 4 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 20】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
115	メチル 3-((3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-4-メトキシベンゾアート		free base/acid	473.0
116	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	473.0
117	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/acid	444.9
118	3-((3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-4-メトキシ-N-メチルベンズアミド		free base/acid	474.2
119	3-((3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-4-メトキシベンズアミド		free base/acid	457.9
120	N-(3-((6-アミノ-2-メチルピリジン-3-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	468.0

【0643】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 1】

実施例番号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
121	N-(3-((6-アミノ-2,4-ジメチルピリジン-3-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	482.0
122	3-((3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-4-メトキシ安息香酸		free base/acid	459.0
123	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	434.0
124	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-4-クロロ-2-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	467.9
125	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	465.9
126	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2-クロロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/acid	450.1

【 0 6 4 4 】

【表 1 - 2 2】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
127	3-((3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート		free base/ acid	523.1
128	3-((3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)スルファモイル)-5-クロロ-2-メトキシベンジル アセタート		free base/ acid	524.2
129	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	478.9
130	N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	482.0
131	N-(3-((5-アミノ-6-メチルピラジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	495.1
132	5-クロロ-N-(3-((2-((2,2-ジフルオロエチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	545.1

【 0 6 4 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 3】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
133	5-クロロ-N-(3-(2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	506.1
134	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(ヒドロキシメチル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	449.9
135	N-(5-((3-(((2,5-ジクロロフェニル)スルホニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)ピリミジン-2-イル)アセトアミド		free base/ acid	497.0
136	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	487.9
137	5-クロロ-N-(3-((2-(エチルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	509.2
138	5-クロロ-N-(3-((2-(シクロプロピルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	521.1 521.1

【 0 6 4 6 】

【表 1 - 2 4】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
139	5-クロロ-N-(3-((2-((シクロ プロピルメチル)アミノ)ピリミ ジン-5-イル)エチニル)-2,4- ジフルオロフェニル)-3-(ヒド ロキシメチル)-2-メトキシベン ゼンスルホンアミド		free base/ acid	535.2
140	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ -3-((2-(オキセタン-3-イル アミノ)ピリミジン-5-イル)エ チニル)フェニル)-3-(ヒドロ キシメチル)-2-メトキシベン ゼンスルホンアミド		free base/ acid	537.1 537.2
141	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ -3-((2-(テトラヒドロフラン-3 -イルアミノ)ピリミジン-5-イ ル)エチニル)フェニル)-3-(ヒ ドロキシメチル)-2-メトキシ ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	551.1
142	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ -3-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラ ン-3-イルアミノ)ピリミジン-5 -イル)エチニル)フェニル)-3- (ヒドロキシメチル)-2-メトキ シベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	565.1
143	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ -3-((2-(テトラヒドロ-2H-ピラ ン-4-イルアミノ)ピリミジン-5 -イル)エチニル)フェニル)-3- (ヒドロキシメチル)-2-メトキ シベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	565.1
144	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ -3-((2-((テトラヒドロフラン-2 -イルメチル)アミノ)ピリミジン -5-イル)エチニル)フェニル)- 3-(ヒドロキシメチル)-2-メト キシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	565.1

【 0 6 4 7 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 5】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
145	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((テトラヒドロフラン-3-イルメチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	565.1
146	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-2-イルメチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	579.1
147	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルメチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	579.1
148	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルメチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	579.1
149	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	525.1 525.2
150	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	539.1 539.0

【 0 6 4 8 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2 6】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
151	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((3-ヒドロキシ-2,2-ジメチルプロピル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	567.1
152	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((cis-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	579.1
153	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	579.1 579.1
154	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((1-ヒドロキシシクロプロピル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	551.1 551.1
155	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((1-ヒドロキシシクロブチル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	565.1
156	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((1-ヒドロキシシクロペンチル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	579.1

【 0 6 4 9 】

10

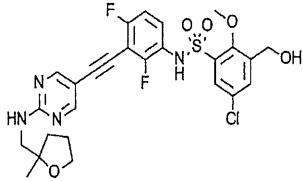
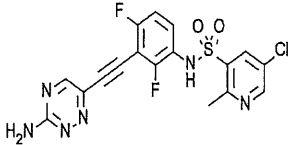
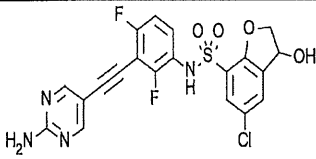
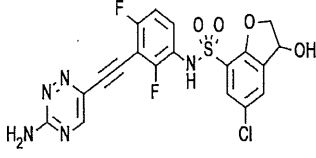
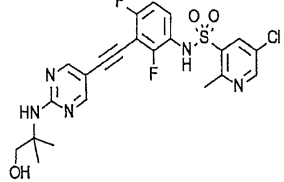
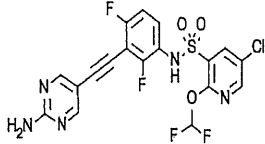
20

30

40

50

【表 1 - 27】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
157	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2-メチルテトラヒドロフラン-2-イル)メチル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	579.1
158	N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	437.0
159	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド		free base/ acid	479.0
160	N-(3-((3-アミノ-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド		free base/ acid	480.0
161	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	508.1
162	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(ジフルオロメトキシ)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	485.9

【0650】

10

20

30

40

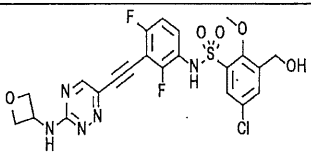
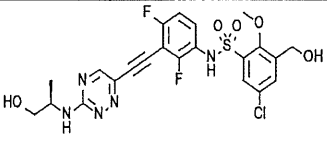
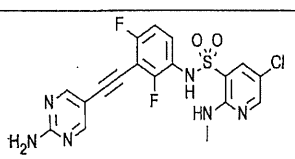
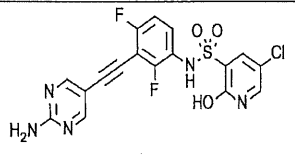
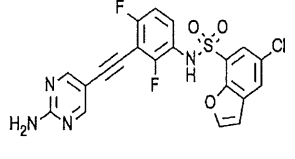
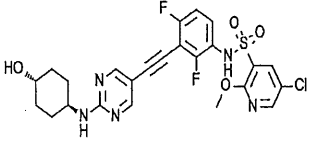
50

【表 1 - 2 8】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
163	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	514.0
164	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	507.1
165	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3,6-ジクロロイミダゾ[1,2-a]ピリジン-8-スルホンアミド		free base/ acid	494.9
166	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-シアノ-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	425.0
167	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-シアノ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	443.1
168	5-クロロ-N-(3-((3-(シクロプロピルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	522.1

【 0 6 5 1】

【表 1 - 2 9】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
169	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(オキセタン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	538.2
170	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	540.2
171	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	448.9
172	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-ヒドロキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	438.0
173	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド		free base/ acid	461.0
174	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	550.1

【 0 6 5 2 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 0】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
175	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	510.1
176	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	583.1
177	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	584.1
178	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	544.0
179	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(オキセタン-3-イルアミノ)-1,2,4-トリアジン-6-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	542.0
180	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	543.0

【 0 6 5 3 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 1】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
181	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(オキセタン-3-イルアミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	541.1
182	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	549.1
183	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-(メチルアミノ)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	509.2
184	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド		free base/ acid	537.1
185	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド		free base/ acid	577.1
186	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (ベンゾフラン環部分について絶対配置未決定の光学異性体)		free base/ acid	537.1

【 0 6 5 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 2】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
187	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (ベンゾフラン環部分について絶対配置未決定の光学異性体)		free base/ acid	537.1
188	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	534.1
189	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2R)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	494.1
190	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (光学異性体)		free base/ acid	577.1
191	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-((trans-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-7-スルホンアミド (光学異性体)		free base/ acid	577.1
192	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-6-クロロ-1-メチル-1H-インダゾール-4-スルホンアミド		free base/ acid	472.9

【 0 6 5 5 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 3 3】

実施 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
193	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	494.1
194	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(ピリミジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	437.9
195	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(ピラジン-2-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	437.9
196	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	439.0
7a	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-5-クロロ-2-メトキシピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	452.0
180a	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(((2S)-1-ヒドロキシプロパン-2-イル)アミノ)ピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	543.0

【 0 6 5 6 】

また、上記の実施例に示した方法、またはそれらに準じた方法に従って、以下の表中の参考例1～105、107～108、110、112～121の化合物を製造した。参考例化合物を以下の表に示す。表中のMSは実測値を示す。

【 0 6 5 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
1	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	426.1
2	N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(ピリジン-4-イル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	506.2
3	5-ブromo-N-(2-フルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	472.2
4	5-ブromo-N-(2-クロロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	488.0
5	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	446.1
6	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	495.1

【 0 6 5 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 2】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
7	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	479.2
8	5-ブromo-N-(4-クロロ-2-フルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	503.9
9	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	425.1
10	2-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	445.1
11	5-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	490.0
12	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	468.9

【 0 6 5 9 】

【表 2 - 3】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
13	2-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	446.1
14	2-シアノ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	436.1
15	3-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	487.0
16	4-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	446.1
17	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	425.1
18	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	429.1

【 0 6 6 0 】

10

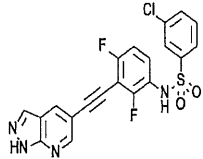
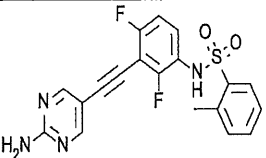
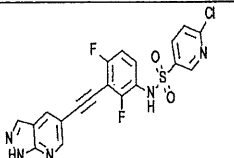
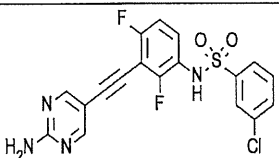
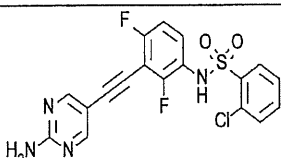
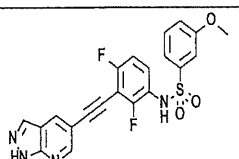
20

30

40

50

【表 2 - 4】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
19	3-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	445.1
20	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メチルベンゼンスルホンアミド		free base /acid	401.1
21	6-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	446.0
22	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-クロロベンゼンスルホンアミド		free base /acid	421.1
23	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド		free base /acid	421.1
24	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base /acid	441.1

【 0 6 6 1 】

【表 2 - 5】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
25	メチル 3-((2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)スルファモイル)ベンゾアート		free base /acid	469.2
26	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メチルベンゼンスルホンアミド		free base /acid	
27	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1-ベンゾフラン-5-スルホンアミド		free base /acid	453.1
28	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base /acid	417.1
29	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-4-クロロベンゼンスルホンアミド		free base /acid	421.1
30	3-シアノ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	436.0

【 0 6 6 2 】

【表 2 - 6】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
31	3-アセチル-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	453.1
32	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2-メチル-1,3-ベンゾチアゾール-6-スルホンアミド		free base /acid	480.1
33	5-ブromo-N-(2,6-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	488.0
34	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-4-メチルベンゼンスルホンアミド		free base /acid	401.1
35	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	479.2
36	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド		free base /acid	429.1

【 0 6 6 3 】

【表 2 - 7】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
37	3-(ジフルオロメトキシ)- N-(2,4-ジフルオロ-3- (1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリ ジン-5-イルエチニル) フェニル)ベンゼンスル ホンアミド		free base/ acid	477.2
38	N-(2,4-ジフルオロ-3- (1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリ ジン-5-イルエチニル) フェニル)-3-(トリフルオ ロメトキシ)ベンゼンス ルホンアミド		free base/ acid	495.1
39	N-(2,4-ジフルオロ-3- (3-(1-メチルピペリジン -4-イル)-1H-ピラゾロ [3,4-b]ピリジン-5-イル) エチニル)フェニル)-3- フルオロベンゼンスル ホンアミド		free base/ acid	526.2
40	N-(2,4-ジフルオロ-3- (1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリ ジン-5-イルエチニル) フェニル)-6-メトキシピ リジン-3-スルホンアミ ド		free base/ acid	442.1
41	N-(2,4-ジフルオロ-3- (1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリ ジン-5-イルエチニル) フェニル)ベンゼンスル ホンアミド		CF ₃ COOH	411.2
42	N-(2,4-ジフルオロ-3- (3-(4-フルオロフェニ ル)-1H-ピラゾロ[3,4-b] ピリジン-5-イル)エチニ ル)フェニル)ピリジン-3 -スルホンアミド		free base/ acid	506.1

【 0 6 6 4 】

【表 2 - 8】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
43	5-ブromo-N-((5-ブromoピリジン-3-イル)スルホニル)-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	
44	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-2-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base /acid	417.1
45	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	412.1
46	N-(5-((2,6-ジフルオロ-3-((3-フルオロフェニル)スルホニル)アミノ)フェニル)エチニル)ピリジン-2-イル)アセトアミド		free base /acid	446.1
47	5-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-5-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	490.0
48	4-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	487.1

【 0 6 6 5 】

【表 2 - 9】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
49	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-イミダゾ[4,5-b]ピリジン-6-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	412.1
50	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)クロマン-6-スルホンアミド		free base/ acid	467.2
51	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾール-4-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	425.9
52	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-オキソ-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-スルホンアミド		free base/ acid	482.1
53	2-((2,6-ジフルオロ-3-((ピリジン-3-イルスルホニル)アミノ)フェニル)エチニル)ベンズアミド		CF ₃ COOH	414.1
54	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	412.1

【 0 6 6 6 】

【表 2 - 1 0】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
55	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	388.1
56	N-(2,4-ジフルオロ-3-((3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	505.1
57	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-4-メトキシベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	417.1
58	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-2,3-ジヒドロ-1,4-ベンゾジオキシシン-6-スルホンアミド		free base/ acid	469.2
59	N-(2,4-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-b]ピリダジン-3-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	412.1
60	N-(3-((6-アミノピリジン-3-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	387.1

【 0 6 6 7 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 1】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
61	5-((2,6-ジフルオロ-3-((ピリジン-3-イルスルホニル)アミノ)フェニル)エチニル)チオフェン-2-カルボキサミド		CF ₃ COOH	420.0
62	4-((2,6-ジフルオロ-3-((ピリジン-3-イルスルホニル)アミノ)フェニル)エチニル)ベンズアミド		CF ₃ COOH	414.1
63	N-(2,4-ジフルオロ-3-((6-メチルピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	386.1
64	N-(2,4-ジフルオロ-3-((ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	372.1
65	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-[1,2,3]トリアゾロ[4,5-b]ピリジン-6-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	413.1
66	3-((2,6-ジフルオロ-3-((ピリジン-3-イルスルホニル)アミノ)フェニル)エチニル)ベンズアミド		CF ₃ COOH	414.1

【 0 6 6 8 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 2】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
67	N-(3-((2-アミノピリジン-3-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	387.1
68	N-(3-((3-シクロプロピル-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	469.1
69	N-(3-((6-アミノピリジン-2-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	387.1
70	2,5-ジクロロ-N-(3-((1,5-ジメチル-1H-ピラゾール-4-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	456.0
71	N-(3-((2-アミノピリジン-4-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	387.1
72	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)-2-エトキシベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	455.2

【 0 6 6 9 】

【表 2 - 1 3】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
73	N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド		free base /acid	504.3
74	1-(2,4-ジクロロフェニル)-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)メタンズルホンアミド		free base /acid	490.9
75	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-5-フェニルピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	488.1
76	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-フェノキシベンゼンスルホンアミド		free base /acid	503.1
77	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-6-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	478.0
78	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-2-スルホンアミド		free base /acid	412.1

【 0 6 7 0 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 4】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
79	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-4'-メチルビフェニル-4-スルホンアミド		free base /acid	501.2
80	N-(4-フルオロ-3-((3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	486.1
81	N-(4-((3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	470.1
82	5-ブromo-N-(2-フルオロ-5-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	469.9
83	N-(2-((3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	470.1
84	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-1H-インダゾール-5-スルホンアミド		free base /acid	451.1

【 0 6 7 1 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 5】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
85	3-tert-ブチル-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	467.2
86	4'-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ビフェニル-4-スルホンアミド		free base /acid	521.1
87	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ビフェニル-3-スルホンアミド		free base /acid	487.1
88	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-4'-メチルビフェニル-3-スルホンアミド		free base /acid	501.2
89	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-6-フェニルピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	487.9
90	4-アセチル-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-6-スルホンアミド		free base /acid	510.1

【 0 6 7 2 】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 6】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
91	N-(3-((3-(4-フルオロフェニル)-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)ピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	470.1
92	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)-4-メチル-3,4-ジヒドロ-2H-1,4-ベンゾオキサジン-7-スルホンアミド		free base/ acid	482.1
93	5-((3-アミノ-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)-N-(4-メトキシベンジル)ピリミジン-2-アミン		free base/ acid	367.1
94	5-ブromo-N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)-N-メチルピリジン-3-スルホンアミド		free base/ acid	504.0
95	3,5-ジクロロ-N-(3-エチニル-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	359.9
96	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イル)エチニル)フェニル)-5,6,7,8-テトラヒドロナフタレン-2-スルホンアミド		free base/ acid	465.2

【 0 6 7 3】

10

20

30

40

50

【表 2 - 1 7】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
97	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-フルオロベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	428.0
98	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-3-(1,3-オキサゾール-5-イル)ベンゼンスルホンアミド		free base/ acid	478.1
99	N-(2,4-ジフルオロ-3-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)-5-フルオロピリジン-3-スルホンアミド		CF ₃ COOH	430.1
100	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-5-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	479.0
101	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(イミダゾ[1,2-a]ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	478.0
102	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-3-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		CF ₃ COOH	476.0

【 0 6 7 4 】

10

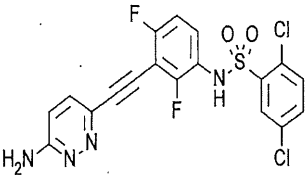
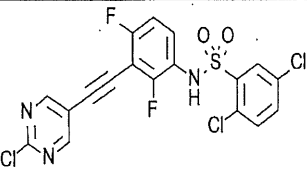
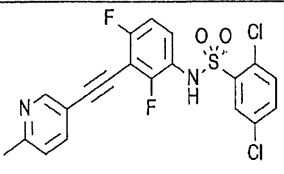
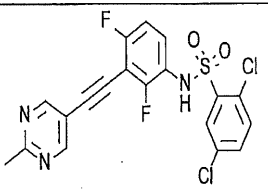
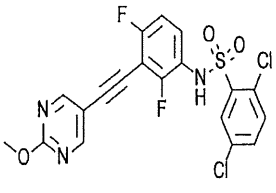
20

30

40

50

【表 2 - 1 8】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
103	N-(3-((6-アミノピリダ ジン-3-イル)エチニ ル)-2,4-ジフルオロフ ェニル)-2,5-ジクロロ ベンゼンスルホンア ミド		CF ₃ COOH	455.0
104	2,5-ジクロロ-N-(3- ((2-クロロピリミジン- 5-イル)エチニル)-2,4- ジフルオロフェニル) ベンゼンスルホンア ミド		free base/ acid	471.8
105	2,5-ジクロロ-N-(2,4- ジフルオロ-3-((6-メ チルピリジン-3-イル) エチニル)フェニル) ベンゼンスルホン アミド		CF ₃ COOH	453.0
107	2,5-ジクロロ-N-(2,4- ジフルオロ-3-((2-メ チルピリミジン-5-イル) エチニル)フェニル) ベンゼンスルホン アミド		free base/ acid	451.9
108	2,5-ジクロロ-N-(2,4- ジフルオロ-3-((2-メ トキシピリミジン-5- イル)エチニル)フェニル) ベンゼンスルホン アミド		free base/ acid	467.8

【 0 6 7 5】

【表 2 - 1 9】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
110	5-((3-(((2,5-ジクロロフェニル)スルホニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)ピリミジン-2-カルボキサミド		free base /acid	480.9
112	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-(ピリダジン-4-イルエチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	440.0
113	メチル 5-((3-(((2,5-ジクロロフェニル)スルホニル)アミノ)-2,6-ジフルオロフェニル)エチニル)ピリミジン-2-カルボキシレート		free base /acid	495.9
114	2,5-ジクロロ-N-(3-((2-シアノピリミジン-5-イル)エチニル)-2,4-ジフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	462.9

【 0 6 7 6 】

【表 2 - 2 0】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
115	5-クロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-(1H-ピラゾール-5-イル)エチニル)フェニル)-3-(ヒドロキシメチル)-2-メキシベンゼンスルホンアミド		free base /acid	532.1
116	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-フルオロピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	455.9
117	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((6-メキシピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	469.0
118	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((6-オキソ-1,6-ジヒドロピリジン-3-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	452.9
119	2,5-ジクロロ-N-(2,4-ジフルオロ-3-((2-オキソ-1,2-ジヒドロピリジン-4-イル)エチニル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド		free base /acid	454.9
120	N-(2-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)-3-フルオロピリジン-4-イル)-2,5-ジクロロベンゼンスルホンアミド		free base /acid	438.0

【 0 6 7 7】

【表 2 - 2 1】

参考 例番 号	IUPAC 名	構造式	塩	MS
121	N-(3-((2-アミノピリミジン-5-イル)エチニル)フェニル)-5-クロロ-2-メキシピリジン-3-スルホンアミド		free base /acid	416.1

【 0 6 7 8】

試験例 1

GCN2 酵素阻害アッセイ

実施例 1-38、105-112、123-126、129-131、136-138、140、141、145、149、150、153、158、159、162、163、165、168、171、173-186、188-191、193の化合物のGCN2酵素阻害活性を測定した。

本発明の化合物のGCN2酵素阻害活性は、カルナバイオ社から購入したヒトGCN2全長タンパク質 (accession number Q9P2K8.3) を用いて評価した。GCN2酵素は-70 °Cで保存した上で使用した。

被検化合物のGCN2酵素阻害活性はLanthaScreenTR-FRET (Time Resolved Fluorescence Resonance Energy Transfer) 法(ThermoFisher社製)にて測定した。アッセイバッファー(20 mM HEPES (pH 7.5)、10 mM MgCl₂、2 mM DTT、0.01% Tween-20、1 mM EGTA)で希釈した被検化合物 (6 μM) を384ウェルプレートの各ウェルに2 μLずつ添加 (最終濃度3 μM) した。次に、アッセイバッファーで希釈したGCN2酵素溶液を各ウェルに2 μLずつ添加した。一部のウェルには酵素溶液を添加せず対照群とした。室温にて 1 時間インキュベーション後、390 nM GFP-EIF2alpha physiological protein substrate (ThermoFisher社)を含む570 μM ATP溶液を2 μLずつ添加した。室温にて1 時間反応させた後、4 nM Terbium-labeled anti-eIF2alpha [pSer52] antibody (ThermoFisher社)を溶解したTR-FRET Dilution Buffer (ThermoFisher社)を各ウェルに2 μLずつ添加した。室温にて1 時間静置した後、プレートリーダーEnvision (PerkinElmer社製) にて時間分解蛍光測定をした。各化合物の化合物濃度3 μMにおける阻害活性は、酵素溶液を添加していない対照群の蛍光強度を100 %阻害とする相対活性値として算出した。その結果を表3-1、3-2に示す。

【0679】

10

20

30

40

50

【表 3 - 1】

実施例番号	阻害率	実施例番号	阻害率
1	100%	26	99%
2	100%	27	95%
3	99%	28	99%
4	100%	29	99%
5	99%	30	98%
6	99%	31	99%
7	100%	32	99%
8	100%	33	98%
9	99%	34	98%
10	99%	35	95%
11	99%	36	99%
12	99%	37	98%
13	99%	38	99%
14	98%	105	100%
15	100%	106	99%
16	100%	107	99%
17	99%	108	99%
18	100%	109	99%
19	98%	110	100%
20	100%	111	97%
21	99%	112	99%
22	99%	123	100%
23	100%	124	100%
24	99%	125	100%
25	99%	126	100%

【 0 6 8 0 】

【表 3 - 2】

実施例番号	阻害率	実施例番号	阻害率
129	99%	173	99%
130	99%	174	99%
131	99%	175	99%
136	99%	176	100%
137	99%	177	100%
138	99%	178	100%
140	99%	179	102%
141	99%	180	103%
145	99%	181	102%
149	99%	182	102%
150	99%	183	103%
153	99%	184	99%
158	99%	185	100%
159	99%	186	100%
162	99%	188	100%
163	100%	189	99%
165	96%	190	99%
168	99%	191	99%
171	100%	193	98%

【0681】

この結果から、本発明の化合物はGCN2阻害活性を有することが明らかとなった。

【0682】

試験例 2

インビトロ細胞増殖阻害アッセイ

実施例 1、2、4、5、7、8、10、13-15、17-20、23-26、31、33、37、38、129、130、137、138、140、141、145、149、150、153、154、158、159、162、163、165、168、171、173-193の化合物について、インビトロでのがん細胞増殖阻害活性の評価を行った。

ATCC (American Type Culture Collection社) から得た骨肉腫細胞株U-2-OSの細胞懸濁液40 μ L (1000細胞/ウェル) を、384プレートにMcCoy's 5A低アミノ酸培地 (アミノ酸含量25%) を用いて播種した。播種した細胞は、一晩から最長で24時間インキュベートした (37 $^{\circ}$ C、5% CO₂)。各実施例化合物をDMSO中に溶解し(10mM)、TECAN HP D300 (TECAN社) を使用してウェルに送達し、プレートを72時間インキュベートした (37 $^{\circ}$ C、5% CO₂)。化合物を添加しないウェルも対照群として同様の処理をした。化合物処理前 (未処理群とする) および化合物処理72時間後の各ウェルの細胞に、室温で平衡化したCelltiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay試薬 (Promega社) を添加した (40 μ L/ウェル)。10分間のインキュベーションの後、細胞生存性のマーカーであるATP量により細胞増殖阻害率を測定した。ATP量を示す細胞の発光を、ARVO MX (PerkinElmer社) を使用して測定した。未処理群、実施例化合物溶液を加えていない対照群、実施例化合物を加えた処理群の発光値を基に、化合物濃度100 nMにおける試験化合物の細胞増殖阻害率 (%) を以下の式で計算し、その結果を表 4-1、4-2 に示す。

阻害率 (%) = (1 - (処理群の発光値 - 未処理群の発光値) $\div$ (対照群の発光値 - 未処理

群の発光値)) × 100

【 0 6 8 3 】

【表 4 - 1】

実施例番号	阻害率
1	66%
2	92%
4	90%
5	91%
7	96%
8	78%
10	63%
13	70%
14	42%
15	75%
17	73%
18	63%
19	87%
20	63%
23	72%
24	37%
25	44%
26	41%
31	53%
33	40%
37	45%
38	22%

【 0 6 8 4 】

10

20

30

40

50

【表 4 - 2】

実施例番号	阻害率
129	70%
130	68%
137	75%
138	87%
140	76%
141	75%
145	69%
149	70%
150	77%
153	78%
154	70%
158	43%
159	60%
162	35%
163	88%
165	27%
168	57%
171	82%
173	76%
174	83%
175	75%
176	77%
177	72%
178	74%
179	75%
180	76%
181	80%
182	71%
183	77%
184	59%
185	56%
186	43%
187	64%
188	77%
189	79%
190	65%
191	74%
192	43%
193	64%

10

20

30

40

【0685】

この結果から、本発明の化合物は骨肉腫細胞株U-2-OSの増殖を阻害する活性を有することが明らかとなった。

【0686】

試験例3

インビトロATF4発現抑制アッセイ

ATCC (American Type Culture Collection社) から得たヒト急性リンパ芽球性白血病細胞株CCRF-CEMの細胞懸濁液40 μ L (500000細胞/ウェル) を、12ウェルプレートにRPMI1640培地を用いて播種した。播種した細胞は、一晩から最長で24時間インキ

50

ュベートした（37℃、5% CO₂）。L-アスパラギナーゼ（Sigma-Aldrich社）をPBSに溶解し、最終濃度0.1 U/mLとなるように各ウェルに処理した。さらに、各試験化合物をDMSO中に溶解し（10 mM）、TECAN HP D300（TECAN社）を使用してウェルに送達し、プレートを4時間インキュベートした（37℃、5% CO₂）。化合物を添加しないウェルも対照群として同様の処理をした。蛋白抽出液（10% glycerol, 1% sodium dodecyl sulfate, 62.5mM Tris-HCl [pH 7.5], protease and phosphatase inhibitors [Complete mini and PhosSTOP, Sigma-Aldrich社])を用いて蛋白抽出を行いウエスタンブロットに供した。

蛋白抽出液をBCA Protein Assay Kit（Thermo Scientific社）で蛋白質定量を行い、7.5-15% SDS-PAGEゲル(DRC社)にて電気泳動した後、ゲル中のタンパク質をPVDFメンブレンに転写した。Starting Block T20 (PBS) Blocking Buffer (Thermo Scientific社)でメンブレンをブロッキングした後、ATF4抗体(Cell signaling社)をCan Get Signal（登録商標）Immunoreaction Enhancer Solution I（東洋紡社）で1000倍希釈し4℃で一晩反応させた。翌日、HRP-conjugated anti-rabbit immunoglobulin (Cell signaling社)をCan Get Signal（登録商標）Immunoreaction Enhancer Solution II（東洋紡社）で5000倍希釈し室温で1時間反応させた。その後、ImmunoStar LD（和光純薬社）を用いて化学発光させ、LAS-3000 image analyzer（富士フイルム社）で発光強度を測定した。さらに、発光強度をMulti Gauge Ver. 3.1（富士フイルム社）を用いて定量することで、ATF4発現量を数値化した。

試験化合物溶液を加えていない対照群、試験化合物を加えた処理群のATF4発現量を基に、化合物濃度400 nMにおける試験化合物のATF4発現抑制率（%）を以下の式で計算し、その結果を表5に示す。

$$\text{ATF4発現抑制率（\%）} = (1 - (\text{処理群のATF4発現量}) \div (\text{対照群のATF4発現量})) \times 100$$

【0687】

【表5】

化合物名	インビトロ ATF4 発現抑制率(%)
実施例7	97
実施例4	97

【0688】

以上の結果より、本発明の化合物はインビトロにおいてL-アスパラギナーゼ存在下でATF4発現を抑制する活性を有することが明らかとなった。

【0689】

試験例4

インビボATF4発現抑制アッセイ

ATCC（American Type Culture Collection社）から得たヒト急性リンパ芽球性白血病細胞株CCRF-CEM 1000万個をマトリゲル溶液（Corning社）に懸濁して6週齢の雌SCIDマウス（日本クレア）の皮下に注入移植した。移植後腫瘍体積が200-1000 mm³前後の大きさに腫瘍が生着した個体を選び1群あたり3匹を実験に使用した。L-アスパラギナーゼ（協和発酵キリン）を1000 U/kgの用量で腫瘍摘出32時間前と8時間前に皮下投与を行った。化合物の0.5%メチルセルロース懸濁液を腫瘍摘出8時間前に10 mg/kgの用量で経口投与を行った。腫瘍摘出後、蛋白抽出液（10% glycerol, 1% sodium dodecyl sulfate, 62.5mM Tris-HCl [pH 7.5], protease and phosphatase inhibitors [Complete mini and PhosSTOP, Sigma-Aldrich社])が入ったLysing Matrix I tube（MP Biomedicals社）を用いて蛋白抽出を行いウエスタンブロットに供した。

蛋白抽出液をBCA Protein Assay Kit（Thermo Scientific社）で蛋白質定量を行い

、7.5-15% SDS-PAGEゲル(DRC社)にて電気泳動した後、ゲル中のタンパク質をPVDFメンブレンに転写した。Starting Block T20 (PBS) Blocking Buffer (Thermo Scientific社)でメンブレンをブロッキングした後、ATF4抗体(Cell signaling社)をCan Get Signal (登録商標) Immunoreaction Enhancer Solution I (東洋紡社)で1000倍希釈し4℃で一晩反応させた。翌日、HRP-conjugated anti-rabbit immunoglobulin (Cell signaling社)をCan Get Signal (登録商標) Immunoreaction Enhancer Solution II (東洋紡)で5000倍希釈し室温で1時間反応させた。その後、ImmunoStar LD (和光純薬)を用いて化学発光させ、LAS-3000 image analyzer (富士フィルム)で発光強度を測定した。さらに、発光強度をMulti Gauge Ver. 3.1 (富士フィルム)を用いて定量することで、ATF4発現量を数値化した。

実施例化合物を含まない0.5%メチルセルロース懸濁液を経口投与した対照群、実施例化合物懸濁液を経口投与した処理群のATF4発現量を基に、化合物用量10 mg/kgにおける試験化合物のATF4発現抑制率(%)を以下の式で計算し、その結果を表6に示す。

$$\text{ATF4発現抑制率(\%)} = (1 - (\text{処理群のATF4発現量}) \div (\text{対照群のATF4発現量})) \times 100$$

【0690】

【表6】

化合物名	インビボ ATF4 発現抑制率(%)
実施例14	63
実施例7	74
実施例4	76

【0691】

以上の結果より、本発明化合物はインビボにおいてL-アスパラギナーゼ存在下でのATF4発現を抑制する活性を有することが明らかとなった。

【0692】

試験例5

アスパラギナーゼ併用時インビトロ腫瘍増殖阻害アッセイ

ATCC (American Type Culture Collection社) から得たヒト急性リンパ芽球性白血病細胞株CCRF-CEMの細胞懸濁液40 μL (5000細胞/ウェル) を、384ウェルプレートにRPMI1640培地を用いて播種した。播種した細胞は、一晩から最長で24時間インキュベートした(37℃、5% CO₂)。L-アスパラギナーゼ(Sigma-Aldrich社)をPBSに溶解し、最終濃度0.1 U/mLとなるように各ウェルに処理した。さらに、各試験化合物をDMSO中に溶解し(10 mM)、TECAN HP D300 (TECAN社)を使用してウェルに送達し、プレートを72時間インキュベートした(37℃、5% CO₂)。化合物を添加しないウェルも対照群として同様の処理をした。化合物処理72時間後の各ウェルの細胞に、室温で平衡化したCelltiter-Glo (登録商標) Luminescent Cell Viability Assay試薬(Pro mega社)を添加した(40 μL/ウェル)。10分間のインキュベーションの後、細胞生存性のマーカーであるATP量により細胞増殖阻害率を測定した。

ATP量を示す細胞の発光を、ARVO MX (PerkinElmer社)を使用して測定した。試験化合物溶液を加えていない対照群、試験化合物を加えた処理群の発光値を基に、化合物濃度100 nMにおける試験化合物の細胞増殖阻害率(%)を以下の式で計算し、その結果を表7に示す。

$$\text{阻害率(\%)} = (1 - (\text{処理群の発光値}) \div (\text{対照群の発光値})) \times 100$$

【0693】

【表 7】

化合物名	インビトロ細胞増殖阻害率(%)
実施例7	90
実施例4	89

【0694】

以上の結果より、本発明化合物とL-アスパラギナーゼの併用は、ヒト急性リンパ芽球性白血病細胞株CCRF-CEMの増殖阻害活性を有することが明らかとなった。

【0695】

試験例 6

アスパラギナーゼ併用時インビボ腫瘍増殖阻害アッセイ

ATCC (American Type Culture Collection社) から得たヒト急性リンパ芽球性白血病細胞CCRF-CEM 1000万個をマトリゲル溶液 (Corning社) に懸濁して6週齢の雌SCIDマウス (日本クレア) の皮下に注入移植した。移植後腫瘍体積が200 mm³ 前後の大きさに腫瘍が生着した個体を選び1群あたり5匹を実験に使用した。化合物の0.5%メチルセルロース懸濁液を1日2回、9日間経口投与した。各化合物は1日2回投与とし、用量は、実施例14と実施例7が10 mg/kg、実施例4は6 mg/kgとした。L-アスパラギナーゼ (協和発酵キリン) は1000 U/kgの用量で1日1回皮下投与を行った。投与開始前日および投与9日目に腫瘍径を測定し、式1により腫瘍体積を算出した。

式1: 腫瘍体積 = 長径 × 短径 × 短径 × (1/2)

腫瘍増殖阻害率 (%) を式2により算出した。

式2: 腫瘍増殖阻害率 (%) = $(1 - (T9 - T0) / (C9 - C0)) \times 100$

T9: 投与9日目の被験薬投与群の平均腫瘍体積、T0: 投与開始前日の被験薬投与群の平均腫瘍体積、C9: 投与9日目の対照群の平均腫瘍体積、C0: 投与開始前日の対照群の平均腫瘍体積。

各試験化合物の腫瘍増殖抑制率の結果を表8に示す。

【0696】

【表 8】

化合物名	インビボ腫瘍増殖阻害率 (%) GCN2 阻害剤、L-アスパラギナーゼ、併用
実施例14	1, 5, 64
実施例7	7, 5, 65
実施例4	2, 5, 60

【0697】

以上の結果より、本発明化合物とL-アスパラギナーゼの併用は、アスパラギナーゼ耐性を示す急性リンパ芽球性白血病細胞のマウスxenograftモデルにおいて、優れた抗腫瘍効果を有することが明らかとなった。

【0698】

製剤例 1 (カプセルの製造)

1) 実施例1の化合物	30 mg
2) 微粉末セルロース	10 mg
3) 乳糖	19 mg
4) ステアリン酸マグネシウム	1 mg
計	60 mg

1)、2)、3) および4) を混合して、ゼラチンカプセルに充填する。

【0699】

製剤例2（錠剤の製造）

1) 実施例1の化合物	30 g
2) 乳糖	50 g
3) トウモロコシデンプン	15 g
4) カルボキシメチルセルロースカルシウム	44 g
5) ステアリン酸マグネシウム	1 g
1000錠 計	140 g

1)、2)、3)の全量および30gの4)を水で練合し、真空乾燥後、整粒を行う。
この整粒末に14gの4)および1gの5)を混合し、打錠機により打錠する。このよう
にして、1錠あたり実施例1の化合物30mgを含有する錠剤1000錠を得る。

10

【産業上の利用可能性】

【0700】

本発明の化合物は、GCN2阻害作用を有し得、がんを含むGCN2関連疾患等の予防・
治療に有用であることが期待される。

【0701】

本出願は、日本で出願された特願2016-158038および特願2017-016
275を基礎としており、それらの内容は本明細書にすべて包含されるものである。

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

C O 7 D 401/14 (2006.01)	C O 7 D 471/04	1 1 4 A
C O 7 D 213/75 (2006.01)	C O 7 D 401/14	
C O 7 D 239/42 (2006.01)	C O 7 D 213/75	
C O 7 D 241/20 (2006.01)	C O 7 D 239/42	
C O 7 D 253/07 (2006.01)	C O 7 D 241/20	
C O 7 D 239/26 (2006.01)	C O 7 D 253/07	
C O 7 D 241/12 (2006.01)	C O 7 D 239/26	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)	C O 7 D 241/12	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)	A 6 1 P 43/00	1 1 1
A 6 1 K 31/4406(2006.01)	A 6 1 P 35/00	
A 6 1 K 31/44 (2006.01)	A 6 1 K 31/4406	
A 6 1 K 31/437(2006.01)	A 6 1 K 31/44	
A 6 1 K 31/506(2006.01)	A 6 1 K 31/437	
A 6 1 K 31/4427(2006.01)	A 6 1 K 31/506	
A 6 1 K 31/505(2006.01)	A 6 1 K 31/4427	
A 6 1 K 31/5383(2006.01)	A 6 1 K 31/505	
A 6 1 K 31/53 (2006.01)	A 6 1 K 31/5383	
C O 7 D 403/12 (2006.01)	A 6 1 K 31/53	
	C O 7 D 403/12	

弁理士 赤井 厚子

(74)代理人 100151301

弁理士 戸崎 富哉

(72)発明者 藤本 潤

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 リュウ シン

中華人民共和国 200040 上海市南京西路1717号ウェーロックスクエア29階武田(中国)
)ホールディングス株式会社内

(72)発明者 倉澤 修

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcelead Drug Discovery P
artners株式会社内

(72)発明者 ▲高▼木 輝文

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

(72)発明者 キャリー ダグラス ロバート

東京都台東区谷中5の4の17

(72)発明者 坂野 浩

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcelead Drug Discovery P
artners株式会社内

(72)発明者 浅野 恭臣

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 Axcelead Drug Discovery P
artners株式会社内

(72)発明者 小島 拓人

神奈川県藤沢市村岡東二丁目26番地の1 武田薬品工業株式会社内

審査官 東 裕子

(56)参考文献 特表2008-528662(JP, A)

特表2012-530099(JP, A)

中国特許出願公開第105732614(CN, A)

(58)調査した分野 (Int.Cl., DB名)

C O 7 D

CAplus/REGISTRY (STN)