

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号
特許第7539892号
(P7539892)

(45)発行日 令和6年8月26日(2024.8.26)

(24)登録日 令和6年8月16日(2024.8.16)

(51)国際特許分類		F I	
C 0 7 D	471/04 (2006.01)	C 0 7 D	471/04 1 1 6
A 6 1 K	31/454 (2006.01)	A 6 1 K	31/454
A 6 1 K	31/519 (2006.01)	A 6 1 K	31/519
A 6 1 K	31/5377 (2006.01)	A 6 1 K	31/5377
A 6 1 K	31/573 (2006.01)	A 6 1 K	31/573
請求項の数 22 (全542頁) 最終頁に続く			
(21)出願番号	特願2021-539020(P2021-539020)	(73)特許権者	509012625
(86)(22)出願日	令和2年1月2日(2020.1.2)		ジェネンテック, インコーポレイテッド
(65)公表番号	特表2022-517189(P2022-517189 A)		アメリカ合衆国 カリフォルニア州 サウス サンフランシスコ ディーエヌエー ウェイ 1
(43)公表日	令和4年3月7日(2022.3.7)	(74)代理人	100145403
(86)国際出願番号	PCT/US2020/012058		弁理士 山尾 憲人
(87)国際公開番号	WO2020/142612	(74)代理人	100150500
(87)国際公開日	令和2年7月9日(2020.7.9)		弁理士 森本 靖
審査請求日	令和4年12月21日(2022.12.21)	(74)代理人	100176474
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/070275		弁理士 秋山 信彦
(32)優先日	平成31年1月3日(2019.1.3)	(72)発明者	ブラウン, マリーーガブリエル
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエイ・ウェイ1、ジェネ
(31)優先権主張番号	PCT/CN2019/081673		最終頁に続く
(32)優先日	平成31年4月8日(2019.4.8)		
最終頁に続く			

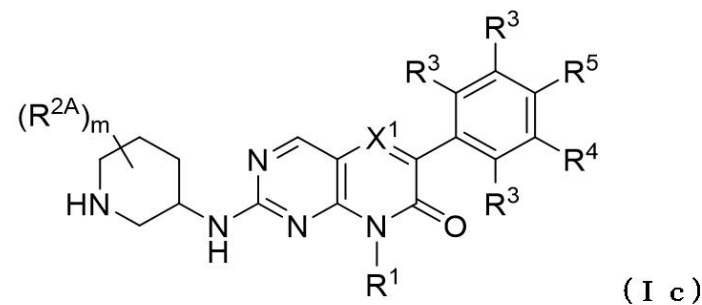
(54)【発明の名称】 癌疾患の処置のためのエンドリボヌクレアーゼのイノシトール要求酵素I (IREIアルファ) の阻害剤としてのピリドーピリミジノン化合物及びプテリジノン化合物

(57)【特許請求の範囲】

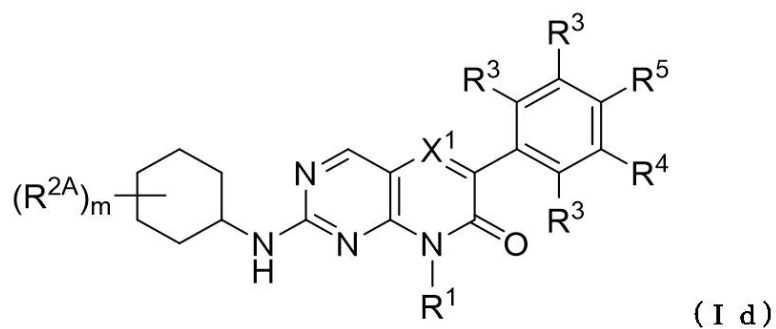
【請求項1】

式(Ic)、式(Id)、式(Ie)、(Ie1)、または(Ig)：

【化1】

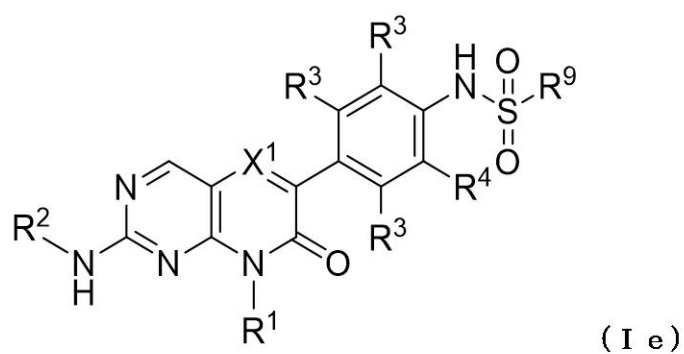


【化 2】



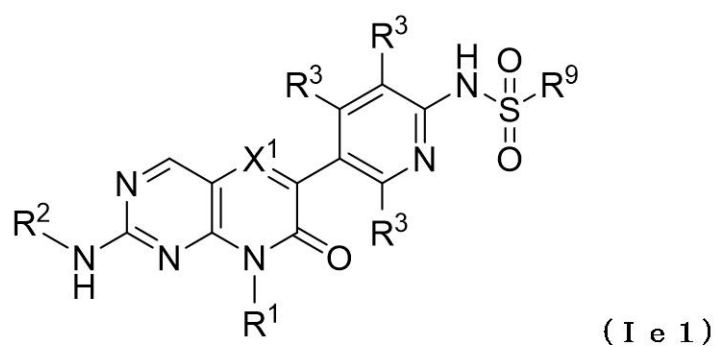
10

【化 3】



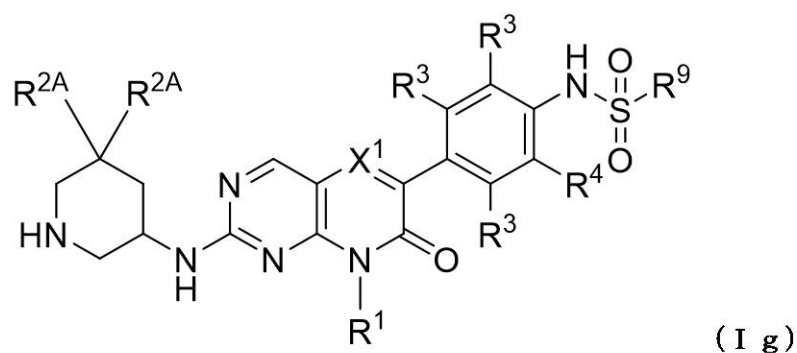
20

【化 4】



30

【化 5】



40

で示される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

(式中、

X^1 は、 $-CR^x$ 又は $-N$ であり、式中、 R^x は、水素、 C_1-C_4 アルキル、シクロブ

50

ロピル、又はハロゲンであり；

R^1 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は3員～14員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル、ヒドロキシル、及び $-O-(C_1-C_4)$ アルキル（メトキシル等）からなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は4員～10員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{2A} で置換され；

R^{2A} は、水素、 R^{2C} 置換又は非置換 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{2B})_2$ （ q は、1又はゼロである）、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CF_3$ からなる群から選択され；

又は2つの R^{2A} は、それぞれが結合している炭素と共に、置換又は非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノを形成し；

R^{2B} は、水素、 R^{2C} 置換又は非置換 C_1-C_3 アルキル、非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、又は非置換 C_3-C_6 ヘテロシクリルであり；

又は2つの R^{2B} が一緒に置換又は非置換ヘテロシクリルを形成し、前記ヘテロシクリルは、スピロ、非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノであり得；

R^{2C} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 又は C_3-C_5 ヘテロシクリルであり；

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $O(C_1-6)$ アルキル、又は $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル）であり；

各 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、5員～14員のヘテロアリール、 $-OR^6$ 、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり； R^4 及び R^5 の前記 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、及び5員～14員のヘテロアリールは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換され、

R^4 及び R^5 の少なくとも1つは、 $-NR^8AR^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ であり；

各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^8 、 R^{8A} 、及び R^{8C} は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^{8B} は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

或いは、 R^8 及び R^9 は、それぞれが結合している原子と共に、置換又は非置換の5員又は6員のラクタム環を形成し；

各 R^{10} は、独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員

10

20

30

40

50

のヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)(=NH)H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、又は $-P(O)(CH_3)_2$ であり、式中、各 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上の R^{11} で置換され；

或いは2つの R^{10} は、それぞれが結合している炭素と共に、 C_3-C_8 シクロアルキルを形成し；

各 R^{11} は、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、 $-SO_2CH_3$ 、 $-O(C_1-3$ アルキル)、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-(CH_2)_f-CF_3$ (f は、ゼロ又は1である)であり、そして、

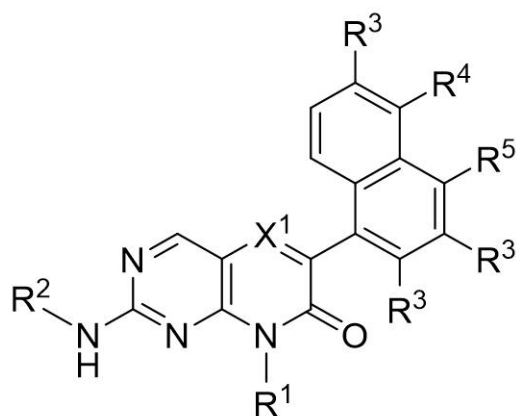
m は、1、2、3又は4である)

で示される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項2】

式：

【化6】



(I b)

(式中、

X^1 は、 $-CR^x$ 又は $-N$ であり、式中、 R^x は、水素、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、又はハロゲンであり；

R^1 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は3員～14員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は4員～6員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{2A} で置換され；

R^{2A} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^{2B})_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CF_3$ からなる群から選択され；

R^{2B} は、水素又は C_1-3 アルキルであり；

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $O(C_1-6$ アルキル)、又は $-O(C_1-C_6$ ハロアルキル)であり；

各 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、5員～14員のヘテロアリール、 $-OR^6$

、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり； R^4 及び R^5 の前記 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、及び5員～14員のヘテロアリールは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換され；

R^4 及び R^5 の少なくとも1つは、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり；

各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^8 、 R^8A 、及び R^8C は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8B は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、及び3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^{10} は、独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)(=NH)H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、又は $-P(O)(CH_3)_2$ であり、式中、各 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上の R^{11} で置換され；

各 R^{11} は、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、 $-O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である)

で示される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項3】

R^1 が、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_3-C_6 ヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又はハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されているか、あるいは、 R^1 が、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CHCH_3CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHCH_3CF_3$ 、 $-CH_2CHOHCH_2CH_3$ 、 $-CH_2$ -シクロプロピル、オキセタニル、及びテトラヒドロフランからなる群から選択される、請求項1～2のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項4】

R^2 が、イソプロピル、シクロヘキシル、又はピペリジニルからなる群から選択され、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上のメチル、フルオロ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、及び $-N(CH_3)_2$ で置換されている、請求項1～3のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

10

20

30

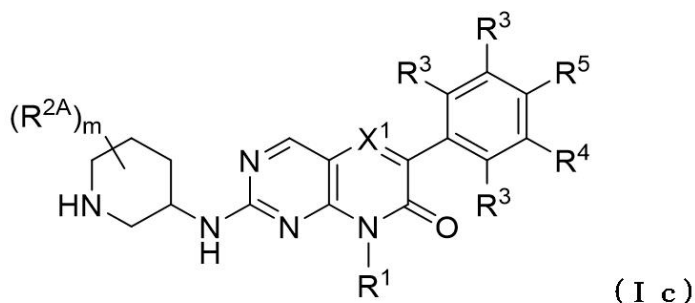
40

50

【請求項 5】

前記化合物が、式 (I c) :

【化 7】



10

(式中、

各基は請求項 1 に定義する通りである)

で示される、請求項 1、3 又は 4 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 6】

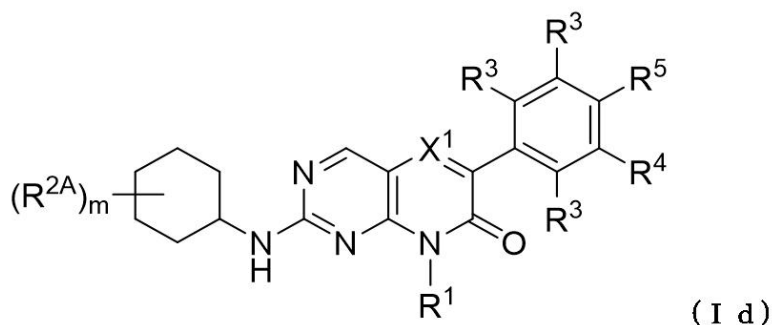
R^{2A} が $-F$ であって、 m が 1 であり、 R^{2A} が $-F$ 及び $-CH_3$ であって、 m が 2 であり、または、 R^{2A} が $-CH_2F$ 及び $-CH_3$ であって、 m が 2 である、請求項 1、又は 3 ~ 5 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

20

【請求項 7】

前記化合物が、式 (I d) :

【化 8】



30

(式中、

各基は請求項 1 に定義する通りである)

で示される、請求項 1、又は 3 ~ 6 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 8】

R^{2A} が $-N(CH_3)_2$ であって、 m が 1 であり、 R^{2A} が $-N(CH_3)_2$ 及び $-F$ であって、 m が 2 である、請求項 1、又は 3 ~ 7 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

40

【請求項 9】

少なくとも 1 つの R^3 がハロゲンである、請求項 1 ~ 8 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 10】

各 R^3 及び R^4 が、独立して、水素又はフルオロであり、 R^5 が、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ である、請求項 1、又は 3 ~ 9 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

50

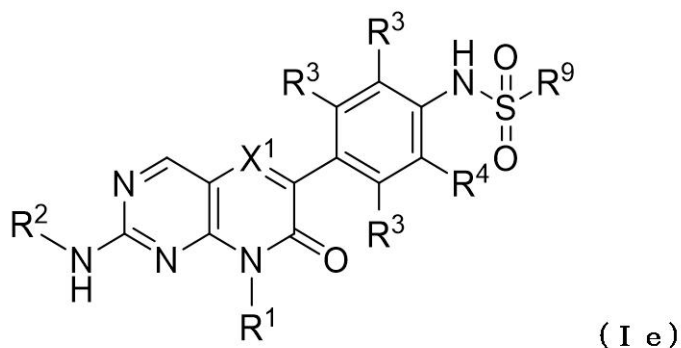
【請求項 1 1】

各 R^3 及び R^4 が、独立して、水素又はフルオロであり、 R^4 が、 $-NR^{8A}R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である、請求項 2 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 2】

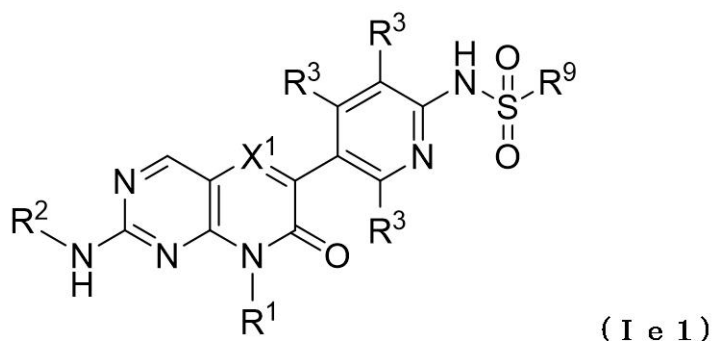
前記化合物が、式 (I e)、(I e 1)、または (I g)：

【化 9】



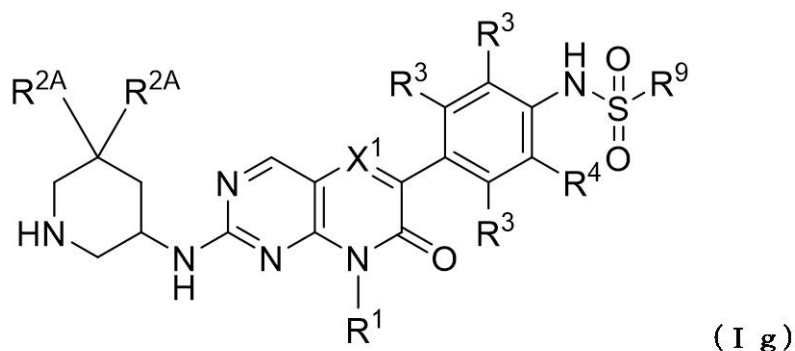
10

【化 1 0】



20

【化 1 1】



30

(式中、

各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、又は $-CH_2F$ であり；そして、 R^{2A} 以外の各基は請求項 1 に定義する通りである)

で示される、請求項 1、又は 3 ~ 1 1 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 1 3】

前記化合物が、式 (I i)、(I j)、(I n)、または (I o)：

50

10



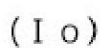
20



30



40



50

各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、又は $-CH_2F$ であり；

R^{10} は、置換フェニル又は置換 C_{1-3} アルキルであり；

R^{12} は、水素、ハロゲン若しくは C_{1-3} アルキルであるか、又は両方の R^{12} が一緒に、非置換であってもよく、又はメチル若しくはフルオロで置換されてもよいシクロプロパニルを形成し；そして、

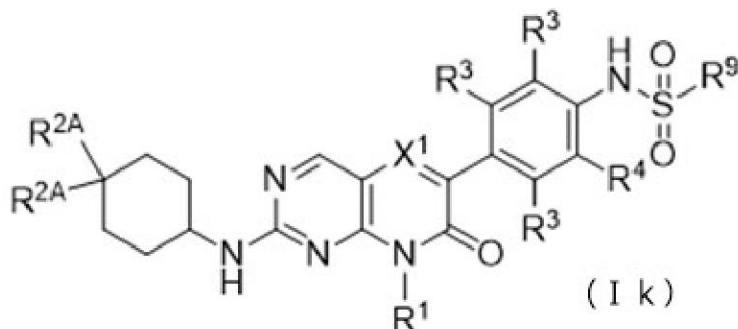
各 R^{2B} は、 CH_3 である）

で示される、請求項 1、又は 3～10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

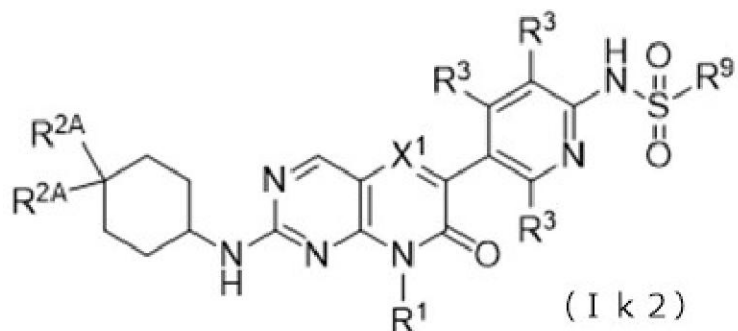
【請求項 14】

前記化合物が、式 (Ik) または (Ik2)：

【化 16】



【化 17】



(式中、

各 R^{2A} は、独立して、水素、ヒドロキシル、又は $-N(CH_3)_2$ である)

で示される、請求項 1、又は 3～10 のいずれか一項に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 15】

(S)-N-(2,3-ジフルオロ-4-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

N-(2,3-ジフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

(S)-N-(4-(8-エチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

(S)-3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)プロパン-1-スルホンアミド；

(S)-N-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3

10

20

30

40

50

－イルアミノ)－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) ナフタレン－1－イル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

(S)－N－(2－フルオロ－4－(8－メチル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ)－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) ナフタレン－1－イル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

(S)－3, 3, 3－トリフルオロ－N－(2－フルオロ－4－(8－メチル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ)－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) ナフタレン－1－イル) プロパン－1－スルホンアミド;

(S)－N－(2－フルオロ－5－(8－メチル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ)－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) ナフタレン－1－イル) プロパン－1－スルホンアミド;

10

N－(2, 3－ジフルオロ－4－(2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

N－(4－(8－シクロプロピル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル)－2, 3－ジフルオロフェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

N－(4－(8－(2, 2－ジフルオロエチル)－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル)－2, 3－ジフルオロフェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

20

N－(4－(8－エチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル)－2, 3－ジフルオロフェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

N－(4－(8－エチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル)－2, 3－ジフルオロフェニル) プロパン－1－スルホンアミド;

N－(4－(8－エチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル)－2, 3－ジフルオロフェニル)－3, 3, 3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミド;

30

N－(4－(8－エチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル)－2, 3, 6－トリフルオロフェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

(S)－N－(2－フルオロ－3－(8－イソプロピル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ)－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

(S)－N－(2－フルオロ－5－(8－イソプロピル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ)－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミドヒドロクロリド;

40

N－(4－(8－シクロペンチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル)－2, 3－ジフルオロフェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

(S)－N－(2, 6－ジフルオロ－3－(8－イソプロピル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ)－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル)－1－フェニルメタンスルホンアミド;

1－フェニル－N－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(8－イソプロピル－2－(イソプロピルアミノ)－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

3, 3, 3－トリフルオロ－N－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(8－イソプロピ

50

ル-2-(イソプロピルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド;

1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((1r,4r)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

N-(4-(8-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(4-(8-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

N-(4-(8-シクロブチル-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

1-(3-シアノフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

1-(3-メトキシフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド; 1-(2-シアノフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-3,3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド;

1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

10

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド;

1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

20

N-(4-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホンアミド;

N-(2, 3-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

30

8-エチル-6-(4-(3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン;

N-(2, 3-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩;

(S)-N-(6-フルオロ-2, 3-ジメチル-4-(3-(2-(ピペリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

40

N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-(4-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5

50

フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N-(4-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -1-(1-フルオロシクロプロピル) メタンスルホンアミド;

N-(4-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -1-(ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド;

10

N-(4-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -1-(4-(トリフルオロメチル) フェニル) メタンスルホンアミドヒドロクロリド;

1-(2, 6-ジフルオロフェニル) -N-(4-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N-(4-(8-(シクロプロピルメチル) -2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3-ジフルオロフェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩;

20

N-(2, 3-ジフルオロ-4-(8-(2-フルオロエチル) -2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド;

30

N-(4-(8-(3, 3-ジフルオロシクロブチル) -2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミドヒドロクロリド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミド;

1-(4-メトキシフェニル) -N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

40

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミ

50

ノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 3 - メチルブタンアミド;

N - (4 - (2 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

2 - クロロ - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド ヒドロクロリド;

2 - シクロブチル - N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) アセトアミド;

(1 R, 2 R) - N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド ヒドロクロリド;

N - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロ - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

N - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 R) - 5 - (フルオロメチル) ピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3, 3 - ジフルオロブタン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

N - (5 - (8 - エチル - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1, 4 - trans) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロ

10

20

30

40

50

ロパン-1-スルホンアミド；

N- (4- (2- ((1, 4-trans) -4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 5-ジフルオロフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドホルメート；

N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] -6-メチル-フェニル] -1-フェニル-メタンスルホンアミド；

3, 3, 3-トリフルオロ-N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] プロパン-1-スルホンアミド；

N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド；

2-クロロ-N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド；

3, 3, 3-トリフルオロ-N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5R) -5- (フルオロメチル) -3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] プロパン-1-スルホンアミド；

3, 3-ジフルオロ-N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5R) -5- (フルオロメチル) -3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ブタン-1-スルホンアミド；

3, 3-ジフルオロ-N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5R) -5- (フルオロメチル) -3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] プロパン-1-スルホンアミド；

N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5R) -5- (フルオロメチル) -3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] プロパン-1-スルホンアミド；

1- (2-シアノフェニル) -N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] メタンスルホンアミド；

1- (4-シアノフェニル) -N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] メタンスルホンアミド；

N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] プロパン-1-スルホンアミド；

2, 2-ジフルオロ-N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ブタン-1-スルホンアミド；

3, 3-ジフルオロ-N- [2-フルオロ-4- [2- [(3S, 5S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] -8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ブタン-1-スルホンアミド；

3, 3, 3-トリフルオロ-N- (5- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) プロパン-1-スルホンアミド；

1- (2-フルオロフェニル) -N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-

10

20

30

40

50

オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド c i s ラセミ混合物;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド t r a n s ラセミ混合物;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 R, 5 S) -5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 S, 5 R) -5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N-(2-フルオロ-4-(2-((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1 r, 4 r) -4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(2-((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(5-(2-((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド;

N-(6-(2-((1 r, 4 r) -4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-3-イル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド; 及び

1-(2-フルオロフェニル)-N-(6-(2-((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドからなる群から選択される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 16】

1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(2-((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピペリジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

1 - (2 - シアノ - 4 - メチルフェニル) - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロ - 5 - メチルピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

(1 R, 2 S) - N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(1 S, 2 R) - N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ - 4 - ((R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン;

2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ - 4 - ((S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン;

3 - メチル - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) ブタンアミド;

(1 R, 2 S) - 2 - メチル - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(1 S, 2 R) - 2 - メチル - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(1 R, 2 R) - 2 - メチル - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

(1 S, 2 S) - 2 - メチル - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) シクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ - 4 - ((S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン;

2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ - 4 - ((R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン;

2 - クロロ - N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) ベンゼンスルホンア

10

20

30

40

50

ミド；

1- (2-メトキシフェニル) -N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

N- (2, 3-ジフルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8- ((R) -1-フルオロプロパン-2-イル) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミド；

N- (2, 3-ジフルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8- ((S) -1-フルオロプロパン-2-イル) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミド

10

N- (4- (2- ((4- (ジメチルアミノ) -3-フルオロシクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミド；；

N- (2-フルオロ-4- (2- ((3S, 5R) -5- (フルオロメチル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミド；

20

N- (2-フルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5- (フルオロメチル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルメタンスルホンアミド；

(S) -N- (2-フルオロ-4- (2- ((3S, 5R) -5- (フルオロメチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルエタン-1-スルホンアミド；

(R) -N- (2-フルオロ-4- (2- ((3S, 5R) -5- (フルオロメチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルエタン-1-スルホンアミド；

(R) -N- (2-フルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルエタン-1-スルホンアミド；

30

(S) -N- (2-フルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルエタン-1-スルホンアミド；

N- (2-フルオロ-4- (2- ((3S) -5- (フルオロメチル) -5-メチルピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) -1-フェニルエタン-1-スルホンアミド；

N- (4- (2- ((1r, 4r) -4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) -2-フルオロフェニル) -2, 2-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド；

40

N- (4- (2- ((1r, 4r) -4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) -2-フルオロフェニル) -3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド；

1-フェニル-N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8- (オキセタン-3-イル) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

N- (2, 6-ジフルオロ-4- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-

50

6-イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド;

2-クロロ-N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド;

2-クロロ-N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) ベンゼンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-アミノシクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-(4-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-(4-(メチルスルホニル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-(4-(ジフルオロメチル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル) プロパン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) プロパン-1-スルホンアミド;

N-(6-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-3-イル) プロパン-1-スルホンアミド;

N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル) プロパン-1-スルホンアミド;

N-(6-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミ

10

20

30

40

50

アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ
プテリジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド;

1 - (4 - シアノフェニル) - N - (5 - (2 - ((1 S, 4 S) - 4 - (ジメチル
アミノ) - 3 - フルオロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7
, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド;

1 - (4 - シアノフェニル) - N - (5 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチル
アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ
ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミ
ド;

1 - (4 - シアノフェニル) - N - (5 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピ
ペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリ
ド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド;

N - (5 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ)
- 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン -
6 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) メ
タンスルホンアミド;

N - (5 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミ
ノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジ
ン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル
) メタンスルホンアミド;

N - (5 - (2 - ((1 S, 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロシクロ
ヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3
- d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) - 1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾ
ール - 3 - イル) メタンスルホンアミド;

2 - シクロヘキシル - N - (5 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ)
シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジ
ン - 6 - イル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) アセトアミド;

2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 6 - (6
- (3 - エチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2 - メチルピリジン - 3 - イル
) - 8 - イソプロピルプテリジン - 7 (8 H) - オン;

2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イ
ソプロピル - 6 - (2 - メチル - 6 - ((3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシブ
ロピル) アミノ) ピリジン - 3 - イル) プテリジン - 7 (8 H) - オン;

N - (5 - (2 - ((1 S, 4 S) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロシクロ
ヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3
- d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) ピペリジン - 1 - スルホンアミド;

N - (5 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミ
ノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジ
ン - 6 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) メ
タンスルホンアミド;

N - (5 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミ
ノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジ
ン - 6 - イル) - 3 - フルオロピリジン - 2 - イル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパ
ン - 1 - スルホンアミド;

3, 3, 3 - トリフルオロ - N - (3 - フルオロ - 5 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5
- フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 -
ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 2 - イル) プロパン -
1 - スルホンアミド;

N - (5 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ)
- 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン -

10

20

30

40

50

6-イル) ピリジン-2-イル) -1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メ
タンスルホンアミド;

N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミ
ノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジ
ン-6-イル) ピリジン-2-イル) -1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル
) メタンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシク
ロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2,
3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロ
プロパン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3-メトキシシクロ
ヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3
-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロ
パン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((4-((ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキシル) アミノ)-
8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6
-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホン
アミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((
(1r, 4r)-4-(1-メチル-1H-イミダゾール-2-イル) シクロヘキシル)
アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)
フェニル) プロパン-1-スルホンアミド

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((
(1r, 4r)-4-(1-メチル-4, 5-ジヒドロ-1H-イミダゾール-2-イル
) シクロヘキシル) アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリ
ミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((
2-メチル-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-7-イル) アミノ)-7-オキソ-7,
8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-ス
ルホンアミド;

N-(4-(2-((1R, 3S, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロ
シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [
2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-3, 3,
3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘ
キシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-
d] ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリ
フルオロプロパン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3, 3-ジフルオロ
シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [
2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフル
オロプロパン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3, 3-ジフルオロ
シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [
2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリ
フルオロプロパン-1-スルホンアミド;

N-(4-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシク
ロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2,
3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフ
ルオロプロパン-1-スルホンアミド;

10

20

30

40

50

N- (4- (2- ((1R, 4R) -4- (ジメチルアミノ) -3-メトキシクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 6-ジフルオロフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N- (5- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -3-メチルピリジン-2-イル) プロパン-1-スルホンアミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N- (5- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -3- (トリフルオロメチル) ピリジン-2-イル) プロパン-1-スルホンアミド;

10

N- (3- (ジフルオロメチル) -5- (2- ((3S, 5S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

N- (5- (2- ((1R, 4R) -4- (ジメチルアミノ) -3-フルオロシクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリミジン-2-イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

20

N- (5- (2- ((1R, 4R) -4- (ジメチルアミノ) -3, 3-ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリミジン-2-イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

N- (5- (2- ((3S, 5R) -5- (ジフルオロメチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

N- (6- (2- ((3S, 5R) -5- (ジフルオロメチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-3-イル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド; 及び

30

N- (4- (2- ((3S, 5R) -5- (ジフルオロメチル) ピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 6-ジフルオロフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

からなる群から選択される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【請求項 17】

請求項 1 ~ 16 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、1 種以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む、I R E 1 関連疾患又は障害を処置するための医薬組成物。

40

【請求項 18】

前記癌が、扁平上皮癌腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、肺腺癌腫、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌、消化管癌、食道癌、膵癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌腫、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝細胞癌腫 (HCC)、肛門癌腫、陰茎癌腫、又は頭頸部癌である、請求項 17 に記載の医薬組成物。

【請求項 19】

さらに、抗炎症剤、コルチコステロイド、免疫調節剤、抗癌剤、アポトーシスエンハン

50

サ、ニューロトロフィック因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、代謝障害を処置するための薬剤、自己免疫障害を処置するための薬剤、及び免疫不全障害を処置するための薬剤からなる群から選択される1種以上の追加の治療剤を含む、請求項17または18に記載の医薬組成物。

【請求項20】

請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と、1種以上の追加の治療剤との組み合わせを含む、IRE1関連疾患又は障害を処置するための剤であって、該治療剤は、抗炎症剤、コルチコステロイド、免疫調節剤、抗癌剤、アポトーシスエンハンサ、ニューロトロフィック因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、代謝障害を処置するための薬剤、自己免疫障害を処置するための薬剤、及び免疫不全障害を処置するための薬剤からなる群から選択される、該剤。

10

【請求項21】

請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が、1種以上の追加の治療剤の投与の前、投与と同時、または投与後に、投与される、請求項20に記載の剤。

【請求項22】

IRE1関連疾患又は障害を処置するための医薬の製造における、請求項1～16のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

20

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願

本出願は、2019年1月3日に出願された国際特許出願第PCT/CN2019/070275号及び2019年4月8日に出願された国際特許出願第PCT/CN2019/081673号の優先権を主張し、その各々は、その全体があらゆる目的のために参照により本明細書に組み込まれる。

【背景技術】

【0002】

キナーゼ／エンドリボヌクレアーゼのイノシトール要求酵素1 (inositol requiring enzyme 1: IRE1α) は、小胞体におけるミスフォールドタンパク質蓄積の重要なセンサの1つであり、小胞体ストレス応答 (unfolded protein response: UPR) を誘発するが、IRE1αのキナーゼ部分のATP結合部位に結合しそのエンドリボヌクレアーゼ活性をブロックする阻害剤に対し癌を含む多様な疾患に対する治療標的の可能性がある。IRE1αは、ミスフォールドタンパク質、膜貫通セグメント、及びキナーゼ部分とタンデム型エンドリボヌクレアーゼドメインからなる細胞質部分に結合する内腔ドメインを有する、膜貫通型の二機能性タンパク質である。構造活性相関 (structure-activity relationship: SAR) 研究は、組換えIRE1αキナーゼスクリーンにおいて選択的であり、細胞IRE1αと同様に組換えIRE1αのエンドリボヌクレアーゼ活性に対して強力な化合物をもたらした。IRE1α活性は、以前の報告とは異なり、UPRのある種の細胞保護機能及び生存促進機能を媒介し、ある種の腫瘍細胞株における生存性及び増殖を増加させ、悪性腫瘍の増殖をブロックする特異的小分子阻害剤に対する有効な治療標的となり得る (Harrington, P. E. et al (2015) ACS Med. Chem. Lett. 6: 68-72)。更に、IRE1αの阻害剤は、ある種の自己免疫疾患、神経変性疾患、線維性疾患及び代謝障害を含む、癌以外の他のタイプの疾患に対して治療的に有用であり得る (Wang M. and Kaufman, R. J. (2016) Nature 529: 326-335)。

30

40

【0003】

50

小胞体 (endoplasmic reticulum: ER) におけるタンパク質フォールディングのホメオスタシス調節は、3つの重要な細胞内シグナル伝達経路の制御下にある: IRE1 α 、PERK、及びATF6、これらは一緒に小胞体ストレス応答 (UPR) を調整する (Schroder, et al (2005) *Mutat Res-Fund Mol Mech Metagenesis* 569:29-63)。ER内でのタンパク質フォールディングの需要の増加、又はある種の細胞傷害若しくはストレスは、ER内に折りたたまれていないタンパク質を蓄積させ、この状態を小胞体ストレスと呼ぶ。細胞はUPRを活性化することでERストレスに応答して、それらの高い適合度のタンパク質合成能の調節又は維持を助ける (Walter, P. and Ron, D. (2011) *Science*, 334:1081-1086)。IRE1 α はUPRの3つの分枝の中で最も進化的に保存されている。重要なことに、UPRはERストレスの重症度及び期間に依存して細胞の生死を決定し、最終結果は細胞生存及び回復か、又はプログラム細胞死 (アポトーシス) かのいずれかである (Sovolyova et al, (2014) *Biol Chem* 395:1-13)。UPRの3つの経路は全て、折りたたまれていないタンパク質の蓄積と協調して反応する。いくつかの研究によって、異なる経路間にはクロストークがあることが実証されている (Yamamoto et al, *J. Biochem.* (2004) 136:343-350); Arai et al, *FEBS Letts.* (2006) 580:184-190; Adachi et al, *Cell Struct. Func.* (2008) 33:75-89)。ERストレス及びUPRの活性化は、機械的損傷、炎症、遺伝子変異、感染、酸化ストレス、代謝ストレス、及び悪性腫瘍に関連する他の種類の細胞ストレスによって引き起こされ得る。ERストレスはまた、慢性肝疾患等の内臓の線維性リモデリング (Galligan et al, *J. Toxicol.* (2012) Vol. 2012, Article ID 207594, 12 pgs.; Shin et al, *Cell Reports* (2013) 5:654-665; Ji, *Int. J. Hepatol.* (2014) Vol. 2014, Article ID 513787, 第11頁)、肺線維症 (Baek et al, *Am. J. Resp. Cell Mol. Bio.* (2012) 46:731-739); Tanjore et al, *Biochim Biophys Acta* (2012, オンライン), (2013) 1832:940-947)、腎線維症 (Chiang et al, *Mol. Med.* (2011) 17:1295-1305)、心臓血管疾患 (Spitler & Webb, *Hypertension* (2014) 63:e40-e45)、及び炎症性腸疾患 (Bogaert et al, *PLoS One* (2011) 6(10) e25589; Cao et al, *Gastroent* (2013) 144:989-1000) を結果的に生じる疾患関係があるとされている。

【0004】

IRE1 α は、細胞質キナーゼ及びエンドリボヌクレアーゼ活性を有する膜貫通型の二機能性タンパク質である。IRE1 α のN末端ドメインは、ER内腔にある折りたたみ不全タンパク質の存在を感知して、細胞質キナーゼドメインの活性化を引き起こし、これが次に、C末端エンドリボヌクレアーゼを活性化すると考えられている。IRE1 α はERの脂質二重層を介して情報を伝達する (Tirasophon et al, *Genes & Develop.* (2000) 14:2725-2736)。ERタンパク質の負荷が増加し、折りたたみ不全タンパク質が存在すると、ERシャペロンGRP78/BiPがIRE1 α 分子から解離する。これはミスフォールドタンパク質に結合し、次いで細胞質キナーゼドメインで二量体化及びトランス自己リン酸化を起こす。これにより、サイトゾルのIRE1 α エンドリボヌクレアーゼ部分が活性化される。IRE1 α エンドリボヌクレアーゼは、スプライシングされていないXボックスタンパク質1 (XBP1u) をコードするmRNAを切断する能力を有する。これによって26ヌクレオチドのイントロンが切り出され、強力な転写因子をコードするスプライシングされたXBP1 (XBP1s) mRNAが形成される。XBP1sタンパク質は、核内へ輸送された後、UPRプロモータ要素に結合して遺伝子の転写を開始する。これはERが折りたたみ不全タンパク質に対処

10

20

30

40

50

する能力を高め、例えば、ミスフォールドタンパク質のER関連分解を促進し、ER内でのタンパク質のフォールディングを支持するシャペロン及びジスルフィドイソメラーゼのレベルを上昇させる。IRE1 α の活性化はまた、ER容積の拡大にも関連しており、これはタンパク質フォールディング能力を増加する適応機構と解釈されている (Sriburi et al., J. Cell. Bio. (2004) 167:35–41); (Chen, Y. (2013) Trends Cell Biol., 23, 547–555)。その上、IRE1 α エンドリボヌクレアーゼは、調節されたIRE1 α 依存的mRNA分解 (regulated IRE1 α -dependent decay: RIDD) と呼ばれる過程で、様々なmRNAを切断する。この過程では、タンパク質の翻訳及びタンパク質のERへの輸送の両方が減少し、恒常性の回復を助ける (Hollien & Weissman, Science (2006) 313:104–107)。癌細胞において、IRE1 α はRIDDを介してデスレセプタ5 (death receptor 5: DR5) のmRNAレベルを低下させることにより、ERストレス誘導アポトーシスを抑制する (Lu et al., Science (2014) 345:98–101)。

[0005]

mRNAを分解することに加えて (Binet et al., Cell Metabol. (2013) 17:353–371)、近年、IRE1 α がマイクロRNA (miR) を分解する能力も有することが示された (Upton et al., Science (2012) 338:818–822)。miRは、一般に、標的mRNAの3'の非翻訳領域の相補配列に結合して、mRNAの翻訳を抑制する、又はmRNAの切断を誘導することによって、遺伝子発現を阻害するように作用する、17–25ヌクレオチドからなる短い非コードRNAオリゴヌクレオチドである。増殖、分化、及びアポトーシスのような数多くの細胞機能はmiRにより調節され、異常なmiR発現は線維症を含む様々なヒト疾患で観察される (Bowen et al., J. Pathol (2013) 229:274–285)。UPRの個々の成分を特異的に標的とする阻害剤が最近記載されている。IRE1 α エンドリボヌクレアーゼドメイン中のリシン907に安定に結合する阻害剤4 μ 8Cは、RIDD活性及びXBP-1スプライシングの両方を阻害することが示されている (Cross et al., Proc Natl. Acad. Sci. (2012) 109:E869–E878)。高レベルの4 μ 8Cは細胞に測定可能な毒性を引き起こさず、4 μ 8Cの80–128 μ Mの範囲の濃度は、IRE1 α (アルファ) キナーゼ活性に影響を与えることなくXBP1スプライシングを完全にブロックする (Cross et al., 2012)。このように、阻害剤4 μ 8CはIRE1 α ノックアウトマウスが胚発生中に死亡するため、IRE1 α の機能をインビボで明らかにするための重要なツールとなる。IRE1 α の阻害は、肝臓及び皮膚線維症の動物モデルにおいて筋線維芽細胞の活性化を防止し、線維症を減少させる。IRE1 α の薬理的阻害は、強皮症患者から分離した活性化筋線維芽細胞の線維化促進表現型を回復させることができ、線維症疾患の処置のための新しい戦略を開発する際に、ERストレス阻害剤を考慮すべきであることを示す (Heindryckx, F. et al (2016) EMBO Molecular Medicine Vol 8 (7): 729–744)。

[0006]

UPRの活性化は、非常に高いタンパク質合成負荷を有する多発性骨髄腫のような分泌細胞起源の腫瘍に対する、重要な生存経路であることが示されている。したがって、IRE1 α エンドリボヌクレアーゼの切断及びXBP1の活性化を阻害することによってUPRを破壊しようとする試みは、癌研究の活発な分野である。特異的IRE1 α RNase産物として、XBP1は機能的IRE1阻害の直接的な指標である。強力で選択的なIRE1 α 阻害剤は、完全なUPR活性化なしに腫瘍細胞がアポトーシスに誘導されるという仮説を検証するための重要なツールとして役立つであろう。IRE1 α 阻害剤及び活性化化合物が報告されている (Harrington, P. E. et al (2015) ACS Med. Chem. Lett. 6: 68–72; Volkmann, K., et al (2011) J. Biol. Chem., 286: 12743–12755; Cros

s, B. C. S., et al (2012) Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A., 109: E869-E878; Wang, L., et al (2012) Nat. Chem. Biol., 8: 982-989; Ghosh, R., et al (2014) Cell, 158: 534-548; Ranatunga, S., et al (2014) J. Med. Chem., 57, 4289-4301; 米国特許第9382230号; 米国特許第8815885号)。

【0007】

患者におけるIRE1関連疾患又は障害の処置のための適切な薬理学的特性を有する、強力で選択的な阻害剤の必要性が残っている。

【発明の概要】

【0008】

IRE1 α を標的とするピリドーピリミジノン及びプテリジノン化合物、これらの化合物を含有する組成物、並びにIRE1関連疾患又は障害を処置するための方法が開示される。

【0009】

一態様では、本明細書に記載される化合物又は本明細書に詳述されるその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が提供される。本明細書に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩と、1種以上の薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物も提供される。

【0010】

別の態様では、IRE1関連疾患又は障害の処置を必要とする対象においてIRE1関連疾患又は障害を処置するための方法であって、有効量の本明細書中に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩を対象に投与する工程を含む、方法が提供される。いくつかの実施形態では、対象はヒトである。いくつかの実施形態では、IRE1関連疾患又は障害は、癌である。いくつかの実施形態では、本方法は、対象に抗癌剤を投与することを更に含む。

【0011】

IRE1関連疾患又は障害を処置する方法に使用するための、本明細書に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩も提供される。

【0012】

また、癌を処置する方法に使用するための、本明細書に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で更に提供される。

【0013】

本明細書に詳述される方法（例えば、IRE1関連疾患又は障害の処置）における、本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の使用も提供される。

【0014】

本明細書に詳述される方法（例えば、IRE1関連疾患又は障害の処置）で使用するための医薬を製造するための、本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の使用も提供される。

【0015】

また、IRE1関連疾患又は障害を処置するためのキットであって、本明細書に記載の化合物、若しくはその立体異性体、互変異性体、又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物及び使用説明書を含む、キットも提供される。

【0016】

更に別の態様では、IRE1を発現する癌細胞を阻害又は殺傷する方法であって、IRE1を発現する癌細胞を、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩と接触させることを含む、方法が、本明細書に提供される。

【0017】

更に別の態様では、IRE1活性を調節する方法であって、本明細書に記載される化合

10

20

30

40

50

物又はその薬学的に許容可能な塩と I R E 1 を接触させることを含む、方法が、本明細書に提供される。

【0018】

また、癌を処置するためのキットであって、該キットが、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物、及び使用説明書を含むキットも、提供される。

【0019】

別の態様では、本明細書に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩を製造する方法が本明細書で提供される。本明細書に記載の化合物又は本明細書に記載のその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の合成に有用な化合物中間体も提供される。

【発明を実施するための形態】

【0020】

本明細書に開示されるのは、本明細書に記載のピリドーピリミジノン及びプテリジノン化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩、並びに特定の実施形態では I R E 1 α の阻害剤又はモジュレータである、その医薬組成物である。このように、化合物及び組成物は、I R E 1 α により媒介される疾患及び障害の処置に有用である。

【0021】

本明細書の開示は列挙された実施形態を提供するが、それらは本発明をそれらの実施形態に限定することを意図しないことが理解されるであろう。反対に、本開示は、特許請求の範囲によって定義される本発明の範囲内に含まれ得る、全ての代替例、修正、及び均等物を網羅することを意図するものである。当業者であれば、本明細書に記載したものと類似又は同等の多くの方法及び材料を認識するであろう。本発明は、決して記載される方法及び材料に限定されるものではない。組み込まれる文献、特許、及び同様の資料のうちの1つ以上が、本出願（定義される用語、用語の用法、記載される技法等を含むがそれらに限定されない）と異なるか、又は矛盾する場合は、本出願が優先される。別段の定義がない限り、本明細書で使用する全ての技術用語及び科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されている意味と同じ意味を有する。本明細書に記載するのと同様又は等価な方法及び材料を、以下に記載されている方法及び材料の実施又は試験に使用することができる。本明細書で言及される全ての刊行物、特許出願、特許、及び他の参考文献は、参照によりその全体が援用される。本出願で用いる命名法は、そうでないと示さない限り、I U P A C 系統的命名法に基づく。

定義

【0022】

本明細書で使用される場合、「アルキル」とは、指定された炭素原子数を有する（すなわち、C₁～₁₀とは、1～10個の炭素原子を意味する）、飽和の直鎖（すなわち非分岐）若しくは分岐した一価の炭化水素鎖、又はそれらの組み合わせを指す。具体的なアルキル基は、1～20個の炭素原子を有するもの（「C₁～₂₀アルキル」）、1～8個の炭素原子を有するもの（「C₁～₈アルキル」）、1～6個の炭素原子を有するもの（「C₁～₆アルキル」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「C₂～₆アルキル」）、又は1～4個の炭素原子を有するもの（「C₁～₄アルキル」）である。アルキル基の例としては、例えばメチル、エチル、*n*-プロピル、イソプロピル、*n*-ブチル、*t*-ブチル、イソブチル、*sec*-ブチル；例えば、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル等の同族体及び異性体等の基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0023】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」とは、少なくとも1つのオレフィン系不飽和の部位を有し（すなわち、少なくとも1つの式C=Cの部分を含む）、かつ指定された炭素原子数を有する（すなわち、C₂～₁₀とは、2～10個の炭素原子を意味する）不飽和の直鎖（すなわち非分岐）若しくは分岐した一価の炭化水素鎖、又はそれらの組み合わ

10

20

30

40

50

せを指す。アルケニル基は、「シス」又は「トランス」配置、あるいは「E」又は「Z」配置であってもよい。具体的なアルケニル基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「C₂～20アルケニル」）、2～8個の炭素原子を有するもの（「C₂～8アルケニル」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「C₂～6アルケニル」）、又は2～4個の炭素原子を有するもの（「C₂～4アルケニル」）である。アルケニル基の例としては、例えばエテニル（又はビニル）、プロパー1-エニル、プロパー2-エニル（又はアリル）、2-メチルプロパー1-エニル、ブター1-エニル、ブター2-エニル、ブター3-エニル、ブター1,3-ジエニル、2-メチルブター1,3-ジエニル、それらの同族体及び異性体等の基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0024】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」とは、指定された炭素原子数を有する（すなわち、C₂～10とは、2～10個の炭素原子を意味する）、少なくとも1つのアセチレン系不飽和の部位を有する（すなわち、少なくとも1つの式C≡Cの部分を含む）不飽和の直鎖（すなわち非分岐）若しくは分岐した一価の炭化水素鎖、又はそれらの組み合わせを指す。具体的なアルキニル基は、2～20個の炭素原子を有するもの（「C₂～20アルキニル」）、2～8個の炭素原子を有するもの（「C₂～8アルキニル」）、2～6個の炭素原子を有するもの（「C₂～6アルキニル」）、2～4個の炭素原子を有するもの（「C₂～4アルキニル」）である。アルキニル基の例としては、例えばエチニル（又はアセチレニル）、プロパー1-イニル、プロパー2-イニル（又はプロパルギル）、ブター1-イニル、ブター2-イニル、ブター3-イニル、それらの同族体及び異性体等の基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0025】

本明細書で使用される場合、「アルキレン」とは、アルキルと同じであるが、二価性を有する残基を指す。具体的なアルキレン基は、1～6個の炭素原子（「C₁～6アルキレン」）、1～5個の炭素原子（「C₁～5アルキレン」）を有するもの、1～4個の炭素原子（「C₁～4アルキレン」）、又は1～3個の炭素原子（「C₁～3アルキレン」）を有するものである。アルキレンの例としては、例えばメチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂-CH₂-）、プロピレン（-CH₂-CH₂-CH₂-）、ブチレン（-CH₂-CH₂-CH₂-CH₂-）等の基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」とは、指定された炭素原子数を有する（すなわち、C₃～10とは、3～10個の炭素原子を意味する）、非芳香族の飽和又は不飽和の環式一価炭化水素構造を指す。シクロアルキルは、シクロヘキシル等の1つの環、又はアダマンチル等の複数の環で構成されることができ、アリール基は除外する。2つ以上の環を含むシクロアルキルは、縮合、スピロ、若しくは架橋、又はそれらの組合せが可能である。具体的なシクロアルキル基は、3～12個の環状炭素原子を有するものである。好ましいシクロアルキルは、3～8個の環状炭素原子を有する（「C₃～8シクロアルキル」）か、又は3～6個の炭素原子を有する（「C₃～6シクロアルキル」）、環状炭化水素である。シクロアルキルの例としては、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、1-シクロヘキセニル、3-シクロヘキセニル、シクロヘプチル、ノルボニル等が挙げられるが、これらに限定されない。

【0027】

本明細書で使用される「アリール」とは、縮合環が芳香族であり得るか又は芳香族であり得ない単一の環（例えば、フェニル）、又は複数の縮合環（例えば、ナフチル又はアントリル）を有する不飽和芳香族炭素環基を指す。具体的なアリール基は、6～14個の環状（すなわち環）炭素原子を有するもの（「C₆～14アリール」）である。少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するアリール基は、芳香族環位置又は非芳香族環位置のいずれかで親構造に結合することができる。一変形では、少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するアリール基は、親構造に芳香族環の位置で結合されている。

10

20

30

40

50

【0028】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」とは、1～14個の環状（すなわち環）炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄等のヘテロ原子を含むがこれらに限定されない、少なくとも1個の環状ヘテロ原子を有する、不飽和芳香族環式基を指す。ヘテロアリール基は、縮合環が芳香族であり得るか又は芳香族であり得ない単一の環（例えば、ピリジル、フリル）、又は複数の縮合環（例えば、インドリジニル、ベンゾチエニル）を有し得る。具体的なヘテロアリール基は、1～12個の環状（すなわち環）炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～6個の環状（すなわち環）ヘテロ原子を有する、5員～14員環；1～8個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する、5員～10員環；並びに1～5個の環状炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する、5、6又は7員環である。一変形では、ヘテロアリールとしては、1～6個の環状炭素原子、並びに窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する、単環式芳香族の5、6又は7員環が挙げられる。別の変形では、ヘテロアリールとしては、1～12個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する、多環式芳香族環が挙げられる。少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するヘテロアリール基は、芳香族環位置又は非芳香族環位置のいずれかで親構造に結合することができる。一変形では、少なくとも1つの環が非芳香族である2つ以上の環を有するヘテロアリール基は、親構造に芳香族環の位置で結合されている。

10

20

【0029】

本明細書で使用される場合、「複素環」、「複素環式」又は「ヘテロシクリル」とは、1つの環又は複数の縮合環を有し、かつ1～14個の環状（すなわち環）炭素原子、及び例えば窒素、リン、硫黄又は酸素等の1～6個の環状（すなわち環）ヘテロ原子を有する、飽和又は不飽和の非芳香族環式基を指す。2つ以上の環を含む複素環は、縮合、スピロ、若しくは架橋、又は任意のそれらの組合せが可能である。縮合環系において、1つ以上の縮合環はシクロアルキルであり得る。具体的なヘテロシクリル基は、1～13個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する、3員～14員環；1～11個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する、3員～12員環；1～9個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する、3員～10員環；1～7個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する、3員～8員環；並びに1～5個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～4個の環状ヘテロ原子を有する、3員～6員環である。一変形では、ヘテロシクリルとしては、1～2、1～3、1～4、1～5、又は1～6個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される、1～2、1～3又は1～4個の環状ヘテロ原子を有する、単環式の3、4、5、6、又は7員環が挙げられる。別の変形では、ヘテロシクリルとしては、1～12個の環状炭素原子、並びに窒素、リン、酸素及び硫黄から独立して選択される1～6個の環状ヘテロ原子を有する、多環式非芳香族環が挙げられる。

30

40

【0030】

「ハロ」又は「ハロゲン」とは、フルオロ、クロロ、ブロモ及び／又はヨードを指す。残基が2つ以上のハロゲンで置換されている場合、これは、結合したハロゲン部分の数に対応する接頭語を用いて言及することができ、例えば、ジハロアリール、ジハロアルキル、トリハロアリール等は、2つ（「ジ」）又は3つ（「トリ」）のハロ基で置換されたアリール及びアルキルを指し、これらは同じハロであり得るが、必ずしも同じハロである必要はない。したがって、4-クロロ-3-フルオロフェニルはジハロアリールの範囲内である。1つ以上の水素がハロ基で置換されたアルキル基を「ハロアルキル」、例えば「C₁₋₆ハロアルキル」と称する。各水素がハロ基で置き換えられているアルキル基は、「ペ

50

ルハロアルキル」と呼ばれる。好ましいペルハロアルキル基は、トリフルオロアルキル ($-CF_3$) である。同様に、「ペルハロアルコキシ」とは、アルコキシ基のアルキル部分を構成する炭化水素の各Hの代わりにハロゲンが用いられているアルコキシ基を指す。ペルハロアルコキシ基の例は、トリフルオロメトキシ ($-OCF_3$) である。

【0031】

「カルボニル」とは、基 $C=O$ を指す。

【0032】

「チオカルボニル」は、基 $C=S$ を表す。

【0033】

「オキソ」とは、部分 $=O$ を指す。

【0034】

「処置する」及び「処置」という用語は、本明細書中に記載されるように投与されたとき、望ましくない生理学的変化又は障害、例えば、本明細書中に記載される疾患（例えば、関節炎又は癌）の発症、進行又は広がりや減速させる（低下させる）又は停止させる（例えば阻害）治療的処置を指す。「処置」はまた、臨床病理の過程の間に処置されている患者又は細胞の自然経過を変化させるように設計された任意の臨床介入を指す。例えば、本明細書に記載の疾患に関連する1つ以上の症状が緩和又は排除される場合、患者は首尾よく「処置」される。有益な又は所望の臨床結果としては、限定されないが、検出可能であるか検出不能であるかにかかわらず、本明細書に記載される疾患の症状の緩和又は減少、本明細書に記載される疾患の程度の減弱、癌性細胞の増殖の減少（又は破壊）、本明細書に記載される疾患の状態の安定化（すなわち、悪化しない）、疾患進行の遅延又は遅延、疾患状態の改善又は緩和、疾患に罹患している人の生活の質の向上、疾患を処置するために必要な他の薬物の用量の減少、及び／又は寛解（部分的であるか全体的であるかを問わない）が挙げられる。「処置」はまた、処置を受けていなかった場合に予想される生存期間と比較して、生存期間を延長することも意味し得る。処置が必要な患者には、その状態や障害を有する患者が含まれる。特定の実施形態では、処置は、測定された臨床成績（例えば、OS、ORR、TTP、DOR、PFS、CBR、PR、CR又はSDの増加）を示すことができる。

【0035】

疾患の「進行の遅延」という用語は、本明細書に記載の疾患の発症を延期する、妨げる、遅延させる、遅らせる、安定化する、及び／又は延期することを指す。この遅延は、処置されている癌及び／又は患者の病歴に応じて、様々な時間長であり得る。当業者には明らかであるように、十分又は有意な遅延は、患者が癌を発症しないという点で予防を事実上包含し得る。

【0036】

「IRE1 関連疾患」等は、本明細書に記載のIRE1 活性と全体的又は部分的に関連しているか、その結果であるか、その機能であるか、そうでなければ相関している、本明細書に記載の症状を有するか、又は処置を必要とする、本明細書に記載の疾患（例えば、本明細書に記載の癌）を指す。

【0037】

「有効量」という語句は、(i) 特定の疾患、状態、若しくは障害を処置する、(ii) 特定の疾患、状態、若しくは障害の1つ以上の症状を減弱、改善、若しくは排除する、(iii) 疾患の重症度を低下させる、(iv) 疾患に罹患している人の生活の質を高める、(v) 疾患を処置するのに必要な他の薬物の用量を減少させる、(vi) 疾患の進行を遅延させる標的化等によって別の薬物の効果を増強する、(vii) 本明細書に記載される特定の疾患、状態、若しくは障害の1つ以上の症状の発症を予防若しくは遅延させる（疾患の生化学的、組織学的及び／又は挙動症状、その合併症並びに疾患の発症中に提示される中間的な病理学的表現型を含む）、又は(viii) 阻害及び好感度が対照（例えば、非処置、又は本明細書に記載されるもの等の抗癌剤による処置前）と比較して、処置に対する患者の臨床応答を有利に変更する、化合物又はその薬学的に許容可能な塩の量を

10

20

30

40

50

意味する。癌の場合、薬物の有効量は、癌細胞の数の低減；腫瘍サイズの縮小；癌細胞が末梢器官に浸潤することの阻害（すなわち、ある程度の遅延及び好ましくは停止）；腫瘍転移の阻害（すなわち、ある程度の遅延及び好ましくは停止）；腫瘍成長のある程度の阻害；並びに／又は癌に関連する症状の1つ以上のある程度の緩和を行うことができる。薬物が既存の癌細胞の成長の予防及び／又はそれらの殺滅を行うことができる限り、この薬物は、細胞増殖抑制性かつ／又は細胞毒性であり得る。癌療法に関しては、有効性は、例えば、疾患の進行に対する時間（time to disease progression：TTP）の評価及び／又は応答速度（response rate：RR）の判定によって測定され得る。有効量は、1回の投与でも、複数回の投与でもよい。本明細書に記載の薬物、化合物、医薬組成物、又は併用療法の有効量は、直接的又は間接的に治療的処置を達成するのに十分な量であり得る。臨床的に理解されるように、有効量の薬物、化合物、又は医薬組成物とは、別の薬物、化合物、又は医薬組成物と組み合わせて、又は併用療法で達成されてもよいし、達成されなくてもよい。「有効量」は、1種以上の治療剤を投与する文脈で考えられてよく、1種以上の他の薬剤と組み合わせて、望ましい結果が得られるか、又は達成される場合には、単一の薬剤が有効量で投与され则认为られてよい。

【0038】

「投与期間」又は「サイクル」は、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含む期間、及び本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含まない任意の期間を指す。例えば、サイクルは、28日間の全長であり得、21日間の投与及び7日間の休止期間を含む。「休止期間」は、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩が投与されない期間を指す。本明細書で提供される休止期間は、場合によっては、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩ではない別の薬剤（例えば、本明細書中に記載される抗癌剤）の投与を含み得る。そのような場合、休止期間中の別の薬剤の投与は、本明細書中に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を妨害又は損なうべきではない。

【0039】

「投薬レジメン」は、1つ以上のサイクルを含む本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与期間を指し、各サイクルは、異なる時間又は異なる量での本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を含み得る。

【0040】

「臨床応答」という用語は、とりわけ、疾患進行の阻害、腫瘍増殖の阻害、原発性腫瘍の減少、腫瘍関連症状の軽減、腫瘍分泌因子（カルチノイド症候群の原因となるホルモン等の腫瘍分泌ホルモンを含む）の阻害、原発性又は続発性腫瘍の出現の遅延、原発性又は続発性腫瘍の発生の遅延、原発性又は続発性腫瘍の発症の遅延又は減少、疾患の二次的影響の重症度の遅延又は減少、腫瘍増殖の停止及び腫瘍の退縮、進行に対する時間（TTP）の増加、無増悪生存期間（Progression Free Survival：PFS）の増加、全生存期間（Overall Survival：OS）の増加を指す。本明細書で使用されるOSとは、処置開始から、あらゆる原因による死亡までの時間を意味する。一般に、臨床応答とは、当該技術分野において既知で理解されている有効性の一次的又は二次的測定値を指す。本明細書に記載される処置及び臨床応答は、所与の状態についての国際標準を用いて評価することができる。

【0041】

「進行に対する時間」又は「TTP」という用語は、本明細書中で使用される場合、処置開始から腫瘍進行までの時間を指す。

【0042】

「無増悪生存期間」又は「PFS」という用語は、処置開始から、腫瘍の進行又は死亡までの時間を指す。一実施形態では、PFS率は、Kaplan-Meier推定値を用いて計算することができる。

【0043】

本明細書に記載される患者の臨床応答は、完全応答又は部分応答として特徴付けること

ができる。「完全奏効」(CR)は、以前に異常であったX線検査、骨髄及び脳脊髄液(CSF)又は異常なモノクローナルタンパク質の測定値の正常化を伴う、臨床的に検出可能な癌の不在を指す。「部分奏効」(partial response: PR)とは、全ての測定可能な癌負荷における少なくとも約10%、20%、30%、40%、50%、60%、70%、80%又は90%の減少を指す(すなわち、対象中に存在する悪性細胞の数、又は測定された腫瘍塊の大きさ若しくは異常な単クローン性タンパク質の量)。「処置」という用語は、完全奏効及び部分奏効の両方を含む。

【0044】

「患者」及び「対象」という用語は、本明細書において互換的に使用され、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、七面鳥、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ又はモルモット等の動物、一実施形態では哺乳動物、別の実施形態ではヒトを指すが、これらに限定されるものではない。一実施形態では、対象は、癌、特に本明細書に記載される癌を有する、又は有するリスクのあるヒトである。一実施形態では、患者は、組織学的又は細胞学的に確認された癌を有するヒトであり、標準的な抗癌療法で進行した(又は耐性がない)対象、又は標準的な抗癌療法が存在しない対象を含む。

【0045】

「癌」という用語は、制御されていない細胞成長を典型的に特徴とする哺乳動物における生理学的状態を指すか、又は説明する。「腫瘍」は、1つ以上の癌性細胞を含む。癌の例としては、癌腫、リンパ腫、芽細胞腫、肉腫、及び白血病、又はリンパ系悪性腫瘍が挙げられるが、これらに限定されない。そのような癌のより具体的な例としては、扁平上皮癌(例えば、上皮性扁平上皮癌)、肺癌、例えば、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(' ' NSCLC ' ')、小細胞肺癌、非小細胞肺癌(NSCLC)、肺腺癌腫、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌、消化管癌、食道癌、脾癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌腫、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝細胞癌腫(hepatocellular carcinoma: HCC)、肛門癌腫、陰茎癌腫、又は頭頸部癌が挙げられる。

【0046】

「血液悪性腫瘍(Hematological malignancies)」(英国式スペル「Haematological malignancies」)は、血液、骨髄、及びリンパ節に影響を及ぼす癌の種類である。この3つは免疫系を介して密接に関連しているため、3つのうち1つの疾患が他の疾患にも影響を及ぼすことがよくある。リンパ腫はリンパ節の病気だが、しばしば骨髄に広がって、血液に影響を及ぼす。血液悪性腫瘍とは悪性新生物(すなわち、癌)であり、一般に、血液学及び／又は腫瘍学の専門家により処置される。血液悪性腫瘍は、骨髄細胞株及びリンパ系細胞株の2つの主要な血液細胞系列のいずれかに由来する。リンパ腫、リンパ性白血病及び骨髄腫はリンパ系由来であるが、急性及び慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群及び骨髄増殖性疾患は、骨髄由来である。例示的な白血病には、急性リンパ芽球性白血病(ALL)、急性骨髄性白血病(AML)、慢性リンパ性白血病(CLL)、慢性骨髄性白血病(CML)、急性単球性白血病(AMOL)及び小リンパ球性リンパ腫(SLL)が含まれる。例示的なリンパ腫には、ホジキンリンパ腫(4つのサブタイプ全て)及び非ホジキンリンパ腫(NHL、全てのサブタイプ)が含まれる。

【0047】

「1L療法」は、処置未経験癌患者に投与される第一選択療法を指す。同様に、2L、3L等は、患者に投与されるその後の治療法を指す。

【0048】

「抗癌剤」は、作用機序に関わらず、癌の処置に有用な化合物である。抗癌剤のクラスとしては、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗ホルモン療法、内分泌療法、免疫調節剤、紡錘体毒植物アルカロイド、細胞毒性／抗腫瘍抗生物質、トポイソメラーゼ阻害剤、抗体、光増感剤、及びキナーゼ阻害剤が挙げられるが、これらに限定されない。抗癌剤は、標的療法及び従来の化学療法に使用される化合物を含む。

【0049】

例示的な抗癌剤には、ボルテゾミブ（VELCADE）、カルフィルゾミブ（KYPROLIS）及びイキサゾミブ（NINLARO）等のプロテアソーム阻害剤が含まれる。他の例としては、レナリドミド（REVLIMID）及びポマリドミド（POMALYST）等の免疫調節剤が挙げられる。

【0050】

他の例示的な抗癌剤としては、BTK、Bcl-2及びJAK阻害剤等のB細胞受容体標的の阻害剤が含まれ、例えば、ベネトクラクス（VENCLEXTA）及びイブルチニブ（IMBRUVICA）が挙げられる。

【0051】

追加の抗癌剤には、例えば、アベマシクリブ（VERZENIO）；アビラテロン（ZYTIGA、YONSA）；アクリルピシン；アシピシン；アコダゾール；アクロニン；アクチノマイシン；アシルフルベン；アデシペノール（adecyphenol）；アドゼレシン；アドリアマイシン；アルデスロイキン；アルトレタミン；アンバムスチン（ambamustine）；アンボマイシン；アメタントロン；アミドックス（amidox）；アミフォスチン；アミノグルテチミド；アミノレブリン酸；アムルピシン；アムサクリン；アナグレリド；アナストロゾール；アンドログラホリド；アンタレリクス（antarelix）；アントラマイシン；アフィジコリングリシナート；アプリン酸；ARRY-300；アラビノシド；アスペルリン；アスラクリン（asulacrine）；アタメスタン；アトリムスチン；アザセトロン；アザトキシン；アザチロシン；アザシチジン；AZD6244；AZD8330；アゼテパ；アゾトマイシン；バラノール；バチマスタット；ベンダムスチン；ベンゾクロリン（benzochlorin）；ベンゾドーパ（benzodopa）；ベンゾイルスタウロスポリン；ベータアレチン（beta-alathine）；ベータクラマイシン（betaclamycin）B；ベツリン酸；ビカルタミド；ビニメチニブ；ビスアントレン；ビスアジリジニルスペルミン；ビスナフィド；ビストラテン（bistratene）；ブレオマイシン；ブスルファン；ビゼレシン；ブレフレート（breflate）；ボルテゾミブ；ブレキナル；プロピリミン；ブドチタン（budotitanene）；ブチオニン；ブリオスタチン；カクチノマイシン（cactinomycin）；カルステロン；カルシポトリオール；カルホスチンC；カンプトテシン；カペシタビン（XELODA）；カラセミド；カルベチマー；カルボプラチン；カルボコン；カルムスチン；カルピシン；カルゼレシン；カスタノスペルミン；セレコキシブ；セトロレリクス；セツキシマブ（ERBITUX）；クロロキノキサリン；シカプロスト；クロラムブシル；クロロフシン；シスプラチン；クロドリピン；クロミフェン；クロトリマゾール；クリスナトール；シペマイシン（cypemycin）；シクロホスファミド；シタラビン；サイトスタチン；ダカルバジン；ダクチノマイシン；ダラツムマブ；ダウノルピシン；デカルバジン；ダクリキシマブ；ダサチニブ；デシタビン；デスロレリン；デキサメタゾン；デキシホスファミド（dexifosfamide）；デクスラゾキサン；デクスベラパミル；デキソルマプラチン；デザグアニン；ジアジコン；ジヒドロタキソール；ドコサノール；ドラセトロン；ドセタキセル；ドキソルピシン；ドキシフルリジン；ドロロキシフェン；ドロモスタノロン；ドロナビノール；デュアゾマイシン；エブセレン；エコムスチン；エデルホシン；エドレコロマブ；エダトレキサート；エフロルニチン；エレメン；エミテフル；エルサミトルシン；エンロプラチン；エンプロマート；エピプロピジン；エピルピシン；エプリステリド；エルプロゾール；エルロチニブ（TARCEVA）；エソルピシン；エストラムスチン；エタニダゾール；エトポシド；エトプリン；エキセメスタン；ファドロゾール；ファザラビン；フェンレチニド；フィルグラスチム；フィナステリド；フラボピリドール；フレゼラスチン；フルアステロン；フロクスウリジン；フルダラビン；フルダラビン；フルオロダウノルピシン；ホルフェニメクス；ホルメスタン；フルオロウラシル；フロクスウリジン；フルロシタビン；ホスキドン；ホストリエシン；ホテムスチン；フルベストラント（FASLODEX）；ガドリニウム；ガリウム；ガロシタビン；ガニレリクス；ゲムシタビン；ゲルダナマイシ

10

20

30

40

50

ン；ゲフィチニブ；ゴシポール；ヒドロキシウレア；ヘプスルファム（hepsulfam）；ヘレグリン；イバンドロネート；イブルチニブ；イダルビシン；イデラリシブ（ZYDELIG）；イホスファミド；カンホスファミド；イルモホシン；イプロブラチン；イドキシフェン；イドラマントン（idramantone）；イルモホシン；イロマス
タット；イマチニブメシル酸塩（GLEEVEC）；イミキモド；ヨーベングアン；ヨー
ドドキソルビシン；イボメアノール；イリノテカン；イタセトロン；イイモホシン（iimofosine）；ランレオチド；ラパチニブ（TYKERB）；レイナマイシン；レ
ノグラスチム；レンチナン；レプトルスタチン（leptolstatin）；レトロゾ
ール；リュープロレリン；レバミソール；リアロゾール；ロバブラチン；ロムブリシン（lombroicine）；ロメトレキソール；ロニダミン；ロナファルニブ（SARAS
AR）；ロソキサントロン；ロバスタチン；ロキソリビン；ラルトテカン；ラパチニブ；
ロイコボリン；ロメトレキソール；ロムスチン；メイタンシン；マリマスタット；マゾプ
ロコール；マスピン；メノガリル；メルバロン；メテレリン（meterelein）；メ
チオニナーゼ；メトクロプラミド；ミフェプリストン；ミルテホシン；ミリモスチム；ミ
トグアゾン；ミトラクトール；ミトナフィド；ミトナフィド；ミトキサントロン；モファ
ロテン；モルグラモスチム；モピダモール；メイタンシン；酢酸メゲストロール；酢酸メ
レンゲステロール；メルファラン；メルカプトプリン；メトトレキサート；メトトレキサ
ートナトリウム；メトプリン；メツレデパ；ミチンミトマイシン（mittinmitomycin）；ミトスペル（mitosper）；ミトスタン；ミトキサントロン；ミコフ
エノール酸；ナファレリン；ナグレスチップ（nagrestip）；ナパビン（napavin）；ネダブラチン；ネモルビシン（nemorubicin）；ネリドロ
ン酸；
ニルタミド；ニサマイシン；オブリメルセン（GENASENSE）；オクトレオチド；
オキセノン（okicenone）；オナプリストン；オندانセトロン；オルマブラチ
ン；オキシスラン；オキサロプラチン（oxaloplatin）；オサテロン；オキサ
リプラチン；オキサウノマイシン；パラウアミン；パルボシクリブ（IBRANCE）；
パニツムマブ（VECTIBIX）；パノミフェン；ペグアスパラガーゼ；ピシバニール
；ピラルビシン；ピリトレキシム；プレドニゾン；プレドニゾロン、パクリタキセル；n
a b－パクリタキセル（ABRAXANE）；プレドニムスチン；プロカルバジン；ピュ
ーロマイシン；ラルチトレキセド；ラモセトロン；ラパマイシン（RAPAMUNE）；
リゾキシニブ；リボシクリブ（KISQALI）；リツキシマブ；ログレチミド；ロヒツキ
ン（rohitukine）；ロムルチド；ロキニメクス；ロミデプシン；サフィンゴ
ール；サイントピン（saintopin）；サルグラモスチム；セムスチン；シゾフィラ
ン；ソブゾキサニブ；ソラフェニブ（NEXAVAR）；スニチニブ；スピロムスチン；ス
クアラミン；スラジスタ（suradista）；スラミン；スワインソニン；スピロプ
ラチン；ストレプトニグリン；ストレプトゾシン；スロフェヌル；タリムスチン；タモキ
シフェン；タウロムスチン；タザロテン；テルラピリリウム（tellurapyrylium）；テモポルフィン；テモゾロミド；テニポシド；テトラクロロデカオキシド；テ
トラゾミン；トロンボポエチン；サイマルファシン；チモトリナン（thymotri
an）；チラパザミン；トレミフェン；トレチノイン；トリメトレキサート；トリプトレ
リン；トロピセトロン；タリソマイシン；タキソテール；テロキシロン；テストラク
トン；
チアミプリン；チオテパ；チラパザミン；トレミフェン；トラスツズマブ；トラスツズ
マブエムタンシン；トレストロンアセタート；リン酸トリシリピン；トリメトレキサート
；ウラシルマスタード；パンデタニブ（CAPRELSA）；バリオリン（variolin）B；ベラレソール（velaresol）；ベラミン；ベルテポルフィン；ベムラ
フェニブ；ビノレルビン；ビンキサルチン（vinxaltine）；ビタキシン；ビン
ブラスチン；ピンクリスチン；ビンデシン；ビネピジン；ピングリシナート；ビンロイロ
シン；ビノレルビン；ビンロシジン；ビンゾリジン；ボロゾール；ウォルトマンニン；ザ
ノテロン；ゼニブラチン；ジラスコルブ（zilascorb）；ジノスタチンスチマラ
マー；ジノスタチン；及びゾルビシンが含まれる。

【0052】

10

20

30

40

50

いくつかの実施形態では、抗癌剤としては、例えば、イデラリシブ（ZYDELIG）、ドセタキセル、フルオロウラシル、ゲムシタピン（GEMZAR）、シスプラチン、シスジアミン、カルボプラチン、パクリタキセル、nab-パクリタキセル、トラスツズマブ（HERCEPTIN）、テモゾロミド、タモキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、及びドキシソルピシンが挙げられる。

【0053】

抗癌剤の定義には、以下も含まれる：（i）例えば、タモキシフェン、ラロキシフェン、ドロキシフェン、4-ヒドロキシタモキシフェン、トリオキシフェン、ケトキシフェン、LY117018、オナプリストン、及びトレミフィंकエン酸塩を含む、抗エストロゲン及び選択的エストロゲン受容体モジュレータ（SERM）；（ii）プリラネストラント、GDC-0927、GDC-9545、AZ9496、AZ9833、GNE-274、及びフルベストラント（FASLODEX）等の選択的エストロゲン受容体モジュレータ（SERD）；（iii）例えば、4（5）-イミダゾール、アミノグルテチミド、酢酸メゲストロール、エキセメスタン、ホルメスタニー、ファドロゾール、ポロゾール、レトロゾール、及びアナストロゾール等の、アロマターゼ阻害剤；（iv）アパルタミド、アビラテロン、エンザルタミド、フルタミド、ニルタミド、ビカルタミド、ロイプロリド、及びゴセレリン等の抗アンドロゲン剤。

【0054】

抗癌剤の定義には、以下が更に含まれる：（iv）コビメチニブ等のMEK阻害薬；（v）タセリシブ等の脂質キナーゼ阻害薬；（vi）オブリメルセン等のアンチセンスオリゴヌクレオチド；（vii）アンジオザイム等のVEGF発現阻害剤といったリボザイム；（viii）遺伝子治療ワクチン等のワクチン、例えば、ALLOVECTIN、LEUVECTIN、及びVAXID；（ix）LURTOTECAN（登録商標）等のトポイソメラーゼ1阻害剤；ABARELIX（登録商標）rmRH；並びに、（x）ペバシズマブ等の抗血管新生剤。

【0055】

本明細書のいくつかの実施形態では、抗癌剤は、治療用抗体、例えば、アテゾリズマブ、ニボルマブ、ダラツムマブ、ペンブロリズマブ、アレムツズマブ、ベバシズマブ；セツキシマブ；パニツムマブ、リツキシマブ、トラスツズマブ、ベルツズマブ、トラスツズマブ、エムタンシン、又はトシツモマブである。

【0056】

「代謝物」は、特定の化合物又はその塩の体内での代謝により生成される生成物である。化合物の代謝物は、日常的な技術を用いて同定することができ、それらの活性は、本明細書に記載されるもののような試験を用いて決定することができる。かかる生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、及び酵素的切断等から生じ得る。したがって、化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、その代謝物を得るのに十分な時間、哺乳動物と接触させることを含むプロセスによって製造された化合物を含む、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の代謝物が提供される。

【0057】

「添付文書」という用語は、そのような治療薬の適応症、使用法、投薬量、投与、禁忌症についての情報、及び／又はその使用に関する警告を含む、治療薬の商用のパッケージに通例含まれる説明書を指すように使用される。

【0058】

「キラル」という用語は、鏡像パートナーの重ね合わせできない特性を有する分子を指し、一方で「アキラル」という用語は、それらの鏡像パートナーと重ね合わせできる分子を指す。

【0059】

「立体異性体」という用語は、同一の化学構成を有するが、空間内の原子又は基の配置に関して異なる、化合物を指す。

10

20

30

40

50

【0060】

「ジアステレオマー」は、2つ以上のキラル性の中心を有し、それらの分子が互いの鏡像でない、立体異性体を指す。ジアステレオマーは、例えば、融点、沸点、スペクトル特性、及び反応性等の異なる物理特性を有する。ジアステレオマーの混合物は、電気泳動法及びクロマトグラフィ等の高分解能分析手順の下で分離され得る。

【0061】

「エナンチオマー」は、互いに重ね合わせできない鏡像である、化合物の2つの立体異性体を指す。

【0062】

本明細書で使用する立体化学の定義及び慣例は通常、S. P. Parker, Ed., McGraw-Hill Dictionary of Chemical Terms (1984) McGraw-Hill Book Company, New York; 及び Eliel, E. and Wilen, S., ' ' Stereochemistry of Organic Compounds, ' ' John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994に従う。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、不斉又はキラル中心を含むことができ、したがって、異なる立体異性体形態で存在する。ジアステレオマー、鏡像異性体及びアトロプ異性体、並びにラセミ混合物等のそれらの混合物を含むがこれらに限定されない、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の全ての立体異性体形態が、本開示の一部を形成することが意図される。多くの有機化合物は、光学的に活性な形態で存在する、すなわち、それらは、平面偏光の面を回転させる能力を有する。光学活性化合物について説明する際、接頭辞D及びL、又はR及びSは、そのキラル中心（複数可）を中心とした分子の絶対配置を表すために使用される。接頭辞d及びl又は（+）及び（-）は、化合物による平面偏光の回転の表示を指定するために用いられ、（-）又はlは、化合物が左旋性であることを意味する。接頭辞が（+）又はdの化合物は、右旋性である。所与の化学構造について、これらの立体異性体は、互いに鏡像であることを除き、同一である。特定の立体異性体はまた、鏡像異性体とも称され、そのような異性体の混合物は、鏡像異性体混合物と呼ばれることがある。鏡像異性体の50：50混合物は、ラセミ混合物又はラセミ体と称され、これらは、化学反応又はプロセスにおいて立体選択又は立体特異性が存在していない場合に生じ得る。「ラセミ混合物」及び「ラセミ体」という用語は、光学活性がない2つのエナンチオマー種の等モル混合物を指す。鏡像異性体は、超臨界液体クロマトグラフィ（super critical fluid chromatography：SFC）等、キラル分離法によってラセミ混合物から分離されることができる。分離された立体異性体のキラル中心における立体配置の帰属は、例えばX線結晶学的データから立体化学が決定的に確立される前に、暫定的なものとすることができ、例示目的のために表1又は表2の構造に示すことができる。

【0063】

用語「互変異性体」又は「互変異性形態」とは、低エネルギーバリアにより相互転換可能な、異なるエネルギーを持つ構造異性体を意味する。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピック互変異性体としても知られる）は、ケト-エノール及びイミン-エナミン異性化等、プロトンの転位を介した相互転換を含む。原子価互変異性体は、結合電子のいくつかの再編成による相互転換を含む。

【0064】

「薬学的に許容可能な塩」という用語は、生物学的に又は他の点で望ましくないものではない塩を意味する。薬学的に許容可能な塩は、酸付加塩及び塩基付加塩の両方を含む。

「薬学的に許容可能な」という語句は、物質又は組成物が、製剤を構成する他の成分及び／又はそれを用いて処置されている哺乳動物と、化学的及び／又は毒物学的に適合しなければならないことを示す。

【0065】

「薬学的に許容可能な酸付加塩」という用語は、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、炭酸

10

20

30

40

50

、リン酸等の無機酸と、ギ酸、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、ピルビン酸、シュウ酸、リンゴ酸、マレイン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、アスパラギン酸、アスコルビン酸、グルタミン酸、アントラニル酸、安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、エンボン酸、フェニル酢酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸等の有機酸の脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族、複素環式、カルボン酸、及びスルホン酸類から選択される有機酸とで形成されるような薬学的に許容可能な塩を意味する。

【0066】

「薬学的に許容可能な塩基付加塩」という用語は、有機塩基又は無機塩基で形成されるような薬学的に許容可能な塩を意味する。許容される無機塩基の例としては、ナトリウム塩、カリウム塩、アンモニウム塩、カルシウム塩、マグネシウム塩、鉄塩、亜鉛塩、銅塩、マンガン塩、及びアルミニウム塩が挙げられる。薬学的に許容可能な有機非毒性塩基から誘導される塩は、天然の置換アミン、環状アミン、及び塩基性イオン交換樹脂、例えば、イソプロピルアミン、トリメチルアミン、ジエチルアミン、トリエチルアミン、トリプロピルアミン、エタノールアミン、2-ジエチルアミノエタノール、トリメタミン、ジシクロヘキシルアミン、リシン、アルギニン、ヒスチジン、カフェイン、プロカイン、ヒドラバミン (hydrabamine)、コリン、ベタイン、エチレンジアミン、グルコサミン、メチルグルカミン、テオブロミン、プリン、ピペラジン、ピペリジン、N-エチルピペリジン、及びポリアミン樹脂を含む、第一級、第二級、及び第三級アミン、置換アミンの塩を含む。

【0067】

「溶媒和物」とは、1つ以上の溶媒分子及び本明細書に記載の化合物の会合物又は複合体を意味する。溶媒和物を形成する溶媒の例としては、水（すなわち、「水和物」）、イソプロパノール、エタノール、メタノール、DMSO、酢酸エチル (EtOAc)、酢酸 (AcOH)、及びエタノールアミンが挙げられるが、これらに限定されない。

【0068】

「EC₅₀」という用語は、半最大効果濃度であり、インビボで特定の効果の最大値の50%を得るために必要とされる特定の化合物の血漿濃度を意味する。

【0069】

「K_i」という用語は阻害定数であり、受容体に対する特定の阻害剤の絶対的結合親和性を示す。K_i値は競合結合アッセイを用いて測定され、競合するリガンド（例えば、放射性リガンド）が存在しない場合、特定の阻害剤が受容体の50%を占める濃度に等しい。K_i値は対数的にpK_i値（-log K_i）へと変換することができ、これは、値が高いほど効力が指数関数的に大きいことを示す。

【0070】

「IC₅₀」という用語は半数阻害濃度であり、インビトロで生物学的プロセスの50%阻害を得るために必要とされる、特定の化合物の濃度を示す。IC₅₀値は対数的にpIC₅₀値（-log IC₅₀）へと変換することができ、これは、値が高いほど効力が指数関数的に大きいことを示す。IC₅₀値は絶対値ではなく、実験条件、例えば用いた濃度に依存し、Cheng-Prusoff式（「Biochem. Pharmacol.」（1973年）第22巻、第3099頁）を用いて絶対阻害定数（K_i）に変換することができる。IC₇₀、IC₉₀等の他のパーセント阻害パラメータを計算してもよい。

【0071】

本明細書に記載される化合物を含む本明細書に記載の任意の式又は構造はまた、そのような化合物の水和物、溶媒和物、及び多形、並びにそれらの混合物を表すことも意図する。

【0072】

本明細書に記載される化合物を含む本明細書に記載の任意の式又は構造はまた、化合物の非標識形態及び同位体標識形態を表すことも意図する。同位体標識化合物は、1つ以上の原子が、選択された原子質量又は質量数を有する原子によって置換されることを除いて、本明細書に記載される式によって示される構造を有する。本明細書に記載される化合物

又はその薬学的に許容可能な塩に組み込むことができる同位体の例には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、フッ素、及び塩素の同位体、例えば、限定するものではないが、 ^2H （重水素、D）、 ^3H （トリチウム）、 ^{11}C 、 ^{13}C 、 ^{14}C 、 ^{15}N 、 ^{18}F 、 ^{31}P 、 ^{32}P 、 ^{35}S 、 ^{36}Cl 、及び ^{125}I が含まれる。本明細書に記載される種々の同位体標識化合物又はその薬学的に許容可能な塩、例えば、 ^3H 及び ^{14}C のような放射性同位体が組み込まれるものである。このような同位体標識化合物は、代謝研究、反応速度論研究、検出又はイメージング技術、例えば薬物又は基質組織分布アッセイを含む陽電子放出断層撮影（positron emission tomography：PET）若しくは単一光子放出コンピュータ断層撮影（single-photon emission computed tomography：SPECT）、又は患者の放射性処置において有用であり得る。本明細書に記載される重水素で標識又は置換された治療用化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、分布、代謝、及び排泄（ADME）に関して、改善されたDMPK（薬物代謝及び薬物動態）特性を有し得る。重水素等のより重い同位体による置換によって、代謝安定性がより高くなり、結果としてある特定の治療上の利点、例えば、インビボでの半減期の長期化又は薬用量必要条件の低減を生じるかもしれない。 ^{18}F 標識化合物はPET又はSPECT検査に有用である。本明細書に記載された同位体標識化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、一般に、スキームに開示された手順を実施することにより、又は以下に記載された実施例及び調製例において、容易に入手可能な同位体標識試薬を非同位体標識試薬の代わりに使用することにより調製することができる。更に、より重い同位体、特に重水素（すなわち、 ^2H 又はD）で置換することは、より高い代謝安定性、例えば、インビボ半減期の増加、又は投与量の必要量の減少、又は治療指標の改善のような、より大きな代謝安定性の結果として生じる特定の治療上の利点を得ることができる。この文脈では、重水素は、本明細書に記載される化合物中の置換基とみなされることが理解される。このような重い同位体、特に重水素の濃度は、同位体濃縮係数で定義することができる。本明細書に記載された化合物又はそれらの薬学的に許容可能な塩において、特定の同位体として特に指定されていない任意の原子は、その原子の任意の安定同位体を表すことを意味する。特に明記しない限り、位置が具体的に「H」又は「水素」と指定される場合、その位置は、その天然存在比の同位体組成で水素を有すると理解される。したがって、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩において、重水素（D）として具体的に指定される任意の原子は、重水素を表すことを意味する。

【0073】

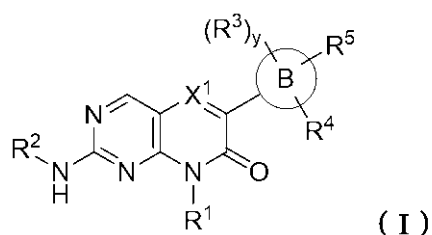
化合物

本明細書に開示される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩、溶媒和物（例えば、水和物）、プロドラッグ、代謝物若しくは誘導体、及びその医薬組成物は、イノシトール要求酵素1（IRE1）によって調節されるものを含む、疾患、症状及び／又は障害の処置に有用である。一態様では、本明細書に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩、及びそのような化合物を含む医薬組成物が本明細書で提供される。

【0074】

一態様では、式（I）：

【化1】



（式中、

X^1 は、 $-CR^x$ 又は $-N$ であり、式中、 R^x は、水素、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、又はハロゲンであり；

環 B は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 5 員～7 員のアリアル又は 5 員～7 員のヘテロアリアルであり；

y は、1、2、3、又は 4 であり；

R^1 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は 3 員～14 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル、ヒドロキシル、及び $-O-(C_1-C_4)$ アルキル（メトキシル等）からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{2A} で置換され；

R^{2A} は、水素、 R^{2C} 置換又は非置換 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{2B})_2$ (q は、1 又はゼロである)、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CF_3$ からなる群から選択され；

又は 2 つの R^{2A} は、それぞれが結合している炭素と共に、置換又は非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノを形成し；

R^{2B} は、水素、 R^{2C} 置換又は非置換 C_1-C_3 アルキル、非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、又は非置換 C_3-C_6 ヘテロシクリルであり；

又は 2 つの R^{2B} が一緒に置換又は非置換ヘテロシクリルを形成し、該ヘテロシクリルは、スピロ、非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノであり得；

R^{2C} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 又は C_3-C_5 ヘテロシクリルであり；

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $O(C_1-6)$ アルキル、又は $-O(C_1-C_6)$ ハロアルキル) であり；

各 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリアル、3 員～14 員のヘテロシクリル、5 員～14 員のヘテロアリアル、 $-OR^6$ 、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり； R^4 及び R^5 の該 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリアル、3 員～14 員のヘテロシクリル、及び 5 員～14 員のヘテロアリアルは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換され、

少なくとも 1 つの R^4 及び R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ であり；

各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリアル、5 員～14 員のヘテロアリアル、又は 3 員～12 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{10} で置換され；

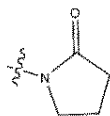
各 R^8 、 R^8A 、及び R^8C は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8B は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリアル、又は 3 員～12 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリアル、5 員～14 員のヘテロアリアル、又は 3 員～12 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{10} で置換され；

或いは、 R^8 及び R^9 は、それぞれが結合している原子と共に、置換又は非置換の 5 員又は 6 員のラクタム環を形成し、例えば：

【化 2】



を形成し；

各 R^{10} は、独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4 員～10 員のヘテロアリール、3 員～12 員のヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)(=NH)H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、又は $-P(O)(CH_3)_2$ であり、式中、各 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4 員～10 員のヘテロアリール、3 員～12 員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{11} で置換され；

或いは 2 つの R^{10} は、それぞれが結合している炭素と共に、 C_3-C_8 シクロアルキルを形成し；

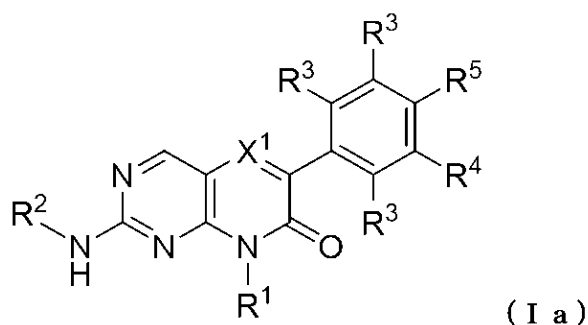
各 R^{11} は、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4 員～6 員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、 $-SO_2CH_3$ 、 $-O(C_1-3 \text{ アルキル})$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-(CH_2)_f-CF_3$ (f は、ゼロ又は 1 である) である)

の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0075】

一態様では、式 (I a)：

【化 3】



(式中：

X^1 は、 $-CR^x$ 又は $-N$ であり、式中、 R^x は、水素、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、又はハロゲンであり；

R^1 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は 3 員～14 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル、及びヒドロキシルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は 4 員～10 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{2A} で置換され；

R^{2A} は、水素、 R^{2C} 置換又は非置換 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキ

ル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{2B})_2$ (q は、1 又はゼロである)、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CF_3$ からなる群から選択され；

又は2つの R^{2A} は、それぞれが結合している炭素と共に、置換又は非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノを形成し；

R^{2B} は、水素、 R^{2C} 置換又は非置換 C_1-C_3 アルキル、非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、又は非置換 C_3-C_6 ヘテロシクリルであり；

又は2つの R^{2B} と一緒に置換又は非置換ヘテロシクリルを形成し、該ヘテロシクリルは、スピロ、非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノであり得；

R^{2C} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 又は C_3-C_5 ヘテロシクリルであり；

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $O(C_1-6$ アルキル)、又は $-O(C_1-C_6$ ハロアルキル)であり；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、5員～14員のヘテロアリール、 $-OR^6$ 、 $-NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり； R^4 及び R^5 の該 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、及び5員～14員のヘテロアリールは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換され；

R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ であり；

各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^8 、 R^{8A} 、及び R^{8C} は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^{8B} は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^{10} は、独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)(=NH)H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、若しくは $-P(O)(CH_3)_2$ であり、式中、各 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリルは、非置換であるか、若しくは1つ以上の R^{11} で置換され；

又は2つの R^{10} は、それぞれが結合している炭素と共に、 C_3-C_8 シクロアルキルを形成し；

10

20

30

40

50

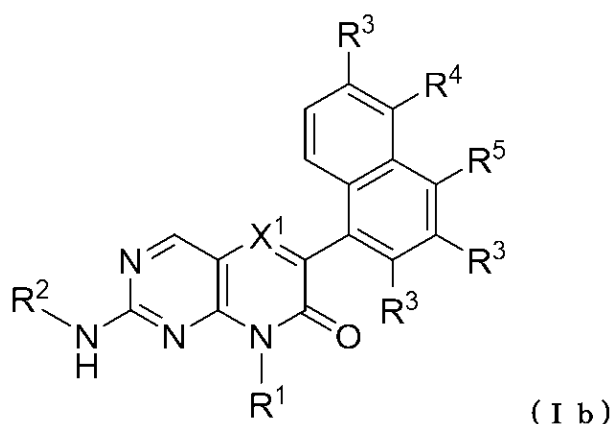
各 R^{11} は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、 $-SO_2CH_3$ 、 $-O$ (C_1-C_3 アルキル)、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-(CH_2)_f-CF_3$ (f は、ゼロ又は1である) である)

の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0076】

別の態様では、式 (I b) :

【化4】



(式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 及び R^3 は本明細書に記載の通りであり、

各 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、5員～14員のヘテロアリール、 $-OR^6$ 、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり； R^4 及び R^5 の C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、及び5員～14員のヘテロアリールは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換され；

少なくとも1つの R^4 及び R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である)

の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0077】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 は $-CR^x$ であり、式中、 R^x は、ハロゲン、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、又はハロゲンである。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、 X^1 は $-N-$ である。一実施形態では、 X^1 は CH である。別の実施形態では、 X^1 は $-CR^x$ であり、 R^x は C_1-C_4 アルキルである。更に別の実施形態では、 X^1 は $-CR^x$ であり、 R^x はシクロプロピルである。更に別の実施形態では X^1 は $-CR^x$ であり、 R^x はハロゲン (例えば、 F 又は Cl) である。

【0078】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-C$

H F₂、-C F₃、ハロゲン、C₃-C₆シクロアルキル及びヒドロキシルからなる群から選択される1個以上の置換基で置換されたC₁-C₄アルキルである。一実施形態では、R¹は、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。別の実施形態では、R¹は、エチル又はイソプロピルである。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、R¹は、C₃-C₆シクロアルキル、又は3員〜14員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は-CH₂F、-CHF₂、-CF₃、ハロゲン、C₃-C₆クロアルキル、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている。

【0079】

一実施形態では、R²は、C₁-C₄アルキル、C₃-C₆シクロアルキル、又は4員〜6員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上のR^{2A}で置換され；R^{2A}は、水素、C₁-C₄、アルキルC₁-C₄フルオロアルキル、ハロゲン、-OH、-N(R^{2B})₂、-CH₂F、-CHF₂、及び-CF₃からなる群から選択され；R^{2B}は水素、又はC₁-C₃アルキルである。

【0080】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R²は、非置換であるか、又は本明細書に記載される1個以上のR^{2A}で置換されたC₁-C₄アルキルである。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の好ましい実施形態では、R²は、C₃-C₆シクロアルキル、又は4員〜10員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上のR^{2A}で置換されている。そのような一実施形態では、R²はシクロヘキシル又はピペリジニルである。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、R^{2A}は、水素、ハロゲン、-OH、-N(R^{2B})₂-CH₂F、-CHF₂、及び-CF₃からなる群から選択される。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、R^{2A}は、本明細書に記載されるR^{2C}置換又は非置換C₁-C₄アルキル又はC₁-C₄フルオロアルキルである。そのような一実施形態では、R^{2C}はハロゲン又は-OCH₃である。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、R^{2B}は水素である。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、R^{2B}はC₁-3ルキルである。

【0081】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R²は、C₁-C₄アルキル、C₃-C₈シクロアルキル、又は4員〜8員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上のR^{2A}で置換され；R^{2A}は、水素、C₁-C₄、アルキルC₁-C₄フルオロアルキル、ハロゲン、-OR^{3b}、-OH、-N(R^{2B})₂-CH₂F、-CHF₂、及び-CF₃からなる群から選択され；R^{2B}は、水素、C₁-C₃アルキル、又はC₁-C₆ハロアルキルである。

【0082】

一実施形態では、R²は、非置換であるか又は1つ以上のR^{2A}で置換された4員〜10員のヘテロシクリルであり、このようなヘテロシクリルはスピロ環部分である。そのような一実施形態では、R²は、1個の窒素原子を含む4, 4 ; 4, 5 ; 又は4 : 6のスピロ環式部分である。一実施形態では、R²は2-アザスピロ[3. 5]ノナニルである。

【0083】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各R³は、独立して、水素、ハロゲン又は-CNである。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、各R³は、独立して、水素、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、O(C₁-C₆アルキル)、又は-O(C₁-C₆ハロアルキル)である。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、各³は、独立して、水素又はハロゲン（例えばF）である。本明細書に記載される化合物又は

その薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、少なくとも1つの³はFである。

【0084】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各R³は、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-SO₂R⁶、C₁-C₆アルキル、C₁-C₆ハロアルキル、C₃-C₆シクロアルキル、O(C₁-C₆アルキル)、又は-O(C₁-C₆ハロアルキル)である。

【0085】

本明細書に記載される式(I)及び(Ib)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各R⁴及びR⁵は、独立して、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR⁶、-NR⁸AR⁹、-NR⁸C(O)R⁹、-NR⁸C(O)OR⁶、-NR⁸C(O)NR⁸AR⁸B、-NR⁸SO₂R⁹、-NR⁸SO₂NR⁸AR⁸B、-NR⁸S(O)(=NR⁸R⁸C)R⁹、-C(O)N(R⁸)SO₂R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁶、-SO₂R⁹、-NR⁸S(O)(=NR⁸C)R⁹、又は-SO₂NR⁸R⁹である。本明細書に記載される式(I)及び(Ib)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、各R⁴及びR⁵は、独立して、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₂₀アリール、3員~14員のヘテロシクリル、5員~14員のヘテロアリールであり、R⁴及びR⁵のC₁-C₆アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₂₀アリール、3員~14員のヘテロシクリル、及び5員~14員のヘテロアリールは、必要に応じて、本明細書に記載されるR¹⁰から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換される。式(I)又は式(Ib)の化合物の一実施形態では、R⁴及びR⁵の一方は、-NR⁸AR⁹、-NR⁸C(O)R⁹、又は-NR⁸SO₂R⁹である。式(I)又は式(Ib)の化合物の別の実施形態では、R⁵は、-NR⁸AR⁹、-NR⁸C(O)R⁹、又は-NR⁸SO₂R⁹である。式(I)の化合物の好ましい実施形態では、R⁴は、-NR⁸AR⁹、-NR⁸C(O)R⁹、又は-NR⁸SO₂R⁹ではない。

【0086】

本明細書に記載の式(Ia)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R⁴は、水素、ハロゲン、-CN、-NO₂、-OR⁶、-NR⁸AR⁸B、-NR⁸C(O)OR⁶、-NR⁸C(O)NR⁸AR⁸B、-NR⁸SO₂NR⁸AR⁸B、-NR⁸S(O)(=NR⁸R⁸C)R⁹、-C(O)N(R⁸)SO₂R⁹、-C(O)NR⁷R⁸、-C(O)R⁷、-C(O)OR⁶、-SO₂R⁹、-NR⁸S(O)(=NR⁸C)R⁹、又は-SO₂NR⁸R⁹である。本明細書に記載される式(Ia)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、R⁴は、C₁-C₆アルキル、C₂-C₆アルケニル、C₂-C₆アルキニル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₂₀アリール、3員~14員のヘテロシクリル、5員~14員のヘテロアリールであり、C₁-C₆アルキル、C₃-C₁₂シクロアルキル、C₆-C₂₀アリール、3員~14員のヘテロシクリル、及び5員~14員のヘテロアリールは、必要に応じて、本明細書に記載されるR¹⁰から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換される。式(Ia)の化合物の一実施形態では、R⁴は、水素、ハロゲン、-CN、又はC₁-C₄アルキルであり、C₁-C₄は、本明細書に記載の1つ以上のR¹⁰で必要に応じて置換される。式(Ia)の化合物の一実施形態では、R⁴はハロゲン(例えばF)である。式(Ia)の化合物の一実施形態では、R⁴は水素である。

【0087】

式(Ia)の化合物の好ましい一実施形態では、R⁵は、-NR⁸AR⁹、-NR⁸C(O)R⁹、-C(O)NR⁸R⁹、-SO₂NR⁸R⁹、又は-NR⁸SO₂R⁹である。式(Ia)の化合物の好ましい実施形態では、R⁵は、-NR⁸AR⁹、-NR⁸C(O)R⁹、又は-NR⁸SO₂R⁹である。式(Ia)の化合物の一実施形態では、R⁵は-NR⁸AR⁹である。式(Ia)の化合物の一実施形態では、R⁵は、-NR⁸C(O)R⁹アリールである。式(Ia)の化合物の好ましい一実施形態では、R⁵は-NR⁸SO₂R⁹

⁹である。

【0088】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、又は C_2-C_6 アルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換されている。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換されている。

【0089】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^8 、 R^{8A} 及び R^{8C} は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルである。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、各 R^8 、 R^{8A} 及び R^{8C} は、独立して、水素又は C_1-C_3 アルキルである。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、各 R^8 、 R^{8A} 及び R^{8C} は、独立して、水素、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、各 R^{8B} は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、又は C_2-C_6 アルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換されている。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、各 R^{8B} は、独立して、水素、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換されている。

【0090】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル又は C_2-C_6 アルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換されている。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、各 R^9 は、独立して、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換されている。

【0091】

一実施形態では、 R^9 が R^{10} 置換又は非置換 C_1-C_6 アルキルである。一実施形態では、 R^9 が R^{10} 置換若しくは非置換 C_3-C_7 シクロアルキル、又は R^{10} 置換若しくは非置換3員～7員のヘテロアルキルである。一実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換又は非置換の3員～7員のヘテロシクロアルキルである。一実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換又は非置換のピロリジニル、ピラゾリニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル、テトラヒドロピラニル又はモルフィノである。特定の実施形態では、 R^9 は、少なくとも1個の窒素ヘテロ原子を含む R^{10} 置換又は非置換の4員～6員のヘテロシクロアルキルである。

【0092】

一実施形態では、 R^9 が R^{10} 置換又は非置換 C_5-C_7 アルキル、 R^{10} 置換又は非置換5員～7員のヘテロアリールである。

【0093】

別の実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換若しくは非置換ベンジル、 R^{10} 置換若しくは非置換ピロリジニル、又は R^{10} 置換若しくは非置換ピペリジニルである。 R^{10} は、ハロゲン、 $-CN$ 、 R^{11} 置換若しくは非置換 C_1-C_6 アルコキシ、又は R^{11} 置換若しくは非置換 C_1-C_6 アルキルであり得る。

【0094】

一実施形態では、 R^9 が R^{10} 置換又は非置換ベンジルである。特定の実施形態では、 R

R^9 は非置換ベンジルである。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換ベンジルであり、 R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、メチル、プロピル又はエチルである。別の実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換ベンジルであり、 R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 又は $-CN$ である。

【0095】

別の実施形態では、 R^9 が R^{10} 置換又は非置換ピペリジニルである。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換ピペリジニルであり、 R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、メチル、プロピル、又はエチルである。

【0096】

別の実施形態では、 R^9 は、2つの縮合環を含む R^{10} 置換又は非置換 C_5-C_{10} アリールである。そのような一実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換又は非置換インダニル又はテトラヒドロナフタレニルである。

【0097】

更に別の実施形態では、 R^9 は、2つの縮合環を含む、 R^{10} 置換又は非置換 C_5-C_8 シクロアルキルである。そのような一実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換された又は非置換 3, 5 ; 3, 6 ; 4, 5 ; 又は 5, 5 縮合シクロアルキルである。更に別の実施形態では、 R^9 が R^{10} 置換又は非置換 C_5-C_8 スピロシクロアルキルである。そのような一実施形態では R^9 は、 R^{10} 置換又は非置換のスピロ [2. 2] ペンタニル、スピロ [2. 3] ヘキサニル、スピロ [3. 3] ヘプタニルである。

【0098】

更に別の実施形態では、 R^9 が R^{10} 置換又は非置換 C_1-C_6 アルキル、 R^{10} 置換又は非置換 3員～6員のヘテロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換若しくは非置換 C_1-C_6 アルキル、又は R^{10} 置換若しくは非置換 3員～6員のシクロアルキルであり、 R^{10} は、ハロゲン、 $-CN$ 又は R^{11} 置換若しくは非置換 C_1-C_6 アルキルである。別の実施形態では R^9 は、 R^{10} 置換若しくは非置換 C_1-C_6 アルキル、又は R^{10} 置換若しくは非置換 3員～6員のシクロアルキルであり、 R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、メチル、プロピル、又はエチルである。好ましい一実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換 C_1-C_6 アルキルであり、 R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、又は $-C(CH_3)F_2$ である。特定の実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換 C_1-C_6 アルキルであり、 R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、メチル、プロピル又はエチルである。

【0099】

更に別の実施形態では、 R^9 が R^{10} 置換又は非置換 C_1-C_6 ハロアルキルである。いくつかの実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換又は非置換 C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{10} は、ハロゲン、 $-CN$ 、又は R^{11} 置換若しくは非置換 C_1-C_6 アルキルである。別の実施形態では、 R^9 は、 R^{10} 置換又は非置換 C_1-C_6 ハロアルキルであり、 R^{10} は、水素、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-CN$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、メチル、プロピル、又はエチルである。一実施形態では、 R^9 は、トリフルオロプロパニルである。別の実施形態では、 R^9 は、ジフルオロプロタニル又はジフルオロプロパニルである。

【0100】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{10} は、独立して、オキソ、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、又は $-C(CH_3)F_2$ 、

10

20

30

40

50

—SH、—S(O)H、—S(O)₂H、—S(O)(=NH)H、—S(O)₂NH₂、—NH₂、—NHC(O)H、—NHC(O)OH、—N(H)C(O)NH₂、—NHS(O)₂H、—NHS(O)₂NH₂、又は—P(O)(CH₃)₂である。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、各R¹⁰は、独立して、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₂—C₆アルケニル、C₃—C₈シクロアルキル、C₆—C₁₀アリール、4員～10員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、式中、各C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₂—C₆アルケニル、C₂—C₆アルキニル、C₃—C₈シクロアルキル、C₆—C₁₀アリール、4員～10員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上のR¹¹で置換される。

10

【0101】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各R¹¹は、独立して、C₁—C₆アルキル、ハロゲン、シアノ、—O(C₁—C₃アルキル)、—CH₂F、—CHF₂、又は—CF₃である。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、各R¹¹は、独立して、C₃—C₆シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール又はフェニルである。

【0102】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各R¹¹は、独立して、C₁—C₆アルキル、C₁—C₆ハロアルキル、C₃—C₆シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、—O(C₁—C₃アルキル)、—CH₂F、—CHF₂又は—CF₃である。

20

【0103】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、X¹は—CH又は—Nである。本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、X¹は—CHである。本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、X¹は—Nである。

【0104】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R¹は、C₁—C₄アルキル、C₃—C₆シクロアルキル、又はC₃—C₆ヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又はハロゲン、C₃—C₆シクロアルキル及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている。

30

【0105】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R¹は、非置換であるか、又はフルオロ、C₃—C₆シクロアルキル若しくはヒドロキシルの1つ以上で置換されているC₁—C₄アルキルである。

40

【0106】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R¹はC₃—C₆シクロアルキルである。

【0107】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、R¹は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、—CH₂CHF₂、—CHCH₃CHF₂、—CH₂CF₃、—CHCH₃CF₃、—CH₂CHOHCH₂CH₃、及び—CH₂—シクロプロピルからなる群から選択される。好ましい実施形態では、R¹は、メチル、エチル又はイソプロピルである。別の実施形態では、R¹は、エチル又はイソプロピルである。

50

一実施形態では、 R^1 はシクロプロピル又はシクロブチルである。更に別の実施形態では、 R^1 はシクロプロピルである。

【0108】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^1 はオキセタニル又はテトラヒドロフランニルである。

【0109】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2 は、イソプロピル、シクロヘキシル、又はピペリジニルからなる群から選択され、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上のメチル、フルオロ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、又は $-N(CH_3)_2$ で置換されている。好ましい実施形態では、 R^2 はシクロヘキシル又はピペリジニルである。一実施形態では、 R^2 は、1つ以上のメチル、フルオロ又は $-N(R^{2B})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、 R^{2B} は、本明細書中で定義される通りである。一実施形態では、各 R^{2B} はメチルである。別の実施形態では、 R^{2B} は、独立して、水素及びメチルである。一実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^{2B})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、 R^{2B} は、本明細書中で定義される通りである。更に別の実施形態では、 R^{2B} は、独立して、メチル及び R^{2C} 置換 C_1-C_3 アルキルである。更に別の実施形態では、 R^{2B} は、独立して、メチル及び非置換 C_3-C_6 シクロアルキルである。更に別の実施形態では、 R^{2B} は、独立して、メチル及び非置換 C_3-C_6 ヘテロシクリルである。別の実施形態では、 R^2 は、1つ以上の R^{2A} で置換されたピペリジニルであり、 R^{2A} は、 C_1-C_3 ルキル、 C_1-C_3 フルオロアルキル、又はハロゲンである。

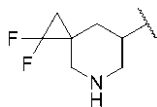
【0110】

一実施形態では、 R^2 は、1つ以上のメチル、 C_1-6 ハロアルキル、 R^6 —必要に応じて置換されたシクロプロピル、フルオロ又は $-N(R^{2B})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、 R^{2B} は、本明細書中で定義される通りである。一実施形態では、各 R^{2B} はメチルである。別の実施形態では、各 R^{2B} は、独立して、水素及びメチルである。一実施形態では、 R^2 は、 $-N(R^{2B})_2$ で置換されたシクロヘキシルであり、 R^{2B} は、本明細書中で定義される通りである。更に別の実施形態では、 R^{2B} は、独立して、メチル及び R^{2C} 置換 C_1-C_3 アルキルである。更に別の実施形態では、 R^{2B} は、独立して、メチル及び非置換 C_3-C_6 シクロアルキルである。更に別の実施形態では、 R^{2B} は、独立して、メチル及び非置換 C_3-C_6 ヘテロシクリルである。

【0111】

一実施形態では、 R^2 は、

【化5】

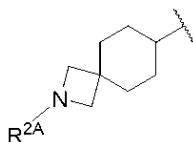


である。

【0112】

一実施形態では、 R^2 は、

【化6】



である。

【0113】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2 は、イソプロピル、ヒドロキシルで置換されたシクロヘキシル、 $-N(CH_3)_2$ で置換されたシクロヘキシル、ピペリジニル、フルオロで置換されたピペリジニル、メチルで置換されたピペリジニル、並びにメチル及びフルオロで置換されたピペリジニルからなる群から選択される。

【0114】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2 は、イソプロピル、ヒドロキシルで置換されたシクロヘキシル、 $-N(CH_3)_2$ で置換されたシクロヘキシル、ピペリジニル、フルオロで置換されたピペリジニル、メチルで置換されたピペリジニル、 C_{1-6} フルオロアルキルで置換されたピペリジニル、 C_{1-6} フルオロアルキル及びメチルで置換されたピペリジニル、 C_{1-6} フルオロアルキル及びフルオロで置換されたピペリジニル、並びにメチル及びフルオロで置換されたピペリジニルからなる群から選択される。

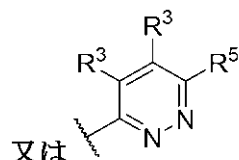
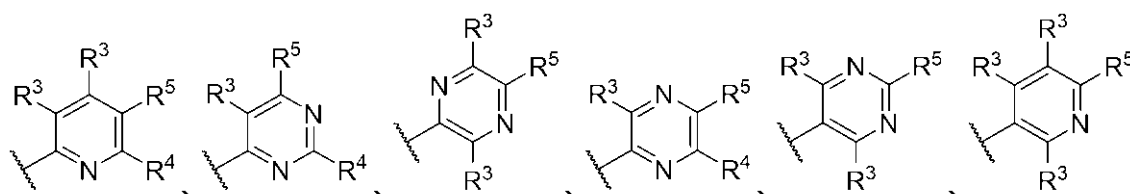
【0115】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、 R^2 は、ハロゲン及び R^{2C} 置換若しくは非置換 C_{1-4} アルキル又は $-N(R^{2B})_2$ からなる1つ以上の基で置換されたシクロヘキシル又はピペリジニルである。そのような一実施形態では、2つの R^{2B} と一緒に置換又は非置換ヘテロシクリルを形成し、ヘテロシクリルは、スピロ、非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノであり得る。別のこのような実施形態において、1つの R^{2B} はメチルであり、1つの R^{2B} は R^{2C} 置換又は非置換 C_{1-3} アルキル、非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、又は非置換 C_3-C_6 ヘテロシクリルである。そのような実施形態では、 R^{2B} は、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、アゼチジニル又はピロリジニルである。

【0116】

一実施形態では、式(I)の環Bは、フェニル又は少なくとも1個の窒素原子を含む6員のヘテロアリールである。好ましい実施形態では、環Bはフェニルである。一実施形態では、式(I)の環Bは、少なくとも1個の窒素原子を含む6員のヘテロアリールである。別の実施形態では、式(I)の環Bは、ピリジニル、ピラジニル、又はピリダジニルである。一実施形態では、環Bは、

【化7】



であり、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は本明細書で定義される通りである。

【0117】

好ましい一実施形態では、環Bは、

10

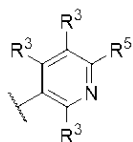
20

30

40

50

【化 8】

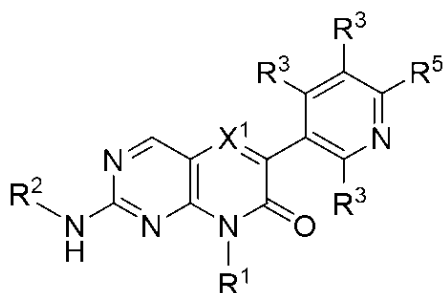


に対応する。

【 0 1 1 8】

一実施形態では、式（I a 1）：

【化 9】



（式中、X¹、R¹、R²、R³、及びR⁵は、本明細書中に記載の通りであり、例えば、式（I a）の化合物中に記載の通りである）
を有する化合物、又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

【 0 1 1 9】

別の実施形態では、式（I a 2）、（I a 3）、（I a 4）、（I a 5）、（I a 6）
又は（I a 7）：

10

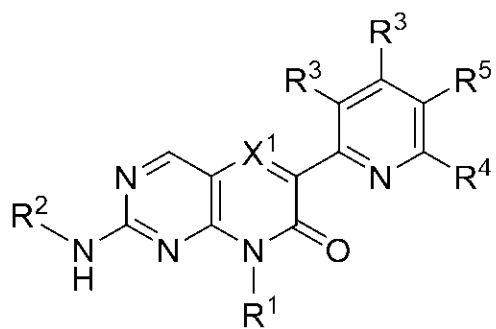
20

30

40

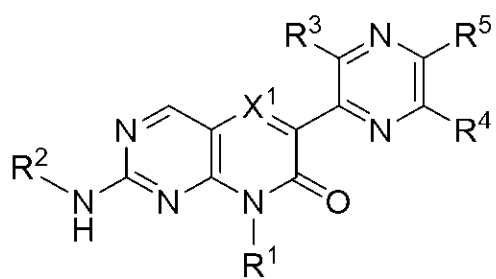
50

【化 1 0】



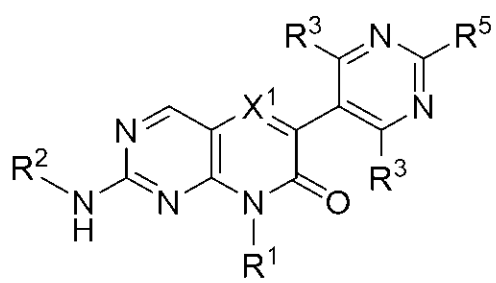
(I a 2)

10



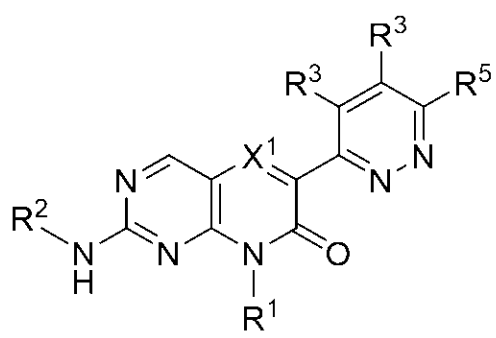
(I a 3)

20



(I a 4)

30

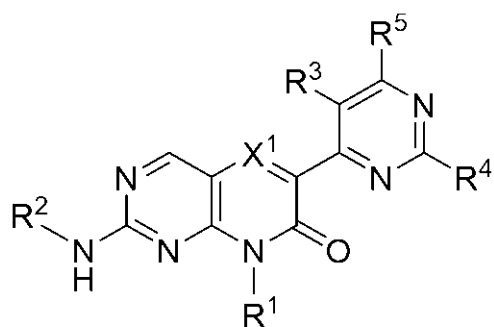


(I a 5)

40

50

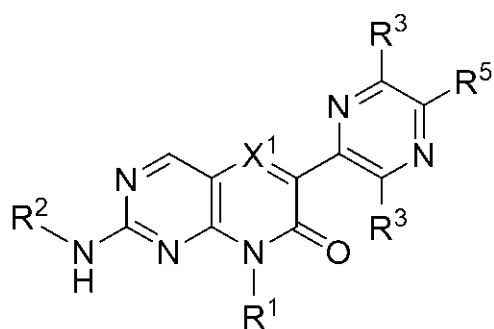
【化 1 1】



(I a 6)

10

又は



(I a 7)

20

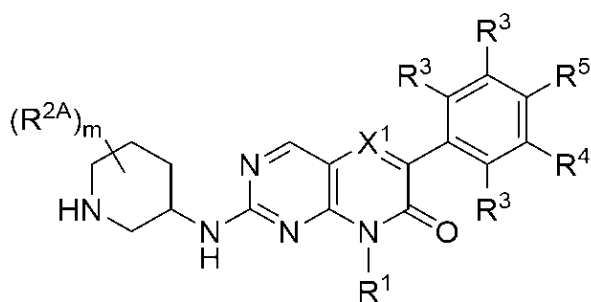
(式中、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁵は、本明細書中に記載の通りであり、例えば、式(I a)の化合物中に記載の通りである)を有する化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。

【0120】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I c)：

【化 1 2】

30



(I c)

40

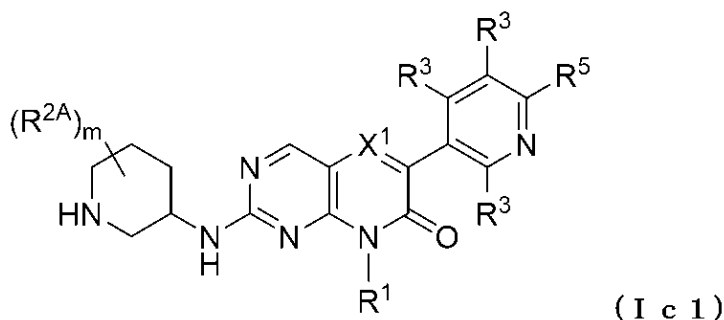
(式中、X¹、R¹、R^{2A}、R³、R⁴及びR⁵は本明細書に記載の通りであり、mは1、2、3又は4である)を有する。

【0121】

本明細書に記載される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、式(I c 1)：

50

【化 1 3】



10

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、及び R^5 は本明細書に記載の通りであり、 m は1、2、3又は4である)
を有する化合物である。

【0122】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-CH_3$ であり、 m は1である。

【0123】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-F$ であり、 m は1である。

20

【0124】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-CH_2F$ であり、 m は1である。

【0125】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-F$ であり、 m は2である。

【0126】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-F$ 及び $-CH_3$ であり、 m は2である。

30

【0127】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-CH_2F$ 及び $-CH_3$ であり、 m は2である。

【0128】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-CH_2F$ 及び $-F$ であり、 m は2である。

40

【0129】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-CF_2H$ 及び $-CH_3$ であり、 m は2である。

【0130】

式(Ic)若しくは(Ic1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-CF_2H$ 及び $-F$ であり、 m は2である。

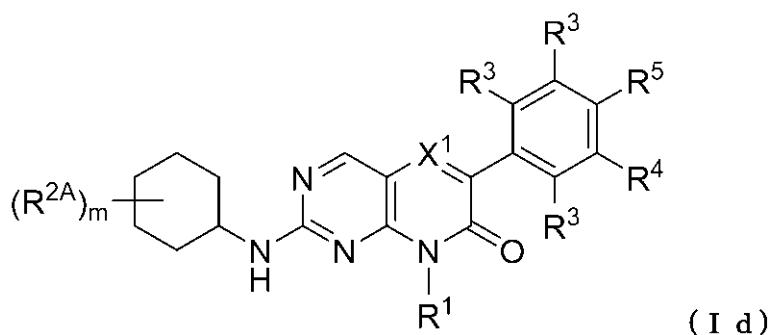
【0131】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許

50

容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (I d) :

【化 1 4】



10

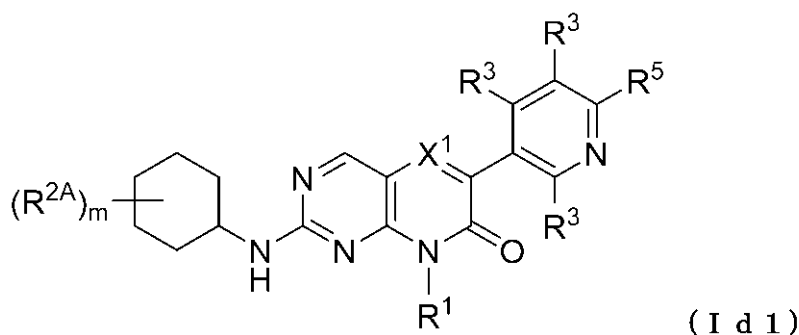
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 及び R^5 は本明細書に記載の通りであり、 m は 1、2、3 又は 4 である)

を有する。

【0 1 3 2】

本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、式 (I d 1) :

【化 1 5】



20

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、及び R^5 は本明細書に記載の通りであり、 m は 1、2、3 又は 4 である)

を有する化合物である。

【0 1 3 3】

式 (I d) 若しくは (I d 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^{2A} は式 (I c) について上に定義される通りである。

【0 1 3 4】

式 (I d) 若しくは (I d 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-CH_2F$ であり、 m は 1 である。

40

【0 1 3 5】

式 (I d) 若しくは (I d 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-NHCH_3$ であり、 m は 1 である。

【0 1 3 6】

式 (I d) 若しくは (I d 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{2A} は $-NH_2$ であり、 m は 1 である。

。

50

【0137】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は $-N(CH_3)_2$ であり、 m は1である。

【0138】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は $-N(CH_3)_2$ 及び $-F$ であり、 m は2である。

【0139】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は $-N(CH_3)_2$ 及び $-OH$ であり、 m は2である。

10

【0140】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は $-N(R^2B)_2$ であり、 R^2B は、独立して、 $-CH_3$ 及び $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、 m は1である。

【0141】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は F 及び $-N(R^2B)_2$ であり、 R^2B は、独立して、 $-CH_3$ 及び $-CH_2CH_2OCH_3$ であり、 m は2である。

20

【0142】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ であり、 m は1である。

【0143】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は F 予備 $-N(CH_2CH_2OCH_3)_2$ であり、 m は2である。

【0144】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は $-N(R^2B)_2$ であり、 R^2B は、独立して、 $-CH_3$ 及び $-CH_2CH_2F$ であり、 m は1である。

30

【0145】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は F 及び $-N(R^2B)_2$ であり、 R^2B は、独立して、 $-CH_3$ 及び $-CH_2CH_2F$ であり、 m は2である。

【0146】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は非置換モルホリノ又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルであり、 m は1である。

40

【0147】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は F 及び非置換モルホリノ又は2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタニルであり、 m は2である。

【0148】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A は $-CH_2N(CH_3)_2$ であり、 m は1である。

【0149】

式(I d)若しくは(I d 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは

50

薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^2A はF及び $-CH_2N(CH_3)_2$ であり、mは2である。

【0150】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、水素又はハロゲンである。

【0151】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、ハロゲンである。

【0152】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、フルオロである。

10

【0153】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、クロロである。

【0154】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^3 及び R^4 は、独立して、水素又はフルオロであり、 R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である。本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 又は R^4 は、フルオロである。

20

【0155】

式(Ia)の化合物の一実施形態では、 R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である。式(Ia)の化合物の好ましい実施形態では、 R^5 は $-NR^8C(O)R^9$ 又は $-NR^8SO_2R^9$ である。一実施形態において、式(Ia)の化合物の R^5 は、 $-NR^8C(O)R^9$ 又は $-NR^8SO_2R^9$ であり、 R^4 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ ではない。

【0156】

式(Ia)の化合物の一実施形態では、 R^4 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^7$ である。式(Ia)の化合物の一実施形態では、 R^4 は $-NR^8C(O)R^7$ 又は $-NR^8SO_2R^9$ である。式(Ia)の化合物の別の実施形態では、 R^4 は $-NR^8C(O)R^7$ である。式(Ia)の化合物の別の実施形態では、 R^4 は又は $-NR^8SO_2R^9$ である。一実施形態では、式(Ia)の化合物の R^4 は、 $-NR^8C(O)R^7$ 又は $-NR^8SO_2R^9$ であり、 R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ ではない。

30

【0157】

式(Ia1)の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^4 及び R^5 は、式(Ia1)の化合物について本明細書に記載される通りである。

【0158】

式(Ib)の化合物の一実施形態では、 R^4 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である。式(Ib)の化合物の一実施形態では、 R^4 は $-NR^8C(O)R^9$ 又は $-NR^8SO_2R^9$ である。式(Ib)の化合物の別の実施形態では、 R^4 は $-NR^8C(O)R^9$ である。式(Ib)の化合物の一実施形態では、 R^4 は $-NR^8SO_2R^9$ である。式(Ib)の化合物の R^4 が $-NR^8C(O)R^9$ 又は $-NR^8SO_2R^9$ である一実施形態では、 R^5 は $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ ではない。

40

【0159】

式(Ib)の化合物の一実施形態では、 R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である。式(Ib)の化合物の一実施形態では、 R^5 は $-NR^8C(O)R^9$ 又は $-NR^8SO_2R^9$ である。式(Ib)の化合物の別の実施形態では、 R

50

⁵は $-NR^8C(O)R^9$ である。式(I b)の化合物の一実施形態では、 R^5 は又は $-NR^8SO_2R^9$ である。式(I b)の化合物の R^5 が $-NR^8C(O)R^9$ 又は $-NR^8SO_2R^9$ である一実施形態では、 R^4 は $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ ではない。

【0160】

本明細書に記載される式(I)若しくは(I b)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、水素又はフルオロであり、 R^4 は $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である。本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、フルオロである。本明細書に記載される式(I)若しくは(I b)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^5 は、水素又はフルオロである。

10

【0161】

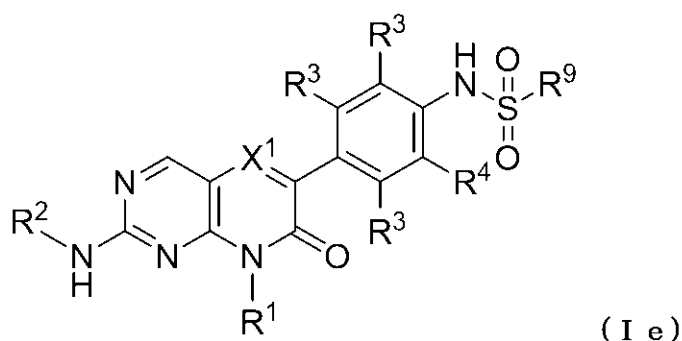
本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^3 は、独立して、水素又はフルオロであり、 R^5 は $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である。本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 は、フルオロである。本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^4 は、水素又はフルオロである。

20

【0162】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I e)：

【化16】



30

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 及び R^9 は本明細書に記載の通りである)を有する。

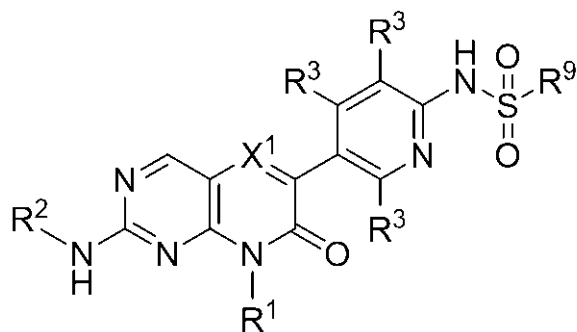
【0163】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I e 1)：

40

50

【化 17】



(I e 1)

10

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 及び R^9 は本明細書に記載の通りである)
を有する。

【0164】

式 (I e) 又は (I e 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも 1 つの R^3 又は R^4 は、フルオロである。

【0165】

本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^9 は、 C_1-C_6 アルキル、又は C_2-C_6 アルケニルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{10} で置換されている。本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、 R^9 は、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5 員～14 員のヘテロアリール又は 3 員～12 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{10} で置換されている。

20

【0166】

式 (I e) 若しくは (I e 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^9 は、ベンジル、フェニル、ピラゾリル、ピリジニル、又はハロゲン、フェニル、シクロプロピル若しくはシクロブチルで必要に応じて置換された C_1-C_6 アルキルである。

30

【0167】

式 (I e) 若しくは (I e 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^9 は、ハロゲンで必要に応じて置換されている C_2-C_4 アルキル又は C_3-C_6 シクロアルキルである。式 (I e) 若しくは (I e 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の好ましい一実施形態では、 R^9 は、必要に応じてハロゲンで置換される C_2-C_4 アルキルである。式 (I e) 若しくは (I e 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^9 は、エチル、プロピル、イソプロピル、ジフルオロプロピル、トリフルオロプロピル又はジフルオロブチルである。式 (I e) 若しくは (I e 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^9 は、シクロプロピル又はシクロブチルで置換された C_2-C_4 アルキルであり、シクロプロピル又はシクロブチルは必要に応じて F 又は Cl で置換されている。

40

【0168】

式 (I e) 若しくは (I e 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の好ましい一実施形態では、 R^9 は、1 つ以上の $-CN$ 、ハロゲン (例えば、F 又は Cl)、メトキシ、又は $-CF_3$ で必要に応じて置換されたベンジルである。式 (I e) 若しくは (I e 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^9 は非置換ベンジルである。式 (I e) 若しくは (I e 1) 又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の

50

【 0 1 6 9 】

【化 1 8】



【 0 1 7 0 】

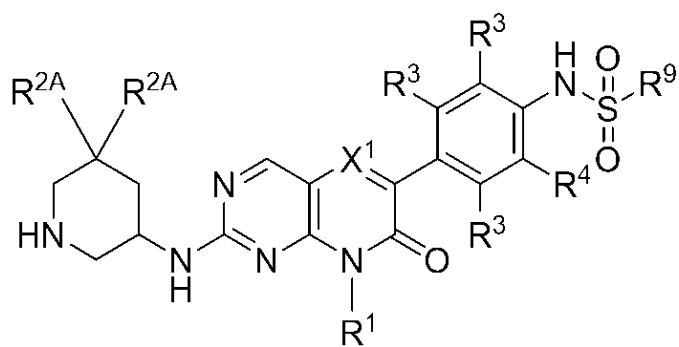
【化 1 9】



【 0 1 7 1 】

【 0 1 7 2 】

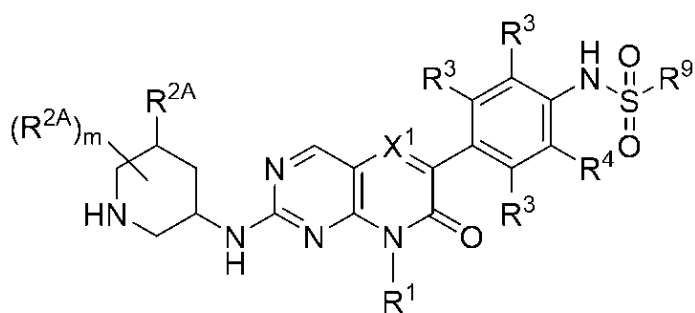
【化 2 0】



(I g)

10

又は



(I g 1)

20

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 及び R^9 は本明細書に記載の通りであり、 m は1、2、3、4又は5である)

を有する。

【0173】

一実施形態では、 m は1である。

【0174】

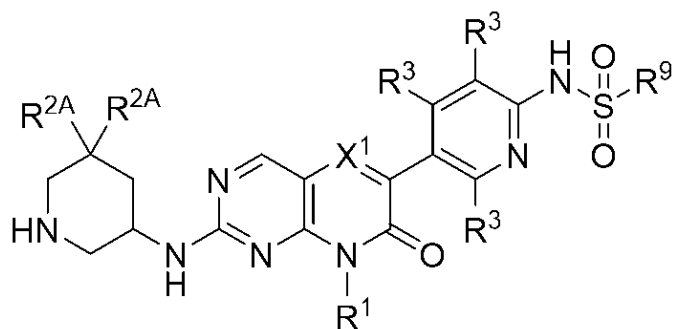
本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の別の実施形態では、化合物は式 (I g 2) 又は (I g 3) :

30

40

50

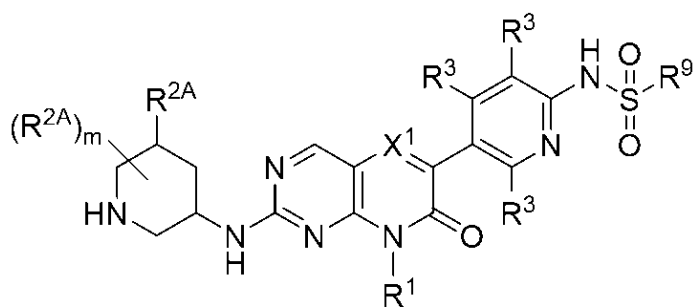
【化 2 1】



(I g 2)

10

又は



(I g 3)

20

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、及び R^9 は本明細書に記載の通りであり、 m は1、2、3、4又は5である)
を有する。

【0175】

一実施形態では、式(I g)、(I g 1)、(I g 2)若しくは(I g 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の R^9 は、式(I e)の化合物について本明細書中に記載される R^9 と同じである。

【0176】

式(I g)、(I g 1)、(I g 2)若しくは(I g 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、又は $-CH_2F$ である。

【0177】

式(I g)、(I g 1)、(I g 2)若しくは(I g 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、 $-CHF_2$ 、又は $-CH_2F$ である。

【0178】

式(I g)又は(I g 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 又は R^4 は、フルオロである。式(I g)、(I g 1)、(I g 2)若しくは(I g 3)又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、少なくとも1つの R^3 はフルオロである。

40

【0179】

式(I g)、(I g 1)、(I g 2)若しくは(I g 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はNである。

【0180】

式(I g)、(I g 1)、(I g 2)若しくは(I g 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はCH

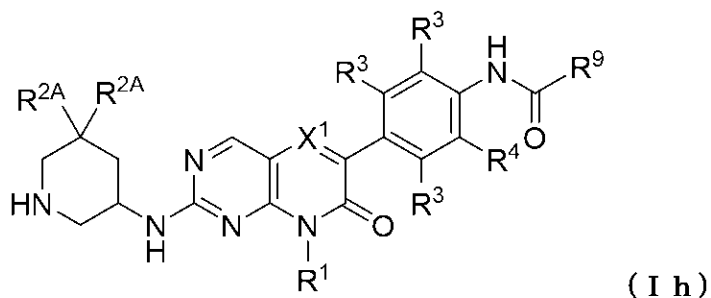
50

である。

【0181】

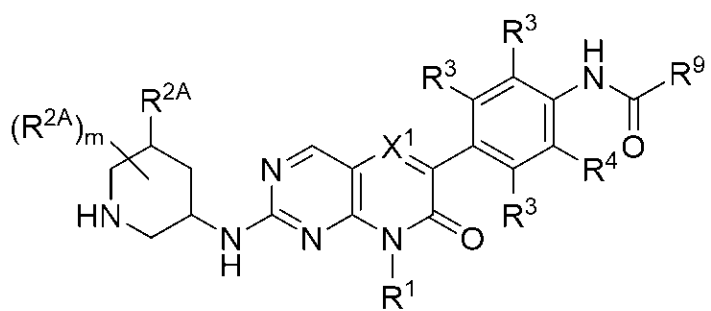
本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、式 (I h) 又は (I h 1) :

【化22】



(I h)

又は



(I h 1)

(式中、X¹、R¹、R^{2A}、R³、R⁴及びR⁹は本明細書に記載の通りであり、mは1、2、3、4又は5である)

を有する。

【0182】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (I h 2) 又は (I h 3) :

10

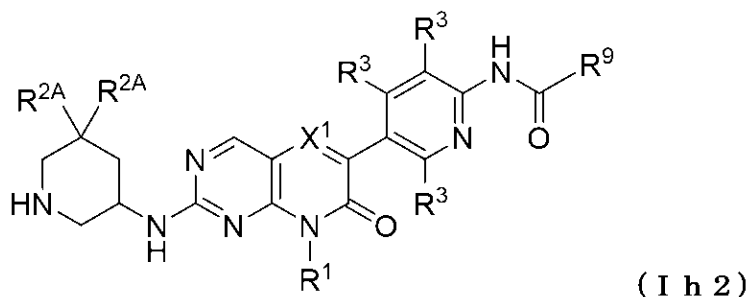
20

30

40

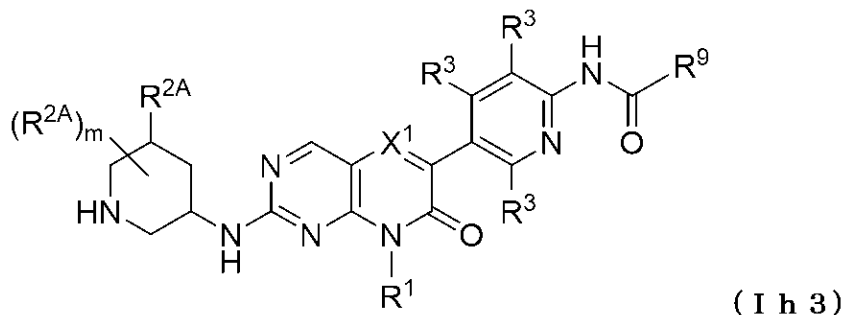
50

【化 2 3】



10

又は



20

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、及び R^9 は本明細書に記載の通りであり、 m は1、2、3、4又は5である)
を有する。

【0183】

一実施形態では、 m は1である。

【0184】

式(I h)、(I h 1)、(I h 2)若しくは(I h 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、又は $-CH_2F$ である。

30

【0185】

式(I h)又は(I h 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 及び R^4 は、フルオロである。式(I h)、(I h 1)、(I h 2)若しくは(I h 3)又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、少なくとも1つの R^3 はフルオロである。

【0186】

式(I h)、(I h 1)、(I h 2)若しくは(I h 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はNである。

40

【0187】

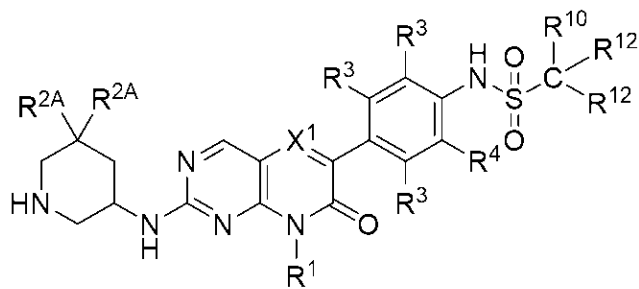
式(I h)、(I h 1)、(I h 2)若しくは(I h 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はCHである。

【0188】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I i)又は(I j)：

50

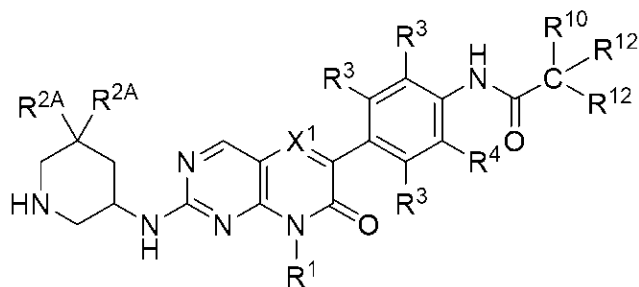
【化 2 4】



(I i)

10

又は



(I j)

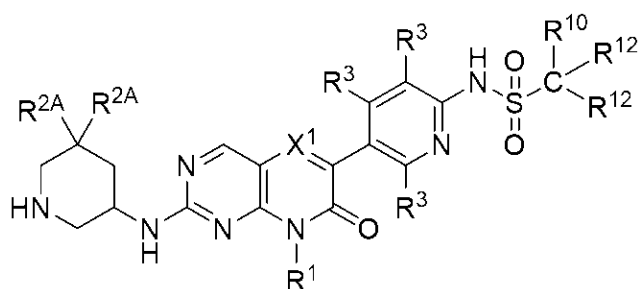
20

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、及び R^{12} は本明細書に記載の通りである)
を有する。

【0189】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (I i 1) 又は (I j 1) :

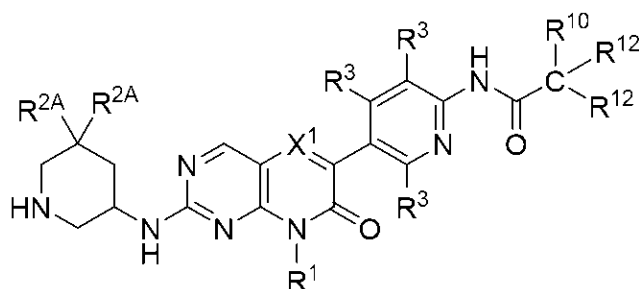
【化 2 5】



(I i 1)

30

又は



(I j 1)

40

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^{10} 、及び R^{12} は本明細書に記載の通りである)
を有する。

50

【0190】

式 (I i)、(I j)、(I i 1) 若しくは (I j 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、又は $-CH_2F$ であり、 R^{10} は、置換フェニル又は置換 C_{1-3} アルキルであり、 R^{12} は、水素、ハロゲン、又は C_{1-3} アルキルであるか、又は両方の R^{12} が一緒に、非置換であってもよく、又はメチル若しくはフルオロで置換されてもよいシクロプロパニルを形成する。

【0191】

式 (I i)、(I j)、(I i 1) 若しくは (I j 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^{10} は、本明細書に記載されるように、例えば、 $-CN$ 、ハロゲン（例えば、 F 又は Cl ）、メトキシ又は $-CF_3$ で必要に応じて置換されたフェニルである。

10

【0192】

式 (I i)、(I j)、(I i 1) 若しくは (I j 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^{10} は、必要に応じて置換されている C_{1-4} アルキルであり、そのアルキルは、ハロゲン（例えば、 F 又は Cl ）、 C_3-C_6 シクロアルキル（例えば、シクロプロピル又はシクロブチル）、ピラゾリル又はピリジニルで必要に応じて置換されている。

【0193】

式 (I j) 若しくは (I j 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、 R^{10} はシクロプロピル又はシクロブチルである。

20

【0194】

式 (I i) 又は (I j) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 及び R^4 は、フルオロである。式 (I i)、(I j)、(I i 1) 若しくは (I j 1)、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、少なくとも1つの R^3 はフルオロである。

【0195】

式 (I i)、(I j)、(I i 1) 若しくは (I j 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 は N である。

30

【0196】

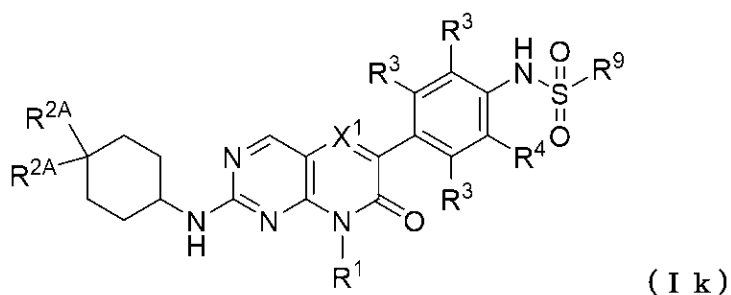
式 (I i)、(I j)、(I i 1) 若しくは (I j 1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 は CH である。

【0197】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (I k) 又は (I k 1) :

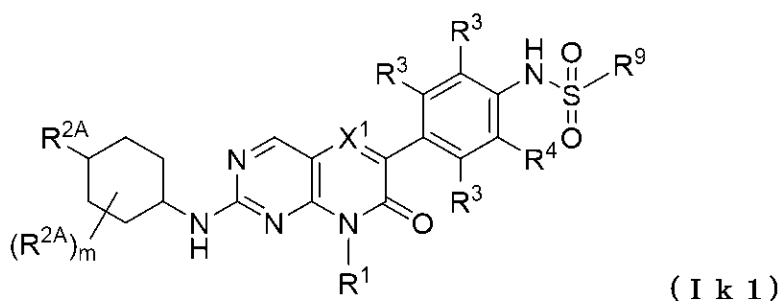
40

【化 2 6】



10

又は



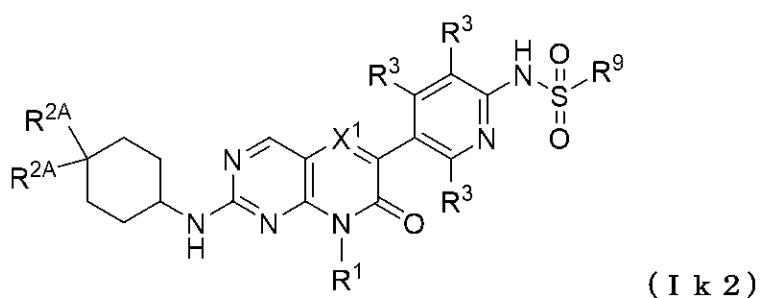
20

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 及び R^9 は本明細書に記載の通りであり、 m は1、2、3、4又は5である)
を有する。

【0198】

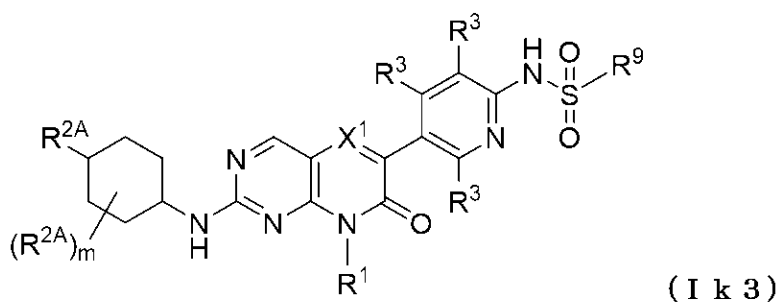
本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (I k 2) 又は (I k 3) :

【化 2 7】



30

又は



40

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、及び R^9 は本明細書に記載の通りであり、 m は1、2、3、4又は5である)

50

を有する。

【0199】

一実施形態では、 m は1である。

【0200】

式(I k)、(I k 1)、(I k 2)若しくは(I k 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{2A} は、独立して、水素、ヒドロキシル、又は $-N(CH_3)_2$ である。式(I k)、(I k 1)、(I k 2)若しくは(I k 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^9 は、本明細書で定義される通り、例えば、式(I e)に記載の通りであり得る。

10

【0201】

式(I k)又は(I k 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 及び R^4 は、フルオロである。式(I k)、(I k 1)、(I k 2)若しくは(I k 3)又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、少なくとも1つの R^3 はフルオロである。

【0202】

式(I k)、(I k 1)、(I k 2)若しくは(I k 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はNである。

20

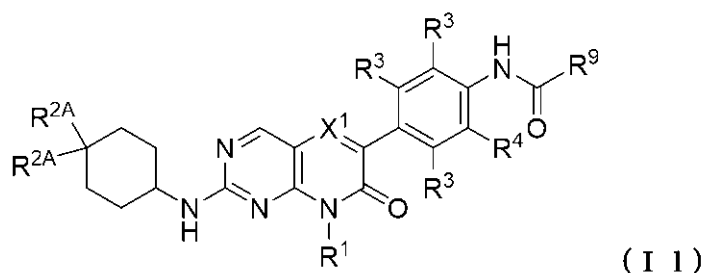
【0203】

式(I k)、(I k 1)、(I k 2)若しくは(I k 3)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はCHである。

【0204】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I l)：

【化28】



30

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 及び R^9 は本明細書に記載の通りである)を有する。

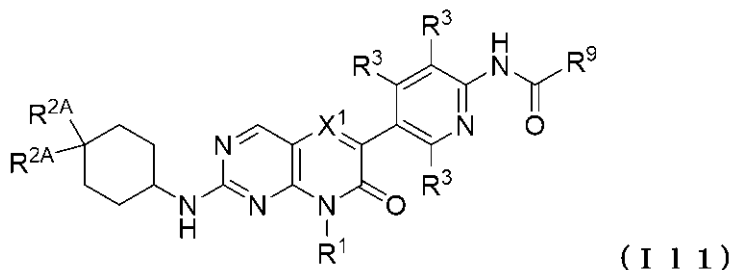
【0205】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I l 1)：

40

50

【化 2 9】



10

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 及び R^9 は本明細書に記載の通りである)を有する。

【0206】

式(I)又は(I 1 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{2A} は、独立して、水素、ヒドロキシル、又は $-N(CH_3)_2$ である。

【0207】

式(I)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 及び R^4 は、フルオロである。式(I)若しくは(I 1 1)又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、少なくとも1つの R^3 はフルオロである。

20

【0208】

式(I)若しくは(I 1 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はNである。

【0209】

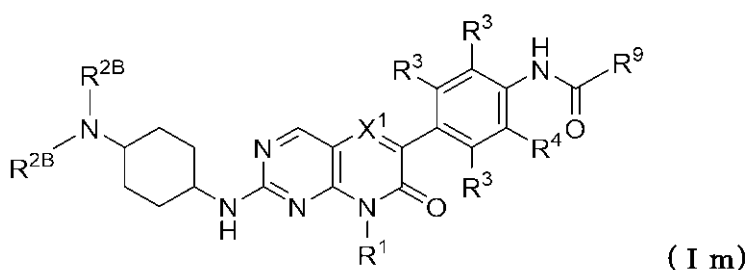
式(I)若しくは(I 1 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はCHである。

【0210】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I m)：

30

【化 3 0】



40

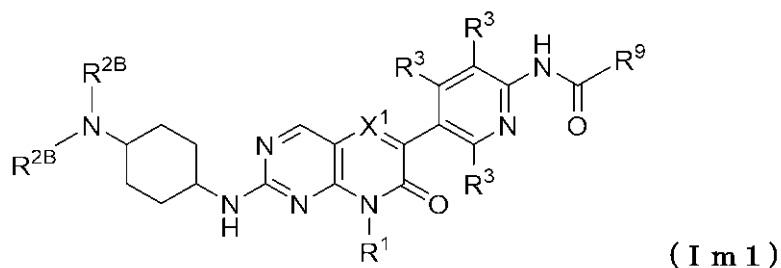
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2B} 、 R^3 、 R^4 及び R^9 は本明細書に記載の通りである)を有する。

【0211】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I m 1)：

50

【化 3 1】



(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2B} 、 R^3 及び R^7 は本明細書に記載の通りである) を有する。

【0212】

式 (Im) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 及び R^4 は、フルオロである。式 (Im) 若しくは (Im1) 又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、少なくとも1つの R^3 はフルオロである。

【0213】

一実施形態では、シクロヘキシル環は、本明細書で定義される1つの R^{2A} で更に置換される。

【0214】

式 (Im) 若しくは (Im1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 は N である。

【0215】

式 (Im) 若しくは (Im1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 は CH である。

【0216】

式 (Im) 若しくは (Im1) の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{2B} は CH_3 である。

【0217】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (In) 又は (Io) :

10

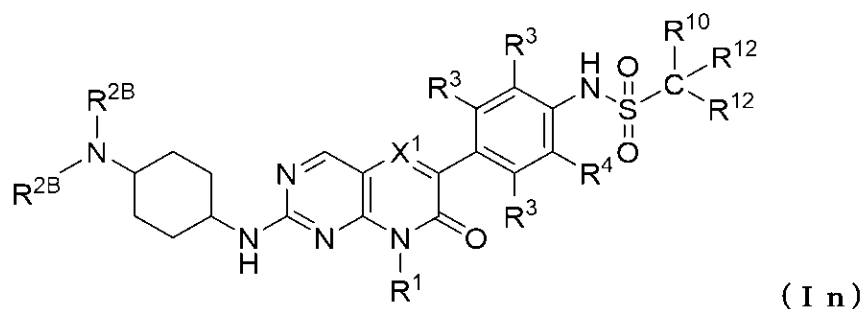
20

30

40

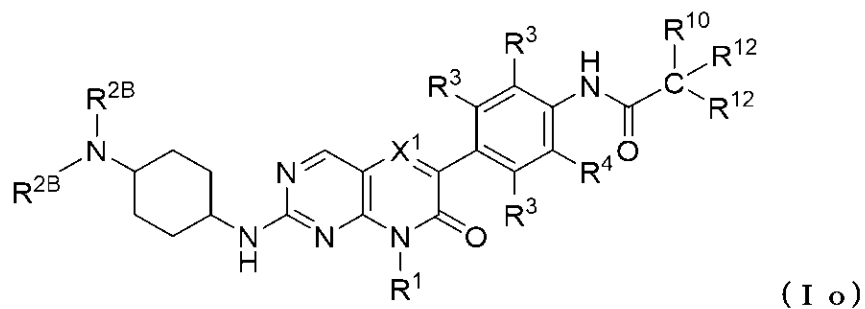
50

【化 3 2】



10

又は



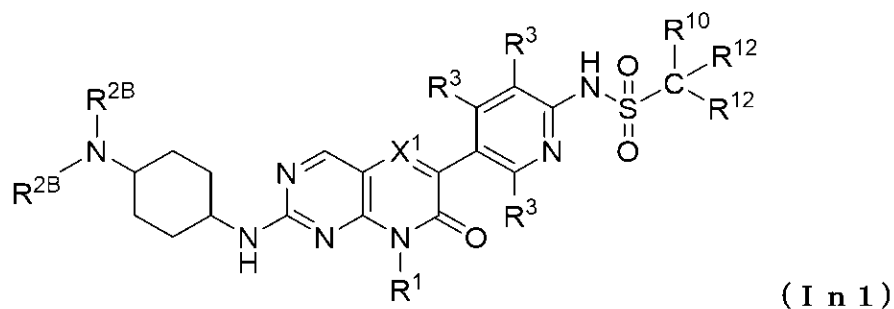
20

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2B} 、 R^3 、 R^4 、 R^{10} 、及び R^{12} は本明細書に記載の通りである)
を有する。

【0 2 1 8】

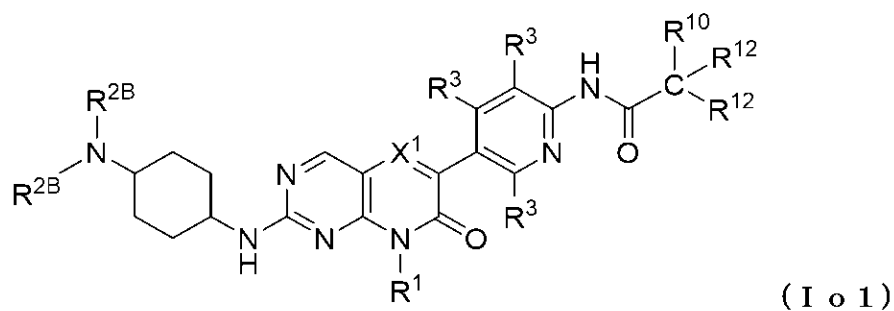
本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (In1) 又は (Io1) :

【化 3 3】



30

又は



40

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2B} 、 R^3 、 R^{10} 、及び R^{12} は本明細書に記載の通りである)
を有する。

50

【0219】

式(I n)、(I o)、(I n 1)若しくは(I o 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{10} は、置換フェニル又は置換 C_1-C_3 アルキルであり、 R^{12} は、水素、ハロゲン、又は C_1-C_3 アルキルであるか、又は両方の R^{12} が一緒に、非置換であってもよく、又はメチル若しくはフルオロで置換されてもよいシクロプロパニルを形成する。

【0220】

式(I n)、(I o)、(I n 1)若しくは(I o 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 R^{10} 及び R^{12} は、本明細書で定義される通り、例えば、それぞれ式(I i)及び(I j)に示される通りであり得る。

10

【0221】

式(I n)又は(I o)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、少なくとも1つの R^3 及び R^4 は、フルオロである。式(I n)、(I o)、(I n 1)、若しくは(I o 1)、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩の一実施形態では、少なくとも1つの R^3 はフルオロである。

【0222】

式(I n)、(I o)、(I n 1)若しくは(I o 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はNである。

20

【0223】

式(I n)、(I o)、(I n 1)若しくは(I o 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、 X^1 はCHである。

【0224】

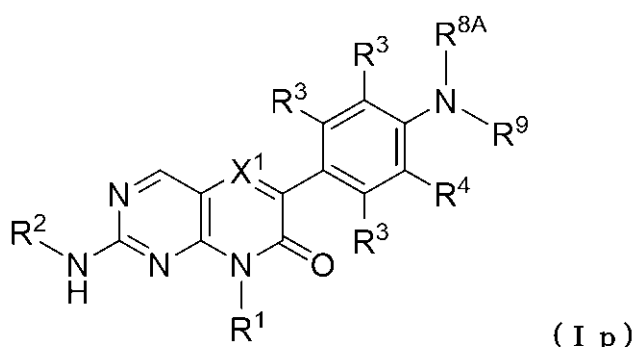
式(I n)、(I o)、(I n 1)若しくは(I o 1)の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、各 R^{2B} は CH_3 である。

【0225】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I p)：

30

【化34】



40

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、 R^{8A} 及び R^9 は本明細書に定義される通りである)

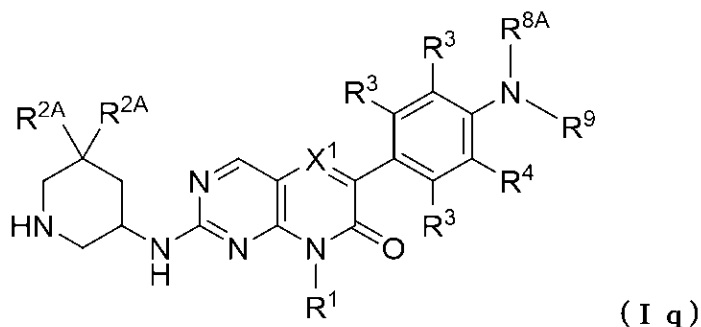
を有する。

【0226】

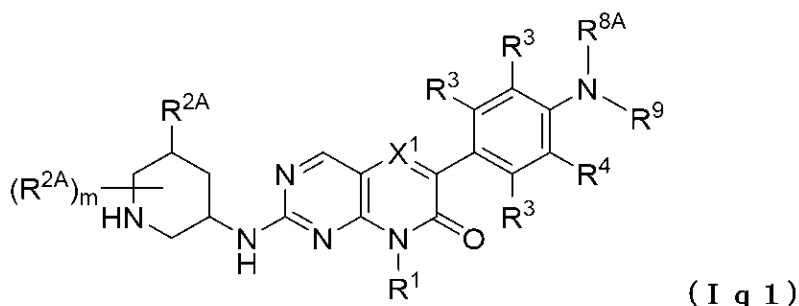
本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式(I q)又は(I q 1)：

50

【化 3 5】



又は

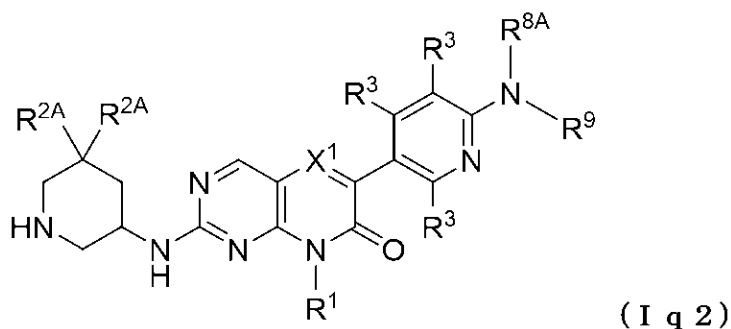


(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^{8A} 及び R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は1、2、3又は4である)を有する。

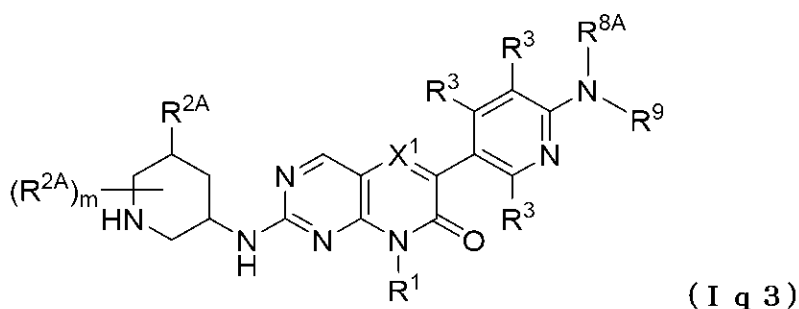
【0 2 2 7】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (I q 2) 又は (I q 3) :

【化 3 6】



又は



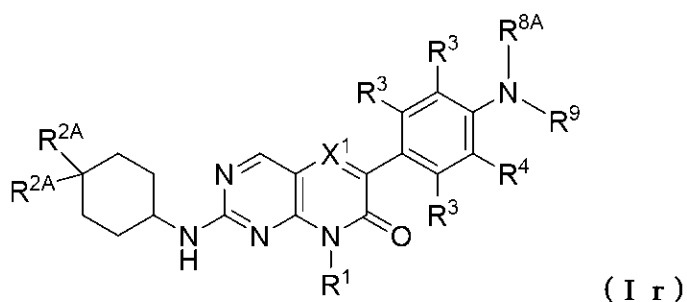
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^{8A} 及び R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は1、2、3又は4である)

を有する。

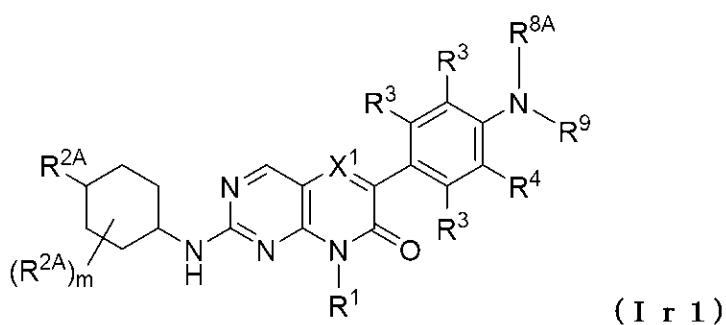
【 0 2 2 8 】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (I r) 又は (I r 1) :

【化 3 7】



又は



(式中、X¹、R¹、R^{2A}、R³、R⁴、R^{8A}及びR⁹は本明細書に定義される通りであり、mは1、2、3又は4である)

を有する。

【 0 2 2 9 】

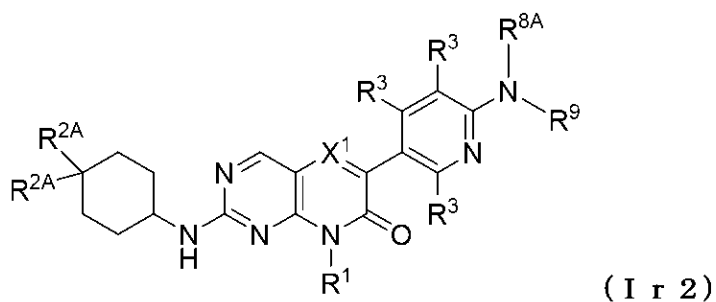
本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は式 (I r 2) 又は (I r 3) :

30

40

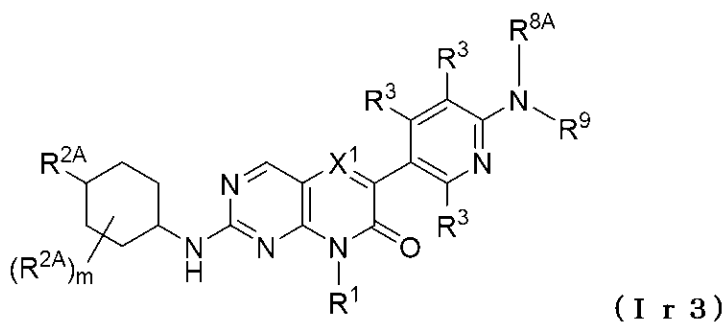
50

【化 3 8】



10

又は



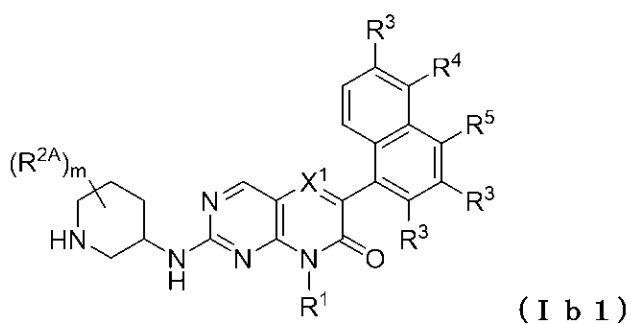
20

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^{8A} 及び R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は1、2、3又は4である)を有する。

【0230】

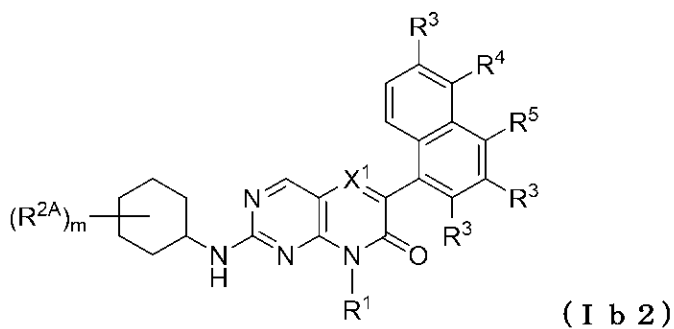
一実施形態では、式 (I b 1) 又は (I b 2) :

【化 3 9】



30

又は



40

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、及び R^5 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、

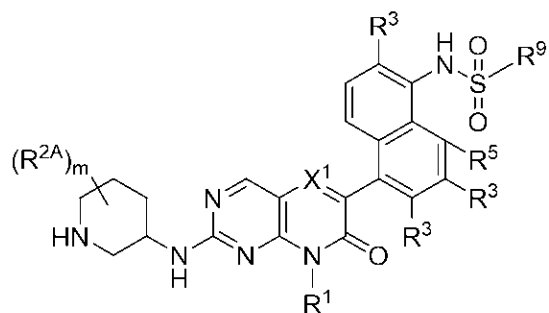
50

本明細書で提供される。

【0231】

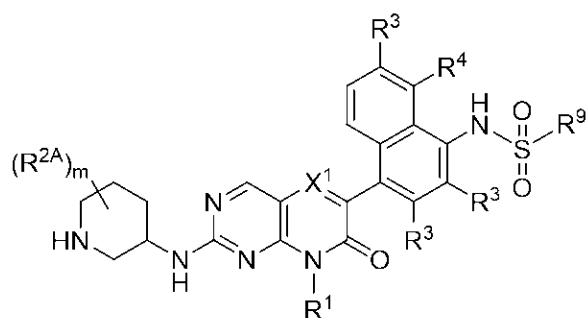
一実施形態では、式 (I b 1 a) 又は (I b 1 b) :

【化40】



(I b 1 a)

又は



(I b 1 b)

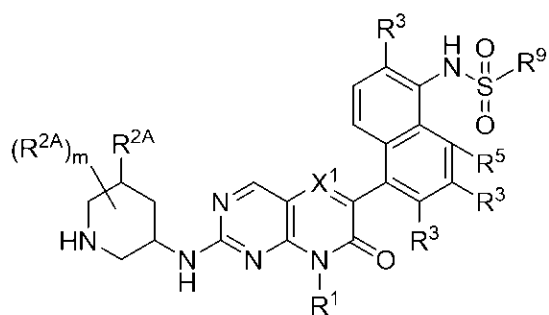
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0232】

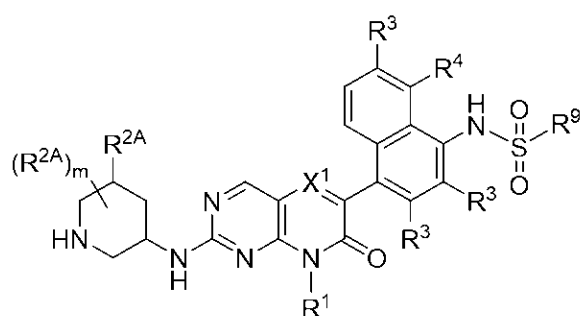
一実施形態では、式 (I b 1 c) 又は (I b 1 d) :

【化41】



(I b 1 c)

又は



(I b 1 d)

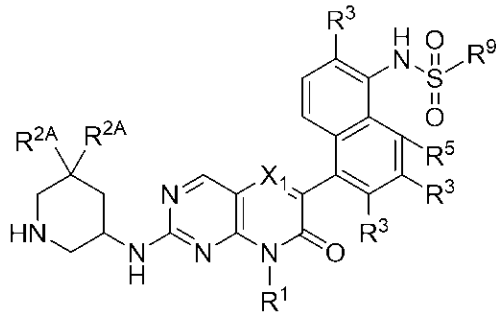
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0233】

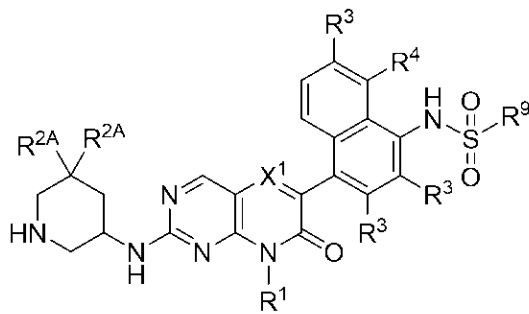
一実施形態では、式(Ib1e)又は(Ib1f)：

【化42】



(Ib1e)

又は



(Ib1f)

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^9 は本明細書に定義される通りである)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0234】

一実施形態では、式(Ib1g)又は(Ib1h)：

10

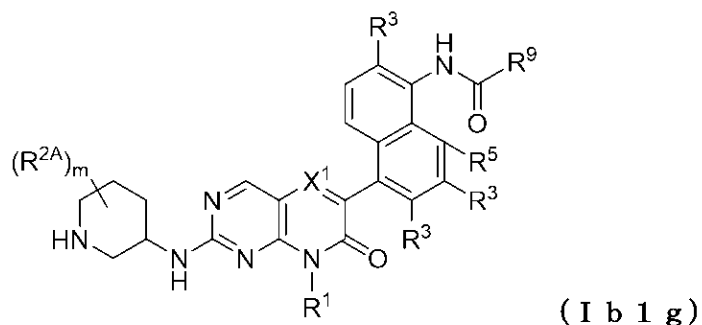
20

30

40

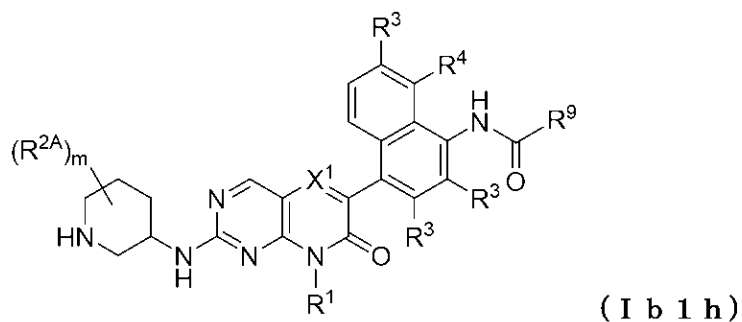
50

【化 4 3】



10

又は



20

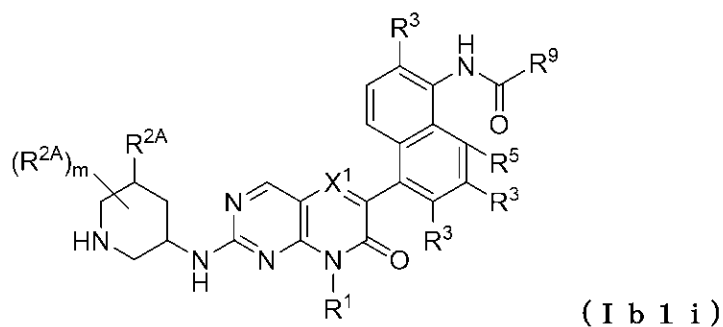
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【 0 2 3 5】

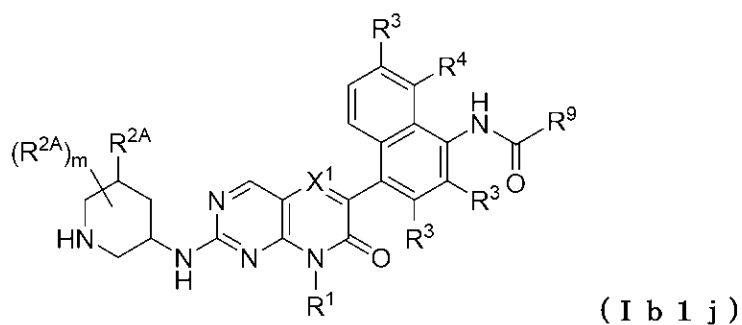
一実施形態では、式 (I b 1 i) 又は (I b 1 j) :

【化 4 4】



30

又は



40

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)

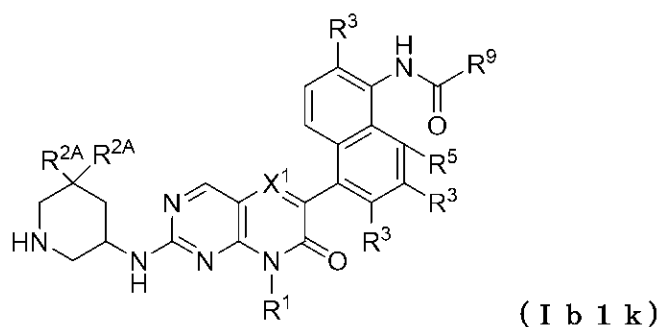
50

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

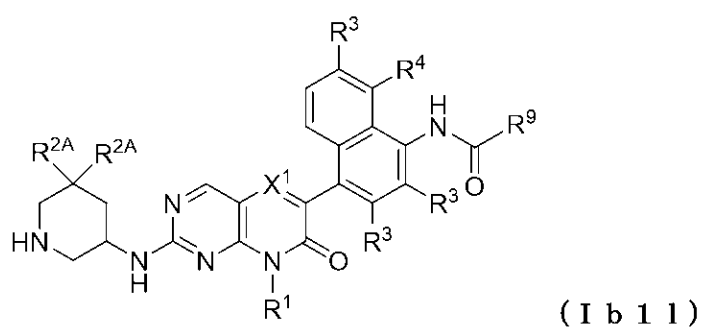
【0236】

一実施形態では、式 (I b 1 k) 又は (I b 1 l) :

【化45】



又は



(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 及び R^9 は本明細書に定義される通りである)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0237】

一実施形態では、式 (I b 2 A) 又は (I b 2 B) :

10

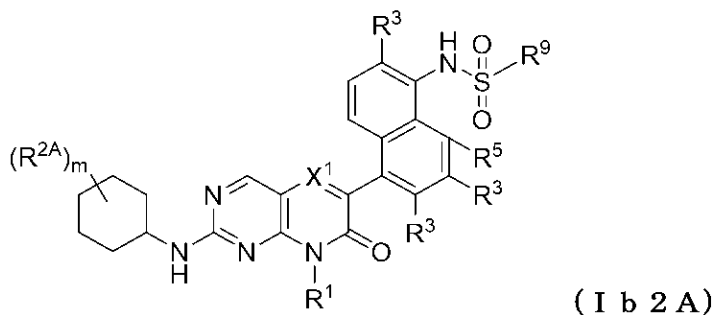
20

30

40

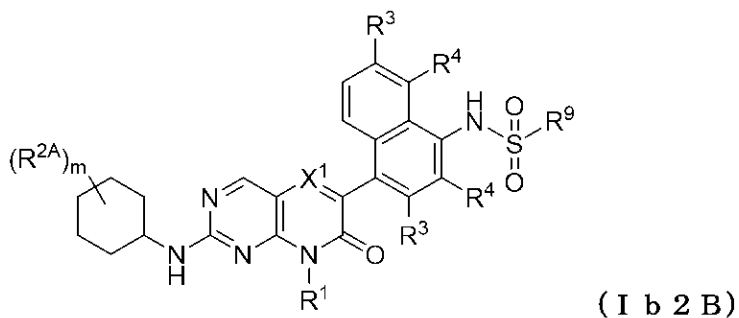
50

【化 4 6】



10

又は



20

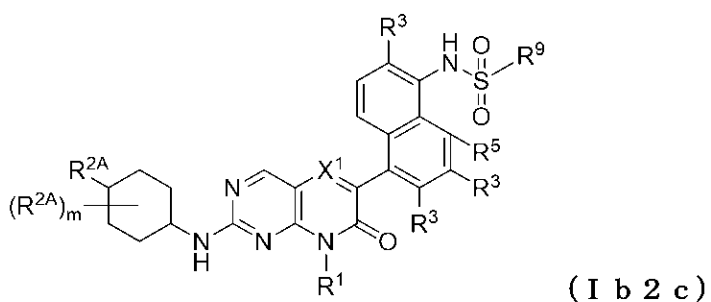
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【 0 2 3 8】

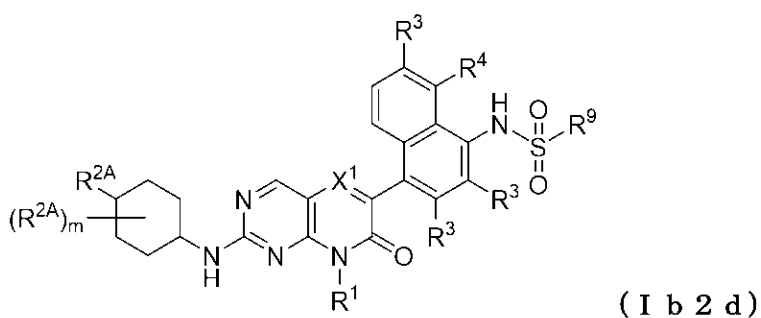
一実施形態では、式 (I b 2 c) 又は (I b 2 d) :

【化 4 7】



30

又は



40

(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)

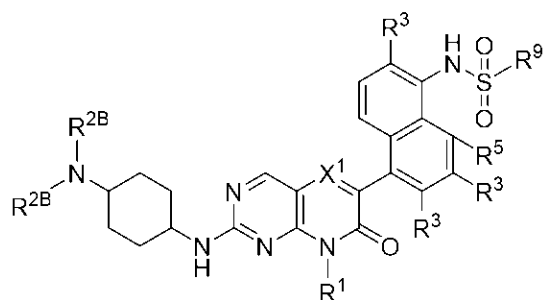
50

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0239】

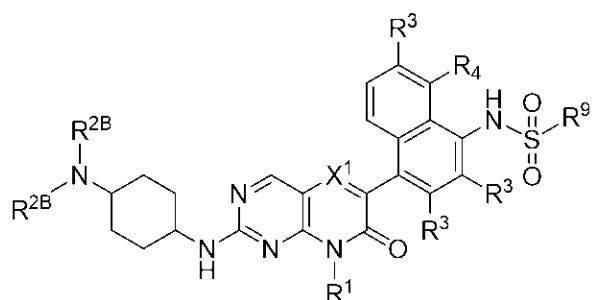
一実施形態では、式 (I b 2 e) 又は (I b 2 f) :

【化48】



(I b 2 e)

又は



(I b 2 f)

(式中、X¹、R¹、R^{2B}、R³、R⁴、R⁵及びR⁹は本明細書に定義される通りである)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0240】

一実施形態では、式 (I b 2 g) 又は (I b 2 h) :

10

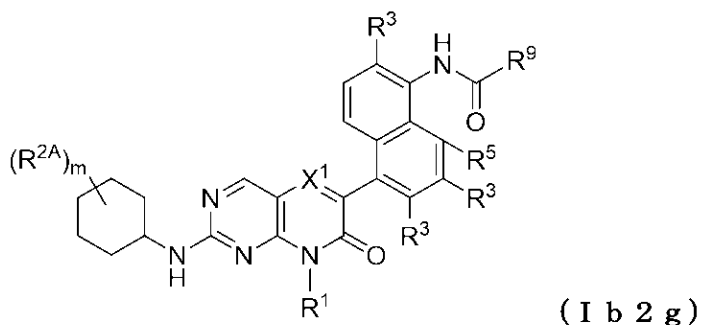
20

30

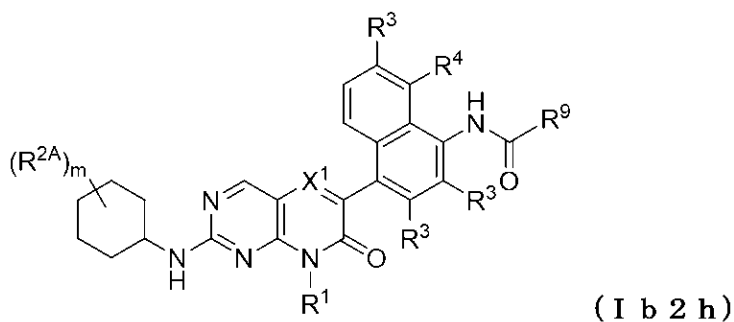
40

50

【化 4 9】



又は



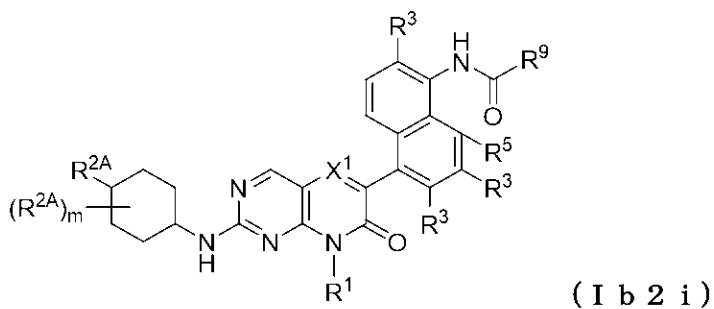
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

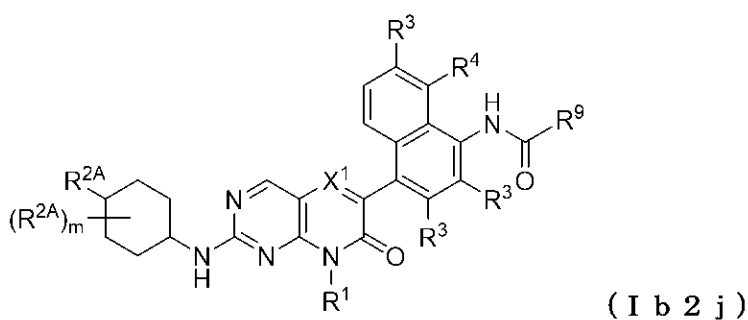
【 0 2 4 1】

一実施形態では、式 (I b 2 i) 又は (I b 2 j) :

【化 5 0】



又は



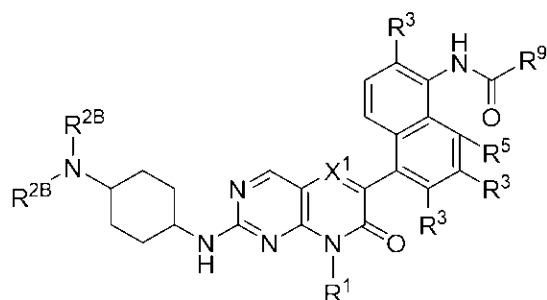
(式中、 X^1 、 R^1 、 R^{2A} 、 R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^9 は本明細書に定義される通りであり、 m は0、1、2、3又は4である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0242】

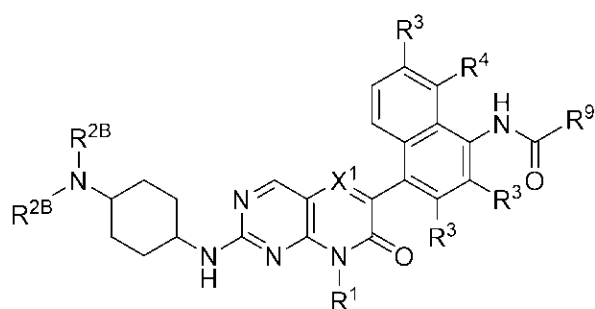
一実施形態では、式 (I b 2 k) 又は (I b 2 l) :

【化51】



(I b 2 k)

又は



(I b 2 l)

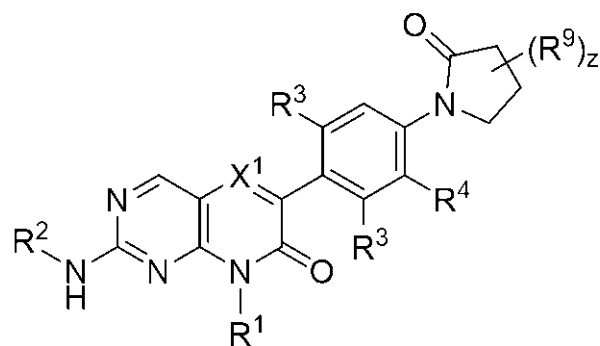
(式中、X¹、R¹、R^{2B}、R³、R⁴、R⁵、R⁹は本明細書に定義される通りであり、mは0、1、2、3又は4である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩が、本明細書で提供される。

【0243】

別の態様では、式 (I I) :

【化52】



(I I)

(式中、X¹、R¹、R²、R³、R⁴、及びR⁹は本明細書に定義される通りであり、zは1、2、又は3である。好ましい実施形態では、zは1である)

を有する化合物が、本明細書で提供される。

【0244】

一態様では、式 (V) :

10

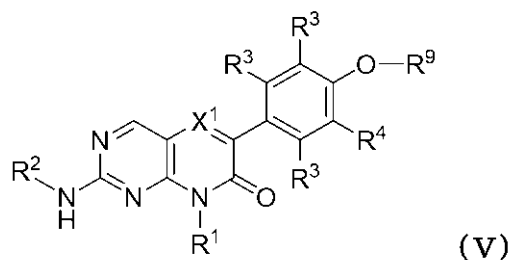
20

30

40

50

【化 5 3】



(式中、 R^1 、 R^2 、 R^3 、 R^4 、及び R^9 は式(I a)について本明細書に定義される通りである)

を有する化合物が、本明細書で提供される。

【0245】

式(V)の化合物の一実施形態では、 R^9 は、必要に応じて本明細書に記載の1つ以上の R^{10} で置換された C_1-C_6 アルキルである。式(V)の化合物の別の実施形態では、 R^9 は、 C_1-C_6 不飽和アルキルである。式(V)の化合物の更に別の実施形態では、 R^9 は、メチル、エチル、プロピル又はイソプロピルである。

【0246】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、以下からなる群から選択される：化合物25、化合物33、化合物102、化合物102A、化合物102B、化合物110、化合物110A、化合物110B、化合物118、化合物118A、化合物118B、化合物126、化合物138、化合物154、化合物157、化合物165、化合物179B、化合物154、化合物157、化合物203、化合物203A、化合物203B、化合物206、化合物213、化合物221、化合物231、化合物105、化合物106、化合物146、化合物67、化合物107、化合物112、化合物122、化合物123、化合物129、化合物141、化合物170、及び化合物175。

【0247】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、化合物25、化合物33、化合物102、化合物102A、化合物102B、化合物110A、化合物118A、化合物118B、化合物126、化合物138、化合物154、化合物157、化合物165、化合物179、化合物179A、化合物179B、化合物154、化合物157、化合物203、化合物203A、化合物203B、化合物206、化合物213、化合物221、及び化合物231からなる群から選択される。

【0248】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、化合物105、化合物106、及び化合物146からなる群から選択される。

【0249】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、化合物67、化合物107、化合物110、化合物110A、化合物110B、化合物112、化合物122、化合物123、化合物129、化合物141、化合物170、及び化合物175からなる群から選択される。

【0250】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、化合物176、化合物167、化合物68、化合物166、化合物170、化合物171、化合物175、化合物176、化合

物 1 8 1、化合物 1 8 1 A、化合物 1 8 1 B、化合物 1 8 3、化合物 1 8 5、化合物 1 9 0、化合物 1 9 2、化合物 1 9 2 A、化合物 1 9 2 B、化合物 6 7、化合物 1 6 8、化合物 1 6 8 A、化合物 1 6 8 B、化合物 1 7 9、化合物 1 7 9 A、及び化合物 1 7 9 B からなる群から選択される。

【0 2 5 1】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、化合物 1 7 6 及び化合物 1 6 7 からなる群から選択される。

【0 2 5 2】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、化合物 6 8、化合物 1 6 6、化合物 1 7 0、化合物 1 7 1、化合物 1 7 5、化合物 1 7 6、化合物 1 8 1、化合物 1 8 1 A、化合物 1 8 1 B、化合物 1 8 3、化合物 1 8 5、化合物 1 9 0、化合物 1 9 2、化合物 1 9 2 A、及び化合物 1 9 2 B からなる群から選択される。

10

【0 2 5 3】

本明細書に記載される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩のいくつかの実施形態では、化合物は、化合物 6 7、化合物 1 6 8 A、化合物 1 6 8 B 及び化合物 1 7 9 B からなる群から選択される。

【0 2 5 4】

代表的な化合物を表 1 及び表 2 に列挙する。個々のエナンチオマー及びジアステレオマーは下表「化合物番号及び化合物名」に含まれており、これらの対応する構造はこれらから速やかに測定可能であると理解されている。分離された立体異性体のキラル中心における立体配置の帰属は、例えば X 線結晶学的データから立体化学が決定的に確立される前に、暫定的なものとして行うことができ、例示目的のために表 1 及び表 2 の構造に示すことができる。場合によっては、立体異性体を分離し、分離した立体異性体の立体化学を決定する前に生物学的活性について試験する。場合によっては、化合物は、ラセミ混合物又はジアステレオマー混合物として試験される。1 つの行に 2 つ以上の効力値が入力されている場合、その行の構造及び名称によって表される分離された立体異性体を試験した。場合によっては、エナンチオマー又はジアステレオマーは、それぞれの特性、例えばキラル HPLC での保持時間又はその生物学的活性によって識別され、キラル中心の絶対立体配置は任意に割り当てられる。

20

30

【0 2 5 5】

表 1 及び 2、又は本明細書で提供される実施例において複数の名称が化合物又は中間体に関連している場合は、化学構造でその化合物を定義する。

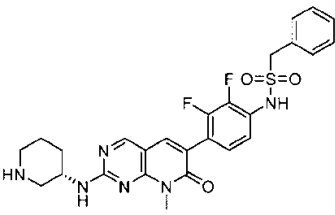
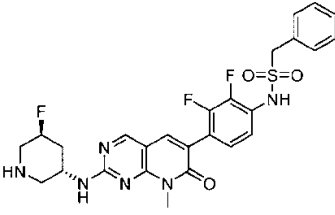
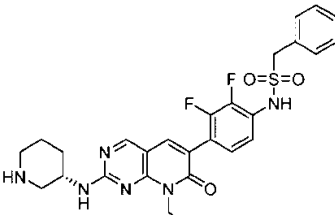
【0 2 5 6】

表 1：代表的な化合物：

40

50

【表 1】

	構造	名称	I R E 1 α H T R F (I C 5 0) (μ M)	質量分析 [M + H] ⁺
1		(S) - N - (2 , 3 - ジフルオロ 4 - (8 - メチル - 7 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 7 , 8 - ジヒド ロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニ ル) - 1 - フェニ ルメタンスルホン アミド	0. 0028	541. 2
2		N - (2 , 3 - ジフ ルオロ - 4 - (2 - (((3 S , 5 S) - 5 - フルオロピ ペリジン - 3 - イ ル) アミノ) - 8 - メチル - 7 - オキ ソ - 7 , 8 - ジヒ ドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェ ニル) - 1 - フェ ニルメタンスルホ ンアミド	0. 0021	559. 2
3		(S) - N - (4 - (8 - エチル - 7 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) - 7 , 8 - ジヒドロ ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 , 3 - ジフルオロフェ ニル) - 1 - フェ ニルメタンスルホ ンアミド	0. 00068	555. 2

10

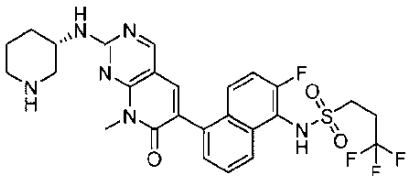
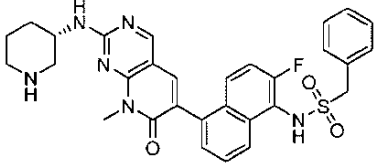
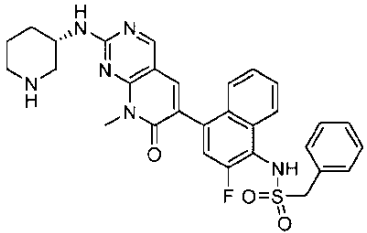
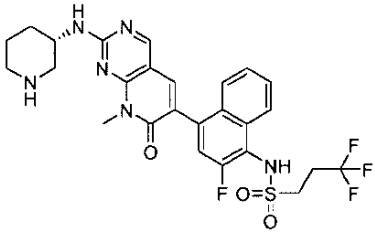
20

30

40

50

【表 2】

4		(S)-3,3,3-トリフル オロ-N-(2-フルオロ-5 -(8-メチル-7-オキシ-2 -(ピペリジン-3-イルアミ ノ)-7,8-ジヒドロピリ ド[2,3-d]ピリミジン -6-イル)ナフタレン-1- イル)プロパン-1-スルホ ンアミド	0.005	579.2
5		(S)-N-(2-フルオロ- 5-(8-メチル-7-オキシ -2-(ピペリジン-3-イル アミノ)-7,8-ジヒドロ ピリド[2,3-d]ピリミ ジン-6-イル)ナフタレン -1-イル)-1-フェニルメ タンスルホンアミド	0.00028	573.2
6		(S)-N-(2-フルオロ- 4-(8-メチル-7-オキシ -2-(ピペリジン-3-イル アミノ)-7,8-ジヒドロ ピリド[2,3-d]ピリミ ジン-6-イル)ナフタレン -1-イル)-1-フェニルメ タンスルホンアミド	0.00089	573.2
7		(S)-3,3,3-トリフル オロ-N-(2-フルオロ-4 -(8-メチル-7-オキシ-2 -(ピペリジン-3-イルアミ ノ)-7,8-ジヒドロピリ ド[2,3-d]ピリミジン -6-イル)ナフタレン-1- イル)プロパン-1-スルホ ンアミド	0.0059	579.2

10

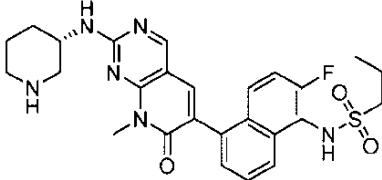
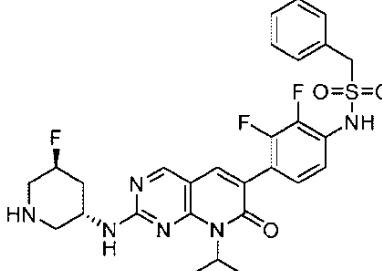
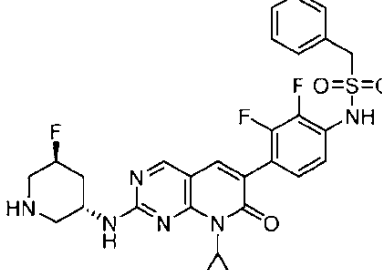
20

30

40

50

【表 3】

8		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)プロパン-1-スルホンアミド	0.036	525.3
9		<i>N</i> -(2,3-ジフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00028	587.2
10		<i>N</i> -(4-(8-シクロプロピル-2-(((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.0011	585.2

10

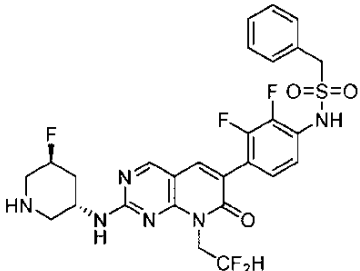
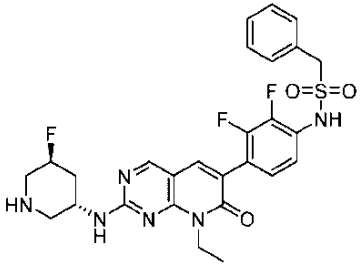
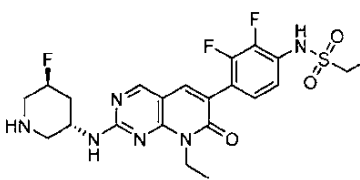
20

30

40

50

【表 4】

11		<i>N</i> -(4-(8-(2, 2-ジフルオロエチル)-2-((3 <i>S</i> , 5 <i>Sd</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.0011	609.2
12		<i>N</i> -(4-(8-エチル-2-((3 <i>S</i> , 5 <i>Sd</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00057	573.1
13		<i>N</i> -(4-(8-エチル-2-((3 <i>S</i> , 5 <i>Sd</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.0083	525.2

10

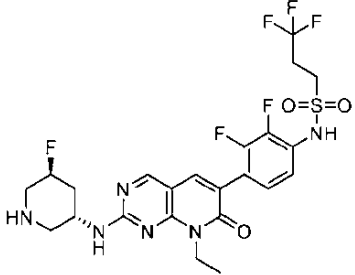
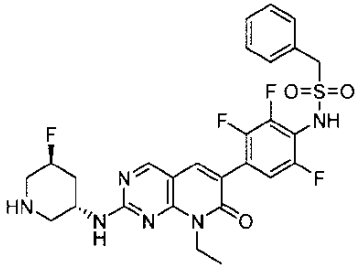
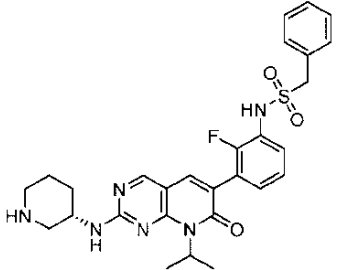
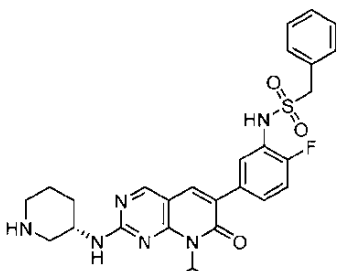
20

30

40

50

【表 5】

14		<i>N</i> -(4-(8-エチル-2- -((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5 -フルオロピペリジン-3 -イル)アミノ)-7-オキ ソ-7, 8-ジヒドロピリ ド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジ ン-6-イル)-2, 3-ジ フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロ パン-1-スルホンアミド	0.0050	579.2
15		<i>N</i> -(4-(8-エチル-2- -((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5 -フルオロピペリジン-3 -イル)アミノ)-7-オキ ソ-7, 8-ジヒドロピリ ド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジ ン-6-イル)-2, 3, 6 -トリフルオロフェニル) -1-フェニルメタンスル ホンアミド	0.00021	591.2
16		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-フルオロ -3-(8-イソプロピル- 7-オキソ-2-(ピペリジ ン-3-イルアミノ)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イ ル)フェニル)-1-フェ ニルメタンスルホンアミ ド	0.00580	551.2
17		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-フルオロ -5-(8-イソプロピル- 7-オキソ-2-(ピペリジ ン-3-イルアミノ)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イ ル)フェニル)-1-フェ ニルメタンスルホンアミ ドヒドロクロリド	0.01100	551.2

10

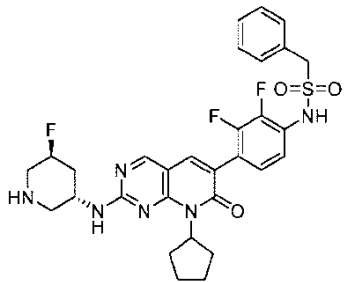
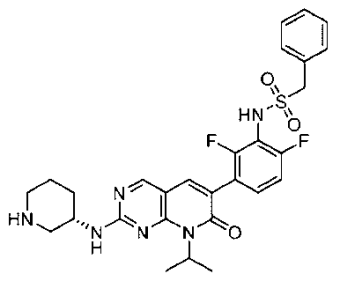
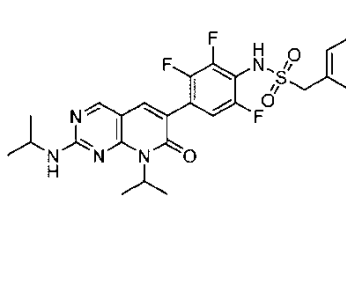
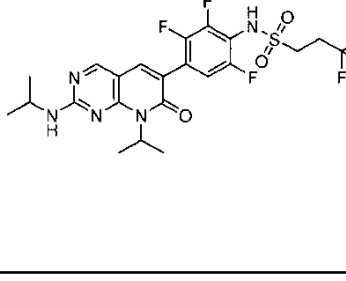
20

30

40

50

【表 6】

18		<i>N</i> -(4-(8-シクロペンチル-2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>))-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00041	613.2
19		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2, 6-ジフルオロ-3-(8-イソプロピル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00220	569.2
20		1-フェニル- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(イソプロピルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イル) フェニル)メタンスルホンアミド	0.00120	546.2
21		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(イソプロピルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イル) フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.01600	552.1

【0257】

10

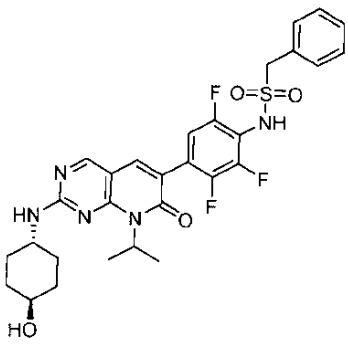
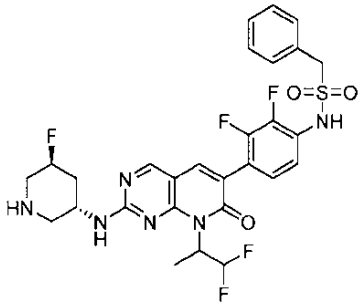
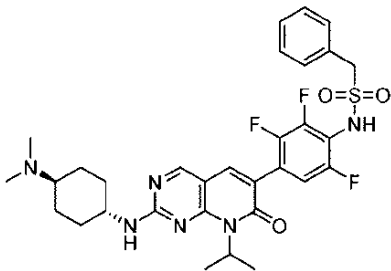
20

30

40

50

【表 7】

22		1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00024	602.1
23		N-(4-(8-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00064, 0.00043	623.1
24		N-(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00270	629.2

10

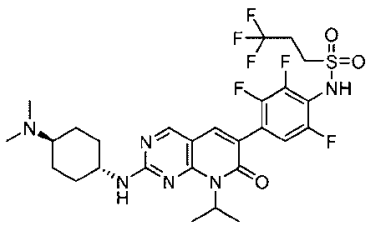
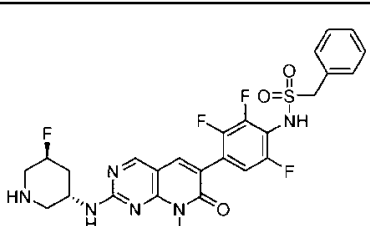
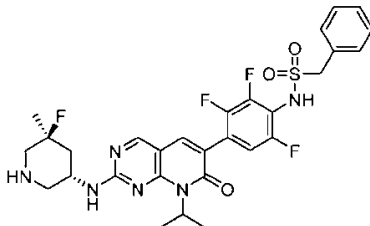
20

30

40

50

【表 8】

25		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00033	635.2
26		1-フェニル- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00019	605.2
27		1-フェニル- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00022	619.2

10

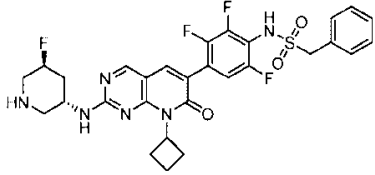
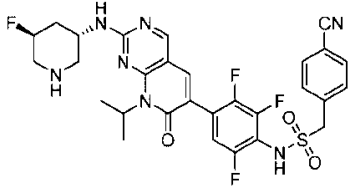
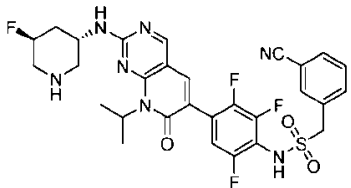
20

30

40

50

【表 9】

28		<i>N</i> -(4-(8-シクロブチル-2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00019	617.2
29		1-(4-シアノフェニル)- <i>N</i> -(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00021	630.2
30		1-(3-シアノフェニル)- <i>N</i> -(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00021	630.2

10

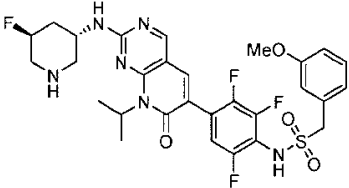
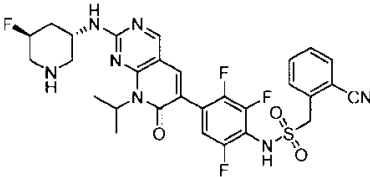
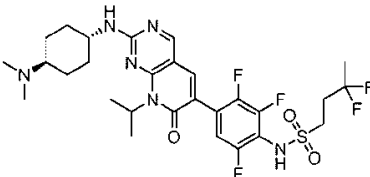
20

30

40

50

【表 10】

31		1- (3-メトキシフェニル) -N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- (((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00011	635.3
32		1- (2-シアノフェニル) -N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- (((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド	0.00034	630.1
33		N- (4- (2- (((1 r, 4 r) -4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) -3, 3-ジフ	0.00098	631.1

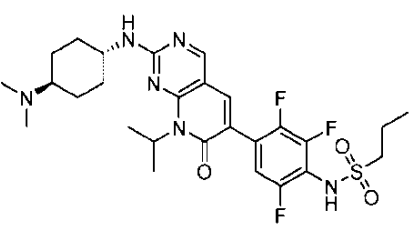
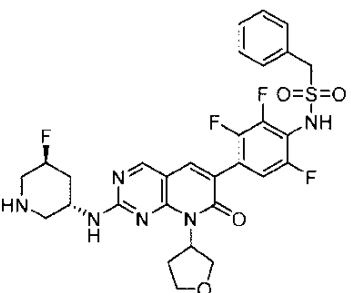
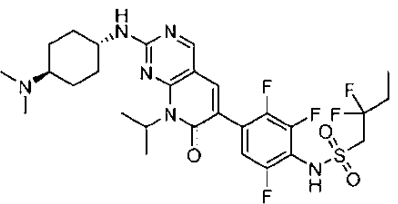
10

20

30

40

【表 1 1】

34		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.00028	581.2
35		1-フェニル- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00024, 0.00038	633.2
36		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00018	631.2

10

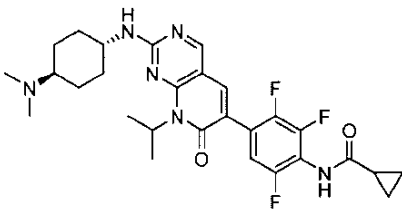
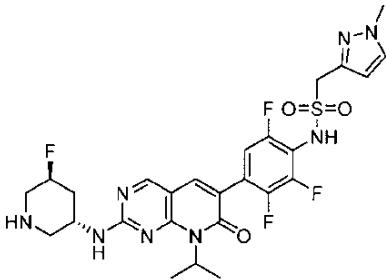
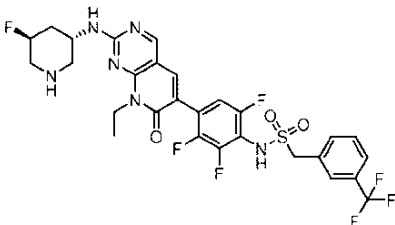
20

30

40

50

【表 1 2】

37		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)シクロプロパンカルボキサミド	0.00140	543.3
38		1-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾ-ル-3-イル)- <i>N</i> -(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00039	609.2
39		<i>N</i> -(4-(8-エチル-2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.0004	659.2

【0 2 5 8】

10

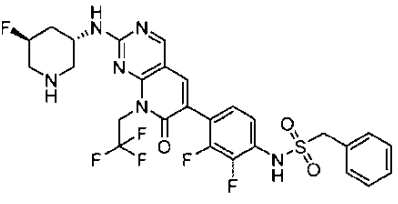
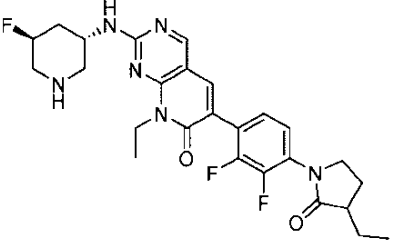
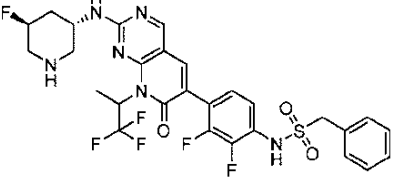
20

30

40

50

【表 1 3】

40		<i>N</i> -(2,3-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(2,2,2-トリフルオロエチル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.0017	627.2
41		8-エチル-6-(4-(3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)ピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7(8 <i>H</i>)-オン	0.087	515.3
42		<i>N</i> -(2,3-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩	0.0036	641.2

10

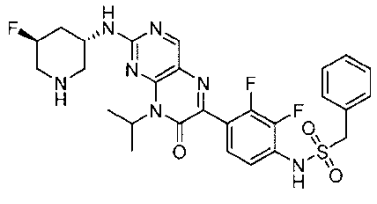
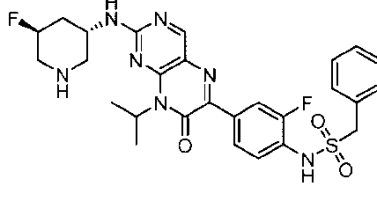
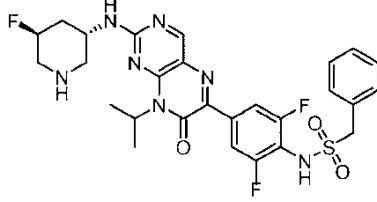
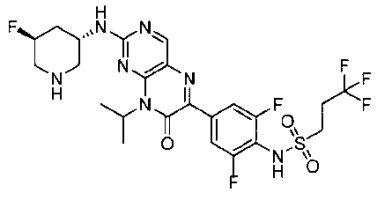
20

30

40

50

【表 1 4】

43		(S)-N-(6-フルオロ-2,3-ジメチル-4-((3-(2-(ピペリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00071	588.2
44		N-(2-フルオロ-4-(2-(((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00028	570.2
45		N-(2,6-ジフルオロ-4-(2-(((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00022	588.2
46		N-(2,6-ジフルオロ-4-(2-(((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00047	594.2

10

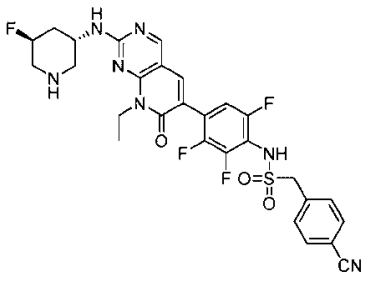
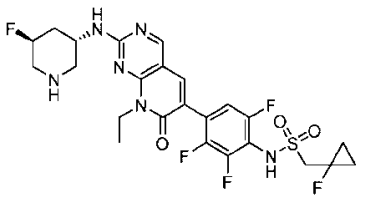
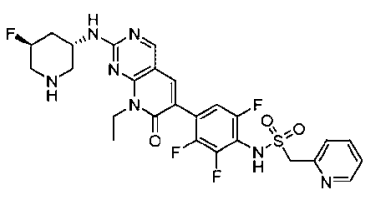
20

30

40

50

【表 15】

47		1- (4-シアノフェニル) -N- (4- (8-エチル-2- (((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) メタンスルホンアミド	0.00037	616.2
48		N- (4- (8-エチル-2- (((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-1- (1-フルオロシクロプロピル) メタンスルホンアミド	0.028	573.4
49		N- (4- (8-エチル-2- (((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-1- (ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド	0.005	592.2

10

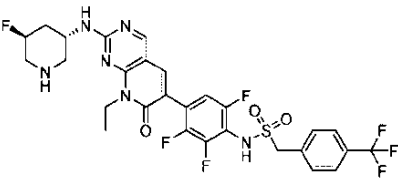
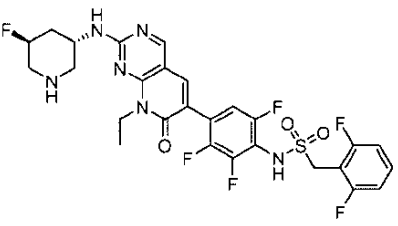
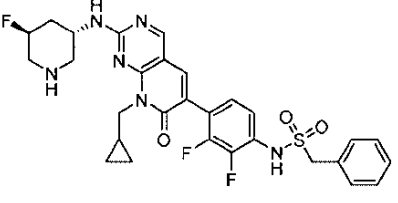
20

30

40

50

【表 16】

50		<i>N</i> -(4-(8-エチル-2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタン スルホンアミドヒドロ クロリド	0.00022	659.2
51		1-(2,6-ジフルオ ロフェニル)- <i>N</i> -(4- (8-エチル-2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオ ロピペリジン-3-イ ル)アミノ)-7-オキ ソ-7,8-ジヒドロピ リド[2,3- <i>d</i>]ピリ ミジン-6-イル)-2, 3,6-トリフルオロ フェニル)メタン スルホンアミド	0.0007	627.2
52		<i>N</i> -(4-(8-(シクロ プロピルメチル)-2- ((((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5- フルオロピペリジン- 3-イル)アミノ)-7- オキソ-7,8-ジヒド ロピリド[2,3- <i>d</i>]ピ リミジン-6-イル)- 2,3-ジフルオロフ ェニル)-1-フェニル メタンスルホンアミド トリフルオロ酢酸塩	0.0008	599.2

10

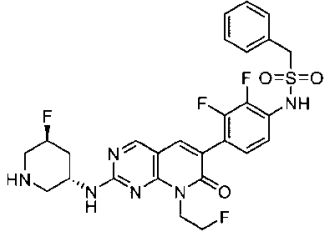
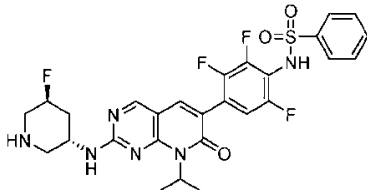
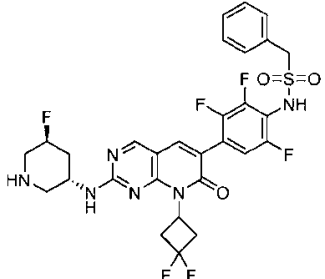
20

30

40

50

【表 17】

53		<i>N</i> -(2,3-ジフルオロ-4-(8-(2-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00071	591.2
54		<i>N</i> -(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド	0.00034	591.1
55		<i>N</i> -(4-(8-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-2-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00042	653.3

10

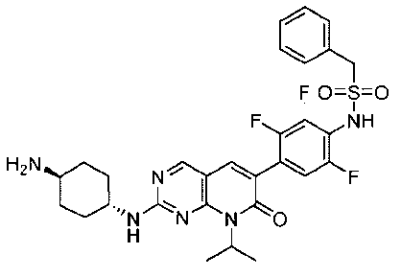
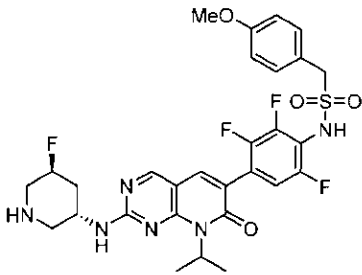
20

30

40

50

【表 1 8】

56		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-アミノ シクロヘキシル) アミ ノ)-8-イソプロピル -7-オキソ-7, 8-ジ ヒドロピリド [2, 3 - <i>d</i>]ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリ フルオロフェニル)-1 -フェニルメタンスル ホンアミド	0.00017	601.3
57		1-(4-メトキシフェ ニル)- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) -5-フルオロピペリジ ン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7- オキソ-7, 8-ジヒド ロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスル ホンアミド	0.00014	635.1

【0 2 5 9】

10

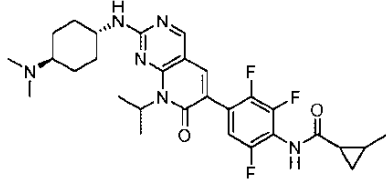
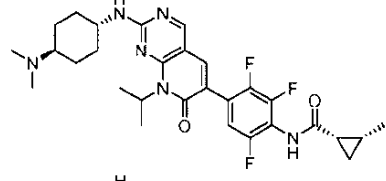
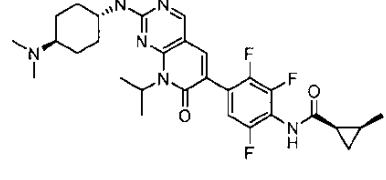
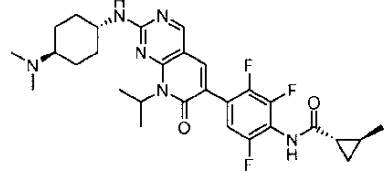
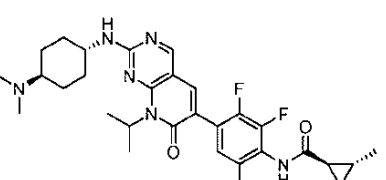
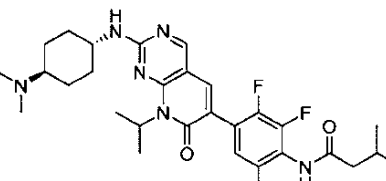
20

30

40

50

【表 19】

58 58A 58B 58C 58D	    	<i>N</i>-(4-(2-((1<i>r</i>, 4<i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド	0.0057	557.5
59		<i>N</i>-(4-(2-((1<i>r</i>, 4<i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-3-メチルブタンアミド	0.0032	559.5

10

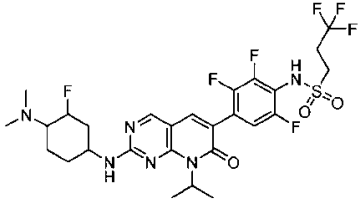
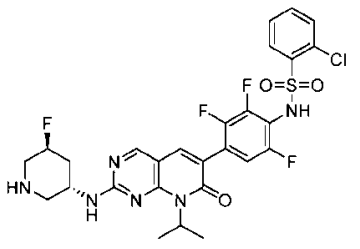
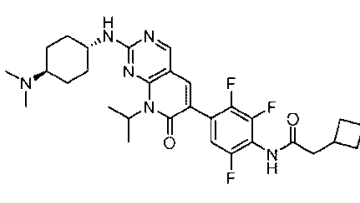
20

30

40

50

【表 20】

60		<i>N</i> -(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.0002	653.3
61		2-クロロ- <i>N</i> -(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>Sd</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00031	625.3
62		2-シクロプロチル- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)アセトアミド	0.0022	571.3

10

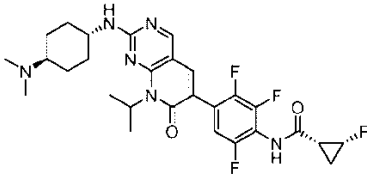
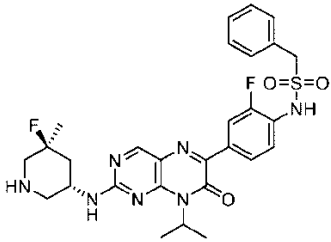
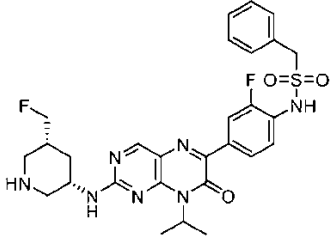
20

30

40

50

【表 2 1】

63		(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミドヒドロクロリド	0.0041	561.5
64		<i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00021	584.2
65		<i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(フルオロメチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00024	584.2

【表 2 2】

66		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド	0.00029	596.3
67		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00018	600.2
68		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00013	594.3
69		<i>N</i> -(5-(8-エチル-2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.098	541.2

10

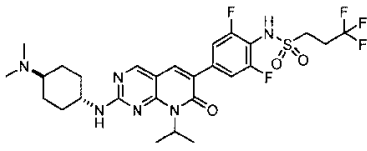
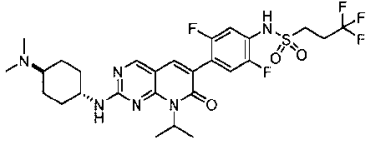
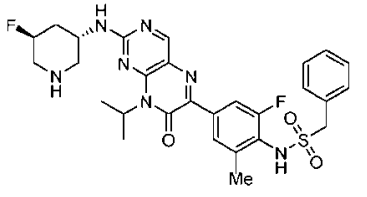
20

30

40

50

【表 2 3】

70		<i>N</i> -(4-(2-(((1, 4- <i>trans</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00026	617.0
71		<i>N</i> -(4-(2-(((1, 4- <i>trans</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 5-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドホルメート	0.00025	617.0
72		<i>N</i> -[2-フルオロ-4-[2-[[3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>]-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-6-メチルフェニル]-1-フェニルメタンズルホンアミド	0.0005	584.3

10

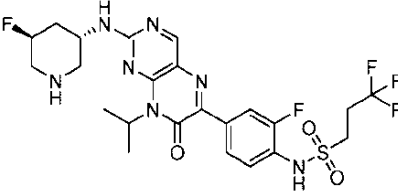
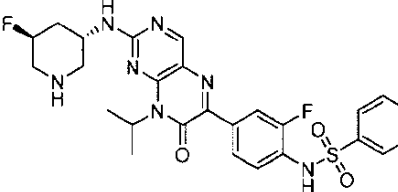
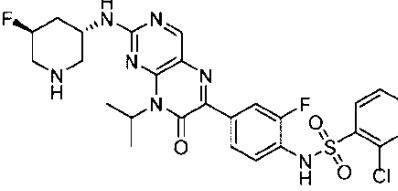
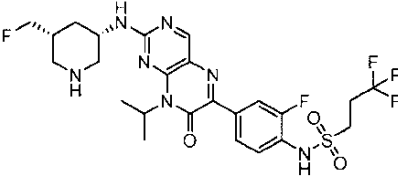
20

30

40

50

【表 2 4】

73		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -[2-フルオロ-4-[2-[[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] プロパン-1-スルホンアミド	0.0005	576.2
74		<i>N</i> -[2-フルオロ-4-[2-[[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド	0.0006	556.2
75		2-クロロ- <i>N</i> -[2-フルオロ-4-[2-[[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド	0.0003	590.2
76		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -[2-フルオロ-4-[2-[[(3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>) -5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] プロパン-1-スルホンアミド	0.0009	590.2

10

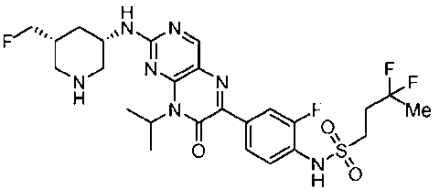
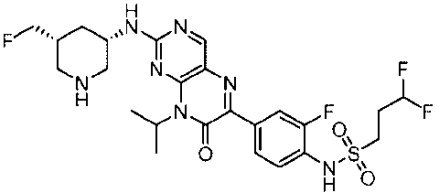
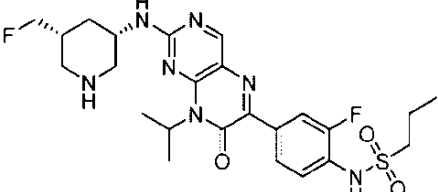
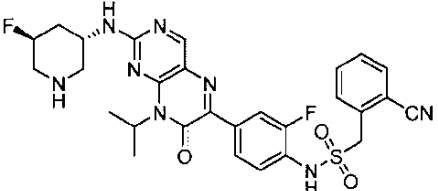
20

30

40

50

【表 25】

77		3, 3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3 S, 5 R) -5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]ブタン-1-スルホンアミド	0.0008	586.3
78		3, 3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3 S, 5 R) -5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド	0.001	572.3
79		N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3 S, 5 R) -5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド	0.0015	536.3
80		1-(2-シアノフェニル)-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3 S, 5 S) -5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]メタンスルホンアミド	0.0002	595.2

【0260】

10

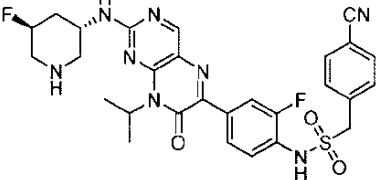
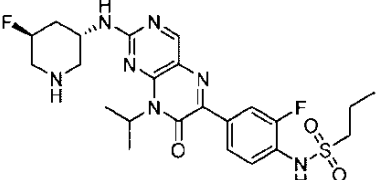
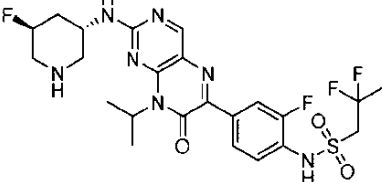
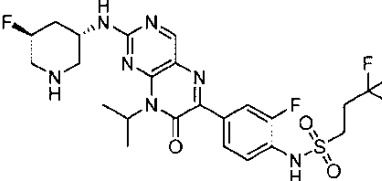
20

30

40

50

【表 2 6】

81		1 - (4-シアノフェニル) - <i>N</i> - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] メタンスルホンアミド	0.0001	595.2
82		<i>N</i> - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] プロパン-1-スルホンアミド	0.0008	522.2
83		2, 2 - ジフルオロ - <i>N</i> - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] ブタン-1-スルホンアミド	0.0004	572.3
84		3, 3 - ジフルオロ - <i>N</i> - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] ブタン-1-スルホンアミド	0.0004	572.2

10

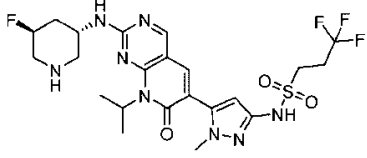
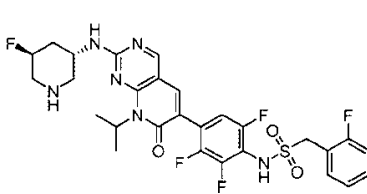
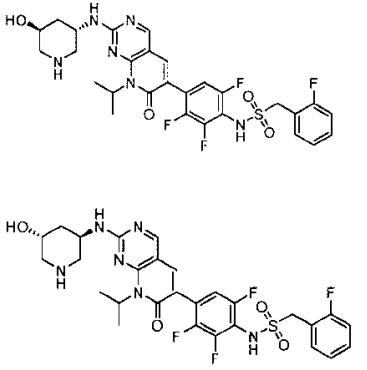
20

30

40

50

【表 2 7】

85		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(5-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イル) -1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド	0.016	561.2
86		1-(2-フルオロフェニル) - <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド	0.00016	623.2
87 87A		1-(2-フルオロフェニル) - <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド	0.00063	621.2

10

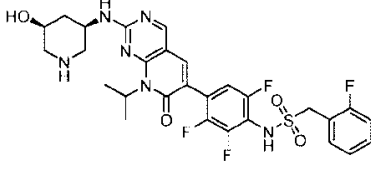
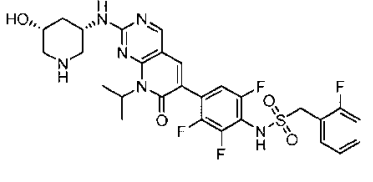
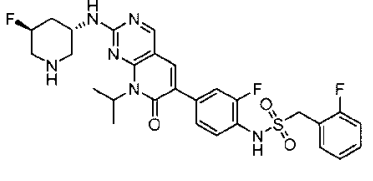
20

30

40

50

【表 28】

88		1- (2-フルオロフェニル) -N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- (((3 R, 5 S) -5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド	0.0085	621.2
89		1- (2-フルオロフェニル) -N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- (((3 S, 5 R) -5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド	0.00034	621.2
90		N- (2-フルオロ-4- (2- (((3 S, 5 S) -5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -1- (2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド	0.00021	587.2

10

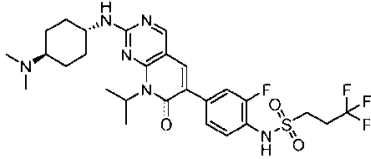
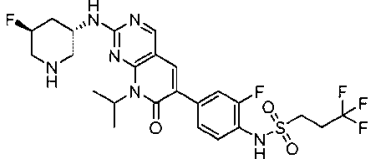
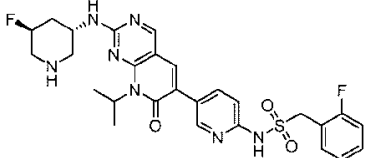
20

30

40

50

【表 2 9】

91		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00013	599.3
92		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.0003	575.2
93		1-(2-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(5-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	0.00024	570.2

10

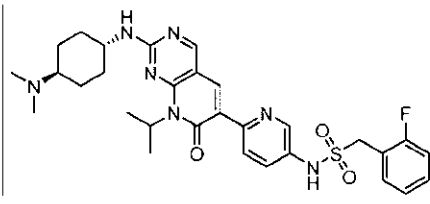
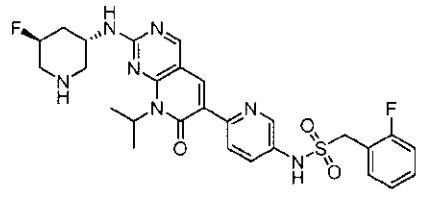
20

30

40

50

【表 3 0】

94		<i>N</i> -(6-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00027	594.3
95		1-(2-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(6-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド	0.00046	570.3

【 0 2 6 1】

10

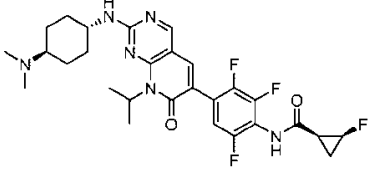
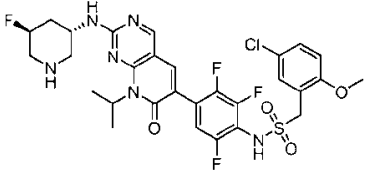
20

30

40

50

【表 3 1】

実施 例 番 号	構造	名称	IRE 1 α (アル ファ) H T R F (I C ₅ o) (μ M)	質 量 分析 M + H / 1
96		(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>) - <i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	0.0016	561.5
97		1-(5-クロロ-2-メトキシフェニル)- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00027	669.2

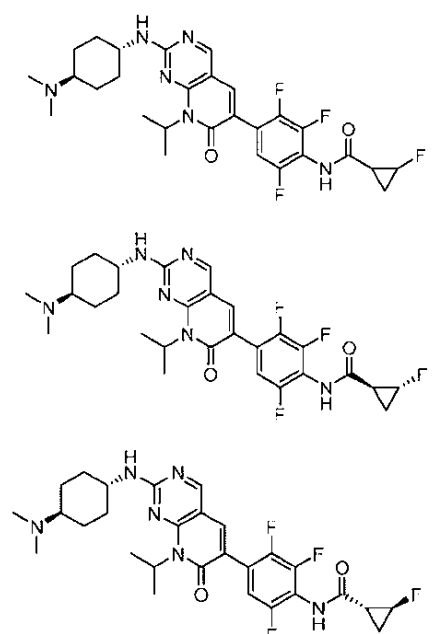
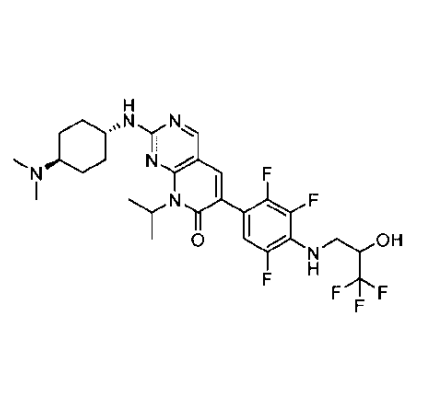
10

20

30

40

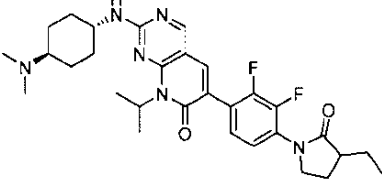
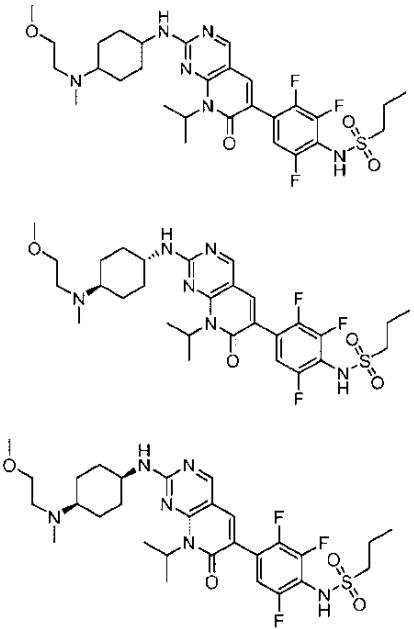
50

98 98A 98B		<i>N</i>-(4-(2-(((1<i>r</i>, 4<i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	0.0028 0.0022	561.4
99 99A		2-(((1<i>r</i>, 4<i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-6-(2, 3, 5-トリフルオロ-4-((3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)ピリド[2, 3-<i>d</i>]ピリミジン-7(8<i>H</i>)-オン	0.046 0.068	587.3

30

50

【表 3 3】

100		2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-6-(4-(3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピルピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-7(8 <i>H</i>)-オン	0.00078 0.0088	553.6
101 101A 101B		<i>N</i> -(2,3,6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((4-((2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.00035 0.12	625.3

10

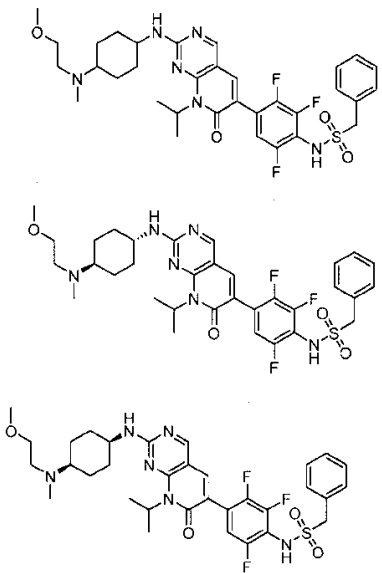
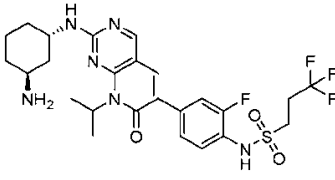
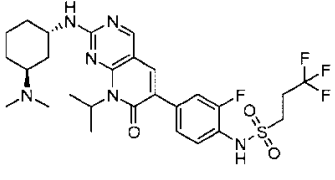
20

30

40

50

【表 3 4】

102 102A 102B		1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00016 0.0066	673.3
103		N-(4-(2-(((1S, 3S)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.026	571.2
104		N-(4-(2-(((1S, 3S)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドヒドロクロリド	0.072	599.3

10

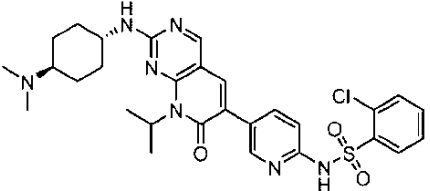
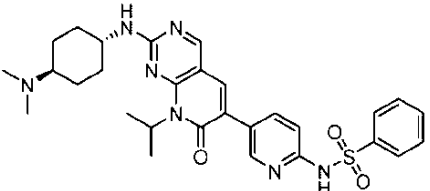
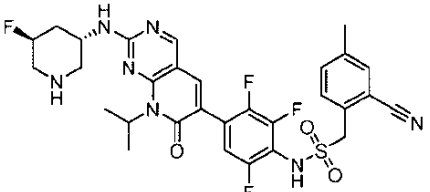
20

30

40

50

【表 3 5】

105		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00016	596.1
106		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00015	562.5
107		1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00013	644.3

10

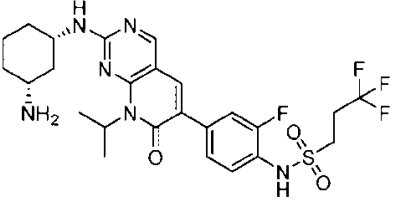
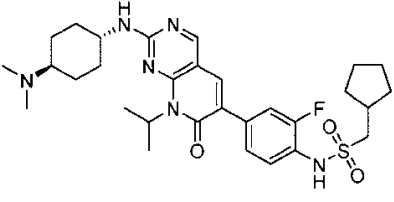
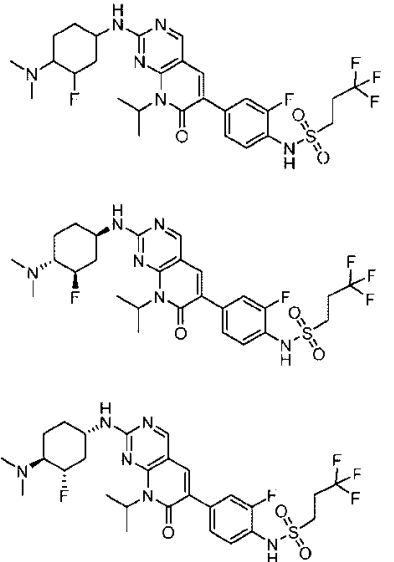
20

30

40

50

【表 3 6】

108		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドヒドロクロリド	0.023	571.2
109		1-シクロペンチル- <i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00013	585.4
110 110A 110B		<i>N</i> -(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00018 0.0007	617.2

10

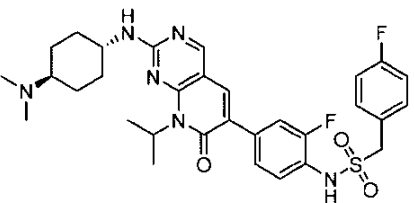
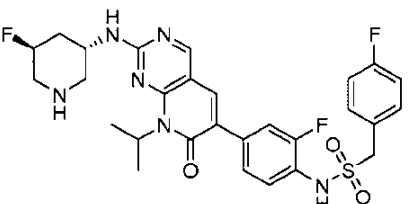
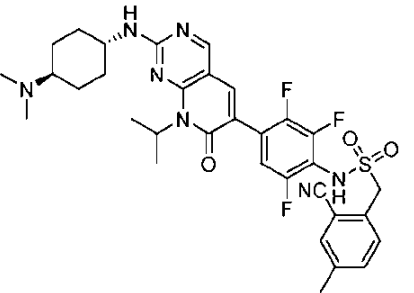
20

30

40

50

【表 3 7】

111		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンサルホンアミド	0. 00013	611. 4
112		<i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンサルホンアミドヒドロクロリド	0. 00013	587. 2
113		1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)メタンサルホンアミド	0. 00022	668. 3

10

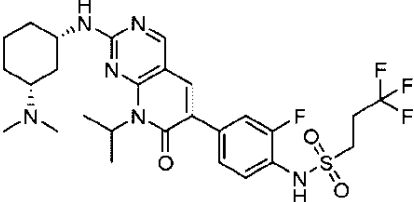
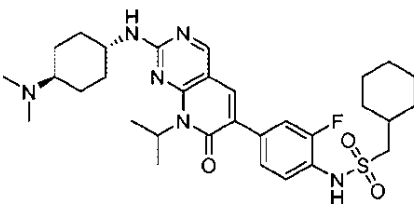
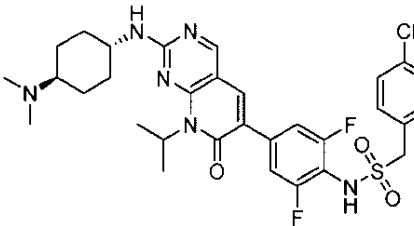
20

30

40

50

【表 3 8】

114		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>S</i> , 3 <i>R</i>)-3-ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.18	599.3
115		1-シクロヘキシル- <i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00015	599.3
116		1-(4-クロロフェニル)- <i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00025	645.2

10

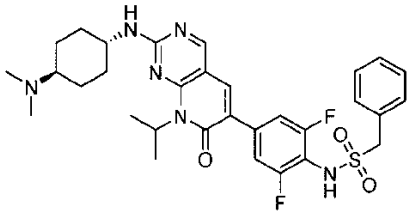
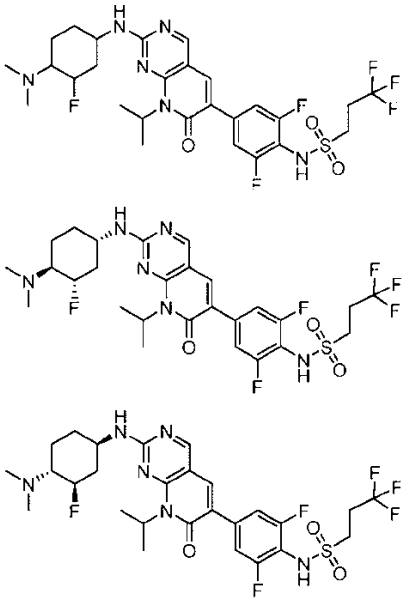
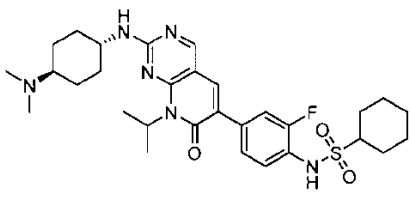
20

30

40

50

【表 3 9】

117		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.00018	611.4
118 118A 118B		<i>N</i> -(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00073 0.00032	635.3
119		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)シクロヘキサンスルホンアミド	0.00016	585.3

【0262】

10

20

30

40

50

【表 40】

120		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>))-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)-1-(<i>p</i> -トリル)メタンスルホンアミド	0.0017	625.3
121		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>))-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00012	694.5
122		<i>N</i> -(2, 6-ジフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>))-4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00012	673.3

10

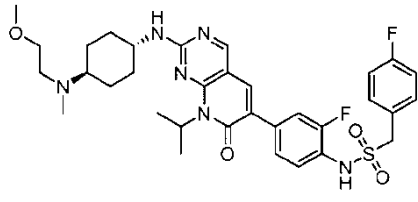
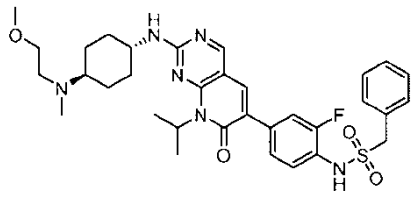
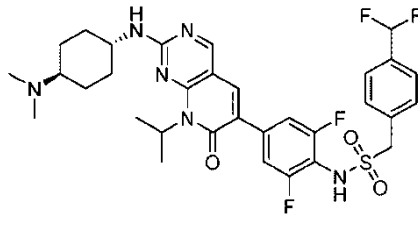
20

30

40

50

【表 4 1】

123		<i>N</i> -(2-フルオロ-4- -(8-イソプロピル- 2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>) -4-((2-メトキシ エチル)(メチル)ア ミノ)シクロヘキシ ル)アミノ)-7-オキ ソ-7, 8-ジヒドロ ピリド[2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イ ル)フェニル)-1- (4-フルオロフェ ニル)メタンスルホ ンアミド	0.00005	655.3
124		<i>N</i> -(2-フルオロ-4- -(8-イソプロピル- 2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>) -4-((2-メトキシ エチル)(メチル)ア ミノ)シクロヘキシ ル)アミノ)-7-オキ ソ-7, 8-ジヒドロ ピリド[2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イ ル)フェニル)-1-フ ェニルメタンスルホ ンアミドヒドロクロ リド	0.00012	637.3
125		1-(4-(ジフルオロ メチル)フェニル)- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメ チルアミノ)シクロ ヘキシル)アミノ)- 8-イソプロピル-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6- イル)-2, 6-ジフル オロフェニル)メタ ンスルホンアミド	0.00019	661.4

10

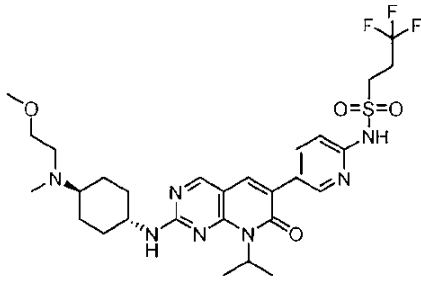
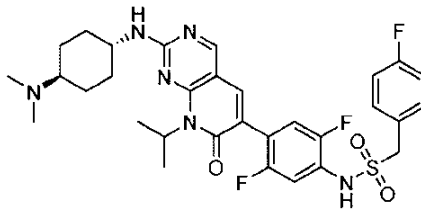
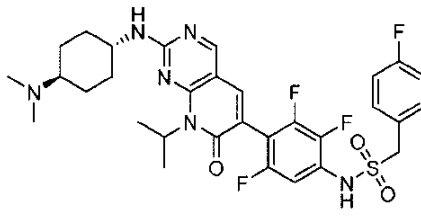
20

30

40

50

【表 4 2】

126		3, 3, 3-トリフル オロ- <i>N</i> -(5-(8-イ ソプロピル-2- ((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)- 4-((2-メトキシエ チル)(メチル)アミ ノ)シクロヘキシル) アミノ)-7-オキソ- 7, 8-ジヒドロピリ ド[2, 3- <i>d</i>]ピリ ミジン-6-イル)ピ リジン-2-イル)プ ロパン-1-スルホン アミド	0.00024	626.3
127		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメ チルアミノ)シクロ ヘキシル)アミノ)- 8-イソプロピル-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6- イル)-2, 5-ジフル オロフェニル)-1- (4-フルオロフェ ニル)メタンスルホ ンアミド	0.00011	629.2
128		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメ チルアミノ)シクロ ヘキシル)アミノ)- 8-イソプロピル-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6- イル)-2, 3, 5-トリ フルオロフェニ ル)-1-(4-フルオ ロフェニル)メタン スルホンアミド	0.00015	647.3

10

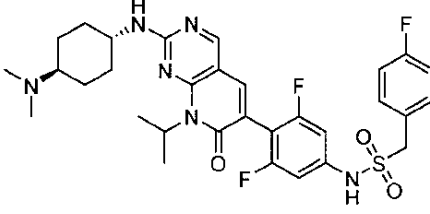
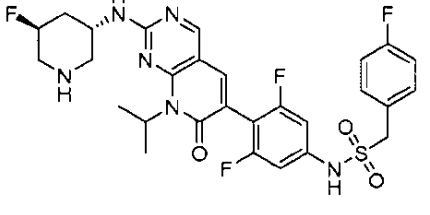
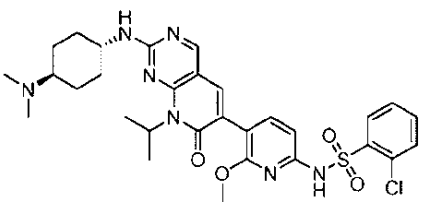
20

30

40

50

【表 4 3】

129		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00008	629.3
130		<i>N</i> -(3, 5-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00038	605.2
131		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00021	626.3

10

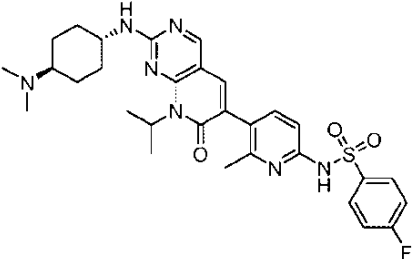
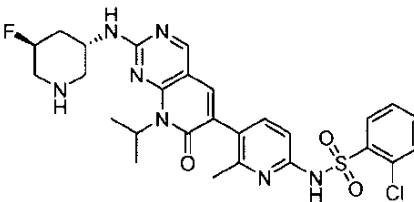
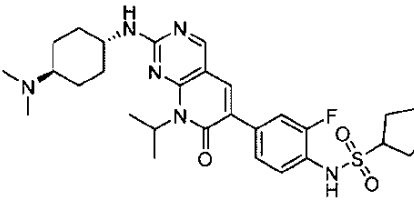
20

30

40

50

【表 4 4】

132		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-1メチルピリジン-2-イル)-4-フルオロベンゼンスルホンアミド	0.00052	594.3
133		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00062	586.2
134		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)シクロペンタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00019	571.3

10

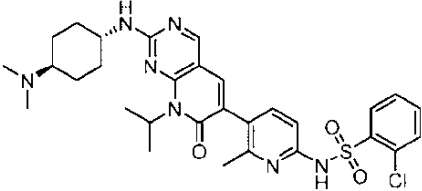
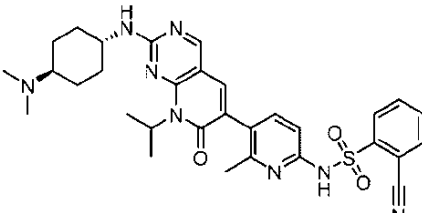
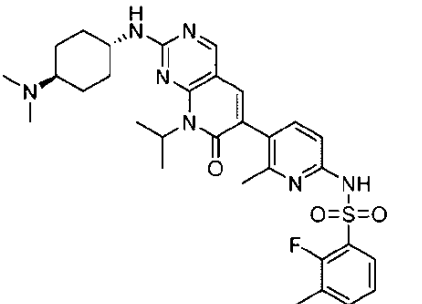
20

30

40

50

【表 4 5】

135		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00043	610.3
136		2-シアノ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00029	601.3
137		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-2-フルオロ-3-メチルベンゼンスルホンアミド	0.00048	608.4

10

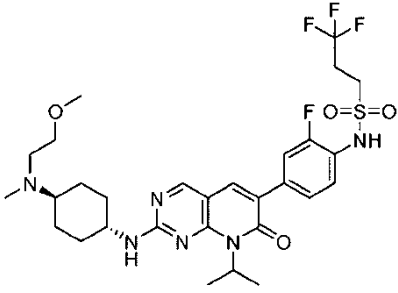
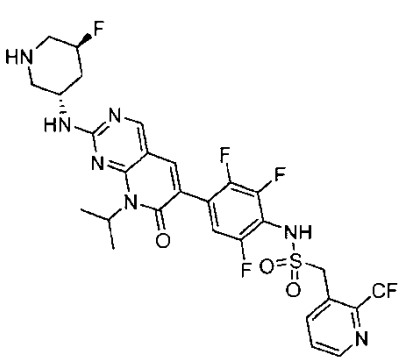
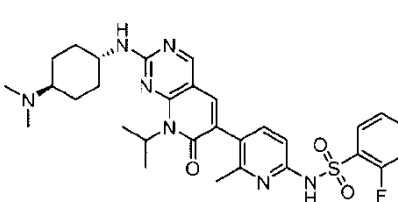
20

30

40

50

【表 4 6】

138		3, 3, 3-トリフル オロ- <i>N</i> -(2-フルオ ロ-4-(8-イソプロ ピル-2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-メ トキシエチル)(メチ ル)アミノ)シクロヘ キシル)アミノ)-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6- イル)フェニル)プロ パン-1-スルホンア ミド	0.00019	643.3
139		<i>N</i> -(2, 3, 6-トリ フルオロ-4-(2- ((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)- 5-フルオロピペリ ジン-3-イル)アミ ノ)-8-イソプロピ ル-7-オキソ-7, 8 -ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>]ピリミ ジン-6-イル)フェ ニル)-1-(2-(トリ フルオロメチル) ピリジン-3-イル) メタンスルホンア ミド	0.00027	674.2
140		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメ チルアミノ)シクロ ヘキシル)アミノ)- 8-イソプロピル-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6- イル)-6-メチルピ リジン-2-イル)-2 -フルオロベンゼン スルホンアミド	0.0003	594.4

【0 2 6 3】

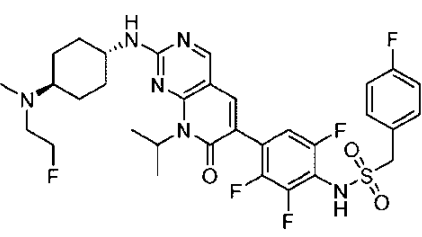
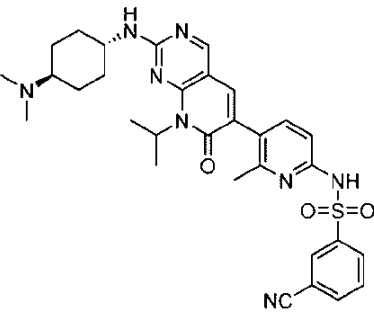
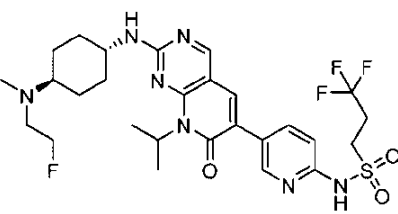
10

20

30

40

50

141		1-(4-フルオロフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00018	679.3
142		3-シアノ-N-(5-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00069	601.4
143		3,3,3-トリフルオロ-N-(5-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	0.0003	614.3

10

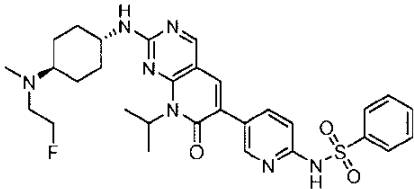
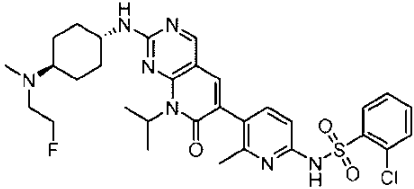
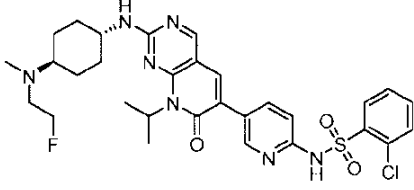
20

30

40

50

【表 4 7】

144		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00018	594.3
145		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00027	642.2
146		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00016	628.3

10

20

30

40

50

【表 4 8】

147		2-クロロ- <i>N</i> - (5- (2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピ ペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプ ロピル-7-オキソ- 7, 8-ジヒドロピリ ド[2, 3- <i>d</i>]ピリ ミジン-6-イル)ピ リジン-2-イル)ベン ゼンスルホンアミ ド	0.00027	572.2
148		2-シアノ- <i>N</i> - (5- (2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((2-フル オロエチル)(メチ ル)アミノ)シクロヘ キシル)アミノ)-8- イソプロピル-7- オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6- イル)ピリジン-2- イル)ベンゼンスル ホンアミド	0.00023	619.3
149		<i>N</i> - (5- (2- (((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>) - 4 - (ジメ チルアミノ) シクロ ヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7- オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6- イル)ピリジン-2- イル)-2-(トリフル オロメチル)ベンゼ ンスルホンアミド	0.00021	630.2

10

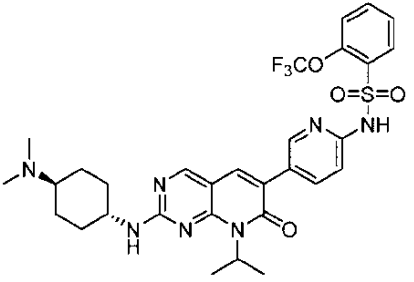
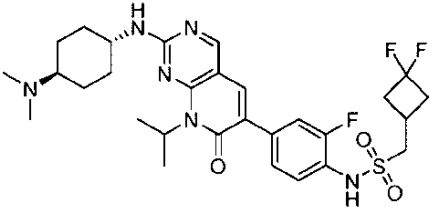
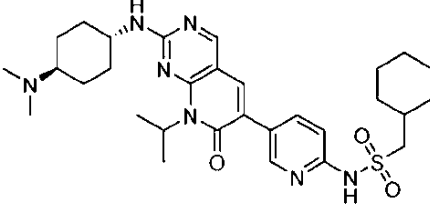
20

30

40

50

【表 4 9】

150		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド	0.00026	646.3
151		1-(3, 3-ジフルオロシクロプロチル)- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00019	607.3
152		1-シクロヘキシル- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	0.00018	582.3

10

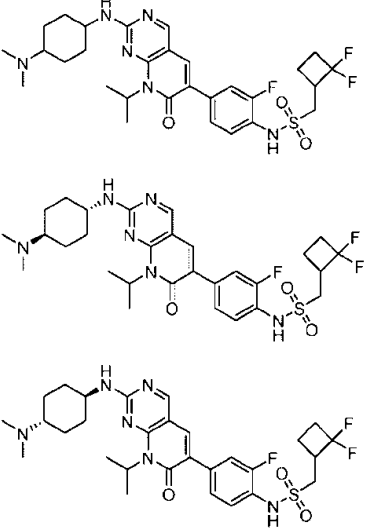
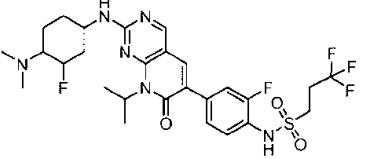
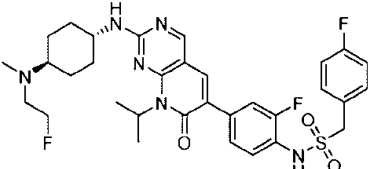
20

30

40

50

【表 5 0】

153 153A 153B		1-(2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-(4-(2-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00021 0.00016	607.3
154		N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドヒドロクロリド	0.00013	617.3
155		N-(2-フルオロ-4-(2-((1<i>r</i>,4<i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00023	643.3

10

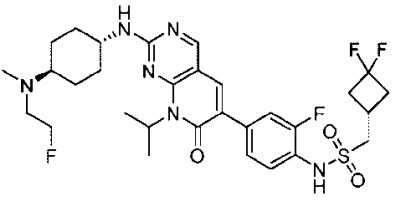
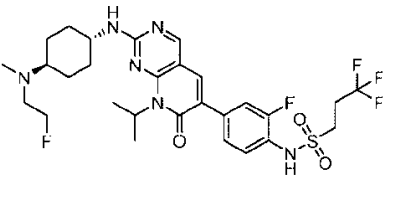
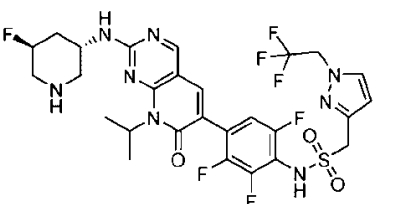
20

30

40

50

【表 5 1】

156		1-(3,3-ジフルオロシクロプロチル)- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00018	639.4
157		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.00014	631.3
158		<i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(1-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド	0.00057	677.3

【0 2 6 4】

10

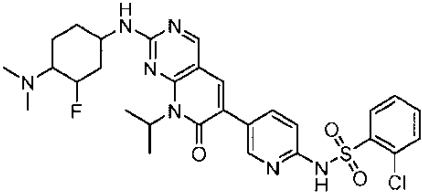
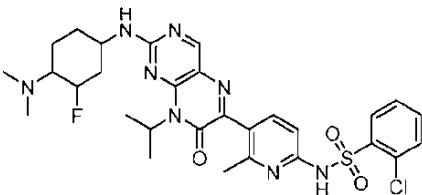
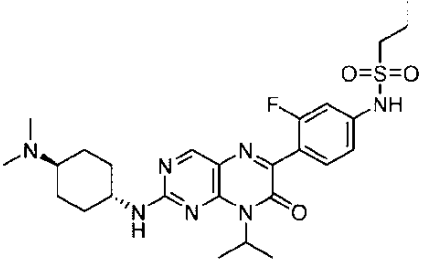
20

30

40

50

【表 5 2】

159		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド		614.3
160		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド		6629.3
161		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-3-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.00018	546.3

10

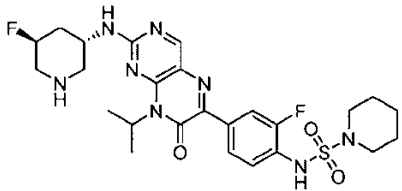
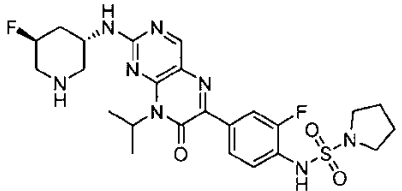
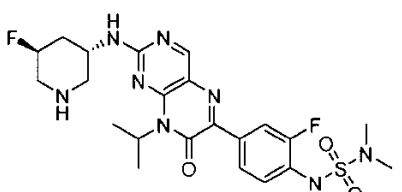
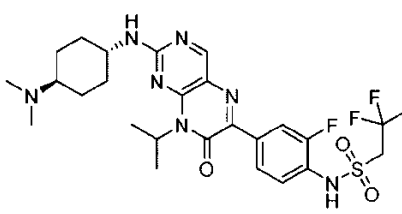
20

30

40

50

【表 5 3】

162		<i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)ピペリジン-1-スルホンアミド	0.0013	563.3
163		<i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド	0.00097	549.2
164		6-(4-(ジメチルスルファモイルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロ-3-ピペリジル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン	0.00043	523.2
165		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロブタン-1-スルホンアミドヒドロクロリド	0.0001	596.4

10

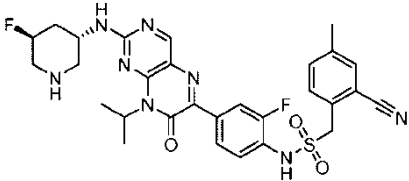
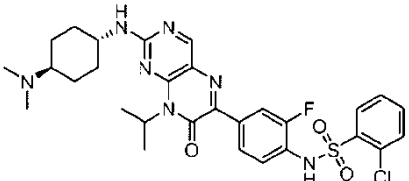
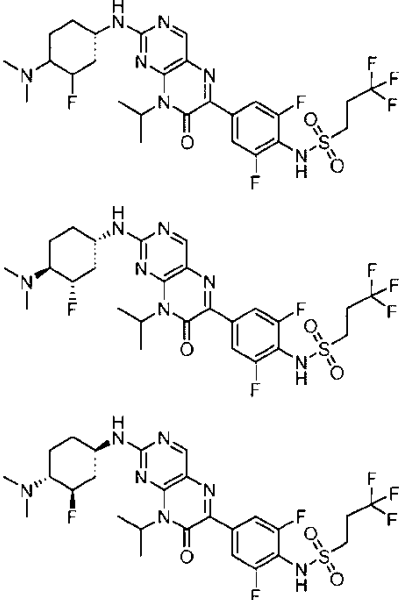
20

30

40

50

【表 5 4】

166		1 - (2 - シアノ - 4 - メチルフェニル) - <i>N</i> - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>) - 5 - フルオロピ ペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソ プロピル - 7 - オキシ 7, 8 - ジヒドロプテ リジン - 6 - イル) フ ェニル) メタンスル ホンアミド	0.00009	609.3
167		2 - クロロ - <i>N</i> - (4 - (2 - ((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>) - 4 - (ジメチルア ミノ) シクロヘキシ ル) アミノ) - 8 - イ ソプロピル - 7 - オキシ 7, 8 - ジヒドロプ テリジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニ ル) ベンゼンスルホ ンアミド	0.00018	614.2
168 168A 168B		<i>N</i> - (4 - (2 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロシクロ ヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキシ - 7, 8 - ジヒ ドロプテリジン - 6 - イル) - 2, 6 - ジフル オロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロ プロパン - 1 - スルホ ンアミド	0.00024 0.00023	636.3

10

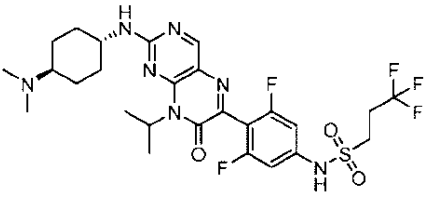
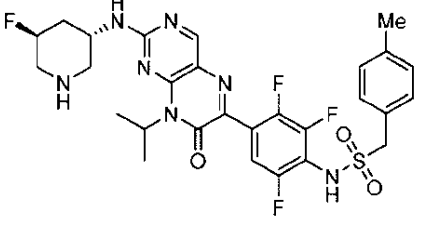
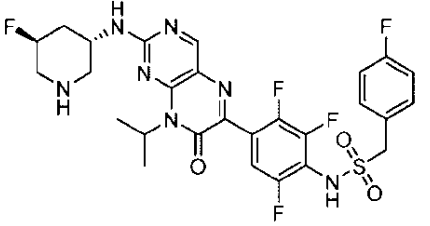
20

30

40

50

【表 5 5】

169		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-3, 5-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00069	618.2
170		1- <i>p</i> -トリル- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00013	620.3
171		1-(4-フルオロフェニル)- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00012	624.2

10

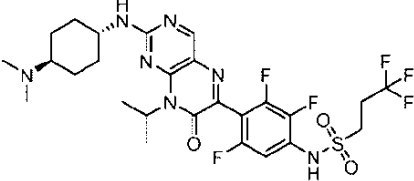
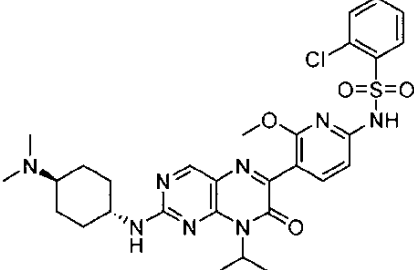
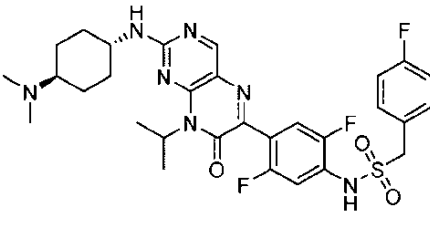
20

30

40

50

【表 5 6】

172		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2, 3, 5-トリフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドヒドロクロリド	0.00035	636.3
173		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00027	627.3
174		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2, 5-ジフルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00026	630.3

10

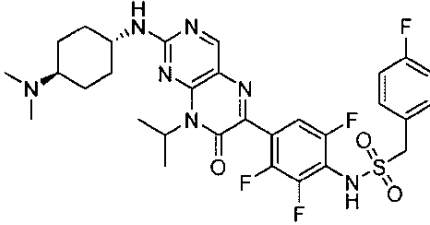
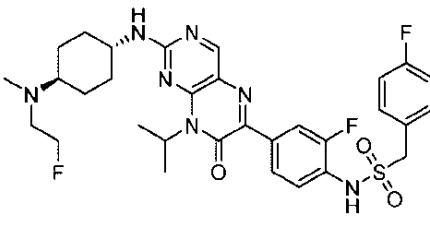
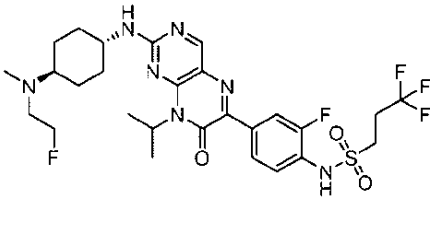
20

30

40

50

【表 5 7】

175		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>))-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00014	648.4
176		<i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>))-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00014	644.3
177		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>))-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.00024	632.3

10

20

30

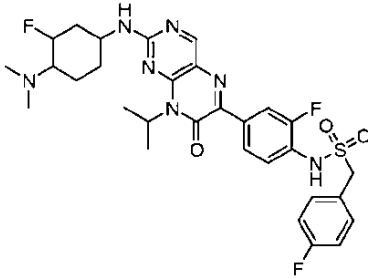
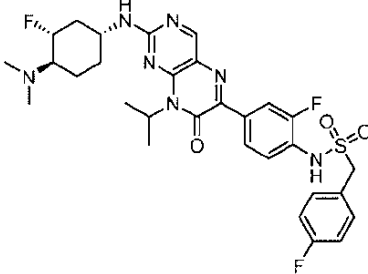
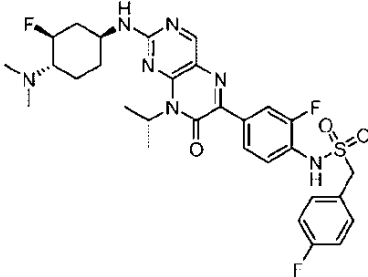
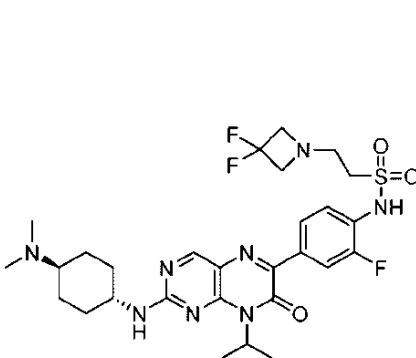
40

50

【表 5 8】

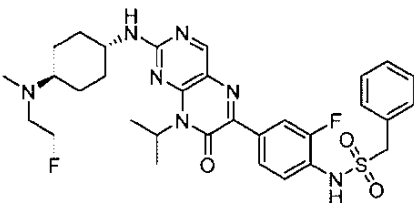
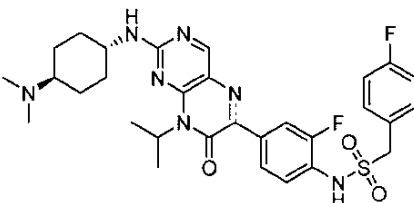
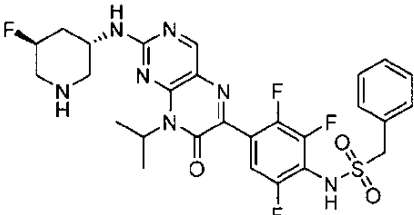
178		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド	0.00026	597.3
179 179A 179B		<i>N</i> -(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドヒドロクロリド	0.00022 0.00015	618.3
180		1-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	0.00029	640.3

【 0 2 6 5 】

181 181A 181B	  	<i>N</i>-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.00016 0.00015	630.3
182		2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)- <i>N</i> -(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-スルホンアミド	0.00087	623.6

50

【表 6 0】

183		<i>N</i> -(2-フルオロ-4- -(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フル オロエチル) (メチ ル) アミノ) シクロヘ キシル) アミノ) -8 -イソプロピル-7- オキソ-7, 8-ジヒ ドロプテリジン-6- イル) フェニル) -1 -フェニルメタンス ルホンアミド	0.00012	626.4
184		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメ チルアミノ) シクロ ヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロプテリジン-6- イル) -2-フルオロ フェニル) -1-(4- フルオロフェニル) メタンスルホンアミ ド	0.00025	612.4
185		1-フェニル- <i>N</i> - (2, 3, 6-トリフ ルオロ-4-(2- ((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)- 5-フルオロピペリ ジン-3-イル) アミ ノ) -8-イソプロピ ル-7-オキソ-7, 8 -ジヒドロプテリジ ン-6-イル) フェニ ル) メタンスルホン アミド	0.00017	606.2

10

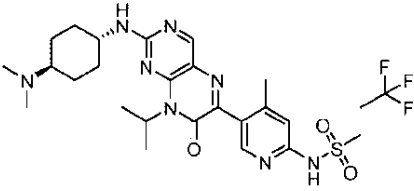
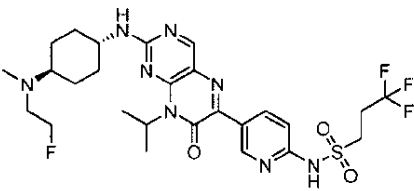
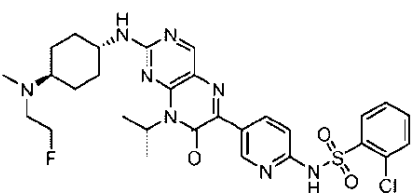
20

30

40

50

【表 6 1】

186		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00095	597.3
187		3, 3, 3-トリフルオロオ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	0.00031	615.4
188		2-クロロ- <i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-((2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00027	629.3

10

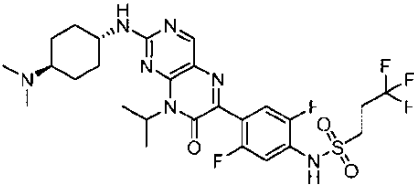
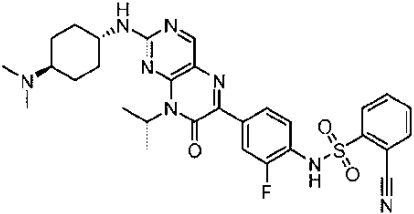
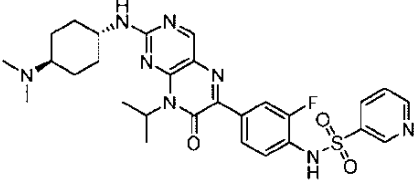
20

30

40

50

【表 6 2】

189		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2, 5-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00049	618.3
190		2-シアノ- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド	0.00018	605.4
191		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ピリジン-3-スルホンアミドヒドロクロリド	0.00025	581.4

10

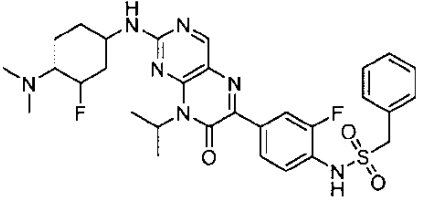
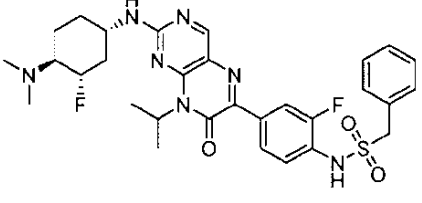
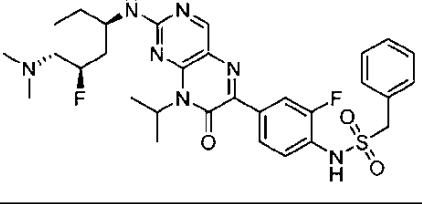
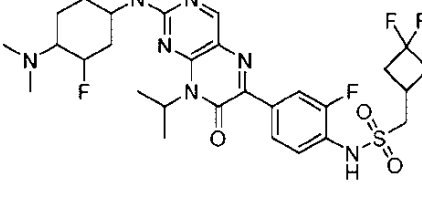
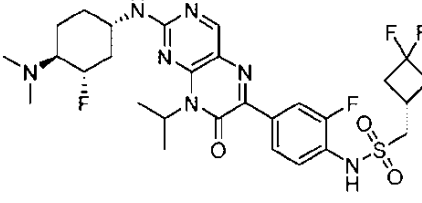
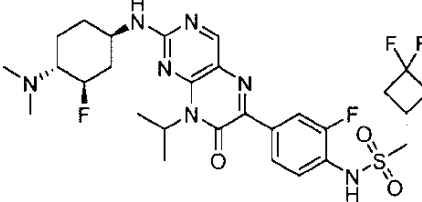
20

30

40

50

【表 6 3】

192 192A 192B	  	<i>N</i> -(4-(2-(4-(ジメチルアミノ) -3-フルオロシクロ ヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロプテリジン-6- イル) -2-フルオロ フェニル) -1-フェ ニルメタンスルホン アミド	0.00011 0.00009	612.3
193 193A 193B	  	1-(3,3-ジフルオ ロシクロプロチル) - <i>N</i> -(4-(2-((4-(ジ メチルアミノ) -3- フルオロシクロヘキ シル) アミノ) -8-イ ソプロピル-7-オキ ソ-7, 8-ジヒドロ プテリジン-6-イル) -2-フルオロフェ ニル) メタンスル ホンアミド	0.0002 0.00017	626.3

10

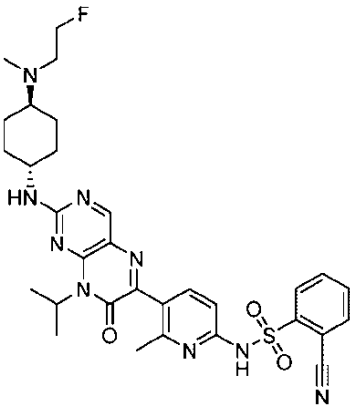
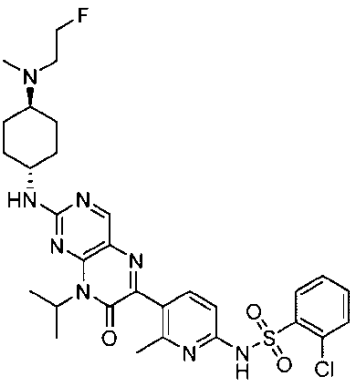
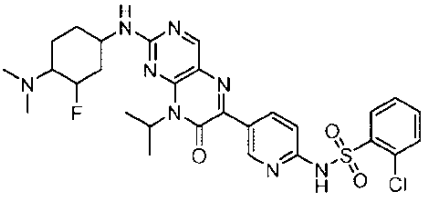
20

30

40

50

【表 6 4】

194		2-シアノ-N-(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド	0.00031	634.3
195		2-クロロ-N-(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(2-フルオロエチル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミド	0.00029	643.3
196		2-クロロ-N-(5-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) ピリジン-2-イル) ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド		615.3

10

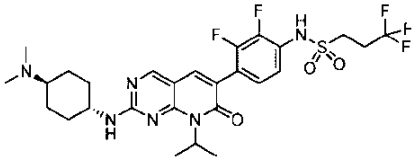
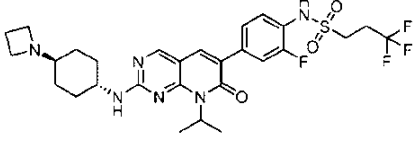
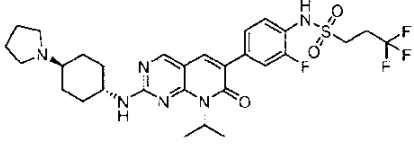
20

30

40

50

【表 6 5】

197		<i>N</i> -(4-(2-(((1, 4- <i>t r a n s</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0. 00026	617. 2
198		<i>N</i> -(4-(2-(((1, 4- <i>t r a n s</i>)-4-(アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドホルメ-ト	0. 00041	611. 2
199		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-7-オキソ-2-(((1, 4- <i>t r a n s</i>)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0. 00025	625. 1

10

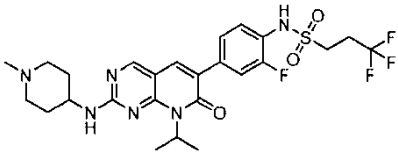
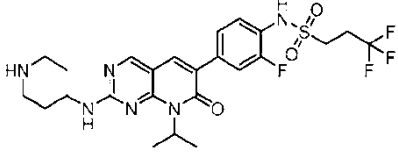
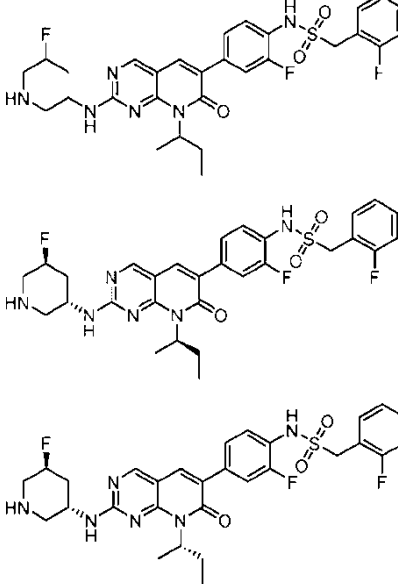
20

30

40

50

【表 6 6】

200		3, 3, 3-トリフル オロ- <i>N</i> -(2-フルオ ロ-4-(8-イソプロ ピル-2-((1-メチ ルピペリジン-4-イ ル)アミノ)-7-オキ ソ-7, 8-ジヒドロ ピリド[2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イ ル)フェニル)プロパ ン-1-スルホンアミ ドホルメート	0.02	571.1
201		3, 3, 3-トリフル オロ- <i>N</i> -(2-フルオ ロ-4-(8-イソプロ ピル-7-オキソ-2- (ピペリジン-4-イ ルアミノ)-7, 8-ジ ヒドロピリド[2, 3 - <i>d</i>]ピリミジン-6- イル)フェニル)プロ パン-1-スルホンア ミド	0.0087	557.1
202 202A 202B		<i>N</i> -(4-(8-(<i>se</i> <i>c</i> -ブチル)-2- ((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)- 5-フルオロピペリ ジン-3-イル)アミ ノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>]ピリミ ジン-6-イル)-2- フルオロフェニル)- 1-(2-フルオロフェ ニル)メタンスル ホンアミドヒドロ クロリド	0.00026 0.00026	601.0

【0 2 6 6】

10

20

30

40

50

【表 6 7】

203		N- (4- (8- ((R) -s e c-ブチル) -2 - (((1 r, 4 R) -4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2 -フルオロフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0. 00021	613. 0
203A		N- (4- (8- ((S) -s e c-ブチル) -2 - (((1 r, 4 S) -4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2 -フルオロフェニル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0. 0001	613. 0
204		3, 3, 3-トリフルオロ-N- (2-フルオロ-4- (8-イソプロピル-2- (((1, 4 -t r a n s) -4- (メチル (オキセタン-3-イルメチル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド	0. 001	655. 1

10

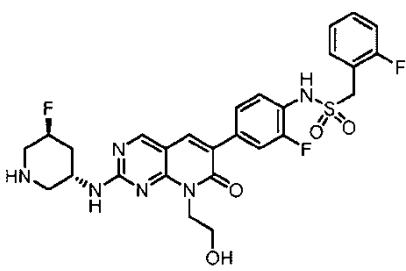
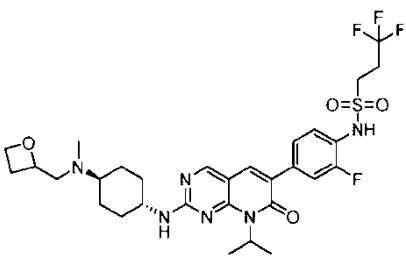
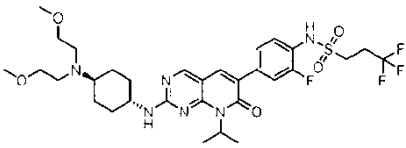
20

30

40

50

【表 6 9】

208		<i>N</i> -[2-フルオロ-4-[2-[[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-(2-ヒドロキシエチル)-7-オキソ-ピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル]フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.0012	589.2
209		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1, 4- <i>trans</i>)-4-(メチル(オキセタン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.00019	655.4
210		<i>N</i> -(4-(2-((1, 4- <i>trans</i>)-4-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00025	687.4

10

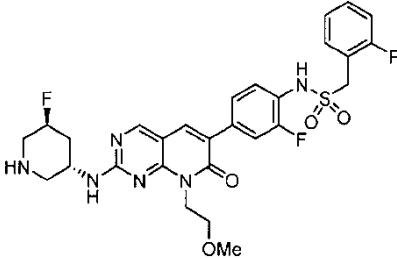
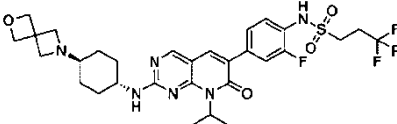
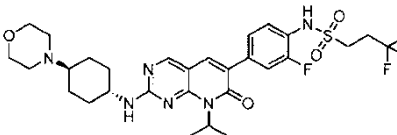
20

30

40

50

【表 70】

211		<i>N</i> -[2-フルオロ-4-[2-[[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-ピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル]フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド	0.00088	565.1
212		<i>N</i> -(4-(2-(((1, 4- <i>trans</i>)-4-(2-oxa-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.00024	653.2
213		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(((1, 4- <i>trans</i>)-4-モルホリノシクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.00014	641.2

10

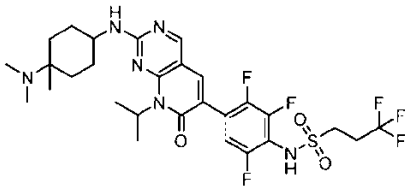
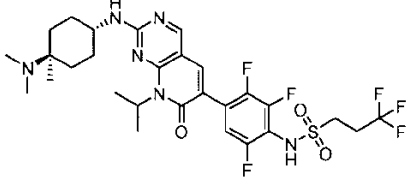
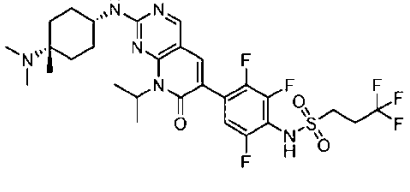
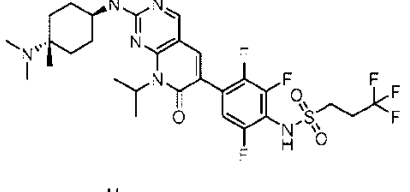
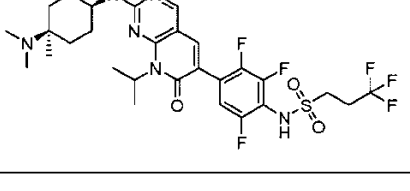
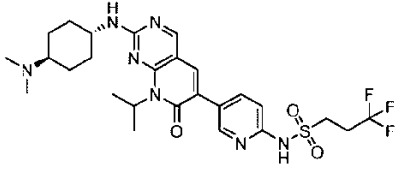
20

30

40

50

【表 7 1】

214 214A 214B 214C 214D	    	<i>N</i>-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-<i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド <i>cis</i> 及び <i>trans</i> 混合物	0.017 0.054 0.0074	649.3
215		<i>N</i> -(5-(2-(4-(1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.0003	582.3

10

20

30

40

50

【表 7 2】

216		3, 3, 3-トリフル オロ- <i>N</i> -(5-(2- ((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)- 5-フルオロピペリ ジン-3-イル) アミ ノ)-8-イソプロピ ル-7-オキソ-7, 8 -ジヒドロピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミ ジン-6-イル) ピリ ジン-2-イル) プロ パン-1-スルホンア ミド	0.0017	558.2
217 217A 217B 217C 217D		<i>N</i> -(4-(2-((4 -((ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキ シル) アミノ)-8-イ ソプロピル-7-オキ ソ-7, 8-ジヒドロ ピリド [2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6-イ ル)-2-フルオロフ ェニル)-3, 3, 3 -トリフルオロプロ パン-1-スルホンア ミド <i>c i s</i> 又は <i>t r a n s</i>	0.0009 0.0003	613.3

10

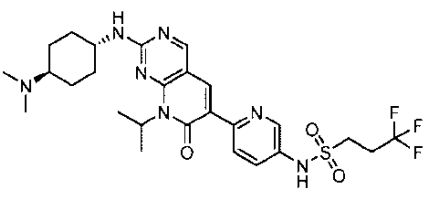
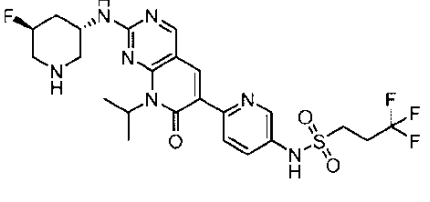
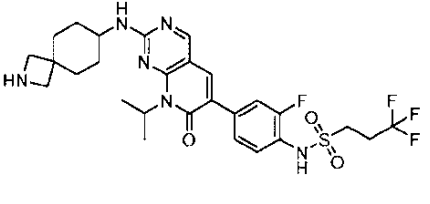
20

30

40

50

【表 7 3】

218		<i>N</i> -(6-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.0002	582.3
219		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(6-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド	0.0034	558.2
220		<i>N</i> -(4-(2-((2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.005	597.3

【0 2 6 7】

10

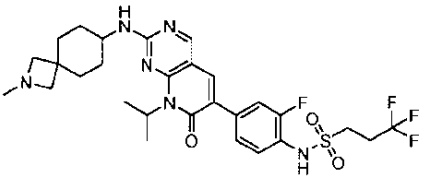
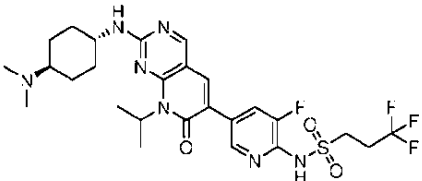
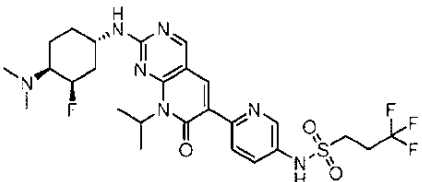
20

30

40

50

【表 7 4】

221		3, 3, 3-トリフル オロ- <i>N</i> -(2-フルオ ロ-4-(8-イソプロ ピル-2-((2-メチ ル-2-アザスピロ [3. 5] ノナン-7 -イル) アミノ) -7- オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6- イル) フェニル) プロ パン-1-スルホンア ミド	0. 0002	611. 3
222		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメ チルアミノ) シクロ ヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6- イル) -3-フルオロ ピリジン-2-イル) - 3, 3, 3-トリフル オロプロパン-1-ス ルホンアミド	0. 0003	600. 3
223		<i>N</i> -(6-(2-(((1 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4 -(ジメチルアミノ) -3-フルオロシクロ ヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7 -オキソ-7, 8-ジヒ ドロピリド[2, 3- <i>d</i>] ピリミジン-6- イル) ピリジン-3- イル) -3, 3, 3-トリ フルオロプロパン -1-スルホンアミド	0. 0005	600. 3

10

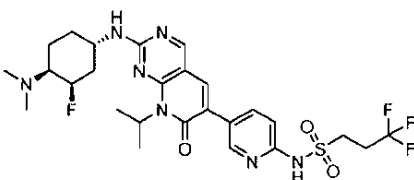
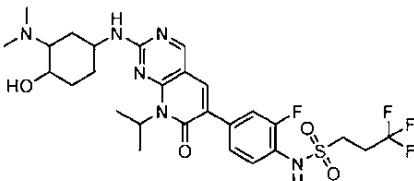
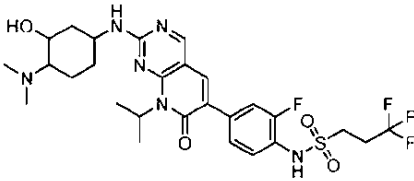
20

30

40

50

【表 7 5】

224		<i>N</i> -(6-(2-((1 <i>S</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>S</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-3-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.0002	600.3
225		<i>N</i> -(4-(2-((3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-3-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.0054	615.3
226		<i>N</i> -(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-3-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.0003	615.3

10

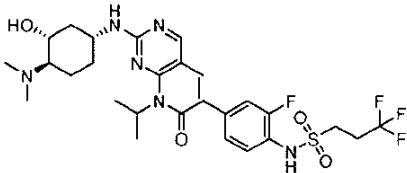
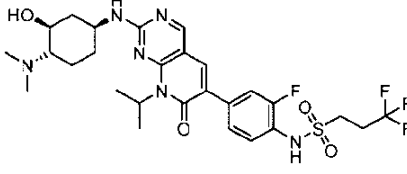
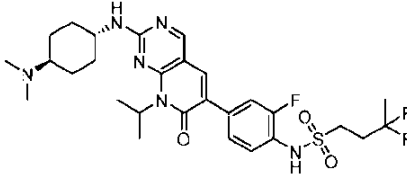
20

30

40

50

【表 7 6】

227		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>R</i> , 3 <i>R</i> , 4 <i>R</i>))-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0. 0003	615. 3
228		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>S</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>S</i>))-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0. 0002	615. 3
229		<i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>))-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3-ジフルオロプロタン-1-スルホンアミド	0. 0003	595. 4

10

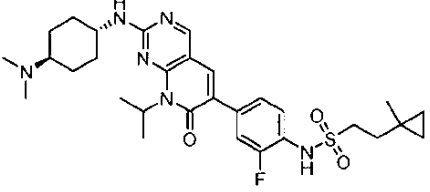
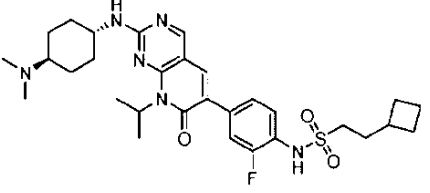
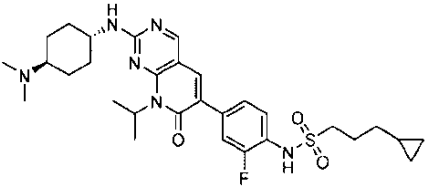
20

30

40

50

【表 7 7】

230		<i>N</i> -(4-(2-(4-(2-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)amino)-8-isopropyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-(1-メチルシクロプロピル)エタン-1-スルホンアミド	0.0002	585.5
231		2-シクロブチル- <i>N</i> -(4-(2-(4-(2-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)amino)-8-isopropyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-スルホンアミド	0.0001	585.5
232		3-シクロプロピル- <i>N</i> -(4-(2-(4-(2-(4-(dimethylamino)cyclohexyl)amino)-8-isopropyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.0002	585.5

10

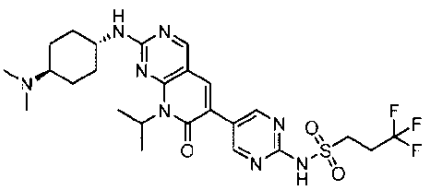
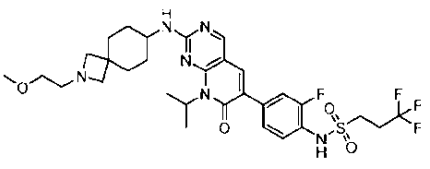
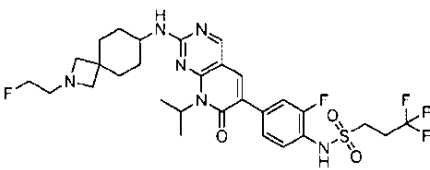
20

30

40

50

【表 7 8】

233		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.0013	583.3
234		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((2-(2-メトキシエチル)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.0002	655.3
235		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((2-(2-フルオロエチル)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	0.0003	643.4

10

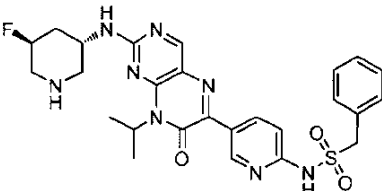
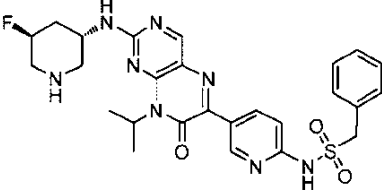
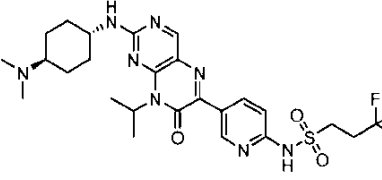
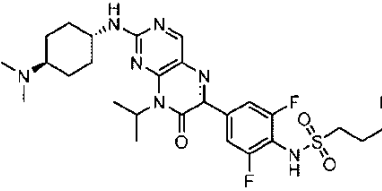
20

30

40

50

【表 7 9】

236		<i>N</i> -[5-[2-[[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-ピリジル]-1-フェニル-メタンスルホンアミド	0.0005	553.3
237		1-(2-フルオロフェニル)- <i>N</i> -[5-[2-[[(3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-ピリジル]メタンスルホンアミド	0.0003	571.3
238		<i>N</i> -[5-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-ピリジル]-3,3-ジフルオロ-ブタン-1-スルホンアミド	0.0004	579.3
239		<i>N</i> -[4-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]-3,3,3-トリフルオロ-プロパン-1-スルホンアミド	0.0002	618.3

10

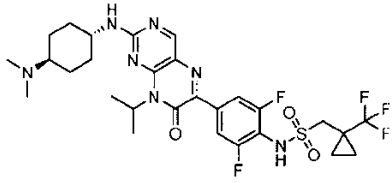
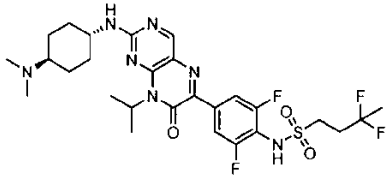
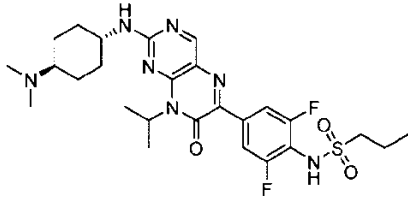
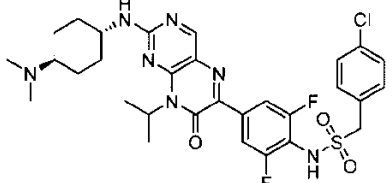
20

30

40

50

【表 80】

240		<i>N</i> -[4-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,6-ジフルオロフェニル]-1-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メタンスルホンアミド	0.0001	644.3
241		<i>N</i> -[4-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,6-ジフルオロフェニル]-3,3-ジフルオロブタン-1-yl]スルホンアミド	0.0002	614.3
242		<i>N</i> -[4-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン-1-yl]スルホンアミド	0.0001	564.3
243		1-(4-クロロフェニル)- <i>N</i> -[4-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,6-ジフルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0008	646.3

【0268】

10

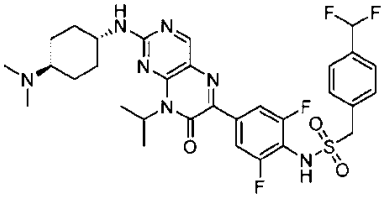
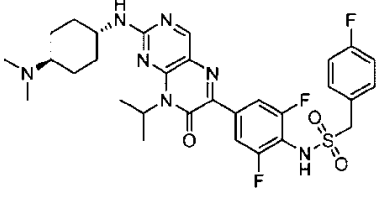
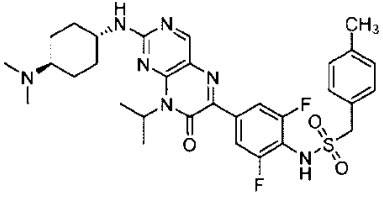
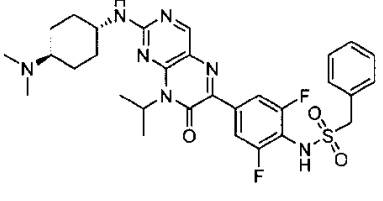
20

30

40

50

【表 8 1】

244		1-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0002	662.3
245		<i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.0001	630.3
246		<i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]-1-(p-トリル)メタンスルホンアミド	0.0002	626.3
247		<i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]-1-フェニルメタンスルホンアミド	0.0001	612.3

10

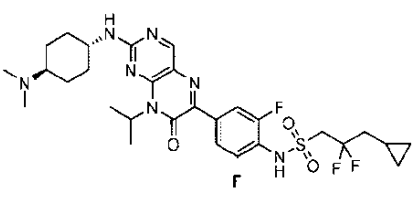
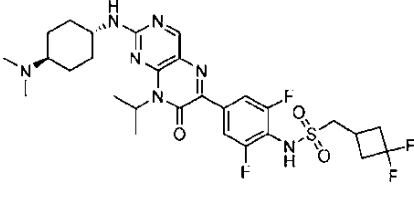
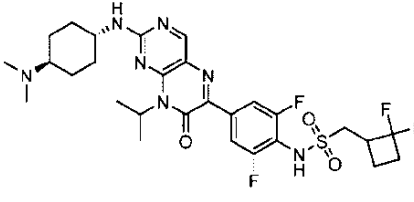
20

30

40

50

【表 8 2】

248		3-シクロプロピル- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,6-ジフルオロフェニル]-2,2-ジフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.0002	640.3
249		1-(3,3-ジフルオロシクロプロピル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,6-ジフルオロフェニル]-2,6-ジフルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0002	626.3
250		1-(2,2-ジフルオロシクロプロピル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,6-ジフルオロフェニル]-2,6-ジフルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0002	626.3

10

20

30

40

50

【表 8 3】

251		<i>N</i> -[5-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2-フェニル-6-メチル-2-ピリジル]-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	0.007	597.3
252		<i>N</i> -[5-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2-フェニル-6-メチル-2-ピリジル]-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	0.001	609.3
253		<i>N</i> -[5-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2-フェニル-6-メチル-2-ピリジル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド	0.0003	595.3
254		<i>N</i> -[5-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2-フェニル-6-メチル-2-ピリジル]-2-クロロベンゼンスルホンアミド	0.0003	611.3

10

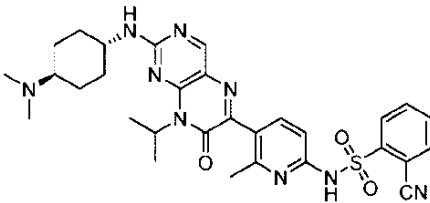
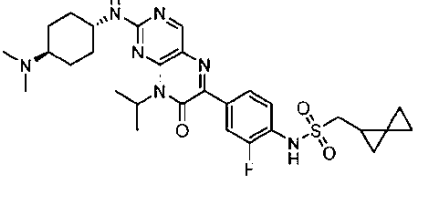
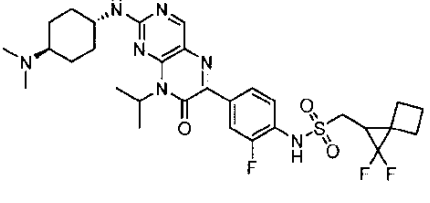
20

30

40

50

【表 8 4】

255		<i>N</i> -[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2-フェニル-6-エチル-2-ピリジル]-2-シアノ-ベンゼンスルホンアミド	0.0002	602.3
256		<i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2-(2-フルオロフェニル)-1-スピロ[2.2]ペンタン-2-イル]-メタンスルホンアミド	0.0003	584.3
257		1-(2,2-ジフルオロスピロ[2.3]ヘキサン-1-イル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2-(2-フルオロフェニル)]メタンスルホンアミド	0.0002	634.3

10

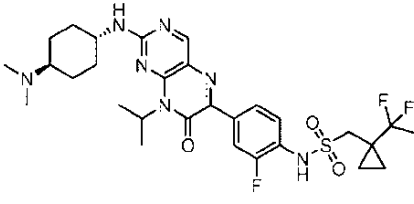
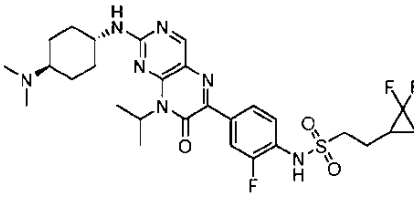
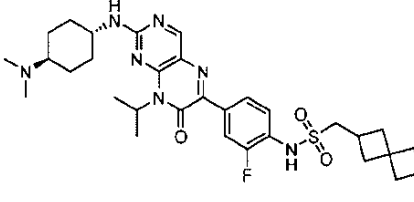
20

30

40

50

【表 8 5】

258		1-[1-(1, 1-ジフルオロエチル)シクロプロピル]- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]メタンスルホンアミド	0.0002	622.3
259		2-(2, 2-ジフルオロシクロプロピル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]エタンスルホンアミド	0.0002	608.3
260		<i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]-1-スピロ[3.3]ヘプタン-2-イル-メタンスルホンアミド	0.0002	612.3

【0 2 6 9】

10

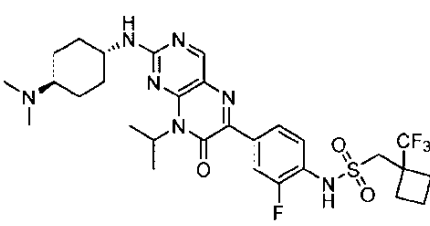
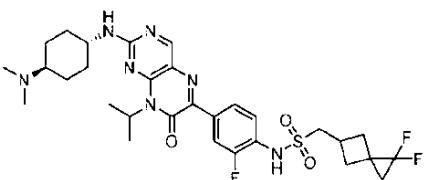
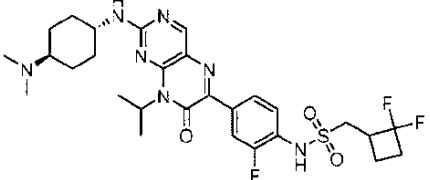
20

30

40

50

【表 8 6】

261		<i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]-1-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロチル]メタンスルホンアミド	0.0002	640.3
262		1-(2,2-ジフルオロスプロ[2.3]ヘキサン-5-イル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0003	634.3
263		1-(2,2-ジフルオロシクロプロチル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0001	608.3

10

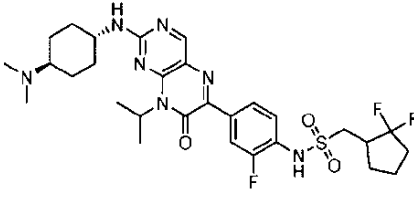
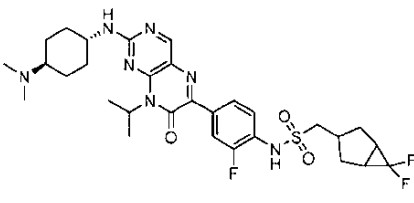
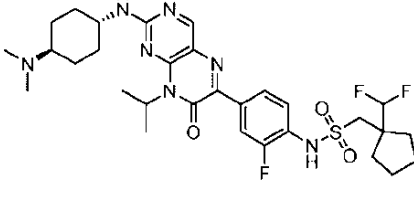
20

30

40

50

【表 8 7】

264		1-(2,2-ジフルオロシクロペンチル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0001	622.3
265		1-(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0002	634.3
266		1-[1-(ジフルオロメチル)シクロペンチル]- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド	0.0002	636.3

10

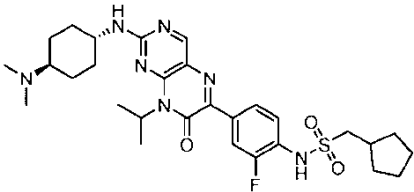
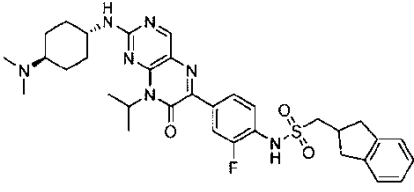
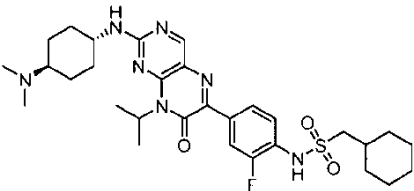
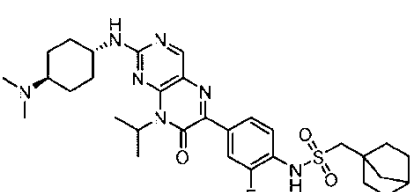
20

30

40

50

【表 8 8】

267		1-シクロペンチル- <i>N</i> -[4-[2-[4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル]ア ミノ]-8-イソプロ ピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル]- 2-フルオロ-フェニ ル]メタンスルホン アミド	0.0001	586.3
268		<i>N</i> -[4-[2-[4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル]ア ミノ]-8-イソプロ ピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル]- 2-フルオロ-フェニ ル]-1-インダン-2 -イル-メタンスルホ ンアミド	0.0001	634.3
269		1-シクロヘキシル- <i>N</i> -[4-[2-[4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル]ア ミノ]-8-イソプロ ピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル]- 2-フルオロ-フェニ ル]メタンスルホン アミド	0.0002	600.3
270		<i>N</i> -[4-[2-[4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル]ア ミノ]-8-イソプロ ピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル]- 2-フルオロ-フェニ ル]-1-ノルボルナ ン-1-イル-メタン スルホンアミド	0.0003	612.4

10

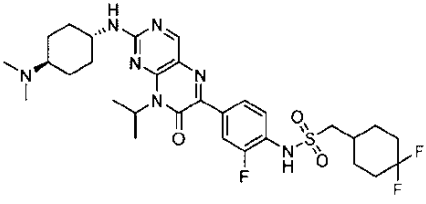
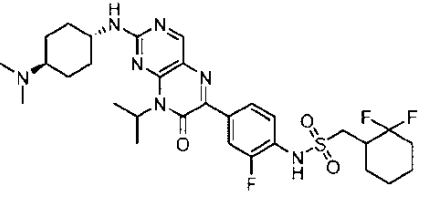
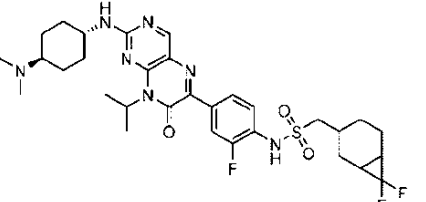
20

30

40

50

【表 8 9】

271		1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル]- 2-フルオロ-フェニ ル] メタンスルホン アミド	0.0002	636.3
272		1-(2,2-ジフルオロシクロヘキシル)- <i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロ ピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル]- 2-フルオロ-フェニ ル] メタンスルホン アミド	0.0002	636.3
273		1-(7,7-ジフルオロ ノルカラ-3-イル)- <i>N</i> -[4-[2- [[(1 <i>R</i> ,5 <i>S</i>)-4-(ジ メチルアミノ)シク ロヘキシル]アミノ] -8-イソプロピル- 7-オキソ-プテリジ ン-6-イル]-2-フル オロ-フェニル] メ タンスルホンアミド	0.0002	648.3

10

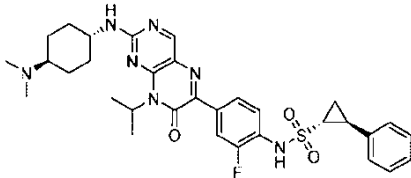
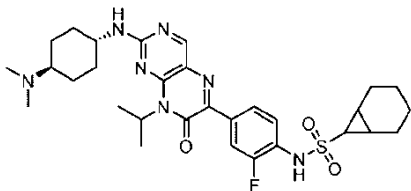
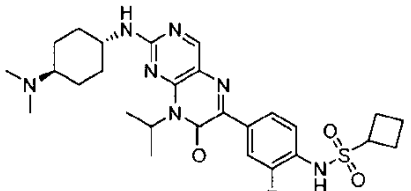
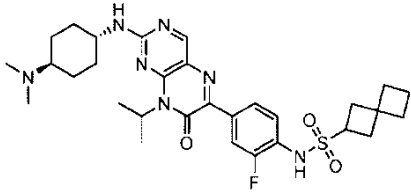
20

30

40

50

【表 9 0】

274		(1R, 2S) -N- (4-(2-(((1r, 4r)-4-(ジメチル アミノ)シクロヘキ シル)アミノ)-8-イ ソプロピル-7-オキ ソ-7, 8-ジヒドロ プテリジン-6-イル) -2-フルオロフェ ニル)-2-フェニ ルシクロプロパン- 1-スルホンアミド	0.0002	620.3
275		N- [4- [2- [[4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] ア ミノ] -8-イソプロ ピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル] - 2-フルオロ-フェニ ル] ノルカラン-7- スルホンアミド	0.0004	598.3
276		N- [4- [2- [[4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] ア ミノ] -8-イソプロ ピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル] - 2-フルオロ-フェニ ル] シクロブタン スルホンアミド	0.0009	558.3
277		N- [4- [2- [[4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] ア ミノ] -8-イソプロ ピル-7-オキソ-プ テリジン-6-イル] - 2-フルオロ-フェニ ル] スピロ [3. 3] ヘプタン-2-スル ホンアミド	0.0002	598.3

10

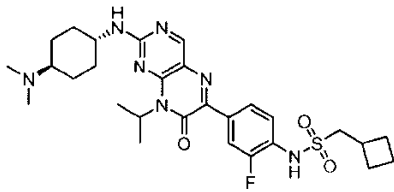
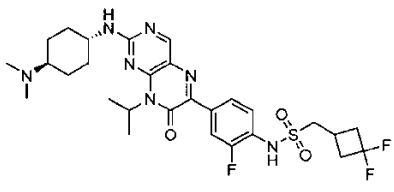
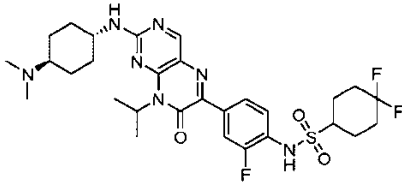
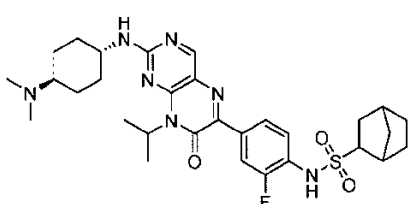
20

30

40

50

【表 9 1】

278		1-シクロブチル-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]メタンスルホンアミド	0.0002	572.3
279		1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]メタンスルホンアミド	0.0003	608.3
280		N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]-4,4-ジフルオロ-シクロヘキサンスルホンアミド	0.0002	622.3
281		N-(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ビスクロ[2.2.1]ヘプタン-2-スルホンアミド	0.0005	598.3

10

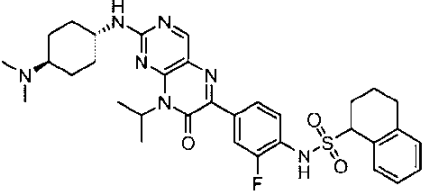
20

30

40

50

【表 9 2】

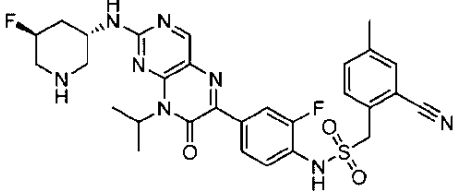
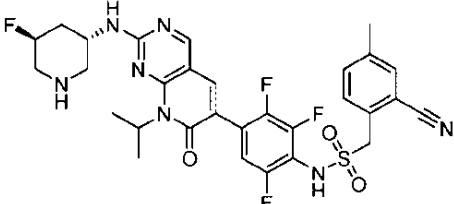
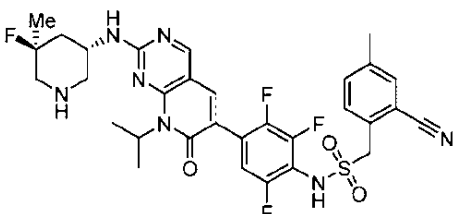
282		<i>N</i> -[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-7H-ピリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]テトラリン-2-スルホンアミド	0.0005	634.3

10

【0270】

表 2：代表的な化合物

【表 9 3】

	構造	名称	Mw (m/z)
501		1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリジン-6-イル)フェニル)メタン スルホンアミド	608.21
502		1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタン スルホンアミド	643.20
503		1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタン スルホンアミド	657.21

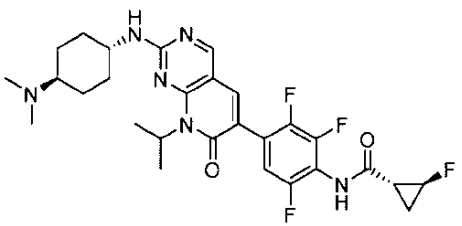
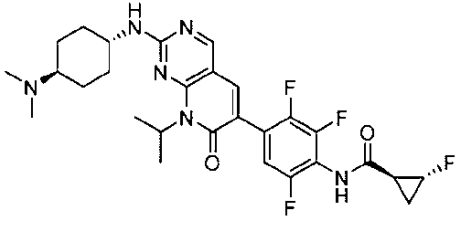
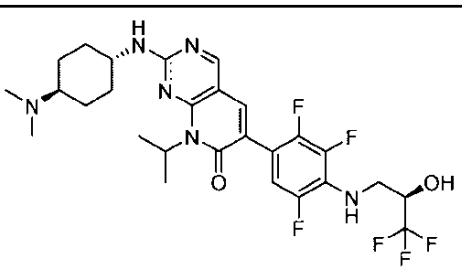
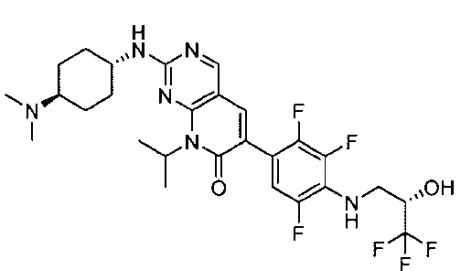
20

30

40

50

【表 9 4】

504		(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	560. 25
505		(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド	560. 25
506		2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-6-(2, 3, 5-トリフルオロ-4-((<i>R</i>)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)ピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-7 (8 <i>H</i>)-オン	586. 25
507		2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-6-(2, 3, 5-トリフルオロ-4-((<i>S</i>)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)ピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-7 (8 <i>H</i>)-オン	586. 25

10

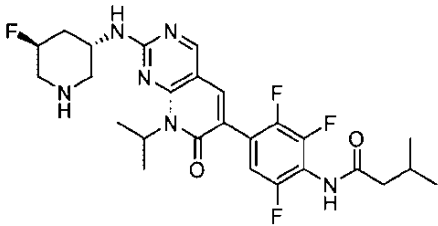
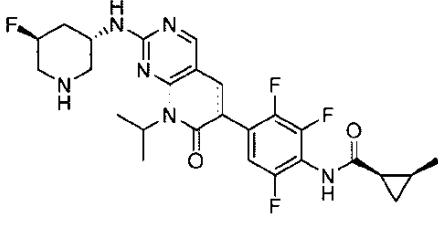
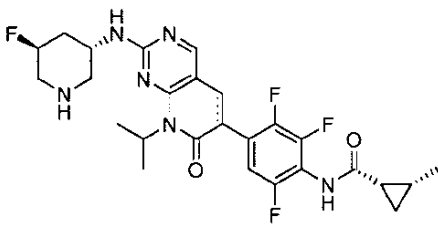
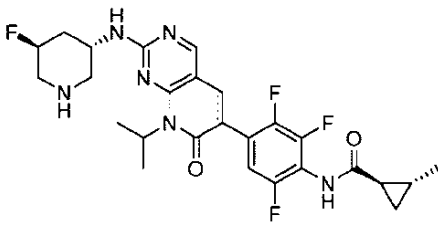
20

30

40

50

【表 9 5】

508		3-メチル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)ブタンアミド	534. 24
509		(1 <i>R</i> , 2 <i>S</i>)-2-メチル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	532. 22
510		(1 <i>S</i> , 2 <i>R</i>)-2-メチル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	532. 22
511		(1 <i>R</i> , 2 <i>R</i>)-2-メチル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	532. 22

10

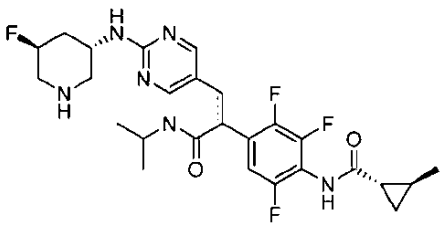
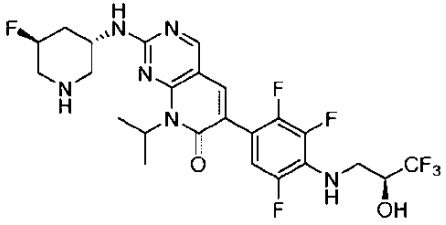
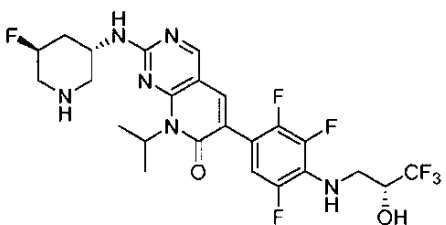
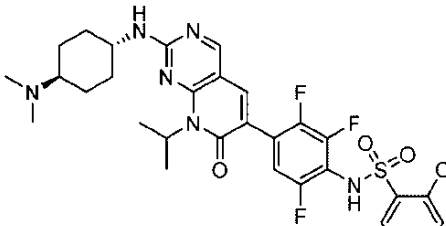
20

30

40

50

【表 9 6】

512		(1 <i>S</i> , 2 <i>S</i>)-2-メチル- <i>N</i> -(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)シクロプロパン-1-カルボキサミド	532. 22
513		2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-6-(2, 3, 5-トリフルオロ-4-((<i>S</i>)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)ピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-7(8 <i>H</i>)-オン	562. 19
514		2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-6-(2, 3, 5-トリフルオロ-4-((<i>R</i>)-3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)ピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-7(8 <i>H</i>)-オン	562. 19
515		2-クロロ- <i>N</i> -(4-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド	648. 19

10

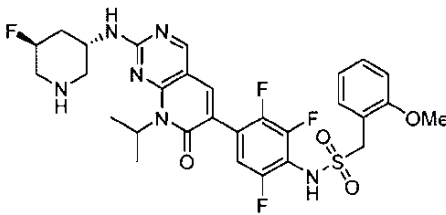
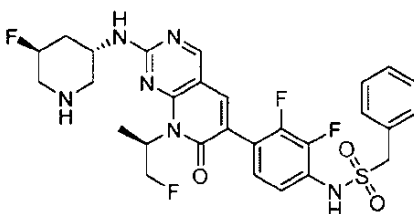
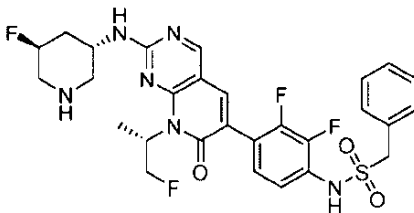
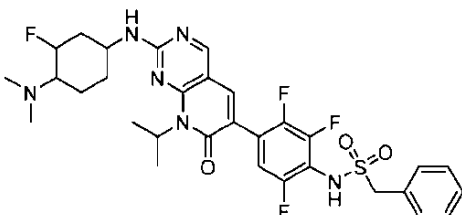
20

30

40

50

【表 9 7】

516		1-(2-メトキシフェニル)- <i>N</i> -(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	634. 20
517		<i>N</i> -(2,3-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-((<i>R</i>)-1-フルオロプロパン-2-イル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	604. 19
518		<i>N</i> -(2,3-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-((<i>S</i>)-1-フルオロプロパン-2-イル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	604. 19
519		<i>N</i> -(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	646. 23

10

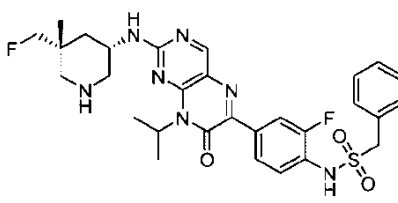
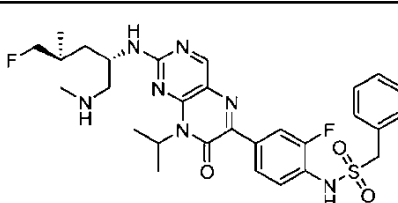
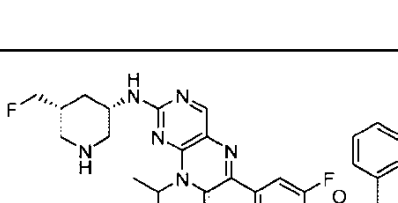
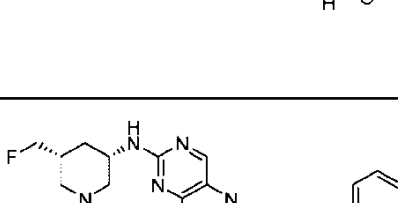
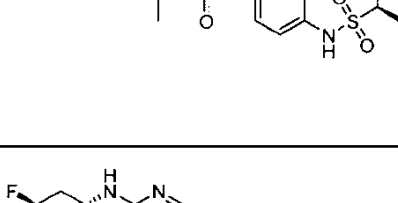
20

30

40

50

【表 9 8】

520		<i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(フルオロメチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	597.23
521		<i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-(フルオロメチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	597.23
522		(<i>S</i>)- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(フルオロメチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルエタン-1-スルホンアミド	597.23
523		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(フルオロメチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルエタン-1-スルホンアミド	597.23
524		(<i>R</i>)- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルエタン-1-スルホンアミド	583.22

【0271】

10

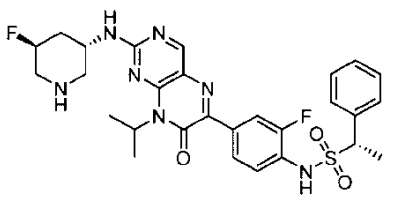
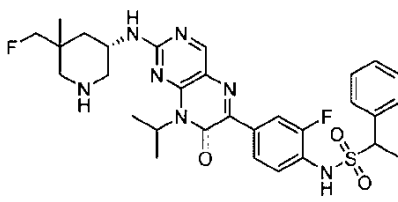
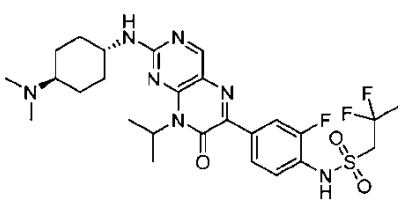
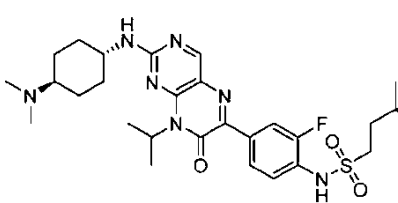
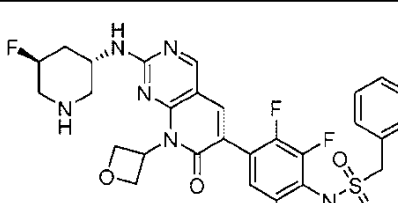
20

30

40

50

【表 99】

525		(S)-N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル)-1-フェニルエタン-1-スルホンアミド	583.22
526		N-(2-フルオロ-4-(2-((3S)-5-(フルオロメチル)-5-メチルピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル)-1-フェニルエタン-1-スルホンアミド	611.25
527		N-(4-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロエタン-1-スルホンアミド	595.26
528		N-(4-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3-ジフルオロプロパン-1-スルホンアミド	595.26
529		1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-(オキセタン-3-イル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド	618.17

10

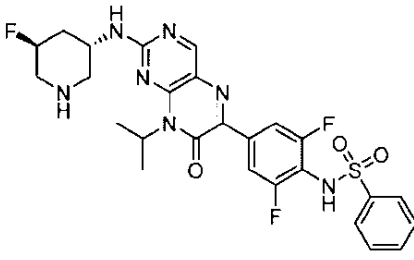
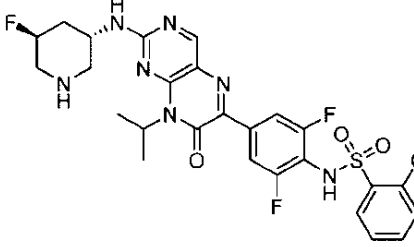
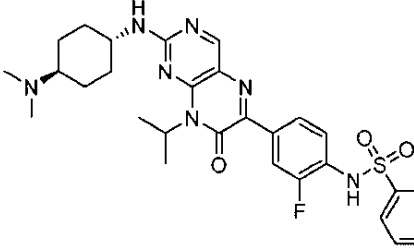
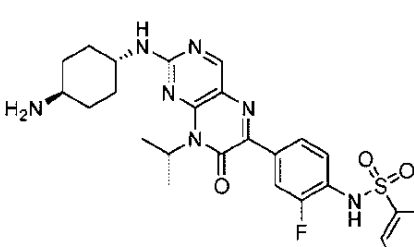
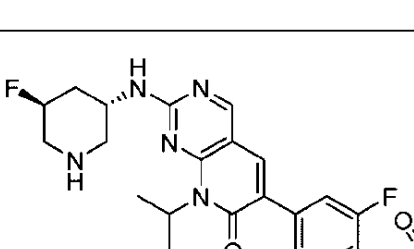
20

30

40

50

【表 100】

530		<i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド	573.18
531		2-クロロ- <i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)ベンゼンスルホンアミド	607.14
532		2-クロロ- <i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ベンゼンスルホンアミド	613.20
533		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2-クロロベンゼンスルホンアミド	585.17
534		1-(4-シアノフェニル)- <i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド	611.19

10

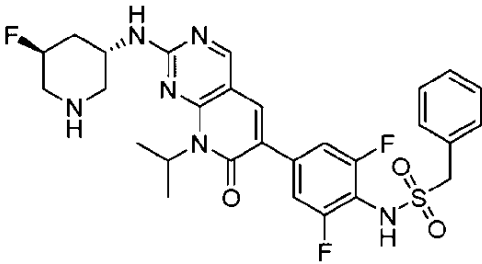
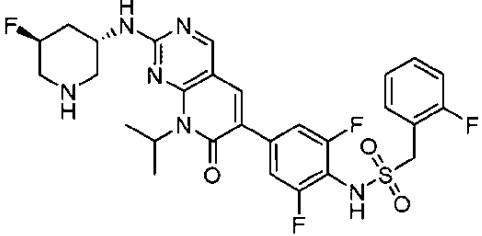
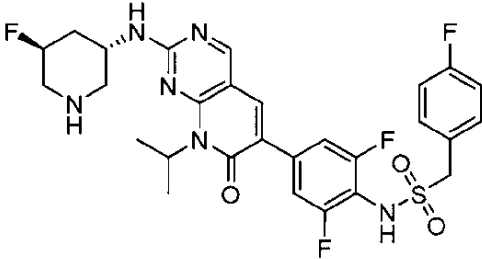
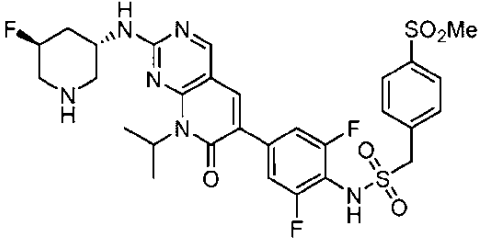
20

30

40

50

【表 101】

535		<i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド	586.20
536		<i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	604.19
537		<i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	604.19
538		<i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-4-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-(メチルスルホニル)フェニル)メタンスルホンアミド	664.17

10

20

30

40

50

【表 102】

539		<i>N</i> -(2,6-ジフルオロ-4-(2-((3 <i>S</i> ,5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-(ジフルオロメチル)フェニル)メタンスルホンアミド	636.19
540		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド	562.25
541		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	616.23
542		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	527.27
543		<i>N</i> -(6-(2-((1 <i>r</i> ,4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド	527.27

【0272】

10

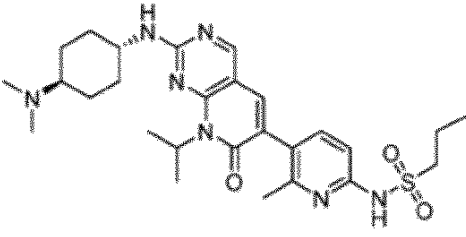
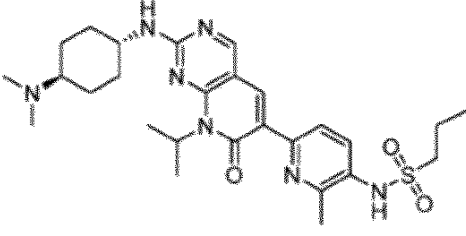
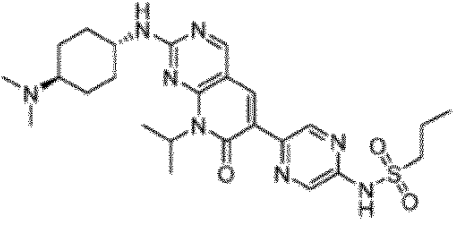
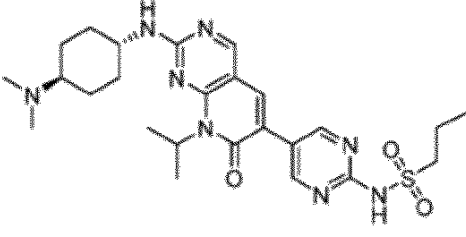
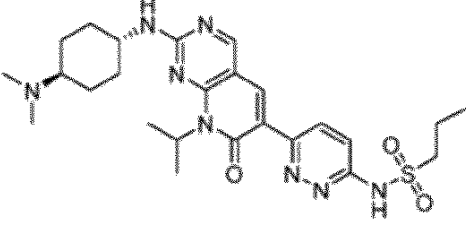
20

30

40

50

【表 103】

544		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	541.28
545		<i>N</i> -(6-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド	541.28
546		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピラジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	528.28
547		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	528.28
548		<i>N</i> -(6-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリダジン-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド	528.28

10

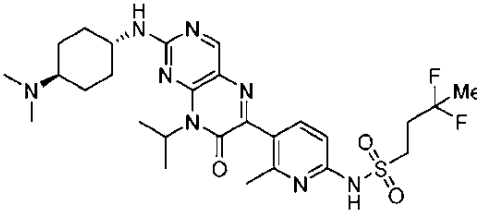
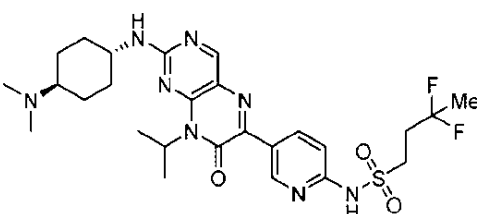
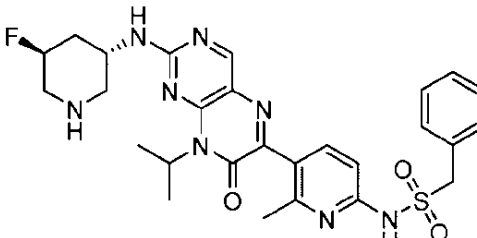
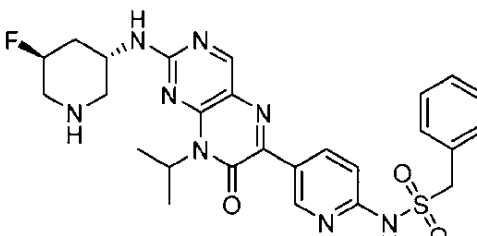
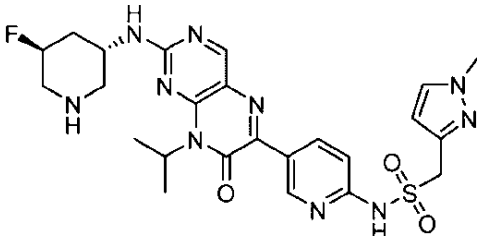
20

30

40

50

【表 104】

549		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド	592.28
550		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド	578.26
551		<i>N</i> -(5-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニルメタン sulfonylアミド	566.22
552		<i>N</i> -(5-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-フェニルメタン sulfonylアミド	552.21
553		<i>N</i> -(5-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタン sulfonylアミド	556.21

10

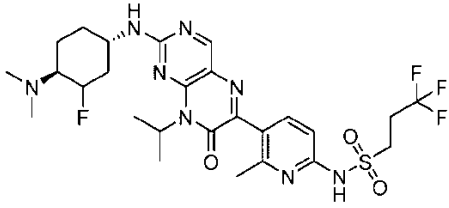
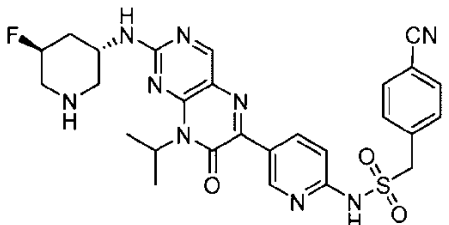
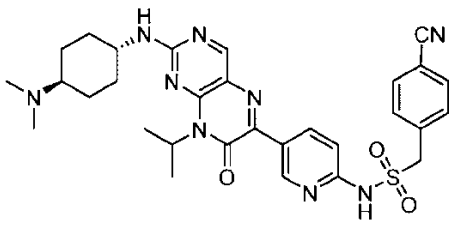
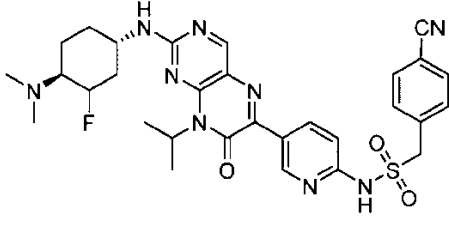
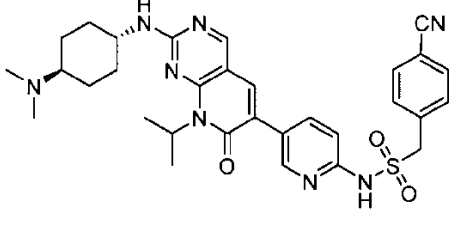
20

30

40

50

【表 106】

559		<i>N</i> -(5-(2-((<i>1S</i> , <i>4S</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	614. 24
560		1-(4-シアノフェニル)- <i>N</i> -(5-(2-((<i>3S</i> , <i>5S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	577. 20
561		1-(4-シアノフェニル)- <i>N</i> -(5-(2-((<i>1r</i> , <i>4r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	601. 26
562		1-(4-シアノフェニル)- <i>N</i> -(5-(2-((<i>1S</i> , <i>4S</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	619. 25
563		1-(4-シアノフェニル)- <i>N</i> -(5-(2-((<i>1r</i> , <i>4r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	600. 26

【0273】

10

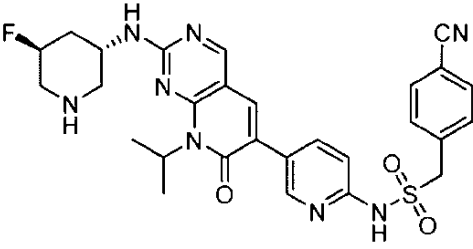
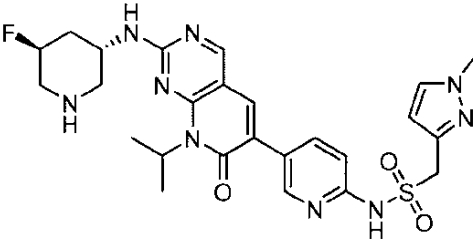
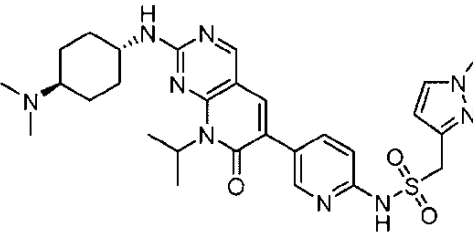
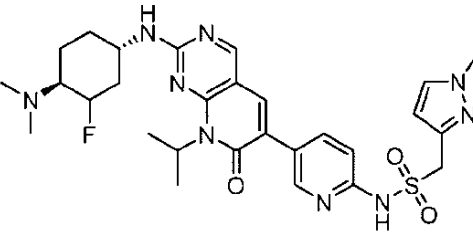
20

30

40

50

【表 107】

564		1-(4-シアノフェニル)-N-(5-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド	576.21
565		N-(5-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド	555.22
566		N-(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド	579.27
567		N-(5-(2-(((1 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド	597.26

10

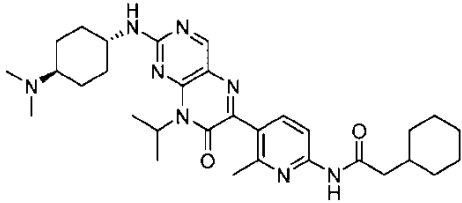
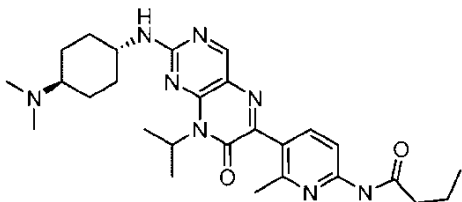
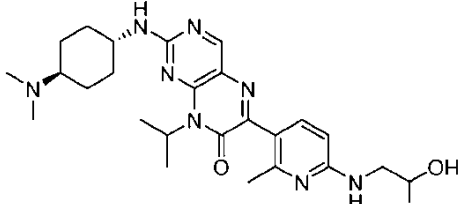
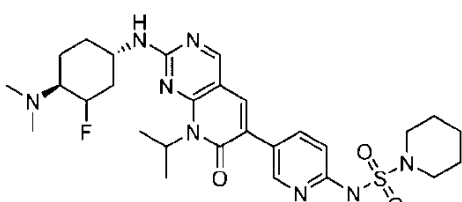
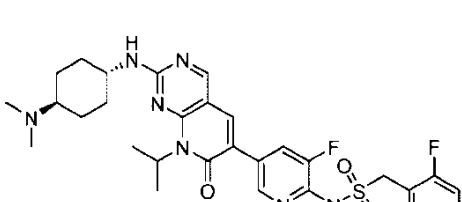
20

30

40

50

【表 108】

568		2-シクロヘキシル-N-(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)アセトアミド	560.36
569		2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-6-(6-(3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-8-イソプロピルプテリジン-7(8 <i>H</i>)-オン	532.33
570		2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-6-(2-メチル-6-((3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)ピリジン-3-イル)プテリジン-7(8 <i>H</i>)-オン	548.28
571		N-(5-(2-(((1 <i>S</i> , 4 <i>S</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ピペリジン-1-スルホンアミド	586.28
572		N-(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド	611.25

10

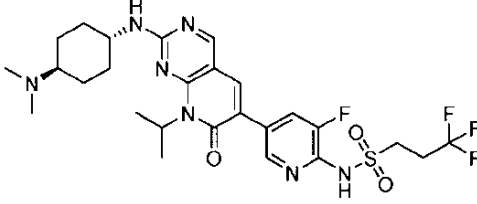
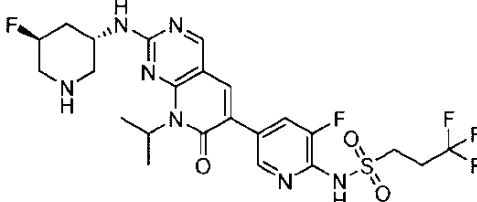
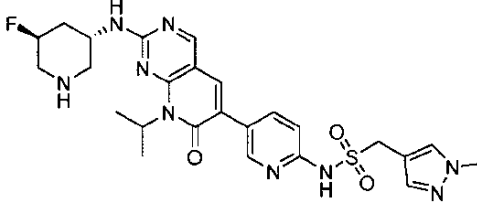
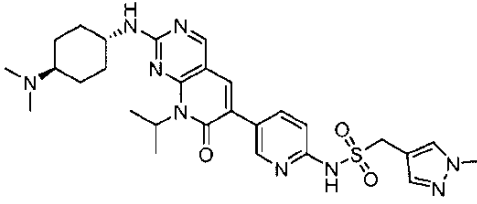
20

30

40

50

【表 109】

573		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	599. 23
574		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(3-フルオロ-5-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	575. 17
575		<i>N</i> -(5-(2-(((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メタンスルホンアミド	555. 22
576		<i>N</i> -(5-(2-(((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1 <i>H</i> -ピラゾール-4-イル)メタンスルホンアミド	579. 27

10

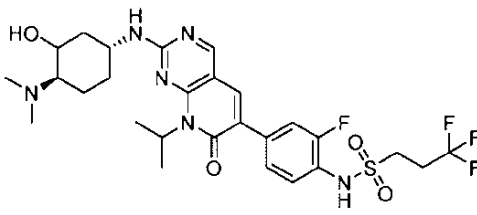
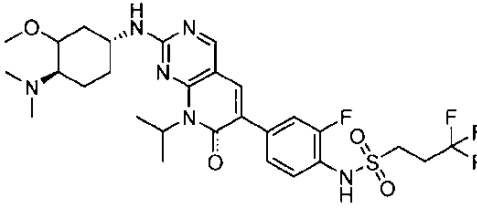
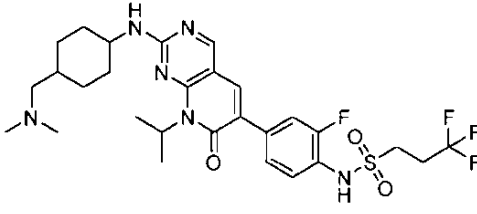
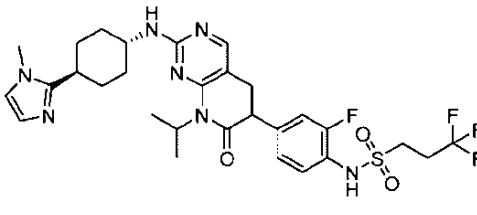
20

30

40

50

【表 1 1 0】

577		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	614. 23
578		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-メトキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	628. 25
579		<i>N</i> -(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)メチル)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	612. 25
580		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(1-メチル-1 <i>H</i> -イミダゾール-2-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	635. 23

【0 2 7 4】

10

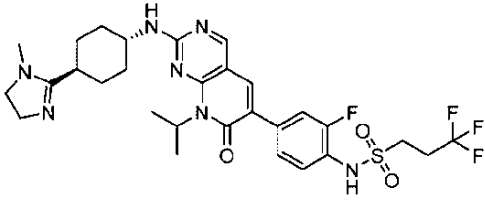
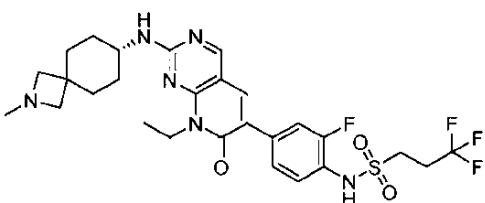
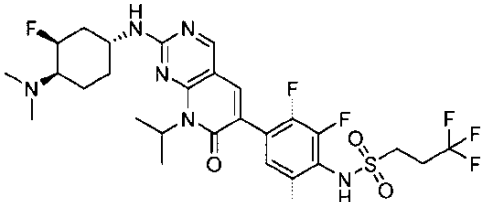
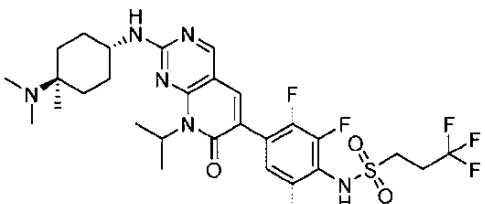
20

30

40

50

【表 1 1 1】

581		3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(1-メチル-4, 5-ジヒドロ-1 <i>H</i> -イミダゾ-ル-2-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	637.25
582		3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((2-メチル-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド	610.23
583		N-(4-(2-((1 <i>R</i> , 3 <i>S</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	652.21
584		N-(4-(2-((1 <i>r</i> , 4 <i>r</i>)-4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	648.23

10

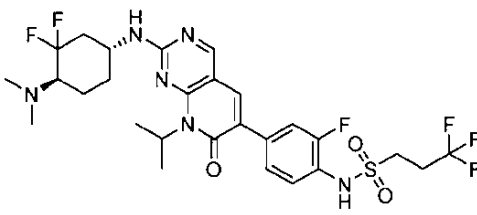
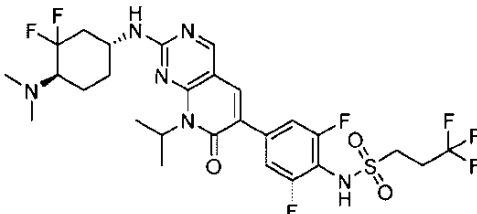
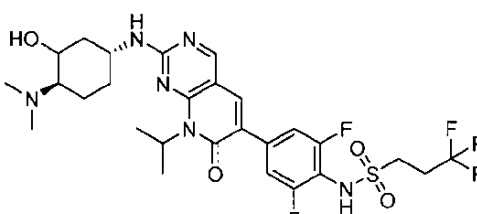
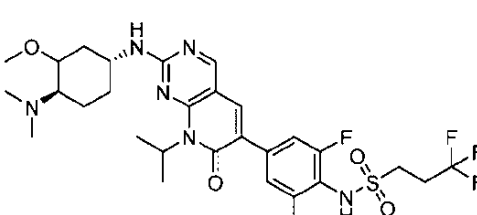
20

30

40

50

【表 1 1 2】

585		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3,3-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	634.22
586		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3,3-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	652.21
587		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	632.22
588		<i>N</i> -(4-(2-((1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-メトキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	646.24

10

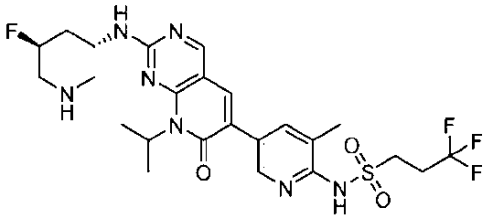
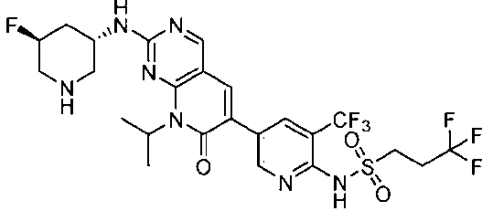
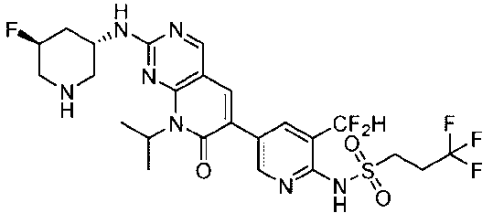
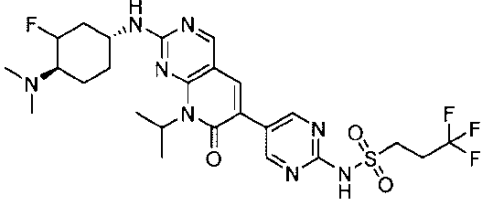
20

30

40

50

【表 1 1 3】

589		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(5-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3-メチルピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	571. 20
590		3, 3, 3-トリフルオロ- <i>N</i> -(5-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-スルホンアミド	625. 17
591		<i>N</i> -(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>S</i>)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	607. 18
592		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	600. 23

10

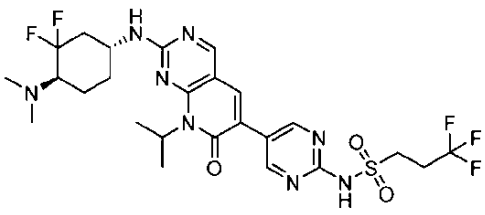
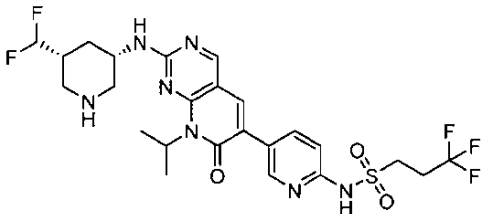
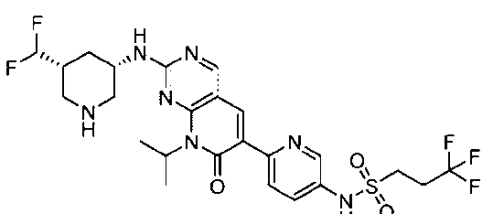
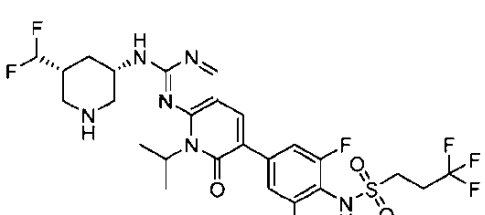
20

30

40

50

【表 1 1 4】

593		<i>N</i> -(5-(2-((1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-4-(ジメチルアミノ)-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル) ピリミジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	618. 22
594		<i>N</i> -(5-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(ジフルオロメチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	589. 19
595		<i>N</i> -(6-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(ジフルオロメチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル) ピリジン-3-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	589. 19
596		<i>N</i> -(4-(2-((3 <i>S</i> , 5 <i>R</i>)-5-(ジフルオロメチル) ピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3- <i>d</i>]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド	624. 18

【0 2 7 5】

いくつかの実施形態では、本明細書中に提供されるのは、表 1 に示されるような化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。一実施形態では、化合物は、化合物 1～95 又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩から選択される化合物である。別の実施形態では、化合物は、化合物 1～95 又はその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物である。別の実施形態では、化合物は、化合物 96～282 又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩から選択される化合物である。別の実施形態では、化合物は、化合物 96～282 又はその薬学的に許容可能な塩から選択される化合物である。別の実施形態では、本明細書中に提供されるのは、表 2 に示されるような化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩である。

【0276】

化合物の調製

本明細書に記載される化合物は、特に本明細書に含まれる説明に照らして、化学分野で周知のプロセスに類似するプロセス、及び以下に記載される他の複素環のプロセスを含む合成経路によって合成することができる：Comprehensive Heterocyclic Chemistry II, Editors Katritzky and Rees, Elsevier, 1997、例えば、第3巻；Liebigs Annalen der Chemie, (9)：1910-16, (1985)；Helvetica Chimica Acta, 41：1052-60, (1958)；Arzneimittel-Forschung, 40 (12)：1328-31, (1990)これらの各々は、参照により明示的に組み込まれる。出発材料は、一般に、Aldrich Chemicals (ウィスコンシン州ミルウォーキー)等の商業的供給源から入手可能であるか、又は方法を使用して容易に調製される（例えば、Louis F. Fieser and Mary Fieser, Reagents for Organic Synthesis, v. 1-23, Wiley, N. Y. (1967-2006 ed.)、又は補足資料を含むBeilsteins Handbuch der organischen Chemie, 4, Aufl. ed. Springer-Verlag, Berlin (Beilsteinオンラインデータベースを介しても入手可能)に記載される方法により調製される)。本明細書に記載される化合物はまた、米国特許第8476434号、米国特許第7880000号、国際公開第2005/113494号、米国特許第7868177号、及び国際公開第2007/100646号に見出される手順に従って製造することができる。

10

20

【0277】

本明細書に記載される化合物及び必要な試薬及び中間体を合成するのに有用な合成化学変換及び保護基の方法論（保護及び脱保護）には、例えば、R. Larock, Comprehensive Organic Transformations, VCH Publishers (1989)；T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, 3rd Ed., John Wiley and Sons (1999)；及びL. Paquette, ed., Encyclopedia of Reagents for Organic Synthesis, John Wiley and Sons (1995)及びその後の版が含まれる。

30

【0278】

本明細書に記載される化合物は、単独で、又は少なくとも2つ、例えば5～1000の化合物、若しくは10～100の化合物を含む化合物ライブラリとして調製することができる。本明細書に記載される式の化合物のライブラリは、コンビナトリアル「スプリットアンドミックス」アプローチによって、又は、例えば、液相若しくは固相化学のいずれかを使用する複数の並行合成によって調製することができる。したがって、本明細書に提供される更なる態様によれば、本明細書に記載される少なくとも2つの化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む化合物ライブラリが提供される。

40

【0279】

実施例は、本明細書に記載される化合物を調製するための例示的な方法を提供する。当業者であれば、他の合成経路を使用して、本明細書に記載される化合物を合成できることを理解するだろう。具体的な出発物質及び試薬を記載し、実施例で論じるものの、他の出発物質及び試薬を容易に置き換えて、様々な誘導体及び／又は反応条件を提供することができる。更に、記載された方法によって調製された例示的化合物の多くは、従来の化学を用いて本開示を考慮して更に修飾することができる。

【0280】

本明細書に記載される化合物を調製する際に、中間体の遠隔官能基（例えば、第一級又は第二級アミン）の保護が必要となる場合がある。このような保護の必要性は、離れてい

50

る官能基の性質及び調製方法の条件に応じて変わってくる。好適なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、*t*-ブトキシカルボニル (BOC)、ベンジルオキシカルボニル (CBz)、及び 9-フルオレニルメチレンオキシカルボニル (Fmoc) が含まれる。このような保護の必要性は容易に決定される。保護基及びその用途の一般的な説明については、T. W. Greene, *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, New York, 1991 を参照されたい。

【0281】

本明細書に記載される化合物を調製する方法では、反応生成物を互いに及び／又は出発物質から分離することが有利となり得る。各工程又は一連の工程の所望の生成物は、当該技術分野で一般的な技術により、所望の均一度まで分離及び／又は精製される。典型的には、そのような分離は、多相抽出、溶媒又は溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華又はクロマトグラフィを含む。クロマトグラフィは、例えば、逆位相及び順相、サイズ排除、イオン交換、高、中、及び低圧液体クロマトグラフィ方法及び装置、小規模分析、擬似移動床 (SMB) 及び分取薄層又は厚層クロマトグラフィ、並びに小規模薄層及びフラッシュクロマトグラフィの技術を含む、任意の数の方法を伴い得る。

【0282】

別の部類の分離方法は、混合物を選択した試薬で処置して、所望の生成物、未反応の出発物質、反応副産物等に結合させる、又はそうでなければ分離可能にすることを含む。このような試薬には、活性炭素、分子篩、イオン交換媒体等の吸着剤又は吸収剤が挙げられる。あるいは、試薬は、塩基性物質の場合には酸、酸性物質の場合には塩基、結合試薬、例えば抗体、結合タンパク質、選択的キレート剤、例えばクラウンエーテル、液-液イオン抽出試薬 (LIX) 等でよい。適当な分離方法の選択は、関与する材料の性質、例えば沸点及び蒸留及び昇華における分子量、クロマトグラフィにおける極性官能基の有無、多相抽出における酸性及び塩基性媒体中での材料の安定性等に応じる。

【0283】

ジアステレオマー混合物は、例えばクロマトグラフィー及び／又は分画結晶化等の方法によって、それらの物理的・化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離することができる。鏡像異性体は、適切な光学活性化合物 (例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸塩化物等のキラル補助剤) との反応により鏡像異性体混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオ異性体に対応する純粋な鏡像異性体に変換 (例えば、加水分解) することによって分離できる。また、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩のいくつかは、アトロプ異性体 (例えば、置換ビアリール) であり得る。エナンチオマーはまた、キラル HPLC カラムを使用して分離することもできる。

【0284】

光学活性分割剤を用いたジアステレオマーの生成等の方法を用いてラセミ混合物を分割することにより、その立体異性体を実質的に含まない単一の立体異性体、例えば鏡像異性体を得ることができる (Elie, E. and Wilen, S. ' ' *Stereochemistry of Organic Compounds*, ' ' John Wiley & Sons, Inc., New York, 1994; Lochmuller, C. H., (1975) *J. Chromatogr.*, 113 (3): 283-302)。本明細書に記載されるキラル化合物又はその薬学的に許容可能な塩のラセミ混合物は、以下を含む任意の適切な方法によって分離及び単離することができる: (1) キラル化合物とのイオン性ジアステレオマー塩の形成、及び分別再結晶又は他の方法による分離、(2) キラル誘導体化試薬によるジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への変換、並びに (3) キラルな条件下での実質的に純粋又は濃縮された立体異性体の分離。' ' *Drug Stereochemistry, Analytical Methods and Pharmacology*, ' ' Irving W. Wainer, Ed., Marcel Dekker, Inc., New York (1993) を参照

10

20

30

40

50

されたい。

【0285】

方法(1)では、ブルシン、キニーネ、エフェドリン、ストリキニーネ、 α -メチル- β -フェニルエチルアミン(アンフェタミン)等の鏡像異性体的に純粋なキラル塩基と、カルボン酸及びスルホン酸等の酸性官能基を有する不斉化合物との反応により、ジアステレオマー塩を形成することができる。ジアステレオマー塩は、分別再結晶又はイオンクロマトグラフィによって分離するように誘導することができる。アミノ化合物の光学異性体を分離するために、カンファースルホン酸、酒石酸、マンデル酸、若しくは乳酸等のキラルカルボン酸、又はスルホン酸を添加すると、ジアステレオマー塩が形成され得る。

【0286】

あるいは、方法(2)により、分割される基質をキラル化合物の一方の鏡像異性体と反応させてジアステレオマー対を形成する(E. and Wilen, S. ' ' *Stereochemistry of Organic Compounds* ' ', John Wiley & Sons, Inc., 1994, p. 322)。ジアステレオマー化合物は、不斉化合物をメンチル誘導体のような鏡像異性体的に純粋なキラル誘導体試薬と反応させ、続いてジアステレオマーを分離し、加水分解して、純粋な又は濃縮された鏡像異性体を得ることによって形成することができる。光学純度を決定する方法は、ラセミ混合物の塩基又は Mosher エステルである α -メトキシ- α -(トリフルオロメチル)フェニルアセテート(Jacob III, J. Org. Chem. (1982) 47: 4165)の存在下で、メンチルエステル、例えば(-)クロロギ酸メンチル等のキラルエステルを作製すること、及び2つのアトロプ異性体のエナンチオマー又はジアステレオマーの存在について¹H NMRスペクトルを分析することを含む。アトロプ異性体化合物の安定なジアステレオマーは、アトロプ異性体ナフチル-イソキノリン類を分離する方法(国際公開第96/15111号)に続く、順相及び逆相クロマトグラフィによって分離及び単離することができる。方法(3)により、キラル固定相を用いたクロマトグラフィによって2つの鏡像異性体のラセミ混合物を分離することができる(' ' *Chiral Liquid Chromatography* ' ' (1989) W. J. Lough, Ed., Chapman and Hall, New York; Okamoto, J. *Chromatogr.*, (1990) 513: 375-378)。光学回転及び円偏光二色性のような不斉炭素原子を持つ他のキラルな分子を区別するために用いられる方法によって、濃縮又は精製された鏡像異性体を区別することができる。

【0287】

化合物の投与

本明細書に記載される化合物は、処置される状態に適切な任意の経路によって投与することができる。好適な経路としては、経口、非経口(皮下、筋肉内、静脈内、動脈内、皮内、髄腔内(intrathecal)及び硬膜外を含む)、経皮、直腸、経鼻、局所(頬側及び舌下を含む)、膺内、腹腔内、肺内、及び鼻腔内が挙げられる。局所的な免疫抑制処置のために、移植前にグラフトを灌流又は他の方法で阻害剤と接触させることを含め、化合物を病変内投与により投与することができる。好ましい経路は、例えば、レシピエントの病態と共に変動し得ることが理解されるであろう。化合物が経口投与される場合、それは、薬学的に許容可能な担体又は賦形剤と共に丸薬、カプセル、錠剤等として製剤化されてもよい。化合物が非経口投与される場合、それは、下記に詳述される通り、薬学的に許容可能な非経口ビヒクルと共に注射用単位剤形で製剤化されてもよい。

【0288】

したがって、一態様では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が、本明細書に提供される。一実施形態では、本明細書に記載される化合物は、経口的又は非経口的に対象に投与することができる医薬組成物として投与される。本明細書に記載される化合物は、局所的又は非経口的使用のために製剤化することができ、化合物は、注射剤、懸濁剤、シロップ剤、クリーム剤、軟膏剤、ゲル剤、スプレー剤、溶液剤及びエマルジョンに適した溶液中に

、溶解又は他の方法で懸濁される。

【0289】

経口投与は、化合物（例えば、医薬組成物として処方される）を服用する際の患者のコンプライアンスを促進し、それによってコンプライアンス及び効力を増加させることができる。本明細書に記載される化合物を含む経口医薬組成物は、錠剤（例えば、コーティング、非コーティング、チューイング）、及びカプセル（例えば、硬質ゼラチンカプセル、軟質ゼラチンカプセル、腸溶性カプセル、及び持続放出カプセル）を含むが、これらに限定されない。錠剤は、直接圧縮、湿式造粒又は乾式造粒によって調製することができる。本明細書に記載の化合物を含む経口医薬組成物は、遅延放出又は長期放出用に製剤化することができる。

10

【0290】

ヒト患者を処置するための用量は、約10mg～約1000mgの本明細書に記載される化合物の範囲であり得る。典型的な投与量は、化合物約100mg～約300mgであり得る。用量は、特定の化合物の吸収、分布、代謝、及び排泄を含む、薬物動態学及び薬力学的性質に応じて1日1回（QID）、1日2回（BID）、又はより頻繁に投与することができる。本明細書で使用される投与とは、投与の頻度を指し、例えば、本明細書に記載される患者が投与のために服用しなければならない個々の単位の数を指すのではない。したがって、いくつかの実施形態では、患者は、2つ以上の投薬単位（例えば、2つ以上の丸剤／錠剤／カプセル剤）QDを服用する場合がある。加えて、毒性因子は、用量及び投与レジメンに影響を及ぼし得る。経口投与されるとき、丸薬、カプセル、又は錠剤を、明記された時間周期で毎日、又はそれより間隔を開けて経口摂取してよい。このレジメンは、所定回数の処置サイクルの間繰り返すことができる。

20

【0291】

処置方法

本明細書で提供される一態様では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、有効量の本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、癌、免疫障害、心臓血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌障害又は神経学的障害等のUPR経路に関連する異常な細胞増殖、機能又は挙動に起因する疾患又は障害を有する患者を処置するために有用である。本明細書で提供される方法の一実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、有効量の本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することにより、癌、免疫障害、心臓血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌障害又は神経学的障害等のUPR経路に関連する異常な細胞増殖、機能又は挙動に起因するIRE1関連の疾患又は障害を有する患者を処置するために有用である。

30

【0292】

本明細書に記載のIRE1関連の疾患又は障害を有する患者に有効量の本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することによって、IRE1関連の疾患又は障害を処置する方法が本明細書で提供される。別の実施形態では、有効量である本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、癌を有する患者に投与することによる、癌を処置する方法が提供される。一実施形態では、癌はIRE1関連の疾患又は障害である。

40

【0293】

本明細書で提供される方法は、固形腫瘍／癌の処置を含む。例えば、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与は、乳癌、卵巣癌、子宮頸癌、前立腺癌、精巣癌、尿生殖路癌、食道癌、喉頭癌、神経膠芽腫、神経芽細胞腫、胃癌（stomach cancer）、皮膚癌、ケラトアカントーマ、肺癌、類表皮癌腫、大細胞癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、小細胞癌腫、肺腺癌腫、骨癌、結腸癌、腺腫、膵癌、腺癌腫、甲状腺癌、濾胞状腺癌腫、未分化癌腫、乳頭癌腫、精上皮癌、黒色腫、肉腫、膀胱癌腫（bladder carcinoma）、肝臓癌腫及び胆道癌、腎臓癌腫、口腔癌、鼻咽頭癌、咽頭癌、口唇癌、舌癌、口こう癌小腸癌、結腸直腸癌、大腸癌、大腸癌、直腸癌、直腸癌、気管支癌、肝細胞癌、胃癌（gastric cancer）子宮内膜癌、メ

50

ラノーマ、腎臓癌、膀胱癌 (urinary bladder cancer)、子宮体癌、及び子宮頸癌を有する患者に対して実施することができる。

【0294】

別の実施形態では、本明細書で提供される方法は、有効量の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、癌を有する患者に投与することによる癌の処置を含み、癌には、扁平上皮癌腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌 (NSCLC)、肺腺癌腫、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌、消化管癌、食道癌腫、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌腫、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝細胞癌腫 (HCC)、肛門癌腫、陰茎癌腫、又は頭頸部癌が含まれる。

10

【0295】

特定の実施形態において、癌は乳癌である。乳癌は、当技術分野で理解されるように、ステージ I、II、III 又は IV であり得る。一実施形態では、乳癌は、トリプルネガティブ乳癌 (triple negative breast cancer: TNBC) である。別の実施形態では、乳癌は、Her2 陰性乳癌である。

【0296】

別の態様では、例えば、リンパ腫、リンパ性白血病 (急性 (ALL) 及び慢性 (CLL))、多発性骨髄腫 (MM)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、骨髄増殖性疾患 (MPD)、又は非ホジキンリンパ腫等の血液癌を処置する方法が、本明細書に提供される。一実施形態では、本明細書に記載の方法は、本明細書に記載の有効量の化合物を投与することによる、リンパ腫、リンパ性白血病、多発性骨髄腫 (MM)、急性骨髄性白血病 (AML)、慢性骨髄性白血病 (CML)、骨髄異形成症候群 (MDS)、又は骨髄増殖性疾患 (MPD) の処置を含む。

20

【0297】

一実施形態では、有効量の本明細書に記載の化合物を、MM を有する患者に投与することによって、MM を処置する方法である。MM は、当技術分野で理解されるように、ステージ I、II、III 又は IV であり得る。別の実施形態では、有効量である本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、AML を有する患者に投与することによる、AML を処置する方法が提供される。AML は、当技術分野で理解されるように、ステージ I、II、III 又は IV であり得る。別の実施形態では、有効量である本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、CML を有する患者に投与することによる、CML を処置する方法が提供される。CML は、当技術分野で理解されるように、ステージ I、II、III 又は IV であり得る。別の実施形態では、有効量である本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、MDS を有する患者に投与することによる、MDS を処置する方法が提供される。そのような癌は、本明細書で提供されるように再発性又は難治性であり得ることが更に理解される。

30

【0298】

一態様では、有効量の本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を IRE1 関連疾患又は状態を有する患者に投与することを含む、患者における IRE1 関連疾患又は障害を処置する方法が提供される。別の態様では、本方法は、有効量の、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び 1 種以上の薬学的に許容可能な担体賦形剤を含む医薬組成物を、IRE1 関連疾患又は状態を有する患者に投与することを含む。いくつかの実施形態では、化合物は、表 1 若しくは表 2 から選択されるか、又はその薬学的に許容可能な塩である。いくつかの実施形態では、患者は、ヒト患者である。

40

【0299】

一実施形態では、癌は、IRE1 媒介癌 (すなわち、対照と比較して IRE1 の異常な発現又は活性を有する癌) である。一実施形態では、IRE1 媒介癌は、IRE1 の発現増加を有する。別の実施形態では、IRE1 媒介癌は、IRE1 の活性増加を有する。このような増加は対照について測定することができる (例えば、所定の IRE1 機能、発現、活性を有する患者に対して; 又は、例えば、本明細書に記載される化合物又はその薬学

50

的に許容可能な塩による処置の前、処置中、又は処置後の単一の患者における測定)。上記の癌には、IRE 1 媒介癌が含まれる。

【0300】

別の態様では、本明細書では、IRE 1 関連疾患又は障害を処置するための方法における使用のための、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。一態様では、IRE 1 関連疾患又は障害の処置のための医薬の製造における、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。

【0301】

IRE 1 関連疾患又は障害を有する患者に有効量の本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを含む、患者におけるIRE 1 関連疾患又は障害を処置する方法のいくつかの実施形態において、本方法は、抗炎症剤、コルチコステロイド、免疫調節剤、本明細書に記載の抗癌剤、アポトーシスエンハンサ、ニューロトロフィック因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を処置するための薬剤、糖尿病処置剤、代謝障害を処置するための薬剤、自己免疫障害を処置するための薬剤、免疫不全障害処置剤、及びこれらの組み合わせからなる群から選択される1種以上の追加の治療剤を投与することを更に含む。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、コルチコステロイド、プロテアソーム阻害剤、IMiD、抗体、又はそれらの組み合わせである。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、プロテアソーム阻害剤（例えば、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ、又はイキサゾミブ）である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、IMiD（例えば、レナリドミド又はボマリドミド）である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、抗体（例えば、抗CD38抗体、抗VEGF-A抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体又は抗インターロイキン-6抗体）である。いくつかの実施形態では、追加の治療剤は、コルチコステロイド（例えば、デキサメタゾン）である。いくつかの実施形態では、本方法は、放射線療法を更に含む。

【0302】

本明細書中に記載される方法及び使用はまた、化合物又はその薬学的に許容可能な塩が、抗炎症剤、コルチコステロイド、免疫調節剤、本明細書中に記載される抗癌剤、アポトーシス促進剤、神経栄養因子、心血管疾患を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液障害を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、代謝障害を処置するための薬剤、自己免疫障害を処置するための薬剤、免疫不全障害を処置するための薬剤、及びそれらの組み合わせからなる群から選択される1種以上の追加の治療剤と組み合わせて投与される実施形態を含む。

【0303】

本明細書で提供される方法の一実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイド、プロテアソーム阻害剤、免疫調節剤、抗CD38抗体、抗VEGF-A抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、若しくは抗インターロイキン-6抗体、又はそれらの組み合わせを含む1つ以上の追加の治療剤と組み合わせて投与される。

【0304】

本明細書で提供される方法の別の実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載されるように組み合わせて投与され、追加の治療剤は、コルチコステロイド、プロテアソーム阻害剤、IMiD、抗体、又はそれらの組み合わせである。

【0305】

一実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、プロテアソーム阻害剤と組み合わせて投与される。一実施形態では、プロテアソーム阻害剤は、カルフィルゾミブ、ボルテゾミブ又はイキサゾミブを含む。一実施形態では、IMiDがレナリドミド又はボマリドミドである場合、化合物又はその薬学的に許容可能な塩をIMiDと組み合わせて投与する。本明細書で提供される方法の一実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、コルチコステロイドと組み合わせて投与され、コルチコステロイドはデキサメタゾンを含む。

【0306】

別の実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、抗PD-L1抗体と組み合わせて投与される。抗PD-L1抗体は、アベルマブ、デュルバルマブ、又はアテゾリズマブであり得る。更に別の実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、抗PD-1抗体と組み合わせて投与される。抗PD-1抗体は、ペンブロリズマブ又はニボルマブであり得る。

【0307】

本明細書で提供される方法はまた、放射線療法の投与を更に含むことができる。特定の実施形態では、放射線療法は、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与前に投与することができる。

【0308】

IRE1関連疾患又は障害を処置するための方法における使用のための、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が更に提供され、IRE1関連疾患又は障害は、本明細書に記載の通りである。一実施形態では、本明細書に記載されるような化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、上記で示されるような癌を処置する方法において使用するためのものである。好ましい実施形態では、癌は、MM、AML、CML又はMDSである。

【0309】

IRE1関連疾患又は障害を処置するための医薬の製造における本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用であって、IRE1関連疾患又は障害が本明細書に記載の通りである使用を、本明細書中に更に提供する。一実施形態では、IRE1関連疾患又は障害が上記の癌である。好ましい実施形態では、癌は、MM、AML、CML又はMDSである。方法（例えば、処置方法）に言及する本明細書の実施形態は、本明細書に記載の使用又は使用のための化合物を更に指す場合があることを理解されたい。

【0310】

本明細書に記載される方法及び使用はまた、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与を受ける前に1つ以上の治療法で以前に処置された患者にも適用可能である。特に本明細書に記載されるような血液癌のために、患者が1つ以上の処置レジメンで処置され得ることは当技術分野で周知である。癌は再発性又は難治性（ r/r ）（例えば、 rr MM、 rr AML、 rr CML又は rr MDSを有する患者）であり得る。「難治性」癌は、積極的な処置にもかかわらず進行する癌を指す。「再発性」癌は、一般に、1つ以上の抗癌剤による処置が成功した後に処置していない状態で生じる癌を指す。したがって、一実施形態では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することによって、そのような癌を有する患者の r/r 癌（例えば、 rr MM、 rr AML、 rr CML又は rr MDS）を処置する方法が本明細書で提供される。そのような方法は、上に示されるような本明細書に記載される1種以上の抗癌剤との同時投与を含み得る。

【0311】

したがって、一実施形態では、患者は、1種以上の抗癌剤で処置されていてもよい。特定の一実施形態では、患者は、血液学的疾患（例えば、MM又はAML等）を処置するために、本明細書中に提供されるような2つ又はそれを超える抗癌剤で処置されている。一実施形態では、本明細書中に提供される方法に従って処置される患者には、1つ以上のプロテアソーム阻害剤（例えば、ボルテゾミブ、カルフィルゾミブ又はイキサゾミブ等）が以前に投与されている。一実施形態では、本明細書で提供される方法に従って処置された患者は、サリドマイド、レナリドミド、又はボマリドマイド等の1種以上のIMiDを以前に投与されている。別の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って処置された患者は、化学療法（例えば、シタルビン、クラドリビン、フルダラビン、ミトキサントロン、エトポシド、6-TG、ヒドロキシウレア、メトトレキサート、デシタビン、又はアントラサイクリン）を以前に投与されている。別の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って処置された患者は、デキサメタゾン等の1つ以上のコルチコステロイドを以

10

20

30

40

50

前に投与されている。そのようなコルチコステロイドは、当技術分野で理解されているように、他の抗癌剤と共に投与されることが多い。更に別の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って処置された患者は、例えば、ダラツムマブ、ゲムツズマブオゾガマイシン、アテゾリズマブ、アレムツズマブ、リツキシマブ、オビヌツズマブ、又はオファツムマブ等の1つ以上の抗体を以前に投与されている。更に別の実施形態では、本明細書中に提供される方法に従って処置される患者には、1つ以上のFLT3阻害剤（例えばミドスタウリン又はグリテルチニブ）が以前に投与されている。更に別の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って処置された患者は、ベネトクラックス又はナビトクラックス等の1種以上のBcl-2阻害剤を以前に投与されている。更に別の実施形態では、本明細書中に提供される方法に従って処置される患者には、イブルチニブ、イデラリシブ又はデュブリシブのうちの1種以上が以前に投与されている。別の実施形態では、本明細書で提供される方法に従って処置された患者は、プロテアソーム阻害剤、及び必要に応じてコルチコステロイドと組み合わせて、本明細書に記載されるIMiDを以前に投与されている。

10

【0312】

本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、第一選択（1L）療法（例えば、化学療法を含む別の抗癌剤の投与前の投与）として投与することができる。したがって、特定の例では、患者は化学療法未経験であり得る。

【0313】

本明細書に記載の方法は、本明細書で提供される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物の投与を含むことが理解される。そのような医薬組成物はまた、1種以上の薬学的に許容可能な担体賦形剤を含む。いくつかの実施形態では、化合物は、表1若しくは表2から選択されるか、又はその薬学的に許容可能な塩である。一実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、表1に記載のものである。一実施形態では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、表2に記載のものである。

20

【0314】

本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩による、そのような処置を必要とするヒト又は動物の患者におけるIRE1活性の異常なレベルによって引き起こされる疾患を処置する方法もまた、本明細書に提供される。この疾患はIRE1活性が低すぎるか又は高すぎるのが原因で発生する場合がある。例えば、この疾患は、IRE1活性の低下、又はIRE1活性の異常な高まり（例えば、IRE1の機能亢進）によって引き起こされ得る。この方法は、有効量の、IRE1活性を調節する本明細書中に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩（IRE1モジュレータ化合物）を患者に投与する工程を含む。

30

【0315】

本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩による、そのような処置を必要とするヒト又は動物の患者におけるIRE1活性の異常なレベルによって引き起こされる疾患を処置する方法もまた、本明細書に提供される。この疾患はIRE1活性が低すぎるか又は高すぎるのが原因で発生する場合がある。例えば、この疾患は、IRE1活性の低下、又はIRE1活性の異常な高まり（例えば、IRE1の機能亢進）によって引き起こされ得る。本方法は、本明細書に記載されている、有効量のIRE1モジュレータである化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、患者に投与することを含む。

40

【0316】

IRE1欠乏症は、特定の対象又は健常対象集団において、正常レベルのIRE1活性と比較して、IRE1活性量が低下している。IRE1活性の減少は過剰量のミスフォルダタンパク質蓄積をもたらし、それにより病態を引き起こす。

【0317】

IRE1機能亢進は、特定の対象又は健常対象集団において、IRE1活性の正常レベルと比較して、IRE1活性量が増加している。増加した量のIRE1活性量は、例えば、過剰な量の細胞増殖をもたらし、それによって疾患状態を引き起こす可能性がある。

50

【0318】

いくつかの実施形態では、疾患は、IRE1欠乏と関連する。そのような疾患には、囊胞性線維症、網膜色素変性、糖尿病、又は神経変性疾患が含まれるが、これらに限定されない。神経変性疾患には、アレキサンダ病、アルペル病、アルツハイマ病、筋萎縮性側索硬化症、毛細血管拡張性運動失調症、バッテン病（スピルマイヤ・フォクト・シェーグレン・バッテン病（Spielmeier-Vogt-Sjogren-Batten disease）としても知られる）が含まれ得る。ウシ海綿状脳症（Bovine spongiform encephalopathy：BSF）、カナバン病、コケイン症候群、皮質基底核変性症、クロイツフェルト・ヤコブ病、ハンチントン病、HIV関連認知症、ケネディ病、クラッペ病、レヴィ小体病、マシャド・ジョセフ病（脊髄小脳失調症3型）、多発性硬化症、多発性萎縮症、ナルコレプシ、神経ボレリア症、パーキンソン病、ペリツェウス・メルツバッヘル病、ピック病、原発性側索硬化症、プリオン病、レフサム病、サンドホフ病、シルダ病、悪性貧血に続発する脊髄の亜急性複合変性症、統合失調症、脊髄小脳失調（特性の異なる複数のタイプ）、脊髄性筋萎縮症、又は脊髄ろう。

10

【0319】

他の実施形態では、疾患は、異常に高いIRE1と関連する。このような疾患は、癌、炎症性疾患、及び自己免疫疾患を含むが、これらに限定されない。例示的な癌としては、乳癌及び多発性骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、疾患は、多発性骨髄腫である。一実施形態では、疾患は、トリプルネガティブ乳癌である。例示的な炎症性疾患は、喘息、慢性炎症、慢性前立腺炎、糸球体腎炎、過敏症、炎症性腸疾患、骨盤内炎症性疾患；再灌流障害、関節リウマチ、移植拒絶反応、及び血管炎が挙げられるが、これらに限定されない。例示的な自己免疫疾患としては、XBP1関連クローン病、セリアック病、1型糖尿病（diabetes mellitus type 1：IDDM）、全身性エリテマトーデス（systemic lupus erythematosus：SLE）、シェーグレン症候群、チャーグ・ストラウス症候群、橋本甲状腺炎、グレーブス病、特発性血小板減少性紫斑病、及び関節リウマチが挙げられるが、これらに限定されない。一実施形態では、疾患は、XBP1結合である。クローン病。

20

【0320】

一態様では、有効量である本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することによって、アテローム性動脈硬化症又はアテローム性動脈硬化症の進行を処置する方法が、本明細書で提供される。一実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与は、アテローム硬化性病変におけるマクロファージの数を減少させる。このような減少は、いくつかの実施形態では、アポトーシス状態を変化させることなく付与することができる。別の実施形態では、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与は、IL-1 β 、CCL2、及びケモカイン受容体2の産生を阻害又は減少させる。

30

【0321】

医薬品製剤

本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、医薬組成物として標準的な薬学的実践に従って製剤化することができる。したがって、本明細書では、化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び1種以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む医薬組成物が、更に提供される。

40

【0322】

典型的な製剤は、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と賦形剤とを混合することによって調製される。適当な担体、希釈剤及び賦形剤としては、炭水化物、ワックス、水溶性及び／又は膨潤性ポリマー、親水性又は疎水性材料、ゼラチン、油、溶媒、水等の材料が挙げられるが、これらに限定されない。使用される特定の賦形剤は、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が適用される手段及び目的に依存する。溶媒は、一般的に哺乳動物に投与するために、安全（GRAS）であると認識される溶媒に基づいて選択される。一般に、安全な溶媒は、水及び水に可溶性又は混和性である

50

他の非毒性溶媒等の非毒性水性溶媒である。好適な水性溶媒としては、水、エタノール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコール（例えば、PEG 400、PEG 300）等、及びそれらの混合物を含む。製剤はまた、薬物（すなわち、本明細書に記載の化合物又はその医薬組成物）の的確な提示を提供するか、又は医薬品（すなわち、薬剤）の製造を補助するために、1つ以上の緩衝剤、安定化剤、界面活性剤、湿潤剤、潤滑剤、乳化剤、懸濁化剤、防腐剤、抗酸化剤、オパーク剤（opaquing agent）、流動促進剤、加工助剤、着色剤、甘味剤、芳香剤、香味剤及び他の既知の添加剤も含み得る。

【0323】

製剤は、従来の溶解手順及び混合手順を使用して調製することができる。例えば、原薬（bulk drug substance）（すなわち、本明細書に記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又はその安定化形態（例えば、シクロデキストリン誘導体との複合体又は他の既知の複合体形成剤）が、上述の賦形剤のうちの1つ以上の存在下で、好適な溶媒に溶解される。本発明に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、典型的には、容易に制御可能な薬物投与量を提供し、所定のレジメンで患者コンプライアンスを可能にするように医薬剤形に製剤化される。

【0324】

適用のための医薬組成物（又は製剤）は、薬物を投与するために使用される方法に応じて多様な方法で包装されてもよい。一般的に、分配用物品は、薬学的製剤をその中に適した形態で配置した容器を含む。好適な容器は、ボトル（プラスチック及びガラス）、小袋、アンプル、プラスチックバッグ、及び金属シリンダ等の材料が挙げられる。容器はまた、パッケージの内容物への不用意なアクセスを防止するための不正開封防止アセンブリを含んでもよい。それに加えて、容器は、容器の内容物を説明するラベルをその上に配置している。ラベルはまた、適切な注意書きを含んでいてもよい。

【0325】

本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の医薬製剤は、様々な経路及びタイプの投与用に調製することができる。例えば、所望の純度を有する本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、必要に応じて、凍結乾燥製剤、粉碎粉末、又は水溶液の形態で、1つ以上の薬学的に許容可能な賦形剤（Remington's Pharmaceutical Sciences (1980) 16th edition, Osol, A. Ed.）と混合することができる。製剤は、周囲温度で、適切なpHで、及び所望の度合いの純度で、生理学的に許容される担体、すなわち、用いられる用量及び濃度においてレシピエントに対して非毒性である担体と混合することによって行われてもよい。製剤のpHは、具体的な用途及び化合物の濃度に主に依存するが、約3～約8の範囲であってもよい。例えば、pH 5の酢酸緩衝液中の製剤は、好適な実施形態であり得る。

【0326】

医薬組成物は、通常、固体組成物、凍結乾燥製剤、又は水溶液として保存することができる。

【0327】

本明細書に記載される医薬組成物は、十分な医学的実用性に合わせた様式で、すなわち、量、濃度、スケジュール、コース、ビヒクル及び投与経路で製剤化され、処方され、投与され得る。これに関連して考慮すべき要因としては、処置される特定の疾患、処置される特定の哺乳動物、個々の患者の臨床状態、疾患の原因、薬剤の送達部位、投与方法、投与スケジュール、及び医療従事者に既知である他の要因が挙げられる。投与される化合物の有効量は、このような考慮によって管理され、過剰増殖性障害を改善又は処置するために必要な最小の量である。

【0328】

一般的な提案として、非経口的に投与される阻害剤の初回の薬学的有効量は、1日当たり患者の体重の約0.01～100 mg/kg、すなわち約0.1～20 mg/kgの範囲であることになり、使用される化合物の典型的な初期範囲は、0.3～15 mg/kg/日であることになる。別の実施形態では、本明細書に記載の医薬組成物は、有効量の化

合物又はその薬学的に許容可能な塩を約：1mg～10mg；10mg～25mg；20mg～50mg；50mg～75mg；70mg～100mg；100mg～150mg；100mg～200mg；100mg～500mg；200mg～500mg；250mg～500mg；500mg～1000mg；又は750mg～1000mgの量で含む。

【0329】

許容される薬学的に許容可能な賦形剤は、レシipientに対し、用いられる投薬量及び濃度で無毒であり、緩衝液（リン酸、クエン酸、及び他の有機酸等）；アスコルビン酸及びメチオニンを含む酸化防止剤、保存剤（オクタデシルジメチルベンジル塩化アンモニウム；塩化ヘキサメトニウム；塩化ベンザルコニウム、塩化ベンゼトニウム；フェノール、ブチル、若しくはベンジルアルコール；アルキルパラベン（メチル若しくはプロピルパラベン等）；カテコール；レゾルシノール；シクロヘキサノール；3-ペンタノール；及びm-クレゾール等）；低分子量（約10残基未満）ポリペプチド；タンパク質（血清アルブミン、ゼラチン、若しくは免疫グロブリン等）；親水性ポリマー（ポリビニルピロリドン等）；アミノ酸（グリシン、グルタミン、アスパラギン、ヒスチジン、アルギニン、若しくはリジン等）；単糖類、二糖類、及び他の糖鎖（グルコース、マンノース、若しくはデキストリンを含む）；キレート剤（EDTA等）；糖類（スクロース、マンニトール、トレハロース、若しくはソルビトール等）；塩形成対イオン（ナトリウム等）；金属錯体（例えば、Zn-タンパク質錯体）；及び／又は非イオン性界面活性剤（TWEEN（商標）、PLURONICS（商標）、若しくはポリエチレングリコール（PEG）等）を含む。活性薬学的成分はまた、例えば、コアセルベーション技法によって、又は界面重合によって調製されるマイクロカプセル中に、例えば、それぞれ、ヒドロキシメチルセルロース又はゼラチン-マイクロカプセル及びポリ（メチルメタクリレート）マイクロカプセル中に、コロイド薬物送達系（例えば、リポソーム、アルブミンマイクロスフェア、マイクロ乳濁液、ナノ粒子、及びナノカプセル）中又はマクロ乳濁液中に取り込まれてもよい。そのような技術は、Remington's Pharmaceutical Sciences 16th edition, Osol, A. Ed., 1980に開示されている。

【0330】

本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の徐放性調製物を調製してもよい。徐放性製剤の好適な例としては、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有する固体疎水性ポリマーの半透過性マトリックスが挙げられ、このマトリックスは、例えば、フィルム又はマイクロカプセル等の成型物品の形態である。徐放性マトリックスの例としては、ポリエステル、ヒドロゲル（例えば、ポリ（2-ヒドロキシエチルメタクリレート）、又はポリ（ビニルアルコール））、ポリラクチド（米国特許第3773919号明細書）、L-グルタミン酸とガンマー-L-グルタミン酸エチルとのコポリマー、非分解性のエチレン酢酸ビニル、LUPRON DEPOT（商標）等の分解性の乳酸-グリコール酸コポリマー（乳酸-グリコール酸コポリマー及び酢酸ロイプロリドから構成される注射用マイクロスフェア）、並びにポリ-D-（-）-3-ヒドロキシ酪酸が挙げられる。

【0331】

製剤は、本明細書に詳述される投与経路に適したものを含む。製剤は、都合良く、単位剤形で提示されてもよく、任意の方法によって調製され得る。技術及び製剤は一般に、Remington's Pharmaceutical Sciences (Mack Publishing Co., Easton, PA)に見出される。かかる方法は、活性成分を、1つ以上の副成分を構成する担体と会合させる工程を含む。一般に、製剤は、活性成分を液体担体若しくは微粉化固体担体、又はその両方と均一かつ密接に会合させ、次いで、必要に応じて、生成物を成形することによって調製される。

【0332】

経口投与に適した本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の処方物は、

各々が所定量のそのような化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含有する、丸剤、カプセル剤、カシェ剤又は錠剤のような別個の単位として調製することができる。圧縮された錠剤は、好適な機械内で、必要に応じて結合剤、潤滑剤、不活性希釈剤、防腐剤、表面活性剤、又は分散剤等と混合された、粉末又は顆粒としての自由流動形態の活性成分を圧縮することにより調製され得る。成形された錠剤は、好適な機械内で湿らせた粉末化活性成分と不活性液体希釈剤との混合物を成形することにより作製され得る。錠剤は、必要に応じてコーティングされるか、又は溝を入れられてもよく、必要に応じてそれからの活性成分の緩徐化された、又は制御された放出を提供するように製剤化される。錠剤、トローチ、ロゼンジ、水性又は油性懸濁液、分散性粉末若しくは顆粒、乳濁剤、硬若しくは軟カプセル、例えば、ゼラチンカプセル、シロップ、又はエリキシル剤が経口使用のために調製され得る。経口使用が意図される本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の製剤は、医薬組成物を製造する任意の方法に従って調製されてもよく、かかる組成物は、口当たりの良い調製物を提供するために、甘味剤、香味剤、着色剤及び防腐剤を含む1つ以上の薬剤を含有してもよい。錠剤の製造に適した非毒性の薬学的に許容可能な賦形剤と混合した有効成分を含有する錠剤が許容され得る。これらの賦形剤は、例えば、炭酸カルシウム若しくは炭酸ナトリウム、ラクトース、リン酸カルシウム若しくはリン酸ナトリウム等の不活性希釈剤、コーンスターチ又はアルギン酸等の顆粒化剤及び崩壊剤、デンプン、ゼラチン又はアカシア等の結合剤、及びステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸又はタルク等の潤滑剤であり得る。錠剤はコーティングされていなくても、又は胃腸管での崩壊及び吸収を遅らせるためのマイクロカプセル化を含む既知の技法によりコーティングされてもよく、それにより、より長い期間にわたって持続作用を提供する。例えば、モノステアリン酸グリセリル又はジステアリン酸グリセリル等の時間遅延材料を、単独で、又はワックスと共に用いることができる。

【0333】

眼又は他の外部組織、例えば、口及び皮膚の処置のために、製剤は、好ましくは、0.075～20%w/wの量の有効成分を含有する局所軟膏又はクリームとして塗布される。軟膏中に製剤化される場合、活性成分は、パラフィン系又は水混和性軟膏基剤のいずれかと共に用いることができる。あるいは、活性成分は、水中油型クリーム基剤と共にクリームに製剤化され得る。所望する場合、クリーム基剤の水相は、多価アルコール、すなわち、プロピレングリコール、ブタン-1,3-ジオール、マンニトール、ソルビトール、グリセロール、ポリエチレングリコール（PEG400を含む）及びこれらの混合物等、2つ以上のヒドロキシル基を有するアルコールを含み得る。局所用製剤は、所望により、皮膚又は他の患部を通した活性成分の吸収又は浸透を増強する化合物を含み得る。このような皮膚浸透促進剤の例としては、ジメチルスルホキシド及び関連類似体が挙げられる。本明細書で提供される組成物の乳濁剤の油性相は、既知の様式で、既知の成分から構成され得る。相は単に乳化剤を含み得るが、望ましくは、少なくとも1つの乳化剤と脂肪若しくは油との、又は脂肪及び油の両方との混合物を含む。好ましくは、親水性乳化剤は、安定化剤として作用する親油性乳化剤と共に含まれる。油及び脂肪の両方を含むことも好ましい。まとめると、安定化剤を伴う、又は伴わない乳化剤は、いわゆる乳化ワックスを構成し、油及び脂肪と共にワックスは、クリーム製剤の油性分散相を形成する、いわゆる乳化軟膏基剤を構成する。本明細書に記載される製剤に使用するのに適した乳化剤及び乳化安定化剤としては、Tween（登録商標）60、Span（登録商標）80、セトステアリルアルコール、ベンジルアルコール、ミリスチルアルコール、モノステアリン酸グリセリル及びラウリル硫酸ナトリウムが挙げられる。

【0334】

本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む水性懸濁液は、水性懸濁液の製造に好適な賦形剤と混合した活性材料を含有し得る。このような賦形剤としては、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロース、ポビドン、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、ポリビニルピロリドン、トラガカントガム、及びアカシアガム等の懸濁化剤、天然に存在するホスファチド

10

20

30

40

50

(例えば、レシチン)、アルキレンオキシドと脂肪酸(例えば、ステアリン酸ポリオキシエチレン)との縮合生成物、エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコール(例えば、ヘプタデカエチレンオキシセタノール)との縮合生成物、エチレンオキシドと脂肪酸及び無水ヘキシトール由来の部分エステル(例えば、ポリエチレンソルビタンモノオレート)との縮合生成物等の分散剤又は湿潤剤が挙げられる。水性懸濁液はまた、1つ以上の防腐剤、例えば、エチル又はn-プロピルp-ヒドロキシベンゾエート、1つ以上の着色剤、1つ以上の香味剤、及びスクロース又はサッカリン等の1つ以上の甘味剤も含有する。

【0335】

本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の医薬組成物は、水性又は油性の滅菌注射用懸濁液等の滅菌注射用調製物の形態であってもよい。この懸濁液は、上述されているこれらの好適な分散剤又は湿潤剤及び懸濁化剤を製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、1, 3-ブタンジオール中の溶液等の非毒性の非経口的に許容される希釈剤又は溶媒中の滅菌注射可能な溶液又は懸濁液であるか、又は凍結乾燥粉末として調製され得る。用いられ得る許容されるビヒクル及び溶媒の中には、水、リンゲル液及び等張塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌の固定油が、溶媒又は懸濁媒として慣習的に用いられ得る。この目的に関して、合成モノ-又は、ジグリセリドを含む、任意のブランドの不揮発性油が用いられ得る。加えて、オレイン酸等の脂肪酸が、注射剤の調製において同様に使用され得る。

【0336】

単一剤形を作製するために担体材料と組み合わせることができる活性成分の量は、処置される宿主及び特定の投与様式に依存して変化する。例えば、ヒトへの経口投与を意図した徐放性製剤は、総組成物の約5~約95%(重量:重量)まで変化し得る、適切かつ都合の良い量の担体材料と配合される、およそ1~1000mgの活性材料を含有し得る。医薬組成物は、投与のために容易に測定可能な量を提供するように調製され得る。例えば、静脈内注入が意図される水溶液は、約30mL/時間の速度で好適な体積の注入が生じるように、1ミリリットルの溶液あたり約3~500µgの活性成分を含有し得る。

【0337】

非経口投与に適した製剤には、抗酸化剤、緩衝液、静菌剤、及び製剤を対象とするレシピエントの血液と等張にする溶質を含有し得る水性及び非水性の滅菌注射溶液、並びに懸濁化剤及び増粘剤を含み得る水性及び非水性の滅菌懸濁液が含まれる。

【0338】

眼への局所投与に適した製剤は、点眼液も含み、活性成分は、好適な担体、特に活性成分のための水性溶媒に溶解又は懸濁される。有効成分は、好ましくは、このような製剤中に、約0.5~20%w/w、例えば、約0.5~10%w/w、例えば約1.5%w/wの濃度で存在する。

【0339】

口中への局所投与に適した製剤には、風味付けされた基剤、通常スクロース及びアラビアゴム又はトラガカント中に活性成分を含む薬用キャンディー、ゼラチン及びグリセリン又はスクロース及びアラビアゴム等の不活性基剤中に活性成分を含む香錠、並びに好適な液体担体中に活性成分を含む洗口剤が含まれる。

【0340】

直腸投与のための製剤は、例えば、ココアバター又はサリチレートを含む好適な基剤と共に坐剤として提示され得る。

【0341】

肺内又は経鼻投与に適した製剤は、例えば、0.1~500ミクロンの範囲の粒径(0.5、1、30ミクロン、35ミクロン等のミクロンの単位で、0.1~500ミクロンの範囲の粒径を含む)を有し、これは、肺胞嚢に達するように、鼻孔からの迅速な吸入により、又は口からの吸入により投与される。適切な製剤としては、有効成分の水性又は油性溶液が挙げられる。エアロゾル又は乾燥粉末投与に適した製剤は、従来の方法に従い調製され得、以下に記載される障害の処置又は予防に今まで使用された化合物等の他の治療

10

20

30

40

50

剤と共に送達され得る。

【0342】

腫投与に適した製剤は、ペッサリ、タンポン、クリーム、ゲル、ペースト、泡、又はスプレー製剤として提示することができ、有効成分に加えて、適切であると考えられるそのような担体を含む。

【0343】

製剤は、単位用量又は多用量の容器、例えば、密封アンプル及びバイアルに包装されてもよく、使用直前に、注射するために、滅菌液体担体、例えば、水を添加するだけでよいフリーズドライ（凍結乾燥）状態で保管されてもよい。即席の注射溶液及び懸濁液を、前述の種類の滅菌粉末、顆粒及び錠剤から調製する。好ましい単位投与量製剤は、活性成分の本明細書に上記した一日用量又は一日単位副用量、又はその適切な画分を含有するものである。

【0344】

本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、獣医学的担体と共に上記で定義される、少なくとも1つの活性成分を含む獣医学的組成物において使用することができる。獣医用担体は、本組成物の投与の目的に有用な材料であり、またさもければ不活性であるか、又は獣医学の技術分野において許容され、活性成分と両立可能な固体、液体、又は気体材料であってもよい。これらの獣医用組成物は、非経口で、経口で、又は任意の他の所望の経路によって投与されてもよい。

【0345】

併用療法

本明細書に記載される化合物及びその薬学的に許容可能な塩は、単独で、又は炎症若しくは過剰増殖性障害（例えば、癌）等の本明細書に記載される疾患若しくは障害を処置するための追加の治療剤と組み合わせて使用することができる。特定の実施形態では、本明細書に記載される化合物又は本明細書に記載されるその薬学的に許容可能な塩は、薬学的な組み合わせ製剤若しくは併用療法としての投薬レジメンにおいて、抗炎症性若しくは抗過剰増殖性特性を有するか、又は炎症、免疫応答性障害、若しくは過剰増殖性障害（例えば、癌）を処置するために有用な更なる第2の治療化合物と組み合わせられる。更なる治療剤は、Bcl-2阻害剤、JAK阻害剤、PI3K阻害剤、mTOR阻害剤、抗炎症剤、免疫調節剤、本明細書に記載の抗癌剤、アポトーシスエンハンサ、ニューロトロフィック因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、及び免疫不全障害を処置するための薬剤であり得る。第2の治療剤は、NSAID抗炎症剤であり得る。第2の治療剤は、本明細書に記載の抗癌剤であり得る。併用薬学的製剤又は投与計画の第2の化合物は、好ましくは、本明細書に記載の化合物に対して、それらが互いに悪影響を及ぼさないように相補的な活性を有する。かかる化合物は、意図される目的に有効な量で組み合わせ好適に存在する。一実施形態では、本明細書で提供される組成物は、本明細書に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、溶媒和物、代謝物、又は薬学的に許容可能な塩を、NSAIDのような治療剤と組み合わせる含む。

【0346】

併用療法は、同時又は逐次レジメンとして投与することができる。逐次的に投与される場合、組合せは、2つ以上の投与において投与される。併用投与としては、別個の製剤又は単一の薬学的製剤を使用する共投与、及びいずれかの順番での連続投与が挙げられ、好ましくは、両方の（又は全ての）活性剤が同時にその生物学的活性を発揮する時間があることが好ましい。

【0347】

上記の共投与される薬剤のうちのいずれにも好適な用量は、現在使用されているものであり、新たに特定された薬剤及び他の治療剤又は処置の複合作用（相乗効果）によって低下させても良い。

【0348】

併用療法は「相乗作用」を提供し、「相乗的な」、すなわち、一緒に使用される活性成分が化合物を別個に使用することからもたらされる効果の合計より大きい場合に達成される効果を証明し得る。相乗効果は、活性成分が、（１）複合単位用量製剤中で同時製剤化され、同時に投与又は送達されるか、（２）別個の製剤として交互に又は並行して送達されるか、あるいは（３）何らかの他のレジメンによるときに獲得され得る。交互療法で送達される場合、相乗効果は、例えば、化合物が別個のシリンジ、別個のピル若しくはカプセル、又は別個の注入液中で異なる注射によって逐次的に投与又は送達されるときに獲得され得る。概して、交互療法の間、各活性成分の有効な投薬量は、逐次的に、すなわち、連続的に投与され、一方、併用療法においては、２つ以上の活性成分の有効な投薬量は、一緒に投与される。

10

【０３４９】

治療の特定の実施形態では、本発明に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、本明細書に記載されるもののような他の治療剤、ホルモン剤又は抗体剤と組み合わせることができ、また、外科的治療及び放射線療法と組み合わせることもできる。したがって、本明細書で提供される併用療法は、少なくとも１つの本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与、及び少なくとも１つの他の癌処置方法の使用を含む。本明細書に記載の化合物（複数可）又は本明細書に記載のその薬学的に許容可能な塩、及びに他の薬学的活性治療剤の量、並びに相対的な投与のタイミングは、所望の組み合わせの治療効果を達成するために選択される。

【０３５０】

20

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、アロマターゼ阻害剤、ホスホイノシチド３－キナーゼ（*phosphoinositide 3-kinase*: *PI3K*）／*mTOR*経路阻害剤、*CDK4*／*6*阻害剤、*HER-2*阻害剤、*SERM*、*SERD*、*EGFR*阻害剤、*PD-1*阻害剤、ポリADP－リボースポリメラーゼ（*poly ADP-ribose polymerase*: *PARP*）阻害剤、ヒストンデアセチラーゼ（*histone deacetylase*: *HDAC*）阻害剤、*HSP90*阻害剤、*VEGFR*阻害剤、*AKT*阻害剤、化学療法、又はそれらの任意の組み合わせと併用される。

【０３５１】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む医薬組成物は、パクリタキセル、アナストロゾール、エキセメスタン、シクロホスファミド、エピルビシン、フルベストラント、レトロゾール、パルボシクリブ、ゲムシタビン、トラスツズマブ（*HERCEPTIN*（登録商標）、*Genentech*）、トラスツズマブ・エムタンシン（*KADCYLA*（登録商標）、*Genentech*）、ペグフィलगラスチム、フィलगラスチム、タモキシフェン、ドセタキセル、トレミフェン、ビノレルビン、カペシタビン、及びイキサボンから選択される治療剤と組み合わせて投与される。

30

【０３５２】

いくつかの態様では、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩は、ホルモン遮断療法、化学療法、放射線療法、モノクローナル抗体、又はそれらの組合せと併用される。

40

【０３５３】

*Ire1*を発現する癌細胞を本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩と接触させることによって、*Ire1*を発現する癌細胞を阻害又は殺傷する方法も本明細書で提供される。該方法の一実施形態では、接触はインビボで行われる（例えば、接触は、本明細書中に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の投与の結果である）。したがって、本方法の別の実施形態では、癌細胞の阻害又は殺傷がインビボで起こる。更に別の実施形態では、*IRE1*を発現する癌細胞は、本明細書に記載のヒト患者に存在する。

【０３５４】

代謝物

50

本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩のインビボ代謝物もまた、本明細書に提供される。かかる生成物は、例えば、投与された化合物の酸化、還元、加水分解、アミド化、脱アミド化、エステル化、脱エステル化、及び酵素的切断等から生じ得る。したがって、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、その代謝物を得るのに十分な時間、哺乳動物と接触させることを含むプロセスによって製造された化合物が、本明細書で提供される。

【0355】

代謝物は、典型的には、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の放射標識（例えば、 ^{14}C 又は ^3H ）同位体を調製すること、それを検出可能な用量（例えば、約 0.5 mg/kg 超）で、ラット、マウス、モルモット、サル、又はヒト等の動物に非経口投与すること、代謝が生じるのに十分な時間をおくこと（典型的には約30秒～30時間）、及びその変換生成物を尿、血液、又は他の生物学的試料から単離することにより特定される。これらの生成物は、標識されているため、容易に単離される（他は、代謝物中で生存するエピトープを結合することが可能な抗体の使用により単離される）。代謝物の構造は、従来の様式、例えば、 MS 、 LC/MS 、又は NMR 分析により決定される。一般に、代謝物の分析は、従来の薬物代謝研究と同じ方法で行われる。代謝物は、それがインビボで別途認められない限り、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の治療投薬のための診断アッセイにおいて有用である。

【0356】

製造物品

別の態様では、上記の疾患及び障害の処置に有用な物質を含有する製品、又はキットが本明細書で提供される。一実施形態では、キットは、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む容器を含む。本キットは、容器上の、又は容器に関連したラベル又は添付文書を更に含むことができる。適切な容器としては、例えば、ボトル、バイアル、シリンジ、ブリストアパック等が挙げられる。容器は、ガラス又はプラスチック等の様々な材料から形成することができる。容器は、症状を処置するのに有効な本明細書に記載の化合物又はその製剤を保持してもよく、滅菌アクセスポートを有してもよい（例えば、容器は、静注溶液バッグ、又は皮下注射針によって穿刺可能なストッパを有するバイアルであってもよい）。組成物中の少なくとも1つの活性剤は、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。ラベル又は添付文書は、本組成物が癌等の選択された症状を処置するために使用されることを示す。その上、ラベル又は添付文書は、処置される患者が、過剰増殖性障害、アテローム性動脈硬化症、神経変性、心臓肥大、疼痛、片頭痛若しくは神経外傷性疾患、又は事象等の障害を有する患者であることを示すことができる。一実施形態では、ラベル又は添付文書が、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物を使用して、異常な細胞成長に起因する障害を処置することができることを示す。一実施形態では、ラベル又は添付文書は、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む組成物が、アテローム性動脈硬化症に起因する障害を処置するために使用され得ることを示す。ラベル又は添付文書はまた、該組成物が他の障害を処置するために使用され得ることも示してもよい。これに代えて、又はこれに加えて、製造物品は、薬学的に許容可能な緩衝液、例えば、注射用静菌水（ BWF I ）、リン酸緩衝化生理食塩水、リンゲル液及びデキストロース溶液を含む第2の容器を更に備えていてもよい。製品は、他の緩衝剤、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業的観点及びユーザの観点から望ましい他の材料を更に含み得る。

【0357】

本キットは、本明細書に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び存在する場合は第2の薬学的製剤の投与に関する指示書を更に備えてもよい。例えば、キットが、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む第1の組成物及び第2の医薬製剤を含む場合、キットは、第1及び第2の医薬組成物を、それを必要とする患者に同時に、順次に、又は別個に投与するための指示書を更に含むことができる。

【0358】

別の実施形態では、キットは、本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の固体経口用形態（例えば錠剤又はカプセル）の送達に好適である。そのようなキットは好ましくは、いくつかの単位投薬量を含む。そのようなキットは、それらの意図される使用の順序で配置された用量を有するカードを含み得る。そのようなキットの例は、ブリスターパックである。ブリスターパックは包装業界において周知であり、薬学単位用量剤形の包装に幅広く使用されている。所望される場合、処置スケジュール中の投薬量が投与され得る日を指定する、例えば数字、文字、若しくは他の印の形態での、又はカレンダーインサートを用いた記憶補助機構が提供され得る。

【0359】

一実施形態によると、キットが、（a）本明細書に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩を含む第1の容器と；必要に応じて（b）第2の医薬製剤を含む第2の容器であって、第2の医薬製剤が抗過剰増殖活性を有する第2の化合物を含む第2の容器とを含むことができる。あるいは、又は加えて、本キットは、注射用静菌水（BWFI）、リン酸緩衝食塩水、リンゲル液、及びデキストロース溶液等の薬学的に許容可能な緩衝液を含む第3の容器を更に備えてもよい。製品は、他の緩衝剤、希釈剤、フィルタ、針、及びシリンジを含む、商業的観点及びユーザの観点から望ましい他の材料を更に含み得る。

【0360】

キットが本発明に記載される化合物又はその薬学的に許容可能な塩の組成物と第2の治療剤とを含むある特定の他の実施形態では、キットが、分割されたボトル又は分割されたホイルパッケージ等の、別個の組成物を含有するための容器を含むことができるが、別個の組成物が、単一の分割されていない容器に含有されてもよい。典型的には、キットは、別個の成分の投与のための指示書を備える。キット形態は、別個の構成要素が好ましくは異なる剤形（例えば、経口及び非経口）で投与される場合、異なる投薬間隔で投与される場合、又は組み合わせの個々の構成成分の滴定が処方医師によって望まれる場合に、特に有利である。

【0361】

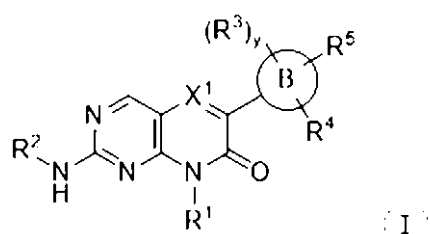
実施形態

本明細書に記載の本発明の非限定的な例示的实施形態を以下に提供する。

【0362】

実施形態1．式（I）：

【化54】



（式中、

X^1 は、 $-CR^x$ 又は $-N$ であり、式中、 R^x は、水素、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、又はハロゲンであり；

環 B は、少なくとも 1 つの窒素原子を含む 5 員～7 員のアリール又は 5 員～7 員のヘテロアリールであり；

y は、1、2、3、又は 4 であり；

R^1 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は 3 員～14 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル、ヒドロキシル、及び $-O-(C_1-C_4)$ アルキル（メトキシル等）からなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は 4 員～10 員のヘテロシ

クリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{2A} で置換され；

R^{2A} は、水素、 R^{2C} 置換又は非置換 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-(CH_2)_q-N(R^{2B})_2$ (q は、1又はゼロである)、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CF_3$ からなる群から選択され；

又は2つの R^{2A} は、それぞれが結合している炭素と共に、置換又は非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノを形成し；

R^{2B} は、水素、 R^{2C} 置換又は非置換 C_1-C_3 アルキル、非置換 C_3-C_6 シクロアルキル、又は非置換 C_3-C_6 ヘテロシクリルであり；

又は2つの R^{2B} が一緒に置換又は非置換ヘテロシクリルを形成し、ヘテロシクリルは、スピロ、非置換アジリジニル、アゼチジニル、ピロリジニル、イミダゾリル、ピペリジニル、ピペラジニル、モルホリノであり得；

R^{2C} は、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 又は C_3-C_5 ヘテロシクリルであり；

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $O(C_1-6$ アルキル)、又は $-O(C_1-C_6$ ハロアルキル)であり；

各 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、5員～14員のヘテロアリール、 $-OR^6$ 、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり； R^4 及び R^5 の C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、及び5員～14員のヘテロアリールは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換され、

少なくとも1つの R^4 及び R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-SO_2NR^8R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ であり；

各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

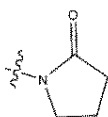
各 R^8 、 R^{8A} 、及び R^{8C} は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^{8B} は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

或いは、 R^8 及び R^9 は、それぞれが結合している原子と共に、置換又は非置換の5員若しくは6員のラクタム環を形成し、例えば：

【化55】



を形成し；

各 R^{10} は、独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員

のヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-O-CF_3$ 、 $-CF_3$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)(=NH)H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、又は $-P(O)(CH_3)_2$ であり、式中、各 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上の R^{11} で置換され；

或いは2つの R^{10} は、それぞれが結合している炭素と共に、 C_3-C_8 シクロアルキルを形成し；

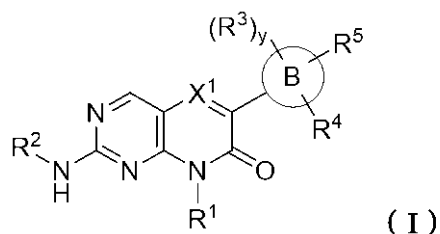
各 R^{11} は、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、 $-SO_2CH_3$ 、 $-O(C_1-3$ アルキル)、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-(CH_2)_f-CF_3$ (f は、ゼロ又は1である)である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩

。【0363】

実施形態1a. 式(I)：

【化56】



(式中、

X^1 は、 $-CR^x$ 又は $-N$ であり、式中、 R^x は、水素、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、又はハロゲンであり；

環Bは、少なくとも1つの窒素原子を含む5員～7員のアリール又は5員～7員のヘテロアリールであり；

y は、1、2、3、又は4であり；

R^1 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は3員～14員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は4員～6員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{2A} で置換され；

R^{2A} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^{2B})_2-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CF_3$ からなる群から選択され；

R^{2B} は、水素又は C_1-3 アルキルであり、

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $O(C_1-6$ アルキル)、又は $-O(C_1-C_6$ ハロアルキル)であり；

各 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、5員～14員のヘテロアリール、 $-OR^6$

、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり； R^4 及び R^5 の C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、及び5員～14員のヘテロアリールは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換され；

少なくとも1つの R^4 及び R^5 は、 $-NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^7R^8$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり；

10

各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^8 、 R^8A 、及び R^8C は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8B は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、及び3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

20

各 R^{10} は、独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-C(CH_3)_2F$ 、 $-C(CH_3)F_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)(=NH)H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、又は $-P(O)(CH_3)_2$ であり、式中、各 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上の R^{11} で置換され；

30

各 R^{11} は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、 $-O(C_1-3アルキル)$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

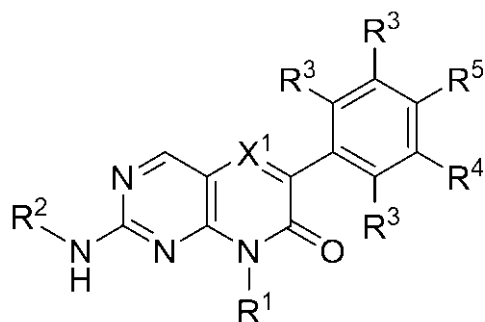
【0364】

実施形態2：式：

40

50

【化 5 7】



(I a)

10

(式中、

X^1 は、 $-CR^x$ 又は $-N$ であり、式中、 R^x は、水素、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、又はハロゲンであり；

R^1 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は 3 員～14 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル、及びヒドロキシルからなる群から選択される 1 つ以上の置換基で置換され；

R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は 4 員～6 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{2A} で置換され；

20

R^{2A} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^{2B})_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CF_3$ からなる群から選択され；

R^{2B} は、水素又は C_1-3 アルキルであり、

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $O(C_1-6$ アルキル)、又は $-O(C_1-C_6$ ハロアルキル) であり；

R^4 は、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3 員～14 員のヘテロシクリル、5 員～14 員のヘテロアリール、 $-OR^6$ 、 $-NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8C(O)R^7$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8AR^8B$ であり； R^4 及び R^5 の C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3 員～14 員のヘテロシクリル、及び 5 員～14 員のヘテロアリールは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される 1、2、3、4 又は 5 個の置換基で置換され；

30

R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり；

各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5 員～14 員のヘテロアリール、又は 3 員～12 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{10} で置換され；

40

各 R^8 、 R^8A 、及び R^8C は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8B は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は 3 員～12 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5 員～14 員のヘテロアリール、及び 3 員～12 員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は 1 つ以上の R^{10} で置換され；

50

各 R^{10} は、独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)(=NH)H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、又は $-P(O)(CH_3)_2$ であり、式中、各 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上の R^{11} で置換され；

10

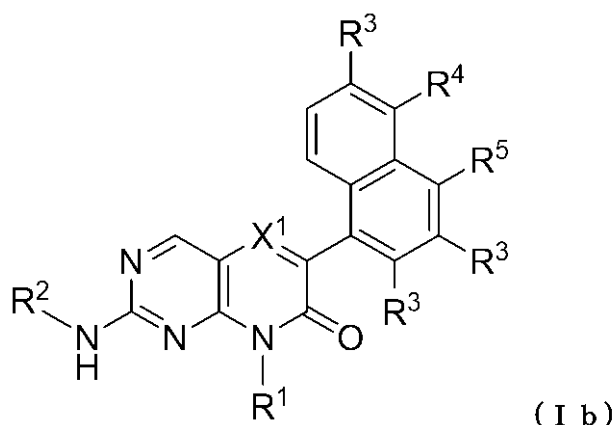
各 R^{11} は、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、 $-O(C_1-3アルキル)$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0365】

実施形態3：式：

【化58】



20

(式中、

X^1 は、 $-CR^x$ 又は $-N$ であり、式中、 R^x は、水素、 C_1-C_4 アルキル、シクロプロピル、又はハロゲンであり；

R^1 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は3員～14員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、ハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル、及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換され；

R^2 は、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は4員～6員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{2A} で置換され；

40

R^{2A} は、水素、 C_1-C_4 アルキル、 C_1-C_4 フルオロアルキル、ハロゲン、 $-OH$ 、 $-N(R^{2B})_2-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、及び $-CF_3$ からなる群から選択され；

R^{2B} は、水素又は C_1-3 アルキルであり、

各 R^3 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_1-C_6 ハロアルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、 $O(C_1-6アルキル)$ 、又は $-O(C_1-C_6ハロアルキル)$ であり；

各 R^4 及び R^5 は、独立して、水素、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、5員～14員のヘテロアリール、 $-OR^6$

50

、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8C(O)OR^6$ 、 $-NR^8C(O)NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-NR^8SO_2NR^8AR^8B$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、 $-C(O)N(R^8)SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、 $-C(O)R^7$ 、 $-C(O)OR^6$ 、 $-SO_2R^9$ 、 $-NR^8S(O)(=NR^8C)R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり； R^4 及び R^5 の C_1-C_6 アルキル、 C_3-C_{12} シクロアルキル、 C_6-C_{20} アリール、3員～14員のヘテロシクリル、及び5員～14員のヘテロアリールは、必要に応じて、 R^{10} から独立して選択される1、2、3、4又は5個の置換基で置換され；

少なくとも1つの R^4 及び R^5 は、 $-NR^8AR^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ 、 $-C(O)NR^8R^9$ 、又は $-SO_2NR^8R^9$ であり；

各 R^6 及び R^7 は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^8 、 R^8A 、及び R^8C は、独立して、水素又は C_1-C_6 アルキルであり；

各 R^8B は、独立して、水素、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、又は3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^9 は、独立して、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、5員～14員のヘテロアリール、及び3員～12員のヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上の R^{10} で置換され；

各 R^{10} は、独立して、オキソ、 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリル、ハロゲン、シアノ、 $-C(O)H$ 、 $-C(O)CH_3$ 、 $-C(O)OH$ 、 $-C(O)OCH_3$ 、 $-C(O)NH_2$ 、 $-OH$ 、 $-OCH_3$ 、 $-OC(O)H$ 、 $-OC(O)CH_3$ 、 $-OC(O)NH_2$ 、 $-SH$ 、 $-S(O)H$ 、 $-S(O)_2H$ 、 $-S(O)(=NH)H$ 、 $-S(O)_2NH_2$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHC(O)H$ 、 $-NHC(O)OH$ 、 $-N(H)C(O)NH_2$ 、 $-NHS(O)_2H$ 、 $-NHS(O)_2NH_2$ 、又は $-P(O)(CH_3)_2$ であり、式中、各 C_1-C_6 アルキル、 C_2-C_6 アルケニル、 C_2-C_6 アルキニル、 C_3-C_8 シクロアルキル、 C_6-C_{10} アリール、4員～10員のヘテロアリール、3員～12員のヘテロシクリルは、非置換であるか、又は1つ以上の R^{11} で置換され；

各 R^{11} は、独立して、 C_1-6 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、4員～6員のヘテロアリール、フェニル、ハロゲン、シアノ、 $-O(C_{1-3}アルキル)$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CHF_2$ 、又は $-CF_3$ である)

を有する化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0366】

実施形態4： X^1 が $-CH$ 又は $-N$ である、実施形態1～3のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0367】

実施形態5： R^1 が、 C_1-C_4 アルキル、 C_3-C_6 シクロアルキル、又は C_3-C_6 ヘテロシクリルであり、これらの各々は、非置換であるか、又はハロゲン、 C_3-C_6 シクロアルキル及びヒドロキシルからなる群から選択される1つ以上の置換基で置換されている、実施形態1～4のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0368】

実施形態6： R^1 が、非置換であるか、又はフルオロ、 C_3-C_6 シクロアルキル若しくはヒドロキシルの1つ以上で置換されている C_1-C_4 アルキルである、実施形態1～5のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

10

20

30

40

50

【0369】

実施形態7： R^1 が C_3-C_6 シクロアルキルである、実施形態1～6のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0370】

実施形態8： R^1 が C_3-C_6 ヘテロシクリルである、実施形態1～5のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0371】

実施形態9： R^1 は、メチル、エチル、イソプロピル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、 $-CH_2CHF_2$ 、 $-CHCH_3CHF_2$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CHCH_3CF_3$ 、 $-CH_2CHOHCH_2CH_3$ 、及び $-CH_2$ -シクロプロピルからなる群から選択される、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

10

【0372】

実施形態10： R^1 がオキセタニル又はテトラヒドロフラニルである、実施形態1～8のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0373】

実施形態11： R^2 が、イソプロピル、シクロヘキシル、又はピペリジニルからなる群から選択され、これらの各々は、非置換であるか、又は1つ以上のメチル、フルオロ、ヒドロキシル、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、又は $-N(CH_3)_2$ で置換されている、実施形態1～10のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

20

【0374】

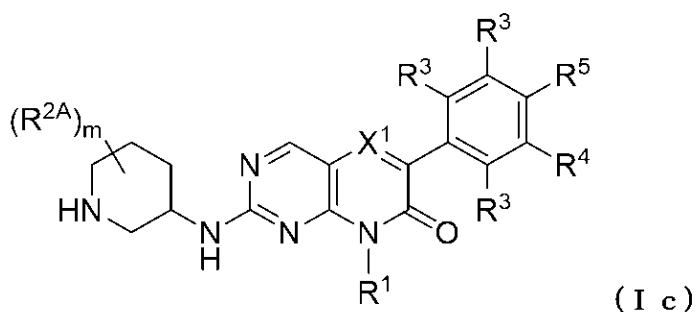
実施形態12： R^2 は、イソプロピル、ヒドロキシルで置換されたシクロヘキシル、 $-N(CH_3)_2$ で置換されたシクロヘキシル、ピペリジニル、フルオロで置換されたピペリジニル、メチルで置換されたピペリジニル、並びにメチル及びフルオロで置換されたピペリジニルからなる群から選択される、実施形態1～11のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0375】

実施形態13：化合物が式(Ic)：

30

【化59】



40

(式中、

m は、1、2、3又は4である)

を有する、実施形態1、2又は4～12のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0376】

実施形態14： R^{2A} が $-F$ であり、 m が1である、実施形態1、2又は4～13のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0377】

50

実施形態 15: R^{2A} が $-CH_2F$ であり、 m が 1 である、実施形態 1、2 又は 4～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0378】

実施形態 16: R^{2A} が $-F$ 及び $-CH_3$ であり、 m が 2 である、実施形態 1、2 又は 4～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

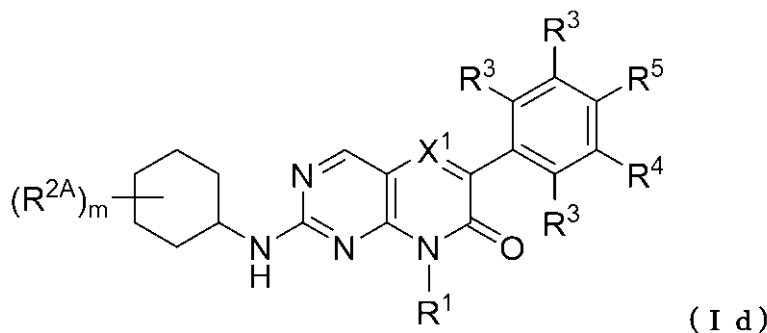
【0379】

実施形態 17: R^{2A} が $-CH_2F$ 及び $-CH_3$ であり、 m が 2 である、実施形態 1、2 又は 4～13 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0380】

実施形態 18: 化合物が式 (I d) :

【化60】



(式中、

m は、1、2、3 又は 4 である)

を有する、実施形態 1、2 又は 4～12 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0381】

実施形態 19: R^{2A} が $-N(CH_3)_2$ であり、 m が 1 である、実施形態 1、2 又は 4～12 又は 18 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0382】

実施形態 20: R^{2A} が $-N(CH_3)_2$ 及び $-F$ であり、 m が 2 である、実施形態 1、2 又は 4～12 又は 18～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0383】

実施形態 21: 各 R^3 が、独立して、水素又はハロゲンである、実施形態 1～20 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0384】

実施形態 22: 少なくとも 1 つの R^3 がハロゲンである、実施形態 1～21 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0385】

実施形態 23: 少なくとも 1 つの R^3 がフルオロである、実施形態 1～22 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0386】

実施形態 24: 各 R^3 及び R^4 は、独立して、水素又はフルオロであり、 R^5 は、 $-NR^8R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、 $-NR^8SO_2R^9$ である、実施形態 1、2 又は 4～2

3のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0387】

実施形態25：少なくとも1つの R^3 又は R^4 がフルオロである、実施形態1～24のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0388】

実施形態26：各 R^3 及び R^4 は、独立して、水素又はフルオロであり、 R^4 は、 $-NR^{8A}R^9$ 、 $-NR^8C(O)R^9$ 、又は $-NR^8SO_2R^9$ である、実施形態3に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

10

【0389】

実施形態27：少なくとも1つの R^3 がフルオロである、実施形態3又は26のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0390】

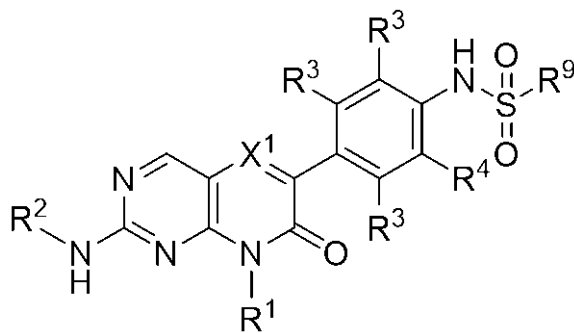
実施形態28： R^5 が、水素又はフルオロである、実施形態3又は26～27のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0391】

実施形態29：化合物が式(Ie)：

20

【化61】



(Ie)

30

を有する、実施形態1、2又は4～25のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0392】

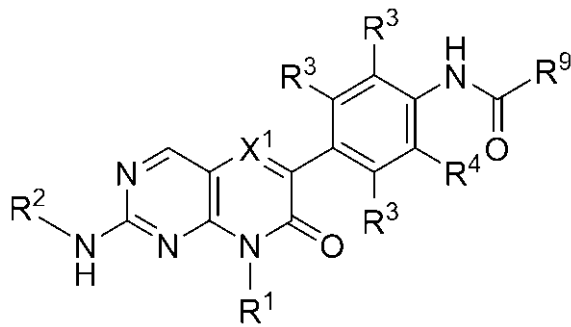
実施形態30：少なくとも1つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態29に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0393】

実施形態31：化合物が式(I f)：

40

【化 6 2】



10

を有する、実施形態 1、2 又は 4～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0394】

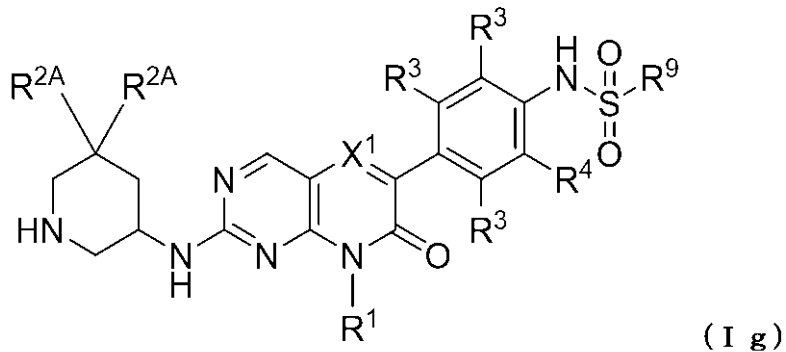
実施形態 32：少なくとも 1 つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態 31 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0395】

実施形態 33：化合物が式 (I g)：

【化 6 3】

20



30

(式中、

各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、又は $-CH_2F$ である)

を有する、実施形態 1、2 又は 4～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0396】

実施形態 34：少なくとも 1 つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態 33 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0397】

実施形態 35： X^1 が N である、実施形態 33～34 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

40

【0398】

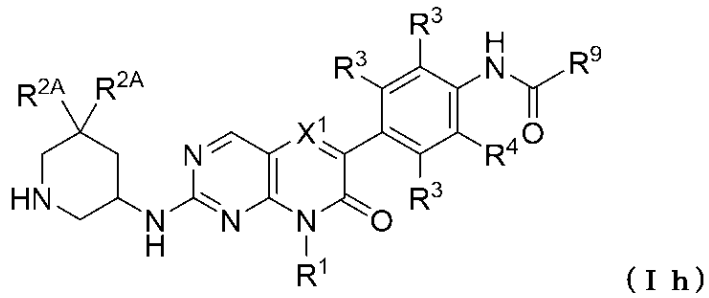
実施形態 36： X^1 が CH である、実施形態 33～34 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0399】

実施形態 37：化合物が式 (I h)：

50

【化 6 4】



10

(式中、

各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、又は $-CH_2F$ である)
 を有する、実施形態 1、2 又は 4 ~ 25 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0400】

実施形態 38：少なくとも 1 つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態 37 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0401】

実施形態 39： X^1 が N である、実施形態 37 又は 38 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

20

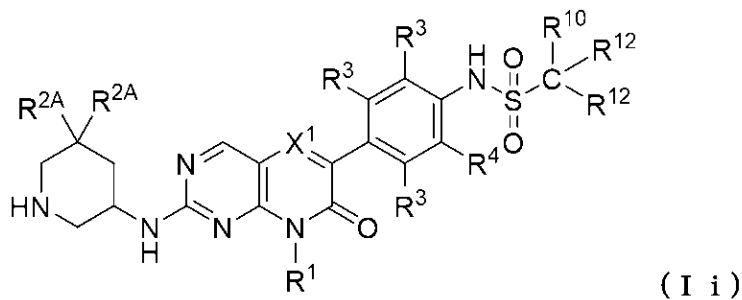
【0402】

実施形態 40： X^1 が CH である、実施形態 37 又は 38 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0403】

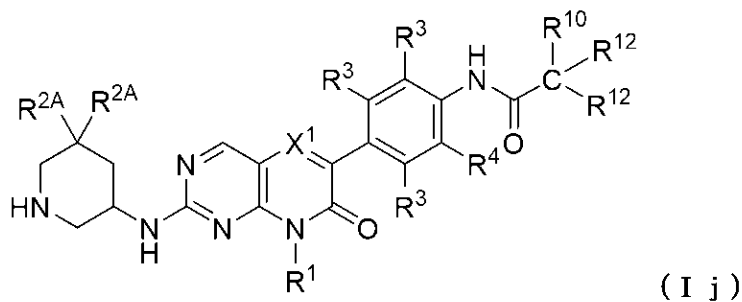
実施形態 41：化合物が式 (I i) 又は (I j)：

【化 6 5】



30

又は



40

(式中、

各 R^{2A} は、独立して、水素、メチル、フルオロ、又は $-CH_2F$ であり；
 R^{10} は、置換フェニル又は置換 C_{1-3} -アルキルであり；

50

R^{12} は、水素、ハロゲン若しくは C_{1-3} アルキルであるか、又は両方の R^{12} が一緒に、非置換であってもよく、又はメチル若しくはフルオロで置換されてもよいシクロプロパニルを形成する)

を有する、実施形態1、2又は4～25のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0404】

実施形態42：少なくとも1つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態41に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0405】

実施形態43： X^1 がNである、実施形態41～42のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

10

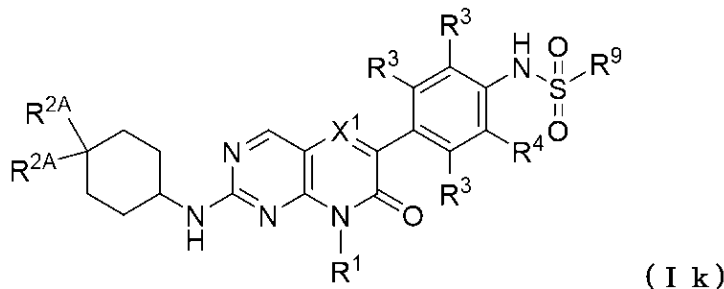
【0406】

実施形態44： X^1 がCHである、実施形態41～42のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0407】

実施形態45：化合物が式(Ik)：

【化66】



20

(式中、

各 R^{2A} は、独立して、水素、ヒドロキシル、又は $-N(CH_3)_2$ である)
を有する、実施形態1、2又は4～25のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

30

【0408】

実施形態46：少なくとも1つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態45に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0409】

実施形態47： X^1 がNである、実施形態45～46のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0410】

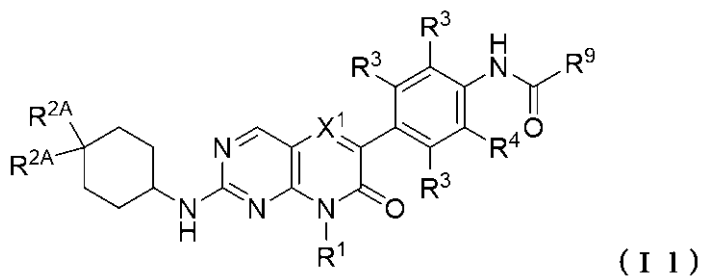
実施形態48： X^1 がCHである、実施形態45～46のいずれか1つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

40

【0411】

実施形態49：化合物が式(II)：

【化 6 7】



10

(式中、

各 R^{2A} は、独立して、水素、ヒドロキシル、又は $-N(CH_3)_2$ である)
 を有する、実施形態 1、2 又は 4～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0412】

実施形態 50：少なくとも 1 つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態 49 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0413】

実施形態 51： X^1 が N である、実施形態 49～50 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

20

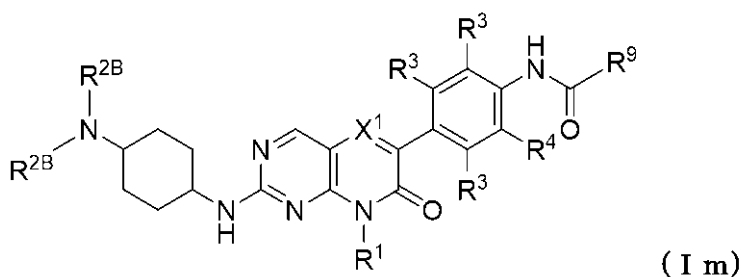
【0414】

実施形態 52： X^1 が CH である、実施形態 49～50 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0415】

実施形態 53：化合物が式 (I m)：

【化 6 8】



30

を有する、実施形態 1、2 又は 4～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0416】

実施形態 54：少なくとも 1 つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態 53 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

40

【0417】

実施形態 55： X^1 が N である、実施形態 53～54 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0418】

実施形態 56： X^1 が CH である、実施形態 53～54 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

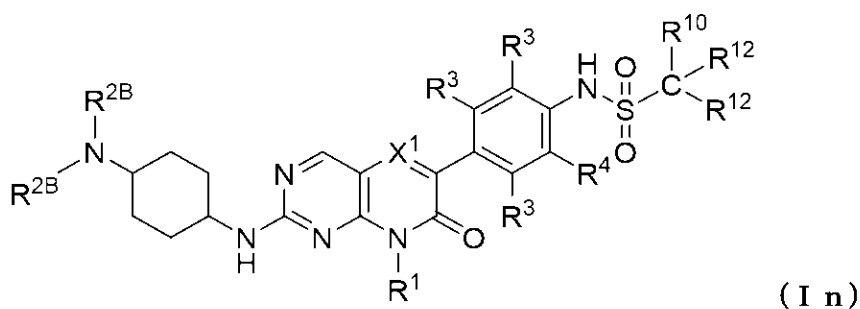
【0419】

実施形態 57：各 R^{2B} が CH_3 である、実施形態 53～56 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0420】

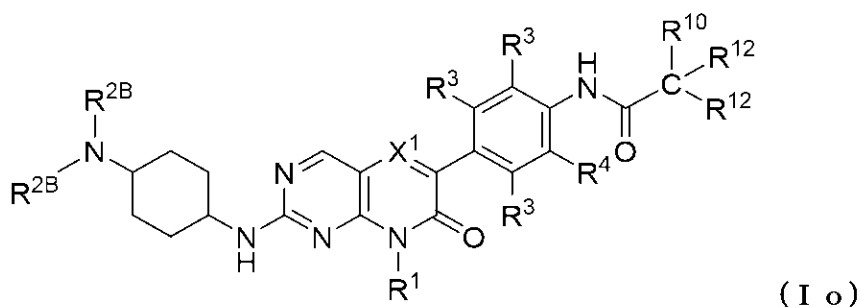
50

実施形態 58：化合物が式 (I n) 又は (I o)) :
【化 69】



10

又は



20

(式中、

R^{10} は、置換フェニル又は置換 C_{1-3} -アルキルであり；

R^{12} は、水素、ハロゲン若しくは C_{1-3} アルキルであるか、又は両方の R^{12} が一緒に、非置換であってもよく、又はメチル若しくはフルオロで置換されてもよいシクロプロパニルを形成する)

を有する、実施形態 1、2 又は 4～25 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0421】

30

実施形態 59：少なくとも 1 つの R^3 及び R^4 がフルオロである、実施形態 58 に記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0422】

実施形態 60： X^1 が N である、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0423】

実施形態 61： X^1 が CH である、実施形態 58～59 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0424】

実施形態 62：各 R^{2B} が CH_3 である、実施形態 58～61 のいずれか 1 つに記載の化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

40

【0425】

実施形態 63：環 B がフェニル又は少なくとも 1 個の窒素原子を含む 6 員のヘテロアリアルである、実施形態 1 に記載の化合物。

【0426】

実施形態 64：環 B がフェニルである、実施形態 1 又は 63 に記載の化合物。

【0427】

実施形態 65：環 B が、少なくとも 1 個の窒素原子を含む 6 員のヘテロアリアルである、実施形態 1 又は 63 に記載の化合物。

【0428】

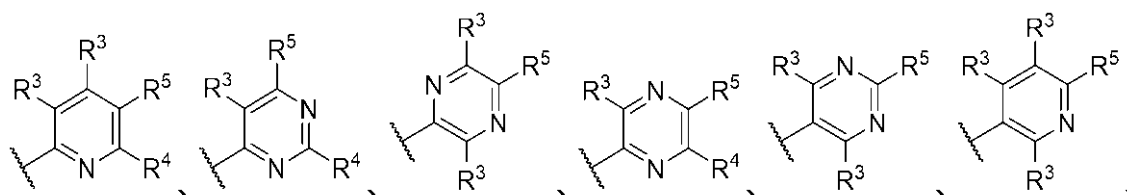
50

実施形態 66：環 B がピリジニル、ピラジニル、又はピリダジニルである、実施形態 65 に記載の化合物。

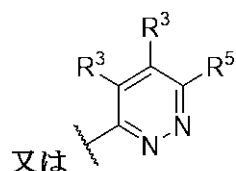
【0429】

実施形態 67：環 B が

【化70】



10



である、実施形態 1～63 に記載の化合物。

【0430】

実施形態 68：R¹、R²、R³、R⁴、及び R⁵ が実施形態 1、2 又は 4～25 で提供される通りである、実施形態 65～67 のいずれか 1 つに記載の化合物。

20

【0431】

実施形態 69：表 1 及び表 2 の化合物から選択される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0432】

実施形態 69a：(S)-N-(2,3-ジフルオロ-4-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

N-(2,3-ジフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

30

(S)-N-(4-(8-エチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

(S)-3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)プロパン-1-スルホンアミド；

(S)-N-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

40

(S)-N-(2-フルオロ-4-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド；

(S)-3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)プロパン-1-スルホンアミド；

(S)-N-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)プロパン-1-スルホンアミド；

N-(2,3-ジフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン

50

－3－イル) アミノ) －8－イソプロピル－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

N－(4－(8－シクロプロピル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3－ジフルオロフェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

N－(4－(8－(2, 2－ジフルオロエチル) －2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3－ジフルオロフェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

N－(4－(8－エチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3－ジフルオロフェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

10

N－(4－(8－エチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3－ジフルオロフェニル) プロパン－1－スルホンアミド;

N－(4－(8－エチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3－ジフルオロフェニル) －3, 3, 3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミド;

N－(4－(8－エチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3, 6－トリフルオロフェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

20

(S)－N－(2－フルオロ－3－(8－イソプロピル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ) －7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

(S)－N－(2－フルオロ－5－(8－イソプロピル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ) －7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミドヒドロクロリド;

N－(4－(8－シクロペンチル－2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3－ジフルオロフェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

30

(S)－N－(2, 6－ジフルオロ－3－(8－イソプロピル－7－オキソ－2－(ピペリジン－3－イルアミノ) －7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

1－フェニル－N－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(8－イソプロピル－2－(イソプロピルアミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

3, 3, 3－トリフルオロ－N－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(8－イソプロピル－2－(イソプロピルアミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) プロパン－1－スルホンアミド;

40

1－フェニル－N－(2, 3, 6－トリフルオロ－4－(2－((1r, 4r)－4－ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) －8－イソプロピル－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N－(4－(8－(1, 1－ジフルオロプロパン－2－イル) －2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3－ジフルオロフェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド;

N－(4－(8－(1, 1－ジフルオロプロパン－2－イル) －2－((3S, 5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ) －7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド [2, 3－d] ピリミジン－6－イル) －2, 3－ジフルオロフェニル) －1－フェニ

50

ルメタンスルホンアミド；

N- (4- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) - 2, 3, 6-トリフルオロフェニル) - 1-フェニルメタンスルホンアミド；

N- (4- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) - 2, 3, 6-トリフルオロフェニル) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド；

1-フェニル-N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

1-フェニル-N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

N- (4- (8-シクロブチル-2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) - 2, 3, 6-トリフルオロフェニル) - 1-フェニルメタンスルホンアミド；

1- (4-シアノフェニル) - N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

1- (3-シアノフェニル) - N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

1- (3-メトキシフェニル) - N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミドヒドロクロリド； 1- (2-シアノフェニル) - N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

N- (4- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) - 2, 3, 6-トリフルオロフェニル) - 3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド；

N- (4- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) - 2, 3, 6-トリフルオロフェニル) プロパン-1-スルホンアミド；

1-フェニル-N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 7-オキソ-8- (テトラヒドロフラン-3-イル) - 7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

1-フェニル-N- (2, 3, 6-トリフルオロ-4- (2- ((3 S, 5 S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 7-オキソ-8- (テトラヒドロフラン-3-イル) - 7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

N- (4- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミ

10

20

30

40

50

ノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2, 2 - ジフルオロブタン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) シクロプロパンカルボキサミド;

1 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N - (4 - (8 - エチル - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 8 - (2, 2, 2 - トリフルオロエチル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

8 - エチル - 6 - (4 - (3 - エチル - 2 - オキソピロリジン - 1 - イル) - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン;

N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 8 - (1, 1, 1 - トリフルオロプロパン - 2 - イル) - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩;

(S) - N - (6 - フルオロ - 2, 3 - ジメチル - 4 - ((3 - (2 - (ピペリジン - 3 - イルアミノ) ピリミジン - 4 - イル) ピリジン - 2 - イル) オキシ) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

N - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

N - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

N - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

1 - (4 - シアノフェニル) - N - (4 - (8 - エチル - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N - (4 - (8 - エチル - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1 - (1 - フルオロシクロプロピル) メタンスルホンアミド;

N - (4 - (8 - エチル - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1 - (ピリジン - 2 - イル) メタンスルホンアミド;

N - (4 - (8 - エチル - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イ

10

20

30

40

50

ル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1 - (4 - (トリフルオロメチル) フェニル) メタンスルホンアミドヒドロクロリド;

1 - (2, 6 - ジフルオロフェニル) - N - (4 - (8 - エチル - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N - (4 - (8 - (シクロプロピルメチル) - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3 - ジフルオロフェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩;

10

N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (8 - (2 - フルオロエチル) - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド;

N - (4 - (8 - (3, 3 - ジフルオロシクロブチル) - 2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミドヒドロクロリド;

20

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - アミノシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド;

1 - (4 - メトキシフェニル) - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

30

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

40

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - メチルシクロプロパン - 1 - カルボキサミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 3 - メチルブタンアミド;

N - (4 - (2 - (4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン

50

－6－イル）－2，3，6－トリフルオロフェニル）－3，3，3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミド；

N－（4－（2－（（4－（ジメチルアミノ）－3－フルオロシクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）－2，3，6－トリフルオロフェニル）－3，3，3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミド；

2－クロロ－N－（2，3，6－トリフルオロ－4－（2－（（3S，5S）－5－フルオロピペリジン－3－イル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド；

2－シクロブチル－N－（4－（2－（（1r，4r）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）－2，3，6－トリフルオロフェニル）アセトアミド；

（1R，2R）－N－（4－（2－（（1r，4r）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）－2，3，6－トリフルオロフェニル）－2－フルオロシクロプロパン－1－カルボキサミドヒドロクロリド；

N－（2－フルオロ－4－（2－（（3S，5S）－5－フルオロ－5－メチルピペリジン－3－イル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル）フェニル）－1－フェニルメタンスルホンアミド；

N－（2－フルオロ－4－（2－（（3S，5R）－5－（フルオロメチル）ピペリジン－3－イル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル）フェニル）－1－フェニルメタンスルホンアミド；

N－（4－（2－（（1r，4r）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル）－2－フルオロフェニル）－3，3－ジフルオロブタン－1－スルホンアミド；

N－（4－（2－（（1r，4r）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル）－2－フルオロフェニル）－3，3，3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミド；

N－（4－（2－（（1r，4r）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル）－2－フルオロフェニル）－1－フェニルメタンスルホンアミド；

N－（5－（8－エチル－2－（（3S，5S）－5－フルオロピペリジン－3－イル）アミノ）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）－1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）－1－フェニルメタンスルホンアミド；

1－（5－（8－エチル－2－（（3S，5S）－5－フルオロピペリジン－3－イル）アミノ）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）－1－メチル－1H－ピラゾール－3－イル）－3－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）ウレア；

N－（4－（2－（（1，4－trans）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）－2，6－ジフルオロフェニル）－3，3，3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミド；

N－（4－（2－（（1，4－trans）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）－2，5－ジフルオロフェニル）－3，3，3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミドホルメート；

N－〔2－フルオロ－4－〔2－〔〔3S，5S）－5－フルオロ－3－ピペリジル〕アミノ〕－8－イソプロピル－7－オキソ－プテリジン－6－イル〕－6－メチル－フェニル〕－1－フェニル－メタンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド;

N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド;

2-クロロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]ベンゼンスルホンアミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5R)-5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド;

10

3, 3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5R)-5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]ブタン-1-スルホンアミド;

3, 3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5R)-5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド;

N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5R)-5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド;

20

1-(2-シアノフェニル)-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]メタンスルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]メタンスルホンアミド;

N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド;

30

2, 2-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]ブタン-1-スルホンアミド;

3, 3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]ブタン-1-スルホンアミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)プロパン-1-スルホンアミド;

40

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド c i s ラセミ混合物;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8

50

ージヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド *trans* ラセミ混合物;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3R, 5S)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5R)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド;

1-(2-フルオロフェニル)-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド;

N-(6-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-3-イル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド; 及び

1-(2-フルオロフェニル)-N-(6-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-3-イル) メタンスルホンアミドからなる群から選択される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0433】

実施形態70: 1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピペリジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

(1R, 2S)-N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-2-フルオロ

10

20

30

40

50

シクロプロパン-1-カルボキサミド；

(1 S, 2 R) - N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル-7-オキソ-7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン-6-イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド；

2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル-6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ-4 - ((R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン-7 (8 H) - オン；

2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル-6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ-4 - ((S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン-7 (8 H) - オン；

3 - メチル-N - (2, 3, 6 - トリフルオロ-4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - イソプロピル-7-オキソ-7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) ブタンアミド；

(1 R, 2 S) - 2 - メチル-N - (2, 3, 6 - トリフルオロ-4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - イソプロピル-7-オキソ-7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド；

(1 S, 2 R) - 2 - メチル-N - (2, 3, 6 - トリフルオロ-4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - イソプロピル-7-オキソ-7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド；

(1 R, 2 R) - 2 - メチル-N - (2, 3, 6 - トリフルオロ-4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - イソプロピル-7-オキソ-7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド；

(1 S, 2 S) - 2 - メチル-N - (2, 3, 6 - トリフルオロ-4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - イソプロピル-7-オキソ-7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) シクロプロパン-1-カルボキサミド；

2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - イソプロピル-6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ-4 - ((S) - 3, 3, 3 - トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン-7 (8 H) - オン；

2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - イソプロピル-6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ-4 - ((R) - 3, 3, 3 - トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン-7 (8 H) - オン；

2-クロロ-N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル-7-オキソ-7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン-6-イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) ベンゼンスルホンアミド；

1 - (2-メトキシフェニル) - N - (2, 3, 6 - トリフルオロ-4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - イソプロピル-7-オキソ-7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

N - (2, 3-ジフルオロ-4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) - 8 - ((R) - 1-フルオロプロパン-2-イル) - 7-オキソ

10

20

30

40

50

－7，8－ジヒドロピリド [2，3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド；

N－(2，3－ジフルオロ－4－(2－((3S，5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－8－(S)－1－フルオロプロパン－2－イル)－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド [2，3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド

N－(4－(2－(4－(ジメチルアミノ)－3－フルオロシクロヘキシル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド [2，3－d] ピリミジン－6－イル)－2，3，6－トリフルオロフェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド；；

N－(2－フルオロ－4－(2－((3S，5R)－5－(フルオロメチル)－5－メチルピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド；

N－(2－フルオロ－4－(2－((3S，5S)－5－(フルオロメチル)－5－メチルピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルメタンスルホンアミド；

(S)－N－(2－フルオロ－4－(2－((3S，5R)－5－(フルオロメチル)ピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルエタン－1－スルホンアミド；

(R)－N－(2－フルオロ－4－(2－((3S，5R)－5－(フルオロメチル)ピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルエタン－1－スルホンアミド；

(R)－N－(2－フルオロ－4－(2－((3S，5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルエタン－1－スルホンアミド；

(S)－N－(2－フルオロ－4－(2－((3S，5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルエタン－1－スルホンアミド；

N－(2－フルオロ－4－(2－((3S)－5－(フルオロメチル)－5－メチルピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) －1－フェニルエタン－1－スルホンアミド；

N－(4－(2－((1r，4r)－4－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル)－2－フルオロフェニル) －2，2－ジフルオロブタン－1－スルホンアミド；

N－(4－(2－((1r，4r)－4－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル)－2－フルオロフェニル) －3，3－ジフルオロブタン－1－スルホンアミド；

1－フェニル－N－(2，3，6－トリフルオロ－4－(2－((3S，5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－8－(オキセタン－3－イル)－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド [2，3－d] ピリミジン－6－イル) フェニル) メタンスルホンアミド；

N－(2，6－ジフルオロ－4－(2－((3S，5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド；

2－クロロ－N－(2，6－ジフルオロ－4－(2－((3S，5S)－5－フルオロピペリジン－3－イル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル) フェニル) ベンゼンスルホンアミド；

2－クロロ－N－(4－(2－((1r，4r)－4－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル) アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル)－2－フルオロフェニル) ベンゼンスルホンアミド；

10

20

30

40

50

N- (4- (2- ((1 r, 4 r) - 4- アミノシクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロプテリジン- 6- イル) - 2- フルオロフェニル) - 2- クロロベンゼンスルホンアミド;

1- (4- シアノフェニル) - N- (2, 6- ジフルオロ- 4- (2- ((3 S, 5 S) - 5- フルオロピペリジン- 3- イル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N- (2, 6- ジフルオロ- 4- (2- ((3 S, 5 S) - 5- フルオロピペリジン- 3- イル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) フェニル) - 1- フェニルメタンスルホンアミド;

N- (2, 6- ジフルオロ- 4- (2- ((3 S, 5 S) - 5- フルオロピペリジン- 3- イル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) フェニル) - 1- (2- フルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N- (2, 6- ジフルオロ- 4- (2- ((3 S, 5 S) - 5- フルオロピペリジン- 3- イル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) フェニル) - 1- (4- フルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

N- (2, 6- ジフルオロ- 4- (2- ((3 S, 5 S) - 5- フルオロピペリジン- 3- イル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) フェニル) - 1- (4- (メチルスルホニル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N- (2, 6- ジフルオロ- 4- (2- ((3 S, 5 S) - 5- フルオロピペリジン- 3- イル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) フェニル) - 1- (4- (ジフルオロメチル) フェニル) メタンスルホンアミド;

N- (4- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) - 2, 6- ジフルオロフェニル) プロパン- 1- スルホンアミド;

N- (4- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) - 2, 6- ジフルオロフェニル) - 3, 3, 3- トリフルオロプロパン- 1- スルホンアミド;

N- (5- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) ピリジン- 2- イル) プロパン- 1- スルホンアミド;

N- (6- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) ピリジン- 3- イル) プロパン- 1- スルホンアミド;

N- (5- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) - 6- メチルピリジン- 2- イル) プロパン- 1- スルホンアミド;

N- (6- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) - 2- メチルピリジン- 3- イル) プロパン- 1- スルホンアミド;

N- (5- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジン- 6- イル) ピラジン- 2- イル) プロパン- 1- スルホンアミド;

N- (5- (2- ((1 r, 4 r) - 4- (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8- イソプロピル- 7- オキソ- 7, 8- ジヒドロピリド [2, 3- d] ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-6-イル) ピリミジン-2-イル) プロパン-1-スルホンアミド;

N-(6-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル) ピリダジン-3-イル) プロパン-1-スルホンアミド;

N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド;

N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド;

N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド;

1-シクロペンチル-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((1S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド;

N-(5-(2-((1S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-(5-(2-((1S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロ

10

20

30

40

50

ピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド;

1-(4-シアノフェニル)-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミド;

10

N-(5-(2-((1S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル) メタンスルホンアミド;

2-シクロヘキシル-N-(5-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル) アセトアミド;

20

2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-6-(6-(3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2-メチルピリジン-3-イル)-8-イソプロピルプテリジン-7(8H)-オン;

2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-6-(2-メチル-6-((3, 3, 3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル) アミノ) ピリジン-3-イル) プテリジン-7(8H)-オン;

N-(5-(2-((1S, 4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) ピペリジン-1-スルホンアミド;

N-(5-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド;

30

N-(5-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-3-フルオロピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド;

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(3-フルオロ-5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) プロパン-1-スルホンアミド;

40

N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタンスルホンアミド;

N-(5-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル)-1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル) メタンスルホンアミド;

N-(4-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシク

50

ロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 R, 4 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - メトキシシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((4 - ((ジメチルアミノ) メチル) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

3, 3, 3 - トリフルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - (8 - イソプロピル - 2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (1 - メチル - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド

3, 3, 3 - トリフルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - (8 - イソプロピル - 2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (1 - メチル - 4, 5 - ジヒドロ - 1 H - イミダゾール - 2 - イル) シクロヘキシル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

3, 3, 3 - トリフルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - (8 - イソプロピル - 2 - ((2 - メチル - 2 - アザスピロ [3. 5] ノナン - 7 - イル) アミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 R, 3 S, 4 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) - 4 - メチルシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 R, 4 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 R, 4 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3, 3 - ジフルオロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 R, 4 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - ヒドロキシシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

N - (4 - (2 - ((1 R, 4 R) - 4 - (ジメチルアミノ) - 3 - メトキシシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 6 - ジフルオロフェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド;

3, 3, 3 - トリフルオロ - N - (5 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 3 - メチルピリジン - 2 - イル) プロパン - 1

10

20

30

40

50

ースルホンアミド；

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-3-(トリフルオロメチル)ピリジン-2-イル)プロパン-1-ースルホンアミド；

N-(3-(ジフルオロメチル)-5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-ースルホンアミド；

N-(5-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-ースルホンアミド；

N-(5-(2-((1R, 4R)-4-(ジメチルアミノ)-3, 3-ジフルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-ースルホンアミド；

N-(5-(2-((3S, 5R)-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-ースルホンアミド；

N-(6-(2-((3S, 5R)-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-ースルホンアミド；及び

N-(4-(2-((3S, 5R)-5-(ジフルオロメチル)ピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-ースルホンアミド

からなる群から選択される化合物、又はその立体異性体、互変異性体、若しくは薬学的に許容可能な塩。

【0434】

実施形態71：実施形態1～70のいずれか1つに記載の化合物、又はその薬学的に許容可能な塩、及び1種以上の薬学的に許容可能な賦形剤を含む、医薬組成物。

【0435】

実施形態72：IRE1関連疾患又は障害を処置する方法であって、有効量の実施形態1～70のいずれかに記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は実施形態71に記載の医薬組成物を、IRE1関連疾患又は障害を有する対象に投与することを含む、方法。

【0436】

実施形態73：IRE1関連疾患又は障害が、癌である、実施形態72に記載の方法。

【0437】

実施形態74：癌が、扁平上皮癌腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌腫、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌、消化管癌、食道癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌腫、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝細胞癌腫（HCC）、肛門癌腫、陰茎癌腫、又は頭頸部癌である、実施形態72又は73に記載の方法。

【0438】

実施形態75：癌が、リンパ腫、リンパ性白血病、多発性骨髄腫（MM）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、又は骨

10

20

30

40

50

髓増殖性疾患（MPD）である、実施形態72～74のいずれか1つに記載の方法。

【0439】

実施形態76：IRE1関連疾患又は障害が、多発性骨髄腫である、実施形態72～75のいずれか1つに記載の方法。

【0440】

実施形態77：IRE1関連疾患又は障害が、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である、実施形態72～75のいずれか1つに記載の方法。

【0441】

実施形態78：抗炎症剤、コルチコステロイド、免疫調節剤、抗癌剤、アポトーシスエンハンサ、ニューロトロフィック因子、心臓血管疾患を処置するための薬剤、肝疾患を処置するための薬剤、抗ウイルス剤、血液疾患を処置するための薬剤、糖尿病を処置するための薬剤、代謝障害を処置するための薬剤、自己免疫障害を処置するための薬剤、及び免疫不全障害を処置するための薬剤からなる群から選択される1種以上の追加の治療剤を投与することを更に含む、実施形態72～77のいずれか1つに記載の方法。

【0442】

実施形態79：追加の治療剤が、コルチコステロイド、プロテアソーム阻害剤、免疫調節剤、抗CD38抗体、抗VEGF-A抗体、抗PD-1抗体、抗PD-L1抗体、若しくは抗インターロイキン-6抗体、又はそれらの組合せである、実施形態78に記載の方法。

【0443】

実施形態80：コルチコステロイドは、デキサメタゾンを含む、実施形態78又は79に記載の方法。

【0444】

実施形態81：プロテアソーム阻害剤が、カルフィルゾミブ、イキサゾミブ、又はボルテゾミブを含む、実施形態78又は79に記載の方法。

【0445】

実施形態82：免疫調節剤が、レナリドミド又はポマリドミドを含む、実施形態78又は79に記載の方法。

【0446】

実施形態83：抗PD-L1抗体が、アベルマブ、デュルバルマブ、又はアテゾリズマブを含む、実施形態78又は79に記載の方法。

【0447】

実施形態84：抗PD-1抗体が、ペンブロリズマブ又はニボルマブを含む、実施形態78又は79に記載の方法。

【0448】

実施形態85：放射線療法の適用を更に含む、実施形態72～84のいずれか1つに記載の方法。

【0449】

実施形態86：IRE1関連疾患又は障害を処置するための医薬の製造における、実施形態1～70のいずれかに記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は実施形態71に記載の医薬組成物の使用。

【0450】

実施形態87：IRE1関連疾患又は障害が、癌である、実施形態86に記載の使用。

【0451】

実施形態88：癌が扁平上皮癌腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌腫、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌、消化器癌、食道癌、膵癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌腫、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝細胞癌腫（HCC）、肛門癌腫、陰茎癌腫、又は頭頸部癌である、実施形態86又は87に記載の使用。

【0452】

10

20

30

40

50

実施形態 89：癌が、リンパ腫、リンパ性白血病、多発性骨髄腫（MM）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、又は骨髄増殖性疾患（MPD）である、実施形態 86～88 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0453】

実施形態 90：IRE1 関連疾患又は障害が、多発性骨髄腫である、実施形態 86～88 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0454】

実施形態 91：IRE1 関連疾患又は障害が、トリプルネガティブ乳癌（TNBC）である、実施形態 86～88 のいずれか 1 つに記載の使用。

【0455】

実施形態 92：IRE1 関連疾患又は障害を処置するための方法における使用のための、実施形態 1～70 のいずれかに記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は実施形態 71 に記載の医薬組成物。

【0456】

実施形態 93：IRE1 関連疾患又は障害が癌である、実施形態 92 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【0457】

実施形態 94：癌が扁平上皮癌腫、小細胞肺癌、非小細胞肺癌（NSCLC）、肺腺癌腫、肺扁平上皮癌、腹膜癌、肝細胞癌、胃癌、消化器癌、食道癌、膵癌、神経膠芽腫、子宮頸癌、卵巣癌、肝臓癌、膀胱癌、乳癌、結腸癌、直腸癌、結腸直腸癌、子宮内膜癌、子宮癌、唾液腺癌腫、腎臓癌、前立腺癌、外陰部癌、甲状腺癌、肝細胞癌腫（HCC）、肛門癌腫、陰茎癌腫、又は頭頸部癌である、実施形態 92 又は 93 に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【0458】

実施形態 95：癌が、リンパ腫、リンパ性白血病、多発性骨髄腫（MM）、急性骨髄性白血病（AML）、慢性骨髄性白血病（CML）、骨髄異形成症候群（MDS）、又は骨髄増殖性疾患（MPD）である、実施形態 92～94 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【0459】

実施形態 96：IRE1 関連疾患又は障害が多発性骨髄腫である、実施形態 92～95 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【0460】

実施形態 97：IRE1 関連疾患又は障害がトリプルネガティブ乳癌（TNBC）である、実施形態 92～95 のいずれか 1 つに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

【0461】

実施形態 98：IRE1 を発現する癌細胞を阻害又は殺傷する方法であって、IRE1 を発現する癌細胞を、実施形態 1～70 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩、又は実施形態 71 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【0462】

実施形態 99：阻害又は殺傷が、インビボで行われる、実施形態 98 に記載の方法。

【0463】

実施形態 100：IRE1 を発現する癌細胞がヒトにおいて存在する、実施形態 98 に記載の方法。

【0464】

実施形態 101：IRE1 活性を調節する方法であって、IRE1 を実施形態 1～70 のいずれか 1 つに記載の化合物若しくはその薬学的に許容可能な塩又は実施形態 71 に記載の医薬組成物と接触させることを含む、方法。

【0465】

実施形態 102：IRE1 によって媒介される状態を処置するためのキットであって、
a) 実施形態 71 に記載の医薬組成物と、

10

20

30

40

50

b) 使用説明書と、を含む、キット。

【0466】

以下の実施例は、限定するものではなく、例証として提供されている。

【実施例】

【0467】

合成例

本明細書中に記載される例示的な化合物（例えば、表1に見られる化合物を含む）を作製し、特性評価して、IRE1 α （アルファ）への結合について試験した。複数の名称が化合物又は中間体に関連している場合は、化学構造でその化合物を定義する。特に明記しない限り、室温でNMRを実行した。

【0468】

略語

ACN：アセトニトリル

DCM：ジクロロメタン

DMFN，N-ジメチルホルムアミド

DMSO：ジメチルスルホキシド

EtOAc：酢酸エチル

EtOH：エタノール

h：時間

HCl：塩酸

HPLC：高速液体クロマトグラフィ

IPA：酢酸イソプロピル

LCMS：液体クロマトグラフィ質量分析

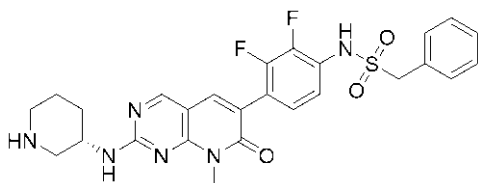
Na₂SO₄：硫酸ナトリウム

THF：テトラヒドロフラン

【0469】

実施例1：(S)-N-(2,3-ジフルオロ-4-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物1

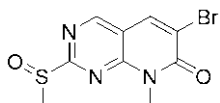
【化71】



【0470】

工程1：6-ブロモ-8-メチル-2-メチルスルホニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン

【化72】



【0471】

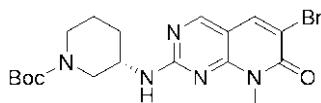
ジクロロメタン（20 mL）中の6-ブロモ-8-メチル-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン（200 mg、0.70 mmol）の溶液に、3-クロロ過安息香酸（312 mg、1.54 mmol）を添加し、室温で2時間攪拌した。反応を飽和重亜硫酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄した。溶媒を除去すると、標題化合物（210 mg、収率94.4%）

が白色固体として得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 302.2$

【0472】

工程2: tert-ブチル (S) - 3 - ((6-ブロモ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化73】



10

【0473】

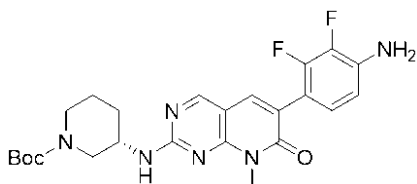
窒素下で、ジメチルスルホキシド (5 mL) 中の6-ブロモ-8-メチル-2-メチルスルホニル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (210 mg、0.66 mmol)、tert-ブチル (3S) - 3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシレート (158 mg、0.79 mmol)、フッ化セシウム (200 mg、1.32 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (0.35 mL、2.12 mmol) の溶液を80℃で2時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄した。溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (220 mg、収率76%) を白色固体として得た。LCMS (ESI, m/z) : $[M+H]^+ = 438.2$.

20

【0474】

工程3: tert-ブチル (S) - 3 - ((6 - (4-アミノ-2, 3-ジフルオロフェニル) - 8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化74】



30

【0475】

窒素下、1, 4-ジオキサン (10 mL) 及び水 (2 mL) 中のtert-ブチル (3S) - 3 - ((6-ブロモ-8-メチル-7-オキソ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) ピペリジン-1-カルボキシレート (210 mg、0.48 mmol)、2, 3-ジフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (148 mg、0.58 mmol)、[1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (40 mg、0.05 mmol)、炭酸ナトリウム (150 mg、1.42 mmol) の溶液を90℃で2時間攪拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (3/1) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (170 mg、収率72.9%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 487.2$.

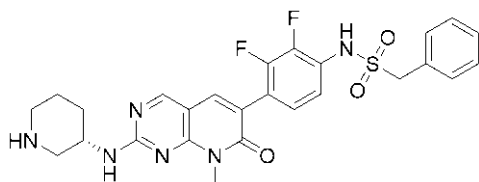
40

【0476】

工程4: (S) - N - (2, 3-ジフルオロ-4- (8-メチル-7-オキソ-2- (ピペリジン-3-イルアミノ) - 7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) - 1-フェニルメタンスルホンアミド

50

【化 7 5】



【0 4 7 7】

窒素下、ピリジン（158mg、2mmol）中のtert-ブチル（S）-3-（（6-（4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル）-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（170mg、0.35mmol）の溶液に、α-トルエンシルホニルクロリド（80mg、0.42mmol）を添加し、室温で4時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（2／1）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（90mg、収率40.2%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=641.2.

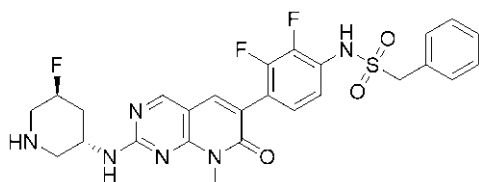
【0 4 7 8】

ジクロロメタン（5mL）中のtert-ブチル（S）-3-（（6-（2,3-ジフルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（90mg、0.14mmol）の溶液に、ジオキサン中4MHCl（1mL）を添加し、室温で2時間攪拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物（32.6mg、収率42.9%）を黄色固体として得た。

【0 4 7 9】

実施例2：N-（2,3-ジフルオロ-4-（2-（（（3S,5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド化合物2

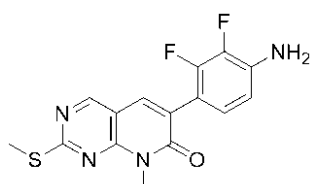
【化 7 6】



【0 4 8 0】

工程1：6-（4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル）-8-メチル-2-（メチルチオ）ピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン

【化 7 7】



【0 4 8 1】

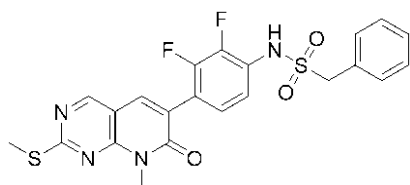
窒素下、1,4-ジオキサン（10mL）及び水（2mL）中の6-ブロモ-8-メチル-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン（150mg

、0.52 mmol)、2,3-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(147 mg、0.58 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(38 mg、0.05 mmol)、炭酸ナトリウム(120 mg、1.13 mmol)の溶液を90℃で2時間攪拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物(150 mg、収率85.6%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 335.2$ 。

【0482】

工程2: N-(2,3-ジフルオロ-4-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化78】



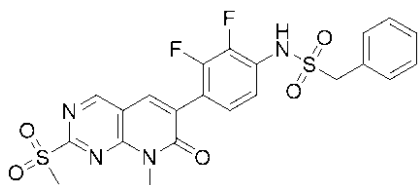
【0483】

ピリジン(5 mL)中の6-(4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)-8-メチル-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(150 mg、0.45 mmol)及びα-トルエンスルホンクロリド(128 mg、0.67 mmol)の溶液を25℃で2時間攪拌した。反応物をブラインでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1/1)で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物(200 mg、収率91.3%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 489.2$ 。

【0484】

工程3: N-(2,3-ジフルオロ-4-(8-メチル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化79】



【0485】

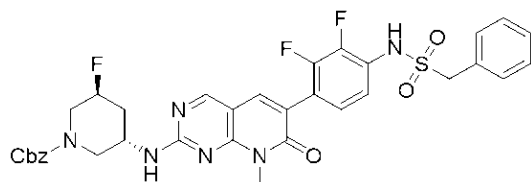
ジクロロメタン(20 mL)中のN-(2,3-ジフルオロ-4-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド(200 mg、0.41 mmol)の溶液に、3-クロロ過安息香酸(200 mg、0.98 mmol)を添加し、25℃で2時間攪拌した。反応を飽和重亜硫酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウムで洗浄した。溶媒を真空下で除去して、標題化合物(200 mg、収率93.9%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 520.2$ 。

【0486】

工程4: ベンジル(3S,5S)-3-((6-(2,3-ジフルオロ-4-(フェ

ニルメチル) スルホンアミド) フェニル) - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロ
ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 -
カルボキシレート

【化 8 0】



10

【0 4 8 7】

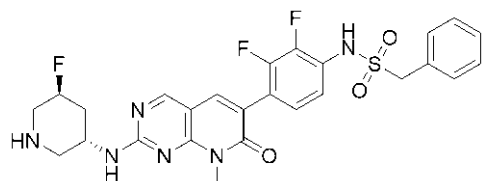
窒素下、ジメチルスルホキシド (5 mL) 中のベンジル (3 S, 5 S) - 3 - アミノ -
5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレートヒドロクロリド (55 mg, 0.19
mmol)、N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (8 - メチル - 2 - (メチルスルホニル)
- 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル
) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド (125 mg, 0.24 mmol)、フッ化セシ
ウム (55 mg, 0.36 mmol)、N, Nジイソプロピルエチルアミン (0.15 mL,
0.91 mmol) の溶液を 80°C で 2 時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし
、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄した。溶媒を真空下において除去した
。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (1 / 1) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマ
トグラフィによって精製して、標題化合物 (70 mg、収率 42.1%) を黄色固体とし
て得た。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 693.2.

20

【0 4 8 8】

工程 5 : N - (2, 3 - ジフルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピ
ペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - メチル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2
, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド

【化 8 1】



30

【0 4 8 9】

ジクロロメタン (4 mL) 中のベンジル (3 S, 5 S) - 3 - ((6 - (2, 3 - ジフ
ルオロ - 4 - ((フェニルメチル) スルホンアミド) フェニル) - 8 - メチル - 7 - オキ
ソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フル
オロピペリジン - 1 - カルボキシレート (70 mg, 0.10 mmol) の溶液に、酢酸
(1 mL) 中 33% HBr を添加し、室温で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下において除去
した。残渣を分取 HPLC によって精製し、標題化合物 (22.0 mg、収率 39%) を
白色固体として得た。

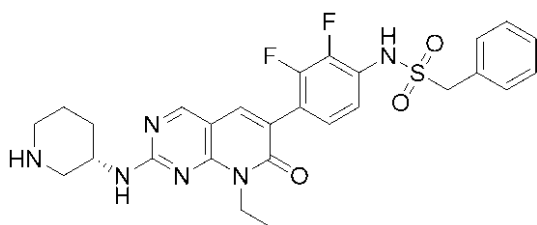
40

【0 4 9 0】

実施例 3 : (S) - N - (4 - (8 - エチル - 7 - オキソ - 2 - (ピペリジン - 3 - イ
ルアミノ) - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3 -
ジフルオロフェニル) - 1 - フェニルメタンスルホンアミド 化合物 3

50

【化 8 2】

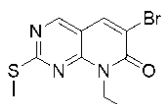


【0 4 9 1】

工程 1：6-ブロモ-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

10

【化 8 3】



【0 4 9 2】

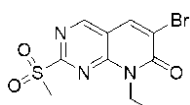
N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 6-ブロモ-2-メチルスルファニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (130 mg、0.48 mmol) 及び炭酸セシウム (520 mg、1.6 mmol) の混合物に、ブromoエタン (78 mg、0.72 mmol) を添加し、25℃で3時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/3) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (70 mg、収率 48.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 300.2.

20

【0 4 9 3】

工程 2：6-ブロモ-8-エチル-2-(メチルスルホニル)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

【化 8 4】



30

【0 4 9 4】

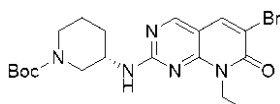
ジクロロメタン (10 mL) 中の 6-ブロモ-8-エチル-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (70 mg、0.23 mmol) の溶液に、3-クロロ過安息香酸 (120 mg、0.59 mmol) を 25℃で添加し、25℃で2時間攪拌した。反応を飽和重亜硫酸ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層をブラインで洗浄した。溶媒を除去すると、標題化合物 (77 mg、収率 99.4%) が白色固体として得られた。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 332.2.

40

【0 4 9 5】

工程 3：tert-ブチル(S)-3-((6-ブロモ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 8 5】



【0 4 9 6】

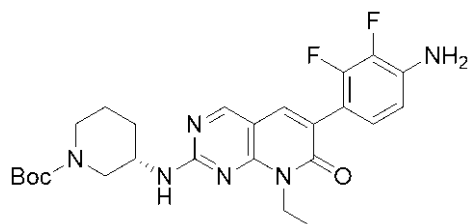
50

窒素下で、ジメチルスルホキシド（3 mL）中の6-ブロモ-8-エチル-2-メチルスルホニル-ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-7-オン（77 mg, 0.23 mmol）、tert-ブチル（3S）-3-アミノ-1-ピペリジンカルボキシレート（60 mg, 0.30 mmol）、フッ化セシウム（70 mg, 0.46 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.15 mL, 0.91 mmol）の溶液を80℃で2時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄した。溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（60 mg、収率57.2%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=452.2。

【0497】

工程4：tert-ブチル（S）-3-（（6-（4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル）-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド〔2,3-d〕ピリミジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化86】



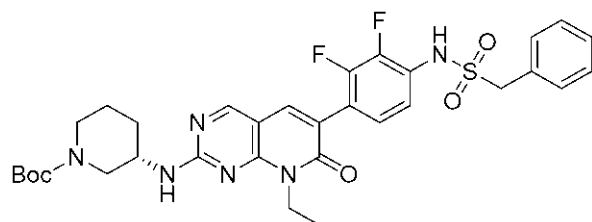
【0498】

窒素下で、1,4-ジオキサン（3 mL）及び水（0.5 mL）中のtert-ブチル（S）-3-（（6-（4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル）-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド〔2,3-d〕ピリミジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（60 mg, 0.13 mmol）、2,3-ジフルオロ-4-（（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン）フェロセン（42 mg, 0.16 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（15 mg, 0.02 mmol）、炭酸ナトリウム（42 mg, 0.40 mmol）の溶液を90℃で2時間攪拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（3／1）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（58 mg、収率87.4%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=501.2。

【0499】

工程5：tert-ブチル（S）-3-（（6-（2,3-ジフルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド〔2,3-d〕ピリミジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化87】



【0500】

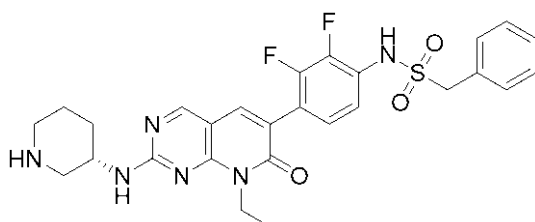
窒素下、ピリジン（1 mL）のtert-ブチル（S）-3-（（6-（4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル）-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド〔2,3-d〕ピリミジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート（58 mg, 0.12 mmol）の溶液に、アルファートルエンスルホニルクロリド（34 mg、

0.18 mmol) を 25℃ で添加し、2 時間攪拌した。反応物をブラインでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を除去し、残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (2／1) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (68 mg、収率 89.6%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 655.2$.

【0501】

工程 6: (S)-N-(4-(8-エチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化 88】



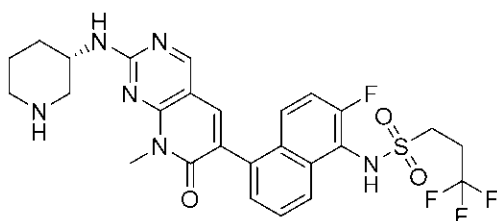
【0502】

ヘキサフルオロイソプロパノール (5 mL) 中 5% TFA 中の tert-ブチル (S)-3-((6-(2,3-ジフルオロ-4-((フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (68 mg、0.10 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を分取 HPLC によって精製し、標題化合物 (25.4 mg、収率 44.1%) を白色固体として得た。

【0503】

実施例 4: (S)-3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物 4

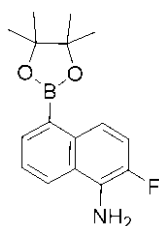
【化 89】



【0504】

工程 1: 2-フルオロ-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)ナフタレン-1-アミン

【化 90】



【0505】

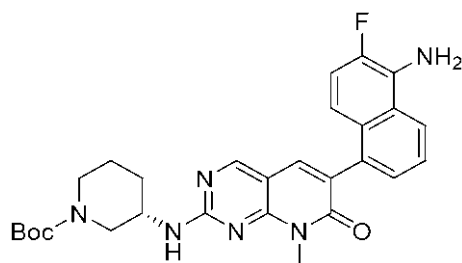
窒素下で、1,4-ジオキサン (4 mL) 中の 5-ブロモ-2-フルオロナフタレン

ー１ーアミン（２００ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（０．６０ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、酢酸カリウム（２４０ｍｇ、２．４５ｍｍｏｌ）及び〔１，１′ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（Ⅱ）（６０ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）の溶液を９０℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（１０／１）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（２００ｍｇ、収率７９．４％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：〔Ｍ＋Ｈ〕⁺＝２８８．１。

【０５０６】

工程２：tert-ブチル（S）-３-（（６-（５-アミノ-６-フルオロナフタレン-１-イル）-８-メチル-７-オキソ-７，８-ジヒドロピリド〔２，３-ｄ〕ピリミジン-２-イル）アミノ）ピペリジン-１-カルボキシレート

【化９１】



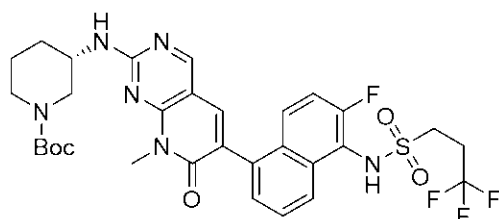
【０５０７】

窒素下、１，４-ジオキササン（９ｍＬ）中のtert-ブチル（S）-３-（（６-ブロモ-８-メチル-７-オキソ-ピリド〔２，３-ｄ〕ピリミジン-２-イル）アミノ）ピペリジン-１-カルボキシレート４５０ｍｇ、１．０３ｍｍｏｌ）、２-フルオロ-５-（４，４，５，５-テトラメチル-１，３，２-ジオキサボロラン-２-イル）ナフタレン-１-アミン（３８０ｍｇ、１．３２ｍｍｏｌ）、炭酸ナトリウム（２８０ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）及び〔１，１′ービス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン〕ジクロロパラジウム（Ⅱ）（９０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）の溶液を７５℃で２時間撹拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル（３：７）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（４４０ｍｇ、収率７８．５％）を赤色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）：〔Ｍ＋Ｈ〕⁺＝５１９．２。

【０５０８】

工程３：tert-ブチル（S）-３-（（６-（６-フルオロ-５-（（３，３，３-トリフルオロプロピル）スルホンアミド）ナフタレン-１-イル）-８-メチル-７-オキソ-７，８-ジヒドロピリド〔２，３-ｄ〕ピリミジン-２-イル）アミノ）ピペリジン-１-カルボキシレート

【化９２】



【０５０９】

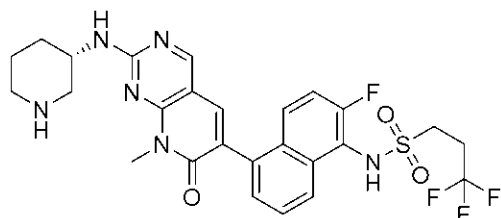
窒素下、ピリジン（０．５ｍＬ）中のtert-ブチル（S）-３-（（６-（５-アミノ-６-フルオロナフタレン-１-イル）-８-メチル-７-オキソ-７，８-ジヒドロピリド〔２，３-ｄ〕ピリミジン-２-イル）アミノ）ピペリジン-１-カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の溶液に、３，３，３-トリフルオロプロパン-

1-スルホニルクロリド (120 mg、0.61 mmol) を添加し、室温で2時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、石油エーテル／酢酸エチル (1 : 1) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (110 mg、収率79.8%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 679.2$.

【0510】

工程4 : (S)-3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)プロパン-1-スルホンアミド

10



【0511】

ジクロロメタン (2 mL) 中のtert-ブチル (S)-3-((6-(6-フルオロ-5-((3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)ナフタレン-1-イル)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.15 mmol) の溶液に、4 M HCl の1,4-ジオキサン溶液 (3 mL) を加え、室温で1時間撹拌した。その有機層を真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物 (37.6 mg、収率42.5%) を灰白色固体として得た。

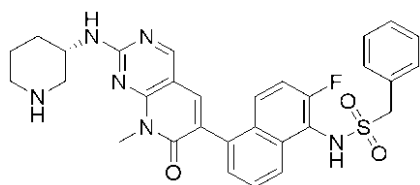
20

【0512】

実施例5 : (S)-N-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物5

30

【化94】



【0513】

標題化合物を実施例4に従って調製した。これにより、標題化合物 (55.8 mg、収率59%) が灰白色固体として得られる。

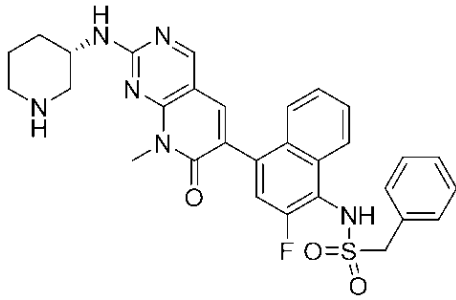
40

【0514】

実施例6 : (S)-N-(2-フルオロ-4-(8-メチル-7-オキソ-2-(ピペリジン-3-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ナフタレン-1-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物6

50

【化 9 5】



10

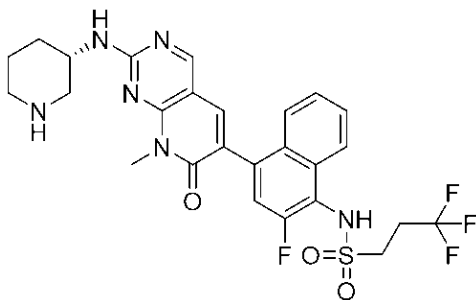
【0 5 1 5】

標題化合物を実施例 4 に従って調製した。これにより、標題化合物（20.6 mg、収率 28.8%）が黄色固体として得られる。

【0 5 1 6】

実施例 7：（S）-3,3,3-トリフルオロ-N-（2-フルオロ-4-（8-メチル-7-オキソ-2-（ピペリジン-3-イルアミノ）-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）ナフタレン-1-イル）プロパン-1-スルホンアミド 化合物 7

【化 9 6】



20

【0 5 1 7】

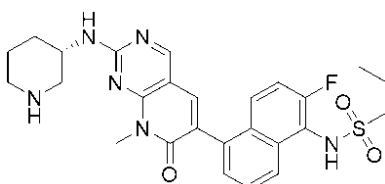
標題化合物を実施例 4 に従って調製した。これにより、標題化合物（41 mg、収率 47.2%）が黄色固体として得られる。

30

【0 5 1 8】

実施例 8：（S）-N-（2-フルオロ-5-（8-メチル-7-オキソ-2-（ピペリジン-3-イルアミノ）-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）ナフタレン-1-イル）プロパン-1-スルホンアミド 化合物 8

【化 9 7】



40

【0 5 1 9】

標題化合物を実施例 4 に従って調製した。これにより、標題化合物（41.0 mg、収率 47.2%）が黄色固体として得られる。（25.2 mg、収率 29.7%）を灰白色固体として。

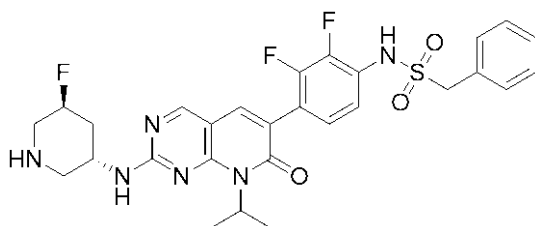
【0 5 2 0】

実施例 9：N-（2,3-ジフルオロ-4-（2-（（（3S,5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンア

50

ミド 化合物 9

【化 9 8】



【0 5 2 1】

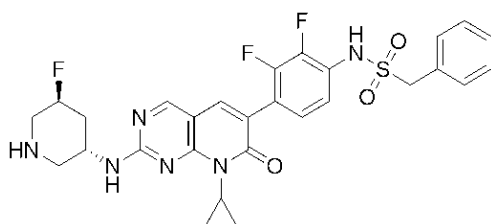
10

標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物（41.3 mg、収率 39.2%）が黄色固体として得られる。

【0 5 2 2】

実施例 10：N-（4-（8-シクロプロピル-2-（（3S, 5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3-ジフルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物 10

【化 9 9】

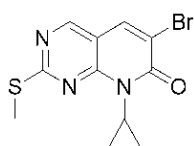


20

【0 5 2 3】

工程 1：6-ブロモ-8-シクロプロピル-2-メチルスルファニル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン

【化 1 0 0】



30

【0 5 2 4】

ジメチルスルホキシド（10 mL）中の 6-ブロモ-2-メチルスルファニル-8H-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン（200 mg、0.73 mmol）、シクロプロピルプロミド（150 mg、1.24 mmol）、ヨウ化銅（I）（30 mg、0.16 mmol）、L-プロリン（40 mg、0.35 mmol）及び炭酸カリウム（200 mg、1.45 mmol）の混合物を、窒素下にて 90℃で 4 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／4）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（136 mg、収率 59.3%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ = 312.0。

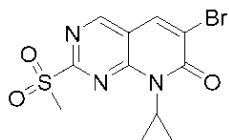
40

【0 5 2 5】

工程 2：6-ブロモ-8-シクロプロピル-2-メチルスルホニル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン

50

【化101】



【0526】

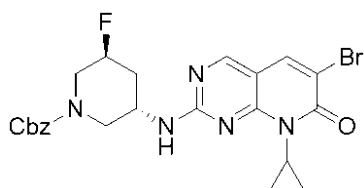
ジクロロメタン（4 mL）中の6-ブロモ-8-シクロプロピル-2-メチルスルホニル-ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-7-オン（136 mg、0.44 mmol）の混合物に、3-クロロペルオキシ安息香酸（300 mg、1.39 mmol）を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を飽和亜硫酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、真空で濃縮した。粗製物を、精製することなく次工程にて直接使用した。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ = 344.0.

10

【0527】

工程3：ベンジル（3S, 5S）-3-（（6-ブロモ-8-シクロプロピル-7-オキソ-ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化102】



20

【0528】

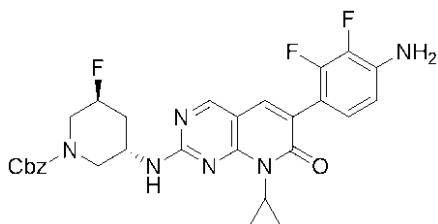
ジメチルスルホキシド（3 mL）中のベンジル（3S, 5S）-3-アミノ-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート（0.12 g、0.49 mmol）、6-ブロモ-8-シクロプロピル-2-メチルスルホニル-ピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-7-オン（0.14 g、0.41 mmol）、N, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.2 mL、1.15 mmol）及びフッ化セシウム（0.18 g、1.22 mmol）の混合物を窒素下にて90℃で2時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（7／3）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（110 mg、収率52.4%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ = 516.1.

30

【0529】

工程4：ベンジル（3S, 5S）-3-（（6-（4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル）-8-シクロプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化103】



40

【0530】

窒素下で、1, 4-ジオキサン（4 mL）及び水（0.40 mL）中のベンジル（3S, 5S）-3-（（6-ブロモ-8-シクロプロピル-7-オキソ-ピリド〔2, 3-d〕

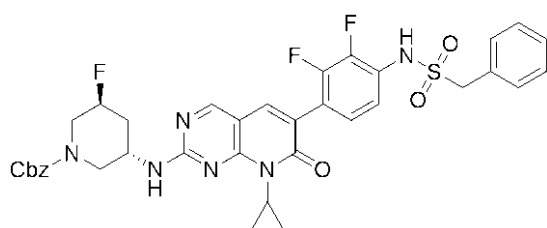
50

〕ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (190mg、0.37mmol)、炭酸ナトリウム(120mg、1.11mmol)、2,3-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(120mg、0.47mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(30mg、0.04mmol)の混合物を80℃で2時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、真空で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(4/1)で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物(150mg、収率72.2%)を褐色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 565.2$.

【0531】

工程5:ベンジル(3S,5S)-3-((8-シクロプロピル-6-(2,3-ジフルオロ-4-((フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化104】



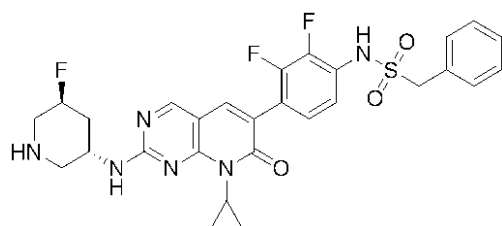
【0532】

ピリジン(1mL)中のベンジル(3S,5S)-3-((6-(4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)-8-シクロプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(200mg、0.35mmol)の混合物に、 α -トルエンスルホニルクロリド(350mg、1.84mmol)を加え、混合物を室温で1時間撹拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、真空で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(95/5)で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物(190mg、収率74.6%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 719.2$.

【0533】

工程6:N-(4-(8-シクロプロピル-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化105】



【0534】

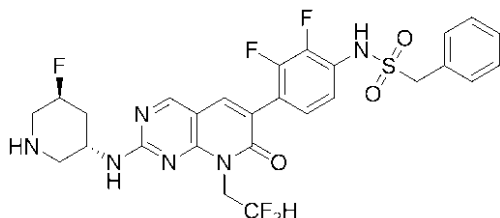
アセトニトリル(1mL)及びジクロロメタン(1mL)中の(3S,5S)-3-((8-シクロプロピル-6-(2,3-ジフルオロ-4-((フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(180mg、0

． 25 mmol) の混合物に、ジメチルスルフィド (0.5 mL) 及び三フッ化ホウ素ジエチルエーテレート (0.5 mL) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を飽和重炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、真空で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、標題化合物 (10.9 mg、収率 7.4%) を白色固体として得た。

【0535】

実施例 11：N-(4-(8-(2,2-ジフルオロエチル)-2-(((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物 11

【化106】



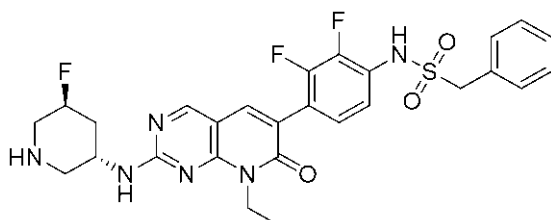
【0536】

標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物 (33.8 mg、収率 26.9%) が白色固体として得られる。

【0537】

実施例 12：N-(4-(8-エチル-2-(((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物 12

【化107】



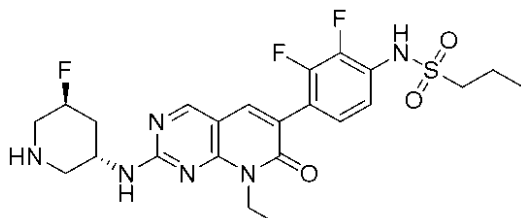
【0538】

標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物 (4.4 mg、収率 6.8%) が黄色固体として得られる。

【0539】

実施例 13：N-(4-(8-エチル-2-(((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物 13

【化108】



10

20

30

40

50

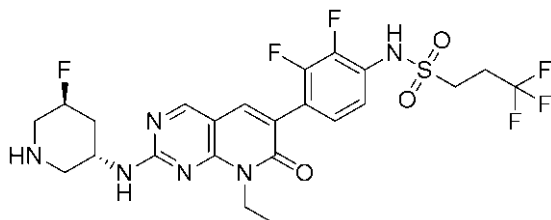
【0540】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（14.0mg、収率71.3%）が黄色固体として得られる。

【0541】

実施例14：N-（4-（8-エチル-2-（（（3S, 5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3-ジフルオロフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物14

【化109】



10

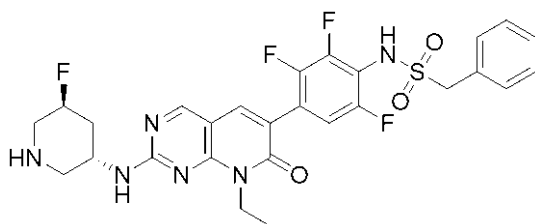
【0542】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（21.0mg、収率32.6%）が黄色固体として得られる。

【0543】

実施例15：N-（4-（8-エチル-2-（（（3S, 5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3, 6-トリフルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物15

【化110】



30

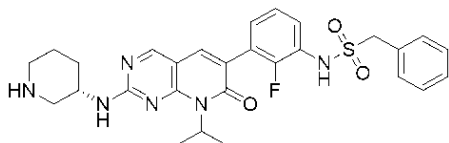
【0544】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（7.0mg、収率21.5%）が黄色固体として得られる。

【0545】

実施例16：（S）-N-（2-フルオロ-3-（8-イソプロピル-7-オキソ-2-（ピペリジン-3-イルアミノ）-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物16

【化111】



40

【0546】

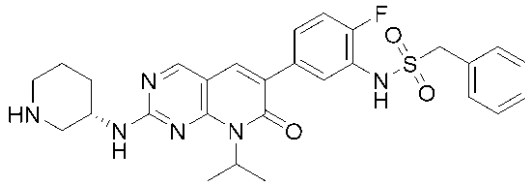
標題化合物を実施例1に従って調製した。これにより、標題化合物（48.5mg、収率57.3%）が黄色固体として得られる。

【0547】

実施例17：（S）-N-（2-フルオロ-5-（8-イソプロピル-7-オキソ-2-

50

－（ピペリジン－３－イルアミノ）－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）－１－フェニルメタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物１７
【化１１２】



【０５４８】

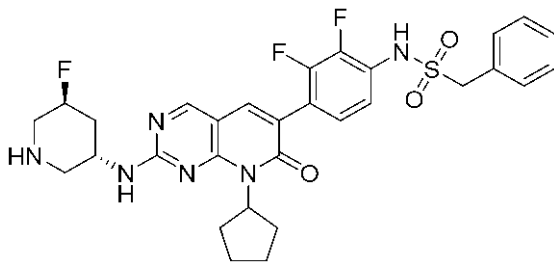
10

標題化合物を実施例１に従って調製した。これにより、標題化合物（２０．０ｍｇ、収率２６．１％）が黄色固体及びＨＣｌ塩として得られる。

【０５４９】

実施例１８：Ｎ－（４－（８－シクロペンチル－２－（（３Ｓ，５Ｓ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，３－ジフルオロフェニル）－１－フェニルメタンスルホンアミド 化合物１８

【化１１３】



20

【０５５０】

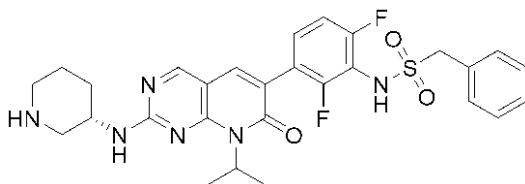
標題化合物を実施例２に従って調製した。これにより、標題化合物（６．０ｍｇ、収率５．８％）が黄色固体として得られる。

【０５５１】

30

実施例１９：（Ｓ）－Ｎ－（２，６－ジフルオロ－３－（８－イソプロピル－７－オキソ－２－（ピペリジン－３－イルアミノ）－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）－１－フェニルメタンスルホンアミド 化合物１９

【化１１４】



40

【０５５２】

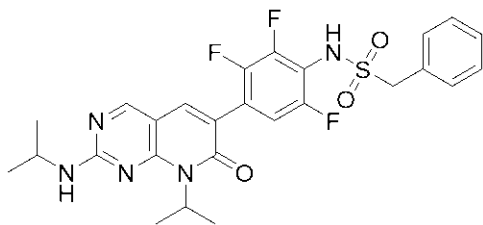
標題化合物を実施例１に従って調製した。これにより、標題化合物（１２．０ｍｇ、収率１６．６％）が黄色固体として得られる。

【０５５３】

実施例２０：１－フェニル－Ｎ－（２，３，６－トリフルオロ－４－（８－イソプロピル－２－（イソプロピルアミノ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物２０

50

【化 1 1 5】

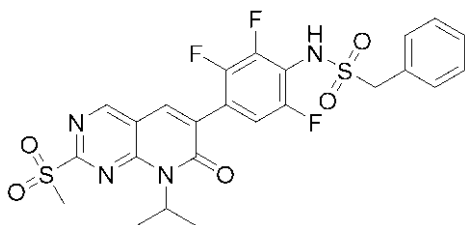


【 0 5 5 4】

工程 1：1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド

10

【化 1 1 6】



20

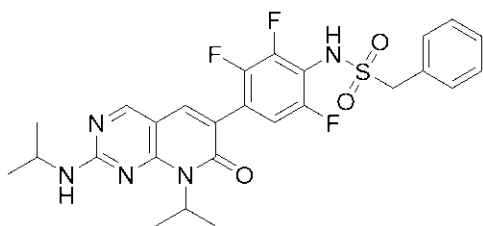
【 0 5 5 5】

標題化合物を実施例 2 の工程 3 に従って調製した。これにより、標題化合物 (60 mg、収率 95%) が黄色固体として得られる。LCMS (ESI) : $[M+1]^+ = 567.5$ 。

【 0 5 5 6】

工程 2：1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(イソプロピルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド

【化 1 1 7】



30

【 0 5 5 7】

窒素下、ジメチルスルホキシド (1 mL) 中の 1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (60 mg、0.11 mmol) 及びプロパン-2-アミン (40 mg、0.58 mmol) の溶液に、フッ化セシウム (50 mg、0.33 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (65 mg、0.5 mmol) を室温で添加した。得られた溶液を 85 °C で 2 時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (9.6 mg、収率 16.6%) を白色固体として得た。

40

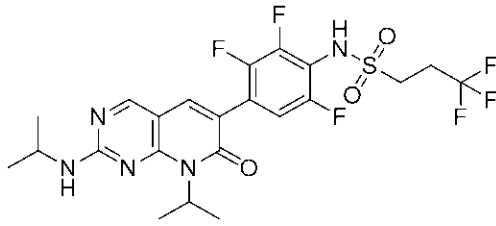
【 0 5 5 8】

実施例 21：3,3,3-トリフルオロ-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(イソプロピルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[

50

2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド 化合物 21

【化118】



10

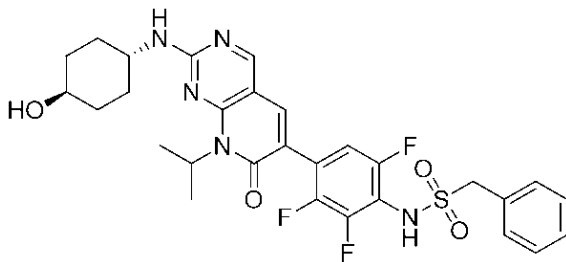
【0559】

標題化合物を実施例20に従って調製した。これにより、標題化合物(22.2mg、収率38%)が白色固体として得られる。

【0560】

実施例22: 1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((1R,4R)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド 化合物22

【化119】



20

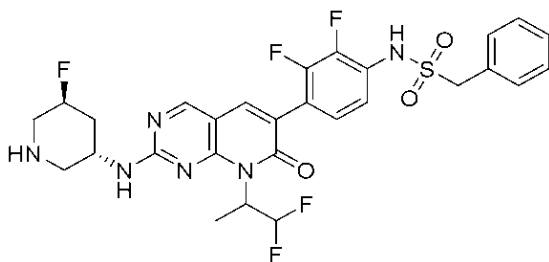
【0561】

標題化合物を実施例20に従って調製した。これにより、標題化合物(10.7mg、収率16.8%)が白色固体として得られる。

【0562】

実施例23: N-(4-(8-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド及びN-(4-(8-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物23

【化120】



40

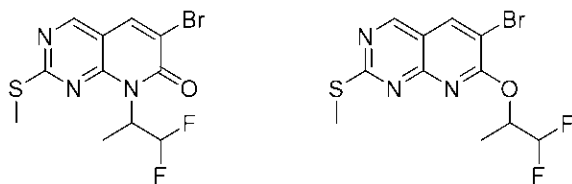
【0563】

工程1: 6-ブロモ-8-(1,1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン及び6-ブロモ-7-(1

50

， 1-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ) -2-(メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジンの混合物

【化121】



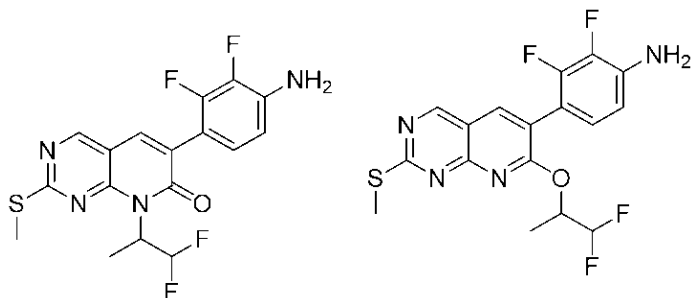
【0564】

テトラヒドロフラン (20 mL) 中の 6-ブロモ-2-メチルスルファニル-8H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (200 mg、0.73 mmol) 及び 1, 1-ジフルオロプロパン-2-オール (320 mg、3.33 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (600 mg、2.28 mmol) 及びジエチルアゾジカルボキシレート (0.5 mL、3.18 mmol) を 25°C で添加した。得られた溶液を室温で 16 時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/5) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (150 mg、収率 58.3%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+1]^+ = 350.2$

【0565】

工程 2: 6-(4-アミノ-2, 3-ジフルオロフェニル)-8-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-(メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン及び 4-(7-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ)-2-(メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロアニリン

【化122】



【0566】

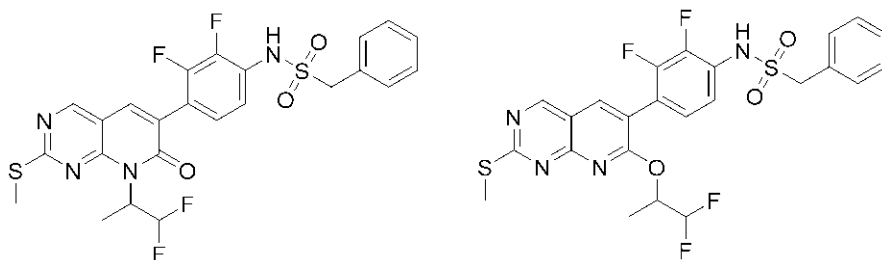
窒素下、水 (0.8 mL) 及び 1, 4-ジオキサン (5 mL) 中の 6-ブロモ-8-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-(メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン及び 6-ブロモ-7-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル) オキシ)-2-(メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン (150 mg、0.43 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (35 mg、0.05 mmol)、炭酸ナトリウム (140 mg、1.32 mmol) の混合物を 90°C で 2 時間攪拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1/1) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (160 mg、収率 93.8%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI, m/z): $[M+H]^+ = 399.1$.

【0567】

工程 3: N-(4-(8-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド及び N-(4-(7

－（（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－２－（メチルチオ）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，３－ジフルオロフェニル）－１－フェニルメタンスルホンアミド

【化１２３】



10

【０５６８】

ジクロロメタン（５ｍＬ）中の６－（４－アミノ－２，３－ジフルオロフェニル）－８－（（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７（８Ｈ）－オン及び４－（（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－２－（メチルチオ）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，３－ジフルオロアニリン（１６０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）、アルファートルエンシルホニルクロリド（１５０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（０．２ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ）を室温で添加し、室温で２時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（３／１）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（１８０ｍｇ、収率８１．１％）を黄色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｚ）：〔Ｍ＋Ｈ〕⁺＝５５３．２．

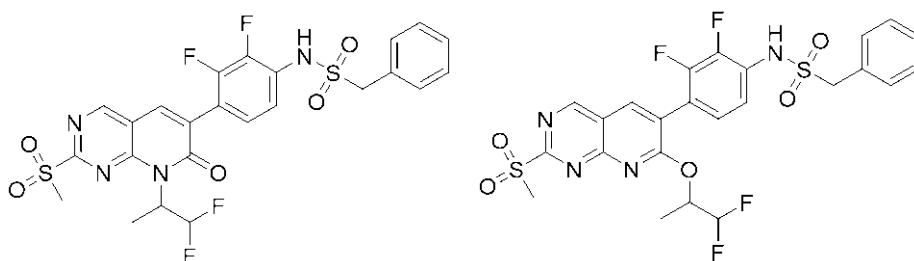
20

【０５６９】

工程４：Ｎ－（４－（８－（（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－２－（メチルスルホニル）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，３－ジフルオロフェニル）－１－フェニルメタンスルホンアミド及びＮ－（４－（（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－２－（メチルスルホニル）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，３－ジフルオロフェニル）－１－フェニルメタンスルホンアミド

30

【化１２４】



40

【０５７０】

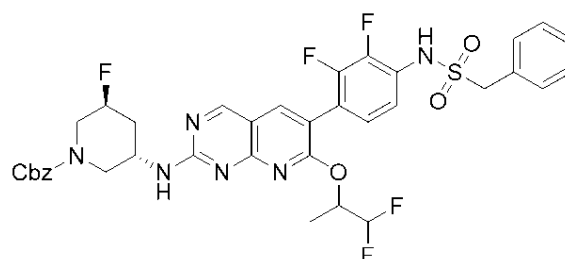
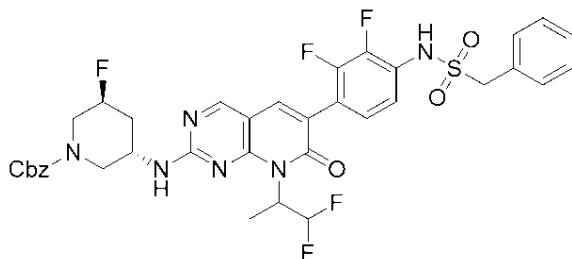
ジクロロメタン（１０ｍＬ）中のＮ－（４－（８－（（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）－２－（メチルチオ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，３－ジフルオロフェニル）－１－フェニルメタンスルホンアミド及びＮ－（４－（（１，１－ジフルオロプロパン－２－イル）オキシ）－２－（メチルチオ）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２，３－ジフルオロフェニル）－１－フェニルメタンスルホンアミド（１８０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の溶液に、３－クロロ過安息香酸（１９８ｍｇ、０．９８ｍｍｏｌ）を２５℃で添加し、室温で２時間攪拌した。反応を飽和重亜硫酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、飽和炭酸ナトリウムで洗浄した。溶媒を真空下で除去して、標題化合物（

50

180mg、収率94.5%)を得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺=585.2.

【0571】

工程5: ベンジル(3S, 5S)-3-((6-(2, 3-ジフルオロ-4-((フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-8-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロペリジン-1-カルボキシレート及びベンジル(3S, 5S)-3-((6-(2, 3-ジフルオロ-4-((フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-7-((1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロペリジン-1-カルボキシレート
【化125】



【0572】

窒素下で、ジメチルスルホキシド(3mL)中のN-(4-(8-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド及びN-(4-(7-((1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)オキシ)-2-(メチルスルホニル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド(180mg、0.31mmol)、ベンジル(3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロペリジン-1-カルボキシレートヒドロクロリド(90mg、0.31mmol)、フッ化セシウム(140mg、0.92mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン(0.3mL、1.82mmol)の溶液を80℃で2時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(5/1)で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物(160mg、収率68.7%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI, m/z): [M+H]⁺=757.2.

【0573】

工程6: N-(4-(8-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-((3S, 5S)-5-フルオロペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

【0574】

N-(4-(8-(1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル)-2-((3S, 5S)-5-フルオロペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

10

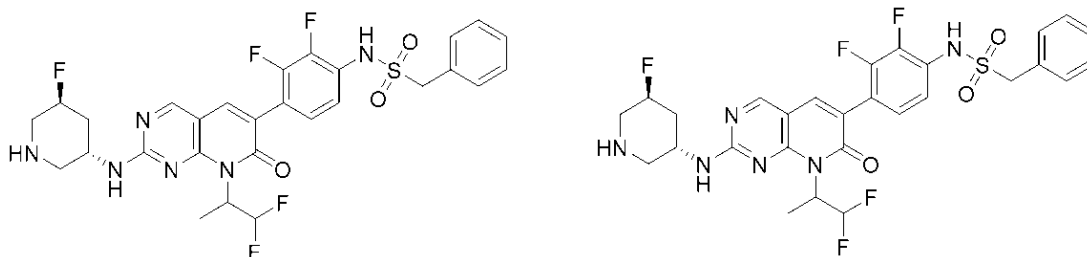
20

30

40

50

【化 1 2 6】



【0 5 7 5】

トリフルオロ酢酸（10 mL）中のベンジル（3 S, 5 S）-3-（（6-（2, 3-ジフルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-8-（1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート及びベンジル（3 S, 5 S）-3-（（6-（2, 3-ジフルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-7-（（1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル）オキシ）ピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート（160 mg、0.21 mmol）の溶液を、50℃で16時間攪拌した。溶媒を真空下において除去した。残渣を分取 HPLC 及びキラル HPLC により精製し、標題化合物

【0 5 7 6】

N-（4-（8-（1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル）-2-（（（3 S, 5 S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3-ジフルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（8.2 mg、収率 6.2%）を白色固体として得た。（rt = 1.542 分, CHIRALPAK IC-3, 0.46 × 5 cm; 3 μm, MtBE（0.1% DEA）: EtOH = 80:20, 1.0 mL/分）。

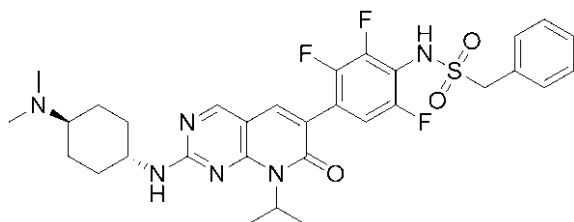
【0 5 7 7】

白色固体として N-（4-（8-（1, 1-ジフルオロプロパン-2-イル）-2-（（（3 S, 5 S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3-ジフルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（6.9 mg、収率 5.2%）。（rt = 2.529 分, CHIRALPAK IC-3, 0.46 × 5 cm; 3 μm, MtBE（0.1% DEA）: EtOH = 80:20, 1.0 mL/分）。

【0 5 7 8】

実施例 24: N-（4-（2-（（（1 r, 4 r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3, 6-トリフルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物 24

【化 1 2 7】



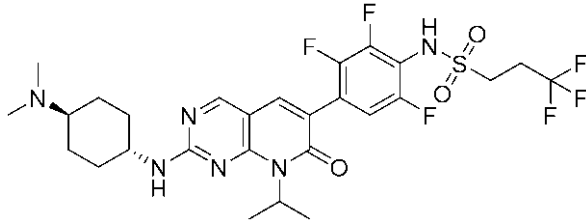
【0 5 7 9】

標題化合物を実施例 20 に従って調製した。これにより、標題化合物（4.2 mg、収率 6.3%）が白色固体として得られる。

【0580】

実施例25：N-（4-（2-（（（1*r*，4*r*）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）-3，3，3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物25

【化128】



10

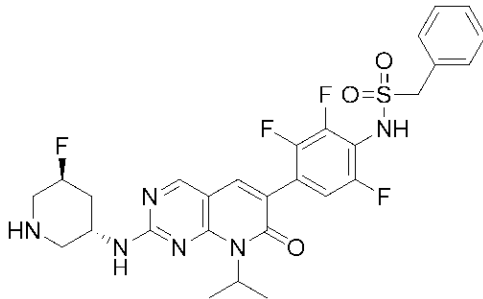
【0581】

標題化合物を実施例20に従って調製した。これにより、標題化合物（10.5mg、収率15.8%）が白色固体として得られる。

【0582】

実施例26：1-フェニル-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（（3*S*，5*S*）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物26

【化129】



30

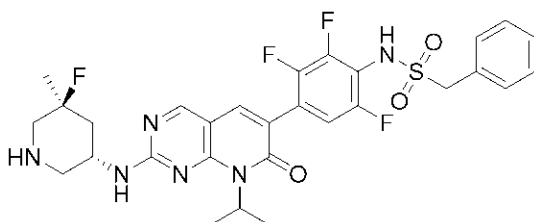
【0583】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（12.0mg、収率41.9%）が白色固体として得られる。

【0584】

実施例27：1-フェニル-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（（3*S*，5*S*）-5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物27

【化130】



40

【0585】

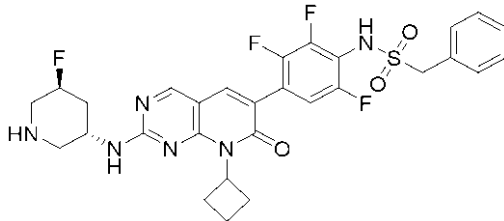
標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（5.4mg、収率23.5%）が白色固体として得られる。

50

【0586】

実施例28：N-（4-（8-シクロブチル-2-（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物28

【化131】



10

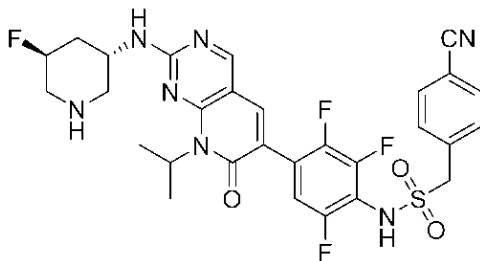
【0587】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（9.3mg、収率56.6%）が白色固体として得られる。

【0588】

実施例29：1-（4-シアノフェニル）-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物29

【化132】



20

30

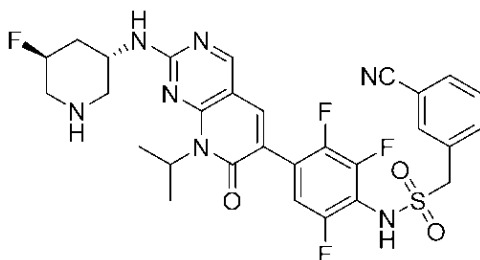
【0589】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（6.7mg、収率27.1%）が白色固体として得られる。

【0590】

実施例30：1-（3-シアノフェニル）-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物30

【化133】



40

【0591】

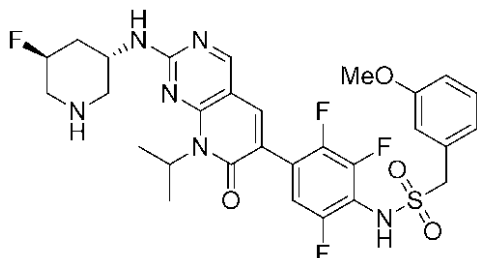
標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（23.6mg、収率35.8%）が白色固体として得られる。

50

【0592】

実施例31：1-（3-メトキシフェニル）-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物31

【化134】



10

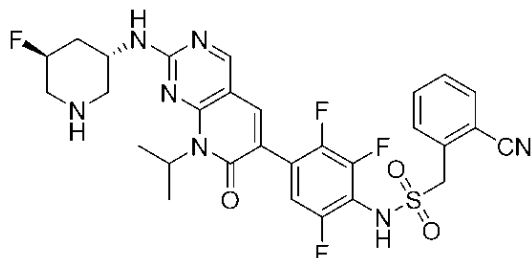
【0593】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（17.9mg、収率34.2%）が白色固体及びHCl塩として得られる。

【0594】

実施例32：1-（2-シアノフェニル）-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物32

【化135】



30

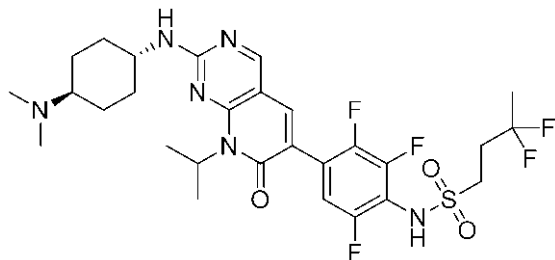
【0595】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（14.0mg、収率26.1%）が白色固体として得られる。

【0596】

実施例33：N-（4-（2-（（（1r，4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）-3，3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド 化合物33

【化136】



40

【0597】

標題化合物を実施例20に従って調製した。これにより、標題化合物（10.7mg、

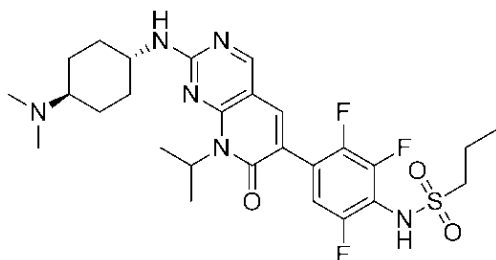
50

収率 13.4%) が白色固体として得られる。

【0598】

実施例 34: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物 34

【化137】



10

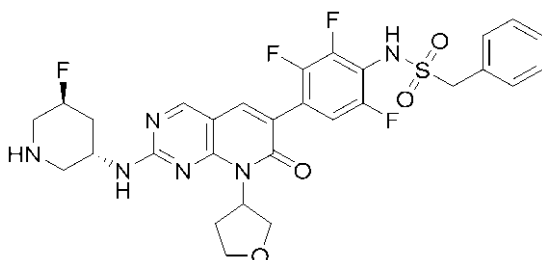
【0599】

標題化合物を実施例 20 に従って調製した。これにより、標題化合物 (13.7 mg、収率 25.5%) が白色固体として得られる。

【0600】

実施例 35: 1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3*S*, 5*S*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド及び1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3*S*, 5*S*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド 化合物 35

【化138】



30

【0601】

標題化合物を実施例 23 に従って調製した。これにより、標題化合物、

【0602】

1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3*S*, 5*S*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (4.1 mg、収率 4.1%) を白色固体として得た。(rt=1.654分, ANAL_SFC Lux 3um Cellulose-4, 4.6*100mm; 3um, MeOH:ACN=1:1 (0.1% DEA) 50% 共溶媒を含む, 4.0 mL/分)。

40

【0603】

1-フェニル-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3*S*, 5*S*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(テトラヒドロフラン-3-イル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (6.3 mg、収率 6.3%) を白色固体として得た。(rt=2

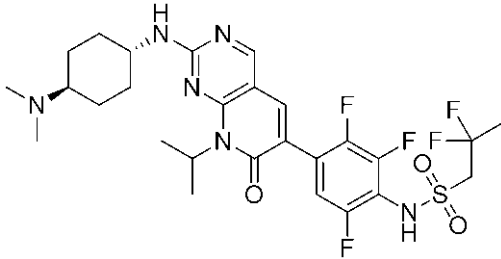
50

． 9 0 9 分， A N A L _ S F C L u x 3 u m C e l l u l o s e - 4 ， 4 . 6 * 1 0 0 m m ； 3 u m ， M e O H ： A C N = 1 ： 1 （ 0 . 1 % D E A ） 5 0 % 共 溶 媒 を 含 む ， 4 . 0 m L / 分 ） ．

【 0 6 0 4 】

実施例 36：N-（4-（2-（（1*r*，4*r*）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）-2，2-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド 化合物 36

【化 1 3 9】



10

【 0 6 0 5 】

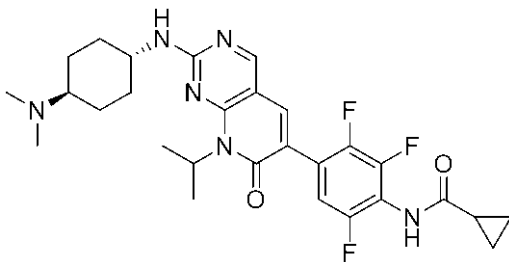
標題化合物を実施例 20 に従って調製した。これにより、標題化合物（24.2 mg、収率 27.2%）が白色固体として得られる。

20

【 0 6 0 6 】

実施例 37：N-（4-（2-（（1*r*，4*r*）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）シクロプロパンカルボキサミド 化合物 37

【化 1 4 0】



30

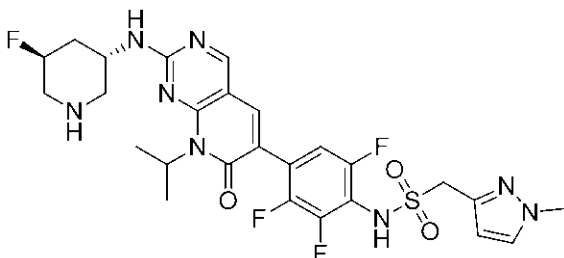
【 0 6 0 7 】

標題化合物を実施例 20 に従って調製した。これにより、標題化合物（13.3 mg、収率 14.7%）が白色固体として得られる。

【 0 6 0 8 】

実施例 38：1-（1-メチル-1*H*-ピラゾール-3-イル）-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（3*S*，5*S*）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物 38

【化 1 4 1】



50

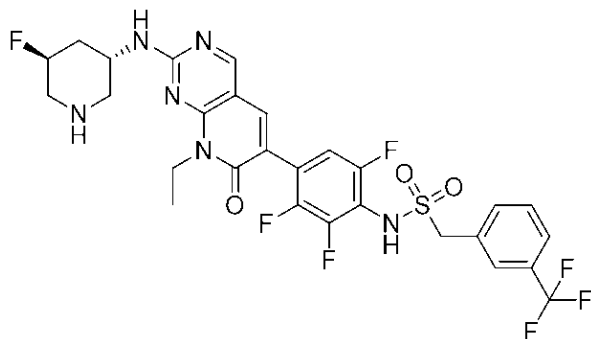
【0609】

標題化合物を実施例10に従って調製した。これにより、標題化合物（33.4mg、収率44.1%）が白色固体として得られる。

【0610】

実施例39：N-（4-（8-エチル-2-（（3S,5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2,3,6-トリフルオロフェニル）-1-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物39

【化142】

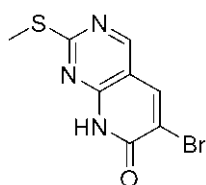


10

【0611】

工程1：6-ブロモ-2-（メチルチオ）ピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン

【化143】



20

【0612】

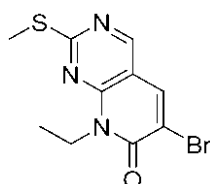
N,N-ジメチルホルムアミド（129mL）中の2-メチルスルファニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン（5.0g、25.9mmol）の0℃に冷却した溶液に、N-ブロモスクシンイミド（5.53g、31.1mmol）を添加した。反応混合物を0℃～室温で18時間撹拌した。反応物をNa₂S₂O₅の1N水溶液（2.6mL）及びブライン（260mL）でクエンチした。混合物を25℃で18時間撹拌した。固体を濾過によって回収し、水（2×10mL）で洗浄し、高真空下で乾燥させると、標題化合物（5.69g、収率81%）が白色固体として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=272.1；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ12.90（s，1H），8.85（s，1H），8.48（s，1H），2.57（s，3H）。

30

【0613】

工程2：6-ブロモ-8-エチル-2-（メチルチオ）ピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン

【化144】



40

50

【0614】

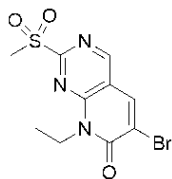
N, N-ジメチルホルムアミド (12.2 mL) 中の6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (1.0 g、3.67 mmol) 及び炭酸カリウム (1.02 g、7.34 mmol) の溶液に、ヨードエタン (0.38 mL、4.77 mL) をゆっくり添加した。次いで、反応混合物を25℃で18時間撹拌した。反応物をNH₄Clの1N水溶液 (2.9 mL) でクエンチし、水 (20 mL) を添加して25℃で24時間撹拌した。固体を濾過によって回収し、水 (2×5 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させると、標題化合物 (0.916 g、収率83%) が白色固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 300.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.88 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 4.39 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 2.60 (s, 3H), 1.24 (t, J = 7.1 Hz, 3H)。

10

【0615】

工程3: 6-ブロモ-8-エチル-2-(メチルスルホニル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン

【化145】



20

【0616】

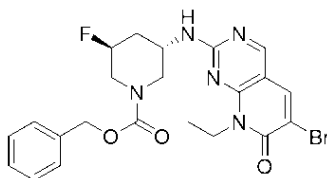
1, 4-ジオキサン (29 mL) 中の6-ブロモ-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (1285 mg, 4.28 mmol) の溶液に、水 (7.25 mL) 中のペルオキシ硫酸カリウム (5530 mg、8.99 mmol) を添加した。反応混合物を25℃で18時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン (60 mL) 及びNaHCO₃の1N水溶液 (10 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (10 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮すると、標題化合物 (1367 mg、収率96%) がベージュ色固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 332.1。

30

【0617】

工程4: ベンジル (3S, 5S)-3-((6-ブロモ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ)-5-フルオロペリジン-1-カルボキシレート

【化146】



40

【0618】

DMSO (16.7 mL) 中の6-ブロモ-8-エチル-2-(メチルスルホニル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (1111 mg、3.35 mmol)、フッ化セシウム (1524 mg、10.1 mmol)、N, N-ジイソプロピルエチルアミン (1.75 mL、10.1 mmol) 及びベンジル (3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロペリジン-1-カルボキシレートヒドロクロリド (1062 mg、3.68 mmol) の溶液を60℃で18時間撹拌した。反応混合物をNH₄Cl (10 mL) の1N水溶液、水 (100 mL) 及びジクロロメタン (50 mL) で希釈した。有機層

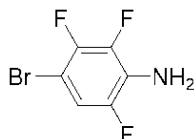
50

を水（50 mL）で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸イソプロピル／ヘプタン中10%メタノール）によって精製して、標題化合物（902 mg、収率54%）を灰白色の固体として得た。LCMS（ESI）： $[M+H]^+ = 504.2$ ； ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 12.38（s，1H），8.50（s，1H），8.18（s，1H），4.19（q， $J=7.0$ Hz，2H），1.15（t， $J=7.0$ Hz，3H）。

【0619】

工程5：4-ブromo-2,3,6-トリフルオロアニリン

【化147】



10

【0620】

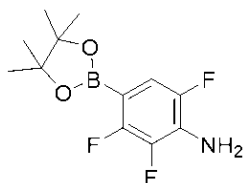
2,3,6-トリフルオロアニリン（3.0 g、20.4 mmol）のN,N-ジメチルホルムアミド（15 mL）中0℃に冷却した溶液に、N-ブromosuccinimide（3.99 g、22.4 mmol）を添加した。反応混合物を0℃～室温で2時間攪拌した。反応混合物を水（60 mL）及びジクロロメタン（10 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン（10 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（ Na_2SO_4 ）、減圧下で濃縮すると、標題化合物（7.14 g、収率100%）が褐色油として得られた。LCMS（ESI）： $[M+H]^+ = 225.9$ ； ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 7.33（ddd， $J=10.6, 6.0, 2.5$ Hz，1H），6.00–5.55（m，2H）。

20

【0621】

工程6：2,3,6-トリフルオロ-4-（（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン

【化148】



30

【0622】

1,4-ジオキサン（14.8 mL）中の4-ブromo-2,3,6-トリフルオロアニリン（1.0 g、4.43 mmol）、[1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン]ジクロロパラジウム（II）（183 mg、0.221 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（1385 mg、5.31 mmol）及び酢酸カリウム（1303 mg、13.3 mmol）の溶液を80℃で6時間及び90℃で6時間攪拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl 水溶液（20 mL）、水（20 mL）及びジクロロメタン（20 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、減圧下で濃縮して、標題化合物（1.45 g、収率100%）を黒色半固体として得た。LCMS（ESI）： $[M+H]^+ = 274.2$ ； ^1H NMR（400 MHz，DMSO- d_6 ） δ 7.00–6.89（m，1H），6.08（s，2H），1.17（s，12H）。

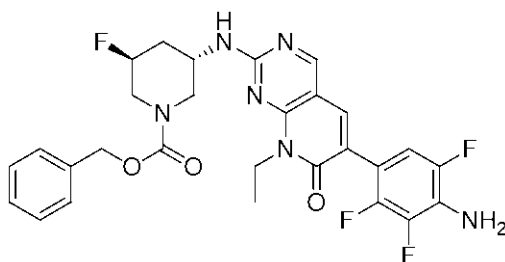
40

【0623】

工程7：ベンジル（3S,5S）-3-（（6-（4-アミノ-2,3,5-トリフルオロフェニル）-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 1 4 9】



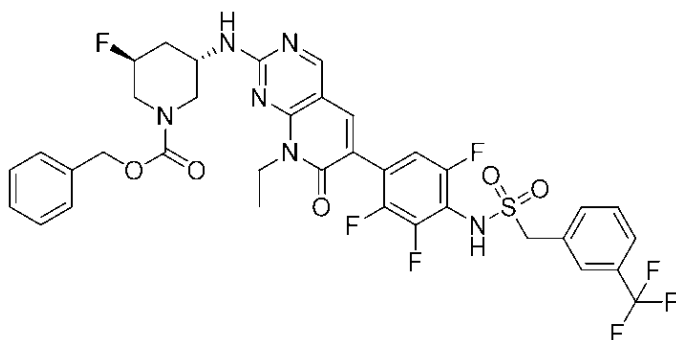
【0 6 2 4】

1, 4-ジオキサン (4.0 mL) 中のベンジル (3 S, 5 S) - 3 - ((6-ブロモ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) - 5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (400 mg、0.79 mmol)、フッ化セシウム (361 mg、2.38 mmol)、ビス (ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン) ジクロロパラジウム (II) (56 mg、0.079 mmol) 及び 2, 3, 6-トリフルオロ-4- (4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (541 mg、1.98 mmol) の溶液を 80℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL) 及びジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、標題化合物 (940 mg、収率 100%) を黒色半固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 571.3.

【0 6 2 5】

工程 8: ベンジル (3 S, 5 S) - 3 - ((8-エチル-7-オキソ-6- (2, 3, 5-トリフルオロ-4- ((3- (トリフルオロメチル) フェニル) メチル) スルホンアミド) フェニル) - 7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) - 5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 5 0】



【0 6 2 6】

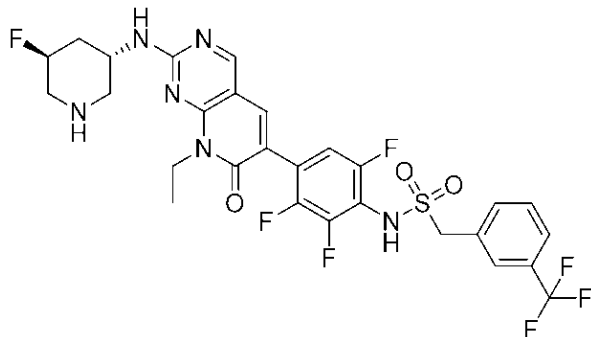
ジクロロメタン (0.526 mL) 中のベンジル (3 S, 5 S) - 3 - ((6- (4-アミノ-2, 3, 5-トリフルオロフェニル) - 8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) - 5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg、0.105 mmol)、[3- (トリフルオロメチル) フェニル] メタンスルホンクロリド (82 mg、0.316 mmol) 及び 4-メチルモルホリン (0.035 mL、0.316 mmol) の 0℃ に冷却した溶液を 0℃ ~ 室温で 1 時間攪拌した。MeOH (0.5 mL)、水 (0.5 mL) 及び炭酸カリウム (69 mg、0.5 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl の 1 N 水溶液 (1 mL)、水 (4 mL) 及びジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (シリ

カゲル、酢酸イソプロピル／ヘプタン中10%メタノール)によって精製して、標題化合物(15mg、収率18%)をベージュ色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 793.3$.

【0627】

工程9: N-(4-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2, 3, 6-トリフルオロフェニル)-1-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホンアミド

【化151】



10

【0628】

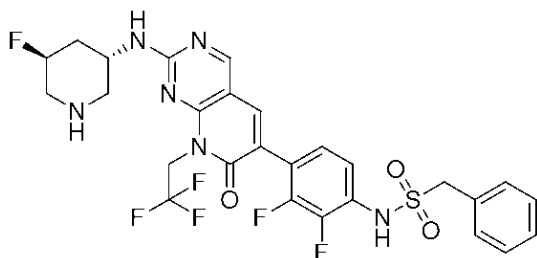
トリフルオロ酢酸(0.19mL)中のベンジル(3S, 5S)-3-((8-エチル-7-オキソ-6-(2, 3, 5-トリフルオロ-4-((3-(トリフルオロメチル)フェニル)メチル)スルホンアミド)フェニル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(15mg、0.19mmol)を50℃で4時間攪拌した。反応混合物をNaHCO₃の1N水溶液及び飽和NH₄Cl水溶液で中和し、ジクロロメタン(5mL)で希釈した。水層をジクロロメタン中の10%メタノール(2×5mL)で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、標題化合物(12.7mg、収率100%)がベージュ色固体として得られた。

20

【0629】

実施例40: N-(2, 3-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物40

【化152】



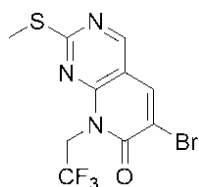
40

【0630】

工程1: 6-ブromo-2-(メチルチオ)-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

50

【化153】



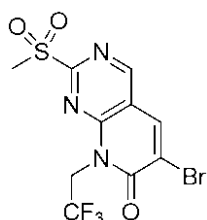
【0631】

N, N-ジメチルホルムアミド (2.57 mL) 中の6-ブromo-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (140 mg、0.514 mmol) の溶液に、2, 2, 2-トリフルオロエチルヨード (389 mg、1.85 mmol) 及び炭酸セシウム (502 mg、1.85 mmol) を添加した。次いで、反応混合物を60℃で24時間攪拌した。追加の2, 2, 2-トリフルオロエチルヨード (389 mg、1.85 mmol) 及び炭酸セシウム (502 mg、1.85 mmol) を添加し、次いで、反応混合物を60℃で18時間及び70℃で24時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮すると、標題化合物 (138 mg、収率76%) が褐色半固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 354.1$.

【0632】

工程2: 6-ブromo-2-(メチルスルホニル)-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン

【化154】



【0633】

ジクロロメタン (3.9 mL) 中の6-ブromo-2-(メチルチオ)-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (138 mg、0.390 mmol) の溶液に、メタ-クロロペルオキシ安息香酸 (197 mg、0.857 mmol) を添加した。反応混合物を25℃で24時間攪拌した。追加のメタ-クロロ過安息香酸 (100 mg、0.429 mmol) を添加し、反応混合物を25℃で4時間攪拌した。反応混合物を飽和NaHCO₃水溶液 (5 mL) 及びNa₂S₂O₅の1N水溶液 (0.4 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を、飽和NaHCO₃水溶液 (5 mL) で洗浄し、乾燥させ、減圧下で濃縮すると、標題化合物 (106 mg、収率70%) が褐色固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 386.1$.

【0634】

工程3: ベンジル (3S, 5S) -3-((6-ブromo-7-オキソ-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

10

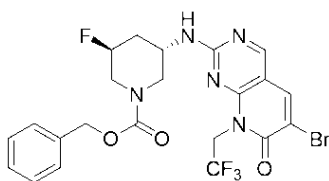
20

30

40

50

【化 1 5 5】



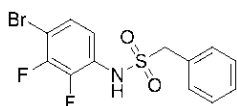
【0 6 3 5】

DMSO (1.37 mL) 中の 6-ブromo-2-(メチルスルホニル)-8-(2,2,2-トリフルオロエチル)ピリド [2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (106 mg、0.275 mmol)、フッ化セシウム (125 mg、0.824 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.14 mL、0.824 mmol) 及びベンジル(3S,5S)-3-アミノ-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレートヒドロクロリド (87 mg、0.302 mmol) の溶液を 60℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (20 mL) 及びジクロロメタン (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (10 mL) で洗浄し、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸イソプロピル/ヘプタン中 10% メタノール) によって精製して、標題化合物 (30 mg、収率 20%) をベージュ色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 558.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.1 Hz, 1H), 7.40–7.20 (m, 5H), 5.20–4.85 (m, 6H), 4.30–3.95 (m, 3H), 2.35–2.15 (m, 2H), 2.00–1.70 (m, 2H).

【0 6 3 6】

工程 4: N-(4-ブromo-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化 1 5 6】



【0 6 3 7】

1,4-ジオキササン (18 mL) 中の 1,4-ジブromo-2,3-ジフルオロベンゼン (1000 mg、3.678 mmol)、フェニルメタンスルホンアミド (756 mg、4.41 mmol)、ヨウ化銅 (140 mg、0.736 mmol)、N,N'-ジメチルエチレンジアミン (65 mg、0.736 mmol) 及び炭酸セシウム (1798 mg、5.52 mmol) の溶液を 100℃ で 48 時間攪拌した。反応混合物を水溶液で希釈した。飽和 NH_4Cl 水溶液 (25 mL) 及び 10% メタノールを含むジクロロメタン (25 mL)。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸イソプロピル/ヘプタン中 10% メタノール) によって精製して、標題化合物 (700 mg、収率 53%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): $[M-H]^- = 360.0$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (s, 1H), 7.44 (ddd, J=9.3, 7.1, 2.2 Hz, 1H), 7.37–7.33 (m, 5H), 7.12 (ddd, J=9.3, 7.6, 2.1 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H).

【0 6 3 8】

工程 5: N-(2,3-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

10

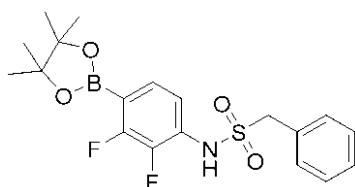
20

30

40

50

【化 1 5 7】



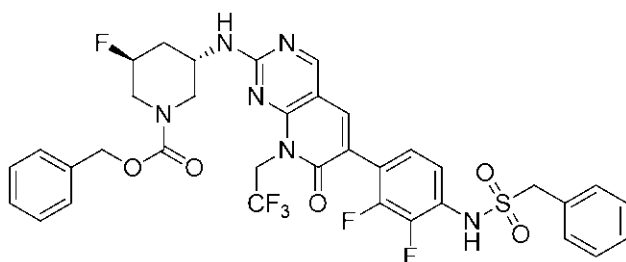
【0 6 3 9】

1, 4-ジオキサン (3.7 mL) 中の N-(4-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド (0.4 g、1.10 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (46 mg、0.055 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (337 mg、1.33 mmol) 及び酢酸カリウム (326 mg、3.31 mmol) の溶液を 80℃で 18 時間及び 90℃で 48 時間撹拌した。追加のビス(ピナコラト)ジボロン (40 mg、0.157 mmol) 及び [1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (5 mg、0.006 mmol) を添加し、反応混合物を 90℃で 18 時間撹拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL)、水 (5 mL) 及びジクロロメタン (10 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、標題化合物 (738 mg、収率 100%) を黒色油状物として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺=410.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.17 (s, 1H), 7.39-7.24 (m, 6H), 7.20-7.12 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 1.29 (s, 12H).

【0 6 4 0】

工程 6: ベンジル (3S, 5S)-3-((6-(2, 3-ジフルオロ-4-((フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 5 8】



【0 6 4 1】

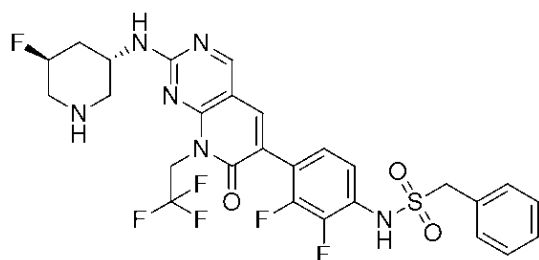
1, 4-ジオキサン (0.28 mL) 中の ベンジル (3S, 5S)-3-((6-ブromo-7-オキソ-8-(2, 2, 2-トリフルオロエチル)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (31 mg、0.056 mmol)、フッ化セシウム (25 mg、0.167 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (4 mg、0.006 mmol) 及び N-(2, 3-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド (59 mg、0.139 mmol) の溶液を、80℃で 6 時間及び 90℃で 6 時間撹拌した。追加のビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (4 mg、0.006 mmol) 及び N-(2, 3-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホ

ンアミド（30 mg、0.070 mmol）を添加し、反応混合物を90℃で18時間撹拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液（1 mL）及びジクロロメタン中の10%メタノール（5 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン中の10%メタノール（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸イソプロピル／ヘプタン中10%メタノール）によって精製して、標題化合物（27 mg、収率64%）を黒色半固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=761.5。

【0642】

工程7：N-（2，3-ジフルオロ-4-（2-（（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-8-（2，2，2-トリフルオロエチル）-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化159】



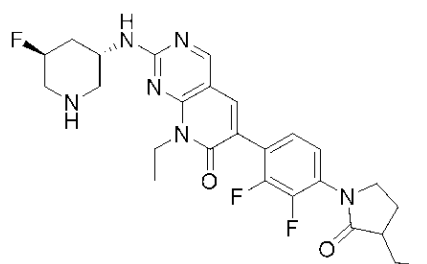
【0643】

トリフルオロ酢酸（0.36 mL）中のベンジル（3S，5S）-3-（（6-（2，3-ジフルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-7-オキソ-8-（2，2，2-トリフルオロエチル）-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート（27 mg、0.0369 mmol）を50℃で4時間撹拌した。反応混合物をNaHCO₃の1 N水溶液及び飽和NH₄Cl水溶液で中和し、ジクロロメタン（5 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン中の10%メタノール（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を、真空で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、凍結乾燥させて、標題化合物（21.7 mg、収率94%）をベージュ色固体として得た。

【0644】

実施例41：8-エチル-6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2，3-ジフルオロフェニル）-2-（（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）ピリド[2，3-d]ピリミジン-7（8H）-オン 化合物41

【化160】



【0645】

工程1：1-（4-ブromo-2，3-ジフルオロフェニル）-3-エチルピロリジン-2-オン

10

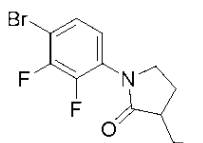
20

30

40

50

【化 1 6 1】



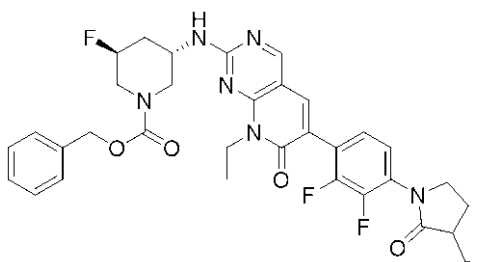
【0 6 4 6】

1, 4-ジオキササン (4.6 mL) 中の 1, 4-ジブロモ-2, 3-ジフルオロベンゼン (250 mg, 0.920 mmol), 3-エチルピロリジン-2-オン (115 mg, 1.01 mmol)、ヨウ化銅 (35 mg, 0.184 mmol)、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (16 mg, 0.184 mmol) 及び炭酸セシウム (449 mg, 1.34 mmol) の溶液を 100℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液 (5 mL) 及びジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸イソプロピル/ヘプタン中 10% メタノール) によって精製して、標題化合物 (106 mg、収率 38%) を灰白色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 304.1$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 7.59 (ddd, $J = 9.2, 7.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.32 (ddd, $J = 9.2, 7.1, 2.1$ Hz, 1H), 3.83–3.64 (m, 2H), 2.49–2.42 (m, 1H), 2.36–2.24 (m, 1H), 1.89–1.68 (m, 2H), 1.45 (ddd, $J = 15.5, 14.2, 7.6$ Hz, 1H), 0.95 (t, $J = 7.5$ Hz, 3H).

【0 6 4 7】

工程 2: ベンジル (3S, 5S)-3-((8-エチル-6-(4-(3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2, 3-ジフルオロフェニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化 1 6 2】



【0 6 4 8】

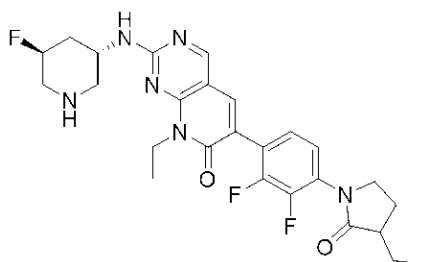
1, 4-ジオキササン (1.1 mL) 中の 1-(4-ブロモ-2, 3-ジフルオロフェニル)-3-エチルピロリジン-2-オン (102 mg, 0.335 mmol)、[1, 1'-(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (14 mg, 0.017 mmol)、(ピナコラト)ジボロン (102 mg, 0.403 mmol) 及び酢酸カリウム (99 mg, 1.01 mmol) の溶液を 80℃ で 18 時間及び 100℃ で 4 日間攪拌した。ベンジル (3S, 5S)-3-((6-ブロモ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg, 0.12 mmol)、(ジ-tert-ブチル (4-ジメチルアミノフェニル) ホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (9 mg, 0.012 mmol) 及びフッ化セシウム (54 mg, 0.36 mmol) を反応混合物に添加し、80℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH_4Cl 水溶液 (5 mL) 及びジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮

した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物（25mg、収率12%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=649.4$ 。

【0649】

工程3：8-エチル-6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2,3-ジフルオロフェニル）-2-（（（3S,5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）ピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン

【化163】



10

【0650】

トリフルオロ酢酸（0.39mL）中のベンジル（3S,5S）-3-（（8-エチル-6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2,3-ジフルオロフェニル）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート（25mg、0.039mmol）を35℃で18時間撹拌した。反応混合物を水溶液で中和した。飽和NaHCO₃水溶液を添加し、ジクロロメタン（5mL）で希釈した。水層をジクロロメタン中の10%メタノール（2×5mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（0.2mL）に75℃で溶解した。ヘプタン（0.2mL）をゆっくり添加し、混合物を75から25℃で48時間撹拌した。固体を回収し、ヘプタンで洗浄し、高真空下で乾燥させると、標題化合物（20mg、収率100%）がベージュ色固体及びジアステレオ異性体の混合物として得られた。

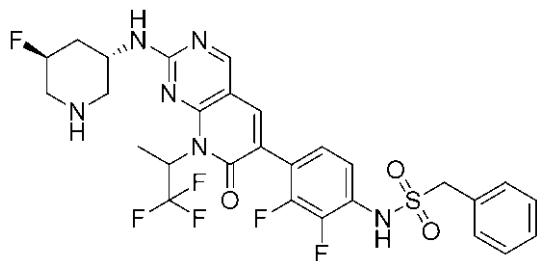
20

【0651】

実施例42：N-（2,3-ジフルオロ-4-（2-（（（3S,5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-8-（（1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩化合物42

30

【化164】



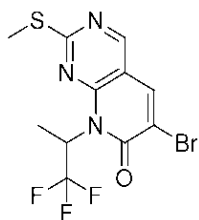
40

【0652】

工程1：6-ブロモ-2-（メチルチオ）-8-（（1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル）ピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン

50

【化 1 6 5】



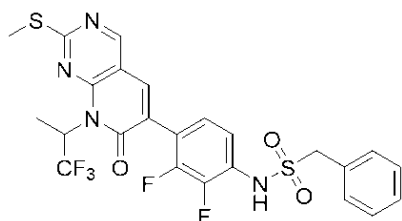
【0 6 5 3】

1, 4-ジオキサン (18.4 mL) 中の 6-ブロモ-4-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (500 mg、1.84 mmol) 及び 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (419 mg、3.68 mmol) の溶液に、トリフェニルホスフィン (964 mg、3.68 mmol) 及び DIAD (1.09 mL、5.52 mmol) を添加した。反応混合物を 25℃で 18 時間攪拌した。追加の 1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オール (419 mg、3.68 mmol)、トリフェニルホスフィン (964 mg、3.68 mmol) 及び DIAD (1.09 mL、5.52 mmol) を添加し、反応混合物を 25℃で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (100 mL) で希釈した。水層を塩化ナトリウムで飽和させ、酢酸エチル (100 及び 25 mL) で抽出した。その有機層を、乾燥 (Na₂SO₄) させ、真空下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸イソプロピル/ヘプタン中 10% メタノール) によって精製して、標題化合物 (391 mg、収率 58%) をベージュ色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 368.1; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.28 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 6.20–6.09 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 1.58 (d, J = 6.6 Hz, 3H)。

【0 6 5 4】

工程 2: N-(2, 3-ジフルオロ-4-(2-(メチルチオ)-7-オキソ-8-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化 1 6 6】



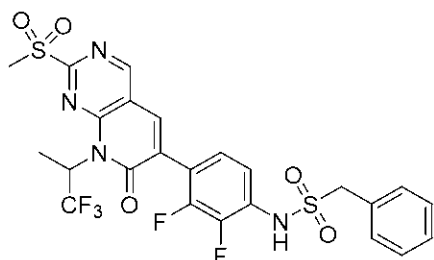
【0 6 5 5】

1, 4-ジオキサン (1.0 mL) 中の 6-ブロモ-2-(メチルチオ)-8-(1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-イル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (75 mg、0.204 mmol)、フッ化セシウム (93 mg、0.611 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (14 mg、0.020 mmol) 及び N-(2, 3-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド (208 mg、0.509 mmol) の溶液を 80℃で 18 時間攪拌した。反応混合物を、NH₄Cl の 1N 水溶液 (1 mL) 及びジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、標題化合物 (309 mg、収率 100%) が黒色半固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 571.2。

【0656】

工程3：N-（2，3-ジフルオロ-4-（2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-8-（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化167】



10

【0657】

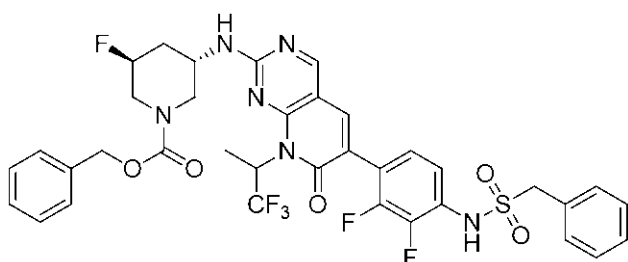
1，4-ジオキサソ（1.4 mL）中のN-（2，3-ジフルオロ-4-（2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-8-（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（309 mg、0.204 mmol）の溶液に、水（0.4 mL）中のペルオキシ-硫酸カリウム（263 mg、0.428 mmol）を加えた。反応混合物を25℃で18時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（5 mL）及びNaHCO₃の1 N水溶液（1 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮して、標題化合物（273 mg、収率100%）を黒色半固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=603.2.

20

【0658】

工程4：ベンジル（3S，5S）-3-（（6-（2，3-ジフルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-7-オキソ-8-（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化168】



30

【0659】

DMSO（1.02 mL）中のN-（2，3-ジフルオロ-4-（2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-8-（1，1，1-トリフルオロプロパン-2-イル）-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（273 mg、0.204 mmol）、フッ化セシウム（93 mg、0.611 mmol）、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（0.11 mL、0.611 mmol）及びベンジル（3S，5S）-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートヒドロクロリド（65 mg、0.224 mmol）の溶液を60℃で18時間撹拌した。反応混合物を、飽和NH₄Cl水溶液（10 mL）及びジクロロメタン（10 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン（5 mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ（シリカゲル、酢酸イソプロピル／ヘプタン中10%メタノール）によって精製して、標題化合物（24 mg、収率15%）を

40

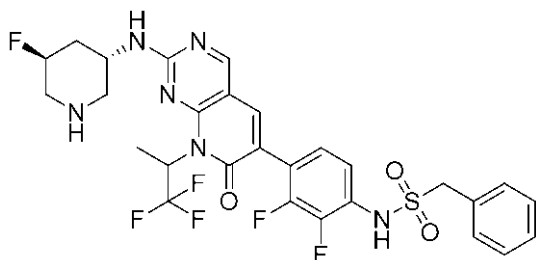
50

ベージュ色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 775.4$.

【0660】

工程5 : N-(2,3-ジフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-8-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩

【化169】



10

【0661】

トリフルオロ酢酸 (0.31 mL) 中のベンジル (3S,5S)-3-((6-(2,3-ジフルオロ-4-(フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-8-(1,1,1-トリフルオロプロパン-2-イル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (24 mg, 0.031 mmol) を 50°C で 5 時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、分取 HPLC によって精製すると、標題化合物 (8 mg, 収率 38%) がベージュ色固体及びジアステレオ異性体の混合物として得られた。

20

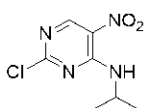
【0662】

実施例 43 : (S)-N-(6-フルオロ-2,3-ジメチル-4-(3-(2-(ピペリジン-3-イルアミノ)ピリミジン-4-イル)ピリジン-2-イル)オキシ)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物 43

【0663】

工程 1 : 2-クロロ-N-イソプロピル-5-ニトロピリミジン-4-アミン

【化170】



30

【0664】

THF (106 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン (5.13 g, 26.4 mmol) の溶液に、イソプロピルアミン (2.4 mL, 27.8 mmol) を -40°C で添加し、反応混合物を -40°C で 4 時間撹拌した。反応混合物を H₂O (200 mL) で希釈し、EtOAc (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層を水及び食塩水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮すると、標題化合物 5.5 g (収率 97%) が得られた。粗生成物を、更に精製することなく次工程にて直接使用した。 $[M+H]^+ = 217$.

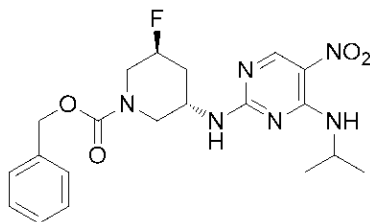
40

【0665】

工程 2 : ベンジル (3S,5S)-3-フルオロ-5-(4-(イソプロピルアミノ)-5-ニトロピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 1 7 1】



【0 6 6 6】

20 mL 密閉管に、2-クロロ-N-イソプロピル-5-ニトロ-ピリミジン-4-アミン (1.0 g、4.61 mmol)、DMSO (16 mL)、ベンジル (3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.2 g、4.85 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (2.4 mL、13.85 mmol)、及びフッ化セシウム (0.7 g、4.61 mmol) を入れた。得られた溶液を砂浴中 80℃で3時間攪拌した。反応混合物を冷却し、100 mL の H₂O で希釈した。得られた固体をフィルタにかけ、真空下で乾燥させると、標題化合物 2 g (定量的収率) が得られた。中間体を更に精製することなく以下の工程で使用了。[M+H]⁺ = 433.

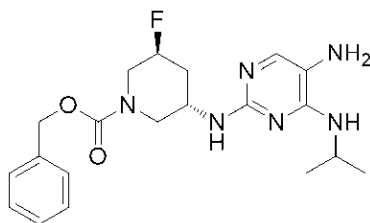
10

【0 6 6 7】

工程3：ベンジル (3S, 5S)-3-((5-アミノ-4-(イソプロピルアミノ)ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化 1 7 2】



【0 6 6 8】

EtOH (20 mL) 中のベンジル (3S, 5S)-3-フルオロ-5-[[4-(イソプロピルアミノ)-5-ニトロ-ピリミジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (2.0 g、4.62 mmol) 及び Pd/C (0.2 g、1.85 mmol) の混合物を H₂ 雰囲気下で3時間攪拌した。反応混合物を celite でフィルタにかけ、蒸発させると、標題化合物 (1.86 g、定量的収率) が赤色がかった油状物として得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 403.

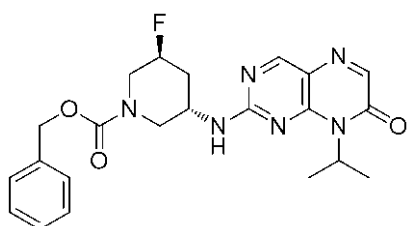
30

【0 6 6 9】

工程4：ベンジル (3S, 5S)-3-フルオロ-5-((8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

40

【化 1 7 3】



【0 6 7 0】

EtOH (18.5 mL) 中のベンジル (3S, 5S)-3-[[5-アミノ-4-(

50

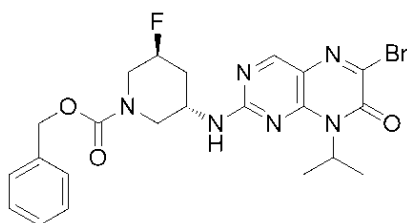
イソプロピルアミノ) ピリミジン-2-イル] アミノ] -5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (1.86 g、4.62 mmol)、エチルグリオキシレート (1.0 mL、4.86 mmol) 及び酢酸 (0.53 mL、9.23 mmol) の混合物を 100℃で 24 時間撹拌した。反応混合物を冷却し、濃縮して乾燥させ、シリカカラムクロマトグラフィ (ヘプタン/イプロアカ勾配) によって精製すると、標題化合物が黄色固体 (0.41 g、収率 20%) として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 441$ 。

【0671】

工程 5: ベンジル (3S, 5S) -3-((6-ブロモ-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

10

【化174】



【0672】

20

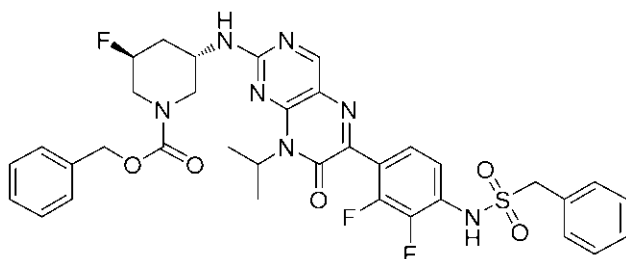
DMF (18 mL) 中のベンジル (3S, 5S) -3-フルオロ-5-[(8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (0.41 g、0.93 mmol) の溶液に、NBS (205 mg、1.12 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。水 (100 mL) を反応混合物に添加し、生じた固体をフィルタにかけ、真空下で乾燥させると、標題化合物 (240 mg、収率 50%) が得られた。この中間体を更に精製することなくその後の反応に使用した。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 520$ 。

【0673】

工程 6: ベンジル (3S, 5S) -3-((6-(2,3-ジフルオロ-4-(フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化175】



40

【0674】

1,4-ジオキサン (0.5 mL、0.096 mmol) 中のベンジル (3S, 5S) -3-[(6-ブロモ-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] -5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.09 mmol)、フッ化セシウム (3 当量、0.29 mmol)、AmPhos (22 mg、0.009 mmol) 及び N-[2,3-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) フェニル] -1-フェニル-メタンスルホンアミド (98.5 mg、0.24 mmol) の溶液を 80℃で 18 時間撹拌した。反応物を DCM (25 mL) で希釈し、H₂O (25 mL) で抽出した。水層を DCM で 5 回逆抽出し、合わせた有機層を MgSO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、シリカカラ

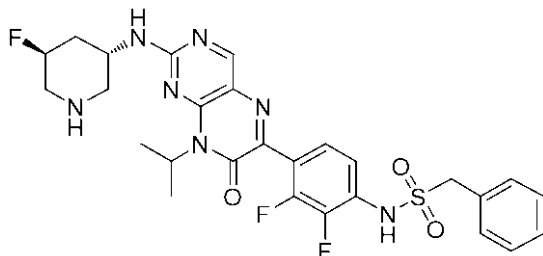
50

ムクロマトグラフィ（3：1 IprOAc-MeOH／ヘプタン勾配）によって精製すると、標題化合物40mg（収率58%）が黄色固体として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=722.

【0675】

工程7：N-（2，3-ジフルオロ-4-（2-（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化176】



10

【0676】

DCM（2mL）中のベンジル（3S，5S）-3-[[6-[[4-（ベンジルスルホニルアミノ）-2，3-ジフルオロフェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル]アミノ]-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート]の溶液に、臭化水素酸（酢酸中5mol/L；0.1mL、0.48mmol）を添加した。反応混合物を3時間攪拌し、MeOH（5mL）及びH₂O（0.1mL）でクエンチし、濃縮して乾燥させ、逆相HPLCを介して精製すると、標題化合物（16mg、収率49%）が得られた。

20

【0677】

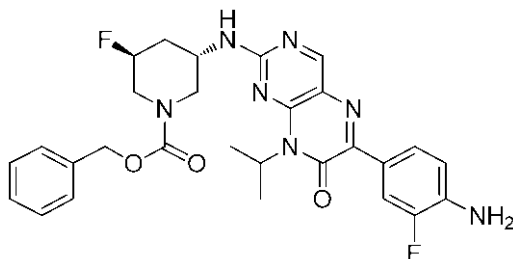
実施例44：N-（2-フルオロ-4-（2-（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物44

【0678】

工程1：ベンジル（3S，5S）-3-（（6-（4-アミノ-3-フルオロフェニル）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

30

【化177】



40

【0679】

1，4-ジオキサン（0.5mL）及びH₂O（0.5mL）中のベンジル（3S，5S）-3-[[（6-ブromo-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル）アミノ]-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート（50mg、0.09mmol）、PdCl₂（PPh₃）₂（6.8mg、0.009mmol）、Na₂CO₃（21mg、0.19mmol）及び4-アミノ-3-フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル（29mg、0.12mmol）の溶液を75℃で18時間攪拌した。反応物をH₂O（5mL）で希釈し、それにより、崩壊した得られた固体をフィルタにかけ、DCM（50mL）に再懸濁した。有機層を水で抽出し、Mg₂SO₄で乾燥させ、フィルタ

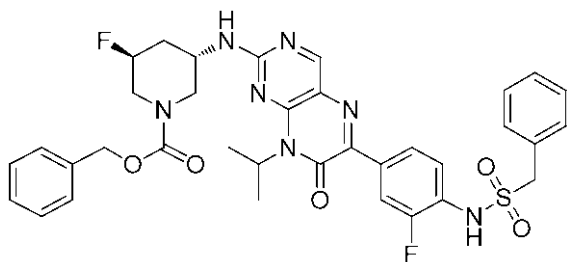
50

にかけ、濃縮すると、標題化合物（53mg、定量的収率）が得られ、これを更に精製することなく次の工程に使用した。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=550$ 。

【0680】

工程2：ベンジル（3S, 5S）-3-フルオロ-5-（（6-（3-フルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル）アミノ）ピペリジン-1-カルボキシレート

【化178】



10

【0681】

DCM（1mL）中のベンジル（3S, 5S）-3-[[6-（4-アミノ-3-フルオロ-フェニル）-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル]アミノ]-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート（53mg、0.09mmol）を含有するバイアルに、ピリジン（0.04mL、0.48mmol）及びアルファートルエンスルホニルクロリド（37mg、0.19mmol）を加えた。反応物を18時間攪拌し、2mLの飽和重炭酸塩溶液でクエンチし、400mgのFast-Flow-S吸着剤粉末を添加した。過剰の有機物を回転蒸発させ、粉末をフリットを通してフィルタにかけた。次いで、粉末をDCM（2×5mL）ですすぎ、有機物を濃縮して乾燥させ、標題化合物（68mg、定量的収率）を得た。粗中間体を次の工程に直接取り込んだ。LCMS（ESI）： $[M+H]^+=704$ 。

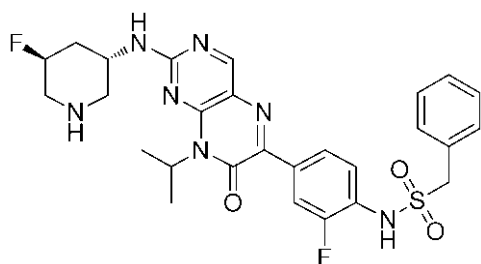
20

【0682】

工程3：N-（2-フルオロ-4-（2-（（3S, 5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド

30

【化179】



【0683】

DCM（3mL）中のベンジル（3S, 5S）-3-[[6-[[4-（ベンジルスルホニルアミノ）-3-フルオロ-フェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル]アミノ]-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート（68mg、0.09mmol）の溶液に臭化水素酸（酢酸中5mol/L；0.1mL、0.48mmol）を加えた。反応混合物を3時間攪拌し、MeOH（5mL）及びH₂O（0.1mL）でクエンチし、濃縮して乾燥させ、逆相HPLCを介して精製すると、標題化合物（29.7mg、収率53%）が得られた。

40

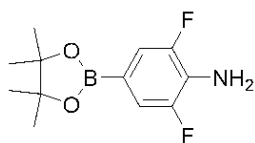
【0684】

実施例45：N-（2, 6-ジフルオロ-4-（2-（（3S, 5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロ

50

プテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物 45
【0685】

工程1: 2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジ
オキサボロラン-2-イル)アニリン
【化180】



10

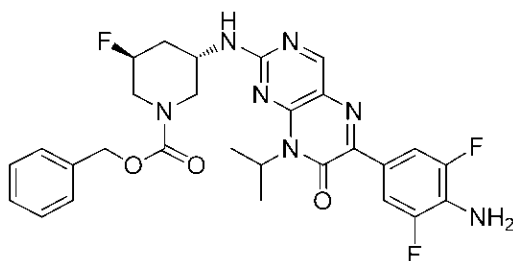
【0686】

1,4-ジオキサン(32 mL)中の4-ブromo-2,6-ジフルオロアニリン(2.0 g、9.62 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(2.69 g、10.6 mmol)、酢酸カリウム(2.83 g、28.9 mmol)及び[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(0.37 g、0.48 mmol)の溶液を90℃で一晩攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl(40 mL)及びDCM(40 mL)で希釈し、水層をDCM(20 mL)で逆抽出した。合わせた有機層をMg₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、標題化合物が褐色半固体(3.17 g、収率129%)として得られた。

【0687】

工程2: ベンジル(3S,5S)-3-((6-(4-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化181】



30

【0688】

1,4-ジオキサン(0.5 mL)及びH₂O(0.5 mL)中のベンジル(3S,5S)-3-[(6-bromo-8-isopropyl-7-oxo-7,8-dihydropteridin-2-yl)アミノ]-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(140 mg、0.27 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂(19 mg、0.027 mmol)、Na₂CO₃(57 mg、0.54 mmol)及び2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(145 mg、0.54 mmol)の溶液を75℃で18時間攪拌した。反応物をH₂O(5 mL)で希釈し、それにより、崩壊した得られた固体をフィルタにかけ、DCM(50 mL)に再懸濁した。有機層を水で抽出し、Mg₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、シリカカラムクロマトグラフィ(3:1 IPrOAc-MeOH/ヘプタン勾配)によって精製すると、標題化合物(130 mg、収率85%)が黄色固体として得られた。LCMS(ESI): [M+H]⁺=568.

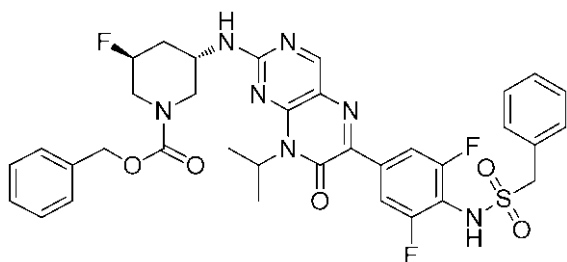
40

【0689】

工程3: ベンジル(3S,5S)-3-((6-(3,5-ジフルオロ-4-(フェニルメチル)スルホンアミド)フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化182】



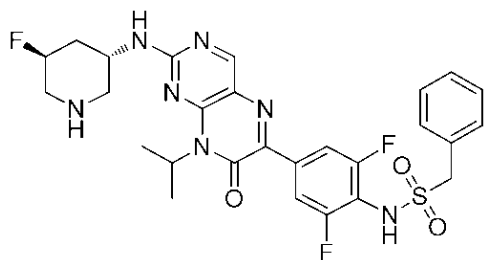
【0690】

DCM (1 mL) 中にベンジル (3S, 5S) - 3 - ((6 - (4 - アミノ - 3, 5 - ジフルオロフェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (60 mg, 0.11 mmol) を含むバイアルに、1, 8 - ジアザビシクロ [5.4.0] ウンデカ - 7 - エン (0.06 mL, 0.42 mmol) 及びアルファートルエンシルホニルクロリド (80 mg, 0.42 mmol) を添加した。反応物を 2 時間攪拌し、次いで、MeOH (0.5 mL)、水 (0.5 mL) 及び K_2CO_3 (0.53 mmol, 73 mg) を添加し、反応物を室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を 1N NH_4Cl (1 mL)、 H_2O (4 mL) 及び DCM 中 10% MeOH (5 mL) で希釈した。水層を DCM 中 10% MeOH (5 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、標題化合物 (76 mg、定量的収率) を得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 722$ 。

【0691】

工程 4 : N - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - ((3S, 5S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - フェニルメタンシルホンアミド

【化183】



【0692】

DCM (3 mL) 中のベンジル (3S, 5S) - 3 - ((6 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ((フェニルメチル) スルホンアミド) フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (76 mg, 0.11 mmol) の溶液に、臭化水素酸 (酢酸中 5 mol/L ; 0.1 mL, 0.53 mmol) を添加した。反応混合物を 3 時間攪拌し、MeOH (5 mL) 及び H_2O (0.1 mL) でクエンチし、濃縮して乾燥させ、逆相 HPLC を介して精製すると、標題化合物 (15.8 mg、収率 25%) が得られた。

【0693】

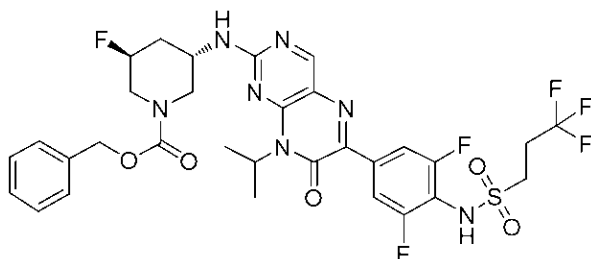
実施例 46 : N - (2, 6 - ジフルオロ - 4 - (2 - ((3S, 5S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) - 3, 3, 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド 化合物 46

【0694】

工程 1 : ベンジル (3S, 5S) - 3 - ((6 - (3, 5 - ジフルオロ - 4 - ((3, 3 - トリフルオロプロピル) スルホンアミド) フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 -

オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化184】



10

【0695】

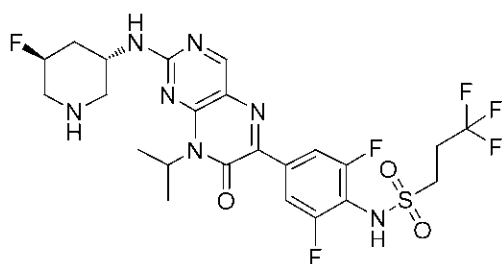
DCM (1 mL) 中にベンジル (3S, 5S) -3-((6-(4-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg, 0.11 mmol) を含むバイアルに、1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカ-7-エン (0.06 mL, 0.42 mmol) 及び3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンクロリド (84 mg, 0.44 mmol) を添加した。反応物を2時間攪拌し、次いで、MeOH (0.5 mL)、H₂O (0.5 mL) 及びK₂CO₃ (0.53 mmol, 73 mg) を添加し、反応物を室温で18時間攪拌した。反応混合物を1N NH₄Cl (1 mL)、H₂O (4 mL) 及びDCM中10% MeOH (5 mL) で希釈した。水層をDCM中10% MeOH (5×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮して、標題化合物 (77 mg、定量的収率) を得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 728.

20

【0696】

工程2: N-(2, 6-ジフルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル) フェニル) -3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化185】



30

【0697】

DCM (3 mL) 中のベンジル (3S, 5S) -3-((6-(3, 5-ジフルオロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピル) スルホンアミド) フェニル) -8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (77 mg, 0.11 mmol) の溶液に、臭化水素酸 (酢酸中5 mol/L; 0.1 mL, 0.53 mmol) を添加した。反応混合物を3時間攪拌し、MeOH (5 mL) 及び水 (0.1 mL) でクエンチし、濃縮して乾燥させ、逆相HPLCを介して精製すると、標題化合物 (18 mg、収率28%) が得られた。

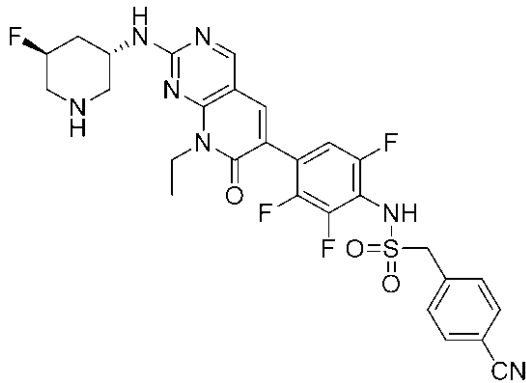
40

【0698】

実施例47: 1-(4-シアノフェニル) -N-(4-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ) -7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル) -2, 3, 6-トリフルオロフェニル) メタンスルホンアミド (化合物47)

50

【化 1 8 6】



10

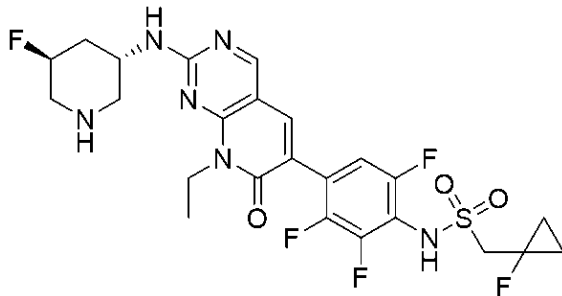
【0 6 9 9】

標題化合物を実施例 3 9 に従って調製した。

【0 7 0 0】

実施例 4 8：N-（4-（8-エチル-2-（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）-1-（1-フルオロシクロプロピル）メタンスルホンアミド（化合物 4 8）

【化 1 8 7】



20

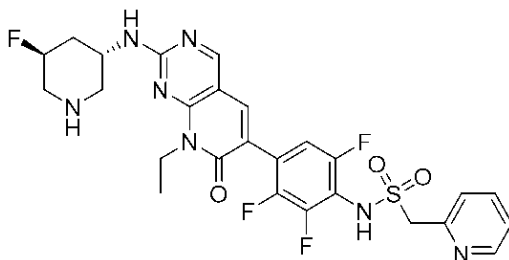
【0 7 0 1】

標題化合物を実施例 3 9 に従って調製した。

【0 7 0 2】

実施例 4 9：N-（4-（8-エチル-2-（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）-1-（ピリジン-2-イル）メタンスルホンアミド（化合物 4 9）

【化 1 8 8】



40

【0 7 0 3】

標題化合物を実施例 3 9 に従って調製した。

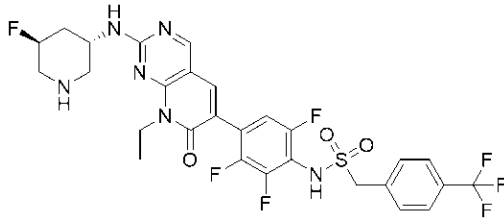
【0 7 0 4】

実施例 5 0：N-（4-（8-エチル-2-（（3S，5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミ

50

ジーン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-(4-(トリフルオロメチル)フェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド(化合物50)

【化189】



10

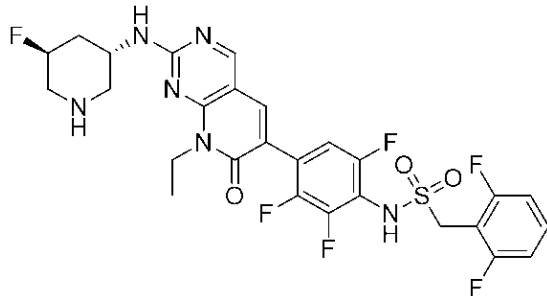
【0705】

標題化合物を実施例39に従って調製した。

【0706】

実施例51: 1-(2,6-ジフルオロフェニル)-N-(4-(8-エチル-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)メタンスルホンアミド(化合物51)

【化190】



20

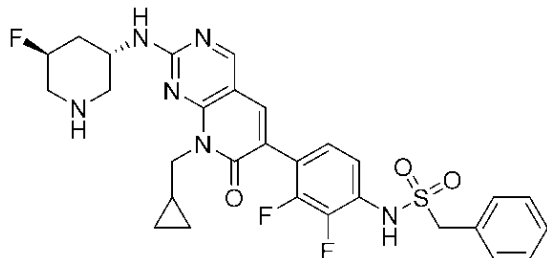
【0707】

標題化合物を実施例39に従って調製した。

【0708】

実施例52: N-(4-(8-(シクロプロピルメチル)-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミドトリフルオロ酢酸塩(化合物52)

【化191】



40

【0709】

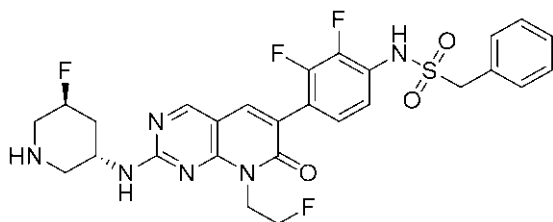
標題化合物を実施例39に従って調製した。

【0710】

実施例53: N-(2,3-ジフルオロ-4-(8-(2-フルオロエチル)-2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド(化合物53)

50

【化 1 9 2】



【0 7 1 1】

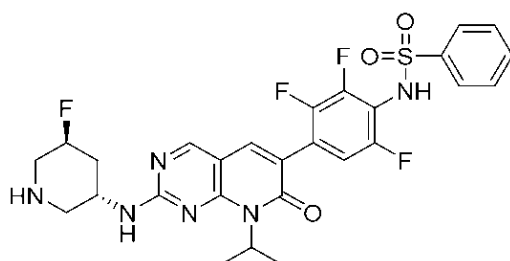
標題化合物を実施例 2 3 に従って調製した。これにより、標題化合物（49.7 mg、収率 44.0%）が黄色固体として得られる。

10

【0 7 1 2】

実施例 5 4：N-（2, 3, 6-トリフルオロ-4-（2-（（3 S, 5 S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミド（化合物 5 4）

【化 1 9 3】



20

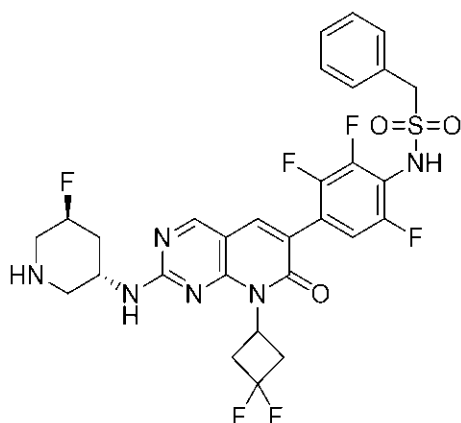
【0 7 1 3】

標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物（37.7 mg、収率 42.1%）が黄色固体として得られる。

【0 7 1 4】

実施例 5 5：N-（4-（8-（3, 3-ジフルオロシクロブチル）-2-（（3 S, 5 S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3, 6-トリフルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミドヒドロクロリド（化合物 5 5）

【化 1 9 4】



40

【0 7 1 5】

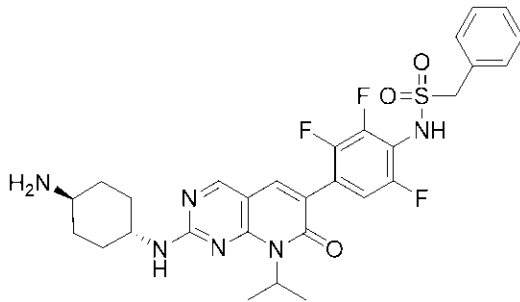
標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物（27.1 mg、収率 27.9%）が灰白色固体及び HCl 塩として得られる。

【0 7 1 6】

50

実施例 56：N-（4-（2-（（（1*r*，4*r*）-4-アミノシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（化合物 56）

【化 195】



10

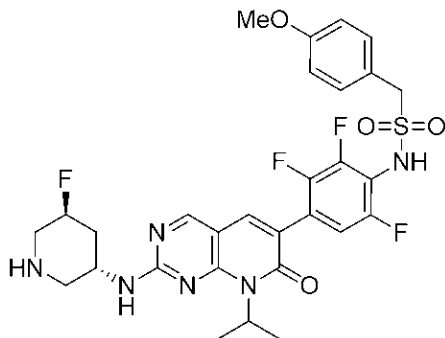
【0717】

標題化合物を実施例実施例 20 に従って調製した。これにより、標題化合物（26.6 mg、収率 41.9%）が白色固体として得られる。

【0718】

実施例 57：1-（4-メトキシフェニル）-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（（3*S*，5*S*）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（化合物 57）

【化 196】



30

【0719】

標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物（46.9 mg、収率 54.3%）が白色固体として得られる。

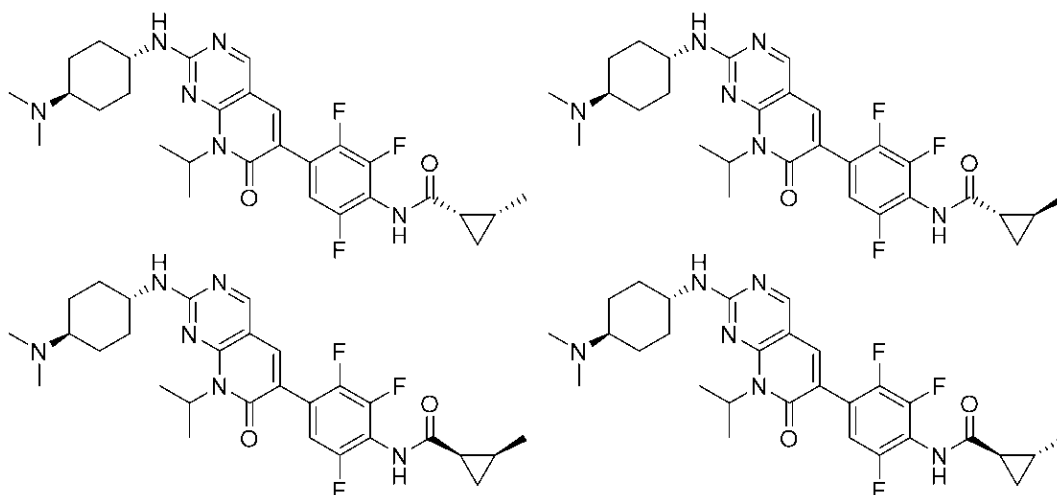
【0720】

実施例 58：（1*S*，2*R*）-N-（4-（2-（（（1*r*，4*r*）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）-2，3，6-トリフルオロフェニル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド（化合物 58）

40

50

【化 197】



10

【0721】

ジクロロメタン（0.5 mL）中の2-メチルシクロプロパンカルボン酸（0.19 g、1.9 mmol）及びN,N-ジメチルホルムアミド（0.01 g、0.1300 mmol）の混合物に、0℃で塩化オキサリル（0.24 g、1.9 mmol）を滴下し、混合物を0℃で0.5時間攪拌した。上記溶液を、ピリジン（0.50 mL）中の6-（4-アミノ-2,3,5-トリフルオロフェニル）-2-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン（0.32 g、0.63 mmol）の混合物に0℃で添加し、溶液を0℃で0.5時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を分取HPLC及びキラルHPLCにより精製し、標題化合物

20

【0722】

N-（4-（2-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2,3,6-トリフルオロフェニル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド（4.7 mg、収率1.3%）を白色固体として得た。（rt=2.539分, キラルCellulose-SB, 0.46×10 cm, 3.5 μm; MtBE（0.1% DEA）: MeOH=95:5; 1 mL/分）。

30

【0723】

白色固体としてN-（4-（2-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2,3,6-トリフルオロフェニル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド（25.5 mg、収率7.2%）。（tR=3.510分, キラルCellulose-SB, 0.46×10 cm, 3.5 μm, MtBE（0.1% DEA）: MeOH=95:5; 1 mL/分）。

40

【0724】

白色固体としてN-（4-（2-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2,3,6-トリフルオロフェニル）-2-メチルシクロプロパン-1-カルボキサミド（4.2 mg、収率1.2%）。（rt=4.331分, キラルCellulose-SB, 0.46×10 cm, 3.5 μm; MtBE（0.1% DEA）: MeOH=95:5; 1 mL/分）。

【0725】

白色固体としてN-（4-（2-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3

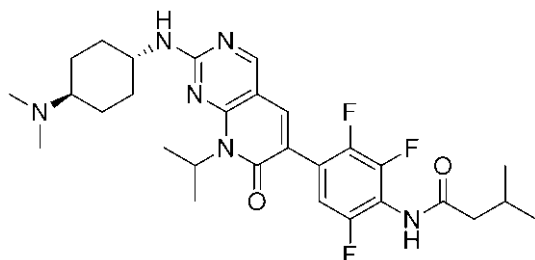
50

－d] ピリミジン－6－イル)－2, 3, 6－トリフルオロフェニル)－2－メチルシクロプロパン－1－カルボキサミド (22.8 mg、収率6.5%)。(r_t = 4.581分, キラルCellulose-SB, 0.46 × 10 cm, 3.5 μ m, MtBE (0.1% DEA) : MeOH = 95 : 5 ; 1 mL / 分)。

【0726】

実施例59 : N－(4－(2－((1*r*, 4*r*)－4－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド[2, 3－d]ピリミジン－6－イル)－2, 3, 6－トリフルオロフェニル)－3－メチルブタンアミド (化合物59)

【化198】



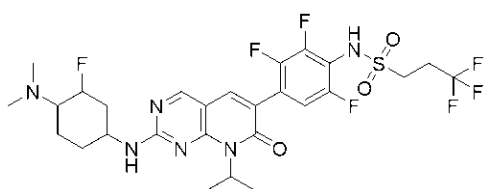
【0727】

ピリジン (0.5 mL) 中の6－(4－アミノ－2, 3, 5－トリフルオロフェニル)－2－((1*r*, 4*r*)－4－(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)－8－イソプロピルピリド[2, 3－d]ピリミジン－7 (8H)－オン (100 mg、0.21 mmol) 及びイソバレリン酸無水物 (0.12 g、0.63 mmol) の混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を除去した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物 (21.5 mg、収率18.3%) を白色固体として得た。

【0728】

実施例60 : N－(4－(2－((4－(ジメチルアミノ)－3－フルオロシクロヘキシル)アミノ)－8－イソプロピル－7－オキソ－7, 8－ジヒドロピリド[2, 3－d]ピリミジン－6－イル)－2, 3, 6－トリフルオロフェニル)－3, 3, 3－トリフルオロプロパン－1－スルホンアミド (化合物60)

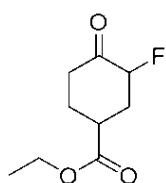
【化199】



【0729】

工程1 : エチル3－フルオロ－4－オキソシクロヘキサン－1－カルボキシレート

【化200】



【0730】

窒素下において、4－オキソシクロヘキサンカルボン酸エチル (10 mL, 62.8 mmol) のメチルアルコール (200 mL) 中溶液に、1－クロロメチル－4－フルオロ

10

20

30

40

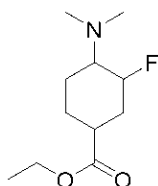
50

－1，4－ジアゾニアビスクロ〔2．2．2〕オクタンビス（テトラフルオロボレート）（30 g、94 mmol）及び濃縮硫酸（0．1 mL）を加えた。得られた溶液を60℃で16時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空下において除去した。粗生成物をジクロロメタン（50 mL）に溶解した。また、2，2，2－トリフルオロ酢酸（20 mL）を加えた。得られた溶液を室温で2時間攪拌した。溶媒を除去した。残渣を酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。溶媒を除去した。残渣を酢酸エチル／石油エーテル（1／10）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィで精製して、標題化合物（11．2 g、収率94．8％）を黄色の固体として得た。¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 5．38－5．08（m，1H），4．19－4．08（m，2H），3．11－2．95（m，1H），2．63－2．52（m，2H），2．52－2．13（m，2H），2．12－1．89（m，1H），1．92－1．59（m，1H），1．22（dt，J＝13．5，7．1 Hz，3H）。

【0731】

工程2：エチル4－（ジメチルアミノ）－3－フルオロシクロヘキサン－1－カルボキシレート

【化201】



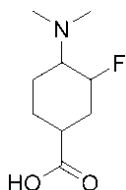
【0732】

3－フルオロ－4－オキソーシクロヘキサンカルボン酸エチル（10．0 g、53．1 mmol）の1，2－ジクロロエタン（150 mL）中溶液に、N，N－ジメチルアミン（35 mL，70 mmol）及びトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（17 g、80．2 mmol）を加えた。次いで、酢酸（3 mL）を加えた。得られた溶液を室温で12時間攪拌した。反応を飽和炭酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（5：1）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィで精製して、標題化合物（9．5 g、収率82．3％）を黄色油状物として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺＝218。

【0733】

工程3：4－（ジメチルアミノ）－3－フルオロシクロヘキサン－1－カルボン酸ヒドロクロリド

【化202】



【0734】

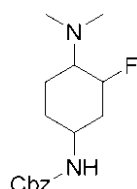
4－（ジメチルアミノ）－3－フルオロシクロヘキサン－1－カルボキシレート（9．5 g、46．7 mmol）の1，4－ジオキサン（50 mL）中溶液に、ジオキサン中6 M HCl（50 mL）を加え、100℃で24時間攪拌した。溶媒を真空下で除去して、標題化合物（10 g、収率94．8％）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺＝190。

【0735】

工程4：ベンジル（4－（ジメチルアミノ）－3－フルオロシクロヘキシル）カルバメ

ート

【化 2 0 3】



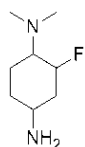
【0 7 3 6】

窒素下において、4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキサンカルボン酸ヒドロクロリド (10.0 g、44.3 mmol) のトルエン (200 mL) 溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (11 mL、51.1 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (40 mL、241.9 mmol) を室温で加え、次いで、4 時間 100℃ で攪拌した。次いで、溶液を 50℃ に冷却した。ベンジルアルコール (20 mL、193.3 mmol) を加え、100℃ で 2 時間攪拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール (10/1) 及び逆相 (ACN/10 mM NH₄HCO₃) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (4.6 g、収率 35.3%) を黄色油状物として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 295.

【0 7 3 7】

工程 5: 2-フルオロ-N¹, N¹-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミンヒドロクロリド

【化 2 0 4】



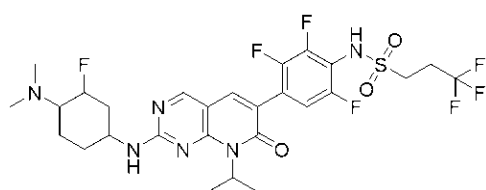
【0 7 3 8】

水素下において、ベンジル (4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル) カルバメート (2.0 g、6.79 mmol) 及び 10% Pd/C (0.2 g) のメチルアルコール (30 mL) 中混合物を、濃縮 HCl (0.1 mL) に加え、室温で 2 時間攪拌した。固体をフィルタにかけて除いた。濾液を真空中で濃縮して、標題化合物 (1.2 g、収率 89.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 161.

【0 7 3 9】

工程 6: N-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド及び N-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (化合物 60)

【化 2 0 5】



【0 7 4 0】

ジメチルスルホキシド（20 mL）中の3, 3, 3-トリフルオロ-N-（2, 3, 6-トリフルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）プロパン-1-スルホンアミド（1.0 g、1.75 mmol）、2-フルオロ-N¹, N¹-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミンヒドロクロリド（350 mg、2.18 mmol）、フッ化セシウム（850 mg、5.59 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（850 mg、6.59 mmol）の溶液を窒素下80℃で2時間攪拌した。得られた残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（5／1）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィで精製した。粗生成物を分取HPLC及びキラルSFCによって更に精製した。

10

【0741】

淡黄色固体としてN-（4-（2-（（4-（ジメチルアミノ）-3-フルオロシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3, 6-トリフルオロフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド（44.9 mg、収率3.9%）。

【0742】

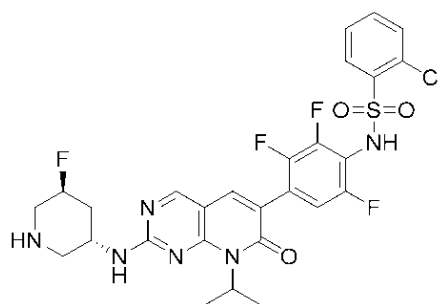
淡黄色固体としてN-（4-（2-（（4-（ジメチルアミノ）-3-フルオロシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3, 6-トリフルオロフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド（184.2 mg、収率16.2%）。

20

【0743】

実施例61：2-クロロ-N-（2, 3, 6-トリフルオロ-4-（2-（（3S, 5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド（化合物61）

【化206】



30

【0744】

標題化合物を実施例実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物（9.4 mg、収率10.1%）が黄色固体及びHCl塩として得られる。

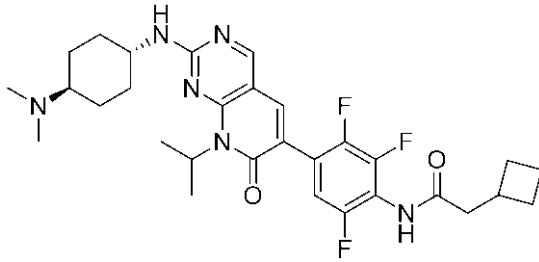
【0745】

40

実施例62：2-シクロブチル-N-（4-（2-（（1r, 4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2, 3, 6-トリフルオロフェニル）アセトアミド（化合物62）

50

【化 2 0 7】



【 0 7 4 6】

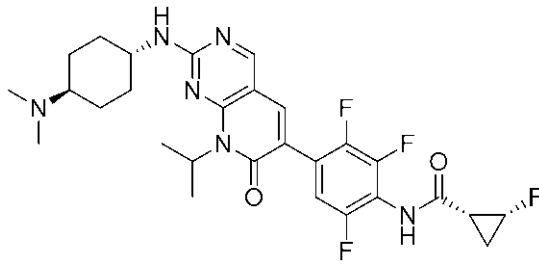
10

標題化合物を実施例 5 8 に従って調製した。これにより、標題化合物（25.6 mg、収率 21.3%）が白色固体として得られる。

【 0 7 4 7】

実施例 6 3：（1R, 2R）-N-（4-（2-（（1r, 4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド〔2, 3-d〕ピリミジン-6-イル）-2, 3, 6-トリフルオロフェニル）-2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミドヒドロクロリド（化合物 6 3）

【化 2 0 8】



20

【 0 7 4 8】

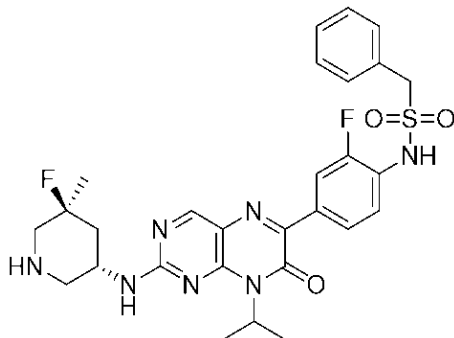
標題化合物を実施例 5 8 に従って調製した。これにより、標題化合物（27.0 mg、収率 21.3%）が黄色固体及び HCl 塩として得られる。

【 0 7 4 9】

30

実施例 6 4：N-（2-フルオロ-4-（2-（（3S, 5S）-5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（化合物 6 4）

【化 2 0 9】



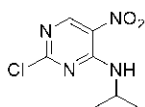
40

【 0 7 5 0】

工程 1：2-クロロ-N-イソプロピル-5-ニトロピリミジン-4-アミン

50

【化 2 1 0】



【0 7 5 1】

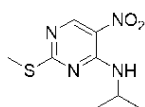
テトラヒドロフラン（200 mL）中の2，4-ジクロロ-5-ニトロピリミジン（11.8 g、60.6 mmol）の溶液に、N，N-ジイソプロピルエチルアミン（40 g、310 mmol）及びイソプロピルアミン（6 mL、60 mmol）を25℃で添加し、1時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：2）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（6.7 g、収率51.1%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+1]⁺=217.0.

10

【0 7 5 2】

工程2：N-イソプロピル-2-（メチルチオ）-5-ニトロピリミジン-4-アミン

【化 2 1 1】



20

【0 7 5 3】

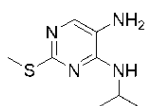
テトラヒドロフラン（40 mL）中の2-クロロ-N-イソプロピル-5-ニトロピリミジン-4-アミン（8.0 g、36.9 mmol）の溶液に、ナトリウムチオメトキシド（5.0 g、70.4 mmol）を添加し、25℃で1時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：2）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（8 g、収率94.9%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+1]⁺=229.1.

【0 7 5 4】

30

工程3：N⁴-イソプロピル-2-（メチルチオ）ピリミジン-4，5-ジアミン

【化 2 1 2】



【0 7 5 5】

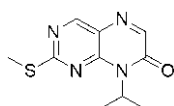
メチルアルコール（30 mL）中のN-イソプロピル-2-メチルスルファニル-5-ニトロピリミジン-4-アミン（2.38 g、10.4 mmol）の溶液に10% Pd/C（1.0 g）を添加し、水素下で25℃にて2時間攪拌した。固体をフィルタにかけて除いた。溶媒を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（10：1）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（1.65 g、収率79.8%）を紫色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+1]⁺=199.0.

40

【0 7 5 6】

工程4：8-イソプロピル-2-（メチルチオ）プテリジン-7（8H）-オン

【化 2 1 3】



50

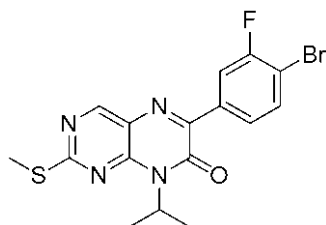
【0757】

エタノール（500 mL）中のN⁴-イソプロピル-2-（メチルチオ）プテリジン-4,5-ジアミン（1.9 g、9.58 mmol）の溶液に、2-オキソ酢酸エチル（2.5 mL、12.61 mmol）及び氷酢酸（3 mL、9.58 mmol）を添加し、85℃で一晩攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／5）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（1.09 g、収率48.1%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+1]⁺=237.1.

【0758】

工程5：6-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-8-イソプロピル-2-（メチルチオ）プテリジン-7（8H）-オン

【化214】



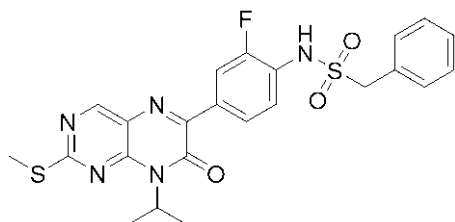
【0759】

窒素下、アセトニトリル（50 mL）中の4-ブromo-3-フルオロアニリン（1.6 g、8.42 mmol）の溶液に、亜硝酸tert-ブチルエステル（1.3 g、12.6 mmol）を0℃で添加した。得られた溶液を同じ温度で30分間攪拌した。次いで、混合物をアセトニトリル（5 mL）中の8-イソプロピル-2-（メチルチオ）プテリジン-7（8H）-オン（500 mg、2.1 mmol）の溶液に0℃で添加し、室温で一晩攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／9）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（320 mg、収率36.9%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+1]⁺=409.3.

【0760】

工程6：N-（2-フルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化215】



【0761】

窒素下、1,4-ジオキサン（12 mL）中の6-（4-ブromo-3-フルオロフェニル）-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-プテリジン-7-オン（500 mg、1.22 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（860 mg、6.23 mmol）、[（2-tert-ブチルホスフィノ-3,6-ジメトキシ-2',4',6'-トリイソプロピル-1,1'-ビフェニル）-2-（2'-アミノ-1,1'-ビフェニル）]パラジウム（II）メタンスルホネート（320 mg、0.37 mmol）及びベンジルスルホ

10

20

30

40

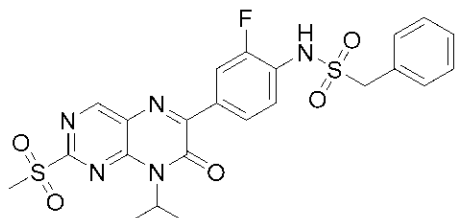
50

ンアミド（275mg、1.61mmol）を添加し、1時間、80℃で1時間撹拌した。その反応混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を合わせた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／2）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（195mg、収率32%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+1]⁺=500.1.

【0762】

工程7：N-（2-フルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化216】



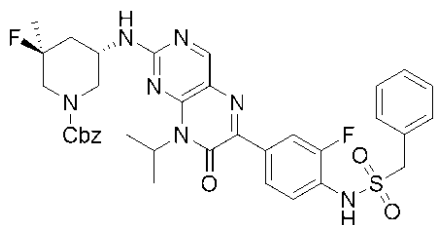
【0763】

ジクロロメタン（5mL）中のN-（2-フルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（90mg、0.18mmol）の溶液に、3-クロロ過安息香酸（96mg、0.56mmol）を添加し、25℃で1時間撹拌した。反応を飽和亜硫酸ナトリウム溶液でクエンチした。得られた溶液をジクロロメタンで抽出し、飽和炭酸ナトリウム溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、標題化合物（80mg、収率83.5%）が黄色固体として得られた。LCMS（ESI）：[M+1]⁺=532.1.

【0764】

工程8：ベンジル（3S,5S）-3-フルオロ-5-（（6-（3-フルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-2-イル）アミノ）-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート

【化217】



【0765】

窒素下、ジメチルスルホキシド（5mL）中のN-（2-フルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（120mg、0.23mmol）及びベンジル（3S,5S）-5-アミノ-3-フルオロ-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（62mg、0.23mmol）の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（152mg、1.18mmol）及びフッ化セシウム（72mg、0.47mmol）を添加し、80℃で2時間撹拌した。その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせた。有機層をブラインで洗浄した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1：1）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精

10

20

30

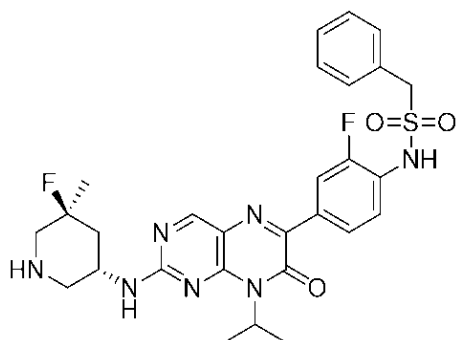
40

50

製して、標題化合物（60mg、収率37%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）： $[M+1]^+ = 718.3$ 。

【0766】

工程9：N-（2-フルオロ-4-（2-（（3S，5S）-5-フルオロ-5-メチルピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（化合物64）
【化218】



10

【0767】

ジクロロメタン（3mL）中のベンジル（3S，5S）-3-フルオロ-5-（（6-（3-フルオロ-4-（（フェニルメチル）スルホンアミド）フェニル）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-2-イル）アミノ）-3-メチルピペリジン-1-カルボキシレート（100mg、0.14mmol）の溶液に、酢酸（1mL）中33% HBr を添加し、25℃で1時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物（33.9mg、収率41.7%）を黄色固体として得た。

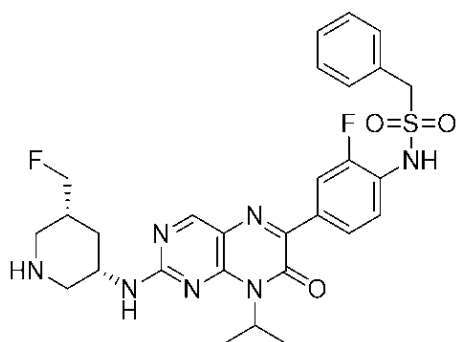
20

【0768】

実施例65：N-（2-フルオロ-4-（2-（（3S，5R）-5-（フルオロメチル）ピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（化合物65）

30

【化219】



40

【0769】

標題化合物を実施例64に従って調製した。これにより、標題化合物（40.1mg、収率44.3%）が白色固体として得られる。

【0770】

実施例66：N-（4-（2-（（1r，4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-3，3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド（化合物66）

50

CN(C)[C@H]1CCCC[C@@H]1Nc2nc3nc(NC(=O)c4ccc(NC(=O)c5ccc(F)c(S(=O)(=O)CC(F)(F)F)c5)c4)c3n2

工程 1 : 6 - (4 - ((ジフェニルメチレン) アミノ) - 3 - フルオロフェニル) - 8
- イソプロピル - 2 - (メチルチオ) プテリジン - 7 (8 H) - オン

CC1=C(C)N2C(=O)N(C3=CC=C(C=C3)C(F)=N/C(=C/Ph)C(=C/Ph)N=C3)C4=NC(=S)C=NC4=N2

1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 6-(4-ブromo-3-フルオロ-フェニル)-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-プテリジン-7-オン (600 mg、1.47 mmol)、ベンゾフェノンイミン (420 mg、2.32 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム (0) (180 mg、0.20 mmol)、4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)-9,9-ジメチルキサンテン (180 mg、0.31 mmol) 及び炭酸セシウム (960 mg、2.93 mmol) の混合物を、窒素下、100℃で1時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (15:85) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (570 mg、収率 76.3%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 510.0$.

工程 2: 6-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-8-イソプロピル-2-メチル
スルファニル-プテリジン-7-オン

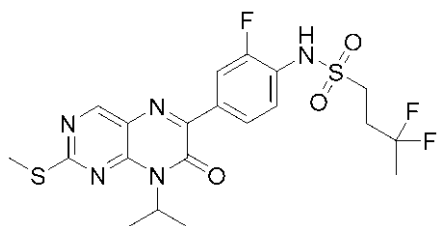
CC1=NC(=O)C2=C(N1)N=CN=C2SC3=CC=C(N)C(F)=C3

6-(4-((ジフェニルメチレン)アミノ)-3-フルオロフェニル)-8-イソブ
ロピル-2-(メチルチオ)プテリジン-7(8H)-オン(570mg、1.12mm
ol)及び酢酸(10mL)を含む水(2mL)及びテトラヒドロフラン(10mL)の
混合物を50℃で4時間攪拌した。得られた溶液を真空で濃縮した。残渣を、酢酸エチル
／石油エーテル(70:30)で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによっ
て精製して、標題化合物(270mg、収率69.9%)を黄色固体として得た。LCMS
(ESI): $[M+H]^+ = 346.1$.

【0775】

工程3：3, 3-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)ブタン-1-スルホンアミド

【化223】



10

【0776】

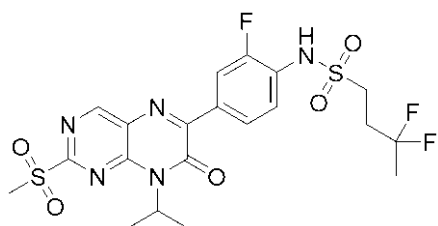
ピリジン(1 mL)中の6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-プテリジン-7-オン(110 mg、0.32 mmol)の混合物に、3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホニルクロリド(90 mg、0.47 mmol)を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を真空で濃縮した。次いで、得られた混合物をテトラヒドロフラン(3 mL)に溶解した。飽和水酸化リチウム溶液(3 mL)を添加した後、得られた溶液を室温で0.5時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル(1:1)で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物(110 mg、収率68.9%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 502.1$.

20

【0777】

工程4：3, 3-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)ブタン-1-スルホンアミド

【化224】



30

【0778】

ジクロロメタン(3 mL)中の3, 3-ジフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)ブタン-1-スルホンアミド(120 mg、0.24 mmol)の混合物に、3-クロロペルオキシ安息香酸(120 mg、0.59 mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。反応物を飽和亜硫酸ナトリウムでクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。粗製物を、精製することなく次工程にて直接使用した。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 534.1$.

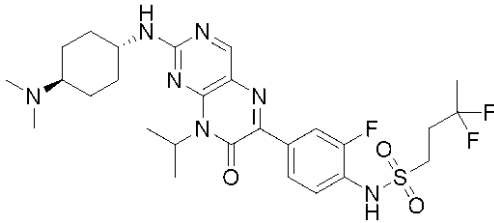
40

【0779】

工程5：N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド(化合物66)

50

【化 2 2 5】



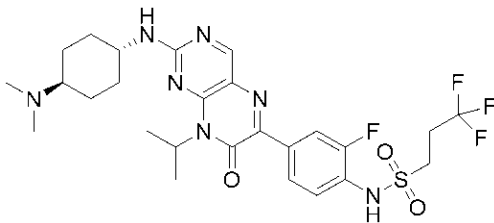
【0 7 8 0】

ジメチルスルホキシド（2 mL）中の 3, 3-ジフルオロ-N-（2-フルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）ブタン-1-スルホンアミド（100 mg、0.19 mmol）、（1r, 4r）-N¹, N¹-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミンヒドロクロリド（40 mg、0.22 mmol）、フッ化セシウム（100 mg、0.66 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（150 mg、1.16 mmol）の混合物を、窒素下、90°Cで2時間攪拌した。得られた残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物（31.7 mg、収率28.2%）を黄色固体として得た。

【0 7 8 1】

実施例 67：N-（4-（2-（（（1r, 4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド（化合物 67）

【化 2 2 6】



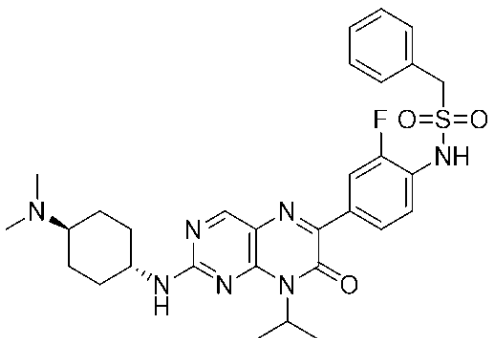
【0 7 8 2】

標題化合物を実施例 66 に従って調製した。これにより、標題化合物（32.7 mg、収率26.5%）が黄色固体として得られる。

【0 7 8 3】

実施例 68：N-（4-（2-（（（1r, 4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミド（化合物 68）

【化 2 2 7】



【0 7 8 4】

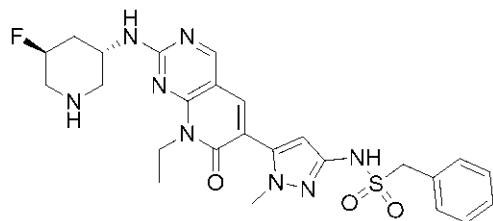
標題化合物を実施例 64 に従って調製した。これにより、標題化合物（34.6 mg、

収率 27.5%) を黄色固体として得た。

【0785】

実施例 69: N-(5-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド (化合物 69)

【化228】

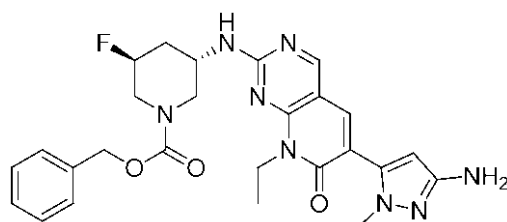


10

【0786】

工程 1: ベンジル (3S, 5S)-3-((6-(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化229】



20

【0787】

1, 4-ジオキサン (1.7 mL) 中の 5-ブロモ-1-メチル-1H-ピラゾール-3-アミン (88 mg、0.50 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (21 mg、0.025 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (153 mg、0.60 mmol) 及び酢酸カリウム (148 mg、1.50 mmol) の溶液を 80℃ で 8 時間及び 90℃ で 18 時間攪拌した。ベンジル (3S, 5S)-3-((6-ブロモ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (121 mg、0.40 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム (II) (11 mg、0.02 mmol) 及びフッ化セシウム (137 mg、0.12 mmol) を反応混合物に添加し、70℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を、飽和 NH₄Cl 水溶液 (5 mL) 及びジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ(シリカゲル、酢酸イソプロピル/ヘプタン中 10% メタノール)によって精製して、標題化合物 (38 mg、収率 15%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 521.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.07 (d, J = 6.9 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.40-7.20 (m, 5H), 5.52 (s, 1H), 5.20-4.90 (m, 3H), 4.53 (s, 2H), 4.40-4.00 (m, 5H), 3.45 (s, 3H), 2.28-2.24 (m, 1H), 1.30-1.00 (m, 5H)。

30

40

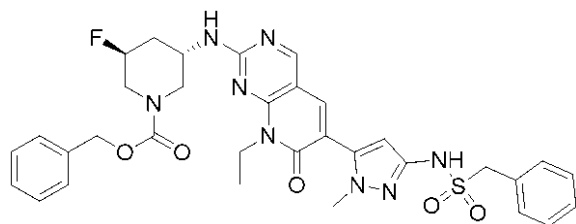
【0788】

工程 2: ベンジル (3S, 5S)-3-((8-エチル-6-(1-メチル-3-((フェニルメチル)スルホンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-オキソ-7,

50

8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ) -5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化230】



10

【0789】

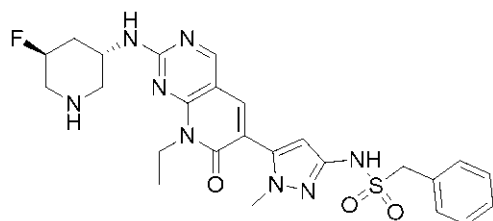
ジクロロメタン (0.202 mL) 中のベンジル (3S, 5S) -3-((6-(3-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (21 mg, 0.040 mmol)、フェニルメタンスルホンクロリド (9.3 mg, 0.048 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.011 mL, 0.061 mmol) の 0℃ に冷却した溶液を 0℃ ~ 室温で 18 時間攪拌した。MeOH (0.5 mL)、水 (0.5 mL) 及び炭酸カリウム (69 mg, 0.5 mmol) を添加し、反応混合物を室温で 4 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl の 1N 水溶液 (1 mL)、水 (4 mL) 及びジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、標題化合物 (74 mg, 収率 100%) がベージュ色固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 675.4.

20

【0790】

工程 3: N-(5-(8-エチル-2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-1-フェニルメタンスルホンアミド

【化231】



30

【0791】

トリフルオロ酢酸 (0.4 mL) 中のベンジル (3S, 5S) -3-((8-エチル-6-(1-メチル-3-((フェニルメチル) スルホンアミド)-1H-ピラゾール-5-イル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-2-イル) アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (27 mg, 0.040 mmol) を 50℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を飽和 NaHCO₃ 水溶液中で中和し、ジクロロメタン (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、分取 HPLC によって精製すると、標題化合物 (2.2 mg, 収率 10%) が白色固体として得られた。

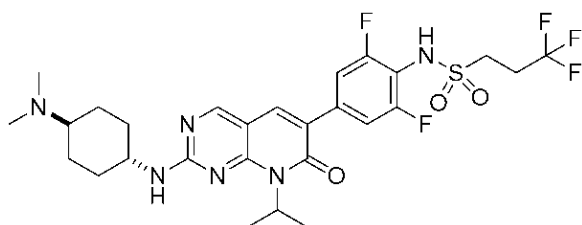
40

【0792】

実施例 70: N-(4-(2-((1, 4-trans)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2, 6-ジフルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (化合物 70)

50

【化 2 3 2】

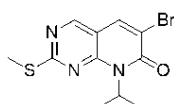


【0 7 9 3】

工程 1：6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン

10

【化 2 3 3】



【0 7 9 4】

DMF (20 mL) 中の 6-ブロモ-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (1.00 g、3.67 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (1.52 g、11.0 mmol) 及び 2-ヨードプロパン (0.48 mL、4.78 mmol) を添加し、混合物を室温で撹拌した。90 分後、追加の 2-ヨードプロパン (0.10 mL、0.99 mmol) を加え、室温で撹拌を続けた。16 時間後、追加の 2-ヨードプロパン (0.10 mL、0.99 mmol) を加え、室温で撹拌を続けた。20 時間後、追加の 2-ヨードプロパン (0.10 mL、0.99 mmol) を加え、室温で撹拌を続けた。20 時間後、混合物を水で希釈し、10 分間撹拌した。得られた固体を濾別し、水ですすいだ。このようにして得られた固体を DCM に溶解し、相カートリッジセパレータに通して残留水を除去し、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (1.15 g、収率 99%) を得た。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 315.8.

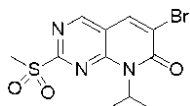
20

【0 7 9 5】

工程 2：6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン

30

【化 2 3 4】



【0 7 9 6】

DCM (20 mL) 中の 6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (1.15 g、3.66 mmol) の溶液に、3-クロロ過安息香酸 (1.89 g、11.0 mmol) を添加し、混合物を室温で撹拌した。1 時間後、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液 (4 × 30 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (0~40% EtOAc / DCM) によって精製すると、標題化合物 (950 mg、収率 75%) が得られた。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 345.9.

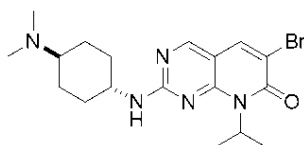
40

【0 7 9 7】

工程 3：6-ブロモ-2-((1,4-trans)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン

50

【化 2 3 5】



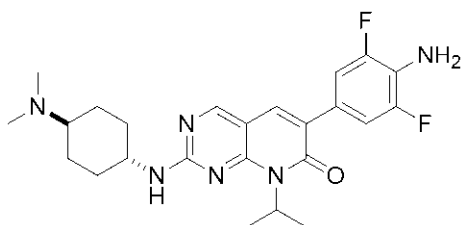
【0 7 9 8】

イソプロパノール（8.3 mL）中の6-ブロモ-8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7（8H）-オン（552 mg、1.59 mmol）の溶液に、（1, 4-trans）-N¹, N¹-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン（249 mg、1.75 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（0.83 mL、4.78 mmol）を添加し、混合物を50°Cの油浴に入れた。22時間後、混合物を室温まで冷却し、揮発性物質を減圧下で除去した。粗混合物をC18逆相フラッシュクロマトグラフィ（10～50%アセトニトリル／10 mMギ酸アンモニウム水溶液、pH=3.8）によって直接精製すると、標題化合物（161 mg、収率25%）が得られた。LCMS（ESI）[M+H]⁺=408.1, 410.1。

【0 7 9 9】

工程4：6-（4-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル）-2-（（（1, 4-trans）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7（8H）-オン

【化 2 3 6】



【0 8 0 0】

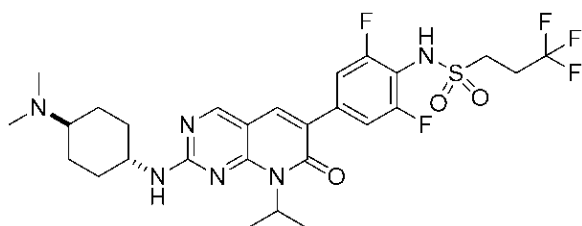
フラスコ内に、6-ブロモ-2-（（（1, 4-trans）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7（8H）-オン（45 mg、0.11 mmol）、2, 6-ジフルオロ-4-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン（34 mg、0.13 mmol）、及び炭酸ナトリウム（35 mg、0.33 mmol）の順に投入した。次いで、この混合物に、N₂をパージした1, 4-ジオキサン（2.3 mL）及びN₂をパージした水（0.48 mL）並びに1, 1-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン-パラジウムジクロリド（8.2 mg、0.01 mmol）を添加した。フラスコを密封し、N₂で5分間パージし、次いで密封した90°Cの油浴中に置いた。3時間後、混合物を室温に冷却し、EtOAc及び水で希釈した。相を分離し、有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗物質をC18逆相フラッシュクロマトグラフィ（10～80%アセトニトリル／10 mMギ酸アンモニウム水溶液、pH=3.8）によって精製した。適切な画分を合わせ、凍結乾燥した。このようにして得られた物質をDCMに溶解し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、標題生成物を得た（20 mg、収率40%）。LCMS（ESI）[M+H]⁺=457.1。

【0 8 0 1】

工程5：N-（4-（2-（（（1, 4-trans）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル）-2, 6-ジフルオロフェニル）-3, 3, 3-トリフ

ルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化237】



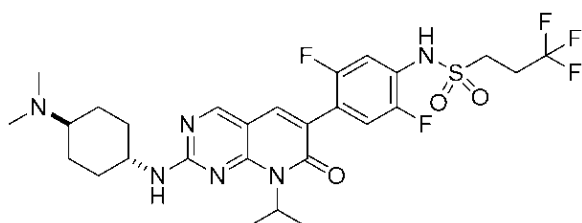
【0802】

DCM (0.22 mL) 及びピリジン (0.07 mL、0.88 mmol) 中の 6- (4-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)-2-((1,4-トランス)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (20 mg、0.04 mmol) の混合物の溶液に、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (12 mg、0.06 mmol) を添加し、混合物を室温で攪拌した。2時間後、追加の 3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (6 mg、0.03 mmol) を添加し、室温で攪拌を続けた。16時間後、混合物を DCM で希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、大部分が望ましくない N- (4- (2- ((1,4-トランス)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロ-N- (3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホニル)プロパン-1-スルホンアミドを得た。この材料を THF (0.22 mL) に溶解し、THF 中 1 M テトラブチルアンモニウムフルオリド (0.043 mL、0.04 mmol) で処置し、混合物を室温で攪拌した。16時間後、所望のモノスルホンアミドの標題生成物へのほぼ完全な変換が観察された。揮発物を減圧下で除去し、粗残渣を C18 逆相フラッシュクロマトグラフィ (20-80% アセトニトリル/10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液、pH=10) によって精製して、標題生成物を得た (11.5 mg、収率 43%)。

【0803】

実施例 71: N- (4- (2- ((1,4-trans)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドホルメート (化合物 71)

【化238】



【0804】

工程 1: 6- (4-アミノ-2,5-ジフルオロフェニル)-2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

10

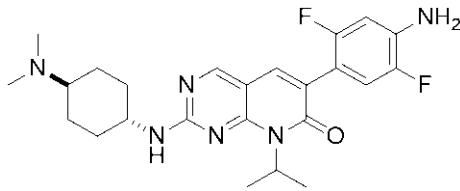
20

30

40

50

【化 2 3 9】



【0 8 0 5】

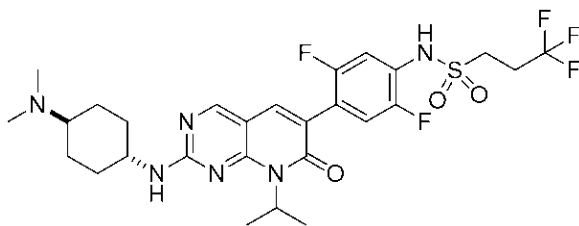
標題化合物（21 mg、収率34%）を提供するために実施例70の工程4に従って調製した。LCMS（ESI） $[M+H]^+ = 457.0$ 。

10

【0 8 0 6】

工程2：N-（4-（2-（（1,4-trans）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2,5-ジフルオロフェニル）-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドホルメート

【化 2 4 0】



20

【0 8 0 7】

DCM（0.5 mL）及びピリジン（0.09 mL、1.14 mmol）中の6-（4-アミノ-2,5-ジフルオロフェニル）-2-（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピルピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8H）-オン（21 mg、0.05 mmol）の混合物の溶液に、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンクロリド（12 mg、0.06 mmol）を添加し、混合物を室温で攪拌した。2時間後、混合物をDCMで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄し、無水MgSO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。粗残渣をC18逆相フラッシュクロマトグラフィ（0~50%アセトニトリル／10 mMギ酸アンモニウム水溶液、pH=3.8）によって精製して、標題生成物を得た（10 mg、収率32%）。

30

【0 8 0 8】

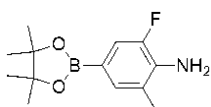
実施例72：N-〔2-フルオロ-4-〔2-〔〔（3S,5S）-5-フルオロ-3-ピペリジル〕アミノ〕-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル〕-6-メチル-フェニル〕-1-フェニル-メタンスルホンアミド（化合物72）

【0 8 0 9】

工程1：2-フルオロ-6-メチル-4-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）アニリン

40

【化 2 4 1】



【0 8 1 0】

1,4-ジオキサン（15.5 mL）中の4-ブロモ-2-フルオロ-6-メチルアニリン（1.0 g、4.66 mmol）、ビス（ピナコラト）ジボロン（1.30 g、5.12 mmol）、酢酸カリウム（1.37 g、14.0 mmol）及び〔1,1'-ビス（

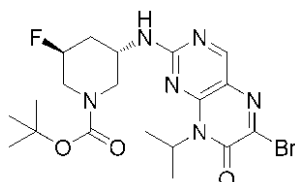
50

ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.18 g、0.23 mmol) の溶液を 90 °C で一晩撹拌した。反応混合物を飽和 NH₄Cl (40 mL) 及び DCM (40 mL) で希釈し、水層を DCM (20 mL) で逆抽出した。合わせた有機層を Mg₂SO₄ で乾燥させ、濃縮すると、標題化合物が褐色半固体 (1.45 g、収率 120%) として得られた。

【0811】

工程 2: tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - [(6-ブromo-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 242】



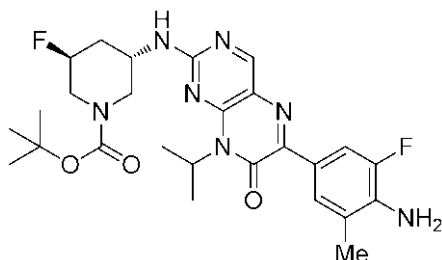
【0812】

上記化合物を、工程 2 ~ 5 に続いて、tert-ブチル (3S, 5S) - 3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートを使用して、実施例 43 に類似の様式で製造した。LCMS (ESI): [M]⁺ = 485.

【0813】

工程 3: tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - [[6-(4-アミノ-3-フルオロ-5-メチル-フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 243】



【0814】

1, 4-ジオキサン (0.9 mL) 及び H₂O (0.9 mL) tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - [(6-ブromo-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.18 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (13 mg、0.02 mmol)、Na₂CO₃ (38 mg、0.36 mmol) 及び 2-フルオロ-6-メチル-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (90 mg、0.36 mmol) の溶液を 75 °C で 18 時間撹拌した。反応物を H₂O (5 mL) で希釈し、それにより、生じた粘性固体が崩壊し、これをフィルタにかけ、DCM (50 mL) に再懸濁した。有機層を水で抽出し、Mg₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、逆相 HPLC (10 分間かけて 5 ~ 85%) によって精製して、標題化合物 (80 mg、収率 84%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 530.

【0815】

工程 4: tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - [[6-[4-(ベンジルスルホニルアミノ)-3-フルオロ-5-メチル-フェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

10

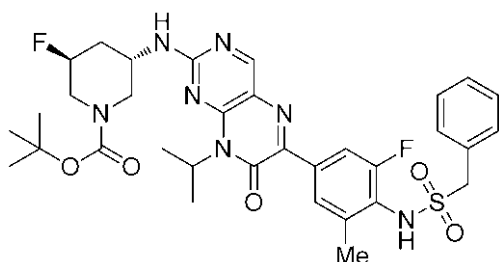
20

30

40

50

【化 2 4 4】



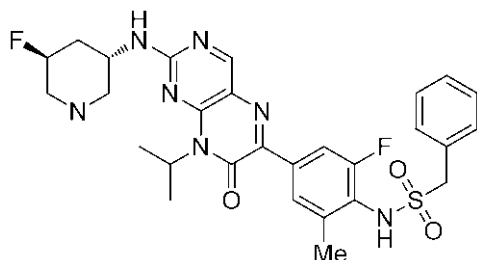
【0 8 1 6】

DCM (1 mL) 中の *tert*-ブチル (3 S, 5 S) - 3 - [[6 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (8 0 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の溶液に、1, 8 - ジアザビシクロ [5 . 4 . 0] ウンデカ - 7 - エン (1 1 2 μ L 、 0 . 7 5 m m o l) 及びアルファートルエンスルホニルクロリド (3 5 m g 、 0 . 1 8 m m o l) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、飽和重炭酸ナトリウム溶液でクエンチし、5 mL の D C M で抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけて標題化合物 (1 0 3 m g 、 定量的収率) を粗中間体として回収し、これを精製することなく次の工程に取り込んだ。L C M S (E S I) : [M + H] ⁺ = 6 8 4 .

【0 8 1 7】

工程 5 : N - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 S , 5 S) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] - 6 - メチル - フェニル] - 1 - フェニル - メタンスルホンアミド

【化 2 4 5】



【0 8 1 8】

tert-ブチル (3 S , 5 S) - 3 - [[6 - [4 - (ベンジルスルホニルアミノ) - 3 - フルオロ - 5 - メチル - フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (1 0 3 m g 、 0 . 1 5 m m o l) の溶液に、ジオキサン中の 4 N H C l (0 . 1 9 m L 、 0 . 7 5 m m o l) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮して乾燥させ、逆相 H P L C を介して精製すると、標題化合物 (1 0 . 5 m g 、 収率 1 1 %) が得られた。

【0 8 1 9】

実施例 7 3 : 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - N - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 S , 5 S) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] プロパン - 1 - スルホンアミド (化合物 7 3)

【0 8 2 0】

工程 1 : *tert*-ブチル (3 S , 5 S) - 3 - [[6 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

10

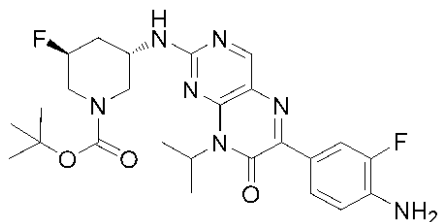
20

30

40

50

【化 2 4 6】



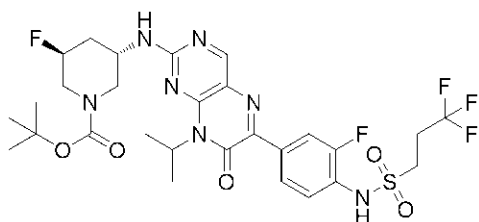
【0 8 2 1】

1, 4-ジオキサン (1.4 mL) 及び水 (1.4 mL) 中の *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [(6-ブromo-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (160 mg、0.29 mmol)、PdCl₂(PPh₃)₂ (20 mg、0.03 mmol)、Na₂CO₃ (60 mg、0.58 mmol) 及び 4-アミノ-3-フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル (83 mg、0.34 mmol) の溶液を 75℃で 18 時間攪拌した。反応物を水 (5 mL) で希釈し、それにより、生じた粘性固体が崩壊し、これをフィルタにかけ、DCM (50 mL) に再懸濁した。有機層を水で抽出し、無水 Mg₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮し、逆相 HPLC (10 分間かけて 5~85%) によって精製して、標題化合物 (80 mg、収率 54%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 516.

【0 8 2 2】

工程 2: *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3-フルオロ-5-[[6-[3-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ)フェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 2 4 7】



【0 8 2 3】

ピリジン (1 mL) 中の *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [[6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル]アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (80 mg、0.16 mmol) の溶液に、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (31 µL、0.23 mmol) を加えた。反応物を室温で一晩攪拌し、濃縮して乾燥させ、逆相 HPLC (10 分間にわたって 15~85%) によって精製すると、標題化合物 (40 mg、収率 38%) が黄色固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 676.

【0 8 2 4】

工程 3: 3,3,3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3*S*, 5*S*) - 5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド

10

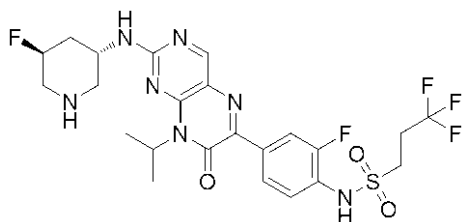
20

30

40

50

【化 2 4 8】



【0 8 2 5】

tert-ブチル (3 S, 5 S) - 3 - フルオロ - 5 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (40 mg、0.06 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 N HCl (75 μ L、0.30 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮して乾燥させ、逆相 HPLC を介して精製すると、標題化合物 (28.8 mg、収率 84%) が得られた。

10

【0 8 2 6】

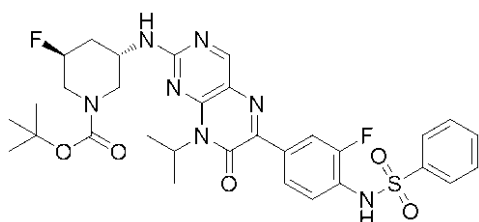
実施例 74: N - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 S, 5 S) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド (化合物 74)

【0 8 2 7】

工程 1: tert-ブチル (3 S, 5 S) - 3 - [[6 - [4 - (ベンゼンスルホンアミド) - 3 - フルオロ - フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

20

【化 2 4 9】



30

【0 8 2 8】

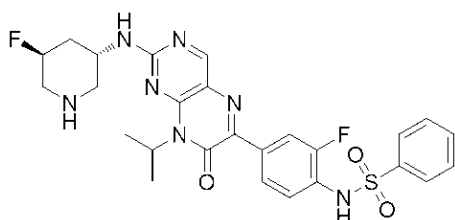
tert-ブチル (3 S, 5 S) - 3 - [[6 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (35 mg、0.07 mmol) を含むピリジン (0.8 mL) の溶液に、ベンゼンスルホニルクロリド (11 μ L、0.08 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、濃縮して乾燥させると、標題化合物 (約定量的収率) が得られ、これを直接次の工程に取り込んだ。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 656.

【0 8 2 9】

工程 2: N - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 S, 5 S) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド

40

【化 2 5 0】



50

【0830】

tert-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [[6 - [4 - (ベンゼンスルホンアミド) - 3 - フルオロ - フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (44 mg, 0.07 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4*N* HCl (85 μ L, 0.34 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮して乾燥させ、逆相 HPLC を介して精製すると、標題化合物 (20.7 mg、収率 55%) が得られた。

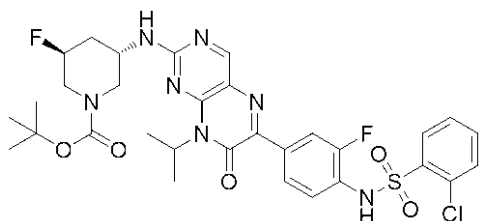
【0831】

実施例 75 : 2 - クロロ - *N* - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3*S*, 5*S*) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド (化合物 75)

10

【0832】

工程 1 : *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [[6 - [4 - [(2 - クロロフェニル) スルホニルアミノ] - 3 - フルオロ - フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート
【化 251】



20

【0833】

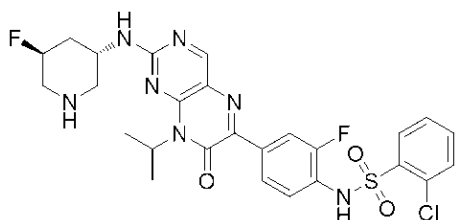
tert-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [[6 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (35 mg, 0.07 mmol) を含むピリジン (0.8 mL) の溶液に、2 - クロロベンゼンスルホニルクロリド (12 μ L, 0.08 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、濃縮して乾燥させると、標題化合物 (約定量的収率) が得られ、これを直接次の工程に取り込んだ。LCMS (ESI) : [M + H]⁺ = 690.

30

【0834】

工程 2 : 2 - クロロ - *N* - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3*S*, 5*S*) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] ベンゼンスルホンアミド

【化 252】



40

【0835】

tert-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - フルオロ - 5 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (47 mg, 0.07 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4*N* HCl (75 μ L, 0.30 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮して乾燥させ、逆相 HPLC を介して精製すると、標題化合物 (22 mg、収率 50%) が得られた。

50

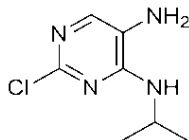
【0836】

実施例76：3,3,3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S,5R)-5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (化合物76)

【0837】

工程1：2-クロロ-N⁴-イソプロピルピリミジン-4,5-ジアミン

【化253】



10

【0838】

2-クロロ-N-イソプロピル-5-ニトロピリミジン-4-アミン (202.0 g、932.5 mmol)、MeOH (2000 mL)、NH₄Cl (423.98 g、7.93 mol) 及び H₂O (500 mL) を5 Lの三口フラスコに15℃で添加した。

【0839】

反応混合物を50℃に加熱した。Fe (182.3 g、3.26 mol) を上記混合物に-70℃で小分けにして添加した。混合物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を冷却し、セライト (800 g) を反応混合物に添加し、20分間攪拌した。この反応を同じ規模で合計5回行い、全ての反応物を合わせ、セライトを通してフィルタにかけた。有機濾液を真空下で還元し、得られた水層を酢酸エチル (3 L) で抽出した。セライトケーキを酢酸エチル (3 L、2 L、1 L) で洗浄し、抽出相 (3 L) と合わせた。合わせた有機相を真空下で濃縮して粗生成物を得て、これをカラムクロマトグラフィ (SiO₂、石油エーテル/酢酸エチル=10/1~0:1) によって精製すると、標題化合物 (440.0 g、収率51%) が黄色固体として得られた。

20

【0840】

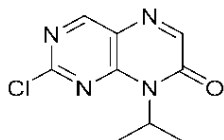
¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 7.61 (s, 1H), 4.86 (s, 1H), 4.34 (m, 1H), 2.91 (s, 2H), 1.27 (d, J=6.8 Hz, 6H)。

30

【0841】

工程2：2-クロロ-8-イソプロピルプテリジン-7(8H)-オン

【化254】



【0842】

以下の反応のうち6つを並行して行った。2-クロロ-N⁴-イソプロピルピリミジン-4,5-ジアミン (50.0 g、267.9 mmol)、2-オキソ酢酸エチル (152.6 g、747.4 mmol、純度50%) 及び HOAc (1.53 mL、26.79 mmol) を15℃でMeOH (500 mL) に添加した。反応物を100℃で120時間攪拌した。反応混合物をこの段階で合わせ、真空で濃縮して、残渣が得られ、これを石油エーテル/酢酸エチル (20/1~3/1) で溶出するシリカゲルクロマトグラフィ (100~200メッシュシリカゲル) によって精製して、標題化合物 (47 g、206.7 mmol、収率12.9%、純度98.8%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺=225

40

【0843】

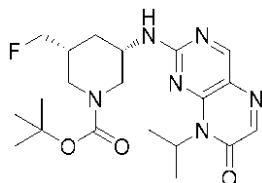
50

^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ : 9.9 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 1.52 (d, $J=6.8$ Hz, 6H).

【0844】

工程3: tert-ブチル (3R, 5S) - 3 - (フルオロメチル) - 5 - [(8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート

【化255】



10

【0845】

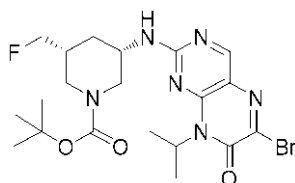
DMSO (7.4 mL) 中の2-クロロ-8-イソプロピルプテリジン-7(8H)-オン (0.5 g、2.2 mmol) 及び tert-ブチル (3S, 5R) - 3-アミノ-5-(フルオロメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.52 g、2.2 mmol) の溶液に、DIPEA (1.2 mL、6.7 mmol) 及びフッ化セシウム (0.41 g、2.7 mmol) を添加した。反応物を90℃で18時間撹拌した。水 (20 mL) を反応混合物からの研和生成物に添加し、これを濾過によって回収するとゴム状固体が得られた。固体をDCM (100 mL) に再溶解し、飽和塩化アンモニウムで抽出した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、真空下で乾燥させると、標題化合物が粗赤褐色油 (0.83 g、粗収率89%) として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 421$.

20

【0846】

工程4: tert-ブチル (3S, 5R) - 3 - [(6-ブロモ-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] - 5 - (フルオロメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化256】



30

【0847】

DMF (8 mL) 中に tert-ブチル (3R, 5S) - 3 - (フルオロメチル) - 5 - [(8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (0.89 g、1.78 mmol) の溶液に、NBS (543 mg、2.96 mmol) を添加した。反応混合物を室温で48時間撹拌し、その後、生成物を水 (20 mL) の添加によって研和し、フィルタにかけると、標題化合物 (0.89 g、粗収率94%) が得られた。LCMS (ESI): $[M]^+ = 499$.

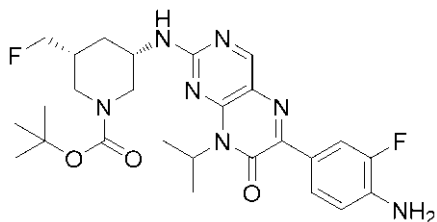
40

【0848】

工程5: tert-ブチル (3S, 5R) - 3 - [[6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ] - 5 - (フルオロメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 2 5 7】



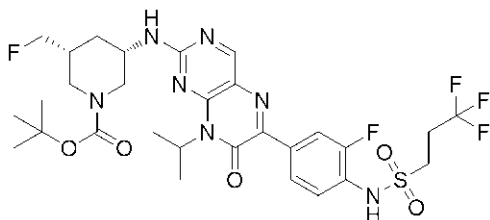
【0 8 4 9】

tert-ブチル (3 S, 5 R) - 3 - [(6 - ブロモ - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル) アミノ] - 5 - (フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.89 g, 1.78 mmol) を実施例 7 3 (工程 1) のように反応させ、順相クロマトグラフィ (20 分間にわたって 0 ~ 80 % ヘプタンから 3 : 1 Ipr / MeOH 勾配) によって精製すると、標題化合物 (0.82 g, 87 %) が赤褐色固体として得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 530$.

【0 8 5 0】

工程 6 : tert-ブチル (3 R, 5 S) - 3 - (フルオロメチル) - 5 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 5 8】



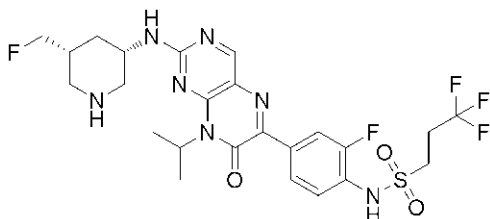
【0 8 5 1】

tert-ブチル (3 S, 5 R) - 3 - [[6 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - (フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (170 mg, 0.32 mmol) を実施例 7 3 (工程 2) のように反応させ、順相クロマトグラフィ (0 ~ 100 % ヘプタンから IprOAc) を介して精製すると、標題化合物 (40 mg, 収率 18 %) が得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 690$.

【0 8 5 2】

工程 7 : 3, 3, 3 - トリフルオロ - N - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [(3 S, 5 R) - 5 - (フルオロメチル) - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 2 5 9】



【0 8 5 3】

tert-ブチル (3 R, 5 S) - 3 - (フルオロメチル) - 5 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (3, 3, 3 - トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル] - 8 - イソ

プロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ] ピペリジン-1-カルボキシレート (40 mg、0.06 mmol) を実施例実施例 73 (工程 3) のように反応させ、逆相クロマトグラフィによって精製すると、標題化合物 (13 mg、収率 38%) が得られた。

【0854】

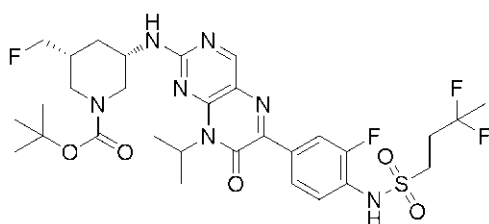
【0855】

実施例 77: 3, 3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5R) -5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ブタン-1-スルホンアミド (化合物 77)

【0856】

工程 1: tert-ブチル (3S, 5R) -3-[[6-[4-(3, 3-ジフルオロブチルスルホニルアミノ)-3-フルオロ-フェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ]-5-(フルオロメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 260】



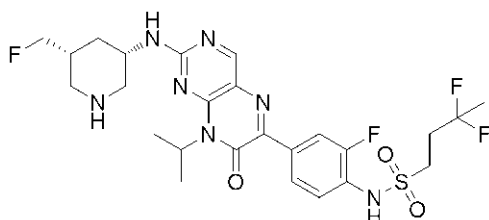
【0857】

tert-ブチル (3S, 5R) -3-[[6-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ]-5-(フルオロメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (0.17 g、0.32 mmol) を、実施例 73 (工程 2) のように 3, 3-ジフルオロブタン-1-スルホニルクロリド (104 mg、0.51 mmol) と反応させ、順相クロマトグラフィ (25 分間にわたって 0~100% ヘブタンから IprOAc) を介して精製すると、標題化合物 (50 mg、収率 23%) が得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 686$.

【0858】

工程 2: 3, 3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5R) -5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] フェニル] ブタン-1-スルホンアミド

【化 261】



【0859】

tert-ブチル (3S, 5R) -3-[[6-[4-(3, 3-ジフルオロブチルスルホニルアミノ)-3-フルオロフェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ]-5-(フルオロメチル) ピペリジン-1-カルボキシレート (50 mg、0.07 mmol) を実施例 73 (工程 3) のように反応させ、逆相クロマトグラフィによって精製すると、標題化合物 (15.2 mg、収率 36%) が得られた。

【0860】

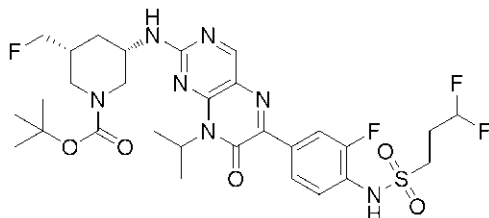
実施例 78: 3, 3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S, 5R

)-5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-
 ソープテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド(化合物78)

【0861】

工程1: *tert*-ブチル(3*S*, 5*R*)-3-[[6-[4-(3,3-ジフルオロプロピルスルホニルアミノ)-3-フルオロ-フェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-
 ソープテリジン-2-イル]アミノ]-5-(フルオロメチル)ピペリジン-1-カルボ
 キシレート

【化262】



10

【0862】

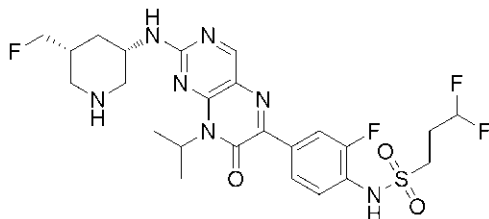
tert-ブチル(3*S*, 5*R*)-3-[[6-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-ソープテリジン-2-イル]アミノ]-5-(フルオ
 ロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート(0.17g、0.32mmol)を、実
 施例73(工程2)のように3,3-ジフルオロ-1-プロパンスルホニルクロリド(9
 7mg、0.51mmol)と反応させ、順相クロマトグラフィ(0~100%ヘプタン
 から*Ip*roAc)を介して精製すると、標題化合物(50mg、収率23%)が得られ
 た。LCMS(ESI): [M+H]⁺=672.

20

【0863】

工程2: 3,3-ジフルオロ-N-[[2-フルオロ-4-[[2-[[3*S*, 5*R*)-5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-
 プテリジン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド

【化263】



30

【0864】

tert-ブチル(3*S*, 5*R*)-3-[[6-[4-(3,3-ジフルオロプロピルスルホニルアミノ)-3-フルオロフェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-ソープテリ
 ジン-2-イル]アミノ]-5-(フルオロメチル)ピペリジン-1-カルボキシレート
 (50mg、0.07mmol)を実施例73(工程3)のように反応させ、逆相クロマ
 トグラフィによって精製すると、標題化合物(11mg、収率26%)が得られた。

40

【0865】

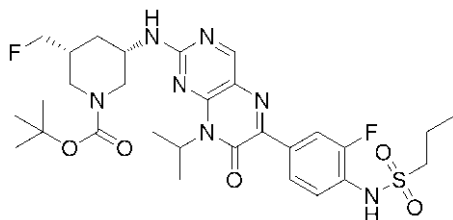
実施例79: N-[[2-フルオロ-4-[[2-[[3*S*, 5*R*)-5-(フルオロメチル)-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-ソープテリジン-6-
 イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド(化合物79)

【0866】

工程1: *tert*-ブチル(3*R*, 5*S*)-3-(フルオロメチル)-5-[[6-[3-フルオロ-4-(プロピルスルホニルアミノ)フェニル]-8-イソプロピル-7-
 オキソ-ソープテリジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 2 6 4】



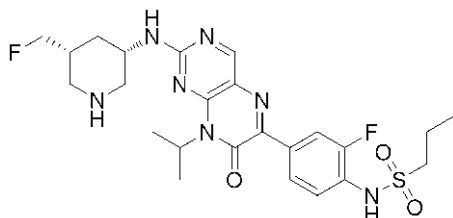
【0 8 6 7】

tert-ブチル (3S, 5R) - 3 - [[6 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - (フルオロメチル) ピペリジン - 1 - カルボキシレート (0.17 g、0.32 mmol) を、実施例 73 (工程 2) のように 1 - プロパンスルホニルクロリド (58 μ L、0.51 mmol) と反応させ、順相クロマトグラフィ (0 ~ 100 % ヘプタンから IprOAc) を介して精製すると、標題化合物 (50 mg、収率 25 %) が得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 636$.

【0 8 6 8】

工程 2 : N - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3S, 5R) - 5 - (フルオロメチル) - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] プロパン - 1 - スルホンアミド

【化 2 6 5】



【0 8 6 9】

tert-ブチル (3R, 5S) - 3 - (フルオロメチル) - 5 - [[6 - [3 - フルオロ - 4 - (プロピルスルホニルアミノ) フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] ピペリジン - 1 - カルボキシレート (50 mg、0.08 mmol) を実施例 73 (工程 3) のように反応させ、逆相クロマトグラフィによって精製すると、標題化合物 (11.6 mg、収率 28 %) が得られた。

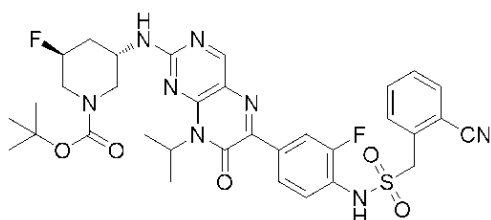
【0 8 7 0】

実施例 80 : 1 - (2 - シアノフェニル) - N - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3S, 5S) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] フェニル] メタンスルホンアミド (化合物 80)

【0 8 7 1】

工程 1 : tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - [[6 - [4 - [(2 - シアノフェニル) メチルスルホニルアミノ] - 3 - フルオロ - フェニル] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル] アミノ] - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化 2 6 6】



10

20

30

40

50

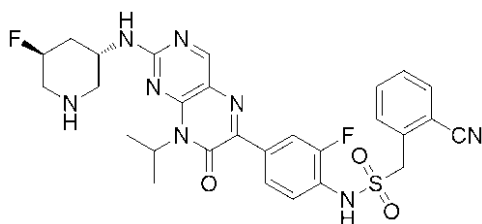
【0872】

ピリジン (0.8 mL) 中の *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [[6 - (4-アミノ-3-フルオロフェニル) - 8-イソプロピル-7-オキソ-ブテリジン-2-イル] アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.19 mmol) の溶液に、(2-シアノフェニル) メタンスルホニルクロリド (66 mg、0.29 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、濃縮して乾燥させ、順相クロマトグラフィ (20 分間にわたって 0~80% ヘプタンから 3:1 *Isopropanol* / *Methanol* 勾配) によって精製すると、標題化合物 (45 mg、収率 33%) が黄色固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 695$.

【0873】

工程 2: 1 - (2-シアノフェニル) - *N* - [2-フルオロ-4 - [2 - [[(3*S*, 5*S*) - 5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] - 8-イソプロピル-7-オキソ-ブテリジン-6-イル] フェニル] メタンスルホンアミド

【化 267】



【0874】

tert-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [[6 - [4 - [(2-シアノフェニル) メチルスルホニルアミノ] - 3-フルオロフェニル] - 8-イソプロピル-7-オキソ-ブテリジン-2-イル] アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (45 mg、0.06 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4*N* HCl (81 μ L、0.32 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮して乾燥させ、逆相 HPLC を介して精製すると、標題化合物 (31.5 mg、収率 82%) が得られた。

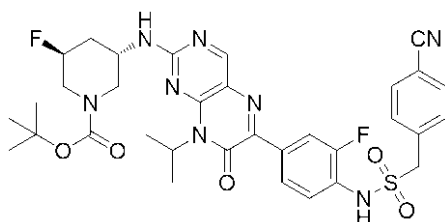
【0875】

実施例 81: 1 - (4-シアノフェニル) - *N* - [2-フルオロ-4 - [2 - [[(3*S*, 5*S*) - 5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] - 8-イソプロピル-7-オキソ-ブテリジン-6-イル] フェニル] メタンスルホンアミド (化合物 81)

【0876】

工程 1: *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [[6 - [4 - [(4-シアノフェニル) メチルスルホニルアミノ] - 3-フルオロフェニル] - 8-イソプロピル-7-オキソ-ブテリジン-2-イル] アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 268】



【0877】

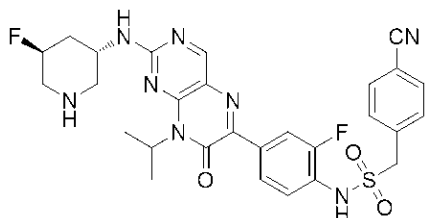
ピリジン (0.8 mL) 中の *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - [[6 - (4-アミノ-3-フルオロフェニル) - 8-イソプロピル-7-オキソ-ブテリジン-2-イル] アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (100 mg、0.19 mmol) の溶液に、(4-シアノフェニル) メタンスルホニルクロリド (66 mg、

0.29 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、濃縮して乾燥させ、順相クロマトグラフィ (20 分間にわたって 0~80% ヘプタン~3:1 *i*Pr/MeOH 勾配) によって精製すると、標題化合物 (45 mg、収率 33%) が黄色固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 695$.

【0878】

工程 2: 1-(4-シアノフェニル)-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3*S*, 5*S*)-5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,3,4,5-テヒダリン-6-イル]フェニル]メタンスルホンアミド

【化 269】



10

【0879】

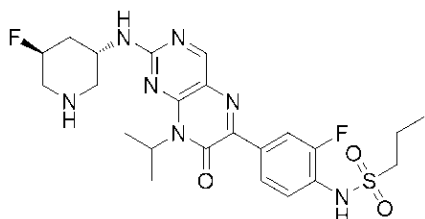
tert-ブチル (3*S*, 5*S*)-3-[[6-[4-[(4-シアノフェニル)メチルスルホニルアミノ]-3-フルオロフェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,3,4,5-テヒダリン-2-イル]アミノ]-5-フルオロ-1-カルボキシレート (45 mg、0.06 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4*N* HCl (81 μ L、0.32 mmol) を添加した。反応物を室温で一晩攪拌し、次いで、濃縮して乾燥させ、逆相 HPLC を介して精製すると、標題化合物 (21.4 mg、収率 56%) が得られた。

20

【0880】

実施例 82: N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3*S*, 5*S*)-5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,3,4,5-テヒダリン-6-イル]フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (化合物 82)

【化 270】



30

【0881】

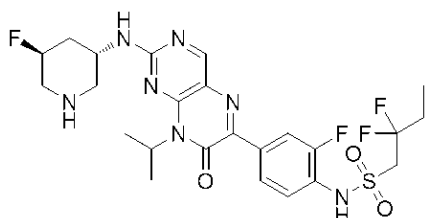
標題化合物を実施例 80 に従って調製した。これにより、標題化合物 (25.3 mg、収率 50%) が黄色固体として得られる。

【0882】

実施例 83: 2,2-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3*S*, 5*S*)-5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-2,3,4,5-テヒダリン-6-イル]フェニル]ブタン-1-スルホンアミド (化合物 83)

40

【化 271】



50

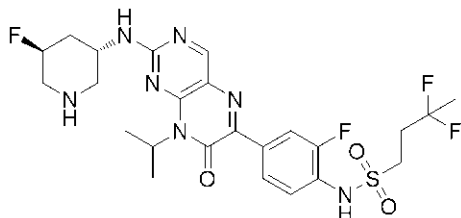
【0883】

標題化合物を実施例80に従って調製した。これにより、標題化合物（8.6mg、収率20%）が黄色固体として得られる。

【0884】

実施例84：3,3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S,5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]ブタン-1-スルホンアミド（化合物84）

【化272】



10

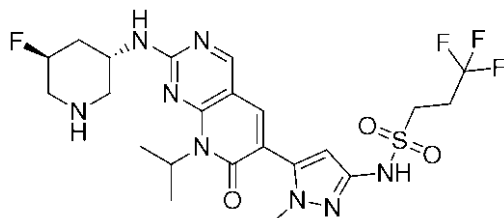
【0885】

標題化合物を実施例80に従って調製した。これにより、標題化合物（28.9mg、収率76%）が黄色固体として得られる。

【0886】

実施例85：3,3-ジフルオロ-N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S,5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]フェニル]ブタン-1-スルホンアミド（化合物85）

【化273】



20

30

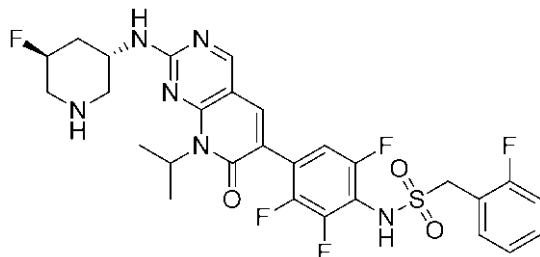
【0887】

標題化合物を実施例86に従って調製した。

【0888】

実施例86：1-(2-フルオロフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタン-スルホンアミド（化合物86）

【化274】



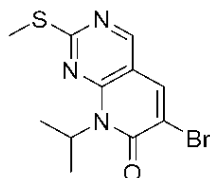
40

【0889】

工程1：6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

50

【化 275】



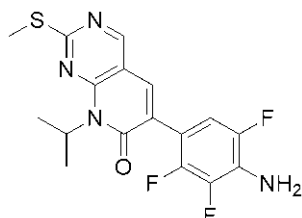
【0890】

DMF (24.5 mL) 中の 6-ブロモ-4-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (2.00 g、7.36 mmol) 及び炭酸カリウム (2.04 g、14.72 mmol) の溶液に、ヨウ化イソプロピル (1.29 mL、12.88 mmol) をゆっくり添加した。次いで、反応混合物を 25℃ で 18 時間撹拌した。反応物を 1N 水溶液でクエンチした。NH₄Cl (15 mL) を添加し、25℃ で 18 時間撹拌した。固体を濾過によって回収し、水 (2×5 mL) 及び 5% 酢酸エチルのヘプタン溶液 (10 mL) で洗浄し、高真空下で乾燥させると、標題化合物 (1.91 g、収率 83%) が白色固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 314.0; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.86 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 5.83–5.67 (m, 1H), 2.61 (s, 3H), 1.55 (d, J = 7.0 Hz, 6H).

【0891】

工程 2: 6-(4-アミノ-2, 3, 5-トリフルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン

【化 276】



【0892】

1, 4-ジオキサン (4 mL) 中の 6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (A, 250 mg, 0.80 mmol)、フッ化セシウム (365 mg、2.40 mmol)、ビス(ジ-tert-ブチル(4-ジメチルアミノフェニル)ホスフィン)ジクロロパラジウム(II) (57 mg、0.08 mmol) 及び 2, 3, 6-トリフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (481 mg、1.76 mmol) の溶液を 80℃ で 18 時間撹拌した。反応混合物を水 (10 mL) 及びジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、標題化合物 (115 mg、収率 38%) を黒色半固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 381.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.89 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.09 (dd, J = 11.8, 6.1 Hz, 1H), 5.82 (s, 2H), 5.79–5.71 (m, 1H), 2.62 (s, 3H), 1.57 (d, J = 6.8 Hz, 6H).

【0893】

工程 3: 1-(2-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド

10

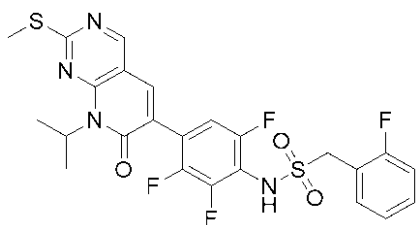
20

30

40

50

【化 2 7 7】



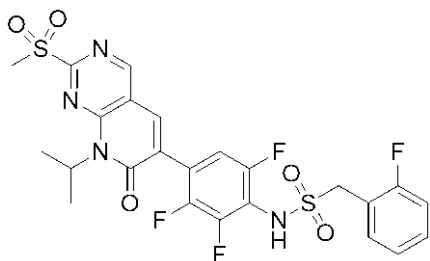
【0 8 9 4】

ジクロロメタン（1.49 mL）中の6-（4-アミノ-2,3,5-トリフルオロフェニル）-8-イソプロピル-2-（メチルチオ）ピリド[2,3-d]ピリミジン-7（8 H）-オン（113 mg、0.297 mmol）、（2-フルオロフェニル）メタンスルホニルクロリド（93 mg、0.446 mmol）及びピリジン（0.12 mL、1.485 mmol）の0℃に冷却した溶液を0℃～室温で18時間撹拌した。2-フルオロフェニル）メタンスルホニルクロリド（50 mg、0.240 mmol）を添加し、混合物を0℃～室温で4時間撹拌した。水（0.5 mL）、MeOH（0.5 mL）及び炭酸カリウム（166 mg、1.20 mmol）を添加し、混合物を25℃で18時間撹拌した。粗混合物を分取HPLCによって精製すると、標題化合物（118 mg、収率72%）がベージュ色固体として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=553.2；¹H NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 10.15（s，1H），8.93（s，1H），8.17（s，1H），7.53（t，J=7.6 Hz，1H），7.49-7.37（m，2H），7.32-7.21（m，2H），5.81-5.73（m，1H），4.61（s，2H），2.64（s，3H），1.59（d，J=6.8 Hz，6H）。

【0 8 9 5】

工程4：1-（2-フルオロフェニル）-N-（2,3,6-トリフルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド

【化 2 7 8】



【0 8 9 6】

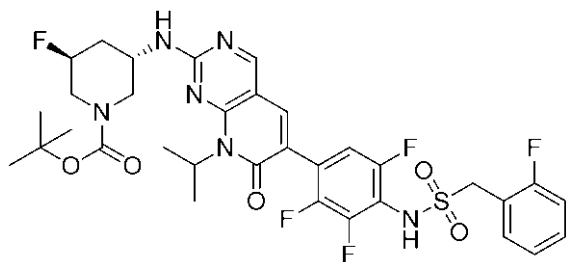
1,4-ジオキサン（1.40 mL）中の1-（2-フルオロフェニル）-N-（2,3,6-トリフルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（114 mg、0.206 mmol）の溶液に、オキソン（279 mg、0.454 mmol）及び水（0.35 mL）を添加した。反応混合物を25℃で18時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン（5 mL）、ブライン（2 mL）及びNa₂S₂O₃の1 N水溶液（0.4 mL）で希釈した。水層をジクロロメタン（2×5 mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、減圧下で濃縮して、標題化合物（136 mg、収率113%）を黒色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=585.3。

【0 8 9 7】

工程5：tert-ブチル（3S,5S）-3-フルオロ-5-（（8-イソプロピル

－7－オキソ－6－（2，3，5－トリフルオロ－4－（（2－フルオロフェニル）メチル）スルホンアミド）フェニル）－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－2－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレート

【化279】



10

【0898】

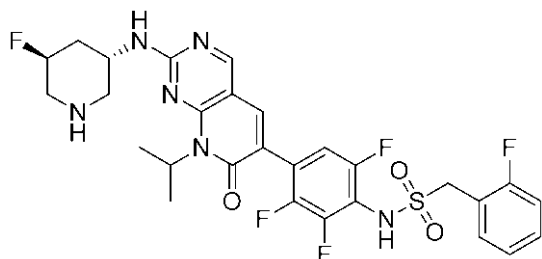
DMSO（0.385mL）中の1－（2－フルオロフェニル）－N－（2，3，6－トリフルオロ－4－（8－イソプロピル－2－（メチルスルホニル）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）フェニル）メタンスルホンアミド（45mg、0.077mmol）、フッ化セシウム（35mg、0.231mmol）、DIEA（0.040mL、0.231mmol）及びtert-ブチル（3S，5S）－3－アミノ－5－フルオロ－ピペリジン－1－カルボキシレート（19mg、0.085mmol）の溶液を、60℃で18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン（3mL）、NH₄Cl（10mL）の1N水溶液及び水（10mL）で希釈した。水層をジクロロメタン（3mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、標題化合物（80mg、収率144%）がベージュ色固体として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=723.4.

20

【0899】

工程6：1－（2－フルオロフェニル）－N－（2，3，6－トリフルオロ－4－（2－（（3S，5S）－5－フルオロピペリジン－3－イル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）フェニル）メタンスルホンアミド

【化280】



30

【0900】

ジクロロメタン（0.38mL）中のtert-ブチル（3S，5S）－3－フルオロ－5－（（8－イソプロピル－7－オキソ－6－（2，3，5トリフルオロ－4－（（2－フルオロフェニル）メチル）スルホンアミド）フェニル）－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－2－イル）アミノ）ピペリジン－1－カルボキシレート（80mg、0.077mmol）に、TFA（0.059mL、0.770mmol）をゆっくり添加した。反応混合物を25℃で18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン（5mL）、NaHCO₃の1N水溶液（1mL）及びNH₄Clの1N水溶液（0.5mL）で希釈した。水層をジクロロメタン中の10%メタノール（2×3mL）で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物（29mg、収率61%）をベージュ色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=623.2；¹H NMR（400MHz，DMSO-d₆）δ8.68（s，1

40

50

H), 8.01 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 5.85-5.68 (m, 1H), 5.07-4.85 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39-4.18 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 1H), 1.55 (dd, J=14.5, 6.8 Hz, 6H).

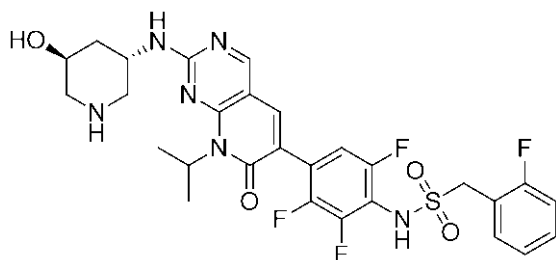
【0901】

実施例87：1-(2-フルオロフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタン

10

スルホンアミド (trans ラセミ混合物) (化合物87)

【化281】



20

【0902】

標題化合物を実施例86に従って調製した。

【0903】

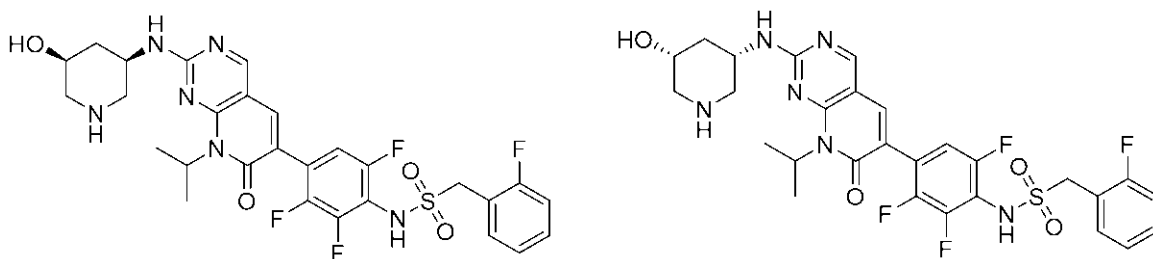
実施例88及び実施例89：1-(2-フルオロフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3R,5S)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタン

30

スルホンアミド及び1-(2-フルオロフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5R)-5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタン

スルホンアミド (化合物88) 及び (化合物89)

【化282】



40

【0904】

標題化合物は、1-(2-フルオロフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((5-ヒドロキシピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタン

スルホンアミド シスラセミ混合物のキラルSFC分離後に得られた。絶対立体化学を細胞効力に基づいて割り当てた。

【0905】

ピーク1：LCMS (ESI) : [M+H]⁺=621.2 ; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.

50

7.3 (m, 1H), 7.53 (td, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.41–7.31 (m, 1H), 7.23–7.08 (m, 3H), 5.82–5.65 (m, 1H), 5.22–5.12 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20–3.97 (m, 1H), 3.74–3.62 (m, 1H), 3.12–2.90 (m, 2H), 2.47–2.35 (m, 2H), 2.25–2.10 (m, 1H), 1.62–1.42 (m, 7H); $t_R=1.25$ 分, Chiralpak IE, $CO_2:EtOH(0.1\%NH_4OH)=55:45$.

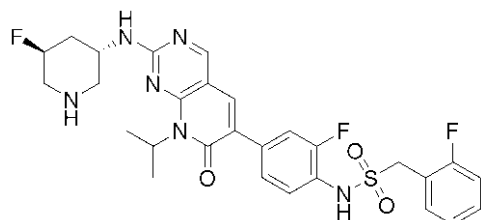
【0906】

ピーク2: LCMS (ESI): $[M+H]^+=621.2$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91–7.83 (m, 1H), 7.53 (td, $J=7.6, 1.8$ Hz, 1H), 7.47–7.37 (m, 1H), 7.32–7.18 (m, 3H), 5.82–5.68 (m, 1H), 5.50–5.35 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.30–4.10 (m, 1H), 3.90–3.70 (m, 1H), 3.25–3.15 (m, 2H), 2.77–2.55 (m, 2H), 2.27–2.12 (m, 1H), 1.65–1.45 (m, 7H). $t_R=1.81$ 分, Chiralpak IE, $CO_2:EtOH(0.1\%NH_4OH)=55:45$.

【0907】

実施例90: N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド (化合物90)

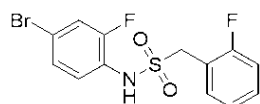
【化283】



【0908】

工程1: N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド

【化284】



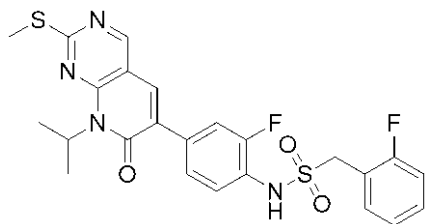
【0909】

ジクロロメタン (5.0 mL) 中の4-ブromo-2-フルオロアニリン (190 mg、1.00 mmol)、(2-フルオロフェニル)メタンスルホニルクロリド (313 mg、1.50 mmol) 及びピリジン (0.40 mL、5.00 mmol) の0℃に冷却した溶液を0℃～室温で3時間攪拌した。粗混合物を分取HPLCによって精製すると、標題化合物 (283 mg、収率78%) がベージュ色固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+=362.0$; ^1H NMR (400 MHz, $DMSO-d_6$) δ 9.98 (s, 1H), 7.61 (dd, $J=10.0, 2.2$ Hz, 1H), 7.47–7.38 (m, 2H), 7.37–7.26 (m, 2H), 7.25–7.17 (m, 2H), 4.56 (s, 2H).

【0910】

工程2: N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オ

キソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド
【化285】



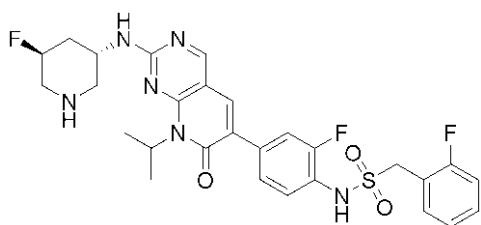
【0911】

1, 4-ジオキサン (1.33 mL) 中の N-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド (145 mg、0.40 mmol)、ビス(ジフェニルホスフィノ) フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (16.5 mg、0.02 mmol)、ビス(ピナコラト) ジボロン (132 mg、0.520 mmol) 及び酢酸カリウム (118 mg、1.20 mmol) の溶液を 80℃ で 4 時間撹拌した。リン酸カリウム (170 mg、0.80 mmol)、SPhos Pd G3 (16 mg、0.02 mmol)、6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (126 mg、0.40 mmol) 及び水 (0.13 mL) を添加し、混合物を 80℃ で 18 時間撹拌した。粗混合物を分取 HPLC によって精製すると、標題化合物 (124 mg、収率 60%) がベージュ色固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 517.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (dd, $J=12.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.54-7.36 (m, 4H), 7.28-7.19 (m, 2H), 5.83-5.73 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 2.63 (s, 3H), 1.60 (d, $J=6.9$ Hz, 6H).

【0912】

工程3~5: N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド

【化286】



【0913】

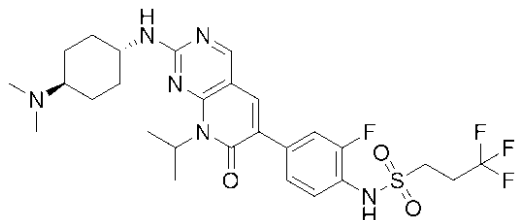
N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド から出発し、実施例86の工程4~6に続いて、標題化合物をベージュ色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 587.2$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72-8.59 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=12.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.51-7.32 (m, 4H), 7.28-7.18 (m, 2H), 5.85-5.69 (m, 1H), 4.92-4.75 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27-4.10 (m, 1H), 3.10-2.90 (m, 2H), 2.81-2.65 (m, 1H), 2.57-2.52 (m, 1H), 2.28

− 2.10 (m, 1H), 1.93–1.70 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 6H).

【0914】

実施例 91: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (化合物 91)

【化287】

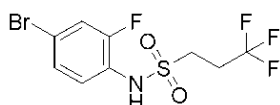


10

【0915】

工程 1: N-(4-ブromo-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化288】



20

【0916】

ジクロロメタン (25.0 mL) 中の 4-ブromo-2-フルオロアニリン (950 mg、5.00 mmol)、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド (1470 mg、7.50 mmol) 及びピリジン (2.02 mL、25.00 mmol) の 0℃ に冷却した溶液を 0℃～室温で 18 時間攪拌した。反応混合物を水 (10 mL)、HCl の 2*N* 水溶液 (13 mL) 及びジクロロメタン (25 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸イソプロピル/ヘプタン中 10% メタノール) によって精製して、標題化合物 (1522 mg、収率 87%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): [M-H]⁻ = 347.9; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 10.06 (s, 1H), 7.67 (dd, *J* = 10.0, 2.1 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.6, 2.1 Hz, 1H), 7.37 (t, *J* = 8.5 Hz, 1H), 3.44–3.35 (m, 2H), 2.86–2.69 (m, 2H).

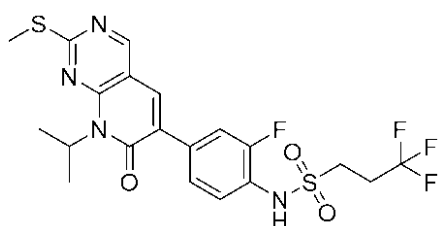
30

【0917】

工程 2: 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

40

【化289】



【0918】

1,4-ジオキサン (5.0 mL) 中の 6-ブromo-8-イソプロピル-2-(メチル

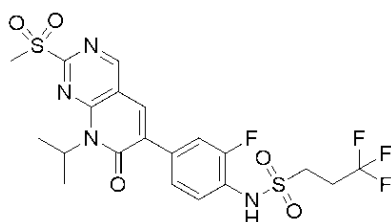
50

チオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (471mg、1.50mmol)、cataCxiu Pd G4 (56mg、0.075mmol)、ビス(ピナコラト) ジボロン (495mg、1.95mmol) 及び酢酸カリウム (442mg、4.50mmol) の溶液を60℃で18時間撹拌した。2.0mLの反応混合物を、ジオキサン (1.0mL) 及び水 (0.30mL) 中のN-(4-ブロモ-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (210mg、0.600mmol)、リン酸カリウム (255mg、1.20mmol) 及びSPhos Pd G3 (23.4mg、0.075mmol) の溶液に添加した。反応混合物を60℃で18時間撹拌した。反応混合物を、NH₄Clの1N水溶液 (5mL) 及びジクロロメタン中の10%メタノール (5mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の10%メタノール (2×5mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (シリカゲル、酢酸イソプロピル/ヘプタン中10%メタノール) によって精製して、標題化合物 (306mg、収率100%) をベージュ色の油状物として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 505.2.

【0919】

工程3: 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド

【化290】



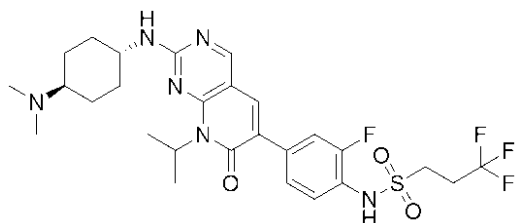
【0920】

1, 4-ジオキサン (4.0mL) 中の3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド (306mg、0.60mmol) の溶液に、オキソン (811mg、1.32mmol) 及び水 (1.0mL) を添加した。反応混合物を25℃で18時間撹拌した。反応混合物をジクロロメタン (5mL)、ブライン (4mL) 及びNa₂S₂O₃の1N水溶液 (1.4mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (2×5mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮すると、標題化合物 (305mg、収率95%) が褐色半固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 537.2.

【0921】

工程4: N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化291】



【0922】

10

20

30

40

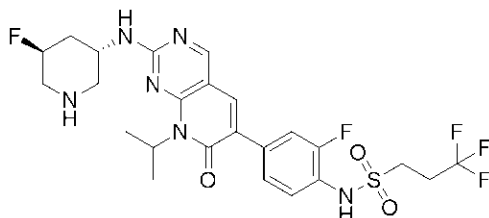
50

DMSO (1.5 mL) 中の 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド (152 mg、0.30 mmol)、フッ化セシウム (137 mg、0.90 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.157 mL、0.90 mmol) 及び (1r, 4r)-N¹, N¹-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン (47 mg、0.33 mmol) の溶液を 60℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (5 mL)、NH₄Cl (3 mL) の 1 N 水溶液及び水 (15 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、標題化合物 (52 mg、収率 29%) をベージュ色固体として得た。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 599.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.64 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 7.62 (dd, J = 12.3, 1.9 Hz, 1H), 7.48 (dd, J = 8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J = 8.4 Hz, 1H), 5.84–5.66 (m, 1H), 3.90–3.68 (m, 1H), 3.22–3.01 (m, 2H), 2.88–2.71 (m, 3H), 2.58 (s, 6H), 2.13–1.93 (m, 4H), 1.62–1.51 (m, 6H), 1.50–1.31 (m, 4H).

【0923】

実施例 92 : 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド (化合物 92)

【化 292】



【0924】

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミドから出発し、実施例 86 の工程 5~6 に続いて、標題化合物をベージュ色の固体として得た。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 575.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.71 (br s, 1H), 8.08 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (dd, J = 12.1, 1.9 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 8.4, 1.9 Hz, 1H), 7.45 (t, J = 8.3 Hz, 1H), 5.86–5.76 (m, 1H), 5.30–5.10 (m, 1H), 4.58–4.34 (m, 1H), 3.56–3.37 (m, 4H), 3.21–3.11 (m, 1H), 2.90–2.73 (m, 3H), 2.40–2.25 (m, 1H), 2.00–1.77 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 6H).

【0925】

実施例 93 : 1-(2-フルオロフェニル)-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル) アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ピリジン-2-イル) メタンスルホンアミド (化合物 93)

10

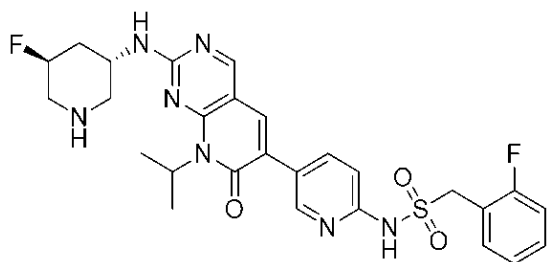
20

30

40

50

【化 2 9 3】



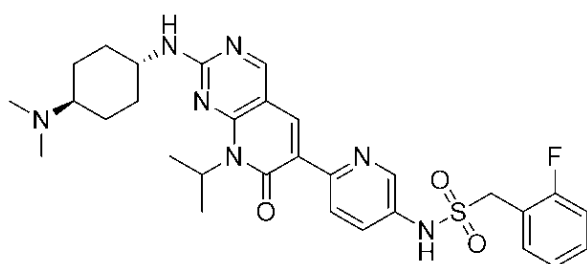
【 0 9 2 6】

標題化合物を実施例 9 0 に従って調製した。

【 0 9 2 7】

実施例 9 4 : N - (6 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) メタンスルホンアミド (化合物 9 4)

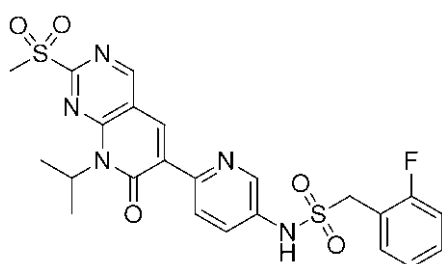
【化 2 9 4】



【 0 9 2 8】

工程 1 ~ 3 : 1 - (2 - フルオロフェニル) - N - (6 - (8 - イソプロピル - 2 - (メチルスルホニル) - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル) メタンスルホンアミド

【化 2 9 5】



【 0 9 2 9】

6 - ブロモピリジン - 3 - アミンから開始し、実施例 9 0 の工程 1 ~ 3 に続いて、標題化合物を褐色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 532.2$.

【 0 9 3 0】

工程 4 : N - (6 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリジン - 3 - イル) - 1 - (2 - フルオロフェニル) メタンスルホンアミド

10

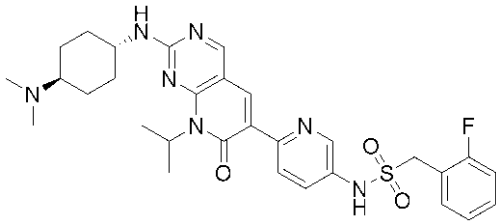
20

30

40

50

【化 2 9 6】



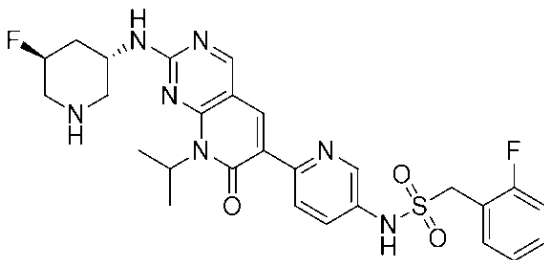
【0 9 3 1】

1 - (2-フルオロフェニル) - N - (6 - (8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミドから出発し、実施例 91 の工程 4 に続いて、標題化合物をベージュ色の固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 594.3$; ^1H NMR (400 MHz, CD_3OD-d_4) δ 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, $J=2.6$ Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.60 (dd, $J=8.7, 2.7$ Hz, 1H), 7.45 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.34 (q, $J=7.1, 6.5$ Hz, 1H), 7.16 (t, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.06 (t, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.98-5.82 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.93-3.80 (m, 1H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.27-2.13 (m, 2H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.68-1.64 (m, 4H), 1.29 (s, 6H).

【0 9 3 2】

実施例 95: 1 - (2-フルオロフェニル) - N - (6 - (2 - ((3S, 5S) - 5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド (化合物 95)

【化 2 9 7】



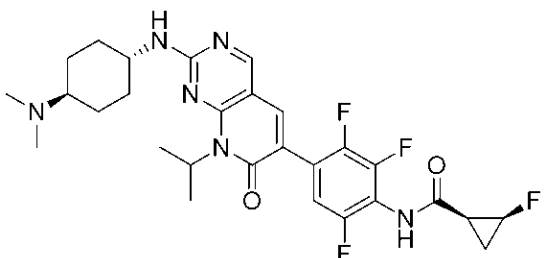
【0 9 3 3】

標題化合物を実施例 90 に従って調製した。

【0 9 3 4】

実施例 96: (1S, 2S) - N - (4 - (2 - ((1r, 4r) - 4 - (ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ) - 8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル) - 2, 3, 6-トリフルオロフェニル) - 2-フルオロシクロプロパン-1-カルボキサミド 化合物 96

【化 2 9 8】



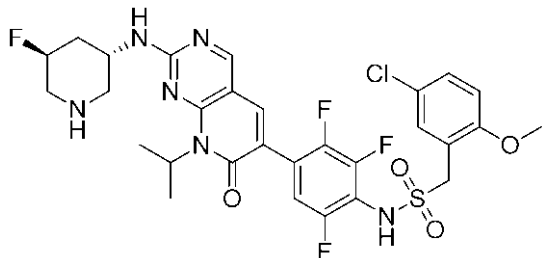
【0935】

標題化合物を実施例58に従って調製し、標題化合物（41.3mg、収率31.4%）を白色固体として得た。

【0936】

実施例97：1-（5-クロロ-2-メトキシフェニル）-N-（2,3,6-トリフルオロ-4-（2-（（3S,5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物97

【化299】

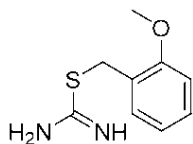


10

【0937】

工程1：2-メトキシベンジルカルバミミドチオエート

【化300】



20

【0938】

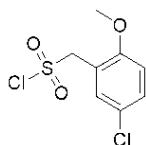
ジクロロメタン（90mL）中の2-メトキシベンジルアルコール（3.0g、22mmol）の溶液に、メタンスルホンクロリド（2.6mL、34mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（10mL、66mmol）を加え、室温で2時間撹拌した。溶液をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣をアセトン（100mL）で希釈した。次いで、チオ尿素（1.0g、13mmol）を添加した。溶液を60℃で16時間撹拌した。固体を濾過によって回収すると、標題化合物（2.3g、収率97.5%）が白色固体として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=197.0

30

【0939】

工程2：（5-クロロ-2-メトキシフェニル）メタンスルホンクロリド

【化301】



40

【0940】

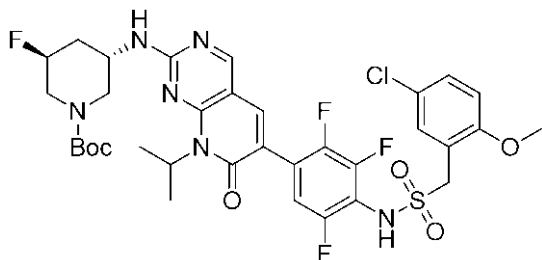
アセトニトリル（10mL）中の2-メトキシベンジルカルバミミドチオアート（120mg、0.61mmol）の混合物に、塩酸（0.3mL、0.6mmol、2M）を加えた。混合物を室温で5分間撹拌した。アセトニトリル（1mL）中の亜塩素酸tert-ブチル（0.28mL、2.2mmol）を0℃で滴下した。溶液を0℃で20分間撹拌した。溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。溶液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、標題化合物（120mg、収率76.9%）が無色油として得られた。

50

【0941】

工程3: *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - ((6 - (4 - ((5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) メチル) スルホンアミド) - 2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - *d*] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート

【化302】



10

【0942】

ピリジン (1 mL) 中の *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - ((6 - (4 - アミノ - 2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - ピリド [2, 3 - *d*] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (100 mg, 0.18 mmol) の溶液に、(5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) メタンスルホンクロリド (240 mg, 0.94 mmol) を添加した。溶液を室温で1時間攪拌した。反応物をジクロロメタンで希釈し、ブラインで洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、高減圧下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (40% - 80%) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (110 mg, 収率 78.7%) を淡黄色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 769.2$.

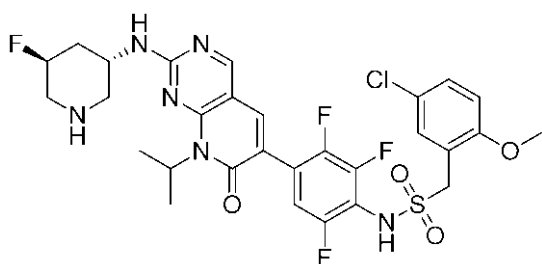
20

【0943】

工程4: 1 - (5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) - *N* - (2, 3, 6 - トリフルオロ - 4 - (2 - ((3*S*, 5*S*) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - *d*] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物 97

30

【化303】



【0944】

ジクロロメタン (3 mL) 中の *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*) - 3 - ((6 - (4 - ((5 - クロロ - 2 - メトキシフェニル) メチル) スルホンアミド) - 2, 3, 5 - トリフルオロフェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - *d*] ピリミジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (100 mg, 0.13 mmol) の溶液に、1, 4 - ジオキサン中の 4*M* HCl (3 mL, 12 mmol) を添加した。溶液を室温で30分間攪拌した。溶液を真空下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、標題化合物 (25.8 mg, 収率 28.1%) を白色固体及び HCl 塩として得た。

40

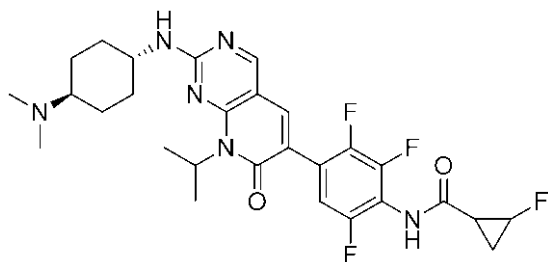
【0945】

実施例 98: *N* - (4 - (2 - ((1*r*, 4*r*) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘ

50

キシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 - トリフルオロフェニル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド 化合物 9 8

【化 3 0 4】



10

【0 9 4 6】

標題化合物を実施例 5 8 に従って調製した。残渣を分取 H P L C 及びキラル H P L C により精製し、標題化合物を得た。キラル H P L C 後、2 つのピークを分離した。速いピークには異性体 1 が割り当てられた。遅いピークには異性体 2 が割り当てられた。

【0 9 4 7】

白色固体として N - (4 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 トリフルオロフェニル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド (異性体 1) (2 4 . 3 m g 、 収率 1 0 . 3 %) 。 (r t = 1 . 9 1 3 分 , キラル C e l l u l o s e - S B 4 . 6 * 1 0 0 m m 3 μ m , H e x (0 . 1 % D E A) : E t O H = 5 0 : 5 0 ; 1 m L / 分) 。

20

【0 9 4 8】

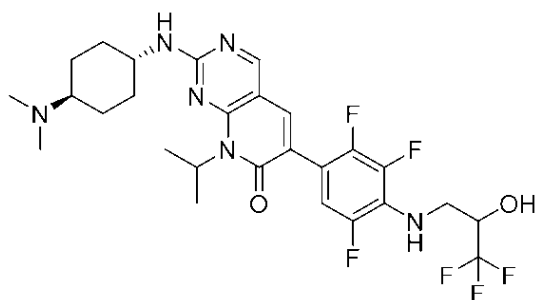
白色固体として N - (4 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2, 3, 6 トリフルオロフェニル) - 2 - フルオロシクロプロパン - 1 - カルボキサミド (異性体 2) (3 1 . 1 m g 、 収率 1 3 . 2 %) 。 (r t = 1 . 9 1 3 分 , キラル C e l l u l o s e - S B 4 . 6 * 1 0 0 m m 3 μ m , H e x (0 . 1 % D E A) : E t O H = 5 0 : 5 0 ; 1 m L / 分) 。

30

【0 9 4 9】

実施例 9 9 : 2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 6 - (2, 3, 5 - トリフルオロ - 4 - ((3, 3, 3 - トリフルオロ - 2 - ヒドロキシプロピル) アミノ) フェニル) ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 (8 H) - オン 化合物 9 9

【化 3 0 5】



40

【0 9 5 0】

メチルアルコール (5 m L) 中の 6 - (4 - アミノ - 2, 3, 5 トリフルオロフェニル) - 2 - ((4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - ピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 7 - オン (2 0 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) 及びトリフルオロメタンスルホン酸カルシウム (4 3 0 m g 、 1 . 3 m m o l) の混合物に、1, 1

50

、1-トリフルオロ-2,3-エポキシプロパン(120mg、1.07mmol)を添加し、50℃で72時間攪拌した。固体をフィルタにかけて除き、濾液を真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLC及びキラルHPLCによって精製して、標題化合物を得た。キラルHPLC後、2つのピークを分離した。

【0951】

2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-6-(2,3,5-トリフルオロ-4-((3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン(異性体1)(24.1mg、収率9.7%)を淡黄色固体として得た。(rt=3.015分, chiralpak IG-3, 4.6×100mm 3μm, (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA&0.1%FA):EtOH=80:20;1mL/分)。

10

【0952】

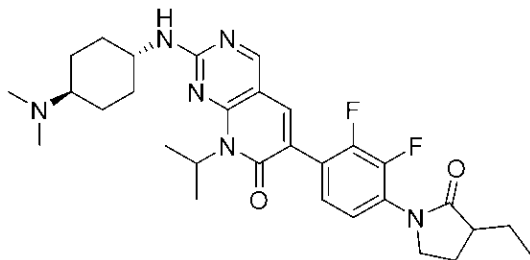
2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-6-(2,3,5-トリフルオロ-4-((3,3,3-トリフルオロ-2-ヒドロキシプロピル)アミノ)フェニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン(異性体2)(22.6mg、収率9.1%)を淡黄色固体として得た。(rt=4.141分, chiralpak IG-3, 4.6×100mm 3μm, (Hex:DCM=3:1)(0.1%DEA&0.1%FA):EtOH=80:20;1mL/分)。

20

【0953】

実施例100: 2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-6-(4-(3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン化合物100

【化306】

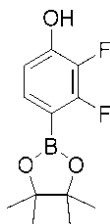


30

【0954】

工程1: 2,3-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール

【化307】



40

【0955】

窒素下で、1,4-ジオキサン(20mL)中の4-ブromo-2,3-ジフルオロフェノール(1.0g、4.78mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン(1.34g、5.28mmol)、酢酸カリウム(1.41g、14.39mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(350mg、0.

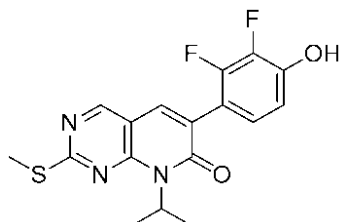
50

48 mmol) の溶液を 85℃で 4 時間撹拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (1／5) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (430 mg、収率 35.1%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): $[M-H]^- = 255.1$.

【0956】

工程 2: 6-(2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

【化308】



10

【0957】

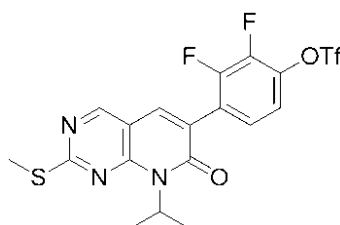
窒素下で、1,4-ジオキサラン (25 mL) 及び水 (5 mL) 中の 6-ブロモ-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (500 mg、1.59 mmol)、2,3-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)フェノール (430 mg、1.68 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム (II) (125 mg、0.17 mmol)、炭酸ナトリウム (500 mg、4.72 mmol) の溶液を 85℃で 4 時間撹拌した。溶媒を除去した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (1:1) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (410 mg、収率 70.9%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 364.2$.

20

【0958】

工程 3: 2,3-ジフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート

【化309】



30

【0959】

ジクロロメタン (20 mL) 中の 6-(2,3-ジフルオロ-4-ヒドロキシフェニル)-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (410 mg、1.13 mmol) 及び N-フェニルビス(トリフルオロメタンスルホンイミド) (600 mg、1.68 mmol) の溶液に、室温で triethylamine (0.3 mL、2.16 mmol) を添加し、同じ温度で 4 時間撹拌した。反応物をブラインでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。溶媒を真空下において除去した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (1／5) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (400 mg、収率 71.6%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 496.1$.

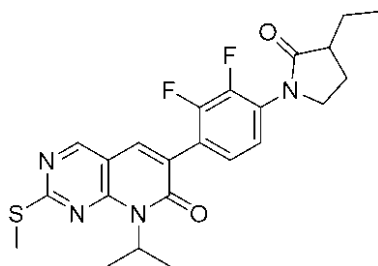
40

【0960】

50

工程 4：6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2，3-ジフルオロフェニル）-8-イソプロピル-2-（メチルチオ）ピリド[2，3-d]ピリミジン-7（8H）-オン

【化 3 1 0】



10

【0 9 6 1】

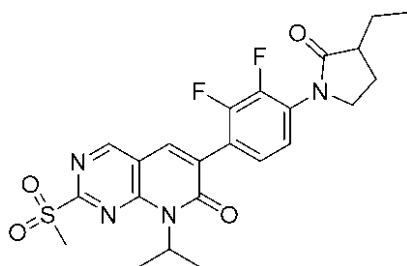
窒素下、トルエン（20 mL）中の2，3-ジフルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニルトリフルオロメタンスルホネート（400 mg、0.81 mmol）、3-エチルピロリジン-2-オン（120 mg、1.06 mmol）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（0）（70 mg、0.08 mmol）、キサントホス（90 mg、0.16 mmol）、炭酸セシウム（800 mg、2.45 mmol）の溶液を110℃で4時間撹拌した。固体をフィルタにかけて除いた。濾液を濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／1）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（289 mg、収率78.1%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=459.1.

20

【0 9 6 2】

工程 5：6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2，3-ジフルオロフェニル）-8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）ピリド[2，3-d]ピリミジン-7（8H）-オン

【化 3 1 1】



30

【0 9 6 3】

ジクロロメタン（20 mL）中の6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2，3-ジフルオロフェニル）-8-イソプロピル-2-（メチルチオ）ピリド[2，3-d]ピリミジン-7（8H）-オン（289 mg、0.63 mmol）の溶液に、3-クロロペルオキシ安息香酸（320 mg、1.57 mmol）を0℃で添加し、室温で2時間撹拌した。反応物を亜硫酸水素ナトリウムでクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を飽和炭酸ナトリウムで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させた。溶媒を真空下で除去して、標題化合物（300 mg、収率97%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI，m/z）：[M+H]⁺=491.3.

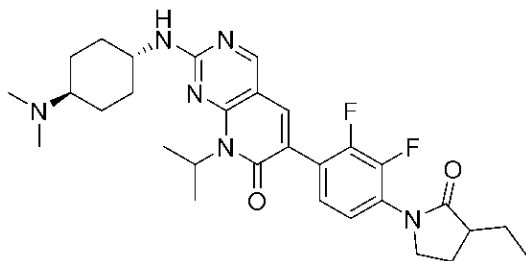
40

【0 9 6 4】

工程 6：2-（（（1r，4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2，3-ジフルオロフェニル）-8-イソプロピルピリド[2，3-d]ピリミジン-7（8H）-オン 化合物 100

50

【化 3 1 2】



【0 9 6 5】

窒素下で、ジメチルスルホキシド（3 mL）中の 6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2,3-ジフルオロフェニル）-8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）ピリド [2,3-d] ピリミジン-7（8H）-オン（300 mg、0.61 mmol）、N⁴, N⁴-ジメチルシクロヘキサン-1,4-ジアミンヒドロクロリド（130 mg、0.73 mmol）、フッ化セシウム（275 mg、1.81 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.3 mL、1.81 mmol）の溶液を 80℃で 2 時間撹拌した。反応をブラインでクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去した。残渣を分取 HPLC 及びキラル HPLC により精製し、標題化合物を得た。キラル HPLC 後、2 つのピークを分離した。

【0 9 6 6】

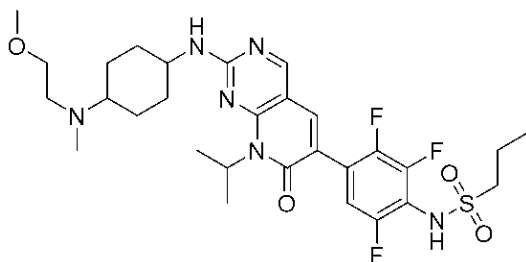
白色固体として 2-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2,3-ジフルオロフェニル）-8-イソプロピルピリド [2,3-d] ピリミジン-7（8H）-オン（異性体 1）（34.3 mg、収率 10.1%）。(rt=1.423 分, CHIRALPAK IC-3, 0.46×5 cm; 3 μm, MeOH (0.1% IPA): DCM=50:50, 1.0 mL/分)。

白色固体として 2-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-6-（4-（3-エチル-2-オキソピロリジン-1-イル）-2,3-ジフルオロフェニル）-8-イソプロピルピリド [2,3-d] ピリミジン-7（8H）-オン（異性体 2）（34.5 mg、収率 10.2%）。(rt=1.789 分, CHIRALPAK IC-3, 0.46×5 cm; 3 μm, MeOH (0.1% IPA): DCM=50:50, 1.0 mL/分)。

【0 9 6 7】

実施例 101: N-（2,3,6-トリフルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（（4-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル）フェニル）プロパン-1-スルホンアミド 化合物 101

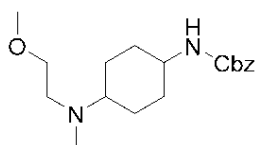
【化 3 1 3】



【0 9 6 8】

工程 1: ベンジル（4-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート

【化 3 1 4】



【0 9 6 9】

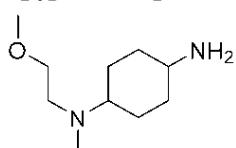
メチルアルコール（30 mL）中のN-（2-メトキシエチル）-N-メチルアミン（1.04 mL、9.65 mmol）及び（4-オキソシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジルエステル（2.0 g、8.1 mmol）の混合物にシアノ水素化ホウ素ナトリウム（3.0 g、48 mmol）を加え、混合物を室温で一晩攪拌した。得られた残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。その有機層を真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン／メタノール（95：5）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（2.2 g、収率84.9%）を無色オイルとして得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=321.2.

10

【0 9 7 0】

工程2：N¹-（2-メトキシエチル）-N¹-メチルシクロヘキサノール-1，4-ジアミン

【化 3 1 5】



20

【0 9 7 1】

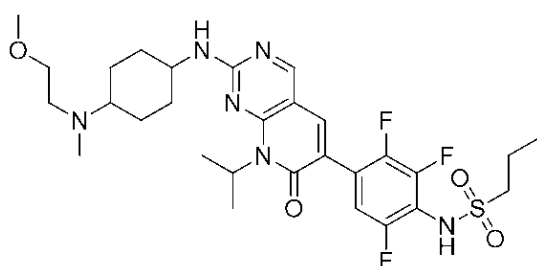
水素下で、メチルアルコール（40 mL）中のN-（4-（2-メトキシエチル（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（2.1 g、6.6 mmol）及びPd/C（2.0 g、1.9 mmol）の混合物を室温で3時間攪拌した。濾過後、濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物（1.2 g、収率98.3%）を無色油状物として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=187.2.

30

【0 9 7 2】

工程3：N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（（4-（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）プロパン-1-スルホンアミド 化合物101

【化 3 1 6】



40

【0 9 7 3】

標題化合物を実施例2に従って調製した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物を得た。2つのピークを単離した。

【0 9 7 4】

黄色固体としてN-（2，3，6トリフルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（（4-（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-7-オキソ

50

ー7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド (異性体1) (74.9 mg、収率15.8%)。

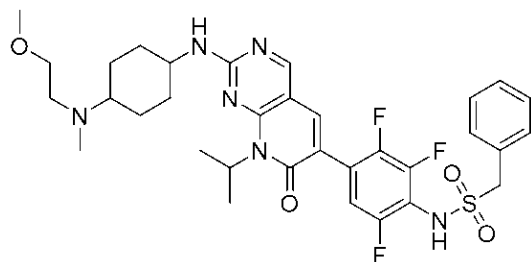
【0975】

黄色固体としてN-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) プロパン-1-スルホンアミド (異性体2) (52.2 mg、収率11.0%)。

【0976】

実施例102: 1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド 化合物102

【化317】



【0977】

標題化合物を実施例101に従って調製した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物を得た。2つのピークを単離した。

【0978】

白色固体として1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド (異性体1) (55.3 mg、収率15.7%)

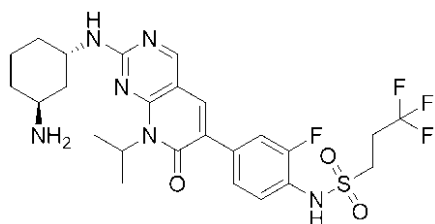
【0979】

淡黄色固体として1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド (異性体2) (30.7 mg、収率8.7%)。

【0980】

実施例103: N-(4-(2-((1S, 3S)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物103

【化318】



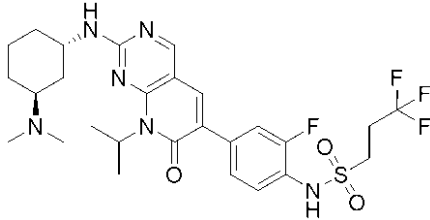
【0981】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物 (47.3 mg、収率55.6%) が白色固体として得られる。

【0982】

実施例104：N-(4-(2-((1S, 3S)-3-アミノシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドヒドロクロリド 化合物104

【化319】



10

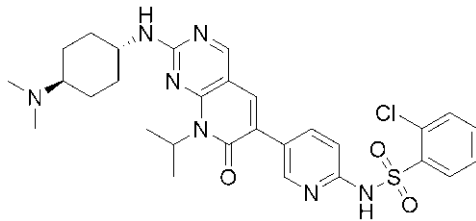
【0983】

標題化合物を実施例2に従って調製した。これにより、標題化合物(60.5mg、収率41.3%)が黄色固体及びHCl塩として得られる。

【0984】

実施例105：2-クロロ-N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物105

【化320】

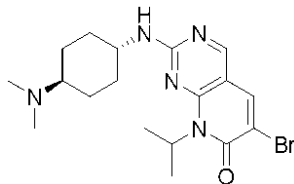


20

【0985】

工程1：6-ブromo-2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

【化321】



30

【0986】

窒素下で、ジメチルスルホキシド(60mL)中の6-ブromo-8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン(6.07g、17mmol)の溶液に、N,N-ジイソプロピルエチルアミン(11.3g、87mmol)及びフッ化セシウム(5.37g、35mmol)を添加し、反応混合物を85℃で1時間攪拌した。残渣を、水/メタノール(4:1)中0.1%重炭酸アンモニウムで溶出する逆相クロマトグラフィによって精製して、標題化合物(4.86g、収率67.9%)を黄色固体として得た。LCMS(ESI): [M+1]⁺=408.3.

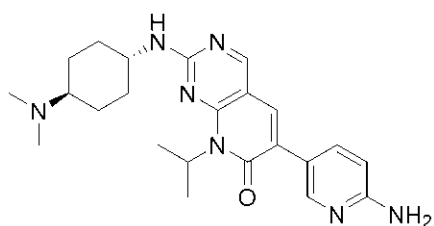
【0987】

工程2：6-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド[2, 3-d]ピリ

40

50

ミジン-7 (8H) -オン
【化322】



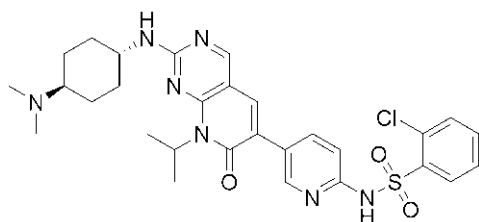
【0988】

窒素下、N, N-ジメチルホルムアミド (8 mL) 及び水 (1.6 mL) 中の6-ブromo-2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] プリミジン-7 (8H) -オン (1.0 g、2.5 mmol) の溶液に、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (180 mg、0.25 mmol)、炭酸ナトリウム (780 mg、7.4 mmol) 及び5-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)-2-ピリジニルアミン (704 mg、3.2 mmol) を室温で添加し、80℃で1時間攪拌した。残渣を、水/メタノール (9:1) 中0.1%重炭酸アンモニウムで溶出する逆相クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (750 mg、収率72.7%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): [M+1]⁺ = 422.3.

【0989】

工程3: 2-クロロ-N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] プリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物105

【化323】



【0990】

窒素下、ピリジン (1 mL) 中の6-(6-アミノピリジン-3-イル)-2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] プリミジン-7 (8H) -オン (100 mg、0.24 mmol) の溶液に、2-クロロベンゼンスルホンクロリド (150 mg、0.71 mmol) を室温で添加し、60℃で1時間攪拌した。残渣を逆相クロマトグラフィ及び分取HPLCによって直接精製して、標題化合物 (27.0 mg、収率19.2%) を黄色固体として得た。

【0991】

実施例106: N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] プリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物106

10

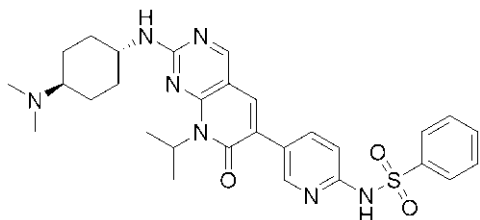
20

30

40

50

【化 3 2 4】



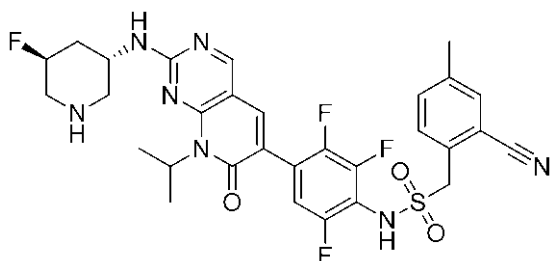
【 0 9 9 2 】

標題化合物を実施例 105 に従って調製した。これにより、標題化合物（25 mg、収率 19 %）が白色固体として得られる。

【 0 9 9 3 】

実施例 107: 1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド 化合物 107

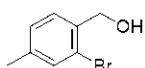
【化 3 2 5】



【 0 9 9 4 】

工程 1 : (2-ブロモ-4-メチルフェニル) メタノール

【化 3 2 6】



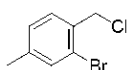
【 0 9 9 5 】

窒素下で、2-ブロモ-4-メチル安息香酸 (2.0 g、9.3 mmol) を含む 1 M ボランのテトラヒドロフラン (30 mL) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。メタノールで反応をクエンチした。反応混合物を 1 M HCl で pH = 3 に調整し、0.5 時間攪拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で pH = 7 に調整した。得られた溶液を酢酸エチルで抽出し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル (1 : 20) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (1.58 g、収率 84.5%) を白色固体として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.49–7.33 (m, 2H), 7.27–7.12 (m, 1H), 5.35 (t, J = 5.6 Hz, 1H), 4.47 (d, J = 5.6 Hz, 2H), 2.29 (s, 3H)。

【 0 9 9 6 】

工程 2 : 2 - ブロモ - 1 - (クロロメチル) - 4 - メチルベンゼン

【化 3 2 7】



【 0 9 9 7 】

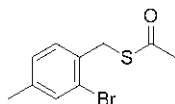
ジクロロメタン（10 mL）中の（2-ブロモ-4-メチル-フェニル）メタノール（

1.54 g、7.66 mmol) の溶液に、塩化チオニル (9.10 g、76.49 mmol) を 0℃ で添加した。得られた溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応物を真空濃縮した。残渣を酢酸エチルに溶解し、食塩水及び飽和炭酸水素ナトリウムで洗浄した。重炭酸ナトリウム溶液。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、標題化合物 (1.38 g、収率 82.1%) が無色油として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.55–7.45 (m, 2H), 7.26–7.18 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 2.31 (s, 3H)。

【0998】

工程 3: S-(2-ブロモ-4-メチルベンジル) エタンチオエート

【化 328】



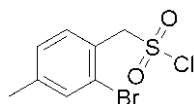
【0999】

N, N-ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 2-ブロモ-1-(クロロメチル)-4-メチルベンゼン (1.20 g、5.47 mmol) 及び炭酸セシウム (2.67 g、8.20 mmol) の混合物に、チオ酢酸カリウム (0.93 g、8.20 mmol) を 0℃ で添加した。得られた溶液を室温で 2 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮すると、標題化合物 (1.20 g、収率 84.7%) が黄色油として得られた。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 7.45 (t, J=1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.18–7.10 (m, 1H), 4.14 (s, 2H), 2.34 (s, 3H), 2.27 (s, 3H)。

【1000】

工程 4: (2-ブロモ-4-メチルフェニル) メタンスルホニルクロリド

【化 329】



【1001】

窒素下、アセトニトリル (2.5 mL) 中の 2M 塩酸 (0.5 mL、1 mmol) の溶液に、N-クロロスクシンイミド (438 mg、3.28 mmol) を添加し、0℃ で 5 分間攪拌した。次いで、アセトニトリル (2.5 mL) 中の S-(2-ブロモ-4-メチルベンジル) エタンチオエート (500 mg、1.93 mmol) の溶液を滴下し、0℃ で 20 分間攪拌した。反応混合物を酢酸エチルに注ぎ入れ、次いでブラインで洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (10%) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (453 mg、収率 82.8%) を黄色オイルとして得た。¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 7.54 (d, J=1.4 Hz, 1H), 7.51 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.26–7.21 (m, 1H), 5.13 (s, 2H), 2.40 (s, 3H)。

【1002】

工程 5: 1-(2-ブロモ-4-メチルフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) メタンスルホンアミド

10

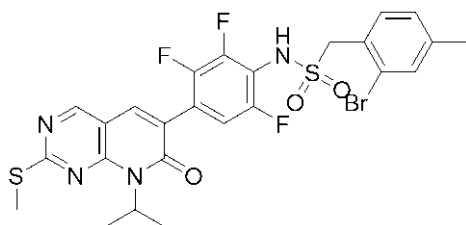
20

30

40

50

【化 3 3 0】



【1 0 0 3】

ピリジン (0.20 mL) 中の 6-(4-アミノ-2,3,5-トリフルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-ピリド [2,3-d] ピリミジン-7-オン (100 mg、0.26 mmol) の混合物に、(2-ブロモ-4-メチルフェニル)メタンスルホンクロリド (253 mg、0.89 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:20) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (107 mg、収率 64.9%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 627.0$.

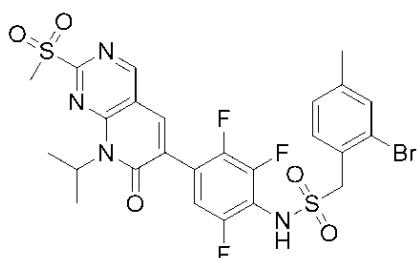
10

【1 0 0 4】

工程 6: 1-(2-ブロモ-4-メチルフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド

20

【化 3 3 1】



30

【1 0 0 5】

ジクロロメタン (2 mL) 中の 1-(2-ブロモ-4-メチルフェニル)-N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-7-オキソ-ピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (200 mg、0.32 mmol) の混合物に、3-クロロペルオキシ安息香酸 (160 mg、0.93 mmol) を添加し、混合物を室温で3時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (70%) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (200 mg、収率 95.1%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 659.0$.

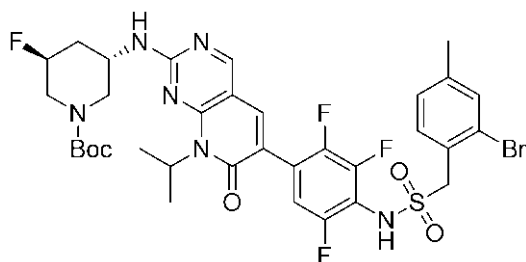
40

【1 0 0 6】

工程 7: tert-ブチル (3S,5S)-3-((6-(4-((2-ブロモ-4-メチルフェニル)メチル)スルホンアミド)-2,3,5-トリフルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 3 3 2】



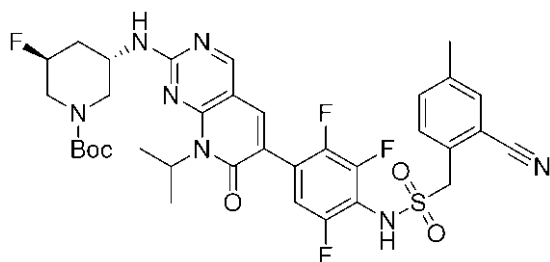
【1 0 0 7】

ジメチルスルホキシド（2 mL）中の 1-（2-ブロモ-4-メチルフェニル）-N-（2, 3, 6-トリフルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド（200 mg、0.30 mmol）、tert-ブチル（3S, 5S）-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート（60 mg、0.27 mmol）、フッ化セシウム（436 mg、2.9 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（124 mg、0.96 mmol）の混合物を、窒素下にて80℃で4時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル（70%）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（167 mg、収率69%）を褐色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=797.2

【1 0 0 8】

工程8：tert-ブチル（3S, 5S）-3-（（6-（4-（（2-シアノ-4-メチルフェニル）メチル）スルホンアミド）-2, 3, 5-トリフルオロフェニル）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化 3 3 3】



【1 0 0 9】

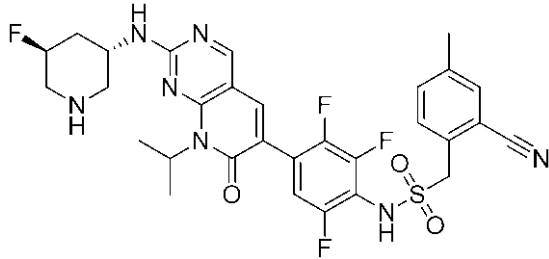
N, N-ジメチルホルムアミド（3 mL）中の tert-ブチル（3S, 5S）-3-（（6-（4-（（2-ブロモ-4-メチルフェニル）メチル）スルホンアミド）-2, 3, 5-トリフルオロフェニル）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-2-イル）アミノ）-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート（250 mg、0.32 mmol）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（240 mg、0.21 mmol）及びシアン化亜鉛（250 mg、2.13 mmol）の混合物を、窒素下にて120℃で4時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を、メチルアルコール/ジクロロメタン（10%）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（130 mg、収率54.5%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=744.3.

【1 0 1 0】

工程9：1-（2-シアノ-4-メチルフェニル）-N-（2, 3, 6-トリフルオロ

－４－（２－（（３Ｓ，５Ｓ）－５－フルオロピペリジン－３－イル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物１０７

【化３３４】



10

【１０１１】

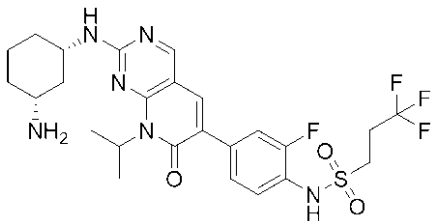
ジクロロメタン（４ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，５Ｓ）－３－（（６－（４－（（２－シアノ－４－メチルフェニル）メチル）スルホンアミド）－２，３，５－トリフルオロフェニル）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（１２８ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物に、ジオキサン（４ｍＬ）中の４Ｍ ＨＣｌを加え、混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を真空下で濃縮し、残渣を分取ＨＰＬＣによって精製して、標題化合物（３０ｍｇ、収率２７．１％）を淡黄色固体として得た。

20

【１０１２】

実施例１０８：Ｎ－（４－（２－（（１Ｓ，３Ｒ）－３－アミノシクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミドヒドロクロリド 化合物１０８

【化３３５】



30

【１０１３】

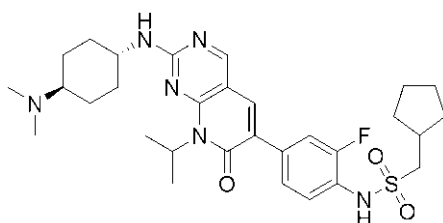
標題化合物を実施例２に従って調製した。これにより、標題化合物（４８．８ｍｇ、収率５３．９％）が黄色固体及びＨＣｌ塩として得られる。

【１０１４】

実施例１０９：１－シクロペンチル－Ｎ－（４－（２－（（１ｒ，４ｒ）－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）メタンスルホンアミド 化合物１０９

40

【化３３６】



【１０１５】

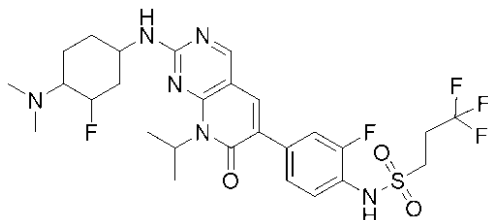
50

標題化合物を実施例 10 に従って調製した。これにより、標題化合物 (26.7 mg、収率 22.6%) が黄色固体として得られる。

【1016】

実施例 110: N-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物 110 化合物 110A 化合物 110B

【化 337】



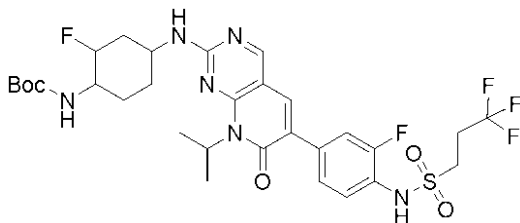
10

【1017】

工程 1: tert-ブチル (2-フルオロ-4-(6-(3-フルオロ-4-(3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート (シクロヘキサンは、(1S, 2S, 4S) 又は (1R, 2R, 4R) のラセミ体である)

20

【化 338】



【1018】

窒素下、ジメチルスルホキシド (3 mL) 中の 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド (300 mg、0.56 mmol)、tert-ブチル (4-アミノ-2-フルオロシクロヘキシル)カルバメート (シクロヘキサンは、(1S, 2S, 4S) 又は (1R, 2R, 4R) のラセミ体である) (120 mg、0.52 mmol)、フッ化セシウム (255 mg、1.68 mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (0.28 mL、1.68 mmol) の溶液を 80 °C で 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。溶媒を除去した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (1:1) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (225 mg、収率 58.4%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 689.2.

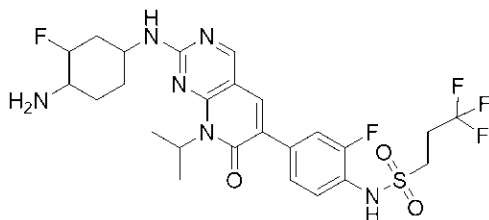
40

【1019】

工程 2: N-(4-(2-(4-アミノ-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドヒドロクロリド

50

【化 3 3 9】



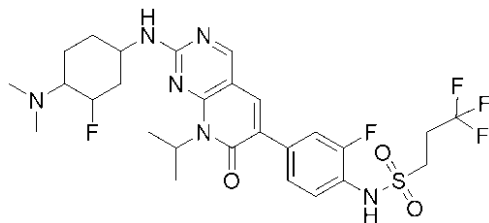
【1 0 2 0】

ジクロロメタン (2 mL) 中の *tert*-ブチル (2-フルオロ-4-((6-(3-フルオロ-4-((3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート (220 mg、0.32 mmol) の溶液に、ジオキサン中の 4 M HCl (5 mL、20 mmol) を加え、室温で 2 時間撹拌した。溶媒を除去すると、標題化合物 (200 mg、収率 99.7%) が HCl 塩として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 589.3$.

【1 0 2 1】

工程 3: N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物 110 化合物 110A 化合物 110B

【化 3 4 0】



【1 0 2 2】

メチルアルコール (25 mL) 中の N-(4-(2-((4-アミノ-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドヒドロクロリド (シクロヘキサンは (1S, 3S, 4S) 又は (1R, 3R, 4R) である) (200 mg、0.32 mmol) 及び 37%ホルムアルデヒド溶液 (2 mL、73 mmol) の混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (60 mg、0.96 mmol) 及び酢酸 (2 mL、35 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間撹拌した。粗生成物を逆相、分取 HPLC 及び SFC によって精製し、標題化合物を得た。SFC 後、2つのピークを単離した。

【1 0 2 3】

黄色固体として N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (異性体 1、シクロヘキサンは (1S, 3S, 4S) 又は (1R, 3R, 4R) である) (18.2 mg、収率 6.1%)。($r_t = 3.632$ 分, *enantiocel* C4-3, 4.6 × 100 mm, 3 µm, 共溶媒: MeOH (0.1% DEA); 1 mL/分)。

【1 0 2 4】

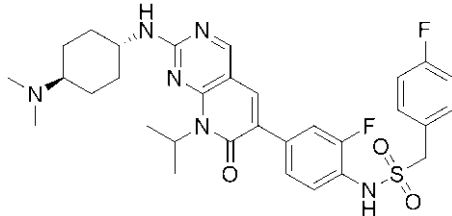
黄色固体として N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-

d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (異性体2、シクロヘキサンは(1*S*, 3*S*, 4*S*)又は(1*R*, 3*R*, 4*R*)である) (15.2mg、収率5.1%)。(rt=3.955分, enantio cel C4-3, 4.6*100mm, 3μm, 共溶媒: MeOH (0.1% DEA); 1mL/分)。

【1025】

実施例111: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物111

【化341】



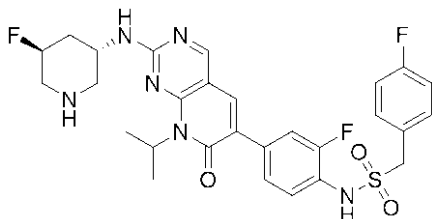
【1026】

標題化合物を実施例2に従って調製し、標題化合物(17.3mg、収率15.5%)を黄色固体として得た。

【1027】

実施例112: N-(2-フルオロ-4-(2-((3*S*, 5*S*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物112

【化342】



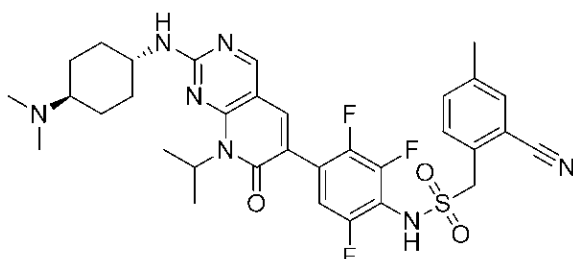
【1028】

標題化合物を実施例2に従って調製して、標題化合物(52.8mg、収率44.8%)を黄色固体として及びHCl塩として得た。

【1029】

実施例113: 1-(2-シアノ-4-メチルフェニル)-N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物113

【化343】



10

20

30

40

50

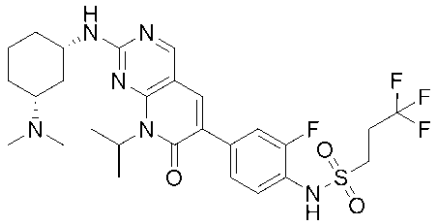
【1030】

標題化合物を実施例107に従って調製し、標題化合物（17.3mg、収率15.5%）を黄色固体として得た。

【1031】

実施例114：N-（4-（2-（（（1S，3R）-3-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-3，3，3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物114

【化344】



10

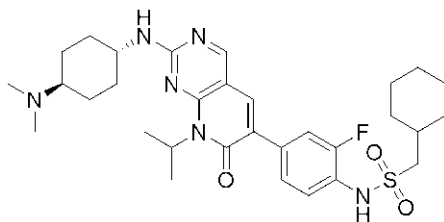
【1032】

標題化合物を実施例2に従って調製し、標題化合物（56.1mg、収率28.4%）を黄色固体として得た。

【1033】

実施例115：1-シクロヘキシル-N-（4-（2-（（（1r，4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）メタンスルホンアミド 化合物115

【化345】



30

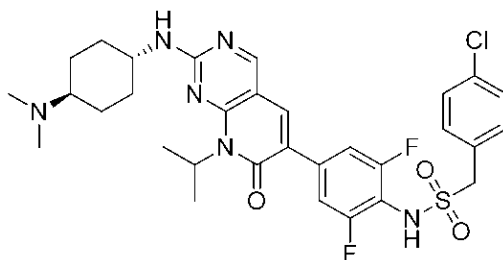
【1034】

標題化合物を実施例10に従って調製し、標題化合物（22.7mg、収率18.8%）を黄色固体として得た。

【1035】

実施例116：1-（4-クロロフェニル）-N-（4-（2-（（（1r，4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-2，6-ジフルオロフェニル）メタンスルホンアミド 化合物116

【化346】



40

【1036】

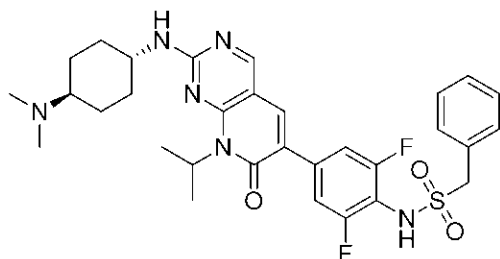
50

標題化合物を実施例 10 に従って調製し、標題化合物 (49.9 mg、収率 27.2%) を黄色固体として得た。

【1037】

実施例 117: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物 117

【化 347】



10

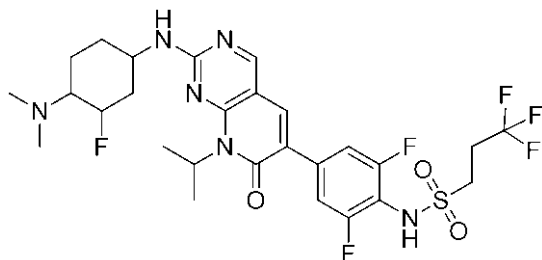
【1038】

標題化合物を実施例 10 に従って調製して、標題化合物 (30.6 mg、収率 24.6%) を黄色固体として得た。

【1039】

実施例 118: N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物 118 (化合物 118A 化合物 118B)

【化 348】



30

【1040】

標題化合物を実施例 110 に従って調製した。残渣を分取 HPLC 及びキラル HPLC により精製し、標題化合物を得た。キラル HPLC 後、2つのピークを分離した。

【1041】

白色固体として N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (異性体 1、シクロヘキサンは (1*S*, 3*S*, 4*S*) 又は (1*R*, 3*R*, 4*R*) である) (24.6 mg、収率 8.3%)。(*r*_t = 1.366 分, CHIRALPAK IC-3, 0.46 × 5 cm, 3 μm; (Hex : DCM = 3 : 1) (0.1% DEA) : EtOH = 50 : 50, 1 mL/分)。

40

【1042】

黄色固体として N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (異性体 2、シクロヘキサンは (1*S*, 3*S*, 4*S*) 又は (1*R*, 3*R*, 4*R*) である) (28.8 mg、収率 9.7%)。(*r*_t = 2.208

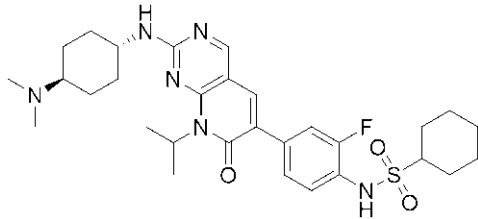
50

分, CHIRALPAK IC-3, 0.46*5 cm, 3 μm; (Hex:DCM=3:1) (0.1%DEA):EtOH=50:50, 1 mL/分)。

【1043】

実施例119: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)シクロヘキサンスルホンアミド 化合物119

【化349】



10

【1044】

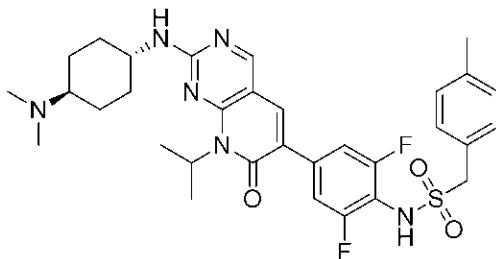
6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7-オン (200 mg、0.46 mmol)を含むピリジン(1 mL)の混合物に、シクロヘキサンスルホニルクロリド(340 mg、1.86 mmol)を添加し、混合物を80℃で4時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物(26 mg、収率9.7%)を淡黄色固体として得た。

20

【1045】

実施例120: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2,6-ジフルオロフェニル)-1-(*p*-トリル)メタンスルホンアミド 化合物120

【化350】



30

【1046】

標題化合物を実施例10に従って調製して、標題化合物(44.2 mg、収率24.8%)を黄色固体として得た。

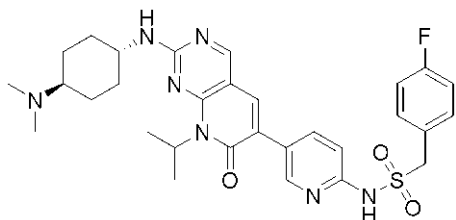
40

【1047】

実施例121: N-(5-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物121

50

【化 3 5 1】



【1 0 4 8】

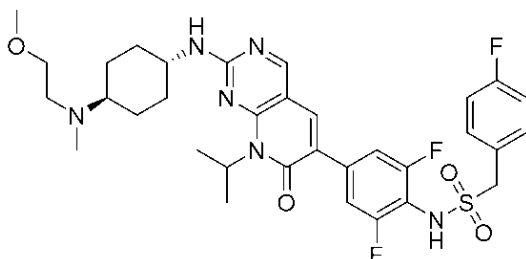
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製して、標題化合物（2 1 . 0 m g、収率 1 5 . 1 %）を黄色固体として得た。

10

【1 0 4 9】

実施例 1 2 2：N－（2，6－ジフルオロ－4－（8－イソプロピル－2－（（1 r，4 r）－4－（2－メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド [2，3－d] ピリミジン－6－イル）フェニル）－1－（4－フルオロフェニル）メタンスルホンアミド 化合物 1 2 2

【化 3 5 2】

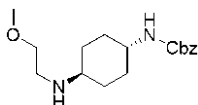


20

【1 0 5 0】

工程 1：ベンジル（（1 r，4 r）－4－（（2－メトキシエチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート

【化 3 5 3】



30

【1 0 5 1】

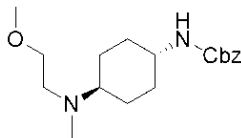
N，N－ジメチルホルムアミド（7 0 m L）中の N－（4－アミノシクロヘキシル）カルバミン酸ベンジル（3 . 0 g、1 2 m m o l）、2－ブロモエチルメチルエーテル（2 . 0 4 g、1 5 m m o l）及び炭酸カリウム（3 . 3 6 g、2 4 m m o l）の混合物を 8 5 °C で 2 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、無水酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を逆相クロマトグラフィ（メタノール／0 . 1 % H C l 水溶液）によって精製して、標題化合物（2 . 4 g、収率 6 4 . 8 %）を白色固体として得た。L C M S（E S I）：[M+H]⁺=3 0 7 . 2 .

40

【1 0 5 2】

工程 2：ベンジル（（1 r，4 r）－4－（（2－メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート

【化 3 5 4】



50

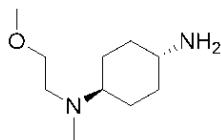
【1053】

N-(4-(2-メトキシエチルアミノ)シクロヘキシル)カルバミン酸ベンジル(2.4 g、7.8 mmol)及びメチルアルコール(40 mL)中の37%ホルムアルデヒド溶液(6.5 g、80.09 mmol)の溶液にシアノ水素化ホウ素ナトリウム(1.0 g、16 mmol)及び酢酸(0.5 g、7.83 mmol)を加え、混合物を室温で1時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、真空下で濃縮した。残渣を、ジクロロメタン/メタノール(90:10)で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物(2.3 g、収率91.6%)を無色の油状物として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 321.2$.

【1054】

工程3: (1r, 4r)-N¹-(2-メトキシエチル)-N¹-メチルシクロヘキサ-1,4-ジアミンヒドロクロリド

【化355】



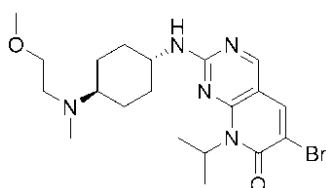
【1055】

メチルアルコール(100 mL)中のベンジル((1r, 4r)-4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシルカルバメート(2.20 g、6.9 mmol)の混合物に5% Pd/C(880 mg)及び塩酸(0.1 mL)を加え、混合物を水素下、室温で8時間攪拌した。固体をフィルタにかけて除いた。濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物(1.5 g、収率99%)を粗化合物及びHCl塩として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 187.2$.

【1056】

工程4: 6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(((1r, 4r)-4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

【化356】



【1057】

ジメチルスルホキシド(15 mL)中の6-ブロモ-8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(1.1 g、3.18 mmol)、(1r, 4r)-N¹-(2-メトキシエチル)-N¹-メチルシクロヘキサ-1,4-ジアミンヒドロクロリド(1.0 g、4.49 mmol)、フッ化セシウム(1.5 g、9.87 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(3 mL、18.19 mmol)の混合物を、窒素下にて80℃で2時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、無水(anhydrous)酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣を逆相クロマトグラフィ(アセトニトリル/0.1% NH₄HCO₃水溶液)によって精製して、標題化合物(875 mg、収率60.9%)を褐色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 452.2$.

【1058】

工程5: 6-(4-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-(((1r, 4r)-4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル

10

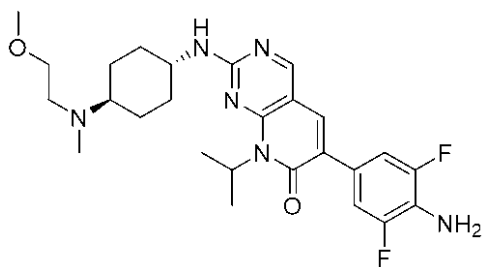
20

30

40

50

）アミノ）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７（８Ｈ）－オン
【化３５７】



10

【１０５９】

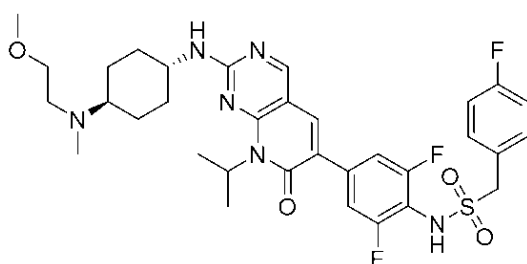
N，N－ジメチルホルムアミド（３ｍＬ）及び水（０．６０ｍＬ）中の６－ブromo－８－イソプロピル－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（２００ｍｇ、０．４４ｍｍol）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（II）ジクロリドジクロロメタン錯体（２０ｍｇ、０．０２ｍmol）、炭酸ナトリウム（１６０ｍｇ、１．５ｍmol）の混合物に、窒素下室温で２，６－ジフルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（１２０ｍｇ、０．４７ｍmol）を添加し、混合物を８０℃で４時間撹拌した。得られた残渣を、アセトニトリル／０．１％ＨＣｌ水溶液（０～５０％）で溶出する逆相クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（２００ｍｇ、収率９０．４％）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：〔M＋H〕⁺＝５０１．３．

20

【１０６０】

工程４：N－（２，６－ジフルオロ－４－（８－イソプロピル－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）メタンスルホンアミド 化合物１２２

【化３５８】



30

【１０６１】

標題化合物を実施例１０に従って調製して、標題化合物（４０．０ｍｇ、収率３９．７％）を白色固体として得た。

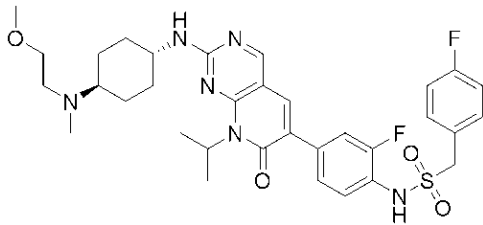
【１０６２】

40

実施例１２３：N－（２－フルオロ－４－（８－イソプロピル－２－（（（１ｒ，４ｒ）－４－（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）－１－（４－フルオロフェニル）メタンスルホンアミド 化合物１２３

50

【化 3 5 9】



【1 0 6 3】

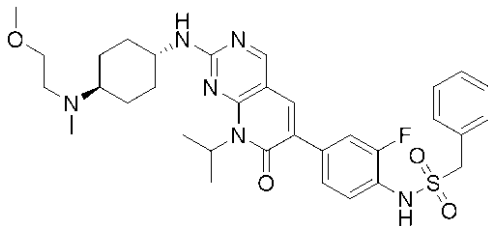
標題化合物を実施例 1 2 2 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 6 . 9 m g、収率 1 9 . 5 %）が黄色固体として得られる。

10

【1 0 6 4】

実施例 1 2 4：N-（2-フルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（（1 r，4 r）-4-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-1-フェニルメタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物 1 2 4

【化 3 6 0】



20

【1 0 6 5】

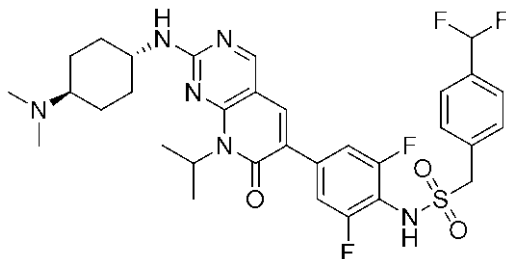
標題化合物を実施例 1 2 2 に従って調製して、標題化合物（6 1 . 5 m g、収率 3 1 . 6 %）を黄色固体として及び H C l 塩として得た。

【1 0 6 6】

実施例 1 2 5：1-（4-（ジフルオロメチル）フェニル）-N-（4-（2-（（1 r，4 r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-2，6-ジフルオロフェニル）メタンスルホンアミド 化合物 1 2 5

30

【化 3 6 1】



40

【1 0 6 7】

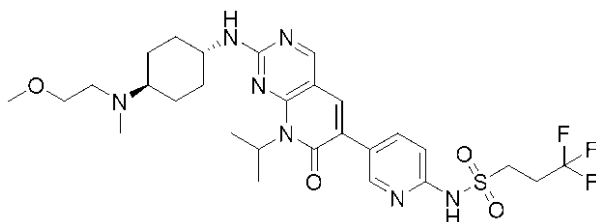
標題化合物を実施例 1 0 に従って調製して、標題化合物（5 5 . 4 m g、収率 3 1 . 9 %）を黄色固体として得た。

【1 0 6 8】

実施例 1 2 6：3，3，3-トリフルオロ-N-（5-（8-イソプロピル-2-（（1 r，4 r）-4-（（2-メトキシエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）ピリジン-2-イル）プロパン-1-スルホンアミド 化合物 1 2 6

50

【化 3 6 2】



【1 0 6 9】

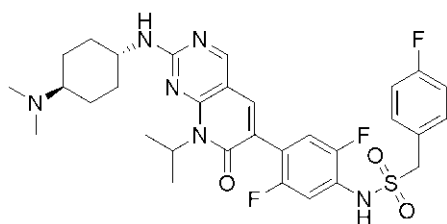
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 2 m g、収率 2 7 %）が黄色固体として得られる。

10

【1 0 7 0】

実施例 1 2 7：N-(4-(2-((1R,4R)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物 1 2 7

【化 3 6 3】



20

【1 0 7 1】

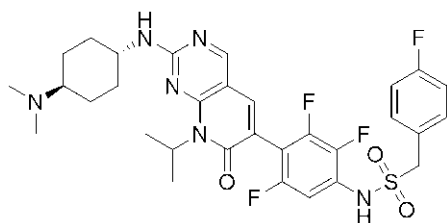
標題化合物を実施例 1 0 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 2 . 0 m g、収率 2 7 %）が黄色固体として得られる。

【1 0 7 2】

実施例 1 2 8：N-(4-(2-((1R,4R)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,5-トリフルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物 1 2 8

30

【化 3 6 4】



40

【1 0 7 3】

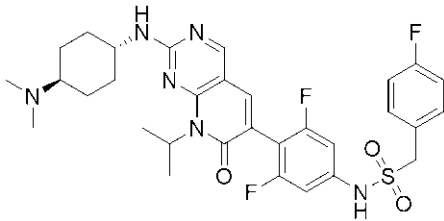
標題化合物を実施例 1 0 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 7 . 2 m g、収率 2 1 %）が黄色固体として得られる。

【1 0 7 4】

実施例 1 2 9：N-(4-(2-((1R,4R)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-3,5-ジフルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド化合物 1 2 9

50

【化 3 6 5】



【1 0 7 5】

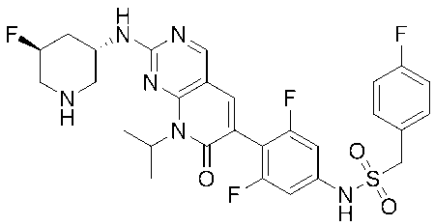
標題化合物を実施例 1 0 に従って調製した。これにより、標題化合物（4 0 . 9 m g、収率 2 9 %）が黄色固体及び H C l 塩として得られる。

10

【1 0 7 6】

実施例 1 3 0：N-(3,5-ジフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンサルホンアミドヒドロクロリド 化合物 1 3 0

【化 3 6 6】



20

【1 0 7 7】

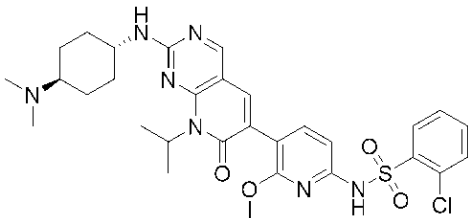
標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物（5 1 . 3 m g、収率 5 6 . 4 %）が白色固体及び H C l 塩として得られる。

【1 0 7 8】

実施例 1 3 1：2-クロロ-N-(5-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-メトキシピリジン-2-イル)ベンゼンサルホンアミド 化合物 1 3 1

30

【化 3 6 7】



40

【1 0 7 9】

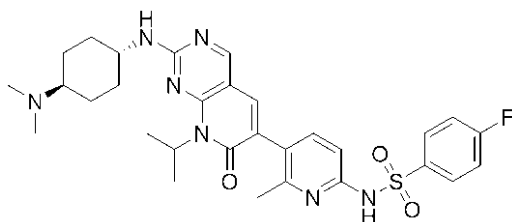
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（4 5 . 8 m g、収率 2 3 . 6 %）が黄色固体として得られる。

【1 0 8 0】

実施例 1 3 2：N-(5-(2-((1r,4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-4-フルオロベンゼンサルホンアミド 化合物 1 3 2

50

【化 3 6 8】



【1 0 8 1】

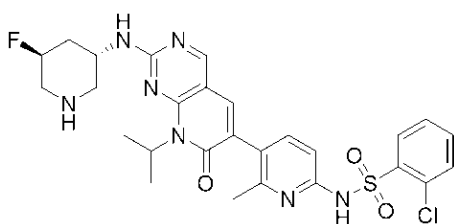
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（2 4 . 5 m g、収率 1 2 . 0 %）が白色固体として得られる。

10

【1 0 8 2】

実施例 1 3 3：2-クロロ-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物 1 3 3

【化 3 6 9】



20

【1 0 8 3】

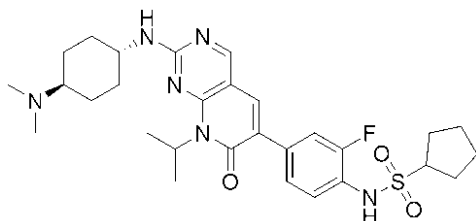
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 7 . 4 m g、収率 3 0 . 8 %）が白色固体として得られる。

【1 0 8 4】

実施例 1 3 4：N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)シクロペンタンスルホンアミド ヒドロクロリド 化合物 1 3 4

30

【化 3 7 0】



40

【1 0 8 5】

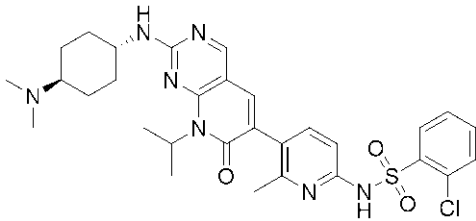
1, 8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデカー-7-エン（0.5 mL）の中の6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン（120 mg、0.26 mmol）の溶液に、シクロペンタンスルホンクロリド（180 mg、1.1 mmol）を添加し、25℃で4日間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせた。有機層をブラインで洗浄した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物（17.2 mg、収率10.8%）を黄色固体として、かつHCl塩として得た。

【1 0 8 6】

50

実施例 135：2-クロロ-N-(5-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物 135

【化 371】



10

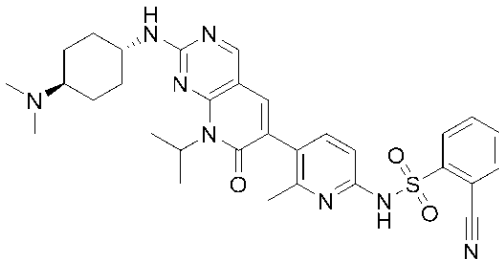
【1087】

標題化合物を実施例 105 に従って調製した。これにより、標題化合物 (23.4 mg、収率 10.5%) が白色固体として得られる。LCMS (ESI): $[M+1]^+ = 610.3$.

【1088】

実施例 136：2-シアノ-N-(5-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物 136

【化 372】



20

30

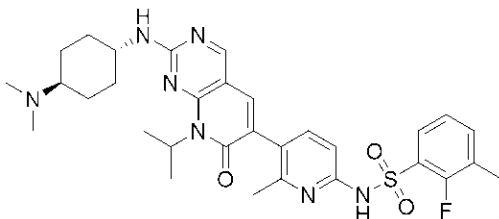
【1089】

標題化合物を実施例 105 に従って調製した。これにより、標題化合物 (46.7 mg、収率 33.9%) が淡黄色固体として得られる。

【1090】

実施例 137：N-(5-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-2-フルオロ-3-メチルベンゼンスルホンアミド 化合物 137

【化 373】



40

【1091】

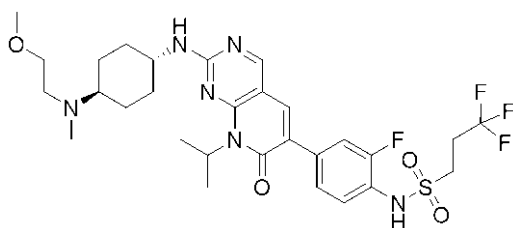
標題化合物を実施例 105 に従って調製した。これにより、標題化合物 (57.1 mg、収率 27.3%) が白色固体として得られる。

【1092】

50

実施例 138 : 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1*r*, 4*r*)-4-(2-メトキシエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物 138

【化 374】



10

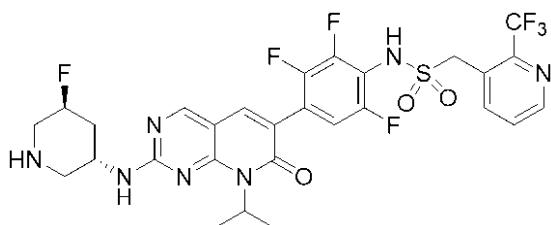
【1093】

標題化合物を実施例 122 に従って調製した。これにより、標題化合物 (58.4 mg、収率 29.2%) が黄色固体として得られる。

【1094】

実施例 139 : N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3*S*, 5*S*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(2-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)メタンスルホンアミド 化合物 139

【化 375】



20

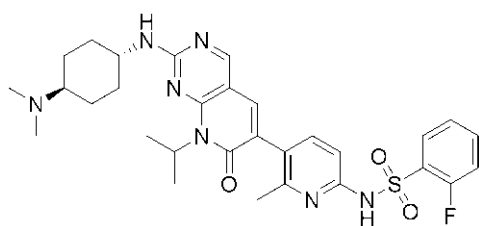
【1095】

標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物 (30.4 mg、収率 31.7%) が灰白色固体として得られる。

【1096】

実施例 140 : N-(5-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)-2-フルオロベンゼンスルホンアミド 化合物 140

【化 376】



40

【1097】

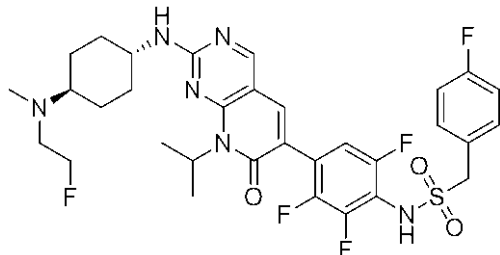
標題化合物を実施例 105 に従って調製した。これにより、標題化合物 (46.3 mg、収率 24.5%) が黄色固体として得られる。

【1098】

実施例 141 : 1-(4-フルオロフェニル)-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロ

50

ヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド 化合物 141
【化 377】

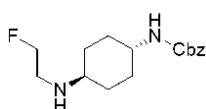


10

【1099】

工程 1: ベンジル ((1r, 4r) - 4 - ((2 - フルオロエチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート

【化 378】



【1100】

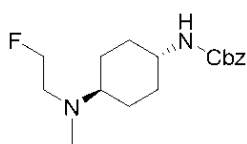
N, N - ジメチルホルムアミド (80 mL) 中のベンジル N (4 - アミノシクロヘキシル) カルバメート (10 g、40 mmol)、1 - ブロモ - 2 - フルオロエタン (6.2 g、49 mmol) 及び炭酸カリウム (11.2 g、81 mmol) の混合物を 85 °C で 16 時間撹拌した。得られた残留物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濃縮した。残渣を、メタノール / 0.1 % HCl 水溶液 (10%、-60%) で溶出する逆相クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (5 g、収率 41.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): [M + H]⁺ = 295.2.

20

【1101】

工程 2: ベンジル ((1r, 4r) - 4 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート

【化 379】



30

【1102】

メチルアルコール (80 mL) 中のベンジル ((1r, 4r) - 4 - ((2 - フルオロエチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート (5.0 g、17 mmol)、酢酸 (1.02 g、17 mmol) 及び 37 % ホルムアルデヒド溶液 (20 mL) の溶液に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム (1.1 g、17.5 mmol) を 0 °C で添加した。得られた溶液を 25 °C で 1 時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。溶媒を真空下で濃縮した。残渣を、アセトニトリル / 10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液 (10% - 60%) で溶出する逆相クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (4.4 g、収率 79.8%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): [M + H]⁺ = 309.2.

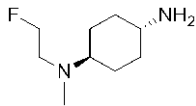
40

【1103】

工程 3: ((1r, 4r) - N¹ - (2 - フルオロエチル) - N¹ - メチルシクロヘキサ - 1, 4 - ジアミン

50

【化 380】



【1104】

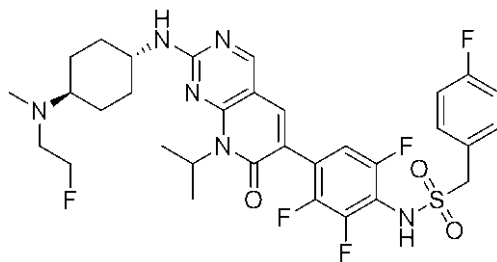
水素下で、ベンジル（（1r，4r）-4-（（2-フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（4.0g、12.99mmol）、メチルアルコール（40mL）中の15%Pd/C（900mg）の混合物を25℃で3時間攪拌した。濾過後、濾液を真空中で濃縮して、標題化合物（2.3g、収率96.5%）を白色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=175.2.

10

【1105】

工程4：1-（4-フルオロフェニル）-N-（2，3，6-トリフルオロ-4-（2-（（1r，4r）-4-（（2-フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物141

【化 381】



20

【1106】

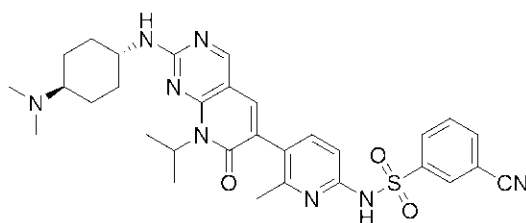
標題化合物を実施例122に従って調製した。これにより、標題化合物（26.5mg、収率19.6%）が黄色固体として得られる。

【1107】

実施例142：3-シアノ-N-（5-（2-（（1r，4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）-6-メチルピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド 化合物142

30

【化 382】



40

【1108】

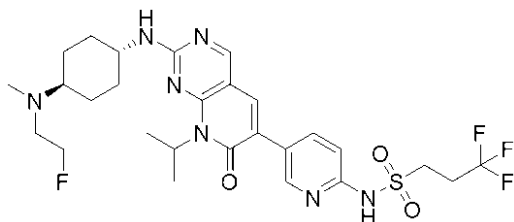
標題化合物を実施例105に従って調製した。これにより、標題化合物（41.6mg、収率20.1%）が黄色固体として得られる。

【1109】

実施例143：3，3，3-トリフルオロ-N-（5-（2-（（1r，4r）-4-（（2-フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-d]ピリミジン-6-イル）ピリジン-2-イル）プロパン-1-スルホンアミド 化合物143

50

【化 3 8 3】



【1 1 1 0】

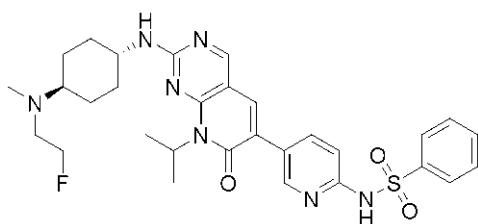
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 9 . 6 m g、収率 3 6 . 2 %）が白色固体として得られる。

10

【1 1 1 1】

実施例 1 4 4：N-（5-（2-（（（1 r，4 r）-4-（（2-フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド [2，3-d] ピリミジン-6-イル）ピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド 化合物 1 4 4

【化 3 8 4】



20

【1 1 1 2】

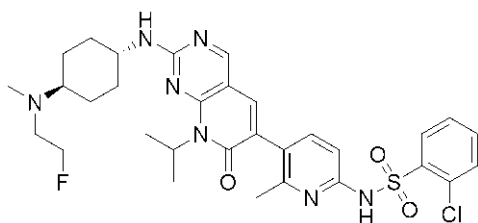
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 0 . 6 m g、収率 2 8 . 9 %）が白色固体として得られる。

【1 1 1 3】

実施例 1 4 5：2-クロロ-N-（5-（2-（（（1 r，4 r）-4-（（2-フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド [2，3-d] ピリミジン-6-イル）-6-メチルピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド 化合物 1 4 5

30

【化 3 8 5】



40

【1 1 1 4】

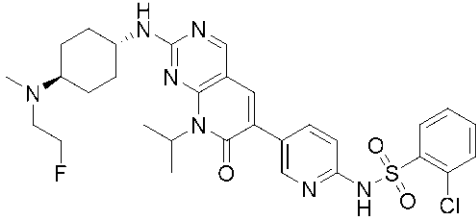
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（2 2 . 6 m g、収率 1 3 . 5 %）が淡黄色固体として得られる。

【1 1 1 5】

実施例 1 4 6：2-クロロ-N-（5-（2-（（（1 r，4 r）-4-（（2-フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド [2，3-d] ピリミジン-6-イル）ピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド化合物 1 4 6

50

【化 3 8 6】



【1 1 1 6】

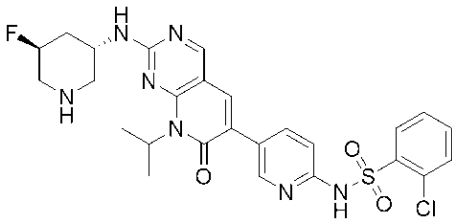
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（2 4 . 6 m g、収率 2 0 . 8 %）が淡黄色固体及び H C l 塩として得られる。

10

【1 1 1 7】

実施例 1 4 7：2-クロロ-N-(5-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物 1 4 7

【化 3 8 7】



20

【1 1 1 8】

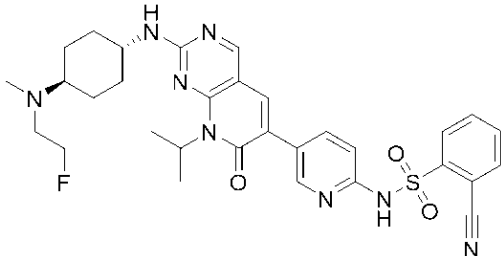
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 1 . 4 m g、収率 4 6 . 1 %）が褐色固体として得られる。

【1 1 1 9】

実施例 1 4 8：2-シアノ-N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物 1 4 8

30

【化 3 8 8】



40

【1 1 2 0】

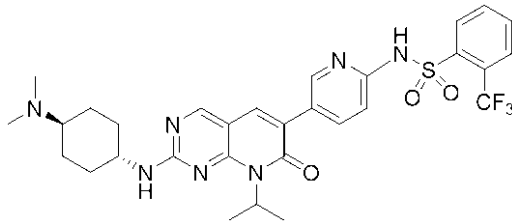
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（2 0 . 5 m g、収率 1 1 . 7 %）が灰白色固体として得られる。

【1 1 2 1】

実施例 1 4 9：N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメチル)ベンゼンスルホンアミド 化合物 1 4 9

50

【化 3 8 9】



【1 1 2 2】

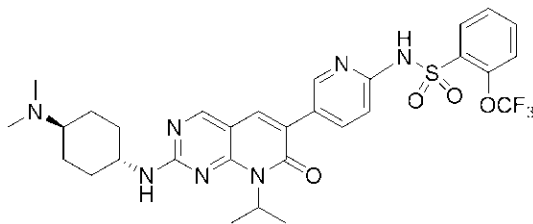
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（3 7 . 7 m g、収率 2 5 . 2 %）が白色固体として得られる。

10

【1 1 2 3】

実施例 1 5 0：N-(5-(2-((1 r, 4 r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)-2-(トリフルオロメトキシ)ベンゼンスルホンアミド 化合物 1 5 0

【化 3 9 0】



20

【1 1 2 4】

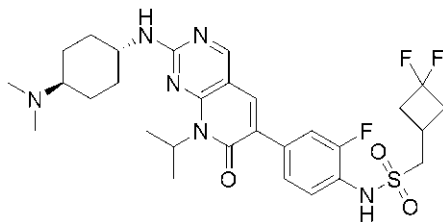
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（2 2 . 4 m g、収率 1 4 . 6 %）が黄色固体として得られる。

【1 1 2 5】

実施例 1 5 1：1-(3, 3-ジフルオロシクロブチル)-N-(4-(2-((1 r, 4 r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物 1 5 1

30

【化 3 9 1】



40

【1 1 2 6】

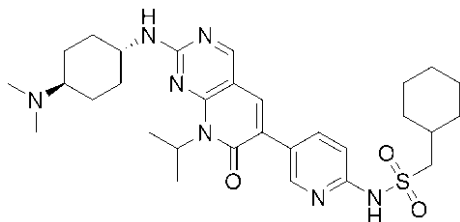
標題化合物を実施例 1 0 に従って調製した。これにより、標題化合物（5 5 . 2 m g、収率 3 9 . 9 %）が黄色固体として得られる。

【1 1 2 7】

実施例 1 5 2：1-シクロヘキシル-N-(5-(2-((1 r, 4 r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)メタンスルホンアミド 化合物 1 5 2

50

【化 3 9 2】



【1 1 2 8】

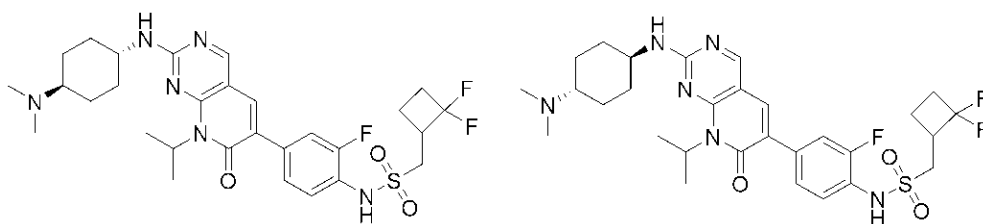
標題化合物を実施例 1 0 5 に従って調製した。これにより、標題化合物（5 1 . 3 m g、収率 3 7 . 2 %）が灰白色固体として得られる。

10

【1 1 2 9】

実施例 1 5 3：1 - (2 , 2 - ジフルオロシクロブチル) - N - (4 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) メタンスルホンアミド 化合物 1 5 3 (化合物 1 5 3 A 化合物 1 5 3 B)

【化 3 9 3】



20

【1 1 3 0】

標題化合物を実施例 1 0 に従って調製した。分取 H P L C 及びキラル H P L C の後、2 つのピークを単離した：

【1 1 3 1】

黄色固体として 1 - (2 , 2 - ジフルオロシクロブチル) - N - (4 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) メタンスルホンアミド (異性体 1) (2 8 . 3 m g 、収率 1 4 . 3 %) 。 (r t = 5 . 7 3 1 分 , R e g A D 0 . 4 6 * 1 0 c m ; 5 μ m , H e x (0 . 1 % D E A) : E t O H = 6 0 : 4 0 , 1 . 0 m L / 分) 。

30

【1 1 3 2】

1 - (2 , 2 - ジフルオロシクロブチル) - N - (4 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) メタンスルホンアミド (異性体 2) (3 0 . 1 m g 、収率 1 5 . 5 %) を黄色固体として得た。 (r t = 7 . 4 0 3 分 , R e g A D 0 . 4 6 * 1 0 c m ; 5 μ m , H e x (0 . 1 % D E A) : E t O H = 6 0 : 4 0 , 1 . 0 m L / 分) 。

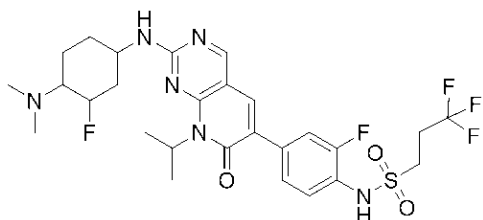
40

【1 1 3 3】

実施例 1 5 4：N - (4 - (2 - ((4 - (ジメチルアミノ) - 3 - フルオロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミドヒドロクロリド 化合物 1 5 4 化合物 1 5 4 A 化合物 1 5 4 B

50

【化 3 9 4】



【1 1 3 4】

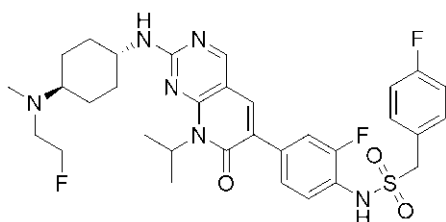
標題化合物を実施例 1 1 0 に従って調製した。残渣を分取 H P L C によって精製した。これにより、標題化合物 (82.4 mg、収率 39.4%) が黄色固体及び H C l 塩として得られる。(シクロヘキサンは、(1 S, 3 R, 4 S) 及び (1 R, 3 S, 4 R) のラセミ体である)。

10

【1 1 3 5】

実施例 1 5 5 : N - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) - 1 - (4 - フルオロフェニル) メタンスルホンアミド 化合物 1 5 5

【化 3 9 5】



20

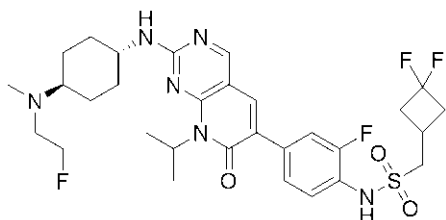
【1 1 3 6】

標題化合物を実施例 2 に従って調製した。これにより、標題化合物 (31.9 mg、収率 22.4%) が白色固体として得られる。

【1 1 3 7】

実施例 1 5 6 : 1 - (3 , 3 - ジフルオロシクロブチル) - N - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド 化合物 1 5 6

【化 3 9 6】



40

【1 1 3 8】

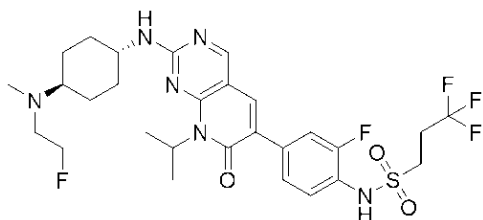
標題化合物を実施例 1 0 に従って調製した。これにより、標題化合物 (35.2 mg、収率 23.6%) が白色固体として得られる。

【1 1 3 9】

実施例 1 5 7 : 3 , 3 , 3 - トリフルオロ - N - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - ((2 - フルオロエチル) (メチル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド 化合物 1 5 7

50

【化 3 9 7】



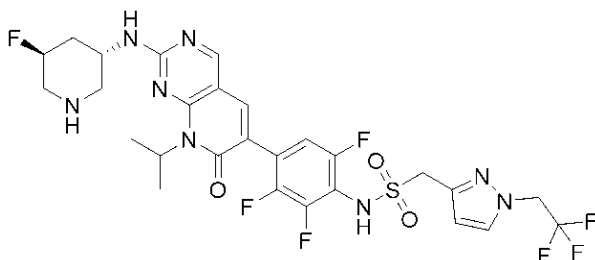
【 1 1 4 0 】

標題化合物を実施例 10 に従って調製した。これにより、標題化合物（40.7 mg、収率 17 %）が黄色固体として得られる。

【 1 1 4 1 】

実施例 158: N-(2,3,6-トリフルオロ-4-(2-((3S,5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-1-(1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル)メタンスルホンアミド 化合物 158

【化 3 9 8】



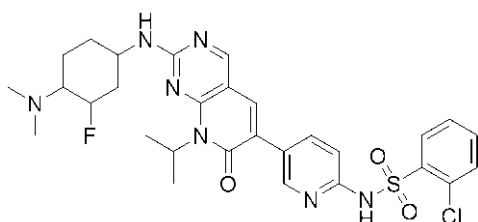
【 1 1 4 2 】

標題化合物を実施例 10 に従って調製した。これにより、標題化合物（28.1 mg、収率 40.3 %）が白色固体として得られる。

【 1 1 4 3 】

実施例 159: 2-クロロ-N-(5-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド (シクロヘキサンは、(1S, 3R, 4S) 及び (1R, 3S, 4R) のラセミ体である) 化合物 159 化合物 159A 化合物 159B

【化 3 9 9】



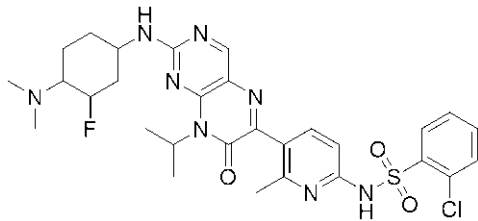
【 1 1 4 4 】

標題化合物を実施例 110 に従って調製した。残渣を分取 HPLC によって精製した。これにより、標題化合物（4.4 mg、収率 3.8%）が淡緑色固体及び HCl 塩として得られる。（シクロヘキサンは、（1S, 3R, 4S）及び（1R, 3S, 4R）のラセミ体である）。

【 1 1 4 5 】

実施例 160: 2-クロロ-N-(5-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フル

オロシクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) - 6 - メチルピリジン - 2 - イル) ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物 160 化合物 160A 化合物 160B
【化 400】



10

【1146】

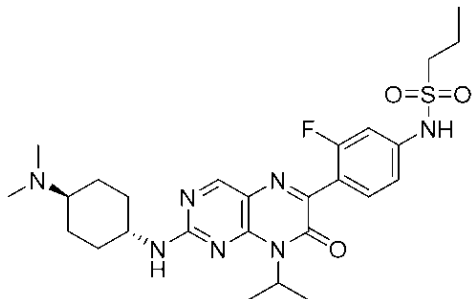
標題化合物を実施例 110 に従って調製した。残渣を分取 HPLC によって精製した。これにより、標題化合物 (61.3 mg、収率 25.8%) が黄色固体及び HCl 塩として得られる。(シクロヘキサンは、(1S, 3R, 4S) 及び (1R, 3S, 4R) のラセミ体である)。

【1147】

実施例 161: N - (4 - (2 - ((1r, 4r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) - 3 - フルオロフェニル) プロパン - 1 - スルホンアミド 化合物 161

20

【化 401】



30

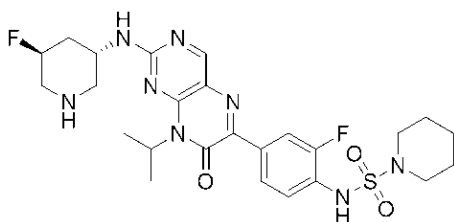
【1148】

標題化合物を実施例 64 に従って調製した。これにより、標題化合物 (29.1 mg、収率 13.8%) が黄色固体として得られる。

【1149】

実施例 162: N - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((3S, 5S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) ピペリジン - 1 - スルホンアミド 化合物 162

【化 402】



40

【1150】

ピリジン (0.50 mL) 中の tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - ((6 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロ - ピペリジン - 1 - カルボキシレート (160 mg、0.25 mmol) の混合物に、ピペリジン - 1 - スルホンクロリド (150 mg、0.8

50

2 mmol) を加え、80℃で1時間攪拌した。その反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせた。有機層をブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、tert-ブチル(3S, 5S)-3-フルオロ-5-((6-(3-フルオロ-4-(1-ピペリジルスルホニルアミノ)フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートを得た。

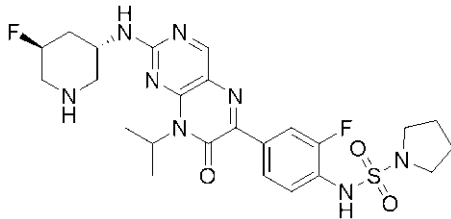
【1151】

ジクロロメタン(1mL)中のtert-ブチル(3S, 5S)-3-フルオロ-5-((6-(3-フルオロ-4-(1-ピペリジルスルホニルアミノ)フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレートの溶液に、ジオキサン中4M HCl(3mL)を添加し、25℃で1時間攪拌した。溶媒を真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、標題化合物(45.4mg、収率43.9%)を黄色固体として得た。

【1152】

実施例163: N-(2-フルオロ-4-(2-((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)ピロリジン-1-スルホンアミド 化合物163

【化403】



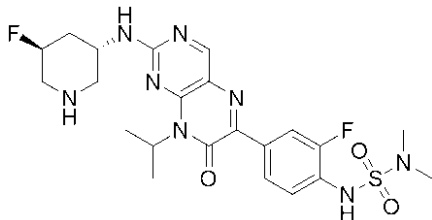
【1153】

標題化合物を実施例162に従って調製した。これにより、標題化合物(26mg、収率30.7%)が黄色固体として得られる。

【1154】

実施例164: 6-(4-(ジメチルスルファモイルアミノ)-3-フルオロフェニル)-2-((3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン 化合物164

【化404】



【1155】

標題化合物を実施例64に従って調製した。これにより、標題化合物(36.9mg、収率55%)が黄色固体として得られる。

【1156】

実施例165: N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-2, 2-ジフルオロブタン-1-スルホンアミドヒドロクロリド 化合物165

10

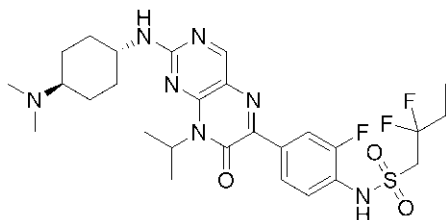
20

30

40

50

【化 4 0 5】



【1 1 5 7】

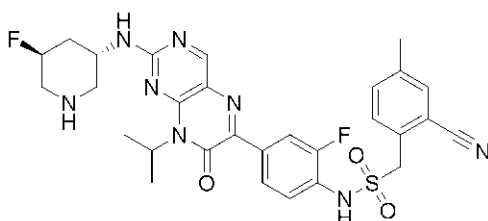
標題化合物を実施例 6 6 に従って調製した。これにより、標題化合物（32.7 mg、収率 22.4%）が黄色固体及び HCl 塩として得られる。

10

【1 1 5 8】

実施例 1 6 6：1-（2-シアノ-4-メチルフェニル）-N-（2-フルオロ-4-（2-（（（3S, 5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド 化合物 1 6 6

【化 4 0 6】

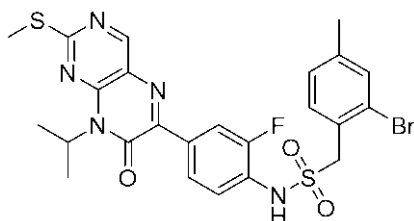


20

【1 1 5 9】

工程 1：1-（2-ブromo-4-メチルフェニル）-N-（2-フルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミド

【化 4 0 7】



30

【1 1 6 0】

ピリジン（1 mL）中の 6-（4-アミノ-3-フルオロフェニル）-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-プテリジン-7-オン（150 mg、0.43 mmol）の混合物に、（2-ブromoフェニル）メタンスルホンクロリド（360 mg、1.34 mmol）を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物を水でクエンチし、ジクロロメタンで抽出した。有機層を真空で濃縮した。次いで、得られた混合物をテトラヒドロフラン（3 mL）に溶解し、次いで、飽和水酸化リチウム溶液（3 mL）を添加し、室温で 0.5 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（1／4）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（205 mg、収率 81.6%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺ = 592.0.

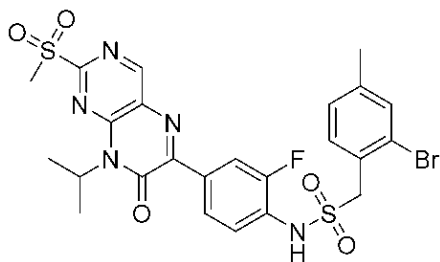
40

【1 1 6 1】

工程 2：1-（2-ブromo-4-メチルフェニル）-N-（2-フルオロ-4-（8-イソプロピル-2-（メチルスルホニル）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-

50

6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド
【化408】



10

【1162】

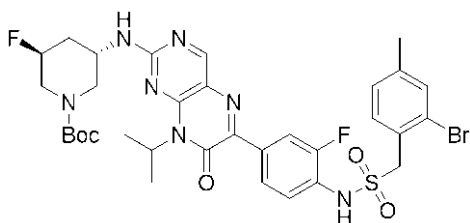
ジクロロメタン (5 mL) 中の 1-(2-ブromo-4-メチルフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-7-オキソ-プテリジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (200 mg、0.34 mmol) の混合物に、3-クロロペルオキシ安息香酸 (160 mg、0.79 mmol) を加え、混合物を室温で2時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を真空中で濃縮して、標題化合物 (210 mg、収率99%) を得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 624.0.

【1163】

工程3: tert-ブチル (3S, 5S)-3-((6-(4-((2-ブromo-4-メチルフェニル)メチル)スルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

20

【化409】



30

【1164】

ジメチルスルホキシド (10 mL) 中の 1-(2-ブromo-4-メチルフェニル)-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-プテリジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド (210 mg、0.34 mmol)、tert-ブチル (3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート (84 mg、0.38 mmol)、フッ化セシウム (147 mg、0.97 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (273 mg、2.12 mmol) の混合物を、窒素下、100℃で2時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (50:50) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (170 mg、収率66.3%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 762.2.

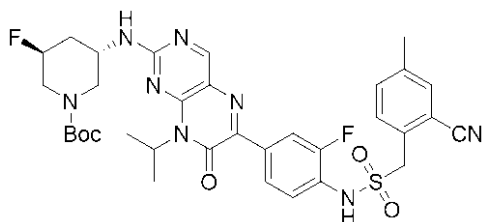
40

【1165】

工程4: tert-ブチル (3S, 5S)-3-((6-(4-((2-シアノ-4-メチルフェニル)メチル)スルホンアミド)-3-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

50

【化 4 1 0】



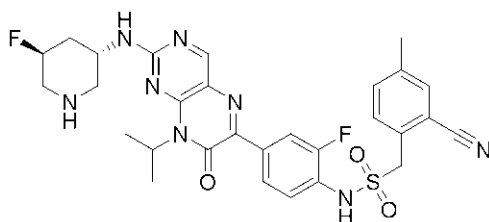
【1 1 6 6】

N, N-ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の *tert*-ブチル (3 S, 5 S) - 3 - ((6 - (4 - ((2 - ブロモ - 4 - メチルフェニル) メチル) スルホンアミド) - 3 - フルオロフェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (150 mg, 0.20 mmol)、シアン化亜鉛 (120 mg, 1.02 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (105 mg, 0.09 mmol) の混合物を、窒素下にて 120 °C で 2 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。残渣を、酢酸エチル / 石油エーテル (3 / 2) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (130 mg, 収率 93.3%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 709.3$.

【1 1 6 7】

工程 5 : 1 - (2 - シアノ - 4 - メチルフェニル) - N - (2 - フルオロ - 4 - (2 - ((3 S, 5 S) - 5 - フルオロピペリジン - 3 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) フェニル) メタンスルホンアミド 化合物 166

【化 4 1 1】



【1 1 6 8】

ジクロロメタン (2 mL) 中の *tert*-ブチル (3 S, 5 S) - 3 - ((6 - (4 - ((2 - シアノ - 4 - メチルフェニル) メチル) スルホンアミド) - 3 - フルオロフェニル) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 2 - イル) アミノ) - 5 - フルオロピペリジン - 1 - カルボキシレート (130 mg, 0.18 mmol) の混合物に、ジオキサン (3 mL) 中の 4 M HCl を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。有機層を真空で濃縮した。粗生成物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (47.4 mg, 収率 42%) を黄色固体として得た。

【1 1 6 9】

実施例 167 : 2 - クロロ - N - (4 - (2 - ((1 r, 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロプテリジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) ベンゼンスルホンアミド 化合物 167

10

20

30

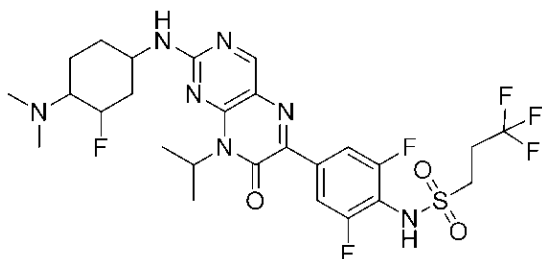
40

50

CN(C)[C@H]1CCCC[C@@H]1NC2=NC=NC(=N2)N(C(C)C)C(=O)C3=CC=C(C=C3)NS(=O)(=O)c4ccccc4Cl

10

【化 4 1 3】



30

CC1(C)N(C(=O)N2C=NC3=C(NC4=CC=CC=C4F)C(=O)N3C2=NC5=CC=C(C=C5)N(S(=O)(=O)CC(F)(F)F)C6=CC=CC=C6F)C7=CC=CC=C7F1C8=CC=CC=C8NC9=CC=CC=C9C(F)(F)F

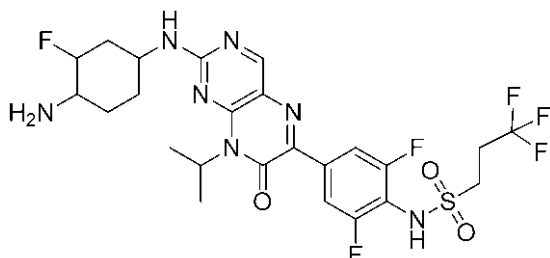
50

た。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（１／１）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（３００ｍｇ、収率７６％）を白色固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ， m/z ）：[$M+H$] $^{+}=708.2$ 。

【１１７４】

工程２：Ｎ－（４－（２－（（４－アミノ－３－フルオロシクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）－２，６－ジフルオロフェニル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミドヒドロクロリド（シクロヘキサンは、（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）及び（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）のラセミ体である）

【化４１５】



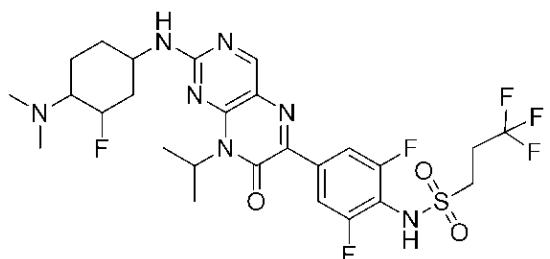
【１１７５】

ジクロロメタン（２ｍＬ）中のtert-ブチル tert-ブチル（４－（（６－（３，５－ジフルオロ－４－（（３，３，３－トリフルオロプロピル）スルホンアミド）フェニル）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロプテリジン－２－イル）アミノ）－２－フルオロシクロヘキシル）カルバメート（シクロヘキサンは、（１Ｓ，２Ｓ，４Ｓ）及び（１Ｒ，２Ｒ，４Ｒ）のラセミ体である）（３００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、ジオキサン中４Ｍ ＨＣｌ（４ｍＬ、１６ｍｍｏｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。溶媒を除去すると、標題化合物がＨＣｌ塩（２７２ｍｇ、収率９９％）として得られた。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ， m/z ）：[$M+H$] $^{+}=608.1$ 。

【１１７６】

工程３：Ｎ－（４－（２－（（４－（ジメチルアミノ）－３－フルオロシクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）－２，６－ジフルオロフェニル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（シクロヘキサンは（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）又は（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）である）化合物１６８（化合物１６８Ａ 化合物１６８Ｂ）

【化４１６】



【１１７７】

メチルアルコール（４ｍＬ）中のＮ－（４－（２－（（４－アミノ－３－フルオロシクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）－２，６－ジフルオロフェニル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド（シクロヘキサンは、（１Ｓ，３Ｓ，４Ｓ）又は（１Ｒ，３Ｒ，４Ｒ）である）（２５７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）の溶液に、３７％ホルムアルデヒド溶液（１ｍＬ、３６ｍｍｏｌ）及び酢酸（１ｍＬ）を添加した。次いで、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（８０ｍｇ、１．２７ｍｍｏｌ）を添加した。混合物を室温で１時間攪拌した。得ら

10

20

30

40

50

れた溶液を逆相（10 mM重炭酸アンモニウム／アセトニトリル）によって直接精製した。次いで、分取HPLC及びSFCによって更に精製すると、標題化合物が得られた。

【1178】

N-（4-（2-（（4-（ジメチルアミノ）-3-フルオロシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-2,6-ジフルオロフェニル）-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド（異性体1、シクロヘキサンは（1S,3S,4S）又は（1R,3R,4R）である）（22.9 mg、収率8.5%）を淡黄色固体として得た。（rt=2.554分、SFC CHIRALPAK AD-3 3*100mm、3 μm、共溶媒：EtOH（0.1% DEA）、2.0 mL/分）

10

【1179】

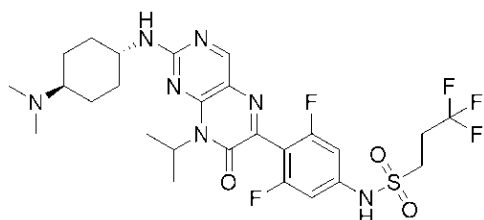
N-（4-（2-（（4-（ジメチルアミノ）-3-フルオロシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-2,6-ジフルオロフェニル）-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド（異性体2、シクロヘキサンは（1S,3S,4S）又は（1R,3R,4R）である）。（20.6 mg、収率7.7%）を淡黄色固体として得た。（rt=2.863分、SFC CHIRALPAK AD-3 3*100mm、3 μm、共溶媒：EtOH（0.1% DEA）、2.0 mL/分）

【1180】

実施例169：N-（4-（2-（（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-3,5-ジフルオロフェニル）-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物169

20

【化417】

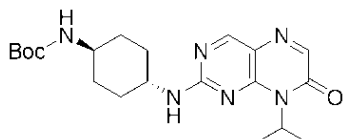


30

【1181】

工程1：tert-ブチル（（1r,4r）-4-（（8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-2-イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート

【化418】



40

【1182】

ジメチルスルホキシド（50 mL）中の2-クロロ-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン（5.0 g、22 mmol）、tert-ブチル（（1r,4r）-4-アミノシクロヘキシル）カルバメート（5.8 g、27 mmol）、フッ化セシウム（10.0 g、66 mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（17.5 g、136 mmol）の混合物を、窒素下にて100℃で2時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈した。濾過後、固体を回収した。これにより、標題化合物（8.9 g、収率99.4%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=403.2。

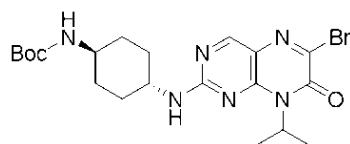
【1183】

工程2：tert-ブチル（（1r,4r）-4-（（6-ブロモ-8-イソプロピル

50

ー 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロプテリジン - 2 - イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート

【化 4 1 9】



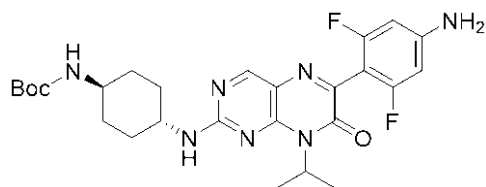
【1 1 8 4】

N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の tert-ブチル ((1r, 4r)-4-((8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート (8.9 g、22 mmol) の混合物に、室温で 1-ブロモ-2, 5-ピロリジンジオン (5.4 g、30 mmol) を加え、混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈した。濾過後、固体を回収した。これにより、標題化合物 (10.6 g、収率 99.6%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 481.1$.

【1 1 8 5】

工程 2 : tert-ブチル ((1r, 4r)-4-((6-(4-アミノ-2, 6-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート

【化 4 2 0】



【1 1 8 6】

窒素下、1, 4-ジオキサン (2.5 mL) 及び水 (0.5 mL) 中の tert-ブチル ((1r, 4r)-4-((6-ブロモ-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート (0.25 g、0.52 mmol)、3, 5-ジフルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (0.14 g、0.55 mmol)、[1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン] ジクロロパラジウム (II) (0.05 g、0.07 mmol)、炭酸ナトリウム (0.17 g、1.56 mmol) の混合物を 80°C で 2 時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル/石油エーテル (50%) で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物 (0.20 g、収率 50.9%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 530.3$

【1 1 8 7】

工程 2 : tert-ブチル ((1r, 4r)-4-((6-(2, 6-ジフルオロ-4-((3, 3, 3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート

10

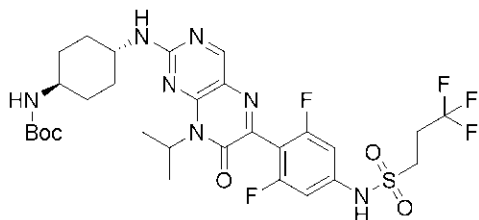
20

30

40

50

【化 4 2 1】



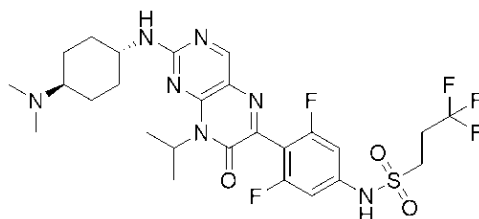
【1188】

ジクロロメタン（5 mL）中のtert-ブチル（（1r, 4r）-4-（（6-（4-アミノ-2, 6-ジフルオロフェニル）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-2-イル）アミノ）シクロヘキシル）カルバメート（280 mg、0.48 mmol）、Nメチルモルホリン（300 mg、3.0 mmol）の溶液に、3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド（330 mg、1.7 mmol）を滴下し、室温で1時間攪拌した。その有機層を真空下で濃縮した。次いで、残渣をテトラヒドロフラン（3 mL）に溶解した。飽和水酸化リチウム（2 mL）を添加した後、得られた溶液を25℃で1時間攪拌した。反応を水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、真空濃縮した。残渣を、酢酸エチル／石油エーテル（60%）で溶出するシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィによって精製して、標題化合物（280 mg、収率76.8%）を黄色固体として得た。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=690.2

【1189】

工程3：N-（4-（2-（（（1r, 4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-3, 5-ジフルオロフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物169

【化 4 2 2】



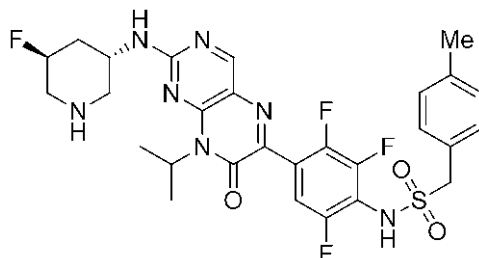
【1190】

標題化合物を実施例168に従って調製した。これにより、標題化合物（47.6 mg、収率32.1%）が黄色固体として得られる。

【1191】

実施例170：1-p-トリル-N-（2, 3, 6-トリフルオロ-4-（2-（（（3S, 5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物170

【化 4 2 3】



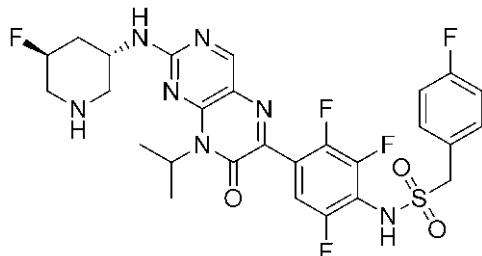
【1192】

標題化合物を実施例64に従って調製した。これにより、標題化合物（32.8mg、収率35.4%）が黄色固体及びHCl塩として得られる。

【1193】

実施例171：1-（4-フルオロフェニル）-N-（2,3,6-トリフルオロ-4-（2-（（3S,5S）-5-フルオロピペリジン-3-イル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）フェニル）メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物171

【化424】



10

【1194】

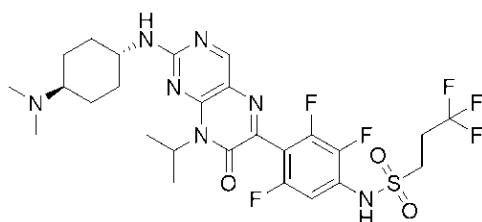
標題化合物を実施例64に従って調製した。これにより、標題化合物（42.4mg、収率38.1%）が黄色固体及びHCl塩として得られる。

20

【1195】

実施例172：N-（4-（2-（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-2,3,5-トリフルオロフェニル）-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-ルスルホンアミドヒドロクロリド 化合物172

【化425】



30

【1196】

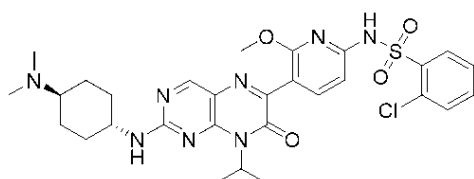
標題化合物を実施例168に従って調製した。これにより、標題化合物（30.4mg、収率13.7%）が黄色固体及びHCl塩として得られる。

【1197】

実施例173：2-クロロ-N-（5-（2-（（1r,4r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-6-メトキシピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド 化合物173

40

【化426】



【1198】

標題化合物を実施例168に従って調製した。これにより、標題化合物（28.2mg

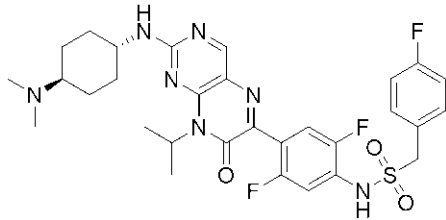
50

、収率 20.3%) が黄色固体として得られる。

【1199】

実施例 173: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2,5-ジフルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物 174

【化 427】



10

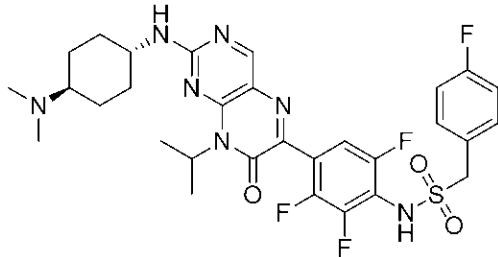
【1200】

標題化合物を実施例 168 に従って調製した。これにより、標題化合物 (17 mg、収率 9.6%) が黄色固体及び HCl 塩として得られる。

【1201】

実施例 175: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物 175

【化 428】



30

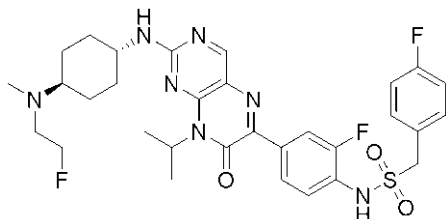
【1202】

標題化合物を実施例 168 に従って調製した。これにより、標題化合物 (35 mg、収率 19.8%) が淡黄色固体及び HCl 塩として得られる。

【1203】

実施例 176: N-(2-フルオロ-4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物 176

【化 429】



40

【1204】

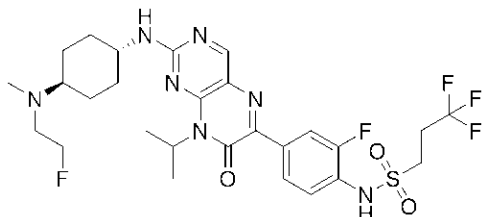
標題化合物を実施例 64 に従って調製した。これにより、標題化合物 (41.2 mg、収率 25%) が黄色固体として得られる。

50

【1205】

実施例177：3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物177

【化430】



10

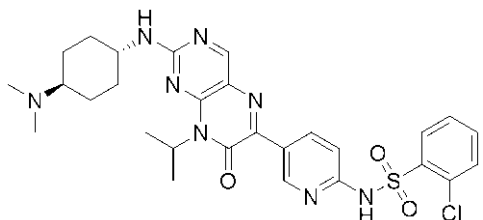
【1206】

標題化合物を実施例64に従って調製した。これにより、標題化合物(32.2mg、収率22.8%)が黄色固体として得られる。

【1207】

実施例178：2-クロロ-N-(5-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)ピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物178

【化431】



20

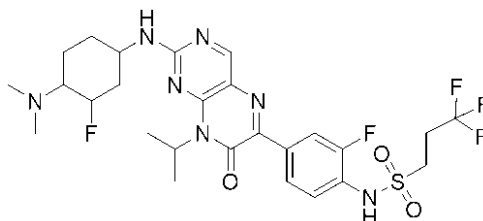
【1208】

標題化合物を実施例64に従って調製した。これにより、標題化合物(24.1mg、収率14.2%)が黄色固体として得られる。

【1209】

実施例179：N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド化合物179(化合物179A 化合物179B)

【化432】



40

【1210】

標題化合物を実施例168に従って調製した。残渣を分取HPLC及びキラルHPLCにより精製し、標題化合物を得た。キラルHPLC後、2つのピークを分離した。

【1211】

黄色固体として及びHCl塩としてN-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒド

50

ロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (異性体1、シクロヘキサンは、(1S, 3R, 4S)又は(1R, 3S, 4R)である) (50.6mg、収率24.2%)。 (rt=4.950分, Reg AD 0.46*10cm; 5µm, Hex (0.1%DEA): EtOH=20%, 1.0mL/分)

【1212】

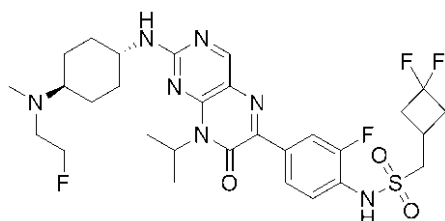
黄色固体としてN-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (異性体2、シクロヘキサンは、(1S, 3R, 4S)又は(1R, 3S, 4R) (35.3mg、収率17.9%)。 (rt=6.224分, Reg AD 0.46*10cm; 5µm, Hex (0.1%DEA): EtOH=20%, 1.0mL/分)

10

【1213】

実施例180: 1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-(2-フルオロ-4-(2-(4-(1R, 4R)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド 化合物180

【化433】



20

【1214】

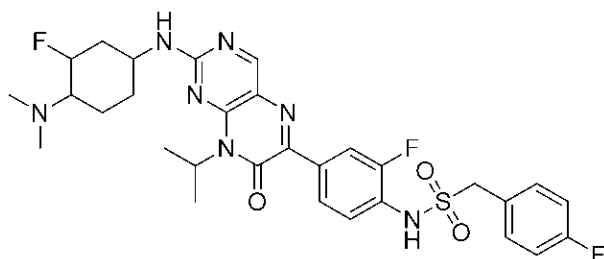
標題化合物を実施例64に従って調製した。これにより、標題化合物 (53.6mg、収率26.9%) が黄色固体として得られる。

【1215】

実施例181: N-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物181 (化合物181A 化合物181B)

30

【化434】



40

【1216】

標題化合物を実施例168に従って調製した。残渣を分取HPLC及びキラルHPLCにより精製し、標題化合物を得た。キラルHPLC後、2つのピークを分離した。

【1217】

黄色固体としてN-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド (異性体1、シクロヘキサンは(1S, 3R, 4S)又は(1R, 3S, 4R)である)

50

(19.8mg、収率9.4%)。(rt=3.375分, Reg AD, 4.6*50mm 3μm, Hex (0.1%DEA): EtOH=50:50, 1.0mL/分)。

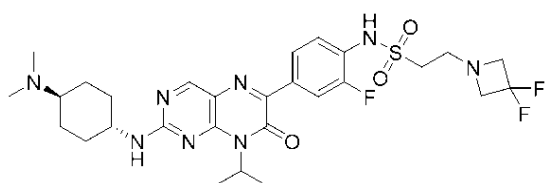
【1218】

黄色固体としてN-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド(異性体2、シクロヘキサンは(1S, 3R, 4S)又は(1R, 3S, 4R)である)(17mg、収率8%)。(rt=4.097分, Reg AD, 4.6*50mm 3μm, Hex (0.1%DEA): EtOH=50:50, 1.0mL/分)。

【1219】

実施例182: 2-(3,3-ジフルオロアゼチジン-1-イル)-N-(4-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)エタン-1-スルホンアミド 化合物182

【化435】



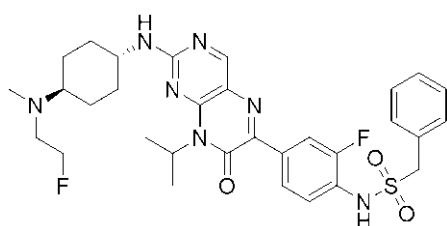
【1220】

ジクロロメタン(0.5mL)中の6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-((4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オン(100mg、0.23mmol)の混合物に、N-メチルモルホリン(0.25mL、2.3mmol)及び2-クロロエタンスルホニルクロリド(185mg、1.13mmol)を添加し、混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、3,3-ジフルオロアゼチジン(110mg、1.18mmol)を混合物に添加し、室温で1時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、真空下で濃縮した。次いで、得られた混合物をテトラヒドロフラン(2mL)に溶解し、次いで、飽和水酸化リチウム溶液(2mL)を添加し、室温で0.5時間攪拌した。得られた溶液を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、真空下で濃縮した。粗生成物を分取HPLCによって精製して、標題化合物(41.3mg、収率28.6%)を黄色固体として得た。

【1221】

実施例183: N-(2-フルオロ-4-(2-((1r, 4r)-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド 化合物183

【化436】



【1222】

標題化合物を実施例64に従って調製した。これにより、標題化合物(34.3mg、収率18.3%)が黄色固体として得られる。

【1223】

10

20

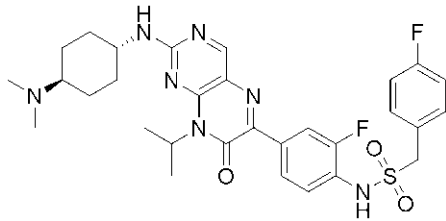
30

40

50

実施例 184: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物 184

【化 4 3 7】



10

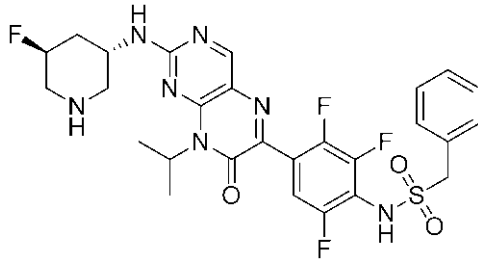
【1 2 2 4】

標題化合物を実施例 66 に従って調製した。これにより、標題化合物 (34.3 mg、収率 30.1%) が黄色固体として得られる。

【1 2 2 5】

実施例 185: 1-フェニル-N-(2, 3, 6-トリフルオロ-4-(2-((3*S*, 5*S*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)フェニル)メタンスルホンアミド 化合物 185

【化 4 3 8】



20

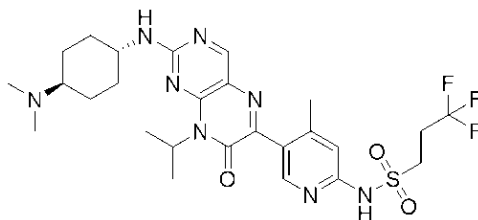
【1 2 2 6】

標題化合物を実施例 64 に従って調製した。これにより、標題化合物 (44 mg、収率 46.6%) が黄色固体として得られる。

【1 2 2 7】

実施例 186: N-(5-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-4-メチルピリジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物 186

【化 4 3 9】



40

【1 2 2 8】

標題化合物を実施例 168 に従って調製した。残渣を分取 HPLC によって精製した。これにより、標題化合物 (41 mg、収率 24.4%) が黄色固体として得られた。

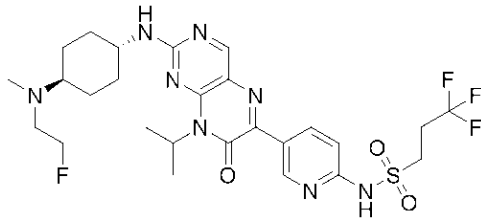
【1 2 2 9】

実施例 187: 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(5-(2-((1*r*, 4*r*)-4-

50

ー（（２－フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）プロパン－１－スルホンアミド 化合物 187

【化 440】



10

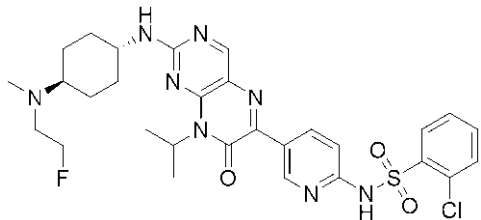
【1230】

標題化合物を実施例 64 に従って調製した。これにより、標題化合物（26.4 mg、収率 14.5%）が黄色固体として得られる。

【1231】

実施例 188：２－クロロ－N－（５－（２－（（１r，４r）－４－（（２－フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）ピリジン－２－イル）ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物 188

【化 441】



20

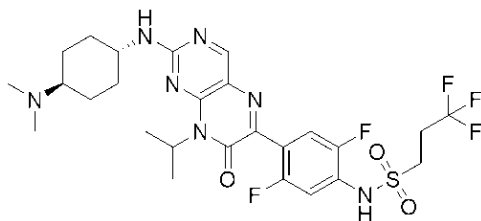
【1232】

標題化合物を実施例 64 に従って調製した。これにより、標題化合物（17.2 mg、収率 11.2%）が黄色固体及び HCl 塩として得られる。

【1233】

実施例 189：N－（４－（２－（（１r，４r）－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）－２，５－ジフルオロフェニル）－３，３，３－トリフルオロプロパン－１－スルホンアミド 化合物 189

【化 442】



40

【1234】

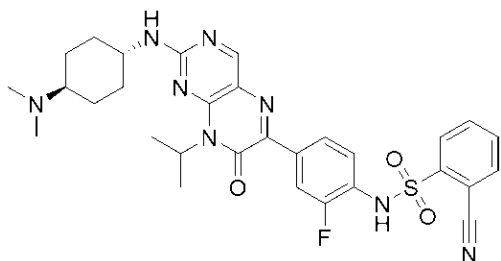
標題化合物を実施例 168 に従って調製した。残渣を分取 HPLC によって精製した。これにより、標題化合物（38.8 mg、収率 22.5%）が黄色固体として得られた。

【1235】

実施例 190：２－シアノ－N－（４－（２－（（１r，４r）－４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－８－イソプロピル－７－オキソ－７，８－ジヒドロプテリジン－６－イル）－２－フルオロフェニル）ベンゼンスルホンアミド 化合物 190

50

【化 4 4 3】



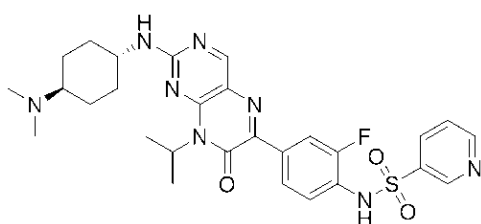
【1 2 3 6】

標題化合物を実施例 6 4 に従って調製した。これにより、標題化合物（5 6 m g、収率 3 3 . 5 %）が黄色固体として得られる。

【1 2 3 7】

実施例 1 9 1：N－（4－（2－（（1 r，4 r）－4－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル）－2－フルオロフェニル）ピリジン－3－スルホンアミドヒドロクロリド 化合物 1 9 1

【化 4 4 4】



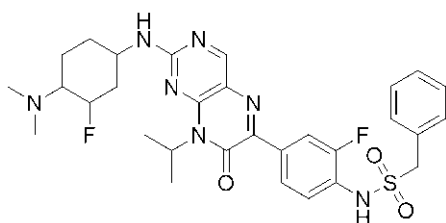
【1 2 3 8】

標題化合物を実施例 6 4 に従って調製した。これにより、標題化合物（1 4 . 5 m g、収率 1 3 . 3 %）が黄色固体及び H C l 塩として得られる。

【1 2 3 9】

実施例 1 9 2：N－（4－（2－（（4－（ジメチルアミノ）－3－フルオロシクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル）－2－フルオロフェニル）－1－フェニルメタンスルホンアミド 化合物 1 9 2（化合物 1 9 2 A 化合物 1 9 2 B）

【化 4 4 5】



【1 2 4 0】

標題化合物を実施例 1 6 8 に従って調製した。残渣を分取 H P L C 及びキラル H P L C により精製し、標題化合物を得た。キラル H P L C 後、2 つのピークを分離した。

【1 2 4 1】

黄色固体として N－（4－（2－（（4－（ジメチルアミノ）－3－フルオロシクロヘキシル）アミノ）－8－イソプロピル－7－オキソ－7，8－ジヒドロプテリジン－6－イル）－2－フルオロフェニル）－1－フェニルメタンスルホンアミド（異性体 1、シクロヘキサンは（1 S，3 R，4 S）又は（1 R，3 S，4 R）である）（4 0 . 4 m g、収率 1 6 . 4 %）。（r t = 3 . 6 7 6 分 R e g A D 0 . 4 6 * 1 0 c m；5 μ m，

10

20

30

40

50

Hex (0.1% DEA) : EtOH = 50 : 50, 1 mL / 分) .

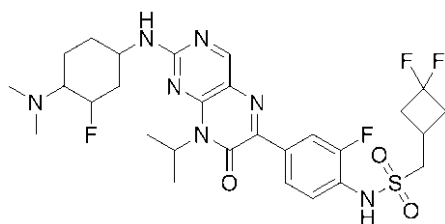
【1242】

黄色固体としてのN-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-フェニルメタンスルホンアミド(異性体2、シクロヘキサンは(1S, 3R, 4S)又は(1R, 3S, 4R)である)(38.9 mg、収率15.8%)。(rt=4.625分 Reg AD 0.46*10 cm; 5 µm, Hex (0.1% DEA) : EtOH = 50 : 50, 1 mL / 分) .

【1243】

実施例193: 1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物193 (化合物193A 化合物193B)

【化446】



【1244】

標題化合物を実施例168に従って調製した。残渣を分取HPLC及びキラルHPLCによって精製し、標題化合物を得た。キラルHPLC後、2つのピークを単離した:

【1245】

黄色固体として1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド(異性体1、シクロヘキサンは(1S, 3R, 4S)又は(1R, 3S, 4R)である)(39.3 mg、収率17.6%)。(rt=6.253分 Reg AD 0.46*10 cm; 5 µm, Hex (0.1% DEA) : EtOH = 70 : 30, 1 mL / 分) .

【1246】

黄色固体として1-(3,3-ジフルオロシクロブチル)-N-(4-(2-(4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド(異性体2、シクロヘキサンは(1S, 3R, 4S)又は(1R, 3S, 4R)である)(34.2 mg、収率15.3%)。(rt=7.833分 Reg AD 0.46*10 cm; 5 µm, Hex (0.1% DEA) : EtOH = 70 : 30, 1 mL / 分) .

【1247】

実施例194: 2-シアノ-N-(5-(2-(1,4-ジフルオロ-4-(2-フルオロエチル)(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロプテリジン-6-イル)-6-メチルピリジン-2-イル)ベンゼンスルホンアミド 化合物194

10

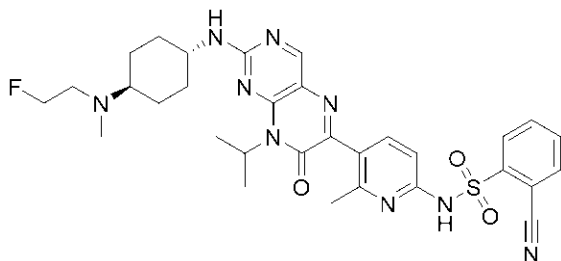
20

30

40

50

【化 4 4 7】



【1 2 4 8】

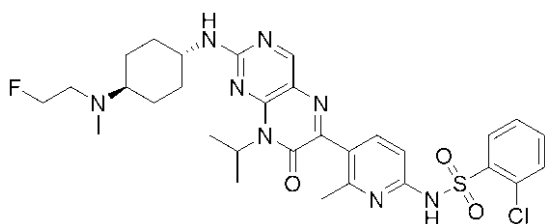
10

標題化合物を実施例 6 4 に従って調製した。これにより、標題化合物（4 4 . 5 m g、収率 3 0 . 2 %）が黄色固体として得られる。

【1 2 4 9】

実施例 1 9 5：2-クロロ-N-（5-（2-（（1 r，4 r）-4-（（2-フルオロエチル）（メチル）アミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-6-メチルピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミド 化合物 1 9 5

【化 4 4 8】



20

【1 2 5 0】

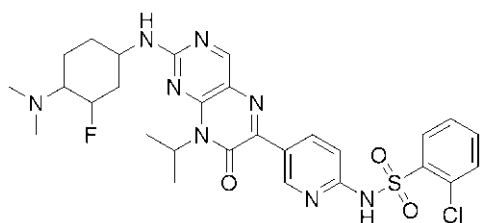
標題化合物を実施例 6 4 に従って調製した。これにより、標題化合物（4 9 . 1 m g、収率 2 7 . 9 %）が黄色固体として得られる。

【1 2 5 1】

実施例 1 9 6：2-クロロ-N-（5-（2-（（4-（ジメチルアミノ）-3-フルオロシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-6-イル）ピリジン-2-イル）ベンゼンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物 1 9 6 化合物 1 9 6 A 化合物 1 9 6 B

30

【化 4 4 9】



40

【1 2 5 2】

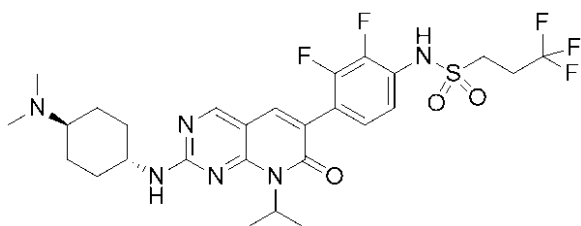
標題化合物を実施例 1 6 8 に従って調製した。残渣を分取 H P L C によって精製した。これにより、標題化合物（4 5 . 3 m g、収率 2 4 . 0 %）が黄色固体及び H C l 塩として得られる。（シクロヘキサンは、（1 S，3 R，4 S）及び（1 R，3 S，4 R）のラセミ体である）。

【1 2 5 3】

実施例 1 9 7：N-（4-（2-（（（1，4-*trans*）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド[2，3-*d*]ピリミジン-6-イル）-2，3-ジフルオロフェニル）-3，3，3-

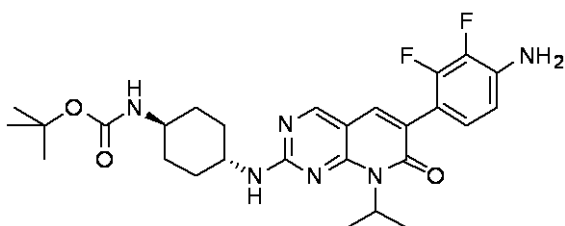
50

トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物 197
【化 450】



【1254】

工程1: tert-ブチル((1,4-trans)-4-((6-(4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート
【化 451】

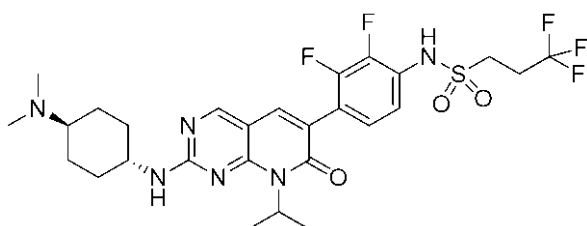


【1255】

1,4-ジオキサン(3.0mL)と水(0.64mL)の混合物中のtert-ブチル((1,4-trans)-4-((6-ブromo-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(60mg、0.15mmol)、2,3-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(75mg、0.29mmol)及び炭酸ナトリウム(47mg、0.44mmol)の混合物を、1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド(11mg、0.015mmol)を添加する前に10分間脱気した。反応物を90°Cで2時間攪拌した。次いで、反応混合物を、セライトを通してフィルタにかけ、EtOAc及びMeOHですすいだ。濾液を減圧下で濃縮し、粗物質をC18逆相フラッシュクロマトグラフィ(20-80%MeCN/10mMギ酸アンモニウム水溶液、pH=3.8)によって精製すると、標題化合物16mg(収率24%)が得られた。LCMS(ESI)[M+H]⁺=457.3.

【1256】

工程2: N-(4-(2-((1,4-trans)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3-ジフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド
【化 452】



【1257】

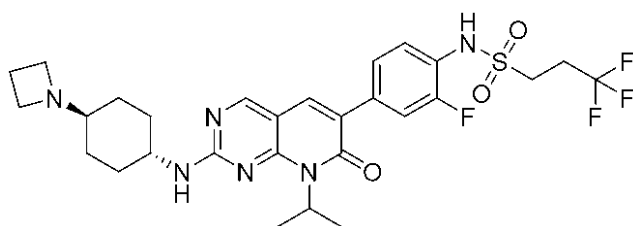
CH₂Cl₂(0.2mL)中のtert-ブチル((1,4-trans)-4-(

(6-(4-アミノ-2,3-ジフルオロフェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(18mg、0.04mmol)及び3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンクロリド(6.4μL、0.05mmol)の混合物にピリジン(63μL、0.78mmol)を添加した。反応物を室温で6時間攪拌して、モノ及びビススルホンアミド種の混合物を得た。ピリジンを真空で蒸発させた。得られた残渣をTHF(0.3mL)に溶解し、THF中1Mテトラブチルアンモニウムフルオリド(25μL、0.03mmol)で処置し、ビススルホンアミドの所望のモノスルホンアミドへの完全な変換が観察されるまで混合物を室温で攪拌した。THFを減圧下で蒸発させ、C18逆相フラッシュクロマトグラフィ(20~70%MeCN/10mM重炭酸アンモニウム水溶液、pH=10)によって精製すると、標題化合物8mg(収率33%)が得られた。

【1258】

実施例198：N-(4-(2-((1,4-trans)-4-(アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドホルメート化合物198

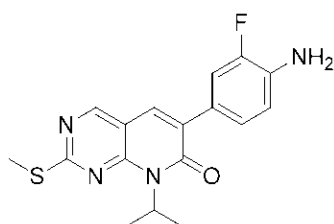
【化453】



【1259】

工程1：6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン

【化454】

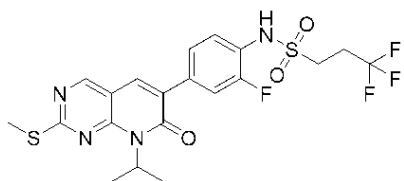


【1260】

6-ブromo-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(777mg、2.47mmol)、2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン(0.65g、2.74mmol)及び炭酸ナトリウム(786.3mg、7.42mmol)に、N₂脱気1,4-ジオキサン(40mL)及びN₂脱気水(9mL)を添加した。この溶液に1,1-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン-パラジウムジクロリド(183mg、0.25mmol)を添加した。フラスコを窒素で5分間パージし、反応物を90℃で3時間攪拌した。反応物を室温に冷却し、セライトを通してフィルタにかけ、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂及びEtOAcの混合物に溶解し、減圧下で濃縮した。残渣をCH₂Cl₂及びシリカゲルに再び溶解し、減圧下で濃縮してシリカゲルに吸着させた。乾燥負荷した粗物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ(10~100%EtOAc/ヘプタン)によって精製すると、標題生成物(639mg、収率78.9%)が得られた。

【1261】

工程 2 : 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
【化 4 5 5】



10

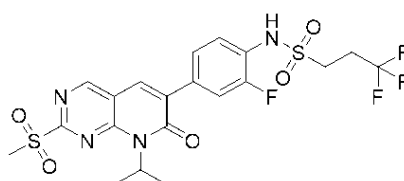
【1 2 6 2】

6-(4-アミノ-3-フルオロ-フェニル)-8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7-オン(639mg、1.86mmol)をCH₂Cl₂(9.3mL)に溶解し、溶液にピリジン(2.3mL)及び3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリド(0.28mL、2.23mmol)を添加した。反応物を4時間攪拌し、次いで、MeOHを添加し、濃縮乾固した。残渣をCH₂Cl₂に溶解し、1M KHSO₄水溶液で洗浄し、相カートリッジセパレータに通すことによって乾燥させ、濃縮して、標題化合物(759mg、収率81%)を得た。LCMS(ESI)[M+H]⁺=505.1.

【1 2 6 3】

20

工程 3 : 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド
【化 4 5 6】



30

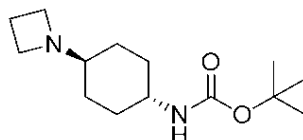
【1 2 6 4】

3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルファニル-7-オキソ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド(759mg、1.5mmol)をCH₂Cl₂(8.6mL)に溶解し、溶液に3-クロロ過安息香酸(779mg、4.51mmol)を添加した。混合物を室温で2時間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂及び飽和NaHCO₃水溶液(30mL)で希釈した。有機層を分離し、飽和NaHCO₃水溶液(3×50mL)で3回洗浄し、無水Na₂SO₄上で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮した。粗物質をシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ(10~100%EtOAc/ヘプタン)によって精製すると、標題生成物(707mg、収率87%)が得られた。LCMS(ESI)[M+H]⁺=537.0.

40

【1 2 6 5】

工程 4 : tert-ブチル((1, 4-trans)-4-(アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)カルバメート
【化 4 5 7】



50

【1266】

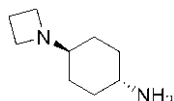
MeCN (2 mL) 中の N-Boc-trans-1, 4-シクロヘキサジアミン (250 mg、1.17 mmol) の懸濁液に、トリエチルアミン (0.49 mL、3.5 mmol) を加えた後、1, 3-ジブロモプロパン (0.14 mL、1.4 mmol) を加えた。反応容器を密封し、混合物を 80 °C の油浴に 18 時間入れた。次いで、MeCN を減圧下で除去し、粗材料を EtOAc (40 mL) と飽和水性 NaHCO₃ (10 mL) との間で分配し、相を分離した。有機相を H₂O (10 mL)、次いで飽和水性 NaCl (5 mL) で洗浄し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、標題化合物 (125 mg、収率 42%) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 255.3. ¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 4.54–4.26 (m, 1H), 3.45–3.19 (m, 1H), 3.12 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 2.52–2.28 (m, 1H), 2.06–1.90 (m, 4H), 1.90–1.80 (m, 1H), 1.80–1.65 (m, 2H), 1.40 (s, 9H), 1.27–1.18 (m, 1H), 1.17–0.96 (m, 4H).

10

【1267】

工程 5: (1, 4-trans)-4-(アゼチジン-1-イル)シクロヘキサジアミンジヒドロクロリド

【化 458】



20

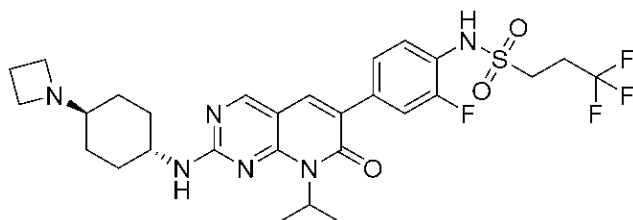
【1268】

tert-ブチル N-[4-(アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル]カルバメート (125 mg、0.49 mmol) を EtOAc (2 mL) に溶解し、次いでこれにジオキサン中 4N HCl (2 mL) を添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。揮発物を減圧下で除去して、粗標題化合物 (120 mg、収率 107%) を得て、これを次の工程で直接使用した。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 155.4.

【1269】

工程 6: N-(4-(2-((1, 4-trans)-4-(アゼチジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドホルメート

【化 459】



40

【1270】

イソプロパノール (1.5 mL) 中の 3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (80 mg、0.15 mmol) に、4-(アゼチジン-1-イル)シクロヘキサジアミンジヒドロクロリド (47 mg、0.21 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (130 µL、0.75 mmol) を添加した。反応物を 50 °C で 72 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮乾固した。粗残渣を C18 逆相フラッシュクロマトグラフィ (20 ~

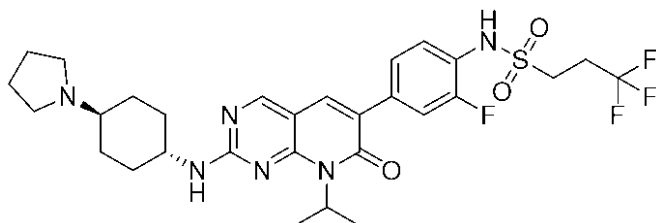
50

80%アセトニトリル／10mMギ酸アンモニウム水溶液、pH=3.8)によって精製して、標題生成物を得た(30mg、収率31%)。

【1271】

実施例199: 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-7-オキソ-2-((1,4-trans)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物199

【化460】

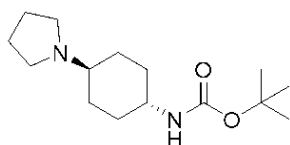


10

【1272】

工程1: tert-ブチル((1,4-trans)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)カルバメート

【化461】



20

【1273】

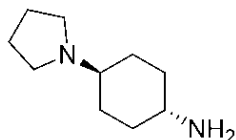
N-Boc-trans-1,4-シクロヘキサンジアミン(250mg、1.17mmol)、トリエチルアミン(0.49mL、3.5mmol)及び1,4-ジブromobutan(0.17mL、1.4mmol)を用いて実施例198の工程4に従って調製して、標題生成物(122mg、収率39%)を得た。LCMS(ESI) [M+H]⁺=269.3. ¹H NMR(400MHz, CDCl₃) δ 4.46-4.31(m, 1H), 3.47-3.30(m, 1H), 2.61-2.48(m, 4H), 2.06-1.95(m, 4H), 1.91(t, J=11.1Hz, 1H), 1.80-1.69(m, 4H), 1.41(s, 9H), 1.39-1.25(m, 2H), 1.18-1.00(m, 2H).

30

【1274】

工程2: (1,4-trans)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキサジアミンジヒドロクロリド

【化462】



40

【1275】

tert-ブチルN-(4-ピロリジン-1-イルシクロヘキシル)カルバメート(122mg、0.45mmol)、ジオキサン中4N HCl(2mL)及びEtOAc(2mL)を使用して実施例198の工程5に従って調製すると、標題生成物(120mg、収率109%)が得られた。LCMS(ESI) [M+H]⁺=169.4.

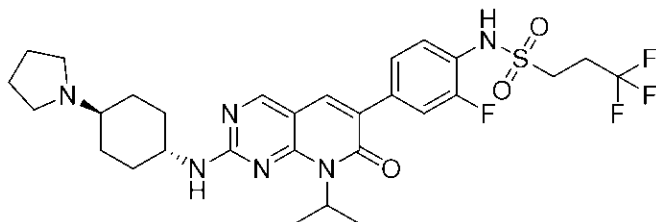
【1276】

工程3: 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-

50

7-オキソ-2-((1,4-trans)-4-(ピロリジン-1-イル)シクロヘキシル)アミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化463】



10

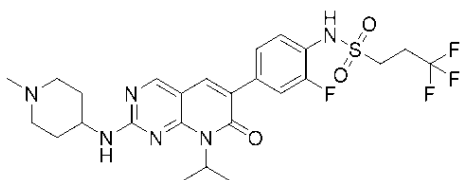
【1277】

4-ピロリジン-1-イルシクロヘキサミンニヒドロクロリド (50 mg、0.21 mmol)、3,3,3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (80 mg、0.15 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (130 µL、0.75 mmol) を使用して実施例 198 の工程 6 に従って調製すると、標題生成物 (30 mg、収率 32%) が得られた。

【1278】

実施例 200: 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1-メチルピペリジン-4-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミドホルメート 化合物 200

【化464】



20

30

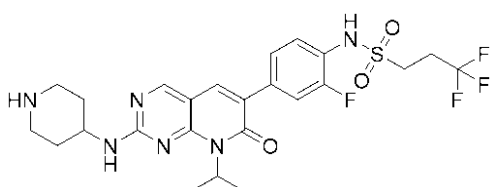
【1279】

3,3,3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (60 mg、0.11 mmol)、1-メチルピペリジン-4-アミン (20 mg、0.18 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (97 µL、0.56 mmol) を使用して実施例 198 の工程 6 に従って調製して、標題生成物 (36 mg、収率 53%) を得た。

【1280】

実施例 201: 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-7-オキソ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物 201

【化465】



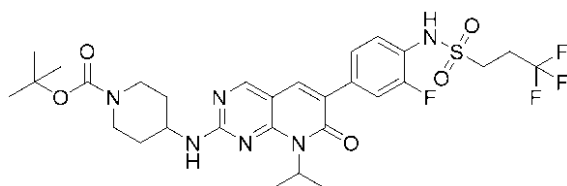
40

【1281】

50

工程1: *tert*-ブチル 4-((6-(3-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホンアミド)フェニル)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)ピペリジン-1-カルボキシレート

【化466】



10

【1282】

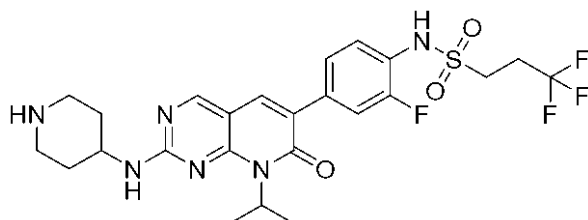
IPA (1.1 mL) 中の3,3,3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (60 mg、0.11 mmol) に、1-boc-4-アミノピペリジン (36 mg、0.18 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (97 µL、0.56 mmol) を添加した。混合物を50℃で72時間攪拌し、次いで、室温まで冷却し、濃縮して乾燥させた。粗物質をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィ (0~100% EtOAc/CH₂Cl₂) によって精製すると、標題生成物 (36 mg、収率49%) が得られた。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 657.2

20

【1283】

工程2: 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-7-オキソ-2-(ピペリジン-4-イルアミノ)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化467】



30

【1284】

CH₂Cl₂ (0.55 mL) 中の*tert*-ブチル 4-[[6-[3-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ)フェニル]-8-イソプロピル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (36 mg、0.05 mmol) に、ジオキサン中の4N HCl (0.6 mL、2.4 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで、濃縮して乾燥させた。固体を20% iPrOH/CHCl₃と飽和重炭酸ナトリウム水溶液との間で分配した。相を分離し、有機抽出物をNa₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮した。このようにして得られた材料を水及びMeCNの混合物に溶解し、凍結乾燥させて、標題化合物 (23 mg、収率75%) を得た。

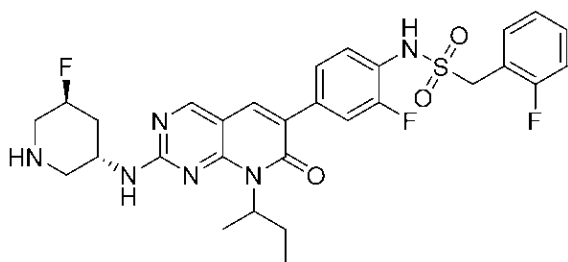
40

【1285】

実施例202: N-(4-(8-(*sec*-ブチル)-2-((3*S*, 5*S*)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物202 化合物202A 化合物202B

50

【化 4 6 8】

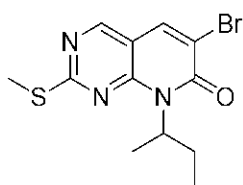


【1 2 8 6】

10

工程 1: rac-6-ブromo-8-(sec-ブチル)-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン

【化 4 6 9】



【1 2 8 7】

20

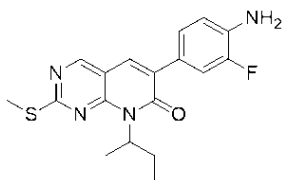
6-ブromo-2-メチルスルファニル-8-H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (500 mg、1.84 mmol) を含む DMF (5 mL) の懸濁液に、炭酸カリウム (761.82 mg、5.51 mmol)、引き続いて 2-ヨードブタン (0.32 mL、2.76 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。混合物を H₂O (50 mL) 及び EtOAc (75 mL) で希釈し、相を分離した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、Celite を載せたシリカプラグを通してフィルタにかけ、濃縮して粗標題化合物 (584 mg、収率 97%) を得た。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 327.9, 329.5.

【1 2 8 8】

工程 2: rac-6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-(sec-ブチル)-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン

30

【化 4 7 0】



【1 2 8 9】

40

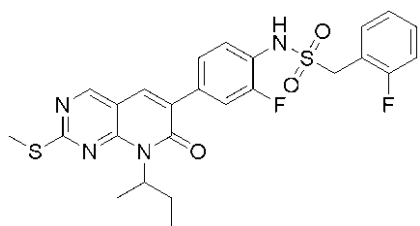
rac-6-ブromo-2-メチルスルファニル-8-sec-ブチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (584 mg、1.78 mmol)、1,2-ジメトキシエタン (10 mL)、H₂O (2 mL)、2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (633 mg、2.67 mmol)、酢酸パラジウム (39.9 mg、0.18 mmol)、トリ-ortho-トリルホスフィン (108 mg、0.36 mmol) 及び炭酸ナトリウム (377 mg、3.56 mmol) を使用して実施例 198 の工程 1 に従って調製して、標題化合物 (555 mg、収率 87%) を得た。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 359.0.

【1 2 9 0】

工程 3: rac-N-(4-(8-(sec-ブチル)-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフ

50

エニル) - 1 - (2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド
【化 4 7 1】



【1291】

10

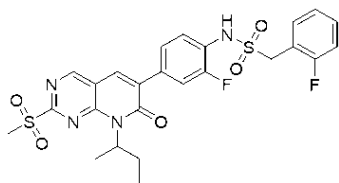
rac-6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-メチルスルファニル-8-sec-ブチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン(270mg、0.75mmol)、CH₂Cl₂(4mL)、ピリジン(1mL)及び(2-フルオロフェニル)メタンスルホンクロリド(189mg、0.90mmol)を使用して実施例198の工程2に従って調製し、標題化合物(239mg、収率60%)を得た。LCMS(ESI)[M+H]⁺=530.9.

【1292】

工程4: rac-N-(4-(8-(sec-ブチル)-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド

20

【化 4 7 2】



【1293】

rac-N-[2-フルオロ-4-(2-メチルスルファニル-7-オキソ-8-sec-ブチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド(239mg、0.45mmol)、CH₂Cl₂(3mL)及び3-クロロ過安息香酸(mCPBA)(233mg、1.35mmol)を使用して実施例198の工程3に従って調製し、粗標題化合物(253mg、収率100%)を得た。LCMS(ESI)[M+H]⁺=562.9.

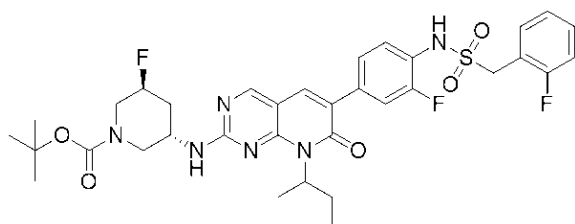
30

【1294】

工程5: (3S,5S)-tert-ブチル 3-((8-(sec-ブチル)-6-(3-フルオロ-4-((2-フルオロフェニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化 4 7 3】

40



【1295】

rac-N-[2-フルオロ-4-(2-メチルスルホニル-7-オキソ-8-sec-ブチル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]-1-(2-フルオ

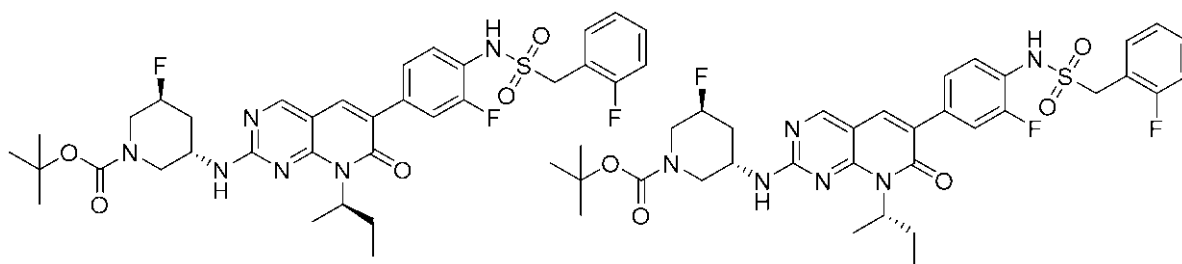
50

ロフェニル)メタンスルホンアミド(269mg、0.48mmol)、tert-ブチル(3S, 5S)-3-アミノ-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート(146mg、0.67mmol)、イソプロパノール(10mL)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(416μL、2.39mmol)を使用して実施例198の工程6に従って調製し、N-sec-ブチル位置で異性体ステレオジェニックな混合物として標題生成物(110mg、収率33%)を得た。LCMS(ESI) [M+H]⁺=701.1.

【1296】

工程6：(3S, 5S)-tert-ブチル 3-((8-((R)-sec-ブチル)-6-(3-フルオロ-4-((2-フルオロフェニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート及び(3S, 5S)-tert-ブチル 3-((8-((S)-sec-ブチル)-6-(3-フルオロ-4-((2-フルオロフェニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート

【化474】



【1297】

N-sec-ブチル位置でステレオジェニックな(3S, 5S)-tert-ブチル 3-((8-(sec-ブチル)-6-(3-フルオロ-4-((2-フルオロフェニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレートをキラル順相半分取精製(条件: Chiralpak IA、5μM、4.6×250mm、18:12:78 MeOH:DCM:ヘキサン、0.8mL/分)に供して、N-sec-ブチル位置にエナンチオマーである2つの立体異性体を得て、これを任意に割り当てた：(3S, 5S)-tert-ブチル 3-((8-((R)-sec-ブチル)-6-(3-フルオロ-4-((2-フルオロフェニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(異性体-1)(34mg、収率32%)、96%de、LCMS(ESI) [M+H]⁺=701.1；及び(3S, 5S)-tert-ブチル 3-((8-((S)-sec-ブチル)-6-(3-フルオロ-4-((2-フルオロフェニル)メチルスルホンアミド)フェニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)-5-フルオロピペリジン-1-カルボキシレート(異性体-2)、(27mg、収率24%)、91.8%de、LCMS(ESI) [M+H]⁺=701.1.

【1298】

工程7：N-(4-(8-(sec-ブチル)-2-(((3S, 5S)-5-フルオロピペリジン-3-イル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド

10

20

30

40

50

CC(C)N1C(=O)C2=C(C(=C1)C(=C3C(=N2)N=CN=C3N[C@@H]4CC[C@H](F)CC4)C(=C5C(=CC=C5)C(=O)NS(=O)(=O)CC6=CC=C(F)C=C6)C=C5

10

【 1 3 0 0 】

20

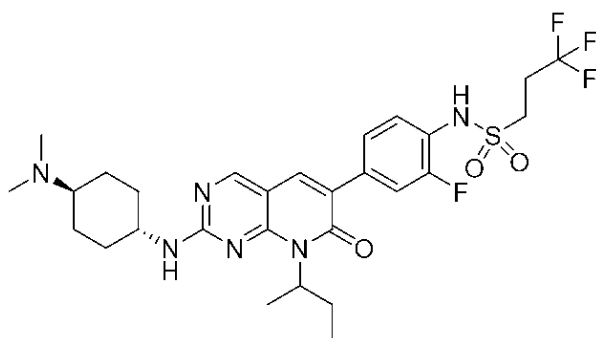
CC(C)N1C(=O)C2=C(C1)N=CN=C2N[C@@H]3CC[C@H](F)CC3NS(=O)(=O)Cc4cc(F)ccc4

30

【1 3 0 2】

40

【化 4 7 7】

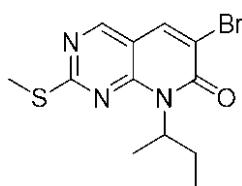


10

【1 3 0 3】

工程 1 : *rac*-6-ブromo-2-メチルスルファニル-8-sec-ブチル-ピリド
[2, 3-d] ピリミジン-7-オン

【化 4 7 8】



20

【1 3 0 4】

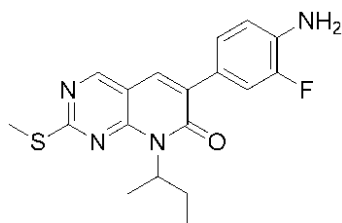
6-ブromo-2-メチルスルファニル-8-H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (500 mg、1.84 mmol) を含む DMF (5 mL) の懸濁液に、炭酸カリウム (762 mg、5.51 mmol)、引き続いて 2-ヨードブタン (0.32 mL、2.76 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。16 時間後、さらなるヨードブタン (0.21 mL、1.81 mmol) を添加し、反応物を 3 日間攪拌した。次いで、混合物を H₂O (50 mL) 及び EtOAc (75 mL) で希釈し、相を分離した。有機抽出物を無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、セライトを載せたシリカプラグを通してフィルタにかけ、真空中で濃縮して、標題化合物 (584 mg、収率 97%) を得、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 329.9.

30

【1 3 0 5】

工程 2 : *rac*-6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-メチルスルファニル-8-sec-ブチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン

【化 4 7 9】



40

【1 3 0 6】

フラスコに *rac*-6-ブromo-2-メチルスルファニル-8-sec-ブチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (584 mg、1.78 mmol) 及び 1, 2-ジメトキシエタン (10 mL) 及び H₂O (2 mL) を投入した。次いで、この混合物に、2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (633 mg、2.67 mmol)、酢酸パラジウム (40 mg、0.1800 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (108 mg、0.36 mmol) 及び炭酸ナトリウム (377 mg、3.56 mmol) をこの順序で添加した。フラス

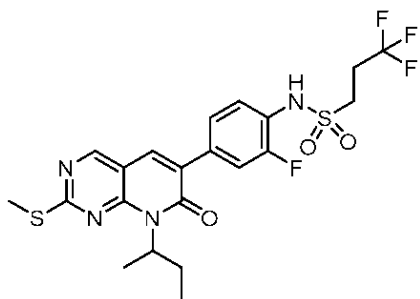
50

コに蓋をし、 N_2 を5分間パージし、次いで、 $85^\circ C$ の油浴に一晩入れた。16時間後、反応物をEtOAc (75 mL)で希釈し、 Na_2SO_4 を添加して水を除去した。混合物を、酢酸エチル (2×20 mL) を使用してセライトを載せたシリカプラグを通してフィルタにかけて洗浄／溶出させ、真空で濃縮した。粗物質をシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ (0~100% EtOAc / ヘプタン) によって精製すると、標題化合物 (555 mg、収率87%) が得られた。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 359.0$.

【1307】

工程3: rac-3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(2-メチルスルファニル-7-オキソ-8-sec-ブチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] プロパン-1-スルホンアミド

【化480】



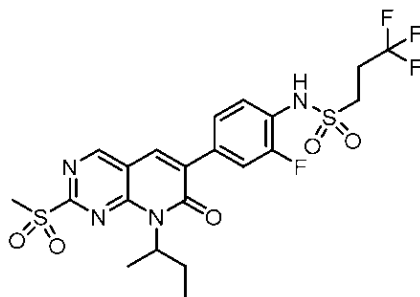
【1308】

CH_2Cl_2 (4 mL) 及びピリジン (1 mL) の混合物中の rac-6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-メチルスルファニル-8-sec-ブチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (270 mg、0.75 mmol) の溶液に、 CH_2Cl_2 (0.2 mL) 中の3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンニルクロリド (222 mg、1.13 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した。18時間後、MeOH (10 mL) を添加し、揮発性物質を減圧下で除去した (2回繰り返す)。次いで、粗物質をシリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ (0~100% EA / ヘプタン) によって精製すると、標題化合物 (177 mg、収率45%) が得られた。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 518.8$.

【1309】

工程4: rac-3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(2-メチルスルホニル-7-オキソ-8-sec-ブチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] プロパン-1-スルホンアミド

【化481】



【1310】

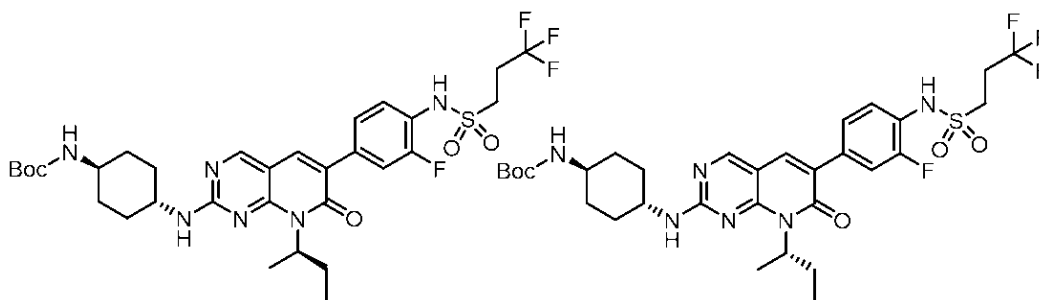
rac-3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(2-メチルスルファニル-7-オキソ-8-sec-ブチル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル] プロパン-1-スルホンアミド (190 mg、0.37 mmol) を CH_2Cl_2 (11 mL) に溶解し、混合物に2-クロロベンゼンカルボペルオキシ酸 (271 mg、1.1 mmol、純度約70%) を添加した。反応物を室温で20分間攪拌し、次い

で、 CH_2Cl_2 (30 mL) で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 (2 × 10 mL) で洗浄する。有機抽出物を無水 Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、真空で濃縮して、標題化合物 (200 mg、収率 99%) を得て、これを更に精製することなく次の工程で利用した。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 551.1$ 。

【1311】

工程 5: *tert*-ブチル (1, 4-*trans*)-N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル]-8-[(1*R*)-1-メチルプロピル]-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-2-イル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート及び *tert*-ブチル (1, 4-*trans*)-N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル]-8-[(1*S*)-1-メチルプロピル]-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-2-イル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート

【化 482】



【1312】

イソプロパノール (5 mL) 中の *rac*-3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(2-メチルスルホニル-7-オキソ-8-*sec*-ブチル-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-6-イル) フェニル] プロパン-1-スルホンアミド (200 mg、0.36 mmol) に、N-Boc-*trans*-1, 4-シクロヘキサンジアミン (124 mg、0.58 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (317 μL 、1.82 mmol) を加えた。反応物を 50 °C で 2 日間攪拌し、次いで、シリカゲルで濃縮乾固し、シリカゲルによるフラッシュカラムクロマトグラフィ (0 ~ 8% MeOH / CH_2Cl_2) で精製して、*rac*-*tert*-ブチル 1, 4-*trans*-N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル]-8-[1-メチルプロピル]-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-2-イル] シクロヘキシル] カルバメートを得た。

【1313】

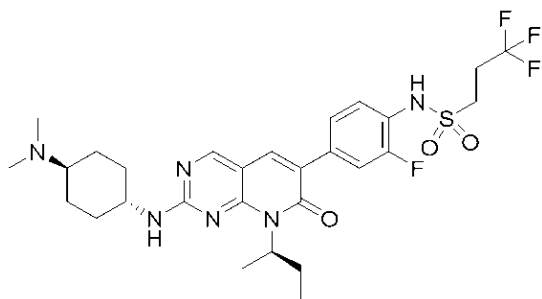
rac-*tert*-ブチル 1, 4-*trans*-N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル]-8-[1-メチルプロピル]-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-2-イル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメートのエナンチオマーをキラル HPLC 精製によって分離し、N-*sec*-ブチル位置にエナンチオマーの 2 つの立体異性体を得て、これを任意に割り当てた (Chiral Pak IA、250 mm × 4.6 mm 内径、5 μm 。移動相: IA、8:16:76 EtOH:DCM:ヘキサン (0.1% DEA)。定流量: 0.8 mL / 分 (圧力は 47 バール)。カラム温度: 約 26 °C。実行時間: 28 分): *tert*-ブチル (1, 4-*trans*)-N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル]-8-[(1*R*)-1-メチルプロピル]-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-2-イル] アミノ] シクロヘキシル] カルバメート (62 mg、収率 25%) (異性体-1)、LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 685.3$; 及び *tert*-ブチル (1, 4-*trans*)-N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ) フェニル]-8-[(1*S*)-1-メチルプロピル]-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*

】ピリミジン-2-イル]アミノ]シクロヘキシル]カルバメート(51mg、収率20%) (異性体-2)、LCMS(ESI) $[M+H]^+ = 685.3$.

【1314】

工程6: N-(4-(8-((R)-sec-ブチル)-2-((1,4-trans)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化483】



10

【1315】

tert-ブチル(1,4-trans)-N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(3,3,3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ)フェニル]-8-[(1R)-1-メチルプロピル]-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル]アミノ]シクロヘキシル]カルバメート(62mg、0.09mmol)にTFA(1mL)を加え、反応物を室温で20分間攪拌した。反応物にトルエン(5mL)を添加し、溶媒を真空で除去すると、粗アミン塩が得られ、これをメタノール(2mL)に溶解した。この溶液に酢酸ナトリウム(148mg、1.81mmol)を添加し、続いて37%w/wホルムアルデヒド水溶液(82mg、0.91mmol)を添加した。反応物を5分間攪拌後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム(76mg、0.36mmol)を添加し、室温で20分後、混合物をC18逆相フラッシュクロマトグラフィ(10~100% MeCN/10mMギ酸アンモニウム水溶液、pH=3.8)によって直接精製した。適切な画分を合わせ、凍結乾燥して、標題化合物(41mg、収率74%)を得た。N-sec-ブチル位置での立体化学を任意に割り当てた。

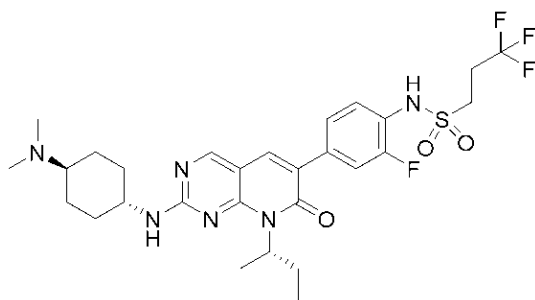
20

30

【1316】

実施例203A: N-(4-(8-((S)-sec-ブチル)-2-((1,4-trans)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物203A

【化484】



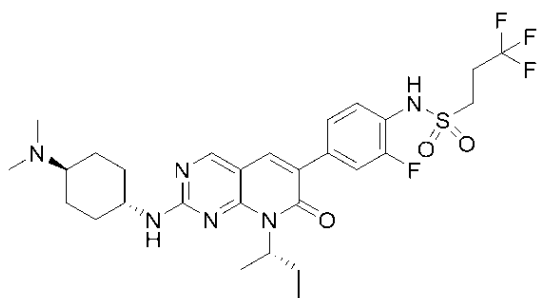
40

【1317】

工程1: N-(4-(8-((S)-sec-ブチル)-2-((1,4-trans)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-

50

ートリフルオロプロパン-1-スルホンアミド
【化485】



10

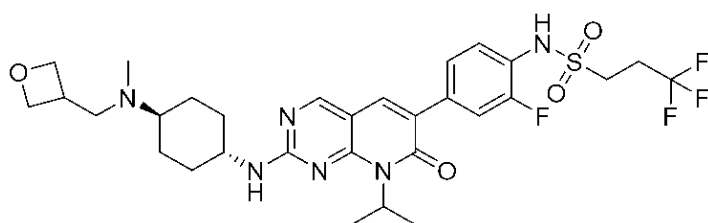
【1318】

(1, 4-*trans*)-N-[4-[[6-[3-フルオロ-4-(3, 3, 3-トリフルオロプロピルスルホニルアミノ)フェニル]-8-[(1*S*)-1-メチルプロピル]-7-オキソ-ピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-2-イル]アミノ]シクロヘキシル]カルバメート (51 mg、0.07 mmol) を使用して実施例203の工程6に従って調製して、標題化合物 (27 mg、収率59%) を得た。N-sec-ブチル位置での立体化学を任意に割り当てた。

【1319】

実施例204: 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1, 4-*trans*)-4-(メチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-*d*]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物204

【化486】

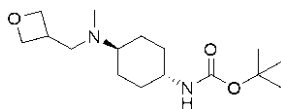


30

【1320】

工程1: tert-ブチル((1, 4-*trans*)-4-(メチル(オキセタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート

【化487】



【1321】

密閉管に、tert-ブチル N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]カルバメート (90 mg、0.39 mmol)、3-(プロモメチル)オキセタン (89 mg、0.59 mmol) 及びトリエチルアミン (0.16 mL、1.18 mmol) を投入した。次いで、この混合物に MeCN (3.5 mL) を添加し、反応物を 65°C で攪拌した。23 時間後、反応混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で2回抽出し、Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して粗標題化合物 (117 mg、収率99%) を得て、これを更に精製することなく次の工程に使用した。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 299.1.

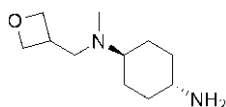
40

【1322】

工程2: (1, 4-*trans*)-N¹-メチル-N¹-(オキセタン-3-イルメチル

50

ル) シクロヘキサン-1, 4-ジアミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート
【化 4 8 8】



【1 3 2 3】

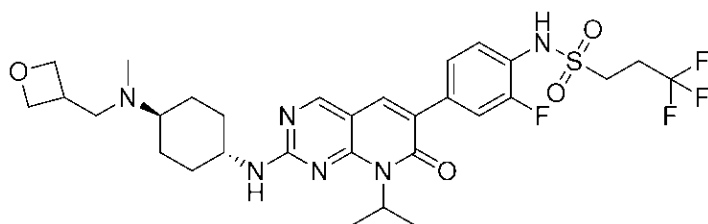
CH₂Cl₂ (1mL) 中のtert-ブチル N-[4-[メチル(オキシタン-3-イルメチル)アミノ]シクロヘキシル]カルバメート (117mg、0.39mmol) の溶液にトリフルオロ酢酸 (461μL、6.03mmol) を加え、溶液を室温で攪拌した。90分後、混合物を減圧下で濃縮した。トルエンを添加し、混合物を減圧下で濃縮して (3回繰り返し)、粗標題化合物を得て、これを次の工程で直接使用した。

10

【1 3 2 4】

工程3: 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1, 4-trans)-4-(メチル(オキシタン-3-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化 4 8 9】



20

【1 3 2 5】

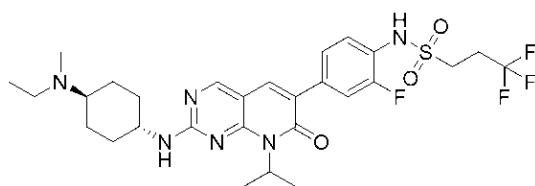
(1, 4-trans)-N¹-メチル-N¹-(オキシタン-3-イルメチル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (122mg、0.39mmol)、3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (100mg、0.19mmol)、N,N-ジイソプロピルエチルアミン (162μL、0.93mmol) を用いて実施例198の工程6に従って調製し、標題化合物 (13mg、収率11%) を得た。

30

【1 3 2 6】

実施例205: N-(4-(2-((1, 4-trans)-4-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物205

【化 4 9 0】



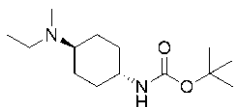
40

【1 3 2 7】

工程1: tert-ブチル((1, 4-trans)-4-(エチル(メチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート

50

【化 4 9 1】



【1 3 2 8】

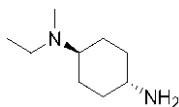
tert-ブチル N-〔4-〔メチルアミノ〕シクロヘキシル〕カルバメート (80 mg、0.35 mmol) をメタノール (3.0 mL) に溶解し、溶液にアセトアルデヒド (0.2 mL、3.5 mmol) を加えた。混合物を室温で5分間攪拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (294 mg、1.4 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。次いで、混合物を飽和重炭酸ナトリウム水溶液と CH_2Cl_2 との間で分配した。相を分離し、有機抽出物を Na_2SO_4 で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、粗標題化合物 (78 mg、収率87%) を得て、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。

10

【1 3 2 9】

工程2：(1, 4-trans)-N¹-エチル-N¹-メチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【化 4 9 2】



20

【1 3 3 0】

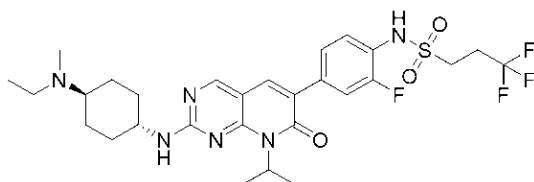
tert-ブチル N-〔4-〔エチル(メチル)アミノ〕シクロヘキシル〕カルバメート (78 mg、0.30 mmol) トリフルオロ酢酸 (400 μL 、5.23 mmol) 及び CH_2Cl_2 (1.5 mL) を使用して実施例204の工程2に従って調製して、粗標題化合物 (82 mg、収率100%) を得た。LCMS (ESI) $[\text{M}+\text{H}]^+ = 157.1$ 。

【1 3 3 1】

工程3：N-〔4-〔(2-((1, 4-trans)-4-〔エチル(メチル)アミノ〕シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル〕-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

30

【化 4 9 3】



40

【1 3 3 2】

(1, 4-trans)-N¹-エチル-N¹-メチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート (82 mg、0.30 mmol) 3, 3, 3-トリフルオロ-N-〔2-フルオロ-4-〔(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル〕プロパン-1-スルホンアミド (80 mg、0.15 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (156 μL 、0.89 mmol) を用いて実施例198の工程6に従って調製し、標題化合物 (18 mg、収率19%) を得た。

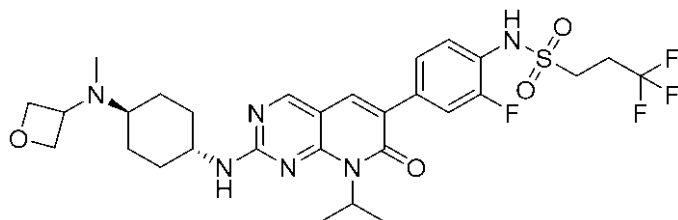
【1 3 3 3】

実施例206：3, 3, 3-トリフルオロ-N-〔2-フルオロ-4-〔(8-イソプロ

50

ピル-2-((1,4-trans)-4-(メチル(オキシタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物206

【化494】

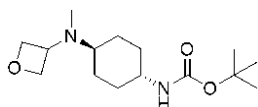


10

【1334】

工程1: tert-ブチル((1,4-trans)-4-(メチル(オキシタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート

【化495】



【1335】

メタノール(7mL)中のtert-ブチル N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]カルバメート(90mg、0.39mmol)に3 ÅMS(70mg)、オキシタン-3-オン(63 μL、0.99mmol)及び塩化亜鉛(26mg、0.20mmol)を添加した。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、酢酸(68 μL、1.18mmol)を添加し、引き続いてシアノ水素化ホウ素ナトリウム(40mg、0.63mmol)を添加し、混合物を50℃で20時間攪拌した。混合物をフィルタにかけてモレキュラーシーブを除去し、飽和重炭酸ナトリウム水溶液とEtOAcに分配した。相を分離し、有機抽出物を飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮すると、粗標題粗化合物(112mg、収率100%)が得られ、これを更に精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS(ESI) [M+H]⁺=285.1.

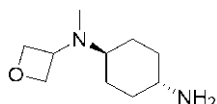
20

30

【1336】

工程2: (1,4-trans)-N¹-メチル-N¹-(オキシタン-3-イル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン 2,2,2-トリフルオロアセテート

【化496】



【1337】

tert-ブチル((1,4-trans)-4-(メチル(オキシタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート(101mg、0.35mmol)トリフルオロ酢酸(760 μL、9.93mmol)及びCH₂Cl₂(1.8mL)を使用して実施例204の工程2に従って調製して、粗標題化合物(104mg、収率100%)を得て、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。

40

【1338】

工程3: 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1,4-trans)-4-(メチル(オキシタン-3-イル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

50

CN1C2CCOC2[C@H]1C3CCCC[C@@H]3NC4=NC5=C(NC(=O)C(C)C)C(=C(C6=CC=C(C=C6)NS(=O)(=O)CC(F)(F)F)C=C45

10

20

CN1C[C@H](C2=CC=C(C=C2)C(=O)N3C(=O)N(C(C)C)C4=CC=CC=C4C3=NC5=NC=NC=C5N=C6N=CN=C6N)C[C@H](C1)N7C[C@H](C7)N(C)C8CC8

30

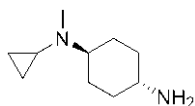
CC(C)(OC(=O)N[C@H]1CCCC[C@@H]1N2C3CC3)C(=O)N2C4CC5CC5

40

50

工程 2 : (1 , 4 - t r a n s) - N ¹ - シクロプロピル - N ¹ - メチルシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート

【化 5 0 0】



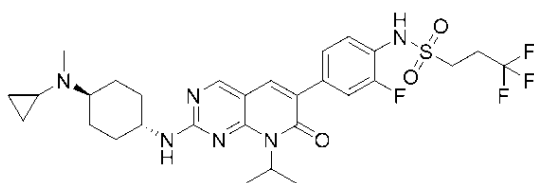
【 1 3 4 4】

t e r t - ブチル ((1 , 4 - t r a n s) - 4 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) カルバメート (1 0 6 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 、 トリフルオロ酢酸 (6 0 0 μ L 、 7 . 4 4 m m o l) 及び C H ₂ C l ₂ (1 m L) を使用して実施例 2 0 4 の工程 2 に従って調製し、粗標題化合物 (1 1 0 m g 、 収率 1 0 0 %) を得て、これを次の工程で直接使用した。

【 1 3 4 5】

工程 3 : N - (4 - (2 - ((1 , 4 - t r a n s) - 4 - (シクロプロピル (メチル) アミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

【化 5 0 1】



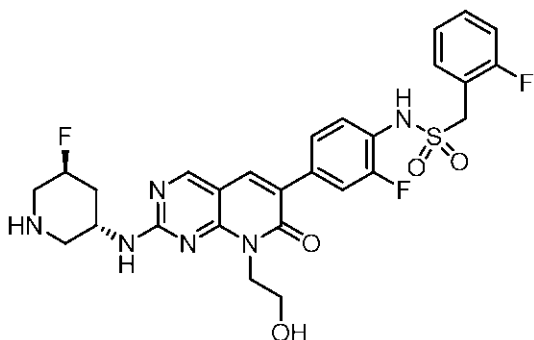
【 1 3 4 6】

(1 , 4 - t r a n s) - N ¹ - シクロプロピル - N ¹ - メチルシクロヘキサン - 1 , 4 - ジアミン 2 , 2 , 2 - トリフルオロアセテート (1 1 0 . 1 m g 、 0 . 3 9 m m o l) 、 3 , 3 - トリフルオロ - N - [2 - フルオロ - 4 - (8 - イソプロピル - 2 - メチルスルホニル - 7 - オキソ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル] プロパン - 1 - スルホンアミド (1 0 0 m g 、 0 . 1 9 m m o l) 、 N , N - ジイソプロピルエチルアミン (1 6 2 μ L 、 0 . 9 3 m m o l) 及び i P r O H (1 m L) を用いて実施例 1 9 8 の工程 6 に従って調製し、標題化合物 (4 8 m g 、 収率 4 1 %) を得た。

【 1 3 4 7】

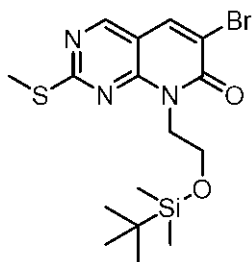
実施例 2 0 8 : N - [2 - フルオロ - 4 - [2 - [[(3 S , 5 S) - 5 - フルオロ - 3 - ピペリジル] アミノ] - 8 - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - オキソ - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル] フェニル] - 1 - (2 - フルオロフェニル) メタンスルホンアミド 化合物 2 0 8

【化 5 0 2】



【 1 3 4 8】

工程 1：6-ブロモ-8-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
【化503】



10

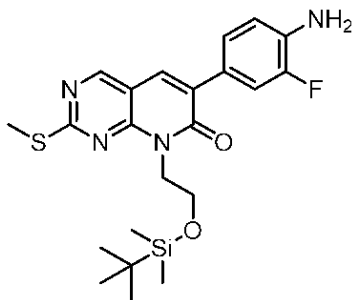
【1349】

DMF (5 mL) 中の 6-ブロモ-2-メチルスルファニル-8-H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (0.2 g, 0.7 mmol) の混合物に、炭酸カリウム (507 mg, 3.67 mmol) 及び (2-ブロモエトキシ)-tert-ブチルジメチルシラン (0.53 g, 2.2 mmol) を添加した。混合物を 50°C で 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL) で希釈し、水で洗浄し、次いで、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機抽出物を濃縮し、シリカゲルによるフラッシュクロマトグラフィ (0~50% EtOAc/ヘプタン) によって精製すると、標題化合物 (213 mg、収率 67%) が得られた。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 432.0$.

20

【1350】

工程 2：6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン
【化504】



30

【1351】

1,2-ジメトキシエタン (4 mL) 及び水 (1 mL) 中の 6-ブロモ-8-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (120 mg, 0.28 mmol) を N_2 で 10 分間脱気し、溶液に 2-フルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (99 mg, 0.42 mmol)、tri-ortho-トリルホスフィン (34 mg, 0.11 mmol)、Pd(OAc)₂ (12 mg, 0.06 mmol) 及び Na_2CO_3 (88 mg, 0.84 mmol) を添加した。反応物を 90°C で 4 時間攪拌し、次いで、トルエン (5 mL) で希釈した。シリカゲルを添加し、混合物を濃縮し、次いで、シリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ (0~100% EtOAc/ヘプタン) によって精製すると、標題化合物 (79 mg、収率 61%) が得られた。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 461.2$.

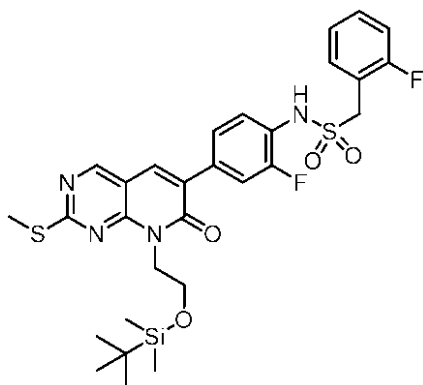
40

【1352】

工程 3：N-[4-[8-[2-[tert-ブチル(ジメチル)シリル]オキシエチル]-2-メチルスルファニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド

50

【化 5 0 5】



10

【1 3 5 3】

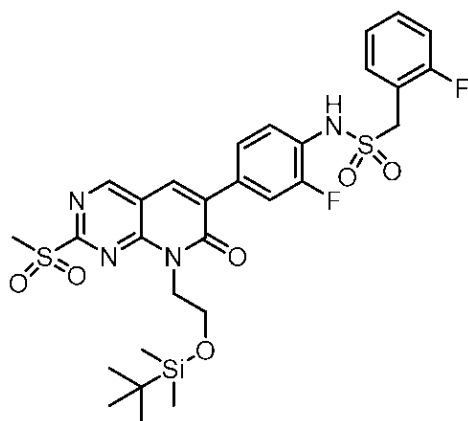
6- (4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-メチルスルファニル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (82 mg、0.18 mmol) をピリジン (1 mL) に溶解し、溶液に (2-フルオロフェニル) メタンスルホニルクロリド (55 mg、0.27 mmol) を添加した。反応物を室温で1時間攪拌し、次いで、さらなる分の (2-フルオロフェニル) メタンスルホニルクロリド (73 mg、0.36 mmol) を添加した。更に30分間攪拌した後、混合物をMeOH (1 mL) 及びトルエン (5 mL) で希釈し、シリカゲルを添加し、混合物を濃縮し、シリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ (0~100% EtOAc / ヘプタン) によって精製すると、標題化合物 (76 mg、収率67%) が得られた。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 633.2$ 。

20

【1 3 5 4】

工程4: N- [4- [8- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]-1- (2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド

【化 5 0 6】



30

【1 3 5 5】

N- [4- [8- [2- [tert-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-メチルスルファニル-7-オキソ-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]-1- (2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド (76 mg、0.12 mmol) をCH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、溶液に3-クロロベンゼンカルボペルオキソ酸 (77 mg、0.31 mmol) を添加した。反応物を室温で30分間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂ (20 mL) で希釈し、10%炭酸ナトリウム水溶液 (10 mL) で洗浄した。有機相を無水Na₂SO₄で乾燥させ、濃縮して乾燥させ、粗標題化合物 (79 mg、収率99%) を得て、これを更に精製することなく使用した。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 665.2$ 。

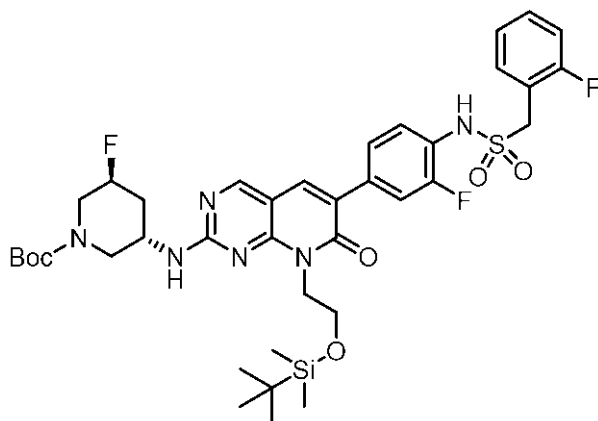
40

50

【1356】

工程5: *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*)-3-[[8-[2-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-6-[3-フルオロ-4-[(2-フルオロフェニル) メチルスルホニルアミノ] フェニル]-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-2-イル] アミノ]-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化507】



10

【1357】

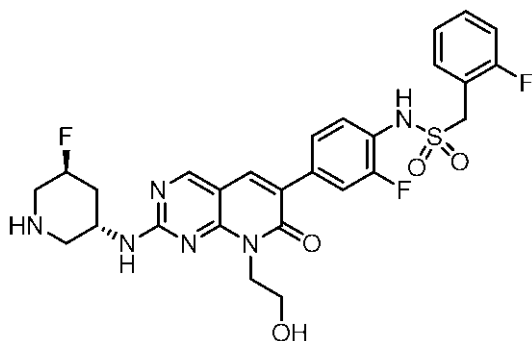
*i*PrOH (1.8 mL) 中の *N*-[4-[8-[2-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド (79 mg, 0.12 mmol) に、*tert*-ブチル (3*S*, 5*S*)-3-アミノ-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (41 mg, 0.19 mmol) 及び *N*, *N*-ジイソプロピルエチルアミン (103 μ L, 0.59 mmol) を添加した。反応物を 50°C で 2 日間攪拌し、次いで、濃縮乾固した。粗生成物をトルエンで希釈し、シリカゲルを添加し、濃縮し、シリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ (0~10% MeOH/CH₂Cl₂) によって精製して、標題化合物 (47 mg、収率 49%) を得た。LCMS (ESI) [M+H]⁺=803.5.

20

【1358】

工程6: *N*-[2-フルオロ-4-[2-[[(3*S*, 5*S*)-5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ]-8-(2-ヒドロキシエチル)-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-6-イル] フェニル]-1-(2-フルオロフェニル) メタンスルホンアミド

【化508】



40

【1359】

tert-ブチル (3*S*, 5*S*)-3-[[8-[2-[*tert*-ブチル (ジメチル) シリル] オキシエチル]-6-[3-フルオロ-4-[(2-フルオロフェニル) メチルスルホニルアミノ] フェニル]-7-オキソ-ピリド [2, 3-*d*] ピリミジン-2-イル] アミノ]-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (47 mg, 0.0

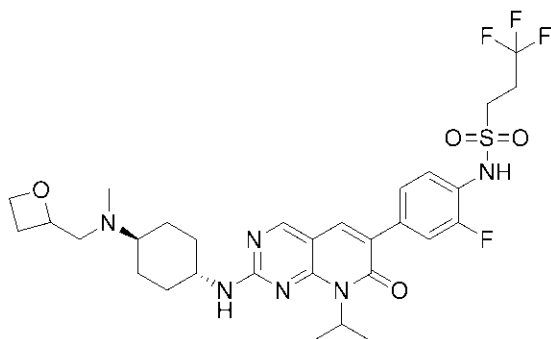
50

6 mmol) を TFA (1 mL) に溶解し、室温で 20 分間攪拌した。次いで、トルエン (10 mL) を添加し、混合物を減圧下で濃縮し、C18 逆相クロマトグラフィ (0~50% MeCN / 10 mM ギ酸アンモニウム水溶液、pH = 3.8) によって精製して、標題化合物 (19 mg、収率 55%) を得た。

【1360】

実施例 209: 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1, 4-trans)-4-(メチル(オキシタン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド (化合物 209)

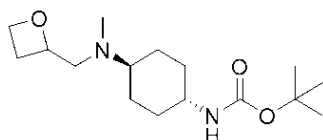
【化509】



【1361】

工程 1: tert-ブチル((1, 4-trans)-4-(メチル(オキシタン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート

【化510】



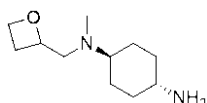
【1362】

MeCN (1.8 mL) 中の tert-ブチル N-[4-(メチルアミノ)シクロヘキシル]カルバメート (80 mg、0.35 mmol)、2-(ブロモメチル)オキシタン (212 mg、1.4 mmol) 及びトリエチルアミン (0.23 mL、2.10 mmol) の混合物を 65 °C で 23 時間攪拌した。反応混合物を H₂O で希釈し、EtOAc で 2 回抽出し、無水 Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮して、標題化合物 (70 mg、収率 67%) を得、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 299.1.

【1363】

工程 2: (1, 4-trans)-N¹-メチル-N¹-(オキシタン-2-イルメチル)シクロヘキサン-1, 4-ジアミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

【化511】



【1364】

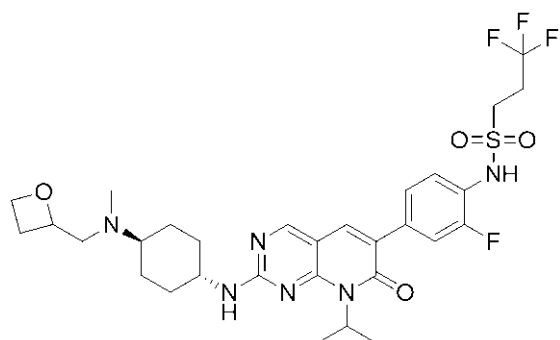
tert-ブチル((1, 4-trans)-4-(メチル(オキシタン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート (70 mg、0.23 mmol)、トリフルオロ酢酸 (450 μL、5.88 mmol) 及び CH₂Cl₂ (0.8 mL) を使用して実施例 204 の工程 2 に従って調製して、粗標題化合物 (73 mg、収率 100%) を

得た。

【1365】

工程3：3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1,4-trans)-4-(メチル(オキシタン-2-イルメチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化512】



10

【1366】

(1,4-trans)-N¹-メチル-N¹-(オキシタン-2-イルメチル)シクロヘキサン-1,4-ジアミン 2,2,2-トリフルオロアセテート (73 mg, 0.23 mmol), 3,3,3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (80 mg, 0.15 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (130 µL, 0.75 mmol) 及び iPrOH (0.8 mL) を用いて実施例198の工程6に従って調製し、エナンチオマーの混合物として標題化合物 (28 mg、収率29%) を得た。

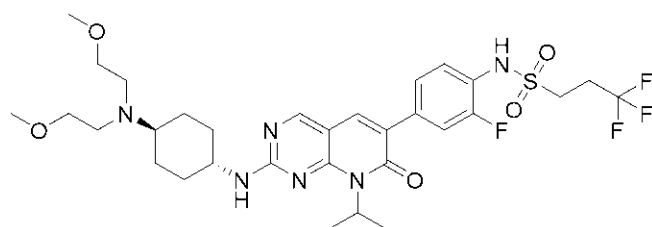
20

【1367】

実施例210：N-(4-(2-(1,4-trans)-4-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物210

30

【化513】

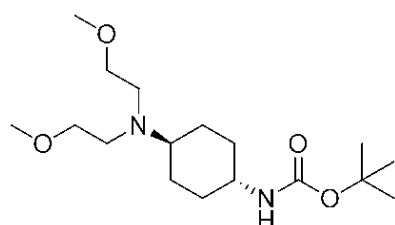


【1368】

工程1：tert-ブチル((1,4-trans)-4-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート

40

【化514】



50

【1369】

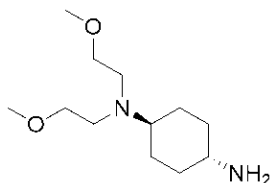
MeCN (2.3 mL) 中の N-Boc-trans-1,4-シクロヘキサジアミン (100 mg、0.47 mmol)、2-ブロモエチルメチルエーテル (0.13 mL、1.4 mmol) 及び炭酸ナトリウム (247 mg、2.33 mmol) の混合物を 75°C で 2 日間攪拌した。反応物をフィルタにかけ、アセトニトリルですすぎ、濾液を濃縮して粗標題化合物 (148 mg、収率 96%) を得て、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 331.2$ 。

【1370】

工程 2: (1,4-trans)-N¹,N¹-ビス(2-メトキシエチル)シクロヘキサ-1,4-ジアミン 2,2,2-トリフルオロアセテート

10

【化515】



【1371】

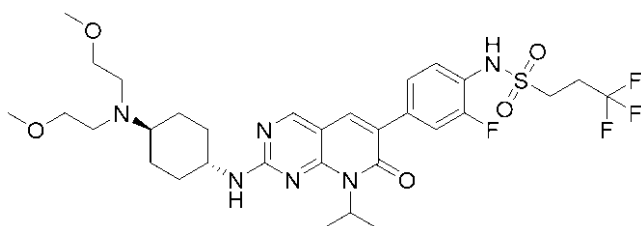
tert-ブチル((1,4-trans)-4-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート (148 mg、0.45 mmol)、トリフルオロ酢酸 (600 μL、7.84 mmol) 及び CH₂Cl₂ (1 mL) を使用して実施例 204 の工程 2 に従って調製して、粗標題化合物 (155 mg、収率 100%) を得て、これを更に精製することなく次の工程で直接使用した。

20

【1372】

工程 3: N-(4-(2-((1,4-trans)-4-(ビス(2-メトキシエチル)アミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化516】



30

【1373】

(1,4-trans)-N¹,N¹-ビス(2-メトキシエチル)シクロヘキサ-1,4-ジアミン 2,2,2-トリフルオロアセテート (155 mg、0.45 mmol)、3,3,3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (100 mg、0.19 mmol) 及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (195 μL、1.12 mmol) 及び iPrOH (1.2 mL) を用いて実施例 198 の工程 6 に従って調製して、標題化合物 (64 mg、収率 50%) を得た。

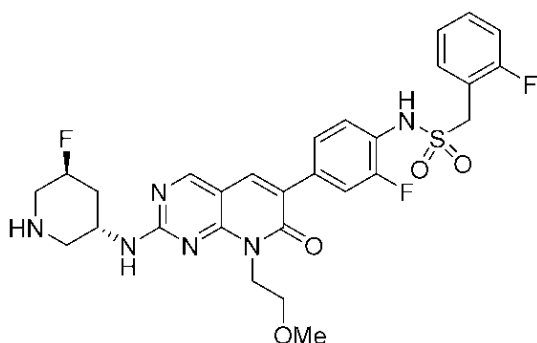
40

【1374】

実施例 211: N-[2-フルオロ-4-[2-[[(3S,5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド 化合物 211

50

【化 5 1 7】

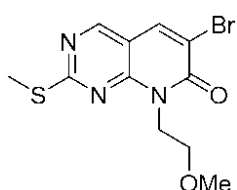


10

【1 3 7 5】

工程 1：6-ブロモ-8-(2-メトキシエチル)-2-メチルスルファニル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン

【化 5 1 8】



20

【1 3 7 6】

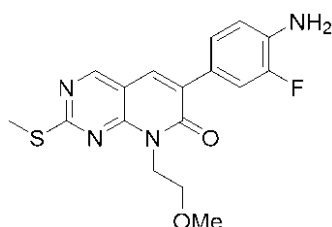
6-ブロモ-2-メチルスルファニル-8 H-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (0.10 g, 0.37 mmol) を含む DMF (2.5 mL) の混合物に、炭酸カリウム (253 mg, 1.84 mmol) 及び 2-ブロモエチルメチルエーテル (0.15 g, 1.1 mmol) を添加した。混合物を 50 °C で 2 時間攪拌し、次いで、EtOAc (50 mL) で希釈し、水で洗浄し、次いで、飽和塩化ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を Na₂SO₄ で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、標題化合物 (115 mg, 収率 95%) を得て、これを更に精製することなく次の工程で使用した。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 331.9.

30

【1 3 7 7】

工程 2：6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)-2-メチルスルファニル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン

【化 5 1 9】



40

【1 3 7 8】

1, 2-ジメトキシエタン (4 mL) 及び水 (1 mL) の混合物中の 6-ブロモ-8-(2-メトキシエチル)-2-メチルスルファニル-ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7-オン (120 mg, 0.36 mmol) を N₂ で 10 分間脱気した。次いで、溶液に、2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル) アニリン (129 mg, 0.55 mmol)、トリ-*o*-トリルホスフィン (44 mg, 0.15 mmol)、Pd(OAc)₂ (16 mg, 0.07 mmol) 及び炭酸ナトリウム (115 mg, 1.09 mmol) を添加した。反応物を 90 °C で 4 時間攪拌した。反応物にトルエン (5 mL) 及びシリカゲルを添加し、混合物を減圧下で

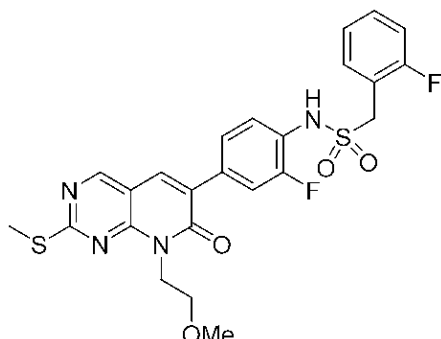
50

濃縮し、シリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ（0～100% EtOAc／ヘプタン）によって精製すると、標題化合物（102mg、収率78%）が得られた。LCMS（ESI） $[M+H]^+=361.1$ 。

【1379】

工程3：N-[2-フルオロ-4-[8-(2-メトキシエチル)-2-メチルスルファニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド

【化520】



10

【1380】

6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-8-(2-メトキシエチル)-2-メチルスルファニル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン（115mg、0.32mmol）をピリジン（2mL）に溶解し、（2-フルオロフェニル）メタンスルホンクロリド（133mg、0.64mmol）を添加した。反応物を室温で1時間攪拌した。トルエン及びシリカゲルを添加し、混合物を減圧下で濃縮し、シリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ（10～80% EtOAc／ヘプタン）によって精製すると、標題化合物（92mg、収率54%）が得られた。LCMS（ESI） $[M+H]^+=533.1$ 。

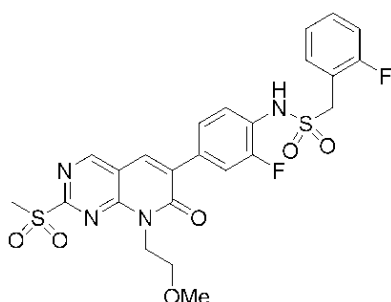
20

【1381】

工程4：N-[2-フルオロ-4-[8-(2-メトキシエチル)-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド

30

【化521】



40

【1382】

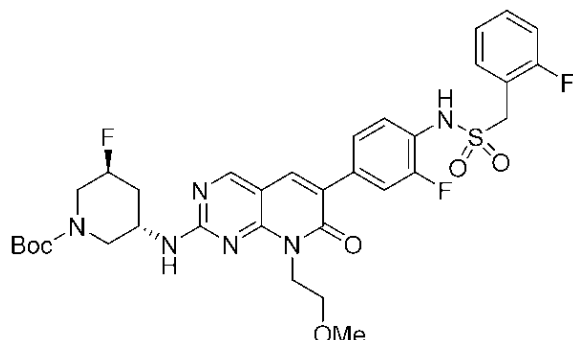
N-[2-フルオロ-4-[8-(2-メトキシエチル)-2-メチルスルファニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル]フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド（92mg、0.17mmol）をジクロロメタン（5mL）に溶解した。混合物に3-クロロベンゼンカルボペルオキソ酸（128mg、0.52mmol、純度約70%）を添加した。反応物を室温で20分間攪拌し、次いで、CH₂Cl₂（30mL）で希釈し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（2×10mL）で洗浄した。有機層を分離し、無水Na₂SO₄で乾燥させ、フィルタにかけ、減圧下で濃縮して、標題化合物（97mg、収率99%）を得て、これを更に精製することなく次工程で直接使用した。LCMS（ESI） $[M+H]^+=565.1$ 。

50

【1383】

工程5: *tert*-ブチル (3*S*, 5*S*)-3-フルオロ-5-[[6-[[3-フルオロ-4-[(2-フルオロフェニル)メチルスルホニルアミノ]フェニル]-8-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート

【化522】



10

【1384】

*i*PrOH (3 mL) 中の *N*-[2-フルオロ-4-[8-(2-メトキシエチル)-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル]フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド (97 mg、0.17 mmol) に、*tert*-ブチル (3*S*, 5*S*)-3-アミノ-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (60 mg、0.27 mmol) 及び *N,N*-ジイソプロピルエチルアミン (149 μ L、0.86 mmol) を添加した。反応混合物を 50°C で 1 日間攪拌し、次いで、シリカゲルで濃縮乾固し、シリカ・フラッシュ・クロマトグラフィ (20~100% EtOAc / ヘプタン) によって精製すると、標題化合物 (35 mg、収率 29%) が得られた。LCMS (ESI) $[M+H]^+ = 565.1$.

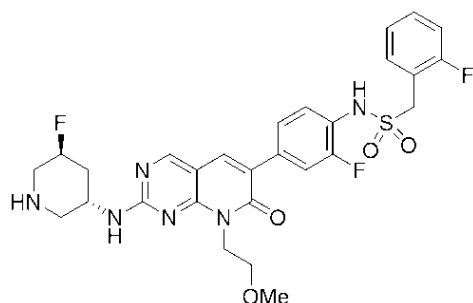
20

【1385】

工程6: *N*-[2-フルオロ-4-[2-[[3*S*, 5*S*)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル]フェニル]-1-(2-フルオロフェニル)メタンスルホンアミドヒドロクロリド

30

【化523】



40

【1386】

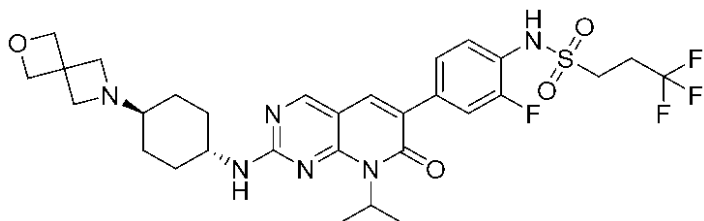
tert-ブチル (3*S*, 5*S*)-3-フルオロ-5-[[6-[[3-フルオロ-4-[(2-フルオロフェニル)メチルスルホニルアミノ]フェニル]-8-(2-メトキシエチル)-7-オキソ-ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-2-イル]アミノ]ピペリジン-1-カルボキシレート (35 mg、0.05 mmol) を 1,4-ジオキサン (1 mL) に溶解した。この溶液にジオキサン中 2M HCl (1 mL、0.5 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、メチル-*tert*-ブチルエーテル (15 mL) を添加し、得られた固体を濾別した。沈殿物を水に溶解し、凍結乾燥させて、標題化合物 (24 mg、収率 75%) を得た。

50

【1387】

実施例212：N-（4-（2-（（（1，4-*trans*）-4-（2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド〔2，3-*d*〕ピリミジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-3，3，3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物212

【化524】

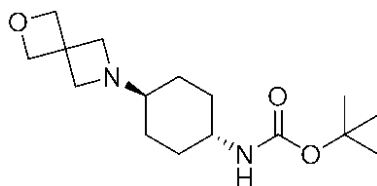


10

【1388】

工程1：tert-ブチル（（（1，4-*trans*）-4-（2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）シクロヘキシル）カルバメート

【化525】



20

【1389】

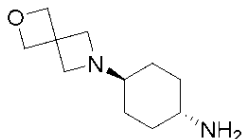
N-Boc-*trans*-1，4-シクロヘキサンジアミン（100mg、0.47mmol）、3-ビス（ブロモメチル）オキセタン（171mg、0.70mmol）炭酸ナトリウム（247mg、2.33mmol）及びMeCN（2.3mL）を用いて、実施例198の工程4に従って調製した。反応物をフィルタにかけ、MeCNですすぎ、濃縮して、粗標題化合物（138mg、収率99%）を得た。LCMS（ESI）[M+H]⁺=297.2.

30

【1390】

工程2：（（（1，4-*trans*）-4-（2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）シクロヘキサジンアミン 2，2，2-トリフルオロアセテート

【化526】



40

【1391】

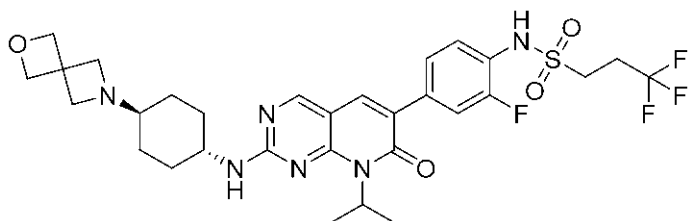
tert-ブチルN-〔4-（2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）シクロヘキシル〕カルバメート（138mg、0.47mmol）、トリフルオロ酢酸（800μL、10.4mmol）及びCH₂Cl₂（4.7mL）を用いて実施例204の工程2に従って調製して、粗標題化合物（144mg、収率100%）を得た。LCMS（ESI）[M+H]⁺=197.2.

【1392】

工程3：N-（4-（2-（（（1，4-*trans*）-4-（2-オキサ-6-アザスピロ〔3.3〕ヘプタン-6-イル）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロピリド〔2，3-*d*〕ピリミジン-6-イル）-2-フル

50

オロフェニル) - 3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド
【化527】



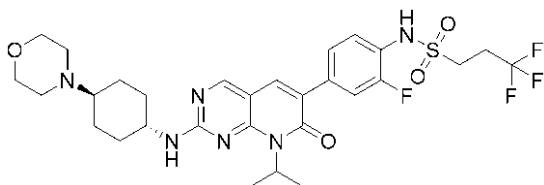
【1393】

3, 3, 3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド (85 mg、0.16 mmol)、4-(2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン-6-イル)シクロヘキサンアミン; 2, 2, 2-トリフルオロ酢酸 (143 mg、0.46 mmol) 及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン (166 µL、0.95 mmol) を用いて実施例198の工程6に従って調製した。粗生成物をPre-HPLC (CSHカラム、15~35% MeCN / 10 mM 重炭酸アンモニウム水溶液、pH=10) によって精製して、標題化合物 (31 mg、収率30%) を得た。

【1394】

実施例213: 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1, 4-trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物213

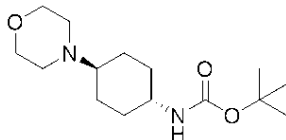
【化528】



【1395】

工程1: tert-ブチル((1, 4-trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)カルバメート

【化529】



【1396】

N-Boc-trans-1, 4-シクロヘキサンジアミン (100 mg、0.47 mmol)、ビス(2-ブromoエチル)エーテル (88 µL、0.7 mmol)、炭酸ナトリウム (247 mg、2.33 mmol) 及びMeCN (2.3 mL) を使用して実施例210の工程1に従って調製して、粗標題化合物 (132 mg、収率100%) を得た。LCMS (ESI) [M+H]⁺ = 285.2.

【1397】

工程2: (1, 4-trans)-4-モルホリノシクロヘキサンアミン 2, 2, 2-トリフルオロアセテート

10

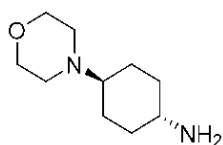
20

30

40

50

【化530】



【1398】

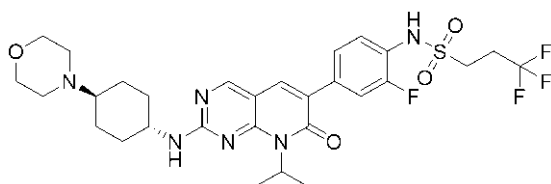
tert-ブチル((1,4-trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)カルバメート(132mg、0.47mmol)、トリフルオロ酢酸(830μL、10.7mmol)及びCH₂Cl₂(4.5mL)を使用して実施例204の工程2に従って調製して、粗標題化合物(138mg、収率100%)を得た。

10

【1399】

工程3: 3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((1,4-trans)-4-モルホリノシクロヘキシル)アミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化531】



20

【1400】

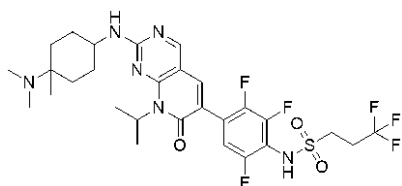
((1,4-trans)-4-モルホリノシクロヘキサミン2,2,2-トリフルオロアセテート(138mg、0.47mmol)、3,3,3-トリフルオロ-N-[2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-メチルスルホニル-7-オキソ-ピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル]プロパン-1-スルホンアミド(85mg、0.16mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(165μL、0.95mmol)及びiPrOH(1.5mL)を用いて実施例204の工程3に従って調製した。粗生成物を分取HPLC(CSHカラム、20~40%MeCN/10mM重炭酸アンモニウム水溶液、pH=10)によって精製して、標題化合物(28mg、収率28%)を得た。

30

【1401】

実施例214: N-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-4-メチルシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2,3,6-トリフルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化532】



40

【1402】

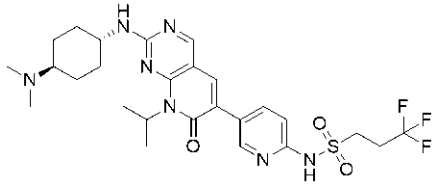
標題化合物を、実施例86の工程1~4及び実施例91の工程4と同様に調製した。

【1403】

実施例215:

50

【化 5 3 3】



【1 4 0 4】

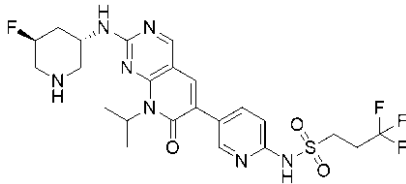
標題化合物を実施例 9 1 と同様に調製した。

【1 4 0 5】

10

実施例 2 1 6 :

【化 5 3 4】



【1 4 0 6】

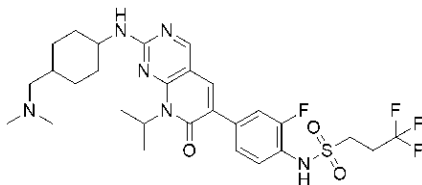
標題化合物を、実施例 9 1 の工程 1 ～ 3 及び実施例 8 6 の工程 5 ～ 6 と同様に調製した。

20

【1 4 0 7】

実施例 2 1 7 :

【化 5 3 5】



【1 4 0 8】

標題化合物を実施例 9 1 に従って調製した。

30

【1 4 0 9】

実施例 2 1 8 :

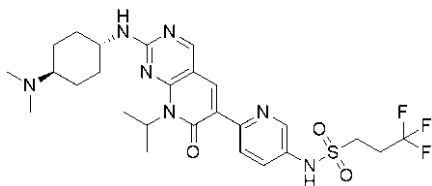
【1 4 1 0】

標題化合物を実施例 9 1 に従って調製した。

【1 4 1 1】

実施例 2 1 9 :

【化 5 3 6】



40

【1 4 1 2】

標題化合物を、実施例 9 1 及び実施例 8 6 と同様に調製した。

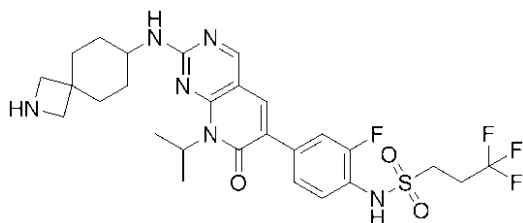
【1 4 1 3】

実施例 2 2 0 : N - (4 - (2 - ((2 - アザスピロ [3 . 5] ノナン - 7 - イル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロフェニル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 -

50

スルホンアミド

【化 5 3 7】



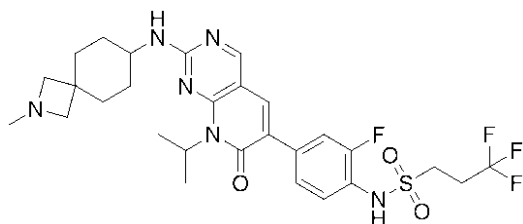
【1 4 1 4】

3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド及びtert-ブチル7-アミノ-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-2-カルボキシレートから出発し、実施例86の工程5~6に続いて、標題化合物を灰白色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 597.3$; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.36 (d, J=14.5 Hz, 1H), 7.29 (t, J=8.8 Hz, 1H), 7.21 (dd, J=8.7, 2.1 Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 10H).

【1 4 1 5】

実施例221: 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(2-メチル-2-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド

【化 5 3 8】



【1 4 1 6】

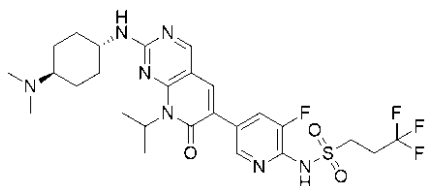
メタノール(2.2 mL)中のN-(4-(2-(2-アザスピロ[3. 5]ノナン-7-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド(65 mg、0.11 mmol)に、水中13.3 Mのホルムアルデヒド(0.041 mL、0.55 mmol)をゆっくり加えた。反応混合物を25℃で1時間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム(20.5 mg、0.33 mmol)を添加した。反応混合物を25℃で4時間攪拌した。残渣を分取HPLCによって精製し、標題化合物(24.7 mg、収率37%)をベージュ色固体として得た。LCMS(ESI): $[M+H]^+ = 611.3$; ^1H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.89 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.62 (dd, J=12.3, 2.0 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 2.0 Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.4 Hz, 1H), 5.80-5.63 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.86

− 2.77 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.08−1.96 (m, 2H), 1.93−1.80 (m, 2H), 1.63−1.50 (m, 8H), 1.39−1.26 (m, 2H).

【1417】

実施例222：

【化539】



10

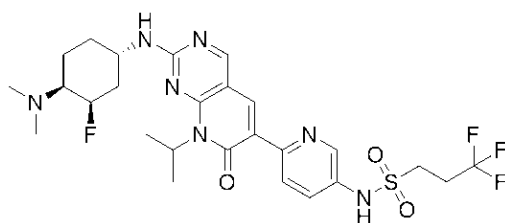
【1418】

標題化合物を実施例91に従って調製した。

【1419】

実施例223：N-(6-(2-((1S, 3R, 4S)-4-(ジメチルアミノ)−3−フルオロシクロヘキシル)アミノ)−8−イソプロピル−7−オキソ−7, 8−ジヒドロピリド[2, 3−d]ピリミジン−6−イル)ピリジン−3−イル)−3, 3, 3−トリフルオロプロパン−1−スルホンアミド

【化540】

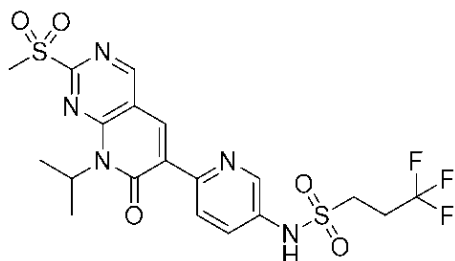


20

【1420】

工程1−3：N-(4-(2-((2-アザスピロ[3.5]ノナン−7−イル)アミノ)−8−イソプロピル−7−オキソ−7, 8−ジヒドロピリド[2, 3−d]ピリミジン−6−イル)−2−フルオロフェニル)−3, 3, 3−トリフルオロプロパン−1−スルホンアミド

【化541】



30

40

【1421】

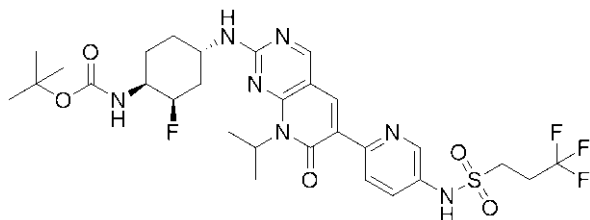
6−ブロモピリジン−3−アミンから開始し、実施例91の工程1〜3に従って、標題化合物を褐色半固体として得た。LCMS(ESI)：[M+H]⁺=520.2.

【1422】

工程4：tert−ブチル((1S, 2R, 4S)−2−フルオロ−4−((8−イソプロピル−7−オキソ−6−(5−((3, 3, 3−トリフルオロプロピル)スルホンアミド)ピリジン−2−イル)−7, 8−ジヒドロピリド[2, 3−d]ピリミジン−2−イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート

50

【化 5 4 2】



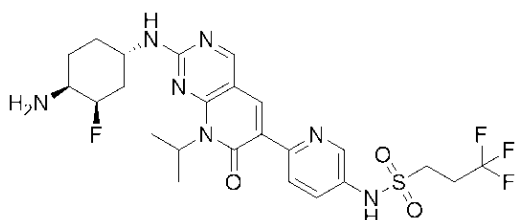
【1 4 2 3】

DMSO (1.0 mL) 中の N-(4-(2-((2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (104 mg、0.20 mmol)、フッ化セシウム (91 mg、0.60 mmol)、DIEA (0.11 mL、0.60 mmol) 及び tert-ブチル N-[(1R,2S,4R)-4-アミノ-2-フルオロシクロヘキシル]カルバメートヒドロクロリド (59 mg、0.22 mmol) の溶液を 50℃で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (5 mL)、NH₄Cl の 1 N 水溶液 (3 mL) 及び水 (3 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン (5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、標題化合物 (233 mg、収率 173%) が褐色半固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 672.4.

【1 4 2 4】

工程 5: N-(6-(2-((1S,3R,4S)-4-アミノ-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化 5 4 3】



【1 4 2 5】

ジクロロメタン (1.0 mL) 中の粗 tert-ブチル ((1S,2R,4S)-2-フルオロ-4-((8-イソプロピル-7-オキソ-6-(5-((3,3,3-トリフルオロプロピル)スルホンアミド)ピリジン-2-イル)-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-2-イル)アミノ)シクロヘキシル)カルバメート (233 mg、0.200 mmol) に、TFA (0.15 mL、2.00 mmol) をゆっくり添加した。反応混合物を 25℃で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン中の 10% メタノール (5 mL) 及び NaHCO₃ の 1 N 水溶液 (3.5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (3×5 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、標題化合物 (115 mg、収率 101%) が褐色半固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 572.4.

【1 4 2 6】

工程 6: N-(6-(2-((1S,3R,4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-フルオロシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)ピリジン-3-イル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

10

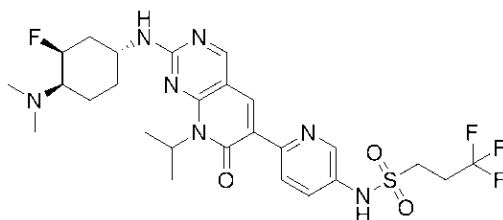
20

30

40

50

【化 5 4 4】



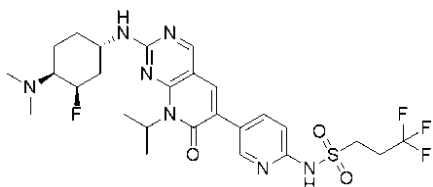
【1 4 2 7】

メタノール（4.0 mL）中の N-（6-（2-（（1S, 3R, 4S）-4-アミノ-3-フルオロシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）ピリジン-3-イル）-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド（114 mg、0.20 mmol）に、ホルムアルデヒド（水中で 13.3 M）（0.075 mL、1.00 mmol）をゆっくり加えた。反応混合物を 25℃で 1 時間攪拌し、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（38 mg、0.60 mmol）を添加した。反応混合物を 25℃で 4 時間攪拌した。混合物を TFA（100 μ L）で中和し、分取 HPLC によって精製して、副生成物が減少して汚染された標題化合物を得た。残渣（20.0 mg、0.033 mmol）及び 1, 4-ジオキサソ（0.17 mL）中 2, 3-ジクロロ-5, 6-ジシアノ-1, 4-ベンゾキノン（7.6 mg、0.033 mmol）を 25℃で 2 時間攪拌した。粗混合物を分取 HPLC によって精製すると、標題化合物（16 mg、収率 13%）がベージュ色固体として得られた。LCMS（ESI）：[M+H]⁺=600.3；¹H NMR（400 MHz, DMSO-d₆） δ 10.42（br s, 1H），8.78（br s, 1H），8.54-8.49（m, 2H），8.35（d, J=8.8 Hz, 1H），8.06（d, J=7.9 Hz, 1H），7.71（dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H），5.85-5.68（m, 1H），5.64-5.38（m, 1H），4.25-4.10（m, 1H），3.46-3.43（m, 2H），2.85-2.75（m, 8H），2.22-2.05（m, 2H），1.93-1.65（m, 2H），1.65-1.45（m, 8H），1.40-1.24（m, 1H）。

【1 4 2 8】

実施例 224：

【化 5 4 5】



【1 4 2 9】

標題化合物を実施例 223 と同様に調製した。

【1 4 3 0】

実施例 225：N-（4-（2-（（3-（ジメチルアミノ）-4-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド及び N-（4-（2-（（4-（ジメチルアミノ）-3-ヒドロキシシクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物 225；化合物 226

10

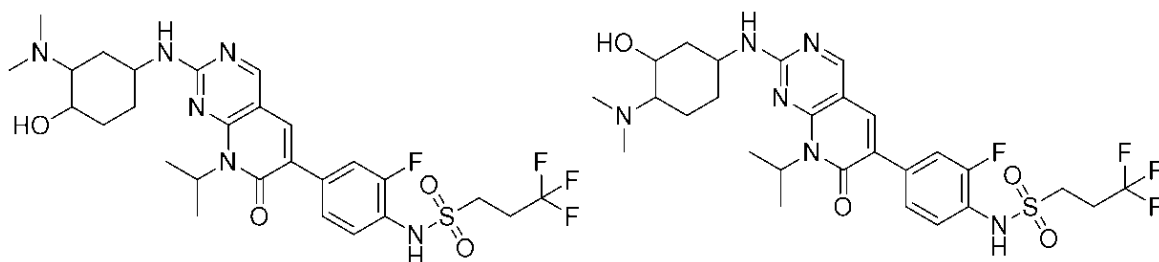
20

30

40

50

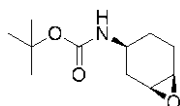
【化 5 4 6】



【1 4 3 1】

工程 1: *tert*-ブチル ((1*S*, 3*S*, 6*R*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル)カルバメート

【化 5 4 7】



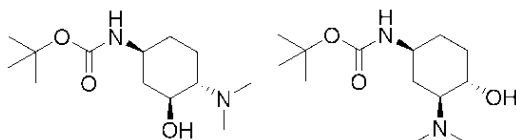
【1 4 3 2】

ジクロロメタン (16.9 mL) 中の 0℃ に冷却した *tert*-ブチルシクロヘキサ-3-エン-1-イルカルバメート (1000 mg、5.07 mmol) の溶液に、*m*-C PBA (1520 mg、6.59 mmol) を添加した。反応混合物を 0~25℃ で 3 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (15 mL)、飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) 及び Na₂S₂O₃ の 1*N* 水溶液 (3.0 mL) で希釈した。有機層を飽和 NaHCO₃ 水溶液 (5 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をカラムクロマトグラフィ (酢酸イソプロピル/ヘプタン中 10% メタノール) によって精製して、標題化合物 (865 mg、収率 80%) をベージュ色の半固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 214.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 6.63 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 3.23–3.11 (m, 1H), 3.07–3.00 (m, 2H), 2.17–2.06 (m, 1H), 2.05–1.97 (m, 1H), 1.78 (ddd, *J* = 15.5, 12.2, 5.3 Hz, 1H), 1.54 (dd, *J* = 15.1, 11.0 Hz, 1H), 1.36 (s, 9H), 1.26–1.10 (m, 2H).

【1 4 3 3】

工程 2: *tert*-ブチル ((1*S*, 3*S*, 4*S*)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート及び *tert*-ブチル ((1*S*, 3*S*, 4*S*)-3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)カルバメート

【化 5 4 8】



【1 4 3 4】

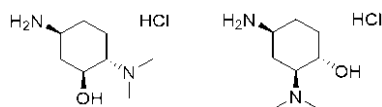
アセトニトリル (4.69 mL) 中の *tert*-ブチル ((1*S*, 3*S*, 6*R*)-7-オキサビシクロ[4.1.0]ヘプタン-3-イル)カルバメート (200 mg、0.94 mmol) 及び過塩素酸リチウム (998 mg、9.34 mmol) の溶液にジメチルアミン (THF 中 2*M*) (2.34 mL、4.69 mmol) を加えた。反応混合物を 85℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物をブライン (5 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (4 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮すると、粗標題化合物 (681 mg、収率 28.1%) がベージュ色固体として得られた

。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 259.6$.

【1435】

工程3 : (1S, 2S, 5S) - 5-アミノ-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-オール塩化水素及び(1S, 2S, 4S) - 4-アミノ-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-オール塩化水素

【化549】



10

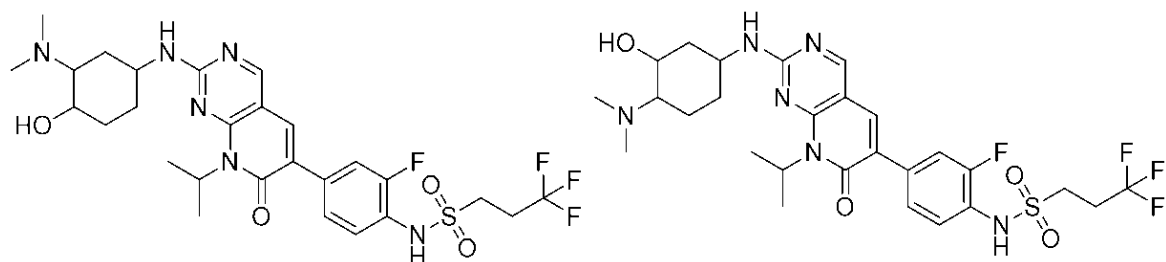
【1436】

ジクロロメタン (2.1 mL) 中の粗tert-ブチル ((1S, 3S, 4S) - 4-(ジメチルアミノ) - 3-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバメート及びtert-ブチル ((1S, 3S, 4S) - 3-(ジメチルアミノ) - 4-ヒドロキシシクロヘキシル) カルバメート (300 mg、約0.41 mmol) に、TFA (0.32 mL、4.14 mmol) をゆっくり添加した。反応混合物を25℃で4時間攪拌した。メタノール (1 mL) 及び1N HCl水溶液 (1 mL) を添加し、反応混合物を減圧下で濃縮すると、粗標題化合物 (266 mg、収率281%) がベージュ色半固体として得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 159.2$.

【1437】

工程4 : N-(4-(2-((3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド及びN-(4-(2-((4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化550】



30

【1438】

DMSO (0.75 mL) 中の3,3,3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド (80.5 mg、0.150 mmol)、フッ化セシウム (68.4 mg、0.450 mmol)、DIEA (0.079 mL、0.450 mmol)、及び(1S, 2S, 5S) - 5-アミノ-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-オール塩化水素と(1S, 2S, 4S) - 4-アミノ-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキサン-1-オール塩化水素 (1S, 2S, 5S) - 5-アミノ-2-(ジメチルアミノ)シクロヘキサノール (107 mg、約0.17 mmol) の粗混合物の溶液を50℃で18時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン中の10%メタノール (7 mL) 及び1N水溶液で希釈した。NH₄Cl (2 mL)。水層をジクロロメタン中の10%メタノール (2×7 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を分取HPLCによって精製し、N-(4-(2-((3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イ

40

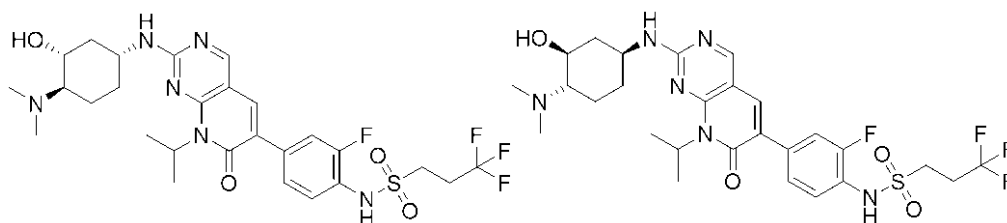
50

ソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (32mg、収率34%)をベージュ色固体として得た。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 615.3$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (br s, 1H), 8.03-7.94 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=12.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.4, 1.9$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.85-5.70 (m, 2H), 4.10-3.82 (m, 1H), 3.81-3.70 (m, 1H), 3.44-3.35 (m, 2H), 3.10-3.01 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 8H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.15-1.92 (m, 2H), 1.56 (dd, $J=19.7, 7.0$ Hz, 6H), 1.51-1.33 (m, 3H). 少量の位置異性体N-(4-(2-((3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (11mg、収率12%)をベージュ色の固体として単離した。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 615.3$; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=12.2, 1.9$ Hz, 1H), 7.50 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.95-5.62 (m, 2H), 4.39-4.25 (m, 1H), 3.72-3.65 (m, 1H), 3.56-3.42 (m, 1H), 3.42-3.36 (m, 2H), 2.87-2.77 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.23-2.13 (m, 1H), 2.05-1.75 (m, 3H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.56 (d, $J=6.9$ Hz, 6H).

【1439】

実施例227: N-(4-(2-((1R,3R,4R)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド及びN-(4-(2-((1S,3S,4S)-4-(ジメチルアミノ)-3-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物227; 化合物228

【化551】



【1440】

N-(4-(2-((3-(ジメチルアミノ)-4-ヒドロキシシクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミドのキラルSFC分離後、標題化合物を得た。

【1441】

ピーク1: LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 615.3$; ^1H NMR (400MHz,) δ 8.67 (br s, 1H), 8.01-7.83 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=12.2, 2.0$ Hz, 1H), 7.51 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.44 (t, $J=8.3$ Hz, 1H), 5.87-5.67 (m, 2H), 4.

0.8–3.82 (m, 1H), 3.79–3.70 (m, 1H), 3.43–3.38 (m, 2H), 3.12–2.97 (m, 1H), 2.87–2.77 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.35–2.20 (m, 1H), 2.15–1.92 (m, 2H), 1.62–1.53 (m, 6H), 1.52–1.30 (m, 3H); $t_R=1.03$ 分, セルコース-1, $CO_2:MeOH(0.1\%NH_4OH)=75:25$.

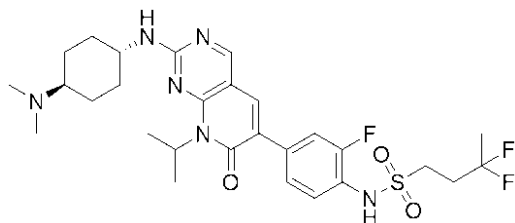
【1442】

ピーク2: LCMS (ESI): $[M+H]^+=615.3$; ^1H NMR (400 MHz,) δ 8.63 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.8$ Hz, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.40–7.29 (m, 2H), 5.89–5.65 (m, 1H), 4.53–4.35 (m, 1H), 4.00–3.75 (m, 1H), 3.54–3.48 (m, 1H), 3.16–3.08 (m, 2H), 2.76–2.63 (m, 2H), 2.38–2.32 (m, 7H), 2.27–2.15 (m, 1H), 2.06–1.95 (m, 1H), 1.85–1.72 (m, 1H), 1.61–1.50 (m, 6H), 1.34–1.22 (m, 3H); $t_R=1.59$ 分, セルコース-1, $CO_2:MeOH(0.1\%NH_4OH)=75:25$.

【1443】

実施例229: N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド 化合物229

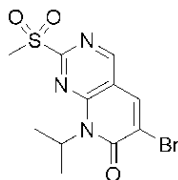
【化552】



【1444】

工程1: 6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

【化553】



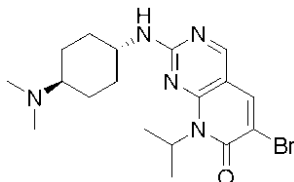
【1445】

1,4-ジオキサン(21.0 mL)中の6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン(1000 mg、3.18 mmol)の溶液に、オキソン(4304 mg、7.00 mmol)及び水(5.30 mL)を添加した。反応混合物を25℃で18時間攪拌した。反応混合物を、ジクロロメタン(40 mL)、ブライン(10 mL)及び $Na_2S_2O_3$ の1*N*水溶液(5 mL)で希釈した。水層をジクロロメタン(2×20 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na_2SO_4)、減圧下で濃縮すると、標題化合物(1042 mg、収率95%)がベージュ色半固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+=346.1$.

【1446】

工程2: 6-ブロモ-2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8*H*)-オン

【化 5 5 4】



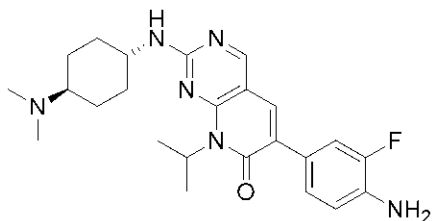
【1 4 4 7】

DMSO (9.9 mL) 中の 6-ブロモ-8-イソプロピル-2-(メチルスルホニル)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (685 mg、1.98 mmol)、フッ化セシウム (902 mg、5.94 mmol)、DIEA (1.04 mL、5.94 mmol) 及び (1r, 4r)-N¹, N¹-ジメチルシクロヘキサン-1, 4-ジアミン (310 mg、2.18 mmol) の溶液を 50℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン中の 10% メタノール (25 mL) 及び NH₄Cl の 1 N 水溶液 (15 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2 × 10 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣を分取 HPLC によって精製し、標題化合物 (275 mg、収率 34%) をベージュ色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 408.2; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.57 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.91 (d, J = 7.7 Hz, 1H), 5.83–5.65 (m, 1H), 3.83–3.60 (m, 1H), 2.17 (s, 6H), 2.14–2.07 (m, 1H), 2.03–1.92 (m, 2H), 1.87–1.75 (m, 2H), 1.57–1.47 (m, 6H), 1.33–1.19 (m, 4H).

【1 4 4 8】

工程 3: 6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン

【化 5 5 5】



【1 4 4 9】

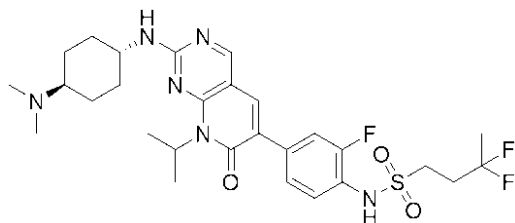
1, 4-ジオキサン (2.0 mL) 及び水 (0.20 mL) 中の 6-ブロモ-2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (163 mg、0.40 mmol)、リン酸カリウム (170 mg、0.80 mmol)、SPhos Pd G3 (15.6 mg、0.020 mmol) 及び 2-フルオロ-4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリン (104 mg、0.44 mmol) の溶液を 60℃ で 18 時間攪拌した。反応混合物を NH₄Cl の 1 N 水溶液 (0.8 mL)、水 (2 mL) 及びジクロロメタン中 10% メタノール (7 mL) で希釈した。水層をジクロロメタン中の 10% メタノール (2 × 5 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で濃縮して、粗標題化合物 (286 mg、収率 163%) を褐色油状物として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 439.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (br s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.68 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.44–7.35 (m, 1H), 7.22 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.76 (t, J = 9.0 Hz, 1H), 5.82–

5.62 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 3.83–3.63 (m, 1H), 2.18 (s, 6H), 2.15–2.08 (m, 1H), 2.05–1.92 (m, 2H), 1.91–1.80 (m, 2H), 1.60–1.51 (m, 6H), 1.40–1.26 (m, 4H).

【1450】

工程4：N-(4-(2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-*d*]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド

【化556】



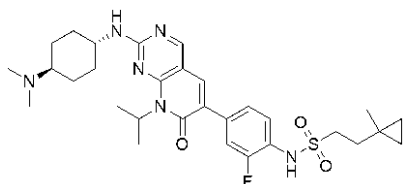
【1451】

ピリジン (0.50 mL) 中の 6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-((1*r*, 4*r*)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド[2,3-*d*]ピリミジン-7(8H)-オン (43.8 mg, 0.10 mmol)、3,3-ジフルオロブタン-1-スルホニルクロリド (28.9 mg, 0.15 mmol) の 0℃ に冷却した溶液を 0℃～室温で 18 時間攪拌した。3,3-ジフルオロブタン-1-スルホニルクロリド (15 μL、約 0.075 mmol) を添加し、混合物を 25℃ で 48 時間攪拌した。粗混合物を分取 HPLC によって精製すると、標題化合物 (54 mg、収率 91%) がベージュ色固体として得られた。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 595.4; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-*d*₆) δ 8.62 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 7.7 Hz, 1H), 7.55–7.47 (m, 1H), 7.41–7.31 (m, 2H), 5.85–5.65 (m, 1H), 3.85–3.67 (m, 1H), 3.15–3.06 (m, 2H), 2.40–2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.10–1.77 (m, 5H), 1.69–1.51 (m, 9H), 1.37–1.23 (m, 4H).

【1452】

実施例 230:

【化557】



【1453】

標題化合物を実施例 229 と同様に調製した。

【1454】

実施例 231:

10

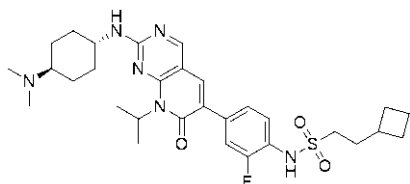
20

30

40

50

【化 5 5 8】



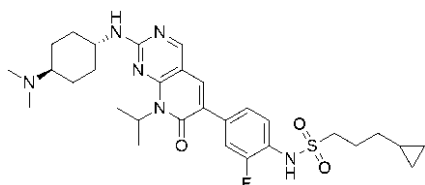
【1 4 5 5】

標題化合物を実施例 2 2 9 と同様に調製した。

【1 4 5 6】

実施例 2 3 2 :

【化 5 5 9】



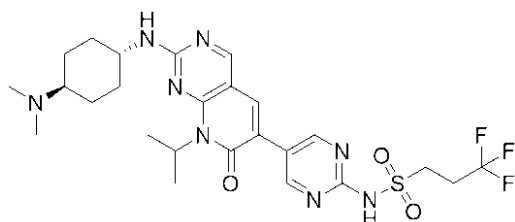
【1 4 5 7】

標題化合物を実施例 2 2 9 と同様に調製した。

【1 4 5 8】

実施例 2 3 3 : N - (5 - (2 - ((1 r , 4 r) - 4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル) アミノ) - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - 7 , 8 - ジヒドロピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド 化合物 2 3 3

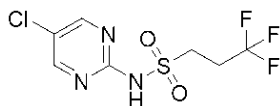
【化 5 6 0】



【1 4 5 9】

工程 1 : N - (5 - クロロピリミジン - 2 - イル) - 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド

【化 5 6 1】



【1 4 6 0】

1 , 4 - ジオキサン (5 . 0 m L) 中の 2 , 5 - ジクロロピリミジン (1 4 9 m g 、 1 . 0 0 m m o l) 及び 3 , 3 , 3 - トリフルオロプロパン - 1 - スルホンアミド (2 1 3 m g 、 1 . 2 0 m m o l) の溶液に、DIEA (0 . 2 6 m L 、 1 . 5 0 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 0 0 ° C で 2 4 時間攪拌した。NaH (4 8 m g 、 1 . 2 0 m m o l) を添加し、反応混合物を 1 0 0 ° C で 3 日間攪拌した。反応混合物を TFA (4 0 m L) で中和し、分取 HPLC によって精製すると、標題化合物 (6 2 m g 、 収率 2 1 %) がベージュ色固体として得られた。LCMS (ESI) : [M+H]⁺ = 290 . 1 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d ₆) δ 1 1 . 7 9 (s , 1 H) , 8 . 6 8 (s , 2

10

20

30

40

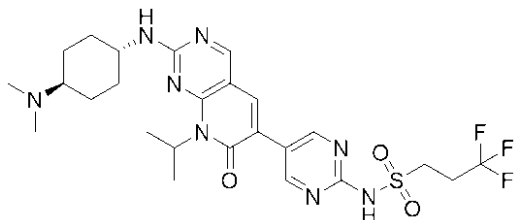
50

H), 3.73 (dd, J=9.8, 6.1 Hz, 2H), 2.78–2.69 (m, 2H).

【1461】

工程2: N-(5-(2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)ピリミジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化562】



10

【1462】

1, 4-ジオキサン (0.28 mL) 中の N-(5-クロロピリミジン-2-イル)-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (24.0 mg、0.083 mmol)、cataCXium Pd G4 (3.1 mg、0.0041 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (27.4 mg、0.11 mmol) 及び酢酸カリウム (24.4 mg、0.25 mmol) の溶液を 60℃ で 3 日間撹拌した。CataCXium Pd G4 (3.1 mg、0.0041 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (27.4 mg、0.11 mmol) 及び 6-ブロモ-2-((1r, 4r)-4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル)アミノ)-8-イソプロピルピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (44 mg、0.11 mmol) を添加し、混合物を 60℃ で 18 時間撹拌した。リン酸カリウム (64 mg、0.30 mmol)、SPhos Pd G3 (4 mg、0.005 mmol) 及び水 (0.10 mL) を添加し、混合物を 60℃ で 18 時間撹拌した。粗混合物を分取 HPLC によって精製して、標題化合物 (5 mg、収率 10%) を白色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺=583.3; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.58 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.80–5.64 (m, 1H), 4.12–4.06 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.03–1.98 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 6H), 1.30–1.26 (m, 6H).

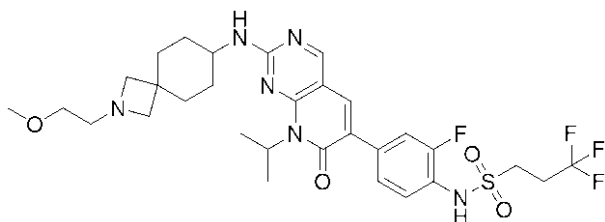
20

30

【1463】

実施例 234: 3, 3, 3-トリフルオロ-N-(2-フルオロ-4-(8-イソプロピル-2-((2-(2-メトキシエチル)-2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)アミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)プロパン-1-スルホンアミド 化合物 234

【化563】



40

【1464】

DMF (0.29 mL) 中の N-(4-(2-((2-アザスピロ[3.5]ノナン-7-イル)アミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3

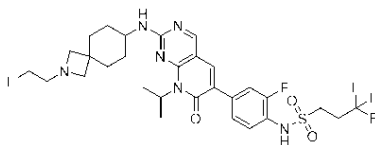
50

-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド (34.0 mg、0.057 mmol)、2-ブロモエチルメチルエーテル (9.51 mg、0.068 mmol) 及び炭酸カリウム (11.8 mg、0.086 mmol) の溶液を 25℃で3日間攪拌した。粗混合物を分取 HPLC によって精製すると、標題化合物 (6.7 mg、収率 18%) がベージュ色固体として得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 655.3$; ^1H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.62 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.56 (dd, J = 12.5, 1.8 Hz, 1H), 7.45-7.34 (m, 2H), 5.78-5.68 (m, 1H), 3.80-3.67 (m, 1H), 3.27-3.21 (m, 7H), 3.17 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 3.10 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.80-2.65 (m, 4H), 1.99-1.89 (m, 2H), 1.87-1.77 (m, 2H), 1.59-1.45 (m, 8H), 1.40-1.29 (m, 2H).

【 1 4 6 5 】

实施例 235：

【化 5 6 4】



【 1 4 6 6 】

標題化合物を実施例 2 3 4 と同様に調製した。

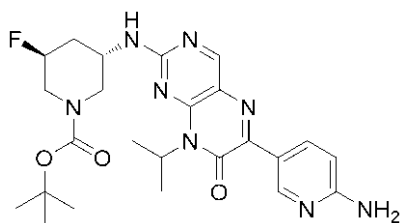
【 1 4 6 7 】

実施例 236: N-[5-[2-[[(3S, 5S)-5-フルオロ-3-ピペリジル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-ピリジル]-1-フェニル-メタンスルホンアミド 化合物 236

【 1 4 6 8 】

工程1: tert-ブチル(3S, 5S)-3-[[6-(6-アミノ-3-ピリジル)-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル]アミノ]-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 6 5】



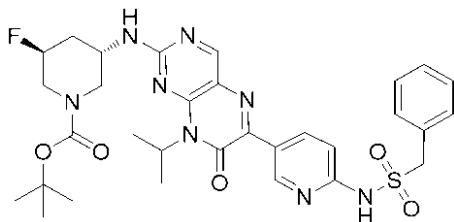
【 1 4 6 9 】

tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - [(6-ブロモ-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル) アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (125mg) を、実施例 73 (工程 1) のように 2-アミノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルと反応させ、逆相 HPLC を介して精製すると、標題化合物 129mg (定量的収率) が得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 499$

【1 4 7 0】

工程2: tert-ブチル(3S, 5S)-3-[[6-[6-(ベンジルスルホニルアミノ)-3-ピリジル]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル]アミノ]-5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート

【化 5 6 6】



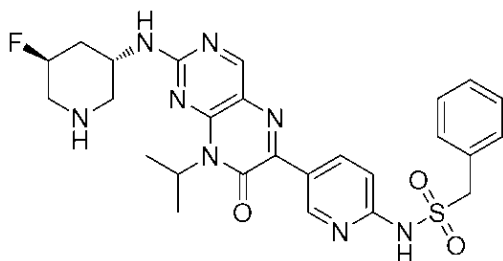
【1 4 7 1】

tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - [[6 - (6-アミノ-3-ピリジル) - 8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (65 mg、0.13 mmol) を、実施例 73 (工程 2) のようにアルファートルエンシルホニルクロリド (50 mg、0.26 mmol) と反応させ、順相クロマトグラフィ (25 分間にわたって 0 ~ 100 % ヘプタンから *Isopropanol*) によって精製すると、標題化合物 (50 mg、収率 23 %) が得られた。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 653.3$.

【1 4 7 2】

工程 3 : N - [5 - [2 - [[(3S, 5S) - 5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] - 8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] - 2-ピリジル] - 1-フェニル-メタンスルホンアミド

【化 5 6 7】



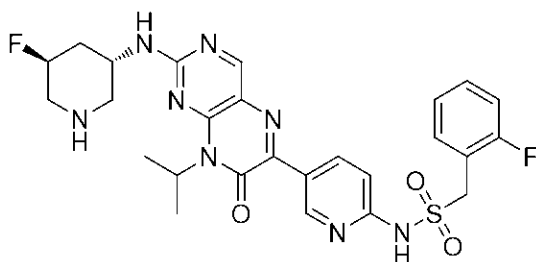
【1 4 7 3】

tert-ブチル (3S, 5S) - 3 - [[6 - [6 - (ベンジルスルホニルアミノ) - 3-ピリジル] - 8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル] アミノ] - 5-フルオロ-ピペリジン-1-カルボキシレート (85 mg、0.13 mmol) を実施例 73 (工程 3) のように反応させ、逆相クロマトグラフィによって精製すると、標題化合物 (9.5 mg、収率 13 %) が得られた。

【1 4 7 4】

実施例 237 : 1 - (2-フルオロフェニル) - N - [5 - [2 - [[(3S, 5S) - 5-フルオロ-3-ピペリジル] アミノ] - 8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] - 2-ピリジル] メタンスルホンアミド 化合物 237

【化 5 6 8】



【1 4 7 5】

標題化合物を実施例 236 に従って調製した。これにより、標題化合物 (16.8 mg

10

20

30

40

50

、収率 23%) が黄色固体として得られる。

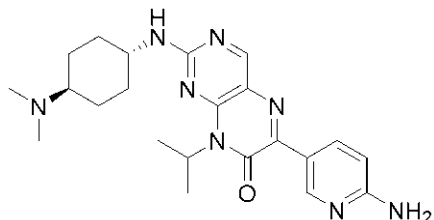
【1476】

実施例 238: N-[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-ピリジル]-3,3-ジフルオロ-ブタン-1-スルホンアミド 化合物 238

【1477】

工程 1: 6-(6-アミノ-3-ピリジル)-2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン

【化 569】



10

【1478】

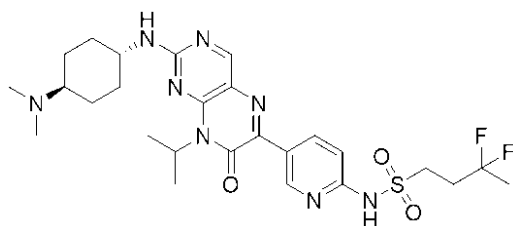
6-ブromo-2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン (75 mg) を実施例 73 (工程 1) のように 2-アミノピリジン-5-ボロン酸ピナコールエステルと反応させ、逆相 HPLC を介して精製すると、標題化合物 40 mg (52%) が得られた。LCMS (ESI): $[M+H]^+ = 423$.

20

【1479】

工程 2: N-[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-ピリジル]-3,3-ジフルオロ-ブタン-1-スルホンアミド

【化 570】



30

【1480】

6-(6-アミノ-3-ピリジル)-2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン (40 mg) を実施例 73 (工程 2) のように 3,3-ジフルオロ-ブタン-1-スルホニルクロリドと反応させ、逆相クロマトグラフィーを介して精製すると、標題化合物 (18.1 mg、収率 32%) が得られた。

【1481】

実施例 239: N-[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-ピリジル]-3,3-ジフルオロ-ブタン-1-スルホンアミド 化合物 239

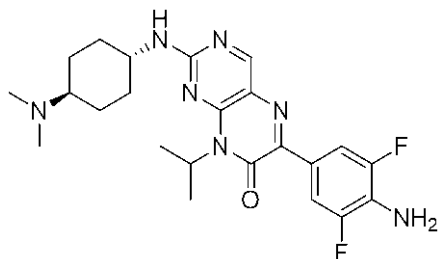
【1482】

工程 1: 6-(4-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン

40

50

【化 5 7 1】



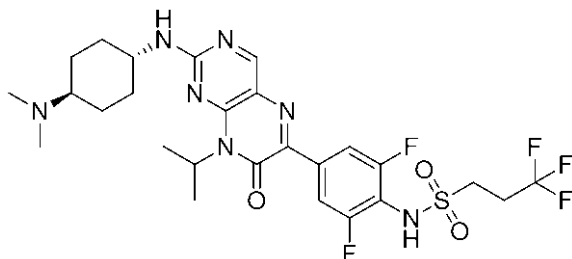
【1 4 8 3】

6-ブロモ-2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン(1.1g)を実施例73(工程1)のように2,6-ジフルオロ-4-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)アニリンと反応させ、順相クロマトグラフィ(ISCO、DCM中0~40%MeOH w/1%TEA)によって精製すると、標題化合物1.1g(91%)が得られた。LCMS(ESI): $[M+H]^+=458$ 。

【1 4 8 4】

工程2:N-[4-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロ-フェニル]-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化 5 7 2】



【1 4 8 5】

ピリジン(0.7mL)中の6-(4-アミノ-3,5-ジフルオロ-フェニル)-2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン(50mg、0.11mmol)を含むバイアルに、3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンクロリド(108mg、0.52mmol)を3回に分けて室温で18時間にわたって添加した。反応物を濃縮乾固し、次いで、アセトン(1.0mL)に再懸濁し、H₂O(0.6mL)及びNaHCO₃(0.22mmol、20mg)を添加し、反応物を50℃で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮乾固し、逆相HPLCによって精製すると、標題化合物39.1mg(53%)が得られた。

【1 4 8 6】

実施例240:N-[4-[2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロ-フェニル]-1-[1-(トリフルオロメチル)シクロプロピル]メタンスルホンアミド化合物240

10

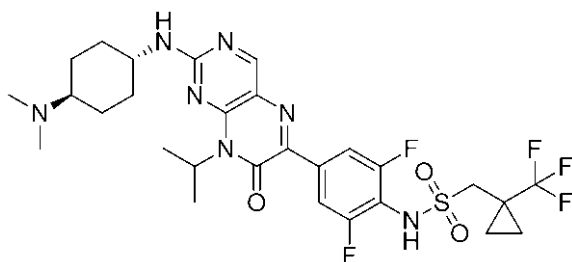
20

30

40

50

【化 5 7 3】



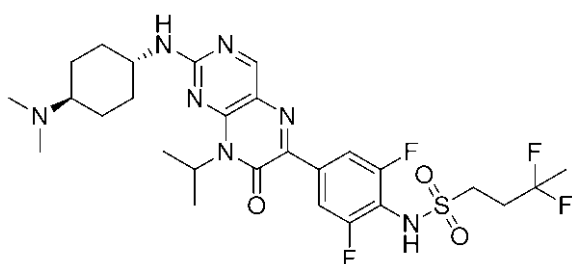
【1 4 8 7】

標題化合物を実施例 2 3 9 に従って調製した。これにより、標題化合物（5 1 . 8 m g、収率 7 1 . 4 %）が黄色固体として得られる。

【1 4 8 8】

実施例 2 4 1：N-[4-{2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]-3,3-ジフルオロブタン-1-スルホンアミド 化合物 2 4 1

【化 5 7 4】



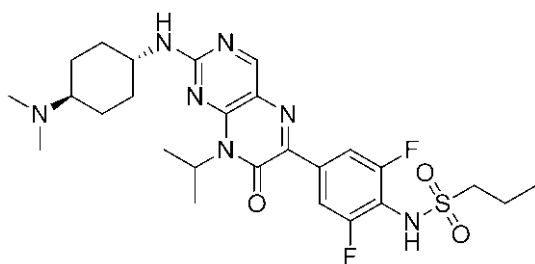
【1 4 8 9】

6-(4-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン (5 0 m g、0 . 1 1 m m o l) を実施例 2 3 9 のように 3,3-ジフルオロブタン-1-スルホニルクロリドと反応させ、逆相 H P L C によって精製すると、標題化合物 2 6 . 3 m g (3 6 %) が得られた。

【1 4 9 0】

実施例 2 4 2：N-[4-{2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ}-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]プロパン-1-スルホンアミド 化合物 2 4 2

【化 5 7 5】



【1 4 9 1】

6-(4-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン (5 0 m g、0 . 1 1 m m o l) を実施例 2 3 9 のように 1-プロパンスルホニルクロリドと反応させ、逆相 H P L C によって精製すると、標題化合物 4 . 5 m g (7 . 3 %) が得られた。

【1 4 9 2】

10

20

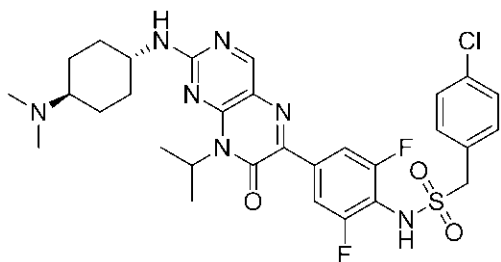
30

40

50

実施例 243: 1-(4-クロロフェニル)-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソプテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]メタンスルホンアミド 化合物 243

【化 576】



10

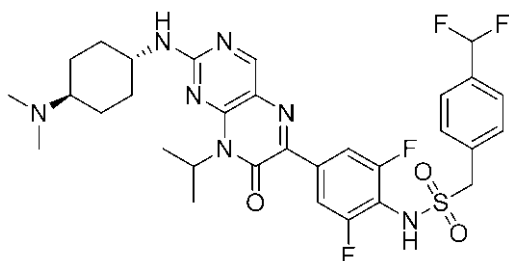
【1493】

標題化合物を実施例 239 に従って調製した。これにより、標題化合物 (54 mg、収率 73.4%) が黄色固体として得られる。

【1494】

実施例 244: 1-[4-(ジフルオロメチル)フェニル]-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソプテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]メタンスルホンアミド 化合物 244

【化 577】



20

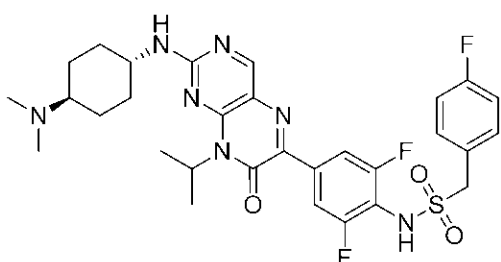
【1495】

標題化合物を実施例 239 に従って調製した。これにより、標題化合物 (30.5 mg、収率 38.4%) が黄色固体として得られる。

【1496】

実施例 245: N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソプテリジン-6-イル]-2,6-ジフルオロフェニル]-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物 245

【化 578】



40

【1497】

標題化合物を実施例 239 に従って調製した。これにより、標題化合物 (29.1 mg、収率 42.3%) が黄色固体として得られる。

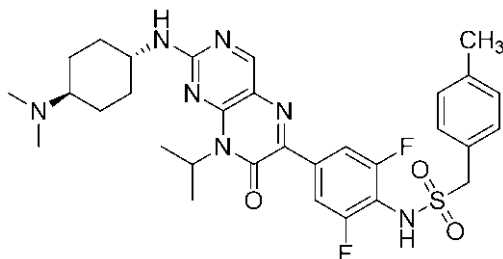
【1498】

実施例 246: N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]

50

〕－８－イソプロピル－７－オキソ－プテリジン－６－イル〕－２，６－ジフルオロ－フェニル〕－１－（ｐ－トリル）メタンスルホンアミド 化合物２４６

【化５７９】



10

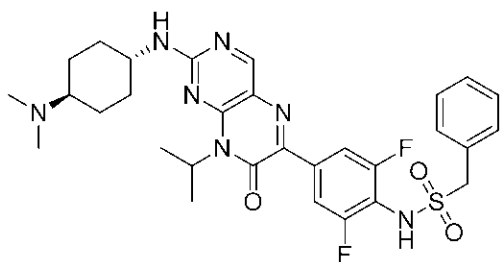
【１４９９】

標題化合物を実施例２３９に従って調製した。これにより、標題化合物（１２．５ｍｇ、収率１７％）が黄色固体として得られる。

【１５００】

実施例２４７：Ｎ－〔４－〔２－〔〔４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕－８－イソプロピル－７－オキソ－プテリジン－６－イル〕－２，６－ジフルオロ－フェニル〕－１－フェニル－メタンスルホンアミド 化合物２４７

【化５８０】



20

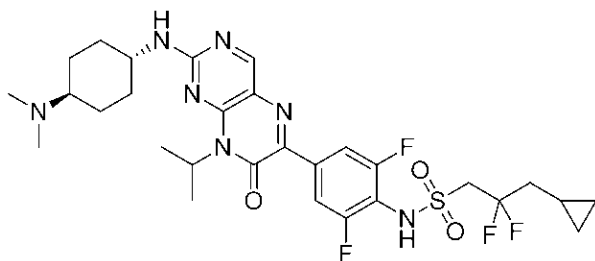
【１５０１】

標題化合物を実施例２３９に従って調製した。これにより、標題化合物（２１．３ｍｇ、収率２８％）が黄色固体として得られる。

【１５０２】

実施例２４８：３－シクロプロピル－Ｎ－〔４－〔２－〔〔４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕－８－イソプロピル－７－オキソ－プテリジン－６－イル〕－２，６－ジフルオロ－フェニル〕－２，２－ジフルオロ－プロパン－１－スルホンアミド 化合物２４８

【化５８１】



40

【１５０３】

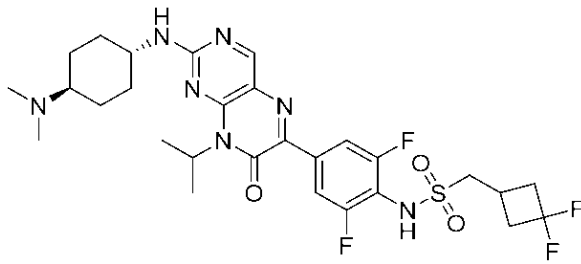
標題化合物を実施例２３９に従って調製した。これにより、標題化合物（６．３ｍｇ、収率１１．３％）が黄色固体として得られる。

【１５０４】

実施例２４９：１－（３，３－ジフルオロシクロブチル）－Ｎ－〔４－〔２－〔〔４－（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕－８－イソプロピル－７－オキソ－プテリ

50

ジーン-6-イル] - 2, 6-ジフルオロフェニル] メタンスルホンアミド 化合物 249
【化582】



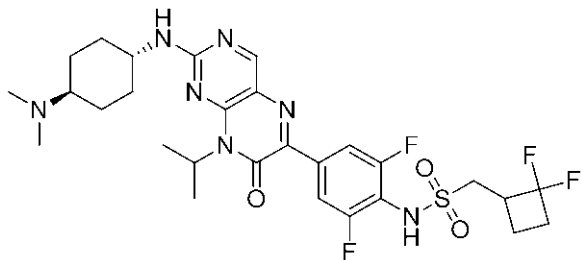
10

【1505】

標題化合物を実施例239に従って調製した。これにより、標題化合物（5.2mg、収率10%）が黄色固体として得られる。

【1506】

実施例250：1-（2, 2-ジフルオロシクロブチル）-N-〔4-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル〕-2, 6-ジフルオロフェニル] メタンスルホンアミド 化合物250
【化583】



20

【1507】

標題化合物を実施例239に従って調製した。これにより、標題化合物がエナンチオマーの混合物（18.2mg、収率33%、黄色固体）として得られる。

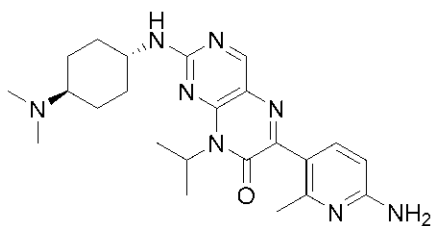
【1508】

実施例251：N-〔5-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル〕-6-メチル-2-ピリジル〕-3, 3, 3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド 化合物251

【1509】

工程1：6-（4-アミノ-3, 5-ジフルオロフェニル）-2-〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン

【化584】



40

【1510】

6-プロモ-2-〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン（0.3g）を実施例73のように6-メチル-5-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）ピリジン-2-アミンと反応させた（工程1）。反応混合物をFast-WoRX-S樹脂（1.5g）で処理すると、標題化合物（210mg、66%）が粗中間体として得られ、これを精

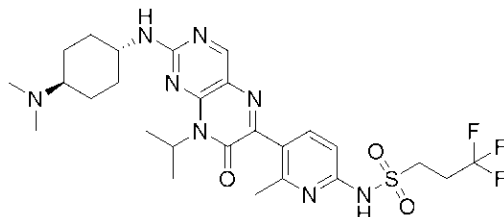
50

製することなく次の工程に使用した。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 437.3$.

【1511】

工程2 : N-[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-6-メチル-2-ピリジル-3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホンアミド

【化585】



10

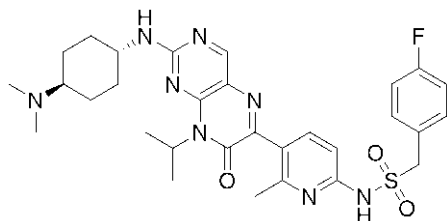
【1512】

6-(4-アミノ-3,5-ジフルオロフェニル)-2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン (40 mg) を、実施例73 (工程2) のように3,3,3-トリフルオロプロパン-1-スルホニルクロリドと反応させ、逆相クロマトグラフィを介して精製すると、標題化合物 (8.7 mg、収率16%) が得られた。

【1513】

実施例252 : N-[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-6-メチル-2-ピリジル]-1-(4-フルオロフェニル)メタンスルホンアミド 化合物252

【化586】



30

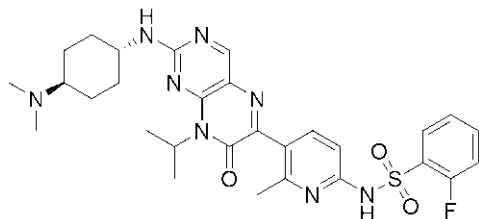
【1514】

標題化合物を実施例251に従って調製した。これにより、標題化合物 (11 mg、収率18%) が黄色固体として得られる。

【1515】

実施例253 : N-[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-6-メチル-2-ピリジル]-2-フルオロベンゼンスルホンアミド 化合物253

【化587】



40

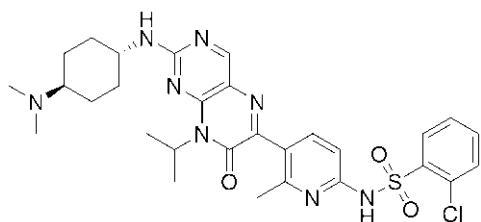
【1516】

標題化合物を実施例251に従って調製した。これにより、標題化合物 (18 mg、収率29%) が黄色固体として得られる。

【1517】

50

実施例 254: N-[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-6-メチル-2-ピリジル]-2-クロロ-ベンゼンスルホンアミド 化合物 254
【化 588】



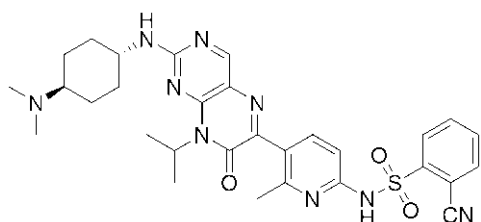
10

【1518】

標題化合物を実施例 251 に従って調製した。これにより、標題化合物 (21.3 mg、収率 34%) が黄色固体として得られる。

【1519】

実施例 255: N-[5-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-6-メチル-2-ピリジル]-2-シアノ-ベンゼンスルホンアミド 化合物 255
【化 589】



20

【1520】

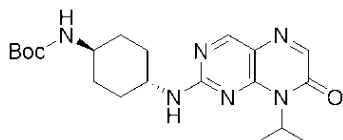
標題化合物を実施例 251 に従って調製した。これにより、標題化合物 (8 mg、収率 12.4%) が黄色固体として得られる。

【1521】

実施例 256: N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]-1-スピロ[2.2]ペンタン-2-イル-メタンスルホンアミド 化合物 256
【1522】

工程 1: tert-ブチル N-[4-[(8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル)アミノ]シクロヘキシル]カルバメート

【化 590】



40

【1523】

ジメチルスルホキシド (50 mL) 中の 2-クロロ-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン (5.0 g, 22.26 mmol)、tert-ブチル N-(4-アミノシクロヘキシル)カルバメート (5.75 g, 26.83 mmol)、Caesium fluoride (10.0 g, 65.79 mmol)、及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン (17.5 g, 135.66 mmol) の混合物を窒素下にて 100℃ で 2 時間攪拌した。得られた溶液を水 (300 mL) で希釈した。固体を回収し、水で洗浄した。これにより、標題化合物 (8.9 g、収率 99.4%) を黄色固体として得た。LCMS (

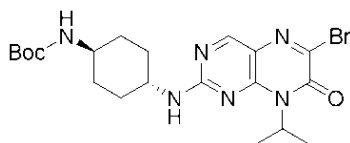
50

ESI) : $[M+H]^+ = 403.2$.

【1524】

工程2: tert-ブチル N-[4-[(6-ブromo-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル)アミノ]シクロヘキシル]カルバメート

【化591】



10

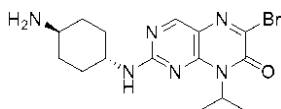
【1525】

N, N-ジメチルホルムアミド (60 mL) 中の tert-ブチル N-[4-[(8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル)アミノ]シクロヘキシル]カルバメート (8.9 g, 22.11 mmol) の混合物に 0°C で 1-ブromo-2, 5-ピロリジンジオン (5.4 g, 30.34 mmol) を加えた。混合物を室温で 2 時間攪拌した。得られた溶液を水 (600 mL) で希釈した。固体を回収し、水で洗浄した。これにより、標題化合物 (10.6 g, 収率 99.6%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 481.1$.

【1526】

工程3: 2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-6-ブromo-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン

【化592】



20

【1527】

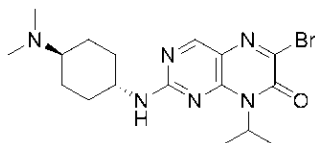
1, 1, 1, 3, 3, 3-ヘキサフルオロ-2-プロパノール (100 mL) 中の 5% TFA 中の tert-ブチル N-[4-[(6-ブromo-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-2-イル)アミノ]シクロヘキシル]カルバメート (12.5 g, 25.97 mmol) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。トルエン 100 mL を混合物に添加し、濃縮した。得られた固体を 10% メタノールのジクロロメタン中混合物に溶解し、5 当量の MP-カーボネート樹脂を添加し、1 時間攪拌した。固体をフィルタにかけて除き、ジクロロメタン中の 10% メタノールで固体を洗浄した。濾液を減圧下で濃縮して、標題化合物 (9.8 g, 収率 99%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI) : $[M+H]^+ = 381.1$.

30

【1528】

工程4: 6-ブromo-2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン

【化593】



40

【1529】

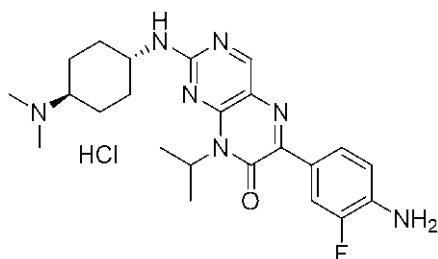
メチルアルコール (200 mL) 中の 2-[(4-アミノシクロヘキシル)アミノ]-6-ブromo-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン (10.0 g, 26.23 mmol) の混合物に、37% ホルムアルデヒド溶液 (65.0 g, 800.87 mmol)、酢酸 (1.5 mL, 26.2 mmol) 及びシアノ水素化ホウ素ナトリウム (3.5 g、

50

55.7 mmol) を添加し、混合物を室温で1時間攪拌した。混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル/10 mmol NH₄HCO₃ 水溶液) によって直接精製して、標題化合物 (5 g、収率46.6%) を黄色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 409.1.

【1530】

工程5: 6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オンヒドロクロリド
【化594】



10

【1531】

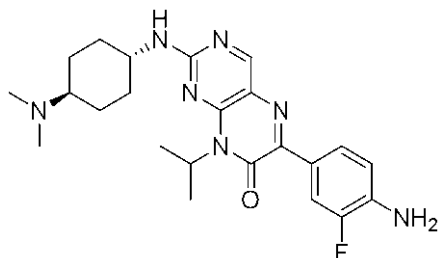
1,4-ジオキササン (70 mL) 及び水 (7 mL) 中の4-アミノ-3-フルオロフェニルボロン酸ピナコールエステル (2.1 g、8.86 mmol)、6-プロモ-2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン (3.5 g、8.55 mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II) (0.7 g、0.94 mmol) 及び炭酸ナトリウム (2.1 g、19.44 mmol) の混合物を、窒素下にて85℃で2時間攪拌した。固体をフィルタにかけて除いた。フィルタにかけた後、濾液を真空濃縮した。残渣を逆相クロマトグラフィ (アセトニトリル/0.1% HCl 水溶液) によって精製して、標題化合物 (2548.1 mg、収率62.6%) を褐色固体として得た。LCMS (ESI): [M+H]⁺ = 440.2. ¹H NMR (300 MHz, メタノール-d₄) 8.80 (s, 1H), 8.24-8.19 (m, 2H), 7.44 (t, J = 8.5 Hz, 1H), 5.67 (t, J = 6.7 Hz, 1H), 4.06 (s, 1H), 3.42-3.32 (m, 1H), 2.93 (s, 6H), 2.36-2.24 (m, 4H), 1.88-1.67 (m, 10H).

20

30

【1532】

工程6: 6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オン
【化595】



40

【1533】

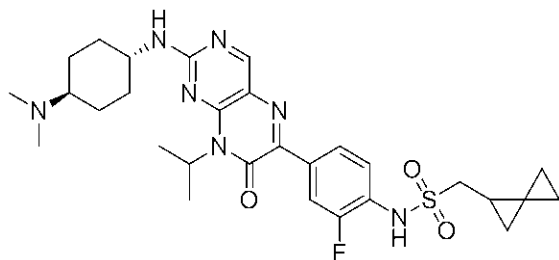
6-(4-アミノ-3-フルオロフェニル)-2-[[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-プテリジン-7-オンヒドロクロリド (2.5 g、5.34 mmol) をDCM (1 L) に懸濁し、飽和重炭酸ナトリウム溶液 (1 L) で抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥させ、フィルタにかけ、濃縮すると、標題化合物 (2 g、収率86%) が得られた。

【1534】

50

工程 7 : N - [4 - [2 - [[4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - フェニル] - 1 - スピロ [2 . 2] ペンタン - 2 - イル - メタン スルホン アミド

【化 5 9 6】



10

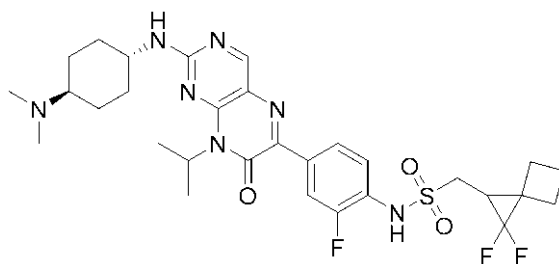
【1 5 3 5】

6 - (4 - アミノ - 3 - フルオロ - フェニル) - 2 - [[4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ] - 8 - イソプロピル - プテリジン - 7 - オン (3 0 m g) を実施例 7 3 のように (スピロ [2 . 2] ペンタン - 1 - イル) メタン スルホン イル クロリド と反応させ (工程 2) 、逆相クロマトグラフィを介して精製すると、標題化合物 (3 m g 、収率 7 %) が得られた。

【1 5 3 6】

実施例 2 5 7 : 1 - (2 , 2 - ジフルオロスピロ [2 . 3] ヘキサン - 1 - イル) - N - [4 - [2 - [[4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - フェニル] メタン スルホン アミド 化合物 2 5 7

【化 5 9 7】



30

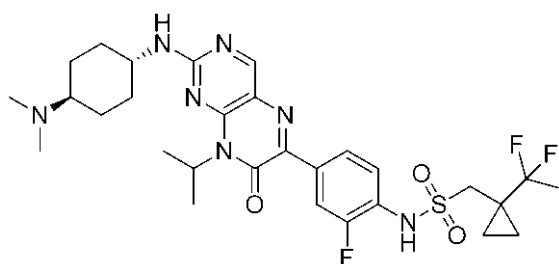
【1 5 3 7】

標題化合物を実施例 2 5 6 に従って調製した。これにより、標題化合物 (2 0 m g 、収率 4 6 %) が黄色固体として得られる。

【1 5 3 8】

実施例 2 5 8 : 1 - [1 - (1 , 1 - ジフルオロエチル) シクロプロピル] - N - [4 - [2 - [[4 - (ジメチルアミノ) シクロヘキシル] アミノ] - 8 - イソプロピル - 7 - オキソ - プテリジン - 6 - イル] - 2 - フルオロ - フェニル] メタン スルホン アミド 化合物 2 5 8

【化 5 9 8】



40

【1 5 3 9】

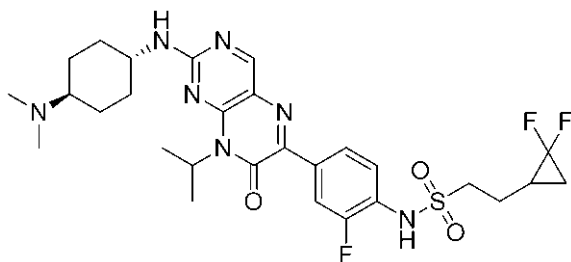
50

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物（29 mg、収率 68%）が黄色固体として得られる。

【1540】

実施例 259：2-（2，2-ジフルオロシクロプロピル）-N-〔4-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル〕-2-フルオロ-フェニル〕エタンスルホンアミド 化合物 259

【化 599】



10

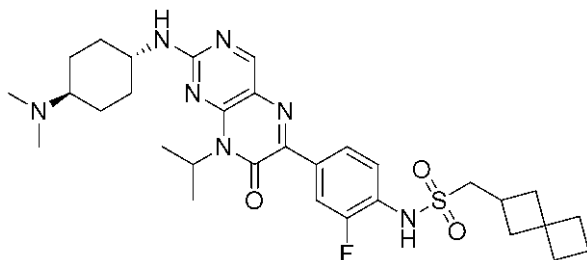
【1541】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物（13.5 mg、収率 33%）が黄色固体として得られる。

【1542】

実施例 260：N-〔4-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル〕-2-フルオロ-フェニル〕-1-スピロ〔3.3〕ヘプタン-2-イル-メタンスルホンアミド 化合物 260

【化 600】



30

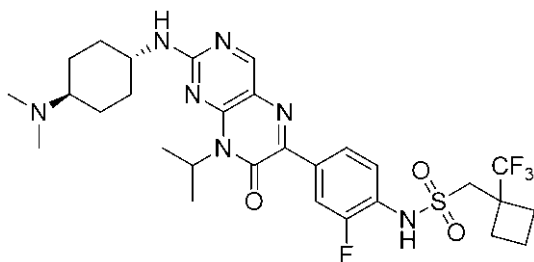
【1543】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物（9.8 mg、収率 23.5%）が黄色固体として得られる。

【1544】

実施例 261：N-〔4-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル〕-2-フルオロ-フェニル〕-1-〔1-（トリフルオロメチル）シクロブチル〕メタンスルホンアミド 化合物 261

【化 601】



40

【1545】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物（28.6 mg

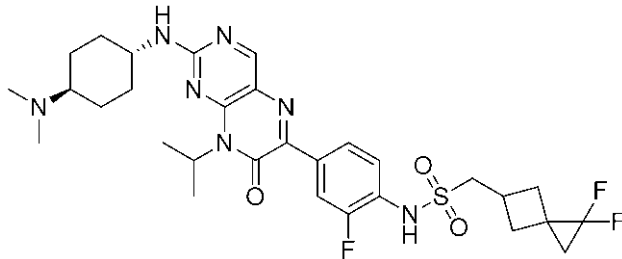
50

、収率 65%) が黄色固体として得られる。

【1546】

実施例 262: 1-(2,2-ジフルオロスピロ[2.3]ヘキサン-5-イル)-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド 化合物 262

【化602】



10

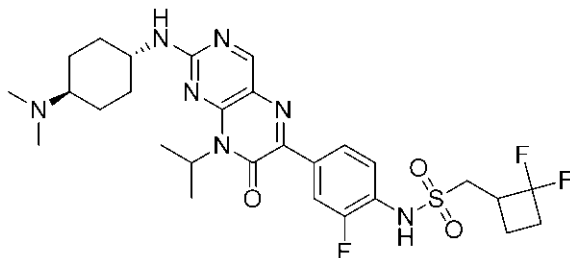
【1547】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物がジアステレオマーの混合物 (11.1 mg、収率 25% 及び黄色固体) として得られる。

【1548】

実施例 263: 1-(2,2-ジフルオロシクロブチル)-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド 化合物 263

【化603】



20

30

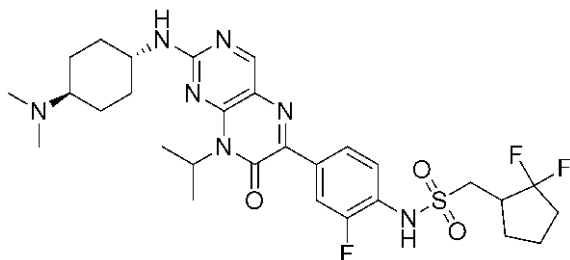
【1549】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物がエナンチオマーの混合物 (24.4 mg、収率 59% 及び黄色固体) として得られる。

【1550】

実施例 264: 1-(2,2-ジフルオロシクロペンチル)-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド 化合物 264

【化604】



40

【1551】

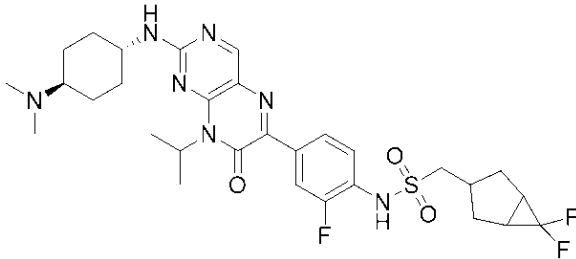
標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物がエナンチオマーの混合物 (25 mg、収率 51% 及び黄色固体) として得られる。

50

【1552】

実施例265：1-(6,6-ジフルオロ-3-ビシクロ[3.1.0]ヘキサニル)-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニルメタンスルホンアミド 化合物265

【化605】



10

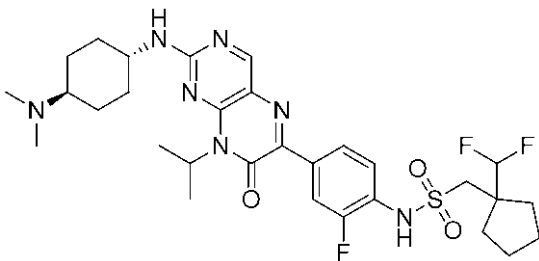
【1553】

標題化合物を実施例256に従って調製した。これにより、標題化合物がジアステレオマーの混合物(5mg、収率10%及び黄色固体)として得られる。

【1554】

実施例266：1-[1-(ジフルオロメチル)シクロペンチル]-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニルメタンスルホンアミド 化合物266

【化606】



20

30

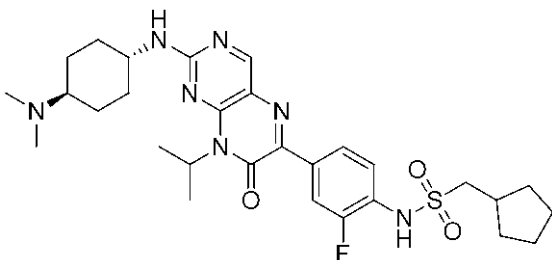
【1555】

標題化合物を実施例256に従って調製した。これにより、標題化合物(13mg、収率26%)が黄色固体として得られる。

【1556】

実施例267：1-シクロペンチル-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニルメタンスルホンアミド 化合物267

【化607】



40

【1557】

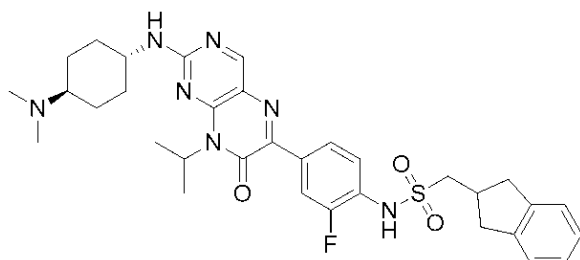
標題化合物を実施例256に従って調製した。これにより、標題化合物(17.6mg、収率38%)が黄色固体として得られる。

50

【1558】

実施例268：N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]-1-インダン-2-イル-メタンスルホンアミド 化合物268

【化608】



10

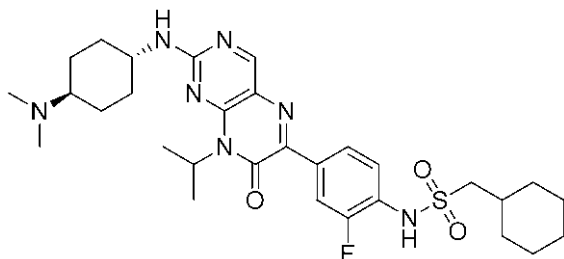
【1559】

標題化合物を実施例256に従って調製した。これにより、標題化合物(26.7mg、収率51%)が黄色固体として得られる。

【1560】

実施例269：1-シクロヘキシル-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド 化合物269

【化609】



20

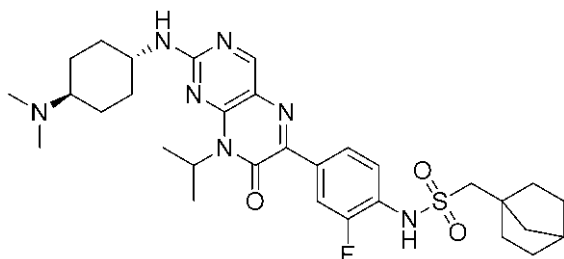
【1561】

標題化合物を実施例256に従って調製した。これにより、標題化合物(13mg、収率27%)が黄色固体として得られる。

【1562】

実施例270：N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]-1-ノルボルナン-1-イル-メタンスルホンアミド 化合物270

【化610】



30

40

【1563】

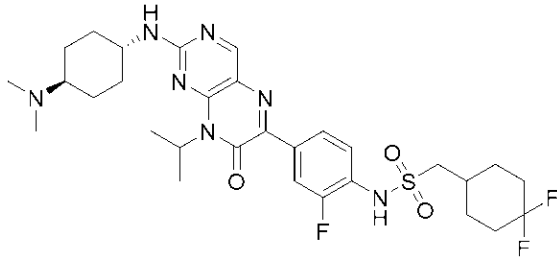
標題化合物を実施例256に従って調製した。これにより、標題化合物(3mg、収率6.3%)が黄色固体として得られる。

【1564】

実施例271：1-(4,4-ジフルオロシクロヘキシル)-N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]メタンスルホンアミド 化合物271

50

ー（ジメチルアミノ）シクロヘキシル] アミノ] - 8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル] - 2-フルオロ-フェニル] メタンスルホンアミド 化合物 271
【化 6 1 1】



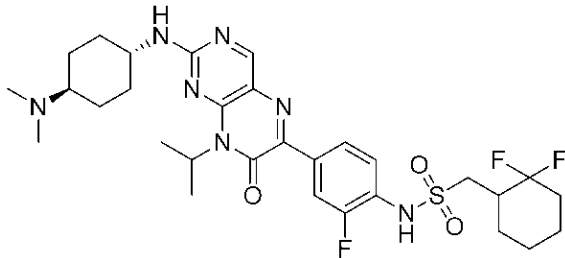
10

【1565】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物（13 mg、収率 25%）が黄色固体として得られる。

【1566】

実施例 272：1-（2,2-ジフルオロシクロヘキシル）-N-〔4-〔2-〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]メタンスルホンアミド 化合物 272
【化 6 1 2】



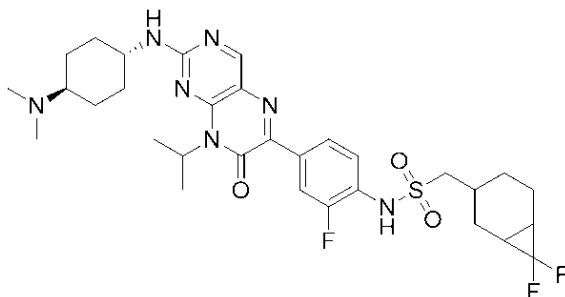
20

【1567】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物がエナンチオマーの混合物（37 mg、収率 64% 及び黄色固体）として得られる。

【1568】

実施例 273：1-（7,7-ジフルオロノルカラン-3-イル）-N-〔4-〔2-〔4-（1R,2S）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル]メタンスルホンアミド 化合物 273
【化 6 1 3】



40

【1569】

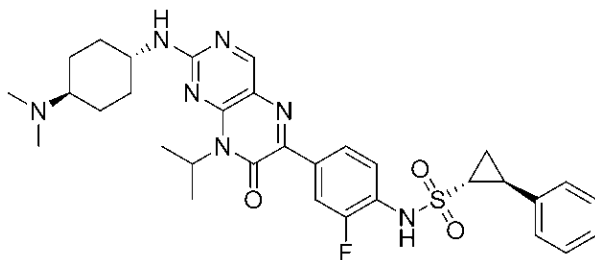
標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物がジアステレオマーの混合物（7 mg、収率 12% 及び黄色固体）として得られる。

【1570】

実施例 274：（1R,2S）-N-（4-（2-（（1r,4r）-4-（ジメチ

50

【化 6 1 4】



10

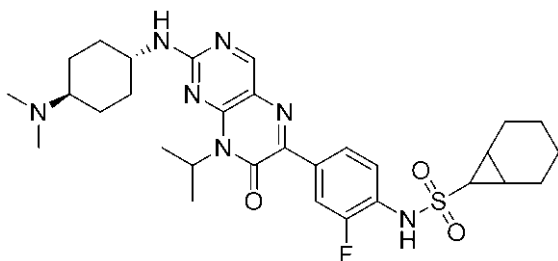
【 1 5 7 1 】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物（23 mg、収率 53 %）が黄色固体として得られる。

【 1 5 7 2 】

実施例 275: N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]
-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロ-フェニル
ノルカラン-7-スルホンアミド 化合物 275

【化 6 1 5】



20

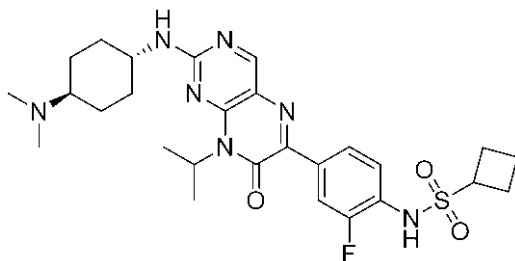
【 1 5 7 3 】

標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物がジアステロオマーの混合物（27 mg、収率 65 % 及び黄色固体）として得られる。

【 1 5 7 4 】

実施例 276: N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル]シクロブタンスルホンアミド 化合物 276

【化 6 1 6】



40

【 1 5 7 5 】

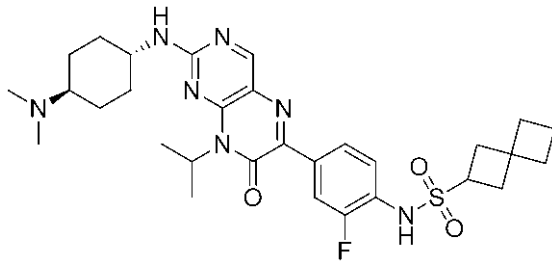
標題化合物を実施例 256 に従って調製した。これにより、標題化合物（7 mg、収率 18.5 %）が黄色固体として得られる。

【 1 5 7 6 】

実施例 277: N-[4-[2-[4-(ジメチルアミノ)シクロヘキシル]アミノ]-8-イソプロピル-7-オキソ-7-フテリジン-6-イル]-2-フルオロフェニル

50

】スピロ〔３．３〕ヘプタン‐２‐スルホンアミド 化合物２７７
【化６１７】



10

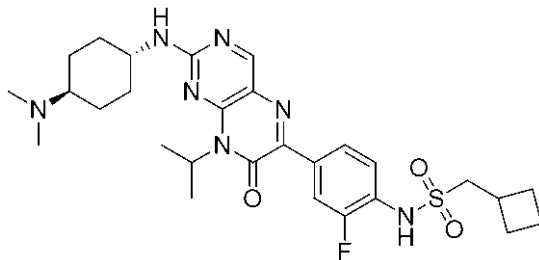
【１５７７】

標題化合物を実施例２５６に従って調製した。これにより、標題化合物（７ｍｇ、収率１７％）が黄色固体として得られる。

【１５７８】

実施例２７８：１‐シクロブチル‐Ｎ‐〔４‐〔２‐〔〔４‐（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕‐８‐イソプロピル‐７‐オキソ‐プテリジン‐６‐イル〕‐２‐フルオロ‐フェニル〕メタンスルホンアミド 化合物２７８

【化６１８】



20

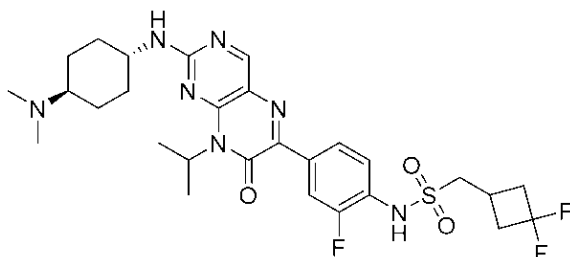
【１５７９】

標題化合物を実施例２５６に従って調製した。これにより、標題化合物（８．３ｍｇ、収率１８％）が黄色固体として得られる。

【１５８０】

実施例２７９：１‐（３，３‐ジフルオロシクロブチル）‐Ｎ‐〔４‐〔２‐〔〔４‐（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕‐８‐イソプロピル‐７‐オキソ‐プテリジン‐６‐イル〕‐２‐フルオロ‐フェニル〕メタンスルホンアミド 化合物２７９

【化６１９】



40

【１５８１】

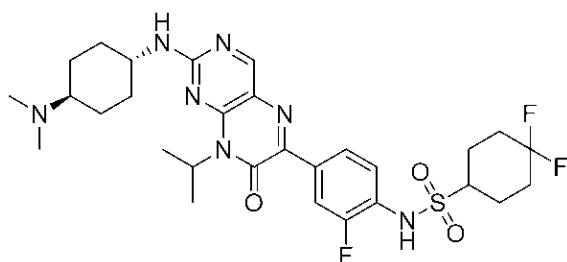
標題化合物を実施例２５６に従って調製した。これにより、標題化合物（１３ｍｇ、収率２６％）が黄色固体として得られる。

【１５８２】

実施例２８０：Ｎ‐〔４‐〔２‐〔〔４‐（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕‐８‐イソプロピル‐７‐オキソ‐プテリジン‐６‐イル〕‐２‐フルオロ‐フェニル〕‐４，４‐ジフルオロ‐シクロヘキサンスルホンアミド 化合物２８０

50

【化 6 2 0】



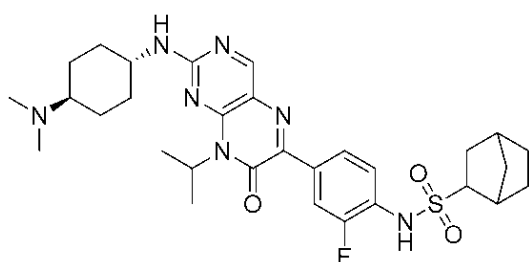
【1 5 8 3】

標題化合物を実施例 2 5 6 に従って調製した。これにより、標題化合物（2 6 m g、収率 6 1 %）が黄色固体として得られる。

【1 5 8 4】

実施例 2 8 1：N-（4-（2-（（1 r，4 r）-4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル）アミノ）-8-イソプロピル-7-オキソ-7，8-ジヒドロプテリジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）ビスクロ〔2．2．1〕ヘプタン-2-スルホンアミド 化合物 2 8 1

【化 6 2 1】



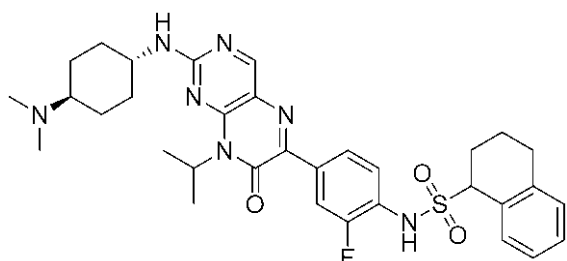
【1 5 8 5】

標題化合物を実施例 2 5 6 に従って調製した。これにより、標題化合物がエナンチオマーの混合物（3．3 m g、収率 6．3 % 及び黄色固体）として得られる。

【1 5 8 6】

実施例 2 8 2：N-〔4-〔2-〔〔4-（ジメチルアミノ）シクロヘキシル〕アミノ〕-8-イソプロピル-7-オキソ-プテリジン-6-イル〕-2-フルオロフェニル〕テトラリン-2-スルホンアミド 化合物 2 8 2

【化 6 2 2】



【1 5 8 7】

標題化合物を実施例 2 5 6 に従って調製した。これにより、標題化合物がエナンチオマーの混合物（1 4．6 m g、収率 2 7 % 及び黄色固体）として得られる。

【1 5 8 8】

表 3

10

20

30

40

50

【表 1 1 5】

実施例番号	^1H NMR
1	(400 MHz, DMSO- d_6) 8.66 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 – 7.77 (m, 2H), 7.31 – 7.26 (m, 5H), 7.20 – 7.13 (m, 1H), 6.99 (t, J=8.2 Hz, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.08 (s, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 3H), 3.32 (s, 3H), 3.03 (s, 1H), 2.80 – 2.59 (m, 1H), 2.06 – 1.71 (m, 2H), 1.60 (s, 2H). 【実施例 1】
2	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (d, J=19.0 Hz, 1H), 7.99 – 7.77 (m, 2H), 7.42 – 7.28 (m, 5H), 7.21 – 7.11 (m, 2H), 4.93 – 4.81 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.35 – 4.06 (m, 1H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (s, 1H), 3.21 – 2.97 (m, 2H), 2.86 – 2.66 (m, 1H), 2.57 – 2.50 (m, 1H), 2.29 – 2.10 (m, 1H), 1.96 – 1.74 (m, 1H). 【実施例 2】
3	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 – 8.55 (m, 1H), 7.93 (d, J=7.0 Hz, 1H), 7.86 – 7.64 (m, 2H), 7.36 – 7.24 (m, 5H), 7.17 (t, J=8.3 Hz, 1H), 6.99 (t, J=8.4 Hz, 1H), 4.46 – 4.27 (m, 2H), 4.23 (s, 2H), 4.17 – 3.97 (m, 1H), 3.41 – 3.28 (m, 2H), 3.10 – 2.98 (m, 1H), 2.79 – 2.63 (m, 2H), 2.03 – 1.91 (m, 1H), 1.88 – 1.76 (m, 1H), 1.69 – 1.52 (m, 2H), 1.32 – 1.15 (m, 3H). 【実施例 3】
4	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.36 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.72 (m, 2H), 7.59 (dd, J=8.6, 7.0 Hz, 1H), 7.46 (dd, J=9.3, 5.2 Hz, 1H), 7.40 – 7.30 (m, 2H), 4.04 (s, 1H), 3.69 – 3.58 (m, 3H), 3.27 – 3.17 (m, 4H), 3.02 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.76 (m, 2H), 2.67 – 2.59 (m, 2H), 1.98 – 1.90 (m, 1H), 1.76 (s, 1H), 1.57 – 1.56 (m, 2H). 【実施例 4】

10

20

30

40

50

【表 1 1 6】

5	(300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.23 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.82 – 7.78 (m, 2H), 7.63 – 7.58 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 7H), 4.48 (s, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.61 – 3.57 (m, 4H), 3.18 – 3.14 (m, 2H), 2.86 – 2.82 (m, 1H), 1.94 – 1.88 (m, 1H), 1.68 (s, 1H), 1.51 – 1.48 (m, 2H). 【実施例 4】
6	(400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.68 (d, J=14.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.88 – 7.84 (m, 2H), 7.75 – 7.65 (m, 1H), 7.58 (t, J=7.6 Hz, 1H), 7.47 – 7.33 (m, 7H), 4.51 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.63 – 3.54 (m, 3H), 3.20 – 3.08 (m, 3H), 2.89 – 2.86 (m, 1H), 1.97 – 1.91 (m, 1H), 1.70 (s, 1H), 1.56 – 1.51 (m, 2H). 【実施例 4】
7	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.64 (s, 1H), 8.42 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.63 – 7.58 (m, 1H), 7.47 – 7.39 (m, 2H), 4.20 (s, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.48 – 3.39 (m, 3H), 3.12 – 3.08 (m, 1H), 2.93 – 2.67 (m, 4H), 2.18 – 2.14 (m, 1H), 1.95 – 1.91 (d, J=12.2 Hz, 1H), 1.77 – 1.69 (m, 2H). 【実施例 4】
8	(400 MHz, DMSO-d₆) 8.68 – 8.64 (m, 1H), 8.29 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.83 – 7.79 (m, 2H), 7.69 – 7.65 (m, 2H), 7.44 – 7.39 (m, 2H), 3.93 (s, 1H), 3.62 – 3.58 (m, 3H), 3.15 (t, J=7.6 Hz, 3H), 2.87 – 2.79 (m, 1H), 2.50 – 2.45 (m, 2H), 1.98 – 1.81 (m, 3H), 1.66 – 1.65 (m, 1H), 1.49 – 1.48 (m, 2H), 1.03 (t, J=7.4 Hz, 3H). 【実施例 4】

10

20

30

40

50

【表 1 1 7】

9	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.40 – 7.10 (m, 7H), 5.98 – 5.79 (m, 1H), 4.95 – 4.93 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.41 – 4.35 (m, 1H), 3.28 – 3.10 (m, 2H), 2.85 – 2.74 (m, 1H), 2.65 – 2.30 (m, 2H), 1.89 – 1.72 (m, 1H), 1.69 – 1.58 (m, 6H). 【実施例 2】
10	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.64 – 8.61 (m, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 5H), 7.29 – 7.24 (m, 1H), 7.15 (t, J=8.0 Hz, 1H), 6.01 (s, 1H), 5.24 – 5.15 (m, 2H), 5.06 – 5.00 (m, 2H), 4.99 – 4.89 (m, 1H) 4.51 (s, 2H), 4.39 (s, 1H), 3.31 – 3.30 (m, 1H), 3.17 – 3.11 (m, 1H), 2.85 – 2.71 (m, 1H), 2.55 (t, J=11.3 Hz, 1H), 2.44 – 2.43 (m, 1H), 1.82 (dt, J=40.9, 13.1 Hz, 1H). 【実施例 10】
11	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 – 8.65 (m, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.38 – 7.32 (m, 5H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 7.16 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.31 (t, J=56.7 Hz, 1H), 4.90 – 4.81 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 4.38 – 4.35 (m, 1H), 3.32 – 3.30 (m, 1H), 3.17 – 3.11 (m, 1H), 2.82 – 2.71 (m, 1H), 2.61 – 2.37 (m, 2H), 1.89 – 1.79 (m, 1H). 【実施例 2】
12	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 5H), 7.29 – 7.23 (m, 1H), 7.19 – 7.09 (m, 1H), 5.00 – 4.80 (m, 1H), 4.70 – 4.28 (m, 5H), 3.18 – 3.02 (m, 1H), 2.86 – 2.72 (m, 1H), 2.63 – 2.31 (m, 2H), 1.95 – 1.73 (m, 1H), 1.39 – 1.25 (m, 4H). 【実施例 2】

10

20

30

40

50

【表 1 1 8】

1 3	(3 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 8 . 6 3 (s , 1 H) , 7 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 4 2 - 7 . 3 7 (m , 1 H) , 7 . 2 6 - 7 . 2 0 (m , 1 H) , 4 . 8 0 - 4 . 7 5 (m , 1 H) , 4 . 5 8 - 4 . 3 0 (m , 3 H) , 3 . 1 9 - 3 . 1 1 (m , 3 H) , 2 . 8 0 - 2 . 7 1 (m , 1 H) , 2 . 6 2 - 2 . 3 2 (m , 2 H) , 1 . 9 8 - 1 . 7 2 (m , 3 H) , 1 . 3 3 (d , J = 1 5 . 6 H z , 4 H) , 1 . 0 8 (t , J = 7 . 6 H z , 3 H) . 【実施例 2】
1 4	(3 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 8 . 6 1 (s , 1 H) , 7 . 8 4 (s , 1 H) , 7 . 3 4 - 7 . 3 0 (m , 1 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 6 (m , 1 H) , 4 . 8 6 - 4 . 8 2 (m , 1 H) , 4 . 5 4 - 4 . 3 0 (m , 3 H) , 3 . 3 9 - 3 . 3 3 (m , 2 H) , 3 . 1 7 - 3 . 1 1 (m , 1 H) , 2 . 9 3 - 2 . 5 1 (m , 5 H) , 1 . 9 4 - 1 . 7 3 (m , 1 H) , 1 . 4 0 - 1 . 2 5 (m , 4 H) . 【実施例 2】
1 5	(3 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 8 . 6 2 (s , 1 H) , 7 . 8 9 (s , 1 H) , 7 . 4 9 - 7 . 4 6 (m , 2 H) , 7 . 4 0 - 7 . 3 0 (m , 3 H) , 7 . 2 1 - 7 . 1 1 (m , 1 H) , 5 . 1 1 - 4 . 9 5 (m , 1 H) , 4 . 4 9 - 4 . 4 6 (m , 5 H) , 3 . 3 2 - 3 . 3 1 (m , 1 H) , 3 . 1 4 (t , J = 1 3 . 1 H z , 1 H) , 2 . 9 1 - 2 . 3 7 (m , 3 H) , 1 . 9 5 - 1 . 7 0 (m , 1 H) , 1 . 3 3 (s , 3 H) . 【実施例 2】
1 6	(3 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 8 . 7 6 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (s , 1 H) , 7 . 5 3 - 7 . 4 7 (m , 1 H) , 7 . 4 1 - 7 . 3 4 (m , 5 H) , 7 . 2 4 - 7 . 1 5 (m , 2 H) , 5 . 9 2 - 5 . 8 7 (m , 1 H) , 4 . 4 8 (s , 2 H) , 4 . 4 3 (s , 1 H) , 3 . 6 7 - 3 . 6 2 (m , 1 H) , 3 . 4 3 - 3 . 3 4 (m , 1 H) , 3 . 1 0 - 3 . 0 9 (m , 2 H) , 2 . 2 6 - 2 . 1 3 (m , 2 H) , 1 . 9 2 - 1 . 8 2 (m , 2 H) , 1 . 6 8 (d , J = 6 . 6 H z , 6 H) . 【実施例 1】
1 7	(3 0 0 M H z , C D ₃ O D) δ 8 . 7 5 (s , 1 H) , 7 . 8 0 - 7 . 7 0 (m , 1 H) , 7 . 6 8 (m , 1 H) , 7 . 4 6 - 7 . 3 4 (m , 3 H) , 7 . 3 4 - 7 . 2 7 (m , 3 H) , 7 . 2 1 (m , 1 H) , 5 . 9 4 - 5 . 7 8 (m , 1 H) , 4 . 5 0 (s , 3 H) , 3 . 6 2 (d , J = 1 0 . 2 H z , 1 H) , 3 . 3 8 (d , J = 1 3 . 5 H z , 1 H) , 3 . 0 8 (s , 2 H) , 2 . 2 5 - 2 . 1 1 (m , 2 H) , 2 . 0 5 - 1 . 7 4 (m , 2 H) , 1 . 6 6 (d , J = 6 . 9 H z , 6 H) . 【実施例 1】

10

20

30

40

50

【表 1 1 9】

1 8	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.43 – 7.35 (m, 5H), 7.32 – 7.27 (m, 1H), 7.16 – 7.11 (m, 1H), 6.11 (m, 1H), 4.95 – 4.83 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.40 (s, 1H), 3.22 – 3.16 (m, 1H), 2.87 – 2.75 (m, 1H), 2.74 – 2.37 (m, 4H), 2.21 – 2.09 (m, 2H), 1.91 – 1.73 (m, 5H), 1.31 (s, 1H). 【実施例 2】
1 9	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 7.41 – 7.28 (m, 4H), 7.16 – 7.05 (m, 1H), 6.00 – 5.82 (m, 1H), 4.49 (s, 2H), 4.15 – 4.08 (s, 1H), 3.33 – 3.32 (m, 1H), 3.00 – 2.96 (m, 1H), 2.77 – 2.58 (m, 2H), 2.12 – 2.02 (m, 1H), 1.89 – 1.77 (m, 1H), 1.69 – 1.64 (m, 2H), 1.62 (d, J = 7.2 Hz, 6H). 【実施例 1】
2 0	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.25 – 7.18 (m, 1H), 6.00 – 5.83 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.35 – 4.15 (m, 1H), 1.66 (d, J = 5.6 Hz, 6H), 1.32 (d, J = 5.6 Hz, 6H) 【実施例 20】
2 1	(400 MHz, CD ₃ OD) 8.70 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.28 – 7.24 (m, 1H), 5.80 – 5.76 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.52 – 3.48 (m, 2H), 2.87 – 2.80 (m, 2H), 1.65 (d, J = 6.9 Hz, 6H), 1.39 (d, J = 6.6 Hz, 6H). 【実施例 20】
2 2	(400 MHz, CD ₃ OD) 8.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.44 – 7.35 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 5.98 – 5.89 (m, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.91 – 3.85 (m, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 1H), 2.20 – 2.01 (m, 4H), 1.75 – 1.60 (m, 6H), 1.54 – 1.35 (m, 4H). 【実施例 20】

10

20

30

40

50

【表 120】

23	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (d, J=12.7 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.44 – 7.33 (m, 5H), 7.33 – 7.24 (m, 1H), 7.20 – 7.10 (m, 1H), 7.08 – 6.46 (m, 1H), 6.12 – 5.63 (m, 1H), 5.01 – 4.84 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.49 – 4.26 (m, 1H), 3.40 – 3.19 (m, 2H), 2.96 – 2.73 (m, 1H), 2.71 – 2.33 (m, 2H), 2.10 – 1.74 (m, 1H), 1.64 (s, 3H). 【実施例 23】
24	(400 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.55 – 7.50 (m, 2H), 7.48 – 7.37 (m, 3H), 7.19 – 7.12 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.47 (s, 2H), 3.90 (s, 1H), 2.70 – 2.62 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 2.30 – 2.15 (m, 2H), 2.11 – 2.02 (m, 2H), 1.69 – 1.58 (m, 6H), 1.56 – 1.37 (m, 4H). 【実施例 20】
25	(400 MHz, DMSO-d₆ with 10%CF₃COOD) δ 8.63 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.83 – 7.76 (m, 1H), 7.08 – 6.96 (m, 1H), 5.73 – 5.71 (m, 1H), 3.87 – 3.69 (m, 1H), 3.06 – 2.80 (m, 3H), 2.74 – 2.51 (m, 9H), 2.28 – 1.91 (m, 4H), 1.59 – 1.24 (m, 10H).
26	(400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.50 – 7.48 (m, 2H), 7.42 – 7.31 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.95 – 4.80 (m, 1H), 4.47 – 4.30 (m, 3H), 3.30 – 3.08 (m, 2H), 2.90 – 2.66 (m, 1H), 2.59 – 2.41 (m, 2H), 1.85 – 1.75 (m, 1H), 1.66 (s, 6H). 【実施例 2】
27	(400 MHz, CD₃OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.55 – 7.51 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 6.00 – 5.85 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.38 – 4.28 (m, 1H), 3.05 – 2.96 (m, 1H), 2.75 – 2.60 (m, 1H), 2.41 – 2.22 (m, 2H), 2.20 – 2.10 (m, 1H), 1.85 – 1.60 (m, 7H), 1.37 (d, J=20.4 Hz, 3H). 【実施例 2】

10

20

30

40

50

【表 1 2 1】

28	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.54 – 7.47 (m, 2H), 7.44 – 7.36 (m, 3H), 7.21 (s, 1H), 5.94 (s, 1H), 4.98 – 4.84 (m, 1H), 4.52 – 4.47 (m, 3H), 3.34 – 3.17 (m, 3H), 2.88 – 2.75 (m, 2H), 2.65 – 2.43 (m, 4H), 2.18 – 1.71 (m, 3H). 【実施例 2】
29	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.77 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.70 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.25 – 7.16 (m, 1H), 6.00 – 5.88 (m, 1H), 5.05 – 5.01 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.47 – 4.35 (m, 1H), 3.35 – 3.33 (m, 1H), 3.25 – 3.15 (m, 1H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.75 – 2.40 (m, 2H), 1.98 – 1.74 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.4 Hz, 6H). 【実施例 2】
30	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.71 – 8.66 (m, 1H), 8.02 – 7.85 (m, 3H), 7.80 – 7.77 (m, 2H), 7.64 – 7.58 (m, 1H), 7.26 – 7.16 (m, 1H), 5.82 – 5.68 (m, 1H), 5.03 – 4.91 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.35 – 4.20 (m, 1H), 3.18 – 3.16 (m, 2H), 2.89 – 2.75 (m, 1H), 2.63 – 2.54 (m, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 1H), 1.95 – 1.70 (m, 1H), 1.71 – 1.55 (m, 6H). 【実施例 2】
31	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.30 – 7.28 (m, 2H), 7.08 – 6.99 (m, 2H), 6.99 – 6.94 (m, 1H), 6.02 – 5.82 (m, 1H), 5.35 – 5.24 (m, 1H), 4.75 (t, J=12.5 Hz, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.83 (s, 3H), 3.70 (d, J=10.6 Hz, 2H), 3.46 – 3.35 (m, 1H), 3.20 – 3.10 (m, 1H), 2.62 (br s, 1H), 2.10 – 1.95 (m, 1H), 2.05 – 2.01 (m, 6H). 【実施例 2】

10

20

30

40

50

【表 1 2 2】

3 2	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.72 – 8.65 (m, 1H), 8.05 – 7.78 (m, 3H), 7.75 – 7.69 (m, 2H), 7.53 – 7.50 (m, 1H), 7.21 – 7.07 (m, 1H), 5.80 (s, 1H), 5.05 – 4.94 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.30 – 4.20 (m, 1H), 3.40 – 3.28 (m, 1H), 3.25 – 3.17 (m, 2H), 2.93 – 2.85 (m, 1H), 2.64 – 2.60 (m, 1H), 2.37 – 2.16 (m, 1H), 1.95 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.44 (m, 6H). 【実施例 2】
3 3	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.19 – 7.03 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 3.95 – 3.72 (m, 1H), 2.92 – 2.85 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.58 – 2.01 (m, 7H), 1.73 (s, 1H), 1.66 – 1.58 (m, 10H), 1.55 – 1.41 (m, 3H). 【実施例 20】
3 4	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.64 (d, J=14.1 Hz, 1H), 8.00 – 7.69 (m, 2H), 7.28 – 7.12 (m, 1H), 5.71 (dd, J=14.1, 7.8 Hz, 1H), 3.84 – 3.78 (m, 2H), 3.12 – 2.96 (m, 2H), 2.30 (s, 6H), 2.14 – 1.86 (m, 4H), 1.83 – 1.70 (m, 2H), 1.55 – 1.53 (m, 6H), 1.35 – 1.21 (m, 4H), 1.00 (t, J=7.5 Hz, 3H). 【実施例 20】
3 5	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.60 – 7.50 (m, 2H), 7.38 – 7.31 (m, 3H), 7.27 – 7.17 (m, 1H), 6.48 – 6.25 (m, 1H), 4.97 – 4.80 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.45 – 4.12 (m, 3H), 4.10 – 3.95 (m, 2H), 3.33 – 3.30 (m, 1H), 3.16 (t, J=13.2 Hz, 1H), 2.90 – 2.70 (m, 1H), 2.60 – 2.50 (m, 2H), 2.45 – 2.15 (m, 2H), 2.02 – 1.69 (m, 1H). 【実施例 23】

10

20

30

40

50

【表 1 2 3】

3 6	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.80 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 – 7.20 (m, 1H), 5.90 – 5.75 (m, 1H), 4.10 – 3.96 (m, 3H), 3.37 – 3.35 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.44 – 2.02 (m, 6H), 1.90 – 1.50 (m, 10H), 1.09 (t, J = 7.5 Hz, 3H) 【実施例 20】
3 7	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.20 – 7.08 (m, 1H), 5.95 – 5.80 (m, 1H), 3.95 – 3.81 (m, 1H), 2.42 – 2.31 (m, 7H), 2.27 – 1.99 (m, 4H), 1.90 – 1.85 (m, 1H), 1.64 (s, 6H), 1.50 – 1.35 (m, 4H), 1.04 – 0.82 (m, 4H). 【実施例 20】
3 8	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.62 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.57 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 7.20 (dd, J = 10.3, 6.0 Hz, 1H), 6.45 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.92 (s, 1H), 4.96 – 4.85 (m, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.42 (s, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.29 (s, 1H), 3.18 (t, J = 12.7 Hz, 1H), 2.92 – 2.74 (m, 1H), 2.67 – 2.37 (m, 2H), 1.94 – 1.71 (m, 1H), 1.66 (s, 6H). 【実施例 10】
3 9	¹ H NMR (400 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.65 (d, J = 7.6 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 7.55 – 7.47 (m, 1H), 7.36 – 7.27 (m, 2H), 6.96 – 6.86 (m, 1H), 4.88 – 4.70 (m, 1H), 4.40 – 4.25 (m, 2H), 4.11 (s, 2H), 3.20 – 2.85 (m, 3H), 2.80 – 2.65 (m, 1H), 2.30 – 2.12 (m, 1H), 1.92 – 1.70 (m, 1H), 1.17 (t, J = 7.1 Hz, 3H). 【実施例 39】

10

20

30

40

50

【表 1 2 4】

4 0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.07 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.40 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.42 – 7.37 (m, 5H), 7.26 – 7.15 (m, 2H), 5.35 – 5.12 (m, 3H), 4.59 (s, 2H), 4.42 – 4.37 (m, 1H), 3.62 – 3.49 (m, 2H), 2.92 – 2.78 (m, 1H), 2.39 – 2.27 (m, 1H), 2.02 – 1.80 (m, 1H), 1.27 – 1.21 (m, 1H). [実施例 4 0]
4 1	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.29 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.21 (d, $J=7.3$ Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.39 – 7.27 (m, 2H), 5.35 – 5.15 (m, 1H), 4.45 – 4.27 (m, 3H), 3.85 – 3.72 (m, 2H), 3.58 – 3.45 (m, 2H), 3.32 – 3.19 (m, 1H), 2.92 – 2.82 (m, 1H), 2.37 – 2.29 (m, 1H), 1.95 – 1.71 (m, 3H), 1.54 – 1.39 (m, 1H), 1.30 – 1.15 (m, 5H), 0.97 (t, $J=7.4$ Hz, 3H). [実施例 4 1]
4 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (s, 1H), 9.23 – 9.10 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.13 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 7.43 – 7.32 (m, 5H), 7.26 – 7.14 (m, 2H), 6.20 – 6.00 (m, 1H), 5.40 – 5.10 (m, 1H), 4.61 (s, 3H), 3.27 – 3.12 (m, 2H), 2.95 – 2.75 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 1H), 2.04 – 1.80 (m, 2H), 1.48 (dd, $J=6.5, 2.8$ Hz, 3H). [実施例 4 2]
4 3	(400 MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.66 (s, 1H), 7.63 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.41 – 7.29 (m, 5H), 7.29 – 7.16 (m, 2H), 5.57 (h, $J=6.9$ Hz, 1H), 4.90 – 4.72 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 4.21 – 4.16 (m, 1H), 3.11 – 3.04 (m, 1H), 2.96 – 2.88 (m, 1H), 2.85 – 2.69 (m, 1H), 2.61 – 2.50 (m, 1H), 2.26 – 2.13 (m, 1H), 1.96 – 1.79 (m, 1H), 1.57 (d, $J=6.9$ Hz, 6H). [実施例 4 3]

10

20

30

40

50

【表 1 2 5】

4 4	(400 MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.71 (s, 1H), 8.06 (dd, J=12.7, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J=8.5, 2.1 Hz, 1H), 7.67 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42 – 7.30 (m, 6H), 5.63 (h, J=6.8 Hz, 1H), 4.97 – 4.78 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.30 – 4.19 (m, 1H), 3.16 – 3.10 (m, 1H), 2.92 – 2.76 (m, 2H), 2.67 – 2.57 (m, 1H), 2.28 – 2.17 (m, 1H), 1.99 – 1.78 (m, 1H), 1.59 (d, J=6.9 Hz, 6H). [実施例 4 4]
4 5	(400 MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.71 (s, 1H), 7.92 – 7.70 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.33 – 7.20 (m, 3H), 5.68 – 5.56 (m, 1H), 4.91 – 4.71 (m, 1H), 4.29 – 4.13 (m, 1H), 4.11 (s, 2H), 3.09 – 3.01 (m, 1H), 2.97 – 2.86 (m, 1H), 2.78 – 2.57 (m, 2H), 2.26 – 2.14 (m, 1H), 1.91 – 1.70 (m, 1H), 1.62 – 1.52 (m, 6H). [実施例 4 5]
4 6	(400 MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.65 (s, 1H), 7.85–7.72 (m, 2H), 5.61 (hept, J=6.8 Hz, 1H), 4.91–4.68 (m, 1H), 4.21–4.11 (m, 1H), 3.08–3.04 (m, 1H), 2.95–2.82 (m, 4H), 2.83–2.49 (m, 4H), 2.24–2.12 (m, 1H), 1.96–1.77 (m, 1H), 1.58 (d, J=6.9 Hz, 6H). [実施例 4 6]
4 7	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.05–7.97 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.62 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.17 (dd, J=10.8, 5.1 Hz, 1H), 5.05–4.86 (m, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.36 (d, J=7.5 Hz, 2H), 4.28–4.17 (m, 1H), 3.16–3.05 (m, 2H), 2.95–2.79 (m, 1H), 2.66–2.59 (m, 1H), 2.33–2.20 (m, 1H), 1.96–1.75 (m, 1H), 1.26–1.21 (m, 3H). [実施例 3 9]

10

20

30

40

50

【表 1 2 6】

4 8	^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.72 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.30–7.22 (m, 1H), 5.35–5.20 (m, 1H), 4.73–4.63 (m, 1H), 4.55–4.42 (m, 2H), 3.74–3.60 (m, 4H), 2.68 (s, 2H), 2.10–1.95 (m, 1H), 1.60–1.53 (m, 1H), 1.42–1.37 (m, 3H), 1.05–0.94 (m, 4H). 【実施例 3 9】
4 9	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.73 (s, 1H), 8.57 (d, $J=5.2\text{Hz}$, 1H), 8.13 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (td, $J=7.7, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.56 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.42–7.28 (m, 2H), 5.15–4.95 (m, 1H), 4.65 (d, $J=6.2\text{Hz}$, 1H), 4.45–4.25 (m, 4H), 4.05–3.94 (m, 1H), 2.78–2.63 (m, 2H), 2.05–1.77 (m, 1H), 1.59–1.50 (m, 2H), 1.18–1.15 (m, 3H). 【実施例 3 9】
5 0	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 9.99 (s, 1H), 9.52–9.45 (m, 1H), 8.83–8.70 (m, 1H), 8.28 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.79 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.70 (d, $J=8.2\text{Hz}$, 2H), 7.40 (ddd, $J=10.3, 6.0, 2.2\text{Hz}$, 1H), 5.25 (d, $J=45.2\text{Hz}$, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.65–4.30 (m, 3H), 3.35–3.12 (m, 2H), 2.93–2.80 (m, 1H), 2.40 (s, 1H), 1.92 (dt, $J=44.7, 13.3\text{Hz}$, 1H), 1.30–1.10 (m, 4H). 【実施例 3 9】
5 1	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.70 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50–7.35 (m, 1H), 7.25–7.05 (m, 3H), 4.95 (d, $J=47.2\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.39–4.15 (m, 3H), 3.15–3.10 (m, 1H), 3.00–2.80 (m, 1H), 2.70–2.55 (m, 1H), 2.40–2.15 (m, 1H), 2.03 (dt, $J=33.7, 3.1\text{Hz}$, 1H), 1.85 (dt, $J=41.6, 12.9\text{Hz}$, 1H), 1.27–1.15 (m, 3H). 【実施例 3 9】

【1 5 8 9】

10

20

30

40

50

【表 1 2 7】

5 2	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (s, 1H), 9.18 (brs, 2H), 8.80–8.72 (m, 1H), 8.19 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.45–7.37 (m, 6H), 7.33–7.29 (m, 1H), 7.23–7.16 (m, 2H), 5.32–5.16 (m, 1H), 4.58 (s, 2H), 4.31–4.24 (m, 1H), 3.32–3.12 (m, 2H), 3.00–2.80 (m, 1H), 2.41–2.28 (m, 1H), 1.29 (d, $J=40.0\text{Hz}$, 2H), 0.89–0.80 (m, 1H), 0.48–0.41 (m, 4H). 【実施例 39】
5 3	(300 MHz, CD_3OD) δ 8.64 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.42 – 7.34 (m, 5H), 7.31 – 7.25 (m, 1H), 7.18 – 7.13 (m, 1H), 4.97 – 4.90 (m, 1H), 4.86 – 4.81 (m, 3H), 4.72 (s, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.40 – 4.37 (m, 1H), 3.37 – 3.34 (m, 1H), 3.16 (t, $J=13.3\text{Hz}$, 1H), 2.81 (dd, $J=37.1, 14.2\text{Hz}$, 1H), 2.56 (t, $J=11.5\text{Hz}$, 1H), 2.44 – 2.43 (m, 1H), 1.84 (dt, $J=38.8, 12.6\text{Hz}$, 1H). 【実施例 23】
5 4	(400 MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.88 – 7.81 (m, 3H), 7.67 – 7.60 (m, 1H), 7.58 – 7.51 (m, 2H), 7.07 (d, $J=14.5\text{Hz}$, 1H), 5.91 (s, 1H), 4.95 – 4.84 (m, 1H), 4.41 (s, 1H), 3.28 – 3.25 (m, 1H), 3.15 – 3.10 (m, 1H), 2.90 – 2.82 (m, 1H), 2.59 – 2.50 (m, 1H), 2.48 – 2.40 (m, 1H), 1.90 – 1.74 (m, 1H), 1.64 (s, 6H). 【実施例 2】
5 5	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.98 (s, 2H), 9.29 – 9.11 (m, 2H), 8.35 (s, 1H), 8.14 (d, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 7.60 – 7.33 (m, 6H), 5.48 – 5.12 (m, 2H), 4.59 (s, 3H), 3.59 – 3.35 (m, 2H), 3.33 – 3.08 (m, 3H), 2.95 – 2.62 (m, 3H), 2.35 (s, 1H), 2.07 – 1.80 (m, 1H). 【実施例 2】

10

20

30

40

50

【表 1 2 8】

5 6	(400 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.63 (d, J=14.8 Hz, 1H), 7.95 – 7.64 (m, 2H), 7.51–7.42 (m, 3H), 7.39 – 7.33 (m, 2H), 7.32 – 7.20 (m, 3H), 6.95 – 6.92 (m, 1H), 5.85 – 5.71 (m, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.85 – 3.77 (m, 1H), 3.05 – 2.99 (m, 1H), 2.10 – 1.90 (m, 4H), 1.60 – 1.55 (m, 6H), 1.46 – 1.35 (m, 4H). 【実施例 20】
5 7	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.25 – 7.15 (m, 1H), 6.94 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.95 – 5.92 (m, 1H), 4.95 – 4.81 (m, 1H), 4.46 (s, 3H), 4.41 – 4.30 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 3.20 – 3.16 (m, 1H), 2.90 – 2.81 (m, 1H), 2.80 – 2.40 (m, 2H), 1.95 – 1.72 (m, 1H), 1.64 (s, 6H). 【実施例 2】
5 8	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.24 – 7.15 (m, 1H), 5.96 – 5.87 (m, 1H), 3.97 – 3.89 (m, 1H), 2.50 – 2.39 (m, 7H), 2.28 – 1.87 (m, 5H), 1.65 (s, 6H), 1.49 – 1.31 (m, 5H), 1.20 (d, J=6.2 Hz, 3H), 1.11 – 0.91 (m, 2H). 【実施例 58】
5 9	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.21 – 7.11 (m, 1H), 5.90 – 5.86 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 2.35 – 2.32 (m, 9H), 2.26 – 2.11 (m, 3H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.75 – 1.63 (m, 6H), 1.50 – 1.42 (m, 4H), 1.11 – 1.05 (m, 6H). 【実施例 59】
6 0	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.81 (d, J=4.7 Hz, 1H), 7.29 – 7.06 (m, 1H), 5.85 (s, 1H), 5.47 – 5.15 (m, 1H), 4.45 – 4.21 (m, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 2H), 2.90 – 2.70 (m, 2H), 2.67 – 2.41 (m, 7H), 2.29 – 2.15 (m, 1H), 2.12 – 1.70 (m, 2H), 1.69 – 1.46 (m, 9H). 【実施例 60】

10

20

30

40

50

【表 1 2 9】

6 1	(400 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.97 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 – 7.55 (m, 2H), 7.48 – 7.44 (m, 1H), 7.12 (t, J=7.9 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 5.34 – 5.23 (m, 1H), 4.80 – 4.63 (m, 1H), 3.68 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.41 – 3.36 (m, 1H), 3.06 (s, 1H), 2.60 (s, 1H), 2.00 (dt, J=42.8, 13.6 Hz, 1H), 1.63 (s, 6H). 【実施例 2】
6 2	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.20 – 7.17 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 3.90 (s, 1H), 3.00 – 2.79 (m, 1H), 2.58 – 2.44 (m, 9H), 2.29 – 2.02 (m, 6H), 2.00 – 1.81 (m, 4H), 1.72 – 1.56 (m, 6H), 1.56 – 1.40 (m, 4H). 【実施例 5 8】
6 3	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 10.26 (s, 2H), 8.66 (d, J=12.0 Hz, 1H), 8.10 – 8.89 (m, 2H), 7.40 – 7.31 (m, 1H), 5.89 – 5.60 (m, 1H), 5.13 – 4.78 (m, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 1H), 3.10 – 3.30 (m, 1H), 2.73 (s, 6H), 2.16 – 2.05 (m, 5H), 1.70 – 1.55 (m, 9H), 1.45 – 1.30 (m, 2H), 1.20 – 1.10 (m, 1H). 【実施例 5 8】
6 4	(300 MHz, DMSO-d ₆) δ 8.75 (d, J=14.8 Hz, 1H), 8.14 – 7.84 (m, 3H), 7.38 (d, J=9.9 Hz, 6H), 5.73 – 5.57 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.30 – 4.02 (m, 1H), 3.15 (t, J=13.2 Hz, 1H), 2.92 (t, J=12.3 Hz, 1H), 2.81 – 2.59 (m, 1H), 2.45 – 2.01 (m, 3H), 1.58 – 1.78 (m, 7H), 1.28 (d, J=21.0 Hz, 3H). 【実施例 6 4】

10

20

30

40

50

【表 130】

65	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (d, $J=13.1$ Hz, 1H), 8.09 – 7.85 (m, 3H), 7.45 – 7.28 (m, 6H), 5.73 – 5.53 (m, 1H), 4.40 (s, 3H), 4.32 – 4.17 (m, 1H), 4.08 – 3.92 (m, 1H), 3.20 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 3.05 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 2.43 – 2.23 (m, 2H), 2.12 – 1.88 (s, 2H), 1.67 – 1.47 (m, 6H), 1.26 (q, $J=12.4$ Hz, 1H). 【実施例 64】
66	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 – 8.68 (m, 1H), 8.03 – 7.82 (m, 3H), 7.43 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.66 – 5.57 (m, 1H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 3.31 – 3.12 (m, 2H), 2.52 – 2.51 (m, 1H), 2.50 – 2.26 (m, 8H), 2.08 – 1.94 (m, 4H), 1.71 – 1.54 (m, 9H), 1.40 – 1.24 (m, 4H). 【実施例 66】
67	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 – 8.68 (m, 1H), 8.00 – 7.80 (m, 3H), 7.40 (t, $J=8.9$ Hz, 1H), 5.64 – 5.62 (m, 1H), 3.84 – 3.69 (m, 1H), 3.19 – 3.14 (m, 2H), 2.77 – 2.61 (m, 3H), 2.50 – 2.48 (m, 6H), 2.08 – 1.97 (m, 4H), 1.61 – 1.54 (m, 6H), 1.42 – 1.24 (m, 4H). 【実施例 66】
68	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (d, $J=13.9$ Hz, 1H), 8.10 – 7.90 (m, 3H), 7.43 – 7.30 (m, 6H), 5.70 – 5.53 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 2.33 (s, 7H), 2.11 – 1.82 (m, 5H), 1.66 – 1.51 (m, 6H), 1.43 – 1.30 (m, 4H). 【実施例 64】
69	^1H NMR (400 MHz, CD_3OD) δ 8.66 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.88 (d, $J=1.8$ Hz, 1H), 7.50 – 7.42 (m, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 3H), 6.13 (s, 1H), 4.53 (s, 6H), 3.74 (s, 3H), 3.20 – 3.00 (m, 2H), 2.90 – 2.71 (m, 1H), 2.60 – 2.05 (m, 2H), 1.95 – 1.74 (m, 1H), 1.38 – 1.31 (m, 3H). 【実施例 69】

10

20

30

40

50

【表 1 3 1】

7 0	(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.66 – 8.42 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.81 – 7.73 (m, 1H), 7.25 – 7.17 (m, 2H), 3.97 (bs, 4H), 2.86 – 2.76 (m, 2H), 2.73 – 2.64 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.06 – 1.93 (m, 2H), 1.93 – 1.75 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.6$ Hz, 3H), 1.52 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 1.40 – 1.19 (m, 4H). 【実施例 7 0】
7 1	(400 MHz, d_6 -DMSO) δ 8.67 – 8.52 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.81 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.72 (s, 1H), 7.17 – 7.03 (m, 2H), 5.83 – 5.63 (m, 1H), 3.92 – 3.77 (m, 1H), 3.75 – 3.63 (m, 2H), 3.02 – 2.92 (m, 2H), 2.66 – 2.57 (m, 2H), 2.11 – 1.88 (m, 4H), 1.57 (d, $J=6.6$ Hz, 4H), 1.53 – 1.47 (m, 2H), 1.45 – 1.31 (m, 4H). 【実施例 7 1】
7 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (s, 1H), 8.04–7.86 (m, 3H), 7.46–7.35 (m, 5H), 5.67–5.57 (m, 1H), 4.92–4.71 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 4.28–4.05 (m, 1H), 3.10–2.99 (m, 1H), 2.99–2.87 (m, 1H), 2.79–2.62 (m, 1H), 2.48–2.42 (m, 1H), 2.38 (s, 3H), 2.26–2.12 (m, 1H), 1.93–1.71 (m, 1H), 1.63–1.52 (m, 6H). 【実施例 7 2】
7 3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.74 (s, 1H), 8.08–7.85 (m, 3H), 7.50–7.44 (m, 1H), 5.69–5.58 (m, 1H), 4.99–4.82 (m, 1H), 4.37–4.11 (m, 1H), 3.22–3.00 (m, 4H), 2.90–2.70 (m, 3H), 2.62–2.52 (m, 1H), 2.30–2.15 (m, 1H), 1.93–1.73 (m, 1H), 1.62–1.52 (m, 6H). 【実施例 7 3】

10

20

30

40

50

【表 1 3 2】

7 4	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.75–8.65 (m, 1H), 8.02–7.85 (m, 3H), 7.81–7.74 (m, 2H), 7.64–7.49 (m, 3H), 7.40–7.30 (m, 1H), 5.67–5.53 (m, 1H), 4.96–4.78 (m, 1H), 4.31–4.04 (m, 1H), 3.20–3.14 (m, 1H), 3.14–2.96 (m, 2H), 2.87–2.68 (m, 1H), 2.28–2.12 (m, 1H), 1.91–1.70 (m, 1H), 1.59–1.44 (m, 6H). 【実施例 7 3】
7 5	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.68 (s, 1H), 8.85–8.73 (m, 1H), 8.31–8.10 (m, 1H), 8.00–7.89 (m, 3H), 7.73–7.61 (m, 2H), 7.55–7.47 (m, 1H), 7.42–7.33 (m, 1H), 5.73–5.53 (m, 1H), 5.35–5.13 (m, 1H), 4.64–4.32 (m, 1H), 3.75–3.59 (m, 2H), 3.26–3.14 (m, 1H), 2.97–2.79 (m, 1H), 2.42–2.24 (m, 1H), 1.63–1.48 (m, 6H). 【実施例 7 3】
7 6	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.67 (s, 1H), 8.04–7.97 (m, 2H), 7.59 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.47–7.41 (m, 1H), 6.16–5.99 (m, 1H), 5.62 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.41–4.19 (m, 2H), 4.01–3.92 (m, 1H), 3.29–3.26 (m, 2H), 2.77–2.68 (m, 3H), 2.42–2.27 (m, 2H), 2.11–1.96 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.35–1.21 (m, 1H). 【実施例 7 6】
7 7	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77–8.68 (m, 1H), 8.07–7.85 (m, 3H), 7.49–7.39 (m, 1H), 5.69–5.55 (m, 1H), 4.45–4.22 (m, 2H), 4.15–3.88 (m, 1H), 3.22–3.05 (m, 5H), 2.44–2.29 (m, 4H), 2.09–1.95 (m, 2H), 1.70–1.63 (m, 2H), 1.61–1.53 (m, 6H), 1.32–1.21 (m, 1H). 【実施例 7 6】

10

20

30

40

50

【表 1 3 3】

7 8	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.67 (s, 1H), 8.06–7.97 (m, 2H), 7.59 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.50–7.40 (m, 1H), 6.35–6.04 (m, 1H), 5.62 (hept, J =6.9 Hz, 1H), 4.40–4.20 (m, 2H), 3.99–3.87 (m, 1H), 3.24–3.16 (m, 4H), 2.41–2.25 (m, 4H), 2.10–2.02 (m, 1H), 2.01–1.91 (m, 1H), 1.58 (d, J =6.9 Hz, 6H), 1.33–1.19 (m, 1H). 【実施例 7 6】
7 9	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.69 (s, 1H), 8.10–7.98 (m, 2H), 7.61 (d, J =7.8 Hz, 1H), 7.54–7.43 (m, 1H), 5.68–5.56 (m, 1H), 4.38–4.21 (m, 2H), 3.98–3.85 (m, 1H), 3.20–3.10 (m, 4H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.27–2.20 (m, 1H), 2.05 (d, J =12.3 Hz, 1H), 1.99–1.89 (m, 1H), 1.82–1.73 (m, 2H), 1.59 (d, J =6.8 Hz, 6H), 1.29–1.20 (m, 1H), 1.03–0.96 (m, 3H). 【実施例 7 6】
8 0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.69 (s, 1H), 8.05 (dd, J =12.9, 2.0 Hz, 1H), 7.98 (dd, J =8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.81 (dd, J =7.7, 1.3 Hz, 1H), 7.73–7.61 (m, 2H), 7.61–7.49 (m, 2H), 7.49–7.40 (m, 1H), 5.62 (hept, J =6.9 Hz, 1H), 4.93–4.73 (m, 1H), 4.63 (s, 2H), 4.26–4.14 (m, 1H), 3.12–3.09 (m, 1H), 2.86–2.77 (m, 1H), 2.77–2.69 (m, 1H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.25–2.13 (m, 1H), 1.97–1.77 (m, 1H), 1.59 (d, J =7.0 Hz, 6H). 【実施例 8 0】
8 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6 , 360 K) δ 8.69 (s, 1H), 8.03 (dd, J =12.8, 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, J =8.6, 2.0 Hz, 1H), 7.79–7.74 (m, 2H), 7.63–7.54 (m, 3H), 7.43–7.37 (m, 1H), 5.62 (hept, J =6.8 Hz, 1H), 4.91–4.72 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.27–4.13 (m, 1H), 3.12–3.09 (m, 1H), 2.85–2.78 (m, 1H), 2.77–2.70 (m, 1H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.25–2.14 (m, 1H), 1.97–1.79 (m, 1H), 1.59 (d, J =6.9 Hz, 6H). 【実施例 8 0】

10

20

30

40

50

【表 1 3 4】

8 2	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 360K) δ 8.69 (s, 1H), 8.07–7.99 (m, 2H), 7.59 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.42 (m, 1H), 5.62 (hept, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.91–4.69 (m, 1H), 4.24–4.11 (m, 1H), 3.14–3.11 (m, 1H), 2.94–2.88 (m, 2H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.75–2.67 (m, 1H), 2.58–2.51 (m, 1H), 2.23–2.13 (m, 1H), 1.96–1.81 (m, 1H), 1.80–1.73 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 6H), 0.99 (t, $J=7.4\text{ Hz}$, 3H). 【実施例 80】
8 3	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 360K) δ 8.70 (s, 1H), 8.10–7.98 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 5.67–5.57 (m, 1H), 4.94–4.73 (m, 1H), 4.21 (s, 1H), 3.91–3.80 (m, 2H), 3.13–3.06 (m, 2H), 2.87–2.74 (m, 1H), 2.64–2.54 (m, 1H), 2.25–2.01 (m, 3H), 1.95–1.79 (m, 1H), 1.62–1.55 (m, 6H), 1.00–0.93 (m, 3H). 【実施例 80】
8 4	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6 , 360K) δ 8.69 (s, 1H), 8.08–8.00 (m, 2H), 7.60 (d, $J=8.0\text{ Hz}$, 1H), 7.51–7.44 (m, 1H), 5.62 (hept, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 4.89–4.72 (m, 1H), 4.25–4.13 (m, 1H), 3.29–3.23 (m, 2H), 2.95–2.87 (m, 2H), 2.85–2.76 (m, 1H), 2.76–2.68 (m, 1H), 2.61–2.52 (m, 1H), 2.45–2.32 (m, 2H), 2.24–2.13 (m, 1H), 1.96–1.78 (m, 1H), 1.71–1.63 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 6H). 【実施例 80】
8 5	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.00 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.89 (s, 1H), 6.13 (s, 1H), 5.82–5.65 (m, 1H), 5.05–4.85 (m, 1H), 4.38–4.15 (m, 1H), 3.62 (s, 3H), 3.50–3.42 (m, 2H), 3.18–3.11 (m, 2H), 2.95–2.71 (m, 3H), 2.67–2.57 (m, 1H), 2.30–2.15 (m, 1H), 1.90–1.72 (m, 1H), 1.60–1.50 (m, 6H). 【実施例 86】

10

20

30

40

50

【表 1 3 5】

8 6	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.01 (d, $J=7.9\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.53 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.34-7.19 (m, 3H), 5.85-5.68 (m, 1H), 5.07-4.85 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.39-4.18 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 2H), 2.98-2.81 (m, 1H), 2.66-2.55 (m, 1H), 2.31-2.20 (m, 1H), 1.93-1.72 (m, 1H), 1.55 (dd, $J=14.5, 6.8\text{ Hz}$, 6H). 【実施例 8 6】
8 7	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.90-7.70 (m, 2H), 7.53 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.34-7.23 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 2H), 7.04-6.95 (m, 1H), 5.83-5.69 (m, 1H), 5.12-5.00 (m, 1H), 4.20 (s, 2H), 4.13-4.04 (m, 1H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.17-3.10 (m, 2H), 2.93-2.70 (m, 2H), 1.95-1.75 (m, 2H), 1.62-1.47 (m, 6H). 【実施例 8 6】
8 8	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.81-7.73 (m, 1H), 7.53 (td, $J=7.6, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.41-7.31 (m, 1H), 7.23-7.08 (m, 3H), 5.82-5.65 (m, 1H), 5.22-5.12 (m, 1H), 4.35 (s, 2H), 4.20-3.97 (m, 1H), 3.74-3.62 (m, 1H), 3.12-2.90 (m, 2H), 2.47-2.35 (m, 2H), 2.25-2.10 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 7H). 【実施例 8 6】
8 9	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.91-7.83 (m, 1H), 7.53 (td, $J=7.6, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.47-7.37 (m, 1H), 7.32-7.18 (m, 3H), 5.82-5.68 (m, 1H), 5.50-5.35 (m, 1H), 4.51 (s, 2H), 4.30-4.10 (m, 1H), 3.90-3.70 (m, 1H), 3.25-3.15 (m, 2H), 2.77-2.55 (m, 2H), 2.27-2.12 (m, 1H), 1.65-1.45 (m, 7H). 【実施例 8 6】

10

20

30

40

50

【表 1 3 6】

9 0	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.72–8.59 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, $J=8.0\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=12.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.51–7.32 (m, 4H), 7.28–7.18 (m, 2H), 5.85–5.69 (m, 1H), 4.92–4.75 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 4.27–4.10 (m, 1H), 3.10–2.90 (m, 2H), 2.81–2.65 (m, 1H), 2.57–2.52 (m, 1H), 2.28–2.10 (m, 1H), 1.93–1.70 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 6H). 【実施例 9 0】
9 1	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.89 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=12.3, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.48 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.42 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.84–5.66 (m, 1H), 3.90–3.68 (m, 1H), 3.22–3.01 (m, 2H), 2.88–2.71 (m, 3H), 2.58 (s, 6H), 2.13–1.93 (m, 4H), 1.62–1.51 (m, 6H), 1.50–1.31 (m, 4H). 【実施例 9 1】
9 2	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71 (br s, 1H), 8.08 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=12.1, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.86–5.76 (m, 1H), 5.30–5.10 (m, 1H), 4.58–4.34 (m, 1H), 3.56–3.37 (m, 4H), 3.21–3.11 (m, 1H), 2.90–2.73 (m, 3H), 2.40–2.25 (m, 1H), 2.00–1.77 (m, 1H), 1.61–1.51 (m, 6H). 【実施例 9 2】
9 3	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.71–8.65 (m, 1H), 8.51 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.02 (dd, $J=8.8, 2.4\text{Hz}$, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.43–7.37 (m, 2H), 7.24–7.18 (m, 2H), 7.03 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 5.86–5.70 (m, 1H), 5.07–4.91 (m, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.38–4.23 (m, 1H), 3.23–3.15 (m, 2H), 2.93 (dd, $J=37.4, 13.2\text{Hz}$, 1H), 2.72–2.60 (m, 1H), 2.32–2.20 (m, 1H), 1.90–1.72 (m, 1H), 1.60–1.54 (m, 6H). 【実施例 9 0】

10

20

30

40

50

【表 1 3 7】

9 4	^1H NMR (400MHz, CD_3OD) δ 8.60 (s, 1H), 8.34 (d, $J=2.6\text{Hz}$, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.99 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.60 (dd, $J=8.7, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.45 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.34 (q, $J=7.1, 6.5\text{Hz}$, 1H), 7.16 (t, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.06 (t, $J=9.1\text{Hz}$, 1H), 5.98–5.82 (m, 1H), 4.53 (s, 2H), 3.93–3.80 (m, 1H), 2.54–2.45 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.27–2.13 (m, 2H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.68–1.64 (m, 4H), 1.29 (s, 6H). 【実施例 9 4】
9 5	^1H NMR (400MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 8.81 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (d, $J=2.7\text{Hz}$, 1H), 8.29 (d, $J=8.8\text{Hz}$, 1H), 7.91 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 7.58 (dd, $J=8.8, 2.7\text{Hz}$, 1H), 7.46–7.38 (m, 2H), 7.25–7.18 (m, 2H), 5.89–5.72 (m, 1H), 4.98–4.81 (m, 1H), 4.60 (s, 2H), 4.28–4.13 (m, 1H), 3.14–2.98 (m, 2H), 2.88–2.70 (m, 1H), 2.61–2.53 (m, 1H), 2.30–2.12 (m, 1H), 1.92–1.72 (m, 1H), 1.63–1.52 (m, 6H). 【実施例 9 0】
9 6	(300 MHz, CD_3OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.27 – 7.15 (m, 1H), 5.88 (s, 1H), 5.06 – 4.71 (m, 1H), 3.88 (s, 1H), 3.33 – 3.32 (m, 1H), 2.36 (s, 7H), 2.26 – 1.95 (m, 5H), 1.88 – 1.56 (m, 6H), 1.54 – 1.38 (m, 4H), 1.32 – 1.16 (m, 1H). 【実施例 5 8】
9 7	(300 MHz, CD_3OD) δ 8.24 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.35 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 7.28 – 7.23 (m, 1H), 7.06 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.90 – 5.85 (m, 1H), 5.30 (d, $J=54.4\text{Hz}$, 1H), 4.85 – 4.75 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.46 – 3.42 (m, 1H), 3.29 – 3.15 (m, 1H), 2.72 – 2.50 (m, 1H), 2.20 – 1.95 (m, 1H), 1.65 (d, $J=6.6\text{Hz}$, 6H) 【実施例 9 7】

10

20

30

40

50

【表 1 3 8】

9 8 9 8 A 9 8 B	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.60 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 5.93 – 5.83 (m, 1H), 4.97 – 4.73 (m, 1H), 3.96 (s, 1H), 3.25 (d, J=10.8 Hz, 1H), 2.89 (s, 6H), 2.33 (t, J=8.7 Hz, 5H), 1.78 – 1.64 (m, 11H), 1.62 – 1.49 (m, 1H). (300 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.21 – 7.16 (m, 1H), 5.93 – 5.83 (m, 1H), 4.97 – 4.75 (m, 1H), 3.91 (s, 1H), 2.75 (s, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.23 – 2.10 (m, 5H), 1.63 – 1.49 (m, 12H). [実施例 5 8]	10
9 9	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.66 (d, J=5.1 Hz, 3H), 3.23 (d, J=10.2 Hz, 6H), 2.36 – 2.28 (m, 4H), 1.85 (t, J=11.7 Hz, 2H), 1.28 – 0.91 (m, 8H). (300 MHz, CD₃OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.71 (s, 1H), 6.96 – 6.89 (m, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.84 – 4.75 (m, 1H), 3.95 (s, 1H), 3.66 (d, J=5.1 Hz, 3H), 3.23 (d, J=10.2 Hz, 6H), 2.36 – 2.28 (m, 4H), 1.85 (t, J=11.7 Hz, 2H), 1.28 – 0.91 (m, 8H) [実施例 9 9]	20
1 0 0	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.59 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.28 (d, J=4.7 Hz, 2H), 5.88 (s, 1H), 4.02 – 3.69 (m, 3H), 3.34 – 3.25 (m, 1H), 2.74 – 1.84 (m, 14H), 1.79 – 1.49 (m, 7H), 1.52 – 1.36 (m, 4H), 1.07 (t, J=7.4 Hz, 3H) [実施例 1 0 0]	30

【1 5 9 0】

【表 1 3 9】

1 0 1 1 0 1 A 1 0 1 B	(3 0 0 MHz, DMSO-d_6) δ 9. 7 1 (s, 1H), 8. 6 4 (d, J=1 5. 1 Hz, 1H), 7. 9 8 - 7. 7 4 (m, 2H), 7. 3 7 - 7. 2 0 (m, 1H), 5. 8 7 - 5. 5 9 (m, 1H), 3. 9 0 - 3. 7 0 (m, 1H), 3. 4 0 (t, J=6. 1 Hz, 2H), 3. 2 5 (s, 3H), 3. 1 7 - 3. 0 6 (m, 2H), 2. 6 3 (t, J=6. 1 Hz, 2H), 2. 4 4 (s, 1H), 2. 2 6 (s, 3H), 2. 0 3 - 1. 9 8 (m, 2H), 1. 8 9 - 1. 7 2 (m, 4H), 1. 6 7 - 1. 4 5 (m, 6H), 1. 4 4 - 1. 2 6 (m, 4H), 1. 0 2 (t, J=7. 4 Hz, 3H). (3 0 0 MHz, CD₃OD) δ 8. 6 5 (s, 1H), 7. 8 8 (s, 1H), 7. 2 8 - 7. 1 6 (m, 1H), 5. 9 2 (s, 1H), 4. 3 3 (s, 1H), 3. 7 6 (t, J=4. 9 Hz, 2H), 3. 5 3 - 3. 3 8 (m, 6H), 3. 2 8 - 3. 2 0 (m, 2H), 2. 9 2 (s, 3H), 2. 2 4 (d, J=1 2. 4 Hz, 2H), 2. 0 3 - 1. 8 7 (m, 8H), 1. 6 4 (d, J=6. 9 Hz, 6H), 1. 1 2 (t, J=7. 5 Hz, 3H). [実施例 1 0 1]	10
1 0 2 1 0 2 A 1 0 2 B	(3 0 0 MHz, DMSO-d_6) δ 8. 6 5 (d, J=1 4. 2 Hz, 1H), 7. 9 8 - 7. 7 4 (m, 2H), 7. 5 0 - 7. 3 1 (m, 5H), 7. 2 6 (dd, J=1 0. 7, 4. 3 Hz, 1H), 5. 8 7 - 5. 6 2 (m, 1H), 4. 4 3 (s, 2H), 3. 9 2 - 3. 6 1 (m, 1H), 3. 4 4 (t, J=5. 9 Hz, 2H), 3. 2 7 (s, 3H), 2. 8 0 - 2. 6 8 (m, 2H), 2. 5 7 - 2. 5 1 (m, 1H), 2. 3 4 (s, 3H), 2. 0 6 - 2. 0 0 (m, 2H), 1. 8 6 - 1. 7 9 (m, 2H), 1. 6 5 - 1. 4 8 (m, 6H), 1. 4 1 - 1. 3 6 (m, 4H) (3 0 0 MHz, DMSO-d_6) δ 9. 7 0 (s, 1H), 8. 6 6 (s, 1H), 8. 0 5 (d, J=7. 4 Hz, 1H), 7. 9 0 (s, 1H), 7. 5 1 - 7. 3 0 (m, 5H), 7. 2 5 (dd, J=1 0. 6, 4. 0 Hz, 1H), 5. 9 4 - 5. 6 3 (m, 1H), 4. 4 2 (s, 2H), 4. 0 9 (s, 1H), 3. 4 6 (t, J=5. 9 Hz, 2H), 3. 2 7 (s, 3H), 2. 7 7 (t, J=6. 1 Hz, 2H), 2. 5 7 - 2. 5 1 (m, 1H), 2. 3 6 (s, 3H), 1. 9 7 - 1. 7 2 (m, 4H), 1. 6 5 - 1. 5 4 (m, 10H). [実施例 1 0 1]	20
1 0 3	(3 0 0 MHz, CD₃OD) δ 8. 5 6 (s, 1H), 7. 7 5 (s, 1H), 7. 5 1 - 7. 2 4 (m, 3H), 5. 9 5 - 5. 9 0 (m, 1H), 4. 3 9 (s, 1H), 3. 2 6 - 3. 1 5 (m, 2H), 2. 8 5 - 2. 7 1 (m, 2H), 2. 3 0 - 2. 2 2 (m, 1H), 1. 9 8 - 1. 9 5 (m, 1H), 1. 8 5 - 1. 7 9 (m, 5H), 1. 7 5 - 1. 6 2 (m, 7H), 1. 4 7 - 1. 4 1 (m, 1H) [実施例 2]	30

10

20

30

40

50

【表 1 4 0】

1 0 4	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.47 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.90 – 5.82 (m, 1H), 4.69 – 4.63 (m, 1H), 3.70 – 3.64 (m, 1H), 3.41 – 3.33 (m, 2H), 2.88 (d, J=8.0 Hz, 6H), 2.82 – 2.67 (m, 2H), 2.45 – 2.41 (m, 1H), 2.21 – 2.16 (m, 1H), 1.96 – 1.91 (m, 3H), 1.80 – 1.73 (m, 2H), 1.64 (d, J=6.9 Hz, 7H) [実施例 2]
1 0 5	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.59 (d, J=15.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.15 – 8.07 (m, 1H), 8.00 – 7.61 (m, 3H), 7.58 – 7.40 (m, 3H), 7.11 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 3.80 – 3.69 (m, 2H), 2.28 (s, 7H), 2.12 – 1.79 (m, 4H), 1.52 – 1.57 (m, 6H), 1.42 – 1.22 (m, 4H) [実施例 1 0 5]
1 0 6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.61 – 8.56 (m, 1H), 8.33 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.91 – 7.85 (m, 3H), 7.80 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 3H), 7.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.68 – 3.35 (m, 2H), 2.23 (s, 7H), 2.01 (m, 2H), 1.88 (d, J=12.4 Hz, 2H), 1.56 – 1.50 (m, 6H), 1.49 – 1.38 (m, 4H) [実施例 1 0 5]
1 0 7	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.66 (d, J=13.3 Hz, 1H), 7.99 – 7.84 (m, 2H), 7.65 (d, J=1.5 Hz, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 2H), 7.18 (dd, J=10.0, 6.3 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.96 (d, J=47.2 Hz, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.36 – 4.26 (m, 1H), 3.15 (t, J=13.3 Hz, 2H), 2.89 (dd, J=36.8, 14.0 Hz, 1H), 2.67 – 2.51 (m, 1H), 2.36 – 2.27 (m, 4H), 1.93 – 1.71 (m, 1H), 1.55 (d, J=7.8 Hz, 6H). [実施例 1 0 7]

10

20

30

40

50

【表 1 4 1】

1 0 8	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.74 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.65 – 7.56 (m, 2H), 7.50 (d, J=8.7 Hz, 1H), 5.91 – 5.80 (m, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.44 – 3.35 (m, 3H), 2.86 – 2.67 (m, 2H), 2.46 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.26 – 1.98 (m, 3H), 1.75 – 1.38 (m, 10H) [実施例 2]
1 0 9	(300 MHz, DMSO-<i>d</i>₆) δ 9.65 (s, 1H), 8.63 (d, J=19.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.79 – 7.69 (m, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.49 – 7.37 (m, 2H), 5.74 (s, 1H), 3.85 – 3.66 (m, 1H), 3.15 (d, J=6.8 Hz, 2H), 2.35 – 2.15 (m, 8H), 2.09 – 1.93 (m, 2H), 1.88 – 1.80 (m, 4H), 1.66 – 1.42 (m, 10H), 1.41 – 1.19 (m, 6H). [実施例 10]
1 1 0 1 1 0 A 1 1 0 B	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.66 – 7.40 (m, 3H), 5.94 – 5.78 (m, 1H), 5.19 – 4.94 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.64 (s, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 3.04 – 2.91 (m, 6H), 2.83 – 2.64 (m, 3H), 2.26 (s, 2H), 1.88 – 1.41 (m, 9H) (300 MHz, CD₃OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.70 – 7.57 (m, 2H), 7.45 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.90 – 5.81 (m, 1H), 5.20 – 5.11 (m, 1H), 4.14 (s, 1H), 3.71 – 3.63 (m, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 3.01 – 2.91 (m, 6H), 2.80 – 2.75 (m, 3H), 2.45 – 2.27 (m, 2H), 1.89 – 1.51 (m, 9H) [実施例 110]
1 1 1	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 – 7.45 (m, 2H), 7.45 – 7.32 (m, 3H), 7.15 – 7.02 (m, 2H), 5.96 – 5.85 (m, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.87 (s, 1H), 2.38 (s, 7H), 2.21 (br s, 2H), 2.06 (br s, 2H), 1.79 – 1.61 (m, 6H), 1.49 – 1.31 (m, 4H) [実施例 2]

10

20

30

40

50

【表 1 4 2】

1 1 2	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.61 – 7.46 (m, 2H), 7.46 – 7.32 (m, 3H), 7.08 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.94 (s, 1H), 4.95 – 4.80 (m, 1H), 4.49 – 4.34 (m, 3H), 3.34 – 3.32 (m, 1H), 3.15 (t, J=13.2 Hz, 1H), 2.80 (dd, J=36.9, 14.1 Hz, 1H), 2.76 – 2.43 (m, 2H), 1.96 – 1.76 (m, 1H), 1.66 (d, J=6.9 Hz, 6H) [実施例 2]
1 1 3	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.59 (s, 1H), 8.63 (d, J=11.5 Hz, 1H), 7.95 – 7.68 (m, 2H), 7.62 (d, J=1.7 Hz, 1H), 7.56 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.47 (dd, J=8.3, 1.9 Hz, 1H), 7.04 (s, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.36 (s, 2H), 3.86 – 3.69 (m, 1H), 2.85 (s, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.34 (s, 3H), 2.12 – 1.93 (m, 4H), 1.55 (dd, J=17.3, 6.9 Hz, 6H), 1.43 – 1.32 (m, 4H) [実施例 107]
1 1 4	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.63 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.59 – 7.46 (m, 2H), 7.45 – 7.37 (m, 1H), 5.88 – 5.79 (m, 1H), 3.94 (s, 1H), 3.33 – 3.30 (m, 2H), 2.82 – 2.66 (m, 2H), 2.60 – 2.56 (m, 1H), 2.45 – 2.39 (m, 7H), 2.15 – 1.96 (m, 3H), 1.64 (s, 6H), 1.50 – 1.21 (m, 4H) [実施例 2]
1 1 5	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 – 7.50 (m, 2H), 7.45 – 7.36 (m, 1H), 5.90 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.03 (d, J=6.0 Hz, 2H), 2.38 (s, 7H), 2.21 (s, 2H), 2.12 – 1.91 (m, 5H), 1.79 – 1.59 (m, 9H), 1.55 – 0.96 (m, 9H) [実施例 10]
1 1 6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (d, J=15.1 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.94 – 7.73 (m, 1H), 7.55 – 7.40 (m, 6H), 5.74 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.87 – 3.66 (m, 1H), 2.31 (s, 7H), 2.21 – 1.80 (m, 4H), 1.65 – 1.49 (m, 6H), 1.44 – 1.25 (m, 4H) [実施例 10]

10

20

30

40

50

【表 1 4 3】

1 1 7	(300 MHz, DMSO- d_6) 8.64 (d, $J=20.8$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.87 – 7.77 (m, 1H), 7.50 (d, $J=9.4$ Hz, 2H), 7.46 – 7.41 (m, 2H), 7.41 – 7.32 (m, 3H), 5.79 – 5.72 (m, 1H), 4.42 (s, 2H), 3.79 – 3.65 (m, 1H), 2.50 (s, 1H), 2.25 (s, 7H), 2.10 – 1.80 (m, 2H), 1.61 – 1.51 (m, 6H), 1.38 – 1.28 (m, 4H) [実施例 10]
1 1 8 1 1 8 A 1 1 8 B	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.93 – 5.81 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.74 – 3.57 (m, 1H), 3.54 – 3.43 (m, 2H), 2.99 (d, $J=9.9$ Hz, 6H), 2.89 – 2.71 (m, 3H), 2.29 (s, 2H), 1.95 – 1.70 (m, 2H), 1.67 – 1.65 (m, 7H) (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.47 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.93 – 5.81 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 4.18 (s, 1H), 3.73 – 3.55 (m, 1H), 3.53 – 3.42 (m, 2H), 2.99 (d, $J=9.9$ Hz, 6H), 2.88 – 2.67 (m, 3H), 2.29 (s, 2H), 1.95 – 1.70 (m, 2H), 1.67 – 1.65 (m, 7H) [実施例 118]
1 1 9	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.56 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.63 – 7.48 (m, 2H), 7.39 (d, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.95 – 5.81 (m, 1H), 3.85 (s, 1H), 3.08 – 2.94 (m, 1H), 2.34 (s, 7H), 2.19 (d, $J=11.3$ Hz, 4H), 2.03 (s, 2H), 1.87 (d, $J=11.9$ Hz, 2H), 1.71 – 1.63 (m, 6H), 1.57 – 1.36 (m, 6H), 1.31 – 1.18 (m, 4H) [実施例 119]
1 2 0	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.46 (d, $J=9.1$ Hz, 2H), 7.38 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 7.22 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.91 – 5.79 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.32 – 3.29 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.40 – 2.28 (m, 5H), 2.24 (d, $J=12.3$ Hz, 2H), 1.81 – 1.54 (m, 10H) [実施例 10]

10

20

30

40

50

【表 1 4 4】

1 2 1	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 10.45 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.53 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.09 – 7.83 (m, 3H), 7.47 – 7.29 (m, 2H), 7.26 – 7.13 (m, 2H), 6.98 (d, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 3.90 – 3.75 (m, 1H), 3.17 (s, 1H), 2.90 – 2.58 (m, 6H), 2.12 – 2.00 (m, 4H), 1.86 – 1.42 (m, 8H), 1.40 – 0.74 (m, 2H) [実施例 105]
1 2 2	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 9.54 (s, 1H), 8.62 (d, $J=16.3$ Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.92 – 7.75 (m, 1H), 7.57 – 7.41 (m, 4H), 7.21 (t, $J=8.9$ Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.46 (s, 2H), 3.88 – 3.60 (m, 1H), 3.38 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 3.29 (s, 3H), 2.61 (t, $J=6.1$ Hz, 2H), 2.51 – 2.44 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.01 (s, 2H), 1.80 (s, 2H), 1.60 – 1.53 (m, 6H), 1.35 (q, $J=11.0$, 9.5 Hz, 4H) [実施例 10]
1 2 3	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 – 7.42 (m, 2H), 7.39 – 7.35 (m, 3H), 7.10 – 7.06 (m, 2H), 5.97 – 5.79 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.90 – 3.84 (m, 1H), 3.52 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 3.35 (s, 3H), 2.75 (t, $J=5.7$ Hz, 2H), 2.63 – 2.58 (s, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.20 – 2.16 (m, 2H), 2.10 – 1.97 (m, 2H), 1.64 (s, 6H), 1.60 – 1.44 (m, 4H) [実施例 122]
1 2 4	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.57 – 7.43 (m, 2H), 7.37 (d, $J=10.1$ Hz, 6H), 5.88 – 5.72 (m, 1H), 4.50 (s, 2H), 4.11 – 4.02 (m, 1H), 3.76 – 3.73 (m, 2H), 3.58 – 3.56 (m, 1H), 3.49 – 3.45 (m, 4H), 3.33 – 3.35 (m, 1H), 2.93 (s, 3H), 2.41 – 2.13 (m, 4H), 1.95 – 1.82 (m, 2H), 1.71 – 1.67 (m, 8H) [実施例 122]

10

20

30

40

50

【表 1 4 5】

1 2 5	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.66 – 7.57 (m, 4H), 7.49 – 7.43 (m, 2H), 6.80 (t, J=56.2 Hz, 1H), 5.90 – 5.84 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.02 – 3.96 (m, 1H), 3.38 – 3.35 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.38 – 2.15 (m, 4H), 1.85 – 1.50 (m, 10H) [実施例 10]
1 2 6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (d, J=14.9 Hz, 1H), 8.44 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.90 – 7.65 (m, 1H), 7.08 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 3.59 (d, J=8.4 Hz, 4H), 3.31 – 3.22 (m, 4H), 2.81 – 2.68 (m, 2H), 2.62 (t, J=6.2 Hz, 2H), 2.26 (s, 3H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.83 (s, 2H), 1.60 – 1.52 (m, 7H), 1.38 – 1.31 (m, 5H) [実施例 105]
1 2 7	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.60 (d, J=12.2 Hz, 1H), 7.85 – 7.64 (m, 2H), 7.36 (dd, J=8.5, 5.6 Hz, 2H), 7.27 – 7.03 (m, 4H), 5.68 (s, 1H), 4.33 (s, 2H), 3.85 – 3.67 (m, 1H), 2.59 – 2.51 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.04 – 1.93 (m, 4H), 1.63 – 1.44 (m, 6H), 1.39 – 1.32 (m, 4H) [実施例 10]
1 2 8	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.69 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.43 – 7.40 (m, 2H), 7.12 – 7.06 (m, 3H), 5.88 – 5.79 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.10 – 3.96 (m, 1H), 3.33 – 3.31 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.38 – 2.15 (m, 4H), 1.66 – 1.65 (m, 10H) [実施例 10]
1 2 9	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.42 – 7.28 (m, 2H), 7.08 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.82 (d, J=9.3 Hz, 2H), 5.90 – 5.67 (m, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.01 (s, 1H), 3.39 – 3.32 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.42 – 2.15 (m, 4H), 1.88 – 1.47 (m, 10H) [実施例 10]

10

20

30

40

50

【表 1 4 6】

1 3 0	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.67 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.36 (dd, J=8.7, 5.4 Hz, 2H), 7.09 (t, J=8.7 Hz, 2H), 6.83 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.92 – 5.87 (m, 1H), 5.34 – 5.20 (m, 1H), 4.71 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 3.69 (d, J=13.2 Hz, 2H), 3.32 – 3.30 (m, 2H), 3.00 (s, 1H), 2.65 – 2.50 (m, 1H), 1.63 (d, J=6.8 Hz, 6H) [実施例 2]
1 3 1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.54 – 8.51 (m, 1H), 8.23 – 8.20 (m, 1H), 7.74 – 7.72 (m, 1H), 7.59 – 7.47 (m, 6H), 6.47 – 6.43 (m, 1H), 5.66 – 5.62 (m, 1H), 3.82 – 3.66 (m, 1H), 3.39 (s, 3H), 2.35 (s, 6H), 2.03 – 1.91 (m, 5H), 1.76 – 1.24 (m, 10H) [実施例 105]
1 3 2	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (d, J=13.5 Hz, 1H), 7.99 – 7.89 (m, 2H), 7.86 – 7.62 (m, 2H), 7.53 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.41 – 7.31 (m, 2H), 7.01 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.91 – 3.60 (m, 1H), 2.26 – 2.14 (m, 10H), 2.08 – 1.78 (m, 4H), 1.62 – 1.44 (m, 6H), 1.43 – 1.20 (m, 4H) [実施例 105]
1 3 3	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.58 (d, J=13.2 Hz, 1H), 8.18 – 8.08 (m, 1H), 7.81 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.62 – 7.45 (m, 4H), 7.02 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 4.88 – 4.72 (m, 1H), 4.12 (s, 1H), 3.05 – 2.88 (m, 2H), 2.73 – 2.61 (m, 1H), 2.50 – 2.49 (m, 1H), 2.43 (s, 4H), 1.85 – 1.72 (m, 1H), 1.57 – 1.46 (m, 5H) [実施例 105]

10

20

30

40

50

【表 1 4 7】

1 3 4	(300 MHz, CD ₃ OD) 8.74 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.67 – 7.52 (m, 2H), 7.49 – 7.40 (m, 1H), 5.92 – 5.71 (m, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.74 – 3.55 (m, 1H), 3.40 (d, J=12.0 Hz, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.31 (t, J=15.6 Hz, 4H), 2.13 – 1.94 (m, 4H), 1.79 – 1.69 (m, 14H) [実施例 1 3 4]
1 3 5	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.63 – 7.42 (m, 4H), 7.16 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.81 (s, 1H), 3.97 (s, 1H), 3.32 – 3.31 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.40 – 2.15 (m, 7H), 1.74 – 1.61 (m, 10H) [実施例 1 0 5]
1 3 6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (d, J=13.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.97 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.64 (m, 4H), 7.55 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.91 – 3.62 (m, 1H), 2.30 (s, 7H), 2.18 (s, 3H), 2.12 – 1.80 (m, 4H), 1.62 – 1.44 (m, 6H), 1.43 – 1.20 (m, 4H) [実施例 1 0 5]
1 3 7	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (d, J=13.6 Hz, 1H), 7.88 – 7.64 (m, 3H), 7.56 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.52 – 7.44 (m, 1H), 7.28 – 7.18 (m, 1H), 7.06 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.90 – 3.60 (m, 1H), 2.30 – 2.13 (m, 13H), 2.09 – 1.80 (m, 4H), 1.62 – 1.44 (m, 6H), 1.43 – 1.20 (m, 4H) [実施例 1 0 5]
1 3 8	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.59 – 7.48 (m, 2H), 7.42 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.92 – 5.89 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.61 – 3.56 (m, 2H), 3.38 (s, 3H), 3.37 – 3.36 (m, 1H), 3.35 – 3.34 (m, 1H), 2.85 – 2.62 (m, 5H), 2.43 (s, 3H), 2.25 – 2.20 (m, 2H), 2.02 – 1.96 (m, 2H), 1.66 (s, 6H), 1.56 – 1.36 (m, 4H) [実施例 1 2 2]

10

20

30

40

50

【表 1 4 8】

1 3 9	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.64 – 8.62 (m, 1H), 8.29 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.73 – 7.69 (m, 1H), 7.22 – 7.18 (m, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.05 – 5.03 (m, 1H), 4.82 – 4.79 (m, 2H), 4.54 – 4.46 (m, 1H), 3.40 – 3.38 (m, 1H), 3.25 – 3.22 (d, J=12.7 Hz, 1H), 2.95 – 2.89 (m, 1H), 2.70 – 2.65 (m, 1H), 2.47 – 2.44 (m, 1H), 1.98 – 1.97 (m, 1H), 1.70 – 1.64 (s, 6H) [実施例 2]
1 4 0	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 12.85 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 7.93 (td, J=7.7, 1.9 Hz, 1H), 7.85 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.68 (s, 1H), 7.65 – 7.53 (m, 2H), 7.38 – 7.26 (m, 2H), 7.05 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.90 – 3.60 (m, 1H), 2.23 – 2.19 (m, 10H), 2.10 – 1.77 (m, 4H), 1.62 – 1.44 (m, 6H), 1.43 – 1.20 (m, 4H) [実施例 105]
1 4 1	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.84 (s, 1H), 8.63 (d, J=14.9 Hz, 1H), 8.00 – 7.78 (m, 2H), 7.47 (dd, J=8.6, 5.5 Hz, 2H), 7.35 – 7.16 (m, 3H), 5.69 (s, 1H), 4.59 – 4.35 (m, 4H), 3.82 – 3.68 (m, 1H), 2.76 (dt, J=26.7, 5.1 Hz, 2H), 2.44 (s, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04 – 1.96 (m, 2H), 1.83 – 1.76 (m, 2H), 1.59 – 1.53 (m, 6H), 1.35 – 1.25 (m, 4H) [実施例 122]
1 4 2	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.57 (d, J=12.9 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.16 (d, J=7.9 Hz, 1H), 8.00 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.84 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.77 – 7.63 (m, 2H), 7.52 (d, J=8.9 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.67 (s, 1H), 3.91 – 3.62 (m, 1H), 2.28 (s, 7H), 2.18 (s, 3H), 2.10 – 1.81 (m, 4H), 1.62 – 1.44 (m, 6H), 1.43 – 1.20 (m, 4H) [実施例 105]

10

20

30

40

50

【表 1 4 9】

1 4 3	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 11.55 (s, 1H), 8.62 (d, J=15.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.91 – 7.67 (m, 1H), 7.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.73 (s, 1H), 4.47 (dt, J=47.7, 5.1 Hz, 2H), 3.62 (t, J=8.0 Hz, 3H), 2.89 – 2.63 (m, 4H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.08 – 1.91 (m, 2H), 1.87 – 1.70 (m, 2H), 1.64 – 1.46 (m, 6H), 1.44 – 1.16 (m, 4H). [実施例 1 0 5]
1 4 4	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 12.02 (s, 1H), 8.59 (d, J=16.1 Hz, 1H), 8.34 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.04 – 7.95 (m, 1H), 7.94 – 7.81 (m, 4H), 7.73 – 7.46 (m, 3H), 7.19 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.71 (s, 1H), 4.45 (dt, J=47.8, 5.2 Hz, 2H), 3.92 – 3.56 (m, 1H), 2.70 (dt, J=26.3, 5.2 Hz, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.08 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.68 (m, 2H), 1.63 – 1.43 (m, 6H), 1.42 – 1.16 (m, 4H). [実施例 1 0 5]
1 4 5	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.53 (s, 1H), 8.23 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.67 (s, 1H), 7.62 – 7.44 (m, 4H), 7.17 (d, J=8.9 Hz, 1H), 5.87 (s, 1H), 4.56 (dt, J=47.8, 4.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 2.86 (dt, J=27.5, 5.0 Hz, 2H), 2.58 (s, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.28 (s, 3H), 2.19 (s, 2H), 1.96 (s, 2H), 1.68 – 1.55 (m, 6H), 1.43 – 1.38 (m, 4H) [実施例 1 0 5]
1 4 6	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 10.92 (s, 1H), 8.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.20 – 7.87 (m, 4H), 7.67 – 7.46 (m, 3H), 7.22 (d, J=9.2 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.98 – 4.88 (m, 3H), 4.03 – 3.13 (m, 4H), 2.76 (d, J=4.8 Hz, 3H), 2.12 (d, J=11.7 Hz, 4H), 1.76 – 1.30 (m, 10H). [実施例 1 0 5]

10

20

30

40

50

【表 1 5 0】

1 4 7	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, J=15.0 Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.18 – 8.07 (m, 1H), 8.07 – 7.98 (m, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.88 – 7.67 (m, 1H), 7.62 – 7.46 (m, 3H), 7.17 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.74 (s, 1H), 4.90 – 4.74 (m, 1H), 4.30 – 4.02 (m, 1H), 3.12 – 2.87 (m, 2H), 2.84 – 2.57 (m, 1H), 2.45 (s, 1H), 2.26 – 2.05 (m, 1H), 1.92 – 1.68 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 6H). [実施例 105]
1 4 8	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, J=16.5 Hz, 1H), 8.32 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.20 – 8.08 (m, 2H), 8.06 – 7.96 (m, 2H), 7.94 – 7.68 (m, 3H), 7.29 (d, J=9.3 Hz, 1H), 5.72 (s, 1H), 4.56 (dt, J=47.8, 4.9 Hz, 2H), 3.67 (s, 1H), 2.77 (dt, J=27.5, 5.0 Hz, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.01 – 1.75 (m, 4H), 1.58 – 1.48 (m, 7H), 1.41 – 1.31 (m, 5H) [実施例 105]
1 4 9	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (d, J=20.4 Hz, 1H), 8.36 – 8.17 (m, 2H), 7.94 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.89 – 7.65 (m, 4H), 7.05 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.70 (s, 1H), 3.81 – 3.51 (m, 1H), 2.38 – 2.31 (m, 7H), 2.11 – 1.82 (m, 4H), 1.56 – 1.49 (m, 6H), 1.39 – 1.32 (m, 4H) [実施例 105]
1 5 0	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.60 (d, J=15.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=9.2, 2.5 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.89 – 7.69 (m, 1H), 7.68 – 7.52 (m, 1H), 7.55 – 7.41 (m, 2H), 7.13 (d, J=9.1 Hz, 1H), 5.88 – 5.59 (m, 1H), 3.68 – 3.51 (m, 1H), 2.29 – 2.28 (m, 7H), 2.13 – 1.78 (m, 4H), 1.74 – 1.58 (m, 6H), 1.52 – 1.24 (m, 4H) [実施例 105]

【1 5 9 1】

10

20

30

40

50

【表 1 5 1】

1 5 1	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.60 – 7.51 (m, 2H), 7.46 – 7.38 (m, 1H), 5.89 (s, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.36 (d, J=7.0 Hz, 2H), 2.89 – 2.61 (m, 3H), 2.56 – 2.41 (m, 3H), 2.39 (s, 6H), 2.27 – 2.14 (m, 2H), 2.12–1.98 (m, 2H), 1.77 – 1.57 (m, 6H), 1.54–1.30 (m, 4H) [実施例 10]
1 5 2	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.58 (d d, J=2.4, 0.8 Hz, 1H), 8.21 (d d, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.32 (d d, J=8.9, 0.7 Hz, 1H), 5.84 – 5.77 (m, 1H), 4.15 – 3.90 (m, 1H), 3.35 (d, J=6.1 Hz, 2H), 2.90 (s, 6H), 2.44 – 2.19 (m, 4H), 2.13 1.89 (m, 3H), 1.66–1.63 (m, 13H), 1.35–1.24 (m, 3H), 1.24–1.04 (m, 3H). [実施例 105]
1 5 3 1 5 3 A 1 5 3 B	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (d d, J=9.4, 1.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 2.55 – 2.36 (m, 9H), 2.28 – 1.98 (m, 5H), 1.78 – 1.56 (m, 7H), 1.45 – 1.28 (m, 5H) (300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.58 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.62 – 7.51 (m, 2H), 7.43 (d d, J=9.4, 1.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.51 – 3.40 (m, 1H), 3.30 – 3.23 (m, 1H), 2.59 – 2.39 (m, 9H), 2.28 – 1.98 (m, 5H), 1.78 – 1.56 (m, 7H), 1.49 – 1.42 (m, 4H), 1.38 – 1.28 (m, 1H) [実施例 10]
1 5 4	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.66 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 – 7.51 (m, 2H), 7.49 – 7.42 (m, 1H), 5.91 – 5.73 (m, 1H), 5.51 (d, J=50.0 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 3.66 – 3.41 (m, 1H), 3.40 – 3.32 (m, 2H), 3.01 (d, J=8.0 Hz, 6H), 2.84–2.56 (m, 3H), 2.40–2.22 (m, 2H), 2.12–1.48 (m, 9H) [実施例 110]

10

20

30

40

50

【表 1 5 2】

1 5 5	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) 9.73 (s, 1H), 8.62 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.64 – 7.54 (m, 1H), 7.45 – 7.35 (m, 3H), 7.32 (t, J=8.4 Hz, 1H), 7.20 (t, J=8.9 Hz, 2H), 5.73 (s, 1H), 4.51 (d, J=7.8 Hz, 3H), 4.36 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.63 (m, 1H), 2.75 – 2.65 (m, 2H), 2.39 (s, 1H), 2.23 (s, 3H), 2.02 – 1.97 (m, 2H), 1.90 – 1.64 (m, 2H), 1.59 – 1.49 (m, 6H), 1.37 – 1.31 (m, 4H) [実施例 2]
1 5 6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.83 (s, 1H), 8.64 (d, J=15.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.92 – 7.69 (m, 1H), 7.67 – 7.56 (m, 1H), 7.52 – 7.37 (m, 2H), 5.90 – 5.60 (m, 1H), 4.47 (dt, J=47.8, 5.2 Hz, 2H), 3.86 – 3.62 (m, 1H), 3.43 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.82 – 2.64 (m, 4H), 2.65 – 2.55 (m, 2H), 2.49 – 2.34 (m, 2H), 2.25 (s, 3H), 2.10 – 1.90 (m, 2H), 1.86 – 1.70 (m, 2H), 1.64 – 1.48 (m, 6H), 1.45 – 1.24 (m, 4H) [実施例 10]
1 5 7	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.57 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.64 – 7.36 (m, 3H), 6.04 – 5.73 (m, 1H), 4.57 (dt, J=47.8, 4.9 Hz, 2H), 3.86 (s, 1H), 3.40 – 3.33 (m, 2H), 2.95 – 2.80 (m, 1H), 2.79 – 2.50 (m, 4H), 2.40 (s, 3H), 2.26 – 1.90 (m, 4H), 1.78 – 1.23 (m, 10H) [実施例 10]
1 5 8	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.61 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.74 (d, J=2.4 Hz, 1H), 7.33 – 7.04 (m, 1H), 6.58 (d, J=2.5 Hz, 1H), 5.91 (s, 1H), 5.01 – 4.80 (m, 3H), 4.58 (s, 2H), 4.50 – 4.24 (m, 1H), 3.25 – 3.08 (m, 1H), 2.98 – 2.70 (m, 1H), 2.66 – 2.32 (m, 2H), 1.98 – 1.71 (m, 2H), 1.71 – 1.57 (m, 6H) [実施例 10]

10

20

30

40

50

【表 1 5 3】

1 5 9	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 8.09 – 8.02 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 3H), 7.28 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.92 – 5.71 (m, 1H), 5.52 (d, J=49.9 Hz, 1H), 4.39 (s, 1H), 3.69 – 3.44 (m, 1H), 3.03 (d, J=8.1 Hz, 6H), 2.68 (s, 1H), 2.41 – 2.25 (m, 2H), 2.13 – 1.92 (m, 2H), 1.84 – 1.72 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.9 Hz, 6H) [実施例 110]
1 6 0	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.71 (s, 1H), 8.28 – 8.19 (m, 1H), 7.89 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.60 – 7.46 (m, 3H), 7.17 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.74 – 5.41 (m, 2H), 4.45 – 4.28 (m, 1H), 3.66 – 3.42 (m, 1H), 3.03 (d, J=7.8 Hz, 6H), 2.78 – 2.57 (m, 1H), 2.42 (s, 3H), 2.33 (d, J=12.0 Hz, 2H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.94 – 1.72 (m, 1H), 1.83 – 1.72 (m, 1H), 1.64 (d, J=6.9 Hz, 6H) [実施例 110]
1 6 1	(400 MHz, CD ₃ OD) 8.66 (s, 1H), 8.13 – 8.07 (m, 2H), 7.60 (t, J=8.5 Hz, 1H), 5.77 – 5.74 (m, 1H), 3.86 (s, 1H), 3.20 – 3.09 (m, 2H), 2.38 (s, 7H), 2.20 (s, 2H), 2.06 (s, 2H), 1.93 – 1.81 (m, 2H), 1.67 (s, 6H), 1.52 – 1.38 (m, 4H), 1.05 (t, J=7.5 Hz, 3H) [実施例 64]
1 6 2	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.26 – 8.00 (m, 2H), 7.62 (t, J=8.7 Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.06 – 4.72 (m, 1H), 4.37 (s, 1H), 3.28 – 3.04 (m, 6H), 2.92 – 2.66 (m, 1H), 2.64 – 2.34 (m, 2H), 1.97 – 1.41 (m, 13H) [実施例 162]

10

20

30

40

50

【表 1 5 4】

1 6 3	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.72 (d, $J=14.3$ Hz, 1H), 8.21 – 7.77 (m, 3H), 7.53 (t, $J=8.7$ Hz, 1H), 5.60 (s, 1H), 4.99 – 4.58 (m, 1H), 4.32 – 3.96 (m, 1H), 3.46 – 3.12 (m, 4H), 3.09 – 2.58 (m, 3H), 2.31 – 2.03 (m, 1H), 1.90 – 1.69 (m, 5H), 1.55 (t, $J=9.3$ Hz, 6H) [実施例 1 6 2]
1 6 4	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.70 (s, 1H), 8.21 – 8.02 (m, 2H), 7.64 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.79 (s, 1H), 5.01 – 4.73 (m, 1H), 4.38 (s, 1H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.20 – 3.08 (m, 1H), 2.93 – 2.65 (m, 7H), 2.63 – 2.32 (m, 2H), 1.99 – 1.58 (m, 7H) [実施例 6 4]
1 6 5	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.75 (s, 1H), 8.19 – 8.12 (m, 2H), 7.66 (t, $J=8.6$ Hz, 1H), 5.77 – 5.68 (m, 1H), 3.99 – 3.92 (m, 1H), 3.88 (t, $J=13.3$ Hz, 2H), 3.34 – 3.32 (m, 1H), 2.92 (s, 6H), 2.42 – 2.01 (m, 6H), 1.92 – 1.48 (m, 10H), 1.05 (t, $J=7.5$ Hz, 3H) [実施例 6 6]
1 6 6	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.75 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 8.07 – 7.90 (m, 3H), 7.69 (s, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 3H), 5.66 – 5.62 (m, 1H), 4.92 (d, $J=47.4$ Hz, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.19 – 4.17 (m, 1H), 3.17 – 3.03 (m, 2H), 2.91 – 2.73 (m, 1H), 2.62 – 2.52 (m, 1H), 2.35 (s, 3H), 2.28 – 2.20 (m, 1H), 1.94 – 1.77 (m, 1H), 1.60 (d, $J=7.5$ Hz, 6H) [実施例 1 6 6]
1 6 7	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 8.02 – 7.68 (m, 4H), 7.54 – 7.27 (m, 3H), 7.16 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.56 (s, 1H), 3.85 – 3.67 (m, 1H), 2.81 (s, 1H), 2.55 (s, 6H), 2.10 – 1.98 (m, 4H), 1.65 – 1.18 (m, 10H) [実施例 6 6]

10

20

30

40

50

【表 1 5 5】

1 6 8 1 6 8 A 1 6 8 B	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.07 (d, J=9.7 Hz, 2H), 5.94 – 5.62 (m, 1H), 4.85 – 4.67 (m, 1H), 4.03 (s, 1H), 3.52 – 3.39 (m, 2H), 3.02 – 2.72 (m, 3H), 2.56 (s, 7H), 2.30 – 1.88 (m, 2H), 1.78 – 1.36 (m, 9H) (300 MHz, CD₃OD) δ 8.73 (s, 1H), 8.08 (d, J=9.8 Hz, 2H), 5.90 – 5.69 (m, 1H), 4.86 – 4.69 (m, 1H), 4.04 (s, 1H), 3.52 – 3.38 (m, 2H), 3.02 – 2.72 (m, 3H), 2.57 (s, 7H), 2.25 – 1.93 (m, 2H), 1.78 – 1.29 (m, 9H) [実施例 1 6 8]
1 6 9	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.63 (s, 1H), 6.93 – 6.79 (m, 2H), 5.81 – 5.61 (m, 1H), 3.89 (s, 1H), 3.37 – 3.27 (m, 2H), 2.82 – 2.63 (m, 3H), 2.58 (s, 6H), 2.35 – 2.05 (m, 4H), 1.76 – 1.36 (m, 10H) [実施例 1 6 8]
1 7 0	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.39 (d, J=8.0 Hz, 3H), 7.23 (d, J=7.8 Hz, 2H), 5.77 (s, 1H), 5.29 (d, J=44.9 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.55 (s, 2H), 3.73 – 3.69 (m, 2H), 3.43 – 3.34 (m, 1H), 3.10 – 3.01 (m, 1H), 2.61 – 2.58 (m, 1H), 2.37 (s, 3H), 2.02 – 1.85 (m, 1H), 1.66 (d, J=5.5 Hz, 6H) [実施例 6 4]
1 7 1	(400 MHz, CD₃OD) δ 8.79 (s, 1H), 7.54 (d, J=8.6, 5.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.39 (m, 1H), 7.14 (t, J=8.7 Hz, 2H), 5.76 (s, 1H), 5.29 (d, J=45.3 Hz, 1H), 4.72 (s, 1H), 4.58 (s, 2H), 3.71 – 3.65 (m, 2H), 3.33 – 3.31 (m, 1H), 3.06 – 2.95 (m, 1H), 2.62 – 2.59 (m, 1H), 2.12 – 1.96 (m, 1H), 1.66 (d, J=5.5 Hz, 6H) [実施例 6 4]

10

20

30

40

50

【表 1 5 6】

1 7 2	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.77 (s, 1H), 7.40 – 7.23 (m, 1H), 5.77 – 5.60 (m, 1H), 4.00 (s, 1H), 3.59 – 3.43 (m, 2H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.84 – 2.66 (m, 2H), 2.42 – 2.13 (m, 4H), 1.86 – 1.49 (m, 10H) [実施例 1 6 8]
1 7 3	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.54 (s, 1H), 8.30 (d t, J=7.7, 1.2 Hz, 1H), 7.68 – 7.37 (m, 4 H), 6.55 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.74 – 5.41 (m, 1H), 3.83 (s, 1H), 3.58 (s, 3H), 2.67 – 2.53 (m, 1H), 2.47 (s, 6H), 2.31 – 1.97 (m, 4H), 1.74 – 1.24 (m, 10H) [実施例 1 6 8]
1 7 4	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.30 (s, 1H), 10.14 (s, 1H), 8.70 (d, J=14.1 Hz, 1H), 8.19 – 8.03 (m, 1H), 7.51 – 7.41 (m, 3H), 7.25 – 7.12 (m, 3H), 5.63 – 5.53 (m, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.92 – 3.67 (m, 1H), 3.19 – 3.18 (m, 1H), 2.79 – 2.70 (m, 6H), 2.15 – 2.06 (m, 4H), 1.64 – 1.35 (m, 10H) [実施例 1 6 8]
1 7 5	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (s, 1H), 7.52 (d d, J=8.7, 5.3 Hz, 2H), 7.40 – 7.32 (m, 1 H), 7.13 (t, J=8.8 Hz, 2H), 5.78 – 5.69 (m, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.96 (s, 1H), 3.38 – 3.30 (m, 1H), 2.90 (s, 6H), 2.34 – 2.19 (m, 4H), 1.79 – 1.46 (m, 10H) [実施例 1 6 8]
1 7 6	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.73 (d, J=16.3 Hz, 1H), 8.08 – 7.90 (m, 3H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2 H), 5.65 – 5.58 (m, 1H), 4.57 – 4.38 (m, 3H), 4.40 (t, J=5.2 Hz, 1H), 3.90 – 3.60 (m, 1H), 2.80 – 2.70 (m, 2H), 2.49 – 2.44 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.04 – 1.99 (m, 2H), 1.81 (s, 2H), 1.72 – 1.51 (m, 6H), 1.40 – 1.31 (m, 4H) [実施例 6 4]

10

20

30

40

50

【表 1 5 7】

1 7 7	(3 0 0 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 10.10 (s, 1H), 8.70 (d, J=16.1 Hz, 1H), 8.12 – 7.77 (m, 3H), 7.47 (t, J=8.5 Hz, 1H), 5.76 – 5.41 (m, 1H), 4.47 (dt, J=47.8, 5.1 Hz, 2H), 3.81 – 3.66 (m, 1H), 3.44 – 3.18 (m, 3H), 2.91 – 2.62 (m, 4H), 2.27 (s, 3H), 2.11 – 1.90 (m, 2H), 1.89 – 1.70 (m, 2H), 1.63 – 1.49 (m, 6H), 1.44 – 1.21 (m, 4H) [実施例 6 4]
1 7 8	(3 0 0 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.89 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.47 (dd, J=9.6, 2.4 Hz, 1H), 8.23 – 8.08 (m, 1H), 7.64 – 7.47 (m, 3H), 7.35 (d, J=9.5 Hz, 1H), 5.59 (s, 1H), 3.86 – 3.73 (m, 1H), 3.20 – 3.15 (m, 1H), 2.76 (s, 6H), 2.08 – 2.05 (m, 4H), 1.70 – 1.18 (m, 10H) [実施例 6 4]
1 7 9 1 7 9 A 1 7 9 B	(3 0 0 MHz, CD ₃ OD) δ 8.72 (s, 1H), 8.24 – 8.04 (m, 2H), 7.60 (t, J=8.4 Hz, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 5.50 (d, J=50.1 Hz, 1H), 4.32 (s, 1H), 3.70 – 3.34 (m, 3H), 3.02 (s, 6H), 2.88 – 2.51 (m, 3H), 2.31 (d, J=12.5 Hz, 2H), 2.13 – 1.48 (m, 9H) (3 0 0 MHz, CD ₃ OD) δ 8.68 (s, 1H), 8.13 (t, J=11.5 Hz, 2H), 7.59 (t, J=8.4 Hz, 1H), 5.78 – 5.73 (m, 1H), 5.27 (d, J=50.1 Hz, 1H), 4.43 – 4.18 (m, 1H), 3.45 – 3.35 (m, 2H), 2.87 – 2.57 (m, 3H), 2.52 (s, 7H), 2.23 (d, J=12.8 Hz, 1H), 2.08 – 1.80 (m, 2H), 1.78 – 1.44 (m, 8H) [実施例 1 6 8]
1 8 0	(3 0 0 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.98 (s, 1H), 8.73 (d, J=16.5 Hz, 1H), 8.13 – 7.86 (m, 3H), 7.51 (t, J=8.5 Hz, 1H), 5.71 – 5.53 (m, 1H), 4.47 (dt, J=47.8, 5.1 Hz, 1H), 3.90 – 3.62 (m, 1H), 3.46 (d, J=6.4 Hz, 2H), 2.86 – 2.65 (m, 4H), 2.64 – 2.52 (m, 2H), 2.48 – 2.37 (m, 2H), 2.27 (s, 3H), 2.12 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.72 (m, 2H), 1.69 – 1.50 (m, 6H), 1.47 – 1.25 (m, 4H) [実施例 6 4]

10

20

30

40

50

【表 1 5 8】

1 8 1 1 8 1 A 1 8 1 B	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.75 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 8.10 – 7.93 (m, 3H), 7.44 – 7.38 (m, 3H), 7.24 – 7.18 (m, 2H), 5.65 – 5.58 (m, 1H), 5.18 (d, $J=50.2$ Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.11 – 4.09 (m, 1H), 2.34 – 2.27 (m, 8H), 2.10 – 2.06 (m, 1H), 1.80 – 1.35 (m, 10H) (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.87 (s, 1H), 8.74 (d, $J=23.6$ Hz, 1H), 8.06 – 7.93 (m, 3H), 7.42 – 7.38 (m, 3H), 7.22 – 7.18 (m, 2H), 5.59 – 5.56 (m, 1H), 5.16 (d, $J=50.2$ Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.19 – 4.08 (m, 1H), 2.41 – 2.21 (m, 8H), 2.08 – 2.05 (m, 1H), 1.78 – 1.41 (m, 10H) [実施例 168]	10
1 8 2	(300 MHz, CD₃OD) δ 8.67 (s, 1H), 8.11 (t, $J=10.7$ Hz, 2H), 7.61 (t, $J=8.5$ Hz, 1H), 5.81 – 5.72 (m, 1H), 3.87 (s, 1H), 3.63 (t, $J=12.1$ Hz, 4H), 3.27 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 3.07 (t, $J=7.1$ Hz, 2H), 2.50 – 2.44 (m, 7H), 2.24 – 2.06 (m, 4H), 1.67 (s, 6H), 1.67 – 1.48 (m, 4H) [G03427877]	20
1 8 3	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.92 (s, 1H), 8.73 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 8.11 – 7.87 (m, 3H), 7.46 – 7.23 (m, 6H), 5.72 – 5.52 (m, 1H), 4.60 – 4.29 (m, 4H), 3.91 – 3.60 (m, 1H), 2.82 – 2.64 (m, 2H), 2.48 – 2.35 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.11 – 1.93 (m, 2H), 1.89 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.50 (m, 6H), 1.44 – 1.28 (m, 4H) [実施例 64]	30
1 8 4	(300 MHz, DMSO-d_6) δ 8.72 (d, $J=14.0$ Hz, 1H), 8.04 – 7.85 (m, 3H), 7.42 – 7.35 (m, 3H), 7.21 – 7.15 (m, 2H), 5.65 – 5.58 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.84 – 3.70 (m, 1H), 2.49 – 2.36 (m, 7H), 2.08 – 1.92 (m, 4H), 1.62 – 1.51 (m, 6H), 1.44 – 1.24 (m, 4H) [実施例 66]	40

【表 1 5 9】

1 8 5	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.76 (d, $J=21.5$ Hz, 1H), 8.12 (dd, $J=50.6$, 7.9 Hz, 1H), 7.48 – 7.25 (m, 6H), 5.60 (s, 1H), 4.94 (d, $J=47.1$ Hz, 1H), 4.42 (s, 2H), 4.33 – 4.18 (m, 1H), 3.23 – 3.04 (m, 3H), 2.93 – 2.79 (m, 1H), 2.68 – 2.54 (m, 1H), 2.27 (s, 1H), 1.93 – 1.75 (m, 1H), 1.66 – 1.46 (m, 6H) [実施例 6 4]
1 8 6	(400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.68 (d, $J=20.2$ Hz, 1H), 8.14 (d, $J=2.7$ Hz, 1H), 8.09 – 7.78 (m, 1H), 6.88 (s, 1H), 5.69 – 5.41 (m, 1H), 3.94 – 3.65 (m, 1H), 3.63 – 3.51 (m, 2H), 2.85 – 2.66 (m, 2H), 2.47 – 2.37 (m, 1H), 2.33 (s, 6H), 2.24 (s, 3H), 2.12 – 1.83 (m, 4H), 1.63 – 1.49 (m, 6H), 1.43 – 1.21 (m, 4H) [実施例 1 6 8]
1 8 7	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 8.98 (s, 1H), 8.72 (d, $J=15.8$ Hz, 1H), 8.45 (d, $J=9.3$ Hz, 1H), 8.10 – 7.84 (m, 1H), 7.19 (d, $J=9.1$ Hz, 1H), 5.58 (s, 1H), 4.47 (dt, $J=47.8$, 5.1 Hz, 2H), 3.95 – 3.61 (m, 1H), 3.61 – 3.45 (m, 2H), 2.86 – 2.61 (m, 4H), 2.47 – 2.38 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.09 – 1.90 (m, 2H), 1.88 – 1.71 (m, 2H), 1.66 – 1.48 (m, 6H), 1.42 – 1.22 (m, 4H) [実施例 6 4]
1 8 8	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.19 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 8.51 – 8.41 (m, 1H), 8.15 (t, $J=9.2$ Hz, 2H), 7.67 – 7.27 (m, 4H), 5.59 (s, 1H), 5.24 – 4.77 (m, 3H), 3.96 – 3.11 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 2.27 – 2.00 (m, 4H), 1.76 – 1.24 (m, 10H) [実施例 6 4]

10

20

30

40

50

【表 160】

189	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.67 (d, J=13.5 Hz, 1H), 8.10 – 7.80 (m, 1H), 7.28 – 7.15 (m, 2H), 5.55 (s, 1H), 3.96 – 3.62 (m, 1H), 3.09 – 2.89 (m, 3H), 2.65 (s, 8H), 2.18 – 1.90 (m, 4H), 1.63 – 1.33 (m, 10H) [実施例168]
190	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.76 – 9.13 (m, 1H), 8.63 (d, J=10.3 Hz, 1H), 7.98 – 7.63 (m, 6H), 7.59 – 7.48 (m, 1H), 7.15 (t, J=9.0 Hz, 1H), 5.66 – 5.47 (m, 1H), 3.86 – 3.67 (m, 1H), 3.05 (s, 1H), 2.67 (s, 6H), 2.17 – 1.92 (m, 4H), 1.61 – 1.19 (m, 10H) [実施例64]
191	(300 MHz, CD ₃ OD) δ 9.24 – 9.09 (m, 1H), 9.04 – 8.91 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.75 – 8.57 (m, 1H), 8.17 – 8.09 (m, 1H), 8.07 – 8.00 (m, 1H), 7.98 – 7.92 (m, 1H), 7.67 (t, J=8.4 Hz, 1H), 5.76 – 5.53 (m, 1H), 4.05 (s, 1H), 3.41 – 3.35 (m, 1H), 2.91 (s, 6H), 2.42 – 2.21 (m, 4H), 1.88 – 1.73 (m, 2H), 1.65 (d, J=7.3 Hz, 8H) [実施例64]
192 192A 192B	(300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.75 (d, J=17.8 Hz, 1H), 8.13 – 7.90 (m, 3H), 7.45 – 7.32 (m, 6H), 5.70 – 5.52 (m, 1H), 5.16 (d, J=50.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.25 – 4.09 (m, 1H), 2.31 (s, 8H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.38 (m, 10H) (300 MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.90 (s, 1H), 8.75 (d, J=17.8 Hz, 1H), 8.13 – 7.90 (m, 3H), 7.45 – 7.32 (m, 6H), 5.70 – 5.52 (m, 1H), 5.16 (d, J=50.0 Hz, 1H), 4.52 (s, 2H), 4.24 – 4.08 (m, 1H), 2.31 (s, 8H), 2.12 – 1.95 (m, 1H), 1.87 – 1.38 (m, 10H) [実施例168]

10

20

30

40

50

【表 1 6 1】

1 9 3 1 9 3 A 1 9 3 B	(3 0 0 M H z, D M S O - d_6) δ 8. 7 4 (d, J = 1 7. 9 H z, 1 H), 8. 1 2 - 7. 9 0 (m, 3 H), 7. 5 0 (t, J = 8. 5 H z, 1 H), 5. 7 5 - 5. 4 8 (m, 1 H), 5. 1 6 (d, J = 5 0. 3 H z, 1 H), 4. 2 9 - 4. 0 1 (m, 1 H), 3. 4 4 (d, J = 6. 4 H z, 2 H), 2. 8 1 - 2. 6 6 (m, 2 H), 2. 6 1 - 2. 5 5 (m, 1 H), 2. 4 6 - 2. 3 9 (m, 1 H), 2. 3 1 (s, 8 H), 2. 1 2 - 1. 9 8 (m, 1 H), 1. 8 8 - 1. 5 0 (m, 9 H), 1. 5 0 - 1. 3 9 (m, 1 H), 1. 2 8 - 1. 2 1 (m, 1 H) (3 0 0 M H z, D M S O - d_6) δ 8. 7 4 (d, J = 1 7. 9 H z, 1 H), 8. 1 2 - 7. 9 0 (m, 3 H), 7. 5 0 (t, J = 8. 5 H z, 1 H), 5. 7 5 - 5. 4 8 (m, 1 H), 5. 1 6 (d, J = 5 0. 3 H z, 1 H), 4. 2 9 - 4. 0 1 (m, 1 H), 3. 4 4 (d, J = 6. 4 H z, 2 H), 2. 8 1 - 2. 6 6 (m, 2 H), 2. 6 1 - 2. 5 5 (m, 1 H), 2. 4 6 - 2. 3 9 (m, 1 H), 2. 3 1 (s, 8 H), 2. 1 2 - 1. 9 8 (m, 1 H), 1. 8 8 - 1. 5 0 (m, 9 H), 1. 5 0 - 1. 3 9 (m, 1 H), 1. 2 8 - 1. 2 1 (m, 1 H) [実施例 1 6 8]
1 9 4	(3 0 0 M H z, D M S O - d_6) δ 1 3. 2 1 (s, 1 H), 8. 6 3 (d, J = 1 6. 3 H z, 1 H), 8. 1 6 - 8. 0 9 (m, 1 H), 8. 0 6 - 7. 9 4 (m, 2 H), 7. 8 9 - 7. 7 8 (m, 2 H), 7. 7 5 - 7. 6 6 (m, 1 H), 7. 1 2 (d, J = 9. 1 H z, 1 H), 5. 6 3 - 5. 3 6 (m, 1 H), 4. 4 5 (d t, J = 4 7. 8, 5. 1 H z, 2 H), 3. 9 6 - 3. 5 2 (m, 1 H), 2. 7 1 (d t, J = 2 6. 5, 5. 1 H z, 2 H), 2. 4 1 (s, 1 H), 2. 3 2 (s, 3 H), 2. 2 4 (s, 3 H), 2. 0 6 - 1. 8 8 (m, 2 H), 1. 8 5 - 1. 7 0 (m, 2 H), 1. 6 0 - 1. 4 1 (m, 6 H), 1. 4 0 - 1. 2 5 (m, 4 H) [実施例 6 4]
1 9 5	(3 0 0 M H z, D M S O - d_6) δ 8. 6 4 (d, J = 1 6. 7 H z, 1 H), 8. 1 4 (d, J = 7. 4 H z, 1 H), 8. 0 6 - 7. 7 2 (m, 2 H), 7. 6 5 - 7. 4 4 (m, 3 H), 7. 0 7 (d, J = 9. 0 H z, 1 H), 5. 7 1 - 5. 1 4 (m, 1 H), 4. 4 5 (d t, J = 4 7. 9, 5. 2 H z, 2 H), 3. 9 3 - 3. 5 1 (m, 1 H), 2. 7 1 (d t, J = 2 6. 1, 5. 2 H z, 2 H), 2. 4 5 - 2. 1 5 (m, 7 H), 2. 0 7 - 1. 9 0 (m, 2 H), 1. 8 4 - 1. 6 9 (m, 2 H), 1. 6 1 - 1. 4 6 (m, 6 H), 1. 4 2 - 1. 2 5 (m, 4 H) [実施例 6 4]

【表 1 6 2】

1 9 6	(300 MHz, DMSO- d_6) δ 11.12 (s, 1H), 8.89 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 8.73 (d, $J=10.1$ Hz, 1H), 8.51 – 8.41 (m, 1H), 8.28 – 7.99 (m, 2H), 7.64 – 7.47 (m, 3H), 7.35 (d, $J=9.4$ Hz, 1H), 5.68 – 5.40 (m, 3H), 4.30 – 4.09 (m, 1H), 3.65 – 3.34 (m, 1H), 2.79 (d, $J=4.7$ Hz, 6H), 2.45 – 2.00 (m, 3H), 1.99 – 1.41 (m, 9H) [実施例 1 6 8]
1 9 7	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=16.6$ Hz, 1H), 7.84 (d, $J=6.1$ Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.12 (t, $J=9.6$ Hz, 1H), 6.94 (t, $J=9.3$ Hz, 1H), 5.85–5.59 (m, 1H), 3.95–3.57 (m, 1H), 3.02 (bs, 2H), 2.65–2.57 (m, 1H), 2.17–1.84 (m, 5H), 1.63–1.51 (m, 6H), 1.45–1.28 (m, 4H). [実施例 1 9 7]
1 9 8	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.69–8.54 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.90–7.79 (m, 1H), 7.54 (d, $J=11.8$ Hz, 1H), 7.46–7.32 (m, 2H), 5.85–5.65 (m, 1H), 3.88–3.60 (m, 2H), 3.29–3.14 (m, 4H), 2.82–2.61 (m, 3H), 2.29–2.16 (m, 1H), 2.10–1.89 (m, 4H), 1.89–1.74 (m, 2H), 1.65–1.44 (m, 7H), 1.44–1.18 (m, 2H), 1.15–0.94 (m, 2H). [実施例 1 9 8]
1 9 9	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.71–8.55 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.85 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.53 (d, $J=13.3$ Hz, 1H), 7.45–7.32 (m, 2H), 5.87–5.62 (m, 1H), 3.94–3.64 (m, 1H), 3.25–3.16 (m, 3H), 2.83–2.68 (m, 6H), 2.11–1.93 (m, 4H), 1.81–1.70 (m, 4H), 1.58 (d, $J=6.8$ Hz, 4H), 1.52 (d, $J=6.9$ Hz, 2H), 1.43–1.28 (m, 4H). [実施例 1 9 9]

10

20

30

【1 5 9 2】

40

50

【表 1 6 3】

2 0 0	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.70–8.55 (m, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.89 (d, $J=5.9\text{Hz}$, 1H), 7.57 (d, $J=12.8\text{Hz}$, 1H), 7.48–7.35 (m, 2H), 5.91–5.49 (m, 1H), 2.94–2.69 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.15–2.00 (m, 2H), 1.98–1.78 (m, 3H), 1.68–1.46 (m, 9H). [実施例 200]
2 0 1	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.41 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 7.37–7.21 (m, 2H), 5.76 (bs, 1H), 4.16–3.85 (m, 1H), 3.24 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 3H), 3.09–2.97 (m, 2H), 2.90 (t, $J=11.2\text{Hz}$, 2H), 2.75–2.57 (m, 2H), 2.07–1.95 (m, 2H), 1.73–1.45 (m, 8H). [実施例 201]
2 0 2 2 0 2 A 2 0 2 B	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.49–9.16 (m, 2H), 8.79–8.65 (m, 1H), 8.20–8.07 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.62 (d, $J=12.1\text{Hz}$, 1H), 7.52–7.33 (m, 4H), 7.29–7.19 (m, 2H), 5.23 (d, $J=46.0\text{Hz}$, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.52–4.35 (m, 1H), 3.61–3.49 (m, 2H), 3.26–3.12 (m, 2H), 3.05–2.79 (m, 2H), 2.09–1.77 (m, 2H), 1.67–1.43 (m, 3H), 1.16 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 0.86–0.69 (m, 3H). ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.95 (s, 1H), 9.53–8.98 (m, 2H), 8.78–8.63 (m, 1H), 8.20–8.06 (m, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.61 (d, $J=12.4\text{Hz}$, 1H), 7.51–7.31 (m, 4H), 7.29–7.15 (m, 2H), 5.22 (d, $J=44.5\text{Hz}$, 1H), 4.55 (s, 2H), 4.49–4.25 (m, 1H), 3.60–3.45 (m, 2H), 3.28–3.14 (m, 2H), 2.96–2.80 (m, 2H), 2.05–1.71 (m, 2H), 1.62–1.43 (m, 3H), 1.14 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 1H), 0.75 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). [実施例 202]

10

20

30

40

50

【表 1 6 4】

2 0 3	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.59 (d, $J=17.5\text{Hz}$, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.74 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H, NH), 7.57 (s, 1H, NH), 7.41 (d, $J=13.0\text{Hz}$, 1H), 7.35 – 7.24 (m, 2H), 3.78 – 3.67 (m, 1H), 3.07 – 2.97 (m, 3H), 2.72 – 2.60 (m, 2H), 2.21 (s, 6H), 2.07 – 1.91 (m, 5H), 1.68 – 1.27 (m, 7H), 0.78 – 0.71 (m, 3H). [実施例 203]
2 0 3 A	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=17.6\text{Hz}$, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.5\text{Hz}$, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.53 (d, $J=12.9\text{Hz}$, 1H), 7.46 – 7.32 (m, 2H), 3.88 – 3.71 (m, 1H), 3.25 – 3.18 (m, 3H), 2.79 – 2.65 (m, 2H), 2.31 (s, 6H), 1.85 – 1.99 (m, 5H), 1.21 – 1.62 (m, 8H), 0.72 – 0.79 (m, 3H). [実施例 203A]
2 0 4	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.66–8.57 (m, 1H), 7.85–7.63 (m, 2H), 7.30 (dd, $J=13.5$, 2.1Hz, 1H), 7.28–7.22 (m, 1H), 7.15 (dd, $J=8.6$, 1.9Hz, 1H), 5.75 (s, 1H), 4.55 (t, $J=10.5\text{Hz}$, 1H), 4.27 (t, $J=10.0\text{Hz}$, 1H), 4.18–3.89 (m, 2H), 3.83–3.61 (m, 1H), 3.53 (dd, $J=11.3$, 4.4Hz, 2H), 3.14–2.92 (m, 3H), 2.92–2.74 (m, 3H), 2.25–1.75 (m, 5H), 1.72–1.30 (m, 12H). [実施例 204]
2 0 5	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (d, $J=19.3\text{Hz}$, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.84–7.57 (m, 1H), 7.47 (d, $J=13.4\text{Hz}$, 1H), 7.39–7.28 (m, 2H), 5.77 (bs, 1H), 3.17–3.03 (m, 2H), 2.67 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 2.11–1.93 (m, 2H), 1.90–1.73 (m, 2H), 1.55 (dd, $J=21.8$, 7.7Hz, 6H), 1.44–1.28 (m, 4H), 1.01 (t, $J=7.2\text{Hz}$, 3H). [実施例 205]

10

20

30

40

50

【表 1 6 5】

2 0 6	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J=20.4\text{ Hz}$, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=57.0, 7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.60 (d, $J=12.6\text{ Hz}$, 1H), 7.52-7.35 (m, 2H), 5.84-5.63 (m, 1H), 4.48 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 4H), 3.96-3.84 (m, 1H), 3.82-3.55 (m, 1H), 2.86-2.71 (m, 2H), 2.37-2.18 (m, 1H), 2.12 (s, 3H), 2.09-1.87 (m, 2H), 1.73-1.61 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 4H), 1.52 (d, $J=6.6\text{ Hz}$, 2H), 1.41-1.22 (m, 4H). [実施例 206]
2 0 7	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, $J=20.5\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, $J=56.9, 8.1\text{ Hz}$, 1H), 7.57 (dd, $J=12.5, 1.6\text{ Hz}$, 1H), 7.49-7.36 (m, 2H), 5.91-5.62 (m, 1H), 3.74 (d, $J=44.7\text{ Hz}$, 1H), 2.84-2.64 (m, 2H), 2.47-2.39 (m, 1H), 2.26 (s, 3H), 2.06-1.72 (m, 6H), 1.58 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 4H), 1.52 (d, $J=6.5\text{ Hz}$, 2H), 1.44-1.17 (m, 5H), 0.50-0.37 (m, 2H), 0.33-0.21 (m, 2H). [実施例 207]
2 0 8	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (d, $J=20.2\text{ Hz}$, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.86-7.67 (m, 1H), 7.59 (d, $J=12.5\text{ Hz}$, 1H), 7.48-7.38 (m, 4H), 7.20 (dd, $J=13.1, 6.2\text{ Hz}$, 2H), 4.79-4.39 (m, 1H), 4.46 (s, 2H), 4.44-4.39 (m, 2H), 4.13-4.04 (m, 1H), 3.67-3.61 (m, 2H), 2.94-2.89 (m, 2H), 2.79-2.57 (m, 2H), 2.17-2.11 (m, 1H), 1.96-1.74 (m, 1H) [実施例 208]
2 0 9	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J=20.9\text{ Hz}$, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.86-7.64 (m, 1H), 7.54 (d, $J=12.2\text{ Hz}$, 1H), 7.47-7.29 (m, 2H), 5.74 (bs, 1H), 4.86-4.72 (m, 1H), 4.48 (dd, $J=13.7, 8.0\text{ Hz}$, 1H), 4.36 (dt, $J=9.1, 5.7\text{ Hz}$, 1H), 3.88-3.58 (m, 1H), 3.26-3.17 (m, 3H), 2.83-2.65 (m, 3H), 2.42-2.25 (m, 3H), 2.21 (s, 3H), 2.11-1.91 (m, 2H), 1.90-1.67 (m, 2H), 1.55 (dd, $J=24.0, 6.5\text{ Hz}$, 6H), 1.44-1.15 (m, 4H). [実施例 209]

10

20

30

40

50

【表 1 6 6】

2 1 0	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 10.00 (br. s, 1H), 8.63 (d, $J=21.9\text{ Hz}$, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.70 (d, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (dd, $J=12.3, 1.7\text{ Hz}$, 1H), 7.44 (dt, $J=16.7, 8.5\text{ Hz}$, 2H), 5.93-5.61 (m, 1H), 3.93-3.57 (m, 1H), 3.32-3.25 (m, 6H), 3.23 (s, 6H), 2.90-2.72 (m, 2H), 2.64 (t, $J=6.3\text{ Hz}$, 4H), 2.13-1.86 (m, 2H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.55 (dd, $J=23.8, 6.7\text{ Hz}$, 6H), 1.43-1.23 (m, 4H). [実施例 210]
2 1 1	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.96 (s, 1H), 9.73 (s, 1H), 9.42 - 9.13 (m, 1H), 8.79 - 8.53 (m, 1H), 8.27 - 7.98 (m, 2H), 7.64 (d, $J=12.2\text{ Hz}$, 1H), 7.54 - 7.33 (m, 4H), 7.28 - 7.14 (m, 2H), 5.21 (d, $J=44.2\text{ Hz}$, 1H), 4.56 (s, 2H), 4.53 - 4.41 (m, 2H), 3.25 (s, 3H), 3.13 - 2.53 (m, 1H), 2.49 - 2.34 (m, 2H), 1.94 - 1.83 (m, 1H). [実施例 211]
2 1 2	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (d, $J=19.3\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.77 (dd, $J=68.4, 8.2\text{ Hz}$, 1H), 7.59 (d, $J=12.3\text{ Hz}$, 1H), 7.42 (dt, $J=16.7, 8.3\text{ Hz}$, 2H), 5.86-5.59 (m, 1H), 4.58 (s, 4H), 3.87-3.62 (m, 2H), 3.30 (s, 4H), 2.86-2.69 (m, 2H), 2.04-1.84 (m, 3H), 1.84-1.67 (m, 2H), 1.54 (dd, $J=15.7, 6.9\text{ Hz}$, 6H), 1.38-1.19 (m, 2H), 1.10-0.88 (m, 2H). [実施例 212]
2 1 3	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (d, $J=20.4\text{ Hz}$, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.91-7.67 (m, 1H), 7.58 (d, $J=12.5\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (dt, $J=16.7, 8.4\text{ Hz}$, 2H), 5.86-5.64 (m, 1H), 3.90-3.63 (m, 2H), 3.63-3.53 (m, 6H), 2.88-2.69 (m, 2H), 2.28-2.11 (m, 1H), 2.11-1.76 (m, 4H), 1.58 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 4H), 1.52 (d, $J=6.7\text{ Hz}$, 2H), 1.42-1.19 (m, 4H). [実施例 213]

10

20

30

40

50

【表 1 6 7】

2 1 4	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.63–8.53 (m, 1H), 7.80–7.76 (m, 1H), 6.98–6.88 (m, 1H), 5.78–5.62 (m, 1H), 3.80–3.75 (m, 1H), 2.94–2.88 (m, 2H), 2.71–2.62 (m, 2H), 2.48–2.35 (m, 6H), 1.96–1.80 (m, 3H), 1.76–1.62 (m, 3H), 1.60–1.44 (m, 8H), 1.30–1.10 (m, 3H). [実施例 86 及び実施例 91] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.00–7.82 (m, 2H), 7.37–7.29 (m, 1H), 5.81–5.65 (m, 1H), 4.06–3.92 (m, 1H), 3.46–3.37 (m, 2H), 2.89–2.78 (m, 2H), 2.70 (b r s, 6H), 2.05–1.94 (m, 2H), 1.92–1.76 (m, 4H), 1.76–1.60 (m, 2H), 1.55 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.31–1.18 (m, 3H). [実施例 86 及び実施例 91] ^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.65 (s, 1H), 7.95–7.88 (m, 2H), 7.35–7.20 (m, 1H), 5.84–5.61 (m, 1H), 3.87–3.72 (m, 1H), 2.85–2.69 (m, 8H), 2.55–2.52 (m, 2H), 2.04–1.88 (m, 4H), 1.73–1.62 (m, 2H), 1.61–1.50 (m, 8H), 1.29 (s, 3H). [実施例 86 及び実施例 91]
2 1 5	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.63 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.4Hz, 1H), 8.05 (dd, J=8.8, 2.4Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.11 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.88–5.62 (m, 1H), 3.90–3.71 (m, 1H), 3.70–3.60 (m, 2H), 2.82–2.72 (m, 2H), 2.71–2.65 (m, 1H), 2.49 (s, 6H), 2.10–1.90 (m, 4H), 1.56 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.45–1.32 (m, 4H). [実施例 91]
2 1 6	^1H NMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 8.70 (b r s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.10–8.03 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.14 (d, J=8.6Hz, 1H), 5.88–5.69 (m, 1H), 5.30–5.12 (m, 1H), 4.55–4.34 (m, 1H), 3.78–3.57 (m, 2H), 3.50–3.37 (m, 3H), 2.85–2.70 (m, 3H), 2.44–2.27 (m, 1H), 1.95–1.77 (m, 1H), 1.56 (d, J=6.9Hz, 6H). [実施例 91 及び実施例 86]

10

20

30

40

50

【表 1 6 8】

2 1 7	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 9.63 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.82 (d, J=7.0Hz, 1H), 7.64 (dd, J=12.3, 2.0Hz, 1H), 7.50 (dd, J=8.3, 2.0Hz, 1H), 7.43 (t, J=8.4Hz, 1H), 5.84-5.67 (m, 1H), 4.15-3.95 (m, 1H), 3.42-3.37 (m, 2H), 2.88-2.75 (m, 4H), 2.66 (br s, 6H), 1.92-1.82 (m, 1H), 1.80-1.63 (m, 4H), 1.63-1.45 (m, 10H). [実施例 9 1]
2 1 8	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.63 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.87 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.62 (dd, J=12.3, 2.0Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.5, 2.0Hz, 1H), 7.42 (t, J=8.4Hz, 1H), 5.89-5.62 (m, 1H), 3.93-3.59 (m, 1H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.86-2.73 (m, 2H), 2.40-2.20 (m, 8H), 2.04-1.90 (m, 2H), 1.88-1.76 (m, 2H), 1.60-1.52 (m, 6H), 1.40-1.20 (m, 3H), 1.07-0.92 (m, 2H). [実施例 9 1]
2 1 9	¹ H NMR (400MHz, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.77 (br s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.34 (d, J=2.7Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.81 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.53 (dd, J=8.8, 2.8Hz, 1H), 5.86-5.73 (m, 1H), 4.92-4.74 (m, 1H), 4.26-4.12 (m, 1H), 3.49-3.44 (m, 2H), 3.03-2.90 (m, 2H), 2.80-2.61 (m, 4H), 2.25-2.11 (m, 1H), 1.88-1.72 (m, 1H), 1.61-1.53 (m, 6H). [実施例 9 1 及び実施例 8 6]

【表 1 6 9】

2 2 0	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (br s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72-7.62 (m, 1H), 7.36 (d, $J=14.5$ Hz, 1H), 7.29 (t, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.21 (dd, $J=8.7, 2.1$ Hz, 1H), 5.80-5.70 (m, 1H), 3.64 (s, 2H), 3.58 (s, 2H), 3.41-3.39 (m, 2H), 2.97-2.90 (m, 2H), 2.65-2.58 (m, 1H), 2.05-1.97 (m, 2H), 1.89-1.80 (m, 2H), 1.61-1.46 (m, 10H). [実施例 2 2 0]
2 2 1	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 9.89 (br s, 1H), 8.64 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.62 (dd, $J=12.3, 2.0$ Hz, 1H), 7.48 (dd, $J=8.5, 2.0$ Hz, 1H), 7.42 (t, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.80-5.63 (m, 1H), 3.90-3.75 (m, 1H), 3.73 (s, 2H), 3.66 (s, 2H), 3.38-3.35 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 2H), 2.75 (s, 3H), 2.08-1.96 (m, 2H), 1.93-1.80 (m, 2H), 1.63-1.50 (m, 8H), 1.39-1.26 (m, 2H). [実施例 2 2 1]
2 2 2	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.61 (br s, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.82 (d, $J=7.7$ Hz, 1H), 7.67 (d, $J=11.4$ Hz, 1H), 5.81-5.70 (m, 1H), 3.89-3.67 (m, 1H), 3.54-3.46 (m, 2H), 3.08-2.93 (m, 1H), 2.66 (s, 6H), 2.63-2.57 (m, 2H), 2.13-1.98 (m, 4H), 1.60-1.50 (m, 8H), 1.42-1.32 (m, 2H). [実施例 9 1]
2 2 3	^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.42 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.54-8.49 (m, 2H), 8.35 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 8.06 (d, $J=7.9$ Hz, 1H), 7.71 (dd, $J=8.8, 2.7$ Hz, 1H), 5.85-5.68 (m, 1H), 5.64-5.38 (m, 1H), 4.25-4.10 (m, 1H), 3.46-3.43 (m, 2H), 2.85-2.75 (m, 8H), 2.22-2.05 (m, 2H), 1.93-1.65 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 8H), 1.40-1.24 (m, 1H). [実施例 2 2 3]

10

20

30

40

50

【表 1 7 0】

2 2 4	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.65 (br s, 1H), 8.46 (d, $J=2.5\text{Hz}$, 1H), 8.07 (dd, $J=8.8, 2.5\text{Hz}$, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H), 7.14 (d, $J=9.0\text{Hz}$, 1H), 5.82–5.65 (m, 1H), 5.42–5.20 (m, 1H), 4.25–4.05 (m, 1H), 3.73–3.55 (m, 2H), 2.80–2.72 (m, 2H), 2.70–2.52 (m, 6H), 2.42–2.33 (m, 1H), 2.14–1.95 (m, 2H), 1.83–1.65 (m, 2H), 1.61–1.53 (m, 6H), 1.52–1.41 (m, 2H). [実施例 2 2 3]
2 2 5	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.13 (br s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.64 (dd, $J=12.2, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.95–5.62 (m, 2H), 4.39–4.25 (m, 1H), 3.72–3.65 (m, 1H), 3.56–3.42 (m, 1H), 3.42–3.36 (m, 2H), 2.87–2.77 (m, 2H), 2.71 (s, 6H), 2.23–2.13 (m, 1H), 2.05–1.75 (m, 3H), 1.72–1.60 (m, 2H), 1.56 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H). [実施例 2 2 5]
2 2 6	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.66 (br s, 1H), 8.03–7.94 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=12.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.50 (dd, $J=8.4, 1.9\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.4\text{Hz}$, 1H), 5.85–5.70 (m, 2H), 4.10–3.82 (m, 1H), 3.81–3.70 (m, 1H), 3.44–3.35 (m, 2H), 3.10–3.01 (m, 1H), 2.85–2.67 (m, 8H), 2.31–2.20 (m, 1H), 2.15–1.92 (m, 2H), 1.56 (dd, $J=19.7, 7.0\text{Hz}$, 6H), 1.51–1.33 (m, 3H). [実施例 2 2 6]
2 2 7	^1H NMR (400MHz,) δ 8.67 (br s, 1H), 8.01–7.83 (m, 2H), 7.64 (dd, $J=12.2, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.51 (dd, $J=8.5, 2.0\text{Hz}$, 1H), 7.44 (t, $J=8.3\text{Hz}$, 1H), 5.87–5.67 (m, 2H), 4.08–3.82 (m, 1H), 3.79–3.70 (m, 1H), 3.43–3.38 (m, 2H), 3.12–2.97 (m, 1H), 2.87–2.77 (m, 2H), 2.74 (s, 6H), 2.35–2.20 (m, 1H), 2.15–1.92 (m, 2H), 1.62–1.53 (m, 6H), 1.52–1.30 (m, 3H). [実施例 2 2 7]

10

20

30

40

50

【表 1 7 1】

2 2 8	^1H NMR (400MHz,) δ 8.63 (br s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.81 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.44 (m, 1H), 7.40–7.29 (m, 2H), 5.89–5.65 (m, 1H), 4.53–4.35 (m, 1H), 4.00–3.75 (m, 1H), 3.54–3.48 (m, 1H), 3.16–3.08 (m, 2H), 2.76–2.63 (m, 2H), 2.38–2.32 (m, 7H), 2.27–2.15 (m, 1H), 2.06–1.95 (m, 1H), 1.85–1.72 (m, 1H), 1.61–1.50 (m, 6H), 1.34–1.22 (m, 3H). [実施例 2 2 8]
2 2 9	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (br s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.78 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.55–7.47 (m, 1H), 7.41–7.31 (m, 2H), 5.85–5.65 (m, 1H), 3.85–3.67 (m, 1H), 3.15–3.06 (m, 2H), 2.40–2.26 (m, 2H), 2.23 (s, 6H), 2.10–1.77 (m, 5H), 1.69–1.51 (m, 9H), 1.37–1.23 (m, 4H). [実施例 2 2 9]
2 3 0	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (br s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.87 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.62 (dd, $J=12.2, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 7.42 (t, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 5.85–5.67 (m, 1H), 3.90–3.65 (m, 1H), 3.19–3.13 (m, 2H), 2.61–2.52 (m, 1H), 2.40 (s, 6H), 2.10–1.87 (m, 4H), 1.72–1.63 (m, 2H), 1.62–1.50 (m, 6H), 1.44–1.29 (m, 4H), 0.99 (s, 3H), 0.35–0.22 (m, 4H). [実施例 2 2 9]
2 3 1	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.64 (br s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.86 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.61 (d, $J=12.3\text{ Hz}$, 1H), 7.47 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.86–5.67 (m, 1H), 3.90–3.67 (m, 1H), 3.03–2.95 (m, 2H), 2.40–2.28 (m, 7H), 2.12–1.85 (m, 7H), 1.85–1.74 (m, 4H), 1.62–1.50 (m, 8H), 1.42–1.29 (m, 4H). [実施例 2 2 9]

10

20

30

40

50

【表 1 7 2】

2 3 2	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.63 (br s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.84 (d, $J=7.7\text{ Hz}$, 1H), 7.64–7.56 (m, 1H), 7.47 (d, $J=8.6\text{ Hz}$, 1H), 7.41 (t, $J=8.3\text{ Hz}$, 1H), 5.83–5.66 (m, 1H), 3.86–3.63 (m, 1H), 3.16–3.10 (m, 2H), 2.29–2.22 (m, 7H), 2.10–1.94 (m, 2H), 1.93–1.77 (m, 4H), 1.61–1.50 (m, 6H), 1.40–1.25 (m, 6H), 0.72–0.59 (m, 1H), 0.43–0.32 (m, 2H), 0.03–0.01 (m, 2H). [実施例 2 2 9]
2 3 3	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.58 (br s, 1H), 8.50 (s, 2H), 7.82 (s, 1H), 7.70 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 5.80–5.64 (m, 1H), 4.12–4.06 (m, 2H), 3.49–3.40 (m, 2H), 2.18 (s, 6H), 2.03–1.98 (m, 2H), 1.88–1.80 (m, 2H), 1.60–1.54 (m, 6H), 1.30–1.26 (m, 6H). [実施例 2 3 3]
2 3 4	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.62 (br s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.56 (dd, $J=12.5, 1.8\text{ Hz}$, 1H), 7.45–7.34 (m, 2H), 5.78–5.68 (m, 1H), 3.80–3.67 (m, 1H), 3.27–3.21 (m, 7H), 3.17 (d, $J=3.8\text{ Hz}$, 1H), 3.10 (br s, 2H), 3.04 (br s, 2H), 2.80–2.65 (m, 4H), 1.99–1.89 (m, 2H), 1.87–1.77 (m, 2H), 1.59–1.45 (m, 8H), 1.40–1.29 (m, 2H). [実施例 2 3 4]
2 3 5	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.55 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.54–7.44 (m, 2H), 7.37 (d, $J=8.5\text{ Hz}$, 1H), 5.94–5.80 (m, 1H), 4.46 (dt, $J=47.5, 4.8\text{ Hz}$, 2H), 3.90–3.80 (m, 1H), 3.28–3.21 (m, 4H), 3.14 (s, 2H), 2.83 (dt, $J=28.4, 4.9\text{ Hz}$, 2H), 2.77–2.67 (m, 2H), 2.08–1.93 (m, 4H), 1.68–1.56 (m, 8H), 1.48–1.35 (m, 2H). [実施例 2 3 5]

10

20

30

40

50

【表 1 7 3】

2 3 6	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) , δ 9.05 (d, $J=2.3\text{Hz}$, 1H) , 8.69 (s, 1H) , 8.39 (dd, $J=8.9$, 2.4Hz, 1H) , 7.58 (d, $J=8.1\text{Hz}$, 1H) , 7.37-7.26 (m, 5H) , 7.04 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H) , 5.63 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 4.90-4.70 (m, 1H) , 4.66 (s, 2H) , 4.24-4.12 (m, 1H) , 3.09-3.06 (m, 1H) , 2.95-2.86 (m, 2H) , 2.82-2.68 (m, 1H) , 2.59-2.51 (m, 1H) , 2.25-2.12 (m, 1H) , 1.97-1.75 (m, 1H) , 1.59 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H) . 【実施例 7 3】
2 3 7	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 9.02 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 8.69 (s, 1H) , 8.40 (dd, $J=9.0$, 2.3Hz, 1H) , 7.59 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) , 7.47 - 7.40 (m, 1H) , 7.40 - 7.30 (m, 1H) , 7.20 - 7.05 (m, 3H) , 5.63 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 4.89 - 4.70 (m, 1H) , 4.67 (s, 2H) , 4.25 - 4.12 (m, 1H) , 3.08 (d, $J=4.1\text{Hz}$, 1H) , 2.96 - 2.88 (m, 2H) , 2.82 - 2.69 (m, 1H) , 2.59 - 2.51 (m, 1H) , 2.23 - 2.13 (m, 1H) , 1.96 - 1.78 (m, 1H) , 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H) . 【実施例 2 3 6】
2 3 8	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.97 (d, $J=2.4\text{Hz}$, 1H) , 8.64 (s, 1H) , 8.30 (dd, $J=8.9$, 2.5Hz, 1H) , 7.47 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H) , 6.92 (d, $J=8.9\text{Hz}$, 1H) , 5.61 (hept, $J=7.0\text{Hz}$, 1H) , 3.81-3.67 (m, 1H) , 3.57-3.52 (m, 1H) , 3.52-3.45 (m, 1H) , 3.37-3.24 (m, 4H) , 2.67-2.63 (m, 1H) , 2.21 (s, 6H) , 2.07-1.99 (m, 2H) , 1.91-1.84 (m, 2H) , 1.60-1.57 (m, 7H) , 1.42-1.25 (m, 4H) . 【実施例 7 3】
2 3 9	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H) , 7.93-7.84 (m, 2H) , 7.69-7.58 (m, 1H) , 5.61 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H) , 3.83-3.71 (m, 1H) , 3.22-3.17 (m, 4H) , 2.44-2.40 (m, 1H) , 2.35 (s, 6H) , 2.09-2.02 (m, 2H) , 1.97-1.88 (m, 2H) , 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H) , 1.44-1.31 (m, 4H) . 【実施例 7 3】

10

20

30

40

50

【表 1 7 4】

2 4 0	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.94–7.85 (m, 2H), 7.70–7.60 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 3.84–3.69 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.39–2.29 (m, 8H), 2.09–2.02 (m, 2H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.46–1.26 (m, 7H). 【実施例 2 3 9】
2 4 1	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.94–7.88 (m, 2H), 7.65 (d, $J=7.9\text{Hz}$, 1H), 5.67–5.55 (m, 1H), 3.84–3.70 (m, 1H), 3.21–3.15 (m, 4H), 2.27 (s, 6H), 2.08–2.01 (m, 2H), 1.93–1.86 (m, 2H), 1.72–1.61 (m, 4H), 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.41–1.29 (m, 4H). 【実施例 2 3 9】
2 4 2	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.73 (s, 1H), 8.00–7.93 (m, 2H), 7.89–7.74 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.95–3.71 (m, 1H), 3.21–3.14 (m, 2H), 2.70 (s, 6H), 2.16–2.07 (m, 4H), 1.90–1.79 (m, 2H), 1.62–1.41 (m, 11H), 1.03 (t, $J=7.4\text{Hz}$, 3H). 【実施例 2 3 9】
2 4 3	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 7.98–7.88 (m, 2H), 7.71–7.65 (m, 1H), 7.48–7.41 (m, 2H), 7.41–7.35 (m, 2H), 5.60 (h, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.40 (s, 2H), 3.84–3.70 (m, 1H), 2.34–2.27 (m, 7H), 2.09–2.01 (m, 2H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.44–1.29 (m, 4H). 【実施例 2 3 9】
2 4 4	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 7.97–7.88 (m, 2H), 7.71–7.62 (m, 1H), 7.60–7.50 (m, 4H), 7.11–6.80 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.45 (s, 2H), 3.83–3.71 (m, 1H), 2.34–2.26 (m, 7H), 2.08–2.01 (m, 2H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.59 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.45–1.27 (m, 4H). 【実施例 2 3 9】

10

20

30

40

50

【表 1 7 5】

2 4 5	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.00–7.89 (m, 2H), 7.77–7.63 (m, 1H), 7.51–7.42 (m, 2H), 7.20–7.10 (m, 2H), 5.61 (hept, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.86–3.69 (m, 1H), 2.39–2.32 (m, 1H), 2.30 (s, 6H), 2.09–2.01 (m, 2H), 1.96–1.87 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.46–1.29 (m, 4H). 【実施例 2 3 9】
2 4 6	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.63 (s, 1H), 7.87–7.75 (m, 2H), 7.45 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.29–7.23 (m, 2H), 7.06 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 2H), 5.60 (h, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 4.07 (s, 2H), 3.78–3.71 (m, 1H), 2.66–2.64 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.20 (s, 6H), 2.07–1.99 (m, 2H), 1.90–1.82 (m, 2H), 1.58 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.42–1.24 (m, 4H). 【実施例 2 3 9】
2 4 7	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.73–8.68 (m, 1H), 7.99–7.91 (m, 2H), 7.75–7.65 (m, 1H), 7.47–7.40 (m, 2H), 7.40–7.28 (m, 3H), 5.61 (hept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 4.44 (s, 2H), 3.84–3.70 (m, 1H), 2.34–2.18 (m, 7H), 2.08–2.01 (m, 2H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.59 (d, $J=7.0\text{Hz}$, 6H), 1.45–1.24 (m, 4H). 【実施例 2 3 9】
2 4 8	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.77–8.68 (m, 1H), 8.07–7.80 (m, 3H), 5.70–5.54 (m, 1H), 3.96–3.60 (m, 3H), 2.90–2.72 (m, 1H), 2.59–2.52 (m, 6H), 2.12–1.92 (m, 6H), 1.63–1.52 (m, 6H), 1.52–1.31 (m, 4H), 0.89–0.77 (m, 1H), 0.48–0.42 (m, 2H), 0.21–0.13 (m, 2H). 【実施例 2 3 9】

10

20

30

40

50

【表 1 7 6】

2 4 9	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.97-7.86 (m, 2H), 7.68-7.61 (m, 1H), 5.60 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.83-3.70 (m, 1H), 3.30 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 2H), 2.79-2.62 (m, 4H), 2.57-2.51 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 7H), 2.08-2.01 (m, 2H), 1.93-1.85 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.43-1.25 (m, 4H). 【実施例 2 3 9】
2 5 0	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 7.96-7.87 (m, 2H), 7.70-7.61 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.82-3.71 (m, 1H), 3.41-3.26 (m, 3H), 3.26-3.18 (m, 2H), 2.26 (s, 7H), 2.12-2.01 (m, 3H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.76-1.65 (m, 1H), 1.59 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.46-1.28 (m, 4H). 【実施例 2 3 9】
2 5 1	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.59 (s, 1H), 7.69 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.53 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 6.88 (d, $J=8.7\text{Hz}$, 1H), 6.09 (s, 1H), 5.57 (hept, $J=6.3\text{Hz}$, 1H), 3.78-3.71 (m, 1H), 3.53-3.47 (m, 2H), 2.74-2.64 (m, 2H), 2.32 (s, 3H), 2.21 (s, 6H), 2.06-2.00 (m, 2H), 1.91-1.84 (m, 2H), 1.59-1.54 (m, 6H), 1.40-1.26 (m, 4H). 【実施例 7 3】
2 5 2	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.60 (s, 1H), 7.70 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 7.59-7.52 (m, 1H), 7.41-7.34 (m, 2H), 7.17-7.08 (m, 2H), 6.86 (d, $J=8.6\text{Hz}$, 1H), 5.59 (h, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 4.67 (s, 2H), 3.80-3.70 (m, 1H), 2.39 (s, 3H), 2.22-2.14 (m, 7H), 2.07-1.99 (m, 2H), 1.93-1.84 (m, 2H), 1.61-1.55 (m, 6H), 1.43-1.25 (m, 4H). 【実施例 2 5 1】

10

20

30

【1 5 9 3】

40

50

【表 1 7 7】

2 5 3	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.00–7.92 (m, 1H), 7.75 (d, J=8.9Hz, 1H), 7.64–7.54 (m, 2H), 7.37–7.24 (m, 2H), 7.09 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.56 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.80–3.72 (m, 1H), 2.29 (s, 3H), 2.27–2.19 (m, 7H), 2.09–2.00 (m, 2H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.45–1.26 (m, 4H). 【実施例 2 5 1】
2 5 4	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 8.19–8.13 (m, 1H), 7.73 (d, J=8.8Hz, 1H), 7.63–7.56 (m, 1H), 7.56–7.45 (m, 3H), 7.03 (d, J=8.9Hz, 1H), 5.56 (hept, J=7.0Hz, 1H), 3.81–3.72 (m, 1H), 2.27 (s, 3H), 2.26–2.17 (m, 7H), 2.10–2.00 (m, 2H), 1.94–1.86 (m, 2H), 1.57 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.47–1.24 (m, 4H). 【実施例 2 5 1】
2 5 5	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.61 (s, 1H), 7.95–7.89 (m, 1H), 7.85–7.74 (m, 2H), 7.74–7.66 (m, 1H), 7.64–7.56 (m, 1H), 7.07 (d, J=9.0Hz, 1H), 5.57 (hept, J=6.7Hz, 1H), 3.81–3.75 (m, 1H), 2.35–2.30 (m, 10H), 2.10–2.03 (m, 2H), 1.96–1.89 (m, 2H), 1.64–1.60 (m, 1H), 1.57 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.44–1.32 (m, 4H). 【実施例 2 5 1】
2 5 6	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.13–7.99 (m, 2H), 7.68–7.58 (m, 1H), 7.55–7.46 (m, 1H), 5.61 (hept, J=7.0Hz, 1H), 3.79–3.72 (m, 1H), 3.20 (d, J=6.8Hz, 2H), 2.34–2.28 (m, 7H), 2.08–2.02 (m, 2H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.59 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.51–1.26 (m, 6H), 1.08 (dd, J=7.9, 4.4Hz, 1H), 0.90–0.85 (m, 1H), 0.79–0.74 (m, 2H), 0.67–0.61 (m, 1H). 【実施例 7 3】

10

20

30

40

50

【表 1 7 8】

2 5 7	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.13-7.99 (m, 2H), 7.70-7.63 (m, 1H), 7.56-7.47 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.6Hz, 1H), 3.84-3.73 (m, 1H), 2.76-2.63 (m, 3H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.36-1.91 (m, 14H), 1.83-1.72 (m, 1H), 1.59 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.50-1.35 (m, 4H). 【実施例 2 5 6】
2 5 8	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.08-7.97 (m, 2H), 7.63-7.57 (m, 1H), 7.51-7.41 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.8Hz, 1H), 3.81-3.71 (m, 1H), 3.47 (s, 2H), 2.40-2.30 (m, 7H), 2.09-2.01 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.71-1.57 (m, 9H), 1.44-1.30 (m, 4H), 1.09-1.03 (m, 2H), 0.96-0.90 (m, 2H). 【実施例 2 5 6】
2 5 9	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.09-7.99 (m, 2H), 7.66-7.60 (m, 1H), 7.52-7.44 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 2.33 (s, 8H), 2.09-1.76 (m, 8H), 1.59 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.55-1.46 (m, 1H), 1.43-1.33 (m, 4H), 1.21-1.09 (m, 1H). 【実施例 2 5 6】
2 6 0	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.09-7.98 (m, 2H), 7.74-7.65 (m, 1H), 7.54-7.44 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.87-3.73 (m, 1H), 2.88-2.80 (m, 1H), 2.58 (s, 6H), 2.13-1.91 (m, 8H), 1.91-1.65 (m, 9H), 1.59 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.54-1.36 (m, 4H). 【実施例 2 5 6】
2 6 1	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.13-7.99 (m, 2H), 7.64 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.84-3.72 (m, 1H), 3.49 (s, 2H), 2.66-2.59 (m, 3H), 2.44 (s, 6H), 2.31-2.23 (m, 2H), 2.11-2.02 (m, 2H), 2.02-1.93 (m, 4H), 1.59 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.49-1.33 (m, 4H). 【実施例 2 5 6】

10

20

30

40

50

【表 1 7 9】

2 6 2	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.08–8.00 (m, 2H), 7.63 (d, J=7.7Hz, 1H), 7.52–7.46 (m, 1H), 5.61 (p, J=7.0Hz, 1H), 3.81–3.71 (m, 1H), 3.44–3.36 (m, 3H), 2.41–2.32 (m, 2H), 2.29 (s, 6H), 2.23–2.02 (m, 5H), 1.94–1.89 (m, 2H), 1.59 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.44–1.28 (m, 6H). 【実施例 2 5 6】
2 6 3	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.08–7.98 (m, 2H), 7.61 (d, J=7.8Hz, 1H), 7.51–7.43 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.81–3.71 (m, 1H), 3.48–3.38 (m, 2H), 3.34–3.24 (m, 4H), 2.30 (s, 6H), 2.10–1.97 (m, 3H), 1.95–1.87 (m, 2H), 1.70–1.62 (m, 1H), 1.59 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.45–1.29 (m, 4H). 【実施例 2 5 6】
2 6 4	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.12–8.00 (m, 2H), 7.71–7.62 (m, 1H), 7.53–7.44 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.83–3.73 (m, 1H), 3.39 (dd, J=14.4, 3.1Hz, 1H), 2.61–2.54 (m, 1H), 2.42 (s, 6H), 2.23–2.00 (m, 6H), 1.98–1.92 (m, 2H), 1.81–1.60 (m, 4H), 1.59 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.47–1.35 (m, 4H). 【実施例 2 5 6】
2 6 5	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.08–7.97 (m, 2H), 7.62 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.50–7.42 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.82–3.71 (m, 1H), 3.24–3.23 (m, 1H), 2.44–2.34 (m, 2H), 2.27 (s, 6H), 2.23–2.14 (m, 2H), 2.12–2.00 (m, 4H), 1.94–1.87 (m, 2H), 1.86–1.74 (m, 2H), 1.59 (d, J=6.8Hz, 6H), 1.48–1.26 (m, 5H). 【実施例 2 5 6】

10

20

30

40

50

【表 180】

266	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.13–7.99 (m, 2H), 7.66 (d, $J=7.5\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.43 (m, 1H), 6.59–6.17 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.84–3.73 (m, 1H), 3.37 (s, 2H), 2.62–2.56 (m, 1H), 2.44 (s, 6H), 2.11–2.03 (m, 2H), 1.99–1.76 (m, 6H), 1.70–1.57 (m, 10H), 1.47–1.35 (m, 4H). [実施例 256]
267	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.13–7.99 (m, 2H), 7.65 (d, $J=7.3\text{ Hz}$, 1H), 7.54–7.44 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.21 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 3H), 2.36 (s, 7H), 2.06 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 1.97–1.83 (m, 4H), 1.59 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 7H), 1.55–1.24 (m, 9H). [実施例 256]
268	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.07–7.97 (m, 2H), 7.57 (d, $J=7.8\text{ Hz}$, 1H), 7.53–7.46 (m, 1H), 7.19–7.06 (m, 4H), 5.61 (hept, $J=6.8\text{ Hz}$, 1H), 3.80–3.70 (m, 1H), 3.34 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 2H), 3.17–3.10 (m, 2H), 2.93–2.87 (m, 1H), 2.82–2.75 (m, 2H), 2.24–2.15 (m, 7H), 2.07–1.99 (m, 2H), 1.92–1.84 (m, 2H), 1.58 (d, $J=6.8\text{ Hz}$, 6H), 1.42–1.26 (m, 4H). [実施例 256]
269	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.09–7.98 (m, 2H), 7.63 (d, $J=7.6\text{ Hz}$, 1H), 7.52–7.43 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.9\text{ Hz}$, 1H), 3.81–3.71 (m, 1H), 2.26 (s, 6H), 2.08–2.00 (m, 2H), 1.95–1.81 (m, 5H), 1.68–1.61 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.9\text{ Hz}$, 7H), 1.44–1.02 (m, 10H). [実施例 256]

10

20

30

40

50

【表 181】

270	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.09–7.99 (m, 2H), 7.70–7.60 (m, 1H), 7.55–7.46 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.83–3.71 (m, 1H), 3.48 (s, 2H), 2.34 (s, 6H), 2.20–2.13 (m, 1H), 2.09–2.03 (m, 2H), 1.96–1.89 (m, 2H), 1.59 (d, $J=7.1\text{Hz}$, 9H), 1.55–1.43 (m, 3H), 1.43–1.24 (m, 9H). 【実施例 256】
271	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.67 (s, 1H), 8.07–7.99 (m, 2H), 7.61 (d, $J=7.6\text{Hz}$, 1H), 7.52–7.43 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=7.0\text{Hz}$, 1H), 3.81–3.71 (m, 1H), 3.16–3.14 (m, 2H), 2.25 (s, 6H), 2.13–1.72 (m, 12H), 1.59 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.44–1.28 (m, 6H). 【実施例 256】
272	^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 8.73 (d, $J=18.3\text{Hz}$, 1H), 8.09–7.89 (m, 3H), 7.52–7.43 (m, 1H), 5.69–5.55 (m, 1H), 3.89–3.69 (m, 1H), 3.08–3.02 (m, 1H), 2.77–2.71 (m, 1H), 2.54–2.53 (m, 4H), 2.33–2.16 (m, 2H), 2.11–1.91 (m, 6H), 1.79–1.64 (m, 3H), 1.63–1.53 (m, 7H), 1.46–1.22 (m, 8H). 【実施例 256】
273	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.66 (s, 1H), 8.07–7.97 (m, 2H), 7.59 (d, $J=7.8\text{Hz}$, 1H), 7.50–7.41 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.79–3.70 (m, 1H), 2.29–2.15 (m, 8H), 2.07–1.99 (m, 2H), 1.96–1.83 (m, 4H), 1.83–1.54 (m, 11H), 1.47–1.24 (m, 5H), 1.22–0.83 (m, 2H). 【実施例 256】

10

20

30

40

50

【表 1 8 2】

2 7 4	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.70 (s, 1H), 8.05–7.97 (m, 2H), 7.70 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 7.56–7.47 (m, 1H), 7.27–7.17 (m, 3H), 7.15–7.08 (m, 2H), 5.62 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.87–3.73 (m, 1H), 2.89–2.84 (m, 1H), 2.62–2.55 (m, 7H), 2.13–2.06 (m, 2H), 2.06–1.99 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.8\text{Hz}$, 6H), 1.56–1.38 (m, 6H), 1.28–0.88 (m, 1H). [実施例 2 5 6]
2 7 5	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.12–8.01 (m, 2H), 7.68 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.53–7.45 (m, 1H), 5.62 (hept, $J=6.9\text{Hz}$, 1H), 3.84–3.73 (m, 1H), 2.63 (s, 1H), 2.46 (s, 6H), 2.11–2.04 (m, 2H), 2.02–1.95 (m, 2H), 1.87–1.77 (m, 2H), 1.62–1.54 (m, 10H), 1.47–1.37 (m, 4H), 1.28–1.07 (m, 5H). [実施例 2 5 6]
2 7 6	[実施例 2 5 6]
2 7 7	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.68 (s, 1H), 8.07–7.98 (m, 2H), 7.66 (d, $J=7.4\text{Hz}$, 1H), 7.51–7.42 (m, 1H), 5.61 (hept, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.87–3.71 (m, 2H), 2.45–2.39 (m, 1H), 2.37–2.24 (m, 10H), 2.09–1.98 (m, 4H), 1.96–1.89 (m, 4H), 1.78–1.72 (m, 2H), 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.46–1.31 (m, 4H). [実施例 2 5 6]
2 7 8	^1H NMR (400MHz, 360K, DMSO- d_6) δ 8.69 (s, 1H), 8.13–7.99 (m, 2H), 7.70 (d, $J=7.7\text{Hz}$, 1H), 7.54–7.45 (m, 1H), 5.61 (h, $J=6.8\text{Hz}$, 1H), 3.88–3.73 (m, 1H), 3.31 (d, $J=7.2\text{Hz}$, 2H), 2.92–2.88 (m, 1H), 2.83–2.72 (m, 1H), 2.61 (s, 6H), 2.15–2.00 (m, 6H), 1.89–1.75 (m, 4H), 1.59 (d, $J=6.9\text{Hz}$, 6H), 1.56–1.37 (m, 4H). [実施例 2 5 6]

10

20

30

40

50

【表 183】

279	¹ H NMR (400MHz, 360K, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.09–7.99 (m, 2H), 7.66 (d, J=7.5Hz, 1H), 7.52–7.45 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.83–3.72 (m, 1H), 3.44 (d, J=7.0Hz, 2H), 2.81–2.69 (m, 3H), 2.65–2.54 (m, 3H), 2.43 (s, 6H), 2.10–2.03 (m, 2H), 2.01–1.91 (m, 2H), 1.59 (d, J=7.0Hz, 6H), 1.49–1.33 (m, 4H). 【実施例 256】
280	¹ H NMR (400MHz, 360K, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.68 (s, 1H), 8.09–7.97 (m, 2H), 7.65 (d, J=7.6Hz, 1H), 7.56–7.47 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.85–3.68 (m, 1H), 3.36–3.27 (m, 1H), 2.45–2.39 (m, 1H), 2.34 (s, 6H), 2.21–2.02 (m, 6H), 1.98–1.72 (m, 6H), 1.59 (d, J=6.9Hz, 6H), 1.47–1.29 (m, 4H). 【実施例 256】
281	¹ H NMR (400MHz, 360K, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.65 (s, 1H), 8.04–7.95 (m, 2H), 7.59–7.53 (m, 1H), 7.51–7.44 (m, 1H), 5.61 (hept, J=6.9Hz, 1H), 3.81–3.70 (m, 1H), 2.59–2.53 (m, 1H), 2.30–2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.04–2.01 (m, 1H), 1.88–1.85 (m, 1H), 1.80–1.75 (m, 1H), 1.67–1.63 (m, 2H), 1.60–1.56 (m, 8H), 1.54–1.49 (m, 3H), 1.39–1.25 (m, 6H), 1.18–1.11 (m, 2H). 【実施例 256】
282	¹ H NMR (400MHz, 360K, DMSO- <i>d</i> ₆) δ 8.70–8.64 (m, 1H), 8.06–7.96 (m, 2H), 7.75–7.58 (m, 1H), 7.57–7.51 (m, 1H), 7.12–7.02 (m, 4H), 5.61 (h, J=6.9Hz, 1H), 3.88–3.70 (m, 1H), 3.50–3.36 (m, 2H), 3.19–3.17 (m, 1H), 2.88–2.71 (m, 5H), 2.37–2.30 (m, 1H), 2.28–2.12 (m, 6H), 2.07–1.99 (m, 1H), 1.94–1.80 (m, 2H), 1.68–1.27 (m, 10H). 【実施例 256】

【1594】

生物学の実施例

【1595】

実施例 283. IRE1α TR-FRET 競合結合アッセイ IRE1α のキナーゼドメインに結合する化合物の親和性を、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動 (TR-FRET) 競合アッセイを用いて決定した。

【1596】

キナーゼ及び RNase ドメイン (KR, AA G547–L977, D688N) を含む His タグ IRE1α キナーゼドメインコンストラクトを、Sf9 昆虫細胞で発現させた。精製されたタンパク質 (最終濃度 0.25 nM) を、試験化合物に添加する前に、抗 His ユーロピウム標識抗体 (Life Technologies、PV5596、最終濃度 2 nM) と共に、4℃で TR-FRET アッセイ緩衝液 (50 mM HEPES、

pH 7.5、10mM MgCl₂、0.083mM Brij 35、1mM DTT、及び0.1%ウシガンマグロブリン) 中で一時間ブレインキュベートした。ATP競合阻害剤に基づくAlexa fluor 647標識プローブを2nMの最終濃度まで添加した。反応は室温で1時間、最終容量20μLの384ウェル白色ProxiPlates (Perkin Elmer 6008289) 中で行った。IRE1αタンパク質へのプローブの結合は、TRFレーザオプション及びLANCER/Delfia Dual/Bias D400/D630ミラー (Ex 347nm、第1 Em 665nm、第2 Em 615nm) を備えたEnvision装置 (Perkin Elmer) において検出された。

【1597】

実施例284. IRE1α RNase活性アッセイ。IRE1αのRNase活性の阻害剤を、IRE1α RNase活性の基質としてミニXBP-1ステムループRNAを用いることによって評価した。5'-カルボキシフルオレセイン (FAM) 及び3'-Black Hole Quencher (BHQ) 標識XBP1シングルステムループミニ基質 (5' FAM-CAUGUCCGCAGCGCAUG-3' BHQ) をIRE1αによって切断する。オリゴがインタクトな場合、蛍光シグナルはBHQによって消光される。切断すると、蛍光はもはや消光されず、定量することができる。

【1598】

リンカー、キナーゼ及びRNaseドメインに対応するIRE1αコンストラクト (LKR、AA Q470-L977) をSf9昆虫細胞で発現させた。全ての試薬調製及び手順を、RNase不含条件下で行った。試験化合物及び精製酵素を、RNaseアッセイ緩衝液 (20mM HEPES、pH 7.5、50mM KAc、1mM MgAc、1mM DTT、及び0.05% Triton X-100) 中で、384ウェルに白色ProxiPlate (Perkin Elmer 6008289) において組み合わせた。RNA基質 (最終アッセイ容量20μL) を添加した後、プレートをFlexstation 3装置 (Molecular Devices) に入れ、2分間隔 (Ex 485、Em 535) で速度論的蛍光測定を行った。最初の50分間の反応速度を使用して、試験化合物のRNase活性及び阻害を計算した。

【1599】

実施例285: IRE1αリボヌクレアーゼルシフェラーゼレポーターアッセイ。カリフォルニア大学サンフランシスコ校 (UCSF、Walter研究室) から入手したpB ABE.puro-HA-2xXBP1delta DBDホタルルシフェラーゼレポーターを発現するHEK293細胞を、L-グルタミン、10%ウシ胎児血清、100単位/mLのペニシリン及び100μg/mLのストレプトマイシン、並びに2μg/mLピュロマイシンを含有するDMEM高グルコース培地で培養して、選択圧を維持した。IRE1の刺激及び内因性RNase活性の活性化の際に、26ntイントロンがXBP1から除去されることで、フレームシフトが生じ、ルシフェラーゼの転写が可能になる。

【1600】

細胞を、10,000/ウェルでピュロマイシンなしで、384ウェル透明底白色組織培養プレート (Corning 3707)、25μL容量に播種した。翌朝、試験化合物を加え、37°Cで1時間インキュベートした後、最終濃度50μMのタブシガルギンで更に5時間細胞を刺激した。室温まで平衡化した後、25μLのOne-Gloルシフェラーゼ検出試薬 (Promega、カタログ番号E6120) を加え、プレートを密封し、5分間振盪して細胞を溶解し、次いで、ルシフェラーゼを、Envision器具 (Perkin Elmer) を用いる発光検出によって定量した。

【1601】

XBP1sレポーター細胞株は、Mendez AS, Alfaro J, Morales-Soto MA, Dar AC, McCullagh E, Gotthardt K, Li H, Acosta-Alvear D, Sidrauski C, Korennykh AV, Bernales S, Shokat KM, Walter P. 2015. E

10

20

30

40

50

ndoplasmic reticulum stress-independent activation of unfolded protein response kinases by a small molecule ATP-mimic. eLife 2015; 4:e05434において参照される。

【1602】

用語「a」又は「an」という構成要素は、1つ以上のその構成要素を意味することに注意されたい。例えば「ポリペプチド (a polypeptide)」とは、1つ以上のポリペプチドを表すものと理解される。そのために、用語「a」（又は「an」）、「1つ以上の」、又は「少なくとも1つの」は、本明細書で同じ意味で用いることができる。

【1603】

本明細書で使用する技術及び科学用語は全て、同一の意味を有する。使用した数（例えば量、温度等）の正確性を確保するための努力はなされているが、いくつかの実験の誤差及びずれは存在する。

【1604】

本明細書及び特許請求の範囲を通して、語句「を含む (comprise/comprises/comprising)」は、文脈で別様が必要とされる場合を除き、非排他的な意味で用いられる。本明細書に記載される実施形態は「からなる」及び／又は「から本質的になる」実施形態を含むものと理解される。

【1605】

本明細書で使用される場合、用語「約」は、ある値を言及する場合、明記した量からの、いくつかの実施形態では±50%、いくつかの実施形態では±20%、いくつかの実施形態では±10%、いくつかの実施形態では±5%、いくつかの実施形態では±1%、いくつかの実施形態では±0.5%、及び、いくつかの実施形態では±0.1%の変化を、そのような変化が、開示した方法を実施する、又は開示した組成物を用いるのに適切であるために、包含するものと意味される。

【1606】

値の範囲が提供される場合、範囲の上限及び下限と、その範囲内に記載された他の任意の値又は介在する値との間には、文脈上別段の指示がない限り、下限の単位の10分の1までの各介在値が本明細書に包含されることが理解される。これらの小さい範囲の上限及び下限は、独立して、より小さい範囲に含まれてもよく、また、記載された範囲内のいずれかの具体的に除外された制限に従うことを条件として、本明細書内に包含される。記載された範囲が制限の一方又は両方を含む場合は、包含された制限の一方又は両方を除いた範囲もまた、本明細書に含まれる。

【1607】

本明細書で説明される多くの変更、及び本発明のその他の実施形態は、これらの発明が、前述の記載及び添付図面に提示される教示の利益を有するものに属する分野の当業者に想到されるであろう。したがって、本発明は、開示された特定の実施形態に限定されるべきではなく、変更及び他の実施形態は、添付の特許請求の範囲内に含まれることが意図されていることを理解されたい。本明細書では特定の用語が使用されているが、これらは、一般的で説明的な意味でのみ使用されており、限定を目的とするものではない。

10

20

30

40

50

フロントページの続き

(51)国際特許分類

F I

A 6 1 K	31/69	(2006.01)	A 6 1 K	31/69	
A 6 1 K	38/05	(2006.01)	A 6 1 K	38/05	
A 6 1 K	38/07	(2006.01)	A 6 1 K	38/07	
A 6 1 K	39/395	(2006.01)	A 6 1 K	39/395	N
A 6 1 K	45/00	(2006.01)	A 6 1 K	45/00	
A 6 1 P	35/00	(2006.01)	A 6 1 P	35/00	
A 6 1 P	35/02	(2006.01)	A 6 1 P	35/02	
A 6 1 P	43/00	(2006.01)	A 6 1 P	43/00	1 2 1
C 0 7 D	475/00	(2006.01)	C 0 7 D	475/00	C S P
C 0 7 D	519/00	(2006.01)	C 0 7 D	519/00	3 0 1

(33)優先権主張国・地域又は機関

中国(CN)

ンテック・インコーポレイテッド内

(72)発明者

カスターネード, ジョージェット

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエイ・ウェイ 1、ジェネンテック・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ギボンズ, ポール

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエイ・ウェイ 1、ジェネンテック・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ルドルフ, ヨアヒム

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエイ・ウェイ 1、ジェネンテック・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ヴェルニエ, ウィリアム

アメリカ合衆国 9 4 0 8 0 - 4 9 9 0 カリフォルニア州サウス・サンフランシスコ、ディーエヌエイ・ウェイ 1、ジェネンテック・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ビバリッジ, ラムジー

カナダ、エイチ 4 エス・2 イー 1、ケベック、モントリオール、アヴニュ・マリーーキュリー 2 5 2 5、パラザ・ファーマ・インコーポレイテッド内

(72)発明者

ウー, ヤオ

中華人民共和国 1 0 0 1 7 6 ベイジン、ビーディエイ、タイホア・ロード 6、ファーマロン・ベイジン・カンパニー・リミテッド内

(72)発明者

ウー, グオション

中華人民共和国 1 0 0 1 7 6 ベイジン、ビーディエイ、タイホア・ロード 6、ファーマロン・ベイジン・カンパニー・リミテッド内

審査官 早川 裕之

(56)参考文献

特表 2 0 1 3 - 5 1 8 9 0 4 (J P, A)

特表 2 0 1 0 - 5 0 3 7 0 1 (J P, A)

特表 2 0 1 0 - 5 0 9 2 6 5 (J P, A)

特表 2 0 0 8 - 5 0 4 2 8 1 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 4 / 1 7 9 4 9 8 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 2 9 1 8 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 2 2 2 9 1 7 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 0 2 7 5 1 (W O, A 1)

Bioorg. Med. Chem. Lett., 2012年, 22, 3387-3391

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B 名)

C 0 7 D

A 6 1 K 3 1 /

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)