



(19)中華民國智慧財產局

(12)發明說明書公開本

(11)公開編號：TW 201736374 A

(43)公開日：中華民國 106 (2017) 年 10 月 16 日

(21)申請案號：106105968

(22)申請日：中華民國 106 (2017) 年 02 月 22 日

(51)Int. Cl.：

C07D487/04 (2006.01)

A61K31/519 (2006.01)

A61K31/5377(2006.01)

A61P35/00 (2006.01)

(30)優先權：2016/02/23

日本

2016-031919

2016/07/15

日本

2016-140801

(71)申請人：大鵬藥品工業股份有限公司(日本) TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD. (JP)
日本(72)發明人：宮崎功 MIYAZAKI, ISAO (JP)；島村整 SHIMAMURA, TADASHI (JP)；加藤正
德 KATO, MASANORI (JP)；藤田英憲 FUJITA, HIDENORI (JP)；井口聰 IGUCHI,
SATORU (JP)

(74)代理人：惲軼群；劉法正

申請實體審查：無 申請專利範圍項數：36 項 圖式數：4 共 354 頁

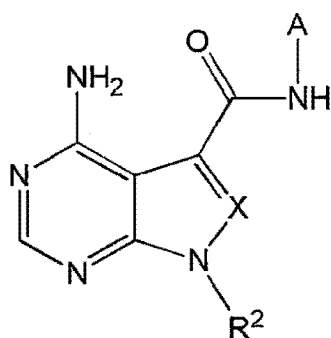
(54)名稱

新穎稠合嘓啖化合物或其鹽

(57)摘要

本發明提供一種具有 RET 抑制作用之新穎化合物。又，本發明提供一種基於 RET 抑制作用，而對與該 RET 相關之疾病、尤其是癌之預防及/或治療有用之醫藥。

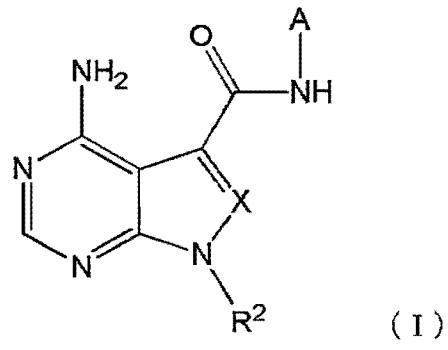
本發明之解決手段係一種由式(I)表示化合物或其鹽，



[式中，A、R²、及 X 具有如說明書中所定義之含義]。

特徵化學式：

[化1]



【發明摘要】

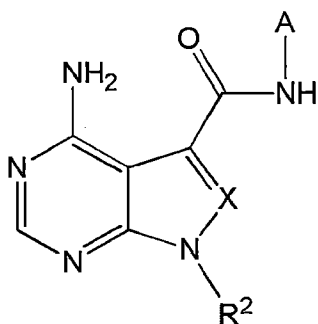
【中文發明名稱】

新穎稠合嘧啶化合物或其鹽

【中文】

本發明提供一種具有RET抑制作用之新穎化合物。又，本發明提供一種基於RET抑制作用，而對與該RET相關之疾病、尤其是癌之預防及/或治療有用之醫藥。

本發明之解決手段係一種由式(I)表示化合物或其鹽，



[式中，A、R²、及X具有如說明書中所定義之含義]。

【英文】

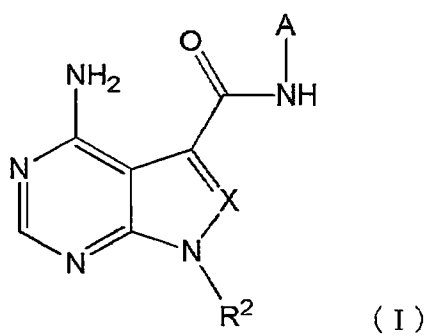
【指定代表圖】(無)

【代表圖之符號簡單說明】

(無)

【特徵化學式】

[化1]



【發明說明書】

【中文發明名稱】

新穎稠合嘧啶化合物或其鹽

【技術領域】

【0001】 本發明係有關於一種具有RET抑制作用之新穎稠合嘧啶化合物或其鹽、及含有其之醫藥組合物。

【0002】 [相關申請案之相互參照]

本申請案係主張基於2016年2月23日提出申請之日本專利申請第2016-031919號說明書、及2016年7月15日提出申請之日本專利申請第2016-140801號說明書(其揭示之全部內容藉由參照引用至本說明書中)之優先權。本發明係有關於一種具有RET抑制作用之新穎稠合嘧啶化合物或其鹽、及含有其之醫藥組合物。

【先前技術】

【0003】 已知蛋白激酶於生物體內存在有各式各樣，其與廣範圍之功能調節相關。RET(Rearranged during transfection，轉染期間重排)係被鑑定為原癌基因(proto-oncogene)之一的受體型酪胺酸激酶，其與膠質細胞源性神經營養因子(glia cell line-derived neurotrophic factor)(GDNF)及GDNF受體結合並形成複合體，藉此透過細胞內磷酸化訊號發揮生理功能(非專利文獻1)。有報告指出，上述RET於正常組織中有助於胚胎期之腎臟及神經之形成(非專利文獻2)。又，有報告指出，於肺癌、甲狀腺癌、乳癌、胰臟癌、攝護腺癌等中，因RET

發生易位、突變及過度表現，使活化狀態呈亢進，而有助於細胞增生、腫瘤形成或組織浸潤(非專利文獻3、4、5、6、7、8)。此外，亦有報告指出，上述癌中之RET之易位及活化程度之亢進亦與預後逆相關(非專利文獻9、10、11、12)，RET亦作為癌之預後不良因子而為人所知。

【0004】 因此，可認為可抑制RET活性之抑制劑可用作為與RET訊號路徑之異常亢進相關之疾病的治療藥。

【0005】 例如，可期待對於RET發生易位、突變及過度表現而活化之癌，藉由投予專一性地抑制RET之藥劑而選擇性且集中地抑制癌細胞之增生，而可預期會對癌症患者之治療、延長壽命及生活品質(QOL)之提高做出貢獻。

【0006】 作為具有RET抑制活性之化合物，已知有PP1(非專利文獻13)。PP1具有於縮環嘧啶骨架上鍵結有對甲苯甲醯基之結構。已知PP1除了對RET以外，亦會對Src(非專利文獻14)、c-Kit、Bcr-Abl(非專利文獻15、16)等顯示出較高之抑制活性。例如有如下擔憂：因Src之抑制而會導致作為副作用之骨形成亢進異常，因Lck之抑制而會導致作為副作用之T細胞抑制(非專利文獻17、18)。如上所述，多激酶抑制劑除了RET以外，亦藉由抑制各種訊號路徑而抑制細胞增生等，因此有產生各種副作用之擔憂，若因副作用而需要減少投予量及/或設置休藥期，則有無法充分地發揮RET抑制活性之可能性。就減少副作用之觀點而言，期望對RET具有較高之抑制活性並且對其他激酶之抑制活性較低之RET抑制劑。

【0007】 非專利文獻19及專利文獻1中揭示有於稠合嘧啶骨架上經由醯胺鍵而具有環結構之物質。記載有該化合物具有極光激酶抑制活性。

【0008】 專利文獻2中記載有選擇性地抑制Tie-2、TrkA及相關之家族成員TrkB的吡咯并嘧啶衍生物。

【0009】 專利文獻3中記載有選擇性地抑制Tie-2與其相關家族之吡咯并嘧啶衍生物。

【0010】 專利文獻4中記載有作為鉀通道調節劑之吡咯并嘧啶衍生物。

【0011】 專利文獻5中記載有可對糖尿病發揮治療效果之吡咯并嘧啶衍生物。

【0012】 專利文獻6、及專利文獻7中揭示有抑制腺苷激酶之雜環取代環戊烷化合物。

【0013】 專利文獻8中記載有具有乙烯基或乙炔基之吡咯并嘧啶衍生物。

【0014】 專利文獻9中記載有具有BTK抑制活性之稠合嘧啶衍生物。

【0015】 然而該等中，對於4位具有胺基之稠合嘧啶骨架上經由醯胺鍵而具有環結構之RET抑制化合物既無具體揭示亦無提示。

【0016】 [先行技術文獻]

[專利文獻]

[專利文獻1]WO2007/067781說明書

[專利文獻2]WO2004056830A1說明書

[專利文獻3]WO2005047289A1說明書

[專利文獻4]WO2011018894A1說明書

[專利文獻5]WO2015078417A1說明書

[專利文獻6]美國專利第5665721號公報

[專利文獻7]WO9640686A1說明書

[專利文獻8]WO2014184069A1說明書

[專利文獻9]WO2015022926A1說明書

[非專利文獻]

[非專利文獻1]Lois M. Mulligan, Nature Rev., 14 (3) : pp173-186, (2014)

[非專利文獻2]Carlos F. Ibanez, Cold Spring Harb Perspect Biol., 5 (2): pp1-10, (2013)

[非專利文獻3]Takashi Kohno, Nature Med., 18 (3) : pp375-377, (2012)

[非專利文獻4]Massimo Santoro, Eur J Endocrinol., 155 : pp645-653, (2006)

[非專利文獻5]Marjan Zarif Yeganeh, Asian Pac J Cancer Prev., 16 (6) : pp2107-2117, (2015)

[非專利文獻6]Albana Gattelli, EMBO Mol Med., 5 : pp1335-1350, (2013)

[非專利文獻7]Yoshinori Ito, Surgery, 138 : pp788-794, (2005)

[非專利文獻8]Dawn M. Dawson, J Natl Cancer

Inst., 90 : pp519-523, (1998)

[非專利文獻 9]Weijing Cai, Cancer, 119 : pp1486-1494, (2013)

[非專利文獻10]Rossella Elisei, J Clin Endocrinol Metab., 93 (3) : pp682-687, (2008)

[非專利文獻11]Albana Gattelli, EMBO Mol Med., 5 : pp1335-1350, (2013)

[非專利文獻12]Q ZENG, J. Int. Med. Res., 36 : pp656-664, (2008)

[非專利文獻 13]Francesca Carlomagno, Cancer Res., 62 (4) : pp1077-1082, (2002)

[非專利文獻14]Johannes Waltenberger, Circ Res., 85 (1) : pp12-22, (1999)

[非專利文獻15]Louise Tatton, J Biol Chem., 278 (7) : pp4847-4853, (2003)

[非專利文獻16]Markus Warmuth, Blood. 101 (2) : pp664-672, (2003)

[非專利文獻17]Carolyn Lowe, Proc Natl Acad Sci USA, 90 (10) : pp4485-9, (1993)

[非專利文獻 18]Thierry Molina, Nature, 357 (6374) : pp161-4, (1992)

[非專利文獻 19]McClellan WJ, Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters 21 : pp5620-5624 (2011)

[非專利文獻20]Front Oncol. 2015 Dec 21; 5:278

[非專利文獻21]Nature Reviews Clinical Oncology,
vol. 9, no.2, pp. 98-109 , 2012

【發明內容】

【0017】 [發明欲解決之課題]

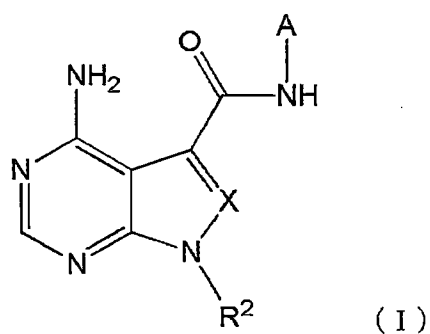
本發明之課題在於提供一種選擇性地且較強地抑制
RET之新穎化合物或其鹽、及含有其之醫藥組合物。

【0018】 [用以解決課題之手段]

本發明者等人為了解決上述課題而反覆進行努力研究，結果發現，下述式(I)及(I')所表示之化合物群顯示出對RET之優異之抑制活性及激酶選擇性，可用作為來治療惡性腫瘤等與RET相關之疾病之醫藥，從而完成本發明。

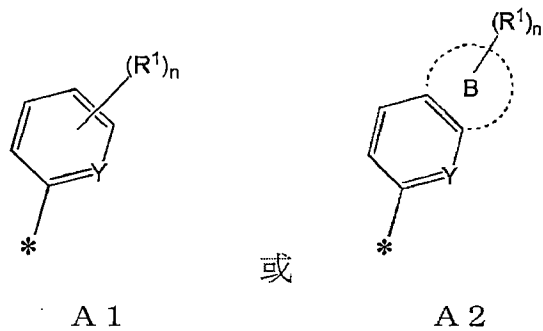
【0019】 即，本發明提供一種化合物或其鹽，該化合物係由下述通式(I)表示，

[化1]



[式(I)中，A為

[化2]



(式中， R^1 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、或

可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式之不飽和雜環基，

Y為N或CH，

n表示0～2之整數，

當n為2時，2個 R^1 可相同亦可不同，

式A2中，基

[化3]



係與該基所鍵結之苯基或吡啶基一併形成
多環式之C8-C14芳香族烴基、或者
包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或
異種雜原子的8~14員多環式不飽和雜環基)；

R^2 為

可具有取代基之C3-C10烷基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C4-C12橋接環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C3-C7環烯基、或者

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫
原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽
和雜環基

(但，當 R^2 所示各基具有取代基時，該取代基不得為可
具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同
種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基)，

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C1-C6烷硫基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、

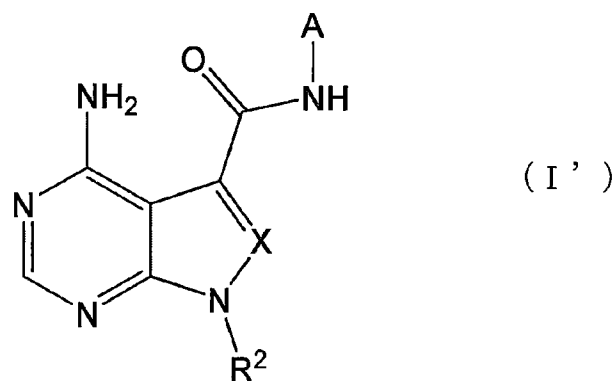
可具有取代基之胺甲醯基、

可具有取代基之C6-C14芳香族烴基、或

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽和或不飽和雜環基)]。

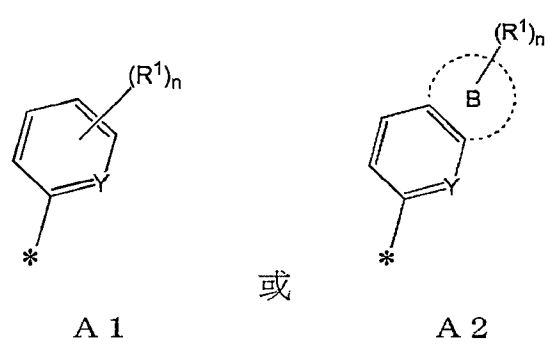
【0020】 又，即，本發明係提供一種化合物或其鹽，該化合物係由下述通式(I')表示，

[化4]



[式(I')中，A為

[化5]



(式中，R¹為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、或者

可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫
原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不
飽和雜環基，

Y為N或CH,

n表示0～2之整數，

當n為2時，2個R¹可相同亦可不同，

式A2中，基

[化6]



係與該基所鍵結之苯基或吡啶基一併形成
多環式之C8-C14芳香族烴基、或者
包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或
異種雜原子的8~14員多環式不飽和雜環基)；

R^2 為

可具有取代基之C3-C10烷基、

可具有取代基之C3-C4環烷基、

可具有取代基之C4-C12橋接環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C3-C4環烯基、或

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫
原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽
和雜環基

(但，當 R^2 所示各基具有取代基時，該取代基不得為可
具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同
種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基)，

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C1-C6烷硫基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、

可具有取代基之胺甲醯基、

可具有取代基之C6-C14芳香族烴基、或者

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽和或不飽和雜環基)]。

【0021】 又，本發明係提供一種將上述通式(I)或通式(I')所表示之化合物或其鹽作為有效成分之RET抑制劑、醫藥組合物、抗腫瘤劑等醫藥用途。

【0022】 [發明之效果]

根據本發明，提供一種作為RET抑制劑有用之上述通式(I)及上述通式(I')所表示之新穎化合物或其鹽。

【0023】 已明確本發明化合物或其鹽會對RET顯示出優異之抑制活性及激酶選擇性。因此，本發明化合物或其鹽不會產生因亦會抑制例如Src、Lck、Aurora B、EGFR等RET以外之激酶而可能產生之副作用，而作為與RET相關之疾病(例如癌)之預防及/或治療劑有用。

【圖式簡單說明】

【0024】 圖1係表示試驗例10之相對腫瘤體積之經時性變化。

圖2係表示試驗例10之相對腫瘤體積之經時性變化。

圖3係表示試驗例10之平均體重變化率之經時性變化。

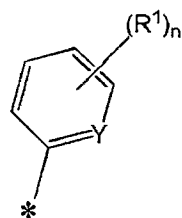
圖4係表示試驗例10之平均體重變化率之經時性變化。

【實施方式】

【0025】 本發明之上述通式(I)及上述通式(I')所表示之化合物係於其4位具有胺基之稠合嘧啶骨架經由醯胺鍵而具有苯環或吡啶環或者內包該等環之稠合環的化合物，且係上述任一先前技術文獻均未記載之新穎化合物。

【0026】 於本說明書中，只要未特別記明，則*表示鍵結位置。例如當上述通式(I)或通式(I')中之A為下述A1時，

[化7]



A 1

上述A1係表示以上述*之位置鍵結於通式(I)或通式(I')中之胺甲醯基。

【0027】 本說明書中，亦有將上述基

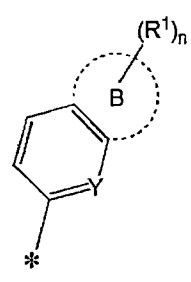
[化8]



僅表示為基B或B部分之情況。

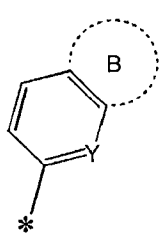
【0028】 於本說明書中，

[化9]



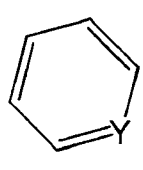
[式A2中，基B、Y及R¹係如上所述]
之

[化10]



[式中，基B及Y係如上所述]
之部分係表示內包

[化11]



所示之苯環 (Y 為 CH) 或吡啶環 (Y 為 N) 之多環式
C8-C14芳香族烴基、或者
包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或
異種雜原子的8～14員多環式不飽和雜環基。

【0029】 換言之，A2中，基

[化12]



表示具有0~2個氮原子、氧原子或硫原子作為雜原子之環，該基B係與苯基或吡啶基一併形成多環式C₈-C₁₄芳香族烴基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的8~14員多環式不飽和雜環基。

【0030】 於本說明書中，當未特別記明時，作為「取代基」，例如可列舉：氖原子、鹵素原子、羥基、氰基、硝基、烷基、鹵化烷基、羥基烷基、烷氧基、烷氧基烷基、環烷基、環烷基-烷基、橋接環烷基、芳烷基、烯基、環烯基、炔基、鹵化烷氧基、環烷氧基、環烷基-烷氧基、芳烷氧基、烷硫基、環烷基-烷硫基、胺基、單烷基胺基或二烷基胺基、環烷基胺基、環烷基-烷基胺基、芳烷基胺基、芳香族烴胺基、鹽胺基、烷氧羰基胺基、芳烷氧羰基胺基、鹽基、鹽氧基、烷基矽基氧基、側氧基、羧基、烷氧羰基、芳烷氧羰基、胺甲鹽基、飽和或不飽和雜環基、芳香族烴基、飽和雜環氧基、不飽和雜環氧基等，當存在上述取代基時，其個數典型而言為1個、2個或3個。

【0031】 於本說明書中，作為「鹵素原子」，可列舉：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子。

【0032】 於本說明書中，「烷基」表示直鏈狀或支鏈狀飽和烴基，例如可列舉：甲基、乙基、正丙基、異丙基、正丁基、第二丁基、異丁基、第三丁基、1-甲基丙基、

正戊基、異戊基、第三戊基、戊-3-基、正己基、1,1-二甲基丙基、1,1,2,2-四甲基乙基、正庚基、1,1,2,2-四甲基丙基、正辛基、正壬基、正癸基等，包含C1-C10烷基、C3-C10烷基、C1-C6烷基、C1-C4烷基、C3-C8烷基、C3-C6烷基等。

【0033】 於本說明書中，「鹵化烷基」表示具有1個或多個(例如，1~10個、1~7個、1~5個等)上述鹵素原子之上述烷基，例如可列舉：氟甲基、二氟甲基、三氟甲基、三氯甲基、氟乙基、1,1,1-三氟乙基、單氟正丙基、全氟正丙基、全氟異丙基、單氟正丁基、單氟正戊基、單氟正己基等，包含鹵化C1-C6烷基、鹵化C1-C4烷基等。

【0034】 於本說明書中，「羥基烷基」表示具有1個或多個(例如，1~5個、1~3個、1個等)羥基之上述烷基，例如可列舉：羥基甲基、羥基乙基(1-羥基乙基或2-羥基乙基)、羥基丙基、羥基丁基、羥基戊基、羥基己基等，包含羥基C1-C6烷基、羥基C1-C4烷基等。

【0035】 於本說明書中，「烷氧基」表示鍵結有上述烷基之氧基，例如可列舉：甲氧基、乙氧基、正丙氧基、異丙氧基、正丁氧基、異丁氧基、第三丁氧基、正戊氧基、異戊氧基、正己氧基等，包含C1-C6烷氧基、C1-C4烷氧基等。

【0036】 於本說明書中，「烷氧基烷基」表示具有1個或多個(例如，1~5個、較佳為1~3個、更佳為1個)上述烷氧基之上述烷基，例如可列舉：甲氧基甲基、乙氧基

甲基、正丙氧基甲基、正丁氧基甲基、2-甲氧基乙基、1-甲氧基-正丙基、3-甲氧基-正丙基、2-乙氧基-正丁基、4-甲氧基-正丁基、5-甲氧基-正戊基、6-甲氧基-正己基等，包含C1-C4烷氧基C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基等。

【0037】 於本說明書中，「環烷基」表示單環式或多環式(例如二環式、三環式)飽和烴基，例如可列舉：環丙基、環丁基、環戊基、環己基、環庚基等單環式環烷基；螺[3.3]庚基、螺[3.4]辛基、二螺[5.1.7⁸.2⁶]十七烷基等多環式環烷基等，包含C3-C7環烷基、C3-C5環烷基等。再者，於本發明中，「環烷基」係應與下述之「橋接環烷基」分開規定者。因此，於本發明中，「橋接環烷基」係被「環烷基」排除在外。

【0038】 於本說明書中，「環烷基-烷基」表示具有1個或多個(例如，1~3個、更佳為1個)上述環烷基之上述烷基，例如可列舉：環丙基甲基、環丁基甲基、環戊基甲基、環己基甲基、環庚基甲基等，包含C3-C7環烷基取代C1-C10烷基、C3-C7環烷基取代C1-C6烷基等。

【0039】 於本說明書中，「橋接環烷基」表示至少2個(例如，2個或3個)飽和烴環與所鄰接之環各共有至少2個碳原子之多環式(例如二環式、三環式)飽和烴基，例如可列舉：雙環[1.1.0]丁基(雙環[1.1.0]丁烷-1-基或雙環[1.1.0]丁烷-2-基)、雙環[1.1.1]戊基(雙環[1.1.1]戊烷-1-基或雙環[1.1.1]戊烷-2-基)、雙環[3.1.0]己基(雙環

[3.1.0]己烷-1-基、雙環[3.1.0]己烷-2-基、雙環[3.1.0]己烷-3-基或雙環[3.1.0]己烷-6-基)、雙環[2.2.1]庚基(雙環[2.2.1]庚烷-1-基、雙環[2.2.1]庚烷-2-基或雙環[2.2.1]庚烷-7-基)、雙環[3.1.1]庚基(雙環[3.1.1]庚烷-1-基、雙環[3.1.1]庚烷-2-基、雙環[3.1.1]庚烷-3-基、或雙環[3.1.1]庚烷-6-基)、雙環[4.4.0]癸基(雙環[4.4.0]癸烷-2-基、雙環[4.4.0]癸烷-3-基等)、金剛烷基(金剛烷-1-基或金剛烷-2-基)等，包含C4-C12橋接環烷基、C5-C10橋接環烷基等。

【0040】 於本說明書中，「芳香族烴基」表示環狀之 π 電子系包含 $4e + 2$ 個(e 為1以上之整數)電子之取代基，該取代基係具有不飽和鍵之由碳原子及氫原子所構成之單環式或多環式(例如二環式、三環式)環狀取代基，例如可列舉：苯基、萘基、蒽基、菲基、蒾基、四氫萘基等，包含C6-C14、C6-C10、C8-C14等芳香族烴基。

【0041】 於本說明書中，「芳烷基」表示具有1個或多個(例如，1~3個、更佳為1個)上述芳香族烴基之上述烷基，例如可列舉：苄基、苯乙基、二苯甲基(benzhydryl)、三苯甲基(trityl)、萘甲基、蒾基甲基等，包含C7-C14芳烷基、C6-C14芳香族烴取代C1-C6烷基(具有1個或多個C6-C14芳香族烴之C1-C6烷基)等。

【0042】 於本說明書中，「烯基」表示包含至少1個(例如，1~2個、1個等)雙鍵之直鏈狀或支鏈狀不飽和烴基，例如可列舉：乙烯基、烯丙基、1-丙烯基、2-甲基-2-

丙烯基、異丙烯基、1-丁烯基、2-丁烯基或3-丁烯基、2-戊烯基、3-戊烯基或4-戊烯基、2-甲基-2-丁烯基、3-甲基-2-丁烯基、5-己烯基、3-甲基-3-丁烯基等，包含C2-C6烯基、C2-C4烯基等。

【0043】 於本說明書中，「環烯基」表示包含至少1個(例如，1~2個、1個等)雙鍵之單環式或多環式(例如，二環式、三環式)不飽和烴基，例如可列舉：環丙烯基(例如，2-環丙烯-1-基等)、環丁烯基(例如，2-環丁烯-1-基等)、環戊烯基(例如，2-環戊烯-1-基、3-環戊烯-1-基等)、環戊二烯基(例如，2,4-環戊二烯-1-基等)、環己烯基(例如，3-環己烯-1-基等)、環庚烯基(例如，3-環庚烯-1-基等)等，包含C3-C7環烯基。

【0044】 於本說明書中，「炔基」表示包含至少1個(例如，1~2個、1個等)三鍵之直鏈狀或直鏈狀不飽和烴基，例如可列舉：乙炔基、1-丙炔基或2-丙炔基、1-丁炔基、2-丁炔基或3-丁炔基、1-甲基-2-丙炔基等，包含C2-C6炔基、C2-C4炔基等。

【0045】 於本說明書中，「鹵化烷氧基」表示具有1個或多個(例如，1~10個、1~7個、1~5個等)鹵素原子之上述烷氧基，例如可列舉：氟甲氧基、二氟甲氧基、三氟甲氧基、三氯甲氧基、氟乙氧基、1,1,1-三氟乙氧基、單氟正丙氧基、全氟正丙氧基、全氟異丙氧基等，包含鹵化C1-C6烷氧基、鹵化C1-C4烷氧基等。

【0046】 於本說明書中，「環烷氧基」表示鍵結有

上述環烷基之氧基，例如可列舉：環丙氧基、環丁氧基、環戊氧基、環己氧基及環庚氧基等，包含C3-C7環烷基氧基。

【0047】 於本說明書中，「環烷基-烷氧基」表示具有1個或多個(例如，1~3個、更佳為1個)上述環烷基之上述烷氧基，例如可列舉：環丙基甲氧基、環丁基甲氧基、環戊基甲氧基、環己基甲氧基、環庚基甲氧基等，包含C3-C7環烷基取代C1-C4烷氧基(具有1個或多個(例如，1~3個、更佳為1個)C3-C7環烷基之C1-C4烷氧基)。

【0048】 於本說明書中，「芳烷基」表示具有1個或多個(例如，1~3個、更佳為1個)上述芳香族烴基之上述烷氧基，可列舉：苄氧基、苄乙氧基、萘甲氧基、萘基甲氧基等，包含C7-C14芳烷基氧基。

【0049】 於本說明書中，「烷硫基」表示氫原子被取代為上述烷基之巰基，例如可列舉：甲硫基、乙硫基、正丙硫基、異丙硫基、正丁硫基、異丁硫基、第三丁硫基、正戊硫基、異戊基硫基、己硫基等，包含C1-C6烷硫基、C1-C4烷硫基等。

【0050】 於本說明書中，「環烷基-烷硫基」表示具有1個或多個(例如，1~3個、更佳為1個)上述環烷基之上述烷硫基，例如可列舉：環丙基甲硫基、環丁基甲硫基、環戊基甲硫基、環己基甲硫基、環庚基甲硫基等，包含C3-C7環烷基取代C1-C4烷硫基(具有1個或多個(例如，1~3個、更佳為1個)C3-C7環烷基之C1-C4烷硫基)。

【0051】 於本說明書中，「單烷基胺基」表示具有

1個上述烷基之胺基，例如可列舉：甲基胺基、乙基胺基、正丙基胺基、異丙基胺基、正丁基胺基、異丁基胺基、第三丁基胺基、正戊基胺基、異戊基胺基、己基胺基等，包含單(C1-C6烷基)胺基。

【0052】 於本說明書中，「二烷基胺基」表示具有2個上述烷基之胺基，例如可列舉：二甲胺基、乙基甲基胺基、二乙胺基、二(正丙基)胺基、二異丙胺基、二(正丁基)胺基、二異丁基胺基、二(第三丁基)胺基、二(正戊基)胺基、二異戊胺基、二己胺基等，包含二(C1-C6烷基)胺基。

【0053】 於本說明書中，當僅記載為烷基胺基時，包含單烷基胺基與二烷基胺基兩者。

【0054】 於本說明書中，「環烷基胺基」表示具有1個或2個上述環烷基之胺基，可列舉：環丙基胺基、環丁基胺基、環戊基胺基、環己基胺基、環庚基胺基、二環丁基胺基等，包含C3-C7環烷基取代胺基(具有1個或2個C3-C7環烷基之胺基)。

【0055】 於本說明書中，「環烷基-烷基胺基」表示具有1個或2個上述環烷基-烷基之胺基，例如可列舉：N-環丙基甲基胺基、N-環丁基甲基胺基、N-環戊基甲基胺基、N-環己基甲基胺基、N-環庚基甲基胺基等，包含N-C3-C7環烷基取代C1-C4烷基胺基(具有1個或2個「具有1個或多個(例如，1～3個、更佳為1個)C3-C7環烷基之C1-C4烷基」之胺基)。

【0056】 於本說明書中，「芳烷基胺基」表示具有1個或2個上述芳烷基之胺基，可列舉：苄基胺基、苯乙基胺基、萘基甲基胺基、萸基甲基胺基等，包含C7-C14芳烷基取代胺基。

【0057】 於本說明書中，「芳香族烴胺基」表示具有1個或2個上述芳香族烴基之胺基，可列舉：苯基胺基、萘基胺基、蒽基胺基、菲基胺基、萸基胺基、四氫萘基胺基等，包含C6-C14之芳香族烴取代胺基。

【0058】 於本說明書中，「醯基」表示甲醯基、烷基羰基、環烷基羰基、芳烷基羰基或芳香族烴羰基。

【0059】 於本說明書中，「烷基羰基」表示具有上述烷基之羰基，例如可列舉：甲基羰基、乙基羰基、正丙基羰基、異丙基羰基、正丁基羰基、異丁基羰基、第三丁基羰基、正戊基羰基、異戊基羰基、己基羰基等，包含(C1-C6烷基)羰基(具有C1-C6烷基之羰基)。

【0060】 於本說明書中，「環烷基羰基」表示具有上述環烷基之羰基，例如可列舉：環丙基羰基、環丁基羰基、環戊基羰基、環己基羰基、環庚基羰基等，包含(C3-C7環烷基)羰基(具有C3-C7環烷基之羰基)。

【0061】 於本說明書中，「芳烷基羰基」表示具有上述芳烷基之羰基，可列舉：苄基羰基、苯乙基羰基、萘基甲基羰基、萸基甲基羰基等，包含(C7-C14芳烷基)羰基(具有C7-C14芳烷基之羰基)。

【0062】 於本說明書中，「芳香族烴羰基」表示具

有上述芳香族烴基之羰基，例如可列舉：苯基羰基、萘基羰基、蒽基羰基、蒽基羰基、聯苯基羰基、四氫萘基羰基、吡啶基羰基、2,3-二氫-1,4-二氧雜萘基羰基、二氫茚基羰基、菲基羰基等，包含(C6-C14芳香族烴)羰基。

【0063】 於本說明書中，「鹽胺基」表示具有1個或2個上述鹽基之胺基，例如可列舉：N-甲鹽胺基、N-甲基羰基胺基、N-乙基羰基胺基、N-正丙基羰基胺基、N-異丙基羰基胺基、N-正丁基羰基胺基、N-異丁基羰基胺基、N-第三丁基羰基胺基、N-正戊基羰基胺基、N-異戊基羰基胺基、N-己基羰基胺基、N,N-二甲基羰基胺基、N-環丙基羰基胺基、N-環丁基羰基胺基、N-環戊基羰基胺基、N-環己基羰基胺基、N-環庚基羰基胺基、N-苄基羰基胺基、N-苄基羰基胺基、N-萘基甲基羰基胺基、N-蒽基甲基羰基胺基等，包含N-甲鹽胺基、N-(C1-C6烷基)羰基取代胺基(具有1個或2個(C1-C6烷基)羰基之胺基)、N-(C3-C7環烷基)羰基取代胺基(具有1個或2個(C3-C7環烷基)羰基之胺基)、(C7-C14芳烴基)羰基取代胺基(具有1個或2個(C7-C14芳烴基)羰基之胺基)等。

【0064】 於本說明書中，「鹽氧基」表示甲鹽氧基、烷基羰氧基、環烷基羰氧基、芳烴基羰氧基或芳香族烴羰氧基。

【0065】 於本說明書中，「烷基羰氧基」表示具有上述烷基羰基之氧基，例如可列舉：甲基羰氧基、乙基羰氧基、正丙基羰氧基、異丙基羰氧基、正丁基羰氧基、異

丁基羰氧基、第三丁基羰氧基、正戊基羰氧基、異戊基羰氧基、正己基羰氧基等，包含(C1-C6烷基)羰氧基。

【0066】 於本說明書中，「環烷基羰氧基」表示具有上述環烷基羰基之氧基，例如可列舉：環丙基羰氧基、環丁基羰氧基、環戊基羰氧基、環己基羰氧基、環庚基羰氧基等，包含C3-C7環烷基取代羰氧基(具有C3-C7環烷基之羰氧基)。

【0067】 於本說明書中，「芳烷基羰氧基」表示具有上述環烷基羰基之氧基，可列舉：苄基羰氧基、1-苯乙基羰氧基、2-苯乙基羰氧基、萘基甲基羰氧基、萘基甲基羰氧基等，包含(C7-C14芳烷基)羰氧基(具有C7-C14芳烷基之羰氧基)。

【0068】 於本說明書中，「芳香族烴羰氧基」表示具有上述芳香族烴羰基之氧基，例如可列舉：苯基羰氧基、萘基羰氧基、萘基羰氧基、蒽基羰氧基、聯苯基羰氧基、四氫萘基羰氧基、吡基羰氧基、2,3-二氫-1,4-二氧雜萘基羰氧基、二氫茚基羰氧基、菲基羰氧基等，包含(C6-C14芳香族烴)羰氧基。

【0069】 於本說明書中，「烷基矽基氧基」表示具有上述烷基，並任意選擇地可具有苯基之矽烷氧基，例如可列舉：鍵結有第三丁基二苯基矽烷基、三甲基矽烷基、三乙基矽烷基、第三丁基二甲基矽烷基、三異丙基矽烷基、第三丁基二苯基矽烷基等之氧基，包含單C1-C6烷基矽基氧基(經1個C1-C6烷基取代之矽烷氧基)、二C1-C6烷基矽

基氧基(經2個C1-C6烷基取代之矽烷氧基)、三C1-C6烷基矽基氧基(經3個C1-C6烷基取代之矽烷氧基)。於本說明書中，當僅記載為C1-C6烷基矽基氧基時，單C1-C6烷基矽基氧基、二C1-C6烷基矽基氧基、三C1-C6烷基矽基氧基均包括於其中。

【0070】 於本說明書中，「烷氧羰基」表示具有上述烷氧基之羰基，例如可列舉：甲氧基羰基、乙氧基羰基、正丙氧基羰基、異丙氧基羰基、正丁氧基羰基、異丁氧基羰基、第三丁氧基羰基、正戊氧基羰基、異戊氧基羰基、正己氧基羰基等，包含(C1-C6烷氧基)羰基。

【0071】 於本說明書中，「烷氧羰基胺基」表示具有1個或2個上述烷氧羰基之胺基，例如可列舉：甲氧基羰基胺基、乙氧基羰基胺基、正丙氧基羰基胺基、異丙氧基羰基胺基、正丁氧基羰基胺基、異丁氧基羰基胺基、第三丁氧基羰基胺基、正戊氧基羰基胺基、異戊氧基羰基胺基、正己氧基羰基胺基、二(甲氧基羰基)胺基等，包含(C1-C6烷氧基)羰基取代胺基(具有1個或2個(C1-C6烷氧基)羰基之胺基)。

【0072】 於本說明書中，「芳烷氧羰基」表示具有上述芳烷氧基之羰基，可列舉：苄氧基羰基、1-苯乙氧基羰基、2-苯乙氧基羰基、萘基甲氧基羰基、萘基甲氧基羰基等，包含(C7-C14芳烷基)氧基羰基。

【0073】 於本說明書中，「芳烷氧羰基胺基」表示具有1個或2個上述芳烷氧羰基之胺基，可列舉：苄氧基羰

基胺基、1-苯乙基氧基羰基胺基、2-苯乙基氧基羰基胺基、
 萘基甲氧基羰基胺基、萘基甲氧基羰基胺基等，包含
 (C7-C14芳烷基)氧基羰基取代胺基(具有1個或2個
 (C7-C14芳烷基)氧基羰基之胺基)。

【0074】 於本說明書中，「飽和雜環基」表示包含
 1個或多個(例如1~3個等)選自氮原子、氧原子及硫原子中
 之同種或異種雜原子之單環式或多環式(例如二環式、三環
 式)飽和雜環基，例如可列舉：咪啉基、1-吡咯啉基、哌啉
 基、哌啶基、4-甲基-1-哌啶基、四氫呋喃基、四氫吡喃基、
 四氫噻吩基、噻唑烷基、噁唑啉基、7-氮雜雙環[2.2.1]庚
 -2-基、2,6-二氧雜雙環[3.2.1]辛-7-基、7-氧雜雙環[2.2.1]
 庚基等，包含4~10員、8~14員、8~10員、4~6員飽和
 雜環基。

【0075】 於本說明書中，「不飽和雜環基」表示包
 含1個或多個(例如1~3個等)選自氮原子、氧原子及硫原子
 中之同種或異種雜原子之單環式或多環式(例如二環式、三
 環式)完全不飽和或部分不飽和之雜環基，例如可列舉：咪
 唑基、噻吩基、呋喃基、吡咯基、噁唑基、異噁唑基、噻
 唑基、異噻唑基、噻二唑基、吡唑基、三唑基、四唑基、
 吡啶基、吡啶基、嘧啶基、嗒嗒基、吡啶基、異吡啶基、
 吡啶基、三唑并吡啶基、苯并咪唑基、苯并噁唑基、苯并
 噻唑基、苯并噻吩基、苯并呋喃基、嘌呤基、喹啉基、異
 喹啉基、喹啉基、喹噁啉基、亞甲基二氧基苯基、仲乙
 基二氧基苯基、二氫苯并呋喃基、二氫噻唑基、苯并噻吩

基等，包含4～10員、8～14員、8～10員、4～6員之不飽和雜環基。

【0076】 於本說明書中，「飽和雜環氧基」表示具有上述飽和雜環之氧基，例如可列舉：咪啉基氧基、1-吡咯啉基氧基、哌啉基氧基、哌啉基氧基、4-甲基-1-哌啉基氧基、四氫呋喃氧基、四氫吡喃氧基、四氫噻吩基氧基、噻唑烷氧基、噁唑啉基氧基，包含4～10員、8～14員、8～10員、4～6員之飽和雜環氧基。

【0077】 於本說明書中，「不飽和雜環氧基」表示具有上述不飽和雜環之氧基，例如可列舉：咪唑基氧基、噻吩基氧基、呋喃基氧基、吡咯基氧基、噁唑基氧基、異噁唑基氧基、噻唑基氧基、噻唑基氧基、噻二唑基氧基、吡唑基氧基、三唑基氧基、四唑基氧基、吡啉基氧基、吡啉基氧基、嘧啉基氧基、嗒啉基氧基、吡啶基氧基、異吡啶基氧基、嘧啶基氧基、嗒啶基氧基、三唑并吡啉基氧基、苯并咪唑基氧基、苯并噁唑基氧基、苯并噻唑基氧基、苯并噻吩基氧基、苯并呋喃基氧基、嘌呤基氧基、喹啉基氧基、異喹啉基氧基、喹啉基氧基、喹噁啉基氧基、亞甲基二氧基苯基氧基、伸乙基二氧基苯基氧基、二氫苯并呋喃氧基、二氫噻唑基氧基、苯并噻吩基氧基等，包含4～10員、8～14員、8～10員、4～6員之不飽和雜環氧基。

【0078】 於本說明書中之取代基之記載中，所謂「Ca-Cb」，係表示碳數為a～b之取代基。例如，「C1-C6烷基」表示碳數1～6之烷基，「C6-C14芳香族烴氧基」

表示鍵結有碳數6~14之芳香族烴基之氧基。又，所謂「a~b員」，表示構成環之原子數(環員數)為a~b。例如所謂「4~10員飽和雜環基」，意指環員數為4~10之飽和雜環基。又，

[化13]

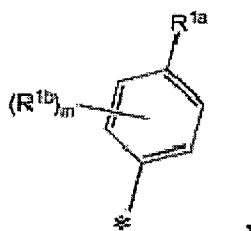


為「C5橋接環烷基」。

【0079】 再者，於本說明書中，上述通式(I)及通式(I')中所定義之各基所具有之取代基之選項存在多個的情形時，只要未特別地記明，則各基可取代基為相同種類，亦可為不同種類。例如，關於「具有鹵素原子或羥基作為取代基之C1-C6烷基」，只要未特別記明，則不僅包括僅具有鹵素原子之C1-C6烷基、僅具有羥基之C1-C6烷基，亦包括同時具有鹵素原子、及羥基之C1-C6烷基。又，關於「具有鹵素原子或羥基作為取代基之C1-C6烷基」，例如亦包括具有2種以上鹵素原子(例如，氟原子及氯原子等)之C1-C6烷基。

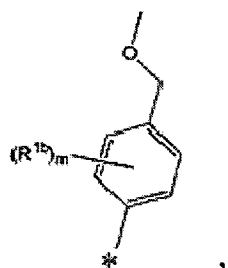
【0080】 A1較佳為

[化14]



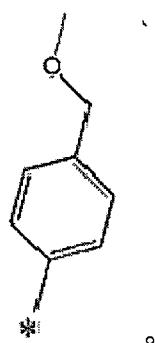
進而較佳為

[化15]



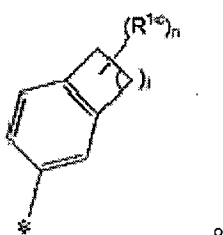
進而較佳為

[化16]



【0081】 A2較佳為

[化17]



【0082】 以下，對表示本發明化合物之通式中之 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 等之取代基具體地進行說明。對該等取代基進行說明時，只要未記明並非如此，則 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 等之取代基表示通式(I)或通式(I')中之該等之取代基。

【0083】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 分別為
 鹵素原子、
 氰基、
 硝基、
 可具有取代基之C1-C6烷基、
 可具有取代基之C1-C6烷氧基、
 可具有取代基之C2-C6烯基、
 可具有取代基之C2-C6炔基、
 可具有取代基之胺基、或者
 可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫
 原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不
 飽和雜環基。

【0084】 作為 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示各基具有取
 代基之情形時之「取代基」，可列舉上述者，其個數典型
 而言為1個、2個或3個。

【0085】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「鹵素原子」
 可列舉上述者，但較佳為氟原子、氯原子、或溴原子，進
 而較佳為氟原子、或氯原子，進而較佳為氟原子。

【0086】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代
 基之C1-C6烷基」中之「C1-C6烷基」可列舉上述者，較
 佳為C1-C4烷基，進而較佳為甲基、或正丙基，進而較佳
 為甲基。

【0087】 作為 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有
 取代基之C1-C6烷基」中之「取代基」，可列舉上述者，

但

較佳為羥基、C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)、C1-C6烷硫基、或C6-C14芳香族烴基，

進而較佳為C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)或C1-C6烷硫基，

進而較佳為C1-C4烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)，

進而較佳為甲氧基。

【0088】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0~3個，進而較佳為1個。

【0089】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C1-C6烷基」

較佳為可具有「羥基、C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)、C1-C6烷硫基、或C6-C14芳香族烴基」作為取代基之C1-C6烷基，

進而較佳為可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基，

進而較佳為具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基，

進而較佳為具有1個C1-C4烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)作為取代基之

C1-C4烷基，

進而較佳為具有1個C1-C4烷氧基作為取代基之C1-C4烷基，

進而較佳為甲氧基甲基。

【0090】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C1-C6烷氧基」中之「C1-C6烷氧基」可列舉上述者，但較佳為C1-C4烷氧基，進而較佳為甲氧基。

【0091】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C1-C6烷氧基」中之「取代基」可列舉上述者，但較佳為鹵素原子，進而較佳為氟原子。

【0092】 於 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C1-C6烷氧基」中，取代基為鹵素原子之情形時，其數量並無特別限制，較佳為1~3個，進而較佳為3個。

【0093】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C1-C6烷氧基」

較佳為可具有鹵素原子作為取代基之C1-C6烷氧基，

進而較佳為C1-C6烷氧基，

進而較佳為C1-C4烷氧基，

進而較佳為甲氧基。

【0094】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」中之「C2-C6烯基」可列舉上述者，較佳為C2-C4烯基，進而較佳為乙烯基、1-丙烯基。

【0095】 作為 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0096】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」

較佳為C2-C6烯基，進而較佳為C2-C4烯基，

進而較佳為乙烯基、1-丙烯基，

最佳為1-丙烯基。

【0097】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之「C2-C6炔基」可列舉上述者，較佳為C2-C4炔基，進而較佳為乙炔基。

【0098】 作為 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0099】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」

較佳為C2-C6炔基，進而較佳為C2-C4炔基，進而較佳為乙炔基。

R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之胺基」中之「取代基」可列舉上述者，較佳為

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基、或者

C6-C14芳香族烴基，

進而較佳為

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式或多環式不飽和雜環基、或者

C6-C10芳香族烴基，

進而較佳為包含1個氮原子之4～6員單環式不飽和雜環基、或C6-C10芳香族烴基，

進而較佳為苯基、或吡啶基。

【0100】 取代基之數量並無特別限制，較佳為1個。

【0101】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基之胺基」

較佳為可具有「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基、或C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基，

進而較佳為

可具有「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式或多環式不飽和雜環基、或者

C6-C10芳香族烴基」，

作為取代基之胺基，

進而較佳為具有1個「包含1個氮原子之4～6員單環式不飽和雜環基、或C6-C10芳香族烴基」作為取代基之胺基，

進而較佳為具有1個「苯基、或吡啶基」作為取代基之胺基。

【0102】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基」中之「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基」可

列舉上述者，

較佳為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，具體而言，可列舉：吡唑基、呋喃基、噁唑基等，

進而較佳為包含1個氧原子之4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為呋喃基，

進而較佳為呋喃-2-基。

【0103】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基」中之「取代基」可列舉上述者。

【0104】 R^1 、 R^{1a} 、 R^{1b} 、及 R^{1c} 所示之「可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基」

較佳為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為包含1個氧原子之4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為呋喃基，

進而較佳為呋喃-2-基。

【0105】 R^1 較佳為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有「羥基、C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)、C1-C6烷硫基、或C6-C14芳香族烴基」作為取代基之C1-C6烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C1-C6烷氧基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基、或

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基，

進而較佳為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)、或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C1-C6烷氧基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中

之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基，

進而較佳為

鹵素原子、

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基、或

C6-C10芳香族烴基」作為取代基之胺基、

或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

鹵素原子、

具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

鹵素原子、

具有1個C1-C4烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)作為取代基之C1-C4烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

或者

包含1個氧原子之4~6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為具有1個C1-C4烷氧基作為取代基之C1-C4烷基，

進而較佳為鹵素原子或甲氧基甲基。

【0106】 R^{1a}

較佳為

氰基、

硝基、

可具有「羥基、C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)、或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C1-C6烷氧基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基，

較佳為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)、或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基，

進而較佳為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基、或

C6-C10芳香族烴基」作為取代基之胺基、

或者

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

或者

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

具有1個C1-C4烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)作為取代基之C1-C4烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

或者

包含1個氧原子之4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為具有1個C1-C4烷氧基作為取代基之

C1-C4烷基，

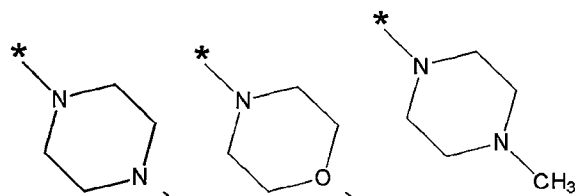
進而較佳為甲氧基甲基。

【0107】 R^{1b} 較佳為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基，進而較佳為鹵素原子，進而較佳為氟原子。

【0108】 R^{1c} 較佳為C1-C6烷氧基，進而較佳為C1-C4烷氧基，進而較佳為甲氧基。

【0109】 作為 R^2 所示各基具有取代基之情形時之「取代基」，可列舉上述者，關於取代基之個數，典型而言為1個、2個或3個。其中，於本發明中， R^2 所示各基所具有之相關取代基不得為「可具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基」。當 R^2 所示各基具有取代基時，被相關「取代基」排除在外之上述「可具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基」中，作為相關飽和雜環基可具有之取代基，可列舉上述者，但相關飽和雜環基可具有之取代基至少包含烷基等。因此，當 R^2 所示各基具有取代基時，例如

[化18]



等被相關「取代基」排除在外。

【0110】 R^2 所示之「可具有取代基之C3-C10烷基」

中之「C3-C10烷基」可列舉上述者，較佳為支鏈狀C3-C8烷基，進而較佳為支鏈狀C3-C6烷基，進而較佳為第三丁基。

【0111】 R^2 所示之「可具有取代基之C3-C10烷基」中之「取代基」可列舉上述者，

較佳為鹵素原子、C1-C6烷氧基、C3-C7環烷基、或者「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」，

進而較佳為鹵素原子、C3-C7環烷基、或者「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」，

進而較佳為鹵素原子、或C3-C7環烷基，

進而較佳為鹵素原子，進而較佳為氟原子。

【0112】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0~3個，進而較佳為0~1個。

【0113】 R^2 所示之「可具有取代基之C3-C10烷基」

較佳為可具有「鹵素原子、C1-C6烷氧基、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基，

進而較佳為可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基，

進而較佳為可具有「鹵素原子、或C3-C7環烷基」作為取代基之支鏈狀C3-C8烷基，

進而較佳為可具有鹵素原子作為取代基之支鏈狀C3-C6烷基，

進而較佳為可具有1個鹵素原子作為取代基之支鏈狀C3-C6烷基，

進而較佳為可具有氟原子作為取代基之第三丁基。

【0114】 通式(I)中， R^2 所示之「可具有取代基之C3-C7環烷基」中之「C3-C7環烷基」可列舉上述者，

較佳為C3-C5環烷基，進而較佳為C3-C4環烷基，進而較佳為環丙基。

【0115】 通式(I')中， R^2 所示之「可具有取代基之C3-C4環烷基」中之「C3-C4環烷基」可列舉上述者，

較佳為環丙基。

【0116】 通式(I)及通式(I')中， R^2 所示之「可具有取代基之C3-C7環烷基」及「可具有取代基之C3-C4環烷基」中之「取代基」可列舉上述者，

較佳為鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基，

進而較佳為C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基，

進而較佳為C1-C4烷基、或C3-C5環烷基，

進而較佳為甲基、或環丙基，

進而較佳為甲基。

【0117】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0～3個，進而較佳為0～2個，進而較佳為1個。

【0118】 通式(I)中之 R^2 所示之「可具有取代基之C3-C7環烷基」

較佳為可具有「鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C7環烷基，

進而較佳為可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C7環烷基，

進而較佳為可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C7環烷基，

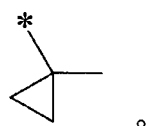
進而較佳為可具有1個「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C5環烷基，

進而較佳為可具有1個「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C4環烷基，

進而較佳為可具有1個「甲基、或環丙基」作為取代基之環丙基，

進而較佳為

[化19]



【0119】 通式(I')中之 R^2 所示之「可具有取代基之C3-C4環烷基」

較佳為可具有「鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C4環烷基，

進而較佳為可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C4環烷基，

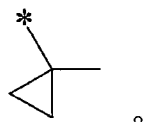
進而較佳為可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C4環烷基，

進而較佳為可具有1個「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C4環烷基，

進而較佳為可具有1個「甲基、或環丙基」作為取代基之環丙基，

進而較佳為

[化20]



【0120】 R^2 所示之「可具有取代基之C4-C12橋接環烷基」中之「C4-C12橋接環烷基」可列舉上述者，較佳為C5-C10橋接環烷基，進而較佳為

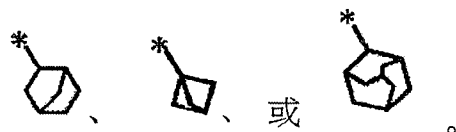
[化21]



【0121】 R^2 所示之「可具有取代基之C4-C12橋接環烷基」中之「取代基」可列舉上述者。

【0122】 R^2 所示之「可具有取代基之C4-C12橋接環烷基」較佳為C4-C12橋接環烷基，進而較佳為C5-C10橋接環烷基，進而較佳為

[化22]



【0123】 R^2 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」中之「C2-C6烯基」可列舉上述者，較佳為C2-C4烯基，進而較佳為異丙烯基。

【0124】 作為 R^2 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」中之「取代基」，可列舉上述者，較佳為鹵素原子，進而較佳為氟原子。

【0125】 取代基之數量並無特別限制，較佳為1個。

【0126】 R^2 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」較佳為可具有鹵素原子作為取代基之C2-C6烯基，進而較佳為可具有氟原子作為取代基之C2-C4烯基，進而較佳為氟異丙烯基。

【0127】 通式(I)中， R^2 所示之「可具有取代基之C3-C7環烯基」中之「C3-C7環烯基」可列舉上述者，較佳為環戊烯基。

【0128】 通式(I')中， R^2 所示之「可具有取代基之C3-C4環烯基」中之「C3-C4環烯基」可列舉上述者。

【0129】 通式(I)及通式(I')中，作為 R^2 所示之「可具有取代基之C3-C7環烯基」及「可具有取代基之C3-C4環烯基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0130】 通式(I)中， R^2 所示之「可具有取代基之

C3-C7環烯基」較佳為C3-C7環烯基，進而較佳為環戊烯基。

【0131】 通式(I)中， R^2 所示之「可具有取代基之C3-C4環烯基」較佳為C3-C4環烯基。

【0132】 R^2 所示之「可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽和雜環基」中之「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽和雜環基」可列舉上述者。

【0133】 作為 R^2 所示之「可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽和雜環基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0134】 通式(I)中之 R^2

較佳為

可具有取代基之C3-C10烷基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C4-C12橋接環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、或

可具有取代基之C3-C7環烯基

(但，當 R^2 所示各基具有取代基時，該取代基不得為「可具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基」)，

進而較佳為

可具有「鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C7環烷基、

C4-C12橋接環烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C2-C6烯基、或

C3-C7環烯基，

進而較佳為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C7環烷基、

C4-C12橋接環烷基、

或者

C3-C7環烯基，

進而較佳為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6
烷基」作為取代基之C3-C7環烷基、或

C4-C12橋接環烷基，

進而較佳為

可具有「鹵素原子、或C3-C7環烷基」作為取代基之
支鏈狀C3-C8烷基、

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基
之C3-C7環烷基、或

C4-C12橋接環烷基，

進而較佳為

可具有鹵素原子作為取代基之支鏈狀C3-C6烷基、或

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基
之C3-C7環烷基，

進而較佳為

可具有鹵素原子作為取代基之支鏈狀C3-C6烷基、或

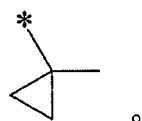
可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基
之C3-C5環烷基，

進而較佳為

可具有1個C1-C4烷基作為取代基之C3-C5環烷基，

進而較佳為

[化23]



【0135】 又，通式(I')中之 R^2

較佳為

可具有取代基之C3-C10烷基、

可具有取代基之C3-C4環烷基、

可具有取代基之C4-C12橋接環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、或

可具有取代基之C3-C4環烯基

(但，當R²所示各基具有取代基時，該取代基不得為「可具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基」)，

進而較佳為

可具有「鹵素原子、C1-C6烷氧基、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、

C4-C12橋接環烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C2-C6烯基、或

C3-C4環烯基，

進而較佳為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6
烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、

C4-C12橋接環烷基、

或

C3-C4環烯基，

進而較佳為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選
自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~
10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之
C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6
烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、或

C4-C12橋接環烷基，

進而較佳為

可具有「鹵素原子、或C3-C7環烷基」作為取代基之
支鏈狀C3-C8烷基、

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基
之C3-C4環烷基、或

C4-C12橋接環烷基，

進而較佳為

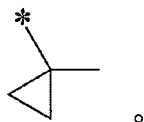
可具有鹵素原子作為取代基之支鏈狀C3-C6烷基、或

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基
之C3-C4環烷基，

進而較佳為

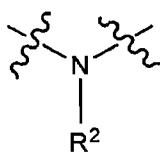
可具有1個C1-C4烷基作為取代基之C3-C4環烷基，
進而較佳為

[化24]



【0136】 R^2 較佳為以該 R^2 所包含之原子中之碳原子鍵結於通式(I)及通式(I')中之吡咯并嘧啶或吡啶并嘧啶骨架所包含之氮原子，且該碳原子所具有之氫原子之數量為0或1個。即，較佳為於通式(I)及通式(I')中，於

[化25]



之部分中， R^2 所包含之碳原子與上述氮原子鍵結，且該碳原子具有0或1個氫原子。 R^2 中，該碳原子所具有之氫原子數進而較佳為0個。

【0137】 作為 R^3 所示各基具有取代基之情形時之「取代基」，可列舉上述者，其個數典型而言為1個、2個或3個。

【0138】 R^3 所示之「鹵素原子」可列舉上述者，較佳為氟原子、氯原子、或溴原子。

【0139】 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷基」中之「C1-C6烷基」可列舉上述者，較佳為C1-C4烷基，

進而較佳為甲基、或乙基，

進而較佳為甲基。

【0140】 作為 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷基」中之「取代基」，可列舉上述者，
較佳為羥基或側氧基。

【0141】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0~1個，進而較佳為0個。

【0142】 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷基」較佳為可具有羥基或側氧基作為取代基之C1-C6烷基，

進而較佳為可具有羥基或側氧基作為取代基之C1-C4烷基，

進而較佳為C1-C4烷基，

進而較佳為甲基。

【0143】 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷氧基」中之「C1-C6烷氧基」可列舉上述者，

較佳為C1-C4烷氧基，

進而較佳為甲氧基或乙氧基。

【0144】 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷氧基」中之「取代基」可列舉上述者，

較佳為

鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式飽和雜環基，

進而較佳為

鹵素原子、

C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基，

進而較佳為

C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1個氧原子之4～6員單環式飽和雜環基，

進而較佳為四氫呋喃基。

【0145】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0～1個，進而較佳為1個。

【0146】 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷氧基」

較佳為可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式飽和雜環

基」

作為取代基之C1-C6烷氧基，

進而較佳為可具有

「鹵素原子、

C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基，

進而較佳為可具有

「C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1個氧原子之4～6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基，

進而較佳為可具有

「包含1個氧原子之4～6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基，

進而較佳為乙氧基或四氫呋喃基甲氧基。

【0147】 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷硫基」中之「C1-C6烷基」可列舉上述者，但較佳為C1-C4烷硫基，進而較佳為甲硫基。

【0148】 作為 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷硫基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0149】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0～1

個，進而較佳為0個。

【0150】 R^3 所示之「可具有取代基之C1-C6烷硫基」

較佳為C1-C6烷硫基，

進而較佳為C1-C4烷硫基，

進而較佳為甲硫基。

【0151】 R^3 所示之「可具有取代基之C3-C7環烷基」中之「C3-C7環烷基」可列舉上述者，較佳為環丙基。

【0152】 作為 R^3 所示之「可具有取代基之C3-C7環烷基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0153】 R^3 所示之「可具有取代基之C3-C7環烷基」

較佳為C3-C7環烷基，進而較佳為C3-C5環烷基，進而較佳為環丙基。

【0154】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」中之「C2-C6烯基」可列舉上述者，較佳為C2-C4烯基，進而較佳為乙烯基。

【0155】 作為 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」中之「取代基」，可列舉上述者，較佳為羥基。

【0156】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0~1個，進而較佳為0個。

【0157】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6烯基」

較佳為可具有「羥基」作為取代基之C2-C6烯基，

進而較佳為可具有「羥基」作為取代基之C2-C4烯基，

進而較佳為C2-C4烯基，

進而較佳為乙烯基。

【0158】 作為 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之「C2-C6炔基」，可列舉上述者，

較佳為C2-C4炔基，

進而較佳為乙炔基或丙炔基。

【0159】 該「C2-C6炔基」中之三鍵之數量較佳為1個，其位置較佳為處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間。

【0160】 作為 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之「取代基」，可列舉上述者，

較佳為

羥基、

C1-C6烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基

可經 R^5 取代之C6-C14芳香族羥基、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)。

【0161】 作為 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「C1-C6烷氧基」，較佳為C1-C4烷氧基，進而較佳為甲氧基。

【0162】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「可經 R^4 取代之胺基」之 R^4 為可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲鹽基。

【0163】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「可經 R^4 取代之胺基」

較佳為

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示C1-C4烷基、或C1-C4烷氧基C1-C4烷基)，

進而較佳為

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示甲基、或甲氧基乙基)。

【0164】 作為 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「C1-C6烷基矽基氧基」，較佳為三C1-C6烷基矽基氧基，進而較佳為

第三丁基二甲基矽烷氧基。

【0165】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基

較佳為可經「羥基」取代之C3-C7環烷基。

【0166】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「可經 R^5 取代之C6-C14芳香族羥基」之 R^5

為鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或者

C1-C6烷氧基。

【0167】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「可經 R^5 取代之C6-C14芳香族羥基」較佳為

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基取代之甲基胺基、或者

C1-C4烷氧基)，

較佳為

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)。

【0168】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單

環式飽和雜環基」之 R^6 為羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基。

【0169】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

較佳為

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)，

進而較佳為

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、或側氧基)，

進而較佳為

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、或甲基)，

進而較佳為

可經 R^6 取代之

味啉基、四氫吡喃基、吡咯啉基、哌啉基、或氧雜環丁基

(R^6 表示羥基、或甲基)。

【0170】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」的 R^7 為鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基。

【0171】 該「可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」

較佳為

「可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)，

進而較佳為

「可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示C1-C4烷基、或胺基)，

進而較佳為

可經 R^7 取代之吡啶基、咪唑并[1,2-b]噻吩基、咪唑

基、吡啶基、噻唑基、或氟[3,2-b]吡啶基

(R^7 表示C1-C4烷基、或胺基)。

【0172】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之取代基即上述之「可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)」

較佳為

「可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)」，

進而較佳為

「可經鹵素原子取代之吡啶基氧基」。

【0173】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」中之「C2-C6炔基」之取代基之數量並無特別限制，較佳為1個。

【0174】 R^3 所示之「可具有取代基之C2-C6炔基」

較佳為

可具有

「羥基、

C1-C6烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲醯基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經R⁵取代之C6-C14芳香族烴基(R⁵表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經R⁶取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)，

進而較佳為

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經R⁴取代之胺基(R⁴表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷

氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲醯基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經R⁵取代之苯基

(R⁵表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基取代之甲基胺基、或者

C1-C4烷氧基)、

可經R⁶取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)，

進而較佳為

可具有

「羥基、

C1-C4烷基氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲鹽基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位

置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)，

進而較佳為

可具有

「羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示C1-C4烷基、或C1-C4烷氧基C1-C4烷基)、

可經羥基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、或側氧基)、

或者

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)，

進而較佳為

可具有

「羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示甲基、或甲氧基乙基)、

可經羥基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、或甲基)、

或者

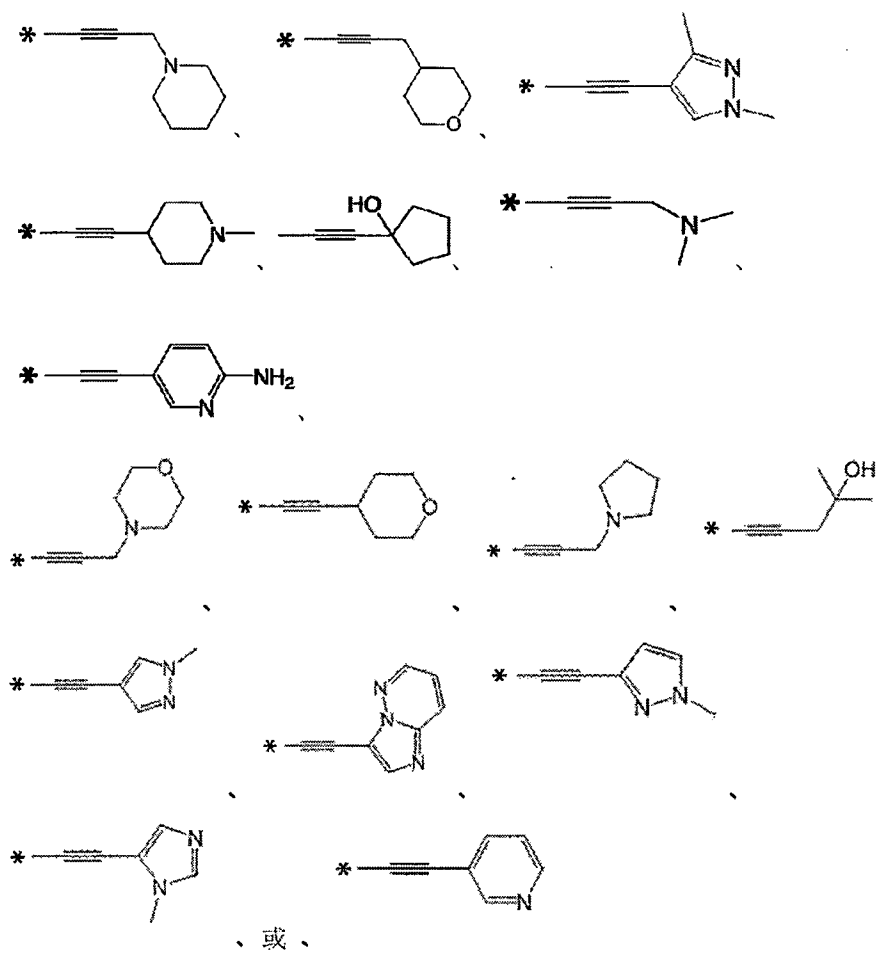
可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示C1-C4烷基、或胺基)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)。

【0175】 具體而言，較佳為

[化26]



【0176】 作為R³所示之「可具有取代基之胺基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0177】 作為R³所示之「可具有取代基之胺甲醯基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0178】 作為R³所示之「可具有取代基之C6-C14芳香族烴基」中之「C6-C14芳香族烴基」，可列舉上述者，較佳為苯基。

【0179】 作為R³所示之「可具有取代基之C6-C14芳香族烴基」中之「取代基」，可列舉上述者，
較佳為
烴基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或

可經C1-C6烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基，

較佳為

羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或

可經C1-C4烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基，

進而較佳為

羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

甲醯基，

進而較佳為

羥基、或

可經羥基取代之C1-C4烷基。

【0180】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0~1個，進而較佳為1個。

【0181】 R³所示之「可具有取代基之C6-C14芳香族羥基」

較佳為

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或

可經C1-C6烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」作為取代基之C6-C14芳香族烴基，

進而較佳為

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或

可經C1-C4烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」作為取代基之苯基，

進而較佳為

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

甲醯基」作為取代基之苯基，

進而較佳為

可具有「羥基、或

可經羥基取代之C1-C4烷基」作為取代基之苯基。

【0182】 作為R³所示之「可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽和雜環基」中之「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4

～10員單環式或多環式飽和雜環基」，可列舉上述者。

【0183】 作為 R^3 所示之「可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式飽和雜環基」中之「取代基」，可列舉上述者。

【0184】 R^3 所示之「可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基」中之「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基」可列舉上述者，

較佳為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為包含1～2個氮原子之4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為吡啶基。

【0185】 R^3 所示之「可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基」中之「取代基」可列舉上述者，

較佳為

鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基，

進而較佳為

鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基，

進而較佳為

可經氟原子、羥基取代之甲基、或乙醯基胺基。

【0186】 取代基之數量並無特別限制，較佳為0～1個，進而較佳為1個。

【0187】 R^3 所示之「可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基」

較佳為可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為包含1～2個氮原子之4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為吡啶基。

【0188】 R^3

較佳為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C1-C6烷硫基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有取代基之C6-C14芳香族烴基、或者

可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10之單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

氮原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有羥基或側氧基作為取代基之C1-C6烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C6烷硫基、

C3-C7環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C6烯基、

可具有

「羥基、

C1-C6烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲醯基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之C6-C14芳香族羥基(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同

種或異種雜原子的4～10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經R⁶取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或者

可經C1-C6烷基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式飽和雜環基」作為取代基之C6-C14芳香族羥基、

可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C6烷基、或
 可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基」
 作為取代基之
 包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或
 異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基，
 進而較佳為
 氮原子、
 鹵素原子、
 氰基、
 可具有羥基或側氧基作為取代基之C1-C4烷基、
 可具有
 「鹵素原子、
 C1-C6烷氧基、
 C3-C7環烷基、或
 可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及
 硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環
 基」
 作為取代基之C1-C6烷氧基、
 C1-C4烷硫基、
 C3-C5環烷基、
 可具有「羥基」作為取代基之C2-C6烯基、
 可具有
 「羥基、
 C1-C6烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲鹽基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之C6-C14芳香族烴基(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或者

可經C1-C6烷基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式飽和雜環基」作為取代基之C6-C14芳香族烴基、

可具有

「鹵素原子、

可經烴基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

氮原子、

鹵素原子、

氰基、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C4烷基硫基、

C3-C5環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲醯基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基取代之甲基胺基、或者

C1-C4烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 ，表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或者

可經C1-C4烷基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」作為取代基之苯基、

可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

氮原子、

鹵素原子、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲醯基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽

和雜環基」

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

甲醯基」作為取代基之苯基、

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

氮原子、

鹵素原子、

可具有

「C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1個氧原子之4~6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示C1-C4烷基、或C1-C4烷氧基C1-C4烷基)、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、或側氧基)、

或者

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、或者

可經羥基取代之C1-C4烷基」作為取代基之苯基、

包含1~2個氮原子之4~6員單環式不飽和雜環基，

進而較佳為

可具有

「包含1個氧原子之4～6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基、

可具有

「羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示甲基、或甲氧基乙基)、

可經羥基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^6 取代之

「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、或甲基)、

或者

可經 R^7 取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或二環式不飽和雜環基

(R^7 表示C1-C4烷基、或胺基)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)。

【0189】 X於A為A1之情形時，較佳為 CR^3 ，於A為A2之情形時，較佳為N。

【0190】 Y於A為A1、A2中之任一者之情形時，均較佳為CH。

【0191】 n 於A為A1之情形時，較佳為1~2，進而較佳為1；於A為A2之情形時，較佳為0~1，進而較佳為1。

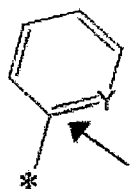
【0192】 m 為0~1之整數，較佳為0。

【0193】 1為1~3之整數，較佳為2。

【0194】 於A為A1且 n 為2之情形時， R^1 之鍵結位置較佳為於對位鍵結有1個，及於鄰位或間位鍵結有1個；進而較佳為於間位及對位各鍵結有1個。於A為A1且 n 為1之情形時， R^1 之鍵結位置較佳為對位與間位，最佳為對位。於本說明書中，只要未特別記明，則 R^1 之鍵結位置(鄰位、間位、對位)意指相對於A1所包含之碳原子中鍵結於通式(I)及(I')中之胺甲醯基之碳原子

(更具體而言，下述箭頭

[化27]

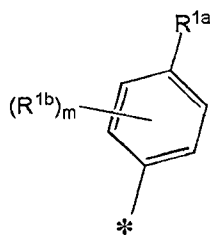


所示之碳原子)

之位置。

A為

[化28]

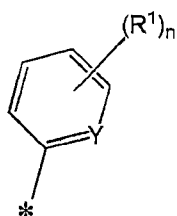


且m為1之情形時， R^{1b} 之鍵結位置亦較佳為間位。

【0195】 作為A1，

[1]較佳為

[化29]



(R^1 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、或者

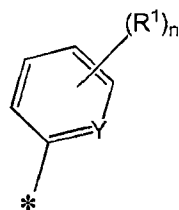
可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基；

Y為N或CH；

n表示1～2之整數)，

進而較佳為

[化30]



(R¹ 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有「羥基、C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)、C1-C6烷硫基、或C6-C14芳香族烴基」作為取代基之C1-C6烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C1-C6烷氧基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或者

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

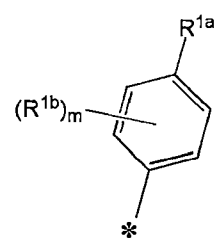
包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

Y為N或CH；

n表示1~2之整數)，

[2]進而較佳為

[化31]



(R^{1a} 為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)、或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基、或

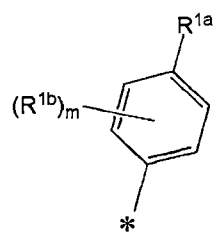
C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或多環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；m表示0～1之整數)，

[3]進而較佳為

[化32]



(R^{1a}為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

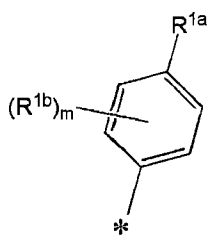
可具有「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基、或C6-C10芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基；

R^{1b}為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；m表示0～1之整數)，

[4]進而較佳為

[化33]



(R^{1a}為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

或者

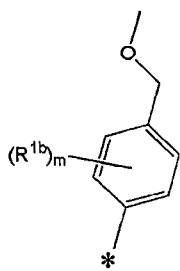
包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子；

m表示0～1之整數)，

[5]進而較佳為

[化34]

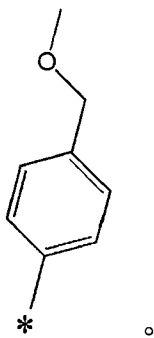


(R^{1b} 為鹵素原子；

m表示0～1之整數)，

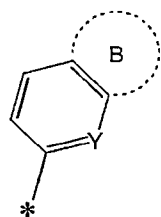
[6]進而較佳為

[化35]



【0196】 於A為A2且

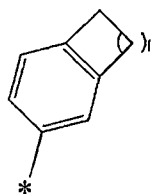
[化36]



[式中，基B及Y係如上所述]

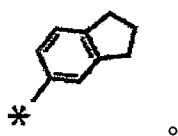
之部分為多環式C8-C14芳香族烴基之情形時，作為多環式C8-C14芳香族烴基，可列舉上述者，較佳為二環式C8-C10芳香族烴基，進而較佳為

[化37]



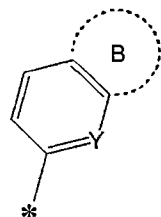
[式中，1係如上所述]，
進而較佳為可列舉

[化38]



【0197】 於A為A2且

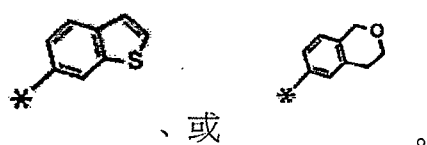
[化39]



[式中，基B及Y係如上所述]

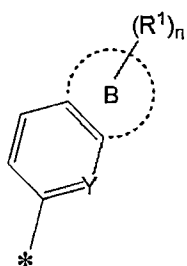
之部分為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的8～14員多環式不飽和雜環基之情形時，作為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的8～14員多環式不飽和雜環基，可列舉上述者，較佳為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的8～10員之二環式不飽和雜環基，進而較佳為包含1個選自氮原子、氧原子及硫原子中之雜原子之8～10員之二環式不飽和雜環基，進而較佳為

[化40]



【0198】 作為A2，較佳為

[化41]



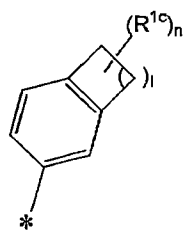
(R^1 為可具有取代基之C1-C6烷氧基；

Y為CH；

n表示0～1之整數)，

進而較佳為

[化42]



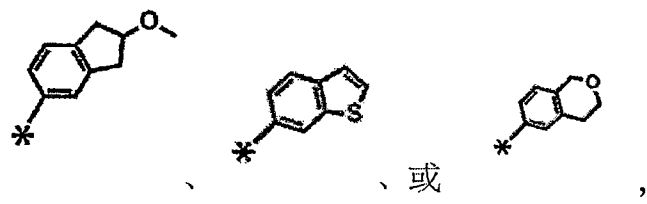
(式中， R^{1c} 為C1-C6烷氧基；l表示1～3之整數；n表示0～1之整數)、

或者

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的8～10員之二環式不飽和雜環基，

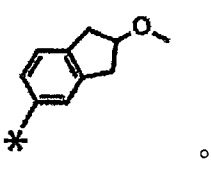
進而較佳為

[化43]



進而較佳為

[化44]



【0199】 作為A，相比A2，A1更佳。

【0200】 將本發明之較佳實施形態示於以下之[1]～[6]

【0201】 [1]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I)中，

當A為A1時，

R^1 為鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、或者

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

Y為N或CH；

n表示1~2之整數；

R^2 為

可具有取代基之C3-C10烷基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C4-C12橋接環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、或者

可具有取代基之C3-C7環烯基

(但，當 R^2 所示各基具有取代基時，該取代基不得為可具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基)；

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C1-C6烷硫基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有取代基之C6-C14芳香族烴基、或者

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10之單環式不飽和雜環基)；

於A為A2之情形時，

R^1 為可具有取代基之C1-C6烷氧基；

Y為CH；

n表示0~1之整數；

R^2 為可具有取代基之C3-C7環烷基；

X為N。

【0202】 [1-2]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I)中，

當A為A1時，

R¹為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有「羥基、C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)、C1-C6烷硫基、或C6-C14芳香族烴基」作為取代基之C1-C6烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C1-C6烷氧基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

Y為N或CH；

n表示1~2之整數；

R²為

可具有「鹵素原子、C1-C6烷氧基、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C7環烷基、

C4-C12橋接環烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C2-C6烯基、或者C3-C7環烯基；

X為N或CR³

(式中，R³為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有羥基或側氧基作為取代基之C1-C6烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C6烷硫基、

C3-C7環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C6烯基、

可具有

「羥基、

C1-C6烷基氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲鹽基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之C6-C14芳香族烴基(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或者

可經C1-C6烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」作為取代基之C6-C14芳香族羥基、

可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基)；

於A為A2之情形時，

R¹為可具有取代基之C1-C6烷氧基；

Y為CH；

n表示0~1之整數；

R²為可具有取代基之C3-C7環烷基；

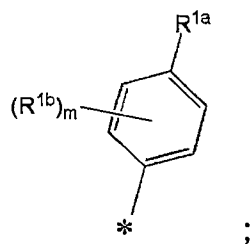
X為N。

【0203】 [2]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I)中，

當A為A1時，A1為

[化45]



R^{1a} 為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氬原子)、或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；m表示0~1之整數；

R^2 為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6

烷基」作為取代基之C3-C7環烷基、

C4-C12橋接環烷基、或

C3-C7環烯基；

X為N或CR³

(式中，R³為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有羥基或側氧基作為取代基之C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及
硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式飽和雜環
基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C3-C5環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C6烯基、

可具有

「羥基、

C1-C6烷氧基、

可經R⁴取代之胺基(R⁴表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷

氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲醯基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經R⁵取代之C6-C14芳香族烴基(R⁵表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經R⁶取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或

可經C1-C6烷基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式飽和雜環基」作為取代基之C6-C14芳香族烴基、

可具有

「鹵素原子、

可經烴基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基」

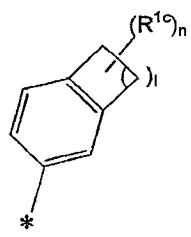
作為取代基之

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基)；

於A為A2之情形時，

A2為

[化46]



(式中， R^{1c} 為C1-C6烷氧基；l表示1～3之整數；n表示0～1之整數)；

R^2 為C3-C7環烷基；

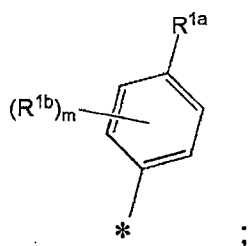
X為N。

【0204】 [3]更佳為如下化合物或其鹽：

通式(I)中，

A為

[化47]

 R^{1a} 為、

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基、或C6-C10芳香族烴基」作為取代基之胺基、或

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基；

R^{1b} 表示鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；m表示0~1之整數；

 R^2 為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C7環烷基、或

C4-C12橋接環烷基；

X為N或CR³

(式中，R³為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C3-C5環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經R⁴取代之胺基(R⁴表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲醯基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經R⁵取代之苯基

(R⁵表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基取代之甲基胺基、或

C1-C4烷氧基)、

可經R⁶取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或

可經C1-C4烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」作為取代基之苯基、

可具有

「鹵素原子、

可經經基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

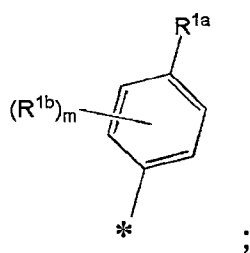
包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基)。

【0205】 [4]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I)中，

A為

[化48]



R^{1a} 為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

或

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子；

m表示0~1之整數；

R^2 為

可具有「鹵素原子、或C3-C7環烷基」作為取代基之支鏈狀C3-C8烷基、

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C7環烷基、或

C4-C12橋接環烷基；

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基、

C1-C4烷基硫基、

C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲鹽基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

甲醯基」作為取代基之苯基、

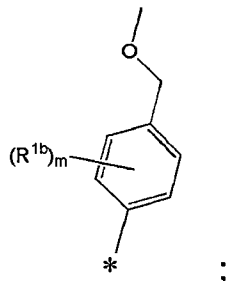
包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基)。

【0206】 [5]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I)中，

A為

[化49]



R^{1b} 為鹵素原子；

m表示0~1之整數；

R^2 為可具有鹵素原子作為取代基之支鏈狀C3-C6烷基、或

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C7環烷基；

X為 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、
 鹵素原子、
 可具有
 「C1-C4烷氧基、
 C3-C7環烷基、或
 包含1個氧原子之4～6員單環式飽和雜環基」
 作為取代基之C1-C4烷氧基、
 C1-C4烷硫基、
 C2-C4烯基、
 可具有
 「羥基、
 可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示C1-C4烷基、或C1-C4烷氧
 基C1-C4烷基)、
 可經羥基取代之C3-C7環烷基、
 可經 R^5 取代之苯基
 (R^5 表示鹵素原子)、
 可經 R^6 取代之
 「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種
 或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」
 (R^6 表示羥基、C1-C4烷基、或側氧基)、
 或
 可經 R^7 取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原
 子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或二環式不飽
 和雜環基

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、或

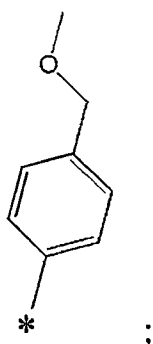
可經羥基取代之C1-C4烷基」作為取代基之苯基、包含1~2個氮原子之4~6員單環式不飽和雜環基)。

【0207】 [6]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I)中，

A為

[化50]



R^2 為

可具有1個C1-C4烷基作為取代基之C3-C5環烷基；

X為 CR^3

(式中， R^3 為

可具有

「包含1個氧原子之4~6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基、

可具有

「羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示甲基、或甲氧基乙基)、

可經羥基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、或甲基)、

或

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示C1-C4烷基、或胺基)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間))。

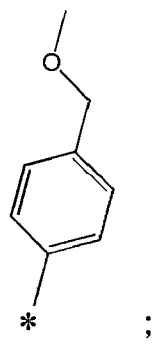
【0208】 又，本發明之另一較佳實施形態係如下所述。

【0209】 較佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I)中，

A為

[化51]



R² 為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C7環烷基、或C4-C12橋接環烷基；

X為N或CR³；

R³ 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及

硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C3-C5環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲鹽基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基取代之甲基胺基、或

C1-C4烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽

和雜環基」

(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或

可經C1-C4烷基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」作為取代基之苯基、

可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

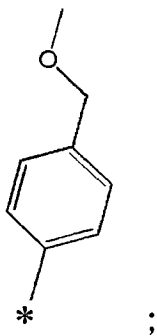
包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基)。

【0210】 又，更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I)中，

A為

[化52]



R²為

可具有「鹵素原子、或C3-C7環烷基」作為取代基之
支鏈狀C3-C8烷基、

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基
之C3-C7環烷基、或

C4-C12橋接環烷基；

X為N或CR³；

R³為

氫原子、

鹵素原子、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或

異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲鹽基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代之

「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環

為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

甲醯基」作為取代基之苯基、

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基)。

【0211】 又，本發明之另一較佳實施形態為

[1]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

當A為A1時，

R¹為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、或

可具有取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫

原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

Y為N或CH；

n表示1~2之整數；

R^2 為

可具有取代基之C3-C10烷基、

可具有取代基之C3-C4環烷基、

可具有取代基之C4-C12橋接環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、或

可具有取代基之C3-C4環烯基

(但，當 R^2 所示各基具有取代基時，該取代基不得為可具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基)；

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C1-C6烷硫基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之

位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有取代基之C6-C14芳香族烴基、或

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10之單環式不飽和雜環基);

當A為A2時，

R¹為可具有取代基之C1-C6烷氧基；

Y為CH；

n表示0~1之整數；

R²為可具有取代基之C3-C7環烷基；

X為N。

【0212】 [1-2]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

當A為A1時，

R¹為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有「烴基、C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)、C1-C6烷硫基、或C6-C14芳香族烴基」作為取代基之C1-C6烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C1-C6烷氧基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

Y為N或CH；

n表示1~2之整數；

R²為

可具有「鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「鹵素原子、C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、

C4-C12橋接環烷基、

可具有鹵素原子作為取代基之C2-C6烯基、或

C3-C4環烯基；

X為N或CR³

(式中，R³為

氮原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有羥基或側氧基作為取代基之C1-C6烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C6烷硫基、

C3-C7環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C6烯基、

可具有

「羥基、

C1-C6烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲醯基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之C6-C14芳香族羥基(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原

子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或

可經C1-C6烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」作為取代基之C6-C14芳香族烴基、

可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基)；

當A為A2時，

R^1 為可具有取代基之C1-C6烷氧基；

Y為CH；

n表示0~1之整數；

R^2 為可具有取代基之C3-C7環烷基；

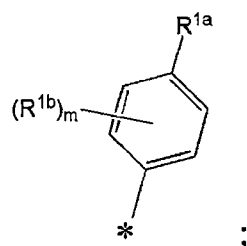
X為N。

【0213】 [2]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

當A為A1時，A1為

[化53]



R^{1a} 為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)、或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜

環基、或

C6-C14芳香族烴基」作為取代基之胺基、或

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；m表示0~1之整數；

R^2 為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、

C4-C12橋接環烷基、或

C3-C4環烯基；

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有烴基或側氧基作為取代基之C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C3-C5環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C6烯基、

可具有

「羥基、

C1-C6烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲鹽基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之C6-C14芳香族羥基(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽

和雜環基(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6
烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環
為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異
種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位
置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰
接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或

可經C1-C6烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原
子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和
雜環基」作為取代基之C6-C14芳香族羥基、

可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基」

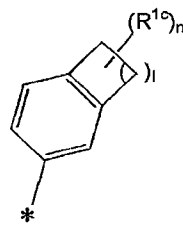
作為取代基之

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或
異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基)；

當A為A2時，

A2為

[化54]



(式中， R^{1c} 為C1-C6烷氧基； l 表示1～3之整數； n 表示0～1之整數)；

R^2 為C3-C7環烷基；

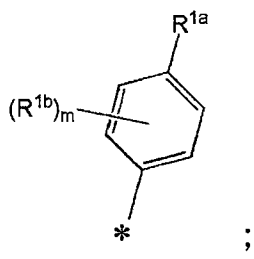
X 為N。

【0214】 [3]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

A為

[化55]



R^{1a} 為

可具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氖原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基、或

C6-C10芳香族烴基」作為取代基之胺基、或

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；m表示0~1之整數；

R^2 為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、或者

C4-C12橋接環烷基；

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及

硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C3-C5環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲鹽基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基取代之甲基胺基、或

C1-C4烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽

和雜環基」

(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或

可經C1-C4烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」作為取代基之苯基、

可具有

「鹵素原子、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

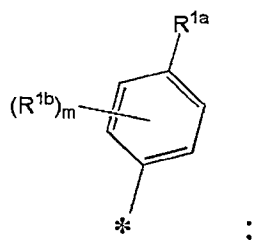
包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基)。

【0215】 [4]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

A為

[化56]



R^{1a} 為

具有「C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或多個氘原子)或C1-C6烷硫基」作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

或

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子；

m表示0~1之整數；

R^2 為

可具有「鹵素原子、或C3-C7環烷基」作為取代基之支鏈狀C3-C8烷基、

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、或

C4-C12橋接環烷基；

X為N或CR³
 (式中，R³為
 氫原子、
 鹵素原子、
 C1-C4烷基、
 可具有
 「鹵素原子、
 C1-C4烷氧基、
 C3-C7環烷基、或
 包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或
 異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」
 作為取代基之C1-C4烷氧基、
 C1-C4烷硫基、
 C2-C4烯基、
 可具有
 「羥基、
 C1-C4烷氧基、
 可經R⁴取代之胺基(R⁴表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷
 氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲醯基)、
 三C1-C6烷基矽基氧基、
 可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、
 可經R⁵取代之苯基
 (R⁵表示鹵素原子)、
 可經R⁶取代之

「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

甲醯基」作為取代基之苯基、

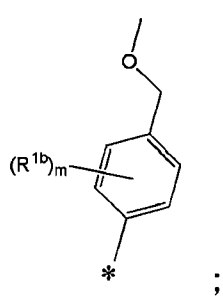
包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基)。

【0216】 [5]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

A為

[化57]



R^{1b} 為鹵素原子；

m 表示 0 ~ 1 之整數；

R^2 為可具有鹵素原子作為取代基之支鏈狀 C3-C6 烷基、或

可具有「C1-C4 烷基、或 C3-C5 環烷基」作為取代基之 C3-C4 環烷基；

X 為 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

可具有

「C1-C4 烷氧基、

C3-C7 環烷基、或

包含 1 個氧原子之 4 ~ 6 員單環式飽和雜環基」

作為取代基之 C1-C4 烷氧基、

C1-C4 烷硫基、

C2-C4 烯基、

可具有

「羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示 C1-C4 烷基、或 C1-C4 烷氧

基C1-C4烷基)、

可經羥基取代之C3-C7環烷基、

可經R⁵取代之苯基

(R⁵表示鹵素原子)、

可經R⁶取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R⁶表示羥基、C1-C4烷基、或側氧基)、

或、

可經R⁷取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基

(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、或

可經羥基取代之C1-C4烷基」作為取代基之苯基、

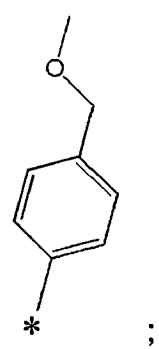
包含1~2個氮原子之4~6員單環式不飽和雜環基)。

【0217】 [6]更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

A為

[化58]



R²為
可具有1個C1-C4烷基作為取代基之C3-C4環烷基；
X為CR³
(式中，R³為
可具有
「包含1個氧原子之4～6員單環式飽和雜環基」
作為取代基之C1-C4烷氧基、
可具有
「羥基、
可經R⁴取代之胺基(R⁴表示甲基、或甲氧基乙基)、
可經羥基取代之C3-C7環烷基、
可經R⁶取代之
「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種
或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」
(R⁶表示羥基、或甲基)、
或
可經R⁷取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原
子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或二環式不飽
和雜環基」

(R^7 表示C1-C4烷基、或胺基)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間))。

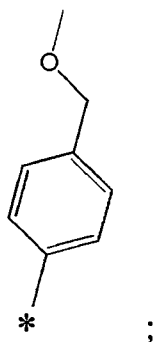
【0218】 又，本發明之另一較佳實施形態係如下所述。

【0219】 較佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

A為

[化59]



R^2 為

可具有「鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基」作為取代基之C3-C10烷基、

可具有「C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、或

C4-C12橋接環烷基；

X為N或 CR^3 ；

R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C6烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C3-C5環烷基、

可具有「羥基」作為取代基之C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲醯基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R⁵表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基取代之甲基胺基、或

C1-C4烷氧基)、

可經R⁶取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或

可經C1-C4烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原

子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」作為取代基之苯基、

可具有

「鹵素原子、

可經經基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基」

作為取代基之

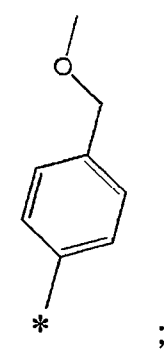
包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基)。

【0220】 又，更佳為如下化合物或其鹽：

於通式(I')中，

A為

[化60]



R²為

可具有「鹵素原子、或C3-C7環烷基」作為取代基之支鏈狀C3-C8烷基、

可具有「C1-C4烷基、或C3-C5環烷基」作為取代基之C3-C4環烷基、或

C4-C12橋接環烷基；

X為N或CR³；

R³為

氫原子、

鹵素原子、

C1-C4烷基、

可具有

「鹵素原子、

C1-C4烷氧基、

C3-C7環烷基、或

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」

作為取代基之C1-C4烷氧基、

C1-C4烷硫基、

C2-C4烯基、

可具有

「羥基、

C1-C4烷氧基、

可經R⁴取代之胺基(R⁴表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲鹽基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基、

可經R⁵取代之苯基

(R⁵表示鹵素原子)、

可經R⁶取代之

「包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環)」

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有「羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、或

甲醯基」作為取代基之苯基、

包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基)。

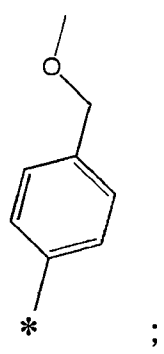
【0221】 又，本發明之另一較佳實施形態係如下所述。

係如下化合物或其鹽：

於通式(I)及通式(I')中，

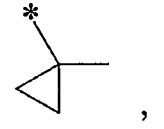
A為

[化61]



R²為

[化62]



X為CR³,

式中，CR³

較佳為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C1-C6烷硫基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之

位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與

鄰接於該碳原子之碳原子之間)、

可具有取代基之C6-C14芳香族烴基、或

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10之單環式不飽和雜環基),

進而較佳為

氮原子、

鹵素原子、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

或

可具有取代基之C2-C6炔基(但, C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)),

進而較佳為

氮原子、

鹵素原子、

可具有取代基之甲氧基、

可具有取代基之乙氧基、

可具有取代基之乙炔基、或

可具有取代基之丙炔基(但, 三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)),

進而較佳為

可具有

「C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基」

作為取代基之甲氧基或乙氧基、

或

具有

「羥基、

C1-C6烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲醯基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經「羥基或側氧基」取代之C3-C7環烷基

可經 R^5 取代之C6-C14芳香族羥基(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6

烷氧基、或胺基)、

或

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)」

作為取代基之乙炔基或丙炔基(但，三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間))，

進而較佳為

具有

「羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示C1-C4烷基、或C1-C4烷氧基C1-C4烷基)、

可經羥基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代之

「包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基」

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、或側氧基)、

或

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基」

(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)」

作為取代基之乙炔基或丙炔基(但，三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)。

【0222】 作為具體之本發明化合物，可例示：下述之實施例中所製造之化合物，但並不限定於該等。

【0223】 作為較佳之本發明化合物，可例示以下者：

(1)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(2)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(3)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(4)4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(5)4-胺基-6-氯-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(6)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(7)4-胺基-6-氟-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(8)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-咪唑基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-

甲醯胺

(9)4-胺基-6-(4-羥基-4-甲基戊-1-炔-1-基)-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(10)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(11)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(吡咯啉-1-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(12)(R)-4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(13)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(14)4-胺基-6-(咪唑并[1,2-b]噻吡-3-基乙炔基)-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(15)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(16)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(17)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(18)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(19)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(20)4-胺基-6-乙氧基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(21)4-胺基-6-((1-羥基環戊基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(22)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-硫代咪啉基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(23)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(24)4-胺基-6-((6-胺基吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(25)4-胺基-6-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔

基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(26)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(27)4-胺基-6-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(28)4-胺基-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(29)4-胺基-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-咪啉基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0224】 作為進而較佳之本發明化合物，可例示以下者：

(8)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-咪啉基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(10)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(12)(R)-4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]

嘧啶-5-甲醯胺

(13)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0225】 又，本發明提供一種RET抑制劑，其將本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽作為有效成分。

【0226】 又，本發明提供一種醫藥組合物，其含有本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽。

【0227】 又，本發明提供一種含有本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽之醫藥組合物，其係用以預防或治療可藉由抑制RET來進行治療之疾病者。

【0228】 又，本發明提供一種抗腫瘤劑，其含有本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽。

【0229】 又，本發明提供一種含有本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽之抗腫瘤劑，其用以治療RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤。

【0230】 又，本發明提供一種本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽，其用於預防或治療惡性腫瘤。

【0231】 又，本發明提供一種本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽，其用於預防或治療RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤。

【0232】 又，本發明提供一種本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽之用途，其用以製造抗腫瘤劑。

【0233】 又，本發明提供一種本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽之用途，其用以製造用以治療RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤之抗腫瘤劑。

【0234】 又，本發明提供一種本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽之用途，其用以製造RET抑制劑。

【0235】 又，本發明提供一種本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽之用途，其用以預防或治療惡性腫瘤。

【0236】 又，本發明提供一種本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽之用途，其用以預防或治療RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤。

【0237】 又，本發明提供一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於：向哺乳動物投予本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽。

【0238】 又，本發明提供一種惡性腫瘤之預防或治

療方法，其特徵在於：向哺乳動物投予本發明化合物或其鹽、例如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽，該惡性腫瘤為RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤。

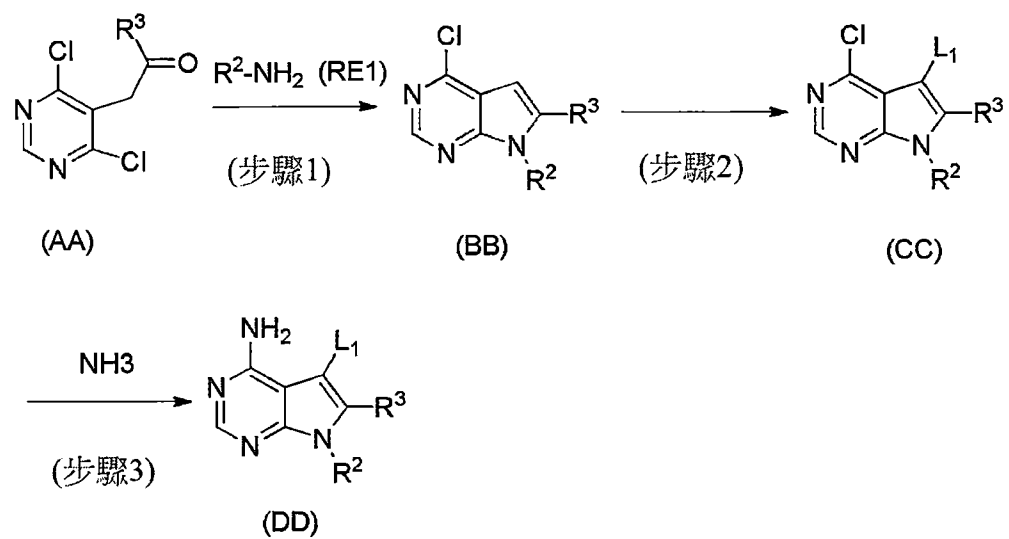
【0239】 又，本發明提供一種RET抑制方法，其特徵在於：向哺乳動物投予本發明化合物或其鹽、例如如上述[1]～[6]中任一項記載之化合物或其鹽。

【0240】 繼而，對本發明之化合物之製造法進行說明。

【0241】 本發明化合物(I)及(I')例如可藉由下述製造法或實施例所示之方法等進行製造。但是，本發明化合物(I)及(I')之製造法並不限定於該等反應例。

[化63]

製造法1



[式中，L₁表示脫離基，R²、R³係與上述含義相同]。

【0242】 (步驟1)

本步驟係自通式(AA)所表示之化合物合成通式(BB)所表示之化合物之步驟。通式(AA)所表示之化合物可使用

市售品，或依據公知之方法進行製造。

【0243】 步驟1係相對於通式(AA)所表示之化合物1莫耳，使用通常0.5～5莫耳、較佳為0.9～1.5莫耳之通式(RE1)所表示之胺基化合物或其鹽而進行。

【0244】 本步驟可視需要添加鹼。作為鹼，可列舉：碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化銨、氫化鈉、氫化鉀等無機鹼；三甲胺、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶等有機胺類等。作為鹼之使用量，相對於通式(AA)所表示之化合物1莫耳，通常可使用1～100莫耳，較佳為1～10莫耳。再者，該胺基化合物可使用市售品，或者依據公知之方法進行製造。又，於本反應中可視需要添加酸而進行反應。作為酸，例如可列舉：甲酸、乙酸、鹽酸、磷酸等。作為酸之使用量，相對於通式(AA)所表示之化合物1莫耳，通常可使用1～100莫耳，較佳為1～20莫耳。

【0245】 作為反應溶劑，只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可使用醇類(例如，甲醇、乙醇等)、烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、鹵化烴類(例如，二氯甲烷、氯仿、1,2-二氯乙烷等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃等)、非質子性極性溶劑(例如，N,N-二甲基甲醯胺、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、水或該等之混合物。

【0246】 反應時間通常為0.1～100小時，較佳為

0.5～24小時。作為反應溫度，通常為0～120℃，較佳為50～120℃。

【0247】 以上述方式獲得之通式(BB)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

【0248】 (步驟2)

本步驟係自通式(BB)所表示之化合物合成通式(CC)所表示之化合物的步驟。

【0249】 步驟2係通常相對於通式(BB)所表示之化合物1莫耳，使用1～10莫耳、較佳為1～5莫耳之鹵化試劑而進行。

【0250】 鹵化試劑例如可例示：N-碘代丁二醯亞胺、N-溴代丁二醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺、碘、溴等。反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如較佳為甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷等或該等之混合溶劑等。

【0251】 作為L₁所示之脫離基，例如可列舉：氯原子、溴原子、碘原子等。

【0252】 反應溫度通常為-78～200℃，較佳為0～50℃。反應時間通常為5分鐘～6天，較佳為10分鐘～3天。

【0253】 以上述方式獲得之通式(CC)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、

結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

【0254】 (步驟3)

本步驟係使通式(CC)所表示之化合物、與氨或其鹽進行反應，而製造通式(DD)所表示之化合物之方法。

【0255】 關於本步驟中所使用之氨或其鹽之量，相對於通式(CC)所表示之化合物1莫耳，通常為等莫耳～過量莫耳。

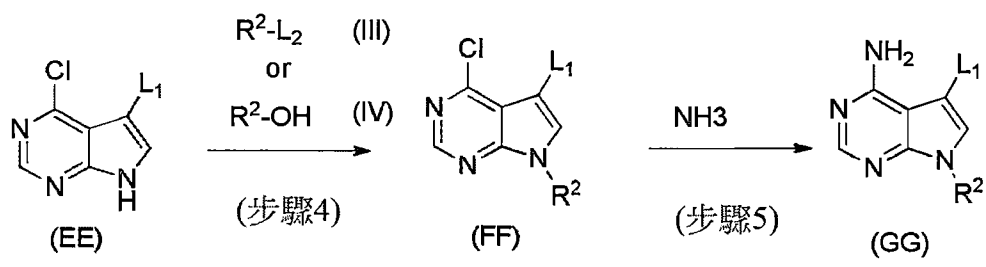
【0256】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如較佳為水、甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、N-甲基吡咯啉酮、1,2-二甲氧基乙烷、二甲基亞砷等或該等之混合溶劑等。

【0257】 反應溫度通常為0～200℃，較佳為室溫～150℃。反應時間通常為5分鐘～7天，較佳為30分鐘～4天。

【0258】 以上述方式獲得之通式(DD)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

[化64]

製造法2



[式中，L₁及L₂表示脫離基，R²係與上述含義相同]。

【0259】 (步驟4)

本步驟係使用通式(EE)所表示之化合物與通式(III)或通式(IV)所表示之化合物，而製造通式(FF)所表示之化合物之步驟。通式(EE)所表示之化合物可使用市售品，或者依據公知之方法進行製造。

【0260】 當使用通式(III)所表示之化合物作為烷基化試劑時，可於鹼存在下進行製造。通式(III)中，L₂例如可列舉：氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酸酯、對甲苯磺酸酯等脫離基。通式(III)所表示之化合物可使用市售品，或者依據公知之方法進行製造。關於通式(III)所表示之化合物，相對於通式(EE)所表示之化合物1莫耳，通常可使用1~10莫耳，較佳為1~5莫耳。

【0261】 作為鹼，可列舉：碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化銨、氫化鈉、氫化鉀等無機鹼；三甲胺、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶等有機胺類等，作為鹼之使用量，相對於通式(EE)所表示之化合物1莫耳，通常可使用1~100莫耳，較佳為1~10

莫耳。

【0262】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可將N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞砷、四氫呋喃、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啉-2-酮、乙腈等單獨或混合使用。

【0263】 反應時間通常為0.1～100小時，較佳為0.5～24小時。作為反應溫度，係0℃～反應溶劑沸騰之溫度，較佳為0～100℃。

【0264】 當使用通式(IV)作為烷基化試劑時，可使用光延反應進行製造。本步驟可依據通常公知之方法(例如，Chemical Reviews, Vol.109, p.2551, 2009)進行，例如於光延試劑(Mitsunobu Reagents)、膦試劑存在下，於不會對反應造成不良影響之溶劑中實施。本步驟係通常相對於通式(EE)所表示之化合物1莫耳，使用1～10莫耳、較佳為1～5莫耳之通式(IV)所表示之化合物而進行。

【0265】 光延試劑例如可例示：偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯等。關於光延試劑之使用量，相對於通式(EE)所表示之化合物1莫耳，使用通常1～10莫耳、較佳為1～5莫耳而進行。

【0266】 膦試劑例如可例示：三苯基膦、三丁基膦。關於膦試劑，係相對於通式(EE)所表示之化合物1莫耳，使用通常1～10莫耳、較佳為1～5莫耳而進行。

【0267】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如較佳為甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、

二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞碲等或該等之混合溶劑等。

【0268】 反應溫度通常為 $-78\sim 200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為5分鐘 $\sim$ 3天，較佳為10分鐘 $\sim$ 48小時。

【0269】 以上述方式獲得之通式(FF)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

【0270】 (步驟5)

本步驟係使通式(FF)所表示之化合物、與氨或其鹽進行反應，而製造通式(GG)所表示之化合物之方法。

【0271】 關於本步驟中所使用之氨或其鹽之量，相對於通式(FF)所表示之化合物1莫耳，通常為等莫耳 $\sim$ 過量莫耳。

【0272】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如較佳為水、甲醇、乙醇、異丙醇、第三丁醇、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、1,2-二甲氧基乙烷、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞碲等或該等之混合溶劑等。

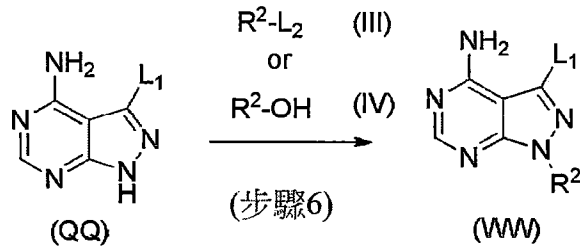
【0273】 反應溫度通常為 $0\sim 200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為室溫 $\sim 150^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為5分鐘 $\sim$ 7天，較佳為30分鐘 $\sim$ 4天。

【0274】 以上述方式獲得之通式(GG)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、

結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

[化65]

製造法3



[式中，L₁、L₂表示脫離基，R²係與上述含義相同]。

【0275】 (步驟6)

本步驟係使用通式(QQ)與通式(III)或通式(IV)所表示之化合物，而製造通式(WW)所表示之化合物之步驟。通式(QQ)所表示之化合物可使用市售品，或依據公知之方法進行製造。當使用通式(III)所表示之化合物作為烷基化試劑時，可於鹼存在下進行製造。通式(III)中，L₂例如可列舉：氯原子、溴原子、碘原子、甲磺酸酯、對甲苯磺酸酯等脫離基，可使用市售品，或者依據公知之方法進行製造。關於通式(III)所表示之化合物，相對於通式(QQ)所表示之化合物1莫耳，通常可使用1~10莫耳，較佳為1~5莫耳。

【0276】 作為鹼，可列舉：碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化銨、氫化鈉、氫化鉀等無機鹼；三甲胺、三乙胺、三丙胺、二異丙基乙基胺、N-甲基咪啉、吡啶、4-(N,N-二甲胺基)吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶

等有機胺類等，作為鹼之使用量，相對於通式(QQ)所表示之化合物1莫耳，通常使用1~100莫耳，較佳為2~10莫耳。作為反應溶劑，可將N,N-二甲基甲醯胺、N,N-二甲基乙醯胺、二甲基亞碲、四氫呋喃、1,4-二噁烷、N-甲基吡咯啉-2-酮、乙腈等單獨使用或混合使用。

【0277】 反應時間通常為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。作為反應溫度，係0℃~溶劑沸騰之溫度，較佳為0~100℃。

【0278】 當使用通式(IV)作為烷基化試劑時，可使用光延反應進行製造。本步驟可依據通常公知之方法(例如，Chemical Reviews, Vol.109, p.2551, 2009)進行，例如可於光延試劑(Mitsunobu Reagents)、膦試劑存在下，於不會對反應造成不良影響之溶劑中實施。本步驟係通常相對於通式(QQ)所表示之化合物1莫耳，使用通常1~10莫耳、較佳為1~5莫耳之通式(IV)所表示之化合物而進行。

【0279】 光延試劑例如可例示：偶氮二羧酸二乙酯、偶氮二羧酸二異丙酯等。關於光延試劑之使用量，相對於通式(QQ)所表示之化合物1莫耳，使用通常1~10莫耳、較佳為1~5莫耳而進行。膦試劑例如可例示三苯基膦、三丁基膦。關於膦試劑，相對於通式(QQ)所表示之化合物1莫耳，使用通常1~10莫耳、較佳為1~5莫耳而進行。

【0280】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如較佳為甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、

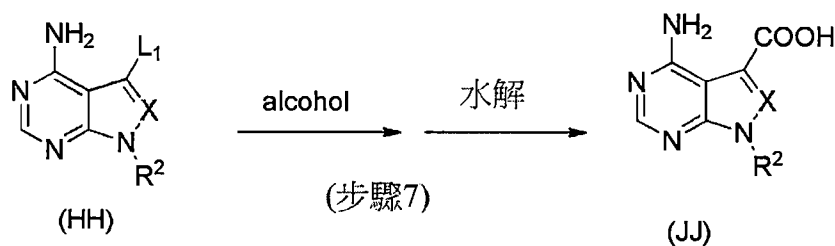
二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞碲等或該等之混合溶劑等。

【0281】 反應溫度通常為 $-78\sim 200^{\circ}\text{C}$ ，較佳為 $0\sim 50^{\circ}\text{C}$ 。反應時間通常為5分鐘～3天，較佳為10分鐘～48小時。

【0282】 以上述方式獲得之通式(WW)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

[化66]

製造法4



[式中， L_1 表示脫離基， R^2 及X係與上述含義相同]。

【0283】 (步驟7)

本步驟係藉由使通式(HH)所表示之化合物於一氧化碳環境下且於醇存在下，與例如過渡金屬及視需要之鹼於不會對反應造成不良影響之溶劑中進行反應，而製造通式(JJ)所表示之化合物的步驟。

【0284】 通式(HH)所表示之化合物可依據本案製造法所記載之步驟1～3、步驟4～5或步驟6進行製造。

【0285】 於本步驟中，一氧化碳之壓力通常為1氣壓～20氣壓，較佳為1氣壓～10氣壓。

【0286】 關於醇化合物之使用量，相對於通式(HH)所表示之化合物1莫耳，通常可使用1～過量莫耳。作為醇化合物之例，可列舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、二乙胺基乙醇、異丁醇、4-(2-羥基乙基)咪啉、3-咪啉丙醇、二乙胺基丙醇等。

【0287】 作為本步驟中可應用之過渡金屬觸媒，例如為鈮觸媒(例如，乙酸鈮、三(亞苳基丙酮)二鈮、雙(三苯基膦)二氯化鈮(II)、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈮(II)-二氯甲烷錯合物等)，且視需要添加配位子(例如，三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽、三-第三丁基膦等)。關於過渡金屬觸媒之使用量，係根據觸媒之種類而不同，相對於通式(HH)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001～1莫耳，較佳為0.001～0.5莫耳。作為配位子之使用量，相對於通式(HH)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001～4莫耳，較佳為0.01～2莫耳。

【0288】 又，上述反應可視需要而添加鹼。作為鹼，例如可列舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N-甲基咪啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、丁基鋰等有機鹼；或者碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫化鈉等無機鹼。關於鹼之使用量，相對於通式(HH)所表示之化合物1莫耳，通常為0.1～50莫耳，較佳為1～20莫耳。

【0289】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可列舉：烴(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如，甲醇、乙醇等)、非質子性極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、水或該等之混合物等。反應時間通常為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。反應溫度通常為0℃~200℃，較佳為0~150℃。

【0290】 於該反應後，對與所使用之醇對應之酯體或酯體與羧酸化合物(JJ)之混合物進行水解反應，藉此可對通式(JJ)所表示之化合物進行轉化處理。水解係使用鹼進行，例如可列舉：二乙胺、二異丙胺、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、丁基鋰等有機鹼；或者碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣等無機鹼。

【0291】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可列舉：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，1,2-二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如，甲醇、乙醇等)、非質子性極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、水或該等之混合物等。

【0292】 反應時間通常為0.1～100小時，較佳為0.5～24小時。作為反應溫度，係0℃～溶劑沸騰之溫度，較佳為0～150℃。

【0293】 以上述方式獲得之通式(JJ)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

[化67]

製造法5



[式中，L₁表示脫離基，E表示酯基、氰基、甲醯胺基等羧酸等價物，Z表示鹵素原子，R²、R³係與上述含義相同]。

【0294】 (步驟8)

本步驟係藉由使通式(GG)所表示之化合物於一氧化碳環境下且於醇存在下，或者使用氰化銅、氰化鋅等氰基化合物，於不會對反應造成不良影響之溶劑中與例如過渡金屬及視需要之鹼進行反應，而製造通式(KK)所表示之酯衍生物、氰基衍生物的步驟。

【0295】 通式(GG)所表示之化合物可依據本案製造法所記載之步驟1～3、步驟4～5進行製造。

【0296】 關於酯衍生物之製造，一氧化碳之壓力通

常為1氣壓～20氣壓，較佳為1氣壓～10氣壓。關於成為反應試劑之醇化合物之使用量，相對於通式(GG)所表示之化合物1莫耳，可使用1～過量莫耳，較佳為1～200莫耳。作為醇化合物之例，可列舉：甲醇、乙醇、丙醇、異丙醇、二乙胺基乙醇、異丁醇、4-(2-羥乙基)咪啉、3-咪啉丙醇、二乙胺基丙醇等。

【0297】 關於氰基衍生物之製造，作為成為反應試劑之氰基化合物，例如可列舉：氰化銅、氰化鋅、三-正丁基錫氰化物等。關於成為試劑之氰基化合物之使用量，相對於通式(GG)所表示之化合物1莫耳，通常為1～100莫耳，較佳為1～10莫耳。

【0298】 作為酯衍生物、氰基衍生物製造所共通，且於本步驟中可應用之過渡金屬觸媒，例如為鈀觸媒(例如，乙酸鈀、四(三苯基膦)鈀、三(亞苄基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)-二氯甲烷錯合物等)，且視需要添加配位子(例如，三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽、三-第三丁基膦等)。關於過渡金屬觸媒之使用量，係根據觸媒之種類而不同，相對於通式(GG)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001～1莫耳，較佳為0.001～0.5莫耳。作為配位子之使用量，相對於通式(GG)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001～4莫耳，較佳為0.01～2莫耳。

【0299】 又，上述反應可視需要而添加鹼。作為鹼，例如可列舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡

啉、三甲基吡啉、4-二甲基氨基吡啉、N-甲基咪啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、丁基鋰等有機鹼；或者碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸鉍、氫氧化鈉、氫化鈉等無機鹼。關於鹼之使用量，相對於通式(GG)所表示之化合物1莫耳，通常為0.1～50莫耳，較佳為1～20莫耳。

【0300】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可列舉：烴(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如，甲醇、乙醇等)、非質子性極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、水或該等之混合物等。反應時間通常為0.1～100小時，較佳為0.5～24小時。作為反應溫度，為0℃～200℃，較佳為0～150℃。以上述方式獲得之通式(KK)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

【0301】 (步驟9)

本步驟係使用鹵化劑對通式(KK)所表示之化合物進行處理而製造鹵化合物(LL)之步驟。

【0302】 本步驟係通常相對於通式(KK)所表示之化合物1莫耳，使用通常1～10莫耳、較佳為1～5莫耳之鹵

化試劑而進行。

【0303】 鹵化試劑例如可例示：1-氯甲基-4-氟-1,4-二氮鎗雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸)鹽、N-碘代丁二醯亞胺、N-溴代丁二醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺、碘、溴等。反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如較佳為二氯甲烷、氯仿、甲苯、苯、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞碲等或該等之混合溶劑等。

【0304】 作為Z所示之鹵素，例如可列舉：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

【0305】 反應溫度通常為-78～200℃，較佳為0～50℃。反應時間通常為5分鐘～6天，較佳為10分鐘～3天。

【0306】 以上述方式獲得之通式(LL)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

【0307】 又，E可視需要，藉由通常公知之方法，並藉由水解、液解等方法而轉化為其他E。例如例示：藉由水解使氰基向甲醯胺基轉化；藉由液解使氰基、甲醯胺基向酯基轉化。

【0308】 (步驟10)

本步驟係藉由使 R^3 之硼酸酯衍生物、硼酸衍生物、錫衍生物、乙炔衍生物、鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、烷醇及硫代烷醇、與例如過渡金屬及視需要之鹼於不會對反應造成

不良影響之溶劑中與通式(LL)所表示之化合物進行偶合反應，而製造通式(MM)所表示之化合物的步驟。

【0309】 作為 R^3 之硼酸酯衍生物、硼酸衍生物、錫衍生物、乙炔衍生物、鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、烷醇及硫代烷醇之使用量，通常可使用1~100莫耳，較佳為1~20莫耳。作為本步驟中可應用之過渡金屬觸媒，例如為鈀觸媒(例如，乙酸鈀、四(三苯基膦)鈀、三(亞苄基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)-二氯甲烷錯合物等)，且視需要添加配位子(例如，三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯、三環己基膦、三-第三丁基膦等)。作為銅觸媒，可列舉：碘化銅、溴化銅、氯化銅。關於過渡金屬觸媒之使用量，係根據觸媒之種類而不同，相對於通式(LL)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001~1莫耳，較佳為0.001~0.5莫耳。過渡金屬觸媒可視需要而組合使用。作為配位子之使用量，相對於通式(LL)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，較佳為0.01~2莫耳。

【0310】 又，上述反應可視需要而添加鹼。作為鹼，例如可列舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N-甲基咪啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、丁基鋰等有機鹼；或者碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸

鉍、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫化鈉等無機鹼。關於鹼之使用量，相對於通式(LL)所表示之化合物1莫耳化合物，通常為0.1～50莫耳，較佳為1～20莫耳。

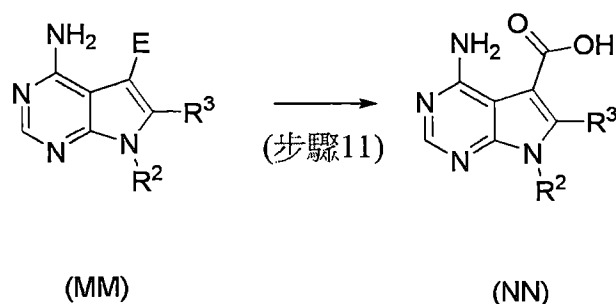
【0311】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可列舉：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如，甲醇、乙醇、乙二醇等)、非質子性極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、水或該等之混合物等。

【0312】 反應時間通常為0.1～100小時，較佳為0.5～24小時。作為反應溫度，係0℃～溶劑沸騰之溫度，較佳為0～160℃。

【0313】 以上述方式獲得之通式(MM)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

[化68]

製造法6



[式中，E、 R^2 、 R^3 係與上述含義相同]。

【0314】 (步驟11)

本步驟係藉由對通式(MM)所表示之化合物進行水解處理而製造通式(NN)所表示之羧酸化合物之步驟。

【0315】 水解係使用鹼或酸進行，作為鹼，例如可列舉：二乙胺、二異丙胺、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、丁基鋰等有機鹼；或者碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫氧化鉀、氫氧化鋰、氫氧化鈣等無機鹼。作為酸，例如可列舉：鹽酸、硫酸、磷酸等。

【0316】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可列舉：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如，甲醇、乙醇、乙二醇等)、非質子性極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、水或該等之混合物等。

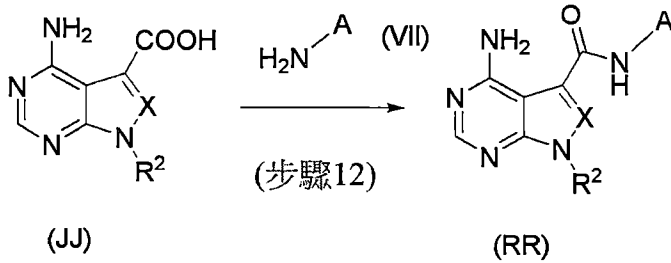
【0317】 反應時間通常為0.1~100小時，較佳為0.5~24小時。作為反應溫度，係0℃~溶劑沸騰之溫度，較佳為0~160℃。

【0318】 以上述方式獲得之通式(NN)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或

者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

[化69]

製造法7



[式中，A、R²及X係與上述含義相同]。

【0319】 (步驟12)

本步驟係使用通式(JJ)與通式(VII)所表示之化合物進行醯胺化反應，而製造通式(RR)所表示之化合物之步驟。作為醯胺化試劑，係於適當之稠合劑、或活化劑之存在下，相對於通式(JJ)所表示之化合物1莫耳，使用通常0.5～10莫耳、較佳為1～3莫耳之通式(VII)而進行。

【0320】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如較佳為異丙醇、第三丁醇、甲苯、苯、二氯甲烷、氯仿、四氫呋喃、1,4-二噁烷、二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、乙腈等或該等之混合溶劑等。

【0321】 反應溫度通常為-78～200℃，較佳為0～100℃。反應時間通常為5分鐘～7天，較佳為5分鐘～3天，更佳為5分鐘～10小時。

【0322】 作為稠合劑、活化劑，例如可列舉：迭氮磷酸二苯酯、N,N'-二環己基碳二醯亞胺、苯并三唑-1-基

氧基-三-二甲胺基鎘鹽、4-(4,6-二甲氧基-1,3,5-三吡啶-2-基)-4-甲基咪唑鎘鹽、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺、1-乙基-3-(3-二甲胺基丙基)碳二醯亞胺與1-羥基苯并三唑之組合、2-氯-1,3-二甲基咪唑鎘鹽、(二甲胺基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲烷亞胺六氟磷酸鹽、1,1-羰基二咪唑、N-羥基丁二醯亞胺等。

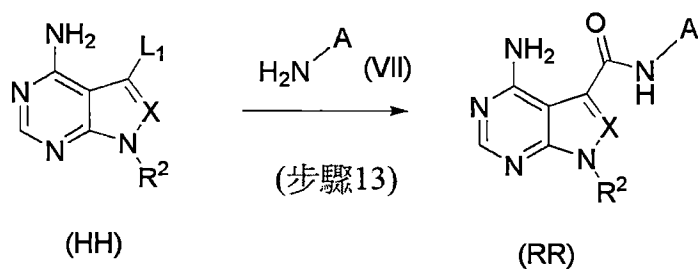
【0323】 又，上述反應可視需要而添加鹼。作為鹼，例如可列舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、二氮雜雙環十一烯、二氮雜雙環壬烯、丁基鋰等有機鹼；或者碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫化鈉等無機鹼。作為添加量，相對於通式(JJ)所表示之化合物1莫耳，通常為1~100莫耳，較佳為1~10莫耳。

【0324】 反應結束後，可添加鹼，例如氫氧化鈉溶液等而進行後處理。

【0325】 以上述方式獲得之通式(RR)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化。

[化70]

製造法8



[式中， L_1 表示脫離基，A、 R^2 及X係與上述含義相同]。

【0326】 (步驟13)

本步驟係藉由使通式(HH)所表示之化合物於一氧化碳環境下且於化合物(VII)存在下，在不會對反應造成不良影響之溶劑中與例如過渡金屬及視需要之鹼進行反應而製造通式(RR)所表示之化合物的步驟。

【0327】 於本步驟中，一氧化碳之壓力通常為1氣壓～20氣壓，較佳為1氣壓～10氣壓。

【0328】 作為本步驟中可應用之過渡金屬觸媒，例如為鈹觸媒(例如，乙酸鈹、三(亞苄基丙酮)二鈹、雙(三苯基膦)二氯化鈹(II)、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈹(II)-二氯甲烷錯合物等)，且視需要添加配位子(例如，三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽、三-第三丁基膦等)。關於過渡金屬觸媒之使用量，係根據觸媒之種類而不同，相對於通式(HH)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001～1莫耳，較佳為0.001～0.5莫耳。作為配位子之使用量，相對於通式(HH)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001～4莫耳，較佳為0.01～2莫耳。

【0329】 又，上述反應可視需要而添加鹼。作為鹼，

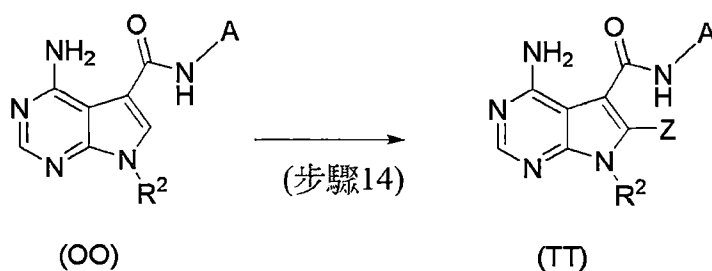
例如可列舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲基胺基吡啶、N-甲基咪啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、1,8-二氮雙環[5.4.0]十一-7-烯、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、丁基鋰等有機鹼；或者碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、氫氧化鈉、氫化鈉等無機鹼。關於鹼之使用量，相對於通式(HH)所表示之化合物1莫耳，通常為0.1～50莫耳，較佳為1～20莫耳。

【0330】 反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可列舉：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如，甲醇、乙醇等)、非質子性極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、水或該等之混合物等。反應時間通常為0.1～100小時，較佳為0.5～24小時。作為反應溫度，為0℃～250℃，較佳為0～200℃。

【0331】 以上述方式獲得之通式(RR)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化。

[化71]

製造法9



[式中，A、Z、 R^2 係與上述含義相同]。

【0332】 本步驟係對通式(OO)所表示之化合物使用適當之鹵化試劑而製造通式(TT)所表示之化合物的步驟。

【0333】 本步驟係通常相對於通式(OO)所表示之化合物1莫耳，使用通常1~10莫耳、較佳為1~5莫耳之鹵化試劑而進行。

【0334】 鹵化試劑例如可例示：1-氯甲基-4-氟-1,4-二氫鑰雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸)鹽、N-碘代丁二醯亞胺、N-溴代丁二醯亞胺、N-氯代丁二醯亞胺、碘、溴等。反應溶劑只要為不會妨礙反應者，則無特別限定，例如可列舉：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、非質子性極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、氯仿、二氯甲烷、四氯化碳、該等之混合物等。

【0335】 作為Z所示之鹵素，例如可列舉：氟原子、氯原子、溴原子、碘原子等。

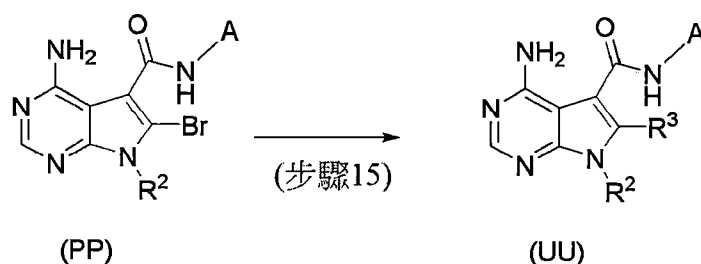
【0336】 反應溫度通常為-78~200℃，較佳為-10

~50°C。反應時間通常為5分鐘~6天，較佳為10分鐘~3天。

【0337】 以上述方式獲得之通式(TT)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化。

[化72]

製造法10



[式中，A、R²及R³係與上述含義相同]。

【0338】 本步驟係藉由使R³之硼酸酯衍生物、硼酸衍生物、錫衍生物、乙炔衍生物、鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽與例如過渡金屬及視需要之鹼於不會對反應造成不良影響的溶劑中與通式(PP)所表示之化合物進行偶合反應，而製造通式(UU)所表示之化合物的步驟。

【0339】 作為R³之硼酸酯衍生物、硼酸衍生物、錫衍生物、乙炔衍生物、鹼金屬鹽、鹼土金屬鹽、烷醇及硫代烷醇之使用量，通常可使用1~100莫耳，較佳為1~20莫耳。作為本步驟中可應用之過渡金屬觸媒，例如為鈀觸媒(例如，乙酸鈀、四(三苯基膦)鈀、三(亞苺基丙酮)二鈀、雙(三苯基膦)二氯化鈀(II)、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈀(II)-二氯甲烷錯合物等)，且視需要添加配位子(例

如，三苯基膦、4,5-雙二苯基膦-9,9-二甲基氧雜蒽、2-二環己基膦基-2',4',6'-三異丙基聯苯、2-二環己基膦基-2',6'-二甲氧基聯苯、三環己基膦、三-第三丁基膦等)。銅觸媒可視需要使用，作為銅觸媒，可列舉：碘化銅、溴化銅、氯化銅。關於過渡金屬觸媒之使用量，係根據觸媒之種類而不同，相對於通式(PP)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001~1莫耳，較佳為0.001~0.5莫耳。過渡金屬觸媒可視需要而使用，或者組合使用。作為配位子之使用量，相對於通式(PP)所表示之化合物1莫耳，通常為0.0001~4莫耳，較佳為0.01~2莫耳。

【0340】 又，上述反應可視需要而添加鹼。作為鹼，例如可列舉：三乙胺、二異丙基乙基胺、二異丙基胺、吡啶、二甲基吡啶、三甲基吡啶、4-二甲胺基吡啶、N-甲基咪啉、第三丁酸鉀、第三丁酸鈉、甲醇鈉、乙醇鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鋰、雙(三甲基矽烷)胺基鈉、雙(三甲基矽烷)胺基鉀、丁基鋰等有機鹼、或者碳酸氫鈉、碳酸鈉、碳酸鉀、碳酸銨、磷酸鉀、氫氧化鈉、氫化鈉等無機鹼。關於鹼之使用量，相對於通式(PP)所表示之化合物1莫耳化合物，通常為0.1~50莫耳，較佳為1~20莫耳。

【0341】 反應溶劑只要為不妨礙反應者，則無特別限定，例如可列舉：烴類(例如，苯、甲苯、二甲苯等)、腈類(例如，乙腈等)、醚類(例如，二甲氧基乙烷、四氫呋喃、1,4-二噁烷等)、醇類(例如，甲醇、乙醇、乙二醇、異丙醇等)、非質子性極性溶劑(例如，二甲基甲醯胺、二

甲基乙醯胺、N-甲基吡咯啉酮、二甲基亞砷、六甲基磷醯胺等)、水或該等之混合物等。

【0342】 反應時間為0.1~100小時，較佳為0.5~48小時。作為反應溫度，為0℃~溶劑沸騰之溫度，較佳為0~160℃。

【0343】 藉由上述方式獲得之通式(UU)所表示之化合物可藉由公知之分離純化方法、例如濃縮、減壓濃縮、結晶化、溶劑萃取、再沈澱、層析法等進行單離純化，或者不自反應混合物進行單離純化而供於下一步驟。

【0344】 當本發明化合物具有光學異構物、立體異構物、位置異構物、旋轉異構物等異構物時，本發明化合物亦包含任一種異構物之混合物。例如當本發明化合物存在光學異構物時，本發明化合物亦包含自外消旋體離析之光學異構物。該等異構物可藉由本身公知之合成方法、分離方法(濃縮、溶劑萃取、管柱層析法、再結晶等)而獲得各自之單一化合物。

【0345】 本發明化合物或其鹽亦可為結晶，無論是晶形單一之結晶，還是多形混合物，均包括於本發明化合物或其鹽。結晶可藉由應用本身公知之結晶化法進行結晶化而製造。本發明化合物或其鹽可為溶劑合物(例如，水合物等)，亦可為無溶劑合物，均包括於本發明化合物或其鹽。利用同位元素(例如²H、³H、¹³C、¹⁴C、³⁵S、¹²⁵I等)等進行標記之化合物亦包括於本發明化合物或其鹽。

【0346】 本發明化合物或其鹽之前藥係指於生物體

內之生理條件下藉由因酵素或胃酸等引起之反應而轉化為本發明化合物或其鹽的化合物，即因酵素而引起氧化、還原、水解等從而轉化為本發明化合物或其鹽之化合物、及因胃酸等而引起水解等從而轉化為本發明化合物或其鹽之化合物。又，本發明化合物或其鹽之前藥亦可為於如廣川書店1990年出版之「醫藥品之開發」第7卷分子設計163頁至198頁所記載之於生理條件下轉化為本發明化合物或其鹽者。

【0347】 所謂本發明化合物之鹽，意指於有機化學之領域所使用之慣用者，例如可列舉：具有羧基之情形時之該羧基之鹼加成鹽、或者具有胺基或鹼性雜環基之情形時之該胺基或鹼性雜環基之酸加成鹽等鹽類。

【0348】 作為該酸加成鹽，可列舉：例如鹽酸鹽、硫酸鹽、硝酸鹽、磷酸鹽、過氯酸鹽等無機酸鹽；例如乙酸鹽、甲酸鹽、馬來酸鹽、富馬酸鹽、酒石酸鹽、檸檬酸鹽、抗壞血酸鹽、三氟乙酸鹽等有機酸鹽；例如甲磺酸鹽、羥乙磺酸鹽、苯磺酸鹽、對甲苯磺酸鹽等磺酸鹽等。

【0349】 本案說明書中，「RET」意指RET(Rearranged during transfection)酪胺酸激酶，包括人類或非人類哺乳動物之RET，較佳為人類RET。又，「RET」之用語包括同功異型物。又，關於RET，已知因羧基末端之剪接差異而存在RET9、RET43、RET51之三種蛋白質(TRENDS in Genetics, 2006年, 22卷, p.627-636)，只要為包含RET之ATP結合部位的剪接變異

體，則「RET」除上述三種蛋白質以外，亦包含全部目前已知及將來會知道之剪接變異體。

【0350】 關於人類之RET，例如可列舉：由GenBank登錄編號：NM_020975所編碼之胺基酸序列或GenBank登錄編號：NM_020630所編碼之胺基酸序列所構成之多肽。

【0351】 又，關於編碼RET之基因，例如可列舉：由GenBank登錄編號：NM_020975所表示之鹼基序列中191～3535號之鹼基序列所構成之聚核苷酸、或者由GenBank登錄編號：NM_020630所表示之鹼基序列中191～3409號之鹼基序列所構成之聚核苷酸等。

【0352】 又，本發明之RET只要具有RET激酶活性，則亦可具有易位、突變(點突變或缺失突變、插入突變)。

【0353】 作為本發明中之RET之易位，包括具有RET激酶活性之RET蛋白質之全部或一部分與其他蛋白質(例如，KIF5B蛋白質、CCDC6蛋白質、NCOA4蛋白質、TRIM33蛋白質)之全部或一部分融合而形成融合蛋白質之情形，較佳為CCDC6-RET、KIF5B-RET(CCDC6-RET表示CCDC6蛋白質之一部分與RET蛋白質之一部分依序融合；其他相同)(Drilon A, Cancer Discov., 3 (6), pp 630-635, (2013))。

【0354】 作為本發明中之RET之突變，只要具有RET激酶活性，則亦可為點突變或缺失突變、插入突變、

包含如下具有RET激酶活性之多肽，該具有RET激酶活性之多肽包含因RET之胺基酸序列、例如GenBank登錄編號：NM_020975、或GenBank登錄編號：NM_020630所編碼之胺基酸序列中有一個或數個胺基酸經置換、缺失或附加，或者該等之組合而產生突變之胺基酸序列。

【0355】 關於產生突變之部位，只要具有RET激酶活性，則無限制，亦可ATP結合部位或守門(Gatekeeper)部位存在突變。一般而言，將與蛋白激酶之ATP所結合之鉸鏈部位鄰接之殘基部位稱為守門部位，該部位之胺基酸殘基會對ATP結合袋之立體結構造成較大影響。RET中之守門部位之胺基酸係GenBank登錄編號：NM_020975、或GenBank登錄編號：NM_020630所編碼之胺基酸序列中第804號之纈胺酸。對於甲狀腺癌之患者，有RET之V804L突變或RET之V804M突變之臨床報告(Bolino A, Oncogene, 10, pp 2415-2419, (1995)，等)。

【0356】 又，已知因蛋白激酶抑制劑之連續投予，守門部位之胺基酸殘基經常會產生突變(Kobayashi S, N Engl J Med., 352 (8) : pp786-792, (2005)，等)。因此，有因RET抑制劑之連續投予而守門部位之第804號之纈胺酸亦產生突變之可能性(Cranston AN, Cancer Res., 66 (20) : pp10179-10187, (2006))。守門部位之突變由於會獲得抑制劑耐性，故而於治療上會成為嚴重問題。於基礎試驗中報告有如下情況：實際上於RET中導入有V804L突變或V804M突變之細胞會對具有RET抑制活性之藥劑凡

德他尼 (Vandetanib) 顯示出耐性 (Carlomagno F, Oncogene, 23, pp 6056-6063, (2004))。

【0357】 該等耐性突變型RET較佳為具有作為守門部位之密碼子第804號之纈胺酸或其附近之密碼子第806號之酪胺酸被置換為其他胺基酸的V804L、V804M、V804E、Y806C、Y806E、Y806S、Y806H、Y806N的RET，進而較佳為具有密碼子第804號之纈胺酸被置換為白胺酸或甲硫胺酸之V804L、V804M的RET。

【0358】 又，本發明之RET只要具有RET激酶活性，則守門部位以外之部位亦可存在突變，例如可列舉：具有GenBank登錄編號：NM_020975、或GenBank登錄編號：NM_020630所編碼之胺基酸序列中之C618S、C620R、C630R、C634R、C634W、C634Y、C691S、E768D、A883F、A883S、E884V、S891A、S891L、M918T的RET(例如C618S表示密碼子第618號之半胱胺酸被置換為絲胺酸之RET；其他相同)等，但並不限定於該等，較佳為C634W。

【0359】 RET有無突變可藉由對RET之基因序列或作為RET基因之轉錄產物之mRNA之序列進行分析而調查。序列之分析方法例如可列舉：雙脫氧核苷酸鏈終止法(Sanger et al. (1977) Proc. Natl. Acad. Sci. USA 74 : 5463)等。亦可應用適當之DNA定序儀而分析序列。

【0360】 又，RET有無突變例如亦可藉由原位雜交法(in situ hybridization)、北方墨點分析、DNA微陣列、

RT-PCR(Reverse Transcription-Polymerase Chain Reaction，反轉錄-聚合酶鏈反應)、SSCP-PCR(Single-Strand Conformation Polymorphism-PCR，單鏈構象多態性-聚合酶鏈反應)等方法進行分析。該等方法可依據慣例進行(Clinical Cancer Research, 8,457-463, 2002.)。

【0361】進而，RET有無突變例如亦可藉由免疫化學方法(例如，免疫組織化學方法、免疫沈澱法、西方點墨法、流式細胞儀、ELISA(Enzyme Linked Immunosorbent Assay，酶聯免疫吸附測定)、RIA(Radio Immuneassay，放射免疫分析法)等)進行分析。該等方法可依據慣例進行。

【0362】再者，為了利用PCR(Polymerase Chain Reaction，聚合酶鏈反應)分析RET有無突變，引子之序列可依據慣例進行設計。引子之序列例如可使用Primer Expression(Perkin-Elmer Applied Biosystems)進行設計。

【0363】本發明化合物或其鹽藉由其優異之RET抑制活性，而可用作用以預防或治療與RET相關之疾病之醫藥。所謂「與RET相關之疾病」，可列舉：藉由使RET之功能缺失、抑制及/或阻礙RET之功能，從而降低發病率、減輕、緩和、及/或治癒症狀之疾病。作為此種疾病，例如可列舉惡性腫瘤等，但並不限定於此。作為惡性腫瘤，較佳為RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤，進而較佳為RET之活化狀態呈亢進之非小細胞肺癌、乳癌、結腸直腸

癌、或甲狀腺癌。

【0364】 所謂RET之活化狀態呈亢進，係指如下情況：因RET基因發生易位、突變(包括點突變或缺失突變、插入突變)及過度表現(包括如下狀態：RET基因之複製數增加；或者RET之信使RNA過度表現；或者RET蛋白質增加；或者RET蛋白質恆常性地活化)等而活化狀態呈亢進。

【0365】 成為對象之癌、腫瘤並無特別限制，例如可列舉：上皮性癌(呼吸系統癌、消化系統癌、生殖系統癌、分泌系統癌等)、肉瘤、造血細胞系統腫瘤、中樞神經系統腫瘤、末梢神經腫瘤等。

【0366】 作為具體之癌病種類，可列舉：頭頸癌、甲狀腺癌、食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝癌、膽道癌(膽囊、膽管癌等)、胰臟癌、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)、肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、乳癌、卵巢癌、子宮癌(子宮頸癌、子宮體癌等)、腎癌、腎盂·輸尿管癌、膀胱癌、攝護腺癌、睪丸腫瘤、白血病、惡性淋巴瘤、多發性骨髓瘤、骨·軟組織肉瘤、皮膚癌、腦腫瘤、腎上腺腫瘤、神經胚細胞瘤等。較佳為肺癌(非小細胞肺癌、小細胞肺癌、間皮瘤等)、結腸直腸癌(結腸癌、直腸癌等)、甲狀腺癌、乳癌、腦腫瘤、白血病，尤佳為非小細胞肺癌、乳癌、結腸直腸癌、或甲狀腺癌。

【0367】 本發明化合物或其鹽於用作醫藥時，可視需要調配藥學上之載體，且視預防或治療目標而採用各種投予形態，作為該形態，例如可為經口劑、注射劑、栓劑、

軟膏劑、貼附劑等中之任一種，較佳為經口劑。該等投予形態可由各業者藉由公知慣用之製劑方法而製造。

【0368】 作為藥學上之載體，可使用慣用之各種有機或無機載體物質作為製劑素材，且以作為固體製劑之賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、塗佈劑等；作為液狀製劑之溶劑、溶解補助劑、懸浮劑、等張劑、pH值調節劑、緩衝劑、鎮靜劑等之形態進行調配。又，可視需要使用防腐劑、抗氧化劑、著色劑、矯味、矯臭劑、穩定劑等製劑添加物。

【0369】 當製備經口用固體製劑時，可視需要向本發明化合物添加賦形劑、結合劑、崩解劑、潤滑劑、著色劑、矯味、矯臭劑等後，藉由慣例而製造錠劑、包衣錠劑、顆粒劑、散劑、膠囊劑等。

【0370】 當製備注射劑時，可視需要對本發明化合物添加pH值調節劑、緩衝劑、穩定劑、等張劑、局部麻醉劑等，藉由慣例而製造皮下、肌肉內及靜脈內用注射劑。

【0371】 關於本發明化合物應調配於上述各投予單位形態中之量，係根據應適用本發明化合物之患者之症狀、或其劑形等而不同，通常每投予單位形態，就經口劑而言較理想設為0.05～1000mg，就注射劑而言較理想設為0.01～500mg，就栓劑而言較理想設為1～1000mg。

【0372】 又，關於具有上述投予形態之藥劑之每天之投予量，係根據患者之症狀、體重、年齡、性別等而不同，無法一概而論，作為本發明化合物，通常只要設為成

人(體重50kg)每天0.05~5000mg、較佳為0.1~1000mg即可，較佳為將本發明化合物以1天1次之方式或者1天分2~3次左右之方式進行投予。

【0373】 本發明化合物或其鹽具有優異之RET抑制活性，而作為抗腫瘤劑有用。此處，所謂RET，較佳為如上述之「活化狀態呈亢進」之RET。又，於較佳之實施形態中，本發明化合物或其鹽具有如下優點：本發明化合物或其鹽對RET具有優異之選擇性，因抑制Src、Lck、EGFR、Aurora B等之脫靶效應所引起之副作用較少。再者，Aurora B係與細胞分裂相關之激酶，而於具有Aurora B抑制作用之藥劑之臨床試驗中報告有嗜中性球減少等對血球系之副作用多發之情況(非專利文獻20)。又，關於將EGFR作為靶之抑制劑，已知有共通產生皮膚障礙或消化道障礙等副作用之情況(非專利文獻21)。

【0374】 於較佳之實施形態中，本發明化合物或其鹽顯示出對現有之RET抑制劑難以奏效之原本對RET具有耐性突變之細胞亦優異之細胞增生抑制效果。又，本發明化合物或其鹽藉由RET抑制劑之連續投予，而後發性地對已對RET獲得了耐性突變之細胞亦顯示出優異之細胞增生抑制效果，而可長期投予。

【0375】 又，於較佳之實施形態中，本發明化合物或其鹽顯示出良好之肝臟微粒體之穩定性。因此，具有如下優點：可期待良好之血液中暴露，又，無Cyp抑制之擔憂。

【0376】 又，於較佳之實施形態中，本發明化合物或其鹽顯示出優異之經口吸收性。因此，觀察到充分之血漿中濃度，而作為經口醫藥品有用。

【0377】 [實施例]

以下，列舉實施例，對本發明進一步具體地進行說明，但本發明並不受該等之任何限定。

【0378】 關於實施例所使用之各種試劑，只要沒有特別記載，則使用市售品。對於矽膠管柱層析法而言，使用Moritex公司製造之Purif Pack(註冊商標)SI、Biotage公司製造之KP-Sil(註冊商標)Silica預填管柱、Biotage公司製造之HP-Sil(註冊商標)Silica預填管柱、或Biotage公司製造之HP-Sphere(註冊商標)Silica預填管柱。對於鹼性矽膠管柱層析法而言，使用Moritex公司製造之Purif Pack(註冊商標)NH或Biotage公司製造之KP-NH(註冊商標)預填管柱。對於分取用薄層層析法而言，使用Merck公司製造之KieselgelTM60F254, Art .5744或和光社NH2矽膠60F254平板。NMR(Nuclear Magnetic Resonance，核磁共振)圖譜係使用AL400(400MHz；日本電子(JEOL))、Mercury400(400MHz；安捷倫科技)型核磁共振波譜儀、或裝備有OMNMR探針(Protasis)之Inova400(400MHz；安捷倫科技)型核磁共振波譜儀，於氘化溶劑中含有四甲基矽烷之情形時，使用四甲基矽烷作為內部基準，於除此以外之情形時，使用NMR溶劑作為內

部基準而進行測定，全部 δ 值以ppm表示。微波反應係使用 Biotage公司製造之Initiator。

【0379】 又，LCMS(Liquid Chromatography Mass Spectrometry，液相色譜-質譜)圖譜係使用Waters公司製造之ACQUITY SQD(四重極型)，於下述條件下進行測定。

管柱：Waters製造之ACQUITY UPLC(註冊商標)BEH C18，2.1×50mm,1.7 μ m

MS檢測：ESI正離子

UV檢測：254及210nm

管柱流速：0.5mL/min

移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注入量：1 μ L

梯度(表1)

時間(min)	水	乙腈
0	95	5
0.1	95	5
2.1	5	95
3.0	停止	

【0380】 又，逆相分取HPLC(High performance liquid chromatography，高效液相層析法)純化係使用GILSON製造之分取系統，於下述條件下實施。

管柱：使用YMC製造之CombiPrep Pro C18，50×30mmI.D.，S-5 μ m。

UV檢測：254nm

管柱流速：40mL/min

移動相：水/乙腈(0.1%甲酸)

注入量：0.1-1mL

【0381】 縮寫之含義如下所示。

s：單峰

d：雙峰

t：三重峰

q：四重峰

dd：雙-雙峰

dt：雙-三重峰

td：三-雙峰

tt：三-三重峰

ddd：雙-雙-雙峰

ddt：雙-雙-三重峰

dtd：雙-三-雙峰

tdd：三-雙-雙峰

m：多重峰

br：寬峰

brs：寬單峰

brd：寬雙峰

CDI：羰基二咪唑

DMSO-d₆：氘化二甲基亞砜

CDCl₃：氘化氯仿

CD₃OD：氘化甲醇

THF：四氫呋喃

DMF：N,N-二甲基甲醯胺

DMA：N,N-二甲基乙醯胺

NMP：1-甲基-2-吡咯啉酮

DMSO：二甲基亞砜

HATU：(二甲胺基)-N,N-二甲基(3H-[1,2,3]三唑并[4,5-b]吡啶-3-基氧基)甲烷亞胺鎢六氟磷酸鹽

DIAD：偶氮二羧酸二異丙酯

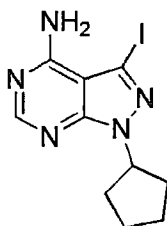
DIPEA：二異丙基乙基胺

DME：1,2-二甲氧基乙烷。

【0382】 參考例1：4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

【0383】 (步驟1)1-環戊基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之合成

[化73]



1-環戊基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

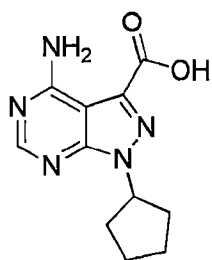
將藉由國際公開WO2007/126841號說明書所記載之方法所合成之3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺3.0g、碘環戊烷3.4g、碳酸鉀4.8 g懸浮於DMF 30mL中，將所獲得之溶液加熱至80℃，並攪拌18小時。冷卻至室溫後，添加

水200mL，濾取所產生之析出物，利用水洗淨後，進行乾燥，而獲得標題化合物3.7g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 330.1。

【0384】 (步驟2)4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

[化74]



4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸

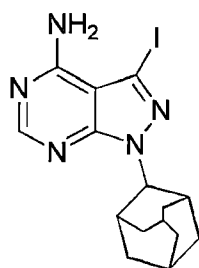
使上述步驟1中所獲得之1-環戊基-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺21g、2-二乙胺基乙醇42mL、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 2.24 g溶解於NMP 120mL中，以一氧化碳對系統內進行置換後，加熱至120℃。攪拌2小時後，冷卻至室溫，添加甲醇50ml後，添加5N之氫氧化鈉水溶液19mL並攪拌30分鐘。添加水後，利用乙酸乙酯將水層洗淨，利用鹽酸將水層之pH值調整至3，濾取所獲得之析出物，利用水洗淨後，進行乾燥，而獲得標題化合物9.8g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 248.3。

【0385】 參考例2：1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

【0386】 (步驟1)1-(金剛烷-2-基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之合成

[化75]



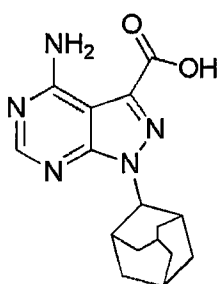
1-(金剛烷-2-基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

於室溫下向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺1.5g、2-金剛烷醇2.6g及三苯基膦3.0g之THF 30mL溶液添加偶氮二羧酸二異丙酯2.3mL，並徹夜攪拌。濃縮後，利用矽膠層析法對殘渣進行純化(己烷→己烷/乙酸乙酯=1/1)，而獲得標題化合物1.87g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 396.2。

【0387】 (步驟2)1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

[化76]



1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸

使上述步驟1中所獲得之1-(金剛烷-2-基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺1.8g、2-二乙胺基乙醇3.0mL、 $\text{Pd(PPh}_3)_2\text{Cl}_2$ 160mg 溶解於NMP 5mL中，以一氧化碳將系統內進行置換後，加熱至120℃。攪拌2小時後，冷卻至

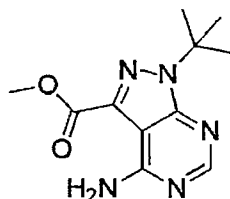
室溫，添加甲醇5mL後，添加5N之氫氧化鈉水溶液2.3mL並攪拌30分鐘。添加水後，利用乙酸乙酯將水層洗淨，利用鹽酸將水層之pH值調整至3，濾取所獲得之析出物，利用水洗淨後，進行乾燥，而獲得標題化合物0.3g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 314.2。

【0388】 參考例3：4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

【0389】 (步驟1)4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯之合成

[化77]



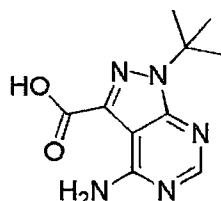
4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

向3-溴-(1-第三丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺4.45g之甲醇45mL懸浮溶液添加三乙胺3.33g及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈮(II)-二氯甲烷錯合物1.35g後，於耐壓容器中且於一氧化碳環境下，以0.5MPa、100℃攪拌3小時。放置冷卻後，將反應溶液進行濃縮，使之溶解於氯仿中，進行水洗，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。利用矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化(己烷-乙酸乙酯)，濃縮後，利用己烷-乙酸乙酯將所獲得之析出物懸浮洗淨，過濾後，於減壓下以70℃進行乾燥，藉此獲得標題化合物2.37g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 250.1。

【0390】 (步驟2)4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

[化78]



4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸

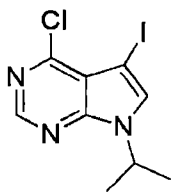
將上述步驟1中所獲得之4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯2.23g懸浮於甲醇33mL中，添加5M氫氧化鈉水溶液3.58mL後，於加熱回流下攪拌30分鐘。放置冷卻，利用5M鹽酸水溶液將反應溶液中和後，利用水進行稀釋，藉此獲得析出物，濾取所獲得之析出物。將所獲得之析出物於減壓下以60℃進行乾燥，藉此獲得標題化合物2.05g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 236.3。

【0391】 參考例4：4-胺基-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

【0392】 (步驟1)4-氯-5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

[化79]



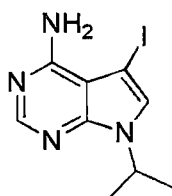
4-氯-5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

向 4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 4.0g、丙-2-醇 2.58g、三苯基磷 7.51g 之四氫呋喃溶液 30mL 溶液添加偶氮二羧酸二異丙酯 5.79mL，並將反應液攪拌 18 小時。利用矽膠層析法對濃縮反應液所得之殘渣進行純化(己烷→己烷/乙酸乙酯 = 1/1)，而獲得標題化合物 4.0g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 322.0。

【0393】 (步驟2)5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

[化80]



5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

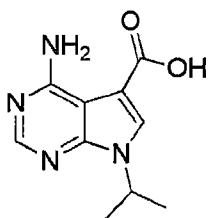
向上述步驟1中所獲得之4-氯-5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶 3g 添加 1,2-二甲氧基乙烷 30mL 及 28% 氨水 30mL，於不鏽鋼製耐壓管內以 115℃ 攪拌 18 小時。向反應液添加水 300mL，利用水清洗所獲得之析出物，而獲得標題化合物 2.0g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 303.1。

【0394】 (步驟3)4-胺基-7-異丙基-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

[化81]



4-胺基-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸

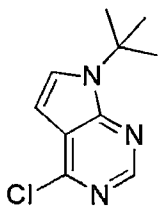
使上述步驟2中所獲得之5-碘-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺 3.8g、2-二乙胺基乙醇 8.3mL、Pd(PPh₃)₂Cl₂ 0.44g溶解於NMP 10mL中，以一氧化碳將系統內進行置換後，加熱至120℃。攪拌2小時後，冷卻至室溫，添加甲醇7mL後，添加5N之氫氧化鈉水溶液3.5mL並攪拌30分鐘。添加水後，利用乙酸乙酯將水層洗淨，利用鹽酸將水層之pH值調整至3，濾取所獲得之析出物，利用水洗淨後，進行乾燥，而獲得標題化合物0.670g。

物性值：m/z[M+H]⁺ 221.2。

【0395】 參考例5：4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

【0396】 (步驟1)7-(第三丁基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

[化82]



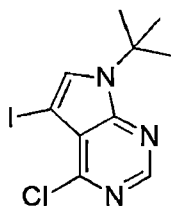
7-(第三丁基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將混合有2-(4,6-二氯嘓啶-5-基)乙醛29.3g、第三丁基胺13.4g及N,N-二異丙基乙基胺29.7g之乙醇溶液200mL於加熱回流下攪拌2小時。放置冷卻後，進行濃縮，利用乙酸乙酯進行稀釋，利用水洗淨，接著利用飽和食鹽水洗淨。利用無水硫酸鈉對所獲得之有機層進行乾燥，進行過濾、濃縮。利用矽膠層析法對所獲得之殘渣進行純化，藉此獲得標題化合物21.5g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 210.0。

【0397】 (步驟2)7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶之合成

[化83]



7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶

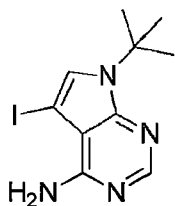
向步驟1中所獲得之7-(第三丁基)-4-氯-7H-吡咯并[2,3-d]嘓啶36 g之DMF 360mL溶液添加N-碘代丁二醯亞胺46.7g，並於室溫下攪拌3天。利用乙酸乙酯稀釋後，將水洗反覆進行三次，之後利用飽和食鹽水洗淨。利用無水硫酸鈉對所獲得之有機層進行乾燥，過濾後進行濃縮。利用己烷-乙酸乙酯將所獲得之析出物懸浮洗淨，濾取後，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物45.5g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 335.9。

【0398】 (步驟3)7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

[化84]



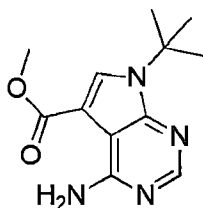
7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

使用耐壓容器，將步驟2中所獲得之7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶52g之THF 180mL及28%氨水180mL懸浮溶液以120℃攪拌14小時。放置冷卻後，利用水進行稀釋，藉此獲得析出物，濾取所獲得之析出物，於減壓下以60℃進行乾燥，藉此獲得標題化合物52g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 317.3。

【0399】 (步驟4)4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

[化85]



4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯

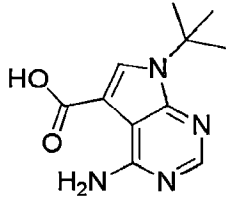
使用耐壓容器，將步驟3中所獲得之7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺15g、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈮(II)-二氯甲烷錯合物1.94g及三乙胺13.2mL之甲醇150mL懸浮溶液於一氧化碳環境下，以100℃、0.45MPa攪拌1.5小時。放置冷卻後，將反應溶液進行

濃縮，利用矽膠層析法(己烷-乙酸乙酯)進行純化，濃縮後，利用己烷-乙酸乙酯將所獲得之析出物懸浮洗淨後，進行濾取，於減壓下進行乾燥，而獲得標題化合物9.70g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 249.3。

【0400】 (步驟5)4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸

[化86]



4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸

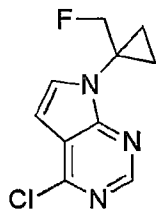
向步驟4中所獲得之4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯9.70g之甲醇97mL懸浮溶液添加5M氫氧化鈉水溶液23.4mL後，於加熱回流下攪拌2小時。放置冷卻後，使用5M鹽酸水溶液進行中和，藉此獲得析出物，利用水將所獲得之析出物進行稀釋後，進行濾取，於減壓下以60℃進行乾燥，藉此獲得標題化合物8.0g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 235.2。

【0401】 參考例6：7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

【0402】 (步驟1)4-氯-7-(1-(氟甲基)環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

[化87]



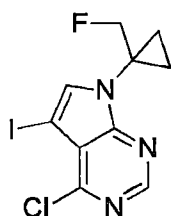
4-氯-7-(1-(氟甲基)環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

將混合有2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛1.3g、1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽1.0g及N,N-二異丙基乙基胺4.7mL之乙醇溶液10mL於加熱回流下攪拌2小時。放置冷卻後，利用矽膠層析法對濃縮反應液所得之殘渣進行純化(己烷→己烷/乙酸乙酯=1/1)，而獲得標題化合物1.1g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 226.0。

【0403】 (步驟2)4-氯-7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

[化88]



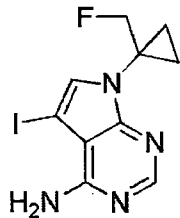
4-氯-7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

向步驟1中所獲得之4-氯-7-(1-(氟甲基)環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶1.0g之DMF 10mL溶液添加N-碘代丁二醯亞胺1.2g，並於室溫下攪拌18小時。向反應溶液添加10%硫代硫酸鈉水溶液而使反應停止，利用水稀釋後，將所獲得之析出物進行水洗，濾取後，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物2.5g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 351.9。

【0404】 (步驟3) 7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

[化89]



7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

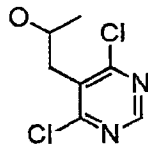
向步驟2中所獲得之4-氯-7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶2.5g添加1,2-二甲氧基乙烷10mL及28%氨水10mL，於不鏽鋼製耐壓管內以115℃攪拌18小時。向反應液添加水200mL，利用水清洗所獲得之析出物，而獲得標題化合物1.9g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 333.0。

【0405】 參考例7：7-(第三丁基)-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

【0406】 (步驟1) 1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-醇之合成

[化90]



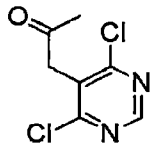
1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-醇

使2-(4,6-二氯嘧啶-5-基)乙醛1g溶解於THF 20mL中，將反應容器冷卻至-78℃。向其中慢慢地滴加溴化甲基鎂二乙醚溶液(3mol/L)4.36mL。以相同溫度攪拌1小

時，慢慢地添加飽和氯化銨水溶液而使反應停止。將反應混合物於室溫下攪拌10分鐘後，移至分液漏斗，利用乙酸乙酯進行萃取。利用飽和食鹽水將有機層洗淨後，利用硫酸鈉進行乾燥，而將溶劑去除。利用鹼性矽膠層析法對殘渣進行純化(己烷/乙酸乙酯 = 1/0→3/1)，而獲得標題化合物446mg。物性值： $m/z[M+H]^+$ 207.0。

【0407】 (步驟2)1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮之合成

[化91]



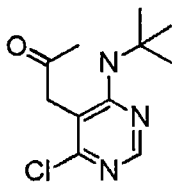
1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮

使步驟1中所獲得之1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-醇246mg溶解於二氯甲烷2.5mL中，添加戴斯-馬丁試劑1.0g並於室溫下攪拌1小時。向反應溶液添加10%硫代硫酸鈉水溶液及飽和碳酸氫鈉水，進而攪拌30分鐘。利用氯仿萃取反應混合物，利用水及飽和食鹽水將有機層洗淨，添加硫酸鈉進行乾燥。利用矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯 = 1/0→3/1)對溶劑去除後之殘渣進行純化，而獲得標題化合物198mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 205.0。

【0408】 (步驟3)1-(4-(第三丁基胺基)-6-氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮之合成

[化92]



1-(4-(第三丁基胺基)-6-氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮

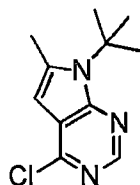
使步驟2中所獲得之1-(4,6-二氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮198mg、第三丁基胺122 μ L、二異丙基乙基胺252 μ L溶解於乙醇2mL中，以90 $^{\circ}$ C 徹夜攪拌。

將反應混合物濃縮後，利用矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0 $\rightarrow$ 3/1)對殘渣進行純化，而獲得標題化合物64mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 242.1。

【0409】 (步驟4)7-(第三丁基)-4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

[化93]



7-(第三丁基)-4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

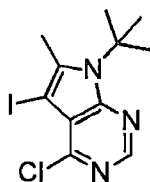
使步驟3中所獲得之1-(4-(第三丁基胺基)-6-氯嘧啶-5-基)丙烷-2-酮64mg與乙酸42 μ L溶解於乙醇5.5mL中，使用微波反應裝置以120 $^{\circ}$ C 反應1小時。利用矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0 $\rightarrow$ 4/1)對溶劑去除後之殘渣進行純化，而獲得標題化合物54mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 224.1。

【0410】 (步驟5)7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-6-甲基

-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶之合成

[化94]



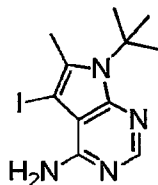
7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

使步驟4中所獲得之7-(第三丁基)-4-氯-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶溶解於DMF 1.5mL中，添加N-碘代丁二醯亞胺64mg，於室溫下徹夜攪拌。向反應溶液添加10%硫代硫酸鈉水溶液而使反應停止，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水及飽和食鹽水將有機層洗淨，利用硫酸鈉進行乾燥後，將溶劑去除。利用矽膠層析法(己烷/乙酸乙酯=1/0→4/1)對殘渣進行純化，而獲得標題化合物69mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 349.9。

【0411】 (步驟6)7-(第三丁基)-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

[化95]



7-(第三丁基)-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺

使步驟5中所獲得之7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶60mg於耐壓管中與DME 600μL及氨水600μL以115℃反應12小時。空氣冷卻後，向反應

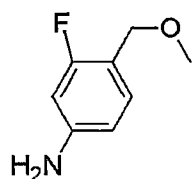
混合物添加水。濾取所獲得之析出物，進行乾燥，而獲得標題化合物45mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 331.0。

【0412】 參考例8：3-氟-4-(甲氧基甲基)苯胺之合成

[化96]

3-氟-4-(甲氧基甲基)苯胺

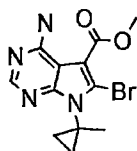


向THF與DMF之混合溶液20mL(1：1)添加(2-氟-4-硝基-苯基)甲醇1.0g、碳酸鉍5.71g及碘甲烷3.64mL，並攪拌18小時。溶解於乙酸乙酯中，進行水洗，利用無水硫酸鎂進行乾燥，過濾後進行濃縮。利用矽膠管柱層析法對所獲得之殘渣進行純化(己烷-乙酸乙酯)，將反應液進行濃縮，而獲得2-氟-1-(甲氧基甲基)-4-硝基-苯0.76g。繼而，使2-氟-1-(甲氧基甲基)-4-硝基-苯0.76g溶解於乙醇20mL中，添加鈀/碳(鈀10%)400mg，於氫環境下攪拌18小時。將不溶物過濾後，將濾液進行濃縮。將所獲得之殘渣進行濃縮，而獲得標題化合物567mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 156.0。

【0413】 參考例9：4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

[化97]



4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯

【0414】 (步驟1)4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈之合成

向依據參考例5步驟1～步驟3，使用1-甲基環丙烷胺鹽酸鹽代替第三丁基胺而合成之5-碘-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺234mg、氰化鋅131mg、四-三苯基磷鈹86 mg添加DMF 2.5mL，利用微波反應裝置以150℃反應20分鐘。使用矽藻土將不溶物去除，將濾液分層成甲苯/乙酸乙酯與水。利用水與飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。向殘渣之析出物添加己烷與乙酸乙酯，並於室溫下進行攪拌。濾取所產生之析出物，而獲得標題化合物100mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 214.2。

【0415】 (步驟2)4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈之合成

使步驟1中所獲得之4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈100mg溶解於DMF 5mL中，於冰冷下添加N-溴代丁二醯亞胺167mg，並攪拌3.5小時。將反應溶液分層成乙酸乙酯與10%硫代硫酸鈉水溶液，利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。向殘渣之析出物添加己烷與乙酸乙酯，於冰冷下進行攪拌。濾取所產生之析出物，而獲得標題化

合物96mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 294.0。

【0416】 (步驟3)4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

使步驟2中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲腈96mg溶解於DMSO 3mL中，添加4N NaOH水溶液90 μ L、30%過氧化氫41 μ L，並於室溫下攪拌1小時。將反應溶液分層成乙酸乙酯與10%硫代硫酸鈉水溶液，利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮，而獲得標題化合物76mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 312.0。

【0417】 (步驟4)4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

使步驟3中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺118mg溶解於THF 2mL中，添加二甲基胺基吡啶23mg與二碳酸二-第三丁酯415mg，並於室溫下徹夜攪拌。將THF去除後，添加甲醇2mL，進而添加碳酸鉀53mg，於室溫下攪拌7小時。利用2N之HCl將反應溶液進行中和，分層成乙酸乙酯與水中。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。向殘留物添加二氯甲烷2mL、三氟乙酸2mL，並於室溫下攪拌1小時。將三氟乙酸去除後，以乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液對殘留物進行分層。利

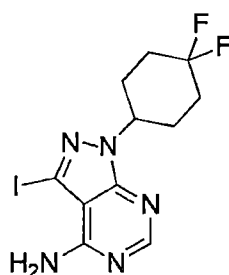
用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇 = 1/0 → 8/1)對殘留物進行純化，而獲得標題化合物50mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 327.0。

【0418】 參考例 10：4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯之合成

【0419】 (步驟1)1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺之合成

[化98]



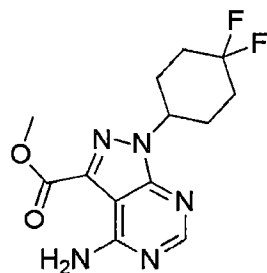
1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺

於室溫下向3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺1.6g、4,4-二氟環己醇1.0 g及三苯基膦2.1g之THF 50ml溶液添加偶氮二羧酸二異丙酯1.6ml，並徹夜攪拌。濃縮後，利用甲醇進行懸浮洗淨，之後進行濾取。將所獲得之析出物於減壓下以60℃進行乾燥，藉此獲得標題化合物1.5g。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 380.2。

【0420】 (步驟2)4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯之合成

[化99]



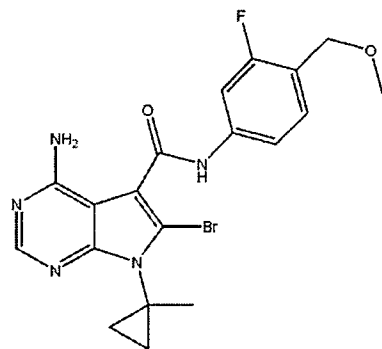
4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯

將步驟1中所獲得之1-(4,4-二氟環己基)-3-碘-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-4-胺1.5g、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈮(II)-二氯甲烷錯合物330mg及N,N-二異丙胺3ml之甲醇30ml之混合溶液於耐壓容器中且於一氧化碳環境下，以0.45MPa、100℃攪拌2小時。放置冷卻後，進行濃縮，利用矽膠管柱層析法進行純化(展開溶劑：己烷-乙酸乙酯)，藉此獲得粗產物，藉由鹼性矽膠對所獲得之粗產物再次進行純化(展開溶劑：己烷-乙酸乙酯)，濃縮後，利用己烷-乙酸乙酯將所獲得之析出物懸浮洗淨，進行濾取，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物650mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 312.1。

【0421】 參考例11：4-胺基-6-溴-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

[化100]



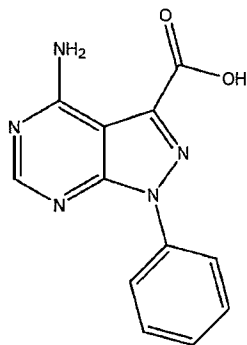
4-胺基-6-溴-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

使實施例48所示之4-胺基-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺270mg溶解於DMF 4mL中，於冰冷下添加N-溴代丁二醯亞胺195mg，並於室溫下攪拌15分鐘。向反應溶液添加10%硫代硫酸鈉水溶液，濾取所產生之析出物。進而利用水洗淨後，而獲得標題化合物245mg。

物性值： m/z $[M+H]^+$ 450.1。

【0422】 參考例12：4-胺基-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸之合成

[化101]



4-胺基-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸

使1-苯基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺300mg與溴453mg溶解於水2mL中，於室溫下攪拌1小時後，於100℃

下攪拌1小時。向反應溶液添加碳酸氫鈉水溶液，濾取所產生之析出物。進而利用水洗淨後，而獲得3-溴-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺370mg。使用耐壓容器，將所獲得之3-溴-1-苯基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺370mg、1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈮(II)-二氯甲烷錯合物104mg及三乙胺500 μ L之甲醇溶液5mL於一氧化碳環境下以120 $^{\circ}$ C攪拌4小時。放置冷卻後，將溶劑於減壓下進行濃縮。使所獲得之殘渣溶解於甲醇5mL中，添加5M氫氧化鈉水溶液0.4mL，並以50 $^{\circ}$ C攪拌2小時。放置冷卻後，將溶劑於減壓下進行濃縮。使用5M鹽酸水溶液進行中和，藉此獲得析出物，利用水將所獲得之析出物進行稀釋後，進行濾取，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物。

物性值： m/z $[M+H]^+$ 256.1。

【0423】 實施例1：4-胺基-1-環戊基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

使參考例1之步驟2中所獲得之4-胺基-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸30mg、4-(甲氧基甲基)苯胺20mg、HATU 55mg溶解於DMF 1mL中，添加二異丙基乙基胺62 μ L。於室溫下攪拌18小時後，向反應溶液添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水清洗有機層，利用無水硫酸鎂進行乾燥，將有機溶液於減壓下進行濃縮。利用矽膠層析法對殘渣進行純化(氯仿 $\rightarrow$ 氯仿/甲醇=10/1)，而獲得標題化合物36mg。

【0424】 實施例2：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(甲

氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

於室溫下向參考例5之步驟5中所獲得之4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸1.00g、4-(甲氧基甲基)苯胺878mg及N,N-二異丙基乙基胺2.23mL之DMF 20mL溶液添加HATU 2.43g。於室溫下徹夜攪拌後，添加氫氧化鈉水溶液，接著利用氯仿進行萃取。利用無水硫酸鈉對所獲得之有機層進行乾燥，進行過濾後進行濃縮，之後利用矽膠層析法進行純化，濃縮後利用甲醇將所獲得之析出物懸浮洗淨，之後進行過濾，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物1.12g。

【0425】 實施例3：4-胺基-1-環戊基-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(65%)。

【0426】 實施例4：4-胺基-1-環戊基-N-(4-(呋喃-2-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-(呋喃-2-基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(60%)。

【0427】 實施例5：4-胺基-1-環戊基-N-(4-(苯基胺基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用N-苯基苯-1,4-二胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物

(78%)。

【0428】 實施例6：4-胺基-1-環戊基-N-(2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-5-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用2-甲氧基-2,3-二氫-1H-茛-5-胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(88%)。

【0429】 實施例7：4-胺基-1-環戊基-N-(4-乙烯基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-乙烯基苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(69%)。

【0430】 實施例8：4-胺基-N-(3-氯苯基)-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用3-氯苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(61%)。

【0431】 實施例9：(E)-4-胺基-1-環戊基-N-(4-丙-1-烯-1-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用(E)-4-(丙-1-烯-1-基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(82%)。

【0432】 實施例10：4-胺基-1-(環戊-3-烯-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例1之步驟1、2之方法，使用甲磺酸環戊-3-烯-1-基酯代替碘環戊烷而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-(環戊-3-烯-1-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例1，使用4-胺基-1-(環戊-3-烯-1-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替4-胺基-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此獲得標題化合物(70%)。

【0433】 實施例11：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-(3-甲基環戊基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例1之步驟1、2之方法，使用甲磺酸3-甲基環戊基酯代替碘環戊烷而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-(3-甲基環戊基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例1，使用4-胺基-1-(3-甲基環戊基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替4-胺基-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸而進行反應。藉由逆相分取HPLC對反應溶液進行純化，濃縮後，利用己烷-乙酸乙酯將所獲得之析出物懸浮洗淨，進行過濾，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物(55%)。

【0434】 實施例12：4-胺基-1-環丁基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例1之步驟1、2之方法，使用溴環丁烷代替碘環戊烷而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-環丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例1，使用4-胺基-1-環丁基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替4-胺基-1-環戊基

-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此獲得標題化合物(82%)。

【0435】 實施例13：4-胺基-1-環丁基-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例12之方法，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(65%)。

【0436】 實施例14：4-胺基-1-(3,3-二甲基環丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例1之步驟1、2之方法，使用3-溴-1,1-二甲基-環丁烷代替碘環戊烷而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-(3,3-二甲基環丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例1，使用4-胺基-1-(3,3-二甲基環丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替4-胺基-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此獲得標題化合物(73%)。

【0437】 實施例15：4-胺基-1-異丙基-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例1之步驟1、2之方法，使用2-溴丙烷代替碘環戊烷而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-異丙基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例1，使用4-胺基-1-異丙基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替4-胺基-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺，藉此獲得標題化合物

(63%)。

【0438】 實施例16：4-胺基-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-1-(戊烷-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例1之步驟1、2之方法，使用3-溴戊烷代替碘環戊烷而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-(戊烷-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例1，使用4-胺基-1-(戊烷-3-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替4-胺基-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺，藉此獲得標題化合物(65%)。

【0439】 實施例17：4-胺基-1-環己基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺

依據參考例1之步驟1、2之方法，使用溴環己烷代替碘環戊烷而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-環己基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例1，使用4-胺基-1-環己基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替4-胺基-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸而進行合成，藉此獲得標題化合物(16%)。

【0440】 實施例18：4-胺基-1-環己基-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例17之方法，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(85%)。

【0441】 實施例 19：1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

使參考例2之步驟2中所獲得之1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸38mg、4-(甲氧基甲基)苯胺20mg、HATU 55mg溶解於DMF 1mL中，添加二異丙基乙基胺62 μ L。於室溫下攪拌18小時後，向反應溶液添加水，利用乙酸乙酯進行萃取。利用水清洗有機層，利用無水硫酸鎂進行乾燥，將有機溶液於減壓下進行濃縮。利用矽膠層析法對殘渣進行純化(氯仿 $\rightarrow$ 氯仿/甲醇=10/1)，而獲得標題化合物26mg。

【0442】 實施例 20：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-(反式-4-甲基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例2之步驟1、2之方法，使用順式-4-甲基環己醇代替2-金剛烷醇而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-(反式-4-甲基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例19，使用4-胺基-1-(反式-4-甲基環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此獲得標題化合物(82%)。

【0443】 實施例 21：4-胺基-1-(1-氟丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例2之步驟1、2之方法，使用1-氟丙烷-2-醇

代替2-金剛烷醇而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-(1-氟丙烷-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例19，使用4-胺基-1-(1-氟丙烷-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此獲得標題化合物(58%)。

【0444】 實施例 22： 4-胺基-1-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

於室溫下向參考例3之步驟2中所獲得之4-胺基-1-(第三丁基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸50mg、4-(甲氧基甲基)苯胺34mg及N,N-二異丙基乙基胺0.11mL之DMF 1mL溶液添加HATU 121mg。於室溫下攪拌1小時後，利用乙酸乙酯進行稀釋，利用水洗淨後，接著利用飽和食鹽水洗淨。利用無水硫酸鈉將所獲得之有機層乾燥後，進行過濾，之後進行濃縮。利用甲醇將所獲得之析出物懸浮洗淨，進行過濾後，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物65mg。

【0445】 實施例 23： 4-胺基-1-(第三丁基)-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺

依據實施例22之方法，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(77%)。

【0446】 實施例 24： 4-胺基-7-異丙基-N-(4-(甲氧

基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使參考例4之步驟3中所獲得之4-胺基-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸67mg、4-(甲氧基甲基)苯胺50mg、HATU 138mg溶解於DMF 1mL中，添加二異丙基乙基胺158 μ L。於室溫下攪拌5小時後，向反應溶液添加水，利用氯仿進行萃取。利用水清洗有機層，利用無水硫酸鎂進行乾燥，將有機溶液於減壓下進行濃縮。利用矽膠層析法對殘渣進行純化(氯仿 $\rightarrow$ 氯仿/甲醇=10/1)，而獲得標題化合物76mg。

【0447】 實施例25：4-胺基-7-環戊基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例4之步驟1~3之方法，使用環戊醇代替丙烷-2-醇而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例24，使用4-胺基-7-環戊基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-異丙基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(69%)。

【0448】 實施例26：4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例5之步驟1~5之方法，使用1-氟-2-甲基丙烷-2-胺之鹽酸鹽代替第三丁基胺而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例2，使用4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷

-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(67%)。

【0449】 實施例27：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-丙基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用4-丙基苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(48%)。

【0450】 實施例28：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(吡啶-2-基胺基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用N-(2-吡啶基)苯-1,4-二胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(100%)。

【0451】 實施例29：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(29%)。

【0452】 實施例30：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用參考例8中所獲得之3-氟-4-(甲氧基甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合

成，藉此獲得標題化合物(43%)。

【0453】 實施例31：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(3-氯-4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用3-氯-4-(甲氧基甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(27%)。

【0454】 實施例32：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)-3-甲基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用依據參考例8，使用(2-甲基-4-硝基-苯基)甲醇代替(2-氟-4-硝基-苯基)甲醇所獲得之4-(甲氧基甲基)3-甲基-苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(82%)。

【0455】 實施例33：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用依據參考例8，使用(3-甲氧基-4-硝基-苯基)甲醇代替(2-氟-4-硝基-苯基)甲醇所獲得之2-甲氧基-4-(甲氧基甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(60%)。

【0456】 實施例34：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-乙炔基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用4-(乙炔基苯基)苯胺代替

4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(52%)。

【0457】 實施例 35： 4- 胺 基 -7-(第 三 丁 基)-N-(4-((甲氧基-d3)-甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

依據實施例2之方法，使用依據參考例8之方法，使用(4-硝基苯基)甲醇與碘甲烷(d3)所合成之4-((甲氧基-d-3)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺，而獲得標題化合物(45%)。

【0458】 實施例36： 4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例5之步驟1~5之方法，使用1-甲基環丙烷胺之鹽酸鹽代替第三丁基胺而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例2，使用4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(8%)。

【0459】 實施例 37： 4- 胺 基 -7-(1- 甲 基 環 丙 基)-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例36之方法，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(78%)。

【0460】 實施例38：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(第三戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例5之步驟1~5之方法，使用2-甲基丁烷-2-胺代替第三丁基胺而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-(第三戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例2，使用4-胺基-7-(第三戊基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(82%)。

【0461】 實施例39：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例5之步驟1~5之方法，使用1-甲基環丁烷胺之鹽酸鹽代替第三丁基胺而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-(1-甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例2，使用4-胺基-7-(1-甲基環丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(69%)。

【0462】 實施例40：4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例26之方法，使用4-((甲硫基)甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(55%)。

【0463】 實施例41:4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例26之方法，使用參考例8中所獲得之3-氟-4-(甲氧基甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(50%)。

【0464】 實施例42：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(2-(噁吩-2-基)丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例5之步驟1~5之方法，使用2-(噁吩-2-基)丙烷-2-胺代替第三丁基胺而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-(2-(噁吩-2-基)丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例2，使用4-胺基-7-(2-(噁吩-2-基)丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(86%)。

【0465】 實施例43：4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例5之步驟1~5之方法，使用雙環[2.2.1]庚烷-2-胺代替第三丁基胺而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例2，使用4-胺基-7-(雙環[2.2.1]庚烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-(第三丁

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(67%)。

【0466】 實施例44：4-胺基-7-(雙環[1.1.1.]戊烷-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

依據參考例5之步驟1~5之方法，使用雙環[1.1.1.]戊烷-1-胺之鹽酸鹽代替第三丁基胺而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-(雙環[1.1.1.]戊烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例2，使用4-胺基-7-(雙環[1.1.1.]戊烷-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(76%)。

【0467】 實施例45：4-胺基-7-(1-(氟甲基)環丙基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

將參考例6之步驟3中所獲得之7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺100mg、4-(甲氧基甲基)苯胺100mg、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯90 μ L及1,1'-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈮(II)-二氯甲烷錯合物20mg之NMP 3mL溶液於100℃、一氧化碳環境下攪拌4小時。將反應溶液濃縮後，透過利用矽膠層析法的純化來進行純化(己烷-乙酸乙酯-甲醇)，藉此獲得標題化合物86mg。

【0468】 實施例46：4-胺基-7-(1-(二氟甲基)環丙

基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用1-(二氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合成，藉此獲得7-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用7-(1-(二氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此獲得標題化合物(80%)。

【0469】 實施例 47： 4-胺基-7-(1-乙基環丙基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用1-乙基環丙烷胺之鹽酸鹽代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合成，藉此獲得7-(1-乙基環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用7-(1-乙基環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此獲得標題化合物(60%)。

【0470】 實施例 48： 4-胺基-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用1-甲基環丙烷之鹽酸鹽代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合

成，藉此獲得5-碘-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用5-碘-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，使用參考例8中所獲得之3-氟-4-(甲氧基甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(80%)。

【0471】 實施例49：7-{[1,1-雙(環丙烷)]-1-基}-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用1-環丙基環丙烷胺之鹽酸鹽代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合成，藉此獲得7-([1,1,-雙(環丙烷)]-1-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用7-([1,1,-雙(環丙烷)]-1-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此獲得標題化合物(50%)。

【0472】 實施例50：4-胺基-7-(1,1-二氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用1,1-二氟-2-甲基-丙烷-2-胺之鹽酸鹽代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合成，藉此獲得7-(1,1-二氟-2-甲基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用7-(1,1-二氟-2-甲基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此獲得標題化合物(32%)。

【0473】 實施例51：4-胺基-7-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用2,3-二甲基丁烷-2-胺之鹽酸鹽代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合成，藉此獲得7-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用7-(2,3-二甲基丁烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此獲得標題化合物(74%)。

【0474】 實施例52：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用2,3,3-三甲基丁烷-2-胺代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合成，藉此獲得5-碘-7-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用5-碘-7-(2,3,3-三甲基丁烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此獲得標題化合物(80%)。

【0475】 實施例53：4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-

甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用2-環丙基丙烷-2-胺之鹽酸鹽代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合成，藉此獲得7-(2-環丙基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用7-(2-環丙基丙烷-2-基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此獲得標題化合物(30%)。

【0476】 實施例54：4-胺基-7-(2-環丙基丙烷-2-基)-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例53，使用3-氟-4-(甲氧基甲基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺，藉此獲得標題化合物(40%)。

【0477】 實施例55：4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0478】 (步驟1)

4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

向參考例9中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯80mg添加THF 3mL、甲醇3mL、4mol/L之氫氧化鋰水溶液0.62mL，並於室溫下徹夜攪拌。添加水10mL，利用2N之HCl水溶液進行中和而獲得析出物。將溶劑去除後，於冰冷下攪拌30

分鐘，濾取析出物而獲得標題化合物73mg。物性值： $m/z[M+H]^+$ 313.0

【0479】 (步驟2)

4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使步驟1中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸10.1mg溶解於DMF 1mL中，添加4-(甲氧基甲基)苯胺5.3mg、DIPEA 17 μ L、HATU 18.5mg並於室溫下徹夜攪拌。以乙酸乙酯與水分層反應溶液，利用1N NaOH水溶液、水及飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，進行過濾後進行濃縮。利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇=1/0 $\rightarrow$ 8/1)對殘留物進行純化，而獲得標題化合物6.7mg。

【0480】 實施例56：4-胺基-6-氯-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0481】 (步驟1)4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

使依據參考例5 步驟1~步驟4之方法，使用1-甲基環丙烷胺鹽酸鹽代替第三丁基胺而合成之4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯111mg溶解於DMF 4.5mL中，於室溫下添加N-氯代丁二醯亞胺90mg並徹夜攪拌。將反應溶液分層成乙酸乙酯與10%硫代硫酸鈉水溶液，利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水

硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇 = 1/0 → 8/1)對殘留物進行純化，而獲得標題化合物45mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 281.1

【0482】 (步驟2)4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

以與實施例55之步驟1相同之方式，自步驟1中所獲得之4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯36mg獲得標題化合物(87%)。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 267.0

【0483】 (步驟3)4-胺基-6-氯-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟2之方法，使用步驟2中所獲得之4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸17.6mg而獲得標題化合物(47%)。

【0484】 實施例57：4-胺基-6-甲氧基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0485】 (步驟1)4-胺基-6-甲氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

使參考例9步驟3中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺1.66g溶解於THF 27mL中，添加二甲基胺基吡啶327mg與二碳酸二-第三丁

酯5.84g，並於室溫下徹夜攪拌。將THF去除後，添加甲醇25mL，進而添加5 M甲醇鈉之甲醇溶液5mL，並於室溫下攪拌1小時。利用2N之HCl中和反應溶液，並分層成乙酸乙酯與水。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。向殘留物添加二氯甲烷5mL、三氟乙酸5mL，於冰冷下攪拌1小時。將三氟乙酸去除後，以乙酸乙酯與碳酸氫鈉水溶液分層殘留物。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇=1/0→8/1)對殘留物進行純化，而獲得標題化合物400mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 277.1

【0486】 (步驟2)4-胺基-6-甲氧基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55之步驟1~2之方法，自步驟1中所獲得之4-胺基-6-甲氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯獲得標題化合物(50%)。

【0487】 實施例58：4-胺基-6-氰基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0488】 (步驟1)4-胺基-6-氰基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

使參考例9中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯77mg溶解於DMF

2.5mL中，添加氰化銅53mg，於氮氣環境下以120℃攪拌9小時。將反應溶液進行濃縮，利用矽膠層析法對殘留物進行純化(乙酸乙酯/甲醇=1/0→8/1)，而獲得標題化合物40mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 272.1

【0489】 (步驟2)4-胺基-6-氰基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟1～2之方法，自步驟1中所獲得之4-胺基-6-氰基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯獲得標題化合物(35%)。

【0490】 實施例59：4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-N-(4-((甲硫基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟2之方法，使用實施例55步驟1中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸與4-((甲硫基)甲基)苯胺而獲得標題化合物(44%)。

【0491】 實施例60：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0492】 (步驟1)4-胺基-7-(第三丁基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

依據參考例5步驟4～5之方法，使用參考例7中所獲得

之7-(第三丁基)-5-碘-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺135mg而獲得標題化合物(45%)。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 249.1

【0493】 (步驟2)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟2之方法，使用步驟1中所獲得之4-胺基-7-(第三丁基)-6-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸而獲得標題化合物(30%)。

【0494】 實施例61：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0495】 (步驟1)4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

使用微波反應裝置，使參考例9中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯50mg、3-吡啶硼酸56mg、三(二亞苺基丙酮)二鈹14mg、2-(二環己基膦基)-2',4',6'-三-異丙基-1,1'-聯苯14mg、碳酸鈉49mg於1,4-二噁烷1.5mL、水500 μ L之混合物中以120 $^{\circ}$ C反應1小時。向反應溶液添加氯仿，將不溶物過濾後，進行濃縮。利用矽膠層析法對殘渣進行純化(乙酸乙酯/甲醇=1/0 $\rightarrow$ 8/1)，而獲得標題化合物27mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 324.1

【0496】 (步驟2)4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡

啖-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

使步驟1中所獲得之4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯26mg懸浮於THF 2mL、甲醇2mL中，添加4mol/L之氫氧化鋰水溶液0.20mL，於室溫下徹夜攪拌。添加水10mL，利用2N之HCl水溶液進行中和後，利用氯仿萃取水層。利用飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥後進行溶劑去除，藉此獲得標題化合物13mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 310.1

【0497】 (步驟3)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟2之方法，使用步驟2中所獲得之4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸而獲得標題化合物(9%)。

【0498】 實施例62：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-甲基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0499】 (步驟1)4-胺基-6-甲基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

使用微波反應裝置，使參考例9中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯30mg、甲基硼酸55mg、三(二亞苳基丙酮)二鈹8mg、三環己基膦5mg、磷酸三鉀58mg於1,4-二噁烷1.5mL、水

150 μ L之混合物中以120 $^{\circ}$ C反應1小時。向反應溶液添加氯仿，將不溶物過濾後，進行濃縮。利用矽膠層析法對殘渣進行純化(乙酸乙酯/甲醇=1/0 $\rightarrow$ 8/1)，而獲得標題化合物20mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 261.2

【0500】 (步驟2)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-甲基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55之步驟1~2之方法，使用步驟1中所獲得之4-胺基-6-甲基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯而獲得標題化合物(6%)。

【0501】 實施例63：4-胺基-6-環丙基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

依據實施例62之步驟1~2之方法，使用環丙基硼酸代替參考例9中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯與甲基硼酸，藉此獲得標題化合物(38%)。

【0502】 實施例64：6-乙醯基-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0503】 (步驟1)6-乙醯基-4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

向參考例9中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙

基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯60mg、三丁基(1-乙氧基)錫75 μ L、四(三苯基膦)鈰21mg添加甲苯1mL，於微波反應裝置中以130℃反應4小時。將反應溶液濃縮後，利用胺基凝膠層析法(己烷/乙酸乙酯=10/4→0/1)進行純化。將目標組分進行濃縮後，添加THF 1mL、2mol/L之鹽酸溶液300 μ L，於室溫下徹夜攪拌後，進而以50℃反應4小時。將反應溶液分層成乙酸乙酯與飽和碳酸氫鈉水溶液，利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮，而獲得標題化合物45mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 289.2

【0504】 (步驟2)6-乙醯基-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟1～2，使用步驟1中所獲得之6-乙醯基-4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯而獲得標題化合物(48%)。

【0505】 實施例65：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0506】 (步驟1)4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

向參考例9中所獲得之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯90mg、三丁基乙烯基錫97 μ L、四(三苯基膦)鈰32mg添加甲苯1.5mL，於微

波反應裝置中以130℃反應3小時。將反應溶液濃縮後，利用胺基凝膠層析法(己烷/乙酸乙酯 = 4/1 → 3/5)對殘渣進行純化，而獲得標題化合物67mg。

物性值： $m/z[M+H]^+$ 273.2

【0507】 (步驟2)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟1~2之方法，使用步驟1中所獲得之4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯而獲得標題化合物(27%)。

【0508】 實施例66：4-胺基-7-環丁基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例5之步驟1~5之方法，使用環丁烷胺代替第三丁基胺而進行合成，藉此獲得4-胺基-7-環丁基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸。依據實施例2，使用4-胺基-7-環丁基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸，藉此獲得標題化合物(86%)。

【0509】 實施例67：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-(順式-2-甲基環戊基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例2之步驟1、2之方法，使用反式-2-甲基環戊醇代替2-金剛烷醇而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-(順式-2-甲基環戊基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實

施例19，使用4-胺基-1-(順式-2-甲基環戊基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此獲得標題化合物(52%)。

【0510】 實施例68：4-胺基-1-環戊基-N-(4-乙炔基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-乙炔基苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(88%)。

【0511】 實施例69：4-胺基-6-氟-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使實施例36中所獲得之4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺50mg溶解於DMF 1.5mL中，於冰冷下，添加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氫鑰雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸)鹽 151mg。直接於冰冷下進行攪拌，於1小時後添加1-氯甲基-4-氟-1,4-二氫鑰雙環[2.2.2]辛烷雙(四氟硼酸)鹽151mg。進而攪拌1小時後，將反應溶液分層成氯仿與水。利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，過濾後進行濃縮。利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇=1/0→8/1)對殘渣進行純化，而獲得標題化合物2.7mg。

【0512】 實施例70：4-胺基-1-環戊基-N-(4-(三氟甲氧基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-(三氟甲氧基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物

(45%)。

【0513】 實施例71：4-胺基-N-(3-苄基苯基)-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用3-苄基苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(58%)。

【0514】 實施例72：4-胺基-1-環戊基-N-(4-(呋啶-2-基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-(呋啶-2-基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(32%)。

【0515】 實施例73：4-胺基-N-(4-氰基苯基)-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-胺基苯甲腈代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(69%)。

【0516】 實施例74：4-胺基-1-環戊基-N-(4-硝基苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-硝基苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(65%)。

【0517】 實施例75：4-胺基-N-(苯并[b]噻吩-5-基)-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用苯并[b]噻吩-5-胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(33%)。

【0518】 實施例76：4-胺基-1-環戊基-N-(4-乙炔基-3-氟苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-乙炔基-3-氟苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(34%)。

【0519】 實施例77：4-胺基-N-(4-溴-2-甲基苯基)-1-環戊基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用4-溴-2-甲基苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(51%)。

【0520】 實施例78：4-胺基-1-(3-氟丙-1-烯-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據參考例2之步驟1、2之方法，使用1,3-二氟丙烷-2-醇代替2-金剛烷醇而進行合成，藉此獲得4-胺基-1-(3-氟丙-1-烯-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸。依據實施例19，使用4-胺基-1-(3-氟丙-1-烯-2-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替1-(金剛烷-2-基)-4-胺基-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸，藉此獲得標題化合物(90%)。

【0521】 實施例79：4-胺基-7-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據參考例6之步驟1～步驟3之方法，使用1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-胺代替1-(氟甲基)環丙烷胺之鹽酸鹽而進行合成，藉此獲得5-碘-7-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺。依據實施例45，使用5-碘-7-(1-甲氧基-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧

啖-4-胺代替7-(1-(氟甲基)環丙基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺，藉此獲得標題化合物(70%)。

【0522】 實施例80：N-(4-(1H-吡啶-3-基)苯基)-4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例2之方法，使用4-(1H-吡啶-3-基)苯胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(94%)。

【0523】 實施例81：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(5-(甲氧基甲基)嘧啶-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例45之方法，使用參考例5步驟3中所獲得之7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺、與利用國際公開WO2010/058846號說明書所記載之方法所合成之5-(甲氧基甲基)吡啶-2-胺，而獲得標題化合物(64%)。

【0524】 實施例82：4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

使參考例10之步驟2中所獲得之4-胺基-1-(4,4-二氟環己基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸甲酯33mg溶解於甲醇2mL中，於室溫下添加5M氫氧化鈉水溶液0.05mL後，以60℃攪拌1小時。放置冷卻後，添加5M鹽酸水溶液0.2mL後，於減壓下進行濃縮。使所獲得之固體懸浮於DMF 2mL中，於室溫下添加4-(甲氧基甲基)苯胺17mg、

HATU 60mg及N,N-二異丙基乙基胺0.055mL後，於相同溫度下攪拌1小時。利用乙酸乙酯稀釋反應溶液後，進行水洗並利用飽和食鹽水洗淨。利用無水硫酸鈉將所獲得之有機層乾燥後，進行過濾，之後進行濃縮。使所獲得之殘渣懸浮於甲醇中，過濾後，於減壓下以60℃進行乾燥，藉此獲得標題化合物29mg。

【0525】 實施例83：4-胺基-1-環戊基-N-(4-(羥基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

向實施例1中所獲得之4-胺基-1-環戊基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺 90mg添加三氟乙酸1mL及水50μL，以100℃攪拌1小時。放置冷卻後，進行濃縮，向所獲得之殘渣添加氨-甲醇溶液，攪拌30分鐘。濃縮後，利用矽膠層析法對所獲得之殘渣進行純化(展開溶劑：氯仿/甲醇)，之後進行濃縮。利用甲醇將所獲得之析出物懸浮洗淨後，進行過濾，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物(58%)。

【0526】 實施例84：4-胺基-1-環戊基-N-(異苯并二氫吡喃-6-基)-1H-吡啶并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用異苯并二氫吡喃-6-胺代替4-(甲氧基甲基)苯胺而進行合成，藉此獲得標題化合物(60%)。

【0527】 實施例85：4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-咪啉基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使實施例55所示之4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺5.15g溶解於DMF 50mL中，添加碘化銅228mg、4-(丙-2-炔-1-基)咪啉5.24g、三乙胺5.0mL、四(三苯基磷)鈦1.38g，於脫氣後以100℃攪拌2小時。將反應溶液進行溶劑去除，利用矽膠管柱(氯仿/甲醇=1/0→8/1)對殘留物進行純化，將混入有副產物之溶出分進行溶劑去除後，進而利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇=1/0→4/1)進行純化，而獲得標題化合物2.78g。

【0528】 實施例86：4-胺基-6-(4-羥基-4-甲基戊-1-炔-1-基)-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例85之方法，使用2-甲基戊-4-炔-2-醇代替4-(丙-2-炔-1-基)咪啉，而以(36%)獲得標題化合物。

【0529】 實施例87：4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例85之方法，使用4-乙炔基四氫-2H-吡喃代替4-(丙-2-炔-1-基)咪啉，而以(66%)獲得標題化合物。

【0530】 實施例88：4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(吡咯啉-1-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例85之方法，使用1-(丙-2-炔-1-基)吡咯啉代替4-(丙-2-炔-1-基)咪啉，而以(46%)獲得標題化合物。

【0531】 實施例89：(R)-4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

於冰冷下向將氫化鈉(60%)371mg添加於DMF 15mL中而成之懸浮液添加(R)-(-)-四氫呋喃甲醇721 μ L並且進行攪拌，其後於室溫下攪拌30分鐘。向該溶液添加使實施例55所示之4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺800mg溶解於DMF 5mL中而成之溶液，並於80℃下徹夜攪拌。冷卻後，將反應溶液分層成乙酸乙酯與水，利用水與飽和食鹽水將有機層洗淨，利用硫酸鈉進行乾燥後，進行溶劑去除。利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇=1/0→8/1)對殘留物進行純化，而獲得標題化合物644mg。

【0532】 實施例90：4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-6-((1-甲基-1H-吡啶-4-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使實施例55所示之4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺1.2g溶解於DMF 40mL中，添加碘化銅53mg、4-乙炔基-1-甲基-吡啶890mg、三乙胺2.3mL、四(三苯基膦)鈀320mg，於脫氣後以110℃攪拌1.5小時。向反應溶液添加碳酸氫鈉水，利用氯仿進行萃取。利用水將有機層進行清洗，利用無水硫酸鎂進行乾燥，將有機溶液於減壓下進行濃縮。藉由逆相分取HPLC對殘渣進行純化，而獲得標題

化合物700mg。

【0533】 實施例91：4-胺基-6-(咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基乙炔基)-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例90之方法，使用3-乙炔基咪唑并[1,2-b]嗒咩代替4-乙炔基-1-甲基-吡唑，而以(58%)獲得標題化合物。

【0534】 實施例92：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例90之方法，使用3-乙炔基-1-甲基-吡唑代替4-乙炔基-1-甲基-吡唑，而以(28%)獲得標題化合物。

【0535】 實施例93：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例90之方法，使用5-乙炔基-1-甲基-咪唑代替4-乙炔基-1-甲基-吡唑，而以(37%)獲得標題化合物。

【0536】 實施例94：4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例90之方法，使用3-乙炔基吡啶代替4-乙炔基-1-甲基-吡唑，而以(34%)獲得標題化合物。

【0537】 實施例95：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并

[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

向實施例55所示之4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺150mg 添加碘化銅 6.6mg、丙炔 (1.0mol/L DMF 溶液)2.4mL、三乙胺146μL、二氯雙(三苯基膦)鉀24mg，並以80℃攪拌5小時。以氯仿與水分層反應溶液，使之通過相分離器。將濾液進行濃縮，利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇 = 1/0→8/1)對殘留物進行純化，將混入有副產物之溶出分進行溶劑去除後，進而利用矽膠管柱(氯仿/甲醇 = 1/0→8/1)進行純化，而獲得標題化合物107mg。

【0538】 實施例化合物96～102係藉由依據實施例89之方法，使用表1之化合物代替(R)-(-)-四氫呋喃甲醇進行合成而獲得。

【0539】 [表1]

實施例化合物	實施例化合物名	所使用之化合物	產率
96	(R)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-(2-甲氧基丙氧基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	(2R)-2-甲氧基丙烷-1-醇	66%
97	(S)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	(S)-((四氫呋喃-2-基)甲醇	72%
98	4-胺基-6-(2-氟乙氧基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-氟乙醇	17%
99	4-胺基-6-異丁氧基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-甲基丙烷-1-醇	7.50%
100	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-(2-甲氧基丙氧基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-甲氧基丙烷-1-醇	52%
101	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(((四氫呋喃-3-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	四氫-3-呋喃甲醇	64%
102	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(((四氫-2H-吡喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	四氫吡喃-2-甲醇	68%

【0540】 實施例化合物103～105係藉由依據實施

例85之方法，使用表2之化合物代替4-(丙-2-炔-1-基)咪啉進行合成而獲得。

【0541】 [表2]

實施例 化合物	實施例化合物名	所使用之化合物	產率
103	4-胺基-6-(3-(1-羥基環丁基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-(丙-2-炔-1-基)環丁烷-1-醇	46%
104	4-胺基-6-(3-環丙基-3-羥基丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-環丙基丙-2-炔-1-醇	63%
105	4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-(丙-2-炔-1-基)哌啶	15%

【0542】 實施例化合物106～108係藉由依據實施例36之方法，使用表3之化合物代替4-(甲氧基甲基)苯胺進行合成而獲得。

【0543】 [表3]

實施例 化合物	實施例化合物名	所使用之化合物	產率
106	4-胺基-N-(4-(呋喃-2-基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-(2-呋喃基)苯胺	68%
107	(E)-4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-N-(4-(丙-1-烯-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-[(E)-1-丙烯基]苯胺	56%
108	4-胺基-N-(4-乙炔基苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基苯胺	65%

【0544】 實施例109：(E)-4-胺基-6-(3-羥基丙-1-烯-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例62之步驟1～2之方法為參考，自參考例9所示之4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯、代替甲基硼酸之(E)-第三丁基二甲基((3-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)烯丙基)氧

基)矽烷進行反應，而獲得標題化合物(4%)。

【0545】 實施例110：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使實施例180所示之4-胺基-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺10mg溶解於THF 1.5mL中，添加乙酸3.3 μ L與四丁基氟化銨(1.0mol/L THF溶液)29 μ L，並攪拌30分鐘。將反應溶液進行濃縮，利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇=1/0 $\rightarrow$ 8/1)對殘留物進行純化，而獲得標題化合物6mg。

【0546】 實施例化合物111~114、118~126、128~132、134、142~144、151、152、155~163、165、166、168~170、172~178、181~189、191~193、195~200係藉由依據實施例90之方法，使用表4~7之化合物代替4-乙炔基-1-甲基-吡啶進行合成而獲得。

【0547】 [表4]

實施例 化合物	實施例化合物名	所使用之化合物	產率
111	4-胺基-6-(3-羥基-3-(吡啶-3-基)丁-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-(吡啶-3-基)-3-丁炔-2-醇	22%
112	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((4-(側氧基環己基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基環己酮	43%
113	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((2-甲氧基苯基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-乙炔基-2-甲氧基-苯	23%
114	4-胺基-6-((1-乙基-1H-吡啶-5-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-乙基-5-乙炔基-吡啶	71%
118	4-胺基-6-((1-乙基-1H-吡啶-4-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-乙基-4-乙炔基-吡啶	72%
119	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(噻吩-2-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-乙炔基噻吩	28%
120	4-胺基-6-((6-氯吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-氯-5-乙炔基-吡啶	2.3%
121	6-((1H-吡啶-3-基)乙炔基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-乙炔基-1H-吡啶	36%
122	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((3-((吡啶-4-基甲基)胺基)苯基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-乙炔基-N-(4-吡啶基甲基)苯胺	39%
123	4-胺基-6-((咪唑并[1,2-a]吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-乙炔基咪唑并[1,2-a]吡啶	55%
124	4-胺基-6-(3-羥基丁-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-丁炔-2-醇	29%
125	4-胺基-6-(3-(3-羥基氧雜環丁烷-3-基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-丙-2-炔基氧雜環丁烷-3-醇	57%
126	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((2-甲基噻唑-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基-2-甲基-噻唑	33%
128	6-((1H-吡咯并[2,3-b]吡啶-5-基)乙炔基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-乙炔基-1H-吡咯并[2,3-b]吡啶	53%
129	6-((1H-吡啶-5-基)乙炔基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-乙炔基-1H-吡啶	43%
130	4-胺基-6-((3-氟苯基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-乙炔基-3-氟-苯	37%

[表5]

131	4-胺基-6-((1-羥基環戊基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-乙炔基環戊醇	41%
132	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(4-甲基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-甲基-4-丙-2-炔基-哌啶	38%
134	4-胺基-6-(3-胺基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-甲基-3-丁炔-2-胺	30%
142	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-(3-甲基-3-咪啉丁-1-炔-1-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-(1,1-二甲基丙-2-炔基)咪啉	20%
143	4-胺基-6-(3-(4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-(丙-2-炔-1-基)噁烷-4-醇	23%
144	4-胺基-6-((1-異丙基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基-1-異丙基-吡唑	67%
151	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-硫代咪啉基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-丙-2-炔基硫代咪啉	51%
152	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-丙-2-炔基四氫吡喃	81%
155	4-胺基-6-((6-胺基吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-乙炔基吡啶-2-胺	64%
156	4-胺基-6-(3-(2,5-二氧雜咪唑啉-4-基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-丙-2-炔基咪唑啉-2,4-二酮	11%
157	4-胺基-6-(4-羥基己-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-己炔-3-醇	10%
158	4-胺基-6-((3,4-二氫-2H-苯并[b][1,4]噁吡-6-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	6-乙炔基-3,4-二氫-2H-1,4-苯并噁吡	73%
159	4-胺基-6-(氟[3,2-b]吡啶-6-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	6-乙炔基氟[3,2-b]吡啶	43%
160	6-((1H-吡唑-4-基)乙炔基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基吡唑-1-羧酸第三丁酯	10%
161	6-((1H-吡咯-2-基)乙炔基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-乙炔基吡咯-1-羧酸第三丁酯	51%
162	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(苯基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	苯乙炔	67%

[表6]

163	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-(3-甲基-3-(1H-吡咯-1-基)丁-1-炔-1-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-(1,1-二甲基丙-2-基)吡咯	38%
165	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((4-甲氧基苯基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-乙炔基-4-甲氧基-苯	25%
166	4-胺基-6-((1-羥基環丙基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-乙炔基環丙醇	26%
168	4-胺基-6-(3-(3-環丙基脲基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-環丙基-3-丙-2-炔基-脲	34%
169	6-(3-(1H-吡咯-1-基)丙-1-炔-1-基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-丙-2-炔基吡咯	2.8%
170	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-2-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-乙炔基-1-甲基-咪唑	18%
172	4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-2-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-乙炔基吡啶	17%
173	4-胺基-6-(5-((2-氟吡啶-3-基)氧基)戊-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-氟-3-戊-4-炔基-吡啶	65%
174	4-胺基-6-(3-羥基-3-甲基丁-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-甲基-3-丁炔-1-醇	31%
175	4-胺基-6-((5-氟吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-乙炔基-5-氟-吡啶	31%
176	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(噻吩-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-乙炔基噻吩	38%
177	4-胺基-6-((3-羥基四氫呋喃-3-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-乙炔基四氫呋喃-3-醇	86%
178	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(1-氧硫代咪啉基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-(丙-2-炔基-1-基)硫代咪啉 1-氧化物鹽酸鹽	100%
181	4-胺基-6-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基-1,3-二甲基-吡唑	79%
182	4-胺基-6-((1,5-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基-1,5-二甲基-吡唑	65%
183	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基-1-甲基-哌啶	30%

[表7]

184	4-胺基-6-((3、5-二甲基異噁唑-4-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基-3,5-二甲基-異噁唑	20%
185	4-胺基-6-((4-羥基四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基四氫吡喃-4-醇	66%
186	4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-4-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-乙炔基吡啶	7%
187	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(4-咪啉丁-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-(3-丁炔-1-基)咪啉	39%
188	4-胺基-6-(4-羥基戊-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-戊炔-2-醇	42%
189	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-(3-(4-甲氧基哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-甲氧基-1-丙-2-炔基-哌啶	63%
191	6-((1H-咪唑-5-基)乙炔基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-乙炔基-1H-咪唑	32%
192	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((6-甲氧基吡啶-3-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-乙炔基-2-甲氧基-吡啶	18%
193	4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(噻唑-5-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-乙炔基噻唑	46%
195	4-胺基-6-((5-氨基吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-乙炔基吡啶-3-甲腈	46%
196	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(嘧啶-5-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	5-乙炔基嘧啶	25%
197	4-胺基-6-(3-((2-甲氧基乙基)(甲基)胺基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	N-(2-甲氧基乙炔基)-N-甲基-丙-2-炔-1胺	56%
198	4-胺基-6-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	N,N-二甲基丙-2-炔-1-胺	13%
199	4-胺基-6-(3-環己基丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	丙-2-炔基環己烷	62%
200	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-(3-甲氧基丙-1-炔-1-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-甲基丙-1-炔	44%

【0548】 實施例化合物116與117係藉由依據實施例115之方法，使用表8之化合物代替4-((甲硫基)甲基)苯

胺進行合成而獲得。

【0549】 [表8]

實施例 化合物	實施例化合物名	所使用之化合物	產率
116	4- 胺 基 -6- 乙 氧 基 -N-(4-(呋 喃 -2- 基) 苯 基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-(2-呋喃基)苯胺	32%
117	(E)-4- 胺 基 -6- 乙 氧 基 -7-(1- 甲 基 環 丙 基)-N-(4-(丙-1-烯-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-[(E)-1-丙烯基]苯胺	23%

【0550】 實施例115：4-胺基-6-乙氧基-7-(1-甲基環丙基)-N-(4-(甲硫基)甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例59之方法，使用實施例127步驟1所示之4-胺基-6-乙氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸而進行合成，藉此獲得標題化合物(64%)。

【0551】 實施例127：4-胺基-6-乙氧基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

【0552】 (步驟1)4-胺基-6-乙氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

使實施例56步驟1所示之4-胺基-6-氯-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯714mg溶解於THF 12mL中，添加二甲基胺基吡啶155mg、二碳酸第三丁酯1.66g，以50℃攪拌1小時。

溶劑去除後，將殘渣分層成乙酸乙酯與水，利用水與

飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥後，進行濃縮。向該殘渣添加乙醇20mL及乙醇鈉(20%乙醇溶液)3mL，並徹夜攪拌。向反應溶液添加乙醇20mL及4N氫氧化鈉水溶液12mL，以80℃攪拌6小時。冷卻後，向反應溶液添加水30mL，利用蒸發器將乙醇去除。利用2N之HCl水溶液將殘渣之pH值調整至4，將所產生之析出物於冰冷下攪拌1小時後，進行濾取而獲得標題化合物400mg。

【0553】 (步驟2)4-胺基-6-乙氧基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟2之方法，使用步驟1中所獲得之4-胺基-6-乙氧基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸代替4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸而進行合成，藉此獲得標題化合物(56%)。

【0554】 實施例133：4-胺基-N-(4-甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(甲硫基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使實施例55所示之4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺100mg溶解於DMF 1ml中，於室溫下添加甲基硫醇鈉(約15%水溶液)330μl。攪拌30分鐘後，利用水進行稀釋，藉此獲得固體，濾取所獲得之固體，進行水洗，於減壓下以60℃進行乾燥，藉此獲得標題化合物87mg。

【0555】 實施例135：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

於冰冷下向將氫化鈉(60%)52mg添加於DMF 1mL中而成之懸浮液添加四氫呋喃甲醇100 μ L並且進行攪拌，其後於室溫下攪拌30分鐘。向該溶液添加使實施例56所示之4-胺基-6-氯-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺30mg溶解於DMF 1mL中而成之溶液，以80 $^{\circ}$ C徹夜攪拌。冷卻後，將反應溶液分層成乙酸乙酯與水，利用水與飽和食鹽水將有機層洗淨，利用硫酸鈉進行乾燥後，進行溶劑去除。藉由矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇 = 1/0 $\rightarrow$ 8/1)及HPLC對殘留物進行純化，而獲得標題化合物32.2mg。

【0556】 實施例化合物136~141係藉由依據實施例135之方法，使用表9之化合物代替四氫呋喃甲醇進行合成而獲得。

【0557】 [表9]

實施例 化合物	實施例化合物名	所使用之化合物	產率
136	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(2-(2-側氧基吡咯啉-1-基)乙氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-(2-羥基乙基)吡咯啉-2-酮	1.9%
137	4-胺基-6-(2-甲氧基-2-甲基丙氧基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-甲氧基-2-丙烷-1-醇	59%
138	4-胺基-6-(2-甲氧基乙氧基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-甲氧基乙醇	53%
139	4-胺基-6-(3-甲氧基-3-甲基丁氧基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	3-甲氧基-3-甲基丁醇	50%
140	4-胺基-6-(環戊基甲氧基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	環戊烷甲醇	57%
141	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	四氫吡喃-4-甲醇	41%

【0558】 實施例145：4-胺基-6-(4-(羥基甲基)苯基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使用微波反應裝置，將實施例55所示之4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺100mg、磷酸鉀148mg、(4-(羥基甲基)苯基)硼酸70mg、四(三苯基磷)鈰13mg於二噁烷2mL及水0.2mL之混合溶劑中以130℃攪拌1小時。向所獲得之反應溶液添加乙酸乙酯及水後，分層有機層。將所獲得之有機層於減壓下進行濃縮，利用矽膠層析法(展開溶劑：氯仿-甲醇)對殘渣進行純化。濃縮後，將所獲得之殘渣懸浮於甲醇中，進行濾取，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物57mg。

【0559】 實施例146：4-胺基-6-異丙氧基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使實施例56所示之4-胺基-6-氯-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺50mg溶解於DMF 1.5mL中，添加異丙氧基鈉160mg並以100℃加熱攪拌8小時。將反應溶液分層成乙酸乙酯與水，將有機層濃縮後，藉由逆相分取HPLC對殘渣進行純化，而獲得標題化合物2.9mg。

【0560】 實施例化合物147～150、203係藉由依據實施例145之方法，使用表10之化合物代替[4-(經基甲基)苯基]硼酸進行合成而獲得。

【0561】 [表10]

實施例 化合物	實施例化合物名	所使用之化合物	產率
147	6-(6-乙醯胺吡啶-3-基)-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	(6-乙醯胺-3-吡啶基)硼酸	34%
148	4-胺基-6-(4-經基苯基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯酚	49%
149	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(丙-1-烯-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	4,4,5,5-四甲基-2-(1-丙烯-2-基)-1,3,2-二氧雜硼烷	55%
150	4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-(1-甲基-1H-吡唑-4-基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	1-甲基-4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)-1H-吡唑	11%
203	4-胺基-6-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺	2-(3,6-二氫-2H-吡喃-4-基)-4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷	60%

【0562】 實施例153：4-胺基-6-(4-甲醯基苯基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例145為參考，使用4-甲醯基苯基硼酸代替(4-(羥基甲基)苯基)硼酸而進行反應。向所獲得之反應溶液添加乙酸乙酯及水後，分層有機層。將所獲得之有機層於減壓下進行濃縮，利用矽膠層析法(展開溶劑：氯仿-甲醇)對殘渣進行純化。濃縮後，利用甲醇使所獲得之殘渣懸浮，進行濾取，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物23mg。

【0563】 實施例154：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-苯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例153之方法，使用苯基硼酸代替4-甲醯基苯基硼酸而進行合成，藉此以(44%)獲得標題化合物。

【0564】 實施例164：4-胺基-6-(3-(羥基甲基)苯基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使用微波反應裝置，將實施例55所示之4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺100mg、磷酸鉀148mg、(3-(羥基甲基)苯基)硼酸70mg、四(三苯基磷)鈰13 mg於二噁烷2mL及水0.2mL之混合溶劑中以140℃攪拌1小時。向所獲得之反應溶液添加乙酸乙酯及水後，分層有機層。將所獲得之有機層於減壓下進行濃縮，利用矽膠層析法(展開溶劑：氯仿-甲醇)對殘渣進行純化。濃縮後，藉由逆相分取HPLC再次對所獲得之殘渣進行純化。利用飽和碳酸氫鈉而成為

鹼性後，利用氯仿進行萃取。將所獲得之有機層進行濃縮後，使殘渣懸浮於甲醇中，進行濾取，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物28mg。

【0565】 實施例167：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(1H-吡啶-4-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例164，使用4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)吡啶-1-羧酸第三丁酯代替[3-(羥基甲基)苯基]硼酸而進行反應，藉此獲得標題化合物16mg。

【0566】 實施例171：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(4-(4-甲基哌啶-1-基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例145，使用1-甲基-4-[4-(4,4,5,5-四甲基-1,3,2-二氧雜硼烷-2-基)苯基]哌啶代替(4-(羥基甲基)苯基)硼酸而進行反應，藉此獲得標題化合物84mg。

【0567】 實施例179：4-胺基-6-(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例164，使用(6-(羥基甲基)吡啶-3-基)硼酸代替(4-(羥基甲基)苯基)硼酸，藉此獲得標題化合物47mg。

【0568】 實施例180：4-胺基-6-(3-(第三丁基二甲基矽烷基)氧基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使實施例55所示之4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺50mg溶解於DMF 1mL中，添加碘化銅2mg、2-丙炔-1-醇65mg、三乙胺50 μ L、四(三苯基磷)鈰13mg，於脫氣後以100 $^{\circ}$ C攪拌1.5小時。反應結束後，將反應溶液分層成氯仿與水，利用飽和硫酸鈉將有機層乾燥後，進行過濾，之後進行濃縮。使殘渣溶解於二氯甲烷2mL中，添加咪唑6mg與第三丁基二甲基氯矽烷7mg，並於室溫下攪拌5小時。將反應溶液進行濃縮，利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇=1/0 $\rightarrow$ 8/1)對殘渣進行純化，而獲得標題化合物13mg。

【0569】 實施例190：4-胺基-6-(6-氟吡啶-3-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例164，使用(6-氟吡啶-3-基)硼酸代替(4-(羥基甲基)苯基)硼酸，藉此獲得標題化合物47mg。

【0570】 實施例194：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(嘧啶-5-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以實施例145為參考，使用嘧啶-5-基硼酸86mg代替(4-(羥基甲基)苯基)硼酸而進行反應。向所獲得之反應溶液添加乙酸乙酯及水後，分層有機層。將所獲得之有機層於減壓下進行濃縮，利用矽膠層析法(展開溶劑：氯仿-甲醇)對殘渣進行純化。濃縮後，藉由逆相分取HPLC再次對所獲得之殘渣進行純化。濃縮後，再次利用矽膠層析法(氯

仿-甲醇)對殘渣進行純化。使所獲得之殘渣懸浮於己烷-乙酸乙酯中，進行濾取，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物10mg。

【0571】 實施例201：4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

【0572】 (步驟1)4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

以實施例56步驟1之方法為參考，使用藉由依據參考例5之步驟1～4之方法，使用1-氟-2-甲基丙烷-2-胺之鹽酸鹽代替第三丁基胺進行合成所得之4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯代替4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯而進行合成，藉此獲得標題化合物(12%)。

【0573】 (步驟2)4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

以與實施例56步驟2之方法相同之方式，使用步驟1中所獲得之4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯而進行合成，藉此獲得標題化合物(75%)。

【0574】 (步驟3)4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以與實施例56步驟3之方法相同之方式，使用步驟2中

所獲得之4-胺基-6-氯-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸而進行合成，藉此獲得標題化合物(35%)。

【0575】 實施例202：4-胺基-7-(第三丁基)-6-氯-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

【0576】 (步驟1)4-胺基-6-氯-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

以實施例56步驟1之方法為參考，使用參考例5之步驟4中所獲得之4-胺基-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯代替4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯而進行合成，藉此獲得標題化合物(11%)。

【0577】 (步驟2)4-胺基-6-氯-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸之合成

以與實施例56步驟2之方法相同之方式，使用步驟1中所獲得之4-胺基-6-氯-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯而進行合成，藉此獲得標題化合物(74%)。

【0578】 (步驟3)4-胺基-7-(第三丁基)-6-氯-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

以與實施例56步驟3之方法相同之方式，使用步驟2中所獲得之4-胺基-6-氯-7-(第三丁基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸而進行合成，藉此獲得標題化合物(46%)。

【0579】 實施例 204：4-胺基-6-(1-羥基乙基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

使實施例64所示之6-乙醯基-4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺23mg溶解於甲醇2mL中，於室溫下添加硼氫化鈉7mg，並攪拌2小時。將反應溶液分層成乙酸乙酯與水，利用水、飽和食鹽水將有機層洗淨，利用無水硫酸鈉進行乾燥，濃縮後進行濃縮。利用矽膠管柱(乙酸乙酯/甲醇=1/0→8/1)對殘留物進行純化，而獲得標題化合物13.6mg。

【0580】 實施例205：4-胺基-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例90之方法，使用參考例11所示之4-胺基-6-溴-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺代替4-胺基-6-溴-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺，使用4-乙炔基四氫吡喃代替4-乙炔基-1-甲基-吡啶，而以(53%)獲得標題化合物。

【0581】 實施例206：4-胺基-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-咪啉丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例205之方法，使用4-丙-2-炔基咪啉代替4-乙炔基四氫吡喃，而以(42%)獲得標題化合物。

【0582】 實施例207：4-胺基-6-乙基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

【0583】 (步驟1)4-胺基-6-乙基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯之合成

使實施例65步驟1所示之4-胺基-7-(1-甲基環丙基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯20mg溶解於乙酸乙酯5mL中，添加10%鈰-碳5mg，於氫氣環境下攪拌2小時。利用矽藻土將不溶物進行過濾，將濾液進行濃縮，藉此獲得標題化合物20mg。

【0584】 (步驟2)4-胺基-6-乙基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例55步驟1～2之方法，使用步驟1中所獲得之4-胺基-6-乙基-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸酯代替4-胺基-6-溴-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-羧酸甲酯而獲得標題化合物(26%)。

【0585】 比較例1：1-(第三丁基)-3-(對甲苯甲醯基)吡啶并[3,4-d]嘧啶-4-胺之合成

依據Tetrahedron Letters, 52 (44), 5761-5763; 2011之方法進行合成，而獲得標題化合物(30%)。

【0586】 比較例2：4-胺基-7-環戊基-N-(4-苯氧基苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

依據實施例25之方法，使用4-苯氧基苯胺代替4-(甲氧

基甲基)苯胺，藉此獲得標題化合物(79%)。

【0587】 比較例3：4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

【0588】 (步驟1)N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-2-硝基-苯磺醯胺之合成

向4-(甲氧基甲基)苯胺1.0g及三乙胺1.5mL之氯仿溶液10mL添加2-硝基苯磺醯氯1.9g後，徹夜攪拌。濃縮後，利用矽膠層析法(展開溶劑：己烷-乙酸乙酯)進行純化後，進行濃縮，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物1.89g。

【0589】 (步驟2)N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-N-甲基-2-硝基-苯磺醯胺之合成

向步驟1中所獲得之N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-2-硝基-苯磺醯胺1.84g及碳酸鉀1.58g之DMF 20mL懸浮溶液添加碘甲烷0.53mL後，於室溫下攪拌2小時。利用乙酸乙酯及水將反應溶液進行稀釋。利用乙酸乙酯進行萃取後，將所獲得之有機層水洗2次，接著利用飽和食鹽水進行洗淨後，使用無水硫酸鈉進行乾燥。將所獲得之溶液進行過濾後，進行濃縮，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物2.04g。

【0590】 (步驟3)4-(甲氧基甲基)-N-甲基-苯胺之合成

向步驟2中所獲得之N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-N-甲基

-2-硝基-苯磺醯胺及碳酸鉀2.51g之DMF 10mL懸浮溶液添加3-甲基苯硫醇1.59mL，於室溫下攪拌5小時。利用乙酸乙酯-水將反應溶液進行稀釋，利用乙酸乙酯進行萃取。將所獲得之有機層水洗2次，接著利用飽和食鹽水進行洗淨後，使用無水硫酸鈉進行乾燥。將所獲得之溶液進行過濾後，進行濃縮，藉此獲得殘渣，利用矽膠層析法對所獲得之殘渣進行純化，進行濃縮，於減壓下進行乾燥，藉此獲得標題化合物0.81g。

【0591】 (步驟4)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

將4-(甲氧基甲基)-N-甲基-苯胺59mg、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯48μL、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈮(II)-二氯甲烷錯合物12mg、及參考例5之步驟3所示之7-(第三丁基)-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺50mg之DMA 1mL溶液於一氧化碳環境下以110℃攪拌1.5小時。利用矽膠層析法對反應溶液進行純化(展開溶劑：氯仿-甲醇)，濃縮後，藉由逆相分取系統再次進行純化。濃縮後，利用己烷-乙酸乙酯將所獲得之殘渣進行懸浮洗淨，過濾後，於減壓下以60℃進行乾燥，藉此獲得標題化合物3.5mg。

【0592】 比較例4：7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4-(甲胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

【0593】 (步驟1)7-(第三丁基)-5-碘-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺之合成

將參考例5之步驟2所示之7-(第三丁基)-4-氯-5-碘-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶400mg添加至甲基胺之THF溶液10mL中，利用微波反應裝置以120℃攪拌12小時。將所獲得之反應溶液進行濃縮後，利用鹼性矽膠層析法進行純化(展開溶劑：己烷-乙酸乙酯)，濃縮後獲得標題化合物400mg。

【0594】 (步驟2)7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-4-(甲胺基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺之合成

將步驟1中所獲得之7-(第三丁基)-5-碘-N-甲基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-4-胺、4-(甲氧基甲基)苯胺103mg、1,8-二氮雜雙環[5.4.0]十一-7-烯90μl、1,1-雙(二苯基膦)二茂鐵-二氯化鈹(II)-二氯甲烷錯合物24mg添加至DMA 1mL中後，於一氧化碳環境下以110℃攪拌2小時。利用矽膠層析法對所獲得之反應溶液進行純化(展開溶劑：己烷-乙酸乙酯)，濃縮後，再次利用鹼性矽膠層析法進行純化，之後進行濃縮，藉此獲得標題化合物52mg。

【0595】 比較例5：4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-甲醯胺之合成

依據實施例1之方法，使用參考例12所示之4-胺基-1-苯基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸代替4-胺基-1-環戊基-1H-吡唑并[3,4-d]嘧啶-3-羧酸而進行合成，藉此獲得標

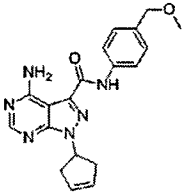
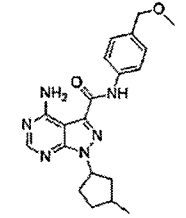
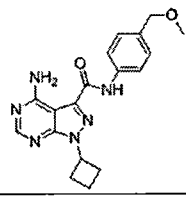
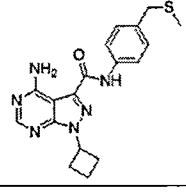
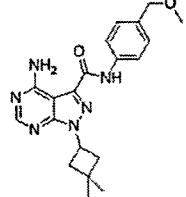
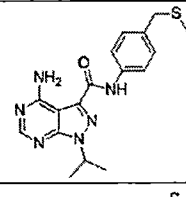
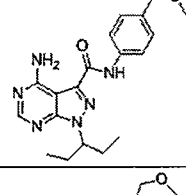
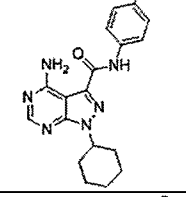
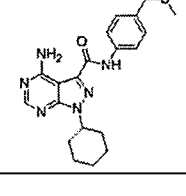
題化合物(33%)。

【0596】 將實施例化合物及比較例化合物之結構式與物性值示於表11~34。

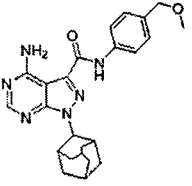
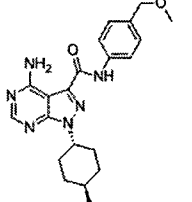
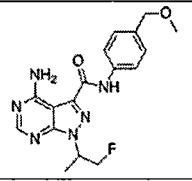
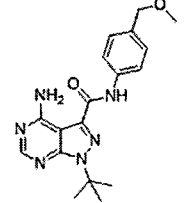
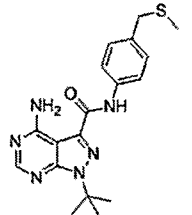
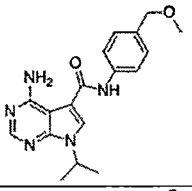
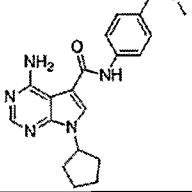
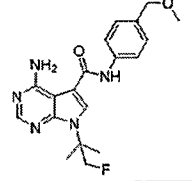
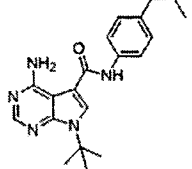
【0597】 [表11]

實施例 化合物	結構式	物性值
1		$m/z[M+H]^+$ 367.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.36 (1H, s), 8.51 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.09 (1H, brs), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.25 - 5.22 (1H, m), 4.38 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.15-2.11 (4H, m), 1.98 - 1.94 (2H, m), 1.74 - 1.69 (2H, m).
2		$m/z[M+H]^+$ 354.4 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.04 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.75 (9H, s).
3		$m/z[M+H]^+$ 383.9 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.35 (1H, s), 8.52 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.09 (1H, brs), 7.75 - 7.72 (2H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.25 - 5.21 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.16 - 2.11 (4H, m), 1.96 - 1.91 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.71 - 1.67 (2H, m).
4		$m/z[M+H]^+$ 389.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.43 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.89-7.87 (2H, m), 7.73 - 7.69 (3H, m), 6.91 (1H, dd, J = 3.4, 0.7 Hz), 6.58 (1H, dd, J = 3.4, 1.7 Hz), 5.26 - 5.20 (1H, m), 2.18 - 2.13 (4H, m), 1.98 - 1.90 (2H, m), 1.74 - 1.69 (2H, m).
5		$m/z[M+H]^+$ 414.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.23 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.65 - 7.61 (2H, m), 7.24 - 7.19 (2H, m), 7.10 - 7.04 (4H, m), 6.81 - 6.77 (1H, m), 5.25 - 5.21 (1H, m), 2.14 - 2.10 (4H, m), 1.96-1.93 (2H, m), 1.71 - 1.67 (2H, m).
6		$m/z[M+H]^+$ 393.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.24 (1H, s), 8.54 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 7.68 (1H, s), 7.51 (1H, dd, J = 8.0, 1.7 Hz), 7.20 (1H, d, J = 8.0 Hz), 5.25-5.21 (1H, m), 4.22 - 4.18 (1H, m), 3.25 (3H, s), 3.14 - 3.05 (2H, m), 2.86 (2H, td, J = 15.5, 3.6 Hz), 2.16-2.10 (4H, m), 1.96 - 1.93 (2H, m), 1.71 - 1.69 (2H, m).
7		$m/z[M+H]^+$ 349.2 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.39 (1H, s), 8.50 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.80 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.48 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.71 (1H, dd, J = 17.6, 11.0 Hz), 5.79 (1H, d, J = 17.8 Hz), 5.25 - 5.20 (2H, m), 2.15-2.13 (4H, m), 1.96 - 1.92 (2H, m), 1.71 - 1.68 (2H, m).
8		$m/z[M+H]^+$ 357.1 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.50 (1H, s), 8.40 (1H, brs), 8.25 (1H, s), 8.11 (1H, brs), 7.98 (1H, t, J = 2.0 Hz), 7.80 - 7.78 (1H, m), 7.41 (1H, t, J = 8.0 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 7.7, 1.6 Hz), 5.26 - 5.22 (1H, m), 2.18 - 2.11 (4H, m), 1.98 - 1.95 (2H, m), 1.72 - 1.69 (2H, m).
9		$m/z[M+H]^+$ 363.3 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.34 (1H, s), 8.51 (1H, s), 8.24 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.74 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 6.37 (1H, m), 6.29 - 6.23 (1H, m), 5.25 - 5.21 (1H, m), 2.15 - 2.11 (4H, m), 1.96 - 1.93 (2H, m), 1.84 (3H, dd, J = 6.6, 1.2 Hz), 1.71 - 1.69 (2H, m).

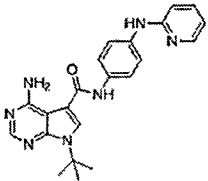
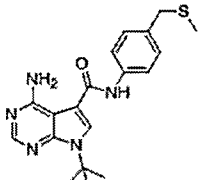
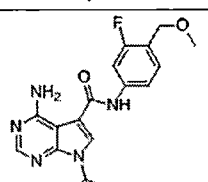
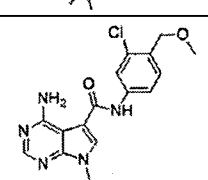
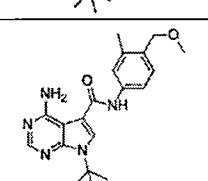
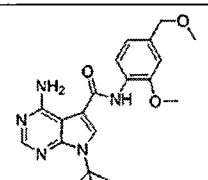
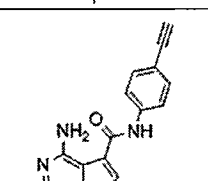
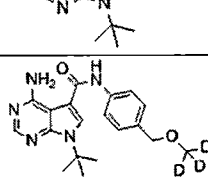
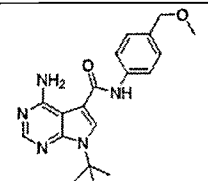
[表12]

10		$m/z[M+H]^+ + 365.1$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.43 (1H, s), 8.51 (1H, brs), 8.25 (1H, s), 8.12 (1H, brs), 7.79 - 7.77 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.82 (2H, s), 5.61 - 5.57 (1H, m), 4.38 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.99 - 2.86 (4H, m).
11		$m/z[M+H]^+ + 381.1$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.35-10.31 (1H, m), 8.52 (1H, br s), 8.23 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 7.78 - 7.73 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.37 - 5.19 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.29-1.18 (7H, m), 1.13 - 1.02 (3H, m).
12		$m/z[M+H]^+ + 354.5$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.50 (1H, s), 8.51 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, brs), 7.82 - 7.79 (2H, m), 7.33 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.36 - 5.34 (1H, m), 4.39 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.86 - 2.81 (2H, m), 2.46 - 2.38 (2H, m), 1.90 - 1.86 (2H, m).
13		$m/z[M+H]^+ + 370.3$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.49 (1H, s), 8.52 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, brs), 7.78 - 7.75 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.38 - 5.34 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.86 - 2.79 (2H, m), 2.46 - 2.39 (2H, m), 1.96 (3H, s), 1.91-1.86 (2H, m).
14		$m/z[M+H]^+ + 382.5$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.43 (1H, s), 8.49 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, brs), 7.79 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.34 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 5.39 - 5.31 (1H, m), 4.39 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.67 - 2.62 (2H, m), 2.29 - 2.24 (2H, m), 1.28 (6H, s).
15		$m/z[M+H]^+ + 357.8$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.40 (1H, s), 8.53 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.09 (1H, brs), 7.75 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.10 - 5.07 (1H, m), 3.68 (2H, s), 1.95 (3H, s), 1.55 (6H, d, $J = 6.6$ Hz).
16		$m/z[M+H]^+ + 386.4$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.38 (1H, s), 8.56 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 7.76 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.66 - 4.60 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.11 - 2.03 (2H, m), 1.95 (3H, s), 1.94 - 1.85 (2H, m), 0.67 (6H, t, $J = 7.3$ Hz).
17		$m/z[M+H]^+ + 381.1$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.38 (1H, s), 8.51 (1H, br s), 8.25 (1H, s), 8.07 (1H, br s), 7.80 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.73 - 4.68 (1H, m), 4.38 (2H, s), 3.29 (3H, s), 2.14 - 1.84 (6H, m), 1.76 - 1.69 (1H, m), 1.54 - 1.41 (2H, m), 1.33 - 1.22 (1H, m).
18		$m/z[M+H]^+ + 397.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.39 (1H, s), 8.53 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.10 (1H, brs), 7.77 - 7.75 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.73-4.67 (1H, m), 3.68 (2H, s), 2.09 - 1.86 (6H, m), 1.95 (3H, s), 1.73 - 1.70 (1H, m), 1.48-1.42 (2H, m), 1.28 - 1.22 (1H, m).

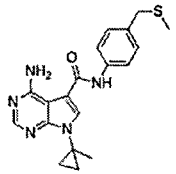
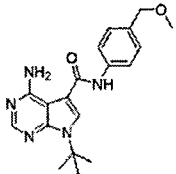
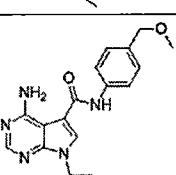
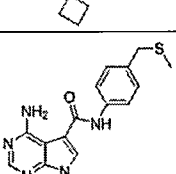
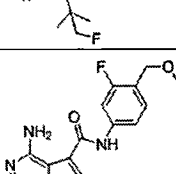
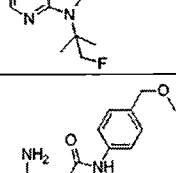
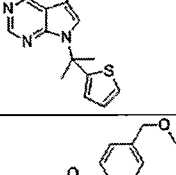
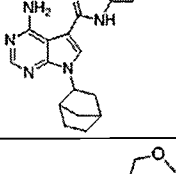
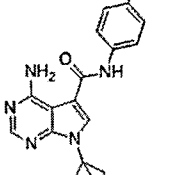
[表13]

19		$m/z[M+H]^+ 433.5$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.21 (1H, s), 8.52 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.88 (1H, s), 4.39 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.70 (2H, m), 2.34 - 2.31 (2H, m), 2.00 - 1.90 (6H, m), 1.78 (2H, brs), 1.61 - 1.58 (2H, m).
20		$m/z[M+H]^+ 395.0$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.40 (1H, s), 8.52 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.09 (1H, brs), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.70 - 4.64 (1H, m), 4.38 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.16 - 2.06 (2H, m), 1.95 - 1.92 (2H, m), 1.84 - 1.81 (2H, m), 1.49 - 1.48 (1H, m), 1.22 - 1.13 (2H, m), 0.93 (3H, d, J = 6.6 Hz).
21		$m/z[M+H]^+ 359.1$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.47 (1H, s), 8.52 (1H, brs), 8.26 (1H, s), 8.16 (1H, brs), 7.79 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.33 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.28 - 5.26 (1H, m), 5.05 - 4.73 (2H, m), 4.39 (2H, s), 3.28 (3H, s), 1.50 (3H, dd, J = 7.0, 1.3 Hz).
22		$m/z[M+H]^+ 355.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.24 (1H, s), 8.52 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.01 (1H, brs), 7.75 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.77 (9H, s).
23		$m/z[M+H]^+ 371.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.22 (1H, s), 8.52 (1H, br s), 8.22 (1H, s), 8.00 (1H, br s), 7.70 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 3.66 (2H, s), 3.30 (3H, s), 1.77 (9H, s).
24		$m/z[M+H]^+ 341.3$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.02 (1H, s) 8.38 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.96-4.93 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.48 (6H, d, J = 6.4 Hz)
25		$m/z[M+H]^+ 366.3$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.01 (1H, s) 8.34 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.10-5.06 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.18-2.14 (2H, m), 1.91-1.83 (4H, m), 1.73-1.71 (2H, m)
26		$m/z[M+H]^+ 373.5$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.10 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.4 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.02 (2H, d, J = 47.3 Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.74 (6H, s)
27		$m/z[M+H]^+ 352.2$ 1H-NMR(400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.98 (s, 1H) 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.55 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 7.16 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 2.53-2.49 (m, 2H), 1.74 (s, 9H), 1.59-1.53 (m, 2H), 0.87 (t, J = 7.3 Hz, 3H),

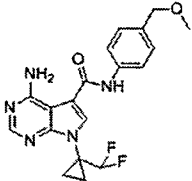
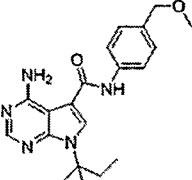
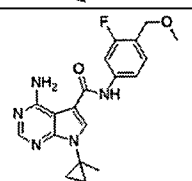
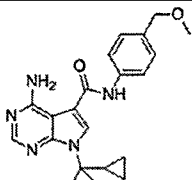
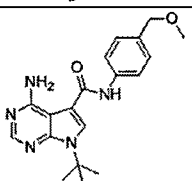
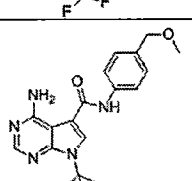
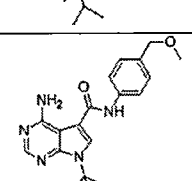
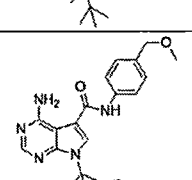
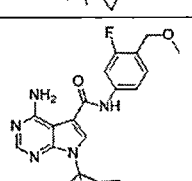
[表14]

28		$m/z[M+H]^+ 402.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.96 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.17 - 8.12 (4H, m), 7.66 (2H, d, $J = 9.0$ Hz), 7.56 - 7.51 (3H, m), 6.80 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 6.70 (1H, td, $J = 5.0, 2.4$ Hz), 1.74 (9H, s).
29		$m/z[M+H]^+ 370.3$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.05 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.61 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.67 (2H, s), 1.95 (3H, s), 1.74 (9H, s).
30		$m/z[M+H]^+ 372.3$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.19 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 12.7, 2.0$ Hz), 7.46 - 7.37 (2H, m), 4.40 (2H, s), 3.28 (3H, s), 1.74 (9H, s).
31		$m/z[M+H]^+ 388.1$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.15 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.86 (1H, d, $J = 2.0$ Hz), 7.65 (1H, dd, $J = 8.4, 2.1$ Hz), 7.45 (1H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.44 (2H, s), 3.33 (3H, s), 1.74 (9H, s).
32		$m/z[M+H]^+ 368.3$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.97 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.50 - 7.49 (2H, m), 7.26 - 7.23 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.74 (9H, s).
33		$m/z[M+H]^+ 384.3$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 9.56 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.44 (1H, d, $J = 8.0$ Hz), 7.03 (1H, d, $J = 1.2$ Hz), 6.90 (1H, dd, $J = 8.2, 1.1$ Hz), 4.40 (2H, s), 3.81 (3H, s), 3.30 (3H, s), 1.73 (9H, s).
34		$m/z[M+H]^+ 334.1$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.16 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.82 - 7.67 (2H, m), 7.53 - 7.43 (2H, m), 4.13 (1H, s), 1.76 (9H, s).
35		$m/z[M+H]^+ 357.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.06 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.74 - 7.57 (2H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.54$ Hz), 4.37 (2H, s), 1.75 (9H, s).
36		$m/z[M+H]^+ 353.4$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.01 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.69 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.16 (2H, m), 1.01 (2H, m).

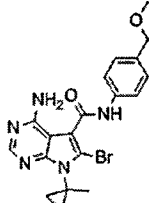
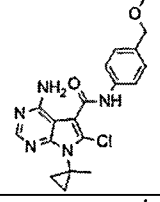
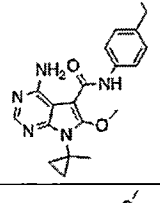
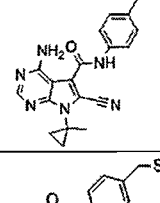
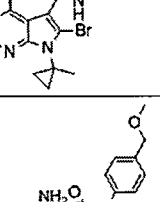
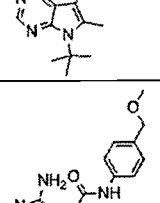
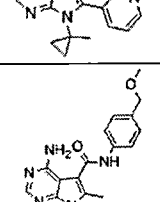
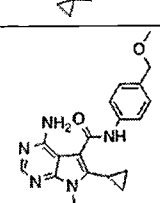
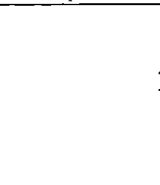
[表15]

37		$m/z[M+H]^+ + 368.9$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.01 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 3.66 (2H, s), 1.94 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.16 (2H, m), 1.01 (2H, m).
38		$m/z[M+H]^+ + 369.3$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.05 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.23 (2H, q, $J = 7.4$ Hz), 1.70 (6H, t, $J = 7.9$ Hz), 0.56 (3H, t, $J = 7.4$ Hz).
39		$m/z[M+H]^+ + 367.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.02 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.08 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.72-2.64 (2H, m), 2.40 - 2.35 (2H, m), 2.07 - 2.00 (1H, m), 1.90 - 1.88 (1H, m), 1.67 (3H, s).
40		$m/z[M+H]^+ + 388.3$ ^1H-NMR(400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.09 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.63 - 7.61 (2H, m), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$Hz), 5.02 (2H, d, $J = 47.3$ Hz), 3.66 (2H, s), 1.95 (3H, s), 1.74 (6H, brs)
41		$m/z[M+H]^+ + 390.1$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.24 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.67 - 7.64 (1H, m), 7.47 - 7.37 (2H, m), 5.02 (2H, d, $J = 47.1$ Hz), 4.40 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.74 (6H, s).
42		$m/z[M+H]^+ + 422.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.14 (1H, s), 8.46 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.67 - 7.65 (2H, m), 7.34 - 7.30 (3H, m), 6.92 - 6.90 (2H, m), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.19 (6H, s).
43		$m/z[M+H]^+ + 393.5$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.01 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.66 - 7.63 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.67 - 4.64 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.45 (1H, m), 2.36 (1H, m), 2.02 - 1.96 (1H, m), 1.86 - 1.83 (1H, m), 1.78 - 1.76 (1H, m), 1.61 - 1.54 (2H, m), 1.39 - 1.37 (1H, m), 1.30 - 1.28 (2H, m).
44		$m/z[M+H]^+ + 364.0$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.06 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.70 (1H, s), 2.41 (6H, s).
45		$m/z[M+H]^+ + 370.3$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.07 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.71 - 4.59 (2H, m), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.32 (4H, m).

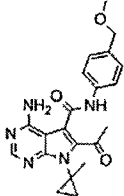
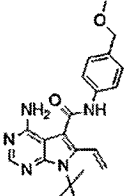
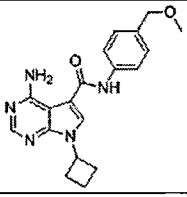
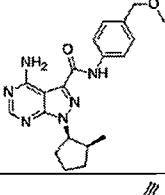
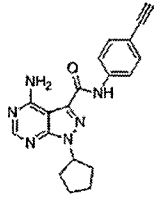
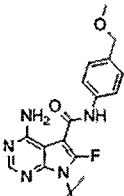
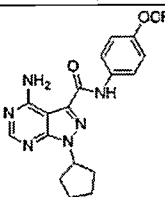
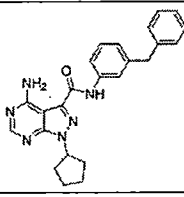
[表16]

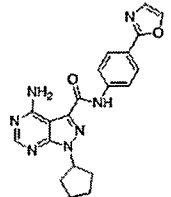
46		$m/z[M+H]^+ 388.1$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.11 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.68 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.29 - 6.01 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.51 - 1.45 (4H, m).
47		$m/z[M+H]^+ 366.3$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.01 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.84 - 1.80 (2H, m), 1.13 - 1.11 (2H, m), 1.03 - 1.02 (2H, m), 0.78 (3H, t, $J = 7.3$ Hz).
48		$m/z[M+H]^+ 370.1$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.16 (1H, s), 8.29 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.66 (1H, dd, $J = 12.6, 1.8$ Hz), 7.46 (1H, dd, $J = 8.4, 1.8$ Hz), 7.38 (1H, t, $J = 8.3$ Hz), 4.39 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.18 - 1.16 (2H, m), 1.03 - 1.00 (2H, m).
49		$m/z[M+H]^+ 378.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.00 (1H, s), 8.28 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.55 (1H, m), 1.11 - 1.08 (2H, m), 0.98 - 0.95 (2H, m), 0.40 - 0.37 (2H, m), 0.34 - 0.31 (2H, m).
50		$m/z[M+H]^+ 390.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.12 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.31 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.19 - 6.91 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.80 (6H, s).
51		$m/z[M+H]^+ 382.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.04 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.23-3.17 (1H, m), 1.67 (6H, s), 0.70 (6H, d, $J = 6.8$ Hz).
52		$m/z[M+H]^+ 396.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.01 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.85 (6H, s), 0.91 (9H, s).
53		$m/z[M+H]^+ 380.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.08 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 7.29 (2H, d, $J = 8.3$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.86 - 1.81 (1H, m), 1.62 (6H, s), 0.56 - 0.47 (4H, m).
54		$m/z[M+H]^+ 398.2$ ^1H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ ppm: 10.21 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.65 (1H, dd, $J = 12.6, 1.8$ Hz), 7.46 - 7.37 (2H, m), 4.40 (2H, s), 3.28 (3H, s), 1.84 (1H, m), 1.63 (6H, s), 0.55 - 0.49 (4H, m).

[表17]

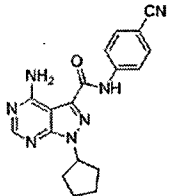
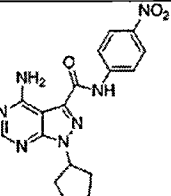
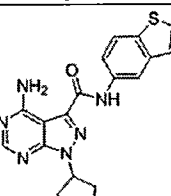
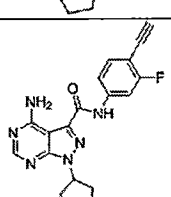
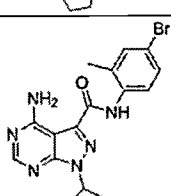
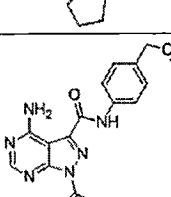
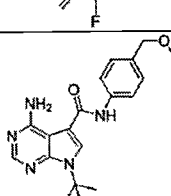
55		$m/z[M+H]^+ 432.0$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.51 (1H, s) 8.34 (1H, s) 7.62 (2H, d, J = 8.29 Hz) 7.3 (2H, d, J = 8.29 Hz) 4.47 (2H, s) 3.40 (3H, s) 1.61 (3H, s) 1.38 - 1.10 (4H, m)
56		$m/z[M+H]^+ 386.1$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.50 (1H, s) 8.35 (1H, s) 7.56 - 7.66 (2H, m) 7.38 (2H, d, J = 8.29 Hz) 4.47 (2H, s) 3.40 (3H, s) 1.60 (3H, s) 1.51 - 1.14 (4H, m)
57		$m/z[M+H]^+ 382.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.62 (1H, s) 8.15 (1H, s) 7.68 (2H, d, J = 8.29 Hz) 7.53 (2H, brs) 7.30 (2H, d, J = 8.29 Hz) 4.38 (2H, s) 4.15 (3H, s) 3.28 (3H, s) 1.57 (3H, s) 1.24 - 1.13 (2H, m) 1.13 - 1.00 (2H, m)
58		$m/z[M+H]^+ 377.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.79 (1H, s) 8.32 (1H, s) 7.66 (2H, d, J = 8.54 Hz) 7.59 (2H, br s) 7.36 (2H, d, J = 8.54 Hz) 4.40 (2H, s) 3.29 (3H, s) 1.58 (3H, s) 1.40 - 1.27 (2H, m) 1.25 - 1.12 (2H, m)
59		$m/z[M+H]^+ 448.0$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.48 (1H, s) 8.34 (1H, s) 7.59 (2H, d, J = 8.54 Hz) 7.35 (2H, d, J = 8.29 Hz) 7.05 (2H, brs) 3.69 (2H, s) 2.02 (3H, s) 1.60 (3H, s) 1.38 - 1.12 (4H, m)
60		$m/z[M+H]^+ 368.2$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.26 (1H, s) 7.58 (2H, br d, J = 7.80 Hz) 7.45 (1H, s) 7.37 (2H, br d, J = 7.80 Hz) 6.12 (2H, br s) 4.46 (2H, s) 3.40 (3H, s) 2.83 (3H, s) 1.93 (9H, s)
61		$m/z[M+H]^+ 429.1$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.28 (1H, s) 8.74 - 8.69 (1H, m) 8.66 - 8.61 (1H, m) 8.26 (1H, s) 8.05 - 7.96 (1H, m) 7.58 - 7.50 (1H, m) 7.27 - 7.13 (6H, m) 4.30 (2H, s) 3.23 (3H, s) 1.66 (3H, s) 0.92 - 0.63 (4H, m)
62		$m/z[M+H]^+ 366.2$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.35 (1H, s) 7.56 (2H, d, J = 8.54 Hz) 7.45 (1H, br s) 7.37 (2H, d, J = 8.29 Hz) 6.56 (2H, br s) 4.46 (2H, s) 3.40 (3H, s) 2.84 (3H, s) 1.56 (3H, s) 1.33 - 1.12 (4H, m)
63		$m/z[M+H]^+ 392.3$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.36 (1H, s) 8.12 (1H, s) 7.62 (2H, br d, J = 8.05 Hz) 7.38 (2H, d, J = 8.54 Hz) 4.46 (2H, s) 3.41 (3H, s) 2.14 - 2.05 (1H, m) 1.65 (3H, s) 1.39 - 1.00 (8H, m)

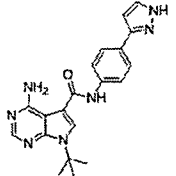
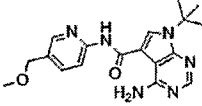
[表18]

64		$m/z[M+H]^+ 394.1$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 9.77 (1H, s) 8.44 (1H, s) 7.69 - 7.64 (2H, m) 7.38 - 7.33 (2H, m) 7.07 - 7.03 (2H, m) 4.46 (2H, s) 3.39 (3H, s) 2.82 (3H, s) 1.90 (3H, s) 1.18 - 1.05 (4H, m)
65		$m/z[M+H]^+ 378.3$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.36 (1H, s) 8.02 (1H, s) 7.53 (2H, d, J = 8.54 Hz) 7.38 - 7.33 (2H, m) 7.19 - 7.08 (1H, m) 6.00 - 5.89 (2H, m) 4.45 (2H, s) 3.40 (3H, s) 1.59 (3H, s) 1.32 - 1.08 (4H, m)
66		$m/z[M+H]^+ 353.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.06 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 5.18 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.50 - 2.45 (4H, m), 1.90 - 1.86 (2H, m).
67		$m/z[M+H]^+ 381.4$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.22 (1H, s), 8.51 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 7.76 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (2H, m), 5.30-5.27 (1H, m), 4.39 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.36-1.22 (7H, m), 0.47 (2H, d, J = 6.8 Hz).
68		$m/z[M+H]^+ 347.3$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.48 (1H, s), 8.42 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 7.86 - 7.83 (2H, m), 7.58 (1H, m), 7.50 - 7.47 (2H, m), 5.25 - 5.21 (1H, m), 2.14 - 2.07 (4H, m), 1.96 - 1.92 (2H, m), 1.71 - 1.68 (2H, m).
69		$m/z[M+H]^+ 370.3$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 9.94 (1H, s) 8.19 (1H, s) 7.71 - 7.53 (2H, m) 7.44 (2H, br s) 7.31 (2H, d, J = 8.54 Hz) 4.38 (2H, s) 3.28 (3H, s) 1.52 (3H, s) 1.31 - 1.13 (2H, m) 1.12 - 1.03 (2H, m)
70		$m/z[M+H]^+ 407.4$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.54 (1H, s), 8.44 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.08 (1H, brs), 7.93 - 7.89 (2H, m), 7.38 (2H, d, J = 8.8 Hz), 5.27 - 5.19 (1H, m), 2.18 - 2.11 (4H, m), 1.99 - 1.89 (2H, m), 1.74 - 1.68 (2H, m).
71		$m/z[M+H]^+ 413.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.28 (1H, s), 8.48 (1H, brs), 8.23 (1H, s), 8.04 (1H, brs), 7.65 - 7.54 (3H, m), 7.31-7.23 (4H, m), 7.20 - 7.15 (1H, m), 7.04 - 7.02 (1H, m), 5.24 - 5.20 (1H, m), 3.94 (2H, s), 2.14 - 2.09 (4H, m), 1.95 - 1.91 (2H, m), 1.71 - 1.68 (2H, m).

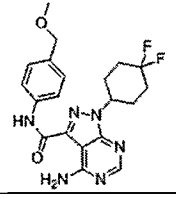
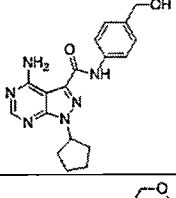
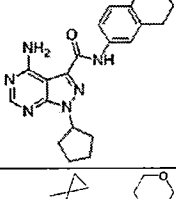
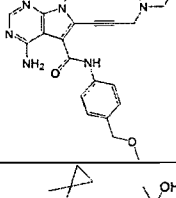
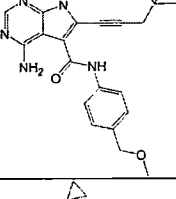
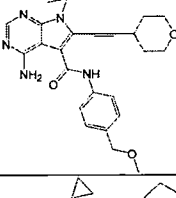
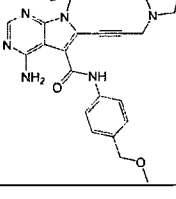
72		$m/z[M+H]^+ = 390.1$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.57 (1H, s), 8.42 (1H, brs), 8.25 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 1.0 Hz), 8.10 (1H, brs), 8.00 (4H, m), 7.36 (1H, d, J = 0.7 Hz), 5.28 - 5.20 (1H, m), 2.17 - 2.12 (4H, m), 1.99 - 1.92 (2H, m), 1.72 - 1.68 (2H, m).

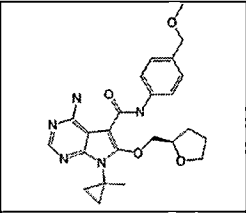
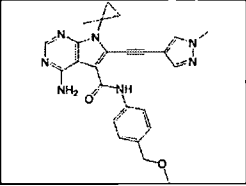
[表19]

73		$m/z[M+H]^+ = 348.3$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.69 (1H, s), 8.31 (1H, brs), 8.25 (1H, s), 8.11 (1H, brs), 8.06 - 8.03 (2H, m), 7.86 - 7.83 (2H, m), 5.27-5.20 (1H, m), 2.19 - 2.10 (4H, m), 1.98 - 1.89 (2H, m), 1.75 - 1.69 (2H, m).
74		$m/z[M+H]^+ = 368.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.85 (1H, s), 8.29 - 8.25 (4H, m), 8.18 - 8.13 (3H, m), 5.27-5.23 (1H, m), 2.20 - 2.11 (4H, m), 1.99 - 1.94 (2H, m), 1.73 - 1.69 (2H, m).
75		$m/z[M+H]^+ = 379.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.46 (1H, s), 8.56 (1H, brs), 8.39 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.24 (1H, s), 8.07 (1H, brs), 7.99 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.78 (1H, d, J = 5.6 Hz), 7.75 - 7.72 (1H, m), 7.48 - 7.46 (1H, m), 5.28 - 5.21 (1H, m), 2.20 - 2.07 (4H, m), 2.00 - 1.91 (2H, m), 1.75 - 1.65 (2H, m).
76		$m/z[M+H]^+ = 365.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.75 (1H, s), 8.45 (1H, brs), 8.37 (1H, s), 8.24 (1H, brs), 8.01 (1H, dd, J = 12.2, 2.0 Hz), 7.83 (1H, dd, J = 8.5, 2.2 Hz), 7.75 - 7.65 (1H, m), 5.39 - 5.32 (1H, m), 4.57 (1H, s), 2.31 - 2.19 (4H, m), 2.10 - 2.02 (2H, m), 1.87 - 1.77 (2H, m).
77		$m/z[M+H]^+ = 417.0$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.06 (1H, s), 8.46 (1H, brs), 8.24 (1H, s), 8.05 (1H, brs), 7.53 - 7.41 (3H, m), 5.26 - 5.23 (1H, m), 2.26 (3H, s), 2.14 - 2.09 (4H, m), 1.95 - 1.93 (2H, m), 1.72-1.66 (2H, m).
78		$m/z[M+H]^+ = 357.1$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.55 (1H, s), 8.62 (1H, brs), 8.34 (1H, s), 8.29 (1H, brs), 7.78 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.34 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.38 (1H, s), 5.74 (1H, s), 5.65 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.62 (1H, s), 4.39 (2H, s), 3.29 (3H, s).
79		$m/z[M+H]^+ = 347.3$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm: 10.08 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.65 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.94 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.13 (3H, s), 1.70 (6H, s).

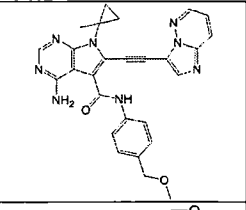
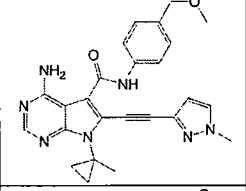
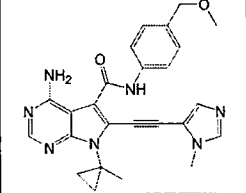
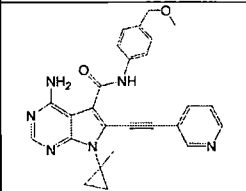
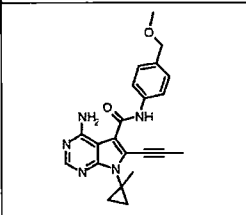
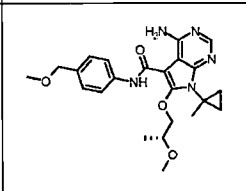
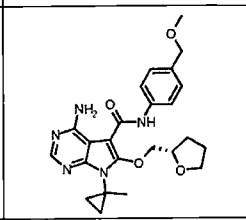
80		$m/z[M+H]^+ 376.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.10 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.93 (1H, brs), 7.78 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.73 - 7.70 (2H, m), 7.68 (1H, brs), 6.67 (1H, m), 1.75 (9H, s).
81		$m/z[M+H]^+ 355.1$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.83 (1H, s) 8.64 (1H, s) 8.34 (1H, d, $J = 2.20$ Hz) 8.14 (1H, d, $J = 8.54$ Hz) 8.12 (1H, s) 7.77 (1H, dd, $J = 8.66, 2.56$ Hz) 4.41 (2H, s) 3.30 (3H, s) 1.73 (9H, s)

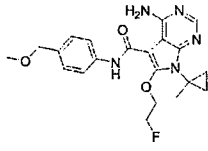
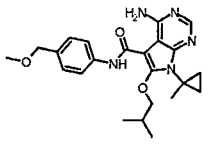
[表20]

82		$m/z[M+H]^+ 417.4$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.44 (1H, s), 8.52 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 8.11 (1H, br s), 7.76 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 5.01 - 4.91 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.39 - 1.98 (8H, m).
83		$m/z[M+H]^+ 353.1$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.29 (1H, s), 8.52 (1H, br s), 8.24 (1H, s), 8.06 (1H, br s), 7.74 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.32 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 5.28 - 5.15 (2H, m), 4.48 (2H, d, $J = 5.6$ Hz), 2.18 - 2.09 (4H, m), 1.99 - 1.90 (2H, m), 1.73 - 1.66 (2H, m).
84		$m/z[M+H]^+ 379.1$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.22 (1H, s), 8.49 (1H, br s), 8.22 (1H, s), 8.04 (1H, br s), 7.61 - 7.58 (1H, m), 7.57 - 7.53 (1H, m), 7.02 (1H, d, $J = 8.1$ Hz), 5.26 - 5.17 (1H, m), 4.64 (2H, s), 3.88-3.84 (2H, m), 2.80-2.76 (2H, m), 2.15 - 2.08 (4H, m), 1.98 - 1.89 (2H, m), 1.73 - 1.61 (2H, m).
85		$m/z[M+H]^+ 475.3$ 1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ ppm: 9.28 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.36 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.46 (2H, s), 3.78 (2H, s), 3.74 - 3.73 (4H, m), 3.38 (3H, s), 2.70 - 2.68 (4H, m), 1.62 (3H, s), 1.39 - 1.36 (2H, m), 1.16 - 1.14 (2H, m).
86		$m/z[M+H]^+ 448.4$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.92 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.66 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.76 (1H, s), 4.35 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.72 (2H, s), 1.49 (3H, s), 1.23 (6H, s), 1.23 - 1.04 (4H, m).
87		$m/z[M+H]^+ 460.4$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 9.96 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.65 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.56 (2H, br s), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.34 (2H, s), 3.78 - 3.76 (2H, m), 3.44 - 3.42 (2H, m), 3.25 (3H, s), 3.12 - 3.08 (1H, m), 1.85 - 1.83 (2H, m), 1.64-1.62 (2H, m), 1.49 (3H, s), 1.24 - 1.22 (2H, m), 1.07 - 1.05 (2H, m).
88		$m/z[M+H]^+ 459.2$ 1H-NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm: 10.02 (1H, s), 8.16 (1H, s), 7.64 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.53 (2H, s), 7.28 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.35 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.24 (3H, s), 2.56 - 2.54 (4H, m), 1.58 - 1.55 (4H, m), 1.49 (3H, s), 1.24 - 1.23 (2H, m), 1.07 - 1.05 (2H, m).

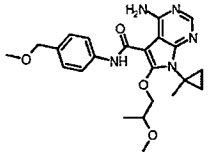
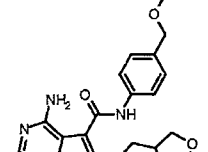
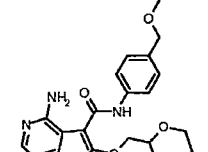
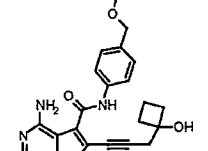
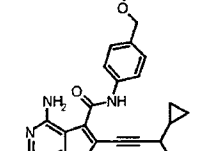
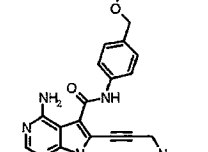
89		$m/z[M+H]^+ = 452.3$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.61 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.62 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.27 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.51 (1H, dd, $J = 9.7, 2.4$ Hz), 4.34 (2H, s), 4.30 (1H, td, $J = 7.2, 2.4$ Hz), 4.23 (1H, dd, $J = 9.5, 7.7$ Hz), 3.76 - 3.64 (2H, m), 3.25 (3H, s), 2.07 - 1.96 (1H, m), 1.89 - 1.78 (2H, m), 1.71 - 1.68 (1H, m), 1.58 (3H, s), 1.27 - 1.01 (4H, m).
90		$m/z[M+H]^+ = 456.1$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.11 (1H, s), 8.22 (1H, brs), 8.17 (1H, s), 7.72 - 7.63 (5H, m), 7.31 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.88 (3H, s), 3.27 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.29 (2H, m), 1.13 (2H, m).

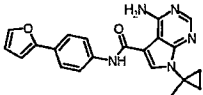
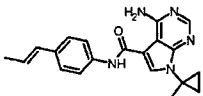
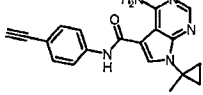
[表21]

91		$m/z[M+H]^+ = 493.5$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.20 (1H, s), 8.47 (1H, dd, $J = 4.4, 1.5$ Hz), 8.28 - 8.26 (1H, m), 8.23 (2H, brs), 7.73 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 7.68 (2H, m), 7.39 - 7.36 (1H, m), 7.32 (2H, d, $J = 8.8$ Hz), 4.38 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.36 (2H, m), 1.20 (2H, m).
92		$m/z[M+H]^+ = 456.2$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.19 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.83 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 7.74 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.64 (2H, brs), 7.30 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 6.53 (1H, d, $J = 2.2$ Hz), 4.36 (2H, s), 3.90 (3H, s), 3.27 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.31 (2H, m), 1.13 (2H, m).
93		$m/z[M+H]^+ = 456.4$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.28 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.84 (1H, brs), 7.67 (2H, d, $J = 8.5$ Hz), 7.52 (2H, brs), 7.37 - 7.29 (3H, m), 4.36 (2H, s), 3.61 (3H, s), 3.27 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.31 (2H, m), 1.16 (2H, m).
94		$m/z[M+H]^+ = 453.1$ ^1H -NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 10.31 (1H, s), 8.95 - 8.62 (2H, m), 8.26 (1H, s), 7.92 (1H, d, $J = 7.7$ Hz), 7.71 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 7.60 - 7.49 (3H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.4$ Hz), 4.35 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.33 - 1.31 (2H, m), 1.19 - 1.17 (2H, m).
95		$m/z[M+H]^+ = 390.4$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.96 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.67 (2H, d, $J = 8.43$ Hz), 7.51 - 7.76 (2H, m), 7.30 (2H, d, $J = 8.43$ Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.30 (3H, s), 1.49 (3H, s), 1.18 - 1.30 (2H, m), 1.04 - 1.14 (2H, m).
96		$m/z[M+H]^+ = 440.5$ ^1H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- d) δ ppm: 9.35 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J = 7.82$ Hz), 7.33 (2H, d, $J = 8.43$ Hz), 4.44 (2H, s), 4.42 (1H, d, $J = 2.57$ Hz), 4.32 - 4.38 (1H, m), 3.78 - 3.85 (1H, m), 3.39 (3H, s), 3.30 (3H, s), 1.71 (3H, s), 1.34 - 1.43 (4H, m), 1.24 - 1.32 (1H, m), 1.05 - 1.17 (2H, m).
97		$m/z[M+H]^+ = 452.5$ ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ ppm: 9.62 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.63 (2H, d, $J = 8.43$ Hz), 7.28 (2H, d, $J = 8.43$ Hz), 4.52 (1H, dd, $J = 9.71, 2.38$ Hz), 4.35 (2H, s), 4.28 - 4.34 (1H, m), 4.20 - 4.27 (1H, m), 3.65 - 3.76 (2H, m), 3.26 (3H, s), 1.96 - 2.07 (1H, m), 1.78 - 1.90 (2H, m), 1.66 - 1.76 (1H, m), 1.59 (3H, s), 1.20 - 1.27 (1H, m), 1.01 - 1.17 (3H, m).

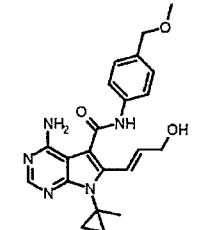
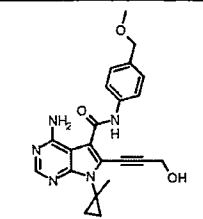
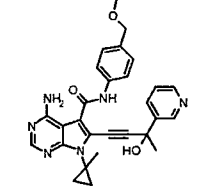
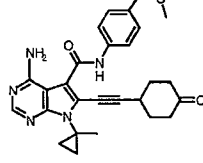
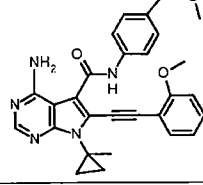
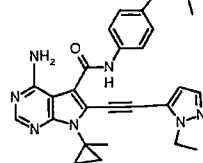
98		m/z [M+H] ⁺ 414.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.53 (1H, s) 8.14 (1H, s) 7.62 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.27 (2H, d, <i>J</i> = 8.40 Hz) 4.89 - 4.93 (1H, m) 4.76 - 4.81 (1H, m) 4.64 - 4.68 (1H, m) 4.56 - 4.60 (1H, m) 4.35 (2H, s) 3.26 (3H, s) 1.57 (3H, s) 1.17 - 1.23 (2H, m) 1.01 - 1.08 (2H, m)
99		m/z [M+H] ⁺ 424.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.63 (1H, s) 8.13 (1H, s) 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.40 (2H, brs) 7.28 (2H, d, <i>J</i> = 8.80 Hz) 4.35 (2H, s) 4.05 (2H, d, <i>J</i> = 6.23 Hz) 3.26 (3H, s) 2.10 (1H, dt, <i>J</i> = 13.11, 6.46 Hz) 1.55 (3H, s) 1.15 - 1.21 (2H, m) 1.02 - 1.06 (2H, m) 1.00 (6H, d, <i>J</i> = 6.60 Hz)

[表22]

100		m/z [M+H] ⁺ 440.5 ¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm: 9.35 (1H, s) 8.34 (1H, s) 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.33 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.44 (2H, s) 4.42 (1H, d, <i>J</i> = 2.57 Hz) 4.32 - 4.38 (1H, m) 3.78 - 3.85 (1H, m) 3.39 (3H, s) 3.30 (3H, s) 1.70 (3H, s) 1.34 - 1.43 (4H, m) 1.22 - 1.33 (1H, m) 1.05 - 1.17 (2H, m)
101		m/z [M+H] ⁺ 452.4 ¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm: 8.75 (1H, s) 8.34 (1H, s) 7.57 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.35 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.44 (2H, s) 4.26 - 4.37 (2H, m) 3.91 - 3.97 (2H, m) 3.76 - 3.85 (2H, m) 3.39 (3H, s) 2.81 - 2.91 (1H, m) 2.14 - 2.24 (1H, m) 1.72 - 1.83 (1H, m) 1.69 (3H, s) 1.27 - 1.36 (2H, m) 1.10 - 1.17 (2H, m)
102		m/z [M+H] ⁺ 466.5 ¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm: 9.41 (1H, s) 8.33 (1H, s) 7.61 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.29 - 7.35 (2H, m) 4.42 - 4.46 (3H, m) 4.30 (1H, dd, <i>J</i> = 9.90, 7.33 Hz) 3.88 (1H, dd, <i>J</i> = 11.36, 2.93 Hz) 3.76 - 3.83 (1H, m) 3.39 - 3.47 (1H, m) 3.39 (3H, s) 1.70 (3H, s) 1.51 - 1.61 (6H, m) 1.24 - 1.38 (2H, m) 1.06 - 1.13 (2H, m)
103		m/z [M+H] ⁺ 460.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.89 (1H, s) 8.17 (1H, s) 7.68 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 5.40 (1H, s) 4.36 (2H, s) 3.26 (3H, s) 2.89 (2H, s) 1.98 - 2.13 (4H, m) 1.52 - 1.69 (2H, m) 1.49 (3H, s) 1.22 - 1.27 (2H, m) 1.05 - 1.11 (2H, m)
104		m/z [M+H] ⁺ 446.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.90 (1H, s) 8.19 (1H, br s) 7.67 - 7.72 (2H, m) 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 5.78 (1H, d, <i>J</i> = 6.23 Hz) 4.36 (2H, s) 4.28 - 4.34 (1H, m) 3.26 (3H, s) 1.50 (3H, s) 1.20 - 1.29 (3H, m) 1.01 - 1.17 (2H, m) 0.28 - 0.50 (4H, m)
105		m/z [M+H] ⁺ 473.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.09 (1H, brs) 8.20 (1H, s) 7.68 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 7.55 (2H, br s) 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 4.37 (2H, s) 3.68 (2H, s) 3.26 (3H, s) 2.45 - 2.48 (4H, m) 1.53 (3H, s) 1.36 - 1.46 (4H, m) 1.20 - 1.29 (4H, m) 1.06 - 1.13 (2H, m)

106		m/z [M+H] ⁺ 374.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.06 (1H, s) 8.30 (1H, s) 8.13 (1H, s) 7.74 - 7.78 (2H, m) 7.70 - 7.72 (1H, m) 7.66 - 7.70 (2H, m) 6.86 (1H, d, <i>J</i> = 3.30 Hz) 6.57 (1H, dd, <i>J</i> = 3.30, 1.83 Hz) 1.56 (3H, s) 1.15 - 1.22 (2H, m) 1.00 - 1.04 (2H, m)
107		m/z [M+H] ⁺ 348.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.93 - 10.01 (1H, m) 8.27 (1H, s) 8.11 - 8.14 (1H, m) 7.62 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.35 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 6.32 - 6.41 (1H, m) 6.16 - 6.28 (1H, m) 1.83 (3H, d, <i>J</i> = 6.60 Hz) 1.55 (3H, s) 1.12 - 1.19 (2H, m) 0.98 - 1.03 (2H, m)
108		m/z [M+H] ⁺ 332.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.11 (1H, s) 8.29 (1H, s) 8.13 (1H, s) 7.72 (2H, d, <i>J</i> = 8.80 Hz) 7.45 (2H, d, <i>J</i> = 8.80 Hz) 4.10 (1H, s) 1.55 (3H, s) 1.14 - 1.22 (2H, m) 0.99 - 1.06 (2H, m)

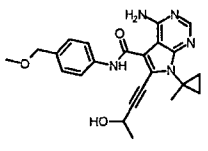
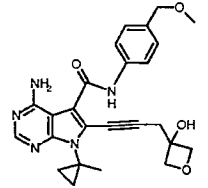
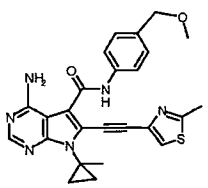
[表23]

109		m/z [M+H] ⁺ 408.3 ¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm: 8.34 (1H, s) 8.06 (1H, s) 7.56 (2H, d, <i>J</i> = 8.29 Hz) 7.34 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 7.09 (1H, dt, <i>J</i> = 16.28, 1.98 Hz) 6.49 (1H, dt, <i>J</i> = 16.22, 4.45 Hz) 4.46 - 4.50 (2H, m) 4.44 (2H, s) 3.40 (3H, s) 1.58 (3H, s) 1.19 - 1.37 (2H, m) 1.07 - 1.18 (2H, m)
110		m/z [M+H] ⁺ 406.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.94 (1H, s) 8.18 (1H, s) 7.70 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 5.61 (1H, t, <i>J</i> = 5.87 Hz) 4.51 (2H, d, <i>J</i> = 5.87 Hz) 4.36 (2H, s) 3.26 (3H, s) 1.50 (3H, s) 1.17 - 1.29 (2H, m) 1.06 - 1.16 (2H, m)
111		m/z [M+H] ⁺ 497.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.02 (1H, s) 8.89 (1H, d, <i>J</i> = 2.20 Hz) 8.39 - 8.51 (2H, m) 8.19 (1H, s) 8.00 (1H, dt, <i>J</i> = 7.97, 1.88 Hz) 7.54 - 7.68 (4H, m) 7.21 - 7.31 (3H, m) 4.35 (2H, s) 3.26 (3H, s) 1.81 (3H, s) 1.47 (3H, s) 1.16 - 1.29 (2H, m) 0.95 - 1.06 (2H, m)
112		m/z [M+H] ⁺ 472.2 ¹ H-NMR (DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm: 10.06 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 8.13 (1H, brs), 7.66 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.54 (2H, s), 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.45-2.42 (2H, m), 2.34-2.30 (2H, m), 2.13-2.10 (2H, m), 1.98-1.95 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).
113		m/z [M+H] ⁺ 482.5 ¹ H-NMR (DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm: 10.09 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.68 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.63 - 7.42 (2H, m), 7.33 (2H, d, <i>J</i> = 8.4 Hz), 7.10 (1H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.01 (1H, t, <i>J</i> = 7.4 Hz), 4.38 (2H, s), 3.55 (3H, s), 3.27 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.33 (2H, t, <i>J</i> = 6.0 Hz), 1.16 (2H, t, <i>J</i> = 6.3 Hz).
114		m/z [M+H] ⁺ 470.5 ¹ H-NMR (DMSO- <i>D</i> ₆) δ ppm: 10.42 (1H, s), 8.24 (1H, s), 7.67 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.56 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 7.50 (2H, brs), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.61 (1H, d, <i>J</i> = 2.0 Hz), 4.37 (2H, s), 4.17 (2H, q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.26 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.32-1.31 (2H, m), 1.18-1.15 (5H, m).

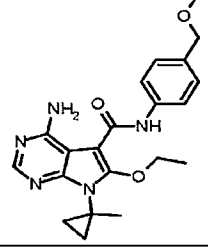
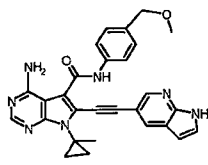
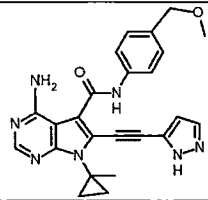
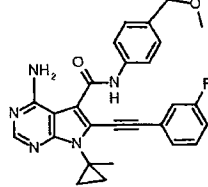
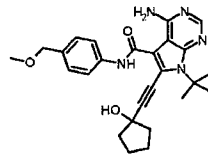
115		m/z [M+H]⁺ 412.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.59 (1H, s) 8.13 (1H, s) 7.61 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.48 - 7.59 (2H, m) 7.27 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.38 (2H, q, <i>J</i> = 6.97 Hz) 3.65 (2H, s) 1.89 - 2.01 (3H, m) 1.55 (3H, s) 1.43 (3H, t, <i>J</i> = 6.96 Hz) 1.14 - 1.22 (2H, m) 1.02 - 1.10 (2H, m)
116		m/z [M+H]⁺ 418.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.70 (1H, s) 8.13 (1H, s) 7.72 - 7.76 (2H, m) 7.70 - 7.72 (1H, m) 7.65 - 7.69 (2H, m) 7.51 (2H, br s) 6.86 (1H, d, <i>J</i> = 3.65 Hz) 6.57 (1H, dd, <i>J</i> = 3.30, 1.83 Hz) 4.39 (2H, q, <i>J</i> = 7.21 Hz) 1.55 (3H, s) 1.44 (3H, t, <i>J</i> = 6.96 Hz) 1.16 - 1.21 (2H, m) 0.99 - 1.10 (2H, m)
117		m/z [M+H]⁺ 392.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.59 (1H, s) 8.13 (1H, s) 7.61 (2H, d, <i>J</i> = 8.80 Hz) 7.34 (2H, d, <i>J</i> = 8.80 Hz) 6.37 (1H, dd, <i>J</i> = 15.76, 1.47 Hz) 6.21 (1H, dq, <i>J</i> = 15.72, 6.37 Hz) 4.37 (2H, q, <i>J</i> = 6.96 Hz) 1.82 (3H, dd, <i>J</i> = 6.42, 1.28 Hz) 1.55 (3H, s) 1.43 (3H, t, <i>J</i> = 6.96 Hz) 1.15 - 1.20 (2H, m) 1.02 - 1.08 (2H, m)

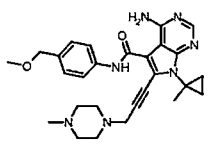
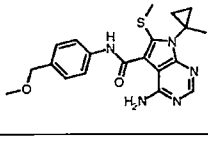
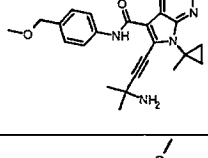
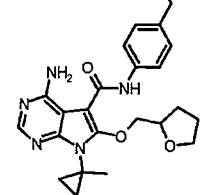
[表24]

118		m/z [M+H]⁺ 470.5 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm : 10.11 (1H, s), 8.21 - 8.20 (2H, m), 7.72 (1H, d, <i>J</i> = 0.5 Hz), 7.69 - 7.67 (2H, m), 7.63 - 7.62 (2H, m), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 4.17 (2H, q, <i>J</i> = 7.2 Hz), 3.27 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.37 (3H, t, <i>J</i> = 7.3 Hz), 1.31 - 1.28 (2H, m), 1.14 - 1.12 (2H, m).
119		m/z [M+H]⁺ 458.1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm : 10.26 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.77 (1H, dd, <i>J</i> = 5.1, 1.2 Hz), 7.73 (2H, dd, <i>J</i> = 6.7, 1.8 Hz), 7.46 (1H, dd, <i>J</i> = 3.7, 1.0 Hz), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.8 Hz), 7.17 (1H, dd, <i>J</i> = 5.1, 3.7 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.31-1.30 (2H, m), 1.16 - 1.13 (2H, m).
120		m/z [M+H]⁺ 487.1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.31 (1H, s), 8.54 (1H, d, <i>J</i> = 2.2 Hz), 8.23 (1H, s), 7.98 (1H, t, <i>J</i> = 4.1 Hz), 7.72 (2H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 7.66 - 7.55 (1H, m), 7.32 (2H, d, <i>J</i> = 8.3 Hz), 4.37 (2H, s), 3.28 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.32 (2H, m), 1.20 (2H, m).
121		m/z [M+H]⁺ 491.2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 11.81 (1H, s), 10.24 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.84 (1H, d, <i>J</i> = 2.7 Hz), 7.71 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.64 - 7.47 (4H, m), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.18 (1H, dt, <i>J</i> = 10.4, 3.8 Hz), 7.00 (1H, dt, <i>J</i> = 10.3, 3.8 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.61 (3H, s), 1.38 - 1.35 (2H, m), 1.21 - 1.17 (2H, m).
122		m/z [M+H]⁺ 558.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.17 (1H, s), 8.47 (1H, m), 8.21 (1H, s), 7.72 - 7.70 (2H, m), 7.60-7.54 (2H, brs), 7.32 - 7.25 (3H, m), 7.15 - 7.11 (2H, m), 6.73 - 6.67 (3H, m), 6.62 (1H, brs), 4.36 (2H, s), 4.25 - 4.24 (2H, m), 3.27 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.30 - 1.27 (2H, m), 1.10 - 1.07 (2H, m).
123		m/z [M+H]⁺ 492.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.45 (1H, s), 8.42 (1H, m), 8.25 (2H, m), 7.75 - 7.74 (1H, m), 7.67 (2H, m), 7.52 (2H, brs), 7.42 (1H, t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.90 (1H, t, <i>J</i> = 6.7 Hz), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.60 (3H, s), 1.38 - 1.35 (2H, m), 1.21 - 1.18 (2H, m).

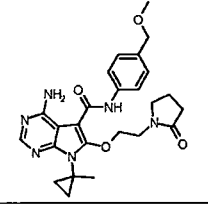
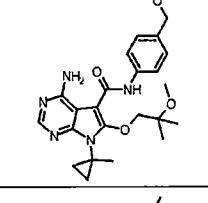
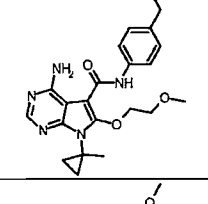
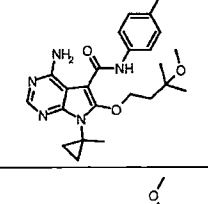
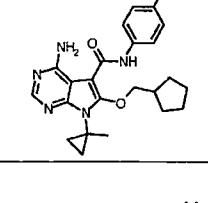
124		m/z [M+H]⁺ 420.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.92 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.70 (3H, d, J = 8.43 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.43 Hz), 4.78 (1H, q, J = 6.60 Hz), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.50 (3H, s), 1.43 (3H, d, J = 6.60 Hz), 1.19 - 1.29 (2H, m), 1.06 - 1.11 (2H, m)
125		m/z [M+H]⁺ 462.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.90 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.69 - 7.66 (2H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.48 (4H, q, J = 6.8 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.11 (2H, s), 1.49 (3H, s), 1.23 (2H, m), 1.08 (2H, m).
126		m/z [M+H]⁺ 473.2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.22 (1H, s), 8.24 (1H, brs), 7.99 (1H, s), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.70 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.33 - 1.300 (2H, m), 1.17 - 1.13 (2H, m).

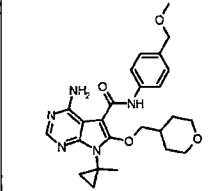
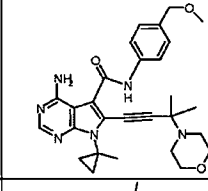
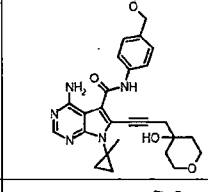
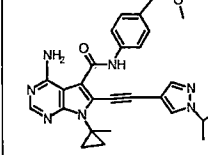
[表25]

127		m/z [M+H]⁺ 396.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.61 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.64 (2H, d, J = 8.43 Hz), 7.52 (2H, brs), 7.26 - 7.31 (2H, m), 4.34 - 4.41 (4H, m), 3.25 - 3.27 (3H, m), 1.55 (3H, s), 1.43 (3H, t, J = 6.96 Hz), 1.15 - 1.21 (2H, m), 1.03 - 1.10 (2H, m)
128		m/z [M+H]⁺ 492.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 12.02 (1H, s), 10.27 (1H, s), 8.37 (1H, brs), 8.23 (1H, m), 8.16 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.61 - 7.56 (3H, m), 7.32 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.53-6.50 (1H, m), 4.37 (2H, d, J = 5.1 Hz), 3.28 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.35 (2H, m), 1.23 - 1.20 (2H, m).
129		m/z [M+H]⁺ 442.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 13.41 (1H, s), 10.19 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.89 (1H, brs), 7.73 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.68- 7.64 (2H, m), 7.29 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.57 (1H, d, J = 1.7 Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.33 - 1.30 (2H, m), 1.14 (2H, m).
130		m/z [M+H]⁺ 470.2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.33 (1H, s), 8.24 (1H, brs), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, brs), 7.54 - 7.48 (1H, m), 7.38 - 7.31 (5H, m), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.34 - 1.31 (2H, m), 1.21 - 1.18 (2H, m).
131		m/z [M+H]⁺ 460.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.89 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.71 (2H, d, J = 8.43 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.43 Hz), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.89 - 2.03 (4H, m), 1.63 - 1.80 (4H, m), 1.49 (3H, s), 1.19 - 1.30 (2H, m), 1.05 - 1.13 (2H, m)

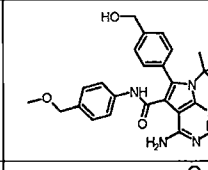
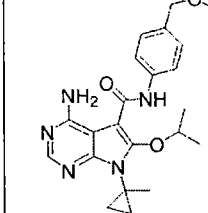
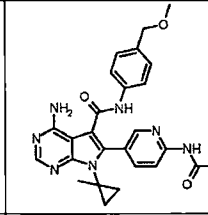
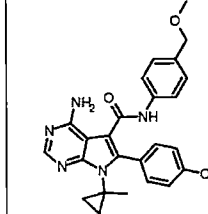
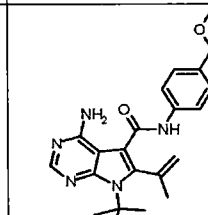
132		m/z [M+H]⁺ 488.3 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-<i>d</i>) δ ppm 9.31 (1H, s) 8.36 (1H, s) 7.64 (2H, m, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.35 (2H, m, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.45 (2H, s) 3.76 (2H, s) 3.39 (3H, s) 2.65 - 2.79 (4H, m) 2.37 - 2.57 (4H, m) 2.28 (3H, s) 1.60 (3H, s) 1.33 - 1.40 (2H, m) 1.10 - 1.17 (2H, m)
133		m/z [M+H]⁺ 398.6 ¹H-NMR (DMSO-<i>D</i>₆) δ ppm: 10.44 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.69 (2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, d), 7.41 - 7.31 (4H, m), 4.37 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.43 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.24 - 1.12 (4H, m).
134		m/z [M+H]⁺ 433.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.85 (1H, s) 8.17 (1H, s) 7.72 (2H, d, <i>J</i> = 8.80 Hz) 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.36 (2H, s) 3.26 (3H, s) 1.49 (3H, s) 1.43 (6H, s) 1.21 - 1.33 (2H, m) 1.06 - 1.18 (2H, m)
135		m/z [M+H]⁺ 452.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.62 (1H, s) 8.12 (1H, s) 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.28 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.53 (1H, dd, <i>J</i> = 9.71, 2.38 Hz) 4.35 (2H, s) 4.28 - 4.34 (1H, m) 4.20 - 4.27 (1H, m) 3.65 - 3.76 (2H, m) 3.26 (3H, s) 1.95 - 2.08 (1H, m) 1.79 - 1.90 (2H, m) 1.66 - 1.77 (1H, m) 1.59 (3H, s) 1.21 - 1.28 (1H, m) 1.03 - 1.19 (3H, m)

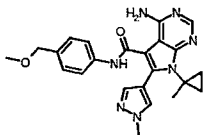
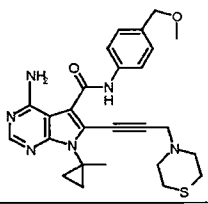
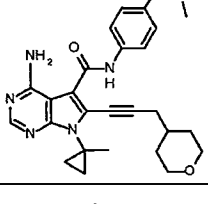
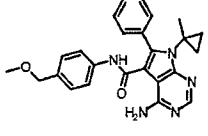
[表26]

136		m/z [M+H]⁺ 479.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.61 (1H, s) 8.12 (1H, s) 7.67 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.47 (2H, br s) 7.28 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.39 (2H, t, <i>J</i> = 5.13 Hz) 4.36 (2H, s) 3.63 (2H, t, <i>J</i> = 5.13 Hz) 3.47 (2H, t, <i>J</i> = 6.96 Hz) 3.25 (3H, s) 2.09 - 2.19 (2H, m) 1.80 - 1.91 (2H, m) 1.55 (3H, s) 1.13 - 1.23 (2H, m) 1.02 - 1.11 (2H, m)
137		m/z [M+H]⁺ 454.4 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-<i>d</i>) δ ppm: 9.46 (1H, s) 8.34 (1H, s) 7.61 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.33 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.45 (2H, s) 4.25 (2H, s) 3.39 (3H, s) 3.16 (3H, s) 1.72 (3H, s) 1.40 (6H, s) 1.30 - 1.35 (2H, m) 1.08 - 1.13 (2H, m)
138		m/z [M+H]⁺ 426.2 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-<i>d</i>) δ ppm: 9.28 (1H, s) 8.33 - 8.37 (1H, m) 7.62 (2H, d, <i>J</i> = 7.83 Hz) 7.33 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.54 - 4.58 (2H, m) 4.45 (2H, s) 3.82 - 3.86 (2H, m) 3.39 (3H, s) 3.36 (3H, s) 1.70 - 1.72 (3H, m) 1.31 - 1.37 (2H, m) 1.08 - 1.13 (2H, m)
139		m/z [M+H]⁺ 468.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 9.64 (1H, s) 8.12 (1H, s) 7.64 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.47 (2H, br s) 7.28 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.31 - 4.39 (4H, m) 3.25 (3H, s) 2.99 (3H, s) 2.04 (2H, t, <i>J</i> = 7.51 Hz) 1.54 (3H, s) 1.14 - 1.21 (2H, m) 1.09 (6H, s) 1.01 - 1.07 (2H, m)
140		m/z [M+H]⁺ 450.6 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 9.64 - 9.66 (1H, m) 8.13 (1H, s) 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 7.67 Hz) 7.42 (2H, br s) 7.28 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.35 (2H, s) 4.16 (2H, d, <i>J</i> = 6.97 Hz) 3.26 (3H, s) 2.29 - 2.46 (1H, m) 1.68 - 1.80 (2H, m) 1.54 - 1.57 (4H, m) 1.55 (3H, s) 1.34 - 1.44 (2H, m) 1.12 - 1.25 (2H, m) 1.02 - 1.07 (2H, m)

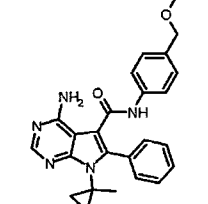
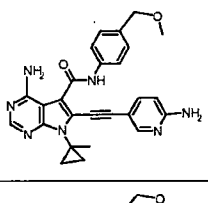
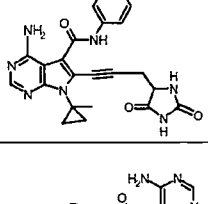
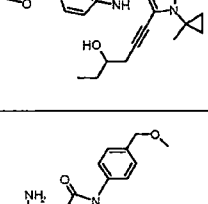
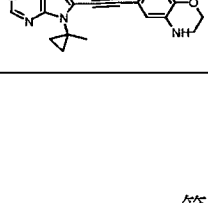
141		m/z [M+H] ⁺ 466.2 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.68 (1H, s) 8.14 (1H, s) 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.37 (2H, br s) 7.28 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.31 - 4.39 (2H, m) 4.10 (2H, d, <i>J</i> = 5.87 Hz) 3.81 (2H, br dd, <i>J</i> = 11.36, 2.93 Hz) 3.21 - 3.30 (5H, m) 2.00 - 2.22 (1H, m) 1.66 (2H, br d, <i>J</i> = 12.46 Hz) 1.54 (3H, s) 1.32 - 1.49 (2H, m) 1.10 - 1.25 (2H, m) 1.02 - 1.07 (2H, m)
142		m/z [M+H] ⁺ 503.3 ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.02 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.68-7.66 (2H, m), 7.47 (2H, brs), 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.50-3.48 (4H, m), 3.26 (3H, s), 2.58 (4H, t, <i>J</i> = 4.5 Hz), 1.53 (3H, s), 1.39 (6H, s), 1.26 (2H, m), 1.11 (2H, m).
143		m/z [M+H] ⁺ 490.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 9.95 (1H, s) 8.19 (1H, br s) 7.65 - 7.71 (2H, m) 7.67 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.81 (1H, s) 4.36 (2H, s) 3.49 - 3.61 (4H, m) 3.26 (3H, s) 2.78 (2H, s) 1.61 - 1.84 (2H, m) 1.44 - 1.56 (2H, m) 1.50 (3H, s) 1.19 - 1.30 (2H, m) 1.06 - 1.16 (2H, m)
144		m/z [M+H] ⁺ 484.5 ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.11 (1H, s), 8.21 - 8.20 (2H, m), 7.71 (1H, m), 7.70 - 7.68 (2H, m), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.55 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.41 (6H, d, <i>J</i> = 6.8 Hz), 1.31 - 1.24 (2H, m), 1.16-1.13 (2H, m).

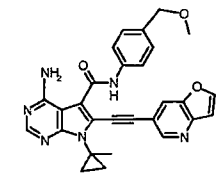
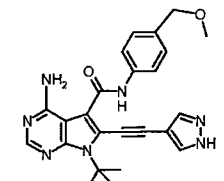
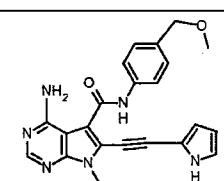
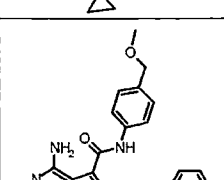
[表27]

145		m/z [M+H] ⁺ 458.4 ¹ H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 8.61 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.57 (2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, d), 7.47 (2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, d), 7.30 (2H, s), 7.17-7.12 (4H, m), 5.35 (1H, <i>J</i> = 5.6 Hz, t), 4.59 (2H, <i>J</i> = 5.6 Hz, d), 4.28 (2H, s), 3.22 (3H, s), 1.59 (3H, s), 0.85 - 0.65 (4H, m).
146		m/z [M+H] ⁺ 410.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.51 (1H, s) 8.13 (1H, s) 7.63 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.80 (1H, quin, <i>J</i> = 6.14 Hz) 4.35 (2H, s) 3.26 (3H, s) 1.58 (3H, s) 1.37 (6H, d, <i>J</i> = 6.23 Hz) 1.16 - 1.22 (2H, m) 1.03 - 1.08 (2H, m)
147		m/z [M+H] ⁺ 486.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.66 (1H, s) 9.31 (1H, s) 8.38 (1H, d, <i>J</i> = 1.71 Hz) 8.25 (1H, s) 8.20 (1H, s) 7.97 - 8.05 (1H, m) 7.26 - 7.31 (2H, m) 7.17 - 7.21 (2H, m) 7.13 - 7.17 (2H, m) 4.31 (2H, s) 3.25 (3H, s) 2.11 (3H, s) 1.66 (3H, s) 0.71 - 0.90 (4H, m)
148		m/z [M+H] ⁺ 444.3 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 10.05 (1H, s) 8.47 (1H, s) 8.39 (1H, s) 7.42 - 7.47 (2H, m) 7.09 - 7.25 (4H, m) 6.94 - 6.99 (2H, m) 4.31 (2H, s) 3.24 (5H, s) 1.58 (3H, s) 0.72 - 0.91 (4H, m)
149		m/z [M+H] ⁺ 392.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm 9.51 (1H, s) 8.19 (1H, s) 7.56 (2H, d, <i>J</i> = 8.30 Hz) 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 7.08 (2H, s) 5.64 (1H, s) 5.38 (1H, s) 4.36 (2H, s) 3.27 (3H, s) 2.21 (3H, s) 1.61 (3H, s) 1.22 - 1.29 (2H, m) 0.98 - 1.04 (2H, m)

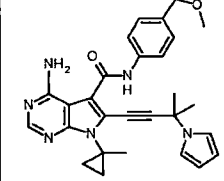
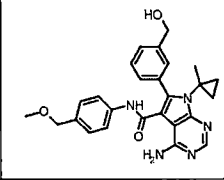
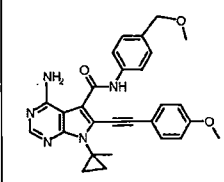
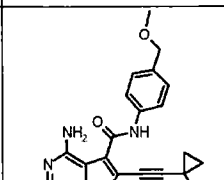
150		m/z [M+H]⁺ 432.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 9.39 (1H, s) 8.18 (1H, s) 7.61 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 7.23 (2H, s) 4.37 (2H, s) 3.25 - 3.30 (3H, m) 2.27 (3H, s) 1.58 (3H, s) 0.97 - 1.09 (4H, m)
151		m/z [M+H]⁺ 491.3 ¹H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.09 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.68-7.66 (2H, m), 7.55 (2H, brs), 7.30 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.72 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.79 - 2.77 (4H, m), 2.53 (4H, m), 1.52 (3H, s), 1.28-1.25 (2H, m), 1.13 - 1.09 (2H, m).
152		m/z [M+H]⁺ 474.5 ¹H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 9.99 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.66-7.64 (2H, m), 7.32 - 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.73 (2H, dt, <i>J</i> = 10.2, 1.8 Hz), 3.26 (3H, s), 3.14 (2H, td, <i>J</i> = 11.7, 2.0 Hz), 2.61 (2H, d, <i>J</i> = 6.6 Hz), 1.78 (1H, m), 1.65 (2H, dd, <i>J</i> = 12.9, 2.0 Hz), 1.50 (3H, s), 1.32 - 1.31 (2H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 - 1.06 (2H, m).
153		m/z [M+H]⁺ 456.4 ¹H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.05 (1H, s), 9.20 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.01 (2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, d), 7.79 (2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, d), 7.21-7.14 (6H, m), 4.28 (2H, s), 3.22 (3H, s), 1.68 (3H, s), 0.84-0.62 (4H, m).

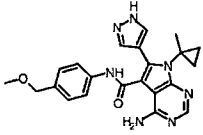
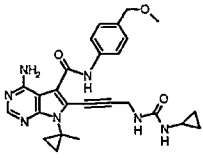
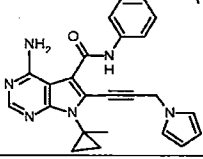
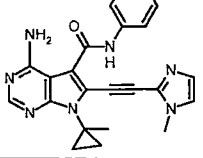
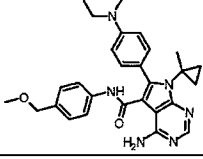
[表28]

154		m/z [M+H]⁺ 428.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 8.62 (1H, s) 8.25 (1H, s) 7.60 - 7.65 (2H, m) 7.52 - 7.59 (3H, m) 7.31 (2H, s) 7.05 - 7.25 (4H, m) 4.29 (2H, s) 3.23 (3H, s) 1.60 (3H, s) 0.64 - 0.90 (4H, m)
155		m/z [M+H]⁺ 468.2 ¹H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.15 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.11 (1H, d, <i>J</i> = 2.2 Hz), 7.72 - 7.70 (2H, m), 7.48 (1H, dd, <i>J</i> = 8.7, 2.3 Hz), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.66 (2H, s), 6.49 - 6.46 (1H, m), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.31 - 1.28 (2H, m), 1.17-1.13 (2H, m).
156		m/z [M+H]⁺ 488.3 ¹H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.85 (1H, s), 9.87 (1H, s), 8.18 (1H, brs), 8.12 (1H, brs), 7.67 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 4.37 (2H, d, <i>J</i> = 5.1 Hz), 4.36 - 4.33 (1H, m), 3.27 (3H, s), 3.10 - 3.07 (2H, m), 1.45 (3H, s), 1.18 - 1.17 (2H, m), 1.09 - 1.08 (2H, m).
157		m/z [M+H]⁺ 448.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 9.92 (1H, s) 8.17 (1H, s) 7.67 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 7.29 (2H, d, <i>J</i> = 8.43 Hz) 4.96 (1H, br s) 4.36 (2H, s) 3.54 - 3.68 (1H, m) 3.26 (3H, s) 2.73 (2H, d, <i>J</i> = 5.87 Hz) 1.54 - 1.66 (1H, m) 1.49 (3H, s) 1.39 - 1.47 (1H, m) 1.24 (2H, s) 1.01 - 1.13 (2H, m) 0.82 (3H, t, <i>J</i> = 7.33 Hz)
158		m/z [M+H]⁺ 509.3 ¹H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.12 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.73 - 7.69 (2H, m), 7.32 (2H, d, <i>J</i> = 8.5 Hz), 6.79 (1H, t, <i>J</i> = 1.0 Hz), 6.70 (2H, d, <i>J</i> = 1.5 Hz), 6.06 (1H, brs), 4.37 (2H, s), 4.15 (2H, m), 3.30-3.26 (2H, m), 3.27 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.32 (2H, m), 1.14 (2H, m).

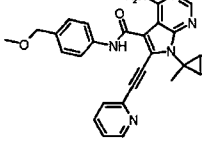
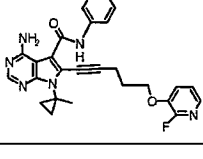
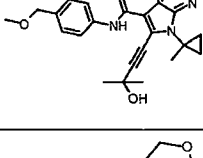
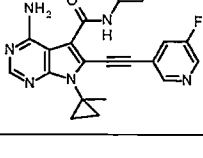
159		m/z [M+H]⁺ 493.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.36 (1H, s), 8.64 (1H, d, J = 1.7 Hz), 8.47 (1H, d, J = 2.4 Hz), 8.24 (1H, s), 8.21 (1H, m), 7.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, brs), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.24 (1H, dd, J = 2.3, 0.9 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.59 (3H, s), 1.36 - 1.33 (2H, m), 1.25 - 1.22 (2H, m).
160		m/z [M+H]⁺ 442.1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 13.41 (1H, brs), 10.11 (1H, s), 8.20 (2H, s), 7.76 (1H, brs), 7.69 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.62 (2H, brs), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.53 (3H, s), 1.31 - 1.28 (2H, m), 1.16 - 1.13 (2H, t, J = 6.5 Hz).
161		m/z [M+H]⁺ 441.5 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 11.72 (1H, s), 10.06 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.68 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.00 - 6.99 (1H, m), 6.53 - 6.51 (1H, m), 6.18-6.16 (1H, m), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.29-1.28 (2H, m), 1.18 - 1.14 (2H, m).
162		m/z [M+H]⁺ 452.4 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.29 (1H, s) 8.23 (1H, s) 7.74 (2H, d, J = 8.54 Hz) 7.53 - 7.62 (4H, m) 7.45 - 7.52 (3H, m) 7.33 (2H, d, J = 8.78 Hz) 4.39 (2H, s) 3.29 (3H, s) 1.58 (3H, s) 1.28 - 1.43 (2H, m) 1.12 - 1.27 (2H, m)

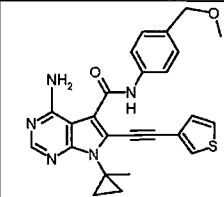
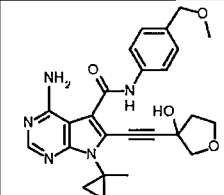
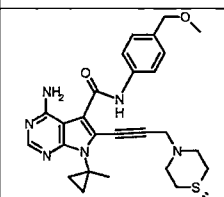
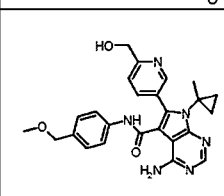
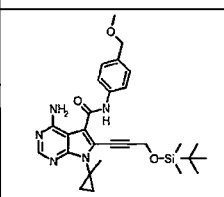
[表29]

163		m/z [M+H]⁺ 483.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.17 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.63 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.50 (2H, brs), 7.28 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.07 (2H, t, J = 2.2 Hz), 5.98 (2H, t, J = 2.2 Hz), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.83 (6H, s), 1.50 (3H, s), 1.25 - 1.23 (2H, m), 1.09 - 1.06 (2H, m).
164		m/z [M+H]⁺ 458.5 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 8.54 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.55 - 7.49 (4H, m), 7.34 (2H, s), 7.17 - 7.09 (4H, m), 5.32 (1H, br s), 4.55 (2H, s), 4.28 (2H, s), 3.22 (3H, s), 1.58 (3H, s), 0.84 - 0.65 (4H, m).
165		m/z [M+H]⁺ 482.1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.22 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.59 (2H, brs), 7.49 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.03 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.37 (2H, s), 3.79 (3H, s), 3.27 (3H, s), 1.56 (3H, s), 1.33-1.30 (2H, m), 1.18 - 1.15 (2H, m).
166		m/z [M+H]⁺ 432.4 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-<i>d</i>) δ ppm: 9.32 (1H, s) 8.42 (1H, s) 7.67 (2H, d, J = 8.43 Hz) 7.36 (2H, d, J = 8.06 Hz) 4.45 (2H, s) 3.40 (3H, s) 1.57 (3H, s) 1.39 - 1.43 (2H, m) 1.30 - 1.36 (2H, m) 1.24 - 1.29 (2H, m) 1.06 - 1.13 (2H, m)

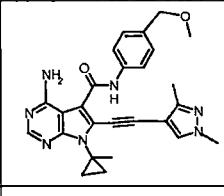
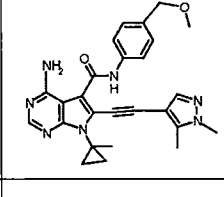
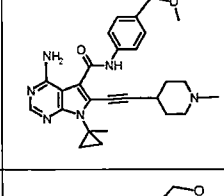
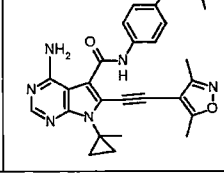
167		m/z [M+H]⁺ 418.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 13.28 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.16 (1H, s), 8.09 (1H, br s), 7.76 (1H, br s), 7.30-7.23 (4H, m), 7.19 (2H, J = 8.4 Hz, d), 4.30 (2H, s), 3.22 (3H, s), 1.51 (3H, s), 0.90 - 0.78 (4H, m).
168		m/z [M+H]⁺ 488.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.86 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.69 (2H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.43 (2H, d, J = 2.4 Hz), 4.37 (2H, s), 4.27-4.26 (2H, m), 3.27 (3H, s), 2.35 (1H, m), 1.49 (3H, s), 1.22 (2H, m), 1.08 (2H, m), 0.56-0.53 (2H, m), 0.30 (2H, m).
169		m/z [M+H]⁺ 455.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.02 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.60 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.56 (2H, brs), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.88 (2H, m), 6.02 (2H, m), 5.28 (2H, s), 4.38 (2H, s), 3.28 (3H, s), 1.46 (3H, s), 1.21 (2H, m), 1.00 (2H, m).
170		m/z [M+H]⁺ 456.2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.32 (1H, s), 8.25 (1H, brs), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, brs), 7.39 (1H, brs), 7.30 (2H, d, J = 8.0 Hz), 7.09 (1H, brs), 4.36 (2H, s), 3.65 (3H, s), 3.27 (3H, s), 1.58 (3H, s), 1.35 - 1.32 (2H, m), 1.17 - 1.14 (2H, m).
171		m/z [M+H]⁺ 526.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 8.35 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.56 - 7.35 (4H, m), 7.20 - 7.09 (6H, m), 4.29 (2H, s), 3.27 - 3.23 (4H, m), 3.22 (3H, s), 2.47 - 2.43 (4H, m), 2.22 (3H, s), 1.55 (3H, s), 0.87 - 0.71 (4H, m).

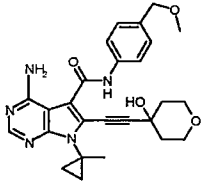
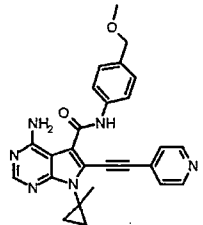
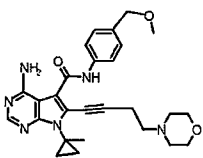
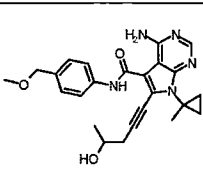
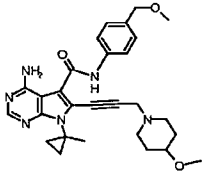
[表30]

172		m/z [M+H]⁺ 453.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.29 (1H, s) 8.67 (1H, d, J = 4.90 Hz) 8.23 (1H, s) 7.88 (1H, td, J = 7.88, 1.83 Hz) 7.77 (2H, d, J = 8.43 Hz) 7.61 - 7.70 (3H, m) 7.47 (1H, ddd, J = 7.61, 5.04, 1.28 Hz) 7.31 (2H, d, J = 8.43 Hz) 4.37 (2H, s) 3.24 - 3.30 (3H, m) 1.57 (3H, s) 1.28 - 1.41 (2H, m) 1.15 - 1.23 (2H, m)
173		m/z [M+H]⁺ 529.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.99 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.65 - 7.50 (5H, m), 7.26 - 7.22 (3H, m), 4.34 (2H, s), 4.19 (2H, m), 3.26 (3H, s), 2.82 (2H, m), 2.07 (2H, m), 1.47 (3H, s), 1.22 (2H, m), 1.04 (2H, m).
174		m/z [M+H]⁺ 434.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 9.89 (1H, s) 8.20 (1H, s) 7.73 (2H, d, J = 8.54 Hz) 7.32 (2H, d, J = 8.54 Hz) 4.38 (2H, s) 3.28 (3H, s) 1.53 (6H, s) 1.51 (3H, s) 1.22 - 1.30 (2H, m) 1.05 - 1.16 (2H, m)
175		m/z [M+H]⁺ 471.1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.37 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.55 (1H, s), 8.25 (1H, brs), 7.90 - 7.87 (1H, m), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, brs), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.32 (2H, m), 1.22 (2H, m).

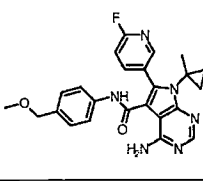
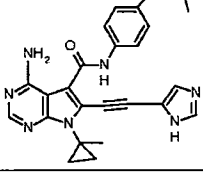
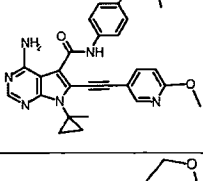
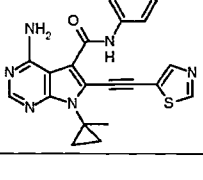
176		m/z [M+H]⁺ 458.1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.21 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.97 (1H, dd, J = 2.9, 1.2 Hz), 7.72 - 7.70 (3H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.22 (1H, dd, J = 4.9, 1.2 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.31 (2H, m), 1.17 (2H, m).
177		m/z [M+H]⁺ 462.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.97 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.72 - 7.69 (2H, m), 7.31 (2H, d, J = 8.8 Hz), 4.37 (2H, s), 3.91 - 3.81 (4H, m), 3.25 (3H, s), 2.33 - 2.24 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.25 - 1.23 (2H, m), 1.11 - 1.08 (2H, m).
178		m/z [M+H]⁺ 507.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.06 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.56 (2H, brs), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.37 (2H, s), 3.80 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.13-2.69 (8H, m), 1.52 (3H, s), 1.26 - 1.24 (2H, m), 1.17-1.14 (2H, m).
179		m/z [M+H]⁺ 459.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.27 (1H, s), 8.61 (1H, J = 2.0 Hz, d), 8.24 (1H, s), 8.00 (1H, J = 8.0, 2.2 Hz, dd), 7.58 (1H, J = 8.0 Hz, d), 7.24 (2H, J = 8.5 Hz, d), 7.19-7.11 (4H, m), 5.53 (1H, J = 5.9 Hz, t), 4.60 (2H, J = 5.9 Hz, d), 4.29 (2H, s), 3.23 (3H, s), 1.65 (3H, s), 0.85-14.65 (4H, m).
180		m/z [M+H]⁺ 520.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.96 (1H, s) 8.13 (1H, s) 7.61 (2H, d, J = 8.80 Hz) 7.54 (2H, br s) 7.22 (2H, d, J = 8.43 Hz) 4.67 (2H, s) 4.30 (2H, s) 3.19 (3H, s) 1.44 (3H, s) 1.16 - 1.21 (2H, m) 0.97 - 1.08 (2H, m) 0.77 (9H, s) 0.00 (6H, s)

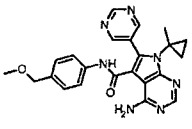
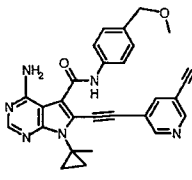
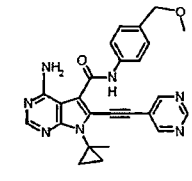
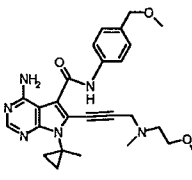
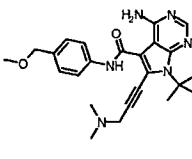
[表31]

181		m/z [M+H]⁺ 470.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.13 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.57 (2H, brs), 7.29 (2H, d, J = 8.4 Hz), 4.36 (2H, s), 3.78 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.12 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.31-1.28 (2H, m), 1.43-1.11 (2H, m).
182		m/z [M+H]⁺ 470.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.12 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.67 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (1H, s), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.75 (3H, s), 3.27 (3H, s), 2.27 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.30 (2H, m), 1.14 - 1.13 (2H, m).
183		m/z [M+H]⁺ 473.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.97 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.62-7.57 (2H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.3 Hz), 4.36 (2H, s), 3.27 (3H, s), 2.87 - 2.85 (1H, m), 2.63 - 2.60 (2H, m), 2.17 - 2.16 (2H, m), 2.14 (3H, s), 1.89 - 1.85 (2H, m), 1.72 - 1.65 (2H, m), 1.50 (3H, s), 1.26 - 1.23 (2H, m), 1.09 - 1.06 (2H, m).
184		m/z [M+H]⁺ 471.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.33 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.66 - 7.52 (2H, m), 7.46 (2H, brs), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.36 (3H, s), 2.15 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.31 (2H, m), 1.14 (2H, m).

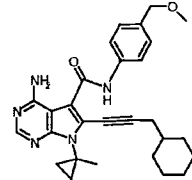
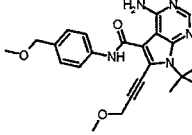
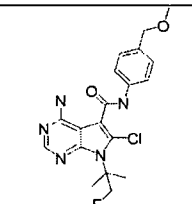
185		m/z [M+H]⁺ 476.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.97 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.69 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 6.00 (1H, s), 4.36 (2H, s), 3.76 - 3.72 (2H, m), 3.64-3.58 (2H, m), 3.26 (3H, s), 1.95 - 1.92 (2H, m), 1.77 - 1.71 (2H, m), 1.52 (3H, s), 1.28 - 1.25 (2H, m), 1.11 - 1.07 (2H, m).
186		m/z [M+H]⁺ 453.1 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm: 10.37 (1H, s) 8.65 (2H, d, J = 5.87 Hz) 8.24 (1H, s) 7.73 (2H, d, J = 8.43 Hz) 7.57 (2H, s) 7.44 (2H, d, J = 4.70 Hz) 7.32 (2H, m, J = 8.43 Hz) 4.37 (2H, s) 3.28 (3H, s) 1.57 (3H, s) 1.27 - 1.39 (2H, m) 1.18 - 1.26 (2H, m)
187		m/z [M+H]⁺ 489.2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.96 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.68-7.66 (4H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.49 (4H, m), 3.26 (3H, s), 2.82 (2H, t, J = 7.0 Hz), 2.57 (2H, t, J = 7.1 Hz), 2.36 (4H, m), 1.50 (3H, s), 1.23 (2H, m), 1.09 (2H, m).
188		m/z [M+H]⁺ 434.2 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.92 (1H, s) 8.25 (1H, br s) 7.67 (2H, br d, J = 8.06 Hz) 7.29 (2H, br d, J = 8.06 Hz) 4.99 (1H, br s) 4.36 (2H, s) 3.82 - 3.98 (1H, m) 3.26 (3H, s) 2.63 - 2.79 (2H, m) 1.49 (3H, s) 1.21 - 1.27 (2H, m) 1.18 (3H, br d, J = 5.87 Hz) 1.03 - 1.10 (2H, m)
189		m/z [M+H]⁺ 503.2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.05 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.54 - 7.52 (2H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.70 (2H, s), 3.27 (3H, s), 3.14 (3H, s), 2.98 (1H, m), 2.73 - 2.69 (2H, m), 2.34 - 2.28 (2H, m), 1.72 - 1.68 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.36-1.32 (2H, m), 1.27 - 1.24 (2H, m), 1.11 - 1.08 (2H, m).

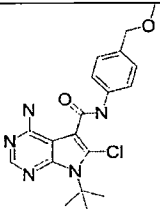
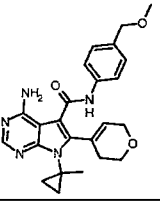
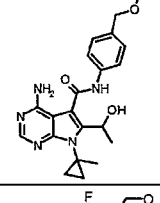
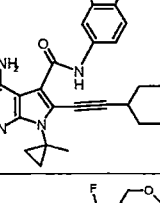
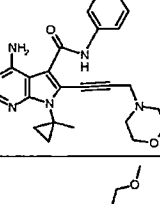
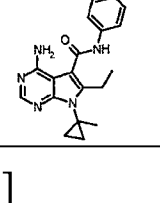
[表32]

190		m/z [M+H]⁺ 447.5 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.39 (1H, s), 8.39-8.37 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.21-8.15 (1H, m), 7.34 (1H, J = 8.5, 2.7 Hz, dd), 7.26 (2H, J = 8.5 Hz, d), 7.19 (2H, J = 8.5 Hz, d), 7.14 (2H, br s), 4.30 (2H, s), 3.23 (3H, s), 1.64 (3H, s), 0.83 - 0.69 (4H, m).
191		m/z [M+H]⁺ 442.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.11 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.84 (1H, brs), 7.75 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.65 (1H, brs), 7.29 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.36 (2H, s), 3.26 (3H, s), 1.54 (3H, s), 1.32 - 1.29 (2H, m), 1.15 - 1.12 (2H, m).
192		m/z [M+H]⁺ 483.1 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.27 (1H, s), 8.38 (1H, m), 8.21 (1H, brs), 7.83 (1H, dt, J = 8.5, 1.1 Hz), 7.72 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.31 (2H, d, J = 8.3 Hz), 6.95 (1H, d, J = 8.8 Hz), 4.37 (2H, s), 3.89 (3H, s), 3.27 (3H, d, J = 0.7 Hz), 1.56 (3H, s), 1.32 (2H, m), 1.19 (2H, m).
193		m/z [M+H]⁺ 459.2 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.31 (1H, s), 9.23 (1H, s), 8.26 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.72 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, brs), 7.31 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.55 (3H, s), 1.31 (2H, m), 1.16 (2H, m).

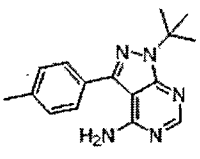
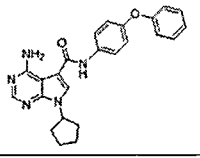
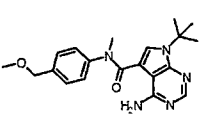
194		m/z [M+H]⁺ 430.7 ¹H-NMR (CDCl₃) δ ppm: 9.42 (1H, s), 9.01 (2H, br s), 8.45 (1H, s), 7.24 (2H, J = 8.3 Hz, d), 7.12 - 7.08 (2H, br m), 6.86 - 6.71 (3H, br m), 4.39 (2H, s), 3.38 (3H, s), 1.71 (3H, s), 0.97 - 0.81 (4H, m).
195		m/z [M+H]⁺ 478.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.38 (1H, s), 9.06 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.88 (1H, d, J = 2.0 Hz), 8.49 (1H, t, J = 2.1 Hz), 8.25 (1H, s), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.58 (2H, brs), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.31 - 1.30 (2H, m), 1.25 - 1.22 (2H, m).
196		m/z [M+H]⁺ 454.3 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.36 (1H, s), 9.24 (1H, s), 8.94 (2H, s), 8.25 (1H, brs), 7.73 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.59 (2H, brs), 7.32 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s), 1.57 (3H, s), 1.34 - 1.31 (2H, m), 1.23 - 1.20 (2H, m).
197		m/z [M+H]⁺ 477.4 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 10.01 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.66 (2H, d, J = 8.3 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.77 (2H, s), 3.30-3.27 (2H, m), 3.27 (3H, s), 3.16 (3H, s), 2.61 (2H, t, J = 5.7 Hz), 2.29 (3H, s), 1.52 (3H, s), 1.26 (2H, m), 1.09 (2H, m).
198		m/z [M+H]⁺ 433.2 ¹H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-<i>d</i>) δ ppm 9.33 (1H, s) 8.36 (1H, s) 7.61 (2H, d, J = 7.53 Hz) 7.36 (2H, d, J = 8.80 Hz) 4.45 (2H, s) 3.76 (2H, s) 3.40 (3H, s) 2.44 (6H, s) 1.63 (3H, s) 1.35 - 1.41 (2H, m) 1.13 - 1.18 (2H, m)

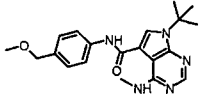
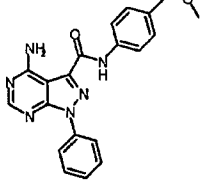
[表33]

199		m/z [M+H]⁺ 472.5 ¹H-NMR (DMSO-D₆) δ ppm: 9.97 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.66-7.63 (2H, m), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.26 (3H, s), 2.55 (2H, d, J = 6.3 Hz), 1.79 - 1.76 (2H, m), 1.60-1.53 (4H, m), 1.50 (3H, s), 1.25 - 1.23 (2H, m), 1.11 - 1.03 (7H, m).
200		m/z [M+H]⁺ 420.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm: 10.09 (1H, s) 8.24 (1H, s) 7.67 (2H, d, J = 8.80 Hz) 7.57 (2H, br s) 7.29 (2H, d, J = 8.43 Hz) 4.50 (2H, s) 4.36 (2H, s) 3.32 (3H, s) 3.26 (3H, s) 1.51 (3H, s) 1.23 - 1.29 (2H, m) 1.06 - 1.12 (2H, m)
201		m/z [M+H]⁺ 406.3 ¹H NMR (400 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ ppm 10.47 (1H, s) 8.16 (1H, s) 7.69 (2H, d, J = 8.54 Hz) 7.31 (2H, d, J = 8.54 Hz) 7.05 (2H, brs) 5.20 (2H, d, J = 47.07 Hz) 4.37 (2H, s) 3.27 (3H, s) 1.92 (6H, s)

202		m/z [M+H] ⁺ 388.1 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.42 (1H, s) 8.16 (1H, s) 7.69 (2H, d, <i>J</i> = 8.29 Hz) 7.31 (2H, d, <i>J</i> = 8.29 Hz) 6.99 (2H, brs) 4.38 (2H, s) 3.28 (3H, s) 1.95 (9H, s)
203		m/z [M+H] ⁺ 434.3 ¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm: 8.39 (1H, s) 8.37 (1H, s) 7.58 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 7.36 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 7.01 (2H, brs) 6.33 - 6.46 (1H, m) 4.49 - 4.53 (2H, m) 4.45 (2H, s) 4.00 (2H, t, <i>J</i> = 5.37 Hz) 3.40 (3H, s) 2.45 - 2.61 (2H, m) 1.64 (3H, s) 1.17 - 1.23 (2H, m) 1.07 - 1.13 (2H, m)
204		m/z [M+H] ⁺ 396.4 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 11.62 - 11.88 (1H, m) 8.10 - 8.18 (1H, m) 7.66 (2H, d, <i>J</i> = 8.29 Hz) 7.34 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 5.71 - 5.86 (1H, m) 4.38 (2H, s) 3.28 (3H, s) 3.17 (1H, d, <i>J</i> = 5.12 Hz) 1.42 - 1.64 (6H, m) 0.93 - 1.40 (4H, m)
205		m/z [M+H] ⁺ 478.3 1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.18 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.68 - 7.37 (3H, m), 4.40 (2H, s), 3.81-3.76 (2H, m), 3.48 - 3.42 (2H, m), 3.28 (3H, s), 3.11-3.10 (1H, m), 1.88 - 1.84 (2H, m), 1.68 - 1.63 (2H, m), 1.51 (3H, s), 1.25 - 1.24 (2H, m), 1.10 - 1.07 (2H, m).
206		m/z [M+H] ⁺ 493.4 1H-NMR (DMSO-D6) δ ppm: 10.28 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.65 (1H, d, <i>J</i> = 12.4 Hz), 7.46 - 7.37 (4H, m), 4.40 (2H, s), 3.69 (2H, s), 3.49 (4H, m), 3.27 (3H, s), 2.53 - 2.50 (4H, m), 1.51 (3H, s), 1.27 - 1.24 (2H, m), 1.11 - 1.08 (2H, m).
207		m/z [M+H] ⁺ 380.3 ¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM- <i>d</i>) δ ppm: 8.37 (1H, s) 7.57 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 7.38 (2H, d, <i>J</i> = 8.54 Hz) 4.47 (2H, s) 3.41 (3H, s) 3.21 - 3.37 (2H, m) 1.59 (3H, s) 1.46 (3H, t, <i>J</i> = 7.56 Hz) 1.03 - 1.36 (4H, m)

[表34]

比較例 化合物1		m/z [M+H] ⁺ 282.3 1H-NMR (400 MHz, CDCl ₃) δ ppm: 8.36 (s, 1H), 7.58 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 7.33 (d, <i>J</i> = 7.8 Hz, 2H), 5.35 (brs, 2H), 2.43 (s, 3H), 1.84 (s, 9H)
比較例 化合物2		m/z [M+H] ⁺ 414.2 1H-NMR(400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ ppm: 10.04 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.66 - 7.70 (m, 2H), 7.36 - 7.40 (m, 2H), 7.09 - 7.13 (m, 1H) 6.98 - 7.05 (m, 4H), 5.04 - 5.12 (m, 1H), 2.14 - 2.18 (m, 2H), 1.81 - 1.92 (m, 4H), 1.71 - 1.73 (m, 2H)
比較例 化合物3		m/z [M+H] ⁺ 368.3 1H-NMR (CDCl ₃) δ ppm: 8.23 (1H, s), 7.38 (2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, d), 7.24 (2H, <i>J</i> = 8.3 Hz, d), 6.18 (1H, s), 4.48 (2H, s), 3.47 (3H, s), 3.42 (3H, s), 1.43 (9H, s).

比較例 化合物4		m/z [M+H] ⁺ 368.3 1H-NMR (DMSO-D ₆) δ ppm: 10.06 (1H, s), 9.29 - 9.22 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.64 (2H, J = 8.5 Hz, d), 7.31 (2H, J = 8.5 Hz, d), 4.37 (2H, s), 3.28 (3H, s), 2.99 (3H, J = 4.6 Hz, d), 1.75 (9H, s).
比較例 化合物5		m/z [M+H] ⁺ 375.2 1H-NMR (DMSO-D ₆) δ ppm: 10.32 (1H, s), 8.43 - 8.41 (3H, m), 8.35 (1H, s), 8.13 (2H, d, J = 8.8 Hz), 7.76 (2H, d, J = 8.5 Hz), 7.30 (2H, d, J = 8.5 Hz), 4.37 (2H, s), 3.27 (3H, s).

【0598】 試驗例1 對RET之RET抑制活性(體外(in vitro))之測定

於化合物於體外對RET激酶活性之抑制活性之測定法之條件設定中，於AnaSpec公司之網站上記載有Src tide(GEEPLYWSFPAKKK)對應為RET激酶活性測定反應之受質肽之情況，因此製作有將其胺基酸序列一部分改變，進而進行了生物素修飾之生物素化肽(biotin-EEPLYWSFPAKKK)。試驗所使用之純化重組人RET蛋白質係自Carna Biosciences公司購入。

【0599】 於化合物之抑制活性測定中，首先利用二甲基亞砷(DMSO)對本發明化合物進行階段性稀釋。其次，向激酶反應用緩衝液(13.5mM之Tris(pH值7.5)，2mM之二硫蘇糖醇(dithiothreitol)，0.009%之Tween-20)中添加RET蛋白質、受質肽(最終濃度為250nM)、氯化鎂(最終濃度為10mM)、ATP(最終濃度為10 μ M)及本發明化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為2.5%)，於25℃下培養100分鐘，進行激酶反應。向其中以最終濃度成為24mM之方式添加EDTA，藉此使反應停止後，添加包含Eu標記化抗磷酸化酪胺酸抗體PT66(珀金埃爾默公司)與

SureLight APC-SA(珀金埃爾默公司)之檢測液，於室溫下靜置2小時以上。最後，利用 PHERAstar FS(BMG LABTECH公司)，於620nm與665nm之兩波長下測定照射波長337nm之激發光時之螢光量。根據兩波長之螢光量比求出磷酸化反應量，將可將磷酸化反應抑制50%之化合物濃度定義為IC50值(nM)。

【0600】 將凡德他尼(Vandetanib)、實施例化合物、比較例化合物2~5對RET之抑制活性之IC50值(nM)示於表35及36。

【0601】 已知凡德他尼(Vandetanib)對RET具有較高之抑制活性(Carlomagno F. Cancer Res. 2002 Dec 15; 62 (24) : 7284-90.)。已明確實施例化合物所代表之本發明化合物或其鹽於體外(in vitro)具有與凡德他尼(Vandetanib)同等或其以上之RET抑制活性。另一方面，比較例化合物2~5之RET抑制活性極低。

【0602】 [表35]

實施例 化合物	RET IC50值 (nM)	實施例 化合物	RET IC50值 (nM)	實施例 化合物	RET IC50值 (nM)	實施例 化合物	RET IC50值 (nM)
1	2.6	25	1.7	49	2.3	88	0.2
2	1.1	26	1.1	50	1.9	89	0.4
3	0.5	27	5.7	51	4.7	90	0.3
4	6.3	28	7.9	52	10.2	91	0.1
5	8.5	29	0.6	53	0.9	92	0.4
6	4.7	30	0.8	54	0.5	93	0.3
7	10.2	31	2.1	55	0.3	94	0.3
8	9.2	32	4.1	56	0.4	95	0.2
9	6.8	33	7.0	57	1.2	96	2.2
10	10.3	34	5.6	58	2.7	97	3.5
11	3.8	35	2.9	59	0.1	98	0.9
12	3.4	36	0.9	60	1.8	99	1.7
13	0.7	37	0.2	61	3.8	100	1.9
14	4.4	38	3.6	62	1.4	101	3.0
15	0.6	39	1.5	63	3.2	102	4.6
16	9.2	40	0.4	64	7.7	103	0.2
17	7.2	41	0.6	65	1.0	104	0.2
18	1.3	42	4.9	66	2.8	105	0.2
19	5.8	43	1.3	67	9.2	106	3.8
20	7.2	44	1.6	68	6.7	107	3.8
21	6.6	45	4.4	69	1.9	108	3.3
22	1.1	46	2.7	85	0.2	109	2.5
23	0.3	47	3.9	86	0.2	110	0.3
24	3.2	48	0.8	87	0.2	111	0.5

[表36]

實施例 化合物	RET IC50值 (nM)	實施例 化合物	RET IC50值 (nM)	實施例 化合物	RET IC50值 (nM)	實施例 化合物	RET IC50值 (nM)
112	0.2	137	2.2	162	1.2	187	0.8
113	9.0	138	1.7	163	0.3	188	0.2
114	0.5	139	1.6	164	1.7	189	1.0
115	0.4	140	1.4	165	2.9	190	4.6
116	2.0	141	5.6	166	0.6	191	0.3
117	1.9	142	1.3	167	1.8	192	0.9
118	0.6	143	0.2	168	1.8	193	0.3
119	0.5	144	2.4	169	0.2	194	5.6
120	0.5	145	1.0	170	0.9	195	0.3
121	4.2	146	1.1	171	2.0	196	0.4
122	4.4	147	1.9	172	0.3	197	0.6
123	0.4	148	1.2	173	0.7	198	0.3
124	0.4	149	1.2	174	0.4	199	0.6
125	0.2	150	1.7	175	0.4	200	0.7
126	0.5	151	0.2	176	1.1	203	4.8
127	0.5	152	0.2	177	0.8	204	8.6
128	0.5	153	1.3	178	0.8	205	0.2
129	0.4	154	1.3	179	2.8	206	0.3
130	1.6	155	0.2	180	2.8	207	6.1
131	0.1	156	0.2	181	0.4	凡德他尼 (Vandetanib)	9.2
132	1.3	157	0.1	182	0.3	比較例 化合物2	196
133	0.7	158	2.6	183	0.3	比較例 化合物3	435
134	1.6	159	0.2	184	1.0	比較例 化合物4	> 5000
135	0.7	160	0.2	185	0.3	比較例 化合物5	> 5000
136	6.8	161	2.4	186	0.2		

【0603】 試驗例2 與其他激酶相比之RET選擇性(體外(in vitro))

【0604】 多激酶抑制劑除了RET以外，亦藉由抑制各種訊號路徑而抑制細胞增生等，因此有產生各種副作用之擔憂，若因副作用而需要減少投予量或設置休藥期，則有無法充分地發揮RET抑制活性之可能性。於以下對本發明化合物或其鹽與其他激酶相比之RET選擇性進行研究。

【0605】 1)RET抑制活性測定

以與試驗例1相同之方式進行對RET之抑制活性測定。

【0606】 2)SRC抑制活性測定

於化合物於體外對SRC激酶活性之抑制活性之測定法之條件設定中，於珀金埃爾默公司之LabChip(註冊商標)系列試劑消耗品價格表中記載有FL-Peptide 4於SRC激酶活性測定中對應為受質肽之情況，因此將FL-Peptide 4用於受質。試驗所使用之純化重組人SRC蛋白質係自Carna Biosciences公司購入。

【0607】 於化合物之抑制活性測定中，首先，利用二甲基亞砷(DMSO)對被試驗化合物進行階段性稀釋。其次，向以推薦濃度添加有脫磷酸化酶抑制劑混合物(PhosSTOP，Roche)及蛋白質分解酶抑制劑混合物(Complete Mini，EDTA-free，Roche)之反應緩衝液(100 mM之HEPES(pH值7.0)，1mM之二硫蘇糖醇(dithiothreitol)，0.003%之Brij35，0.04%之Tween-20)中添加SRC蛋白質、FL-Peptide 4(最終濃度為1.5 μ M)、

氯化鎂(最終濃度為10mM)、ATP(最終濃度為15 μ M)及被試驗化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為5%)，於30 $^{\circ}$ C下培養90分鐘，進行激酶反應。向其中添加經珀金埃爾默公司之Separation Buffer稀釋之EDTA(最終濃度為30mM)而使激酶反應停止。最後，藉由微流路毛細管電泳，利用LabChip EZ Reader II(珀金埃爾默公司)將未磷酸化之受質肽(S)與經磷酸化之肽(P)進行分離、檢測。根據S與P各自之波峰高度求出磷酸化反應量，將可抑制磷酸化反應50%之化合物濃度定義為IC50值(nM)。

【0608】 3)LCK抑制活性測定

於化合物於體外對LCK激酶活性之抑制活性之測定法之條件設定中，於AnaSpec公司之網站上記載有Src tide(GEEPLYWSFPAKKK)對應為LCK激酶活性測定反應之受質肽之情況，因此製作有將其胺基酸序列一部分改變，進而進行了生物素修飾之生物素化肽(biotin-EEPLYWSFPAKKK)。試驗所使用之純化重組人LCK蛋白質係自Carna Biosciences公司購入。

【0609】 於化合物之抑制活性測定中，首先利用二甲基亞砷(DMSO)對被試驗化合物進行階段性稀釋。其次，向激酶反應用緩衝液(13.5mM之Tris(pH值7.5)，2mM之二硫蘇糖醇(dithiothreitol)，0.009%之Tween-20)中添加LCK蛋白質、受質肽(最終濃度為250nM)、氯化鎂(最終濃度為10mM)、ATP(最終濃度為50 μ M)及被試驗化合物DMSO之溶液(DMSO之最終濃度為5%)，於25 $^{\circ}$ C下培養60

分鐘，進行激酶反應。向其中以最終濃度成為40mM之方式添加EDTA，藉此使反應停止後，添加包含Eu標記化抗磷酸化酪胺酸抗體PT66(珀金埃爾默公司)與SureLight APC-SA(珀金埃爾默公司)之檢測液，於室溫下靜置2小時以上。最後，利用PHERAstar FS(BMG LABTECH公司)，於620nm與665nm之兩波長下測定照射波長337nm之激發光時之螢光量。根據兩波長之螢光量比求出磷酸化反應量，將可將磷酸化反應抑制50%之化合物濃度定義為IC50值(nM)。

【0610】 4)AURB(Aurora B)抑制活性測定

化合物於體外對AURB激酶活性之抑制活性之測定法係參考日本專利特開2008-81492號公報所記載之方法。試驗所使用之純化重組人AURB蛋白質係自Carna Biosciences公司購入。

【0611】 於化合物之抑制活性測定中，首先利用二甲基亞砷(DMSO)對被試驗化合物進行階段性稀釋。其次，向激酶反應用緩衝液(20 mM HEPES(pH值7.4)，2mM之二硫蘇糖醇(dithiothreitol)，0.01%之Tween-20)中添加AURB蛋白質、FL-Peptide 21(Caliper Life Sciences公司，最終濃度為100nM)、氯化鎂(最終濃度為1mM)、ATP(最終濃度為40 μ m)及被試驗化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為5%)，於25℃下培養60分鐘，進行激酶反應。向其中添加經Molecular device公司之IMAP Progressive Binding Buffer A 500倍稀釋之IMAP

Progressive Binding Reagent而使激酶反應停止。於室溫下於暗處靜置120分鐘後，根據利用PHERAstar(BMG LABTECH公司，激發波長485nm，檢測波長520nm)進行測定所獲得之螢光偏光度求出磷酸化反應量，將可抑制磷酸化反應50%之化合物濃度定義為IC₅₀值(nM)。

【0612】 5)EGFR抑制活性測定

於化合物於體外對EGFR激酶活性之抑制活性之測定法之條件設定中，於珀金埃爾默公司之LabChip®系列試劑消耗品價格表中記載有FL-Peptide 22於EGFR激酶活性測定中對應為受質肽之情況，因此參考其胺基酸序列而製作生物素化肽(biotin-EEPLYWSFPAKKK)。試驗所使用之純化重組人EGFR蛋白質係自Carna Biosciences公司購入。

【0613】 於化合物之抑制活性測定中，首先，利用二甲基亞砜(DMSO)對被試驗化合物進行階段性稀釋。其次，向激酶反應用緩衝液(Carna Biosciences公司)中添加EGFR蛋白質、受質肽(最終濃度為250nM)、氯化鎂(最終濃度為10mM)、氯化錳(最終濃度為10mM)、ATP(最終濃度為1.5μM)及被試驗化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為2.5%)，於25℃下培養120分鐘，進行激酶反應。向其中以最終濃度成為24mM之方式添加EDTA，藉此使反應停止後，添加包含Eu標記化抗磷酸化酪胺酸抗體PT66(珀金埃爾默公司)與SureLight APC-SA(珀金埃爾默公司)之檢測液，於室溫下靜置2小時以上。最後，利用PHERAstar

FS(BMG LABTECH公司)，於620nm與665nm之兩波長下測定照射波長337nm之激發光時之螢光量。根據兩波長之螢光量比求出磷酸化反應量，將可抑制磷酸化反應50%之化合物濃度定義為IC50值(nM)。

【0614】 6)RET抑制選擇性

基於上述1)～5)中所獲得之值，算出「SRC抑制活性IC50值(nM)/RET抑制活性IC50值(nM)」、「LCK抑制活性IC50值(nM)/RET抑制活性IC50值(nM)」、「AURB抑制活性IC50值(nM)/RET抑制活性IC50值(nM)」、「EGFR抑制活性IC50值(nM)/RET抑制活性IC50值(nM)」，藉此確認受檢化合物之RET抑制選擇性。

【0615】 將結果示於表37～44中。根據表37～44，實施例化合物所代表之本發明化合物或其鹽與比較化合物1相比，顯示出對SRC、LCK、Aurora B、EGFR之優異之RET抑制選擇性。又，本發明化合物或其鹽對其他激酶(PI3K、TrkB)亦顯示出優異之RET抑制選擇性。因此，暗示如下情況，即本發明化合物或其鹽之因亦抑制RET以外之激酶而可能產生之副作用之擔憂較少。

【0616】 [表37]

實施例 化合物	SRC IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	LCK IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	AURB IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	EGFR IC50值(nM) /RET IC50值(nM)
1	>1000	>1000		>1000
2	>5000	>5000	>1000	>1000
3	>10000	>5000	>1000	>1000
4	>1000	>1000		
5	>1000			
6	>1000			
8	>1000	>1000	>1000	
9	>1000	>1000		
11	>1000	>1000		
12	>1000	>1000		>1000
13	>10000	>1000		>5000
14	>1000	>1000		
15	>10000	>1000		>5000
16	>1000	>1000	>1000	
17	>1000			
18	>5000	>1000	>1000	
19	>1000	>1000	>1000	
20	>1000		>1000	
21	>1000	>1000		
22	>5000	>1000	>1000	>1000
23	>10000	>10000	>5000	>10000
24	>1000	>1000		>1000
25	>5000	>1000		
26	>5000	>1000	>1000	>1000

[表38]

實施例 化合物	SRC IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	LCK IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	AURB IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	EGFR IC50值(nM) /RET IC50值(nM)
27	>1000			
28	>1000			
29	>10000	>1000	>1000	
30	>10000	>1000	>1000	>1000
31	>1000	>1000		
32	>1000	>1000		
33	>1000	>1000	>1000	
34	>1000			
35	>1000	>1000	>1000	
36	>10000	>1000	>1000	>1000
37	>10000	>5000	>1000	>1000
38	>1000	>1000	>1000	>1000
39	>5000	>1000	>1000	>1000
40	>10000	>1000	>1000	>1000
41	>10000	>5000	>1000	>1000
42	>1000	>1000	>1000	
43	>5000	>1000	>1000	
44	>5000	>1000	>1000	>1000
45	>1000	>1000		>1000
46	>1000	>1000		>1000
47	>1000	>1000	>1000	
48	>10000	>1000	>1000	>1000
49	>1000	>1000		>1000
50	>5000	>1000	>1000	

[表39]

實施例 化合物	SRC IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	LCK IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	AURB IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	EGFR IC50值(nM) /RET IC50值(nM)
51	>1000	>1000	>1000	
53	>10000	>1000	>1000	>1000
54	>10000	>1000	>1000	>1000
55	>10000	>10000	>10000	>10000
56	>10000	>10000	>5000	>10000
57	>5000	>5000	>1000	>1000
58	>1000	>1000	>1000	>1000
59	>10000	>10000	>5000	>5000
60	>5000	>5000	>1000	>1000
61	>1000	>1000	>1000	
62	>5000	>5000	>5000	>1000
63	>1000	>1000	>1000	>1000
64	>1000	>1000		
65	>10000	>10000	>10000	>5000
66	>1000	>1000		>1000
67	>1000	>1000		
68	>1000	>1000		
69	>5000	>5000	>1000	>1000
85	>10000	>10000	>10000	>1000
86	>10000	>10000	>5000	>10000
87	>10000	>10000	>10000	>10000
88	>10000	>10000	>10000	>10000
89	>10000	>10000	>5000	>5000
90	>10000	>10000	>10000	>5000

[表40]

實施例 化合物	SRC IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	LCK IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	AURB IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	EGFR IC50值(nM) /RET IC50值(nM)
91	>10000	>10000	>10000	>10000
92	>10000	>10000	>10000	>10000
93	>10000	>10000	>5000	>5000
94	>10000	>10000	>10000	>5000
95	>10000	>10000	>10000	>1000
96	>1000	>1000	>1000	>1000
97	>1000	>1000		>1000
98	>10000	>1000	>1000	>1000
99	>5000	>1000	>1000	>1000
100	>5000	>1000	>1000	>1000
101	>1000	>1000	>1000	>1000
102	>1000	>1000		>1000
103	>10000	>10000	>5000	>5000
104	>10000	>5000	>1000	>10000
105	>10000	>10000	>10000	>10000
106	>1000			
107	>1000			
108	>1000			
109	>1000	>1000	>1000	>1000
110	>10000	>5000	>1000	>1000
111	>10000	>5000	>5000	>10000
112	>10000	>10000	>1000	>10000
113	>1000	>1000	>1000	
114	>10000	>10000	>10000	>5000

[表41]

實施例 化合物	SRC IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	LCK IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	AURB IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	EGFR IC50值(nM) /RET IC50值(nM)
115	>10000	>1000	>1000	
116	>1000	>1000		
117	>5000			
118	>10000	>10000	>5000	>5000
119	>10000	>10000	>10000	>5000
120	>10000	>10000	>10000	>1000
121	>1000	>1000	>1000	>1000
122	>1000	>1000	>1000	
123	>10000	>10000	>10000	>1000
124	>10000	>5000	>1000	>5000
125	>10000	>10000	>10000	>10000
126	>10000	>10000	>10000	>5000
127	>10000	>10000	>5000	>5000
128	>10000	>5000	>5000	
129	>10000	>10000	>5000	>5000
130	>5000	>5000	>5000	>1000
131	>10000	>10000	>5000	>10000
132	>5000	>5000		>1000
133	>10000	>1000	>1000	>5000
134	>5000	>5000	>1000	>1000
135	>10000	>10000	>1000	>5000
136	>1000			
137	>1000	>1000	>1000	>1000
138	>5000	>1000	>1000	>1000

[表42]

實施例 化合物	SRC IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	LCK IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	AURB IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	EGFR IC50值(nM) /RET IC50值(nM)
139	>5000	>5000	>1000	>1000
140	>5000	>1000		>1000
141	>1000	>1000	>1000	
142	>5000	>5000	>1000	>1000
143	>10000	>10000	>10000	>5000
144	>1000	>1000	>1000	>1000
145	>5000	>5000	>5000	>1000
146	>5000	>1000	>1000	>1000
147	>5000	>5000	>5000	>1000
148	>5000	>5000	>5000	>1000
149	>5000	>5000	>5000	>1000
150	>5000	>5000	>1000	>1000
151	>10000	>10000	>10000	>10000
152	>10000	>10000	>10000	>1000
153	>5000	>5000	>5000	>1000
154	>5000	>5000	>5000	>1000
155	>10000	>10000	>10000	>10000
156	>10000	>10000	>1000	>10000
157	>10000	>10000	>10000	>10000
158	>1000	>1000	>1000	>1000
159	>10000	>10000	>10000	>10000
160	>10000	>10000	>10000	>10000
161	>1000	>1000	>1000	
162	>5000	>5000	>5000	>1000

[表43]

實施例 化合物	SRC IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	LCK IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	AURB IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	EGFR IC50值(nM) /RET IC50值(nM)
163	> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
164	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
165	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
166	> 10000	> 1000	> 1000	> 5000
167	> 5000	> 5000	> 1000	> 1000
168	> 5000	> 1000		> 1000
169	> 10000	> 5000	> 5000	> 5000
170	> 10000	> 1000	> 1000	> 5000
171	> 5000	> 5000	> 5000	> 1000
172	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
173	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
174	> 10000	> 10000	> 1000	> 10000
175	> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
176	> 5000	> 1000	> 5000	
177	> 10000	> 10000	> 1000	> 5000
178	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
179	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
180	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
181	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
182	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
183	> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
184	> 10000	> 10000	> 1000	> 1000
185	> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
186	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000

[表44]

實施例 化合物	SRC IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	LCK IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	AURB IC50值(nM) /RET IC50值(nM)	EGFR IC50值(nM) /RET IC50值(nM)
187	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
188	> 10000	> 10000	> 5000	> 5000
189	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
190	> 1000	> 1000		> 1000
191	> 10000	> 5000	> 5000	> 5000
192	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
193	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
194	> 1000	> 1000	> 1000	
195	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
196	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
197	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
198	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
199	> 10000	> 10000	> 10000	> 5000
200	> 10000	> 10000	> 1000	> 5000
203	> 1000	> 1000	> 1000	> 1000
204	> 1000			
205	> 10000	> 10000	> 5000	> 10000
206	> 10000	> 10000	> 10000	> 10000
207	> 1000	> 1000	> 1000	
比較例 化合物1	10	12		

【0617】 試驗例3 對耐性突變型之RET之抑制活性

(體外(in vitro))

【0618】 1)對RET(V804L)之抑制活性測定

於化合物於體外對RET(V804L)(即，具有V804L突變之RET)激酶活性之抑制活性之測定法之條件設定中，於AnaSpec 公 司 之 網 站 上 記 載 有Srctide(GEEPLYWSFPAKKK)對應為RET激酶活性測定反應之受質肽之情況，因此製作有將其胺基酸序列一部分改變，進而進行了生物素修飾之生物素化肽(biotin-EEPLYWSFPAKKK)。試驗所使用之純化重組人RET(V804L)蛋白質係自Eurofins公司購入。

【0619】 於化合物之抑制活性測定中，首先，利用二甲基亞砷(DMSO)對被試驗化合物進行階段性稀釋。其次，向激酶反應用緩衝液(13.5mM之Tris(pH值7.5)，2mM之二硫蘇糖醇(dithiothreitol)，0.009%之Tween-20)中添加RET(V804L)蛋白質、受質肽(最終濃度為250nM)、氯化鎂(最終濃度為10mM)、ATP(最終濃度為10μM)及被試驗化合物DMSO溶液(DMSO之最終濃度為5%)，於25℃下培養120分鐘，進行激酶反應。向其中以最終濃度成為40mM之方式添加EDTA，藉此使反應停止後，添加包含Eu標記化抗磷酸化酪胺酸抗體PT66(珀金埃爾默公司)與SureLight APC-SA(珀金埃爾默公司)之檢測液，於室溫下靜置2小時以上。最後，利用PHERAstar FS(BMG LABTECH公司)，於620nm與665nm之兩波長下測定照射波長337nm之激發光時之螢光量。根據兩波長之螢光量比

求出磷酸化反應量，將可抑制磷酸化反應50%之化合物濃度定義為IC₅₀值(nM)，並示於以下之表中。

【0620】 2)對RET(V804M)之抑制活性測定

RET(V804M)(即，具有V804M突變之RET)激酶活性係使用自Eurofins公司購入之純化重組人RET(V804M)蛋白質，並將激酶反應系中之ATP之最終濃度設為13 μM而進行測定，其他方法係依據1)進行測定。

【0621】 將實施例化合物、凡德他尼(Vandetanib)、比較例化合物1~4對耐性突變型RET之抑制活性之IC₅₀值(nM)示於表45~48中。

【0622】 已知凡德他尼(Vandetanib)對RET具有較高之抑制活性(Carlomagno F. Cancer Res. 2002 Dec 15; 62 (24): 7284-90.)，但對於RET(V804L)及RET(V804M)，抑制活性極低。

【0623】 又，比較例化合物1~4對於RET(V804L)及RET(V804M)，抑制活性亦極低。

【0624】 關於Alectinib，報告有對RET(V804L)顯示出抑制效果，且體外(in vitro)之IC₅₀值(nM)為32(Mol Cancer Ther. 2014 Dec; 13 (12): 2910-8)。實施例化合物所代表之本發明化合物或其鹽對RET(V804L)顯示出與Alectinib同等以上之優異抑制活性。又，對RET(V804M)，亦具有較高之抑制活性。因此，暗示如下情況，即本發明化合物或其鹽對表現守門部位具有突變之RET(例如V804L、V804M)之癌、腫瘤顯示出抗腫瘤效果。

【0625】 [表45]

實施例 化合物	RET(V804L) IC50值(nM)	RET(V804M) IC50值(nM)	實施例 化合物	RET(V804L) IC50值(nM)	RET(V804M) IC50值(nM)
1	3.8	13.9	26	4.1	16.3
2	2.1	8.9	27	25.7	
3	0.9	2.8	28	14.4	
4	6.8		29	1.0	3.8
5	10.1		30	2.6	16.0
6	3.0	17.6	31	7.4	
7	13.2		32	9.0	
8	22.0		33	16.6	
9	4.9		34	6.0	19.9
10	16.4		35	4.6	14.9
11	6.6		36	2.8	11.5
12	6.0		37	0.9	1.9
13	1.4	4.3	38	10.4	
14	7.6		39	3.8	15.0
15	1.5	5.2	40	0.7	2.2
16	27.7		41	1.9	17.5
17	9.4		42	16.0	
18	2.3	8.3	43	2.6	8.4
19	6.4		44	3.0	13.4
20	8.0		45	9.7	
21	12.6		46	6.6	
22	3.7	14.6	47	10.4	
23	0.7	2.1	48	4.0	
24	6.4		49	5.6	19.4
25	3.8	14.9	50	4.7	

[表46]

實施例 化合物	RET(V804L) IC50值(nM)	RET(V804M) IC50值(nM)	實施例 化合物	RET(V804L) IC50值(nM)	RET(V804M) IC50值(nM)
51	8.1		88	0.4	0.9
52	19.2		89	0.6	2.4
53	1.9	7.7	90	0.9	3.2
54	1.6	13.5	91	0.3	1.0
55	1.1	3.7	92	1.4	5.1
56	1.2	5.8	93	0.9	2.9
57	2.3	10.7	94	0.8	3.1
58	8.3		95	0.3	1.3
59	0.3	0.8	96	4.6	
60	10.6		97	8.1	
61	16.6		98	1.9	6.6
62	5.5	14.6	99	3.5	13.6
63	12.1		100	3.9	15.3
65	4.2	13.6	101	11.5	
66	6.0		102	9.5	
67	22.7		103	0.3	1.0
68	9.8		104	0.4	1.1
69	5.5	20.2	105	0.4	1.0
73	23.6		106	5.3	17.9
79	25.5		107	3.5	10.3
80	30.6		108	3.6	18.3
81	23.2		109	12.8	
85	0.7	1.8	110	0.8	2.9
86	0.3	1.0	111	1.8	4.3
87	0.6	2.0	112	0.5	1.2

[表47]

實施例 化合物	RET(V804L) IC50值(nM)	RET(V804M) IC50值(nM)	實施例 化合物	RET(V804L) IC50值(nM)	RET(V804M) IC50值(nM)
113	20.6		137	4.3	
114	1.6	5.0	138	3.3	19.7
115	1.0	2.5	139	7.2	
116	4.3	18.1	140	2.2	11.0
117	2.7	10.3	141	15.3	
118	1.9	5.7	142	6.1	20.1
119	1.7	6.2	143	0.6	1.6
120	1.2	3.6	144	8.7	
121	6.4		145	4.7	16.3
122	12.4		146	3.0	12.8
123	1.8	5.8	147	11.7	
124	1.4	3.7	148	6.1	15.6
125	0.6	2.5	149	4.8	
126	2.0	5.9	150	7.5	
127	1.3	7.5	151	0.3	0.3
128	0.9	2.9	152	0.3	0.6
129	1.2	3.8	153	6.7	19.5
130	4.1	13.5	154	6.1	
131	0.5	1.4	155	0.5	1.8
132	3.7	14.2	156	0.5	1.6
133	2.3	8.4	157	0.3	1.0
134	6.0	18.2	158	6.8	19.1
135	1.9	7.1	159	0.5	1.6
136	13.2		160	0.6	1.4

[表48]

實施例 化合物	RET(V804L) IC50值(nM)	RET(V804M) IC50值(nM)	實施例 化合物	RET(V804L) IC50值(nM)	RET(V804M) IC50值(nM)
161	5.1	16.0	185	1.0	3.4
162	2.8	11.8	186	0.7	1.8
163	0.7	1.5	187	2.7	8.4
164	8.6		188	0.7	2.2
165	7.3		189	3.7	11.9
166	1.5	5.7	190	24.2	
167	7.9	17.9	191	1.1	3.3
168	5.2	15.6	192	2.7	10.6
169	0.3	0.8	193	0.6	2.0
170	1.8	8.0	195	1.1	3.8
171	12.1		196	1.1	3.1
172	1.2	4.4	197	1.5	5.3
173	1.5	5.0	198	0.8	2.6
174	1.1	4.1	199	0.8	1.3
175	0.4	3.4	200	1.8	5.9
176	2.3	9.4	203	23.3	
177	1.8	7.0	205	0.7	6.6
178	1.9	5.6	206	1.1	5.2
179	14.4		凡德他尼 (Vandetanib)	4748	4330
180	4.5	10.2	比較例 化合物1	3288	3434
181	1.3	3.5	比較例 化合物2	561	774
182	1.0	3.3	比較例 化合物3	1410	3785
183	1.1	2.8	比較例 化合物4	>10000	>10000
84	3.7	12.5			

【0626】 試驗例4 於肝臟微粒體中之穩定性評價

【0627】 向肝臟微粒體混合液(小鼠肝臟微粒體(最終濃度為0.25mg/mL)、磷酸鉀緩衝液(potassium phosphate buffer)(最終濃度為100mM)、氯化鎂(最終濃度為3mM))中添加被試驗化合物DMSO/乙腈溶液(被試驗化合物之最終濃度為1 μ M, DMSO之最終濃度為0.01%, 乙腈之最終濃度為1%), 於37°C下預培養5分鐘。向該混合液之一部分添加NADPH-generating system(葡萄糖-6-磷酸(最終濃度為10mM)、氧化型煙鹼醯胺腺嘌呤雙核苷酸磷酸(最終濃度為1mM)、葡萄糖-6-磷酸脫氫酶(最終濃度為1Unit/mL))而使代謝反應開始, 於37°C下培養30分鐘後, 添加兩倍量之乙醇, 藉此使反應停止, 而製成反應後樣品。剩餘之混合液係於添加兩倍量之乙醇後添加NADPH-generating system而製成反應前樣品。將反應前樣品及反應後樣品以2000 $\times$ g進行離心後, 將上清液經玻璃過濾器過濾所得者導入至LC-MS/MS中, 檢測源自被試驗化合物之MS/MS波峰。根據反應前與反應後之源自被試驗化合物之MS/MS波峰之比, 算出被試驗化合物之殘存率(remaining%)。

【0628】 將結果示於表49中。比較例化合物1及2之殘存率均為0%, 但實施例化合物所代表之本發明化合物或其鹽顯示出較高之殘存率。因此, 可知相對於比較化合物, 本發明化合物或其鹽於小鼠肝臟微粒體中極為穩定。

【0629】 [表49]

實施例 化合物	殘存率 (%)	實施例 化合物	殘存率 (%)	實施例 化合物	殘存率 (%)	實施例 化合物	殘存率 (%)
2	64	93	53	132	77	175	66
26	60	94	60	133	70	176	70
30	54	96	71	134	79	177	72
33	57	97	70	135	67	178	88
35	58	99	51	136	78	179	85
36	73	100	76	137	53	181	62
41	56	101	68	138	68	182	61
45	66	102	60	140	52	183	77
46	65	103	60	141	68	184	58
48	58	104	52	143	68	185	80
49	67	105	52	144	79	187	68
50	53	107	63	145	72	188	68
55	56	108	60	147	68	190	58
56	62	109	68	148	61	191	53
57	86	113	79	149	62	192	79
58	76	114	55	150	78	193	51
60	81	116	55	152	57	194	67
61	81	117	53	154	50	195	70
64	89	118	73	155	64	196	53
65	79	119	70	156	67	197	52
69	69	120	72	157	59	198	57
80	50	121	74	158	85	199	80
85	79	122	62	159	78	203	68
86	66	125	74	161	68	204	83
87	63	126	69	162	76	205	58
88	59	127	70	165	90	206	77
89	69	128	82	167	80	207	72
90	67	129	54	171	77	比較例 化合物1	0
91	65	130	84	172	61	比較例 化合物2	0
92	67	131	55	174	72		

【0630】 試驗例5 經口吸收性之評價

【0631】 使本發明化合物懸浮或溶解於0.5%HPMC、0.1N鹽酸中，向BALB/cA小鼠進行經口投予。經口投予後，於0.5、1、2、4及6小時後進行眼底採血而獲得血漿。藉由LC-MS/MS對所獲得之血漿中之化合物濃度進行測定，而評價經口吸收性。

【0632】 其結果為，觀察到本發明化合物之充分之血漿中濃度，而顯示出良好之經口吸收性。

【0633】 試驗例6 細胞增生抑制效果之評價(1)

【0634】 進行於體外(in vitro)對TT細胞(具有RET

活化型突變(C634W)之人類甲狀腺癌株)之殺細胞試驗。

將於包含10%FBS(Fetal bovine serum, 胎牛血清)之 Ham's F12K(kaighn's) 培養基 (Life Technologies Japan股份有限公司製造)中所製備之TT細胞懸浮液以每孔 5×10^3 個(0.15mL)之方式接種至96孔平底微量培養盤之各孔中, 於含有5%二氧化碳之培養器中以37°C培養一夜(第0天)。使本發明之化合物溶解於二甲基亞砷中並使濃度為10mM, 進而, 使用包含10%FBS之RPMI1640培養基(和光純藥工業公司製造), 以本發明化合物之最終濃度分別成為40、12、4、1.2、0.4、0.12、0.04、0.012 μ M之方式進行稀釋。將其以每孔0.05mL之方式添加至先前所述之TT細胞之培養盤之各孔中(第1天), 於含有5%二氧化碳之培養器中以37°C培養7天。培養後(第8天), 自所有孔抽出0.1mL之培養基, 添加作為細胞內ATP發光檢測試劑之CellTiter Glo 2.0 Reagent(Promega 股份有限公司)0.1mL, 並振盪1分鐘。振盪後, 於室溫下靜置15分鐘, 利用照度計對化學發光進行測定, 藉此設為活細胞數之指標。視 $T_{\text{第8天}}$ 與 $C_{\text{第1天}}$ 之值之大小, 自以下之式算出化合物之各濃度時之自第1天起之增生率, 求出抑制細胞之增生50%之被試驗化合物之濃度(GI50(nM))。

1) $T_{\text{第8天}} \geq C_{\text{第1天}}$ 之情形時

$$\text{增生率}(\%) = (T_{\text{第8天}} - C_{\text{第1天}}) / (C_{\text{第8天}} - C_{\text{第1天}}) \times 100$$

2) $T_{\text{第8天}} < C_{\text{第1天}}$ 之情形時

$$\text{增生率}(\%) = (T_{\text{第8天}} - C_{\text{第1天}}) / (C_{\text{第1天}}) \times 100$$

T：添加有被試驗化合物之孔之吸光度

C：未添加被試驗化合物之孔之吸光度

第1天：添加被試驗化合物之日

第8天：評價日

將結果示於表50。本發明化合物對TT細胞顯示出較高之增生抑制效果。

【0635】 [表50]

實施例 編號	TT細胞 GI50(nM)	實施例 編號	TT細胞 GI50(nM)
59	11	152	<3
85	10	155	10
86	5	157	5
87	8	160	6
88	<3	163	17
90	20	169	4
91	6	174	19
93	16	183	4
94	13	186	9
95	12	188	13
103	5	191	13
104	6	193	20
105	<3	197	18
111	15	198	7
114	20	199	20
125	12	205	4
131	6	206	4
143	7		

【0636】 試驗例7 細胞增生抑制效果之評價(2)

【0637】 進行於體外(in vitro)對LC-2/ad細胞(具有CCDC6-RET融合基因之人類肺癌株)之殺細胞試驗。

將於包含10%FBS之RPMI1640培養基中所製備之LC-2/ad細胞懸浮液以每孔 5×10^3 個(0.15mL)之方式接種至96孔平底微量培養盤之各孔中，於含有5%二氧化碳之培養器中以37℃培養一夜(第0天)。使本發明之化合物溶解於二甲基亞砷中並使濃度為10mM，進而，使用包含

10%FBS之RPMI1640培養基，以本發明化合物之最終濃度分別成為40、12、4、1.2、0.4、0.12、0.04、0.012 μ M之方式進行稀釋。將其以每孔0.05mL之方式添加至先前所述之LC-2/ad細胞之培養盤之各孔中(第1天)，於含有5%二氧化碳之培養器中以37℃培養7天。培養後(第8天)，自所有孔抽出0.1mL之培養基，添加作為細胞內ATP發光檢測試劑之CellTiter Glo 2.0 Reagent(Promega股份有限公司)0.1mL，並振盪5分鐘。振盪後，於室溫下靜置15分鐘，利用照度計對化學發光進行測定，藉此設為活細胞數之指標。視T_{第8天}與C_{第1天}之值之大小，以與試驗例6相同之方式求出GI50(nM)。

將結果示於表51。本發明化合物顯示出較高之增生抑制效果。

【0638】 [表51]

實施例 編號	LC-2/ad細胞 GI50(nM)
85	17.7
87	55.4
88	44.6
89	59.5
90	90.6
91	30.9

【0639】 試驗例8 細胞增生抑制效果之評價(3)

【0640】 進行於體外對Ba/F3_TEL-RET V804L細胞(導入有具有守門突變V804L之TEL-RET融合基因之Ba/F3細胞)之in vitro殺細胞試驗。

Ba/F3_TEL-RET V804L 細胞係藉由製作於TEL-RET融合基因之RET基因中導入有V804L突變之

Plasmid DNA，並藉由慣例導入至Ba/F3細胞而獲得。將於包含10%FBS之RPMI1640培養基中所製備之Ba/F3_TEL-RET V804L細胞懸浮液以每孔 1×10^3 個(0.075mL)之方式接種至96孔平底微量培養盤之各孔中。使本發明之化合物溶解於二甲基亞砷中並使濃度為10mM，進而使用包含10%FBS之RPMI1640培養基，以本發明化合物之最終濃度分別成為40、12、4、1.2、0.4、0.12、0.04、0.012 μ M之方式進行稀釋。將其以每孔0.025mL之方式添加至先前所述之Ba/F3_TEL-RET V804L細胞之培養盤之各孔中(第1天)，於含有5%二氧化碳之培養器中以37 $^{\circ}$ C培養4天。培養後(第4天)，添加作為細胞內ATP發光檢測試劑之CellTiter Glo 2.0Reagent(Promega股份有限公司)0.1mL，並振盪5分鐘。振盪後，於室溫下靜置15分鐘，利用照度計對化學發光進行測定，藉此設為活細胞數之指標。將評價日設為第4天，視 $T_{第4天}$ 與 $C_{第1天}$ 之值之大小，以與試驗例6相同之方式求出GI50(nM)。

將結果示於表52。已知對RET V804L突變顯示出抑制效果之Alectinib之GI50為206(nM)。相對於此，本發明化合物對Ba/F3_TEL-RET V804L細胞顯示出充分優異之增生抑制效果。

【0641】 [表52]

實施例 編號	Ba/F3_TEL-RET V804L GI50(nM)	實施例 編號	Ba/F3_TEL-RET V804L GI50(nM)
85	8	127	15
86	5	131	5
87	5	143	8
88	<3	152	8
89	14	155	7
92	16	157	<3
93	12	163	9
94	12	166	9
103	9	169	<3
104	3	174	15
105	4	185	11
110	13	188	6
112	20	200	16
124	19		

【0642】 試驗例9 細胞增生抑制效果之評價(4)

【0643】 進行於體外對Ba/F3_BCR-RET V804M細胞(導入有於RET基因具有守門突變 V804M之BCR-RET融合基因之Ba/F3細胞)之in vitro增生抑制試驗。

【0644】 將於包含 10%FCS 及 2ng/mL 之 IL3(Interleukin3) 之 RPMI1640 培養基中所製備之 Ba/F3_BCR-RET V804M細胞懸浮液以每孔 5×10^3 個 (0.05 mL) 之方式接種至384孔培養盤之各孔中。使本發明之化合物溶解於二甲基亞砒中並使濃度為10mM，使用培養基，以本發明化合物之最終濃度分別成為1000、300、100、30、10、3、1、0.3 μ M之方式進行稀釋。將其以每孔 50nL 之方式添加至先前所述之 Ba/F3_BCR-RET V804M細胞之培養盤之各孔中(第1天)，於含有5%二氧化碳之培養器中以37℃培養2天。培養後(第3天)，添加作為

細胞內ATP發光檢測試劑之CellTiter Glo(Promega股份有限公司)0.015mL，利用照度計對化學發光進行測定，藉此設為活細胞數之指標。自以下之式，求出第3天時之將細胞存活率抑制50%之被試驗化合物之濃度(IC50(nM))。

$$\text{存活率(\%)} = (T_{\text{第3天}}) / (C_{\text{第3天}}) \times 100$$

T：添加有被試驗化合物之孔之吸光度

C：未添加被試驗化合物之孔之吸光度

第1天：添加被試驗化合物之日

第3天：評價日

將結果示於表53。本發明化合物對Ba/F3_BCR-RET V804M細胞顯示出較高之增生抑制效果。

【0645】 [表53]

實施例 編號	Ba/F3_BCR-RET V804M IC50(nM)	實施例 編號	Ba/F3_BCR-RET V804M IC50(nM)
85	6.5	155	6.7
86	5.7	157	4.5
87	9.7	159	12.6
88	3.1	160	7.8
90	17.1	169	4.7
91	5.3	174	11.6
93	10.1	181	12.4
94	12.0	182	11.3
103	6.9	183	7.9
105	3.9	185	11.1
111	8.3	186	8.6
112	8.4	193	7.9
131	8.9	198	7.2
143	4.6	206	10.6
152	4.4		

【0646】 試驗例10 對皮下移植TT(具有RET活化型突變之人類甲狀腺癌株)細胞之體內模型之抗腫瘤效果之評價

【0647】 將人類甲狀腺癌株(TT)移植至出生6~7

週齡之雄性BALB/cA Jcl-nu/nu小鼠之右側胸部皮下。於細胞移植日開始約2-3週後，對發現有腫瘤形成之個體之腫瘤之長徑(mm)及短徑(mm)進行測定，算出腫瘤體積(tumor volume：TV)後，以各群之平均TV變得均等之方式於各群(n=5~6)中將小鼠進行分群。將該小鼠分群日設為「分群日」(第0天或第1天)。

【0648】 本發明化合物之受檢液係以成為50、100或150mg/kg/day之方式進行製備，將投予開始日設為第1天，連日進行經口投予14天。向對照群投予溶劑(0.5%HPMC/0.1N之HCl)。

【0649】 作為抗腫瘤效果之指標，於各藥劑投予群中測定第15天時之TV，藉由下述式，算出相對於分群日(第0天或第1天)之相對腫瘤體積(relative tumor volume：RTV)、及T/C(%)，從而評價抗腫瘤效果。當與對照群之平均RTV值相比，本發明化合物投予群(受檢液投予群)之平均RTV值於統計學上顯著(Dunnett's test， $p < 0.05$)小時，判定為有抗腫瘤效果。將結果示於圖1、2及表54、55中。圖中，*記號係表示發現了統計學上之顯著差異。

$$TV(mm^3) = (\text{長徑} \times \text{短徑}^2) / 2$$

$$RTV = (\text{第15天時之TV}) / (\text{第0天或第1天時之TV})$$

$$T/C(\%) = (\text{受檢液投予群之平均RTV值}) / (\text{對照群之平均RTV值}) \times 100$$

【0650】 又，作為毒性之指標，經時性地對體重[body weight：BW(g)]進行測定，並藉由下述式算出相對

於分群日(第0天或第1天)之直至第15天之平均體重變化率[body weight change : BWC(%)](n : 以2次/週實施之體重測定日，最終測定日係相當於作為最終評價日之第15天)。將結果示於圖3、4。

$$BWC(\%) = [(第n天時之BW) - (第0天或第1天時之BW)] / (第0天或第1天時之BW) \times 100$$

【0651】 本發明化合物對移植至裸小鼠之皮下之具有RET活化突變之人類甲狀腺癌株TT顯示出顯著之抗腫瘤效果。又，未發現體重減少等毒性。

【0652】 [表54]

化合物名	用量 (mg/kg/day)	動物 數	TV(mm ³)						RTV			T/C (%)
			第0天			第15天			第15天			
			Mean	±	SE	Mean	±	SE	Mean	±	SE	
對照	-	5	168.64	±	17.09	604.38	±	55.15	3.70	±	0.43	100
實施例85	100	5	169.45	±	16.73	139.42	±	10.17	0.87	±	0.13	23

[表55]

化合物名	用量 (mg/kg/day)	動物 數	TV(mm ³)						RTV			T/C (%)
			第1天			第15天			第15天			
			Mean	±	SE	Mean	±	SE	Mean	±	SE	
對照	-	6	133.53	±	9.05	401.04	±	32.06	3.07	±	0.33	100
實施例90	50	6	131.00	±	7.73	128.26	±	14.57	0.97	±	0.07	32
實施例89	150	6	128.61	±	7.79	90.24	±	9.95	0.69	±	0.05	23
實施例87	50	6	129.35	±	8.52	137.42	±	17.76	1.05	±	0.09	34

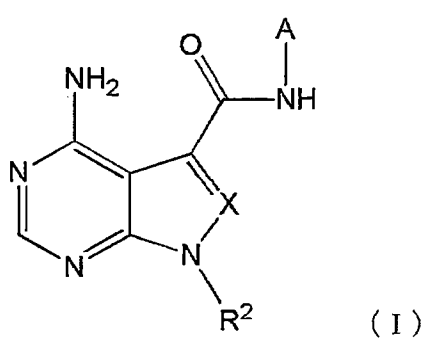
【符號說明】

(無)

【發明申請專利範圍】

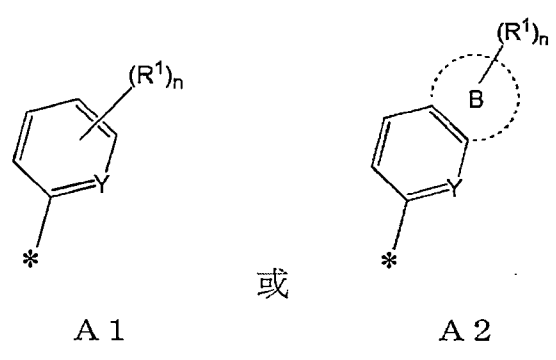
【第1項】 一種RET抑制劑，其將下述通式(I)所表示之化合物或其鹽作為有效成分，

[化1]



[式(I)中，A為

[化2]



(式中，R¹為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、或者

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基，

Y為N或CH，

n表示0~2之整數，

當n為2時，2個R¹可相同亦可不同，

式A2中，基

[化3]



係與該基所鍵結之苯基或吡啶基一併形成

多環式C8-C14芳香族烴基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的8~14員多環式不飽和雜環基)；

R²為

可具有取代基之C3-C10烷基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C4-C12橋接環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C3-C7環烯基、或者

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式之飽和雜環基

(但，當 R^2 所示各基具有取代基時，該取代基不得為可具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基)，

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C1-C6烷硫基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、

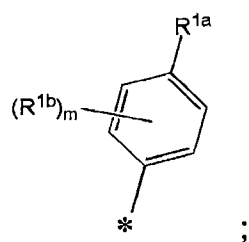
可具有取代基之胺甲醯基、

可具有取代基之C6-C14芳香族烴基、或者

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽和或不飽和雜環基)]。

【第2項】 如請求項1之RET抑制劑，其中當A為A1時，A1為

[化4]



R^{1a} 為

可具有C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子亦可被取代為1個或多個氘原子)、或C1-C6烷硫基作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或C6-C14芳香族烴基作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；

m 為0~1之整數。

【第3項】 如請求項1或2之RET抑制劑，其中 R^2 為

可具有鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基作為取代基之C3-C10烷基、

可具有C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基作為取代基之C3-C7環烷基、

C4-C12橋接環烷基、或者

C3-C7環烯基。

【第4項】 如請求項1至3中任一項之RET抑制劑，其中，當X為 CR^3 時，

R^3 為

氫原子；

鹵素原子；

氰基；

可具有羥基或側氧基作為取代基之C1-C4烷基；

可具有鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基

作為取代基之C1-C6烷氧基；

C1-C4烷硫基；

C3-C5環烷基；

可具有羥基作為取代基之C2-C6烯基；

可具有羥基、

C1-C6烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲鹽基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經羥基或側氧基取代之C3-C7環烷基、

可經R⁵取代之C6-C14芳香族烴基(R⁵表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷氧基)、

可經R⁶取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基)、或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)；

可具有羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或

可經C1-C6烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基作為取代基之C6-C14芳香族烴基；或者

可具有鹵素原子、

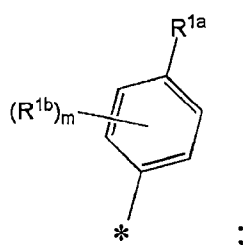
可經羥基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基

作為取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基。

【第5項】 如請求項1至4中任一項之RET抑制劑，其中A為

[化5]



R^{1a}為

可具有C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或數個氘原子)或C1-C6烷硫基作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基、或C6-C10芳香族烴基作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基；

R^{1b}為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；

m表示0~1之整數；

R^2 為

可具有鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基作為取代基之C3-C10烷基、

可具有C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基作為取代基之C3-C7環烷基、或者

C4-C12橋接環烷基；

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子；

鹵素原子；

氰基；

C1-C4烷基；

可具有鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基

作為取代基之C1-C6烷氧基；

C1-C4烷硫基；

C3-C5環烷基；

可具有羥基作為取代基之C2-C4烯基；

可具有羥基、

C1-C4烷氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲醯基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經羥基或側氧基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基取代之甲胺基、或者

C1-C4烷氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異

種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環)

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)；

可具有羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或

可經C1-C4烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基作為取代基之苯基；或者

可具有鹵素原子、

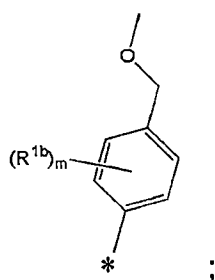
可經羥基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基

作為取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基)。

【第6項】 如請求項1至5中任一項之RET抑制劑，其中A為

[化6]



R^{1b} 為鹵素原子；

m表示0~1之整數；

R^2 為可具有鹵素原子作為取代基之支鏈狀C3-C6烷基、或者

可具有C1-C4烷基、或C3-C5環烷基作為取代基之C3-C7環烷基；

X為 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子；

鹵素原子；

可具有C1-C4烷氧基、C3-C7環烷基、或包含1個氧原子之4~6員單環式飽和雜環基作為取代基之C1-C4烷氧基；

C1-C4烷硫基；

C2-C4烯基；

可具有羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示C1-C4烷基、或C1-C4烷氧基C1-C4烷基)、

可經羥基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式飽和雜環基

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、或側氧基)、或者

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原

子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或二環式不飽和雜環基

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)；

可具有羥基、或可經羥基取代之C1-C4烷基作為取代基之苯基；或者

包含1~2個氮原子之4~6員單環式不飽和雜環基)。

【第7項】 一種用以預防或治療可藉由抑制RET來治療之疾病的醫藥組合物，其包含如請求項1至6中任一項之RET抑制劑之有效成分，即通式(I)所表示之化合物或其鹽。

【第8項】 一種抗腫瘤劑，其含有如請求項1至6中任一項之RET抑制劑之有效成分，即通式(I)所表示之化合物或其鹽。

【第9項】 一種化合物或其鹽，其用於預防或治療惡性腫瘤，且為如請求項1至6中任一項之RET抑制劑之有效成分，即通式(I)所表示者。

【第10項】 一種化合物或其鹽之用途，其用以製造抗腫瘤劑，且該化合物或其鹽為如請求項1至6中任一項之RET抑制劑之有效成分，即通式(I)所表示者。

【第11項】 一種化合物或其鹽之用途，其用以製造

RET抑制劑，且該化合物或其鹽為如請求項1至6中任一項之RET抑制劑之有效成分，即通式(I)所表示者。

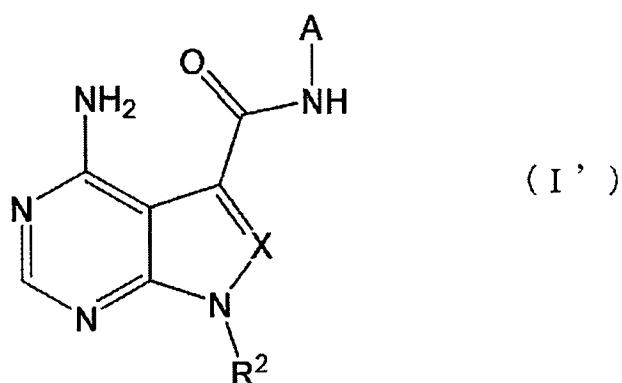
【第12項】一種化合物或其鹽之用途，其用以預防或治療惡性腫瘤，且該化合物或其鹽為如請求項1至6中任一項之RET抑制劑之有效成分，即通式(I)所表示者。

【第13項】一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於：向哺乳動物投予如請求項1至6中任一項之RET抑制劑之有效成分，即通式(I)所表示之化合物或其鹽。

【第14項】一種RET抑制方法，其特徵在於：向哺乳動物投予如請求項1至6中任一項之RET抑制劑之有效成分，即通式(I)所表示之化合物或其鹽。

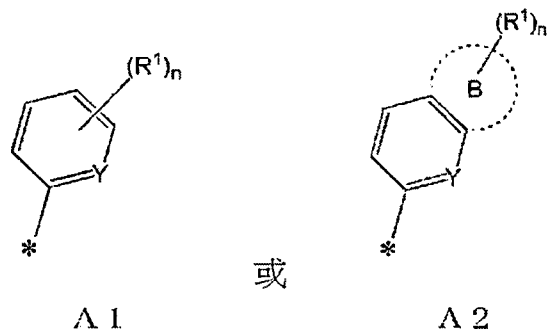
【第15項】一種化合物或其鹽，該化合物係由下述通式(I')表示，

[化7]



[式(I')中，A為

[化8]



(式中， R^1 為

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、或

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基，

Y為N或CH，

n表示0~2之整數，

當n為2時，2個 R^1 可相同亦可不同，

式A2中，基

[化9]



係與該基所鍵結之苯基或吡啶基一併形成
多環式之C8-C14芳香族烴基、或
包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或
異種雜原子的8~14員多環式不飽和雜環基)；

R^2 為

可具有取代基之C3-C10烷基、

可具有取代基之C3-C4環烷基、

可具有取代基之C4-C12橋接環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基、

可具有取代基之C3-C4環烯基、或

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫
原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽
和雜環基

(但，當 R^2 所示各基具有取代基時，該取代基不得為可
具有取代基且可具有至少1個選自氧原子及硫原子中之同
種或異種雜原子並且具有至少1個氮原子之飽和雜環基)，

X為N或 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子、

鹵素原子、

氰基、

硝基、

可具有取代基之C1-C6烷基、

可具有取代基之C1-C6烷氧基、

可具有取代基之C1-C6烷硫基、

可具有取代基之C3-C7環烷基、

可具有取代基之C2-C6烯基

可具有取代基之C2-C6炔基、

可具有取代基之胺基、

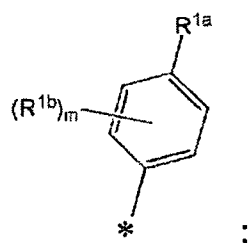
可具有取代基之胺甲醯基、

可具有取代基之C6-C14芳香族烴基、或

可具有取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式飽和或不飽和雜環基)]。

【第16項】如請求項15之化合物或其鹽，其中當A為A1時，A1為

[化10]



R^{1a}為

可具有C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或數個氘原子)、或C1-C6烷硫基作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之

同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基、或C6-C14芳香族烴基作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；

m為0~1之整數。

【第17項】如請求項15或16之化合物或其鹽，其中 R^2 為

可具有鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基作為取代基之C3-C10烷基、

可具有C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基作為取代基之C3-C4環烷基、

C4-C12橋接環烷基、或

C3-C4環烯基。

【第18項】如請求項15至17中任一項之化合物或其鹽，其中當X為 CR^3 時，

R^3 為

氫原子；

鹵素原子；

氰基；

可具有烴基或側氧基作為取代基之C1-C4烷基；

可具有

鹵素原子、

C1-C6烷基氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基

作為取代基之C1-C6烷基氧基；

C1-C4烷基硫基；

C3-C5環烷基；

可具有羥基作為取代基之C2-C6烯基；

可具有

羥基、

C1-C6烷基氧基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示可經C1-C6烷基、C1-C4烷基氧基C1-C6烷基、或C3-C7環烷基取代之胺甲鹽基)、

C1-C6烷基矽基氧基、

可經羥基或側氧基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之C6-C14芳香族羥基(R^5 表示鹵素原子、

可經包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式不飽和雜環基取代之C1-C4烷基胺基、或C1-C6烷基氧基)、

可經 R^6 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基(R^6 表示羥基、C1-C6烷基、C1-C6烷基氧基、或側氧基)、

可經 R^7 取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C6烷基、C1-C6烷氧基、或胺基)、或

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環)

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)；

可具有羥基、

可經羥基取代之C1-C6烷基、

甲醯基、或

可經C1-C6烷基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基作為取代基之C6-C14芳香族烴基；或者

可具有鹵素原子、

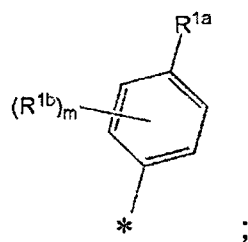
可經羥基取代之C1-C6烷基、或

可經C1-C6烷基(羰基)取代之胺基

作為取代基且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基。

【第19項】如請求項15至18中任一項之化合物或其鹽，其中A為

[化11]



R^{1a} 為

可具有C1-C6烷氧基(但，構成該烷氧基之氫原子可被取代為1個或數個氘原子)或C1-C6烷硫基作為取代基之C1-C6烷基、

C2-C6烯基、

C2-C6炔基、

可具有包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基、或C6-C10芳香族烴基作為取代基之胺基、或者

包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~6員單環式不飽和雜環基；

R^{1b} 為鹵素原子、C1-C6烷基、或C1-C6烷氧基；

m表示0~1之整數；

R^2 為

可具有鹵素原子、C3-C7環烷基、或包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式或多環式不飽和雜環基作為取代基之C3-C10烷基、

可具有C1-C6烷基、C3-C7環烷基、或鹵化C1-C6烷基作為取代基之C3-C4環烷基、或者

C4-C12橋接環烷基；

X為N或CR³

(式中，R³為

氫原子；

鹵素原子；

氰基；

C1-C4烷基；

可具有鹵素原子、

C1-C6烷氧基、

C3-C7環烷基、或

可經側氧基取代且包含1~3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4~10員單環式飽和雜環基

作為取代基之C1-C6烷氧基；

C1-C4烷硫基；

C3-C5環烷基；

可具有羥基作為取代基之C2-C4烯基；

可具有羥基、

C1-C4烷氧基、

可經R⁴取代之胺基(R⁴表示可經C1-C4烷基、C1-C4烷氧基C1-C4烷基、或C3-C5環烷基取代之胺甲鹽基)、

三C1-C6烷基矽基氧基、

可經羥基或側氧基取代之C3-C7環烷基、

可經R⁵取代之苯基

(R⁵表示鹵素原子、

可經包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基取代之甲基、或

C1-C4烷氧基)、

可經R⁶取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基(R⁶表示羥基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或側氧基)、

可經R⁷取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或二環式不飽和雜環基

(R⁷表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)、

或者

可經鹵素原子取代之不飽和雜環氧基(但，不飽和雜環為包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環)

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)；

可具有羥基、

可經羥基取代之C1-C4烷基、

甲醯基、或

可經C1-C4烷基取代且包含1～3個選自氮原子、氧原

子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基作為取代基之苯基；或者

可具有鹵素原子、

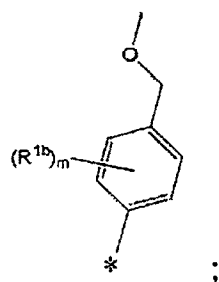
可經羥基取代之C1-C4烷基、或

可經C1-C4烷基(羰基)取代之胺基

作為取代基且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式不飽和雜環基)。

【第20項】如請求項15至19中任一項之化合物或其鹽，其中A為

[化12]



R^{1b} 為鹵素原子；

m表示0～1之整數；

R^2 為可具有鹵素原子作為取代基之支鏈狀C3-C6烷基、或者

可具有C1-C4烷基、或C3-C5環烷基作為取代基之C3-C4環烷基；

X為 CR^3

(式中， R^3 為

氫原子；

鹵素原子；

可具有C1-C4烷氧基、C3-C7環烷基、或包含1個氧原子之4～6員單環式飽和雜環基作為取代基之C1-C4烷氧基；

C1-C4烷硫基；

C2-C4烯基；

可具有羥基、

可經 R^4 取代之胺基(R^4 表示C1-C4烷基、或C1-C4烷氧基C1-C4烷基)、

可經羥基取代之C3-C7環烷基、

可經 R^5 取代之苯基

(R^5 表示鹵素原子)、

可經 R^6 取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～6員單環式飽和雜環基

(R^6 表示羥基、C1-C4烷基、或側氧基)、或

可經 R^7 取代且包含1～3個選自氮原子、氧原子及硫原子中之同種或異種雜原子的4～10員單環式或二環式不飽和雜環基

(R^7 表示鹵素原子、氰基、C1-C4烷基、C1-C4烷氧基、或胺基)

作為取代基之C2-C6炔基(但，C2-C6炔基之三鍵之位置係處於鍵結於7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶骨架之碳原子與鄰接於該碳原子之碳原子之間)；

可具有羥基、或可經羥基取代之C1-C4烷基作為取代

基之苯基；或者

包含1~2個氮原子之4~6員單環式不飽和雜環基)。

【第21項】一種化合物或其鹽，該化合物係以下之(1)至(29)中之任一個所記載者：

(1)4-胺基-7-(第三丁基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(2)4-胺基-7-(1-氟-2-甲基丙烷-2-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(3)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(4)4-胺基-6-溴-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(5)4-胺基-6-氯-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(6)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-乙烯基-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(7)4-胺基-6-氟-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(8)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(9)4-胺基-6-(4-羥基-4-甲基戊-1-炔-1-基)-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(10)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(11)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(吡咯啉-1-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(12)(R)-4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫呋喃-2-基)甲氧基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(13)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-6-((1-甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(14)4-胺基-6-(咪唑并[1,2-b]嗒咩-3-基乙炔基)-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(15)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((1-甲基-1H-吡唑-3-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(16)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-6-((1-甲基-1H-咪唑-5-基)乙炔基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(17)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(吡啶-3-基乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(18)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(19)4-胺基-N-[4-(甲氧基甲基)苯基]-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(哌啶-1-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(20)4-胺基-6-乙氧基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(21)4-胺基-6-((1-羥基環戊基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(22)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-硫代嗎啉基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(23)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-(四氫-2H-吡喃-4-基)丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(24)4-胺基-6-((6-胺基吡啶-3-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(25)4-胺基-6-((1,3-二甲基-1H-吡唑-4-基)乙炔基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(26)4-胺基-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((1-甲基哌啶-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶

-5-甲醯胺

(27)4-胺基-6-(3-(二甲胺基)丙-1-炔-1-基)-N-(4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(28)4-胺基-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-((四氫-2H-吡喃-4-基)乙炔基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺

(29)4-胺基-N-(3-氟-4-(甲氧基甲基)苯基)-7-(1-甲基環丙基)-6-(3-嗎啉基丙-1-炔-1-基)-7H-吡咯并[2,3-d]嘧啶-5-甲醯胺。

【第22項】一種RET抑制劑，其將如請求項15至21中任一項之化合物或其鹽作為有效成分。

【第23項】一種醫藥組合物，其含有如請求項15至21中任一項之化合物或其鹽。

【第24項】如請求項23之醫藥組合物，其係用以預防或治療可藉由抑制RET來進行治療之疾病者。

【第25項】一種抗腫瘤劑，其含有如請求項15至21中任一項之化合物或其鹽。

【第26項】如請求項25之抗腫瘤劑，其用以治療RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤。

【第27項】如請求項15至21中任一項之化合物或其鹽，其用於預防或治療惡性腫瘤。

【第28項】如請求項27之化合物或其鹽，其用於預防或治療RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤。

【第29項】一種化合物或其鹽之用途，其用以製造抗腫瘤劑，該化合物或其鹽為如請求項15至21中任一項者。

【第30項】如請求項29之用途，其用以製造用以治療RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤之抗腫瘤劑。

【第31項】一種化合物或其鹽之用途，其用以製造RET抑制劑，該化合物或其鹽為如請求項15至21中任一項者。

【第32項】一種化合物或其鹽之用途，其用以預防或治療惡性腫瘤，該化合物或其鹽為如請求項15至21中任一項者。

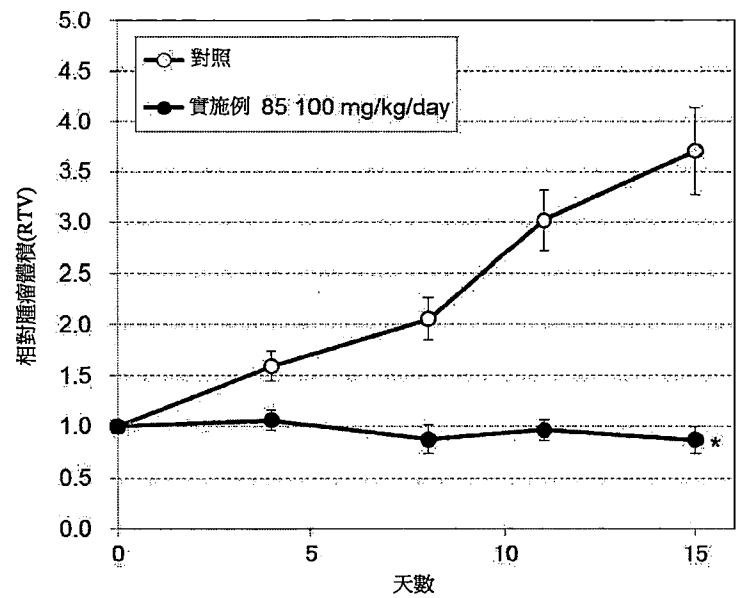
【第33項】如請求項32之化合物或其鹽之用途，其中惡性腫瘤為RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤。

【第34項】一種惡性腫瘤之預防或治療方法，其特徵在於：向哺乳動物投予如請求項15至21中任一項之化合物或其鹽。

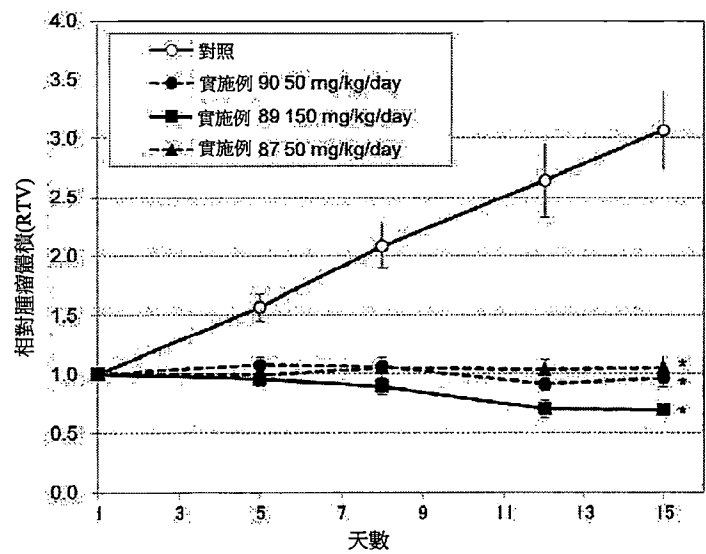
【第35項】如請求項34之方法，其中惡性腫瘤為RET之活化狀態呈亢進之惡性腫瘤。

【第36項】一種RET抑制方法，其特徵在於：向哺乳動物投予如請求項15至21中任一項之化合物或其鹽。

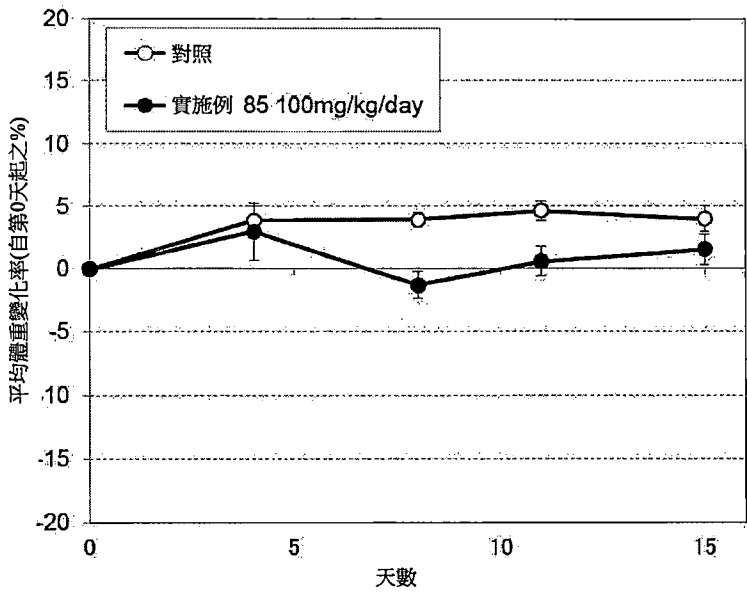
【發明圖式】



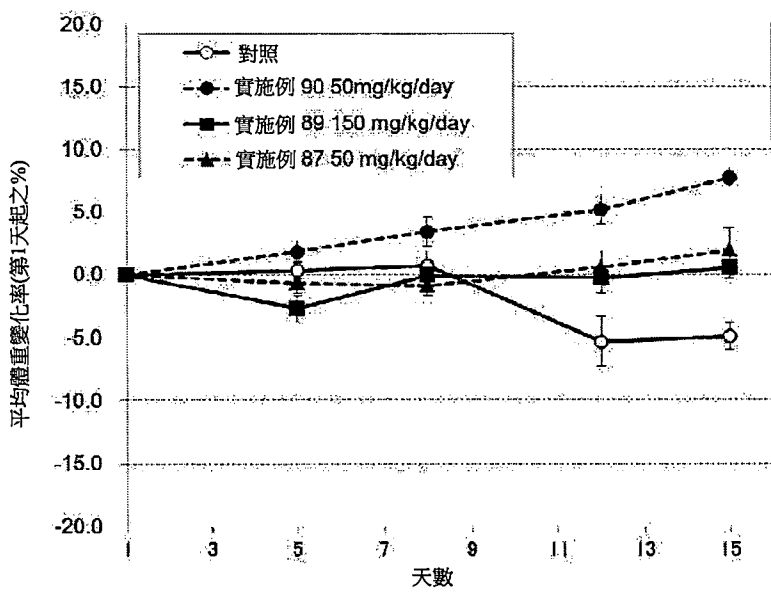
【圖1】



【圖2】



【圖3】



【圖4】