(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-520934
(P2025-520934A)
(43)公表日　令和7年7月3日(2025.7.3)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 401/14	*(2006.01)*	C07D	401/14		4C086
C07D 487/04	*(2006.01)*	C07D	487/04	141	
C07D 487/14	*(2006.01)*	C07D	487/04	144	
C07D 519/00	*(2006.01)*	C07D	487/14	CSP	
C07D 498/04	*(2006.01)*	C07D	519/00	311	

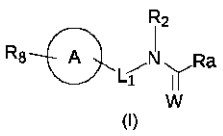
審査請求　有　予備審査請求　未請求　（全118頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2025-500074(P2025-500074)
(86)(22)出願日　令和5年7月3日(2023.7.3)
(85)翻訳文提出日　令和7年3月6日(2025.3.6)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/105593
(87)国際公開番号　WO2024/002376
(87)国際公開日　令和6年1月4日(2024.1.4)
(31)優先権主張番号　202210775564.7
(32)優先日　令和4年7月1日(2022.7.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(31)優先権主張番号　202211168268.7
(32)優先日　令和4年9月23日(2022.9.23)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

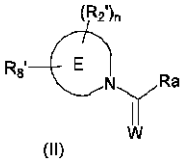
(71)出願人　523025816
シトシンラボ セラピューティクス カンパニー， リミテッド
CYTOSINLAB THERAPEUTICS CO.， LTD.
中華人民共和国 201203 シャンハイ、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ） パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード 866、ルーム 306
Room 306， 866 Halei Road， China（Shanghai） Pilot Free Trade Zone， Pudong New Area， Shanghai 201203
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　ＰＲＭＴ５阻害剤及びその使用

(57)【要約】
本発明は、メチルトランスフェラーゼ阻害活性を有する化合物を提供し、具体的には、本発明は、ＰＲＭＴ５阻害活性を有する化合物を提供する。前記化合物は、ＰＲＭＴ５活性関連疾患を治療するための医薬組成物の調製に使用されることができる。式Ｉ、式ＩＩ。

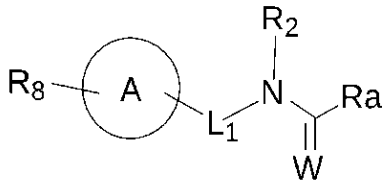


(I)



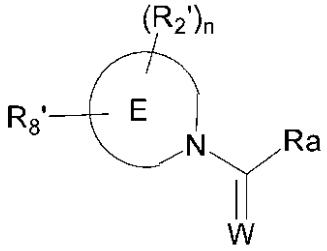
(II)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式Ｉ又はＩＩに示されるとおりの化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物であって、
【化１】



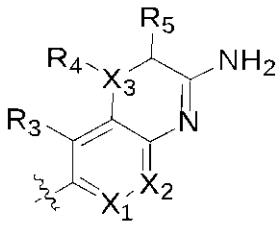
式 I

【化２】



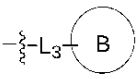
式 II

ここで、
Ｒａは、
【化３】



であり、
Ｗは、Ｏ又はＳであり、
Ｘ$_1$、Ｘ$_2$は、それぞれ独立して、ＣＲ、Ｎからなる群から選択され、Ｘ$_3$は、Ｎであり、
Ｌ$_1$は、化学結合、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－からなる群から選択され、
Ａ環は、置換又は非置換の７～１２員架橋環（炭素環又は複素環を含む）、置換又は非置換の７～１２員スピロ環（炭素環又は複素環を含む）、置換又は非置換の８～１２員縮合二環複素環基（炭素環又は複素環を含み、好ましくは５員縮合６員環である）、置換又は非置換の７～１０員縮合二環ヘテロアリール基（好ましくは５員縮合６員環である）からなる群から選択されるか、又はＡ環は、置換又は非置換の３～７員炭素環又は複素環、置換又は非置換の５～６員芳香族環又は複素芳香族環であり、
Ｅ環は、置換又は非置換の３～７員単環式複素環、置換又は非置換の７～１２員架橋複素環、置換又は非置換の７～１２員スピロ複素環、置換又は非置換の８～１２員縮合多環複素環基（例えば、縮合二環）からなる群から選択され、
Ｒ$_8$は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル基、－ＳＦ$_5$、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、アルデヒド基、カルボキシ基、置換又は非置換又はハロゲン化Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、置換又は非置換又はハロゲン化Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルコキシ基からなる群から選択されるか、又はＲ$_8$は、

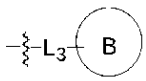
【化４】



であり、

Ｒ$_{8}$’は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、アルデヒド基、カルボキシ基、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環、置換又は非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）、置換又は非置換の３～１２員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）からなる群から選択されるか、又はＲ$_{8}$’は、

【化５】



であり、

Ｌ$_{3}$は、化学結合、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－、カルボニル基、Ｓ、－ＮＨ－からなる群から選択され、

Ｂ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{6}$炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）、置換又は非置換の３～７員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）からなる群から選択され、

Ｒ$_{2}$及びＲ$_{2}$’は、それぞれ独立して、Ｒ$_{7}$、－Ｌ$_{2}$Ｒ$_{7}$からなる群から選択され、ここで、Ｌ$_{2}$は、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－からなる群から選択され、ここで、Ｒ$_{7}$は、水素又はなし、置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、置換又は非置換のＣ$_{6}$－$_{10}$芳香族環、置換又は非置換の５～１２員（好ましくは５～６員又は８～１０員である）複素芳香族環、置換又は非置換のＣ$_{3}$－Ｃ$_{10}$炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）、置換又は非置換の３～１０員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）からなる群から選択され、ｎは、０、１、２又は３であり、

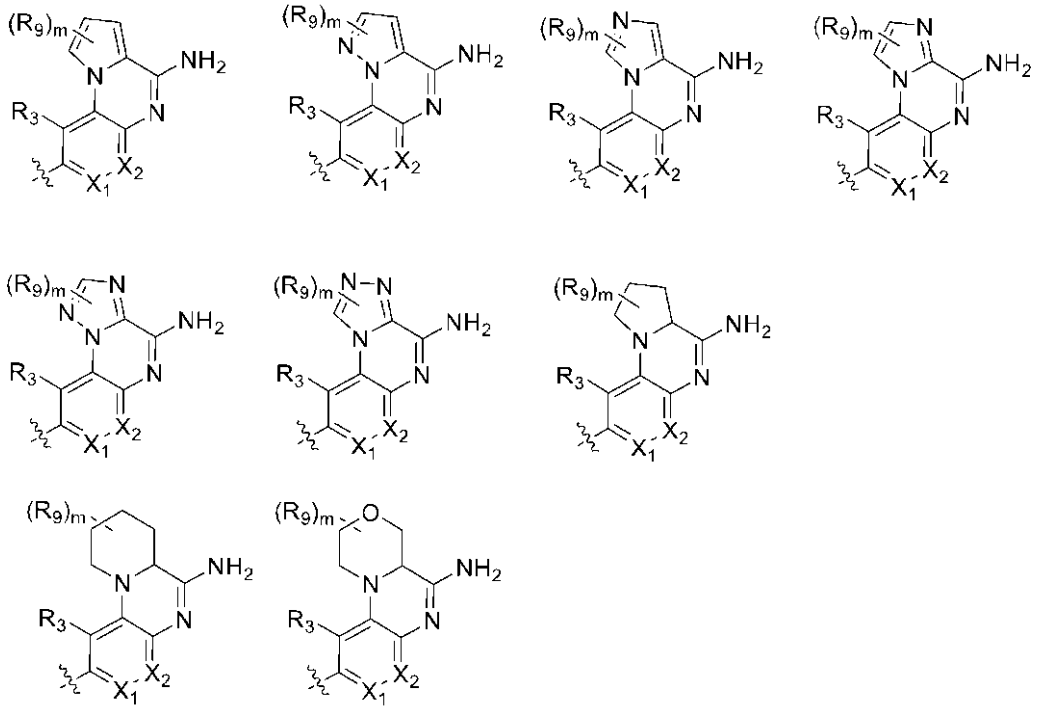
Ｒ$_{3}$は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基からなる群から選択され、

Ｒ$_{4}$及びＲ$_{5}$は、それらが結合している環原子と一緒になって、５～１２員飽和又は不飽和環を形成し、且つ前記環は、置換されていても置換されていなくてもよく、

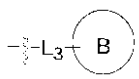
Ｒは、Ｈ、重水素、ハロゲン、置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル基、置換又は非置換のＣ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルコキシ基、置換又は非置換Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル基であり、

特に明記しない限り、上記各式において、前記置換とは、対応する基上の水素原子が、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、チオール基、ベンジル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルコキシカルボニル基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルデヒド基、アミノ基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミド基、ニトロ基、シアノ基、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル基、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－Ｏ－Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－Ｏ－、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキレン－ＯＨ、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{8}$シクロアルキル基、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$アルケニル基、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルコキシ基、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル－アミン基、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール基、五員又は六員ヘテロアリール基、五員又は六員非芳香族複素環基、－Ｏ－（Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{10}$アリール）、－Ｏ－（五員又は六員ヘテロアリール）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルアミノカルボニル基、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{10}$アシル基、スルホニル（－ＳＯ$_{2}$－ＯＨ）、ホスホリル（－ＰＯ$_{3}$－ＯＨ）、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル－Ｓ（Ｏ）$_{2}$－、非置換又はハロゲン化Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{4}$アルキル－ＳＯ－、－ＳＦ$_{5}$からなる群から選択される一つ又は複数の置換基によって置換されることを指すことを特徴とする、前記式Ｉ又はＩＩに示されるとおりの化合物、又はその薬学的に許

容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。
【請求項２】
Ｒａは、以下からなる群から選択され、
【化６】



ここで、Ｒ９は、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、非置換又は置換Ｃ１－Ｃ６アルキル－ＯＨ、－ＮＨ（非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基）、－Ｎ（非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基）２からなる群から選択され、ｍは、０、１、２又は３から選択され、好ましくは、Ｒ９は、重水素、トリチウム、ハロゲン、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選択されることを特徴とする
請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。
【請求項３】
Ｌ１は、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－であり、Ａ環は、置換又は非置換の８～１２員縮合二環複素環基、置換又は非置換の７～１０員縮合二環ヘテロアリール基からなる群から選択され、Ｒ８は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、Ｃ２－Ｃ６アルキニル基、ＳＦ５、ヒドロキシ基、チオール基、アルデヒド基、カルボキシ基、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、
【化７】



からなる群から選択され、且つＢ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のＣ３－Ｃ６炭素環、置換又は非置換の３～６員複素環からなる群から選択され、Ｌ３は、化学結合、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、カルボニル基、Ｓ、又は－ＮＨ－からなる群から選択されることを特徴とする
請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。
【請求項４】

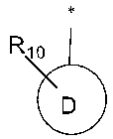
Ｒ$_2$は、Ｒ$_7$、－Ｌ$_2$Ｒ$_7$からなる群から選択され、ここで、Ｌ$_2$は、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、カルボニル基、Ｓ、－ＮＨ－からなる群から選択され、ここで、Ｒ$_7$は、置換又は非置換のＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、置換又は非置換のＣ$_{6-10}$芳香族環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環からなる群から選択されることを特徴とする

請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。

【請求項５】

Ｒ$_2$は、以下の式のとおり、オルト置換された５員又は６員複素芳香族環であり、

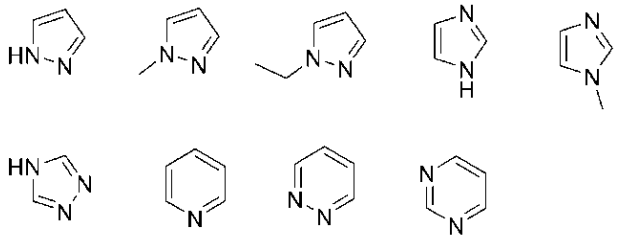
【化８】



ここで、Ｒ$_{10}$は、結合部位に位置する置換基であり、それは、水素、重水素、ハロゲン、ハロゲン化又は非ハロゲン化Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルキル基、ハロゲン化又は非ハロゲン化Ｃ$_1$－Ｃ$_3$アルコキシ基からなる群から選択され、

Ｄ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環からなる群から選択され、好ましくは、Ｄ環は、以下からなる群から選択されることを特徴とする

【化９】

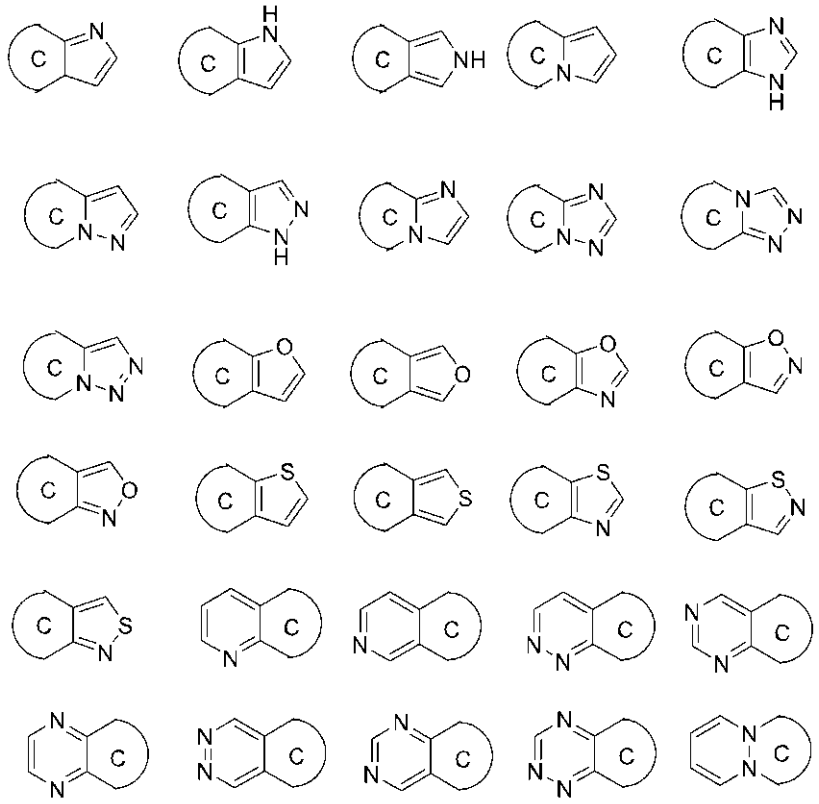


請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。

【請求項６】

Ｌ$_1$は、－ＣＨ$_2$－、－ＣＨ（ＣＨ$_3$）－であり、Ａ環は、以下からなる群から選択され、

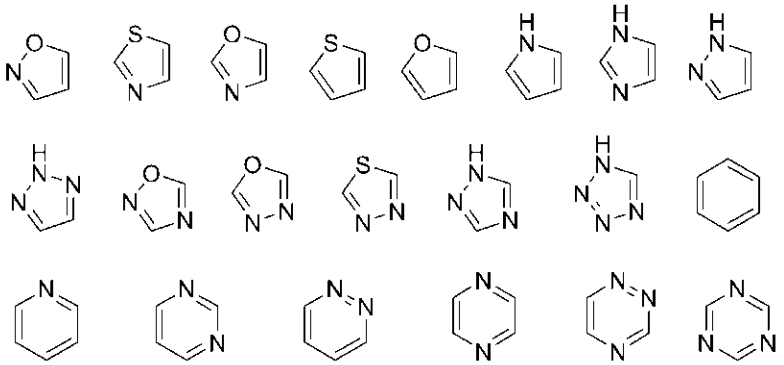
【化１０】



ここで、Ｃ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のＣ$_3$－Ｃ$_6$炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）、置換又は非置換の３～６員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）からなる群から選択され、

又はＡ環は、以下からなる群から選択され、

【化１１】



Ｒ$_8$は、ハロゲン化又は非ハロゲン化Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル基、又は

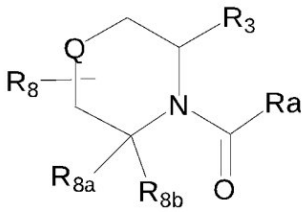
【化１２】



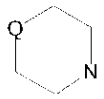
であり、且つＢ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のＣ$_3$－Ｃ$_6$炭素環、置換又は非置換の３～６員複素環からなる群から選択され、Ｌ$_3$は、化学結合、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、カルボニル基、Ｓ、又は－ＮＨ－からなる群から選択されることを特徴とする

請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。

【請求項７】
　R_2は、R_7、－（ＣＨＲ）R_7からなる群から選択され、ここで、R_7は、水素又はなし、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル基、置換又は非置換のC_{6-10}芳香族環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環、置換又は非置換のC_3－C_8炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）、置換又は非置換の３－８員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）からなる群から選択されることを特徴とする
　請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。
【請求項８】
　化合物は、以下の式に示されるとおりの構造を有し、
【化１３】



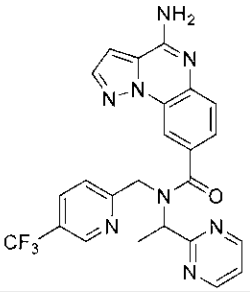
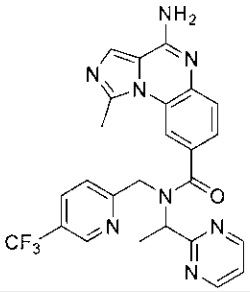
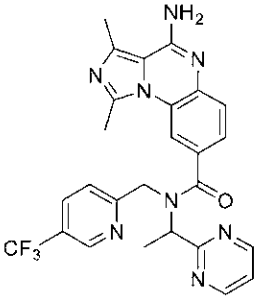
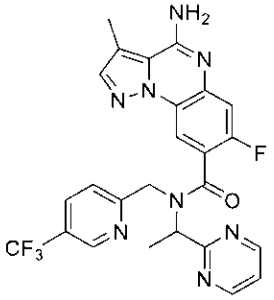
　ここで、Ｑは、Ｏ、ＮＨ、CH_2、又は化学結合（即ち、
【化１４】



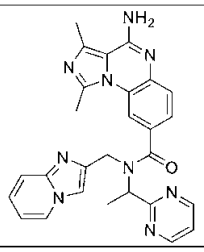
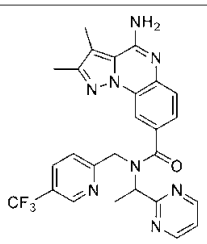
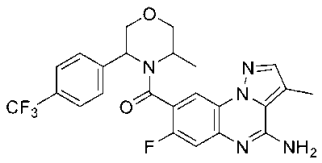
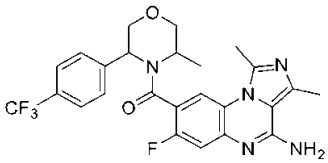
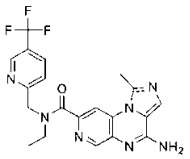
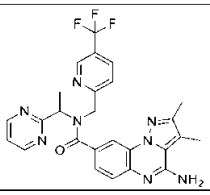
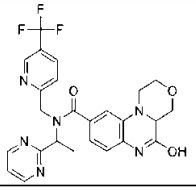
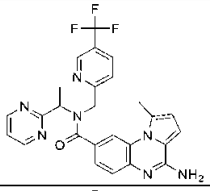
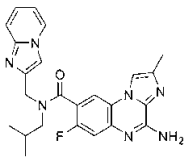
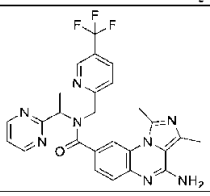
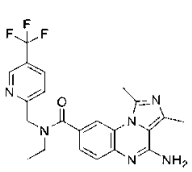
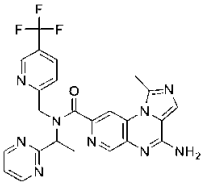
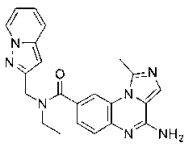
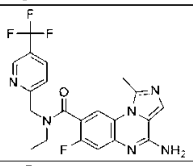
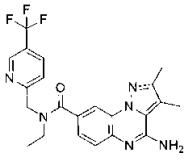
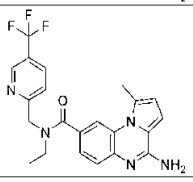
は、五員環である）であり、
　R_8の定義は、上記に記載されたとおりであり、
　R_{8a}及びR_{8b}は、それぞれ独立して、Ｈから選択され、又はR_{8a}及びR_{8b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４～７員炭素環又は複素環を構成し、
　且つR_{8a}及びR_{8b}がそれぞれ独立してＨである場合、R_{8a}又はR_{8b}は、R_8によって任意に置換されることができ、R_{8a}及びR_{8b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４～７員炭素環又は複素環を構成される場合、R_8は、当該炭素環又は複素環上に位置することができることを特徴とする
　請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。
【請求項９】
　R_3は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル基からなる群から選択されることを特徴とする
　請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。
【請求項１０】
　R_2は、置換又は非置換の５～７員複素芳香族環であり、且つＡ環は、置換又は非置換の５～６員芳香族環又は複素芳香族環、置換又は非置換の７～１０員縮合二環ヘテロアリール基からなる群から選択され、R_8は、CF_3であることを特徴とする
　請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。
【請求項１１】
　化合物は、以下からなる群から選択されることを特徴とする

【化１５－１】

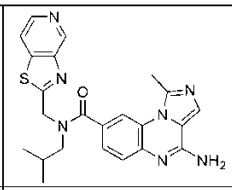
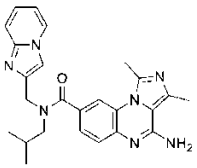
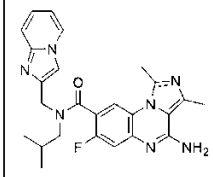
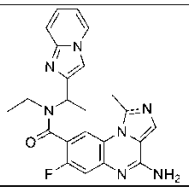
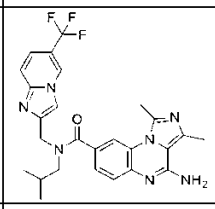
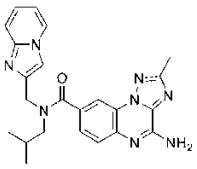
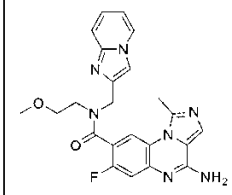
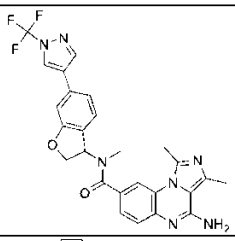
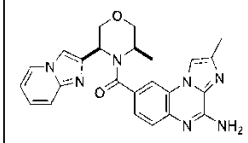
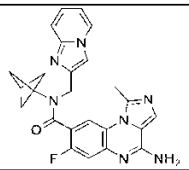
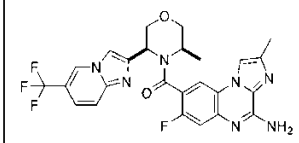
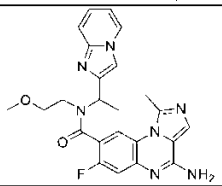
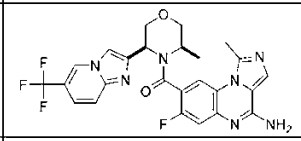
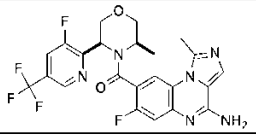
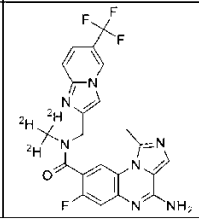
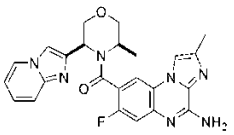
表1

No.	構造	No.	構造
1		2	
3		4	

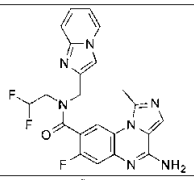
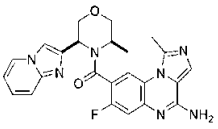
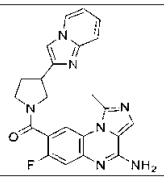
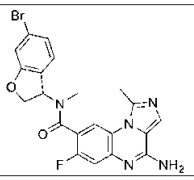
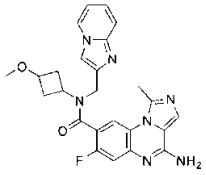
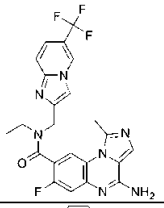
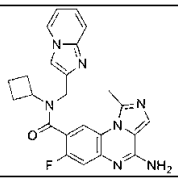
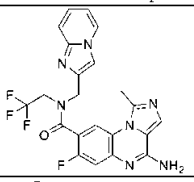
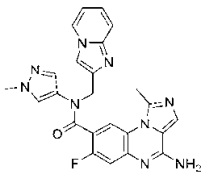
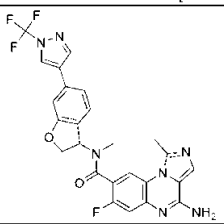
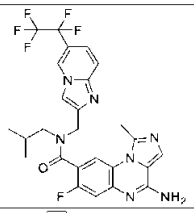
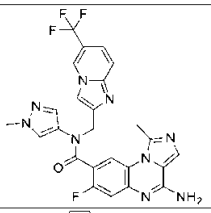
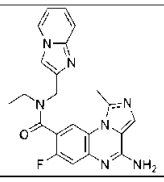
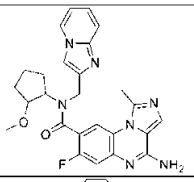
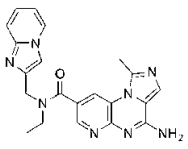
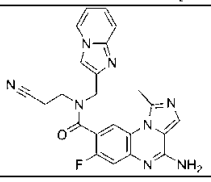
【化１５－２】

5		6	
7		8	
9		10	
11		12	
13		14	
15		16	
17		18	
19		20	

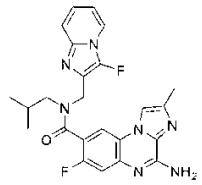
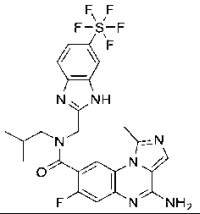
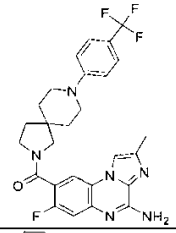
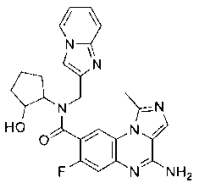
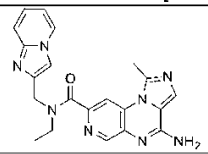
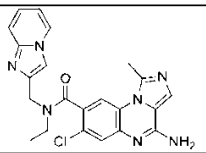
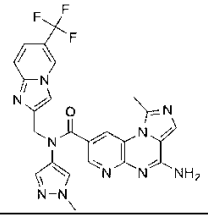
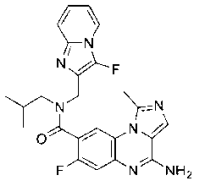
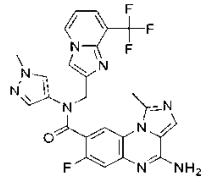
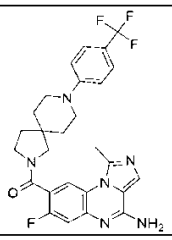
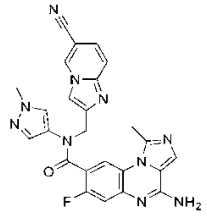
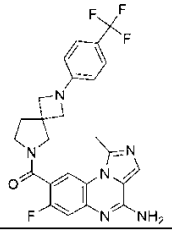
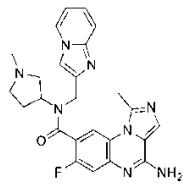
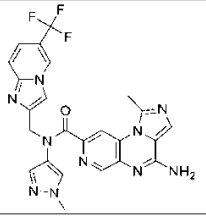
【化１５－３】

21		22	
23		24	
25		26	
27		28	
29		30	
31		32	
33		34	
35		36	

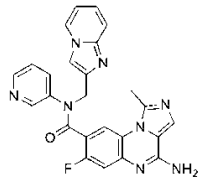
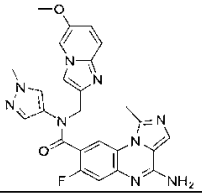
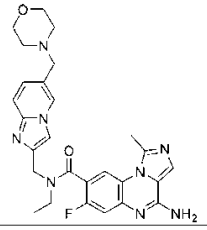
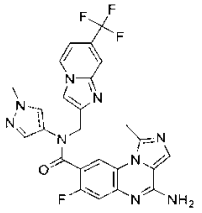
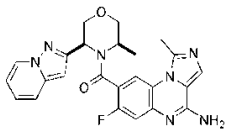
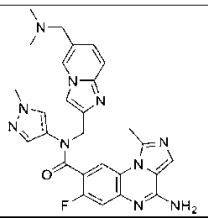
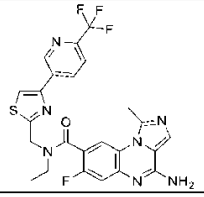
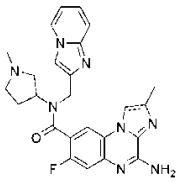
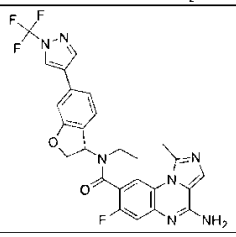
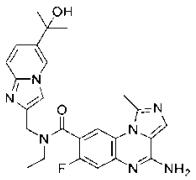
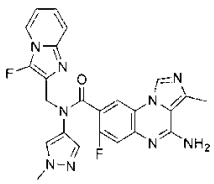
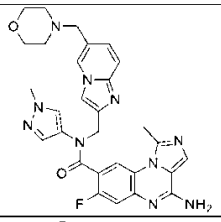
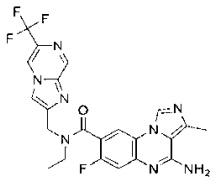
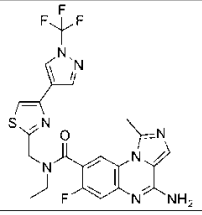
【化１５－４】

37		38	
39		40	
41		42	
43		44	
45		46	
47		48	
49		50	
51		52	

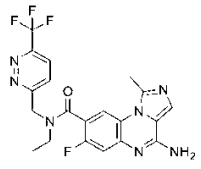
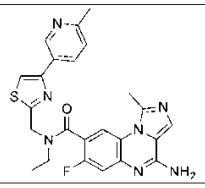
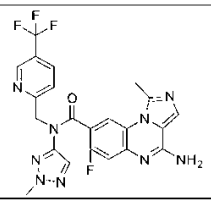
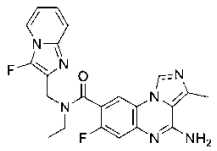
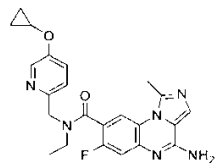
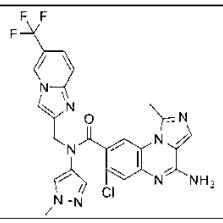
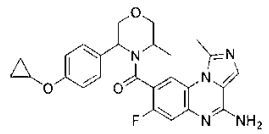
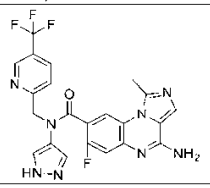
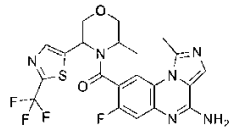
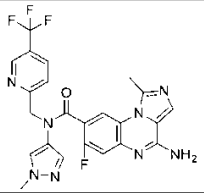
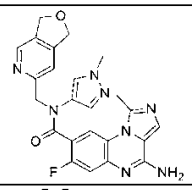
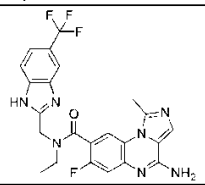
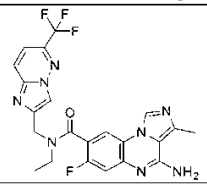
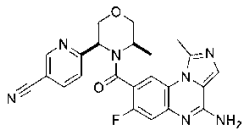
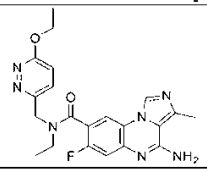
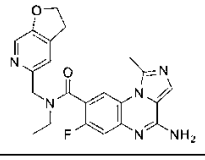
【化１５－５】

53		54	
55		56	
57		58	
59		60	
61		62	
63		64	
65		66	

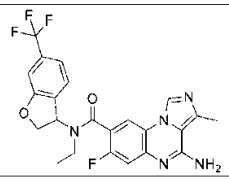
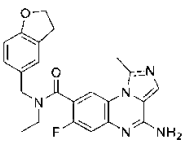
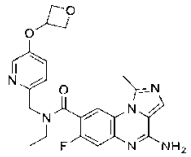
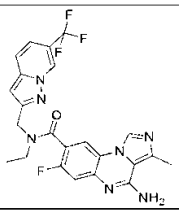
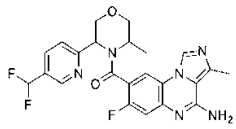
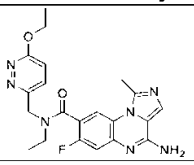
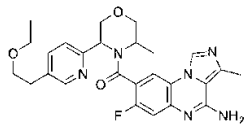
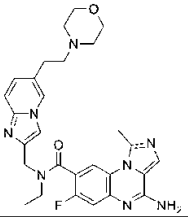
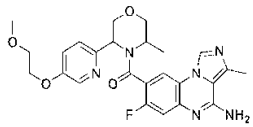
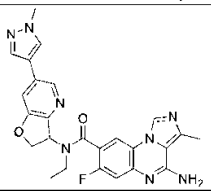
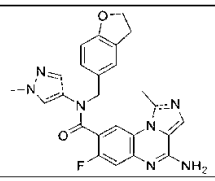
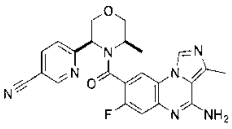
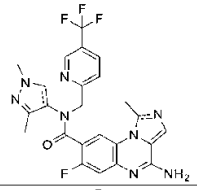
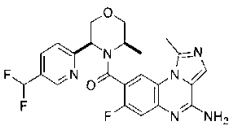
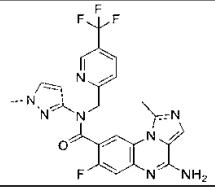
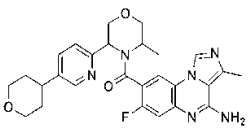
【化１５－６】

67		68	
69		70	
71		72	
73		74	
75		76	
77		78	
79		80	

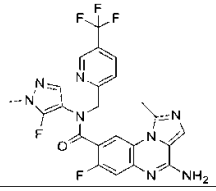
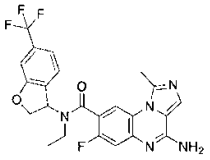
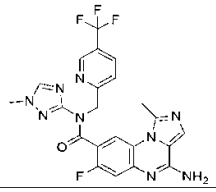
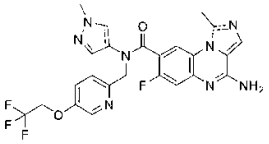
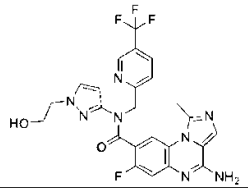
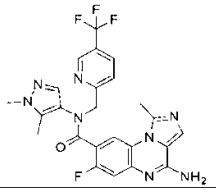
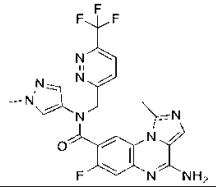
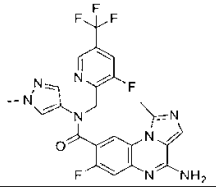
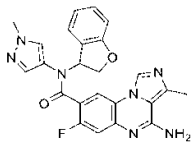
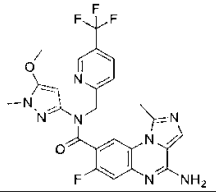
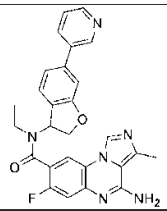
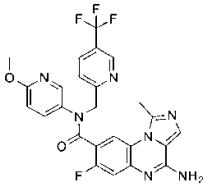
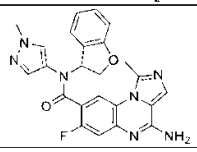
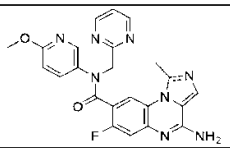
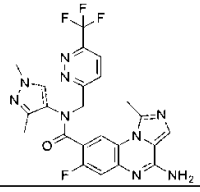
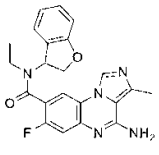
【化１５－７】

81		82	
83		84	
85		86	
87		88	
89		90	
91		92	
93		94	
95		96	

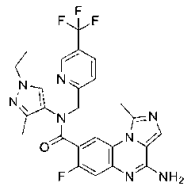
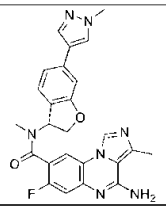
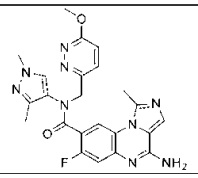
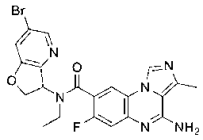
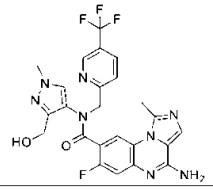
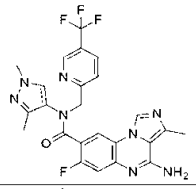
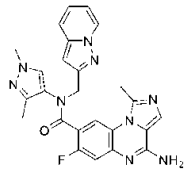
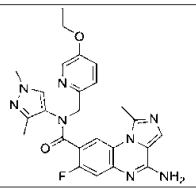
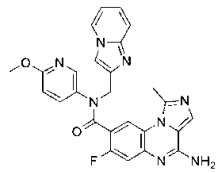
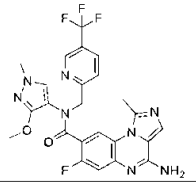
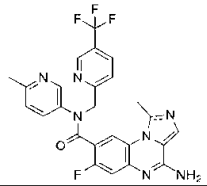
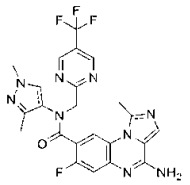
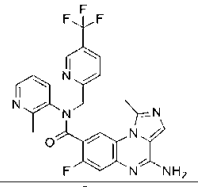
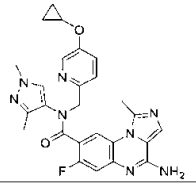
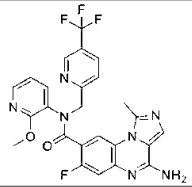
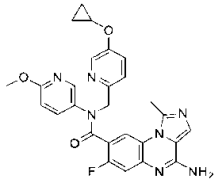
【化１５－８】

97		98	
99		100	
101		102	
103		104	
105		106	
107		108	
109		110	
111		112	

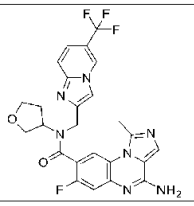
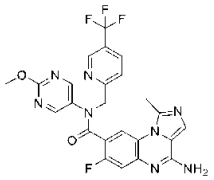
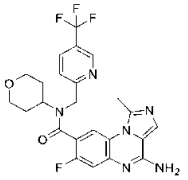
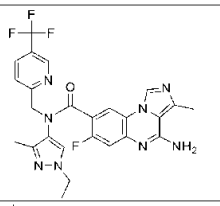
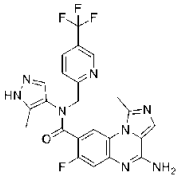
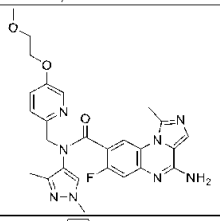
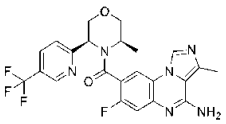
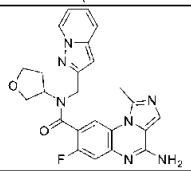
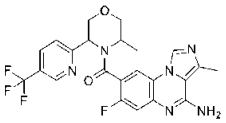
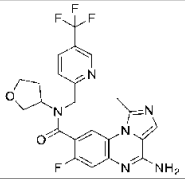
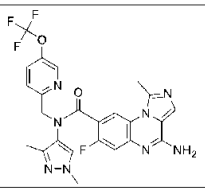
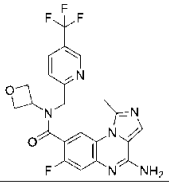
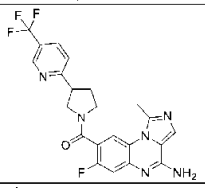
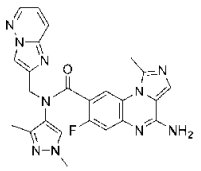
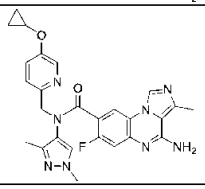
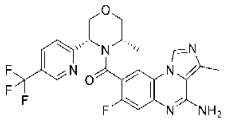
【化１５－９】

113		114	
115		116	
117		118	
119		120	
121		122	
123		124	
125		126	
127		128	

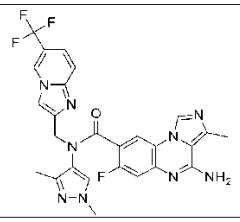
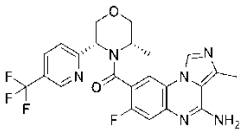
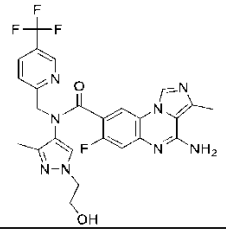
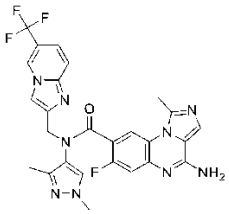
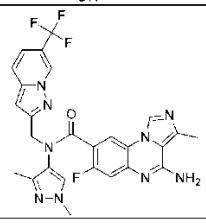
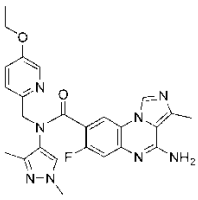
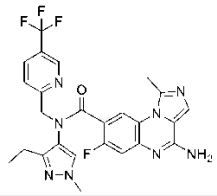
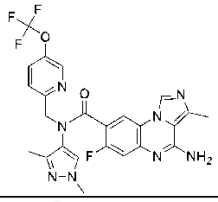
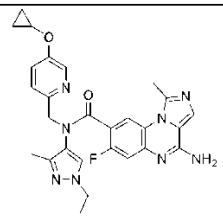
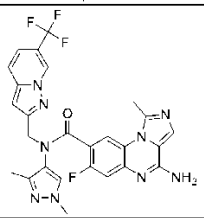
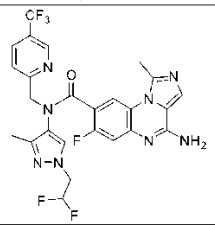
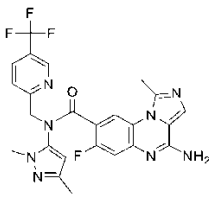
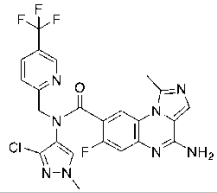
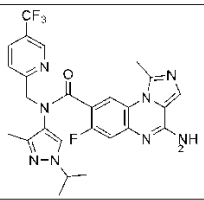
【化１５－１０】

129		130	
131		132	
133		134	
135		136	
137		138	
139		140	
143		144	
145		146	

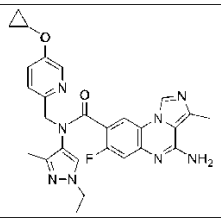
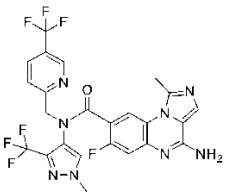
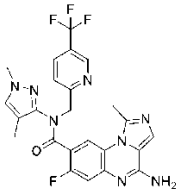
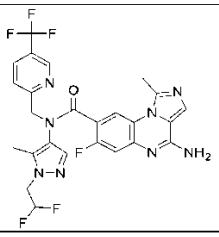
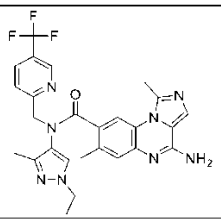
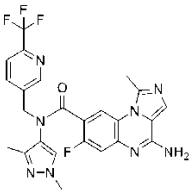
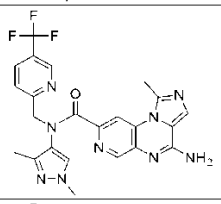
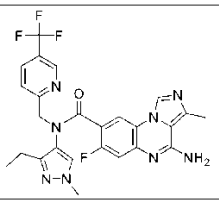
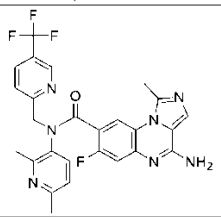
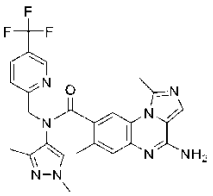
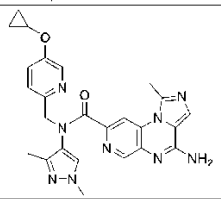
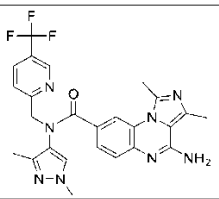
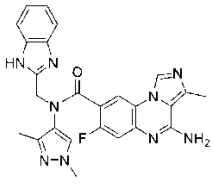
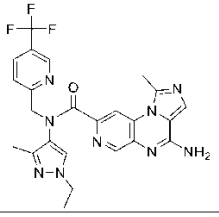
【化１５－１１】

147		148	
149		150	
151		152	
153		154	
155		156	
157		158	
159		160	
161		162	

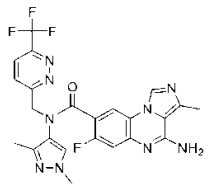
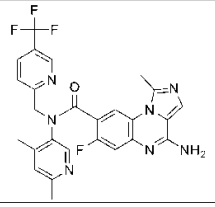
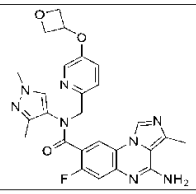
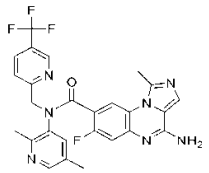
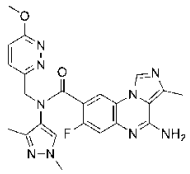
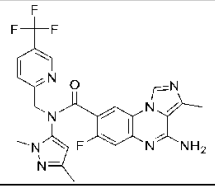
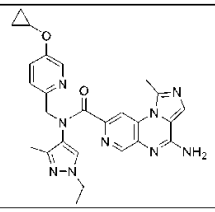
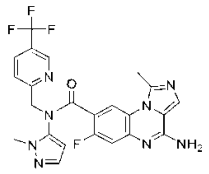
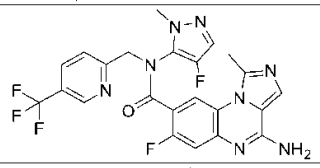
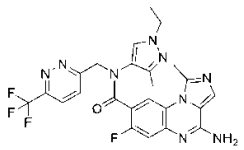
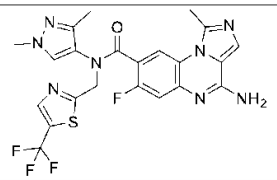
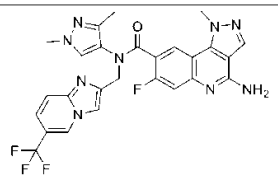
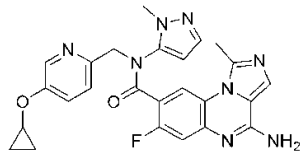
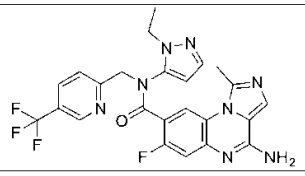
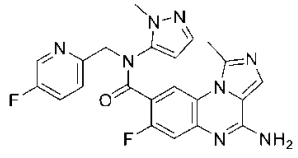
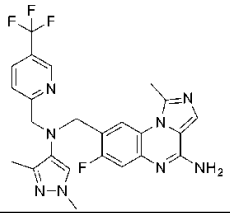
【化１５－１２】

163		164	
165		166	
167		168	
169		170	
171		172	
173		174	
175		176	

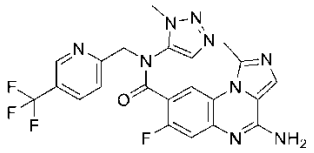
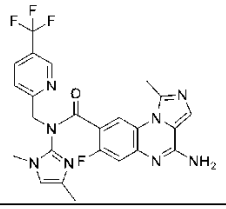
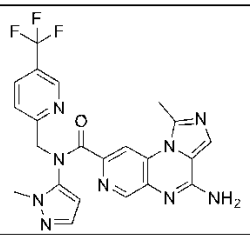
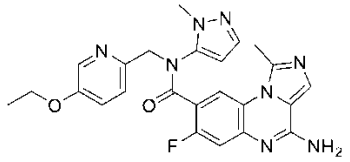
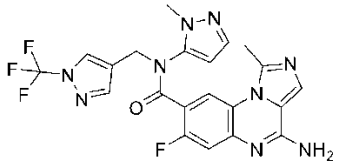
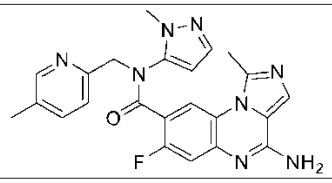
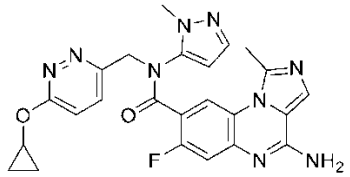
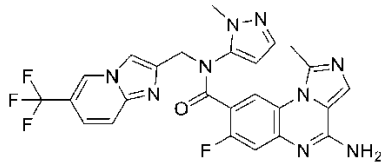
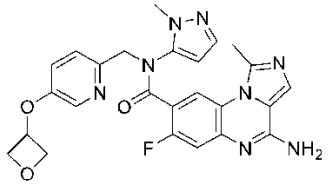
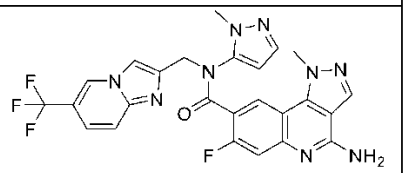
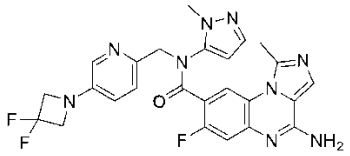
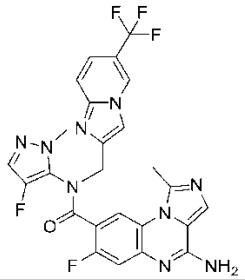
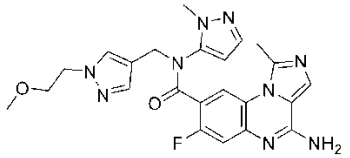
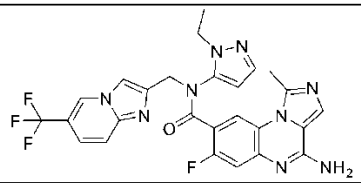
【化１５－１３】

177		178	
179		180	
181		182	
183		184	
187		188	
189		190	
191		192	

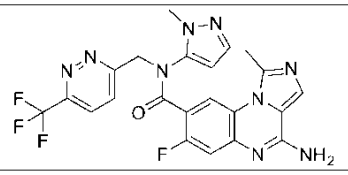
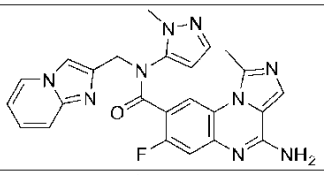
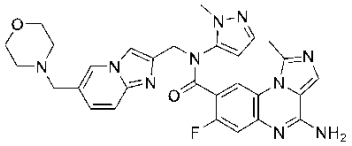
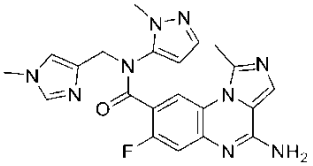
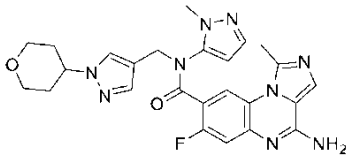
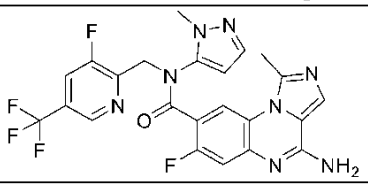
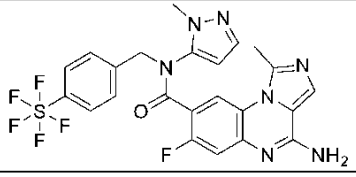
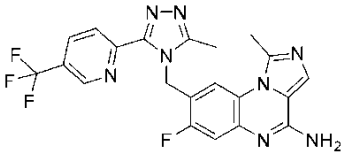
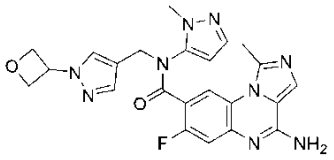
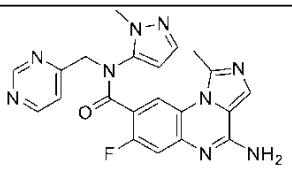
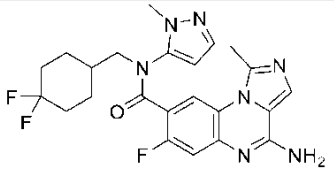
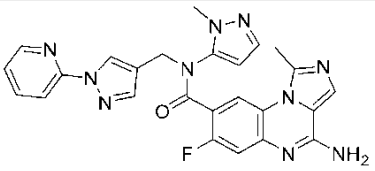
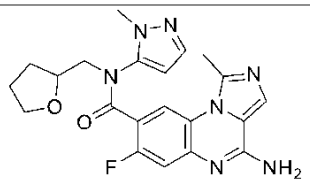
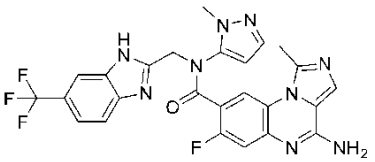
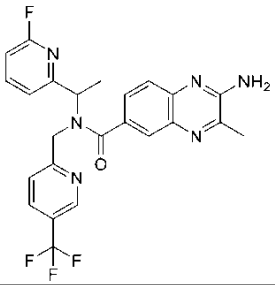
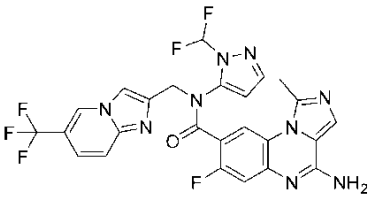
【化１５－１４】

193		194	
195		196	
197		198	
199		200	
201		202	
203		204	
205		206	
207		208	

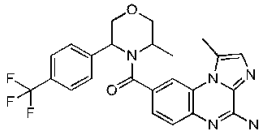
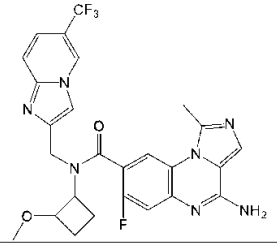
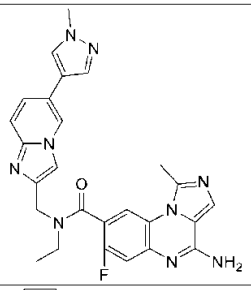
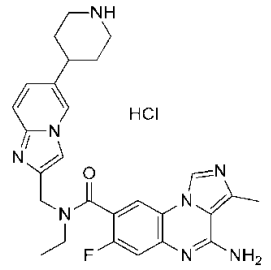
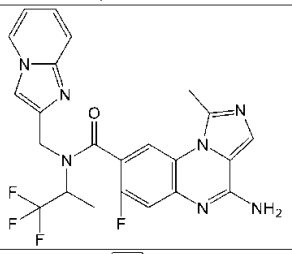
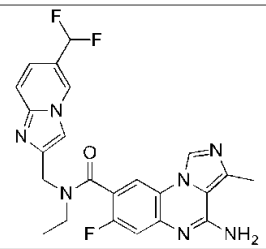
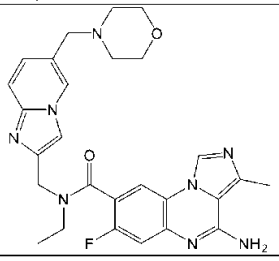
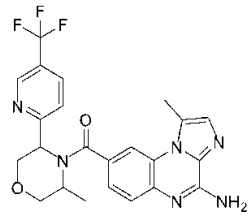
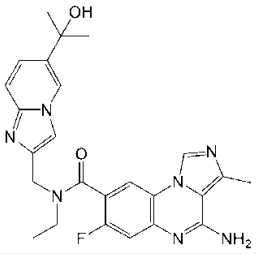
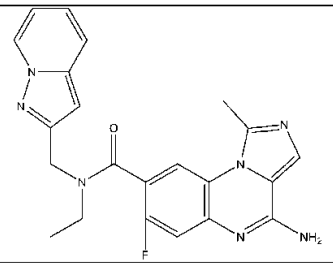
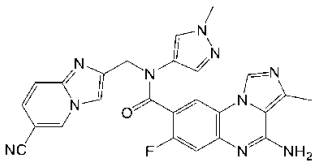
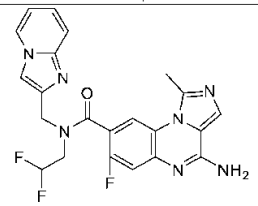
【化１５－１５】

209		210	
211		212	
213		214	
215		216	
217		218	
219		220	
221		222	

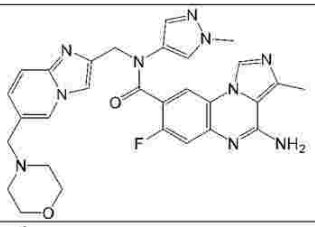
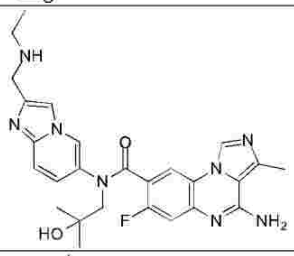
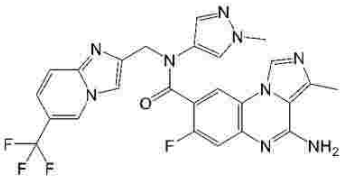
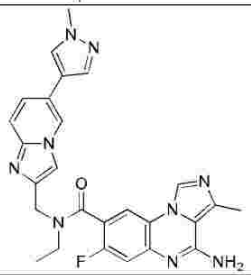
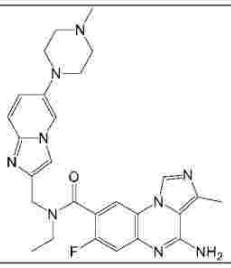
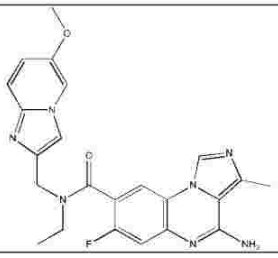
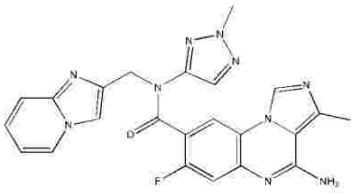
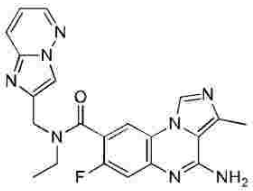
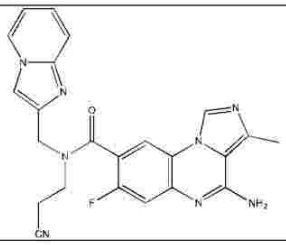
【化１５－１６】

223		224	
225		226	
227		228	
229		230	
231		232	
233		234	
235		236	
237		238	

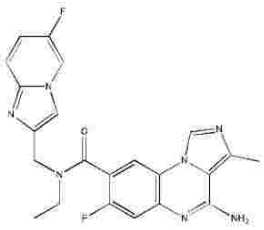
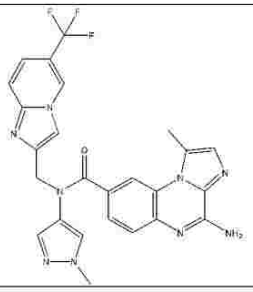
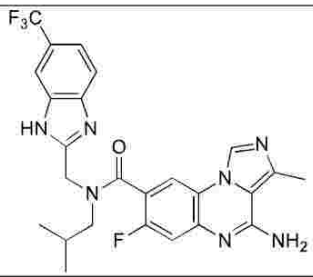
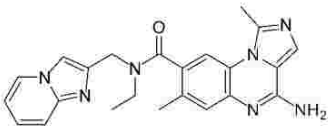
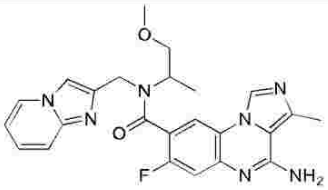
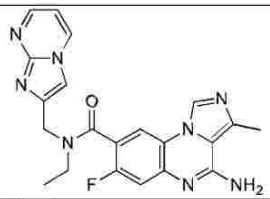
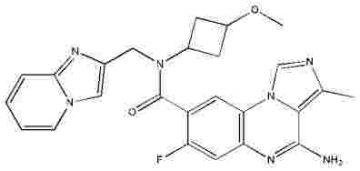
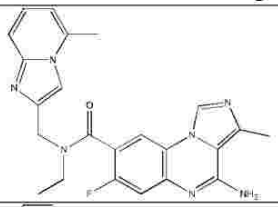
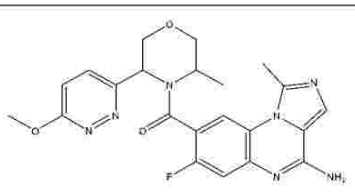
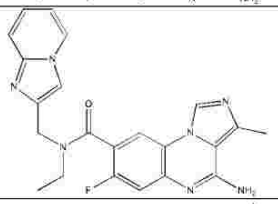
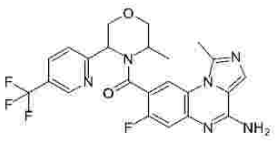
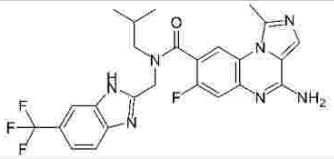
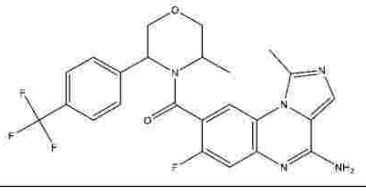
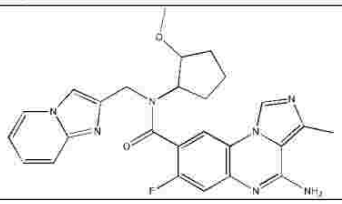
【化１５－１７】

239		240	
241		242	
243		244	
245		246	
247		248	
249		250	

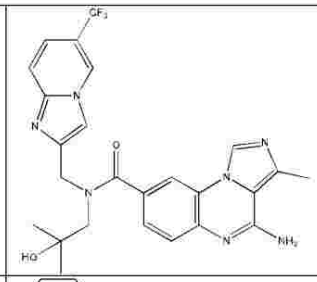
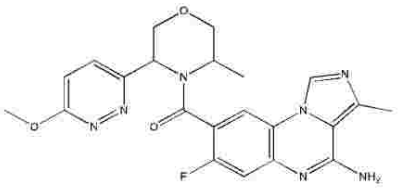
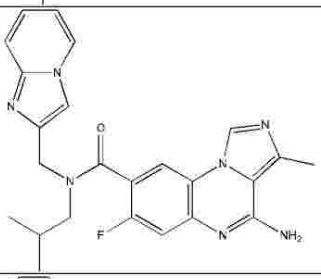
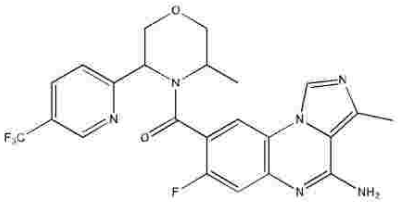
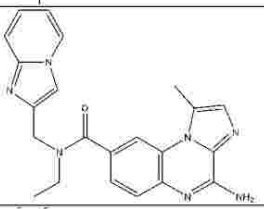
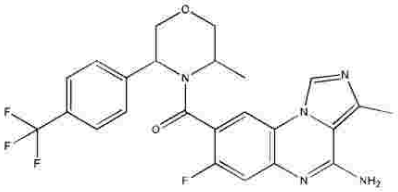
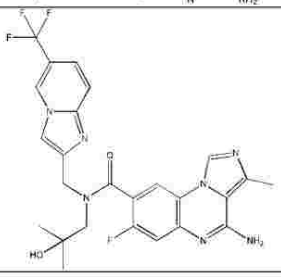
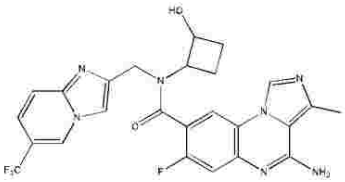
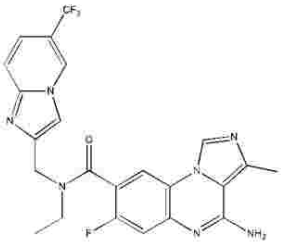
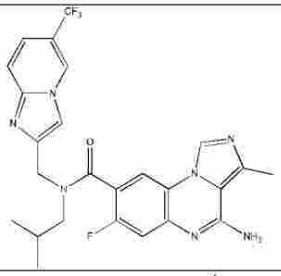
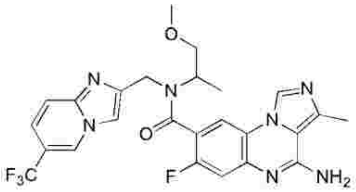
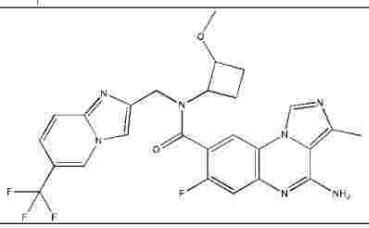
【化１５－１８】

251		252	
253		254	
255		256	
257		258	
259		260	
261		262	

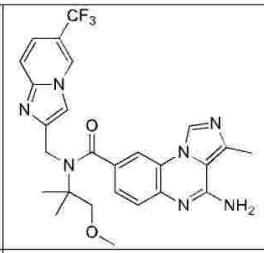
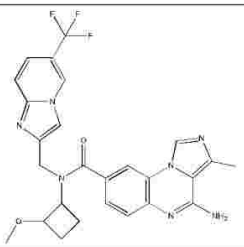
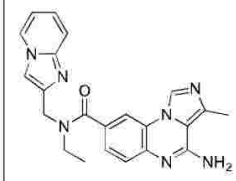
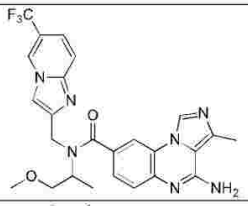
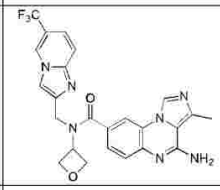
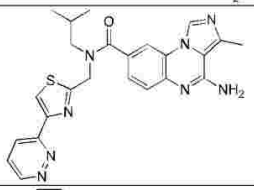
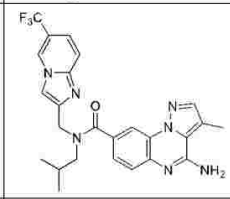
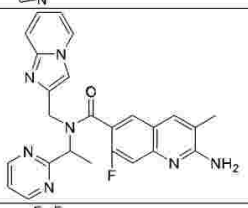
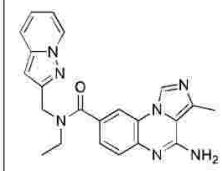
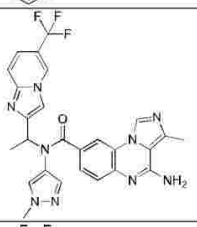
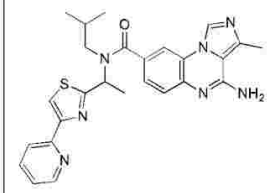
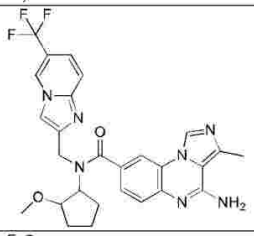
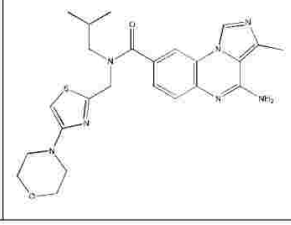
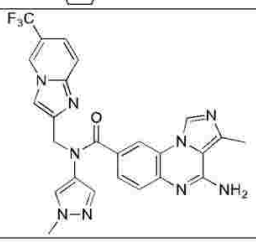
【化１５－１９】

263		264	
265		266	
267		268	
269		270	
271		272	
273		274	
275		276	

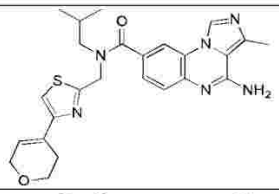
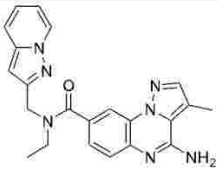
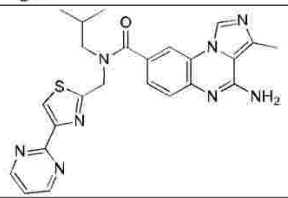
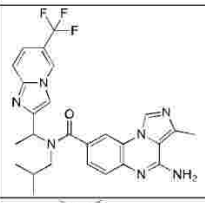
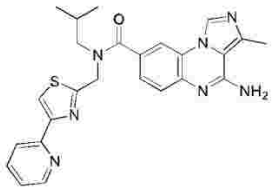
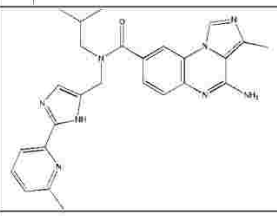
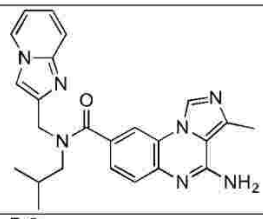
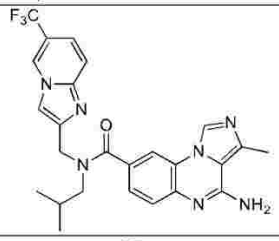
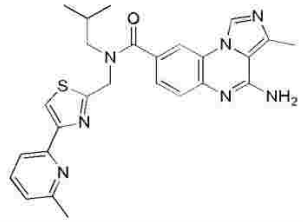
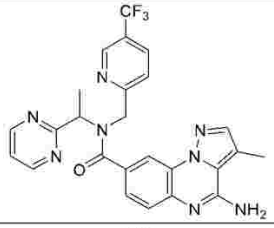
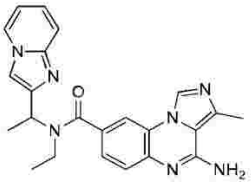
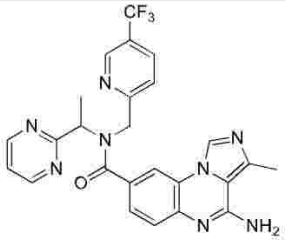
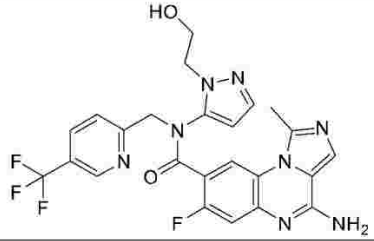
【化１５－２０】

277		278	
279		280	
281		282	
283		284	
285		286	
287		288	

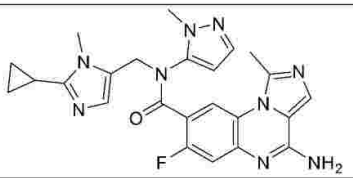
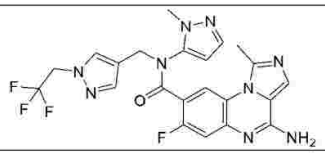
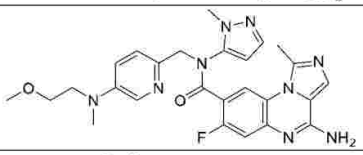
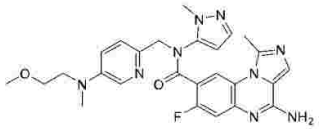
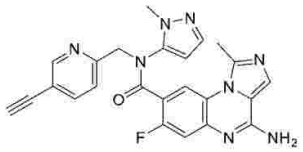
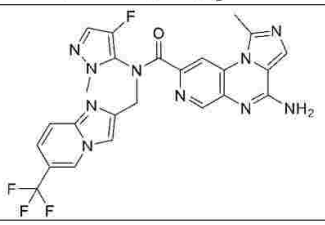
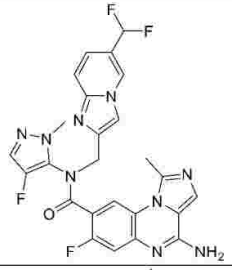
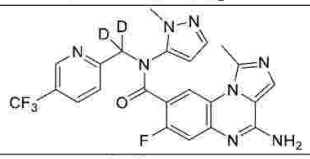
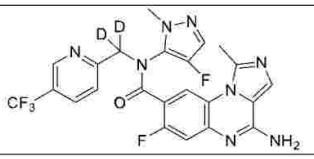
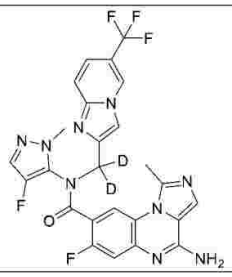
【化１５－２１】

289		290	
291		292	
293		294	
295		296	
297		298	
299		300	
301		302	

【化１５－２２】

303		304	
305		306	
307		308	
309		310	
311		312	
313		314	
315		316	

【化１５－２３】

317		318	
319		320	
321		322	
323		324	
325		326	
327		328	
329		330	

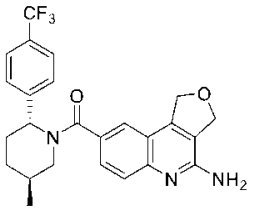
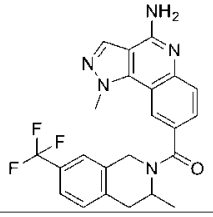
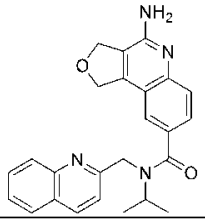
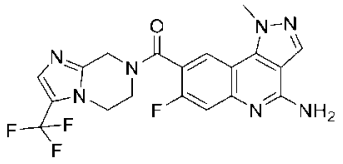
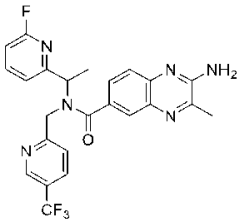
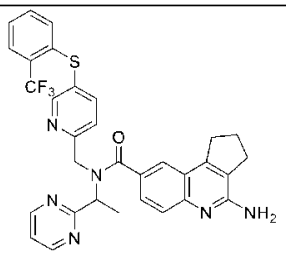
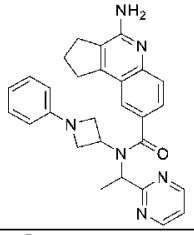
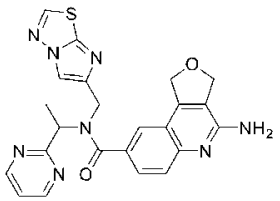
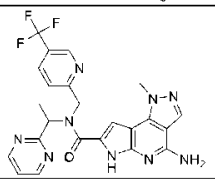
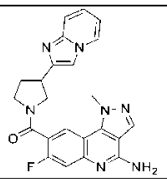
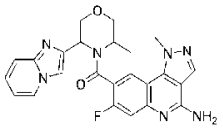
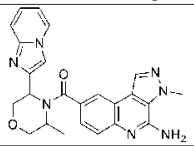
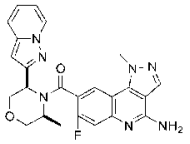
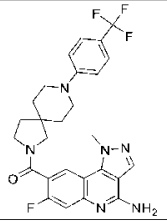
請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。

【請求項１２】

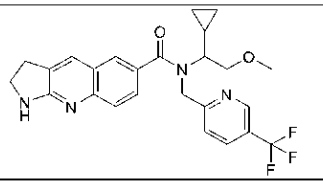
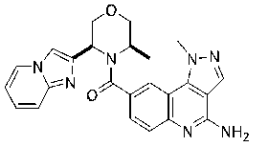
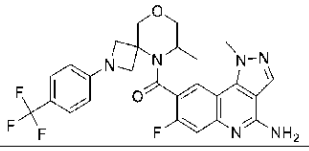
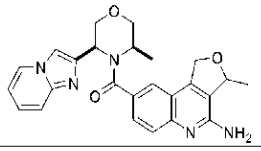
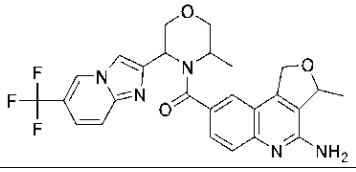
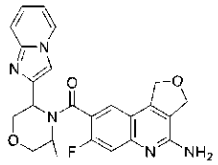
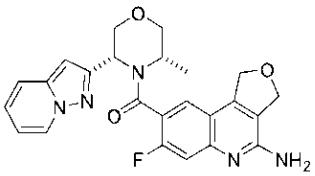
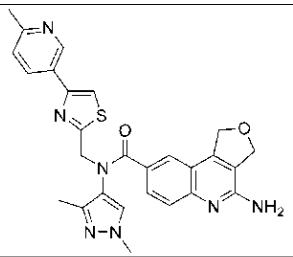
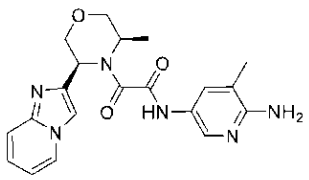
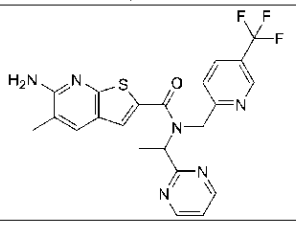
以下からなる群れから選択される

【化１６－１】

表2

401		402	
403		404	
237		406	
407		408	
409		410	
411		412	
413		414	

【化１６－２】

415		416	
417		418	
419		420	
421		422	
423		425	

化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物。

【請求項１３】

医薬組成物であって、

医薬組成物は、治療有効量の一種又は複数種の請求項１～１２のいずれかに記載の化合物、その薬学的に許容される塩、ラセミ化合物、光学異性体、立体異性体又は互変異性体、並びに一種又は複数種の薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、補助物質及び／又は希釈剤を含むことを特徴とする、前記医薬組成物。

【請求項１４】

ＰＲＭＴ５の遺伝子レベルの異常又は発現異常（例えば、対応する核酸の突然変異、欠失、又はＭＴＡＰ遺伝子レベルの異常、又はメチルトランスフェラーゼの異所性の生成又は融合又は過剰発現）関連疾患を治療又は予防するための薬物の調製における、請求項１～１２のいずれかに記載の化合物、そのラセミ化合物、立体異性体又は薬学的に許容される塩の使用。

【請求項１５】

疾患は、疾患又は病症性卵巣がん、食道がん、肺がん、リンパ腫、神経膠芽腫、大腸がん、黒色腫、胃がん、膵臓がん又は膀胱がんからなる群から選択されることを特徴とする請求項１４に記載の使用。

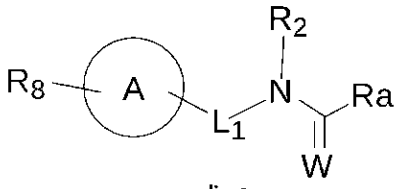
【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【０００１】

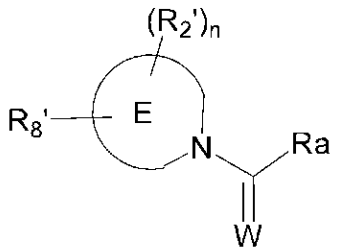
本発明は、医薬化合物の分野に関し、具体的には、本発明は、ＰＲＭＴ５を阻害する化合物、及び医薬組成物に使用されるその使用を提供する。

【背景技術】
【０００２】
遺伝子発現のエピジェネティック制御は、タンパク質生成及び細胞分化の重要な生物学的決定要因であり、多くのヒト疾患において重要な病原性の役割を果たす。
エピジェネティック制御は、ヌクレオチド配列を変更せずに遺伝物質を遺伝的に修飾することを含む。通常、エピジェネティック制御は、ＤＮＡ及びタンパク質（例えば、ヒストン）の選択的且つ可逆的な修飾（例えば、メチル化）によって媒介され、これらの修飾は、クロマチンの転写活性と不活性状態の間の構造遷移を制御する。これらの共有結合修飾は、メチルトランスフェラーゼ（例えば、ＰＲＭＴ５）等の酵素によって制御され、ここで、多くは、ヒトの疾患を引き起こす可能性のある特定の遺伝子変異に関連される。ＰＲＭＴ５は、増殖性疾患、代謝性疾患及び血液疾患等の疾患において役割を果たす。
【０００３】
ＰＲＭＴ５は、既知の細胞必須遺伝子であり、条件付きＰＲＭＴ５ノックアウト及びｓｉＲＮＡノックアウト研究では、正常組織におけるＰＲＭＴ５阻害が一連の疾患に関連していることが示される（例えば、汎血球減少症、不妊症、骨格筋減少、心臓肥大）。従って、このような代謝の脆弱性を利用し、且つ正常組織内のＰＲＭＴ５を温存しながらＭＴＡＰヌル腫瘍内のＰＲＭＴ５を優先的に標的とする（ＭＴＡＰＷＴ）ための新しい戦略が必要である。ＭＴＡ協調型小分子阻害剤でＰＲＭＴ５を標的とすることで、ＰＲＭＴ５のＭＴＡ結合状態を優先的に標的化し、ＭＴＡＰヌル腫瘍細胞を豊富に含み、同時にＭＴＡＰが損なわずにＭＴＡレベルが低い正常細胞よりも優れた治療指数を提供する。
【０００４】
従って、当技術分野では、ＭＴＡＰヌル腫瘍におけるＰＲＭＴ５を標的とする新しい小分子化合物を提供する必要がある。
【発明の概要】
【発明が解決しようとする課題】
【０００５】
本発明の目的は、ＭＴＡＰヌル腫瘍におけるＰＲＭＴ５を標的とする新しい小分子化合物を提供することである。
【課題を解決するための手段】
【０００６】
本発明の第１の態様は、以下の式Ｉに示されるとおりの化合物、又はその薬学的に許容される立体異性体、塩若しくは重水素化生成物を提供し、
【化１】



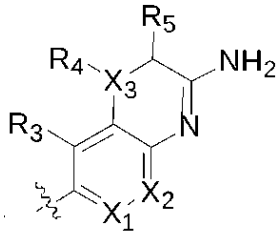
式 I

【化２】

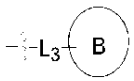


式 II

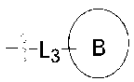
ここで、
Ｒａは、
【化３】



であり、
Ｗは、Ｏ又はＳであり、
X_1、X_2は、それぞれ独立して、ＣＲ、Ｎからなる群から選択され、X_3は、Ｎであり、
前記L_1は、化学結合、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－からなる群から選択され、
Ａ環は、置換又は非置換の７～１２員架橋環（炭素環又は複素環を含む）、置換又は非置換の７～１２員スピロ環（炭素環又は複素環を含む）、置換又は非置換の８～１２員縮合二環複素環基（炭素環又は複素環を含み、好ましくは５員縮合６員環である）、置換又は非置換の７～１０員縮合二環ヘテロアリール基（好ましくは５員縮合６員環である）からなる群から選択されか、又は前記Ａ環は、置換又は非置換の３～７員炭素環又は複素環、置換又は非置換の５～６員芳香族環又は複素芳香族環であり、
Ｅ環は、置換又は非置換の３～７員単環式複素環、置換又は非置換の７～１２員架橋複素環、置換又は非置換の７～１２員スピロ複素環、置換又は非置換の８～１２員縮合多環複素環基（例えば、縮合二環）からなる群から選択され、
R_8は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、アルキニル基、SF_5、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、アルデヒド基、カルボキシ基、置換又は非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル基、置換又は非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルコキシ基からなる群から選択されるか、又はR_8は、
【化４】



であり、
R_8’は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、アルデヒド基、カルボキシ基、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル基、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環、置換又は非置換のC_3－C_{10}炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）、置換又は非置換の３～１２員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）からなる群から選択されるか、又はR_8’は、
【化５】



であり、
前記L_3は、化学結合、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－、カルボニル基、Ｓ、－ＮＨ－からなる群から選択され、
Ｂ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のC_3－C_6炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）、置換又は非置換の３～７員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）からなる群から選択され、

R_2及びR_2’は、それぞれ独立して、R_7、－L_2R_7からなる群から選択され、ここで、前記L_2は、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－からなる群から選択され、ここで、R_7は、水素又はなし、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル基、置換又は非置換のC_{6-10}芳香族環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環、置換又は非置換のC_3－C_{10}炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）、置換又は非置換の３～１０員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）からなる群から選択され、ｎは、０、１、２又は３であり、

R_3は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル基からなる群から選択され、

R_4及びR_5は、それらが結合している環原子と一緒になって、５～１２員飽和又は不飽和環を形成し、且つ前記環は、置換されていても置換されていなくてもよく、

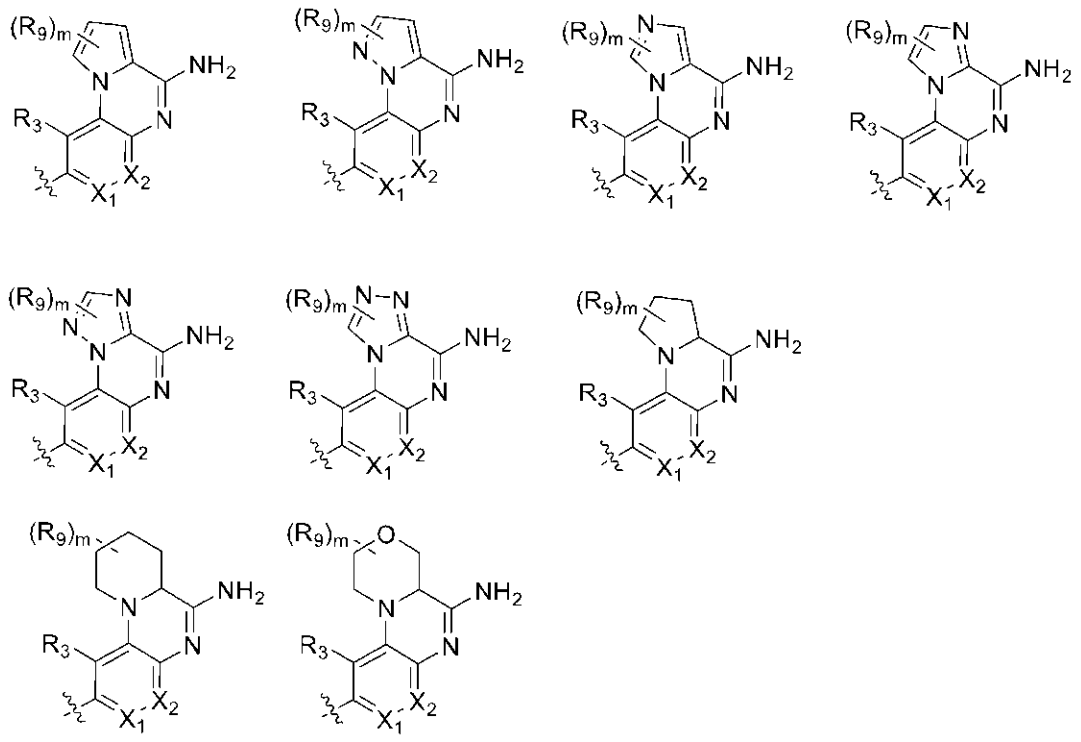
Ｒは、Ｈ、重水素、ハロゲン、置換又は非置換のC_1－C_4アルキル基、置換又は非置換のC_1－C_4アルコキシ基、置換又は非置換C_3－C_6シクロアルキル基であり、

特に明記しない限り、上記各式において、前記置換とは、対応する基上の水素原子が、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、チオール基、ベンジル基、C_1－C_{12}アルコキシカルボニル基、C_1－C_6アルデヒド基、アミノ基、C_1－C_6アミド基、ニトロ基、シアノ基、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル基、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル－Ｏ－C_1－C_6アルキル－、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル－Ｏ－C_1－C_6アルキル－Ｏ－、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキレン－ＯＨ、非置換又はハロゲン化C_3－C_8シクロアルキル基、C_2－C_{10}アルケニル基、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルコキシ基、C_1－C_6アルキル－アミン基、C_6－C_{10}アリール基、五員又は六員ヘテロアリール基、五員又は六員非芳香族複素環基、－Ｏ－（C_6－C_{10}アリール）、－Ｏ－（五員又は六員ヘテロアリール）、C_1－C_{12}アルキルアミノカルボニル基、非置換又はハロゲン化C_2－C_{10}アシル基、スルホニル（－SO_2－ＯＨ）、ホスホリル（－PO_3－ＯＨ）、非置換又はハロゲン化C_1－C_4アルキル－Ｓ（Ｏ）$_2$－、非置換又はハロゲン化C_1－C_4アルキル－ＳＯ－、－SF_6からなる群から選択される一つ又は複数の置換基によって置換されることを指す。

【０００７】

別の好ましい例において、前記Ｒａは、以下からなる群から選択され、

【化６】

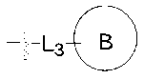


ここで、前記R_9は、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル基、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルコキシ基、非置換又は置換的C_1－C_6アルキル－ＯＨ、－ＮＨ（非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル基）、－Ｎ（非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル基）$_2$からなる群から選択され、ｍは、０、１、２又は３から選択され、好ましくは、前記R_9は、重水素、トリチウム、ハロゲン、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル基からなる群から選択される。

【０００８】

別の好ましい例において、前記L_1は、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－であり、Ａ環は、置換又は非置換の８～１２員縮合二環複素環基、置換又は非置換の７～１０員縮合二環ヘテロアリール基からなる群から選択され、R_8は、Ｈ、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、アルキニル基、SF_5、ヒドロキシ基、チオール基、アルデヒド基、カルボキシ基、非置換又はハロゲン化C_1－C_6アルキル基、

【化７】



からなる群から選択され、且つＢ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のC_3－C_6炭素環、置換又は非置換の３～６員複素環からなる群から選択され、L_3は、化学結合、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、カルボニル基、Ｓ、又は－ＮＨ－からなる群から選択される。

【０００９】

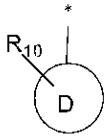
別の好ましい例において、前記R_2は、R_7、－L_2R_7からなる群から選択され、ここで、前記L_2は、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、カルボニル基、Ｓ、－ＮＨ－からなる群から選択され、ここで、R_7は、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル基、置換又は非置換のC_{6-10}芳香族環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環からなる群から選択される。

【００１０】

別の好ましい例において、前記R_2は、以下の式のとおり、オルト置換された５、６員

複素芳香族環であり、

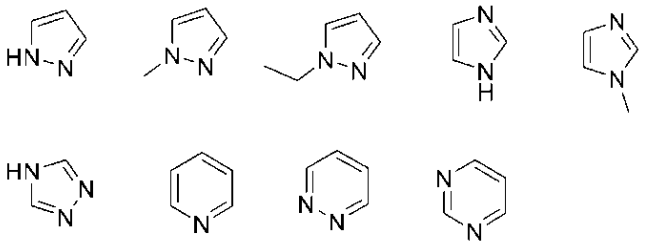
【化８】



オルト置換基R_{10}は、水素、重水素、ハロゲン、ハロゲン化又は非ハロゲン化C_1－C_3アルキル基、ハロゲン化又は非ハロゲン化C_1－C_3アルコキシ基からなる群から選択され、

D環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環からなる群から選択され、好ましくは、D環は、以下からなる群から選択される。

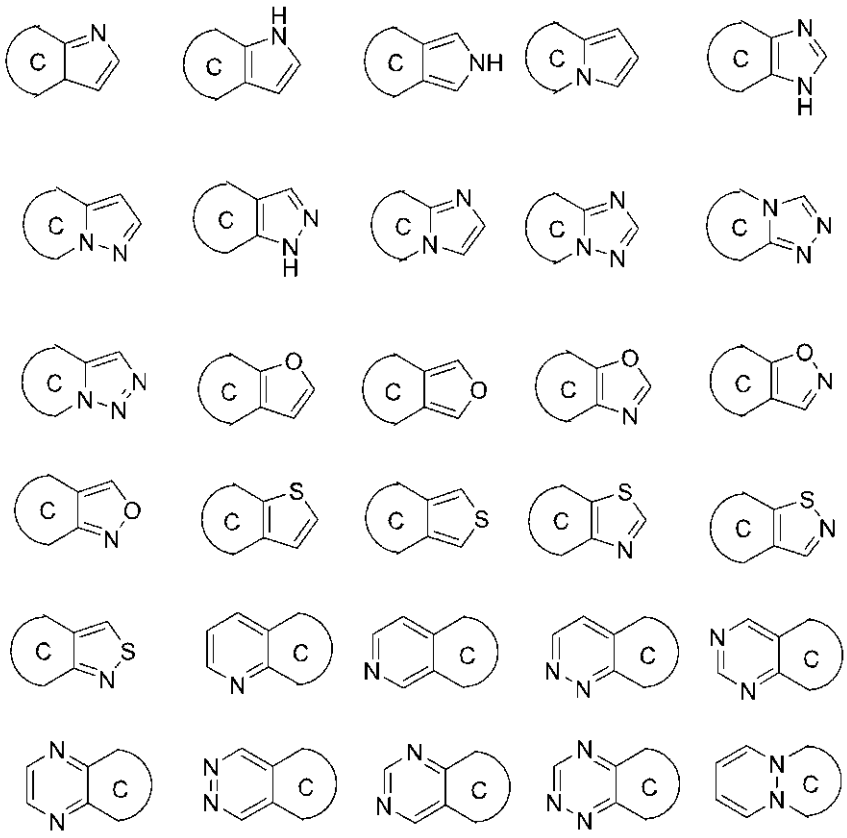
【化９】



【００１１】

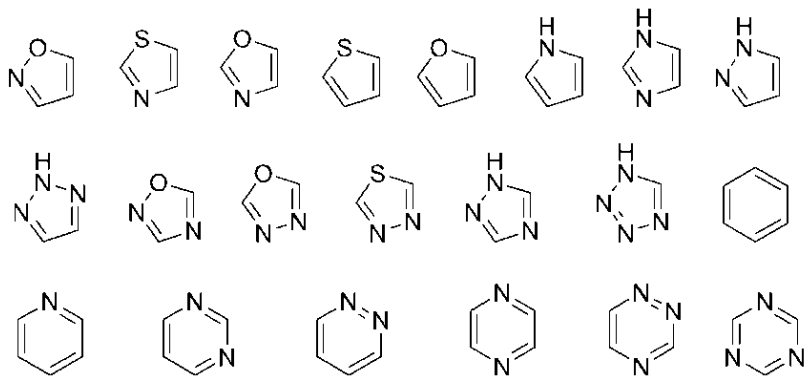
別の好ましい例において、前記L_1は、－CH_2－、－CH（CH_3）－であり、A環は、以下からなる群から選択され、

【化１０】

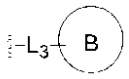


ここで、C環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のC_3－C_6炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）、置換又は

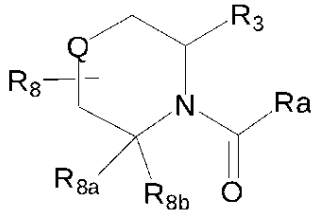
非置換の３～６員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）からなる群から選択され、
又はＡ環は、以下からなる群から選択され、
【化１１】



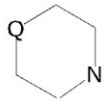
R_8は、
【化１２】



であり、且つＢ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のC_3－C_6炭素環、置換又は非置換の３～６員複素環からなる群から選択され、L_3は、化学結合、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、カルボニル基、Ｓ、又は－ＮＨ－からなる群から選択される。
【００１２】
別の好ましい例において、前記L_3は、化学結合である。
【００１３】
別の好ましい例において、前記Ｂ環は、置換又は非置換のベンゼン環、又は置換又は非置換の５～６員複素芳香族環である。
【００１４】
別の好ましい例において、R_2は、R_7、－（ＣＨＲ）R_7からなる群から選択され、ここで、R_7は、水素又はなし、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル基、置換又は非置換のC_{6-10}芳香族環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環、置換又は非置換のC_3－C_8炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）、置換又は非置換の３－８員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）からなる群から選択される。
【００１５】
別の好ましい例において、前記化合物は、以下の式に示されるとおりの構造を有し、
【化１３】



ここで、Ｑは、Ｏ、ＮＨ、CH_2、又は化学結合（即ち、
【化１４】



は、五員環である）であり、
　R_8の定義は、上記に記載されたとおりであり、
　前記R_{8a}及びR_{8b}は、それぞれ独立して、Hからなる群から選択されるか、又は前記R_{8a}及びR_{8b}は、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４～７員炭素環又は複素環を構成し、
　且つ前記R_{8a}及びR_{8b}がそれぞれ独立してHである場合、前記R_{8a}又はR_{8b}は、R_8によって任意に置換されることができ、前記R_{8a}及びR_{8b}が、それらが結合している炭素原子と一緒になって、４～７員炭素環又は複素環を構成される場合、前記R_8は、当該炭素環又は複素環上に位置することができる。
【００１６】
　別の好ましい例において、前記R_3は、H、重水素、ハロゲン、シアノ基、置換又は非置換のC_1－C_6アルキル基からなる群から選択される。
【００１７】
　別の好ましい例において、前記R_2は、置換又は非置換の５～７員複素芳香族環であり、且つ前記A環は、置換又は非置換の５～６員芳香族環又は複素芳香族環、置換又は非置換の７～１０員縮合二環ヘテロアリール基からなる群から選択され、前記R_8は、CF_3である。
【００１８】
　本発明の第２の態様は、医薬組成物を提供し、前記医薬組成物は、治療有効量の一種又は複数種の前述のいずれか態様に記載の化合物、その薬学的に許容される塩、ラセミ化合物、光学異性体、立体異性体又は互変異性体、並びに一種又は複数種の薬学的に許容される担体、賦形剤、アジュバント、補助物質及び／又は希釈剤を含む。
【００１９】
　本発明の第３の態様は、ＰＲＭＴ５の遺伝子レベル異常又は発現異常（例えば、対応する核酸突然変異、欠失、又はメチルトランスフェラーゼ生成異所性又は融合又は過剰発現）関連疾患を治療又は予防するための薬物の調製における、前述のいずれか態様に記載の化合物、そのラセミ化合物、光学異性体又は薬学的に許容される塩の使用を提供する。
【００２０】
　別の好ましい例において、前記疾患は、前記疾患又は病症性卵巣がん、肺がん、リンパ腫、神経膠芽腫、大腸がん、黒色腫、胃がん、膵臓がん又は膀胱がんからなる群から選択される。
【発明の効果】
【００２１】
　本発明の範囲内で、本発明の上記の各技術的特徴と以下（例えば、実施例）に具体的に説明される各技術的特徴との間を、互いに組み合わせることにより、新しいまたは好ましい技術的解決策を構成することができることに理解されたい。スペースに限りがあるため、ここでは繰り返さない。
【発明を実施するための形態】
【００２２】
　本発明者らは、広範囲かつ綿密な研究を通じて、ＰＲＭＴ５調節効果を有する化合物を予想外に初めて発見した。これに基づいて、本発明を完成させた。
【００２３】
　用語
【００２４】
　本発明において、前記ハロゲンは、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩである。
【００２５】
　本発明において、特に明記しない限り、使用される用語は、当業者に知られている通常の意味を有する。本発明において、特に明記しない限り、すべての化学式は、考えられるあらゆる光学異性体または幾何異性体（例えば、Ｒ型、Ｓ型またはラセミ体、またはアルケンのシス－トランス異性体等）を含むものとする。

【００２６】
本発明において、「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」という用語は、１～６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキル基を指し、非限定的には、メチル基、エチル基、プロピル基、イソロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓ－ブチル基、ｔ－ブチル基、ペンチル基およびヘキシル基等、好ましくは、エチル基、プロピル基、イソロピル基、ブチル基、イソブチル基、ｓ－ブチル基およびｔ－ブチル基を含む。
【００２７】
本発明において、「Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基」という用語は、１～６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルコキシ基を指し、非限定的には、メトキシ基、エトキシ基、プロポキシ基、イソプロポキシ基およびブトキシ基等を含む。
【００２８】
本発明において、「Ｃ２－Ｃ６アルケニル基」という用語は、一つの二重結合を含む２～６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルケニル基を指し、非限定的には、ビニル基、プロペニル基、ブテニル基、イソブテニル基、ペンテニル基およびヘキセニル基等を含む。
【００２９】
本発明において、「Ｃ２－Ｃ６アルキニル基」という用語は、一つの三重結合を含む２～６個の炭素原子を有する直鎖または分岐鎖アルキニル基を指し、非限定的には、エチニル基、プロピニル基、ブチニル基、イソブチニル基、ペンチニル基およびヘキシニル基等を含む。
【００３０】
本発明において、「Ｃ３－Ｃ１０シクロアルキル基」という用語は、環に３～１０個の炭素原子を有する環状アルキル基を指し、非限定的には、シクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基、シクロオクチル基およびシクロデシル基等を含む。「Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基」、「Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基」、および「Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基」という用語は、同様の意味を有する。
【００３１】
本発明において、「Ｃ３－Ｃ１０シクロアルケニル基」という用語は、環に３～１０個の炭素原子を有する環状アルケニル基を指し、非限定的には、シクロプロペニル基、シクロブテニル基、シクロペンテニル基、シクロヘキセニル基、シクロヘプテニル基、シクロオクテニル基およびシクロデセン基等を含む。「Ｃ３－Ｃ７シクロアルケニル基」という用語は、同様の意味を有する。
【００３２】
本発明において、「Ｃ１－Ｃ１２アルコキシカルボニル基」という用語は、アルキル鎖上に１～１２個の炭素原子を有するアルコキシカルボニル基を指し、非限定的には、メトキシカルボニル基、エトキシカルボニル基、プロポキシカルボニル基、イソプロポキシカルボニル基、ｔ－ブトキシカルボニル基、ベンジルオキシカルボニル基等を含む。
【００３３】
本発明において、「Ｃ１－Ｃ１２アルキルアミノカルボニル基」という用語は、アルキル鎖上に１～１２個の炭素原子を有するアルキルアミノカルボニル基を指し、非限定的には、メチルアミノカルボニル基、エチルアミノカルボニル基、プロピルアミノカルボニル基、イソプロピルアミノカルボニル基、ｔ－ブチルアミノカルボニル基、ベンジルアミノカルボニル基、ジメチルアミノカルボニル基等を含む。
【００３４】
本発明において、「芳香族環」または「アリール基」という用語は、同じ意味を有し、好ましくは、「アリール基」は、「Ｃ６－Ｃ１２アリール基」または「Ｃ６－Ｃ１０アリール基」である。「Ｃ６－Ｃ１２アリール基」という用語は、フェニル基、ナフチル基等の環にヘテロ原子を含まない６～１２個の炭素原子を有する芳香族環基を指す。「Ｃ６－Ｃ１０アリール基」という用語は、同様の意味を有する。
【００３５】

本発明において、「芳香族複素環」または「ヘテロアリール基」という用語は、同じ意味を有し、一つ以上のヘテロ原子を含むヘテロ芳香族基を指す。本明細書で言及されるヘテロ原子は、酸素、硫黄および窒素を含む。例えば、フリル基、チエニル基、ピリジル基、ピラゾリル基、ピロリル基、Ｎ－アルキルピロリル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、イミダゾリル基、テトラゾリル基等である。前記ヘテロアリール基環は、アリール基、複素環基またはシクロアルキル基環に縮合することができ、ここで、親構造に結合した環は、ヘテロアリール基環である。ヘテロアリール基は、任意に置換されていても置換されていなくてもよい。

【００３６】

本発明において、「３－１２員複素環基」という用語は、ジオキソラニル基等の、環に酸素、硫黄および窒素から選択される１～３個のヘテロ原子を含む飽和または不飽和の３－１２員環基を指す。「３－７員複素環基」という用語は、同様の意味を有する。

【００３７】

本発明において、「置換」という用語は、特定の基の一つまたは複数の水素原子が特定の置換基によって置換されることを指す。特定の置換基は、前述の対応する置換基、または各実施例で登場する置換基である。特に明記しない限り、ある置換基は、当該基の任意の置換可能な位置で、特定のグループから選択される置換基を有することができ、前記置換基は、各位置で同一であっても異なっていてもよい。ヘテロシクロアルキル基等の環状置換基は、シクロアルキル基等の別の環に結合して、スピロ環系、例えば、共通の炭素原子を有する二つの環を形成することができる。当業者は、本発明によって企図される置換基の組み合わせが、安定であるか、または化学的に実現可能なものであることを理解するであろう。前記置換基は、例えば、C_{1-8}アルキル基、C_{2-8}アルケニル基、C_{2-8}アルキニル基、C_{3-8}シクロアルキル基、３～１２員複素環基、アリール基、ヘテロアリール基、ハロゲン、ヒドロキシル基、カルボキシル基（－ＣＯＯＨ）、C_{1-8}アルデヒド基、C_{2-10}アシル基、C_{2-10}エステル基、C_1－C_{12}アルコキシカルボニル基、アミノ基、アルコキシ基、C_{1-10}スルホニル基等である（これらに限定されない）。

【００３８】

例えば、「C_{1-8}」又は類似な表現が使用される場合、当該基には、１個、２個、３個、４個、５個、６個、７個、又は８個の炭素原子を有することを指す。

【００３９】

例えば、「３～１２員」又は類似な表現が使用される場合、当該基には、３個、４個、５個、６個、７個、８個、９個、１０個、１１個、又は１２個の炭素原子又はヘテロ原子を環原子として有することができることができることを指す。

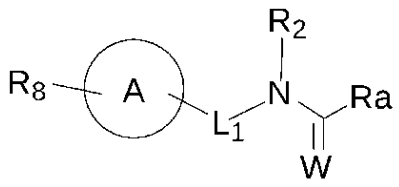
【００４０】

ＰＲＭＴ５調節剤化合物

【００４１】

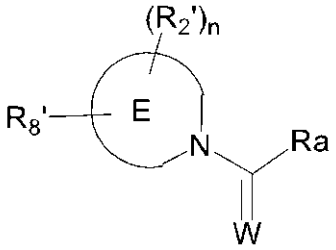
本発明は、ＰＲＭＴ５調節活性を有する化合物を提供し、

【化１５】



式Ｉ

【化１６】

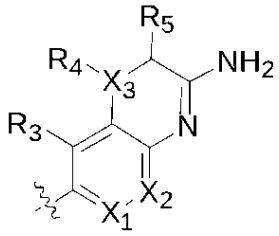


式 II

ここで、

Ｒａは、

【化１７】



であり、

Ｗは、Ｏ又はＳであり、

X_1、X_2は、それぞれ独立して、ＣＲ、Ｎからなる群から選択され、X_3は、Ｎであり、

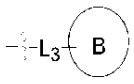
前記L_1は、化学結合、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－からなる群から選択され、

Ａ環は、置換又は非置換の７～１２員架橋環（炭素環又は複素環を含む）、置換又は非置換の７～１２員スピロ環（炭素環又は複素環を含む）、置換又は非置換の８～１２員縮合二環複素環基（炭素環又は複素環を含み、好ましくは５員縮合６員環である）、置換又は非置換の７～１０員縮合二環ヘテロアリール基（好ましくは５員縮合６員環である）からなる群から選択されか、又は前記Ａ環は、置換又は非置換の３～７員炭素環又は複素環、置換又は非置換の５～６員芳香族環又は複素芳香族環であり、

Ｅ環は、置換又は非置換の３～７員単環式複素環、置換又は非置換の７～１２員架橋複素環、置換又は非置換の７～１２員スピロ複素環、置換又は非置換の８～１２員縮合多環複素環基（例えば、縮合二環）からなる群から選択され、

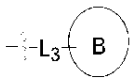
R_8は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、アルキニル基、SF_5、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、アルデヒド基、カルボキシ基、ハロゲン化又は非ハロゲン化C_1－C_6アルキル基、ハロゲン化又は非ハロゲン化C_1－C_6アルコキシ基からなる群から選択されるか、又はR_8は、

【化１８】



であり、且つ前記Ａ環が置換又は非置換の３～７員炭素環又は複素環、５～６員芳香族環又は複素芳香族環である場合、前記R_8は、

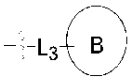
【化１９】



であり、

Ｒ８’は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、アミノ基、ニトロ基、ヒドロキシ基、チオール基、アルデヒド基、カルボキシ基、ハロゲン化又は非ハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環、置換又は非置換のＣ３－Ｃ１０炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）、置換又は非置換の３～１２員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）からなる群から選択されるか、又はＲ８’は、

【化２０】



であり、

前記Ｌ３は、化学結合、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－、カルボニル基、Ｓ、－ＮＨ－からなる群から選択され、

Ｂ環は、置換又は非置換のベンゼン環、置換又は非置換の５～６員複素芳香族環、置換又は非置換のＣ３－Ｃ６炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）、置換又は非置換の３～７員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含む）からなる群から選択され、

Ｒ２及びＲ２’は、それぞれ独立して、Ｒ７、－Ｌ２Ｒ７からなる群から選択され、ここで、前記Ｌ２は、－Ｏ－、－ＣＨＲ－、－Ｃ（Ｒ）Ｒ－からなる群から選択され、ここで、Ｒ７は、水素又はなし、置換又は非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基、置換又は非置換のＣ６－１０芳香族環、置換又は非置換の５～１２員複素芳香族環、置換又は非置換のＣ３－Ｃ１０炭素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）、置換又は非置換の３～１０員複素環（飽和又は部分不飽和の場合を含み、単環、縮合環、スピロ環又は架橋環を含む）からなる群から選択され、ｎは、０、１、２又は３であり、

Ｒ３は、Ｈ、重水素、ハロゲン、シアノ基、置換又は非置換のＣ１－Ｃ６アルキル基からなる群から選択され、

Ｒ４及びＲ５は、それらが結合している環原子と一緒になって、５～１２員飽和又は不飽和環を形成し、且つ前記環は、置換されていても置換されていなくてもよく、

Ｒは、Ｈ、重水素、ハロゲン、置換又は非置換のＣ１－Ｃ４アルキル基、置換又は非置換のＣ１－Ｃ４アルコキシ基、置換又は非置換Ｃ３－Ｃ６シクロアルキル基であり、

特に明記しない限り、上記各式において、前記置換とは、対応する基上の水素原子が、重水素、トリチウム、ハロゲン、ヒドロキシ基、カルボキシ基、チオール基、ベンジル基、Ｃ１－Ｃ１２アルコキシカルボニル基、Ｃ１－Ｃ６アルデヒド基、アミノ基、Ｃ１－Ｃ６アミド基、ニトロ基、シアノ基、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル基、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｏ－Ｃ１－Ｃ６アルキル－Ｏ－、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルキレン－ＯＨ、非置換又はハロゲン化Ｃ３－Ｃ８シクロアルキル基、Ｃ２－Ｃ１０アルケニル基、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル－アミン基、Ｃ６－Ｃ１０アリール基、五員又は六員ヘテロアリール基、五員又は六員非芳香族複素環基、－Ｏ－（Ｃ６－Ｃ１０アリール）、－Ｏ－（五員又は六員ヘテロアリール）、Ｃ１－Ｃ１２アルキルアミノカルボニル基、非置換又はハロゲン化Ｃ２－Ｃ１０アシル基、スルホニル（－ＳＯ２－ＯＨ）、ホスホリル（－ＰＯ３－ＯＨ）、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ４アルキル－Ｓ（Ｏ）２－、非置換又はハロゲン化Ｃ１－Ｃ４アルキル－ＳＯ－、－ＳＦ６からなる群から選択される一つ又は複数の置換基によって置換されることを指す。

【００４２】

医薬組成物及び投与方法

【００４３】

本発明の化合物が優れたメチルトランスフェラーゼ阻害活性を有するため、本発明の化合物及びその様々な結晶形、薬学的に許容される無機塩又は有機塩、水和物又は溶媒和物

、並びに本発明の化合物を主要な有効成分として含む医薬組成物は、メチルトランスフェラーゼ（例えば、ＰＲＭＴ５）異常な活性又は発現量によって引き起こされる関連疾患を治療、予防及び緩和するために使用されることができる。

【００４４】

本発明の医薬組成物は、安全かつ有効量の範囲内の本発明の化合物またはその薬理学的に許容される塩および薬理学的に許容される賦形剤または担体を含む。ここで、「安全かつ有効量」とは、深刻な副作用を引き起こさずに状態を大幅に改善するのに十分な化合物の量を指す。通常、医薬組成物は、１～２０００ｍｇの本発明の化合物／剤、より好ましくは、１～２００ｍｇの本発明の化合物／剤を含む。好ましくは、前記「１剤」は、一つのカプセルまたは錠剤である。

【００４５】

「薬学的に許容される担体」とは、ヒトへの使用に適し、十分な純度および十分に低い毒性を有していなければならない、一つまたは複数の適合性固体または液体の充填剤またはゲル物質を指す。「適合性」とは、組成物の各成分が、本発明の化合物およびそれらの間で、化合物の効力を顕著に低下させることなく、互いにブレンドすることができることを指す。薬学的に許容される担体の一部の例としては、セルロースおよびその誘導体（例えば、カルボキシメチルセルロースナトリウム、エチルセルロースナトリウム、酢酸セルロース等）、ゼラチン、タルク、固体潤滑剤（例えば、ステアリン酸、ステアリン酸マグネシウム）、硫酸カルシウム、植物油（例えば、大豆油、ごま油、落花生油、オリーブ油等）、ポリオール（例えば、プロピレングリコール、グリセリン、マンニトール、ソルビトール等）、乳化剤（例えば、トゥイーン（登録商標））、湿潤剤（例えば、ドデシル硫酸ナトリウム）、着色剤、香味剤、安定剤、抗酸化剤、防腐剤、パイロジェンフリー水等を含む。

【００４６】

本発明の化合物または医薬組成物の投与方式は、特に限定されず、代表的な投与方式は、経口、腫瘍内、直腸、非経口（静脈内、筋肉内または皮下）、および局所投与を含む（これらに限定されない）。

【００４７】

経口投与用の固形剤形は、カプセル剤、錠剤、丸剤、粉末剤および顆粒剤を含む。これらの固形剤形において、活性化合物は、例えば、クエン酸ナトリウムまたはリン酸二カルシウム等の少なくとも一つの従来の不活性賦形剤（または担体）と混合されるか、または（ａ）テンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸等の充填剤または相溶化剤、（ｂ）ヒドロキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリドン、スクロースおよびアラビアゴム等の結合剤、（ｃ）グリセリン等の保湿剤、（ｄ）寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモテンプンジャガイモデンプンまたはタピオカテンプンタピオカデンプン、アルギン酸、特定の複合ケイ酸塩、および炭酸ナトリウム等の崩壊剤、（ｅ）パラフィン等のリターダー、（ｆ）第四級アミン化合物等の吸収促進剤、（ｇ）セチルアルコールおよびモノステアリン酸グリセリル等の湿潤剤、（ｈ）カオリン等の吸着剤、ならびに（ｉ）タルク、ステアリン酸カルシウム）、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ドデシル硫酸ナトリウム等の潤滑剤、またはその混合物等の成分と混合される。カプセル剤、錠剤および丸剤において、剤形は、緩衝剤も含むことができる。

【００４８】

錠剤、シュガーピル、カプセル剤、丸剤および顆粒剤等の固形剤形は、腸溶性コーティングおよび当技術分野で公知の他の材料等の、コーティングおよびシェル材料を用いて調製することができる。それらは、乳白剤を含むことができ、また、このような組成物の活性化合物または化合物の放出は、消化管の特定の部分で遅延的な方式で放出することができる。使用可能な埋め込み成分の例としては、高分子物質およびワックスである。必要に応じて、活性化合物は、一つまたは複数の上記賦形剤とマイクロカプセルを形成することができる。

【００４９】
経口投与用の液体剤形は、薬学的に許容される乳濁液、溶液、懸濁液、シロップまたはチンキ剤を含む。活性化合物に加えて、液体剤形は、水または他の溶媒等の当技術分野で従来から使用される不活性希釈剤、および例えば、エタノール、イソプロパノール、炭酸エチル、酢酸エチル、プロピレングリコール、１，３―ブタンジオール、ジメチルホルムアミドおよび油、特に綿実油、落花生油、トウモロコシ胚芽油、オリーブ油、蓖麻子油およびごま油またはこれらの物質の混合物等の可溶化剤および乳化剤を含むことができる。
【００５０】
これらの不活性希釈剤に加えて、組成物は、例えば、湿潤剤、乳化剤および懸濁剤、甘味剤、香味剤和香料等の補助剤も含むことができる。
活性化合物に加えて、懸濁液は、例えば、エトキシル化イソステアリルアルコール、ポリオキシエチレンソルビトールおよび脱水ソルビタンエステル、微結晶性セルロース、アルミニウムメトキシドおよび寒天またはこれらの物質の混合物等の懸濁剤を含むことができる。
【００５１】
非経口注射用の組成物は、生理学的に許容される滅菌含水または無水溶液、分散液、懸濁液または乳濁液、および滅菌注射可能な溶液または分散液に再構成するための滅菌粉末を含むことができる。適切な水性および非水性担体、希釈剤、溶媒または賦形剤は、水、エタノール、ポリオールおよびその適切な混合物を含む。
【００５２】
局所投与に使用される本発明の化合物の剤形は、軟膏剤、粉末剤、パッチ剤、スプレー剤および吸入剤を含む。有効成分は、無菌条件下で、生理学的に許容される担体および任意の防腐剤、緩衝剤、または必要に応じて必要となる可能性のある推進剤と一緒に混合される。
【００５３】
本発明の化合物は、単独で、または他の薬学的に許容される化合物と併用して投与されることができる。いくつかの好ましい実施形態において、本発明の化合物は、他の小分子化合物と一緒にＰＲＯＴＡＣを形成することも、モノクローナル抗体等の他の高分子化合物と一緒に投与用ＡＤＣを形成することもできる。
【００５４】
医薬組成物が使用される場合、安全かつ流行量の本発明の化合物が、治療を必要とする哺乳動物（例えば、ヒト）に適用され、ここで、投与時の投与量は、考慮される有効用量であり、体重６０ｋｇの人の場合、一日量は、通常１～２０００ｍｇ、好ましくは、５～５００ｍｇである。もちろん、具体的な投与量は、投与経路、患者の健康状況等の要因も考慮に入れる必要があり、これらは、すべて熟練した医師のスキルの範囲内である。
【００５５】
以下、本発明は、具体的実施例と併せてさらに説明される。これらの実施例は、本発明を説明するためにのみ使用され、本発明の範囲を限定するものではないことを理解されたい。以下の実施例において、具体的条件を示さない実験方法は、通常従来の条件または製造業者によって提案された条件に従う。特に明記されない限り、パーセンテージと部数とは、重量で計算される。
【００５６】
各略語の定義は、次のとおりである。

【表１】

Xantphos	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
NBS	N-ブロモコハク酸イミド
$Pd(dppf)Cl_2$	1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム(II)
$Pd_2(dba)_3$	トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム
$Pd(dba)_2$	ビス（ジベンジリデンアセトン）パラジウム
BINAP	1,1'-ビナフチル-2,2'-ビス（ジフェニルホスフィン）
X-Phos	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
tBuXPhos	2-ジt-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピルビフェニル
tBuXPhos Pd G3	（2-ジt-ブチルホスフィノ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル-2-イル）パラジウム（II）メタンスルホネート
EDCI	1-（3-ジメチルアミノプロピル）-3-エチルカルボジイミド塩酸塩
HOBT	1-ヒドロキシベンゾトリアゾール
LDA	リチウムジイソプロピルアミド
HATU	2-（7-アザベンゾトリアゾール）-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート

原材料は、商業的経路から入手するか、または当技術分野で既に知られているか公開されている方法によって調製されることができる。

【００５７】

中間体および化合物の精製は、順相または逆相クロマトグラフィーまたは再結晶等の従来の化学実験の操作によって行われる。順相クロマトグラフィーは、プレパックシリカゲルクロマトグラフィーカラムまたは分取薄層クロマトグラフィーである。シリカゲルクロマトグラフィーカラムは、主にガラスカラムまたは高速分取クロマトグラフィーである。順相クロマトグラフィーの移動相は、石油エーテル／酢酸エチル、ジクロロメタン／メタノールまたは他の適切な溶媒から選択され、比率で溶出される。逆相分取液体クロマトグラフィーは、Ｃ１８カラムを採用し、分取液体クロマトグラフィーまたは高速分取クロマトグラフィー、２１４ｎＭおよび２５４ｎＭまたは分取液体クロマトグラフィー－質量分析装置を使用して検出し、０．１％塩酸を含む水／アセトニトリル、水／アセトニトリル、０．１％重炭酸アンモニウムを含む水／アセトニトリル、０．１％ギ酸を含む水／アセトニトリル、０．１％アンモニア水／アセトニトリル、０．１％トリフルオロ酢酸を含む水／アセトニトリルまたは他の適切な溶媒系を移動相として使用して勾配溶出する。

【００５８】

中間体および化合物の構造の特徴付けは、核磁気共鳴（ＮＭＲ）および質量分析（ＬＣＭＳ）の方法を使用する。核磁気共鳴で使用されるＮＭＲ分光計は、Ｂｒｕｋｅｒ Ａｓｃｅｎｄ ４００またはＶａｒｉａｎ ４００またはＺＫＮＪ ＢＩＸＩ－１ ３００ＭＨｚまたはＢｒｕｋｅｒ Ａｖａｎｃｅ ＩＩＩ ４００ＭＨｚまたはＢｒｕｋｅｒ ＡＶＡＮＣＥ Ｎｅｏ ４００ＭＨｚである。使用される溶媒は、重水素化ジメチルスルホキシド、重水素化クロロホルム、重水素化メタノールまたは他のマークされた重水素化溶媒である。スペクトルデータは、化学シフトδ（ピークスプリット数、カップリング定数Ｊ（Ｈｚ）、水素の数）のモードで報告される。テトラメチルシランは、化学シフトの内部標準物質として使用され、その化学シフトは、ゼロ（δ、０ｐｐｍ）に設定される。いくつかの略語の意味は、ｓ（一重項）、ｄ（二重項）、ｔ（三重項）、ｑ（四重項）、ｍ（多重項）、ｂｒ（ブロードピーク）である。

【００５９】

中間体および化合物の構造の特徴付けにおける液体クロマトグラフィー－質量分析（ＬＣＭＳ）の代表的な方法は、次のとおりである。

【００６０】

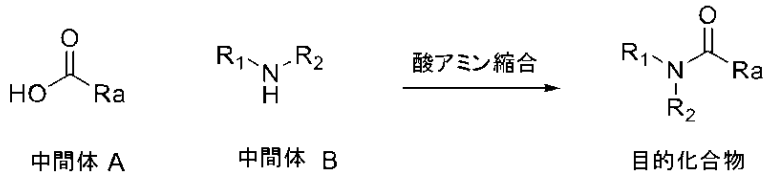
方法１：６１２０シングル四重極質量分析計にカップリングされたＡｇｉｌｅｎｔ Ｌ

Ｃ１２６０システムで実施する。
　カラム：Ｗａｔｅｒｓ　ＣＯＲＴＥＣＳ　Ｃ－１８、２．７μｍ、４．６×３０ｍｍ。溶媒Ａ：０．０５％ギ酸水溶液、溶媒Ｂ：０．０５％ギ酸のアセトニトリル溶液、１分間で５％アセトニトリルから９５％アセトニトリルへ、１分間維持し、合計２．５分間、流速：１．８ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度４０℃。
　カラム：ＸＳｅｌｅｃｔ　ＣＳＨ　Ｃ１８、３．５μｍ、４．６×５０ｍｍ。溶媒Ａ：０．０５％アンモニア水溶液、溶媒Ｂ：０．０５％アンモニアのアセトニトリル溶液、１分間内で５％アセトニトリルから９５％アセトニトリルへ、１分間維持し、合計２．５分間、流速：１．８ｍＬ／ｍｉｎ、カラム温度４０℃。

【００６１】
　方法２：四重極質量分析計にカップリングされたＡｇｉｌｅｎｔ　ＬＣ／ＭＳＤ　１２００システムで実施する。
　カラム：ＯＤＳ　２０００（５０×４．６ｍｍ、５μｍ）（ＥＳ（＋）または（－）イオン化モード）、温度３０℃、流速１．５ｍＬ／ｍｉｎ。

【００６２】
　実施例の合成の一般的な方法：

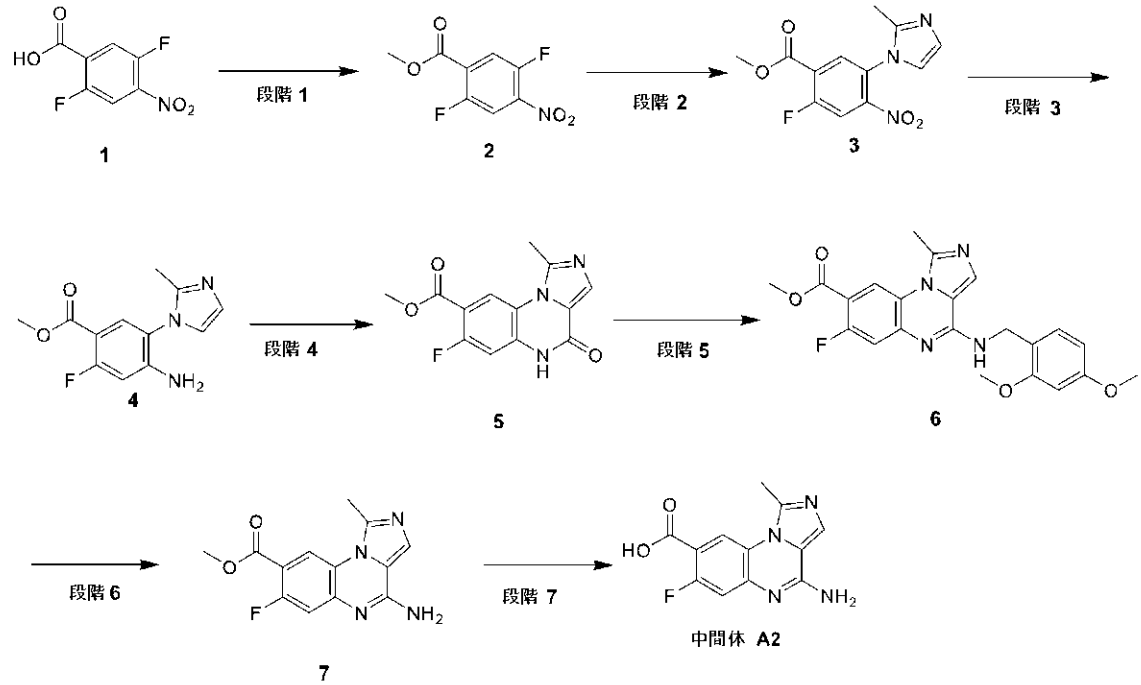
【化２１】



中間体Ａ　　中間体　Ｂ　　目的化合物

【００６３】
一般的な方法：中間体Ａ２の合成
　合成経路：

【化２２】



【００６４】
　段階１：２，５－ジフルオロ－４－ニトロ安息香酸メチル（２）
　２，５－ジフルオロ－４－ニトロ安息香酸（１）（５０ｇ、２４６．１８ｍｍｏｌ、１当量）をメタノール中（５００ｍＬ）に溶解させ、０℃で塩化チオニル（４３．９３ｇ、

３６９．２８ｍｍｏｌ、２６．７９ｍＬ、１．５当量）を加える。反応液を４０℃で１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって反応完了を示す。反応液を減圧下で濃縮乾固する。３００ｍＬの水を加えて希釈した後に１Ｌの酢酸エチルで３回抽出する。有機相を飽和食塩水（４００ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ液をろ過し、減圧下で濃縮乾固する。粗生成物を２５℃で石油エーテルで６０分間スラリー化して、白色固体２，５－ジフルオロ－４－ニトロ安息香酸メチル（２）（１０３ｇ、４７４．３８ｍｍｏｌ、９６．３５％収率）を得る。ＨＮＭＲ：ＥＳ２３７１４－６４－Ｐ１Ａ、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）δ ｐｐｍ ７．８９（ｔｄ，Ｊ＝９．５１，５．６３Ｈｚ，２Ｈ）４．００（ｓ，３Ｈ）。１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）δ ｐｐｍ－１１０．２７（ｓ，１Ｆ）－１２１．５６（ｍ，１Ｆ）。

【００６５】

段階２：２－フルオロ－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（３）

２，５－ジフルオロ－４－ニトロ安息香酸メチル（２）（８０ｇ、３６８．４５ｍｍｏｌ、１当量）、２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（３６．３０ｇ、４４２．１４ｍｍｏｌ、１．２当量）をジメチルスルホキシド（１．２Ｌ）に溶解させる。反応液を５０℃で１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって反応完了を示す。反応液に４Ｌの水を加えて希釈した後に酢酸エチル４．５Ｌで抽出する。有機相を飽和食塩水（３Ｌ）で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ液をろ過し、減圧下で濃縮乾固する。粗生成物をメチルｔ－ブチルエーテルで２５℃で６０分間（２５．５ｇ）スラリー化する。（２）母液をカラムクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル中の５０％テトラヒドロフラン）によって精製して、黄色液体を得、メチルｔ－ブチルエーテル２５℃で６０分間スラリー化して、黄色固体（８．２３ｇ）を得る。黄色固体２－フルオロ－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（３）（２５．５ｇ、９１．３２ｍｍｏｌ、２４．７９％収率）、２，５－ジフルオロ－４－ニトロ安息香酸メチル（２）（原料回収）（２０．３４ｇ、９３．６８ｍｍｏｌ、２５．４３％収率）。黄色固体２－フルオロ－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（３）（８．２ｇ、２９．０７ｍｍｏｌ、７．８９％収率、９９％純度）。ＨＮＭＲ：ＥＳ２３７１４－６７－Ｐ１Ａ１、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ ８．３９（ｄ，Ｊ＝９．９０Ｈｚ，１Ｈ）８．０８－８．２０（ｍ，１Ｈ）７．２３（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，１Ｈ）６．９２（ｓ，１Ｈ）３．９１（ｓ，３Ｈ）$_{2}$．１２（ｓ，３Ｈ）。１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ｐｐｍ－１０５．４５（ｂｒ ｓ，１Ｆ）

【００６６】

段階３：４－アミノ－２－フルオロ－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル（４）

２－フルオロ－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（３）（１３．９ｇ、４９．７８ｍｍｏｌ、１当量）をテトラヒドロフラン（３００ｍＬ）に溶解させ、水素ガス雰囲気下で水酸化パラジウム炭素（２．８ｇ、４９．７８ｍｍｏｌ、２０％純度、１当量）を加える。反応系を水素ガスで３回置換する。反応液を水素ガス（１当量）（５０ｐｓｉ）雰囲気下で５０℃に加熱させて３２時間反応させる。ＬＣＭＳによって反応完了を示す。反応液を珪藻土でろ過し、フィルターケーキを３００ｍＬの酢酸エチルで４回洗浄する。ろ液を減圧下で濃縮乾固して、灰色固体を得る。粗生成物をそのまま次の段階に使用する。４－アミノ－２－フルオロ－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル（４）（１２ｇ、４８．１５ｍｍｏｌ、９６．７２％収率）。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）Ｓｈｉｆｔ ７．４６（ｄ，Ｊ＝７．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝１．３８Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝１．２５Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝１３．５１Ｈｚ，１Ｈ），６．１５（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．６８－３．７７（ｍ，３Ｈ），２．０１－２

．１２（ｍ，３Ｈ）。１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）Ｓｈｉｆｔ－１０９．３１－－１０８．４７（ｍ，１Ｆ）。

【００６７】

段階４：７－フルオロ－１－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）

２５℃で４－アミノ－２－フルオロ－５－（２－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル（４）（１２ｇ、４８．１５ｍｍｏｌ、１当量）を１－メチル－２－ピロリドンに加え、１，１－カルボニルジイミダゾール（１９．５２ｇ、１２０．３７ｍｍｏｌ、２．５当量）を加える。反応液を１１５℃に加熱させて１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって反応完了を示す。二つのバッチの反応液を合わせて処理する。反応液に６００ｍＬの酢酸エチル及び６００ｍＬの水を加え、２５℃で１６時間スラリー化する。スラリーを減圧下でろ過し、フィルターケーキを１００ｍＬの酢酸エチルで洗浄する。固体を減圧下で濃縮して、灰色固体７－フルオロ－１－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）（２４．１ｇ、８７．５６ｍｍｏｌ、８６．６０％収率）を得る。粗生成物をそのまま次の段階の反応に使用する。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）Ｓｈｉｆｔ１１．７１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４０（ｄ，Ｊ＝６．３８Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝１１．３８Ｈｚ，１Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），２．８９（ｓ，３Ｈ）。１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）Ｓｈｉｆｔ－１１１．４３－－１１０．５８（ｍ，１Ｆ）

【００６８】

段階５：４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）

７－フルオロ－１－メチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）（１２．０ｇ、４３．６０ｍｍｏｌ、１．０当量）、２，４－ジメトキシベンジルアミン（１０．９ｇ、６５．１９ｍｍｏｌ、９．８２ｍＬ、１．５０当量）及び１．８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン（１９．９２ｇ、１３０．８０ｍｍｏｌ、１９．７２ｍＬ、３．０当量）をアセトニトリル（２４０ｍＬ）に加える。１５～２０℃でベンゾトリアゾール－１－オキソ－トリス（ジメチルアミノホスフィン）ヘキサフルオロホスフィン塩（２５．０７ｇ、５６．６８ｍｍｏｌ、１．３当量）をバッチで加える。反応液をわずかに発熱し、反応液は均一になり、固体が析出される。窒素ガス保護下で反応液を１５～２０℃で１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ目的化合物が検出される。反応懸濁液を減圧下でろ過し、且つ１００ｍＬのアセトニトリルでフィルターケーキを洗浄する。固体を収集し、且つ減圧下で吸引乾燥させて、灰白色固体４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）（１５．３ｇ、３６．０５ｍｍｏｌ、８２．６８％収率）を得る。ＬＣＭＳＥＳ１５８２－１１４６－Ｐ１Ａ：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２５．３［Ｍ＋１］$^+$、ＲＴ＝１．７２１ｍｉｎ。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）Ｓｈｉｆｔ　８．４９（ｄ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｔ，Ｊ＝５．５７Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１２．５１Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄ，Ｊ＝８．３８Ｈｚ，１Ｈ），６．５８（ｄ，Ｊ＝２．３８Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄｄ，Ｊ＝２．３８，８．３８Ｈｚ，１Ｈ），４．６６（ｄ，Ｊ＝５．２５Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｓ，３Ｈ），３．７３（ｓ，３Ｈ），２．９３（ｓ，３Ｈ）。１９ＦｎｍＲ（３７６．５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）Ｓｈｉｆｔ－１１３．０２。

【００６９】

段階６：４－アミノ－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（７）

４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ

［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）（１６．３ｇ、３８．４０ｍｍｏｌ、１．０当量）をジクロロメタン（５０ｍＬ）に加え、トリフルオロ酢酸（２５０ｍＬ）を加える。反応液を５０℃に加熱させて１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ目的化合物が検出される。反応液を減圧下で濃縮乾固して、紫色固体４－アミノ－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（７）（２８．３ｇ、粗生成物）を得、粗生成物をそのまま次の段階の反応に使用する。ＬＣＭＳＥＳ１５８８２－１１５０－Ｐ１Ａ：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２７５．３［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．６０７ｍｉｎ

【００７０】

段階７：４－アミノ－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ２）

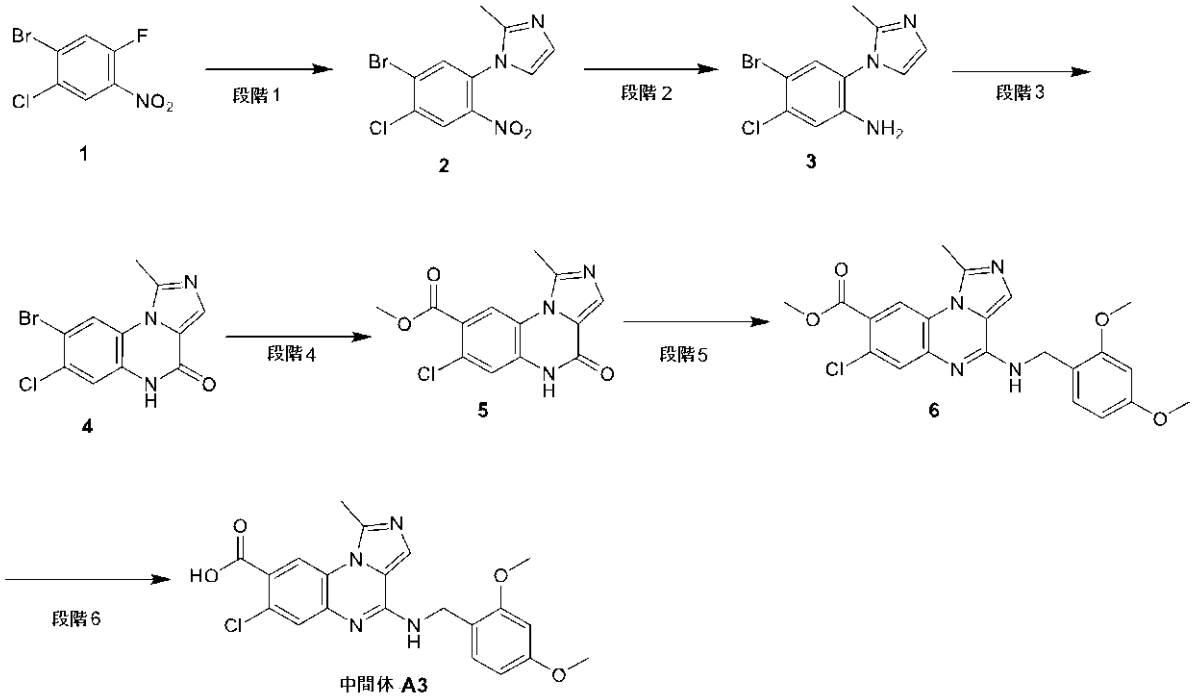
４－アミノ－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（７）（前段階の粗生成物）（２８．３ｇ、３８．７０ｍｍｏｌ、１当量）をテトラヒドロフラン（８０ｍＬ）及びメタノール（８０ｍＬ）に加える。水酸化ナトリウム（７．７４ｇ、１９３．４８ｍｍｏｌ、５当量）を水（８０ｍＬ）に溶解させた後に反応液に加える。反応液を５０℃に加熱させて４時間反応させる。ＬＣＭＳによって必要な化合物が検出される。反応液を２０℃に冷却した後、減圧下で濃縮して有機溶媒を除去し、残留物を１０対１の水対メタノール（３００ｍＬ）で希釈した後、珪藻土でろ過し、フィルターケーキを１０対１の水対メタノール（３００ｍＬ）で繰り返して３回洗浄する。すべてのろ液を合わせ、減圧かで濃縮してメタノールを除去する。酢酸で残留物のｐＨを５～６に調節する。得られたスラリーを１５～２０℃で１２時間攪拌し、減圧下でろ過して、得られた固体を水で洗浄する。固体を収集し、凍結乾燥させて、白色固体４－アミノ－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ２）（９．９ｇ、３７．５５ｍｍｏｌ、９７．０５％収率、９８．７１％純度）を得る。ＬＣＭＳＥＳ１５８８２－１１５４－Ｐ１Ｃ：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２６１．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．４２２ｍｉｎ。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）Ｓｈｉｆｔ １３．１５（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．５３（ｄ，Ｊ＝７．０４Ｈｚ，１Ｈ），７．８５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝１２．１０Ｈｚ，１Ｈ），２．９４（ｓ，３Ｈ）

【００７１】

一般的な方法：中間体Ａ３の合成

合成経路：

【化２３】



【００７２】

段階１：１－（５－ブロモ－４－クロロ－２－ニトロ－フェニル）－２－メチル－イミダゾール（２）

１－ブロモ－２－クロロ－５－フルオロ－４－ニトロベンゼン（１）（３ｇ、１１ｍｍｏｌ、１当量）を２－メチル－１Ｈ－イミダゾール（１．２ｇ、１４ｍｍｏｌ、１．２当量）のアセトニトリル（５０ｍＬ）溶液に加え、次いで炭酸カリウム（４ｇ、２９ｍｍｏｌ、２．５当量）を反応液に加える。８０℃に昇温させ、且つ１６時間攪拌する。原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。減圧下で濃縮してアセトニトリルを除去し、水（４０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ液をろ過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル中の３５％テトラヒドロフラン）によって精製して、白色固体１－（５－ブロモ－４－クロロ－２－ニトロ－フェニル）－２－メチル－イミダゾール（２）（４ｇ）を得る。ＨｎｍＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５５（ｓ，１Ｈ），８．３２（ｓ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，１Ｈ），６．９１（ｄ，Ｊ＝１．３２Ｈｚ，１Ｈ），２．０８－２．２３（ｍ，３Ｈ）。

【００７３】

段階２：４－ブロモ－５－クロロ－２－（２－メチルイミダゾール－１－イル）アニリン（３）

１－（５－ブロモ－４－クロロ－２－ニトロ－フェニル）－２－メチル－イミダゾール（２）（３．５ｇ、１１ｍｍｏｌ、１当量）を（８ｍＬ）、エタノール（１６ｍＬ）及びテトラヒドロフラン（１６ｍＬ）の混合溶液に溶解させ、塩化アンモニウム（８．９ｇ、１６６ｍｍｏｌ、１５当量）を反応液に加え、７０℃に昇温させ、鉄粉（２．５ｇ、４４ｍｍｏｌ、４当量）を反応液に加える。反応物を９０℃で２時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。反応液を珪藻土でろ過し、且つ酢酸エチル（４０ｍＬ×３）で洗浄する。減圧下で溶媒を除去して、黒色固体４－ブロモ－５－クロロ－２－（２－メチルイミダゾール－１－イル）アニリン（３）（３．１ｇ、１０．８ｍｍｏｌ、９８％収率）を得る。ＨｎｍＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　７．４１（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｓ，１Ｈ），６．９９（ｓ，１Ｈ），５．４５（ｓ，２Ｈ），２．１３（ｓ，３Ｈ）。

【００７４】

段階３：８－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－５水素－イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－４－オン（４）

４－ブロモ－５－クロロ－２－（２－メチルイミダゾール－１－イル）アニリン（３）（３ｇ、１０．５ｍｍｏｌ、１当量）及び１，１－カルボニルジイミダゾール（２．６ｇ、１５．７ｍｍｏｌ、１．５当量）を１，２－ジクロロベンゼン（３０ｍＬ）溶液に順次に溶解させる。反応液を１３０℃で１６時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。反応液を酢酸エチル及び水（２／１　１５ｍＬ）の溶液で３０分間攪拌した後にろ過して、フィルターケーキを得、フィルターケーキを真空下で濃縮して、黒色固体８－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－５水素－イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－４－オン（４）（２．２ｇ、７ｍｍｏｌ、６７％収率）を得る。ＨｎｍＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．０４（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝３．３０Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｓ，３Ｈ）

【００７５】

段階４：７－クロロ－１－メチル－４－オキソ－５Ｈ－イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）

８－ブロモ－７－クロロ－１－メチル－５水素－イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－４－オン（４）（５００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、１当量）をエタノール（５ｍＬ）溶液に溶解させ、１．８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカン－７－エン（３６５ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、３６２μＬ、１．５当量）を加え、窒素ガスを３回置換し、トリブチルホスホニウムテトラフルオロボレート（４６ｍｇ、１６０μｍｏｌ、０．１当量）、モリブデンヘキサカルボニル（２３２ｍｇ、８８０μｍｏｌ、１１８μＬ、０．５５当量）及び酢酸パラジウム（３６ｍｇ、１６０μｍｏｌ、０．１当量）。反応物を９０℃で２時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。反応液から減圧下でエタノールを除去し、水（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。カラムクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル中の３０％テトラヒドロフラン）によって精製して、黄色固体７－クロロ－１－メチル－４－オキソ－５Ｈ－イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）（５００ｍｇ）を得る。

【００７６】

段階５：７－クロロ－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）

７－クロロ－１－メチル－４－オキソ－５Ｈ－イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）（４８０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、１当量）をアセトニトリル（５ｍＬ）に溶解させ、２，４－ジメトキシベンジルアミン（３４１ｍｇ、２ｍｍｏｌ、３０６μＬ、１．３当量）、ベンゾトリアゾール－１－オキソ－トリス（ジメチルアミノホスフィン）ヘキサフルオロホスフィン塩（１ｇ、２．４ｍｍｏｌ、１．５当量）及び１．８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカン－７－エン（１．２ｇ、７．９ｍｍｏｌ、１．２ｍＬ、５当量）を加える。反応物を室温で１６時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。反応液から減圧下でアセトニトリルを除去し、水（８ｍＬ）を加え、酢酸エチル３０ｍＬ（１０ｍＬ×３）で抽出する。無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮乾固する。カラムクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル中の３０％テトラヒドロフラン）によって精製して、黄色固体７－クロロ－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、７０％収率）を得る。

【００７７】

段階６：７－クロロ－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ３）

７－クロロ－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－メチルイミダゾ［

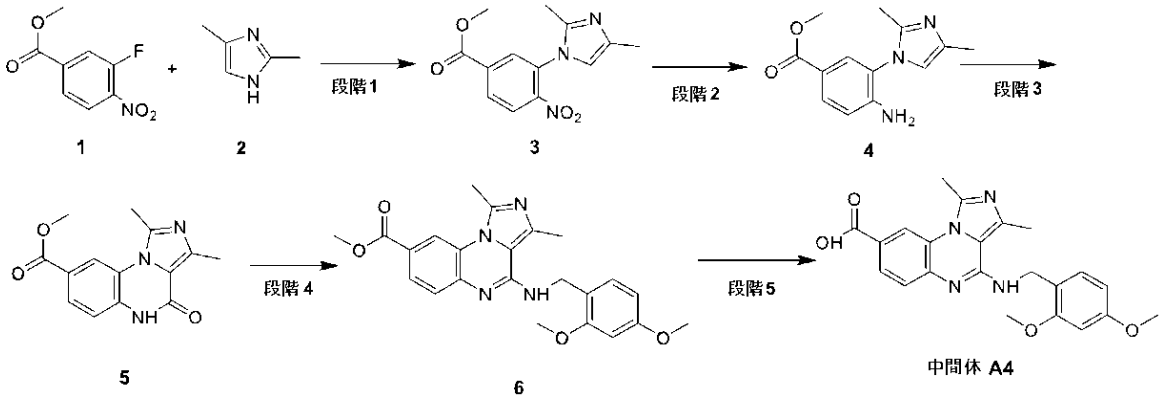
１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）（５００ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、１当量）を水（５ｍＬ）及びエタノール（５ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウム（１３２ｍｇ、３．３ｍｍｏｌ、３当量）を加える。反応液を５０℃で５時間攪拌する。ＬＣＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。反応液に６ｍｏｌ塩酸（０．５ｍＬ）を加え、減圧下で濃縮乾固し、粗生成物をそのまま次の段階に使用して、白色固体７－クロロ－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ３）（３５０ｍｇ、８２０μｍｏｌ、７４．６％収率）を得る。

【００７８】

一般的な方法：中間体Ａ４の合成

合成経路：

【化２４】



【００７９】

段階１：３－（２，４－ジメチルイミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル

３－フルオロ－４－ニトロ安息香酸メチル（１）（２．００ｇ、１０．０４ｍｍｏｌ、１当量）をアセトニトリル（４０当量）に加え、炭酸カリウム（４．１６ｇ、３０．１３ｍｍｏｌ、３当量）及び２，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（２）（９６５ｍｇ、１０．０４ｍｍｏｌ、１当量）を加え、反応液を８５℃で１６時間反応させる。ＬＣ－ＭＳによって原料の完全消費を示し、目的生成物が生成される。反応液を減圧下で濃縮乾固し、残留物をジクロロメタン（８０当量）で希釈し、ろ過し、ろ液を硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、黄色固体３－（２，４－ジメチルイミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（３）（２．６ｇ、９．４５ｍｍｏｌ、９４．０５％収率）を得、さらに精製することなく、粗生成物をそのまま次の段階に使用する。

【００８０】

段階２：４－アミノ－３－（２，４－ジメチルイミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル

３－（２，４－ジメチルイミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（３）（２．５ｇ、９．０８ｍｍｏｌ、１当量）をエタノール（２０当量）、テトラヒドロフラン（２０当量）及び水（１０当量）に溶解させ、室温で鉄粉（５．０７ｇ、９０．８２ｍｍｏｌ、１０当量）及び塩化アンモニウム（２．４３ｇ、４５．４１ｍｍｏｌ、５当量）を加える。反応液を９０℃で１６時間反応させる。ＬＣ－ＭＳによって原料の完全消費を示し、目的生成物が生成される。反応液をろ過し、減圧下で濃縮乾固し、残留物を水（５０当量）で希釈し、酢酸エチル（４０当量×３）で抽出し、有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮乾固して、黄色固体４－アミノ－３－（２，４－ジメチルイミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル（４）（１．９ｇ、６．１３ｍｍｏｌ、６７．４９％収率、７９．１３％純度）を得、さらに精製することなく、粗生成物をそのまま次の段階に使用する。ＬＣＭＳ：ＥＳ１９９７４－３７５－Ｐ１Ｃ$_2$、

（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２４６．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．６１ｍｉｎ、ｐｕｒｉｔｙ：７９．１３％

【００８１】

段階３：１，３－ジメチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル

４－アミノ－３－（２，４－ジメチルイミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル（４）（５００ｍｇ、２．０４ｍｍｏｌ、１当量）及び１，１－カルボニルジイミダゾール（４９５ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ、１．５当量）を１，２－ジクロロベンゼン（１０当量）に溶解させ、反応液を窒素ガス保護下で１２０℃で１６時間反応させる。ＬＣ－ＭＳによって原料の完全消費を示し、目的生成物が生成される。反応液を吸引ろ過し、フィルターケーキを水でスラリー化し、減圧下で乾燥させて、褐色固体１，３－ジメチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）（４６０ｍｇ、１．６２ｍｍｏｌ、７９．４８％収率、９５．５５％純度）を得、さらに精製することなく、粗生成物をそのまま次の段階に使用する。

ＬＣＭＳ：ＥＳ１９９７４－３９２－Ｐ１Ｂ１、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２７２．０［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．６１ｍｉｎ、ｐｕｒｉｔｙ：９５．５５％

【００８２】

段階４：４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，３－ジメチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル

ジメチル－４－オキソ－４，５－ジヒドロイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）（７００ｍｇ、２．５８ｍｍｏｌ、１当量）をアセトニトリル（２５当量）に溶解させ、ベンゾトリアゾール－１－オキソ－トリス（ジメチルアミノホスフィン）ヘキサフルオロホスフィン塩（１．８３ｇ、４．１３ｍｍｏｌ、１．６当量）及び１．８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカン－７－エン（１．９６ｇ、１２．９０ｍｍｏｌ、１．９４当量、５当量）を加え、反応液を室温で３０分間反応させ、（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミン（６４７．２ｍｇ、３．８７ｍｍｏｌ、５８３．１μＬ、１．５当量）を反応液に加え、反応液を５０℃で１５．５時間反応させる。ＬＣ－ＭＳによって原料の完全消費を示し、目的生成物が生成される。反応液をろ過し、フィルターケーキを減圧下で乾燥させて、褐色固体４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，３－ジメチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）（９００ｍｇ、２．０８ｍｍｏｌ、８０．５７％収率、９７．１３％純度）を得、さらに精製することなく、粗生成物をそのまま次の段階に使用する。ＬＣＭＳ：ＥＳ１９９７４－３９７－Ｐ１Ｂ１、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４２１．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．７８ｍｉｎ、ｐｕｒｉｔｙ：９７．１３％

【００８３】

段階５：４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，３－ジメチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸

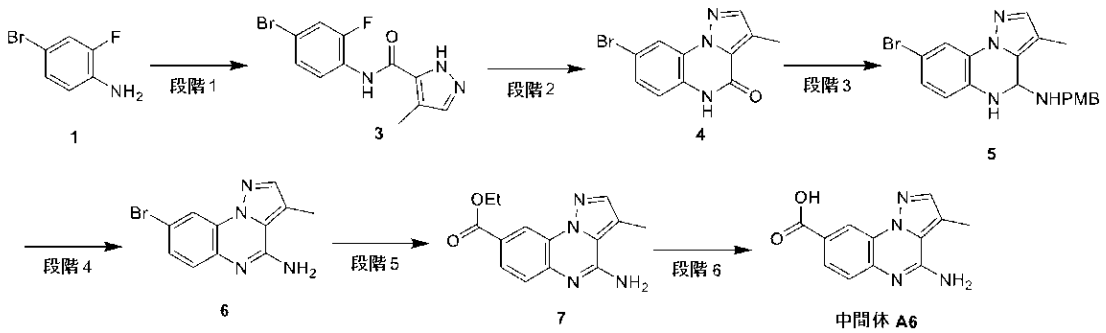
４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，３－ジメチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）（８５０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ、１当量）をメタノール（１０当量）、テトラヒドロフラン（１０当量）及び水（５当量）に溶解させ、水酸化リチウム（４２４．２ｍｇ、１０．１１ｍｍｏｌ、５当量）を加える。反応液を５０℃で１６時間反応させる。ＬＣ－ＭＳによって原料の完全消費を示し、目的生成物が生成される。反応液を減圧下で濃縮乾固し、残留物に酢酸を加えてｐＨ＝６～７に調節し、ろ過し、フィルターケーキを減圧下で乾燥させて、褐色固体４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，３－ジメチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ４）（８００ｍｇ、１．９７ｍｍｏｌ、９７．３７％収率）を得、さらに精製することなく、粗生成物をそのまま次の段階に使用する。

【００８４】

一般的な方法：中間体Ａ６の合成

合成経路：

【化２５】



【００８５】

段階１：Ｎ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（３）

Ｐｙ（１２０ｍＬ）中の４－ブロモ－２－フルオロアニリン（５．７８ｇ、３０．４ｍｍｏｌ、１当量）及び４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（４．６０ｇ、３６．５ｍｍｏｌ、１．２当量）の溶液に$POCl_3$（４．６６ｇ、３０．４ｍｍｏｌ、２．８２ｍＬ、１ｅｑ）を添加し、０℃で１時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳ（ＥＴ６３３９９－４－Ｒ１Ａ１）によって出発物質の完全消費を示し、且つ必要なｍ／ｚを有する主要なピークが検出される。反応混合物を氷水（２００ｍＬ）でクエンチし、次に酢酸エチル（６０ｍＬ×６）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（３０．０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させ、ろ過し、且つ減圧下で濃縮して、残渣を得る。粗生成物を酢酸エチル（５０．０ｍＬ）で研磨して、白色固体状のＮ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（３）（７．０９ｇ、２３．８ｍｍｏｌ、７８．２％収率）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．２６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）９．５２（ｓ，１Ｈ）７．９２（ｔ，Ｊ＝８．５２Ｈｚ，１Ｈ）７．７０（ｓ，１Ｈ）７．６２（ｄｄ，Ｊ＝１０．３１，１．８５Ｈｚ，１Ｈ）７．４１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．７０Ｈｚ，１Ｈ）$_2$．２５（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ；［ＭＨ］$^+$２９８．０

【００８６】

段階２：８－ブロモ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４（５Ｈ）－オン（４）

ＤＭＡ（７０ｍＬ）中のＮ－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド（３）（７．０９ｇ、２３．８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にＮａＨ（１．４３ｇ、３５．７ｍｍｏｌ、６０％純度、１．５当量）を添加する。混合物を１２０℃で１６時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって出発物質の完全消費を示し、また一つの主要なピークには必要なｍ／ｚを有する。反応混合物を飽和塩化アンモニウム（３００ｍＬ）でクエンチし、沈殿物を収集し、且つ水（５０ｍＬ）で洗浄し、次に減圧下で濃縮して、白色固体状の８－ブロモ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４（５Ｈ）－オン（４）（６．５０ｇ、粗生成物）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１１（ｄ，Ｊ＝２．００Ｈｚ，１Ｈ）７．９１（ｓ，１Ｈ）７．５２（ｄｄ，Ｊ＝８．６３，２．００Ｈｚ，１Ｈ）７．２８（ｄ，Ｊ＝８．６３Ｈｚ，１Ｈ）$_2$．４２（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ；［ＭＨ］$^+$２７８．０

【００８７】

段階３：８－ブロモ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－４，５－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４－アミン（５）

ＭｅＣＮ（１０．０ｍＬ）中の８－ブロモ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４（５Ｈ）－オン（４）（１．００ｇ、３．６０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にＰＭＢＮＨ２（１．２３ｇ、８．９９ｍｍｏｌ、１．１６ｍＬ、２．５当量）、ＢＯＰ（３．１８ｇ、７．１９ｍｍｏｌ、２当量））及びＤＢＵ（２．７４ｇ、１８．０ｍｍｏｌ、

２．７１ｍＬ、５当量）を添加する。混合物を５０℃で１６時間撹拌する。ＬＣ－ＭＳによって出発物質の完全消費を示し、また一つの主要なピークには必要なｍ／ｚを有する。反応混合物を飽和塩化アンモニウム（１０．０ｍＬ）及びエタノール（５．００ｍＬ）で希釈する。沈殿物を収集し、且つ水（１０．０ｍＬ）で洗浄し、次に減圧下で濃縮して、黄色固体状の８－ブロモ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－４，５－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４－アミン（５）（１．０９ｇ、粗生成物）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．２０（ｄ，Ｊ＝１．８８Ｈｚ，１Ｈ）７．９５（ｓ，１Ｈ），７．４４－７．４８（ｍ，２Ｈ）７．３８（ｄ，Ｊ＝８．６３Ｈｚ，２Ｈ）７．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）６．８７（ｄ，Ｊ＝８．７５Ｈｚ，２Ｈ）４．７０（ｄ，Ｊ＝５．８８Ｈｚ，２Ｈ）３．７１（ｓ，３Ｈ）$_{2}$．５３（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ；［ＭＨ］$^{+}$３９９．０

【００８８】

段階４：８－ブロモ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４－アミン（６）

ＴＦＡ（５ｍＬ）中の８－ブロモ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－３－メチル－４，５－ジヒドロピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４－アミン（５）（５００ｍｇ、１．２６ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を６０℃で１２時間撹拌する。ＬＣ－ＭＳによって出発物質の完全消費を示し、また一つの主要なピークには必要なｍ／ｚを有する。反応混合物を減圧下で濃縮して、化合物８－ブロモ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４－アミン（６）（４００ｍｇ、粗生成物）を黄色固体として得る。ＬＣ－ＭＳ：［ＭＨ］$^{+}$２７７．０

【００８９】

段階５：４－アミノ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸エチルエステル（７）

８－ブロモ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－４－アミン（６）（４００ｍｇ、１．０８ｍｍｏｌ、１当量）のＥｔＯＨ（４ｍＬ）溶液にＭｏ（ＣＯ）６（１４３ｍｇ、５４１ｕｍｏｌ、７２．９ｕＬ、０．５当量）、ＤＢＵ（６５９ｍｇ、４．３３ｍｍｏｌ、６５２ｕＬ、４ｅｑ）、（ｔ－Ｂｕ）３ＰＢＦ４（９４．２ｍｇ、３２５ｕｍｏｌ、０．３ｅｑ）及びＰｄ（ＯＡｃ）$_{2}$（３６．５ｍｇ、１６２ｕｍｏｌ、０．１５ｅｑ）を添加する。混合物を９０℃で１２時間撹拌する。ＬＣ－ＭＳ（ＥＴ６３３９９－２８－Ｒ１Ａ１）によって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物を飽和塩化アンモニウム（１０ｍＬ）及びエタノール（１０ｍＬ）で希釈する。沈殿物を収集し、且つ水（１０．０ｍＬ）で洗浄し、次に減圧下で濃縮して、黄色固体の４－アミノ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸エチルエステル（７）（２５０ｍｇ、９２５ｕｍｏｌ、８５．４％収率）を得る。ＬＣ－ＭＳ；［ＭＨ］$^{+}$２７１．１

【００９０】

段階６：４－アミノ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ６）

ＥｔＯＨ（３ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（１ｍＬ）中の４－アミノ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸エチルエステル（７）（２５０ｍｇ、９２５ｕｍｏｌ、１当量）の溶液にＬｉＯＨ・Ｈ$_{2}$Ｏ（１１６ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ、３当量）を添加する。混合物を２５℃で１２時間撹拌する。ＬＣ－ＭＳ（ＥＴ６３３９９－３２－Ｒ１Ａ１）によって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物を濃縮し、水（１０ｍＬ）で希釈し、ＤＣＭ（１０．０ｍＬ×３）で洗浄して不純物を除去する。１Ｍ　ＨＣｌで水相をｐＨ＝５に調節し、沈殿物を収集し、且つ分取型ＨＰＬＣ（カラム：Ｐｈｅｎｏｍｅｎｅｘ　Ｌｕｎａ　Ｃ１８　７５×３０ｍｍ×３ｕｍ、移動相：［水（ＦＡ）－ＡＣＮ］、Ｂ％：１％～３５％、８分間、ＵＶ２２０ｎｍ及び２５４ｎｍ）によって精製して、黄色固体の４－アミノ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ６）（６０．０ｍｇ、２４８ｕｍｏｌ、２６．８％

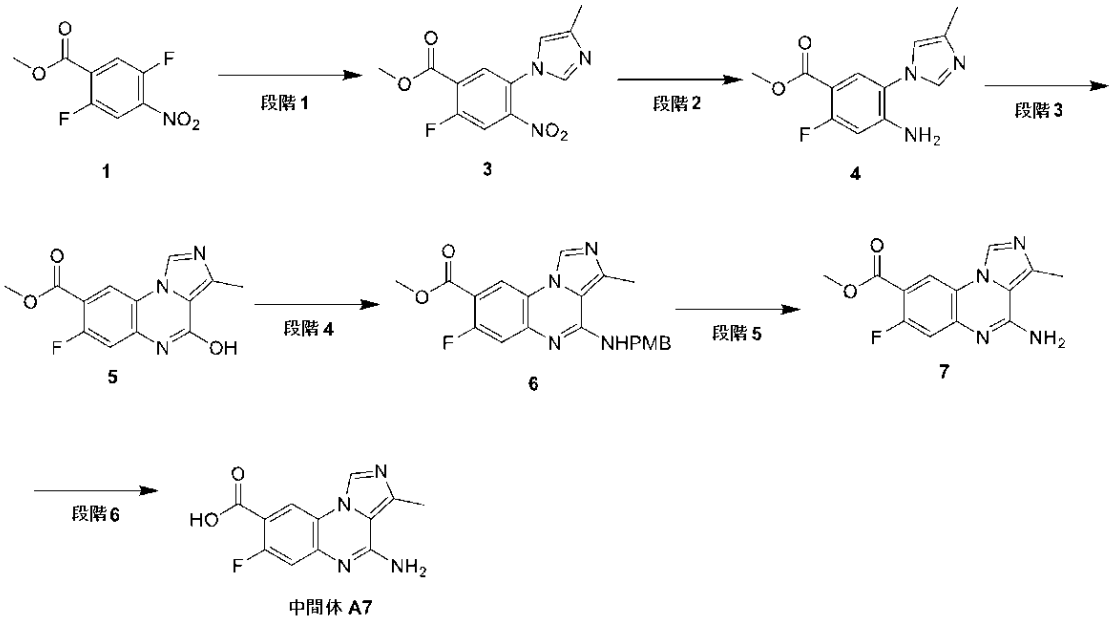
収率）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１２．９４（ｂｒｓ，１Ｈ）８．６７（ｄ，Ｊ＝１．９６Ｈｚ，１Ｈ）７．９６（ｓ，１Ｈ）７．８９（ｄｄ，Ｊ＝８．４４，１．９６Ｈｚ，１Ｈ）７．５２（ｄ，Ｊ＝８．４４Ｈｚ，１Ｈ）７．１９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）$_{2}$．４９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ、［ＭＨ］$^{+}$２４３．１

【００９１】

一般的な方法：中間体Ａ７の合成

合成経路：

【化２６】



【００９２】

段階１：２－フルオロ－５－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（３）

ＤＭＳＯ（２００ｍＬ）中の２，５－ジフルオロ－４－ニトロ安息香酸メチル（２０．０ｇ、９２．１ｍｍｏｌ、１当量）及び５－メチル－１Ｈ－イミダゾール（７．５６ｇ、９２．１ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を５０℃で１２時間撹拌する。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。残渣をＨ$_{2}$Ｏ（４００ｍＬ）で希釈し、かつＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（２００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、ろ過し、且つ減圧下で濃縮して、残渣を得る。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、石油エーテル／酢酸エチル＝２０／１～０／１）によって精製して、黄色固体状の化合物２－フルオロ－５－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（９．３０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ、３４．２％収率）を得る。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２８０．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００９３】

段階２：４－アミノ－２－フルオロ－５－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル（４）

ＥｔＯＨ（９０．０ｍＬ）／ＴＨＦ（９０．０ｍＬ）／Ｈ$_{2}$Ｏ（４５．０ｍＬ）中の２－フルオロ－５－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）－４－ニトロ安息香酸メチル（９．３０ｇ、３３．３ｍｍｏｌ、１当量）及びＮＨ　４　Ｃｌ（２６．７ｇ、４９９ｍｍｏｌ、１５当量）の溶液にＦｅ　粉末（７．４４ｇ、１３３ｍｍｏｌ、４当量）を添加する。混合物を８０℃で２時間撹拌する。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物をろ過し、水（３００ｍＬ）でろ液を希釈し、且つＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ×３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥させ、減圧下で濃縮して、化合物４－アミノ－２－フルオロ－５－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル

（８．００ｇ、３２．１ｍｍｏｌ、９５．２％収率）を黄色固体として得る。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００９４】

段階３：７－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（５）

４－アミノ－２－フルオロ－５－（４－メチル－１Ｈ－イミダゾール－１－イル）安息香酸メチルエステル（５００ｍｇ、２．０１ｍｍｏｌ、１ｅｑ）及びＣＤＩ（４８７ｍｇ、２．４１ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）をマイクロ波管中の１，２－ジクロロベンゼン（２０．０ｍＬ）に入れる。密封管をマイクロ波下で１５０℃で３時間加熱させる。１１回の並行反応を実行する。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物をろ過し、減圧化でフィルターケーキを乾燥させ、残渣を得る。粗生成物及びＭＴＢＥ（２０．０ｍＬ）を２５℃で３０分間研磨して、黄色固体状の７－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６．００ｇ、２１．８０ｍｍｏｌ、８５．０％収率）を得る。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２７６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００９５】

段階４：７－フルオロ－４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）

ＭｅＣＮ（１２０ｍＬ）中の７－フルオロ－４－ヒドロキシ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル５（６．００ｇ、２１．８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にＢＯＰ（１９．２ｇ、４３．６ｍｍｏｌ、２当量）、ＤＢＵ（１６．５ｇ、１０９ｍｍｏｌ、１６．４ｍＬ、５当量））及びＰＭＢＮＨ２（７．４８ｇ、５４．５ｍｍｏｌ、７．０５ｍＬ、２．５当量）を添加する。混合物を７０℃で１６時間撹拌する。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物を飽和塩化アンモニウム（２０．０ｍＬ）で希釈する。フィルターケーキを水（１０．０ｍＬ）で洗浄し、且つ減圧下で濃縮して、黄色固体の７－フルオロ－４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル６（５．００ｇ、１２．６ｍｍｏｌ、５０．０％収率）を得る。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３９５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００９６】

段階５：４－アミノ－７－フルオロ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル（６）

ＴＦＡ（２０．０ｍＬ）中の７－フルオロ－４－（（４－メトキシベンジル）アミノ）－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル６（２．００ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を７５℃で１６時間撹拌する。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物を減圧下で濃縮して、黄色固体状の４－アミノ－７－フルオロ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル７（１．３９ｇ、粗生成物）を得る。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２７５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００９７】

段階６：４－アミノ－７－フルオロ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ７）

ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）／$Ｈ_{2}Ｏ$（５．００ｍＬ）中の４－アミノ－７－フルオロ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸メチルエステル７（１．３９ｇ、５．０７ｍｍｏｌ、１当量）の溶液にＬｉＯＨ（６３８ｍｇ、１５．２ｍｍｏｌ、３当量）を添加する。混合物を２５℃で１２時間撹拌する。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、また必要な質量を有する一つの主要なピークが検出される。反応混合物を$Ｈ_{2}Ｏ$（２０．０ｍＬ）で希釈し、且つ（ＤＣＭ１０．０ｍＬ×２）で抽出して不純物を除去する。２Ｍ　ＨＣｌで水層をｐＨ＝６に調節し、沈殿物を収集し、且つ減圧下で乾燥させて、白色固体状の４－アミノ－７－フルオロ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］

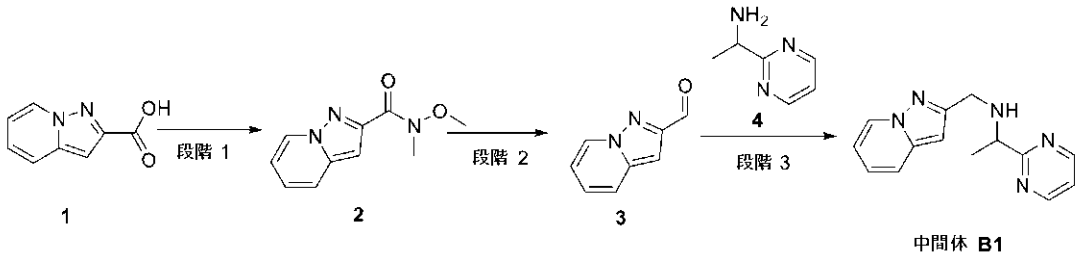
キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ７）（１．３０ｇ、５．００ｍｍｏｌ、９８．５％収率）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１３．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．５６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．１３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ，１Ｈ），２．６２（ｓ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２６１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【００９８】

一般的な方法：中間体Ｂ１の合成

合成経路：

【化２７】



段階１：Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド（１）

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（２．０ｇ、１２．３ｍｍｏｌ）及びＨＡＴＵ（７．０ｇ、１８．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１００ｍＬ）溶液にＥｔ３Ｎ（６．２ｇ、６１．７ｍｍｏｌ）及びメトキシ（メチル）アミン（１．９ｇ、３０．８３ｍｍｏｌ）を２５℃で加える。次に混合物を２５℃で１２時間攪拌する。水（１００ｍＬ）で反応をクエンチし、次にＥＡ（１００ｍＬ×３）で抽出する。有機溶液を食塩水（１００ｍＬ）で洗浄する。有機相をNa_2SO_4で乾燥させ且つろ過する。減圧下でろ液を濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液０％から１０％までに２０分間かけて溶出して、Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド（２．０１ｇ、７９％収率）を黄色固体として得る。ＬＣ－ＭＳ：Ｒｔ＝１．０４９ｍｉｎ、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２０６．１；$C_{10}H_{11}N_3O_2$。

【００９９】

段階２：ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（３）

－６０℃でＮ－メトキシ－Ｎ－メチルピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキサミド（１．５ｇ、７．３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液にＬｉＡｌＨ４（４３９ｍｇ、１０．９６ｍｍｏｌ）を加える。次に混合物を－６０℃で２時間攪拌する。水（４０ｍＬ）で反応をクエンチし、且つろ過する。減圧下でろ液を濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ中のＭｅＯＨ０％から１０％までに２０分間かけて溶出して、黄色油状のピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（４５０ｍｇ、４２％収率）を得る。ＬＣ－ＭＳ：Ｒｔ＝１．０７１ｍｉｎ、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ。［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$１４７．１；$C_8H_6N_2O$。

【０１００】

段階３：Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イルメチル）－１－（ピリミジン－２－イル）エタン－１－アミン（中間体Ｂ１）

ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（１００ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に１－（ピリミジン－２－イル）エチルアミン（１２６ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）及び$NaBH_3CN$（８６　ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ）を加え、２５℃で反応させる。次に混合物を２５℃で２時間攪拌する。水（１ｍＬ）で反応をクエンチし、減圧下で溶媒を濃縮する。残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製し、ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液０％から５％までに２０分間かけて溶出して、Ｎ－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イルメチル）－１－（ピリミジン－２－イル）エチル

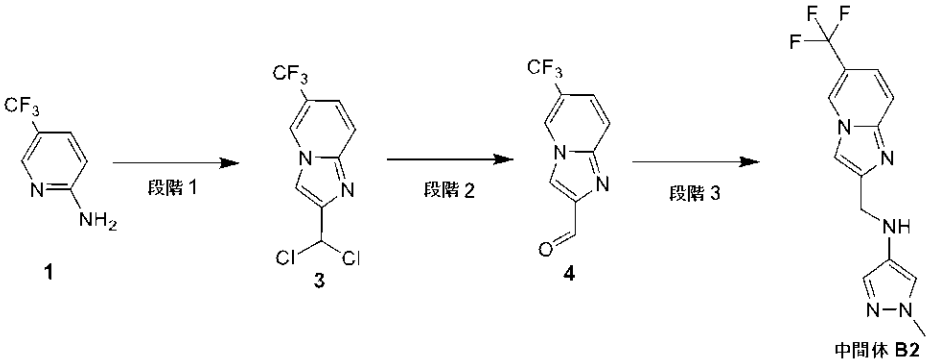
アミン（４０　ｍｇ、２３％収率）を黄色油状物として得る。ＬＣ－ＭＳ：Ｒｔ＝０．５２１ｍｉｎ、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ。［Ｍ＋Ｈ］＋２５４．２；Ｃ１４Ｈ１５Ｎ５。

【０１０１】

一般的な方法：中間体Ｂ２合成

合成経路：

【化２８】



【０１０２】

段階１：２－ジクロロメチル－６－トリフルオロメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３）

５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－アミン（１）（３０ｇ、１８５ｍｍｏｌ、１当量）、クロロベンゼン（４５０ｍＬ）及び１，１，３－トリクロロ－２－プロパノン（４５ｇ、２７７ｍｍｏｌ、１．５当量）の混合物を１３５℃で４時間反応させる。ＬＣＭＳによって目的生成物の生成が検出される。炭酸ナトリウムで反応液のｐＨを約８に調節し、酢酸エチル（５００ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ液をろ過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル中の１５％酢酸エチル）によって精製して、黄色固体２－ジクロロメチル－６－トリフルオロメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３）（３０ｇ、１１１ｍｍｏｌ、６０％収率）を得る。ＨｎｍＲ：ＥＳ１９５０６－７８４－Ｐ１Ａ、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．２４（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝９．６８Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝１．６５，９．５７Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１０３】

段階２：６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（４）

２－ジクロロメチル－６－トリフルオロメチルイミダゾ［１，２－ａ］ピリジン（３）（３０ｇ、１１１ｍｍｏｌ、１当量）、水（６００ｍＬ）、炭酸カルシウム（３３ｇ、３３４ｍｍｏｌ、３当量）を１００℃に昇温させて２時間反応させる。ＬＣＭＳによって目的生成物の生成が検出される。反応液に珪藻土及び酢酸エチル（６００ｍＬ）を加え、室温で３０分間攪拌し、ろ過し、酢酸エチル（６００ｍＬ×２）で抽出する。有機相を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固して、褐色固体６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（４）（３５ｇ）を得、さらに精製することなく、粗生成物をそのまま次の段階に使用する。ＨｎｍＲ：ＥＳ１９５０６－７８９－Ｐ１Ａ１、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）δ　１０．０９－１０．２９（ｍ，１Ｈ），８．５９（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．８２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．４６Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．０２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１０４】

段階３：１－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（中間体Ｂ２）

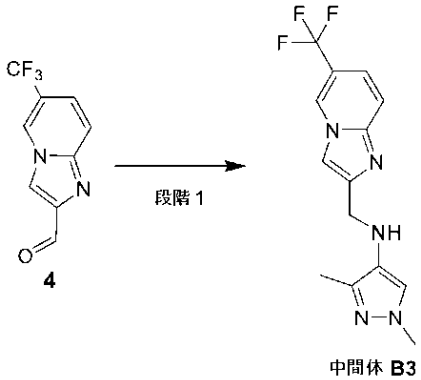
ＤＣＭ（２．００ｍＬ）中の６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（４）（１００ｍｇ、４６７ｕｍｏｌ、１当量）の溶液にＫＯＡｃ（９１．７ｍｇ、９３４ｕｍｏｌ、２当量）及び１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（４５．４ｍｇ、４６７ｕｍｏｌ、１当量）を－５℃で添加し、反応混合物を－５℃で１時間攪拌する。次にＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（１９８ｍｇ、９３４ｕｍｏｌ、２当量）を添加し、且つ－５℃で３時間攪拌する。ＬＣＭＳ（ＥＴ６３２１９－４５－Ｐ１Ａ１）によってＣｐｄ．４の完全消費を示し、またＬＣＭＳによっていくつかの新しいピークを示す。反応混合物を飽和Na_2CO_3水溶液（３．００ｍＬ）で希釈し、且つジクロロメタン（２．００ｍＬ×４）で抽出する。合わせた有機層をNa_2SO_4で乾燥させ、減圧下で濃縮して、残渣を得る。分取型ＴＬＣ（酢酸エチル／メタノール＝８／１）によって残渣を精製して、黄色固体状の１－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（中間体Ｂ２）（８０．０ｍｇ、２７１ｕｍｏｌ、５８．０％収率）を得る。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４７（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６４（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝１．５，９．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｓ，２Ｈ），６．９７（ｓ，１Ｈ），４．３９（ｓ，２Ｈ），３．８１（ｓ，３Ｈ）、ＬＣ－ＭＳ、［ＭＨ］$^+$２１７．０．

【０１０５】

一般的な方法：中間体Ｂ３の合成

合成経路：

【化２９】



【０１０６】

段階１：１，３－ジメチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（中間体Ｂ３）

６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（４）（１０ｇ、４６ｍｍｏｌ、１当量）及び１，３－ジメチルピラゾール－４－アミン（６ｇ、５６ｍｍｏｌ、１．２当量）をジクロロメタン（１５０ｍＬ）に溶解させ、酢酸（３ｇ、５６ｍｍｏｌ、３ｍＬ、１．２当量）を加え、反応液を２５℃で１時間反応させ、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（２５ｇ、１１７ｍｍｏｌ、２．５当量）を加え、反応液を２５℃で３時間反応させ、ＬＣＭＳによって目的生成物の生成が検出される。反応液を２００ｍＬの重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチル（１５０ｍＬ×２）で抽出する。合わせた有機相を４００ｍＬの飽和食塩水で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固する。カラムクロマトグラフィー（シリカ、石油エーテル中の３５％酢酸エチル：エタノール（３：１））によって精製して、褐色固体１，３－ジメチル－Ｎ－（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（中間体Ｂ３）（１４ｇ、４５ｍｍｏｌ、９７％収率）を得る。ＨｎｍＲ：ＥＳ１９５０６－７９５－Ｐ１Ａ、^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），７．９２（ｓ，１

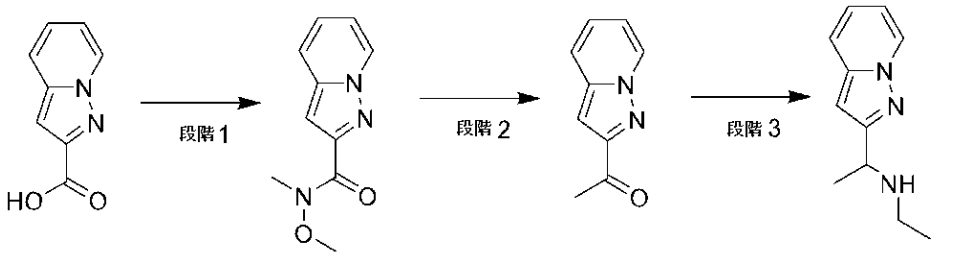
Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝９．４６Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝１．７６，９．４６Ｈｚ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．５６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．１７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．９６Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．６１（ｍ，３Ｈ），２．０４（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ：ＥＳ１９５０６－７９５－Ｐ１Ｂ、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３１０．３（Ｍ＋１）＋，ＲＴ＝０．６４ｍｉｎ。

【０１０７】

一般的な方法：中間体Ｂ５の合成

合成経路：

【化３０】



【０１０８】

段階１：ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（２）

ＤＣＭ（５００ｍＬ）中のピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（１０．０ｇ、６１．６７ｍｍｏｌ、１当量）及びＨＡＴＵ（２８．１４ｇ、７４．０１ｍｍｏｌ、１．２当量）、ＤＩＥＡ（３１．８８ｇ、２４６．６９ｍｍｏｌ、４当量）の溶液にＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１２．０３ｇ、１２３．３５ｍｍｏｌ、２当量）を添加する。混合物を２５℃で１６時間攪拌する。ＬＣＭＳ（ＥＴ６３５６５－１８－Ｐ１Ａ）によって出発物質の完全な消費を示し、且つ生成物が検出される。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得る。カラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝１／１～０／１）によって残渣を精製して、白色固体状の化合物ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（２）（１２．１ｇ、５８．９ｍｍｏｌ、収率９５．６％）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）δ　８．４９（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄｄ，Ｊ＝７．３，８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．００（ｓ，１Ｈ），６．８５（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ）、ＬＣ－ＭＳ、［ＭＨ］$^{+}$２０６．２２。

【０１０９】

段階２：１－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）エタン－１－オン（３）

窒素ガス雰囲気下で、－６０℃でピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－カルボン酸（２）（２ｇ、９．７５ｍｍｏｌ、１当量）のＴＨＦ（２０．０ｍＬ）溶液にＭｅＬｉ（１１．７０ｍＬ、１．２当量）を添加し、次に混合物を２５℃で１６時間攪拌する。ＬＣＭＳ（ＥＴ６３５６５－１３－Ｐ１Ａ１）によって出発物質の完全な消費を示し、且つ生成物が検出される。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝５０／１～３／１）によって精製して、白色固体状の１－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）エタン－１－オン（３）（２７７ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ、１７．７％収率）を得る。ＬＣ－ＭＳ、［ＭＨ］$^{+}$１６１．１．

【０１１０】

段階３：Ｎ－エチル－１－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）エタン－１－アミン（中間体Ｂ５）

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の１－（ピラゾロ［１，５－ａ］ピリジン－２－イル）エタン－１－オン（３）（０．１ｇ、６２４．３３ｕｍｏｌ、１ｅｑ）及びエチルアミン（１１２．５８ｍｇ、２．５０ｍｍｏｌ、１６３．３９ｕＬ、４ｅｑ）の混合物を－６０℃で３０分

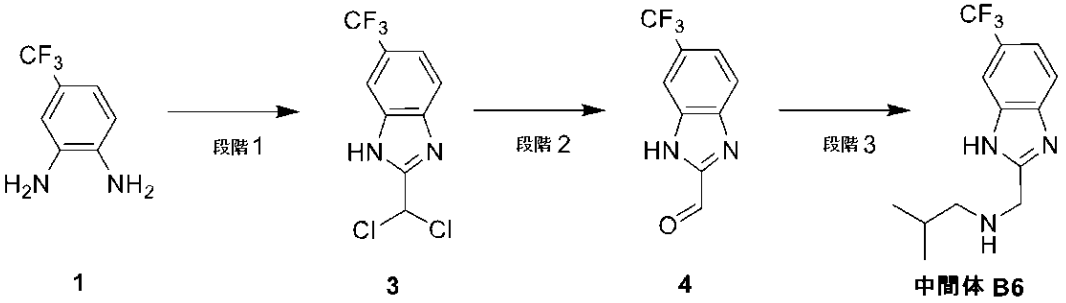
間撹拌し、次に0℃でNaBH$_4$（264.64mg、1.25mmol、2当量）を混合物に添加し、且つN$_2$雰囲気下で25℃で16時間撹拌する。LCMS（ET63565-9-P1A2）によって出発物質の完全な消費を示し、且つ生成物が検出される。反応混合物をH$_2$O（5mL）でクエンチし、且つDCM（5mL×3）で希釈し、合わせた有機層を減圧下で濃縮して、残渣を得る。分取型TLC（DCM：MeOH＝10：1）によって残渣を精製して、白色固体状のN-エチル-1-（ピラゾロ［1，5-a］ピリジン-2-イル）エタン-1-アミン（中間体B5）（50mg、264umol、42.3%収率）を得る。^{1}H NMR（400MHz，CHLOROFORM-d）δ 8.39（br d，J＝6.9Hz，1H），7.46（br d，J＝8.5Hz，1H），7.12-7.03（m，1H），6.70（br t，J＝6.8Hz，1H），6.44（s，1H），4.13（br d，J＝6.8Hz，1H），3.32-3.21（m，1H），2.77-2.56（m，2H），1.53（d，J＝6.6Hz，4H），1.17-1.14（m，3H）：LC-MS、［MH］$^+$190.1.

【0111】

一般的な方法：中間体B6の合成

合成経路：

【化31】



【0112】

段階1：2-（ジクロロメチル）-6-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ［d］イミダゾール（3）

HCl（125mL）（4M）中の4-（トリフルオロメチル）ベンゼン-1，2-ジアミン（5g、28.3mmol、1eq）及び2，2-ジクロロ酢酸（7.32g、56.7mmol、4.66mL、2eq）の混合物を100℃で10分間撹拌する。16時間。LCMS（ET60224-68-P1A）によってCpd.1の消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物をろ過し、且つ水でフィルターケーキを洗浄する。合わせたろ液をDCM（20ml×3）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（100mL）で洗浄し、MgSO$_4$で乾燥させ、ろ過し、且つ減圧下で濃縮して、残渣を得る。残渣をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル＝20／1至5／1）によって精製して、黄色油状の化合物2-（ジクロロメチル）-6-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ［d］イミダゾール（3）（4.4g、16.3mmol、収率57.6%）を得る。^{1}H NMR（400MHz，CHLOROFORM-d）δ 8.01（s，1H），7.79（d，J＝8.6Hz，1H），7.66（d，J＝8.2Hz，1H），7.26（s，1H）；LCMS：［M＋H］$^+$268.9

【0113】

段階2：6-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ［d］イミダゾール-2-カルボキシアルデヒド（4）

H$_2$O（20mL）中の2-（ジクロロメチル）-6-（トリフルオロメチル）-1H-ベンゾ［d］イミダゾール（3）（1g、3.72mmol、1当量）の懸濁液にCaCO3（1.12g、11.1mmol、3当量）を添加する。混合物を100℃で8時間撹拌する。LCMS（ET60224-74-P1B）によってCpd.3の消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物をH$_2$O（50mL）で希釈し、且つ酢酸

エチル（３０ｍＬ×３）で抽出する。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、白色固体状の６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキシアルデヒド（４）（３１０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、３８．９％収率）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１４．２８－１３．５９（ｍ，１Ｈ），１０．０２（ｓ，１Ｈ），８．４０－８．３０（ｍ，２Ｈ），８．２３－８．０５（ｍ，３Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝５．４，８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８３－７．６１（ｍ，３Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２１５．２。

【０１１４】

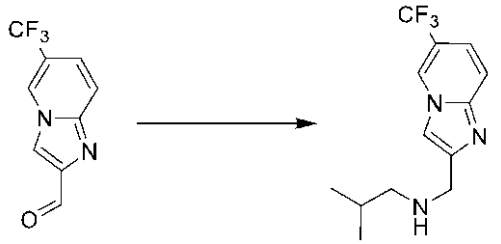
段階３：２－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）プロパン－１－アミン（中間体Ｂ６）

２５℃で、ＤＣＭ（６．２ｍＬ）中の６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－カルボキシアルデヒド（４）（０．３１ｇ、１．４５ｍｍｏｌ、１当量）及び２－メチルプロパン－１－アミン（１０５ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ、１４３ｕＬ、１当量）の溶液にＫＯＡｃ（１７０ｍｇ、１．７４ｍｍｏｌ、１．２ｅｑ）を添加する。混合物を２５℃で３０分間撹拌し、次に２５℃でＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（３９８ｍｇ、１．８８ｍｍｏｌ、１．３当量）を上記混合物に添加し、混合物を２５℃で１５．５時間撹拌する。ＬＣＭＳ（ＥＴ６０２２４－７７－Ｐ１Ａ）によってＣｐｄ．４の消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物を$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＬ）で希釈し、且つＤＣＭ（２ｍＬ×３）で抽出する。合わせた有機層を食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、$ＭｇＳＯ_{4}$で乾燥させ、ろ過し、且つ減圧下で濃縮して、残渣を得る。分取型ＴＬＣ（石油エーテル／酢酸エチル＝０／１）によって残渣を精製して、無色油状の２－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２－イル）メチル）プロパン－１－アミン（中間体Ｂ６）（１００ｍｇ、３６８ｕｍｏｌ、２５．４％収率、１００％純度）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），２．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８２－１．６８（ｍ，１Ｈ），０．８９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$２７２．０

【０１１５】

一般的な方法：中間体Ｂ７の合成

【化３２】



4　　中間体 B7

【０１１６】

段階：２－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）プロパン－１－アミン（中間体Ｂ７）

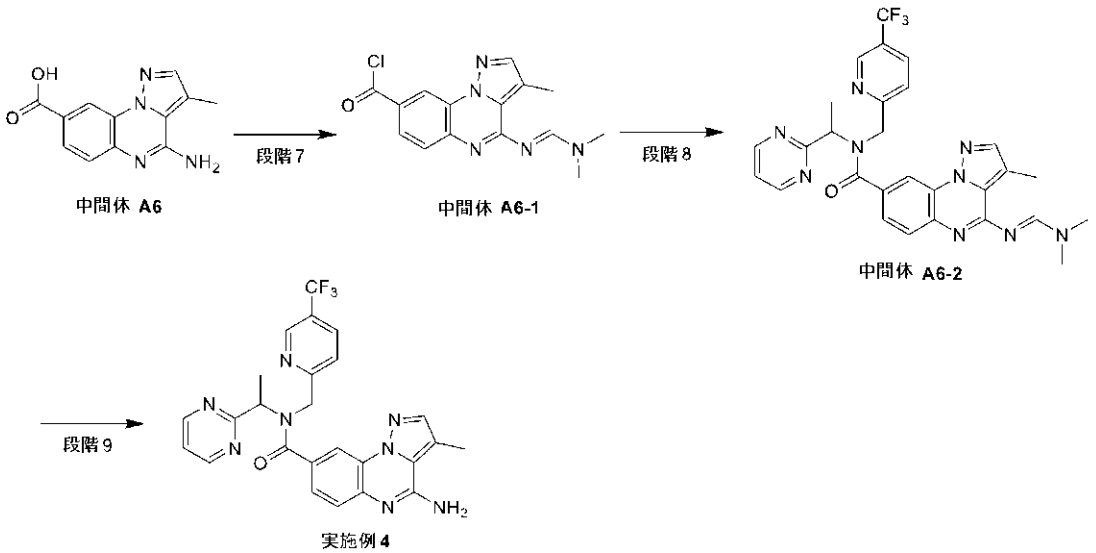
ＤＣＭ（４ｍＬ）中の２－メチルプロパン－１－アミン（６８．３ｍｇ、９３３ｕｍｏｌ、９２．８ｕＬ、１当量）及び６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（０．２ｇ、９３３ｕｍｏｌ、１当量）の溶液にＫＯＡｃ（１０９ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ、１．２当量）を添加し、２５℃で混合物を２５℃で３０分間撹拌し、次に２５℃でＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_{3}$（２５７ｍｇ、１．２１ｍｍｏｌ

、１．３当量）を上記混合物に添加し、混合物を２５℃で１５．５時間撹拌する。ＬＣＭＳ（ＥＴ６０２２４－７５－Ｐ１Ａ）によってＣｐｄ．４の消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物をH_2O（１０ｍＬ）で希釈し、且つＤＣＭ（２ｍＬ×３）で抽出して、不純物を除去する。水層を飽和Na_2CO_3でｐＨ＝８に塩基性化し、次にＤＣＭ（１０ｍＬ×３）で抽出する。合わせた有機層を$MgSO_4$で乾燥させ、ろ過し、且つ減圧下で濃縮して、無色油状の中間体２－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）プロパン－１－アミン（中間体Ｂ７）（１０８ｍｇ、３９８ｕｍｏｌ、４２．６％収率、１００％純度）を得る。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）δ　８．４９（ｓ，１Ｈ），７．７０－７．６２（ｍ，２Ｈ），７．３３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０１（ｓ，２Ｈ），２．５４（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８４（ｑｕｉｎｄ，Ｊ＝６．６，１３．３Ｈｚ，１Ｈ），０．９７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，６Ｈ）、ＬＣ－ＭＳ、［ＭＨ］$^+$２７２．０。

【０１１７】

実施例４の合成

【化３３】



【０１１８】

段階７：（Ｅ）－４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボニルクロリド（中間体Ａ６－１）

ＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－アミノ－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ６）（５０．０ｍｇ、２０６ｕｍｏｌ、１当量）の溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ）を添加する。混合物を２５℃で３０分間撹拌する。次に反応混合物を濃縮し、ヘキサン（１０ｍＬ×３）で蒸発させ、且つ０℃に冷却する。０℃で塩化オキサリル（１５７ｍｇ、１．２４ｍｍｏｌ、１０８ｕＬ、６当量）及びＤＭＦ（３．０２ｍｇ、４１．３ｕｍｏｌ、３．１８ｕＬ、０．２当量）を滴下する。混合物を０℃で２時間撹拌する。ＭｅＯＨからサンプルを取り出す。ＬＣ－ＭＳによって必要な質量のメチルエステルが検出されたことを示す。混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得る。残渣をｎ－ヘキサン（５ｍＬ）で研磨し、次に減圧下で濃縮して、黄色固体の（Ｅ）－４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボニルクロリド（中間体Ａ６－１）（５０．０ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ、７６．７％収率）を得る。ＬＣ－ＭＳ、［ＭＨ］$^+$２４３．１

【０１１９】

段階８：（Ｅ）－４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－３－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（中

間体Ａ６－２）
（Ｅ）－４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－３－メチルピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボニルクロリド（中間体Ａ６－１）（５０．０ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ、１ｅｑ）及びＤＩＥＡ（８１．９ｍｇ、６３３ｕｍｏｌ、１１０ｕＬ、４ｅｑ）のＴＨＦ（２ｍＬ）溶液にＩｎｔ．６（４４．７ｍｇ、１５８ｕｍｏｌ、１当量）を０℃で添加する。混合物を０℃で２時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。混合物を減圧下で濃縮して、（Ｅ）－４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－３－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（中間体Ａ６－２）（６１．０ｍｇ、１０９ｕｍｏｌ、６８．６％収率）を黄色固体として得る。ＬＣ－ＭＳ、［ＭＨ］＋５６２．２。

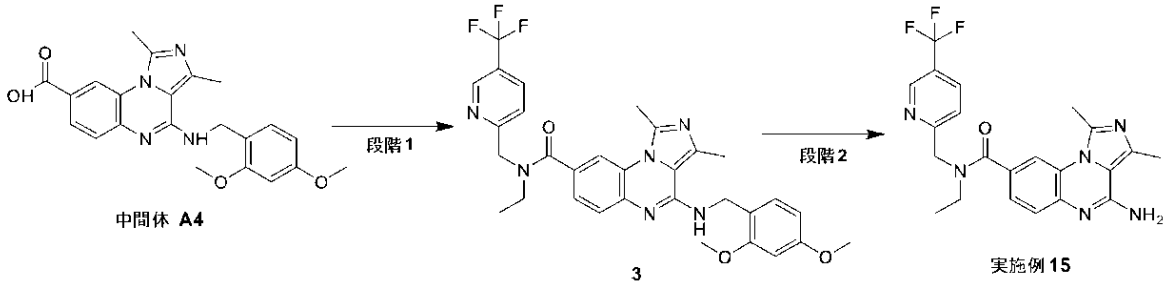
【０１２０】

段階９：４－アミノ－３－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例４）
NH_3／ＭｅＯＨ（２ｍＬ）中の（Ｅ）－４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－３－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（中間体Ａ６－２）（６０．０ｍｇ、１０７ｕｍｏｌ、１ｅｑ）の溶液を７０℃で２時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって出発物質の完全消費を示し、且つ必要な質量が検出される。反応混合物を減圧下で濃縮して、残渣を得る。残渣を分取型ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｐｒｅｐ ＯＢＤ Ｃ１８ １５０×４０ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］、Ｂ％：２５％～６５％、８分間、ＵＶ２２０＆２５４ｎｍ）によって精製して、白色固体状の４－アミノ－３－メチル－Ｎ－（１－（ピリミジン－２－イル）エチル）－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）ピラゾロ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例４）（１９．２ｍｇ、３７．９ｕｍｏｌ、３５．４８％収率、１００％純度）を得る。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．８４（ｂｒ ｓ，１Ｈ）８．７９（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．６３Ｈｚ，２Ｈ）８．２８（ｂｒ ｓ，１Ｈ）８．１３（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．７５Ｈｚ，１Ｈ）７．８０－８．０１（ｍ，１Ｈ）７．４９－７．７２（ｍ，３Ｈ）７．２９－７．４７（ｍ，１Ｈ）６．９９（ｂｒ ｓ，２Ｈ）５．４３（ｂｒ ｓ，１Ｈ）４．９２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１７．０１Ｈｚ，１Ｈ）４．５２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝１６．５１Ｈｚ，１Ｈ）$_2$．５０（ｂｒ ｓ，３Ｈ）１．６２（ｂｒ ｄ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，３Ｈ）。ＬＣ－ＭＳ、［ＭＨ］＋５０７．２。

【０１２１】

実施例１５の合成

【化３４】



【０１２２】

段階１：４－（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－Ｎ－エチル－１，３－ジメチル－Ｎ－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（３）

４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１，３－ジメチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（ｈ）（１００ｍｇ、２４６．０μｍｏｌ、１当量）をＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド（２．５ｍＬ）に溶解させ、Ｎ－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）エチルアミン（６０．３ｍｇ、２９５．２μｍｏｌ、１．２当量）、Ｎ，Ｎ，Ｎ，Ｎ－テトラメチルクロロホルムアミジンヘキサフルオロリン酸塩（１３８ｍｇ、４９２．１μｍｏｌ、２当量）及びＮ－メチルイミダゾール（１０１ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、９８．１μＬ、５当量）を加え、反応液を５０℃で１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって原料の完全消費を示し、目的生成物が生成される。反応液を減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯＲ、４ｇＳｅｐａＦｌａｓｈＲ シリカゲルカラム、０～２．３％メタノール／ジクロロメタン系、流速２０ｍＬ／分間）によって精製して、黄色油状物４－（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－Ｎ－エチル－１，３－ジメチル－Ｎ－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（３）（１５０ｍｇ、２３３．４５μｍｏｌ、９４．８８％収率、９２．２３％純度）を得る。ＬＣＭＳ：ＥＳ１９９７４－４０９－Ｐ１Ｂ１、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５９３．２［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．８２ｍｉｎ、ｐｕｒｉｔｙ：９２．２３％

【０１２３】

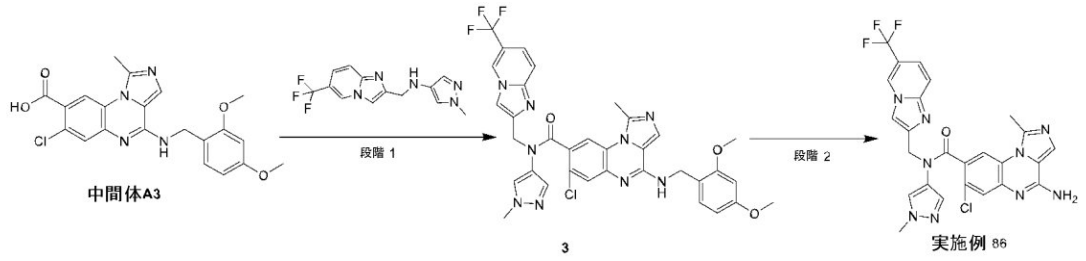
段階２：４－アミノ－Ｎ－エチル－１，３－ジメチル－Ｎ－（（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例１５）

４－（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－Ｎ－エチル－１，３－ジメチル－Ｎ－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（３）（１４０ｍｇ、２３６．２μｍｏｌ、１当量）をジクロロメタン（０．５ｍＬ）に溶解させ、トリフルオロ酢酸（２．５ｍＬ）を加え、反応液を５０℃で１６時間反応させ、ＬＣ－ＭＳによって原料の完全消費が検出され、目的生成物が生成される。反応液を減圧下で濃縮乾固し、１０％炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）を加え、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、飽和食塩水（１０ｍＬ）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固し、逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８カラム、１５０×３０ｍｍ×５μｍ、移動相：［水（アンモニウム水）－アセトニトリル］、Ｂ％勾配：３０％～５０％、９分間）によって精製して、白色固体４－アミノ－Ｎ－エチル－１，３－ジメチル－Ｎ－（（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例１５）（３０ｍｇ、６７．８１μｍｏｌ、２８．７０％収率）を得る。ＬＣＭＳ：ＥＳ１９９７４－４１４－Ｐ１Ｂ１、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４４３．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝２．６２３ｍｉｎ、ｐｕｒｉｔｙ：１００．０％。ＨＮＭＲ：ＥＳ１９９７４－４１４－Ｐ１Ａ、^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）Ｓｈｉｆｔ＝８．９７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），８．２０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｂｒ ｓ，１Ｈ），７．６１（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｂｒ ｓ，２Ｈ），６．７２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），４．８２（ｂｒ ｓ，２Ｈ），３．４５（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－２．６０（ｍ，３Ｈ），２．５６（ｂｒ ｓ，３Ｈ），１．１４（ｔ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，３Ｈ）

【０１２４】

実施例８６の合成

【化３５】



【０１２５】

段階１：７－クロロ－４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ］－１－メチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）－Ｎ－［［６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］メチル］イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（３）

７－クロロ－４－（（２，４－ジメトキシベンジル）アミノ）－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ３）（１４５ｍｇ、３３９μｍｏｌ、１当量）を１－メチル－Ｎ－［［６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］メチル］ピラゾール－４－アミン（中間体Ｂ２）（１００ｍｇ、３３９μｍｏｌ、１当量）のアセトニトリル（２ｍＬ）溶液に加え、溶解させた後にＮ，Ｎ，Ｎ，Ｎ－テトラメチルクロロホルムアミジンヘキサフルオロリン酸塩（２８５ｍｇ、１ｍｍｏｌ、３当量）及びＮ－メチルイミダゾール（１３９ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ、１３５μＬ、５当量）を順次に加える。反応物を５０℃で１６時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。反応液をろ過した後に減圧下で濃縮して、粗生成物を得る。粗生成物をカラムクロマトグラフィー（シリカ、ジクロロメタン中の１０％メタノール）によって分離及び精製して、黄色油状の７－クロロ－４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ］－１－メチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）－Ｎ－［［６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］メチル］イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（３）（１３０ｍｇ、１８５μｍｏｌ、５４．５％収率）を得る。

【０１２６】

段階２：４－アミノ－７－クロロ－１－メチル－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］）メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例８６）

７－クロロ－４－［（２，４－ジメトキシフェニル）メチルアミノ］－１－メチル－Ｎ－（１－メチルピラゾール－４－イル）－Ｎ－［［６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］メチル］イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（３）（１２０ｍｇ、１７０μｍｏｌ、１当量）を トリフルオロ酢酸（０．４ｍＬ）及びジクロロメタン（１ｍＬ）の混合溶液に加え、且つ溶解させる。反応物を５０℃で１６時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の完全反応を示し、且つ目的生成物が生成される。反応物を減圧下で濃縮乾固する。逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８カラム、５μｍシリカ３０ｍｍ直径、１５０ｍｍ長さ、溶離液として水及びアセトニトリルの極性が減少する混合物を使用する）によって精製して、白色４－アミノ－７－クロロ－１－メチル－Ｎ－（１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］）メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例８６）（３０ｍｇ、５３μｍｏｌ、３１％収率、９８．％純度）を得る。Ｈ ＮＭＲ：^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ９．１５－９．３１（ｍ，１Ｈ），８．３３（ｓ，１Ｈ），８．０７－８．１６（ｍ，１Ｈ），７．９２－８．０３（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．７５（ｍ，２Ｈ），７．４１－

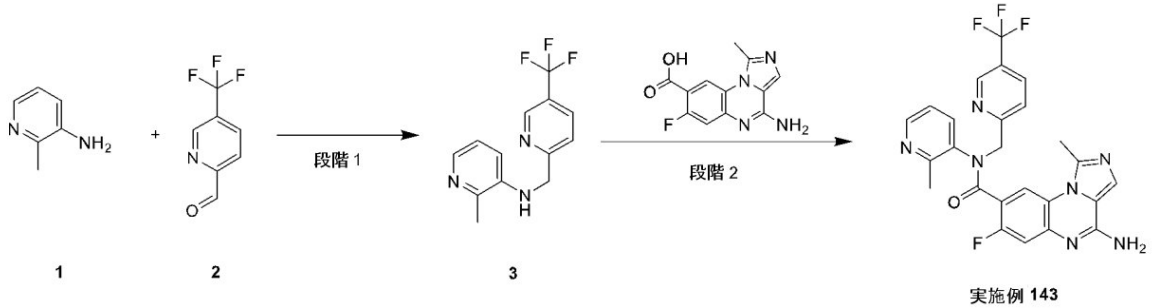
７．５５（ｍ，３Ｈ），７．１８－７．３３（ｍ，１Ｈ），４．７１－５．１７（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．８３（ｍ，３Ｈ），２．８０－２．９７（ｍ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５５４．２（Ｍ＋１）＋，ＲＴ＝１．５４４ｍｉｎ，ｐｕｒｉｔｙ　ｏｆ　９８．７％。

【０１２７】

実施例１４３の合成

合成方法：

【化３６】



【０１２８】

段階１：２－メチル－Ｎ－（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）ピリジン－３－アミン（３）

５－（トリフルオロメチル）ピリジンカルボキサルデヒド（２）（３００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－メチルピリジン－３－アミン（１）（２１６ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．１７当量）及び酢酸（１２３ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１１７．２５μＬ、１．２当量）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解させ、室温で４時間攪拌し、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．０９ｇ、５．１５ｍｍｏｌ、３．０１当量）を加え、室温で１２時間攪拌する。ＬＣＭＳによって原料の完全消費が検出され、生成物が生成される。反応液に水及びジクロロメタンを加えて希釈し、２ｍｏｌ炭酸カリウム水溶液でｐＨを約１２に調節し、分液し、水相をジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯＲ、１２ｇＳｅｐａＦｌａｓｈRシリカゲルカラム、０～２５％酢酸エチル／石油エーテル系、流速、３０ｍＬ／分間）によって精製して、黄色シロップ状物２－メチル－Ｎ－（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）ピリジン－３－アミン（３）（２０５ｍｇ、４４．７％収率）を得る。ＬＣＭＳＥＳ１５８２－１１８２－Ｐ１Ａ：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２６８．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．６５ｍｉｎ

【０１２９】

段階２：４－アミノ－７－フルオロ－１－メチル－Ｎ－（２－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例１４３）

２－メチル－Ｎ－（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）ピリジン－３－アミン（３）（６０ｍｇ、２２４．５１μｍｏｌ、１．０当量）、４－アミノ－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（６０ｍｇ、２３０．５７μｍｏｌ、１．０３当量）及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピル－２－プロピルアミン（１１９ｍｇ、９２５．１１μｍｏｌ、１６１．１３μＬ、４．１２当量）を１－メチルピロリジン－２－オン（１．０ｍＬ）に溶解させ、２－クロロ－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロイミダゾール－１－クロリド（ＤＭＣ）（５７．８２ｍｇ、３４２．０２μｍｏｌ、１．５２当量）を加え、反応液を８０℃で１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって目的生成物の生成が検出される。反応液を逆相分取液体クロマトグラフィー（ギ酸条件、Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８カラム、１５０×３０ｍｍ×５μｍ、移

動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、勾配：１５％～３５％Ｂ、１０分間）によって精製して、黄色固体４－アミノ－７－フルオロ－１－メチル－Ｎ－（２－メチルピリジン－３－イル）－Ｎ－（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例１４３）（８ｍｇ、６．２９％収率）を得る。ＬＣＭＳＥＳ１５８８２－１２０５－Ｐ１Ｂ１：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５１０．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．９９６ｍｉｎ．^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）Ｓｈｉｆｔ ８．８４－８．９８（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．２７（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．８７（ｍ，４Ｈ），７．５０（ｓ，２Ｈ），７．１３（ｄｄ，Ｊ＝４．６４，７．９１Ｈｚ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝１１．２９Ｈｚ，１Ｈ），５．４４（ｄ，Ｊ＝１５．８１Ｈｚ，１Ｈ），５．０１（ｄ，Ｊ＝１５．８１Ｈｚ，１Ｈ），２．８２（ｓ，３Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ）

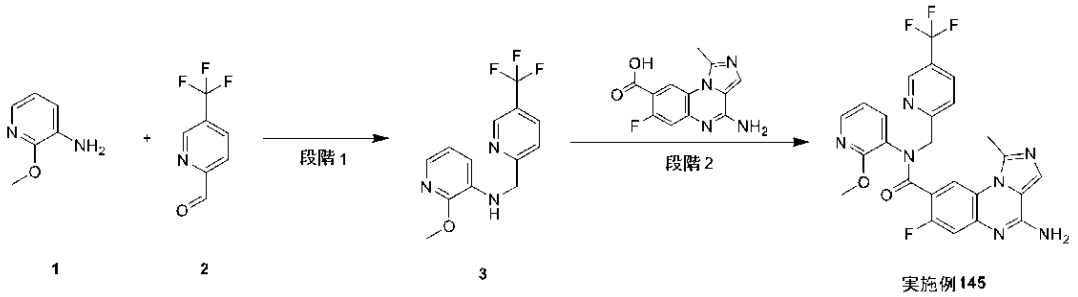
１９ＦｎｍＲ（３７６．５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）Ｓｈｉｆｔ－６０．７１，－６０．８５，－１１６．５１，－１１９．１８

【０１３０】

実施例１４５の合成

合成方法：

【化３７】



【０１３１】

段階１：２－メトキシ－Ｎ－（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）ピリジン－３－アミン（３）

５－（トリフルオロメチル）ピリジンカルボキサルデヒド（２）（３００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１．０当量）、２－メトキシピリジン－３－アミン（１）（２４８ｍｇ、２．００ｍｍｏｌ、１．１７当量）及び酢酸（１２３ｍｇ、２．０５ｍｍｏｌ、１．２当量）をジクロロメタン（１０ｍＬ）に溶解させ、室温で４時間攪拌する。トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（１．０９ｇ、５．１５ｍｍｏｌ、３．０１当量）を加え、室温で１２時間攪拌し、ＬＣＭＳによって原料の完全消費が検出され、生成物が生成される。反応液に水及びジクロロメタンを加えて希釈し、２ｍｏｌ炭酸カリウム水溶液でｐＨを約１２に調節し、分液し、水相をジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯＲ、１２ｇＳｅｐａＦｌａｓｈＲ シリカゲルカラム、０～１５％酢酸エチル／石油エーテル系、流速、３０ｍＬ／ｍｉｎ）によって精製して、黄色シロップ状物２－メトキシ－Ｎ－（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）ピリジン－３－アミン（３）（４３０ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ、８８．６１％収率）を得る。

ＬＣＭＳＥＳ１５８８２－１１８９－Ｐ１Ａ：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２８４．０［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．８２ｍｉｎ

【０１３２】

段階２：４－アミノ－７－フルオロ－Ｎ－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－Ｎ－（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例１４５）

２－メトキシ－Ｎ－（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－イルメチル）ピリジン－３－アミン（３）（６４ｍｇ、２２６μｍｏｌ、１．０当量）、４－アミノ－７－フル

オロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（６１ｍｇ、２３４μｍｏｌ、１．０４当量）及びＮ－エチル－Ｎ－イソプロピル－２－プロピルアミン（１１９ｍｇ、９１９μｍｏｌ、４．０７当量）を１－メチルピロリジン－２－オン（１．０ｍＬ）に溶解させ、２－クロロ－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロイミダゾール－１－クロリド（ＤＭＣ）（５８ｍｇ、３４４μｍｏｌ、１．５２当量）を加え、反応液を８０℃で１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって目的生成物の生成が検出される。反応液を逆相分取液体クロマトグラフィー（ギ酸条件、Ｂｏｓｔｏｎ Ｐｒｉｍｅ Ｃ１８カラム、１５０×３０ｍｍ×５μｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、勾配：２３％～４３％Ｂ、１０分間）によって精製して、黄色固体４－アミノ－７－フルオロ－Ｎ－（２－メトキシピリジン－３－イル）－１－メチル－Ｎ－（５－トリフルオロメチル）ピリジン－２－メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例１４５）（１２ｍｇ、８．７９％収率、８７％純度）を得る。ＬＣＭＳＥＳ１５８８２－１２０６－Ｐ１Ｂ１：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５２６．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝１．１４０ｍｉｎ

^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）Ｓｈｉｆｔ ８．９１（ｓ，１Ｈ），８．２３－８．３０（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｓ，０．２Ｈ，ＨＣＯＯＨ），７．９１－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｄ，Ｊ＝６．５３Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．７２－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５０（ｂｒ ｓ，２Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝１１．２９Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄｄ，Ｊ＝５．０２，７．５３Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝１６．０６Ｈｚ，１Ｈ），５．０４（ｄ，Ｊ＝１５．８１Ｈｚ，１Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ）

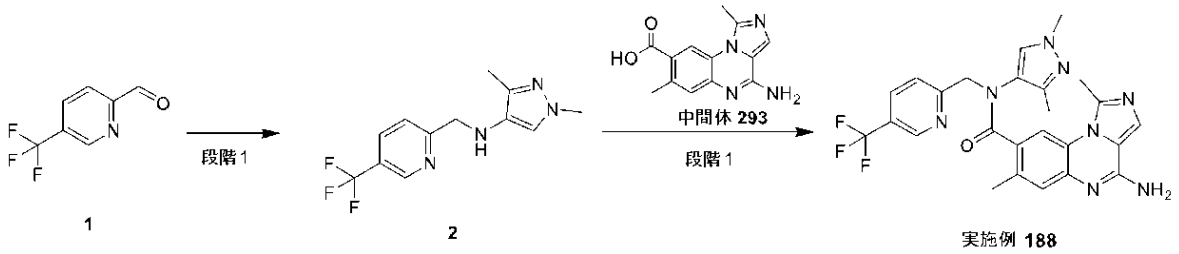
１９ＦｎｍＲ（３７６．５ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）Ｓｈｉｆｔ－６０．７２，－１１７．２４

【０１３３】

実施例１８８の合成

合成方法：

【化３８】



【０１３４】

段階１：１，３－ジメチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（２）

５－（トリフルオロメチル）ピリジンカルボキサルデヒド（１）（３００ｍｇ、１．７１ｍｍｏｌ、１当量）をジクロロメタン（８ｍＬ）に溶解させ、１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（２４７ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ、１．３当量）及び氷酢酸（１３４ｍｇ、２．２３ｍｍｏｌ、１２７．７４μＬ、１．３当量）を加え、反応物を１５～２０℃で４時間攪拌する。酢酸水素化ホウ素ナトリウム（１．０９ｇ、５．１５ｍｍｏｌ、３．０１当量）を加え、１５～２０℃で１２時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。反応液に１０ｍＬの水及び１０ｍＬのジクロロメタンを加え、２ｍｏｌ／Ｌの炭酸カリウム水溶液でｐＨを１２に塩基性化し、分液し、ジクロロメタン（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（１２ｇシリカゲルカラム、溶離液０～４０％（酢酸エチル：エタノール＝３：１）／石油エーテル、流速@ ３０ｍＬ／分間）によって精製し、減圧下で濃縮して、黄色固体１，３－ジメチル－

Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（３）（３１１ｍｇ、１．１５ｍｍｏｌ、６７．１７％収率）を得る。
ＬＣＭＳＥＳ１５８８２－１１６６－Ｐ１Ａ：（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２２８．２［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝０．６０１ｍｉｎ

【０１３５】

段階２：４－アミノ－Ｎ－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，７－ジメチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例１８８）

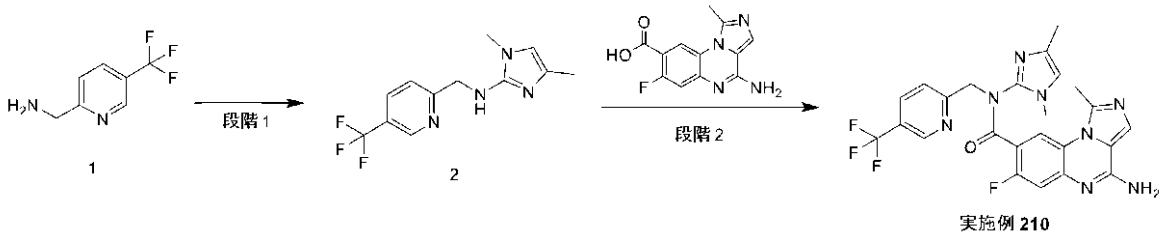
反応液４－アミノ－１，７－ジメチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（ｃ）（４２ｍｇ、１６３．９０μｍｏｌ、１当量）、１，３－ジメチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（ｂ）（４５．１８ｍｇ、１６７．１７μｍｏｌ、１．０２当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（８４．７３ｍｇ、６５５．５９μｍｏｌ、１１４．１９μＬ、４当量）を１－メチル－２－ピロリドン（１ｍＬ）に溶解させ、２－クロロ－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロイミダゾール－１－クロリド（４１．５６ｍｇ、２４５．８４μｍｏｌ、１．５当量）を加える。反応物を５０℃で３時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の完全に反応が検出され、目的生成物が生成される。逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８カラム、５μｍシリカ３０ｍｍ直径、１５０ｍｍ長さ、溶離液として水（０．０５％ギ酸を含む）及びアセトニトリル（２０％－４０％）の極性が減少する混合物を使用する）によって精製して、黄色固体を得る。粗生成物を逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８カラム、５μｍシリカ３０ｍｍ直径、１５０ｍｍ長さ、溶離液として水（０．０５％ギ酸を含む）及びアセトニトリル（１８％－３８％）の極性が減少する混合物を使用する）によって精製して、白色固体４－アミノ－Ｎ－（１，３－ジメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）－１，７－ジメチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例１８８）（１０ｍｇ、１９．６７μｍｏｌ、１２．００％収率）を得る。ＬＣＭＳ：ＥＳ１３６８５－１０６３－Ｐ１Ｄ、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５０９．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝１．０６６ｍｉｎＮＭＲ：ＥＳ１３６８５－１０６３－Ｐ１Ａ、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）８．９５（ｓ，１Ｈ），８．２５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．６０Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｓ，２Ｈ），７．５６－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８４Ｈｚ，３Ｈ），５．１４（ｓ，２Ｈ），３．５１－３．７０（ｍ，３Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），２．３８－２．４４（ｍ，３Ｈ），１．８３（ｓ，３Ｈ），１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）－６０．６８（ｂｒ　ｓ，３Ｆ）

【０１３６】

実施例２１０の合成

合成方法：

【化３９】



【０１３７】

段階１：１，４－ジメチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－アミン（２）

２－ブロモ－１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール（２１０ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ

、１当量）をテトラヒドロフラン（１２ｍＬ）に溶解させ、窒素ガス保護下で（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチルアミン（１）（２１１ｍｇ、１．２０ｍｍｏｌ、１当量）、トリメチルシランナトリウム（２６７ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１．２当量）及びブロモ［ジシクロヘキシル［３－（１，１－ジメチルエトキシ）－６－メトキシ－２′，６′－ビス（１－メチルエチル）［１，１′－ビフェニル］－２－イル－κC_1′］ホスフィン－κＰ］［４－［［２－（トリメチルシリル）エトキシ］カルボニル］フェニル］－，（ＳＰ－４－２）－パラジウム（ＧＰｈｏｓ－Ｐｄ－Ｇ６）（５０ｍｇ、５９．９９μｍｏｌ、０．０５当量）を加え、反応物を８０℃で１６時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。室温に冷却し、反応液に１０ｍＬの水を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ液をろ過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（４ｇ＋４ｇシリカゲルカラム、溶離液０～４０％酢酸エチル／石油エーテル、流速２０ｍＬ／分間）によって精製して、黄色液体１，４－ジメチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－アミン（２）（５０ｍｇ、１８５．０１μｍｏｌ、１５．４２％収率）を得る。

ＬＣＭＳ：ＥＳ１３６８５－１１５５－Ｐ１Ｃ、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２７１．１［Ｍ＋１］$^+$、ＲＴ＝０．９２６ｍｉｎ

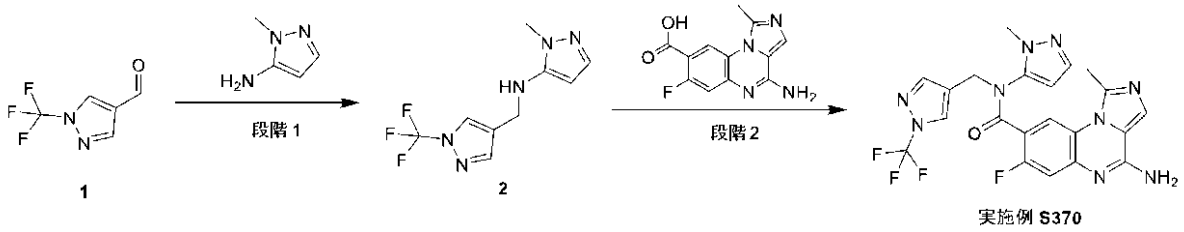
【０１３８】

段階２：４－アミノ－Ｎ－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－７－フルオロ－１－メチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例２１０）

反応液４－アミノ－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（４０ｍｇ、１５３．７１μｍｏｌ、１当量）、１，４－ジメチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）－１Ｈ－イミダゾール－２－アミン（２）（４１．５４ｍｇ、１５３．７１μｍｏｌ、１当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（７９．４６ｍｇ、６１４．８６μｍｏｌ、１０７．０９μＬ、４当量）を１－メチル－２－ピロリドン（１ｍＬ）に溶解させ、２－クロロ－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロイミダゾール－１－クロリド（３８．９８ｍｇ、２３０．５μｍｏｌ、１．５当量）を加える。反応物を６０℃で１６時間攪拌する。ＬＣ－ＭＳによって少量の原料の残りが検出され、目的生成物が生成される。逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８カラム、５μｍシリカ３０ｍｍ直径、１５０ｍｍ長さ、溶離液として水（０．０５％ギ酸を含む）及びアセトニトリル（１０％～３０％）の極性が減少する混合物を使用する）によって精製して、黄色固体を得る。粗生成物を逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８カラム、５μｍシリカ３０ｍｍ直径、１５０ｍｍ長さ、溶離液として水（０．０５％アンモニウム水を含む）及びアセトニトリル（２８％～４８％）の極性が減少する混合物を使用する）によって精製して、白色固体４－アミノ－Ｎ－（１，４－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）－７－フルオロ－１－メチル－Ｎ－（（５－（トリフルオロメチル）ピリジン－２－イル）メチル）イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例２１０）（３ｍｇ、５．５６μｍｏｌ、３．６２％収率）を得る。ＬＣＭＳ：ＥＳ１３６８５－１１５８－Ｐ１C_1、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５１３．３［Ｍ＋１］$^+$、ＲＴ＝０．７５９ｍｉｎ

ＮＭＲ：ＥＳ１３６８５－１１５８－Ｐ１Ａ、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）８．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．１３Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．７５Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．１３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．２６Ｈｚ，１Ｈ），６．５０（ｓ，１Ｈ），５．１７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．２３－３．２８（ｍ，３Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ），１．９６（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）。ＮＭＲ：ＥＳ１３６８５－１１５８－Ｐ１Ａ，１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）－６０．８５（ｓ，３Ｆ），－１１８．２４（ｂｒ　ｓ，１Ｆ）

【０１３９】
実施例２１３の合成
合成方法：
【化４０】



【０１４０】
段階１：１－メチル－Ｎ－（１－トリフルオロメチル）ピラゾール－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（３）
１－メチルピラゾール－５－アミン（１３３ｍｇ、１．３７ｍｍｏｌ、１．５当量）及び１－トリフルオロメチルピラゾール－４－カルボキシアルデヒド（１）（１５０ｍｇ、９１４．１６μｍｏｌ、１当量）をメタノール（５ｍＬ）に溶解させ、酢酸（１６４ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、１５６．９９μＬ、３当量）を加え、反応液を室温で３０分間攪拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（１７２．３４ｍｇ、２．７４ｍｍｏｌ、３当量）を加え、室温で１５．５時間攪拌する。ＬＣＭＳによって反応の完了がが検出され、目的生成物が生成される。減圧下で濃縮乾固し、重炭酸ナトリウム（１０ｍＬ）を加え、酢酸エチル（１０ｍＬ×３）で抽出し、有機相を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（ＩＳＣＯＲ、１２ｇ　ＳｅｐａＦｌａｓｈＲ　シリカゲルカラム、０～６０％酢酸エチル：エタノール（３：１）／石油エーテル系、流速、３５ｍＬ／分間）によって精製して、無色油状物１－メチル－Ｎ－（１－トリフルオロメチル）ピラゾール－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（３）（２２０ｍｇ、８９７．２１μｍｏｌ、８６．８６％収率）を得る。ＬＣＭＳ：ＥＳ１３６８３－１９６１－Ｐ１Ｃ、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝２４６．１（Ｍ＋１）＋，ＲＴ＝０．７８６ｍｉｎ

【０１４１】
段階２：４－アミノ－７－フルオロ－１－メチル－１－メチルピラゾール－５－イル）－Ｎ－（１－トリフルオロメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例２１３）
４－アミノ－７－フルオロ－１－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（６３．６ｍｇ、２４４．６９μｍｏｌ、１当量）及び１－メチル－Ｎ－（１－トリフルオロメチル）ピラゾール－４－イルメチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（３）（６０ｍｇ、２４４．６９μｍｏｌ、１当量）を１－メチルピロリジン－２－オン（１．５ｍＬ）に溶解させ、Ｎ－エチル－Ｎ－イソプロピル－２－プロピルアミン（１５８ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ、２１３．１１μＬ、５当量）及び２－クロロ－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロイミダゾール－１－クロリド（ＤＭＣ）（６２．０ｍｇ、３６７．０４μｍｏｌ、１．５当量）を加え、反応液を５０℃で１６時間反応させる。ＬＣＭＳによって原料の完全消費が検出され、目的生成物が生成される。反応液をアセトニトリル（１ｍＬ）及び水（１ｍＬ）で希釈し、ろ過し、ろ液を逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８カラム　１５０×３０ｍｍ×５μｍ、移動相：［水（ギ酸）－アセトニトリル］、勾配：１８％～３８％、１０分間）によって精製して、白色固体４－アミノ－７－フルオロ－１－メチル－１－メチルピラゾール－５－イル）－Ｎ－（１－トリフルオロメチル－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例２１３）（５０ｍｇ、１００．５３μｍｏｌ、４１．０８％収率、９８％純度）を得る。ＬＣＭＳ：ＥＳ１３６８３－１９６６－Ｐ１Ｃ、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝４８８．３［Ｍ＋１］$^{+}$，ＲＴ＝０．７６７ｍｉｎ　ＨＮＭ

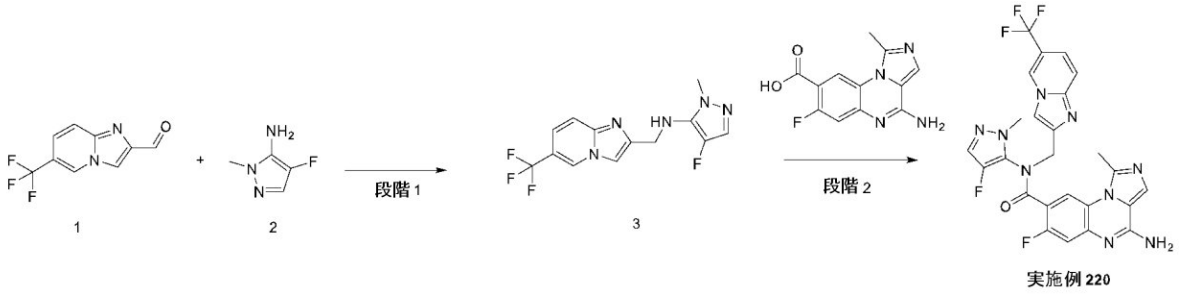
Ｒ：ＥＳ１３６８３－１９６６－Ｐ１Ａ、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）Ｓｈｉｆｔ　８．３９（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，０．２Ｈ），７．８４－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，２Ｈ），７．２３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．０６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．０１Ｈｚ，１Ｈ），６．０６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．４９－５．２８（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．７４（ｍ，３Ｈ），２．８７（ｓ，３Ｈ）。ＦＮＭＲ：１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）Ｓｈｉｆｔ－５９．２１（ｓ，３Ｆ），－１１８．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｆ）

【０１４２】

実施例２２０の合成

合成方法：

【化４１】



【０１４３】

段階１：４－フルオロ－２－メチル－Ｎ－［［６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］メチル］ピラゾール－３－アミン（３）

６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－カルボキシアルデヒド（１）（７００ｍｇ、３．２７ｍｍｏｌ、１当量）をメタノール（１４ｍＬ）に溶解させ、４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－アミン（２）（４０２．６１ｍｇ、３．５０ｍｍｏｌ、１．０７当量）及び氷酢酸（２５５．１８ｍｇ、４．２５ｍｍｏｌ、２４３．２６μＬ、１．３当量）を加え、反応物を２５℃で１時間撹拌する。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（６１６．２４ｍｇ、９．８１ｍｍｏｌ、３当量）を加え、２５℃で１５時間撹拌する。ＬＣ－ＭＳによって原料の反応完了が検出され、目的生成物が生成される。反応液を濃縮し、スピン乾燥させ、１４ｍＬの２ｍｏｌ／Ｌ炭酸ナトリウム水溶液及び１４ｍＬの酢酸エチルを加え、分液し、酢酸エチル（１４ｍＬ×３）で抽出し、有機相を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、ろ過し、ろ液を減圧下で濃縮乾固し、カラムクロマトグラフィー（１２ｇ＋４ｇシリカゲルカラム、溶離液０～３０％酢酸エチル：エタノール３：１／石油エーテル、流速３０ｍＬ／分間）によって精製し、減圧下で濃縮して、淡黄色固体４－フルオロ－２－メチル－Ｎ－［［６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］メチル］ピラゾール－３－アミン（３）（９７０ｍｇ、３．１０ｍｍｏｌ、９４．７３％収率）を得る。ＬＣＭＳ：ＥＳ１３６８５－１２１３－Ｐ１Ａ，（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３１４．０［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝１．５３７ｍｉｎ。ＮＭＲ：ＥＳ１３６８５－１２１３－Ｒ２Ａ、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）７．１１（ｄ，Ｊ＝４．３８Ｈｚ，１Ｈ），３．５７（ｓ，３Ｈ），３．２４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ）。ＨＮＭＲ：ＥＳ１３６８５－１２１３－Ｒ$_{2}$Ａ，１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＣＨＬＯＲＯＦＯＲＭ－ｄ）－１８５．４８（ｓ，１Ｆ）

【０１４４】

段階２：４－アミノ－７－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－イル）－１－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン）－２－イル）メチル）イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例２２０）

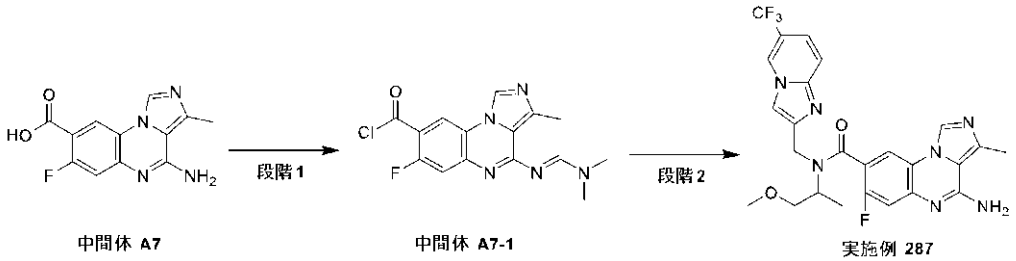
反応液４－アミノ－７－フルオロ－メチル－イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（５００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ、１当量）、４－フルオロ－２－メチル－

Ｎ－［［６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］メチル］ピラゾール－３－アミン（３）（６０１．８９ｍｇ、１．９２ｍｏｌ、１当量）及びＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（９９３．３０ｍｇ、７．６９ｍｏｌ、１．３４ｍＬ、４当量）を１－メチル－２－ピロリドン（１０ｍＬ）に溶解させ、２－クロロ－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロイミダゾール－１－クロリド（４８７．２３ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ、１．５当量）を加える。反応物を５０℃で１６時間撹拌する。ＬＣ－ＭＳによって４７％の原料の残留が検出され、３６％目的生成物が生成される。２－クロロ－１，３－ジメチル－４，５－ジヒドロイミダゾール－１－クロリド（７４．７１ｍｇ、４４１．９３μｍｏｌ、０．２３当量）を加える。反応物を５０℃で１６時間撹拌する。ＬＣ－ＭＳによって４９％の原料の残留が検出され、３８％目的生成物が生成される。逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８カラム、５μｍシリカ３０ｍｍ直径、１５０ｍｍ長さ、溶離液として水（０．０５％ギ酸を含む）及びアセトニトリル（２０％－４０％）の極性が減少する混合物を使用する）によって精製して、淡黄色固体を得る。ＮＭＲによって一部のギ酸塩が形成されることが検出され、粗生成物を逆相分取液体クロマトグラフィー（Ｂｏｓｔｏｎ　Ｐｒｉｍｅ　Ｃ１８カラム、５μｍシリカ３０ｍｍ直径、１５０ｍｍ長さ、溶離液として水（０．０５％アンモニウム水を含む）及びアセトニトリル（３２％～５２％）の極性が減少する混合物を使用する）によって精製して、白色固体４－アミノ－７－フルオロ－Ｎ－（４－フルオロ－２－メチル－ピラゾール－３－イル）－１－メチル－Ｎ－［［６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル］メチル］イミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例２２０）（１５５ｍｇ、２７６．２６μｍｏｌ、１４．３８％収率）を得る。ＬＣＭＳ：ＥＳ１３６８５－１２１７－Ｐ１Ｄ１、（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５５６．１［Ｍ＋１］$^{+}$、ＲＴ＝１．９２９ｍｉｎＮＭＲ：ＥＳ１３６８５－１２１７－Ｐ１Ｂ、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）９．２８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．８２（ｓ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝９．７６Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｓ，２Ｈ），７．４７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．６３Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．１１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．３８Ｈｚ，１Ｈ），５．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），５．０４－５．１４（ｍ，１Ｈ），３．５９（ｓ，３Ｈ），２．８６（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）。ＮＭＲ：ＥＳ１３６８５－１２１７－Ｐ１Ｂ，１９ＦｎｍＲ（３７６ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）－６０．４７（ｓ，３Ｆ），－１１８．１５（ｓ，１Ｆ），－１７３．５４（ｓ，１Ｆ）

【０１４５】

実施例２８７の合成

【化４２】



【０１４６】

段階１：（Ｅ）－４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－７－フルオロ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボニルクロリド（中間体Ａ７－１）

ＤＣＭ（３．００ｍＬ）中の４－アミノ－７－フルオロ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボン酸（中間体Ａ７）（２７０ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、１当量）の撹拌溶液にＨＣｌ／ジオキサン（４Ｍ、７７８ｕＬ、３当量）を添加する。混合物を２５℃で３０分間撹拌する。次に反応混合物を濃縮し、トルエン（１０ｍＬ×３）

で蒸発させて乾燥させ、粗物質をＤＣＭ（３．００ｍＬ）に溶解させ、且つ０℃に冷却し、塩化オキサリル（７９０ｍｇ、６．２３ｍｍｏｌ、５４４ｕＬ、０℃で６当量を滴下する）及びＤＭＦ（７５．８ｍｇ、１．０４ｍｍｏｌ、７９．８ｕＬ、１当量）を加える。混合物を２５℃で１２時間攪拌する。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、また必要な質量を有する一つの主要なピークが検出される。反応混合物を濃縮し、ｎ－ヘキサン（１０ｍＬ×３）で煮沸し且つ減圧下で乾燥させて、黄色固体状の（Ｅ）－４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－７－フルオロ－３－メチルイミダゾ［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボニルクロリド（中間体Ａ７－１）（３４０ｍｇ、粗生成物）を得る。ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝３３０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１４７】

段階２：４－アミノ－７－フルオロ－Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例２８７）

１－メトキシ－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）プロパン－２－アミン（５０．０ｍｇ、１７４ｕｍｏｌ、１ｅｑ）及びＤＩＥＡ（８９．９ｍｇ、６９６ｕｍｏｌ、１２１ｕＬ、４ｅｑ）のＴＨＦ（１．００ｍＬ）溶液にＩｎｔ．２４＿ＣＯＣｌ（６３．９ｍｇ、１９１ｕｍｏｌ、１．１ｅｑ）を０℃で添加する。混合物を２５℃で３時間攪拌する。２５℃でＭｅＯＨ（１．００ｍＬ）を添加して反応混合物をクエンチし、且つ減圧下で濃縮して、残渣を得る。残渣ＭｅＯＨ（１ｍＬ）及びNH_3／ＭｅＯＨ（７Ｍ、１ｍＬ）に溶解させる。混合物を７０℃で２時間攪拌する。ＬＣＭＳによって出発物質の完全消費を示し、また必要な質量を有する一つの主要なピークが検出される。反応混合物を減圧下で濃縮する。残渣を分取型ＨＰＬＣ（カラム：Ｗａｔｅｒｓ　Ｘｂｒｉｄｇｅ　ＢＥＨ　Ｃ１８　１００×３０ｍｍ×１０ｕｍ、移動相：［水（NH_4HCO_3）－ＡＣＮ］、Ｂ％：３０％～６０％、８分間、ＵＶ２２０ｎｍ＆２５４ｎｍ）によって精製して、黄色固体状の４－アミノ－７－フルオロ－Ｎ－（１－メトキシプロパン－２－イル）－３－メチル－Ｎ－（（６－（トリフルオロメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－２－イル）メチル）イミダゾール［１，５－ａ］キノキサリン－８－カルボキサミド（実施例２８７）（５８．１ｍｇ、１０９ｕｍｏｌ、６４．２％収率）を得る。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２９－８．５４（ｍ，２Ｈ），８．１８－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．６６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．３８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．７２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．９５－４．３９（ｍ，２Ｈ），４．２２－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），３．３１－３．１０（ｍ，３Ｈ），２．６３（ｓ，３Ｈ），１．２１（ｂｒ　ｓ，３Ｈ）ＬＣ－ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ＝５３０．２［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１４８】

以下の化合物は、一般的な方法に基づいて合成され、生成物の構造は、表１及び表２に示され、生成物の特徴付けは、次のとおりである。

【０１４９】

【表２－１】

表 3

実施例番号	特徴付けデータ	実施例番号	特徴付けデータ
1	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.89 - 8.73 (m, 3H), 8.34 (br s, 1H), 8.13 (br s, 2H), 7.72 - 7.49 (m, 4H), 7.40 (t, J=4.9 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 5.49 - 5.35 (m, 1H), 4.93 (d, J=17.1 Hz, 1H), 4.52 (br d, J=15.4 Hz, 1H), 1.63 (br d, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt = 2.600 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 493.2; $C_{24}H_{19}F_3N_8O$	2	^{1}H NMR (400 MHz, MeOD) δ 9.06 (d, *J* = 4.8 Hz, 2H), 8.74 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.02 – 7.76 (m, 3H), 7.65 (s, 1H), 4.87 (s, 2H), 3.32 (d, *J* = 8.8 Hz, 2H), 2.44 2.20 (m, 1H), 2.00 (d, *J* = 8.0 Hz, 3H), 1.59 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.995 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 507.1; $C_{25}H_{21}F_3N_8O$
3	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.90 - 8.70 (m, 3H), 8.33 - 8.01 (m, 2H), 7.63 - 7.27 (m, 4H), 6.73 (br s, 2H), 5.54 (br s, 1H), 4.87 (br d, J=15.3 Hz, 1H), 4.57 (br s, 1H), 2.93 - 2.62 (m, 3H), 2.57 (s, 3H), 1.59 (d, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt =2.792 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 521.2; $C_{26}H_{23}F_3N_8O$	4	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.84 (br s, 1 H) 8.79 (br d, J=4.63 Hz, 2 H) 8.28 (br s, 1 H) 8.13 (br d, J=6.75 Hz, 1 H) 7.80 - 8.01 (m, 1 H) 7.49 - 7.72 (m, 3 H) 7.29 - 7.47 (m, 1 H) 6.99 (br s, 2 H) 5.43 (br s, 1 H) 4.92 (br d, J=17.01 Hz, 1 H) 4.52 (br d, J=16.51 Hz, 1 H) 2.50 (br s, 3 H) 1.62 (br d, J=7.00 Hz, 3 H) LC-MS: Rt = 2.693 min , (ESI) *m/z* = 507.2 [M+H]+; $C_{25}H_{21}F_3N_8O$
5	NT	6	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.85 (br s, 1H), 8.80 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.29 - 7.96 (m, 2H), 7.76 - 7.24 (m, 4H), 6.96 (br s, 2H), 5.74 - 5.30 (m, 1H), 5.03 - 4.79 (m, 1H), 4.54 (br d, J=16.8 Hz, 1H), 2.45 - 2.32 (m, 6H), 1.63 (d, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt =3.277 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 521.2; $C_{26}H_{23}F_3N_8O$
9	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (br d, J=19.59 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.15-8.27 (m, 2H), 7.87 (d, J=12.98 Hz, 1H), 7.57-7.68 (m, 3H), 5.02 (s, 1H), 4.88 (s, 1H), 3.63 (br d, J=7.26 Hz, 1H), 3.51-3.56 (m, 1H), 2.97 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 1.18 (td, J=6.99, 14.20 Hz, 3H). LC-MS: Rt =3.430 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 430.1; $C_{20}H_{18}F_3N_7O$	10	NT
11	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 10.76 (br s, 1H), 8.78 (br t, J=4.84 Hz, 3H), 8.10 (br s, 1H), 7.45-7.68 (m, 1H), 7.39 (br s, 1H), 7.03 (br d, J=14.53 Hz, 1H), 6.89 (br s, 2H), 5.32-5.71 (m, 1H), 4.79-4.91 (m, 1H), 4.53 (br d, J=16.29 Hz, 1H), 4.16 (br s, 1H), 3.96 (br s, 1H), 3.37-3.71 (m, 4H), 2.59-2.88 (m, 1H), 1.52-1.61 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.669 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 513.2; $C_{25}H_{23}F_3N_6O_3$	12	^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD) Shift 7.91 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.76 Hz, 1H), 7.53 (d, J=8.76 Hz, 1H), 7.09 (t, JH-F = 9.76 Hz, 2H), 4.66-4.84 (m, 2H), 4.03 (s, 3H), 3.73-3.87 (m, 2H), 3.49-3.73 (m, 3H), 3.14-3.28 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.83-2.92 (m, 2H), 2.81 (s, 3H), 2.02-2.22 (m, 4H). ^{19}F NMR (376 MHz, CD_3OD) Shift-145.43. LC-MS: Rt =3.170 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 506.2; $C_{26}H_{22}F_3N_7O$
13	NT	14	NT

【０１５０】

【表２－２】

15	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (br s, 1H), 8.20 (br d, J=6.9 Hz, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.61 (br d, J=8.1 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 6.72 (br s, 2H), 4.82 (br s, 2H), 3.45 (q, J=6.9 Hz, 2H), 3.10 - 2.60 (m, 3H), 2.56 (br s, 3H), 1.14 (t, J=7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt =2.623 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 443.1; $C_{22}H_{21}F_3N_6O$	16	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.85 (s, 1H), 8.77 (d, J=4.88 Hz, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.17 (br d, J=8.50 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 8.03 (br d, J=8.88 Hz, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.53-7.71 (m, 3H), 7.35-7.42 (m, 1H), 5.91-5.99 (m, 1H), 5.81 (br d, J=7.25 Hz, 1H), 5.33 (br d, J=17.76 Hz, 1H), 5.26-5.39 (m, 1H), 4.97-5.09 (m, 1H), 4.51 (br d, J=17.01 Hz, 1H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.28 (br s, 1H), 2.93 (s, 2H), 2.88 (s, 1H), 2.53-2.58 (m, 1H), 1.67 (d, J=6.88 Hz, 2H), 1.60 (br d, J=7.13 Hz, 1H), 1.24 (s, 1H). LC-MS: RT =1.542 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 508.1; $C_{24}H_{20}F_3N_9O$
17	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.66 (d, J=6.88 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.66 (d, J=8.88 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.30 (br s, 2H), 7.17-7.25 (m, 1H), 6.89 (br t, J=6.69 Hz, 1H), 6.59 (s, 1H), 4.77 (br s, 2H), 3.41-3.57 (m, 2H), 2.54-3.11 (m, 3H), 1.17 (t, J=7.00 Hz, 3H). LC-MS: Rt =1.262 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 400.1; $C_{22}H_{21}N_7O$	18	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.95 (br s, 1H), 8.09-8.36 (m, 1H), 7.72-8.08 (m, 2H), 7.34-7.67 (m, 3H), 7.02-7.33 (m, 1H), 4.52-5.03 (m, 2H), 3.50 (br s, 2H), 2.95 (s, 2H), 2.65 (s, 1H), 0.95-1.20 (m, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.76 (br d, J=50.35 Hz, 3F), -119.58 (br d, J=123.60 Hz, 1F). LC-MS: Rt =1.653 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 447.2; $C_{21}H_{18}F_4N_6O$
19	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (br s, 1H), 8.21 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 8.11 (br s, 1H), 7.73 - 7.27 (m, 3H), 6.93 (br s, 2H), 4.84 (br s, 2H), 3.46 (br s, 2H), 2.46 - 2.17 (m, 6H), 1.14 (br s, 3H) . LC-MS: Rt =3.237 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 443.2; $C_{22}H_{21}F_3N_6O$	20	^1H NMR (400 MHz, D_2O) Shift 7.56-7.65 (m, 4H), 7.47-7.55 (m, 2H), 7.30 (dd, *J*=2.76, 10.54 Hz, 1H), 7.10-7.16 (m, 1H), 4.45-4.58 (m, 2H), 3.95-4.04 (m, 1H), 3.82-3.94 (m, 3H), 3.64-3.70 (m, 2H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.30-3.40 (m, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 2.34-2.47 (m, 1H), 2.17-2.31 (m, 3H), 2.07-2.17 (m, 1H), 1.82-1.99 (m, 1H). LC-MS: Rt =3.077 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 428.2; $C_{22}H_{20}F_3N_5O$
21	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.26 (s, 1H), 8.53 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.44 - 7.39 (m, 1H), 7.34 (br s, 2H), 5.13 (s, 2H), 3.41 (br d, J=7.3 Hz, 2H), 3.33 (br s, 1H), 2.92 (br s, 2H), 2.13 - 1.91 (m, 1H), 0.76 (br s, 6H). LC-MS: Rt =0.723 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 446.3; $C_{23}H_{23}N_7OS$	22	NT
23	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.10 - 8.60 (m, 3H), 8.52 - 8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.65 (br s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 5.10 - 4.72 (m, 2H), 3.45 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 2.84 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 1H), 1.08 - 0.62 (m, 6H). LC-MS: Rt =1.623 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 442.2; $C_{25}H_{27}N_7O$	24	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.50 (br d, J=6.60 Hz, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.53 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.41 (s, 2H), 7.23-7.30 (m, 2H), 6.89 (t, J=6.71 Hz, 1H), 5.03 (br d, J=6.82 Hz, 1H), 3.45-3.53 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.58 (br d, J=6.82 Hz, 3H), 0.72-1.15 (m, 3H). LC-MS: Rt =3.743 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 432.3;

【０１５１】

【表２－３】

25	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.10 - 8.60 (m, 3H), 8.52 - 8.27 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.05 - 7.88 (m, 2H), 7.65 (br s, 2H), 7.52 (br s, 1H), 5.10 - 4.72 (m, 2H), 3.45 - 3.18 (m, 2H), 3.14 - 2.84 (m, 3H), 2.68 (s, 3H), 2.16 - 1.88 (m, 1H), 1.08 - 0.62 (m, 6H). LC-MS: Rt =1.623 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 442.2; $C_{25}H_{27}N_7O$	26	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.45-8.60 (m, 1H), 7.82-8.31 (m, 2H), 7.42-7.82 (m, 5H), 7.13-7.31 (m, 1H), 6.83-6.92 (m, 1H), 4.30-5.09 (m, 2H), 3.11-3.33 (m, 2H), 2.55 (br s, 3H), 1.87-2.23 (m, 1H), 0.59-1.04 (m, 6H). LC-MS: Rt =1.568 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 429.2; $C_{23}H_{24}N_8O$
27	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.42-8.65 (m, 1H), 7.93-8.31 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.69-7.85 (m, 1H), 7.35-7.62 (m, 3H), 7.11-7.34 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.71 Hz, 1H), 4.50-4.93 (m, 2H), 3.44-3.68 (m, 4H), 3.10-3.32 (m, 3H), 2.73-2.97 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.21, -119.78. LC-MS: Rt =1.289 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 448.3; $C_{23}H_{22}FN_7O_2$	28	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.01-8.11 (m, 1H), 7.39-7.52 (m, 3H), 7.28-7.39 (m, 2H), 6.76 (br s, 2H), 5.49-6.49 (m, 1H), 4.61-4.80 (m, 2H), 2.87-2.95 (m, 3H), 2.64-2.70 (m, 3H), 2.58 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -59.29 (s, 3F). LC-MS: Rt =1.840 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 522.2; $C_{26}H_{22}F_3N_7O_2$
29	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (s, 1H), 8.44-8.55 (m, 2H), 7.96 (s, 1H), 7.51-7.60 (m, 2H), 7.38 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.16-7.26 (m, 1H), 6.88 (t, J=6.27 Hz, 1H), 6.82 (br s, 2H), 5.01-5.39 (m, 1H), 4.53-4.71 (m, 1H), 4.11-4.48 (m, 1H), 3.84 (dd, J=3.85, 11.77 Hz, 1H), 3.62-3.77 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.94 (d, J=7.04 Hz, 3H). LC-MS: Rt =2.003 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 442.2; $C_{24}H_{23}N_7O_2$	30	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41 - 8.63 (m, 1 H),7.92 - 8.15 (m, 1 H), 7.71 - 7.91 (m, 2 H),7.33 - 7.56 (m, 3 H), 7.14 - 7.27 (m, 2 H), 6.88 (t, J=6.75 Hz, 1 H), 4.34 - 5.02 (m, 2 H), 2.82 - 3.18 (m, 2 H), 2.52 - 2.81 (m, 2 H), 1.93 - 2.26 (m, 3 H), 1.56 - 1.87 (m, 3 H). LC-MS: Rt =1.462 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 456.2; $C_{25}H_{22}FN_7O$
31	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.10-9.39 (m, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.16-8.74 (m, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (d, J=7.53 Hz, 1H), 7.48 (d, J=9.54 Hz, 1H), 6.74-7.36 (m, 3H), 4.16-5.89 (m, 2H), 3.49-3.96 (m, 4H), 2.55-2.68 (m, 3H), 0.92 (d, J=6.53 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.43, -118.60, -119.72. LC-MS: Rt =1.583 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 528.2; $C_{25}H_{21}F_4N_7O_2$	32	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.47-8.58 (m, 1H), 7.85-8.46 (m, 2H), 7.75-7.85 (s, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.43 (br s, 2H), 7.20-7.32 (m, 2H), 6.89 (t, J=6.71 Hz, 1H), 4.85-5.92 (m, 1H), 3.39-3.62 (m, 3H), 3.20 (s, 3H), 3.05-3.28 (m, 1H) 2.92 (s, 3H), 1.50-1.75 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -118.53, -119.65, -120.69. LC-MS: Rt =1.383 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁻ 462.3; $C_{24}H_{24}FN_7O_2$
33	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.22-8.61 (m, 2H), 7.87-8.07 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.11-7.30 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.65 Hz, 1H), 4.12-5.23 (m, 2H), 3.51-3.92 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.26, -120.20. LC-MS: Rt =2.304 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 460.2; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$	34	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.89 (s, 1H), 8.30 (d, J=9.26 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.23 (d, J=10.13 Hz, 1H), 5.75 (br s, 1H), 4.78 (d, J=10.88 Hz, 1H), 3.55-4.13 (m, 4H), 2.90 (s, 3H), 0.91 (d, J=5.63 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.49, -119.37, -120.53. LC-MS: Rt =1.701 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 507.3; $C_{23}H_{19}F_5N_6O_2$
35	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.17-9.31 (m, 1H), 7.94-8.30 (m, 2H), 7.77-7.87 (m, 1H), 7.69-7.76 (m, 1H), 7.38-7.56 (m, 3H), 7.23 (d, J=11.00 Hz,	36	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.86-9.15 (m, 1H), 8.17-8.80 (m, 2H), 7.92 (br s, 1H), 7.57 (d, J=7.78 Hz, 1H), 6.72-7.34 (m, 5H), 5.41-5.85 (m,

【０１５２】

【表２－４】

	1H), 4.54-4.89 (m, 2H), 2.78-2.98 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.38, -60.44, -118.63, -119.29. LC-MS: Rt =1.503 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 475.2; $C_{22}H_{14}D_3F_4N_7O$		0.2H), 4.28-5.16 (m, 1.8H), 3.53-3.92 (m, 4H), 2.60 (s, 3H), 0.94 (d, J=6.53 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.70, -120.05. LC-MS: Rt =2.166 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.2; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
37	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.40-8.64 (m, 1H), 7.95-8.32 (m, 1H), 7.69-7.94 (m, 2H), 7.40-7.61 (m, 3H), 7.15-7.36 (m, 2H), 6.89 (t, J=6.60 Hz, 1H), 6.11-6.50 (m, 1H), 4.53-5.04 (m, 2H), 3.63-4.10 (m, 2H), 2.72-2.98 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.26, -119.63, -120.56, -121.90. LC-MS: Rt =1.400 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 452.2; $C_{22}H_{18}F_3N_7O$	38	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.22-8.61 (m, 2H), 7.87-8.07 (m, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.47-7.55 (m, 1H), 7.41 (br s, 2H), 7.11-7.30 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.65 Hz, 1H), 4.12-5.23 (m, 2H), 3.51-3.92 (m, 3H), 2.92 (s, 3H), 0.88 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.26, -120.20. LC-MS: Rt =2.304 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.2; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
39	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.34-8.54 (m, 1H), 7.94-8.11 (m, 1H), 7.71-7.94 (m, 2H), 7.32-7.68 (m, 3H), 7.10-7.30 (m, 2H), 6.77-6.93 (m, 1H), 3.78-4.09 (m, 0.7H), 3.49-3.74 (m, 4H), 3.02-3.08 (m, 0.3H), 2.85-2.99 (m, 3H), 2.04-2.42 (m, 2H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -118.69, -118.71. LC-MS: Rt =1.321 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 430.2; $C_{23}H_{20}FN_7O$	40	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.96-8.18 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.05-7.38 (m, 4H), 5.42-6.43 (m, 1H), 4.54-4.85 (m, 2H), 2.95 (br d, J=9.76 Hz, 3H), 2.55-2.68 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -119.37 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.813 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 470.1; $C_{21}H_{17}BrFN_5O_2$
41	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41-8.58 (m, 1H), 8.21 (s, 0.21H, HCOOH), 7.91-8.15 (m, 1H), 7.65-7.90 (m, 2H), 7.33-7.59 (m, 3H), 7.13-7.32 (m, 2H), 6.87 (t, J=6.53 Hz, 1H), 4.57-4.98 (m, 2H), 4.05-4.57 (m, 1H), 3.71-4.01 (m, 1H), 3.44-3.52 (m, 3H), 2.91-3.16 (m, 3.9H), 2.58-2.65 (m, 0.6H), 1.91-2.03 (m, 2.5H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.18, -119.36, -119.98. LC-MS: Rt =1.349 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.3; $C_{24}H_{23}F_6N_7OS$	42	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.15-9.31 (m, 1H), 7.94-8.28 (m, 2H), 7.66-7.88 (m, 2H), 7.34-7.55 (m, 3H), 7.16-7.29 (m, 1H), 4.52-4.91 (m, 2H), 3.43-3.52 (m, 2H), 2.78-3.00 (m, 3H), 1.03-1.19 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.37, -60.44, -119.21, -119.92. LC-MS: Rt =1.580 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.3; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$
43	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41-8.61 (m, 1H), 7.93-8.13 (m, 1H), 7.69-7.89 (m, 2H), 7.34-7.58 (m, 3H), 7.12-7.31 (m, 2H), 6.87 (t, J=6.71 Hz, 1H), 4.11-5.02 (m, 3H), 2.57-3.02 (m, 3H), 1.78-2.31 (m, 4H), 1.30-1.70 (m, 2H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.35, -119.94. LC-MS: Rt =1.452 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 444.3; $C_{24}H_{22}FN_7O$	44	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.40-8.61 (m, 1H), 7.97-8.28 (m, 1H), 7.69-7.92 (m, 2H), 7.40-7.62 (m, 3H), 7.19-7.34 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.49 Hz, 1H), 4.59-5.05 (m, 2H), 4.10-4.59 (m, 2H), 2.71-2.96 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -68.10, -68.99, -119.46, -120.09. LC-MS: Rt =1.337 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 444.3; $C_{22}H_{17}F_4N_7O$
45	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.13 - 9.28 (m, 1 H) 7.98 (br s, 2 H) 7.54 - 7.88 (m, 3 H) 7.36 - 7.53 (m, 3 H) 7.12 - 7.32 (m, 1 H) 7.02 (br d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.90 - 5.20 (m, 2 H) 3.54 - 3.82 (m, 3 H) 2.73 - 2.94 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.66 (s, 1 F) -	46	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (br s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.19-7.43 (m, 4H), 5.43-6.46 (m, 1H), 4.50-4.91 (m, 2H), 2.97 (br d, J=13.20 Hz, 3H), 2.57 (br d, J=6.16 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -

【０１５３】

【表２－５】

	119.61 - -117.01 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.496 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$		59.30 (br s, 3F), -119.40 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.836 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 526.2; $C_{25}H_{19}F_4N_7O_2$
47	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.12-9.33 (m, 1H), 8.05-8.17 (m, 1H), 7.90-8.02 (m, 1H), 7.67-7.88 (m, 2H), 7.36-7.49 (m, 3H), 7.23 (d, J=10.78 Hz, 1H), 4.47-4.96 (m, 2H), 3.40 (br s, 2H), 2.71-2.96 (m, 3H), 1.90-2.20 (m, 1H), 0.66-0.99 (m, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -84.67--83.60 (m, 3F), -113.70--112.30 (m, 2F), -120.55--118.62 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.887 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 564.3; $C_{26}H_{23}F_6N_7O$	48	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.13 - 9.28 (m, 1 H) 7.98 (br s, 2 H) 7.54 - 7.88 (m, 3 H) 7.36 - 7.53 (m, 3 H) 7.12 - 7.32 (m, 1 H) 7.02 (br d, J=10.88 Hz, 1 H) 4.90 - 5.20 (m, 2 H) 3.54 - 3.82 (m, 3 H) 2.73 - 2.94 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.66 (s, 1 F) -119.61 - -117.01 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.496 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁻ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$
49	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41-8.61 (m, 1H), 7.93-8.34 (m, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 7.71-7.85 (m, 1H), 7.32-7.71 (m, 3H), 7.13-7.32 (m, 2H), 6.88 (t, J=6.63 Hz, 1H), 4.39-4.89 (m, 2H), 3.38-3.58 (m, 2H), 2.75-3.04 (m, 3H), 1.01-1.21 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.31, -119.99. LC-MS: Rt =1.329 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 418.2; $C_{22}H_{20}FN_7O$	50	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.37-8.66 (m, 1H), 7.93-8.18 (m, 1H), 7.67-7.89 (m, 2H), 7.33-7.59 (m, 3H), 7.06-7.31 (m, 2H), 6.77-6.95 (m, 1H), 3.77-4.89 (m, 4H), 2.99-3.23 (m, 3H), 2.68-2.99 (m, 3H), 1.18-2.05 (m, 6H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.06, -119.59, -120.35. LC-MS: Rt =1.454 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 488.3; $C_{26}H_{26}FN_7O_2$
51	(400MHz, DMSO-d6) Shift 8.77 - 8.46 (m, 3H), 7.98 (s, 1H), 7.88 - 7.65 (m, 3H), 7.55 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.28 (br s, 1H), 6.91 (br t, J=6.5 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 3.73 - 3.51 (m, 2H), 3.03 - 2.62 (m, 3H), 1.25 - 1.06 (m, 3H). LC-MS: Rt =2.973 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁻ 401.2; $C_{21}H_{20}N_8O$	52	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.43-8.63 (m, 1H), 7.98-8.29 (m, 1H), 7.85-7.94 (m, 1H), 7.74-7.84 (m, 1H), 7.35-7.62 (m, 3H), 7.15-7.32 (m, 2H), 6.89 (t, J=6.65 Hz, 1H), 4.55-4.94 (m, 2H), 3.57-3.85 (m, 2H), 2.70-2.97 (m, 5H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.41. LC-MS: Rt =1.241 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 443.2; $C_{23}H_{19}FN_8O$
53	1H NMR (400MHz. DMSO-d6) Shift 8.37 - 7.75 (m, 2H), 8.39 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.07 - 6.93 (m, 1H), 6.95 - 6.42 (m, 1H), 4.90 - 4.47 (m, 2H), 3.27 - 3.03 (m, 1H), 3.33 - 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.23 - 1.95 (m, 1H), 1.00 - 0.66 (m, 6H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.073, -120.192; 158.442, -159.220. LC-MS: Rt =1.97 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁺ 464.1; $C_{24}H_{23}F_2N_7O$	54	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.01 (s, 0.7H), 8.66 (s, 0.3H), 8.53 (d, J=6.60 Hz, 0.7H), 8.31 (d, J=6.60 Hz, 0.3H), 8.04-8.20 (m, 1H), 7.35-7.86 (m, 2H), 7.08-7.26 (m, 2H), 6.91-7.08 (m, 2H), 6.71-6.91 (m, 1H), 4.19-5.11 (m, 3H), 2.75-2.86 (m, 1H), 2.63-2.70 (m, 1H), 2.56-2.63 (m, 3H), 2.34-2.46 (m, 1H), 2.15-2.27 (m, 3H), 1.92-2.15 (m, 2H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -118.93, -119.11, -119.89. LC-MS: Rt =1.824 min, (ESI) *m/z*. [M+H]⁻ 572.3; $C_{24}H_{23}F_6N_7OS$
55	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.95-8.03 (m, 1H), 7.80-7.84 (m, 1H), 7.40-7.52 (m, 4H), 7.18-7.24 (m, 1H), 7.04-7.10 (m, 1H), 6.97-7.03 (m, 1H), 3.56-3.65 (m, 1H), 3.41-3.47 (m, 4H), 3.21-3.31 (m, 2H), 3.21-3.30 (m, 1H), 2.88-2.97 (m, 3H), 1.76-1.92 (m, 2H), 1.59-1.74 (m, 2H), 1.52-1.59 (m, 2H).	56	1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) Shift 8.28-8.68 (m, 1H), 7.57-8.19 (m, 3H), 7.07-7.57 (m, 5H), 6.75-6.98 (m, 1H), 5.49-5.86 (m, 1H), 4.44-5.01 (m, 2H), 3.74-4.41 (m, 2H), 2.93 (s, 3H), 1.18-1.96 (m, 6H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -118.56,

【０１５４】

【表２－６】

	19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -59.31, -59.34, -119.07. -119.10. LC-MS: Rt =1.959 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 549.3; $C_{27}H_{26}F_4N_6O$		-120.12. LC-MS: Rt =1.365 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.3; $C_{25}H_{24}FN_7O_2$
57	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.65 (d, J=6.16 Hz, 1H), 8.49 (br d, J=6.60 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.84-7.93 (m, 2H), 7.58 (br d, J=17.83 Hz, 2H), 7.47-7.53 (m, 1H), 7.20-7.26 (m, 1H), 6.88 (q, J=7.41 Hz, 1H), 4.78 (br d, J=6.16 Hz, 2H), 3.46-3.62 (m, 2H), 2.88-3.00 (m, 3H), 1.15-1.25 (m, 3H) LC-MS: Rt =1.640 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 401.2; $C_{21}H_{20}N_8O$	58	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.43-8.60 (m, 1H), 7.93-8.23 (m, 1H), 7.84-7.93 (m, 1H), 7.75-7.84 (m, 1H), 7.35-7.56 (m, 4H), 7.18-7.29 (m, 1H), 6.82-6.92 (m, 1H), 3.84-5.07 (m, 2H), 3.01-3.32 (m, 2H), 2.78-2.96 (m, 3H), 1.00-1.23 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.390 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 434.2; $C_{22}H_{20}ClN_7O$
59	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.18 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.33 - 8.14 (m, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.87 - 7.68 (m, 5H), 7.47 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.68 (br s, 3H), 2.71 (s, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -60.427. LC-MS: Rt =3.535 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 521.3; $C_{24}H_{19}F_3N_{10}O$	60	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.37 - 7.75 (m, 2H), 8.39 - 7.73 (m, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 3H), 7.33 - 7.19 (m, 2H), 7.07 - 6.93 (m, 1H), 6.95 - 6.42 (m, 1H), 4.90 - 4.47 (m, 2H), 3.27 - 3.03 (m, 1H), 3.33 - 3.03 (m, 1H), 2.89 (s, 3H), 2.23 - 1.95 (m, 1H), 1.00 - 0.66 (m, 6H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.073, -120.192; 158.442, -159.220. LC-MS: Rt =1.97 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 464.1; $C_{24}H_{23}F_2N_7O$
61	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.82 (br d, J=5.72 Hz, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.97 (br d, J=5.72 Hz, 1H), 7.65-7.84 (m, 3H), 7.47 (br s, 2H), 7.25 (br s, 1H), 7.04 (br d, J=5.94 Hz, 2H), 5.10 (br s, 2H), 3.60 (br s, 3H), 2.78-3.06 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.453 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$	62	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (d, J=6.38 Hz, 1H), 8.13-8.31 (m, 1H), 7.31-7.55 (m, 2H), 7.15 (dd, J=5.72, 11.00 Hz, 1H), 6.90-7.11 (m, 4H), 3.48-3.77 (m, 3H), 3.12-3.37 (m, 5H), 2.61 (m, 3H), 1.76-1.93 (m, 2H), 1.59-1.72 (m, 2H), 1.50-1.58 (m, 2H) 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -59.35, -118.93, -119.08. LC-MS: Rt =1.988 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{27}H_{26}F_4N_6O$
63	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.33 (br s, 1H), 7.88-8.42 (m, 2H), 7.55-7.85 (m, 3H), 7.37-7.55 (m, 3H), 6.91-7.36 (m, 2H), 4.92-5.14 (m, 2H), 3.48-3.85 (m, 3H), 2.74-2.93 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.51--115.64 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.204 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 495.3; $C_{25}H_{19}FN_{10}O$	64	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.95-8.11 (m, 1H), 7.82 (d, J=5.52 Hz, 1H), 7.34-7.58 (m, 4H), 7.17-7.26 (m, 1H), 6.38-6.63 (m, 2H), 3.67-4.03 (m, 5H), 3.42-3.65 (m, 3H), 2.94 (s, 3H), 2.09-2.28 (m, 2H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -59.03, -59.05, -118.69, -118.86. LC-MS: Rt =1.905 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.3; $C_{25}H_{22}F_4N_6O$
65	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.33-8.61 (m, 1H), 8.20 (s, 0.6H, HCOOH), 7.63-8.05 (m, 3H), 7.33-7.61 (m, 3H), 7.09-7.30 (m, 2H), 6.72-6.96 (m, 1H), 4.34-5.03 (m, 3H), 2.63-3.02 (m, 6H), 1.92-2.35 (m, 6H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.22, -122.68. LC-MS: Rt =1.344 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 473.3;	66	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.23 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.45 (br s, 1H), 7.97-8.15 (m, 2H), 7.84-7.88 (m, 1H), 7.70 (br d, J=14.30 Hz, 2H), 7.57 (br s, 2H), 7.45 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 5.05-5.30 (m, 2H), 3.56-3.88 (m, 3H), 2.91 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.484 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 521.3; $C_{24}H_{19}F_3N_{10}O$

【０１５５】

【表２－７】

	$C_{25}H_{25}FN_8O$		
67	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.41 - 8.56 (m, 2 H) 8.21 - 8.32 (m, 1 H) 7.99 - 8.14 (m, 1 H) 7.87 - 7.95 (m, 1 H) 7.76 - 7.86 (m, 2 H) 7.44 - 7.56 (m, 3 H) 7.16 (s, 2 H) 6.81 - 7.03 (m, 2 H) 5.15 - 5.26 (m, 2 H) 2.88 (s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.24 - -115.16 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.271 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 467.2; $C_{25}H_{19}FN_8O$	68	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.02-8.43 (m, 2H), 7.62-8.02 (m, 3H), 7.19-7.62 (m, 4H), 6.83-7.19 (m, 2H), 4.75-5.19 (m, 1H), 4.75-5.19 (m, 1H), 3.51-3.83 (m, 6H), 2.68-2.97 (m, 3H) LC-MS: Rt =1.319 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.3 $C_{25}H_{22}FN_9O_2$
69	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.53 - 8.36 (m, 1H), 8.28 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.75 (m, 2H), 7.55 - 7.37 (m, 3H), 7.29 - 7.16 (m, 2H), 4.87 - 4.43 (m, 2H), 3.58 (br t, J=4.2 Hz, 4H), 3.52 - 3.36 (m, 4H), 3.00 - 2.76 (m, 3H), 2.45 - 2.29 (m, 4H), 1.19 - 1.05 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.304, -120.046. LC-MS: Rt =3.633 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.3 $C_{27}H_{29}FN_8O_2$	70	NT
71	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.55-8.69 (m, 1H), 8.17 (br s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.10-7.31 (m, 2H), 6.86 (t, J=6.60 Hz, 1H)124, 6.61 (br s, 1H), 4.61-5.85 (m, 2H), 3.50-4.04 (m, 3H), 3.28-3.36 (m, 1H), 2.68-3.06 (m, 3H), 0.80-1.01 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.63 LC-MS: Rt =1.479 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.3; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$	72	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.31-8.45 (m, 1H), 7.92-8.17 (m, 1H), 7.72-7.85 (m, 2H), 7.58-7.69 (m, 1H), 7.44 (br s, 3H), 7.14-7.32 (m, 2H), 7.02 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 4.83-5.08 (m, 2H), 3.53-3.86 (m, 3H), 3.39-3.48 (m, 2H), 2.64-2.95 (m, 3H), 2.16 (br s, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.02--116.80 (m, 1F).LC-MS: Rt =1.342 (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.4; $C_{27}H_{27}FN_{10}O$
73	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.16-9.45 (m, 1H), 8.38-8.63 (m, 2H), 7.71-8.04 (m, 3H), 7.38-7.53 (m, 2H), 7.18-7.31 (m, 1H), 4.85-5.12 (m, 2H), 2.54-2.93 (m, 5H), 1.08-1.25 (m, 3H) 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -66.23, -119.4, -119.5. LC-MS: Rt =1.625 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 530.3; $C_{24}H_{19}F_4N_7OS$	74	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.14-8.38 (m, 2H), 7.75-8.01 (m, 1H), 7.35-7.55 (m, 3H), 7.18-7.31 (m, 2H), 6.85 (br d, J=7.04 Hz, 1H), 5.53-5.67 (m, 1H), 4.45-4.94 (m, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.77-2.97 (m, 3H), 1.48-1.70 (m, 6H), 0.98-1.26 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -121.18--118.30 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.370 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.3; $C_{25}H_{26}FN_7O_2$
75	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (br s, 1H), 8.48 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.19-7.56 (m, 6H), 5.51 (br s, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.05-3.26 (m, 2H), 2.97 (br s, 3H), 0.97 (br s, 3H). LC-MS: Rt =1.752 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 540.2; $C_{26}H_{21}F_4N_7O_2$	76	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.14-8.38 (m, 2H), 7.75-8.01 (m, 1H), 7.35-7.55 (m, 3H), 7.18-7.31 (m, 2H), 6.85 (br d, J=7.04 Hz, 1H), 5.53-5.67 (m, 1H), 4.45-4.94 (m, 2H), 3.44 (br s, 2H), 2.77-2.97 (m, 3H), 1.48-1.70 (m, 6H), 0.98-1.26 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -121.18--118.30 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.370 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.3; $C_{25}H_{26}FN_7O_2$
77	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.06 - 8.84 (m, 1H), 8.31 (d, J=6.6 Hz, 1H), 8.24 - 8.11 (m, 1H), 7.52 (br t,	78	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.50 - 8.26 (m, 1H), 8.21 - 7.93 (m, 1H), 7.81 (br d, J=5.9 Hz, 2H), 7.63 (br

【０１５６】

【表２－８】

	J=7.5 Hz, 1H), 7.33 - 6.89 (m, 5H), 4.94 - 4.45 (m, 2H), 3.60 (br s, 2H), 2.61 (d, J=2.4 Hz, 3H), 1.22 - 1.07 (m, 3H).19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.164, -119.681; -157.688, -158.649. C-MS: Rt =3.824 (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 436.3 $C_{22}H_{19}F_2N_7O$		s, 1H), 7.44 (s, 3H), 7.35 - 7.13 (m, 2H), 7.02 (br d, J=10.3 Hz, 1H), 5.12 - 4.86 (m, 2H), 3.86 - 3.46 (m, 9H), 2.96 - 2.69 (m, 3H), 2.44 - 2.30 (m, 4H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -117.195, -119.505. LC-MS: Rt =1.673 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 569.2; $C_{29}H_{29}FN_{10}O_2$
79	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.25 - 9.27 (m, 1 H) 9.26 (s, 1 H) 9.14 - 9.19 (m, 1 H) 8.87 - 9.01 (m, 1 H) 8.06 (s, 1 H) 6.96 - 7.21 (m, 3 H) 4.62 - 4.95 (m, 2 H) 3.47 - 3.60 (m, 2 H) 2.58 - 2.63 (m, 3 H) 1.05 - 1.20 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -65.75 - -65.59 (m, 1 F) -119.33 - -119.19 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.520 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 487.3; $C_{22}H_{18}F_4N_8O$	80	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.83-9.14 (m, 1H), 7.69-8.26 (m, 4H), 7.39-7.62 (m, 2H), 7.12-7.38 (m, 2H), 4.72-5.15 (m, 2H), 3.48-3.69 (m, 1H), 3.48-3.69 (m, 2H), 2.56-3.02 (m, 3H), 2.50-2.51 (m, 3H), 1.05-1.30 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.36, -119.49. LC-MS: Rt =0.975 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 476.2; $C_{24}H_{22}FN_7OS$
81	1H NMR (400MHz. DMSO-d6) Shift 8.41 - 8.17 (m, 1H), 8.12 - 7.94 (m, 1H), 7.92 - 7.75 (m, 2H), 7.56 - 7.38 (m, 2H), 7.39 - 7.36 (m, 1H), 7.33 - 7.14 (m, 1H), 5.13 (s, 1H), 5.00 - 4.85 (m, 1H), 3.54 (br s, 1H), 3.01 - 2.65 (m, 3H), 1.25 - 1.05 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -64.74 - -66.99 (m, 1F), -118.68 - -120.65 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.521 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 448.2; $C_{20}H_{17}F_4N_7O$	82	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.06 - 8.86 (m, 1H), 8.62 - 8.03 (m, 2H), 7.78 - 6.78 (m, 8H), 5.10 - 4.95 (m, 2H), 3.50 (br s, 3H), 2.62 - 2.59 (m, 3H). F NMR 376MHz, DMSO-d6) Shift -116.957; -157.804, -157.907.LC-MS: Rt =3.475 (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.3 $C_{24}H_{19}F_2N_9O$
83	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.01-8.14 (m, 1H), 7.06-7.54 (m, 2H), 6.96 (s, 1H), 6.60-6.92 (m, 3H), 6.14-6.59 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.12 (s, 3H), 1.72-2.17 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.63, -60.74, -117.34, -119.02. LC-MS: Rt =1.666 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.3; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$	84	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 12.55-12.90 (m, 1H), 8.89-9.00 (m, 1H), 8.12-8.30 (m, 1H), 7.95-8.10 (m, 1H), 7.76-7.90 (m, 1H), 7.52-7.73 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.16-7.37 (m, 1H), 6.97-7.10 (m, 1H), 5.10-5.25 (s, 2H), 2.60-2.98 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.70, -60.82, -117.24, -119.11. LC-MS: Rt =1.490 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 485.3; $C_{22}H_{16}F_4N_8O$
85	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 0.61 - 0.73 (m, 2 H) 0.76 - 0.85 (m, 2 H) 1.01 - 1.14 (m, 3 H) 2.71 - 2.79 (m, 2 H) 2.88 - 3.01 (m, 1 H) 3.39 - 4.00 (m, 2 H) 4.46 - 4.79 (m, 2 H) 7.17 - 7.27 (m, 2 H) 7.31 - 7.60 (m, 4 H) 7.76 - 7.86 (m, 1 H) 7.93 - 8.03 (m, 1 H) 8.30 - 8.36 (m, 1 H). LC-MS: Rt =0.934 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 435.3; $C_{23}H_{23}FN_6O_2$	86	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.15-9.31 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.07-8.16 (m, 1H), 7.92-8.03 (m, 1H), 7.76-7.86 (m, 1H), 7.58-7.75 (m, 2H), 7.41-7.55 (m, 3H), 7.18-7.33 (m, 1H), 4.71-5.17 (m, 2H), 3.53-3.83 (m, 3H), 2.80-2.97 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.544 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 554.2; $C_{25}H_{19}ClF_3N_9O$
87	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.94-8.26 (m, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.46 (br s, 3H), 7.19-7.31 (m, 2H), 7.03 (br d, J=8.36 Hz, 2H), 4.64 (br d, J=11.66 Hz, 1H), 3.62-3.92 (m, 4H), 3.58 (br d, J=5.94 Hz, 1H), 2.93 (br s, 3H), 1.17-1.41 (m, 1H), 0.66-0.90 (m, 5H), 0.63	88	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.72 - 9.11 (m, 1 H) 7.94 - 8.33 (m, 2 H) 7.75 - 7.88 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 7.37 - 7.52 (m, 2 H) 6.94 - 7.33 (m, 2 H) 4.99 - 5.32 (m, 2 H) 3.53 - 3.84 (m, 3 H) 2.90 (br s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -

【０１５７】

【表２－９】

	(br s, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.00 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.751 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 476.3; $C_{26}H_{26}FN_5O_3$		61.16 - -60.44 (m, 1 F) -119.57 - -116.77 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.543 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 499.3; $C_{23}H_{18}F_4N_8O$
89	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.10 - 8.33 (m, 1 H) 8.02 (br d, J=5.02 Hz, 1 H) 7.83 (s, 1 H) 7.51 (br s, 2 H) 7.27 (br d, J=10.79 Hz, 1 H) 5.68 (br d, J=1.51 Hz, 1 H) 4.64 (br d, J=1.51 Hz, 1 H) 3.63 - 4.04 (m, 4 H) 2.95 (br s, 3 H) 0.83 (br s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -59.89 (br s, 1 F) -119.98 (br d, J=52.64 Hz, 1 F) LC-MS: Rt =0.980 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 495.3; $C_{21}H_{18}F_4N_6O_2S$	90	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.72 - 9.11 (m, 1 H) 7.94 - 8.33 (m, 2 H) 7.75 - 7.88 (m, 1 H) 7.52 - 7.73 (m, 2 H) 7.37 - 7.52 (m, 2 H) 6.94 - 7.33 (m, 2 H) 4.99 - 5.32 (m, 2 H) 3.53 - 3.84 (m, 3 H) 2.90 (br s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.16 - -60.44 (m, 1 F) -119.57 - -116.77 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.543 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 499.3; $C_{23}H_{18}F_4N_8O$
91	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.50 (br s, 1H), 7.74-8.27 (m, 2H), 7.62 (br s, 1H), 7.29-7.52 (m, 3H), 6.91-7.29 (m, 2H), 4.74-5.27 (m, 6H), 3.59 (br s, 3H), 2.62-2.98 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.982 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 473.3; $C_{24}H_{21}FN_8O_2$	92	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.35 - 8.50 (m, 7 H) 6.96 - 7.35 (m, 1 H) 4.53 - 5.22 (m, 2 H) 2.60 - 2.98 (m, 3 H) 1.05 - 1.27 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -58.95 - -58.53 (m, 1 F) -120.17 - -118.91 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.613 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 486.2; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$
93	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.83 - 9.07 (m, 1 H) 8.34 - 8.50 (m, 2 H) 8.15 - 8.29 (m, 1 H) 7.62 - 7.72 (m, 1 H) 7.09 - 7.24 (m, 1 H) 6.96 - 7.07 (m, 2 H) 4.61 - 4.95 (m, 2 H) 3.51 - 3.61 (m, 2 H) 2.58 - 2.64 (m, 3 H) 1.05 - 1.19 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -65.19 - -64.80 (m, 1 F) -119.50 (br d, J=20.60 Hz, 1 F). LC-MS: Rt =1.633 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 487.3; $C_{22}H_{18}F_4N_8O$	94	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.06 (s, 1H), 8.25-8.43 (m, 1H), 8.11 (d, J=6.02 Hz, 1H), 7.62-7.92 (m, 2H), 7.10-7.57 (m, 3H), 4.19-5.92 (m, 2H), 3.42-4.07 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 0.75 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.78. LC-MS: Rt =0.567 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 446.1; $C_{23}H_{20}FN_7O_2$
95	1H NMR (400MHz. DMSO-d6) Shift 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (br d, J=19.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.99 - 2.75 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.94 (br d, J=183.1 Hz, 1F) LC-MS: Rt =1.457 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 424.2; $C_{21}H_{22}FN_7O_2$	96	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (s, 0.16H, HCOOH), 7.76-7.99 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 2H), 6.85-7.27 (m, 3H), 6.62-6.78 (m, 1H), 4.30-4.74 (m, 4H), 3.01-3.21 (m, 4H), 2.71-2.96 (m, 3H), 0.93-1.21 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.74, -119.89. LC-MS: Rt =1.623 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^-$ 420.3; $C_{23}H_{22}FN_5O_2$
97	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (s, 1H), 8.06-8.47 (m, 1H), 7.57 (br d, J=7.75 Hz, 1H), 7.33 (br d, J=7.63 Hz, 1H), 7.24 (s, 1H), 7.18 (br d, J=10.76 Hz, 1H), 7.05 (br s, 2H), 5.49-6.15 (m, 1H), 4.50-5.06 (m, 2H), 3.17 (br dd, J=7.75, 14.88 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.83-1.04 (m, 3H) LC-MS: Rt =0.78 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^+$ 474.3; $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$	98	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (s, 0.16H, HCOOH), 7.76-7.99 (m, 2H), 7.35-7.52 (m, 2H), 6.85-7.27 (m, 3H), 6.62-6.78 (m, 1H), 4.30-4.74 (m, 4H), 3.01-3.21 (m, 4H), 2.71-2.96 (m, 3H), 0.93-1.21 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -119.74, -119.89. LC-MS: Rt =1.623 min, (ESI) *m/z*. [M+H]$^-$ 420.3; $C_{23}H_{22}FN_5O_2$

【０１５８】

【表２－１０】

99	1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.96 (br dd, J=6.24, 16.75 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=17.73 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=19.20 Hz, 2H), 7.10-7.35 (m, 3H), 5.21-5.45 (m, 1H), 4.93 (td, J=6.71, 13.60 Hz, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.44-4.63 (m, 3H), 3.44 (br s, 1H), 3.29 (br d, J=11.00 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 0.97-1.20 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.61 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 451.3; $C_{23}H_{23}FN_6O_3$	100	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.13-9.40 (m, 1H), 8.86-9.09 (m, 1H), 8.11-8.31 (m, 1H), 7.71-7.98 (m, 1H), 7.42 (br dd, J=9.35, 19.50 Hz, 1H), 7.16 (br dd, J=10.94, 19.62 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=8.93 Hz, 2H), 6.56-6.83 (m, 1H), 4.54-5.07 (m, 2H), 3.53 (br d, J=5.38 Hz, 1H), 3.29 (br s, 1H), 2.61 (br d, J=9.54 Hz, 3H), 1.02-1.19 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.899 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.3; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$
101	1 H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (d, J=2.45 Hz, 1H), 7.96 (br dd, J=6.24, 16.75 Hz, 1H), 7.81 (br d, J=17.73 Hz, 1H), 7.43 (br d, J=19.20 Hz, 2H), 7.10-7.35 (m, 3H), 5.21-5.45 (m, 1H), 4.93 (td, J=6.71, 13.60 Hz, 2H), 4.74 (br s, 1H), 4.44-4.63 (m, 3H), 3.44 (br s, 1H), 3.29 (br d, J=11.00 Hz, 1H), 2.94 (s, 1H), 2.74 (s, 2H), 0.97-1.20 (m, 3H). LC-MS: Rt =1.572 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 471.2; C23H21F3N6O2	102	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.08 - 7.94 (m, 1H), 7.81 (br d, J=19.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=9.0 Hz, 1H), 7.52 - 7.39 (m, 2H), 7.32 - 7.09 (m, 2H), 4.91 (s, 1H), 4.66 (s, 1H), 4.57 - 4.39 (m, 2H), 3.32 (s, 2H), 2.99 - 2.75 (m, 3H), 1.43 - 1.32 (m, 3H), 1.19 - 1.02 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -119.94 (br d, J=183.1 Hz, 1F) LC-MS: Rt =1.457 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 424.2; $C_{21}H_{22}FN_7O_2$
103	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.03 (br s, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.33 (br s, 1H), 7.67 (br s, 1H), 7.36-7.55 (m, 1H), 6.90-7.31 (m, 3H), 5.57 (br s, 1H), 4.68-5.29 (m, 1H), 4.33-5.75 (m, 1H), 3.49-3.79 (m, 6H), 3.43 (br s, 2H), 2.81 (br d, J=6.24 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.99-1.11 (m, 3H), 0.80 (br d, J=6.97 Hz, 3H). LC-MS: Rt =1.593 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 493.3; $C_{26}H_{29}FN_6O_3$	104	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.75-9.25 (m, 1H), 8.14-8.49 (m, 2H), 7.64-7.86 (m, 1H), 7.46 (br d, J=7.82 Hz, 1H), 7.12-7.24 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.31-4.93 (m, 2H), 3.49-3.65 (m, 4H), 3.00-3.32 (m, 3H), 2.54-2.77 (m, 6H), 2.43 (br s, 4H), 1.04-1.18 (m, 3H), ~90% of purity. LC-MS: Rt =0.774 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 531.3; $C_{28}H_{31}FN_8O_2$
105	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 - 9.12 (m, 1 H) 8.20 - 8.42 (m, 2 H) 7.31 - 7.55 (m, 2 H) 6.93 - 7.31 (m, 3 H) 4.48 (br s, 3 H) 4.17 (br s, 2 H) 3.61 - 3.72 (m, 4 H) 3.31 (br s, 4 H) 2.56 - 2.65 (m, 3 H) 0.64 - 0.87 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -119.96 - -119.49 (m, 1 F). LC-MS: Rt =0.866 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 495.3; $C_{25}H_{27}FN_6O_4$	106	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.81-9.21 (m, 1H), 8.33-8.63 (m, 1H), 7.74-8.31 (m, 3H), 7.40-7.68 (m, 1H), 6.91-7.28 (m, 3H), 5.37-5.90 (m, 1H), 4.71-5.05 (m, 1H), 4.38-4.70 (m, 1H), 3.80-3.93 (m, 3H), 3.22 (br d, J=6.75 Hz, 2H), 2.61 (s, 3H), 0.69-1.12 (m, 3H). LC-MS: Rt =2.220 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 487.3; $C_{25}H_{23}FN_8O_2$
107	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.88-8.15 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.41-7.60 (m, 3H), 7.14-7.28 (m, 1H), 6.84-7.13 (m, 3H), 6.62-6.77 (m, 1H), 4.87 (s, 2H), 4.38-4.61 (m, 2H), 3.51-3.91 (m, 3H), 3.00-3.22 (m, 2H), 2.64-2.97 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -117.53, -119.22. LC-MS: Rt =1.720 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 472.1; $C_{25}H_{22}FN_7O_2$	108	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.79 (s, 1H), 7.91-8.24 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 6.97-7.37 (m, 2H), 4.45-5.90 (m, 2H), 3.47-4.42 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.88 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -111.03, -119.80. LC-MS: Rt =1.559 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 471.3; $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$
109	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.26 (br d, J=6.82 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.60 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H),	110	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.79 (s, 1H), 7.91-8.24 (m, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.46 (s, 2H),

【０１５９】

【表２－１１】

	7.70 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.07 (d, J=11.00 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.36--60.34 (m, 1F), -117.28 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.582 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$		6.97-7.37 (m, 2H), 4.45-5.90 (m, 2H), 3.47-4.42 (m, 4H), 2.94 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.88 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -111.03, -119.80. LC-MS: Rt =1.559 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 471.3; $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$
111	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.26 (br d, J=6.82 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.60 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.07 (d, J=11.00 Hz, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.84 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.36--60.34 (m, 1F), -117.28 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.582 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$	112	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.02 (br s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.14-8.38 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.46 (br s, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 4.20-5.71 (m, 3H), 3.94 (br s, 3H), 3.68 (br s, 4H), 2.84 (br s, 1H), 2.62 (br s, 3H), 1.71 (br s, 4H), 0.81 (br d, J=6.88 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -119.62 (br s, 1F) LC-MS: Rt =1.501 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 505.3; $C_{27}H_{29}FN_6O_3$
113	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 - 8.77 (m, 1H), 7.72 (br d, J=9.5 Hz, 1H), 7.65 - 7.53 (m, 1H), 7.47 (br d, J=9.9 Hz, 2H), 7.38 - 7.01 (m, 2H), 6.79 (br s, 2H), 5.33 - 5.20 (m, 2H), 5.14 - 4.86 (m, 4H), 3.82 - 3.53 (m, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -60.560, -61.047, -61.162; -113.827, -115.669; -154.764. LC-MS: Rt =4.270 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 544.2; $C_{25}H_{18}F_5N_7O_2$	114	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.92-8.19 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.57 (br s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.31 (br d, J=7.83 Hz, 1H), 7.13-7.28 (m, 2H), 5.48-6.23 (m, 1H), 4.49-5.02 (m, 2H), 3.18 (br d, J=8.44 Hz, 2H), 2.96 (br s, 3H), 0.81-1.11 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.78 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.3; $C_{23}H_{19}F_4N_5O_2$
115	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1 H) 8.22 - 8.29 (m, 2 H) 8.04 (d, J=6.63 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.68 - 7.72 (m, 1 H) 7.51 - 7.56 (m, 2 H) 7.07 - 7.13 (m, 1 H) 5.24 - 5.32 (m, 2 H) 3.61 - 3.65 (m, 3 H) 2.81 (s, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73 - -60.67 (m, 1 F) -117.75 - -117.69 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.545 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.2; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$	116	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.30 - 8.41 (m, 1 H) 7.94 - 8.15 (m, 1 H) 7.77 - 7.84 (m, 1 H) 7.49 - 7.63 (m, 2 H) 7.29 - 7.49 (m, 3 H) 6.98 - 7.29 (m, 2 H) 4.77 - 5.05 (m, 4 H) 3.53 - 3.82 (m, 3 H) 2.66 - 2.94 (m, 3 H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -72.47 (br s, 1 F) -119.73 - -117.01 (m, 1 F). LC-MS: Rt =1.560 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 529.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$
117	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (br s, 1H), 8.24 (br s, 1H), 7.97 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.11 (br d, J=10.56 Hz, 1H), 5.86 (br s, 1H), 5.25 (br s, 2H), 4.70 (br s, 1H), 3.90 (br s, 2H), 3.42 (br d, J=8.58 Hz, 2H), 2.65-2.92 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.70 (br s, 1F), -117.80 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.909 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$	118	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.95 (s, 1H), 8.26 (br d, J=8.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.06 (d, J=11.0 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.48 (s, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.97 (s, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -59.68 - -61.93 (m, 1F), -117.63 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.567 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 513.2; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
119	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.33 (br d, J=8.6 Hz, 1H), 8.11 - 7.98 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.05 (br d, J=10.8 Hz,	120	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.87 (s, 1H), 8.04-8.38 (m, 1H), 7.94 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.20 (s, 1H),

【０１６０】

【表２－１２】

	1H), 5.39 (s, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.90 (s, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -64.18 - -67.55 (m, 1F), -117.26 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.413 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.3; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$		7.04 (br d, J=10.88 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.55-3.88 (m, 3H), 2.60-2.91 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.38--60.23 (m, 3F), -117.45 (br s, 1F), -124.61--123.30 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.595 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.3; $C_{23}H_{17}F_5N_8O$
121	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (s, 1H), 8.13 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=7.26 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.70 Hz, 1H), 6.86-7.13 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.92 Hz, 1H), 6.56 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 4.77 (br t, J=9.35 Hz, 1H), 4.49 (br dd, J=3.30, 10.34 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.76 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.802 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 458.3; $C_{24}H_{20}FN_7O_2$	122	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 10.11 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.35 (d, J=6.82 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (br d, J=8.14 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.65 (br s, 2H), 7.38 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.24 (d, J=12.10 Hz, 1H), 3.87 (s, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.58 (s, 3H), 2.95 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.67 (br s, 1F), -116.08 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.038 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$
123	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (s, 1H), 8.89 (br d, J=16.51 Hz, 1H), 8.57 (br d, J=3.67 Hz, 1H), 8.15-8.48 (m, 1H), 7.95-8.15 (m, 1H), 7.41-7.66 (m, 2H), 6.83-7.41 (m, 5H), 5.45-6.29 (m, 1H), 4.61 (br d, J=10.15 Hz, 2H), 3.15-3.29 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 0.78-1.12 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.807 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 483.3; $C_{27}H_{23}FN_6O_2$	124	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift 8.96 (s, 1H), 8.26 (br d, J=7.7 Hz, 1H), 8.05 (br d, J=6.6 Hz, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.75 (br d, J=7.9 Hz, 2H), 7.50 (s, 2H), 6.99 (br d, J=10.8 Hz, 1H), 6.71 (br d, J=8.8 Hz, 1H), 5.27 (s, 2H), 3.69 (s, 3H), 2.91 (s, 3H). 19F NMR (376MHz, DMSO-d6) Shift -59.12 - -62.21 (m, 3F), -116.43 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.779 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 526.2; $C_{25}H_{19}F_4N_7O_2$
125	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (s, 1H), 8.13 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=7.26 Hz, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.70 Hz, 1H), 6.86-7.13 (m, 4H), 6.81 (s, 1H), 6.72 (d, J=7.92 Hz, 1H), 6.56 (br d, J=6.16 Hz, 1H), 4.77 (br t, J=9.35 Hz, 1H), 4.49 (br dd, J=3.30, 10.34 Hz, 1H), 2.60 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.76 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.802 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 458.3; $C_{24}H_{20}FN_7O_2$	126	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.82 (br d, J=4.62 Hz, 2H), 8.09-8.21 (m, 1H), 7.99 (br d, J=5.94 Hz, 1H), 7.73-7.85 (m, 2H), 7.51 (br s, 2H), 7.42 (br t, J=4.73 Hz, 1H), 7.01 (br d, J=11.00 Hz, 1H), 6.69 (br d, J=8.80 Hz, 1H), 5.25 (br s, 2H), 3.67 (s, 3H), 2.87 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.347 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 459.3; $C_{23}H_{19}FN_8O_2$
127	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.33 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.08 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.93 (d, J=6.60 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.08 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -65.59 (br s, 1F), -117.21 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.741 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.3; $C_{23}H_{19}F_4N_9O$	128	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (s, 1H), 8.25 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.14-7.51 (m, 3H), 6.85-7.13 (m, 4H), 5.40-6.21 (m, 1H), 4.36-4.88 (m, 2H), 2.99-3.20 (m, 1H), 3.07 (br d, J=6.82 Hz, 1H), 2.63 (s, 3H), 0.55-1.09 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -119.88 (br d, J=16.02 Hz, 1F). LC-MS: Rt =0.842 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 406.2; $C_{22}H_{20}FN_5O_2$
129	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (br s, 1H), 8.07-8.29 (m, 1H), 7.86-8.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04-7.28 (m, 1H), 4.85-5.29	130	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.00 (s, 1H), 8.06-8.52 (m, 2H), 7.86 (d, J=7.95 Hz, 1H), 6.83-7.48 (m, 6H), 5.14-6.64 (m, 1H), 4.39-4.93 (m, 2H), 3.85 (d, J=5.01 Hz, 3H), 2.56-2.70 (m,

【０１６１】

【表２－１３】

	(m, 2H), 3.77-4.01 (m, 2H), 2.73-2.93 (s, 3H), 1.78-2.13 (m, 3H), 0.98-1.34 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73, -60.82, -117.12, -119.40. LC-MS: Rt =1.609 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{25}H_{22}F_4N_8O$		6H). LC-MS: Rt =0.761 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 472.2; $C_{25}H_{22}FN_7O_2$
131	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.85-7.99 (m, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.68 (br d, J=8.51 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.28 (br d, J=8.50 Hz, 1H), 7.06 (br d, J=10.63 Hz, 1H), 5.11 (br s, 2H), 4.02 (br s, 3H), 3.55 (br s, 3H), 2.85 (br s, 3H), 1.76 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.38 (s, 1F). LC-MS: Rt =0.868 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.1; $C_{23}H_{22}FN_9O_2$	132	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (s, 1H), 8.08-8.54 (m, 2H), 7.62 (d, J=1.63 Hz, 1H), 7.16 (d, J=10.88 Hz, 1H), 7.04 (br s, 2H), 5.42-5.78 (m, 1H), 4.75-5.07 (m, 1H), 4.54-4.75 (m, 1H), 3.28 (br d, J=7.38 Hz, 1H), 3.18 (br d, J=7.50 Hz, 1H), 2.61 (d, J=3.13 Hz, 3H), 0.87-1.04 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.15-118.26 (m, 1F). LC-MS: Rt =0.847 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 485.4; $C_{21}H_{18}BrFN_6O_2$
133	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.21-8.32 (m, 1H), 7.95 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.71 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.05 (d, J=11.00 Hz, 1H), 5.16 (br s, 3H), 4.29 (s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.986 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.2; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$	134	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.98 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.26 (dd, J=1.88, 8.41 Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.52 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.32-7.43 (m, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.95 (d, J=11.04 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -60.79, -116.76, -118.94. LC-MS: Rt =1.552 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
135	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.60 (d, J=7.04 Hz, 1H), 7.89 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.57-7.72 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.15-7.34 (m, 1H), 7.07 (d, J=11.22 Hz, 1H), 6.85 (t, J=6.71 Hz, 1H), 6.58 (s, 1H), 5.07 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.27 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.719 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 484.4; $C_{25}H_{22}FN_9O$	136	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.19 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.77 Hz, 1H), 7.67-7.81 (m, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.21-7.51 (m, 4H), 6.99-7.21 (m, 1H), 4.65-4.94(m, 2H), 4.09 (q, J=6.78 Hz, 2H), 3.45-3.73 (m, 3H), 2.62-2.89 (m, 3H), 1.62-2.06 (m, 3H), 1.34 (t, J=6.90 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -117.41, -119.66. LC-MS: Rt =1.411 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 489.4;
137	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.52 (br s, 1H), 8.03 (br s, 2H), 7.91 (br s, 1H), 7.82 (br s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.49 (br s, 3H), 7.22 (br s, 1H), 6.97 (br s, 1H), 6.87 (br s, 1H), 6.68 (br s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.63-3.82 (m, 3H), 2.92 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -116.39 (s, 1F) LC-MS: Rt =0.800 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 497.1; $C_{26}H_{21}FN_8O_2$	138	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (s, 1H), 8.22-8.31 (m, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.38-7.52 (m, 2H), 7.08 (d, J=11.04 Hz, 1H), 5.06 (s, 2H), 3.57 (s, 3H), 3.45 (s, 4H), 2.86 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73, -117.12. LC-MS: Rt =1.079 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$
139	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.24 (d, J=7.53 Hz, 1H), 8.05 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (d, J=7.28 Hz, 1H), 7.68 (dd, J=2.01, 8.28 Hz, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.13 (d, J=8.28 Hz, 1H), 6.98 (d,	140	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.30 (s, 2H), 7.91 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.09 (d, J=11.13 Hz, 1H), 5.20 (s, 2H), 3.56 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.94 (s, 3H).

【０１６２】

【表２－１４】

	J=10.79 Hz, 1H), 5.30 (s, 2H), 2.87 (s, 3H), 2.30 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73, -116.52. LC-MS: Rt =1.614 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 510.3; $C_{25}H_{19}F_4N_7O$		LC-MS: Rt =0.872 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.3; $C_{23}H_{19}F_4N_9O$
143	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.84-8.98 (m, 1H), 8.17-8.27 (m, 2H), 7.72-7.87 (m, 4H), 7.50 (s, 2H), 7.13 (dd, J=4.64, 7.91 Hz, 1H), 7.01 (d, J=11.29 Hz, 1H), 5.44 (d, J=15.81 Hz, 1H), 5.01 (d, J=15.81 Hz, 1H), 2.82 (s, 3H), 2.37 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -60.85, -116.51, -119.18. LC-MS: Rt =0.996 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 510.1; $C_{25}H_{19}F_4N_7O$	144	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift Shift 8.29 (br d, J=2.20 Hz, 1H), 7.88 (br d, J=6.60 Hz, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.50-7.62 (m, 2H), 7.46 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.05 (d, J=11.22 Hz, 1H), 4.94 (s, 2H), 3.94 (td, J=3.03, 5.83 Hz, 1H), 3.53 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.62-1.82 (m, 3H), 0.55-0.89 (m, 4H). LC-MS: Rt =0.96 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 501.2; $C_{26}H_{25}FN_8O_2$
145	H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.91 (s, 1H), 8.23-8.30 (m, 1H), 8.20 (s, 0.2H, HCOOH), 7.91-7.95 (m, 1H), 7.86 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.77-7.83 (m, 2H), 7.72-7.76 (m, 1H), 7.50 (br s, 2H), 7.03 (d, J=11.29 Hz, 1H), 6.89 (dd, J=5.02, 7.53 Hz, 1H), 5.34 (d, J=16.06 Hz, 1H), 5.04 (d, J=15.81 Hz, 1H), 3.74 (s, 3H), 2.80 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72, -117.24. LC-MS: Rt =1.14 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 526.1; $C_{25}H_{19}F_4N_7O_2$	146	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.96 (br s, 1H), 8.63 (br s, 2H), 8.24 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 8.10 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (br d, J=6.88 Hz, 1H), 7.52 (br s, 2H), 6.98 (br d, J=10.76 Hz, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.79 (br s, 3H), 2.93 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.74 (br s, 3F), -116.07 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.640 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{24}H_{18}F_4N_8O_2$
147	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.87-9.41 (m, 1H), 7.64-8.23 (m, 4H), 7.35-7.59 (m, 3H), 7.07-7.32 (m, 1H), 4.36-5.16 (m, 3H), 3.47-4.08 (m, 4H), 2.60-3.08 (m, 3H), 1.97-2.30 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.42 (br d, J=43.49 Hz, 3F), -122.45--117.86 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.009 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 528.3; $C_{25}H_{21}F_4N_7O_2$	148	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.96 (br s, 1H), 8.63 (br s, 2H), 8.24 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 8.10 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (br d, J=6.88 Hz, 1H), 7.52 (br s, 2H), 6.98 (br d, J=10.76 Hz, 1H), 5.30 (br s, 2H), 3.79 (br s, 3H), 2.93 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.74 (br s, 3F), -116.07 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.640 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{24}H_{18}F_4N_8O_2$
149	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.83-8.96 (m, 1H), 7.64-8.32 (m, 3.5H, 0.5 HCOOH), 7.36-7.62 (m, 3H), 7.07-7.33 (m, 1H), 4.59-5.00 (m, 3H), 3.72-3.93 (m, 2H), 3.05-3.20 (m, 2H), 2.62-2.98 (m, 3H), 1.55-1.85 (m, 4H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.66, -60.86, -119.75, -120.17. LC-MS: Rt =1.047 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 503.2; $C_{24}H_{22}F_4N_6O_2$	150	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (br s, 1H), 8.07-8.29 (m, 1H), 7.86-8.05 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.56-7.66 (m, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.04-7.28 (m, 1H), 4.85-5.29 (m, 2H), 3.77-4.01 (m, 2H), 2.73-2.93 (s, 3H), 1.78-2.13 (m, 3H), 0.98-1.34 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.73, -60.82, -117.12, -119.40. LC-MS: Rt =1.609 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{25}H_{22}F_4N_8O$
151	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 11.90-12.90 (m, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.25 (dd, J=1.98, 8.36 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.16-7.60 (m, 3H), 7.05	152	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.19-8.31 (m, 1H), 7.87 (d, J=6.27 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.39-7.44 (m, 1H), 7.34-7.39 (m, 1H), 7.05 (d, J=11.04 Hz, 1H), 4.67-5.00

【０１６３】

【表２－１５】

	(d, J=11.00 Hz, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.90 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.906 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.2; $C_{23}H_{18}F_4N_8O$		(m, 2H), 4.05-4.21 (m, 2H), 3.60-3.72 (m, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.30 (s, 3H), 2.83 (s, 3H), 1.70-2.05 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -117.38, -119.61. LC-MS: Rt =0.878 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 519.2; C26H27FN8O3
153	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.04 (s, 2H), 8.11-8.44 (m, 2H), 7.63-7.83 (m, 1H), 6.91-7.33 (m, 3H), 4.30-5.91 (m, 2H), 3.41-4.01 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.69, -119.60. LC-MS: Rt =1.076 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.3; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$	154	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.60 (br s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.70-8.10 (m, 2H), 7.38-7.70 (m, 3H), 7.04-7.38 (m, 2H), 6.84 (br s, 1H), 6.27-6.60 (m, 1H), 4.36-5.18 (m, 3H), 3.79-4.04 (m, 2H), 3.45 (br s, 2H), 2.97 (br s, 2H), 2.38-2.50 (m, 1H), 2.11 (br s, 2H). LC-MS: Rt =1.081 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.4; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$
155	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.03 (s, 2H), 8.01-8.61 (m, 2H), 7.64-7.88 (m, 1H), 6.95-7.34 (m, 2H), 3.40-5.90 (m, 6H), 2.62 (s, 3H), 0.77 (d, J=6.78 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.69, -119.63. LC-MS: Rt =1.695 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.3; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$	156	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.01-8.32 (m, 1H), 7.69-8.01 (m, 2H), 7.34-7.67 (m, 3H), 7.12-7.28 (m, 1H), 5.06-5.23 (m, 2H), 4.78-4.97 (m, 1H), 4.56-4.76 (m, 4H), 2.59-2.96 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.67,-60.85, -119.33. LC-MS: Rt =1.004 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 475.0; $C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$
157	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.63 (br s, 1H), 7.95 (br d, J=8.88 Hz, 1H), 7.90 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.58-7.68 (m, 2H), 7.48 (s, 2H), 7.07 (d, J=11.13 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.51-3.59 (m, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.80 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -57.38--57.11 (m, 3F), -119.93--116.78 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.079 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.1; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$	158	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.01-8.32 (m, 1H), 7.69-8.01 (m, 2H), 7.34-7.67 (m, 3H), 7.12-7.28 (m, 1H), 5.06-5.23 (m, 2H), 4.78-4.97 (m, 1H), 4.56-4.76 (m, 4H), 2.59-2.96 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.67,-60.85, -119.33. LC-MS: Rt =1.004 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 475.0; $C_{22}H_{18}F_4N_6O_2$
159	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.84-9.01 (m, 1H), 8.11-8.27 (m, 1H), 8.03 (t, J=6.60 Hz, 1H), 7.83 (d, J=5.28 Hz, 1H), 7.57-7.74 (m, 1H), 7.49 (br d, J=3.96 Hz, 2H), 7.22 (dd, J=7.59, 11.11 Hz, 1H), 3.51-4.11 (m, 5H), 2.93 (d, J=9.46 Hz, 3H), 2.04-2.47 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72 (br d, J=25.18 Hz, 3F), -118.69 (br d, J=18.31 Hz, 1F). LC-MS: Rt =1.054 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 459.3; $C_{22}H_{18}F_4N_6O$	160	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.50 (br d, J=3.38 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.46 (s, 2H), 7.22 (dd, J=4.44, 9.19 Hz, 1H), 7.05 (d, J=11.13 Hz, 1H), 5.04 (br s, 2H), 3.47-3.71 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.22--116.68 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.24 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 485.3; $C_{24}H_{21}FN_{10}O$
161	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (s, 1H), 8.28 (d, J=2.75 Hz, 1H), 8.18 (d, J=6.50 Hz, 1H), 7.29-7.62 (m, 3H), 6.77-7.17 (m, 3H), 4.91 (s, 2H), 3.80-4.03 (m, 1H), 3.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 0.74-0.89 (m, 2H), 0.57-0.74 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz,	162	NT

【０１６４】

【表２－１６】

	DMSO). LC-MS: Rt =0.824 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 501.2; $C_{26}H_{25}FN_8O_2$		
163	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.25 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.38 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.47 (dd, J=1.54, 9.46 Hz, 1H), 6.63-7.24 (m, 3H), 5.01 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.40 (br s, 3F), -116.73 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.994 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 522.3; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$	164	NT
165	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.89-9.01 (m, 2H), 8.25 (dd, J=1.81, 8.32 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.13 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.89-7.09 (m, 3H), 5.08 (s, 2H), 4.65 (br t, J=5.00 Hz, 1H), 3.80 (t, J=5.82 Hz, 2H), 3.42 (br d, J=5.13 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.85 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -61.84--59.73 (m, 3F), -116.72 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.460 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 543.3; $C_{25}H_{22}F_4N_8O_2$	166	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.25 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.88 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.46 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.37-7.56 (m, 3H), 7.07 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.04 (br s, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.79 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.40, -117.07. LC-MS: Rt =1.017 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 522.3; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$
167	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 9.10 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.09 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.82 (d, J=9.24 Hz, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.38 (d, J=9.24 Hz, 1H), 6.94 (d, J=10.78 Hz, 1H), 6.65-6.88 (m, 3H), 5.03 (br s, 2H), 3.46 (s, 3H), 2.56 (s, 3H), 1.73 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.113 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 552.1; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$	168	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (s, 1H), 8.03-8.38 (m, 2H), 7.49 (s, 1H), 7.38 (s, 2H), 6.81-7.13 (m, 3H), 4.62-5.03 (m, 2H), 3.95-4.15 (m, 2H), 3.48-3.70 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.63-2.07 (m, 3H), 1.25-1.39 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -116.92, -118.98. LC-MS: Rt =2.382 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.2; $C_{25}H_{25}FN_8O_2$
169	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.98 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.26 (dd, J=2.01, 8.28 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.27 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.62 (s, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.94 (d, J=11.04 Hz, 1H), 4.89-5.10 (m, 2H), 3.73-4.00 (m, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.83-2.10 (m, 3H), 0.95-1.30 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72, -60.80, -116.74, -118.95. LC-MS: Rt =1.609 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.3; $C_{25}H_{22}F_4N_8O$	170	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.99 (s, 1H), 8.64 (d, J=2.13 Hz, 1H), 8.19 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.95 (br d, J=7.00 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.95 (d, J=11.01 Hz, 1H), 5.02 (s, 2H), 3.49-3.58 (m, 3H), 2.57-2.65 (m, 3H), 1.80 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -57.23 (s, 3F), -116.82 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.069 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.1; $C_{24}H_{20}F_4N_8O_2$
171	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.29 (d, J=2.63 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.50 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.53 (dd, J=2.81, 8.57 Hz, 1H), 7.45 (s, 2H), 7.39 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.05 (d, J=11.13 Hz, 1H), 4.96 (s, 2H), 3.95 (td, J=3.02, 5.85 Hz, 1H), 3.81 (q, J=7.25 Hz, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.78 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.19 Hz, 3H), 0.75-0.85 (m, 2H), 0.61-0.73 (m, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.25 (br s, 1F), -119.64 (br s, 1F). LC-	172	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 9.26 (s, 1H), 7.84-7.96 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 7.48 (s, 2H), 7.42 (dd, J=1.21, 9.35 Hz, 1H), 7.06 (d, J=11.22 Hz, 1H), 6.78 (s, 1H), 5.10 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.77 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.113 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 552.1; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$

【０１６５】

【表２－１７】

	MS: Rt =1.006 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 515.2; $C_{27}H_{27}FN_8O_2$		
173	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.94 (s, 1H), 8.24 (br d, J=6.60 Hz, 1H), 7.87 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.44 (br s, 2H), 7.04 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.99 (br t, J=54.91 Hz, 1H), 5.15 (s, 2H), 4.25-4.36 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.75 (s, 3F), -117.50 (s, 1F), -123.23 (s, 2F). LC-MS: Rt =1.114 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 563.2; C25H20F6N8O	174	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 10.05 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.37 (d, J=7.04 Hz, 1H), 8.07 (br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.64 (s, 2H), 7.38 (d, J=8.36 Hz, 1H), 7.24 (d, J=11.88 Hz, 1H), 3.95 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.95 (s, 3H), 2.06 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.019 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.2; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
175	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.27 (d, J=7.78 Hz, 1H), 7.86-8.02 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.08 (d, J=11.04 Hz, 1H), 5.11 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -116.80 LC-MS: Rt =1.451 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 533.1; $C_{23}H_{17}ClF_4N_8O$	176	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.93 (s, 1H), 8.21 (br d, J=6.75 Hz, 1H), 7.62-7.76 (m, 2H), 7.43-7.57 (m, 2H), 7.38 (br d, J=8.63 Hz, 1H), 6.70 (s, 2H), 5.19 (br s, 2H), 5.08 (br s, 2H), 4.98 (br s, 2H), 4.22 (td, J=6.50, 13.26 Hz, 1H), 1.74 (br s, 3H), 1.21 (br d, J=6.63 Hz, 6H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.71 (s, 3F). LC-MS: Rt =0.74 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 511.3; $C_{26}H_{25}F_3N_6O_2$
177	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.99 (s, 1H), 8.29 (d, J=2.63 Hz, 1H), 8.15 (d, J=6.13 Hz, 1H), 7.48-7.58 (m, 2H), 7.41 (d, J=8.63 Hz, 1H), 6.89-7.19 (m, 3H), 4.93 (s, 2H), 3.91-4.02 (m, 1H), 3.79 (q, J=7.13 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.76 (s, 3H), 1.03 (t, J=7.19 Hz, 3H), 0.73-0.89 (m, 2H), 0.69 (br s, 2H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -116.89 (br s, 1F), -118.95 (br s, 1F), -119.08--118.85 (m, 1F). LC-MS: Rt =1.002 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 515.2; $C_{27}H_{27}FN_8O_2$	178	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.94 (s, 1H), 8.18-8.32 (m, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.87-7.96 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.72 (d, J=8.28 Hz, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.06 (d, J=11.04 Hz, 1H), 4.45-5.60 (m, 2H), 3.69-3.89 (m, 3H), 2.71-2.92 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.00, -60.65, -60.75, -80.81, -116.77, -119.19. LC-MS: Rt =1.568 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 567.1; $C_{24}H_{17}F_7N_8O$
179	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.92 (s, 1H), 8.28 (br d, J=7.04 Hz, 1H), 7.73-7.95 (m, 3H), 7.53 (s, 2H), 7.26 (s, 1H), 7.14 (d, J=11.44 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.78 (s, 3H), 1.59 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71 (br s, 3F), -118.03 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.136 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$	180	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (br s, 1H), 8.26 (br d, J=7.75 Hz, 1H), 7.92 (br d, J=6.25 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62-7.75 (m, 2H), 7.46 (br s, 2H), 7.05 (br d, J=11.01 Hz, 1H), 5.88 (br s, 1H), 5.13 (br s, 2H), 4.31 (br t, J=13.63 Hz, 2H), 2.87 (s, 3H), 1.92 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.114 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 563.1; $C_{25}H_{20}F_6N_8O$
181	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (s, 1H), 8.25 (br d, J=8.60 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 7.23 (br d, J=4.84 Hz, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.51-3.70 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 3H), 1.83 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.68 (br s, 3F). LC-MS: Rt =1.066 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 509.1; $C_{25}H_{23}F_3N_8O$	182	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.71 (s, 1H), 8.03 (br d, J=7.53 Hz, 1H), 7.93 (d, J=8.03 Hz, 1H), 7.90 (d, J=6.53 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.05 (d, J=11.04 Hz, 1H), 5.05 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.84 (s, 3H), 1.74 (s, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -66.24, -117.39. LC-MS: Rt =1.336 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 513.1;

【０１６６】

【表２－１８】

			$C_{24}H_{20}F_4N_8O$
183	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13-8.29 (m, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.72 (br d, J=8.25 Hz, 1H), 7.59 (br d, J=6.63 Hz, 3H), 5.10 (s, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.81 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.70 (s, 3F). LC-MS: Rt =0.996 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 496.1; $C_{23}H_{20}F_3N_9O$	184	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.91-9.07 (m, 2H), 8.13-8.33 (m, 2H), 7.61-7.80 (m, 2H), 6.86-7.23 (m, 3H), 5.07 (br s, 2H), 3.51-3.76 (m, 3H), 2.60 (s, 2.8H), 2.22 (q, J=7.48 Hz, 2H), 1.85 (s, 0.2H), 0.87 (t, J=7.59 Hz, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.72 (br s, 1F), -116.75 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.022 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.4; $C_{25}H_{22}F_4N_8O$
187	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.78-9.15 (m, 1H), 7.99-8.36 (m, 1H), 7.44-7.95 (m, 6H), 6.88-7.37 (m, 2H), 4.79-5.56 (m, 2H), 2.84 (br s, 3H), 2.10-2.47 (m, 6H). LC-MS: Rt =1.117 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 524.3; $C_{26}H_{21}F_4N_7O$	188	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.95 (s, 1H), 8.25 (br d, J=8.60 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.75 (s, 2H), 7.56-7.72 (m, 2H), 7.23 (br d, J=4.84 Hz, 3H), 5.14 (s, 2H), 3.51-3.70 (m, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.38-2.44 (m, 3H), 1.83 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.68 (br s, 3F). LC-MS: Rt =1.066 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 509.1; $C_{25}H_{23}F_3N_8O$
189	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 8.45 (s, 1H), 8.28 (br d, J=2.25 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.56 (br s, 2H), 7.23-7.53 (m, 3H), 4.94 (s, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (s, 3H), 1.73 (s, 3H), 0.80 (br d, J=5.75 Hz, 2H), 0.68 (br s, 2H). LC-MS: Rt =2.187 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 484.2; $C_{25}H_{25}N_9O$	190	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.92 (s, 1H), 8.20 (dd, J=1.87, 8.25 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.65-7.77 (m, 2H), 7.43-7.51 (m, 1H), 7.29 (d, J=8.14 Hz, 1H), 6.81 (br s, 2H), 5.10 (s, 2H), 3.59-3.74 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 2.55 (s, 3H), 1.73 (br s, 3H). LC-MS: Rt =1.062 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 509.3; $C_{25}H_{23}F_3N_8O$
191	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 12.20-12.38 (m, 1H), 8.75-8.97 (m, 1H), 8.14-8.65 (m, 1H), 7.56-7.67 (m, 2H), 7.35-7.54 (m, 1H), 7.12-7.22 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.95 (d, J=11.04 Hz, 1H), 4.82-5.13 (m, 2H), 3.51-3.70 (m, 3H), 2.59-2.70 (m, 3H), 1.75-2.06 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -116.39, -118.62 LC-MS: Rt −0.790 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 484.1; $C_{25}H_{22}FN_9O$	192	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 8.93 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.24 (br d, J=7.50 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.49-7.67 (m, 3H), 5.11 (br s, 2H), 3.71-4.12 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.77-2.12 (m, 3H), 0.98-1.36 (m, 3H). LC-MS: Rt −1.034 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 510.1; $C_{24}H_{22}F_3N_9O$
193	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (s, 1H), 8.33 (d, J=8.76 Hz, 1H), 8.14-8.23 (m, 1H), 8.06 (d, J=8.75 Hz, 1H), 7.63 (s, 1H), 7.03 (br s, 2H), 6.96 (d, J=11.01 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 3.53 (s, 3H), 2.60 (s, 3H), 1.86 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift 65.59 (s, 3F), 116.72 (s, 1F). LC-MS: Rt =2.674 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 514.2; $C_{23}H_{19}F_4N_9O$	194	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.84-9.07 (m, 1H), 8.17-8.30 (m, 2H), 7.72-8.16 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 6.90-7.30 (m, 2H), 5.14-5.52 (m, 1H), 4.87 (d, J=15.63 Hz, 1H), 2.84 (s, 3H), 2.18-2.41 (m, 6H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -60.71, -60.83, -116.80, -119.12. LC-MS: Rt =1.248 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 524.1; $C_{26}H_{21}F_4N_7O$
195	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.98 (s, 1H), 8.17 (d, J=6.38 Hz, 1H), 8.11 (d, J=2.88 Hz, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.63 Hz, 1H), 7.17-7.29 (m, 1H), 6.96-7.15 (m, 2H), 6.93 (d, J=11.01 Hz, 1H), 5.36 (t, J=5.44 Hz, 1H), 4.74-	196	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.90-9.03 (m, 1H), 8.22-8.28 (m, 1H), 8.01-8.11 (m, 1H), 7.57-7.84 (m, 4H), 7.51 (s, 2H), 7.02-7.35 (m, 1H), 4.89-5.37 (m, 2H), 2.75-2.85 (m, 3H), 2.20-

【０１６７】

【表２－１９】

	5.05 (m, 4H), 4.56 (dd, J=5.00, 7.13 Hz, 2H), 3.51 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.76 (s, 3H). LC-MS: Rt =2.404 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.2; $C_{26}H_{25}FN_8O_3$		2.27 (m, 3H), 2.15 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.670 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 524.3; $C_{26}H_{21}F_4N_7O$
197	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.96 (s, 1H), 8.18 (d, J=6.50 Hz, 1H), 7.67 (d, J=9.13 Hz, 1H), 7.50-7.58 (m, 1H), 7.17-7.32 (m, 1H), 7.02 (br s, 2H), 6.94 (d, J=11.01 Hz, 1H), 4.86-5.18 (m, 2H), 3.96-4.04 (m, 3H), 3.52-3.69 (m, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.74-1.89 (m, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -116.94, -118.89. LC-MS: Rt =0.863 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.2; $C_{23}H_{22}FN_9O$	198	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 10.10 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.45 (d, J=7.04 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (dd, J=1.98, 8.14 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.18 (br d, J=11.88 Hz, 2H), 3.94 (s, 2H), 3.62 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.02 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.014 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
199	1H NMR (400 MHz, DMSO) Shift 8.45 (s, 1H), 8.28 (br d, J=2.42 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.17-7.70 (m, 5H), 4.95 (s, 2H), 3.68-4.09 (m, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.54 (s, 1H), 1.75 (s, 3H), 0.95-1.34 (m, 3H), 0.72-0.87 (m, 2H), 0.52-0.72 (m, 2H). LC-MS: Rt =2.229 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 498.2; $C_{26}H_{27}N_9O_2$	200	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.97 (br s, 1H), 8.08-8.34 (m, 1H), 7.95 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (br d, J=8.00 Hz, 1H), 7.53 (s, 2H), 7.21 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 6.15 (br s, 1H), 4.94-5.48 (m, 2H), 3.63 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.74, -117.78. LC-MS: Rt =2.652 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.2; $C_{23}H_{18}F_4N_8O$
201	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.96 (s, 1H), 8.29 (br d, J=6.88 Hz, 1H), 7.94 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.75 (br d, J=8.25 Hz, 1H), 7.58 (s, 2H), 7.31 (br d, J=4.00 Hz, 1H), 7.12 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 5.40 (br d, J=15.63 Hz, 1H), 5.03 (br d, J=16.01 Hz, 1H), 3.72 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.76 (s, 3F), -118.22 (s, 1F), -173.29 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.117 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.2; $C_{23}H_{17}F_5N_8O$	202	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.31 (d, J=8.80 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.80 Hz, 1H), 7.91 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.06 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.33 (s, 2H), 3.82 (q, J=7.12 Hz, 2H), 2.84 (s, 3H), 1.86 (s, 3H), 1.05 (t, J=7.15 Hz, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.73 (s, 3F), -117.41 (s, 1F), -123.65 (s, 2F). LC-MS: Rt =0.879 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 528.3; $C_{24}H_{21}F_4N_9O$
203	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.40 (s, 1H), 7.89 (d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.07 (d, J=11.22 Hz, 1H), 5.23 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.82 (s, 3H), 1.78 (s, 3H) 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -52.94, -117.27. LC-MS: Rt =2.469 min, (ESI) *m/z*. [M+H]+ 519.0; $C_{22}H_{18}F_4N_8OS$	204	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.91 (br s, 1H), 8.23 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=6.75 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.13 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.23-3.28 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.85 (s, 3F), -118.24 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.759 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
205	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.31 (br s, 1H), 7.92 (br d, J=5.13 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 3H), 7.39 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.08 (br d, J=10.88 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.98 (br s, 2H), 3.94 (br s, 1H), 3.50 (br s, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.80 (br d, J=5.88 Hz, 2H), 0.67 (br s, 2H). FNMR: 19F NMR	206	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.97 (br s, 1H), 8.25 (br d, J=7.70 Hz, 1H), 7.91-8.02 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (br d, J=7.70 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.28 (s, 1H), 7.10 (br d, J=11.22 Hz, 1H), 6.24 (br s, 1H), 4.98-5.38 (m, 2H), 3.62-4.12 (m, 2H), 2.86 (s, 3H), 1.08 (br t, J=6.82 Hz, 3H). LC-MS: Rt

【０１６８】

【表２－２０】

	(376 MHz, DMSO-d6) -117.84, -119.28. LC-MS: Rt =2.478 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 487.1; $C_{25}H_{23}FN_8O_2$		=0.849 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
207	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.56 (br s, 1H), 7.94 (br s, 1H), 7.81 (br s, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.51 (br s, 3H), 7.20 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.76 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 5.03 (br s, 2H), 3.52-3.55 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.87 (br s, 1F), -129.22 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.944 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 449.1; $C_{22}H_{18}F_2N8O$	208	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.83 (s, 1H), 8.13 (br d, J=9.02 Hz, 1H), 7.87 (d, J=7.04 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.65 (d, J=8.14 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.26 (s, 2H), 7.12 (d, J=11.22 Hz, 1H), 4.26 (s, 2H), 4.19 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.79 (s, 3H), 2.08 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.884 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 499.4; $C_{24}H_{22}F_4N_8$
209	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.93 (br s, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.03 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.13 (br s, 1H), 5.28 (br s, 2H), 3.97 (br s, 3H), 2.51 (br s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.76 (br s, 3F), -117.36 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.093 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.2; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$	210	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.91 (br s, 1H), 8.23 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=6.75 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.34 (br s, 2H), 7.13 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.50 (s, 1H), 5.17 (br s, 2H), 3.23-3.28 (m, 3H), 2.87 (s, 3H), 1.96 (br s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.85 (s, 3F), -118.24 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.759 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 513.3; $C_{24}H_{20}F_4N_8O$
211	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.95 (br s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.23 (br s, 2H), 7.86 (s, 1H), 7.72 (br d, J=7.78 Hz, 1H), 7.67 (s, 2H), 7.18 (br s, 1H), 5.97 (br s, 1H), 4.91-5.46 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.93 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.73. LC-MS: Rt =0.791 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 482.3; $C_{22}H_{18}F_3N_9O$	212	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.22 (s, 1H), 7.87-7.97 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 6.98-7.44 (m, 4H), 5.91-6.13 (m, 1H), 4.70-5.30 (m, 2H), 4.08 (q, J=6.75 Hz, 2H), 3.45-3.73 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 1.33 (t, J=6.94 Hz, 3H). 19F NMR (376.5 MHz, DMSO-d6) Shift -117.889, -119.349. LC-MS: Rt =1.573 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 475.3; $C_{24}H_{23}FN_8O_2$
213	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.39 (s, 1H), 8.17 (s, 0.2H), 7.84-8.07 (m, 2H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.23 (br s, 1H), 7.06 (br d, J=11.01 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.49-5.28 (m, 2H), 3.48-3.74 (m, 3H), 2.87 (s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -59.21 (s, 3F), -118.10 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.767 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.3; $C_{21}H_{17}F_4N_9O$	214	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.39 (br s, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.35 (br d, J=7.63 Hz, 1H), 7.19 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.76 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 4.71-5.26 (m, 2H), 3.53 (br s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.27-2.32 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.93 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.858 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 445.2; $C_{23}H_{21}FN_8O$
215	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.95 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.70 (br d, J=7.88 Hz, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.28 (br d, J=8.13 Hz, 1H), 7.21 (br s, 1H), 7.08 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.06 (br s, 2H), 4.39 (td, J=3.08, 5.97 Hz, 1H), 3.58 (br s, 3H), 2.86 (s, 3H), 0.80-0.86 (m, 2H), 0.73 (br s, 2H). LC-MS: Rt =0.701 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.3;	216	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (br s, 1H), 7.87-8.56 (m, 2H), 7.68-7.84 (m, 2H), 7.43-7.55 (m, 3H), 7.01-7.37 (m, 2H), 6.17 (br s, 1H), 4.84-5.28 (m, 2H), 3.45-3.83 (m, 3H), 2.86 (br s, 3H). LC-MS: Rt =0.811 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 538.3; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$

【０１６９】

【表２－２１】

	$C_{24}H_{22}FN_9O_2$		
217	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.15 (br s, 1H), 7.91 (br d, J=5.25 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.37 (br d, J=8.00 Hz, 1H), 7.14-7.29 (m, 2H), 7.08 (br d, J=10.88 Hz, 1H), 6.08 (br s, 1H), 5.34 (br d, J=4.75 Hz, 1H), 4.93 (br t, J=6.57 Hz, 4H), 4.45-4.63 (m, 2H), 3.50 (br s, 3H), 2.85 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.87 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.33 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 503.1; $C_{25}H_{23}FN_8O$	218	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.24 (br s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95-8.16 (m, 2H), 7.74 (br d, J=9.02 Hz, 1H), 7.47 (br d, J=9.90 Hz, 1H), 6.92-7.38 (m, 4H), 6.19 (br s, 1H), 5.14 (br s, 2H), 4.29 (br s, 3H), 3.48 (br s, 3H).. LC-MS: Rt =0.786 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.3; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$
219	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.68-8.07 (m, 3H), 7.50 (s, 2H), 6.84-7.38 (m, 4H), 6.08 (br s, 1H), 4.64-5.18 (m, 2H), 4.35 (br t, J=12.32 Hz, 4H), 3.46-3.67 (m, 3H), 2.75-2.99 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -98.30 (s, 2F), -117.91 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.759 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 522.3; $C_{25}H_{22}F_3N_9O$	220	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.28 (br s, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.92 (br s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.76 Hz, 1H), 7.55 (s, 2H), 7.47 (br d, J=8.63 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 7.11 (br d, J=10.38 Hz, 1H), 5.19 (br s, 1H), 5.04-5.14 (m, 1H), 3.59 (s, 3H), 2.86 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.47 (s, 3F), -118.15 (s, 1F), -173.54 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.961 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 556.1; $C_{25}H_{18}F_5N_9O$
221	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.88 (br d, J=4.88 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.53-7.64 (m, 1H), 7.48 (br s, 2H), 7.18-7.37 (m, 2H), 7.06 (br d, J=10.63 Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.21 (br t, J=5.00 Hz, 2H), 3.62 (br t, J=5.07 Hz, 2H), 3.40-3.48 (m, 3H), 3.19 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.97 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.613 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 478.4; $C_{23}H_{24}FN_9O_2$	222	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.23 (br s, 1H), 7.86-8.62 (m, 2H), 7.71-7.84 (m, 2H), 7.40-7.64 (m, 3H), 7.28 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=10.38 Hz, 1H), 6.27 (br s, 1H), 4.76-5.34 (m, 2H), 3.47-4.17 (m, 2H), 2.85 (br s, 3H), 0.90-1.26 (m, 3H). LC-MS: Rt =0.801 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 552.3; $C_{26}H_{21}F_4N_9O$
223	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.24-8.47 (m, 1H), 8.05-8.19 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.51 (s, 2H), 7.24 (br s, 1H), 7.10 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.33 (br s, 2H), 3.68 (br s, 3H), 2.86 (s, 3H), 2.08 (s, 1H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -65.62 (br s, 1F), -117.70 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.721 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 500.1; $C_{22}H_{17}F_4N_9O$	224	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.52 (br d, J=4.63 Hz, 1H), 7.62-8.03 (m, 3H), 7.44-7.59 (m, 3H), 7.02-7.39 (m, 3H), 6.72-6.99 (m, 1H), 6.18 (br s, 1H), 4.67-5.25 (m, 2H), 3.44-3.79 (m, 3H), 2.87 (br s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -120.00--116.92 (m, 1F). LC-MS: Rt =0.645 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 470.3; $C_{24}H_{20}FN_9O$
225	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.43 (br s, 1H), 7.76-7.97 (m, 1H), 7.72-8.01 (m, 2H), 7.39-7.66 (m, 3H), 7.03-7.36 (m, 3H), 6.17 (br s, 1H), 4.77-5.16 (m, 2H), 3.57 (br t, J=4.29 Hz, 4H), 3.37-3.50 (m, 6H), 2.86 (br s, 2H), 2.31-2.39 (m, 4H). LC-MS: Rt =0.614 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 569.4; $C_{29}H_{29}FN_{10}O_2$	226	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.77-7.93 (m, 2H), 7.49 (br s, 4H), 7.20 (br s, 1H), 7.03 (br d, J=11.38 Hz, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 3.60 (br s, 3H), 3.41-3.45 (m, 3H), 2.78-2.93 (m, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.85 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.155 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 434.1; $C_{21}H_{20}FN_9O$
227	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br d, J=5.94 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64	228	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.89 (s, 1H), 8.27-8.41 (m, 1H), 7.92

【０１７０】

【表２－２２】

	(br s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=10.12 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.92 (br d, J=11.66 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 1.88 (br s, 3H). LC-MS: Rt =0.746 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 504.2; $C_{25}H_{26}FN_9O_2$		(br d, J=6.38 Hz, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.52 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.09 (br d, J=11.26 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.02-5.53 (m, 2H), 3.66 (s, 3H), 2.85 (s, 3H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -60.46 (s, 3F), -117.87 (br s, 1F), -123.90 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.630 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.1; $C_{23}H_{17}F_5N_8O$
229	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.89-7.96 (m, 3H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (br d, J=8.14 Hz, 2H), 7.52 (s, 2H), 7.20 (s, 1H), 7.07 (br d, J=11.00 Hz, 1H), 6.05 (s, 1H), 4.73-5.47 (m, 2H), 3.55 (s, 3H), 2.86 (s, 3H). LC-MS: Rt =0.903 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 556.2; $C_{23}H_{19}F_6N_7OS$	230	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.10 (s, 1H), 8.39 (s, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.59 (br d, J=7.00 Hz, 1H), 7.33 (s, 2H), 7.17 (d, J=11.51 Hz, 1H), 6.01 (s, 2H), 2.53 (br s, 3H), 2.47 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -61.07 (s, 3F), -121.32 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.532 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 457.2; $C_{21}H_{16}F_4N_8$
231	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 7.90 (br s, 1H), 7.80 (br s, 2H), 7.49 (br s, 3H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=10.26 Hz, 1H), 6.09 (br s, 1H), 5.54 (br d, J=6.13 Hz, 1H), 4.72-4.95 (m, 6H), 3.43 (br s, 3H), 2.86 (s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.94 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.194 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.2; $C_{23}H_{22}FN_9O_2$	232	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.20 (s, 1H), 8.82 (br d, J=5.13 Hz, 1H), 7.97 (br d, J=5.63 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (br d, J=4.38 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.23 (s, 1H), 7.10 (br d, J=11.63 Hz, 1H), 6.19 (s, 1H), 5.23 (br s, 2H), 3.68 (s, 3H), 2.87 (s, 3H). 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -117.82 (s, 1F). LC-MS: Rt =1.14 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 432.2; $C_{21}H_{18}FN_9O$
233	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.74-7.86 (m, 2H), 7.47 (s, 2H), 7.26 (d, J=1.25 Hz, 1H), 7.05 (d, J=11.01 Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 4.09 (br s, 1H), 3.64 (s, 3H), 2.85 (s, 3H), 2.03 (br s, 2H), 1.63-1.98 (m, 6H), 1.30 (br d, J=10.88 Hz, 2H).(ES15393-1398-P1A_HNMR) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -116.50 (s, 1F), -117.82 (br s, 2F). LC-MS: Rt =2.68 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 472.2; $C_{23}H_{24}F_3N_7O$	234	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.53 (br s, 1H), 8.46 (br d, J=3.79 Hz, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.91 (br t, J=7.89 Hz, 2H), 7.79 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.50 (s, 2H), 7.35 (dd, J=5.01, 6.36 Hz, 1H), 7.22 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=11.13 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 4.69-5.17 (m, 2H), 3.54 (s, 3H), 2.86 (s, 3H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -118.10 (br s, 1F). LC-MS: Rt =1.48 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 497.2; $C_{25}H_{21}FN_{10}O$
235	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br d, J=5.94 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.49 (s, 2H), 7.33 (br s, 1H), 7.23 (br s, 1H), 7.05 (br d, J=10.12 Hz, 1H), 6.10 (br s, 1H), 4.82 (br s, 2H), 4.35 (br s, 1H), 3.92 (br d, J=11.66 Hz, 2H), 3.35-3.48 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 1.88 (br s, 3H).19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -117.82 (br s, 1F). LC-MS: Rt =0.65 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 424.4; $C_{21}H_{22}FN_7O_2$	236	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.99 (br s, 1H), 7.87-8.05 (m, 2H), 7.69-7.84 (m, 2H), 7.48-7.60 (m, 3H), 7.22 (br s, 1H), 6.97-7.13 (m, 1H), 6.22 (br s, 1H), 5.25 (br s, 2H), 3.54-3.66 (m, 3H), 2.87 (br s, 3H). LC-MS: Rt =0.774 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$
237	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-*d6*) δ 8.84 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 - 7.85 (m, 2H), 7.72 - 7.45 (m, 3H), 7.28 (s, 1H), 7.17 - 6.90 (m, 3H), 5.26 (s, 1H), 4.93 - 4.79(m, 1H), 4.48 (d, *J* = 16.0 Hz, 1H), 2.50 2.41 (m, 3H), 1.57 (s, 3H). LC-MS: Rt =1.233 min, (ESI) m/z. 485.2	238	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.15-9.28 (m, 1H), 8.05 (br s, 2H), 7.68-7.89 (m, 3H), 7.37-7.62 (m, 4H), 7.05 (br s, 1H), 6.42 (br s, 1H), 4.92-5.33 (m, 2H), 2.90 (br s, 3H). LC-MS: Rt =0.814 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 574.3;

【０１７１】

【表２－２３】

	[M+H]+. $C_{24}H_{20}F_4N_6O$		$C_{25}H_{17}F_6N_9O$
239	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.41 (br s, 1 H) 8.17 (s, 1 H) 7.76 (s, 3 H) 7.57 - 7.64 (m, 1 H) 7.50 - 7.56 (m, 1 H) 7.36 - 7.43 (m, 1 H) 7.19 - 7.32 (m, 2 H) 5.63 (br s, 1 H) 4.73 (br d, J=12.51 Hz, 1 H) 4.10 (br s, 1 H) 3.90 (dd, J=12.63, 3.75 Hz, 1 H) 3.75 (br dd, J=11.51, 2.88 Hz, 1 H) 3.60 (br d, J=11.26 Hz, 1 H) 2.85 (s, 3 H) 0.80 (d, J=7.00 Hz, 3 H) LC-MS: Rt = 2.839 min, (ESI) *m/z* = 470.2 [M+H]−; $C_{24}H_{22}F_3N_5O_2$	240	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.36 - 9.10 (m, 1H), 8.05 - 7.89 (m, 2H), 7.88 - 7.63 (m, 2H), 7.53 - 7.33 (m, 3H), 7.30 - 7.14 (m, 1H), 4.95 - 4.62 (m, 2H), 4.13 - 4.02 (m, 1H), 3.24 - 3.10 (m, 1H), 2.96 (br d, J = 17.5 Hz, 3H), 2.69 - 2.51 (m, 3H), 2.03 - 1.61 (m, 3H), 1.50 - 1.12 (m, 1H) LC-MS: Rt = 2.526 min, (ESI) *m/z*. [M+H]+ 542.2; $C_{26}H_{23}F_4N_7O_2$
241	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) Shift 8.84-8.73 (m, 1H), 8.33-8.10 (m, 2H), 8.00-7.86 (m, 1H), 7.84-7.74 (m, 2H), 7.58-7.48 (m, 2H), 7.48-7.38 (m, 2H), 7.29-7.17 (m, 1H), 4.87-4.49 (m, 2H). 3.89 (s, 3H), 3.58-3.35 (m, 2H), 2.99-2.85 (m, 3H), 1.18-1.07 (m, 3H). LC-MS: Rt = 2.109 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 498.1; $C_{26}H_{24}FN_9O$	242	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.58-9.37 (m, 1H), 9.35-9.17 (m, 2H), 9.00-8.73 (m, 2H), 8.73-8.53 (m, 1H), 8.52-8.33 (m, 1H), 8.12-7.73 (m, 2H), 7.48 (br d, J = 9.7 Hz, 1H), 5.13-4.75 (m, 2H), 3.43 (br d, J = 2.4 Hz, 2H), 3.40 (br s, 1H), 3.13-2.98 (m, 4H), 2.73 (s, 3H), 2.12-1.95 (m, 4H), 1.16 (br s, 3H). LC-MS: Rt = 1.343 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 501.3; $C_{27}H_{30}ClFN_8O$
243	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.36 (br d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.91 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.44 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.25 - 7.13 (m, 4H), 6.78 (t, J = 6.8 Hz, 1H), 5.41 - 5.06 (m, 1H), 4.94 - 4.71 (m, 1H), 4.68 - 4.55 (m, 1H), 2.74 (br s, 3H). 1.50 (d, J = 7.1 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.364 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.2; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$	244	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.05 - 8.91 (m, 1H), 8.90 - 8.79 (m, 1H), 8.43 - 8.14 (m, 1H), 8.04 - 7.86 (m, 1H), 7.66 (t, J = 8.2 Hz, 1H), 7.37 (br dd, J = 2.6, 9.3 Hz, 1H), 7.28 - 7.07 (m, 2H), 7.05 - 6.92 (m, 2H), 4.82 (s, 1H), 4.55 (s, 1H), 3.62 - 3.45 (m, 2H), 2.61 (d, J = 5.5 Hz, 3H), 1.19 - 1.04 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.312 min, (ESI) *m/z* = 468.0 [M+H]+; $C_{23}H_{20}F_3N_7O$
245	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.82 (m, 1H), 8.55 - 8.15 (m, 2H), 7.94 - 7.74 (m, 1H), 7.53 (br t, J = 9.5 Hz, 1H), 7.32 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 4.80 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.75 - 3.38 (m, 8H), 2.70 - 2.51 (m, 7H), 1.20 - 1.03 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.142 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 517.3; $C_{27}H_{29}FN_8O_2$	246	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.00 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.21 (dd, J = 1.9, 8.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.39 (s, 1H), 7.26 (br s, 2H), 5.47 (br s, 1H), 4.97 (br d, J = 11.9 Hz, 1H), 4.22 (br s, 1H), 3.85 (dd, J = 3.9, 12.1 Hz, 1H), 3.74 (br dd, J = 2.6, 11.2 Hz, 1H), 3.59 (br d, J = 11.3 Hz, 1H), 2.85 (s, 3H), 0.80 (d, J = 7.0 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.605 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 471.1; $C_{23}H_{21}F_3N_6O_2$
247	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.07 - 8.88 (m, 1H), 8.55 - 8.40 (m, 2H), 7.90 - 7.77 (m, 1H), 7.48 - 7.39 (m, 1H), 7.35 - 7.26 (m, 1H), 7.16 (t, J = 10.7 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 5.22 - 5.18 (m, 1H), 4.78 (s, 1H), 4.50 (s, 1H), 3.74 (s, 1H), 3.51 (br d, J = 5.8 Hz, 1H), 2.61 (d, J = 4.9 Hz, 3H), 1.46 (t, J = 5.7 Hz, 6H), 1.16 - 1.04 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.138 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 476.2; $C_{25}H_{26}FN_7O_2$	248	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.56 (d, J=7.00 Hz, 2 H) 7.98 (d, J=6.38 Hz, 1 H) 7.81 (s, 1 H) 7.62 (br d, J=8.88 Hz, 1 H) 7.13 - 7.26 (m, 4 H) 6.77 - 6.90 (m, 1 H) 6.51 (br s, 1 H) 4.76 (br s, 2 H) 3.48 (br s, 2 H) 2.67 - 2.93 (m, 3 H) 1.15 (br s, 3 H) LC-MS: Rt = 2.357 min, (ESI) *m/z* = 418.2 [M+H]+ ; $C_{22}H_{20}FN_7O$
249	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.35 - 9.22 (m, 1H), 8.99 - 8.81 (m, 1H),	250	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.63 - 8.43 (m, 1H), 8.39 - 8.07 (m,

【０１７２】

【表２－２４】

	8.22 - 8.10 (m, 1H), 8.01 - 7.84 (m, 1H), 7.73 - 7.66 (m, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.50 (br dd, J = 1.2, 9.3 Hz, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.01 (br s, 2H), 6.94 (br d, J = 10.9 Hz, 1H), 5.08 (s, 2H), 3.58 (s, 3H), 2.60 (s, 3H) LC-MS: Rt = 2.092 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 495.2; $C_{25}H_{19}FN_{10}O$		1H), 7.95 - 7.68 (m, 2H), 7.59 - 7.36 (m, 3H), 7.33 - 7.18 (m, 2H), 6.90 (t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.49 - 6.15 (m, 1H), 4.64 (br s, 2H), 3.89 (br s, 2H), 2.95 - 2.73 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.178 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 454.1; $C_{22}H_{18}F_3N_7O$
251	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.96 (s, 1H), 8.53 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.50 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.26 - 7.17 (m, 2H), 7.03 - 6.84 (m, 4H), 4.97 (s, 2H), 3.44 (s, 3H), 2.59 (s, 3H), 1.85 (s, 3H) LC-MS: Rt = 2.088 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 484.2; $C_{25}H_{22}FN_9O$	252	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.80 (m, 1H), 8.46 - 8.31 (m, 1H), 8.23 - 8.09 (m, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.70 - 7.55 (m, 1H), 7.47 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.12 (m, 2H), 7.08 - 6.89 (m, 3H), 5.06 - 4.93 (m, 2H), 3.58 (br s, 9H), 2.60 (s, 3H), 2.39 (br s, 4H) LC-MS: Rt = 2.046 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 569.3; $C_{29}H_{29}FN_{10}O_2$
253	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.78 (m, 1H), 8.62 - 8.40 (m, 1H), 8.26 - 8.07 (m, 1H), 7.91 - 7.74 (m, 1H), 7.71 - 7.56 (m, 1H), 7.51 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.29 - 7.12 (m, 2H), 7.11 - 6.78 (m, 4H), 5.14 - 4.93 (m, 2H), 3.85 - 3.53 (m, 3H), 2.60 (br s, 3H) LC-MS: Rt = 2.060 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 470.2; $C_{24}H_{20}FN_9O$	254	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.03 - 8.87 (m, 1H), 8.52 - 8.14 (m, 1H), 7.70 (br d, J = 5.5 Hz, 1H), 7.56 (s, 1H), 7.39 - 7.26 (m, 1H), 7.20 - 7.05 (m, 2H), 7.05 - 6.94 (m, 2H), 5.46 - 5.07 (m, 1H), 4.74 (s, 1H), 4.61 - 4.37 (m, 2H), 3.57 - 3.39 (m, 2H), 2.85 (br dd, J = 4.8, 19.3 Hz, 2H), 2.61 (br d, J = 2.3 Hz, 3H), 1.23 - 1.15 (m, 6H), 1.14 - 1.04 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.119 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 505.2; $C_{26}H_{29}FN_8O_2$
255	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.29 (br s, 2H), 8.81 - 8.32 (m, 3H), 8.30 - 8.08 (m, 1H), 7.84 (br d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.73 - 7.52 (m, 2H), 7.43 - 7.12 (m, 2H), 5.13 (br s, 2H), 3.64 (br s, 3H), 2.70 (s, 3H) LC-MS: Rt = 1.695 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{25}H_{19}F_4N_9O$	256	H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) Shift 9.15-8.91 (m, 1H), 8.90-8.72 (m, 1H), 8.55-8.23 (m, 1H), 8.20 (d, *J* = 11.0 Hz, 1H), 7.97-7.74 (m, 2H), 7.66-7.58 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 1H), 7.23 (dd, *J* = 10.9, 13.2 Hz, 1H), 7.06 (br s, 2H), 4.93-4.51 (m, 2H), 3.94 (d, *J* = 3.9 Hz, 3H), 3.41 (br s, 2H), 2.67 (d, *J* = 8.4 Hz, 3H), 1.30-1.03 (m, 3H). LC-MS: Rt = 2.166 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 498.2; $C_{26}H_{24}FN_9O$
257	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.08 - 8.71 (m, 1H), 8.59 - 8.39 (m, 1H), 8.29 - 8.09 (m, 1H), 7.85 - 7.66 (m, 1H), 7.58 - 7.39 (m, 1H), 7.30 - 7.14 (m, 2H), 7.12 - 6.94 (m, 2H), 6.91 - 6.78 (m, 1H), 5.53 - 5.30 (m, 1H), 4.90 - 4.79 (m, 1H), 4.67 - 4.38 (m, 1H), 4.30 - 4.15 (m, 1H), 3.89 (br dd, J = 1.9, 3.7 Hz, 1H), 2.64 - 2.57 (m, 3H), 1.90 - 1.78 (m, 1H), 1.70 - 1.40 (m, 2H), 1.28 - 1.12 (m, 1H) LC-MS: Rt = 1.996 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 460.1; $C_{24}H_{22}FN_7O_2$	258	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.07 - 8.85 (m, 1H), 8.48 - 8.14 (m, 1H), 8.12 - 7.95 (m, 1H), 7.80 - 7.59 (m, 1H), 7.44 (br d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.24 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.16 (dt, J = 3.1, 10.7 Hz, 1H), 7.00 (br s, 2H), 4.80 - 4.44 (m, 2H), 3.57 - 3.41 (m, 2H), 3.18 (br d, J = 3.3 Hz, 4H), 3.09 - 2.90 (m, 4H), 2.61 (br s, 6H), 1.18 - 1.03 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.158 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 516.3; $C_{27}H_{30}FN_9O$
259	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.05 - 8.85 (m, 1H), 8.44 - 8.25 (m, 1H), 8.21 - 8.13 (m, 1H), 7.82 - 7.67 (m, 1H), 7.44 (d, J = 9.8 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 11.3 Hz, 1H), 7.01 (br dd, J = 2.3, 9.8 Hz, 3H), 4.76 (s, 1H), 4.49 (s, 1H), 3.76 (d, J = 14.4 Hz, 3H), 3.51 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 3.30 (br s, 1H), 2.61 (d, J = 3.9 Hz,	260	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.13 - 8.79 (m, 1H), 8.60 - 8.21 (m, 2H), 7.79 (br s, 1H), 7.59 - 7.16 (m, 2H), 7.15 - 6.92 (m, 3H), 6.85 (br t, J = 6.7 Hz, 1H), 5.17 (s, 2H), 4.11 - 3.84 (m, 3H), 2.60 (s, 3H) LC-MS: Rt = 2.170 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 471.2; $C_{23}H_{19}FN_{10}O$

【０１７３】

【表２－２５】

	3H), 1.19 - 1.03 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.228 min, (ESI) m/z. [M+H]− 448.2; $C_{23}H_{22}FN_7O_2$		
261	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.07 - 8.82 (m, 1H), 8.52 - 8.46 (m, 1H), 8.36 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.26 - 8.17 (m, 1H), 8.14 - 8.05 (m, 2H), 7.26 - 7.15 (m, 2H), 7.00 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 4.91 - 4.50 (m, 2H), 3.54 (br d, J = 5.9 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.17 - 1.06 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.131 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 419.2; $C_{21}H_{19}FN_8O$	262	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.00 - 8.80 (m, 1H), 8.62 - 8.12 (m, 2H), 7.97 - 7.73 (m, 1H), 7.54 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 7.03 (br s, 2H), 6.93 - 6.82 (m, 1H), 4.92 - 4.57 (m, 2H), 3.81 - 3.62 (m, 2H), 2.93 - 2.84 (m, 2H), 2.61 (s, 3H) LC-MS: Rt = 1.308 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 443.2; $C_{23}H_{19}FN_8O$
263	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.06 - 8.85 (m, 1H), 8.81 - 8.66 (m, 1H), 8.41 - 8.16 (m, 1H), 7.93 - 7.75 (m, 1H), 7.67 - 7.55 (m, 1H), 7.37 - 7.28 (m, 1H), 7.16 (dd, J = 10.9, 14.9 Hz, 1H), 7.01 (br d, J = 1.1 Hz, 2H), 4.79 (s, 1H), 4.52 (s, 1H), 3.52 (br d, J = 6.1 Hz, 2H), 2.61 (d, J = 4.6 Hz, 3H), 1.20 - 1.03 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.244 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 436.2; $C_{22}H_{19}F_2N_7O$	264	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.19 (s, 1H), 8.16 (br s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, J=9.5 Hz, 2H), 7.57 - 7.40 (m, 3H), 7.35 (s, 1H), 7.29 (br s, 2H), 7.31 - 7.09 (m, 1H), 5.09 (s, 2H), 3.66 (br s, 3H), 2.72 - 2.58 (m, 3H). LC-MS: Rt = 1.711 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 520.1; $C_{25}H_{20}F_3N_9O$
265	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.99 - 8.68 (m, 1H), 8.27 - 8.08 (m, 1H), 8.00 - 7.40 (m, 4H), 7.18 - 7.09 (m, 1H), 7.07 - 6.94 (m, 2H), 4.99 - 4.71 (m, 2H), 2.62 (s, 1H), 2.58 (s, 1H), 2.50 (br s, 3H), 0.95 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 0.88 - 0.80 (m, 1H), 0.69 (d, J = 6.5 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 1.617 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.3; $C_{25}H_{23}F_4N_7O$	266	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.47 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.03 - 7.94 (m, 1H), 7.84 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.48 (br d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.28 - 7.19 (m, 1H), 6.98 (br s, 2H), 6.87 (t, J = 7.1 Hz, 1H), 4.77 - 4.28 (m, 2H), 3.63 - 3.34 (m, 2H), 2.83 (br s, 3H), 2.32 (s, 3H), 1.22 - 1.11 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.057 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 414.2; C23H23N7O
267	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.04 (s, 1H), 9.10-8.76 (m, 1H), 8.61-8.39 (m, 1H), 8.31-8.14 (m, 1H), 8.34-8.11 (m, 1H), 7.91-7.72 (m, 1H), 7.53-7.45 (m, 1H), 7.56-7.42 (m, 1H), 7.24-7.06 (m, 2H), 7.05-6.90 (m, 2H), 6.89-6.76 (m, 1H), 4.83-4.52 (m, 2H), 4.00-3.58 (m, 1H), 3.52-3.42 (m, 1H), 3.27-3.05 (m, 4H), 2.64-2.57 (m, 3H), 1.23-1.13 (m, 3H). LC-MS: Rt = 1.104 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 462.3; $C_{24}H_{24}FN_7O_2$	268	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) δ 9.06 - 8.86 (m, 2H), 8.56 - 8.50 (m, 1H), 8.48 - 8.18 (m, 1H), 7.89 - 7.73 (m, 1H), 7.26 - 7.11 (m, 1H), 7.10 - 6.95 (m, 3H), 4.87 - 4.54 (m, 2H), 3.62 - 3.34 (m, 2H), 2.62 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.21 - 1.06 (m, 3H) ; LC-MS: Rt = 1.889 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 419.1; $C_{21}H_{19}FN_8O$
269	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ − 9.05 - 8.75 (m, 1H), 8.53 (br d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.16 (br d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.82 - 7.69 (m, 1H), 7.53 (br d, J − 9.4 Hz, 1H), 7.26 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (br d, J − 1.9 Hz, 2H), 6.88 (s, 1H), 4.83 (br s, 2H), 3.89 (br dd, J − 3.8, 8.3 Hz, 1H), 3.41 - 3.35 (m, 1H), 3.21 - 2.87 (m, 4H), 2.65 - 2.56 (m, 4H), 2.18 - 1.97 (m, 2H) LC-MS: Rt = 2.127 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 474.2; $C_{25}H_{24}FN_7O_2$	270	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ − 9.04 - 8.85 (m, 1H), 8.52 - 8.18 (m, 1H), 7.81 - 7.59 (m, 1H), 7.54 - 7.41 (m, 1H), 7.34 - 7.14 (m, 2H), 7.04 (br s, 2H), 6.89 - 6.73 (m, 1H), 4.85 (s, 1H), 4.54 (s, 1H), 3.53 (br dd, J = 1.9, 14.5 Hz, 2H), 2.64 - 2.53 (m, 6H), 1.24 - 1.05 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.265 min, (ESI) m/z. [M+H]+ 432.2; $C_{23}H_{22}FN_7O$
271	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.14 (br s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 - 7.53 (m, 1H), 7.46 (br s, 2H), 7.33 - 7.07 (m, 2H), 6.04 - 4.59 (m, 2H), 4.04 (s, 3H),	272	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.04 - 8.87 (m, 1H), 8.60 - 8.46 (m, 1H), 8.45 - 8.17 (m, 1H), 7.94 - 7.79 (m, 1H), 7.57 - 7.49 (m, 1H), 7.30 - 7.11 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 6.95 -

【０１７４】

【表２－２６】

	3.96 - 3.48 (m, 4H), 2.96 (s, 3H), 0.75 (br d, J=5.8 Hz, 3H). LC-MS: Rt = 2.181 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 452.2; $C_{22}H_{22}FN_7O_3$		6.84 (m, 1H), 4.82 - 4.51 (m, 2H), 3.57 - 3.35 (m, 2H), 2.64 - 2.59 (m, 3H), 1.17 - 1.05 (m, 3H) LC-MS: Rt = 1.051 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 518.2; $C_{22}H_{20}FN_7O$
273	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.99 (br s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 5.28 - 4.80 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.47 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 2.93 (br s, 3H), 0.77 (br d, J = 6.9 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.411 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.2; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$	274	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.73 - 12.43 (m, 1H), 8.02 (br d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.90 - 7.82 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.73 - 7.64 (m, 1H), 7.47 (br d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 10.9 Hz, 1H), 7.17 (br s, 2H), 4.95 - 4.69 (m, 2H), 3.46 - 3.22 (m, 2H), 2.91 - 2.57 (m, 3H), 2.16 - 2.03 (m, 1H), 0.99 - 0.78 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.498 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.2; $C_{25}H_{23}F_4N_7O$
275	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.02 (br d, J=6.4 Hz, 1H), 7.87 - 7.65 (m, 5H), 7.46 (s, 2H), 7.26 (d, J=10.9 Hz, 1H), 5.99 - 5.38 (m, 1H), 4.74 (br d, J=12.4 Hz, 1H), 4.05 - 3.48 (m, 4H), 3.03 - 2.83 (m, 3H), 0.76 (br s, 3H). LC-MS: Rt = 2.809 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.2; $C_{24}H_{21}F_4N_5O_2$	276	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.97 - 8.71 (m, 1H), 8.54 - 8.39 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 7.79 (br s, 1H), 7.47 (br d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 - 7.06 (m, 2H), 6.83 (br t, J = 6.4 Hz, 1H), 6.72 (br s, 2H), 4.80 - 4.52 (m, 2H), 4.26 - 3.82 (m, 2H), 3.13 (br s, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.87 - 1.81 (m, 2H), 1.73 - 1.33 (m, 4H) LC-MS: Rt = 2.317 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 488.2; $C_{26}H_{26}FN_7O_2$
277	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.90 (br s, 1H), 7.71 (d, *J* = 9.5 Hz, 1H), 7.44 - 7.41 (m, 1H), 7.40 - 7.36 (m, 2H), 6.55 (br s, 2H), 4.93 (br s, 2H), 4.62 (br s, 1H), 3.54 (s, 2H), 2.64 (s, 3H), 1.19 (br s, 6H) LC-MS: Rt = 2.316 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 512.2; $C_{25}H_{24}F_3N_7O_2$	278	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.07 - 8.93 (m, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.31 (br d, J=6.0 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.36 - 7.10 (m, 2H), 7.02 (br s, 2H), 5.14 (br s, 1H), 4.04 (br s, 3H), 3.87 (s, 1H), 3.80 - 3.65 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 0.75 (br s, 3H). LC-MS: Rt = 2.187 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 452.2; $C_{22}H_{22}FN_7O_3$
279	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 8.75 - 8.99 (m, 1 H) 8.15 - 8.56 (m, 2 H) 7.74 (br s, 1 H) 7.50 (br d, J=9.06 Hz, 1 H) 7.09 - 7.26 (m, 2 H) 6.84 (br s, 1 H) 6.73 (br s, 2 H) 4.31 - 4.94 (m, 2 H) 3.37 (br s, 2 H) 2.63 (s, 3 H) 2.15 (br s, 1 H) 0.84 - 0.85 (m, 1 H) 0.61 - 1.06 (m, 5 H) LC-MS: Rt = 2.387 min, (ESI) *m/z* = 446.2 $[M+H]^-$; $C_{24}H_{24}FN_7O$	280	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.99 (br s, 1H), 8.28 - 8.19 (m, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.79 - 7.73 (m, 1H), 7.45 (br s, 2H), 7.32 - 7.20 (m, 1H), 5.28 - 4.80 (m, 1H), 3.85 - 3.77 (m, 1H), 3.75 - 3.47 (m, 2H), 3.33 - 3.31 (m, 2H), 2.93 (br s, 3H), 0.77 (br d, J = 6.9 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.411 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.2; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$
281	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 8.52 (br d, J=6.6 Hz, 1H), 8.46 - 8.11 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.66 - 7.46 (m, 3H), 7.40 - 7.12 (m, 4H), 6.90 (br t, J=6.6 Hz, 1H), 4.62 (br s, 2H), 3.45 (br d, J=6.4 Hz, 2H), 2.98 - 2.55 (m, 3H), 1.15 (br t, J=6.9 Hz, 3H). LC-MS: Rt = 1.454 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 400.2; $C_{22}H_{21}N_7O$	282	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.13 - 8.93 (m, 2H), 8.32 (br d, J = 6.5 Hz, 2H), 7.75 (br d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.30 - 6.94 (m, 3H), 5.87 - 5.02 (m, 1H), 5.01 - 4.31 (m, 1H), 3.92 - 3.45 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 0.77 (br d, J = 6.9 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.575 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 489.1; $C_{23}H_{20}F_4N_6O_2$
283	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ = 9.09 - 8.94 (m, 1H), 8.72 (br dd, *J* = 2.3, 3.5 Hz, 1H), 8.09 (d, *J* = 6.4 Hz, 1H), 7.83 - 7.60 (m, 2H), 7.45 - 7.31 (m, 1H), 7.11	284	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.32 - 9.07 (m, 1H), 9.00 - 8.73 (m, 1H), 8.15 (br s, 1H), 8.02 - 7.82 (m, 1H), 7.78 - 7.63 (m, 1H), 7.50 - 7.39

【０１７５】

【表２－２７】

	(d, *J* = 11.1 Hz, 1H), 6.71 (br s, 2H), 4.80 (br s, 2H), 4.49 (d, *J* = 2.1 Hz, 1H), 3.60 (br s, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.40 - 1.13 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.356 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 530.2; $C_{25}H_{23}F_4N_7O_2$		(m, 1H), 7.19 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.09 - 6.93 (m, 2H), 5.40 - 5.26 (m, 1H), 4.98 - 4.55 (m, 2H), 4.29 - 4.12 (m, 1H), 4.00 - 3.82 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.90 - 1.79 (m, 1H), 1.69 - 1.52 (m, 2H), 1.28 - 1.11 (m, 1H) LC-MS: Rt = 2.344 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 527.1; $C_{25}H_{21}F_4N_7O_2$
285	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.30 - 9.13 (m, 1H), 9.04 - 8.86 (m, 1H), 8.36 - 8.16 (m, 1H), 8.07 - 7.89 (m, 1H), 7.74 (t, J = 8.8 Hz, 1H), 7.51 - 7.43 (m, 1H), 7.17 (dd, J = 10.9, 17.5 Hz, 1H), 7.05 - 6.96 (m, 2H), 4.87 - 4.56 (m, 2H), 3.40 - 3.33 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 3H), 1.20 - 1.06 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.497 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.2; $C_{23}H_{19}F_4N_7O$	286	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.32 - 9.09 (m, 1H), 9.05 - 8.85 (m, 1H), 8.31 - 8.13 (m, 1H), 8.11 - 7.83 (m, 1H), 7.81 - 7.67 (m, 1H), 7.55 - 7.40 (m, 1H), 7.21 - 7.11 (m, 1H), 7.09 - 6.87 (m, 2H), 4.57 (s, 2H), 3.29 - 3.11 (m, 2H), 2.64 - 2.60 (m, 3H), 2.18 - 1.97 (m, 1H), 0.97 - 0.69 (m, 6H) LC-MS: Rt = 1.965 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 514.2; $C_{25}H_{23}F_4N_7O$
287	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.29 - 8.54 (m, 2H), 8.18 - 7.78 (m, 2H), 7.66 (br s, 1H), 7.38 (br d, J=7.9 Hz, 1H), 7.13 (br s, 1H), 6.72 (br s, 2H), 4.95 - 4.39 (m, 2H), 4.22 - 3.82 (m, 1H), 3.52 (br s, 2H), 3.31 - 3.10 (m, 3H), 2.63 (s, 3H), 1.21 (br s, 3H). LC-MS: Rt = 2.517 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 530.2; $C_{25}H_{23}F_4N_7O_2$	288	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.33 - 9.07 (m, 1H), 9.05 - 8.75 (m, 1H), 8.22 - 8.09 (m, 1H), 8.05 - 7.92 (m, 1H), 7.88 - 7.70 (m, 1H), 7.69 - 7.27 (m, 2H), 7.25 - 7.08 (m, 2H), 4.92 - 4.60 (m, 2H), 4.32 - 3.91 (m, 2H), 3.18 - 2.96 (m, 3H), 2.64 - 2.58 (m, 3H), 2.14 - 1.69 (m, 3H), 1.51 - 1.14 (m, 1H) LC-MS: Rt = 1.843 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 542.2; $C_{26}H_{23}F_4N_7O_2$
289	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.19 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.45 (dd, J = 1.8, 9.5 Hz, 1H), 7.37 - 7.24 (m, 2H), 6.79 (br s, 2H), 4.70 (s, 2H), 3.71 (s, 2H), 3.32 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 1.45 (s, 6H) LC-MS: Rt = 2.611 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 526.2; $C_{26}H_{26}F_3N_7O_2$	290	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.22 (br s, 1H), 9.01 - 8.75 (m, 1H), 8.22 (br d, J = 2.0 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.46 (dd, J = 1.6, 9.5 Hz, 1H), 7.42 - 7.27 (m, 2H), 6.89 (br s, 2H), 4.85 (br d, J = 3.9 Hz, 2H), 4.12 (br dd, J = 1.4, 7.7 Hz, 2H), 3.06 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 1.98 - 1.66 (m, 3H), 1.38 - 1.08 (m, 1H) LC-MS: Rt = 2.518 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 524.2; $C_{26}H_{24}F_3N_7O_2$
291	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.08 - 8.87 (m, 1H), 8.71 - 8.55 (m, 1H), 8.52 (d, J = 6.8 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 - 7.48 (m, 1H), 7.39 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.30 - 7.21 (m, 1H), 6.90 (br t, J = 6.6 Hz, 1H), 6.85 (br s, 2H), 4.82 - 4.57 (m, 2H), 3.52 - 3.40 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.13 (t, J = 7.0 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.093 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 400.2; $C_{22}H_{21}N_7O$	292	^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.28 - 8.80 (m, 2H), 8.39 - 7.94 (m, 2H), 7.73 (br d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.54 - 7.26 (m, 3H), 6.85 (br s, 2H), 4.87 - 4.57 (m, 2H), 4.16 (br d, J = 1.4 Hz, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.31 - 3.02 (m, 4H), 2.67 - 2.56 (m, 3H), 1.16 (br s, 3H) LC-MS: Rt = 2.461 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 512.2; $C_{25}H_{24}F_3N_7O_2$
293	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.23-9.10 (m, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.46-8.14 (m, 1H), 8.05-7.84 (m, 1H), 7.75 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 1.8, 9.5 Hz, 1H), 7.44 (br s, 2H), 6.90 (br s, 2H), 5.15 - 4.81 (m, 3H), 4.77 (br s, 2H), 4.60 (br t, J = 6.8 Hz, 2H), 2.63 (s, 3H). LC-MS: Rt = 2.285 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 496.2; $C_{24}H_{20}F_3N_7O_2$	294	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.97 - 9.55 (m, 1H), 9.29 (br d, J=4.0 Hz, 1H), 9.04 (br s, 1H), 8.74 - 8.55 (m, 1H), 8.27 - 7.88 (m, 2H), 7.49 - 7.23 (m, 2H), 6.87 (br s, 2H), 5.11 - 4.84 (m, 2H), 3.36 (br s, 2H), 2.67 - 2.57 (m, 3H), 2.14 - 1.84 (m, 1H), 1.04 - 0.58 (m, 6H). LC-MS: Rt = 2.264 min, (ESI) *m/z*.

【０１７６】

【表２－２８】

			$[M+H]^+$ 473.2; $C_{24}H_{24}N_8OS$
295	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.18 (br s, 1 H) 8.07 - 8.25 (m, 1 H) 7.81 - 8.06 (m, 2 H) 7.74 (br d, J=8.13 Hz, 1 H) 7.28 - 7.65 (m, 3 H) 6.97 (br s, 2 H) 4.50 - 4.99 (m, 2 H) 3.30 (br s, 2 H) 2.50 (br s, 3 H) 1.91 - 2.19 (m, 1 H) 0.64 - 1.00 (m, 1 H) 0.64 - 1.00 (m, 5 H) LC-MS: Rt = 2.838 min , (ESI) *m/z* = 496.2 [M+H]−; $C_{25}H_{24}F_3N_7O$	296	NT
297	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.13 - 8.80 (m, 1H), 8.65 (br d, J = 6.6 Hz, 1H), 8.41 - 8.12 (m, 1H), 7.65 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.39 (br s, 2H), 7.24 - 7.17 (m, 1H), 6.92 - 6.78 (m, 3H), 6.59 (br s, 1H), 4.98 - 4.52 (m, 2H), 3.56 - 3.40 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 1.13 (br s, 3H) LC-MS: Rt = 2.283 min , (ESI) *m/z* = 400.2 [M+H]−; $C_{22}H_{21}N_7O$	298	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.15 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.10 (br d, J = 1.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 1.6, 9.5 Hz, 1H), 7.40 (s, 1H), 7.29 - 7.14 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 6.84 (br s, 2H), 6.27 - 6.05 (m, 1H), 3.56 (s, 3H), 2.61 (s, 3H), 1.51 (d, J = 7.0 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.371 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 534.2; $C_{26}H_{22}F_3N_9O$
299	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.09 (s, 1H), 8.62 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.25 (s, 2H), 8.08 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.92 (dt, J = 1.6, 7.7 Hz, 1H), 7.55 - 7.30 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H), 5.55 - 5.33 (m, 1H), 3.38 (br d, J = 6.9 Hz, 2H), 2.62 (s, 4H), 1.92 - 1.77 (m, 3H), 0.96 - 0.56 (m, 6H) LC-MS: Rt = 1.855 min , (ESI) *m/z* = 486.2 [M+H]−; $C_{26}H_{27}N_7OS$	300	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.22 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.21 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.73 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.53 - 7.31 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H), 4.71 (br s, 2H), 4.19 - 4.06 (m, 1H), 4.04 - 3.84 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.62 (s, 3H), 2.00 - 1.72 (m, 3H), 1.68 - 1.22 (m, 3H) LC-MS: Rt = 2.581 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 538.2; $C_{27}H_{26}F_3N_7O_2$
301	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.13 - 8.90 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.57 - 7.17 (m, 2H), 6.86 (br s, 2H), 6.22 (br s, 1H), 4.93 - 4.61 (m, 2H), 3.78 - 3.62 (m, 4H), 3.30 - 3.25 (m, 2H), 3.19 - 3.05 (m, 4H), 2.62 (s, 3H), 2.18 - 1.82 (m, 1H), 0.98 - 0.61 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.459 min , (ESI) *m/z* = 480.2 $[M+H]^+$; $C_{24}H_{29}N_7O_2S$	302	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.24 (br d, *J* = 17.9 Hz, 2H), 9.09-8.57 (m, 2H), 8.35 (br s, 1H), 8.08 (br d, *J* = 10.5 Hz, 1H), 7.79 (br d, *J* = 9.4 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.55 (br d, *J* = 7.4 Hz, 1H), 7.51-7.30 (m, 2H), 7.18 (br s, 1H), 5.09 (br s, 2H), 3.62 (br s, 3H), 2.71-2.68 (m, 3H). LC-MS: Rt = 1.707 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^-$ 520.1; $C_{25}H_{20}F_3N_8O$
303	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.02 (br s, 1 H) 8.15 (s, 1 H) 7.20 - 7.54 (m, 3 H) 6.87 (br s, 2 H) 6.58 (br s, 1 H) 4.91 (br s, 2 H) 4.22 (br s, 2 H) 3.79 (br s, 2 H) 3.11 - 3.31 (m, 2 H) 2.55 - 2.71 (m, 3 H) 2.22 - 2.46 (m, 2 H) 1.69 - 2.17 (m, 1 H) 0.63 - 1.03 (m, 6 H) LC-MS: Rt = 2.533 min , (ESI) *m/z* = 477.2 [M+H]−; $C_{25}H_{28}N_6O_2S$	304	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 8.65 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 8.33 - 8.04 (m, 1H), 7.93 (br s, 1H), 7.66 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.57 - 7.40 (m, 2H), 7.29 - 7.16 (m, 1H), 7.09 - 6.78 (m, 3H), 6.57 (s, 1H), 4.91 - 4.60 (m, 2H), 3.61 - 3.33 (m, 2H), 2.53 - 2.51 (m, 3H), 1.29 (d, J = 12.2 Hz, 1H), 1.14 (br t, J = 6.3 Hz, 3H) LC-MS: Rt = 2.468 min , (ESI) *m/z* = 400.1 [M+H]+; $C_{22}H_{21}N_7O$
305	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.12 (br s, 1H), 8.91 (br d, J=4.5 Hz, 2H), 8.71 - 8.01 (m, 2H), 7.59 - 7.20 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H), 5.21 - 4.69 (m, 2H), 3.49 - 3.34 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.12 - 1.85 (m, 1H), 1.09 - 0.50 (m, 6H). LC-MS: Rt = 2.312 min, (ESI) *m/z*.	306	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.16 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.36 (br s, 1H), 7.97 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 7.59 - 7.39 (m, 3H), 6.85 (br s, 2H), 5.24 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 3.26 (dd, J = 7.2, 13.6 Hz, 1H), 2.91 - 2.75 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.07 - 1.87 (m,

【０１７７】

【表２－２９】

	$[M+H]^+$ 473.2; $C_{24}H_{24}N_8OS$		1H), 1.64 (br s, 3H), 1.01 - 0.55 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.726 min , (ESI) *m/z* = 510.2 [M+H]+; $C_{26}H_{26}F_3N_7O$
307	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.10 - 8.96 (m, 1H), 8.61 (br d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.32 - 8.14 (m, 2H), 8.11 - 7.84 (m, 2H), 7.45 - 7.28 (m, 3H), 6.87 (br s, 2H), 5.11 - 4.89 (m, 2H), 3.39 - 3.33 (m, 2H), 2.61 (s, 3H), 2.07 - 1.88 (m, 1H), 1.01 - 0.65 (m, 6H) LC-MS: Rt = 2.514 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 472.1; $C_{25}H_{25}N_7OS$	308	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 12.50 - 11.98 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 7.85 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.75 (t, J = 7.7 Hz, 1H), 7.49 - 7.40 (m, 2H), 7.22 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.09 (s, 1H), 6.58 - 6.53 (m, 2H), 4.53 (br s, 2H), 3.30 (br d, J = 6.8 Hz, 2H), 2.64 (s, 4H), 2.57 (s, 3H), 0.92 - 0.81 (m, 7H) LC-MS: Rt = 2.380 min , (ESI) *m/z* = 469.2 [M+H]+; $C_{26}H_{28}N_8O$
309	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.99 (br s, 1H), 8.61-8.42 (m, 2H), 7.88 (br s, 1H), 8.00-7.79 (m, 1H), 7.61-7.48 (m, 2H), 7.39 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.25 (br t, J = 7.7 Hz, 1H), 6.89 (dt, J = 0.9, 6.8 Hz, 1H), 6.85 (br s, 2H), 4.62 (br s, 2H), 3.30-3.18 (m, 2H), 2.63 (s, 3H), 2.14-1.93 (m, 1H), 0.99-0.61 (m, 6H). LC-MS: Rt = 2.316 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 428.3; $C_{24}H_{25}N_7O$	310	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.01 (br s, 1 H) 8.14 (s, 1 H) 7.13 - 7.47 (m, 3 H) 6.86 (br s, 2 H) 4.89 (br s, 2 H) 3.89 (br s, 2 H) 3.41 (br s, 3 H) 2.91 (br s, 1 H) 2.62 (s, 3 H) 1.33 - 2.15 (m, 6 H) 0.50 - 1.04 (m, 6 H) LC-MS: Rt = 2.473 min , (ESI) *m/z* = 479.2 [M+H]+; $C_{25}H_{30}N_6O_2S$
311	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.18 (br s, 1H), 9.13-9.03 (m, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.21-8.11 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.77 (br d, J = 9.4 Hz, 1H), 7.56-7.42 (m, 4H), 4.85-4.64 (m, 3H), 3.27-3.15 (m, 2H), 2.65 (s, 3H), 2.15-2.02 (m, 1H), 0.93 (br s, 4H), 0.70 (br s, 2H). LC-MS: Rt = 2.642 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 496.3; $C_{25}H_{24}F_3N_7O$	312	1H NMR (400MHz, DMSO-d6) Shift = 9.05 (br s, 1H), 8.29 - 8.11 (m, 2H), 7.77 (br s, 2H), 7.52 - 7.30 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.88 (br s, 2H), 4.99 (br s, 2H), 3.42 - 3.34 (m, 2H), 2.62 (s, 3H), 2.52 (br s, 3H), 2.15 - 1.87 (m, 1H), 1.98 (br s, 1H), 1.00 - 0.58 (m, 6H). LC-MS: Rt = 2.702 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 486.2; $C_{26}H_{27}N_7OS$
313	NT	314	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.02 (br s, 1 H) 8.39 - 8.53 (m, 2 H) 7.91 (br s, 1 H) 7.49 - 7.62 (m, 2 H) 7.41 (d, J=8.25 Hz, 1 H) 7.21 - 7.28 (m, 1 H) 6.74 - 7.01 (m, 3 H) 5.18 (br s, 1 H) 3.02 - 3.28 (m, 2 H) 2.62 (s, 3 H) 1.61 (br s, 3 H) 0.84 - 1.20 (m, 3 H) LC-MS: Rt = 2.178 min , (ESI) *m/z* = 414.2 [M+H]+; $C_{23}H_{23}N_7O$
315	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 9.02 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.79 (d, J = 5.0 Hz, 2H), 8.31 (br s, 1H), 8.11 (br d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.59 (br d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.52 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.46-7.37 (m, 2H), 6.93-6.79 (m, 2H), 5.43 (td, J = 1.7, 3.6 Hz, 1H), 4.93 (br d, J = 17.1 Hz, 1H), 4.57 (br d, J = 16.6 Hz, 1H), 2.63 (br s, 3H), 1.63 (br d, J = 7.0 Hz, 3H). LC-MS: Rt = 2.472 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 507.2; $C_{25}H_{21}F_3N_8O$	316	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J=7.00 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=2.13, 8.38 Hz, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (s, 2H), 7.53 (d, J=8.25 Hz, 1H), 7.16 (d, J=12.38 Hz, 1H), 7.11 (d, J=1.63 Hz, 1H), 6.42 (t, J=5.94 Hz, 1H), 5.22 (d, J=1.63 Hz, 1H), 4.62 (t, J=5.25 Hz, 2H), 4.38 (br d, J=4.63 Hz, 4H), 2.86 (s, 3H). LC-MS: RT =0.764 min, (ESI) *m/z*. $[M+H]^+$ 529.3; $C_{24}H_{20}N_8O_2F_4$
317	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br d, J=5.72 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.17-7.33 (m,	318	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.88 (br d, J=5.72 Hz, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.49 (br s, 2H), 7.17-

【０１７８】

【表２－３０】

	2H), 7.05 (br d, J=10.56 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.38-3.44 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.89-0.98 (m, 4H) . LC-MS: Rt =0.645 min, (ESI) *m/z*. [M+H]− 460.4; $C_{23}H_{22}FN_9O$		7.33 (m, 2H), 7.05 (br d, J=10.56 Hz, 1H), 6.07 (br s, 1H), 4.78 (br s, 2H), 3.68 (br s, 1H), 3.38-3.44 (m, 3H), 2.85 (s, 3H), 0.89-0.98 (m, 4H) . LC-MS: Rt =0.645 min, (ESI) *m/z*. [M+H]+ 460.4; $C_{23}H_{22}FN_9O$
319	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 7.88 (br d, J=4.63 Hz, 1H), 7.73-7.83 (m, 2H), 7.38-7.55 (m, 3H), 7.16-7.29 (m, 1H), 7.05 (br d, J=11.38 Hz, 1H), 6.06 (br s, 1H), 5.10 (q, J=9.05 Hz, 2H), 4.84 (br s, 2H), 3.40 (br s, 3H), 2.85 (s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -70.40 (s, 3F), -118.09 (br s, 1F) LC-MS: (ESI) m/z=502.1 [M+1]+; RT=1.544 min	320	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 7.74-8.35 (m, 3H), 7.49 (s, 2H), 6.72-7.40 (m, 4H), 6.06 (br s, 1H), 4.53-5.15 (m, 2H), 3.41-3.75 (m, 7H), 3.23 (s, 3H), 2.92 (s, 3H), 2.85 (s, 3H). LC-MS: (ESI) m/z=518.4 [M−1] +, RT= 0.704 min
321	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (br d, J=9.38 Hz, 1H), 7.33-7.50 (m, 6H), 5.03-5.19 (m. 2H), 3.55 (s, 3H), 2.84 (s, 3H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) -60.48 (s, 1F), -174.29 (br s, 1F) LC-MS: (ESI) m/z=538.1 [M+1] +; RT=2.897 min	322	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.39 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.24-8.43 (m, 1H), 7.78-7.99 (m, 2H), 7.55 (s, 2H), 7.31 (br s, 1H), 7.10 (br d, J=11.29 Hz, 1H), 5.08-5.39 (m, 2H), 3.61 (s, 3H), 2.85 (br s, 3H). LC-MS: (ESI) m/z=557.3 [M+1] +, RT= 0.749 min
323	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.66 (s, 1H), 7.75-8.02 (m, 3H), 7.44-7.55 (m, 3H), 7.19 (br s, 1H), 7.09 (br d, J=11.66 Hz, 1H), 6.11 (br s, 1H), 4.83-5.43 (m, 2H), 4.44 (s, 1H), 3.57 (br s, 3H), 2.85 (s, 3H). LC-MS: (ESI) m/z−455.1 [M+1] +, RT− 0.800 min	324	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.25 (br s, 1H), 8.30 (br d, J=3.38 Hz, 2H), 8.09 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67-7.74 (m, 3H), 7.41-7.49 (m, 1H), 7.26 (br d, J=4.00 Hz, 1H), 4.94-5.26 (m, 2H), 3.56 (s. 3H), 2.96 (s, 3H). LC-MS: (ESI) m/z = 539.3 [M+1] +, RT = 0.755 min 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) δ -60.46 (3F), -175.89 (1F)
325	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) Shift 8.93 (br s, 1H), 8.00-8.15 (m, 1H), 7.92 (br d, J=4.88 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.65 (d, J−9.38 Hz, 1H), 7.54 (s, 2H), 7.37 (br d, J=9.51 Hz, 1H), 6.90-7.32 (m, 3H), 4.94-5.30 (m, 2H), 3.57 (s, 3H), 2.86 (br s, 3H), 2.08 (s, 1H) 19F NMR (376 MHz, DMSO-d6) Shift -109.29 (br s, 1F), -118.19 (br s, 1F), -173.53 (br s, 1F) LC-MS: (ESI) m/z−538.3 [M+1] +, RT−0.723 min	326	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 8.06-8.20 (m, 1H), 7.90 (br d, J−6.16 Hz, 1H), 7.73-7.87 (m, 3H), 7.52 (s, 2H), 7.21 (br s, 1H), 7.09 (br d, J−11.22 Hz, 1H), 6.09-6.38 (m, 1H), 4.87-5.53 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 2.84 (s, 3H) LC-MS: (ESI) m/z=499.4 [M+1] +, RT= 0.776 min

【０１７９】

生物学的試験例２．ＨＣＴ１１６、ＨＣＴ１１６－ＭＴＡＰ－ＫＯ細胞のインビトロ阻害増殖実験

【０１８０】

実験材料

ＨＣＴ１１６細胞株は、中国科学院細胞バンクから購入され、ＣＲＩＳＰＲ／Ｃａｓ９技術を使用してＭＴＡＰ遺伝子をノックアウトして、ＨＣＴ１１６－ＭＴＡＰ－ＫＯ細胞株を取得する。

ＭｃＣｏｙ’５Ａ培地（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号１６６０００８２）、ウシ胎児血清（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号　１００９９１４１Ｃ）、ペニシリン－ストレプトマイシン二重抗体（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号　１５１４０１２２）、トリプシン（Ｇｉｂｃｏ、カタログ番号２５２０００５６）、ＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ検出キット（Ｐｒｏｍｅ

ｇａ、カタログ番号Ｇ７５７２）、３８４ウェル透明平底黒壁細胞培養プレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ、カタログ番号３７６４）、超マイクロピペット装置（Ｔｅｃａｎ、カタログ番号Ｄ３００ｅ）、多機能マイクロプレートリーダー（Ｂｉｏｔｅｋ、カタログ番号ＳｙｎｅｒｇｙＨＴＸ）

【０１８１】

実験方法

１．細胞培養：ＨＣＴ１１６細胞及びＨＣＴ１１６－ＭＴＡＰ－ＫＯ細胞の培養条件は、ＭｃＣｏｙ’５Ａ培地＋１０％ウシ胎児血清＋１％ペニシリン－ストレプトマイシン二重抗体であり、常に対数増殖期にあり、細胞生存率が９５％を超えていることを確認する。

２．化合物濃度勾配の調製：被験化合物を超マイクロピペット装置を使用して、３８４ウェルプレートに加え、３０　μＭ（ＨＣＴ１１６細胞）又は３　μＭ（ＨＣＴ１１６－ＭＴＡＰ－ＫＯ細胞）から開始して、ＤＭＳＯで３倍希釈し、合計九つの濃度であり、三つのデュープリケートウェルを設定する。

３．化合物処理細胞：トリプシン消化したＨＣＴ１１６又はＨＣＴ１１６－ＭＴＡＰ－ＫＯ細胞懸濁液を、被験化合物がスポッティングされている３８４ウェルプレートにウェルあたり４０μＬを加え、すなわち、各ウェルに１００個の細胞を含み、ＤＭＳＯ最終濃度は、０．４％である。細胞培養プレートを３７℃、５％二酸化炭素インキュベーターに置いて６日間培養する。

４．検出：細胞培養プレートにウェルあたり２０μＬのＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ試薬を加え、室温で振とうしながら３０分間インキュベートする。多機能マイクロプレートリーダーを使用して、５７８ｎｍの発光信号が検出される。

５．データ分析：

ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ　８．０ソフトウェアを使用して、４パラメーターの阻害剤－反応モデルを使用して、データをフィッティングさせて、試験化合物のＩＣ$_{50}$値を取得する（５０％阻害濃度）。

【０１８２】

実験方法によっていくつかの化合物の生物学的活性を測定し、「Ａ」は、ＩＣ$_{50}$（ｎｍ）＜１００を表し、「Ｂ」は、１００＜ＩＣ$_{50}$（ｎｍ）＜１０００を表し、「Ｃ」は、１０００＜ＩＣ$_{50}$（ｎｍ）＜１００００を表し、表４に示され、ここで、最初の列は、細胞増殖阻害率ＨＣＴ１１６ＭＴＡＰ　ＷＴ　ＩＣ$_{50}$（ｎｍ）であり、２番目の列は、細胞増殖阻害率ＨＣＴ１１６－ＭＴＡＰ　ｎｕｌｌ　ＩＣ$_{50}$（ｎｍ）である。

【０１８３】

試験する生成物の対応する構造は、表１及び表２に示され、活性試験の結果は、次のとおりである。

【表３－１】

表4

実施例番号	細胞増殖阻害率 HCT116 MTAP WT IC_{50}(nm)	細胞増殖阻害率 HCT116-MTAP null IC_{50}(nm)	実施例番号	細胞増殖阻害率 HCT116 MTAP WT IC_{50}(nm)	細胞増殖阻害率 HCT116-MTAP null IC_{50}(nm)
3	C	A	2	C	B
9	C	A	12	C	B
13	C	B	14	C	A
15	C	B	16	C	B
17	C	B	18	C	A
21	C	B	24	C	B
23	C	B	28	C	B
27	B	A	30	B	A
29	C	B	32	C	B
31	B	A	34	C	A
33	B	A	36	A	B
35	C	B	38	C	B
37	C	B	40	C	B
41	C	B	42	C	B
43	C	A	44	C	B
45	C	B	46	B	C
47	B	A	48	C	A

【０１８４】

【表３－２】

49	C	B	50	C	A
53	C	A	54	C	A
61	C	B	56	C	B
63	C	C	58	C	B
65	C	C	60	C	A
67	C	B	70	C	B
71	C	A	80	C	B
73	C	B	84	C	A
75	C	B	86	C	B
77	C	A	88	C	B
79	C	A	90	C	A
81	C	B	92	C	B
83	C	A	94	C	A
85	C	A	96	C	B
87	C	A	98	C	B
89	C	A	100	C	A
91	C	B	102	C	A
93	C	B	104	C	B
95	C	B	108	C	A
97	C	A	110	B	A
99	C	B	112	C	A
101	B	A	114	C	A
103	C	A	116	C	B
105	C	A	118	C	A
107	C	B	120	C	A
109	C	A	122	C	B
111	C	A	124	C	A
113	C	A	128	C	B
115	C	B	130	C	B
117	C	B	132	C	B
119	C	B	134	A	A
121	C	A	136	C	A
123	C	B	138	C	A
125	C	A	140	C	B
127	C	B	144	C	A
129	C	A	146	C	A
131	C	A	148	C	B
133	C	B	150	B	A
135	C	A	152	C	B
137	C	A	154	C	B
139	C	A	156	C	B

【０１８５】

【表３－３】

143	B	A	158	C	B
145	B	A	160	C	B
147	C	B	166	C	A
149	C	B	168	A	A
151	C	B	170	A	A
153	B	A	172	C	A
155	C	A	176	C	A
157	C	A	178	C	A
159	C	B	180	C	A
161	A	A	182	C	A
163	C	A	184	A	A
165	C	A	188	C	A
167	A	A	190	C	B
169	B	A	192	C	A
171	C	A	194	C	A
173	C	A	196	C	A
175	C	A	200	B	A
177	B	A	202	C	B
179	C	A	204	C	B
181	C	A	206	B	A
183	C	A	208	C	A
187	C	A	210	C	A
189	B	A	212	C	A
191	C	B	214	C	A
193	B	A	216	C	A
195	B	A	218	C	A
197	B	A	220	B	A
199	C	A	222	B	A
201	B	A	224	C	A
203	C	A	228	B	A
205	B	A	232	C	B
207	C	A	234	C	A
209	C	A	236	C	A
211	C	A	238	C	A
213	C	A	240	C	A
215	C	A	244	C	A
217	C	A	248	C	A
219	C	A	250	C	B
221	C	B	252	C	B
223	C	A	256	C	B
225	C	B	260	C	A

【０１８６】

【表３－４】

227	C	B	262	C	B
229	B	A	266	C	B
231	C	B	270	C	B
241	C	B	272	C	B
243	C	B	274	C	B
245	C	B	276	C	A
249	C	B	278	B	B
251	C	B	280	B	A
253	C	B	282	C	A
255	C	A	284	C	B
257	C	B	286	C	A
259	C	B	288	B	A
263	C	A	290	C	A
265	C	B	292	C	A
267	C	A	294	C	B
269	C	A	298	C	B
271	C	A	300	C	A
273	C	A	302	C	B
275	C	A	306	C	B
279	C	A	308	C	B
281	C	B	310	C	A
285	C	A	312	C	A
287	B	A	314	C	B
295	C	A	318	C	B
299	C	A	320	C	B
301	C	B	324	B	A
303	C	A	326	C	A
305	C	A	411	B	A
307	C	A	413	B	A
309	C	A	419	C	B
311	C	A	421	C	A
315	A	A	412	C	B
317	C	A	414	C	B
319	C	B	416	C	B
321	C	A	418	C	B
325	B	A			

【０１８７】

本発明で言及されたすべての文書は、あたかも各文書が個別に参照として引用されたかのように、本出願における参照として引用される。さらに、本発明の上記の教示内容を読んだ後、当業者は本発明に様々な変更または修正を加えることができ、これらの同等の形態も、本出願の添付の請求範囲によって定義される範囲に含まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/105593

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07F5/02(2006.01)i; C07D487/14(2006.01)i; C07D491/14(2006.01)i; C07D491/04(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC:C07F C07D A61K A61P

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

CNABS; WPABS; DWPI; VEN; CNKI; CNTXT; USTXT; WOTXT; EPTXT; STN-REGISTRY; STN-CAPLUS; PATENTICS; 超星读秀, DUXIU; ISI-Web of Science: 上海赛岚生物科技有限公司, 王龙, 吴海平, 米沅, 刘依林, 富兴年, 王猛, 石慧, 郭剑南, 结构式检索, 甲基转移酶, 肿瘤, 癌, PRMT5, MTAP, cancer, tumor, tumour

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2022132914 A1 (AMGEN INC.) 23 June 2022 (2022-06-23) claims 1 and 22-24, and description, paragraph [0066]	1-15
A	WO 2020033282 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 13 February 2020 (2020-02-13) entire document	1-15
A	WO 2021163344 A1 (AMGEN INC.) 19 August 2021 (2021-08-19) entire document	1-15
A	WO 2020033285 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP. et al.) 13 February 2020 (2020-02-13) entire document	1-15

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
18 September 2023	**08 October 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **China National Intellectual Property Administration (ISA/CN)** **China No. 6, Xitucheng Road, Jimenqiao, Haidian District, Beijing 100088**	Authorized officer Telephone No.

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/105593

Patent document cited in search report	Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)	Publication date (day/month/year)
WO 2022132914 A1	23 June 2022	US 2022194955 A1	23 June 2022
		TW 202233183 A	01 September 2022
		AR 124369 A1	22 March 2023
WO 2020033282 A1	13 February 2020	US 2021277009 A1	09 September 2021
		EP 3833668 A1	16 June 2021
		EP 3833668 A4	11 May 2022
WO 2021163344 A1	19 August 2021	AU 2021219730 A1	25 August 2022
		JP 2023513580 A	31 March 2023
		EP 4103558 A1	21 December 2022
		US 2023159510 A1	25 May 2023
		CA 3170321 A1	19 August 2021
WO 2020033285 A1	13 February 2020	EP 3833669 A1	16 June 2021
		EP 3833669 A4	11 May 2022
		US 2021309687 A1	07 October 2021

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

国际检索报告

国际申请号
PCT/CN2023/105593

A. 主题的分类

C07F5/02(2006.01)i; C07D487/14(2006.01)i; C07D491/14(2006.01)i; C07D491/04(2006.01)i; A61K31/4353(2006.01)i; A61P35/00(2006.01)i

按照国际专利分类(IPC)或者同时按照国家分类和IPC两种分类

B. 检索领域

检索的最低限度文献(标明分类系统和分类号)

IPC:C07F C07D A61K A61P

包含在检索领域中的除最低限度文献以外的检索文献

CNABS;WPABS;DWPI;VEN;CNKI;CNTXT;USTXT;WOTXT;EPTXT;STN-REGISTRY;STN-CAPLUS;PATENTICS;超星读秀;ISI-Web of Science:上海赛岚生物科技有限公司，王龙，吴海平，米沅，刘依林，富兴年，王猛，石慧，郭剑南，结构式检索，甲基转移酶，肿瘤，癌，PRMT5, MTAP, cancer, tumor, tumour

在国际检索时查阅的电子数据库(数据库的名称，和使用的检索词（如使用）)

C. 相关文件

类 型*	引用文件，必要时，指明相关段落	相关的权利要求
X	WO 2022132914 A1 (AMGEN INC.) 2022年6月23日 (2022-06-23) 权利要求1、22-24，说明书第[066]段	1-15
A	WO 2020033282 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.等) 2020年2月13日 (2020-02-13) 全文	1-15
A	WO 2021163344 A1 (AMGEN INC.) 2021年8月19日 (2021-08-19) 全文	1-15
A	WO 2020033285 A1 (MERCK SHARP & DOHME CORP.等) 2020年2月13日 (2020-02-13) 全文	1-15

☐ 其余文件在C栏的续页中列出。

☑ 见同族专利附件。

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

国际检索实际完成的日期	国际检索报告邮寄日期
2023年9月18日	2023年10月8日
ISA/CN的名称和邮寄地址 中国国家知识产权局 中国北京市海淀区蓟门桥西土城路6号 100088	受权官员 王茜 电话号码 (+86) 0512-88996833

PCT/ISA/210 表(第2页) (2022年7月)

国际检索报告
关于同族专利的信息

国际申请号
PCT/CN2023/105593

检索报告引用的专利文件			公布日（年/月/日）	同族专利			公布日（年/月/日）
WO	2022132914	A1	2022年6月23日	US	2022194955	A1	2022年6月23日
				TW	202233183	A	2022年9月1日
				AR	124369	A1	2023年3月22日
WO	2020033282	A1	2020年2月13日	US	2021277009	A1	2021年9月9日
				EP	3833668	A1	2021年6月16日
				EP	3833668	A4	2022年5月11日
WO	2021163344	A1	2021年8月19日	AU	2021219730	A1	2022年8月25日
				JP	2023513580	A	2023年3月31日
				EP	4103558	A1	2022年12月21日
				US	2023159510	A1	2023年5月25日
				CA	3170321	A1	2021年8月19日
WO	2020033285	A1	2020年2月13日	EP	3833669	A1	2021年6月16日
				EP	3833669	A4	2022年5月11日
				US	2021309687	A1	2021年10月7日

PCT/ISA/210 表(同族专利附件) (2022年7月)

フロントページの続き

(51)国際特許分類	FI		テーマコード（参考）
C07D 495/04 (2006.01)	C07D	498/04	111
C07D 491/048 (2006.01)	C07D	487/04	140
C07D 471/04 (2006.01)	C07D	519/00	301
C07D 471/14 (2006.01)	C07D	495/04	105A
A61K 31/506 (2006.01)	C07D	491/048	
A61K 31/5377(2006.01)	C07D	471/04	104Z
A61K 31/5383(2006.01)	C07D	471/14	102
A61K 31/4985(2006.01)	A61K	31/506	
A61P 35/00 (2006.01)	A61K	31/5377	
A61P 43/00 (2006.01)	A61K	31/5383	
A61K 31/497 (2006.01)	A61K	31/4985	
	A61P	35/00	
	A61P	43/00	111
	A61K	31/497	

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

，China

(74)代理人 110003971
弁理士法人葛和国際特許事務所
(72)発明者 ワン，ロン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ）パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード ８６６、ルーム ３０６
(72)発明者 ウー，ハイピン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ）パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード ８６６、ルーム ３０６
(72)発明者 ミー，ユェン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ）パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード ８６６、ルーム ３０６
(72)発明者 リウ，イーリン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ）パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード ８６６、ルーム ３０６
(72)発明者 フー，シンニェン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ）パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード ８６６、ルーム ３０６
(72)発明者 ワン，メン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ）パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード ８６６、ルーム ３０６
(72)発明者 シー，フイ
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ）パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード ８６６、ルーム ３０６
(72)発明者 グオ，ジェンナン
中華人民共和国 シャンハイ ２０１２０３、プードン ニュー エリア、チャイナ（シャンハイ）パイロット フリー トレード ゾーン、ハレイ ロード ８６６、ルーム ３０６

Fターム（参考） 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC48 CB05 CB09 CB22 CB29 GA07

Fターム（参考） GA08 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20