(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)特許出願公表番号
特表2017-529367
(P2017-529367A)
(43)公表日　平成29年10月5日(2017.10.5)

(51)Int.Cl.		F I			テーマコード（参考）
C07D 495/14	(2006.01)	C07D	495/14	CSPE	4B050
A61K 31/551	(2006.01)	A61K	31/551		4C071
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	519/00		4C072
A61P 43/00	(2006.01)	C07D	519/00	301	4C086
A61P 37/02	(2006.01)	A61P	43/00	111	

審査請求 未請求　予備審査請求 未請求　（全 245 頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2017-515845 (P2017-515845)
(86)(22)出願日　平成27年9月16日 (2015.9.16)
(85)翻訳文提出日　平成29年5月12日 (2017.5.12)
(86)国際出願番号　PCT/US2015/050495
(87)国際公開番号　WO2016/044463
(87)国際公開日　平成28年3月24日 (2016.3.24)
(31)優先権主張番号　62/051,788
(32)優先日　平成26年9月17日 (2014.9.17)
(33)優先権主張国　米国 (US)
(31)優先権主張番号　62/199,927
(32)優先日　平成27年7月31日 (2015.7.31)
(33)優先権主張国　米国 (US)

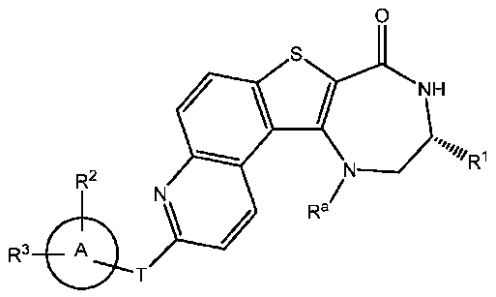
(71)出願人　517092569
セルジーン　シーエーアール　エルエルシー
イギリス領　バミューダ島　０８　ペムブローク　ハミルトン，　ウッドボーン　アベニュー　３０，　エーオーエヌ　ハウス
(74)代理人　100078282
弁理士　山本　秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下　夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田　貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川　大輔

最終頁に続く

(54)【発明の名称】ＭＫ２阻害剤およびその使用

(57)【要約】
本発明は、化合物、その組成物、およびそれらの使用方法を提供する。本発明の化合物およびその薬学的に許容され得る組成物は、プロテインキナーゼ媒介性事象によってトリガーされる異常細胞応答に関連する様々な疾患、障害または症状を処置するために有用である。このような疾患、障害または症状としては、本明細書に記載されるものが挙げられる。本発明によって提供される化合物はまた、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの研究；このようなキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに、新たなキナーゼ阻害剤の比較評価に有用である。

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉ’：
【化２８１】

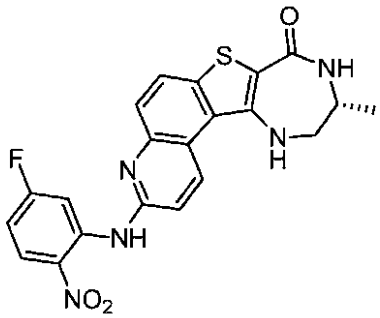


Ｉ’

の化合物（式中：
環Ａは、フェニル、または１～３個の窒素を有する５～６員単環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する８～１４員架橋もしくは縮合二環式芳香族複素環であり；
Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓｉ（Ｒ^4）$_2$－、－Ｐ（Ｒ^5）－、－Ｐ（Ｏ）$_2$－、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖１～３員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、該炭化水素鎖は、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており；
各Ｒは独立して、水素もしくは場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、または：
同一の窒素上の２個のＲ基は該窒素と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～７員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；
Ｒ^{a}は、水素または場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり；
Ｒ^{1}は、Ｒまたは－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｒ^{x}であり；
ｐは、０、１、２または３であり；
Ｒ^{x}は、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$であり；
Ｒ^{2}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＳＲ^y、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^y、－ＳＯ$_2$Ｒ^y、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^y、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{y}または－ＯＰ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{y}であり；
各Ｒ^{y}は、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族または場合により置換されているフェニルから独立して選択され；
Ｒ^{3}は、水素、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_m$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃｙであり；
各Ｒ^{4}は独立して、水素、－ＯＲ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
各Ｒ^{5}は独立して、－ＯＲ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
ｍおよびｎはそれぞれ独立して、０～４であり；ならびに
各Ｃｙは独立して、３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽

和単環式複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環から選択される場合により置換されている環である）であって、

【化２８２】



以外の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項２】

Ｔが－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－または－Ｓ－である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ｔが－ＮＨ－または－Ｏ－である、請求項２に記載の化合物。

【請求項４】

Ｔが－ＮＨ－である、請求項３に記載の化合物。

【請求項５】

R^1がＲ、－CH_2ＯＲまたは－$CH_2N(R)_2$である、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

R^1がメチル、－CH_2OCH_3または－CH_2NH_2である、請求項１に記載の化合物。

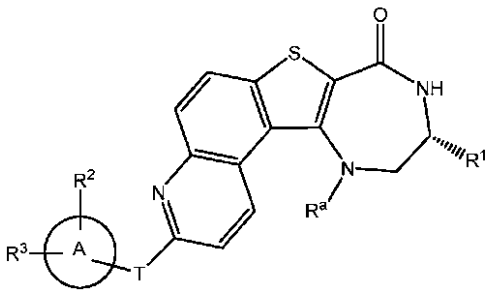
【請求項７】

R^1がメチルである、請求項６に記載の化合物。

【請求項８】

式Ｉ

【化２８３】



Ｉ

の請求項１に記載の化合物（式中：

環Ａは、フェニル、または１～３個の窒素を有する５～６員ヘテロアリール環であり；

Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－Ｃ（Ｓ）－、－$Si(R^4)_2$－、－$P(R^5)$－、－$P(O)_2$－、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖１～３員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、該炭化水素鎖は、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており；

各Ｒは独立して、水素もしくは場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり、または：

同一の窒素上の２個のＲ基は該窒素と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～７員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；
R^aは、水素または場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり；
R^1は、Ｒまたは－（CH_2）$_p$$R^x$であり；
ｐは、０、１、２または３であり；
R^xは、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－SO_2Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｎ（Ｒ）SO_2であり；
R^2は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＳR^y、－Ｓ（Ｏ）R^y、－SO_2R^y、－ＯＳO_2R^y、－ＯＣ（Ｏ）R^yまたは－ＯＰ（Ｏ）$_2$ＯR^yであり；
各R^yは、場合により置換されているC_{1-6}脂肪族または場合により置換されているフェニルから独立して選択され；
R^3は、水素、場合により置換されているC_{1-6}脂肪族、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙ、－（CH_2）$_n$－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（CH_2）$_n$－Ｃｙ、－（CH_2）$_n$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（CH_2）$_m$－Ｃｙであり；
各R^4は独立して、水素、－ＯＲ、C_{1-6}脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
各R^5は独立して、－ＯＲ、C_{1-6}脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
ｍおよびｎはそれぞれ独立して、０～４であり；ならびに
各Ｃｙは独立して、３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環から選択される場合により置換されている環である）またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項９】
環Ａがフェニルであり、R^3が－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙから選択される、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】
環Ａがフェニルであり、R^3が－ＣＮ、－NO_2またはハロゲンから選択される、請求項９に記載の化合物。

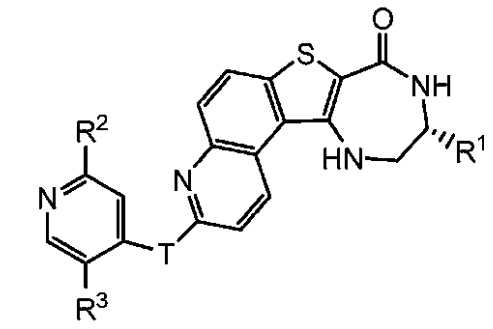
【請求項１１】
環Ａがフェニルであり、R^3が－ＣＮまたはハロゲンから選択される、請求項１０に記載の化合物。

【請求項１２】
環Ａが、１～３個の窒素を有する６員ヘテロアリール環である、請求項１に記載の化合物。

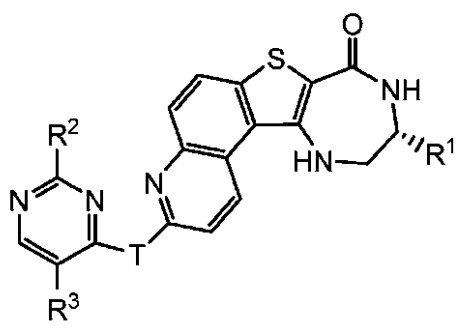
【請求項１３】
環Ａがピリジル、ピリミジニル、ピリダジニルまたはトリアジニルである、請求項１２に記載の化合物。

【請求項１４】
式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩ：

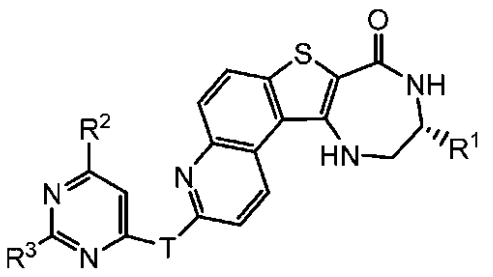
【化２８４】



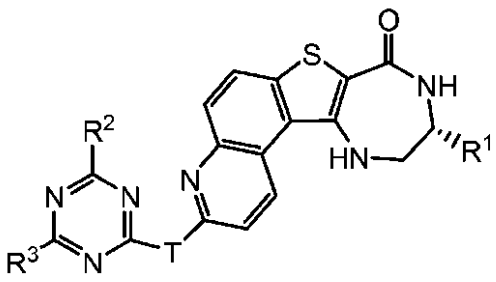
II



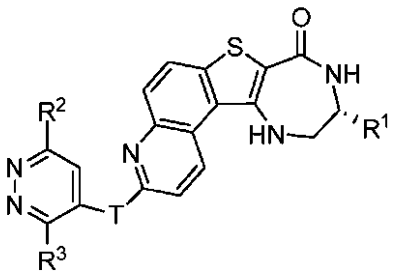
III



IV



V



VI

のいずれか１つである、請求項１３に記載の化合物またはその薬学的に許容され得る塩。

【請求項１５】

R^2がハロゲンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１６】

R^2がフルオロまたはクロロである、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１７】

R^2が－SR^yまたは－SO_2R^yである、請求項１に記載の化合物。

【請求項１８】

R^2が－SCH_3または－SO_2CH_3である、請求項１５に記載の化合物。

【請求項１９】

R^3がＲであり、Ｒが水素である、請求項１２に記載の化合物。

【請求項２０】

R^3がＲであり、Ｒが場合により置換されているC_{1-6}脂肪族である、請求項１２に記載の化合物。

【請求項２１】

R^3が－CH_2OH、－CH_2OCH_3および－CH_3から選択される、請求項２０に記載の化合物。

【請求項２２】

R^3が－ＯＲである、請求項１２に記載の化合物。

【請求項２３】

R^3が－Ｏ（CH_2）$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ（CH_2）$_2$Ｎ（CH_3）$_2$および－ＯＣＨ$_3$から選択される、請求項２２に記載の化合物。
【請求項２４】
R^3がハロゲン、－ＣＮ、NO_2、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｃ（Ｏ）ＯＲである、請求項１に記載の化合物。
【請求項２５】
R^3がハロゲン、－ＣＮまたはNO_2である、請求項２４に記載の化合物。
【請求項２６】
R^3が－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｃ（Ｏ）ＯＲである、請求項２４に記載の化合物。
【請求項２７】
R^3が－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$および－ＯＣ（Ｏ）ＣＨ$_3$から選択される、請求項２６に記載の化合物。
【請求項２８】
R^3が－Ｃｙ、－（CH_2）$_m$－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－ＯＲ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（CH_2）$_n$－Ｃｙ、－（CH_2）$_n$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙから選択される、請求項１２に記載の化合物。
【請求項２９】
各－Ｃｙが独立して、３～７員飽和または部分不飽和炭素環から選択される場合により置換されている環である、請求項２８に記載の化合物。
【請求項３０】
各－Ｃｙが独立して、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員飽和または部分不飽和複素環から選択される場合により置換されている環である、請求項２８に記載の化合物。
【請求項３１】
各－Ｃｙが独立して、オキセタニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される場合により置換されている環である、請求項３０に記載の化合物。
【請求項３２】
請求項１に記載の化合物と、薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む、薬学的に許容され得る組成物。
【請求項３３】
生物学的サンプルにおけるＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体の活性を阻害するための方法であって、前記生物学的サンプルを請求項１に記載の化合物と接触させる工程を含む、方法。
【請求項３４】
患者におけるＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体の活性を阻害するための方法であって、請求項３２に記載の組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。
【請求項３５】
前記ＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体を不可逆的に阻害する、請求項３４に記載の方法。
【請求項３６】
ＭＫ２のＣｙｓ１４０を共有結合的に改変することによって、前記ＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体を不可逆的に阻害する、請求項３５に記載の方法。
【請求項３７】
ＭＫ２媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者におけるＭＫ２媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、請求項３２に記載の組成物を前記患者に投与する工程を含む、方法。
【請求項３８】
前記ＭＫ２媒介性疾患または障害が、自己免疫障害、慢性もしくは急性炎症性障害、自己

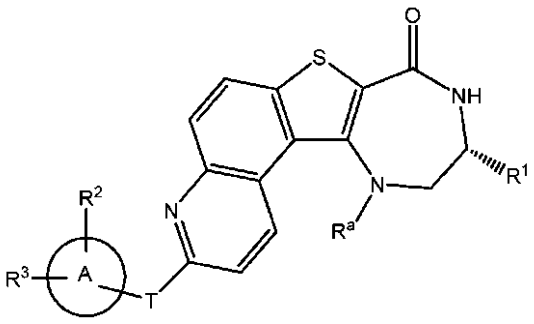
炎症性障害、線維性障害、代謝障害、新生物または心血管もしくは脳血管障害である、請求項３７に記載の方法。
【請求項３９】
前記ＭＫ２媒介性疾患または障害が、自己免疫障害、慢性もしくは急性炎症性障害または自己炎症性障害である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４０】
前記自己免疫障害、慢性もしくは急性炎症性障害および／または自己炎症性障害が、炎症性腸疾患、潰瘍性大腸炎、クローン病、多発性硬化症、乾癬、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、クリオピリン関連周期性症候群、マックル・ウェルズ症候群、家族性寒冷自己炎症症候群、新生児発症性多系統炎症性疾患、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ｓｙｎｄｅｒｏｍｅ）、急性および慢性膵炎、アテローム性動脈硬化症、痛風、強直性脊椎炎、線維性障害、肝線維症、特発性肺線維症、腎症、サルコイドーシス、強皮症、過敏症、糖尿病、１型真性糖尿病、２型真性糖尿病、糖尿病性網膜症、スティル病、血管炎、サルコイドーシス、肺炎症、急性呼吸窮迫症候群、湿潤および乾式加齢性黄斑変性、自己免疫溶血性症候群、自己免疫性および炎症性肝炎、自己免疫性神経障害、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、シリコーンインプラント関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、家族性地中海熱、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群、側頭動脈炎、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎、ベーチェット病、ウェゲナー肉芽腫症、白斑、自己免疫疾患の二次血液学的兆候、貧血、薬物誘発性自己免疫、橋本甲状腺炎、下垂体炎、特発性血小板減少性紫斑病、金属誘発性自己免疫、重症筋無力症、天疱瘡、自己免疫性難聴、メニエール病、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ＨＷ関連自己免疫症候群、グラン・バレー病、アディソン病、抗リン脂質症候群、喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、クッシング症候群、皮膚筋炎、特発性副腎萎縮症（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ　ａｄｒｅｎａｌ　ａｄｒｅｎａｌ　ａｔｒｏｐｈｙ）、特発性血小板減少症、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、悪性貧血、花粉症結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、レイノー症候群、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、シュミット症候群、甲状腺機能亢進症、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、外毒素誘発性毒性ショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、糸球体腎炎、腹膜炎、間質性膀胱炎、高酸素誘発性炎症、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、血管炎、移植片対宿主反応、移植片対宿主病、同種移植片拒絶、急性同種移植片拒絶、慢性同種移植片拒絶、早期移植拒絶、急性同種移植片拒絶、再灌流傷害、疼痛、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛、線維筋痛、慢性感染症、髄膜炎、脳炎、心筋炎、歯肉炎、手術後外傷、組織損傷、外傷性脳損傷、全腸炎、副鼻腔炎、ブドウ膜炎、眼炎症、視神経炎、胃潰瘍、食道炎、腹膜炎、歯周炎、皮膚筋炎、胃炎、筋炎、多発筋痛、肺炎ならびに気管支炎からなる群より選択される、請求項３９に記載の方法。
【請求項４１】
前記ＭＫ２媒介性疾患または障害が線維性障害である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４２】
前記線維性障害が、全身性硬化症／強皮症、ループス腎炎、結合組織疾患、創傷治癒、外科的瘢痕、脊髄損傷、ＣＮＳ瘢痕、急性肺傷害、肺線維症、特発性肺線維症、嚢胞性線維症、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、急性肺傷害、薬物誘発性肺傷害、糸球体腎炎、慢性腎臓病、糖尿病性腎症、高血圧誘発性腎症、消化管または胃腸線維症、腎線維症、肝臓または胆道線維症、肝線維症、非アルコール性脂肪性肝炎、Ｃ型肝炎、肝細胞癌腫、肝硬変、原発性胆汁性肝硬変、脂肪肝疾患による肝硬変、アルコール性脂肪肝疾患による肝硬変、非アルコール性脂肪症／非アルコール性脂肪肝疾患による肝硬変、放射線誘発性線維症、頭頸部線維症、胃腸線維症、肺線維症、原発性硬化性胆管炎、再狭窄、心筋線維症、心内膜心筋線維症、心房線維症、眼瘢痕、線維性硬化症、線維性癌、子宮筋腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、移植動脈症、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性巨大線維症および腎性全身性線維症からなる群より選択される、請求項４１

に記載の方法。
【請求項４３】
前記ＭＫ２媒介性疾患または障害が代謝障害である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４４】
前記代謝障害が、肥満症、ステロイド耐性、耐糖能異常およびメタボリックシンドロームからなる群より選択される、請求項４３に記載の方法。
【請求項４５】
前記ＭＫ２媒介性疾患または障害が新生物である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４６】
前記新生物が、血管新生障害、多発性骨髄腫、白血病、急性リンパ球性白血病、急性および慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、前骨髄球性白血病、リンパ腫、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、マスト細胞腫瘍、ホジキン病、非ホジキン病、骨髄異形成症候群、線維肉腫、横紋筋肉腫；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫、神経鞘腫、メラノーマ、セミノーマ、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症（ｘｅｎｏｄｅｒｍａ　ｐｉｇｍｅｎｔｏｓｕｍ）、角化棘細胞腫（ｋｅｒａｔｏｃｔａｎｔｈｏｍａ）、甲状腺濾胞癌、カポジ肉腫、メラノーマ、奇形腫、横紋筋肉腫、転移および骨障害、骨、口／咽頭、食道、喉頭、胃、腸、結腸、直腸、肺、肝臓、膵臓、神経、脳、頭頸部、喉、卵巣、子宮、前立腺、精巣、膀胱、腎臓、乳房、胆嚢、子宮頚部、甲状腺、前立腺および皮膚の癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、神経膠腫ならびに多形神経膠芽細胞腫からなる群より選択される、請求項４５に記載の方法。
【請求項４７】
前記ＭＫ２媒介性疾患または障害が心血管または脳血管障害である、請求項３８に記載の方法。
【請求項４８】
前記心血管または脳血管障害が、アテローム性動脈硬化症、アテローム性冠動脈の再狭窄、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、心臓同種移植片血管症、卒中、炎症またはアポトーシス成分を伴う中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、神経虚血および末梢神経障害からなる群より選択される、請求項４７に記載の方法。

【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０１４年９月１７日に出願された米国仮出願第６２／０５１，７８８号および２０１５年７月３１日に出願された同第６２／１９９，９２７号の優先権を主張し、これらのそれぞれの全体が本明細書において参考として援用される。
【０００２】
発明の技術分野
本発明は、ＭＫ２キナーゼの阻害剤として有用な化合物に関する。本発明はまた、本発明の化合物を含む薬学的に許容され得る組成物、および様々な障害の処置における前記組成物の使用方法を提供する。
【背景技術】
【０００３】
発明の背景
近年、疾患に関連する酵素および他の生体分子の構造のより良い理解によって、新たな治療剤の探求が大きく支援されている。広範囲な研究の対象になっている酵素の１つの重要なクラスは、プロテインキナーゼである。

【０００４】
プロテインキナーゼは、細胞内における様々なシグナル伝達プロセスの制御に関与する構造的に関係する酵素の大きなファミリーを構成する。プロテインキナーゼは、それらの構造および触媒機能の保存により、共通の先祖遺伝子から進化したと考えられる。ほぼすべてのキナーゼは、類似する２５０～３００アミノ酸の触媒ドメインを含有する。キナーゼは、それらがリン酸化する基質（例えば、タンパク質－チロシン、タンパク質－セリン／トレオニン、脂質など）によってファミリーに分類され得る。
【０００５】
マイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性化プロテインキナーゼ２（ＭＡＰＫＡＰＫ２またはＭＫ２）は、複数のｐ３８　ＭＡＰＫ依存性細胞応答を媒介する。ＭＫ２は、多くの急性および慢性炎症性疾患、例えば関節リウマチおよび炎症性腸疾患に関与するサイトカイン（例えば、腫瘍壊死因子α（ＴＮＦ－α）、インターロイキン６（ＩＬ－６）およびインターフェロンγ（ＩＦＮγ））の産生の重要な細胞内調節因子である。ＭＫ２は、非刺激細胞の核内に存在し、刺激により細胞質に移行し、ツベリンおよびＨＳＰ２７をリン酸化および活性化する。ＭＫ２はまた、心不全、脳虚血損傷、ストレス抵抗性の調節およびＴＮＦ－αの産生に関与する（Ｄｅａｋら、ＥＭＢＯ．１７：４４２６－４４４１（１９９８）；Ｓｈｉら、Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．３８３：１５１９－１５３６（２００２）；Ｓｔａｋｌａｔｖａｌａ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４：３７２－３７７（２００４）およびＳｈｉｒｏｔｏら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．３８：９３－９７（２００５）を参照のこと）。
多くの疾患は、上記プロテインキナーゼ媒介性事象によってトリガーされる異常細胞応答に関連する。これらの疾患としては、限定されないが、自己免疫疾患、炎症性疾患、骨疾患、代謝疾患、神経系疾患および神経変性疾患、癌、心血管疾患、アレルギーおよび喘息、アルツハイマー病ならびにホルモン関連疾患が挙げられる。したがって、治療剤として有用なプロテインキナーゼ阻害剤を見出すことが依然として必要である。
【先行技術文献】
【非特許文献】
【０００６】
【非特許文献１】Ｄｅａｋら、ＥＭＢＯ．１７：４４２６－４４４１（１９９８）
【非特許文献２】Ｓｈｉら、Ｂｉｏｌ．Ｃｈｅｍ．３８３：１５１９－１５３６（２００２）
【非特許文献３】Ｓｔａｋｌａｔｖａｌａ．，Ｃｕｒｒ．Ｏｐｉｎ．Ｐｈａｒｍａｃｏｌ．４：３７２－３７７（２００４）
【非特許文献４】Ｓｈｉｒｏｔｏら、Ｊ．Ｍｏｌ．Ｃａｒｄｉｏｌ．３８：９３－９７（２００５）
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００７】
本発明の化合物およびその薬学的に許容され得る組成物は、ＭＫ２の阻害剤として有効であることが今回見出された。このような化合物は、一般式Ｉ：

【化１】



Ｉ

（式中、環Ａ、Ｔ、Ｒ^{a}、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}およびＲ^{3}はそれぞれ、上記式Ｉに関して、本明細書の実施形態で定義および記載されるとおりである）またはその薬学的に許容され得る塩を有する。

【０００８】

本発明の化合物およびその薬学的に許容され得る組成物は、プロテインキナーゼ媒介性事象によってトリガーされる異常細胞応答に関連する様々な疾患、障害または症状を処置するために有用である。このような疾患、障害または症状としては、本明細書に記載されるものが挙げられる。

【０００９】

本発明によって提供される化合物はまた、生物学的および病理学的現象におけるキナーゼの研究；このようなキナーゼによって媒介される細胞内シグナル伝達経路の研究；ならびに、新たなキナーゼ阻害剤の比較評価に有用である。

【発明を実施するための形態】

【００１０】

特定の実施形態の詳細な説明

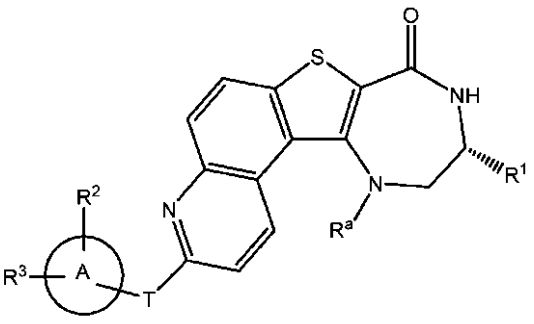
１．本発明の化合物の一般的な説明：

特定の実施形態では、本発明は、ＭＫ２の不可逆的阻害剤を提供する。いくつかの実施形態では、このような化合物としては、本明細書に記載される式のものまたはその薬学的に許容され得る塩が挙げられ、各可変部は、本明細書で定義および記載されるとおりである。

【００１１】

いくつかの実施形態では、本発明は、式Ｉ：

【化２】



Ｉ

の化合物（式中：

環Ａは、フェニル、または１～３個の窒素を有する５～６員ヘテロアリール環であり；

Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_{2}$－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓｉ（Ｒ^{4}）$_{2}$－、－Ｐ（Ｒ^{5}）－、－Ｐ（Ｏ）$_{2}$－、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖１～３員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、該炭化水素鎖は、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており；

各Ｒは独立して、水素もしくは場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、または：
同一の窒素上の２個のＲ基は該窒素と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～７員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；
Ｒ^{a}は、水素または場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり；
Ｒ^{1}は、－Ｒまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{p}$Ｒ^{x}であり；
ｐは、０、１、２または３であり；
Ｒ^{x}は、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、ハロゲン、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_{2}$Ｎ（Ｒ）$_{2}$または－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_{2}$であり；
Ｒ^{2}は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＳＲ^{y}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{y}、－ＳＯ$_{2}$Ｒ^{y}、－ＯＳＯ$_{2}$Ｒ^{y}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{y}または－ＯＰ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{y}であり；
各Ｒ^{y}は、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族または場合により置換されているフェニルから独立して選択され；
Ｒ^{3}は、水素、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃｙであり；
各Ｒ^{4}は独立して、水素、－ＯＲ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
各Ｒ^{5}は独立して、－ＯＲ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
ｍおよびｎはそれぞれ独立して、０～４であり；ならびに
各Ｃｙは独立して、３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環から選択される場合により置換されている環である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【００１２】

２．化合物および定義：

本発明の化合物としては、上記に一般に記載されているものが挙げられ、本明細書に開示されるクラス、サブクラスおよび種によってさらに例示される。特に指示がない限り、本明細書で使用される以下の定義が適用されるものとする。本発明の目的のために、化学元素は、Ｐｅｒｉｏｄｉｃ Ｔａｂｌｅ ｏｆ ｔｈｅ Ｅｌｅｍｅｎｔｓ，ＣＡＳ ｖｅｒｓｉｏｎ，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ａｎｄ Ｐｈｙｓｉｃｓ，７５th Ｅｄにしたがって特定される。加えて、有機化学の一般的原理は、“Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｔｈｏｍａｓ Ｓｏｒｒｅｌｌ，Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ Ｓｃｉｅｎｃｅ Ｂｏｏｋｓ，Ｓａｕｓａｌｉｔｏ：１９９９および“Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，５th Ｅｄ．，Ｅｄ．：Ｓｍｉｔｈ，Ｍ．Ｂ．ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｊ．，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ＆Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：２００１（これらの全内容は、参照により本明細書に組み込まれる）に記載されている。

【００１３】

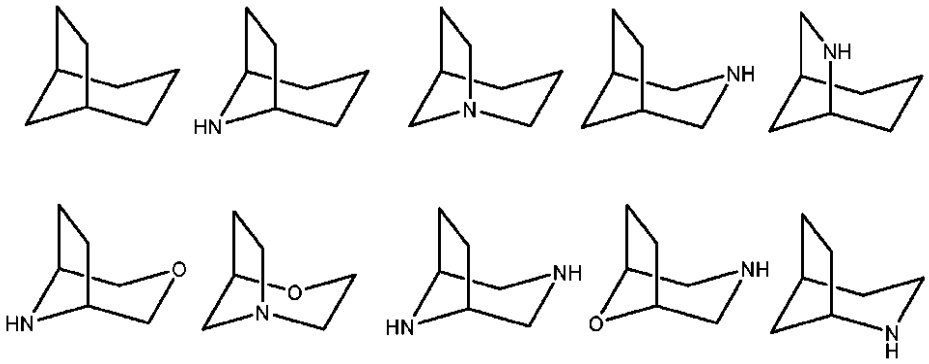
本明細書で使用される「脂肪族」または「脂肪族基」という用語は、完全に飽和しているかまたは１つもしくはそれを超える不飽和単位を含有する直鎖（すなわち、非分枝鎖）

もしくは分枝鎖の置換もしくは非置換炭化水素鎖、あるいは完全に飽和しているかまたは１つもしくはそれを超える不飽和単位を含有する単環式炭化水素もしくは二環式炭化水素であって、該分子の他の部分に対する単一の結合点を有する芳香族ではない単環式炭化水素または二環式炭化水素（本明細書では「炭素環」、「炭素環式」、「脂環式」または「シクロアルキル」とも称される）を意味する。特に指定がない限り、脂肪族基は、１～６個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、脂肪族基は、１～５個の脂肪族炭素原子を含有する。他の実施形態では、脂肪族基は、１～４個の脂肪族炭素原子を含有する。さらに他の実施形態では、脂肪族基は、１～３個の脂肪族炭素原子を含有し、また他の実施形態では、脂肪族基は、１～２個の脂肪族炭素原子を含有する。いくつかの実施形態では、「炭素環式」（または「脂環式」もしくは「炭素環」もしくは「シクロアルキル」）は、完全に飽和しているかまたは１つもしくはそれを超える不飽和単位を含有する単環式C_3－C_8炭化水素であって、該分子の他の部分に対する単一の結合点を有する芳香族ではない単環式C_3－C_8炭化水素を指す。適切な脂肪族基としては、限定されないが、直鎖または分枝鎖の置換または非置換アルキル、アルケニル、アルキニル基およびそれらの組み合わせ、例えば（シクロアルキル）アルキル、（シクロアルケニル）アルキルまたは（シクロアルキル）アルケニルが挙げられる。

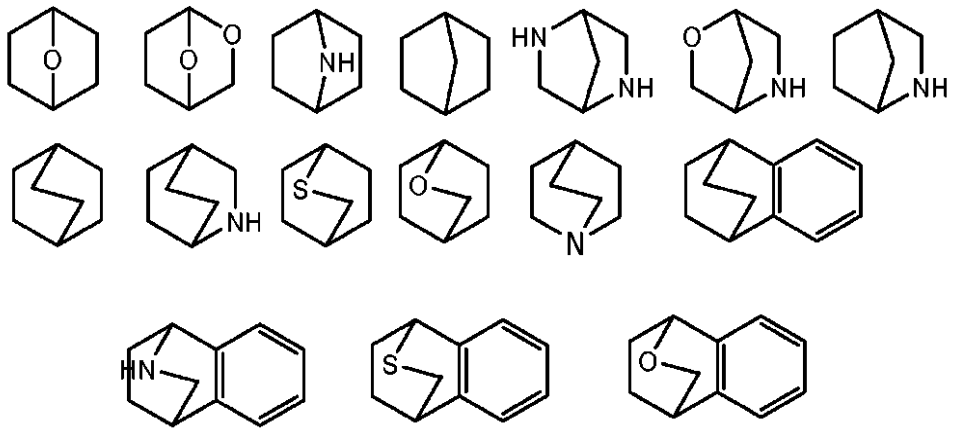
【００１４】

本明細書で使用される「架橋二環式」という用語は、少なくとも１つの架橋を有する任意の飽和または部分不飽和二環系（すなわち、炭素環式または複素環式）を指す。ＩＵＰＡＣによって定義されるように、「架橋」は、２つの橋頭を接続する複数の原子の非分枝鎖または１個の原子もしくは原子価結合であり、「橋頭」は、３個またはそれを超える骨格原子（水素以外）に結合している該環系の任意の骨格原子である。いくつかの実施形態では、架橋二環式基は、７～１２個の環員と、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子とを有する。このような架橋二環式基は当技術分野で周知であり、以下に記載されているものが挙げられ、各基は、任意の置換可能な炭素原子または窒素原子において、該分子の他の部分に結合している。特に指定がない限り、架橋二環式基は、脂肪族基について記載されている１個またはそれを超える置換基で場合により置換されている。加えてまたはあるいは、架橋二環式基の任意の置換可能な窒素は、場合により置換されている。例示的な架橋二環式としては：

【化３－１】



【化３－２】



が挙げられる。

【００１５】

「低級アルキル」という用語は、Ｃ$_{1-4}$直鎖または分枝鎖アルキル基を指す。例示的な低級アルキル基は、メチル、エチル、プロピル、イソプロピル、ブチル、イソブチルおよびｔｅｒｔ－ブチルである。

【００１６】

「低級ハロアルキル」という用語は、１個またはそれを超えるハロゲン原子で置換されているＣ$_{1-4}$直鎖または分枝鎖アルキル基を指す。

【００１７】

「ヘテロ原子」という用語は、酸素、硫黄、窒素、リンまたはケイ素（窒素、硫黄、リンまたはケイ素の任意の酸化形態；任意の塩基性窒素の四級化形態；または、複素環の置換可能な窒素、例えばＮ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルなどの）、ＮＨ（ピロリジニルなどの）またはＮＲ$^{+}$（Ｎ置換ピロリジニルなどの）を含む）の１個またはそれを超えるものを意味する。

【００１８】

本明細書で使用される「不飽和」という用語は、部分が１つまたはそれを超える不飽和単位を有することを意味する。

【００１９】

本明細書で使用される「二価Ｃ$_{1-8}$（またはＣ$_{1-6}$）飽和または不飽和直鎖または分枝鎖炭化水素鎖」という用語は、本明細書で定義される直鎖または分枝鎖である二価アルキレン、アルケニレンおよびアルキニレン鎖を指す。

【００２０】

「アルキレン」という用語は、二価アルキル基を指す。「アルキレン鎖」は、ポリメチレン基、すなわち－（ＣＨ$_2$）$_n$－（ｎは、正の整数、好ましくは１～６、１～４、１～３、１～２または２～３である）である。置換アルキレン鎖は、１個またはそれを超えるメチレン水素原子が置換基で置き換えられているポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されているものが挙げられる。

【００２１】

「アルケニレン」という用語は、二価アルケニル基を指す。置換アルケニレン鎖は、少なくとも１つの二重結合を含有するポリメチレン基であって、１個またはそれを超える水素原子が置換基で置き換えられているポリメチレン基である。適切な置換基としては、置換脂肪族基について以下に記載されているものが挙げられる。

【００２２】

本明細書で使用される「シクロプロピレニル」という用語は、以下の構造：

【化４】



の二価シクロプロピル基を指す。

【００２３】

「ハロゲン」という用語は、Ｆ、Ｃｌ、ＢｒまたはＩを意味する。

【００２４】

単独でまたは「アラルキル」、「アラルコキシ」もしくは「アリールオキシアルキル」などのより大きな部分の一部として使用される「アリール」という用語は、合計５～１４個の環員を有する単環系または二環系であって、該系中の少なくとも１個の環が芳香族であり、該系中の各環が３～７個の環員を含有する単環系または二環系を指す。「アリール」という用語は、「アリール環」という用語と互換的に使用され得る。本発明の特定の実施形態では、「アリール」は、芳香環系を指し、例示的な基としては、１個またはそれを超える置換基を有し得るフェニル、ビフェニル、ナフチル、アントラシルなどが挙げられる。芳香環が１個またはそれを超える非芳香環、例えばインダニル、フタリミジル、ナフチミジル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロナフチルと縮合している基もまた、本明細書で使用される場合、「アリール」という用語の範囲内に含まれる。

【００２５】

単独でまたはより大きな部分、例えば「ヘテロアラルキル」もしくは「ヘテロアラルコキシ」の一部として使用される「ヘテロアリール」および「ヘテロアリ－」という用語は、５～１０個の環原子、好ましくは５個、６個または９個の環原子を有する基であって、環配置中で共有された６個、１０個または１４個のπ電子を有し、炭素原子に加えて１～５個のヘテロ原子を有する基を指す。「ヘテロ原子」という用語は、窒素、酸素または硫黄を指し、窒素または硫黄の任意の酸化形態および塩基性窒素の任意の四級化形態を含む。例示的なヘテロアリール基としては、チエニル、フラニル、ピロリル、イミダゾリル、ピラゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、ピリジル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、インドリジニル、プリニル、ナフチリジニルおよびプテリジニルが挙げられる。本明細書で使用される「ヘテロアリール」および「ヘテロアリ－」という用語はまた、複素芳香環が１個またはそれを超えるアリール環、脂環式環またはヘテロシクリル環と縮合している基であって、該ラジカルまたは結合点が該複素芳香環上にある基を含む。例示的な基としては、インドリル、イソインドリル、ベンゾチエニル、ベンゾフラニル、ジベンゾフラニル、インダゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンズチアゾリル、キノリル、イソキノリル、シンノリニル、フタラジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、４Ｈ－キノリジニル、カルバゾリル、アクリジニル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニルおよびピリド［２，３－ｂ］－１，４－オキサジン－３（４Ｈ）－オンが挙げられる。ヘテロアリール基は、単環式または二環式であり得る。「ヘテロアリール」という用語は、「ヘテロアリール環」、「ヘテロアリール基」または「複素芳香族」という用語（これらの用語はいずれも、場合により置換されている環を含む）と互換的に使用され得る。「ヘテロアラルキル」という用語は、ヘテロアリールで置換されているアルキル基であって、該アルキルおよびヘテロアリール部分が独立して場合により置換されているアルキル基を指す。

【００２６】

本明細書で使用される「複素環」、「ヘテロシクリル」、「複素環ラジカル」および「複素環式環」という用語は互換的に使用され、安定な５～７員単環式または７～１０員二環式複素環部分であって、飽和しているかまたは部分的に不飽和であり、炭素原子に加えて１個またはそれを超える、好ましくは１～４個の上記で定義されるヘテロ原子を有する安定な５～７員単環式または７～１０員二環式複素環部分を指す。複素環の環原子に関して使用される場合、「窒素」という用語は、置換されている窒素を含む。例として、酸素

、硫黄または窒素から選択される０～３個のヘテロ原子を有する飽和または部分不飽和環において、該窒素は、Ｎ（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピロリルなど）、ＮＨ（ピロリジニルなど）または$^{+}$ＮＲ（Ｎ置換ピロリジニルなど）であり得る。

【００２７】

複素環は、安定な構造をもたらす任意のヘテロ原子または炭素原子においてそのペンダント基に結合していてもよく、該環原子のいずれかは、場合により置換されていてもよい。このような飽和または部分不飽和複素環ラジカルの例としては、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロチオフェニルピロリジニル、ピペリジニル、ピロリニル、テトラヒドロキノリニル、テトラヒドロイソキノリニル、デカヒドロキノリニル、オキサゾリジニル、ピペラジニル、ジオキサニル、ジオキソラニル、ジアゼピニル、オキサゼピニル、チアゼピニル、モルホリニルおよびキヌクリジニルが挙げられる。「複素環」、「ヘテロシクリル」、「ヘテロシクリル環」、「複素環基」、「複素環部分」および「複素環ラジカル」という用語は、本明細書では互換的に使用され、ヘテロシクリル環が１個またはそれを超えるアリール環、ヘテロアリール環または脂環式環、例えばインドリニル、３Ｈ－インドリル、クロマニル、フェナントリジニルまたはテトラヒドロキノリニルと縮合している基であって、該ラジカルまたは結合点がヘテロシクリル環上にある基も含む。ヘテロシクリル基は、単環式または二環式であり得る。「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、ヘテロシクリルで置換されているアルキル基であって、該アルキルおよびヘテロシクリル部分が独立して場合により置換されているアルキル基を指す。

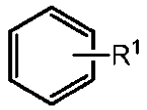
【００２８】

本明細書で使用される「部分不飽和」という用語は、少なくとも１つの二重結合または三重結合を含む環部分を指す。「部分不飽和」という用語は、複数の不飽和部位を有する環を包含することを意図するが、本明細書で定義されるアリールまたはヘテロアリール部分を含まないことを意図する。

【００２９】

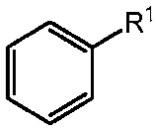
本明細書に記載されるように、本発明の化合物は「場合により置換されている」部分を含有し得る。一般に、「置換されている」という用語は、「場合により」という用語が前置きされるか否かにかかわらず、指定の部分の１個またはそれを超える水素が適切な置換基で置き換えられていることを意味する。「置換されている」は、構造から明白または暗黙の１個またはそれを超える水素に適用される（例えば、

【化５】



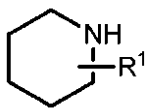
は、少なくとも

【化６】



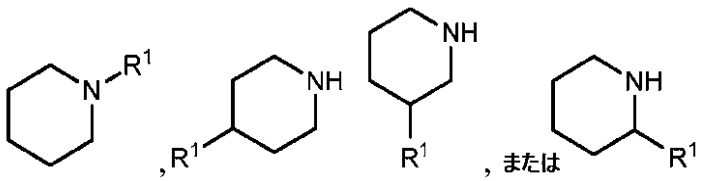
を指し；

【化７】



は、少なくとも

【化８】



を指す）。特に指示がない限り、「場合により置換されている」基は、該基の置換可能な各位置において適切な置換基を有し得、任意の所定の構造における複数の位置が、指定の基から選択される複数の置換基で置換されていてもよい場合、該置換基は、位置ごとに同じものであり得るか、または異なるものであり得る。本発明によって想定される置換基の組み合わせは、好ましくは、安定なまたは化学的に実現可能な化合物の形成をもたらすものである。本明細書で使用される「安定な」という用語は、製造、検出ならびに特定の実施形態では回収、精製および本明細書に開示される目的の１つまたはそれを超えるもののための使用を可能にする条件に供された場合に、実質的に変化しない化合物を指す。

【００３０】

「場合により置換されている」基の置換可能な炭素原子上の適切な一価置換基は独立して、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}R^{\circ}$；－（CH_2）$_{0-4}OR^{\circ}$；－O（CH_2）$_{0-4}R^{\circ}$、－O－（CH_2）$_{0-4}C(O)OR^{\circ}$；－（CH_2）$_{0-4}CH(OR^{\circ})_2$；－（CH_2）$_{0-4}SR^{\circ}$；－（CH_2）$_{0-4}Ph$（これは、R°で置換されていてもよい）；－（CH_2）$_{0-4}O(CH_2)_{0-1}Ph$（これは、R°で置換されていてもよい）；－CH＝CHPh（これは、R°で置換されていてもよい）；－（CH_2）$_{0-4}O(CH_2)_{0-1}$－ピリジル（これは、R°で置換されていてもよい）；－NO_2；－CN；－N_3；－（CH_2）$_{0-4}N(R^{\circ})_2$；－（CH_2）$_{0-4}N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$；－$N(R^{\circ})C(S)R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$；－$N(R^{\circ})C(S)NR^{\circ}_2$；－（$CH_2$）$_{0-4}N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$；－$N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)R^{\circ}$；－$N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)NR^{\circ}_2$；－$N(R^{\circ})N(R^{\circ})C(O)OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)R^{\circ}$；－$C(S)R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)SR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)OSiR^{\circ}_3$；－（$CH_2$）$_{0-4}OC(O)R^{\circ}$；－OC（O）（$CH_2$）$_{0-4}SR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}SC(O)R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}C(O)NR^{\circ}_2$；－$C(S)NR^{\circ}_2$；－$C(S)SR^{\circ}$；－SC（S）$SR^{\circ}$、－（$CH_2$）$_{0-4}OC(O)NR^{\circ}_2$；－C（O）N（$OR^{\circ}$）$R^{\circ}$；－C（O）C（O）$R^{\circ}$；－C（O）$CH_2C(O)R^{\circ}$；－C（$NOR^{\circ}$）$R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}SSR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}S(O)_2R^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}S(O)_2OR^{\circ}$；－（$CH_2$）$_{0-4}OS(O)_2R^{\circ}$；－$S(O)_2NR^{\circ}_2$；－（$CH_2$）$_{0-4}S(O)R^{\circ}$；－$N(R^{\circ})S(O)_2NR^{\circ}_2$；－$N(R^{\circ})S(O)_2R^{\circ}$；－N（$OR^{\circ}$）$R^{\circ}$；－C（NH）$NR^{\circ}_2$；－P（O）$_2R^{\circ}$；－P（O）$R^{\circ}_2$；－OP（O）$R^{\circ}_2$；－OP（O）（$OR^{\circ}$）$_2$；$SiR^{\circ}_3$；－（$C_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）O－N（$R^{\circ}$）$_2$；または－（$C_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）C（O）O－N（$R^{\circ}$）$_2$であり、各$R^{\circ}$は、以下で定義されるように置換されていてもよく、独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0-1}$Ph、－CH_2－（５～６員ヘテロアリール環）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であるか、または上記定義にかかわらず、独立して出現する２個のR°はそれらの介在原子と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和もしくはアリール単環もしくは二環を形成する（これは、以下で定義されるように置換されていてもよい）。

【００３１】

R°（または、独立して出現する２個のR°がそれらの介在原子と一緒になって形成し

た環）上の適切な一価置換基は独立して、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}$R●、－（ハロR●）、－（CH_2）$_{0-2}$OH、－（CH_2）$_{0-2}$OR●、－（CH_2）$_{0-2}$CH（OR●）$_2$；－O（ハロR●）、－CN、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}$C（O）R●、－（CH_2）$_{0-2}$C（O）OH、－（CH_2）$_{0-2}$C（O）OR●、－（CH_2）$_{0-2}$SR●、－（CH_2）$_{0-2}$SH、－（CH_2）$_{0-2}$$NH_2$、－（$CH_2$）$_{0-2}$NHR●、－（$CH_2$）$_{0-2}$NR●$_2$、－$NO_2$、－SiR●$_3$、－OSiR●$_3$、－C（O）SR●、－（$C_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）C（O）OR●または－SSR●であり、各R●は非置換であるか、または「ハロ」が前置きされる場合には１個もしくはそれを超えるハロゲンでのみ置換されており、C_{1-4}脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0-1}$Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環から独立して選択される。R○の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、＝Oおよび＝Sが挙げられる。

【００３２】

「場合により置換されている」基の飽和炭素原子上の適切な二価置換基としては、以下：＝O（「オキソ」）、＝S、＝NNR＊$_2$、＝NNHC（O）R＊、＝NNHC（O）OR＊、＝NNHS（O）$_2$R＊、＝NR＊、＝NOR＊、－O（C（R＊$_2$））$_{2-3}$O－または－S（C（R＊$_2$））$_{2-3}$S－が挙げられ、独立して出現する各R＊は、水素、C_{1-6}脂肪族（これは、以下で定義されるように置換されていてもよい）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環から選択される。「場合により置換されている」基の隣接する置換可能な炭素に結合している適切な二価置換基としては：－O（CR＊$_2$）$_{2-3}$O－が挙げられ、独立して出現する各R＊は、水素、C_{1-6}脂肪族（これは、以下で定義されるように置換されていてもよい）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環から選択される。

【００３３】

R＊の脂肪族基上の適切な置換基としては、ハロゲン、－R●、－（ハロR●）、－OH、－OR●、－O（ハロR●）、－CN、－C（O）OH、－C（O）OR●、－NH_2、－NHR●、－NR●$_2$または－NO_2が挙げられ、各R●は非置換であるか、または「ハロ」が前置きされる場合には１個もしくはそれを超えるハロゲンでのみ置換されており、独立して、C_{1-4}脂肪族、－CH_2Ph、－O（CH_2）$_{0-1}$Ph、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環である。

【００３４】

「場合により置換されている」基の置換可能な窒素上の適切な置換基としては、－R†、－NR†$_2$、－C（O）R†、－C（O）OR†、－C（O）C（O）R†、－C（O）CH_2C（O）R†、－S（O）$_2$R†、－S（O）$_2$NR†$_2$、－C（S）NR†$_2$、－C（NH）NR†$_2$または－N（R†）S（O）$_2$R†が挙げられ；各R†は独立して、水素、C_{1-6}脂肪族（これは、以下で定義されるように置換されていてもよい）、非置換－OPh、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であるか、または上記定義にかかわらず、独立して出現する２個のR†はそれらの介在原子と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する非置換３～１２員飽和、部分不飽和もしくはアリール単環もしくは二環を形成する。

【００３５】

R†の脂肪族基上の適切な置換基は独立して、ハロゲン、－R●、－（ハロR●）、－OH、－OR●、－O（ハロR●）、－CN、－C（O）OH、－C（O）OR●、－NH_2、－NHR●、－NR●$_2$または－NO_2であり、各R●は非置換であるか、または「ハロ」が前置きされる場合には１個もしくはそれを超えるハロゲンでのみ置換されてお

り、独立して、C_{1-4}脂肪族、－CH_2Ph、－$O(CH_2)_{0-1}Ph$、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環である。

【００３６】

本明細書で使用される「薬学的に許容され得る塩」という用語は、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに、ヒトまたは下等動物の組織と接触させて使用するのに適切な塩であって、妥当なベネフィット／リスク比に相応する塩を指す。薬学的に許容され得る塩は、当技術分野で周知である。例えば、Ｊ．Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ　Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１９７７，６６，１－１９（これは、参照により本明細書に組み込まれる）には、薬学的に許容され得る塩が詳細に記載されている。本発明の化合物の薬学的に許容され得る塩としては、適切な無機酸および無機塩基ならびに有機酸および有機塩基から誘導されるものが挙げられる。薬学的に許容され得る非毒性酸付加塩の例は、塩酸、臭化水素酸、リン酸、硫酸および過塩素酸などの無機酸を用いて、または酢酸、シュウ酸、マレイン酸、酒石酸、クエン酸、コハク酸もしくはマロン酸などの有機酸を用いて、またはイオン交換などの当技術分野で使用される他の方法を使用することによって形成されたアミノ基の塩である。他の薬学的に許容され得る塩としては、アジピン酸塩、アルギン酸塩、アスコルビン酸塩、アスパラギン酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、重硫酸塩、ホウ酸塩、酪酸塩、ショウノウ酸塩、カンファースルホン酸塩、クエン酸塩、シクロペンタンプロピオン酸塩、ジグルコン酸塩、ドデシル硫酸塩、エタンスルホン酸塩、ギ酸塩、フマル酸塩、グルコヘプトン酸、グリセロリン酸塩、グルコン酸塩、ヘミ硫酸塩、ヘプタン酸塩、ヘキサン酸塩、ヨウ化水素酸塩、２－ヒドロキシ－エタンスルホン酸塩、ラクトビオン酸塩、乳酸塩、ラウリン酸塩、ラウリル硫酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マロン酸塩、メタンスルホン酸塩、２－ナフタレンスルホン酸塩、ニコチン酸塩、硝酸塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パルミチン酸塩、パモン酸塩、ペクチン酸塩、過硫酸塩、３－フェニルプロピオン酸塩、リン酸塩、ピバル酸塩、プロピオン酸塩、ステアリン酸塩、コハク酸塩、硫酸塩、酒石酸塩、チオシアン酸塩、ｐ－トルエンスルホン酸塩、ウンデカン酸塩、吉草酸塩などが挙げられる。

【００３７】

適切な塩基から誘導される塩としては、アルカリ金属塩、アルカリ土類金属塩、アンモニウム塩および$N^+(C_{1-4}アルキル)_4$塩が挙げられる。代表的なアルカリまたはアルカリ土類金属塩としては、ナトリウム、リチウム、カリウム、カルシウム、マグネシウムなどの塩が挙げられる。さらなる薬学的に許容され得る塩としては、適切な場合には、ハライド、ヒドロキシド、カルボキシレート、サルフェート、ホスフェート、ナイトレート、低級アルキルスルホネートならびにアリールスルホネートなどの対イオンを使用して形成される、非毒性アンモニウム、第四級アンモニウムおよびアミンカチオンが挙げられる。

【００３８】

特に言及がない限り、本明細書で示される構造はまた、該構造のすべての異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何（または配座））形態；例えば、各不斉中心についてＲ型およびＳ型配置、Ｚ型およびＥ型二重結合異性体ならびにＺ型およびＥ型配座異性体を含むことを意味する。したがって、本発明の化合物の単一の立体化学異性体ならびにエナンチオマー、ジアステレオマーおよび幾何（または配座）混合物は、本発明の範囲内である。特に言及がない限り、本発明の化合物のすべての互変異性形態は、本発明の範囲内である。加えて、特に言及がない限り、本明細書で示される構造はまた、１個またはそれを超える同位体濃縮原子の存在の点でのみ異なる化合物を含むことを意味する。例えば、本構造を有する化合物であって、重水素もしくは三重水素による水素の置換、または^{13}Cもしくは^{14}C濃縮炭素による炭素の置換を含む化合物は、本発明の範囲内である。このような化合物は、例えば、分析ツールとして、生物学的アッセイにおけるプローブとして、または本発明の治療剤として有用である。特定の実施形態では、提供される化合物の弾頭部分環Ａ（R^2）（R^3）は、１個またはそれを超える重水素原子を

含む。

【００３９】

本発明によって想定される置換基および可変部の組み合わせは、安定な化合物の形成をもたらすもののみである。本明細書で使用される「安定な」という用語は、製造を可能にするために十分な安定性を有する化合物であって、本明細書に詳述される目的（例えば、被験体への治療的投与もしくは予防的投与）に有用であるために十分な期間にわたって該化合物の完全性を維持する化合物を指す。

【００４０】

本明細書における可変部の任意の定義における化学基の列挙の記載は、その可変部が、列挙されている基の任意の単一の基または組み合わせであるという定義を含む。本明細書における可変部の実施形態の記載は、その実施形態が、任意の単一の実施形態、または任意の他の実施形態もしくはその一部との組み合わせであることを含む。

【００４１】

本明細書で使用される「生物学的サンプル」という用語は、限定されないが、細胞培養物またはその抽出物；哺乳動物から得られた生検材料またはその抽出物；および血液、唾液、尿、糞便、精液、涙または他の体液またはそれらの抽出物である。生物学的サンプルにおけるプロテインキナーゼ、例えばＭＫ２またはその突然変異体の活性の阻害は、当業者に公知の様々な目的に有用である。このような目的の例としては、限定されないが、輸血、臓器移植、生物標本の保存および生物学的アッセイが挙げられる。

【００４２】

本明細書で使用される「ＭＫ２に関連する疾患または障害」またはあるいは「ＭＫ２媒介性疾患または障害」は、ＭＫ２またはその突然変異体が役割を果たすことが公知であるかまたは疑われる任意の疾患または他の有害症状を意味する。

【００４３】

本明細書で使用される「被験体」という用語は、哺乳動物を意味し、ヒトおよび動物被験体、例えば家畜（例えば、ウマ、イヌ、ネコなど）を含む。「被験体」および「患者」という用語は、互換的に使用される。いくつかの実施形態では、「患者」または「被験体」は、動物、好ましくは哺乳動物、最も好ましくはヒトを意味する。

【００４４】

「薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクル」という用語は、非毒性の担体、アジュバントまたはビヒクルであって、それと共に製剤化される化合物の薬理学的活性を破壊しない担体、アジュバントまたはビヒクルを指す。本発明の組成物において使用され得る薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルとしては、限定されないが、イオン交換体、アルミナ、ステアリン酸アルミニウム、レシチン、血清タンパク質、例えばヒト血清アルブミン、緩衝物質、例えばリン酸塩、グリシン、ソルビン酸、ソルビン酸カリウム、飽和植物性脂肪酸の部分グリセリド混合物、水、塩または電解質、例えば硫酸プロタミン、リン酸水素二ナトリウム、リン酸水素カリウム、塩化ナトリウム、亜鉛塩、コロイド状シリカ、三ケイ酸マグネシウム、ポリビニルピロリドン、セルロース系物質、ポリエチレングリコール、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、ポリアクリレート、ワックス、ポリエチレン－ポリオキシプロピレン－ブロックポリマー、ポリエチレングリコールおよび羊毛脂が挙げられる。単一の剤形で組成物を生産するために担体材料と組み合わされ得る本発明の化合物の量は、処置される宿主、特定の投与様式などに応じて変動する。好ましくは、提供される組成物は、０．０１～約１００ｍｇ／ｋｇ被験体体重／日または約０．１ｍｇ／ｋｇ被験体体重／日～約５０ｍｇ／ｋｇ被験体体重／日、好ましくは約１ｍｇ／ｋｇ被験体体重／日～約２５ｍｇ／ｋｇ被験体体重／日の投与量の阻害剤を、これらの組成物を受ける患者に投与して所望の治療効果を得ることができるように製剤化される。組成物中の本発明の化合物の量はまた、組成物中の特定の化合物に依存する。

【００４５】

本明細書で使用される「単位剤形」という表現は、処置すべき被験体に適切な提供され

る化合物および／またはその組成物の物理的に別個の単位を指す。しかしながら、活性薬剤（すなわち、本発明の化合物および組成物）の総１日使用量は、健全な医学的判断の範囲内で主治医によって決定されると理解される。任意の特定の被験体（すなわち、患者）または生物体のための特定の有効用量レベルは、処置される障害および障害の重症度；用いられる特定の活性薬剤の活性；用いられる特定の組成物；被験体の年齢、体重、一般健康、性別および食事；用いられる特定の活性薬剤の投与時間、投与経路および排泄速度；処置期間、ならびに医学分野で周知の同様の要因を含む様々な要因に依存する。

【００４６】

本明細書で使用される「非経口」という用語は、皮下、静脈内、筋肉内、関節内、滑膜内、胸骨内、くも膜下腔内、肝内、病巣内および頭蓋内注射または注入技術を含む。

【００４７】

本明細書で使用される「治療有効量」は、所望の生物学的応答を引き起こす物質（例えば、治療剤、組成物および／または製剤）の量を意味する。いくつかの実施形態では、物質の治療有効量は、疾患、障害および／または症状を患っているかまたはこれらにかかりやすい被験体への投与レジメンの一環として投与した場合に、該疾患、障害および／または症状を処置し、診断し、予防しおよび／またはその発症を遅延させるために十分な量である。当業者によって理解されるように、物質の有効量は、所望の生物学的エンドポイント、送達すべき物質、標的細胞または組織などの要因に依存して変動し得る。例えば、疾患、障害および／または症状を処置するための製剤中の提供される化合物の有効量は、該疾患、障害および／または症状の１つまたはそれを超える症候または特徴を緩和し、改善し、軽減し、抑制し、予防し、その発症を遅延させ、その重症度を低減し、および／またはその発生を低減する量である。いくつかの実施形態では、「治療有効量」は、提供される化合物または提供される化合物を含有する組成物の少なくとも最小量であって、ＭＫ２媒介性疾患または障害の１つまたはそれを超える症候を処置するために十分な最小量である。

【００４８】

本明細書で使用される「処置」、「処置する」および「処置すること」という用語は、本明細書に記載される障害もしくは症状または該障害もしくは症状の１つもしくはそれを超える症候を部分的にまたは完全に緩和し、抑制し、その発症を遅延させ、予防し、改善し、および／または軽減することを指す。いくつかの実施形態では、処置は、１つまたはそれを超える症候が生じた後に施され得る。いくつかの実施形態では、「処置すること」という用語は、疾患または障害の進行を予防または停止することを含む。他の実施形態では、処置は、症候の非存在下で施され得る。例えば、処置は、症候の発症前に、感受性個体に施され得る（例えば、症候歴を考慮して、および／または遺伝因子もしくは他の感受性因子を考慮して）。処置はまた、症候が解消した後に、例えば、それらの再発を予防しまたは遅延させるために継続され得る。したがって、いくつかの実施形態では、「処置すること」という用語は、疾患または障害の再燃または再発を予防することを含む。

【００４９】

本明細書で使用される「阻害剤」という用語は、測定可能な親和性で標的プロテインキナーゼＭＫ２に結合し、および／またはこれを阻害する化合物と定義される。特定の実施形態では、阻害剤は、約５０μＭ未満、約１μＭ未満、約５００ｎＭ未満、約１００ｎＭ未満または約１０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$および／または結合定数を有する。

【００５０】

本明細書で使用される「測定可能な親和性」および「測定可能に阻害する」という用語は、本発明の化合物またはその組成物およびＭＫ２を含むサンプルと、前記化合物またはその組成物の非存在下でＭＫ２を含む同等サンプルとの間のＭＫ２活性の測定可能な変化を意味する。

【００５１】

本明細書で使用される「不可逆的」または「不可逆的阻害剤」という用語は、キナーゼに実質的に非可逆的に共有結合することができる阻害剤（すなわち、化合物）を指す。す

なわち、可逆的阻害剤は、キナーゼに結合することができる（しかし一般には、共有結合を形成することができない）ので、キナーゼから解離され得るのに対して、不可逆的阻害剤は、共有結合が生じたら、キナーゼに実質的に結合した状態であり続ける。不可逆的阻害剤は、通常、時間依存性を示し、それにより、該阻害剤が酵素と接触している時間と共に、阻害の程度が増加する。特定の実施形態では、不可逆的阻害剤は、共有結合の形成が生じたら、キナーゼに実質的に結合した状態であり続け、該タンパク質の寿命よりも長い期間にわたって、結合した状態であり続ける。

【００５２】

化合物が不可逆的阻害剤として作用するかを確認するための方法は、当業者に公知である。このような方法としては、限定されないが、キナーゼによる化合物の阻害プロファイルの酵素動態分析、阻害剤化合物の存在下で改変されたタンパク質薬物標的の質量分析の使用、「ウォッシュアウト」実験としても公知の不連続曝露、および酵素の共有結合的改変を示すための放射性標識阻害剤などの標識の使用、ならびに当業者に公知の他の方法が挙げられる。

【００５３】

本明細書で使用される「薬剤耐性」という用語は、標的タンパク質および／または標的タンパク質のアミノ酸配列および／または別のタンパク質のアミノ酸配列をコードする野生型核酸配列の変化であって、標的タンパク質に対する阻害剤の阻害効果を減少させるかまたは無効化する変化を指す。いかなる特定の理論にも束縛されないが、本発明の特定の化合物（すなわち、不可逆的キナーゼ阻害剤である化合物）は、薬剤耐性形態のプロテインキナーゼの有効な阻害剤であり得ると考えられる。

【００５４】

３．例示的な実施形態の説明：

本明細書に記載されるように、本発明は、ＭＫ２キナーゼの不可逆的阻害剤を提供する。いかなる特定の理論にも束縛されないが、本発明の化合物は、ＭＫ２キナーゼの結合ドメインにおける重要なシステイン残基に共有結合することができる部分を含むと考えられる。このような部分は、本明細書では「反応性部分」と称される。当業者は、ＭＫ２キナーゼおよびその突然変異体が、結合ドメインにおいてシステイン残基を有することを理解する。いかなる特定の理論にも束縛されないが、提供されるＭＫ２阻害剤上に存在する反応性部分が目的のシステインに近接すると、反応性部分によるそのシステインの共有結合的改変が促進されると考えられる。

【００５５】

目的のシステイン残基はまた、目的のシステインを含むＭＫ２キナーゼのアミノ酸配列の部分を同定することによって説明され得る。したがって、特定の実施形態では、ＭＫ２のＣｙｓ１４０は、Ｃｙｓ１４０がＭＫ２の以下のアミノ酸配列に埋め込まれたシステインであることを特徴とする：

配列番号１

【化９】

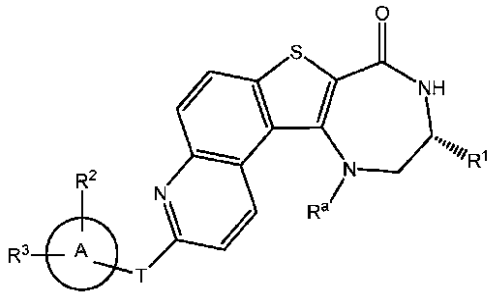
MLSNSQGQSPPVPFPAPAPPPQPPTPALPHPPAQPPPPPPQQFPQFHVKSGLQIKKNAII
DDYKVTSQVLGLGINGKVLQIFNKRTQEKFALKMLQDCPKARREVELHWRASQCPHIV
RIVDVYENLYAGRKCLLIVMECLDGGELFSRIQDRGDQAFTEREASEIMKSIGEAIQYLH
SINIAHRDVKPENLLYTSKRPNAILKLTDFGFAKETTSHNSLTTPCYTPYYVAPEVLGPEK
YDKSCDMWSLGVIMYILLCGYPPFYSNHGLAISPGMKTRIRMGQYEFPNPEWSEVSEEV
KMLIRNLLKTEPTQRMTITEFMNHPWIMQSTKVPQTPLHTSRVLKEDKERWEDVKEEM
TSALATMRVDYEQIKIKKIEDASNPLLLKRRKKARALEAAALAH

【００５６】

明確にするために、以下の簡潔なアミノ酸配列で、Ｃｙｓ１４０を示す：

配列番号２
【化１０】
NLYAGRKCLLIVME**C(140)**LDGGELFSRIQDR

【００５７】
配列番号１および２の両方において、システイン１４０は、下線付の太字で強調されている。
【００５８】
いくつかの実施形態では、本発明の化合物は、提供される化合物がＭＫ２のＣｙｓ１４０を共有結合的に改変することを特徴とする反応性部分を含む。
【００５９】
特定の実施形態では、本発明の化合物は、化合物がＭＫ２の標的Ｃｙｓ１４０を共有結合的に改変し、それにより、キナーゼを不可逆的に阻害することを特徴とする反応性部分を含む。
【００６０】
したがって、いくつかの実施形態では、提供されるＭＫ２阻害剤化合物上に存在する反応性部分は、システイン残基に共有結合し、それにより、酵素を不可逆的に阻害することができる。いくつかの実施形態では、システイン残基は、ＭＫ２のＣｙｓ１４０である。当業者は、本明細書で定義される様々な反応性部分がこのような共有結合に適切であることを認識する。このような反応性部分としては、限定されないが、本明細書に記載されるものおよび以下に示されているものが挙げられる。
【００６１】
一態様によれば、本発明は、式Ｉ：
【化１１】



Ｉ

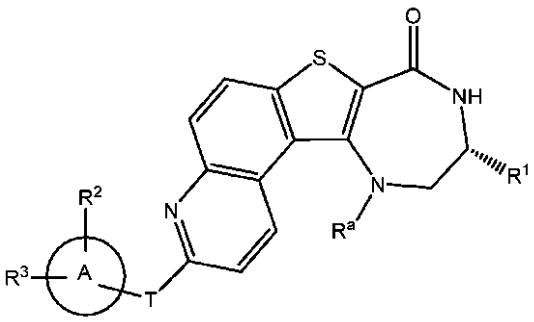
の化合物（式中：
環Ａは、フェニル、または１～３個の窒素を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－SO_2－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓｉ（R^4）$_2$－、－Ｐ（R^5）－、－Ｐ（Ｏ）$_2$－、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖１～３員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、該炭化水素鎖は、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており；
各Ｒは独立して、水素もしくは場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり、または：
同一の窒素上の２個のＲ基は該窒素と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～７員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；
R^aは、水素または場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり；
R^1は、－Ｒまたは－（CH_2）$_p$$R^x$であり；
ｐは、０、１、２または３であり；
R^xは、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－SO_2Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｎ（Ｒ）SO_2であり；

R^2は、ハロゲン、－ＣＮ、－ＳＲ^y、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^y、－ＳＯ$_2$Ｒ^y、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^y、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{y}または－ＯＰ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{y}であり；
各Ｒ^{y}は、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族または場合により置換されているフェニルから独立して選択され；
R^3は、水素、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃｙであり；
各R^4は独立して、水素、－ＯＲ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
各R^5は独立して、－ＯＲ、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
ｍおよびｎはそれぞれ独立して、０～４であり；ならびに
各Ｃｙは独立して、３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環から選択される場合により置換されている環である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【００６２】

いくつかの実施形態では、本発明は、式Ｉ’：

【化１２】



I’

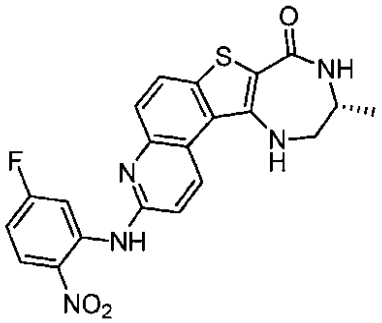
の化合物（式中：
環Ａは、フェニル、１～３個の窒素を有する５～６員単環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する８～１４員二環式ヘテロアリール環であり；
Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓｉ（Ｒ^4）$_2$－、－Ｐ（Ｒ^5）－、－Ｐ（Ｏ）$_2$－、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖１～３員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、該炭化水素鎖は、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており；
各Ｒは独立して、水素もしくは場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、または：
同一の窒素上の２個のＲ基は該窒素と一緒になって、窒素、酸素もしくは硫黄から選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～７員飽和もしくは部分不飽和複素環を形成し；
Ｒ^{a}は、水素または場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり；
R^1は、－Ｒまたは－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｒ^{x}であり；

ｐは、０、１、２または３であり；
R^xは、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－SO_2Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｎ（Ｒ）SO_2であり；
R^2は、ハロゲン、－ＣＮ、－SR^y、－Ｓ（Ｏ）R^y、－SO_2R^y、－OSO_2R^y、－ＯＣ（Ｏ）R^yまたは－ＯＰ（Ｏ）$_2$$OR^y$であり；
各R^yは、場合により置換されているC_{1-6}脂肪族または場合により置換されているフェニルから独立して選択され；
R^3は、水素、場合により置換されているC_{1-6}脂肪族、－ＣＮ、－NO_2、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙ、－（CH_2）$_n$－Ｏ－Ｃｙ、－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$、－（CH_2）$_m$ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（CH_2）$_n$－Ｃｙ、－（CH_2）$_n$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（CH_2）$_m$－Ｃｙであり；
各R^4は独立して、水素、－ＯＲ、C_{1-6}脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
各R^5は独立して、－ＯＲ、C_{1-6}脂肪族、フェニル、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環であり；
ｍおよびｎはそれぞれ独立して、０～４であり；ならびに
各Ｃｙは独立して、３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式炭素環、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環から選択される場合により置換されている環である）またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。

【００６３】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【化１３】

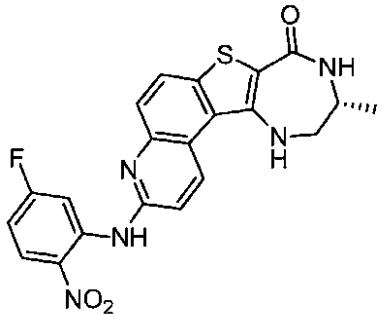


以外である式Ｉの化合物を提供する。

【００６４】

いくつかの実施形態では、本発明は、

【化１４】



以外である式Ｉ’の化合物を提供する。

【００６５】

上記で一般に定義され、全体を通して議論されているように、各Ｒ○は独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、－ＣＨ$_2$－（５～６員ヘテロアリール環）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり；Ｒ○は、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｒ●、－（ハロＲ●）、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＣＨ（ＯＲ●）$_2$；－Ｏ（ハロＲ●）、－ＣＮ、－Ｎ$_3$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）Ｒ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＳＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＳＨ、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨ$_2$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＨＲ●、－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＮＲ●$_2$、－ＮＯ$_2$、－ＳｉＲ●$_3$、－ＯＳｉＲ●$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（Ｃ$_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●または－ＳＳＲ●で置換されていてもよく；または、独立して出現する２個のＲ○はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。いくつかのこのような実施形態では、各Ｒ●は非置換であるか、または「ハロ」が前置きされる場合には１個もしくはそれを超えるハロゲンで置換されており、Ｃ$_{1-4}$脂肪族、－ＣＨ$_2$Ｐｈ、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_{0-1}$Ｐｈ、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環から独立して選択される。

【００６６】

上記で一般に定義されているように、Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓｉ（Ｒ^4）$_2$－、－Ｐ（Ｒ^5）－、－Ｐ（Ｏ）$_2$－、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖１～３員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、炭化水素鎖は、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており、各Ｒは独立して、水素または場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－または－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｔは、－ＮＨ－である。他の実施形態では、Ｔは、－Ｏ－である。他の実施形態では、Ｔは、－Ｓ－である。いくつかの実施形態では、Ｔは、－Ｎ（Ｒ）であり、Ｒは、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｔは、－Ｎ（ＣＨ$_3$）－である。いくつかの実施形態では、Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－であり、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ○）$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ○は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－であり、Ｒは、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ○）$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ○は、水素またはＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｔは、－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ○）$_2$）－または－Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＲ○）－であり、Ｒ○は、水素またはＣ$_{1-6}$脂肪族である。特定の実施形態では、Ｔは、以下の表１に示されている化合物上に存在するＴ部分から選択される。

【００６７】
いくつかの実施形態では、Ｔは、－Ｎ（Ｒ）－、－Ｏ－、－Ｓ－、－Ｓ（Ｏ）－、－ＳＯ$_2$－、－Ｃ（Ｓ）－、－Ｓｉ（Ｒ^4）$_2$－、－Ｐ（Ｒ^5）－、－Ｐ（Ｏ）$_2$－、二価３～７員シクロアルキレン、または二価飽和直鎖もしくは分枝鎖１～３員炭化水素鎖から選択される二価部分であり、炭化水素鎖は、ハロゲン、－Ｒ、重水素、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており、各Ｒは独立して、水素または場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｔは、二価３～７員シクロアルキレンまたは二価飽和直鎖もしくは分枝鎖１～３員炭化水素鎖であり、炭化水素鎖は、ハロゲン、－Ｒ、重水素、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており、各Ｒは独立して、水素または場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｔは、二価３～７員シクロアルキレンである。いくつかの実施形態では、Ｔは、シクロプロピレンである。いくつかの実施形態では、Ｔは、１，１－シクロプロピレンである。いくつかの実施形態では、Ｔは、二価飽和直鎖または分枝鎖１～３員炭化水素鎖であり、炭化水素鎖は、ハロゲン、－Ｒ、重水素、オキソまたは－ＯＲで場合により置換されており、各Ｒは独立して、水素または場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｔは、－ＣＦ$_2$－、－Ｃ（Ｍｅ）$_2$－または－ＣＤ$_2$－である。

【００６８】
上記で一般に定義されているように、Ｒ^{a}は、水素または場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{a}は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{a}は、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{a}は、メチルである。

【００６９】
上記で一般に定義されているように、Ｒ^{1}は、－Ｒまたは－（ＣＨ$_2$）$_p$Ｒ^{x}であり、ｐは、０、１、２または３であり、Ｒ^{x}は、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－ＯＲ、－ＳＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃ（Ｏ）Ｒ、－Ｎ（Ｒ）Ｃ（Ｏ）Ｒ、－ＳＯ$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｎ（Ｒ）ＳＯ$_2$である。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｒ、－ＣＨ$_2$ＯＲまたは－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ）$_2$である。

【００７０】
いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－Ｒであり、－Ｒは、場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、メチルである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｒ^{x}であり、Ｒ^{x}は、－ＯＲまたは－Ｎ（Ｒ）$_2$である。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＮＨ$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＮＨＣＨ$_3$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、－ＣＨ$_2$ＯＨである。特定の実施形態では、Ｒ^{1}は、以下の表１に示されている化合物上に存在するＲ^{1}部分から選択される。

【００７１】
上記で一般に定義されているように、環Ａは、フェニル、または１～３個の窒素を有する５～６員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、フェニル、または１～３個の窒素を有する５～６員単環式ヘテロアリール環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する８～１４員二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、フェニルである。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～３個の窒素を有する５～６員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する８～１４二環式ヘテロアリール環である。

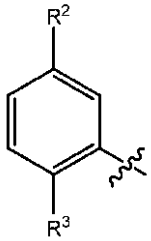
【００７２】
特定の実施形態では、環Ａは、フェニルであり、Ｒ^{3}は、電子求引基である。当業者は、Ｒ^{3}の定義によって包含される特定の部分が電子求引基であることを認識する。したがって、いくつかの実施形態では、環Ａは、フェニルであり、Ｒ^{3}は、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ

または－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙから選択される。いくつかの実施形態では、環Ａは、フェニルであり、Ｒ^{3}は、－ＣＮ、ハロゲン、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙから選択される。特定の実施形態では、環Ａは、フェニルであり、Ｒ^{3}は、水素、場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃｙである。特定の実施形態では、環Ａは、フェニルであり、Ｒ^{3}は、水素、場合により置換されている$Ｃ_{1-6}$脂肪族、－ＣＮ、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_{2}$）$_{n}$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（ＣＨ$_{2}$）$_{m}$－Ｃｙである。特定の実施形態では、環Ａは、フェニルであり、Ｒ^{3}は、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$またはハロゲンから選択される。特定の実施形態では、環Ａは、フェニルであり、Ｒ^{3}は、－ＣＮまたはハロゲンから選択される。

【００７３】

いくつかの実施形態では、環Ａは、フェニルであり、Ｒ^{2}は、フェニル環のメタ位にあり、Ｒ^{3}は、フェニル環のオルト位にある。いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化１５】

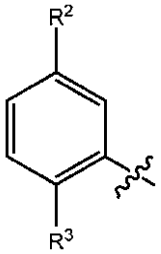


（式中、Ｒ^{2}は、上記および本明細書で定義されるとおりであり、Ｒ^{3}は、電子求引基であり、波線は、Ｔに対する環Ａの結合点を示す）である。

【００７４】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化１６】

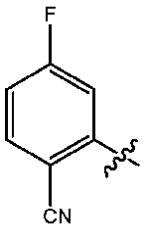


（式中、Ｒ^{2}は、ハロゲンであり、Ｒ^{3}は、－ＣＮであり、波線は、Ｔに対する環Ａの結合点を示す）である。

【００７５】

いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化１７】



（式中、波線は、Ｔに対する環Ａの結合点を示す）である。

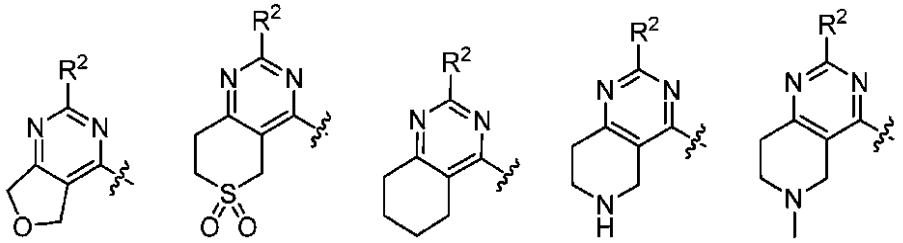
【００７６】

いくつかの実施形態では、環Ａは、１～３個の窒素を有する５～６員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～３個の窒素を有する５員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、１～３個の窒素を有する６員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、ピリジルである。いくつかの実施形態では、環Ａは、ピリミジニルである。いくつかの実施形態では、環Ａは、ピリダジニルである。いくつかの実施形態では、環Ａは、ピラジニルである。いくつかの実施形態では、環Ａは、トリアジニルである。

【００７７】

いくつかの実施形態では、環Ａは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する８～１４員二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～４個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される２～３個のヘテロ原子を有する９～１０員二環式ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、環Ａは、

【化１８】



から選択される。

【００７８】

上記で一般に定義されているように、R^2は、ハロゲン、－ＣＮ、－SR^y、－Ｓ（Ｏ）R^y、－SO_2R^y、－OSO_2R^y、－ＯＣ（Ｏ）R^yまたは－ＯＰ（Ｏ）$_2OR^y$であり、各R^yは、場合により置換されているC_{1-6}脂肪族または場合により置換されているフェニルから独立して選択される。当業者は、R^2の定義によって包含される部分が脱離基であることを認識する。脱離基は、当技術分野で周知である（例えば、“Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，”Ｊｅｒｒｙ Ｍａｒｃｈ，４th Ｅｄ．，ｐｐ．３５１－３５７，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，Ｎ．Ｙ．（１９９２）を参照のこと）。いくつかの実施形態では、R^2は、ハロゲンである。いくつかの実施形態では、R^2は、フルオロである。特定の実施形態では、R^2は、クロロである。いくつかの実施形態では、R^2は、－SR^yまたは－SO_2R^yである。いくつかの実施形態では、R^2は、－SR^yまたは－SO_2R^yであり、R^yは、場合により置換されているC_{1-6}脂肪族である。いくつかの実施形態では、R^2は、－SCH_3または－SO_2CH_3である。いくつかの実施形態では、R^2は、以下の表１に示されている化合物上に存在するR^2部分から選択される。

【００７９】

上記で一般に定義されているように、R^3は、水素、場合により置換されているC_{1-}

$_6$脂肪族、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_n$－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃｙであり、各ｎは独立して、０、１、２、３または４であり、各Ｃｙは独立して、３～９員飽和もしくは部分不飽和炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和複素環、フェニル、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する５～６員ヘテロアリール環、７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式炭素環、または窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環から選択される場合により置換されている環である。

【００８０】

いくつかの実施形態では、Ｃｙは、場合により置換されている３～９員飽和または部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、場合により置換されている３～７員飽和または部分不飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、場合により置換されている３～７員飽和炭素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、場合により置換されているシクロプロピルまたはシクロヘキシル環である。

【００８１】

いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和または部分不飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～７員飽和または部分不飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている５～６員飽和または部分不飽和単環式複素環である。

【００８２】

いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている４～６員飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から選択される１個のヘテロ原子を有する場合により置換されている４員飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～２個のヘテロ原子を有する場合により置換されている５員飽和複素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている６員飽和複素環である。特定の実施形態では、Ｃｙは、オキセタニル、テトラヒドロフラニル、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される場合により置換されている基である。

【００８３】

いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～７員部分不飽和複素環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｃｙは、３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラニルまたは１，２，３，６－テトラヒドロピリジニルである。

【００８４】

いくつかの実施形態では、Ｃｙは、場合により置換されているフェニルである。

【００８５】

いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている５～６員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、場合により置換されているピリジルである。

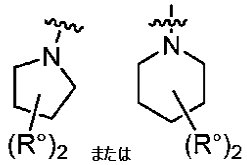
【００８６】

いくつかの実施形態では、Ｃｙは、場合により置換されている７～１２員飽和または部

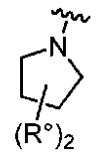
分不飽和縮合または架橋二環式炭素環である。
【００８７】
いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている７～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている８員飽和架橋二環式複素環である。いくつかのこのような実施形態では、Ｃｙは、（１Ｒ，５Ｓ）－３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクチル（すなわち、構造
【化１９】



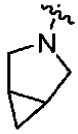
を有する部分）である。
【００８８】
いくつかの実施形態では、Ｃｙの置換可能な炭素原子は、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｎ（Ｒ$^{○}$）$_2$で場合により置換されており、Ｒ$^{○}$は、水素、またはハロゲンもしくは－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ$^{●}$で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ$^{●}$は、Ｃ$_{1-4}$脂肪族であり；または：独立して出現する２個のＲ$^{○}$はそれらの介在原子と一緒になって、窒素、酸素または硫黄から選択される０～１個のヘテロ原子を有する３～６員環飽和環を形成する。
【００８９】
いくつかの実施形態では、Ｃｙの置換可能な窒素原子は、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ†で場合により置換されており、Ｒ†は、水素またはＣ$_{1-6}$脂肪族である。
【００９０】
いくつかの実施形態では、Ｃｙは、
【化２０】



（式中、各Ｒ$^{○}$は、Ｃ$_{1-6}$脂肪族である）である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、
【化２１】

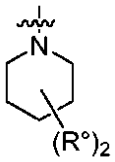


（式中、各Ｒ$^{○}$は、Ｃ$_{1-6}$脂肪族であり、出現する２個のＲ$^{○}$はそれらの介在原子と一緒になって、窒素、酸素または硫黄から選択される０～１個のヘテロ原子を有する３～４員環飽和環を形成する）である。いくつかのこのような実施形態では、Ｃｙは、３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキシル（すなわち、構造
【化２２】



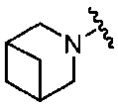
を有する部分）である。いくつかの実施形態では、Ｃｙは、

【化２３】



（式中、各Ｒ○は、Ｃ１－６脂肪族であり、出現する２個のＲ○はそれらの介在原子と一緒になって、窒素、酸素または硫黄から選択される０～１個のヘテロ原子を有する３～４員環飽和環を形成する）である。いくつかのこのような実施形態では、Ｃｙは、３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプチル（すなわち、構造

【化２４】

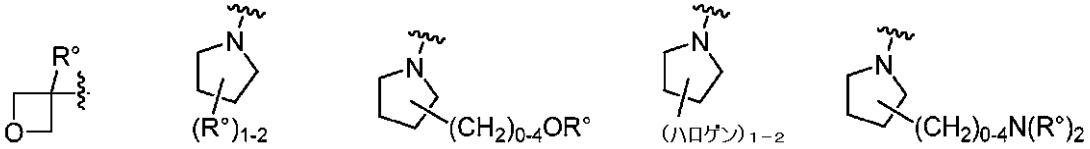


を有する部分）である。

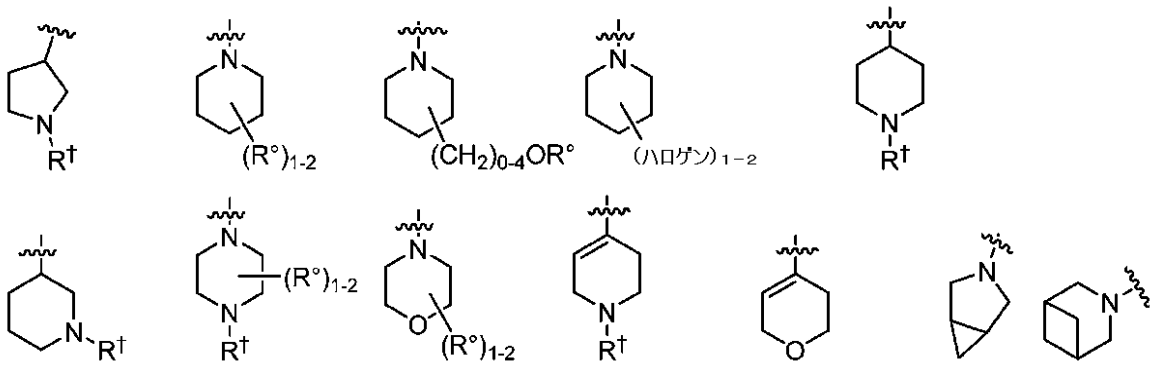
【００９１】

特定の実施形態では、Ｃｙは、

【化２５－１】



【化２５－２】



から選択される。

【００９２】

当業者は、Ｒ３の定義が電子求引基（例えば、－ＣＮ、－ＮＯ２、ハロゲンなど）および可溶化基（例えば、－Ｎ（Ｒ）２、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－Ｃｙ、－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ２）ｎ－Ｃｙ、－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－（ＣＨ２）ｍ－Ｃｙなど）を含むことを認識する。したがって、いくつかの実施形態では、Ｒ３は、電子求引基である。他の実施形態では、Ｒ３は、可溶化基である。

【００９３】

いくつかの実施形態では、Ｒ３は、水素である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は、場合により置換されているＣ１－６脂肪族、－ＣＮ、－ＮＯ２、ハロゲン、－ＯＲ、－Ｎ（Ｒ）２、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）２、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ、－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙ、－Ｏ－（ＣＨ２）ｎ－Ｃｙ、－（ＣＨ２）ｎ－Ｏ－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｎ（Ｒ）－（ＣＨ２）ｎ－Ｃｙ、－（ＣＨ２）ｎ－Ｎ（Ｒ）－Ｃｙまたは－（ＣＨ２）ｍ－Ｃｙである。いくつかの実施形態では、Ｒ３は、場合により置換されているＣ１－６脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ３は、－（ＣＨ２）ｎ

－Ｏ－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃｙ、－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$Ｎ（Ｒ$^○$）$_2$または－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$ＯＲ$^○$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$Ｎ（Ｒ$^○$）$_2$で場合により置換されているＣ$_{1－6}$脂肪族である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^○$は、水素または場合により置換されているＣ$_{1－6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$ＳＯ$_2$Ｒ$^○$、－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$ＯＲ$^○$または－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$Ｎ（Ｒ$^○$）$_2$で場合により置換されているＣ$_{1－6}$脂肪族であり、Ｒ$^○$は、水素または場合により置換されているＣ$_{1－6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$ＯＲ$^○$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$ＳＯ$_2$Ｒ$^○$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_{0－4}$Ｎ（Ｒ$^○$）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_{1－4}$Ｎ（Ｒ$^○$）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^○$）$_2$である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｎ（Ｒ$^○$）$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＲ$^○$または－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$Ｒ$^○$である。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^○$は、－ＣＮ、ハロゲンまたは－（ＣＨ$_2$）$_{0－2}$ＯＲ$^●$で場合により置換されているＣ$_{1－6}$脂肪族であり、Ｒ$^●$は、Ｃ$_{1－4}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨＦ$_2$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＤ$_2$ＣＤ$_3$、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$Ｆ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＣＮ、－ＣＨ$_2$ＯＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$ＳＯ$_2$ＣＨ$_3$、－ＣＨ$_2$ＮＨＣ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）Ｃ（ＣＨ$_3$）$_3$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_2$ＣＨ（ＣＨ$_3$）$_2$）$_2$、－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$または－ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$である。

【００９４】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃｙであり、Ｃｙは、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【００９５】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$Ｃｙであり、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている５～６員飽和または部分不飽和複素環である。

【００９６】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－（ＣＨ$_2$）$_m$－Ｃｙであり、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている７～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環である。

【００９７】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｃｙである。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｃｙであり、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている５～６員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｃｙであり、Ｃｙは、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている７～１２員ヘテロアリール環である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｃｙであり、Ｃｙは、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【００９８】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＣＨ$_2$ＯＨ、－ＣＨ$_2$ＯＣＨ$_3$および－ＣＨ$_3$から選択される場合により置換されているＣ$_{1－6}$脂肪族である。

【００９９】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－ＯＲであり、Ｒは、場合により置換されているＣ$_{1－6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$ＯＣＨ$_3$、－Ｏ（ＣＨ$_2$）$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$および－ＯＣＨ$_3$から選択される。

【０１００】

いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｎ（Ｒ）$_2$であり、Ｒは、場合により置換されているＣ$_{1－6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、Ｒ^{3}は、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$である

。

【０１０１】

特定の実施形態では、R^3は、ハロゲン、－ＣＮ、NO_2、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｃ（Ｏ）ＯＲである。いくつかの実施形態では、R^3は、ハロゲン、－ＣＮまたはNO_2である。いくつかの実施形態では、R^3は、フルオロ、クロロまたはブロモである。特定の実施形態では、R^3は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$または－Ｃ（Ｏ）ＯＲであり、各Ｒは、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、R^3は、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）OCH_2CH_3および－ＯＣ（Ｏ）CH_3から選択される。特定の実施形態では、R^3は、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）OCH_3、－Ｃ（Ｏ）OCH_2CH_3および－ＯＣ（Ｏ）CH_3から選択される。

【０１０２】

特定の実施形態では、R^3は、－Ｃｙ、－（CH_2）$_m$－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－ＯＲ、－Ｏ－Ｃｙまたは－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙであり、Ｒ、ｎ、ｍおよび－Ｃｙはそれぞれ、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０１０３】

いくつかの実施形態では、R^3は、－Ｃｙ、－（CH_2）$_m$－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙまたは－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙであり、各－Ｃｙは独立して、３～７員飽和または部分不飽和炭素環から選択される場合により置換されている環である。いくつかの実施形態では、R^3は、－Ｃｙ、－（CH_2）$_m$－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙまたは－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙであり、各－Ｃｙは、場合により置換されているシクロプロピル環である。

【０１０４】

いくつかの実施形態では、R^3は、－Ｃｙ、－（CH_2）$_m$－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙまたは－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙであり、各－Ｃｙは独立して、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する４～７員飽和または部分不飽和複素環から選択される場合により置換されている環である。いくつかの実施形態では、R^3は、－Ｃｙ、－（CH_2）$_m$－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙまたは－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙであり、各－Ｃｙは独立して、オキセタニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される場合により置換されている環である。いくつかの実施形態では、R^3は、－Ｃｙ、－（CH_2）$_m$－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）－Ｃｙ、－Ｃ（Ｏ）－Ｃｙ、－Ｏ－Ｃｙまたは－Ｏ－（CH_2）$_n$－Ｃｙであり、各－Ｃｙは独立して、オキセタニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、ピペラジニルおよびモルホリニルから選択される場合により置換されている環である。いくつかの実施形態では、R^3は、－（CH_2）$_m$－Ｃｙ、または－（CH_2）$_{0-4}$$OR^{○}$で置換されている$C_{1-6}$脂肪族である。いくつかの実施形態では、$R^3$は、－$CH_2$Ｃｙまたは－$CH_2$$OR^{○}$である。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、R^3は、－（CH_2）$_m$－Ｃｙまたは－（CH_2）$_m$ＯＲである。いくつかの実施形態では、R^3は、－CH_2Ｃｙまたは－CH_2ＯＲである。いくつかの実施形態では、R^3は、－（CH_2）$_m$－Ｃｙであり、Ｃｙは、場合により置換されているピペリジニルである。

【０１０５】

上記で一般に定義されているように、ｍおよびｎはそれぞれ独立して、０～４である。いくつかの実施形態では、ｍは、１～２である。いくつかの実施形態では、ｍは、１である。いくつかの実施形態では、ｍは、２である。いくつかの実施形態では、ｎは、１～２である。いくつかの実施形態では、ｎは、１である。いくつかの実施形態では、ｎは、２である。

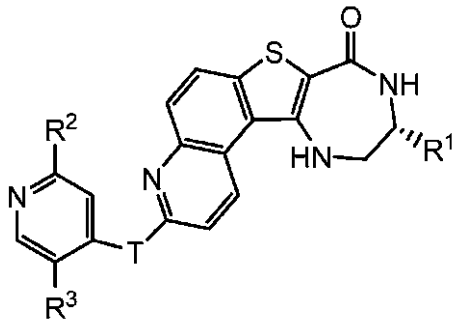
【０１０６】

いくつかの実施形態では、R^3は、以下の表１に示されている化合物上に存在するR^3部分から選択される。

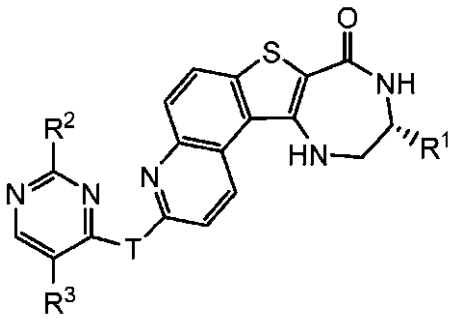
【０１０７】

いくつかの実施形態では、本発明は、式ＩＩ、ＩＩＩ、ＩＶ、ＶまたはＶＩのいずれか１つの化合物：

【化２６－１】

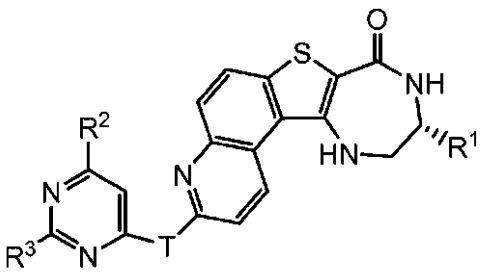


II

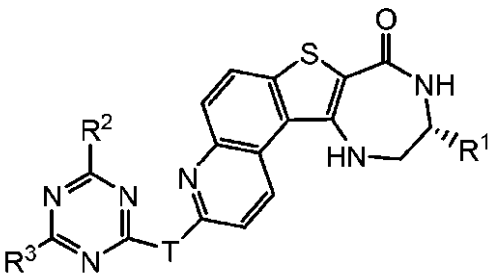


III

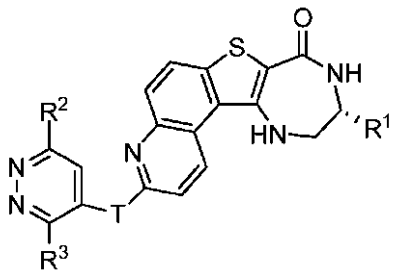
【化２６－２】



IV



V



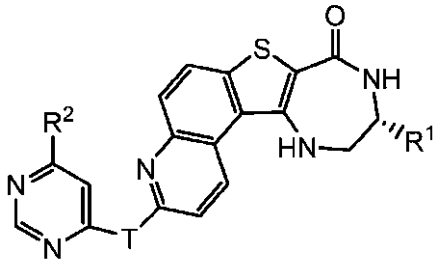
VI

（式中、R^1、Ｔ、R^2およびR^3はそれぞれ、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである）またはそれらの薬学的に許容され得る塩を提供する。

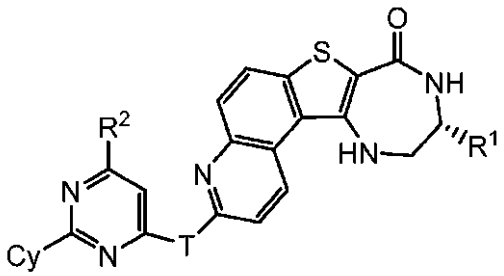
【０１０８】

いくつかの実施形態では、本発明は、式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩまたはＸＩＩのいずれか１つの化合物：

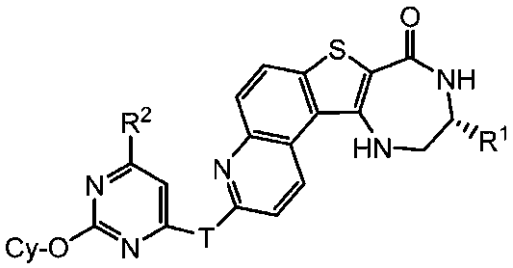
【化２７－１】



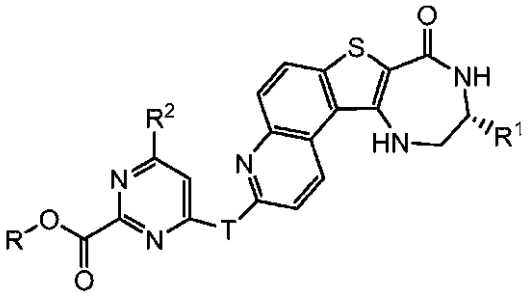
VII



VIII

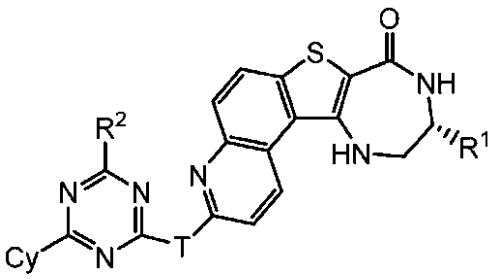


IX

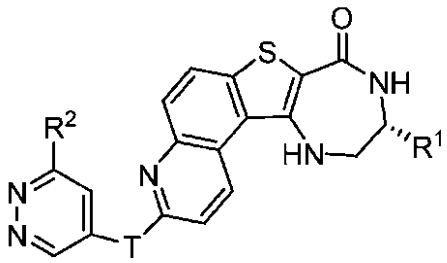


X

【化２７－２】



XI



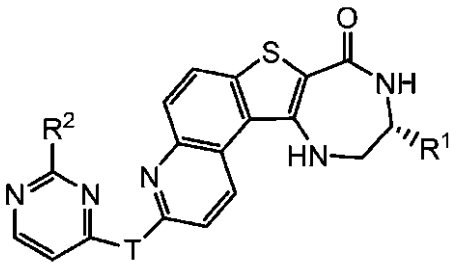
XII

（式中、Ｒ^{1}、Ｔ、Ｒ^{2}、Ｒおよび－Ｃｙはそれぞれ、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである）またはそれらの薬学的に許容され得る塩を提供する。

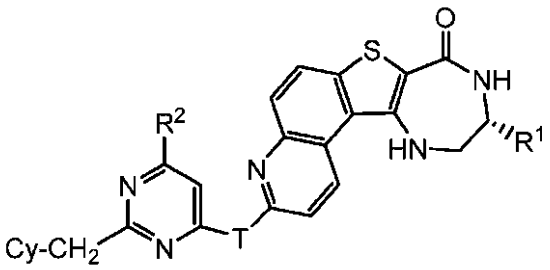
【０１０９】

いくつかの実施形態では、本発明は、式ＸＩＩＩ、ＸＩＶ、ＸＶ、ＸＶＩ、ＸＶＩＩ、ＸＶＩＩＩ、ＸＩＸ、ＸＸ、ＸＸＩまたはＸＸＩＩのいずれか１つの化合物：

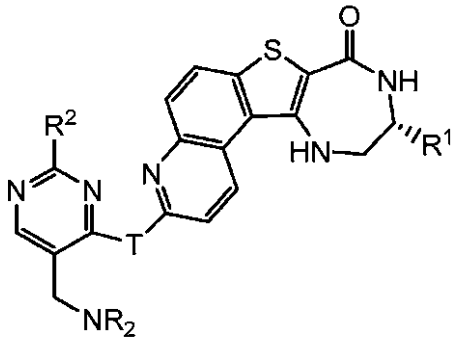
【化２８－１】



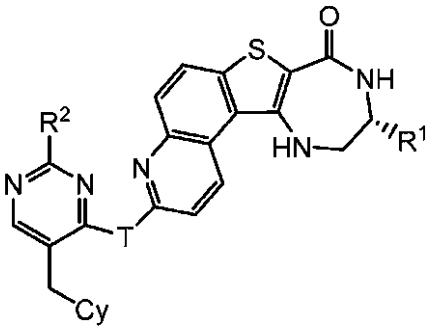
XIII



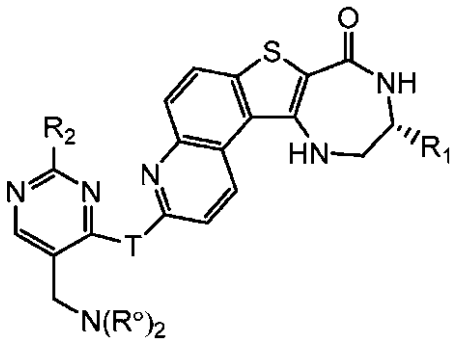
XIV

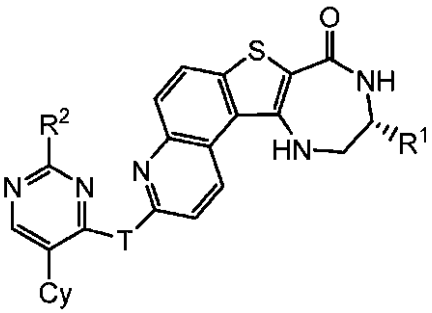


XVI



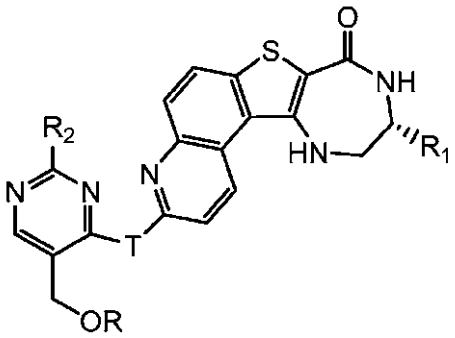
XVII



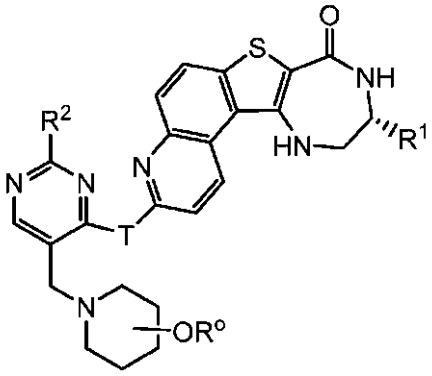


【化２８－２】

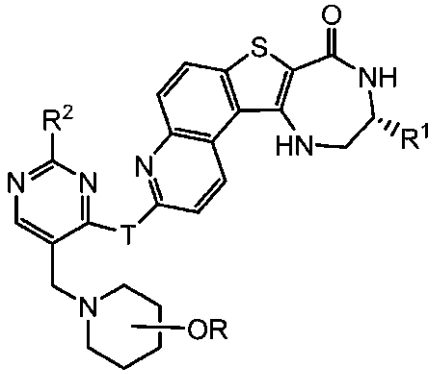
XVIII



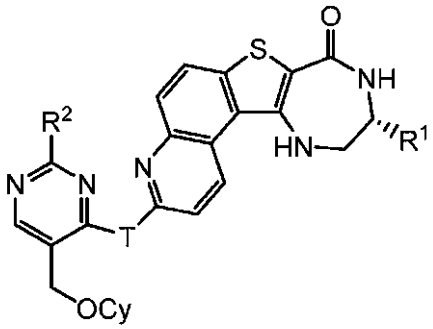
XIX



XX

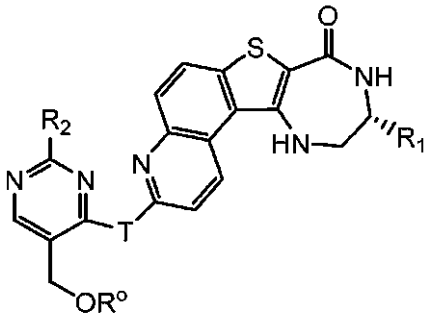


XXI



XXII

XXIII



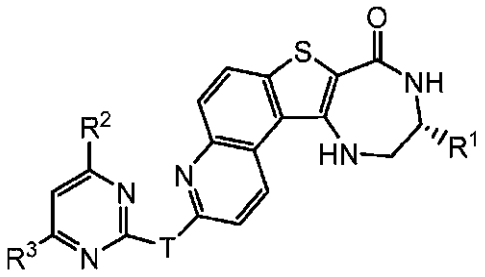
XXIV

（式中、Ｒ[1]、Ｔ、Ｒ[2]、Ｒ、Ｒ○および－Ｃｙはそれぞれ、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである）またはそれらの薬学的に許容され得る塩を提供する。

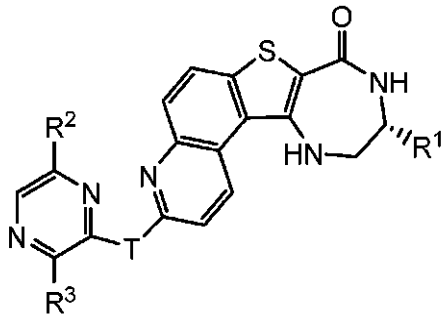
【０１１０】

いくつかの実施形態では、本発明は、式ＸＸＶまたはＸＸＶＩのいずれか１つの化合物：

【化２９】



XXV



XXVI

を提供する。

【０１１１】

特定の実施形態では、本発明は、式Ｉ～ＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＶＩＩ～ＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＩＩ、ＩＩＩまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＩＩ、ＩＶまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＩＩＩ、ＩＶまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＩＩＩ、ＩＶまたはＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＩＩＩ、Ｖまたは ＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＶＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＶＩＩＩ、Ｘ、ＸＩまたはＸＩＩＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＸＸまたはＸＸＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＸＶＩＩまたはＸＶＩＩＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、式ＸＸＶまたはＸＸＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。

【０１１２】

特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式Ｉ～ＸＸＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式Ｉ～ＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式Ｉ～ＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＶＩＩ～ＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＩＩ、ＩＩＩまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＩＩ、ＩＶまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＩＩＩ、ＩＶまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＩＩＩ、ＩＶまたはＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＩＩＩ、Ｖまたは ＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、

本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＶＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－である式ＶＩＩＩ、Ｘ、ＸＩまたはＸＩＩＩのいずれか１つの化合物を提供する。

【０１１３】

特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式Ｉ～ＸＸＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式Ｉ～ＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式Ｉ～ＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＶＩＩ～ＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＩＩ、ＩＩＩまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＩＩ、ＩＶまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＩＩＩ、ＩＶまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＩＩＩ、ＩＶまたはＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＩＩＩ、ＶまたはＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＶＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－ＮＨ－である式ＶＩＩＩ、Ｘ、ＸＩまたはＸＩＩＩのいずれか１つの化合物を提供する。

【０１１４】

特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式Ｉ～ＸＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式Ｉ～ＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式Ｉ～ＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＶＩＩ～ＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＩＩ、ＩＩＩまたはＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＩＩ、ＩＩＩまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＩＩ、ＩＶまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＩＩＩ、ＩＶまたはＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＩＩＩ、ＩＶまたはＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＩＩＩ、ＶまたはＶＩのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、Ｘ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＶＩＩ、ＶＩＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＶＩＩ、ＩＸ、ＸＩＩ、ＸＩＩＩまたはＸＩＶのいずれか１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がクロロまたはフルオロである式ＶＩＩＩ、Ｘ、ＸＩまたはＸＩＩＩのいずれか１つの化合物を提供する。

【０１１５】

特定の実施形態では、本発明は、R^2がハロゲンである式Ｉ、Ｉ’またはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がハロゲンである式Ｉまたは

ＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^2がハロゲンである式Ｉ’の化合物を提供する。

【０１１６】

特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－であり、R^2がハロゲンである式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－であり、R^2がハロゲンであり、R^3が－CH_2Ｃｙである式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－であり、R^2がハロゲンであり、R^3が－$(CH_2)_m$Ｃｙ、－$(CH_2)_n$ＯＣｙ、または－$(CH_2)_{0-4}$Ｎ（$R^{○}$）$_2$もしくは－$(CH_2)_{0-4}$Ｏ$R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。

【０１１７】

特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－であり、R^2がハロゲンである式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－であり、R^2がハロゲンであり、R^3が－CH_2Ｃｙである式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｔが－Ｏ－であり、R^2がハロゲンであり、R^3が－$(CH_2)_m$Ｃｙ、－$(CH_2)_n$ＯＣｙ、－$(CH_2)_m$Ｎ（Ｒ）$_2$または－$(CH_2)_m$ＯＲである式Ｉ’の１つの化合物を提供する。

【０１１８】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_m$Ｃｙ、－$(CH_2)_n$ＯＣｙ、または－$(CH_2)_{0-4}$Ｎ（$R^{○}$）$_2$もしくは－$(CH_2)_{0-4}$Ｏ$R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が$-(CH_2)_{0-4}$Ｎ（$R^{○}$）$_2$または$-(CH_2)_{0-4}$Ｏ$R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{○}$が、水素、C_{1-6}脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり、$R^{○}$が、ハロゲン、－ＣＮまたは－$(CH_2)_{0-2}$Ｏ$R^{●}$で場合により置換されており、$R^{●}$が、C_{1-4}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_m$Ｃｙ、または－$(CH_2)_{0-4}$Ｏ$R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が、－$(CH_2)_m$Ｃｙ、または－$(CH_2)_{0-4}$Ｏ$R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{○}$が、水素、C_{1-6}脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり、$R^{○}$が、ハロゲン、－ＣＮまたは－$(CH_2)_{0-2}$Ｏ$R^{●}$で場合により置換されており、$R^{●}$が、C_{1-4}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_m$Ｃｙである式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_n$ＯＣｙである式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、R^3が、－$(CH_2)_{0-4}$Ｎ（$R^{○}$）$_2$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、本発明は、R^3が、－$(CH_2)_{0-4}$Ｎ（$R^{○}$）$_2$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{○}$が、水素、C_{1-6}脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して

選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり、R○が、－（CH_2）$_{0-2}$OR●で場合により置換されており、R●が、C_{1-4}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、R^3が、－（CH_2）$_{0-4}$OR○で置換されているC_{1-6}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、R○は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。いくつかの実施形態では、本発明は、R^3が、－（CH_2）$_{0-4}$OR○で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、R○が、水素、C_{1-6}脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり、R○が、ハロゲン、－ＣＮまたは－（CH_2）$_{0-2}$OR●で場合により置換されており、R●が、C_{1-4}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が、－（CH_2）$_m$Ｃｙ、－（CH_2）$_n$ＯＣｙ、または－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（R○）$_2$もしくは－（CH_2）$_{0-4}$OR○で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、R○が独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、－CH_2Ｐｈ、－Ｏ（CH_2）$_{0-1}$Ｐｈ、－CH_2－（５～６員ヘテロアリール環）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり；R○が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}$R●、－（ハロR●）、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、－（CH_2）$_{0-2}$OR●、－（CH_2）$_{0-2}$ＣＨ（OR●）$_2$；－Ｏ（ハロR●）、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）R●、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）OR●、－（CH_2）$_{0-2}$SR●、－（CH_2）$_{0-2}$ＳＨ、－（CH_2）$_{0-2}$$NH_2$、－（$CH_2$）$_{0-2}$ＮＨR●、－（$CH_2$）$_{0-2}$ＮR●$_2$、－$NO_2$、－ＳｉR●$_3$、－ＯＳｉR●$_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳR●、－（$C_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）OR●または－ＳＳR●で置換されていてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、R●は、C_{1-4}脂肪族である。

【０１１９】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙ、－（CH_2）$_n$ＯＣｙ、－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$または－（CH_2）$_m$ＯＲである式Ｉ’の１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＣｙまたはＯＣｙである式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$または－（CH_2）$_m$ＯＲである式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＣｙまたはＯＲである式Ｉ’の１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙである式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_n$ＯＣｙである式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかの実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＯＲである式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙ、－（CH_2）$_n$ＯＣｙ、－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$または－（CH_2）$_m$ＯＲであり、各Ｒが独立して、水素またはC_{1-6}脂肪族であり、前記脂肪族または前記Ｃｙが、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}$R○；－（CH_2）$_{0-4}$OR○；－Ｏ（CH_2）$_{0-4}$R○、－Ｏ－（CH_2）$_{0-4}$Ｃ（Ｏ）OR○；－（CH_2）$_{0-4}$ＣＨ（OR○）$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$SR○；－（CH_2）$_{0-4}$Ｐｈ（これは、R○で置換されていてもよい）；－（CH_2）$_{0-4}$Ｏ（CH_2）$_{0-1}$Ｐｈ（これは、R○で置換されていてもよい）；－ＣＨ＝ＣＨＰｈ（これは、R○で置換されていてもよい）；－（CH_2）$_{0-4}$Ｏ（CH_2）$_{0-1}$－ピリジル（これは、R○で置換されていてもよい）；－NO_2；－ＣＮ；－N_3；－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（R○）$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（R○）Ｃ（Ｏ）R○；－Ｎ（R○）Ｃ（Ｓ）R○；－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（R○）Ｃ（Ｏ）ＮR○$_2$；－Ｎ（R○）Ｃ（Ｓ）ＮR○$_2$；－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（R○）Ｃ（Ｏ）OR○；－Ｎ（R○）Ｎ（R○）Ｃ（Ｏ）R○；－Ｎ（R○）Ｎ（R○）Ｃ（Ｏ）ＮR○$_2$；－Ｎ（R○）Ｎ（R○）Ｃ（Ｏ）OR○；－（Ｃ

$H_2)_{0-4}C(O)R^{○}$；－$C(S)R^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)OR^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)SR^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)OSiR^{○}_3$；－$(CH_2)_{0-4}OC(O)R^{○}$；－$OC(O)(CH_2)_{0-4}SR^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}SC(O)R^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}C(O)NR^{○}_2$；－$C(S)NR^{○}_2$；－$C(S)SR^{○}$；－$SC(S)SR^{○}$、－$(CH_2)_{0-4}OC(O)NR^{○}_2$；－$C(O)N(OR^{○})R^{○}$；－$C(O)C(O)R^{○}$；－$C(O)CH_2C(O)R^{○}$；－$C(NOR^{○})R^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}SSR^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2OR^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}OS(O)_2R^{○}$；－$S(O)_2NR^{○}_2$；－$(CH_2)_{0-4}S(O)R^{○}$；－$N(R^{○})S(O)_2NR^{○}_2$；－$N(R^{○})S(O)_2R^{○}$；－$N(OR^{○})R^{○}$；－$C(NH)NR^{○}_2$；－$P(O)_2R^{○}$；－$P(O)R^{○}_2$；－$OP(O)R^{○}_2$；－$OP(O)(OR^{○})_2$；$SiR^{○}_3$；－（$C_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）$O-N(R^{○})_2$；または－（$C_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）$C(O)O-N(R^{○})_2$で置換されていてもよく、各$R^{○}$が独立して、水素、$C_{1-6}$脂肪族、$-CH_2Ph$、$-O(CH_2)_{0-1}Ph$、$-CH_2-$（５～６員ヘテロアリール環）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり；$R^{○}$が、ハロゲン、－$(CH_2)_{0-2}R^{●}$、－（ハロ$R^{●}$）、－$(CH_2)_{0-2}OH$、－$(CH_2)_{0-2}OR^{●}$、－$(CH_2)_{0-2}CH(OR^{●})_2$；－O（ハロ$R^{●}$）、－CN、－N_3、－$(CH_2)_{0-2}C(O)R^{●}$、－$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、－$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^{●}$、－$(CH_2)_{0-2}SR^{●}$、－$(CH_2)_{0-2}SH$、－$(CH_2)_{0-2}NH_2$、－$(CH_2)_{0-2}NHR^{●}$、－$(CH_2)_{0-2}NR^{●}_2$、－NO_2、－$SiR^{●}_3$、－$OSiR^{●}_3$、－$C(O)SR^{●}$、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）$C(O)OR^{●}$または－$SSR^{●}$で置換されていてもよい式Ｉ’の１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{●}$は、C_{1-4}脂肪族である。

【０１２０】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_mCy$であり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_mCy$であり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_mCy$であり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている７～１２員飽和縮合または架橋二環式複素環である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_mCy$であり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－$(CH_2)_{0-4}R^{○}$；－$(CH_2)_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されている式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$(CH_2)_mCy$であり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり、Ｃｙ上の置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－$(CH_2)_{0-4}R^{○}$または－$(CH_2)_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されており、Ｃｙ上の置換可能な窒素原子が、－$R^{†}$で場合により置換されており、$R^{○}$が、水素、またはハロゲンもしくは－$(CH_2)_{0-2}OR^{●}$で場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{●}$がC_{1-4}脂肪族であり、$R^{†}$がC_{1-6}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供す

る。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のＲ○はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ[3]が－ＣＨ$_2$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ[3]が－ＣＨ$_2$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ[3]が－ＣＨ$_2$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている７～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環である式ＩまたはＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ[3]が－ＣＨ$_2$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ○；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○で場合により置換されている式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ○は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ[3]が－ＣＨ$_2$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり：Ｃｙ上の置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ○または－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○で場合により置換されており、Ｃｙ上の置換可能な窒素原子が、－Ｒ[†]で場合により置換されており、Ｒ○が、水素、またはハロゲンもしくは－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ●で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ●がＣ$_{1-4}$脂肪族であり、Ｒ[†]がＣ$_{1-6}$脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のＲ○はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ[3]が－ＣＨ$_2$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ○、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○で場合により置換されている式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ○は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ[3]が－ＣＨ$_2$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環であり：Ｃｙ上の置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ○または－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ○で場合により置換されており、Ｃｙ上の置換可能な窒素原子が、－Ｒ[†]で場合により置換されており、Ｒ○が、水素、またはハロゲンもしくは－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ●で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ●がＣ$_{1-4}$脂肪族であり、Ｒ[†]がＣ$_{1-6}$脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のＲ○はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。

【０１２１】

特定の実施形態では、本発明は、Ｒ[3]が－（ＣＨ$_2$）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換され

ている３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている６～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$；－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されている式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり、Ｃｙ上の置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されており、Ｃｙ上の置換可能な窒素原子が、－$R^{†}$で場合により置換されており、$R^{○}$が、水素、またはハロゲンもしくは－（CH_2）$_{0-2}OR^{●}$で場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{●}$がC_{1-4}脂肪族であり、$R^{†}$がC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個の$R^{○}$はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する場合により置換されている６～１２員飽和縮合または架橋二環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$；－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されている式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり：Ｃｙ上の置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されており、Ｃｙ上の置換可能な窒素原子が、－$R^{†}$で場合により置換されており、$R^{○}$が、水素、またはハロゲンもしくは－（CH_2）$_{0-2}OR^{●}$で場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{●}$がC_{1-4}脂肪族であり、$R^{†}$がC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個の$R^{○}$はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。特定の実施形態では、本発明は、R^3が

－CH_2Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和縮合または架橋二環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されている式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－CH_2Ｃｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和縮合または架橋二環式複素環であり：Ｃｙ上の置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されており、Ｃｙ上の置換可能な窒素原子が、－Ｒ†で場合により置換されており、Ｒ$^{○}$が、水素、またはハロゲンもしくは－（CH_2）$_{0-2}$ＯＲ$^{●}$で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ$^{●}$がＣ$_{1-4}$脂肪族であり、Ｒ†がＣ$_{1-6}$脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のＲ$^{○}$はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。

【０１２２】

特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$；－（CH_2）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されている式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり：Ｃｙ上の置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されており、Ｃｙ上の置換可能な窒素原子が、－Ｒ†で場合により置換されており、Ｒ$^{○}$が、水素、またはハロゲンもしくは－（CH_2）$_{0-2}$ＯＲ$^{●}$で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ$^{●}$がＣ$_{1-4}$脂肪族であり、Ｒ†がＣ$_{1-6}$脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のＲ$^{○}$はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－（CH_2）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$；－（CH_2）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されている式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する７～１２員飽和または部分不飽和縮

合または架橋二環式複素環であり：Ｃｙ上の置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$または－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されており、Ｃｙ上の置換可能な窒素原子が、－Ｒ†で場合により置換されており、Ｒ$^{○}$が、水素、またはハロゲンもしくは－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ$^{●}$で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ$^{●}$がＣ$_{1-4}$脂肪族であり、Ｒ†がＣ$_{1-6}$脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のＲ$^{○}$はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。

【０１２３】

特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されている式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和もしくは部分不飽和単環式複素環；または、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和もしくは部分不飽和縮合もしくは架橋二環式複素環であり、Ｃｙの置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$または－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されており、Ｃｙの置換可能な窒素原子が、－Ｒ†で場合により置換されており、Ｒ$^{○}$が、水素、またはハロゲンもしくは－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ$^{●}$で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ$^{●}$がＣ$_{1-4}$脂肪族であり、Ｒ†がＣ$_{1-6}$脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のＲ$^{○}$はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$；－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されている式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ$^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、Ｒ^{3}が－（ＣＨ$_2$）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～９員飽和または部分不飽和単環式複素環であり：Ｃｙの置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$Ｒ$^{○}$または－（ＣＨ$_2$）$_{0-4}$ＯＲ$^{○}$で場合により置換されており、Ｃｙの置換可能な窒素原子が、－Ｒ†で場合により置換されており、Ｒ$^{○}$が、水素、またはハロゲンもしくは－（ＣＨ$_2$）$_{0-2}$ＯＲ$^{●}$で場合により置換されているＣ$_{1-6}$脂肪族であり、Ｒ$^{●}$がＣ

$_{1-4}$脂肪族であり、R†がC$_{1-6}$脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のR$^{\circ}$はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。特定の実施形態では、本発明は、R^{3}が－（CH$_{2}$）$_{n}$OCｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環であり、前記環が、オキソ、ハロゲン；－（CH$_{2}$）$_{0-4}$R$^{\circ}$；－（CH$_{2}$）$_{0-4}$OR$^{\circ}$で場合により置換されている式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、R$^{\circ}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^{3}が－（CH$_{2}$）$_{n}$OＣｙであり、Ｃｙが、窒素、酸素および硫黄から独立して選択される１～３個のヘテロ原子を有する６～１２員飽和または部分不飽和縮合または架橋二環式複素環であり：Ｃｙの置換可能な炭素原子が、ハロゲン、－（CH$_{2}$）$_{0-4}$R$^{\circ}$または－（CH$_{2}$）$_{0-4}$OR$^{\circ}$で場合により置換されており、Ｃｙの置換可能な窒素原子が、－R†で場合により置換されており、R$^{\circ}$が、水素、またはハロゲンもしくは－（CH$_{2}$）$_{0-2}$OR$^{\bullet}$で場合により置換されているC$_{1-6}$脂肪族であり、R$^{\bullet}$がC$_{1-4}$脂肪族であり、R†がC$_{1-6}$脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、独立して出現する２個のR$^{\circ}$はそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい。

【０１２４】

特定の実施形態では、本発明は、R^{3}が、－（CH$_{2}$）$_{0-4}$OR$^{\circ}$で置換されているC$_{1-6}$脂肪族であり、R$^{\circ}$が水素またはC$_{1-6}$脂肪族であり、各R$^{\circ}$が、ハロゲン、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$R$^{\bullet}$、－（ハロR$^{\bullet}$）、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$OH、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$OR$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$CH（OR$^{\bullet}$）$_{2}$；－O（ハロR$^{\bullet}$）、－CN、－N$_{3}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$C（O）R$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$C（O）OH、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$C（O）OR$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$SR$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$SH、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$NH$_{2}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$NHR$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$NR$^{\bullet}$$_{2}$、－NO$_{2}$、－SiR$^{\bullet}$$_{3}$、－OSiR$^{\bullet}$$_{3}$、－C（O）SR$^{\bullet}$、－（C$_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）C（O）OR$^{\bullet}$または－SSR$^{\bullet}$で置換されていてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、R$^{\bullet}$は、C$_{1-4}$脂肪族である。特定の実施形態では、本発明は、R^{3}が、－（CH$_{2}$）$_{0-4}$OR$^{\circ}$で置換されているC$_{1-6}$脂肪族であり、R$^{\circ}$が水素である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^{3}が、－（CH$_{2}$）$_{0-4}$OR$^{\circ}$で置換されているC$_{1-6}$脂肪族であり、R$^{\circ}$がC$_{1-6}$脂肪族であり、各R$^{\circ}$が、ハロゲン、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$R$^{\bullet}$、－（ハロR$^{\bullet}$）、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$OH、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$OR$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$CH（OR$^{\bullet}$）$_{2}$；－O（ハロR$^{\bullet}$）、－CN、－N$_{3}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$C（O）R$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$C（O）OH、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$C（O）OR$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$SR$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$SH、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$NH$_{2}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$NHR$^{\bullet}$、－（CH$_{2}$）$_{0-2}$NR$^{\bullet}$$_{2}$、－NO$_{2}$、－SiR$^{\bullet}$$_{3}$、－OSiR$^{\bullet}$$_{3}$、－C（O）SR$^{\bullet}$、－（C$_{1-4}$直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）C（O）OR$^{\bullet}$または－SSR$^{\bullet}$で置換されていてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、R$^{\bullet}$は、C$_{1-4}$脂肪族である。

【０１２５】

特定の実施形態では、本発明は、R^{3}が－（CH$_{2}$）$_{m}$ORであり、Rが水素または場合により置換されているC$_{1-6}$脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^{3}が－（CH$_{2}$）$_{m}$ORであり、Rが水素である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^{3}が－（CH$_{2}$）$_{m}$ORであり、Rが場合により置換されているC$_{1-6}$脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態

では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＯＲであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＯＲであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}アルキルである式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＯＲであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}N(R^{○})_2$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}アルキルであり、$R^{○}$が、C_{1-6}脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり、$R^{○}$が、－（CH_2）$_{0-2}R^{●}$で場合により置換されており、$R^{●}$がC_{1-4}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＯＲであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているエチルである式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＯＲであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{○}$が独立して、水素またはC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}R^{●}$、－（ハロ$R^{●}$）、－（CH_2）$_{0-2}OH$、－（CH_2）$_{0-2}OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}CH(OR^{●})_2$；－Ｏ（ハロ$R^{●}$）、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}C(O)R^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}C(O)OH$、－（CH_2）$_{0-2}C(O)OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SH$、－（CH_2）$_{0-2}NH_2$、－（CH_2）$_{0-2}NHR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}NR^{●}_2$、－NO_2、－$SiR^{●}_3$、－$OSiR^{●}_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●または－ＳＳＲ●で置換されていてもよい式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{●}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$ＯＲであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}N(R^{○})_2$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているエチルであり、$R^{○}$が、C_{1-6}脂肪族、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり、$R^{○}$が、－（CH_2）$_{0-2}R^{●}$で場合により置換されており、$R^{●}$がC_{1-4}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。

【０１２６】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が、－（CH_2）$_{0-4}N(R^{○})_2$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$が独立して、水素またはC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}R^{●}$、－（ハロ$R^{●}$）、－（CH_2）$_{0-2}OH$、－（CH_2）$_{0-2}OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}CH(OR^{●})_2$；－Ｏ（ハロ$R^{●}$）、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}C(O)R^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}C(O)OH$、－（CH_2）$_{0-2}C(O)OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SH$、－（CH_2）$_{0-2}NH_2$、－（CH_2）$_{0-2}NHR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}NR^{●}_2$、－NO_2、－$SiR^{●}_3$、－$OSiR^{●}_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●または－ＳＳＲ●で置換されていてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{●}$は、C_{1-4}脂肪族である。特定の実施形態では、本発明は、R^3が、－（CH_2）$_{0-4}N(R^{○})_2$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$が水素である式Ｉまたは

ＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が、－（CH_2）$_{0-4}$Ｎ（$R^{○}$）$_2$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}R^{●}$、－（ハロ$R^{●}$）、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、－（CH_2）$_{0-2}OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}$ＣＨ（$OR^{●}$）$_2$；－Ｏ（ハロ$R^{●}$）、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$R^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}$ＳＨ、－（CH_2）$_{0-2}NH_2$、－（CH_2）$_{0-2}NHR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}NR^{●}_2$、－NO_2、－$SiR^{●}_3$、－$OSiR^{●}_3$、－Ｃ（Ｏ）$SR^{●}$、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）$OR^{●}$または－ＳＳ$R^{●}$で置換されていてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{●}$は、C_{1-4}脂肪族である。

【０１２７】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、各Ｒが独立して、水素または場合により置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、各Ｒが水素である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、各Ｒが場合により置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、各Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}アルキルである式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、各Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2R^{○}$で場合により置換されているC_{1-6}アルキルであり、$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、各Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2R^{○}$で置換されているエチルである式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、各Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2R^{○}$で置換されているエチルであり、$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｎ（Ｒ）$_2$であり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}$Ｓ（Ｏ）$_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}R^{●}$、－（ハロ$R^{●}$）、－（CH_2）$_{0-2}$ＯＨ、－（CH_2）$_{0-2}OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}$ＣＨ（$OR^{●}$）$_2$；－Ｏ（ハロ$R^{●}$）、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$R^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）ＯＨ、－（CH_2）$_{0-2}$Ｃ（Ｏ）$OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}$ＳＨ、－（CH_2）$_{0-2}NH_2$、－（CH_2）$_{0-2}NHR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}NR^{●}_2$、－NO_2、－$SiR^{●}_3$、－$OSiR^{●}_3$、－Ｃ（Ｏ）$SR^{●}$、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）$OR^{●}$または－ＳＳ$R^{●}$で置換されていてもよい式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{●}$は、C_{1-4}脂肪族である。

【０１２８】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$CH_2N(R^○)_2$であり、各$R^○$が独立して、水素、C_{1-6}脂肪族、－CH_2Ph、－$O(CH_2)_{0-1}Ph$、－CH_2－（５～６員ヘテロアリール環）、または窒素、酸素もしくは硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する５～６員飽和、部分不飽和もしくはアリール環であり；$R^○$が、ハロゲン、－$(CH_2)_{0-2}R^●$、－（ハロ$R^●$）、－$(CH_2)_{0-2}OH$、－$(CH_2)_{0-2}OR^●$、－$(CH_2)_{0-2}CH(OR^●)_2$；－O（ハロ$R^●$）、－CN、－N_3、－$(CH_2)_{0-2}C(O)R^●$、－$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、－$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^●$、－$(CH_2)_{0-2}SR^●$、－$(CH_2)_{0-2}SH$、－$(CH_2)_{0-2}NH_2$、－$(CH_2)_{0-2}NHR^●$、－$(CH_2)_{0-2}NR^●_2$、－NO_2、－$SiR^●_3$、－$OSiR^●_3$、－C（O）$SR^●$、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）C（O）$OR^●$または－$SSR^●$で置換されていてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^●$は、C_{1-4}脂肪族である。

【０１２９】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$CH_2N(R)_2$である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$CH_2N(R)_2$であり、各Ｒが独立して、水素または場合により置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$CH_2N(R)_2$であり、各Ｒが独立して、水素、またはオキソ、ハロゲン、－CN、－$(CH_2)_{0-4}R^○$、－$(CH_2)_{0-4}OR^○$もしくは－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^○$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^○$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$CH_2N(R)_2$であり、各Ｒが独立して、水素、またはオキソ、ハロゲン、－CN、－$(CH_2)_{0-4}R^○$、－$(CH_2)_{0-4}OR^○$もしくは－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^○$で場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^○$がC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$CH_2N(R)_2$であり、各Ｒが独立して、水素、またはオキソ、ハロゲン、－CN、－$(CH_2)_{0-4}R^○$、－$(CH_2)_{0-4}OR^○$もしくは－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^○$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^○$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－$CH_2N(R)_2$であり、各Ｒが独立して、水素、またはオキソ、ハロゲン、－CN、－$(CH_2)_{0-4}R^○$、－$(CH_2)_{0-4}OR^○$または－$(CH_2)_{0-4}S(O)_2R^○$で場合により置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^○$がC_{1-6}脂肪族であり、または同一の窒素上の２個のＲ基が該窒素と一緒になって、窒素、酸素または硫黄から選択される１～３個のヘテロ原子を有する３～７員飽和または部分不飽和複素環を形成する式Ｉ’の化合物を提供する。

【０１３０】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が、－$CH_2OR^○$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^○$が水素またはC_{1-6}脂肪族であり、各$R^○$が、ハロゲン、－$(CH_2)_{0-2}R^●$、－（ハロ$R^●$）、－$(CH_2)_{0-2}OH$、－$(CH_2)_{0-2}OR^●$、－$(CH_2)_{0-2}CH(OR^●)_2$；－O（ハロ$R^●$）、－CN、－N_3、－$(CH_2)_{0-2}C(O)R^●$、－$(CH_2)_{0-2}C(O)OH$、－$(CH_2)_{0-2}C(O)OR^●$、－$(CH_2)_{0-2}SR^●$、－$(CH_2)_{0-2}SH$、－$(CH_2)_{0-2}NH_2$、－$(CH_2)_{0-2}NHR^●$、－$(CH_2)_{0-2}NR^●_2$、－NO_2、－$SiR^●_3$、－$OSiR^●_3$、－C（O）$SR^●$、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）C（O）$OR^●$または－$SSR^●$で置換されていてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^●$は、C_{1-4}脂肪族である。特定の実施形態では、本発明は、R^3が、－$CH_2OR^○$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^○$が水素である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が、－$CH_2OR^○$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^○$

がC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}R^{●}$、－（ハロ$R^{●}$）、－（CH_2）$_{0-2}OH$、－（CH_2）$_{0-2}OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}CH(OR^{●})_2$；＝Ｏ（ハロ$R^{●}$）、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}C(O)R^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}C(O)OH$、－（CH_2）$_{0-2}C(O)OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SH$、－（CH_2）$_{0-2}NH_2$、－（CH_2）$_{0-2}NHR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}NR^{●}_2$、－NO_2、－$SiR^{●}_3$、－$OSiR^{●}_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●または－ＳＳＲ●で置換されていてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ●は、C_{1-4}脂肪族である。

【０１３１】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが水素または場合により置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが水素である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが場合により置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}アルキルである式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}アルキルであり、$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族である式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているエチルである式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、$R^{○}$は、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである。式Ｉ’のいくつかの実施形態では、R^3は、－CH_2ORであり、Ｒは、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているエチルであり、$R^{○}$は、C_{1-6}脂肪族である。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－CH_2ORであり、Ｒが、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$、－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}S(O)_2R^{○}$で置換されているC_{1-6}脂肪族であり、各$R^{○}$が独立して、水素またはC_{1-6}脂肪族であり、$R^{○}$が、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-2}R^{●}$、－（ハロ$R^{●}$）、－（CH_2）$_{0-2}OH$、－（CH_2）$_{0-2}OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}CH(OR^{●})_2$；＝Ｏ（ハロ$R^{●}$）、－ＣＮ、－N_3、－（CH_2）$_{0-2}C(O)R^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}C(O)OH$、－（CH_2）$_{0-2}C(O)OR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}SH$、－（CH_2）$_{0-2}NH_2$、－（CH_2）$_{0-2}NHR^{●}$、－（CH_2）$_{0-2}NR^{●}_2$、－NO_2、－$SiR^{●}_3$、－$OSiR^{●}_3$、－Ｃ（Ｏ）ＳＲ●、－（C_{1-4}直鎖もしくは分枝鎖アルキレン）Ｃ（Ｏ）ＯＲ●または－ＳＳＲ●で置換されていてもよい式Ｉ’の化合物を提供する。いくつかのこのような実施形態では、Ｒ●は、C_{1-4}脂肪族である。

【０１３２】

特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが場合により

置換されているピペリジニルである式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されているピペリジニルであり、$R^{○}$が、上記で定義され、本明細書に記載されるとおりである式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されているピペリジニルであり、各$R^{○}$が独立して、C_{1-6}脂肪族であり、独立して出現する２個の$R^{○}$がそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが場合により置換されているオキセタニルである式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されているオキセタニルであり、$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族である式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されているオキセタニルであり、$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族であり、独立して出現する２個の$R^{○}$がそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されているオキセタニルであり、各$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族であり、独立して出現する２個の$R^{○}$がそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい式ＩまたはＩＩＩの１つの化合物を提供する。

【０１３３】

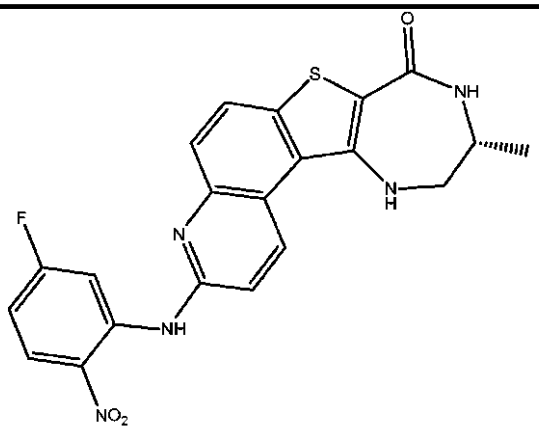
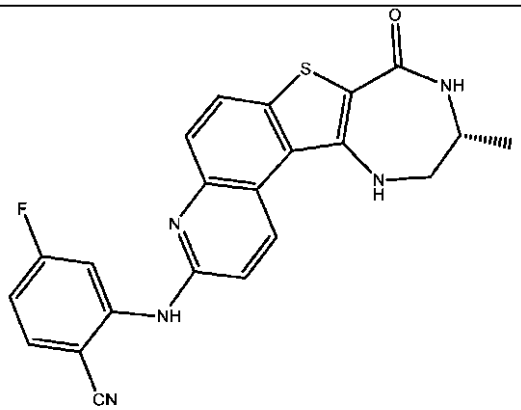
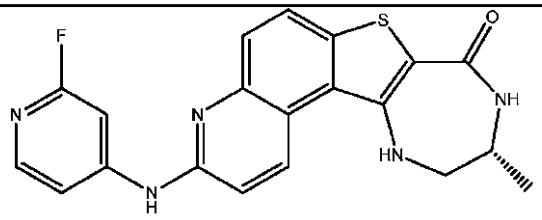
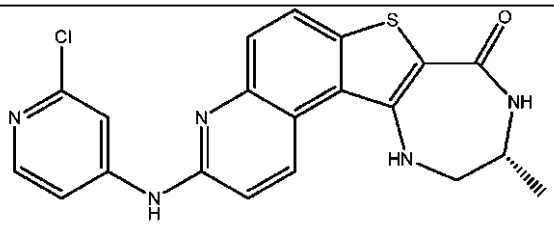
特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが場合により置換されているピペリジニルである式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_m$Ｃｙであり、Ｃｙが、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されているピペリジニルであり、各$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族であり、独立して出現する２個の$R^{○}$がそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが場合により置換されているオキセタニルである式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されているオキセタニルであり、各$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族であり、独立して出現する２個の$R^{○}$がそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、R^3が－（CH_2）$_n$ＯＣｙであり、Ｃｙが、オキソ、ハロゲン、－（CH_2）$_{0-4}R^{○}$または－（CH_2）$_{0-4}OR^{○}$で場合により置換されているオキセタニルであり、各$R^{○}$がC_{1-6}脂肪族であり、独立して出現する２個の$R^{○}$がそれらの介在原子と場合により一緒になって、窒素、酸素または硫黄から独立して選択される０～４個のヘテロ原子を有する３～１２員飽和、部分不飽和またはアリール単環または二環を形成していてもよい式Ｉ’の化合物を提供する。

【０１３４】

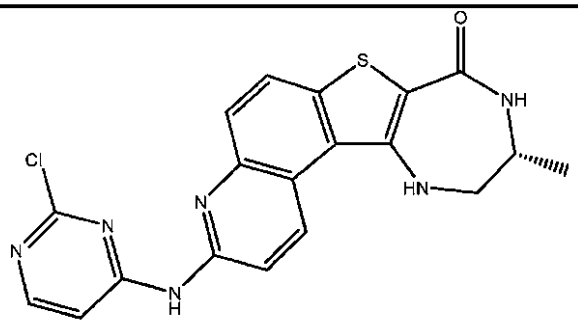
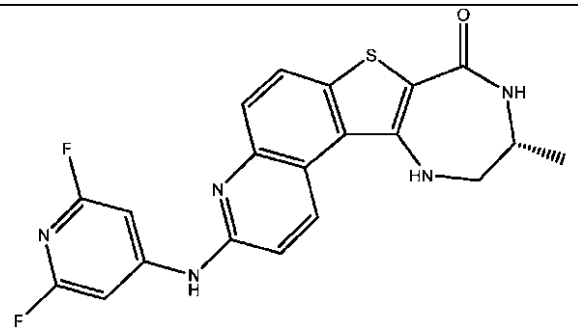
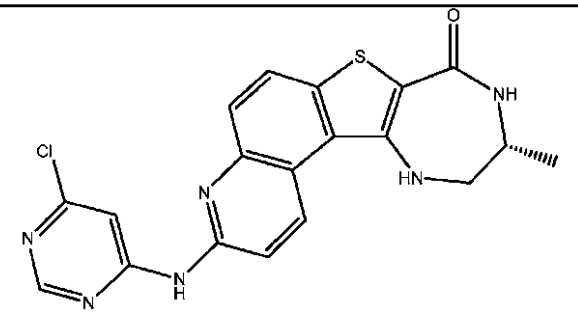
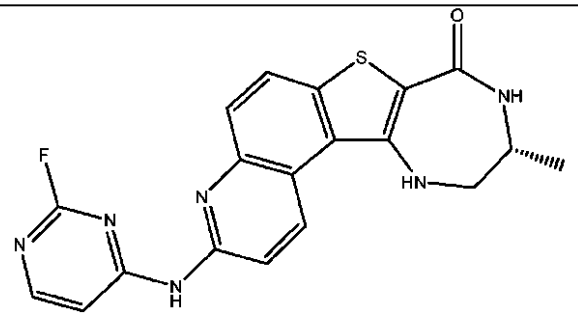
特定の実施形態では、本発明は、以下の表１に示されているものから選択される式Ｉの化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、以下の表１に示されているものから選択される式Ｉの化合物であって、Ｉ－１ではない化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、以下の表１に示されているものから選択される式Ｉ’の化合物を提供する。特定の実施形態では、本発明は、以下の表１に示されているものから選択される式Ｉ’の化合物であって、Ｉ－１ではない化合物を提供する。

【表１－１】

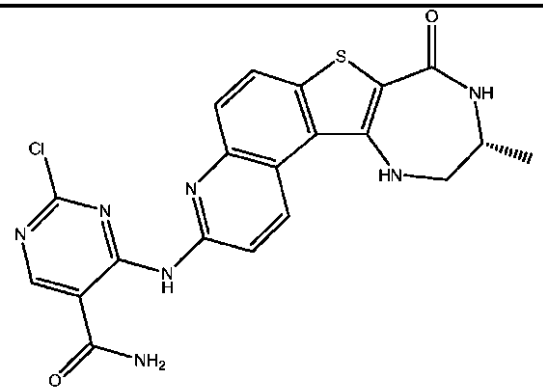
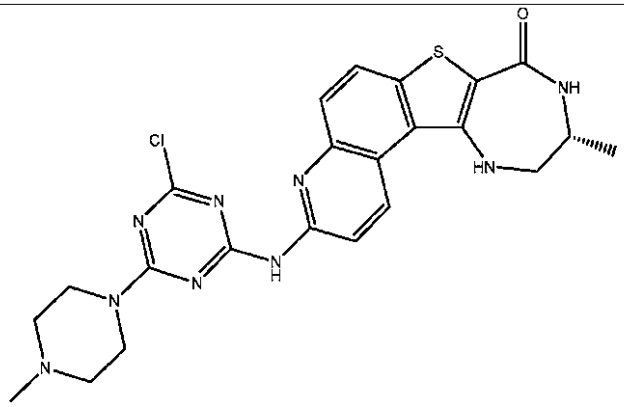
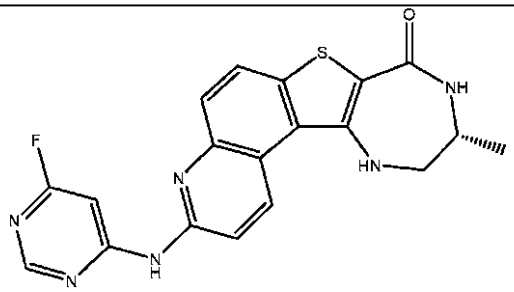
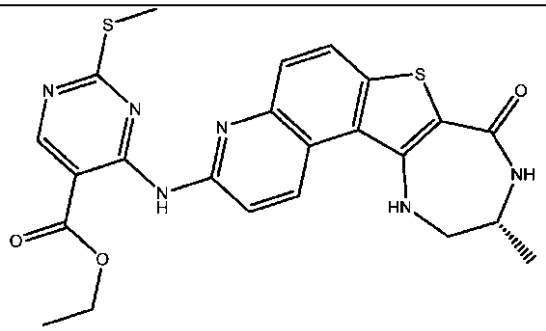
表1

化合物番号	構造
I-1	
I-2	
I-3	
I-4	

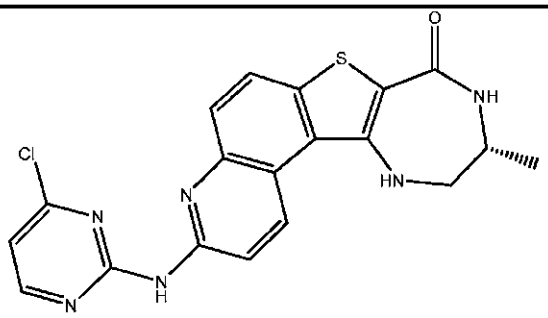
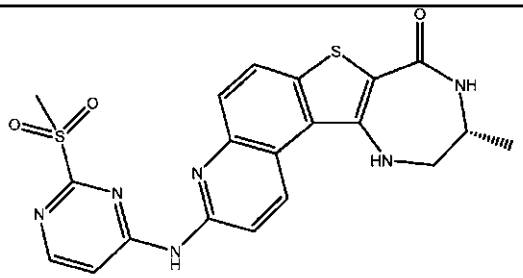
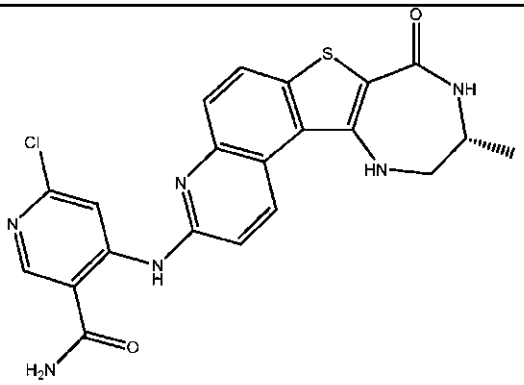
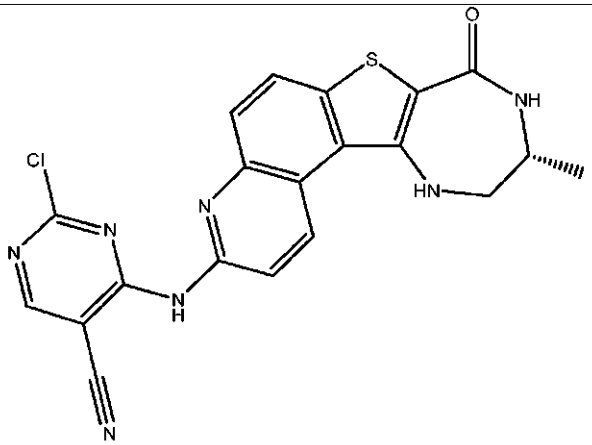
【表１－２】

化合物番号	構造
I-5	
I-6	
I-7	
I-8	

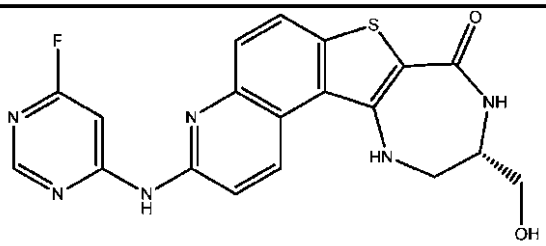
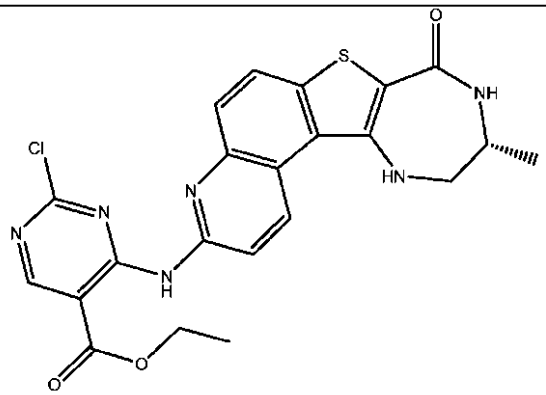
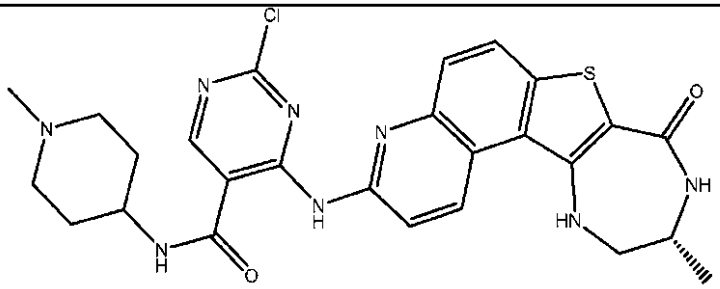
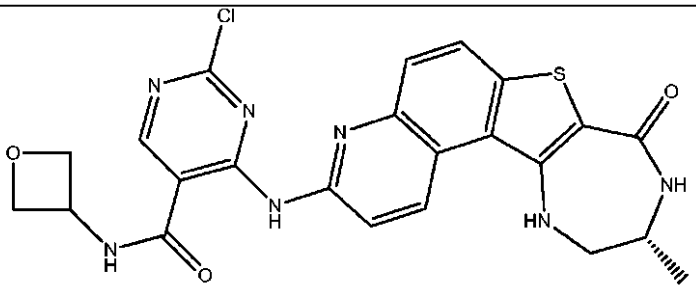
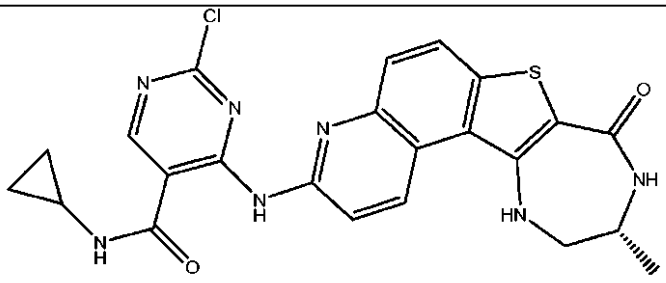
【表１－３】

化合物番号	構造
I-9	
I-10	
I-11	
I-12	

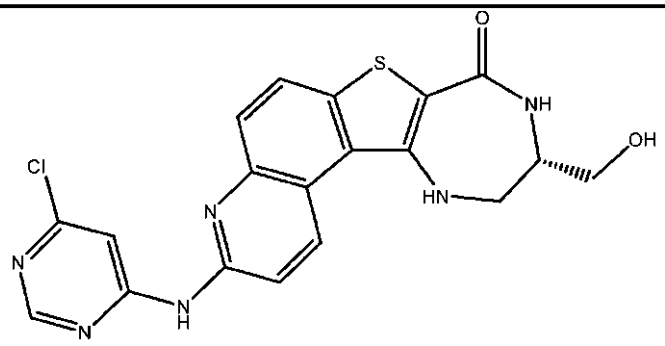
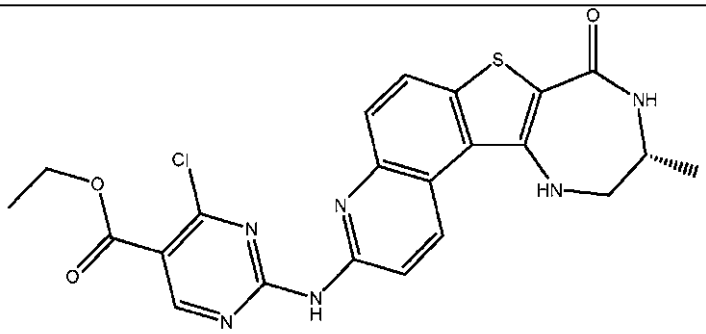
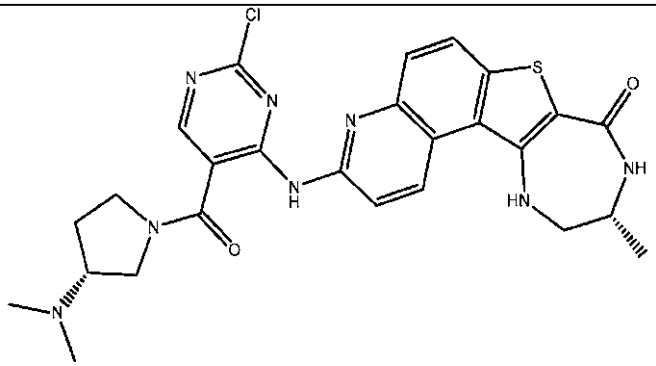
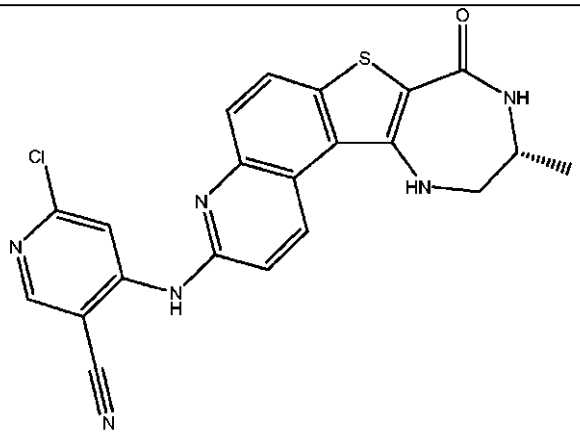
【表１－４】

化合物番号	構造
I-13	
I-14	
I-15	
I-16	

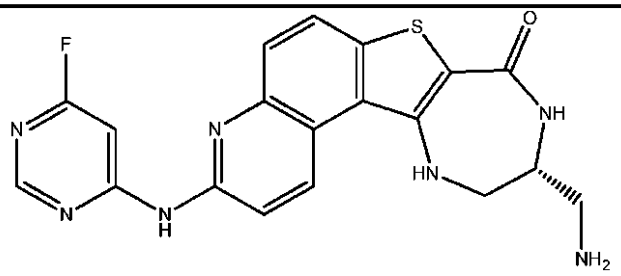
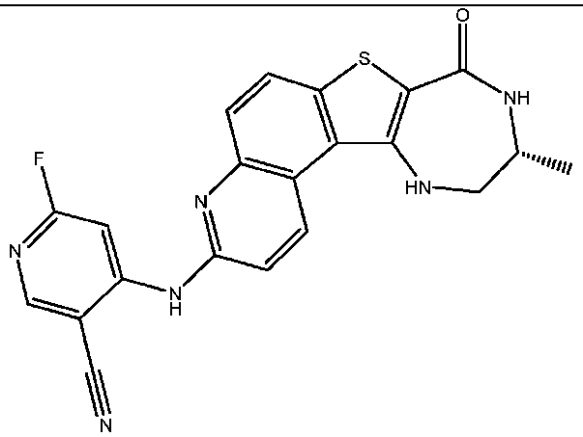
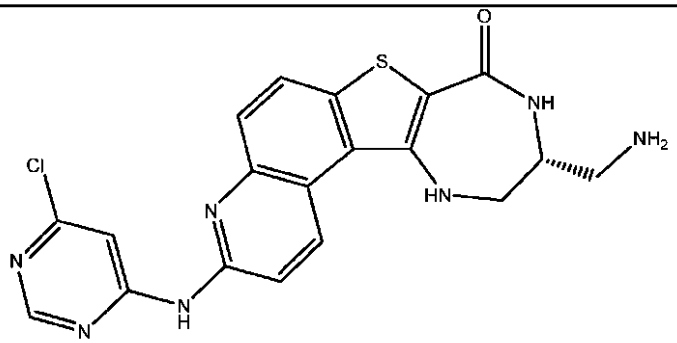
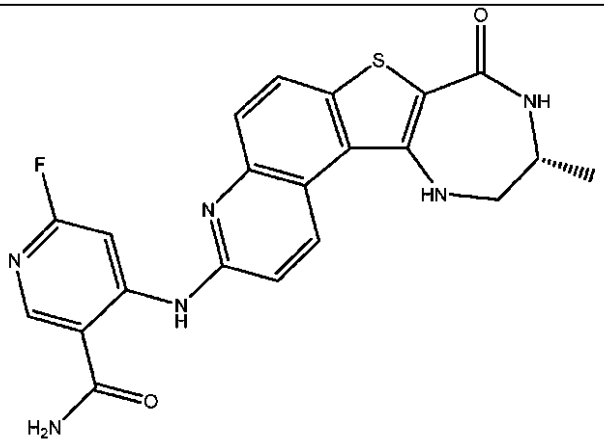
【表１－５】

化合物番号	構造
I-17	
I-18	
I-19	
I-20	
I-21	

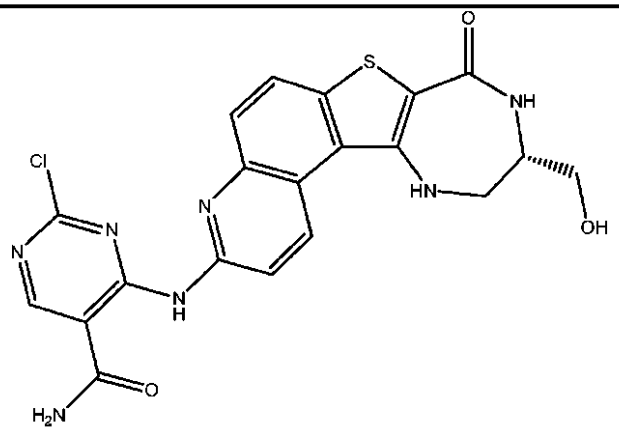
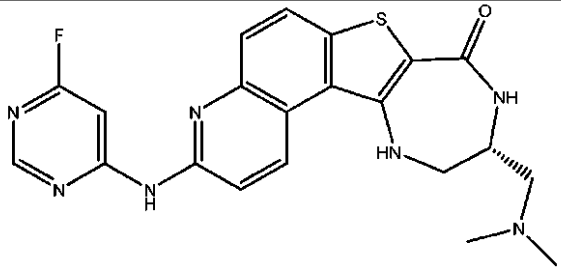
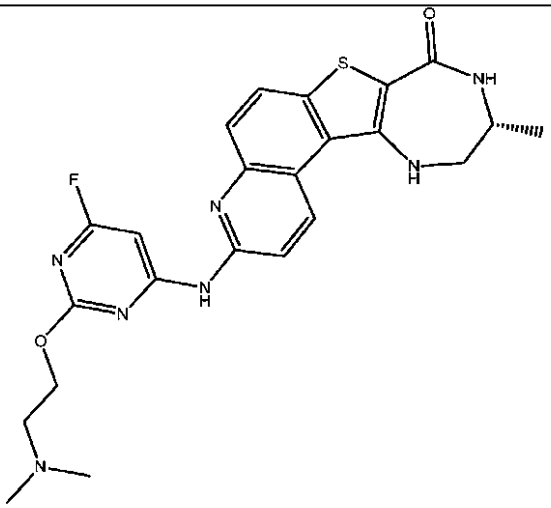
【表１－６】

化合物番号	構造
I-22	
I-23	
I-24	
I-25	

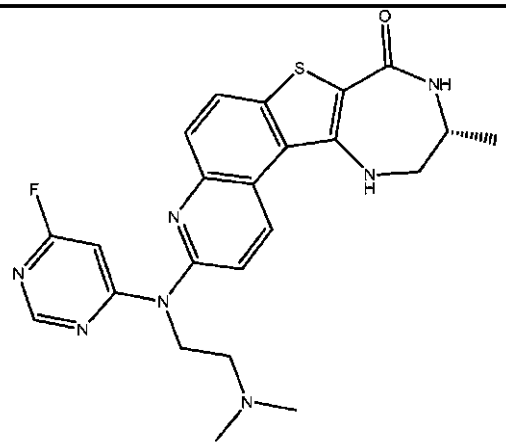
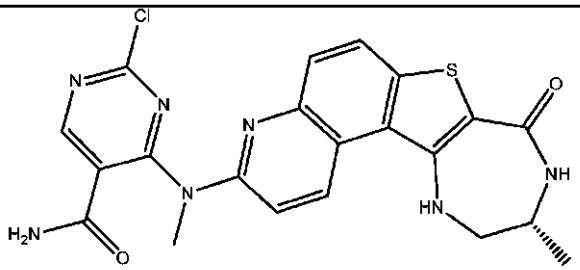
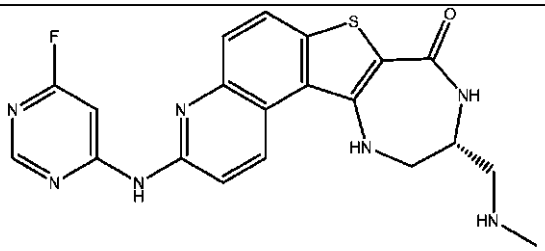
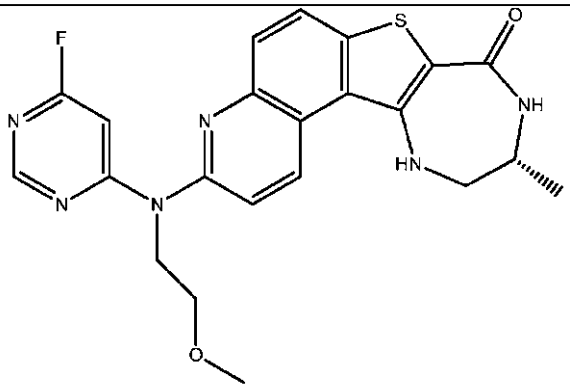
【表１－７】

化合物番号	構造
I-26	
I-27	
I-28	
I-29	

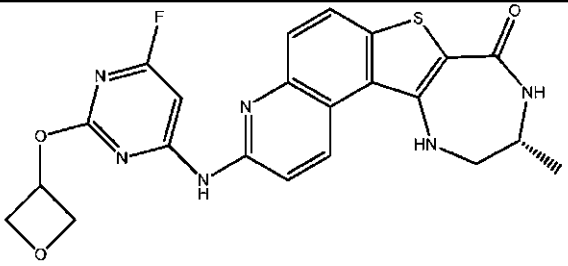
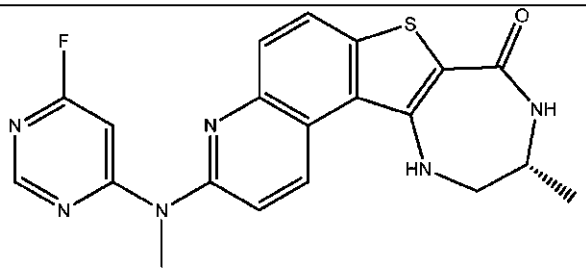
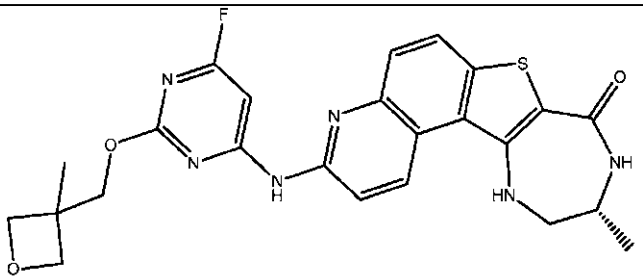
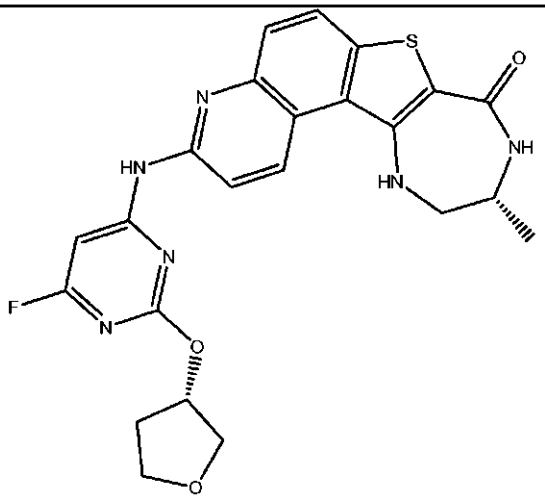
【表１－８】

化合物番号	構造
I-30	
I-31	
I-32	

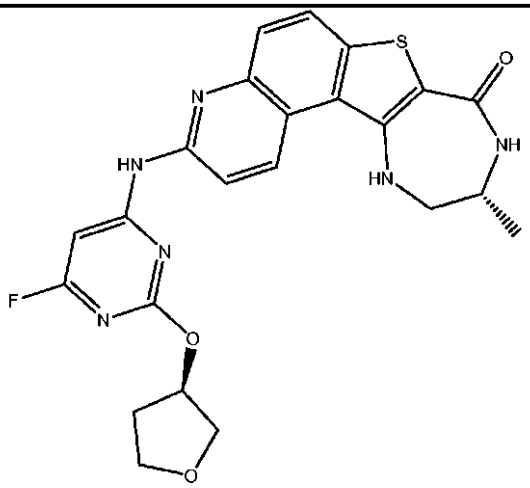
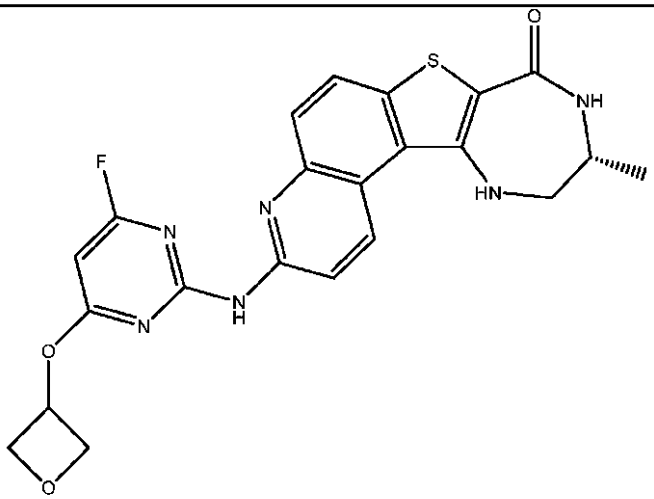
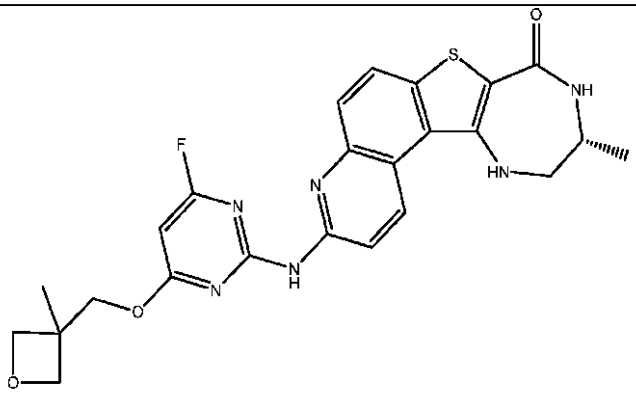
【表１－９】

化合物番号	構造
I-33	
I-34	
I-35	
I-36	

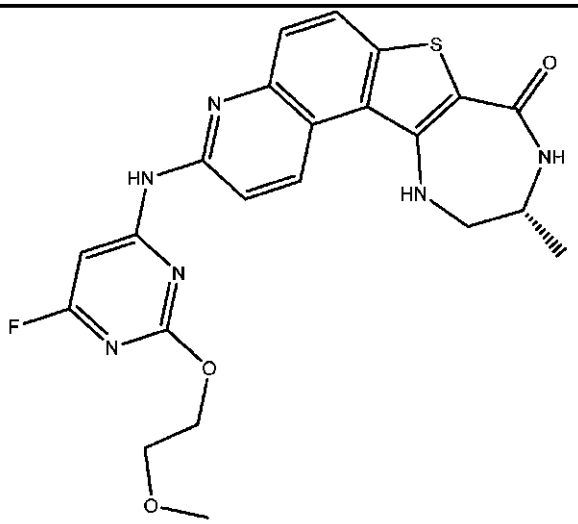
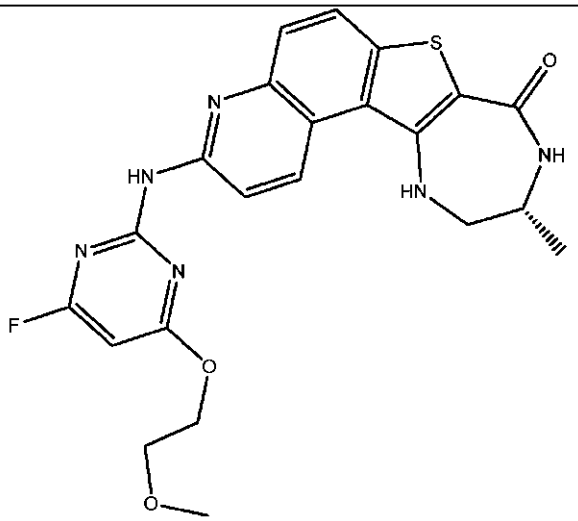
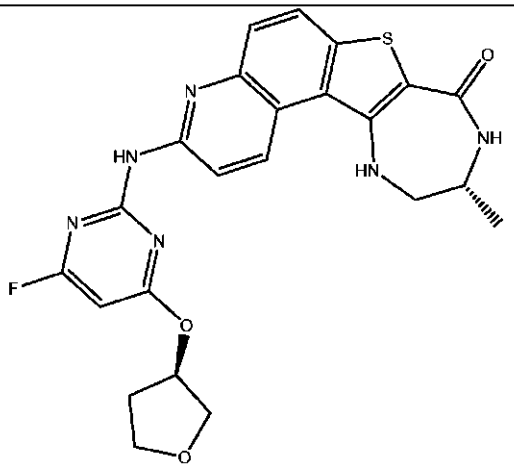
【表１－１０】

化合物番号	構造
I-37	
I-38	
I-39	
I-40	

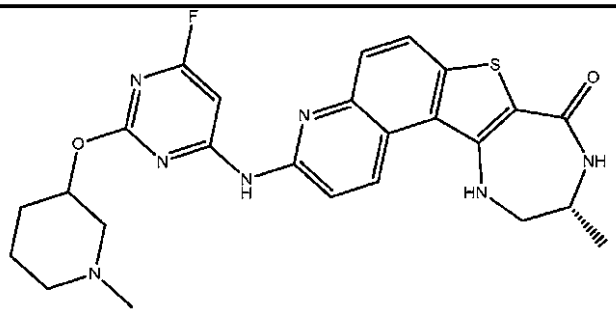
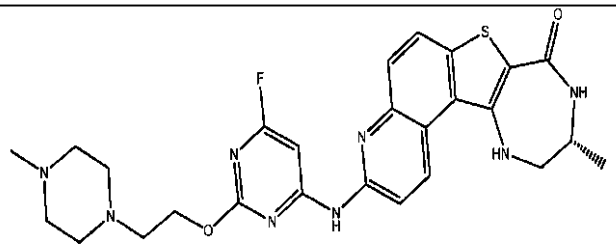
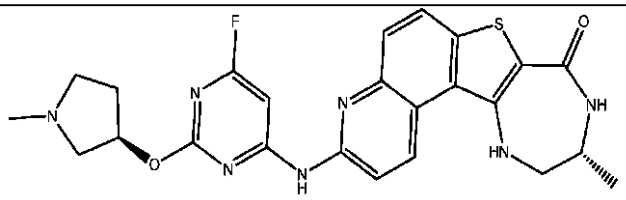
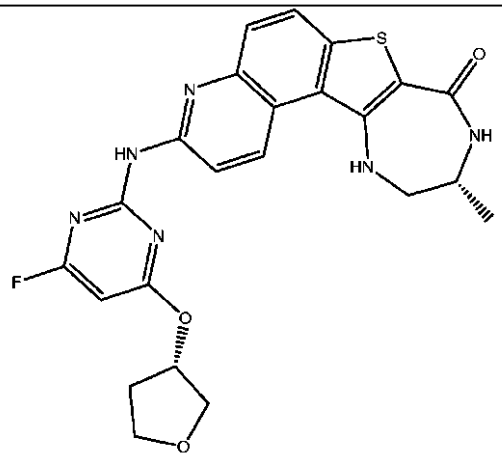
【表１－１１】

化合物番号	構造
I-41	
I-42	
I-43	

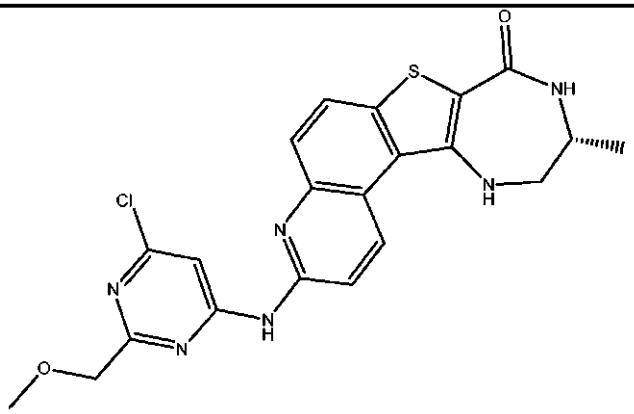
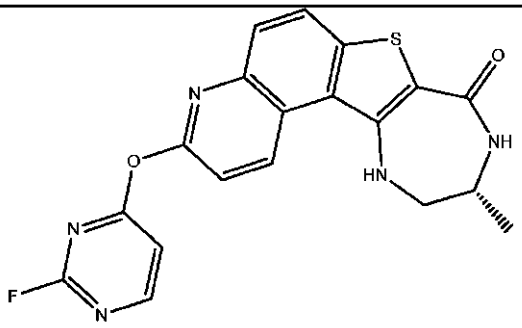
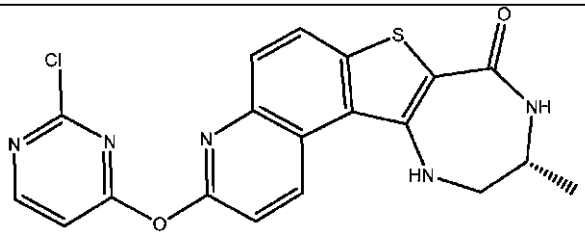
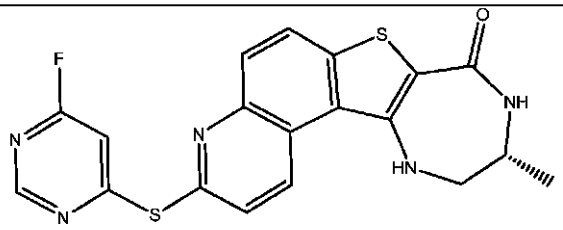
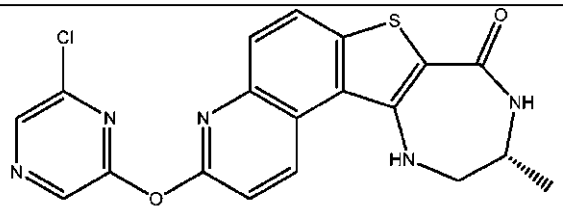
【表１－１２】

化合物番号	構造
I-44	
I-45	
I-46	

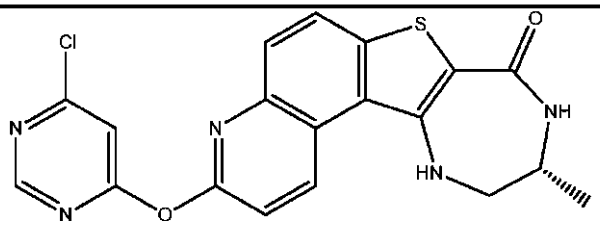
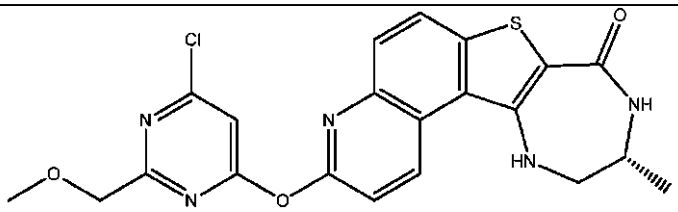
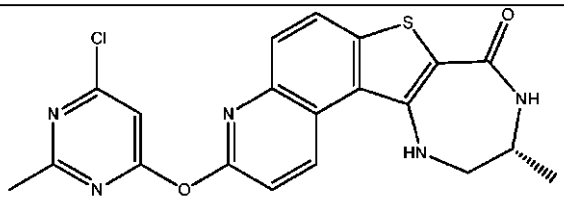
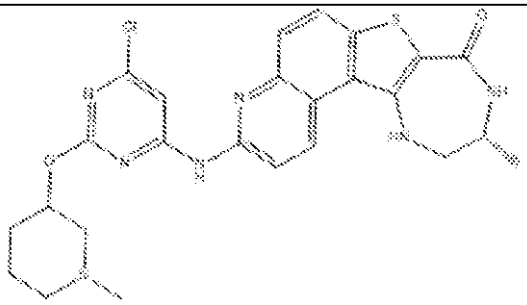
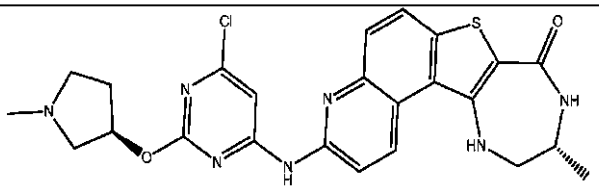
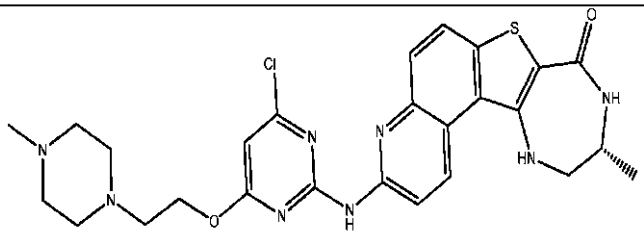
【表１－１３】

化合物番号	構造
I-47	
I-48	
I-49	
I-50	

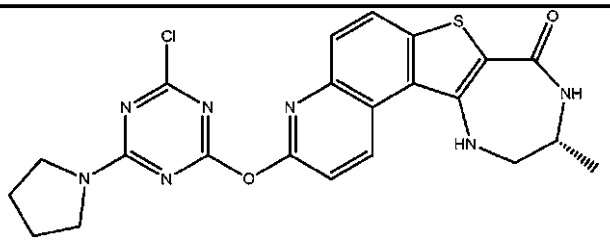
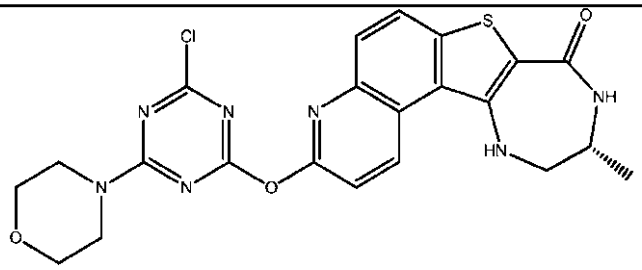
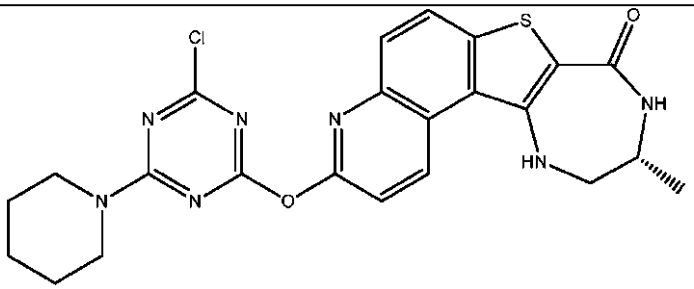
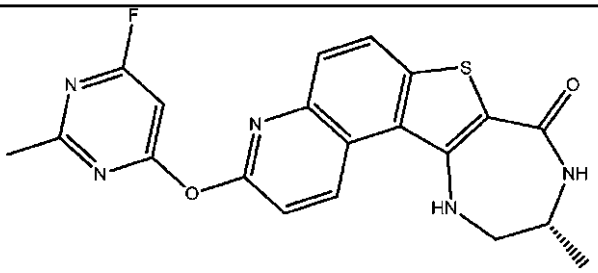
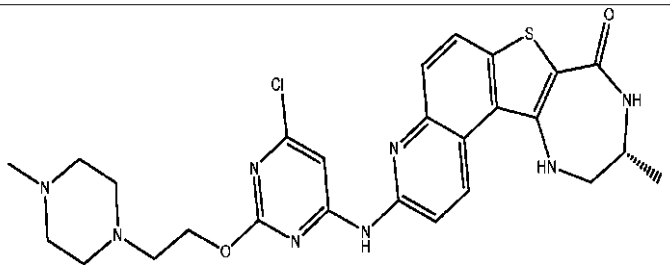
【表１－１４】

化合物番号	構造
I-51	
I-52	
I-53	
I-54	
I-55	

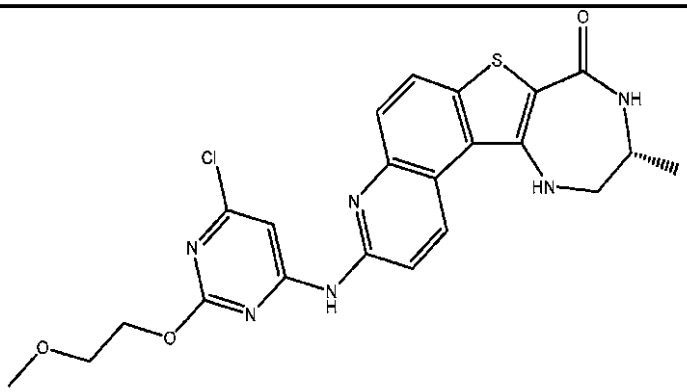
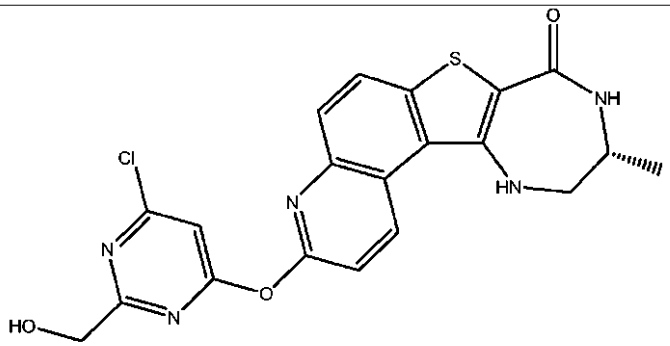
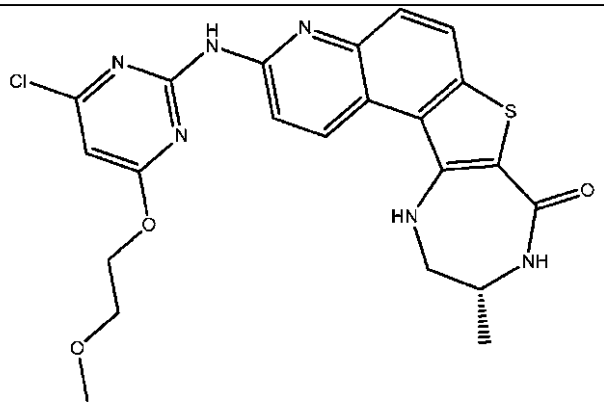
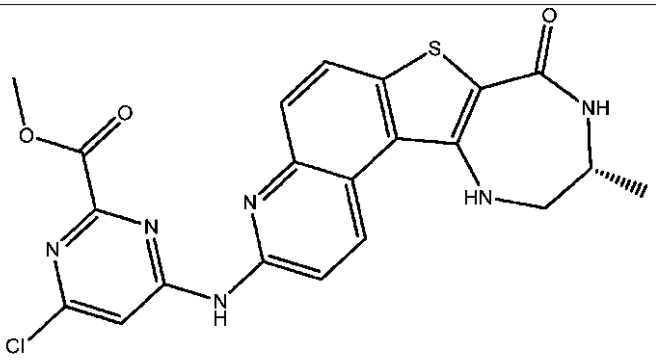
【表１－１５】

化合物番号	構造
I-56	
I-57	
I-58	
I-59	
I-60	
I-61	

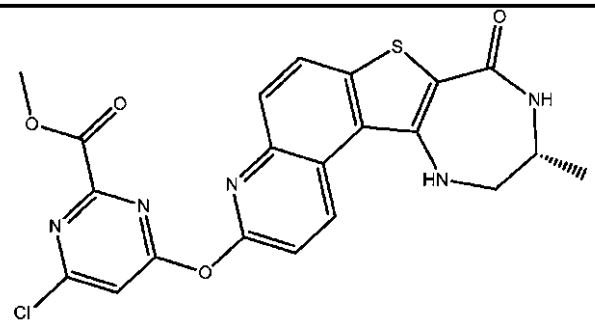
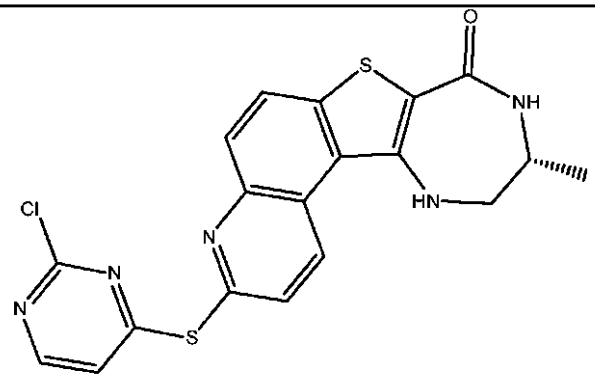
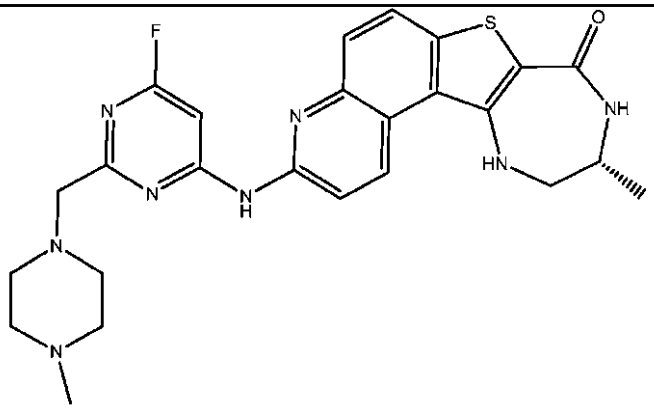
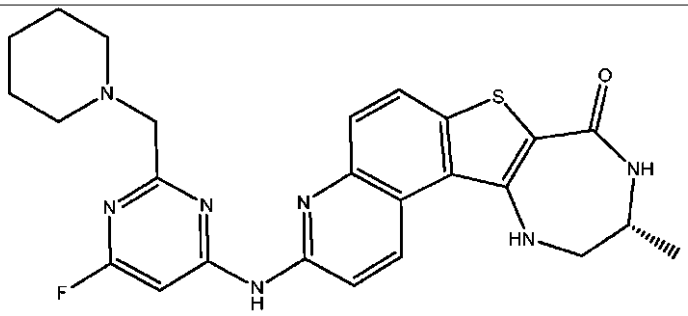
【表１－１６】

化合物番号	構造
I-62	
I-63	
I-64	
I-65	
I-66	

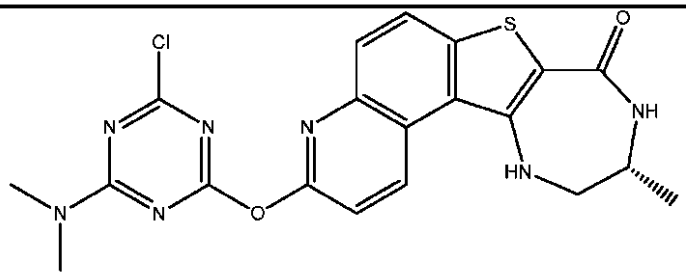
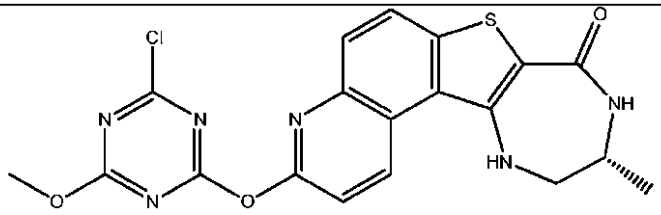
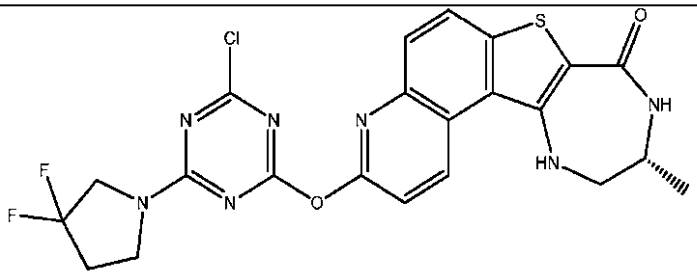
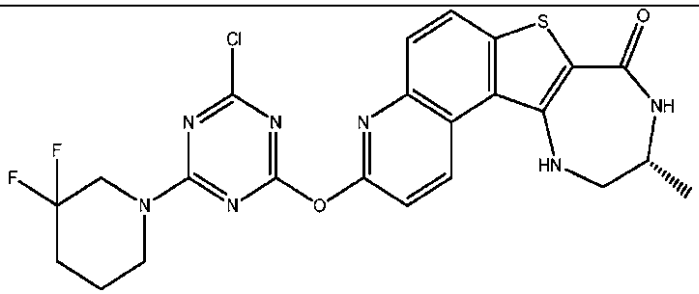
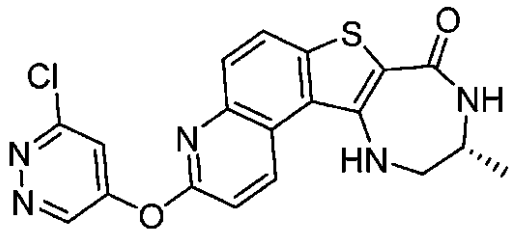
【表１－１７】

化合物番号	構造
I-67	
I-68	
I-69	
I-70	

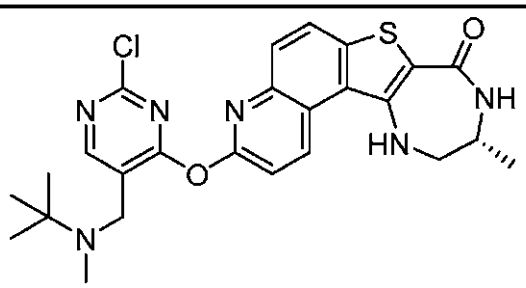
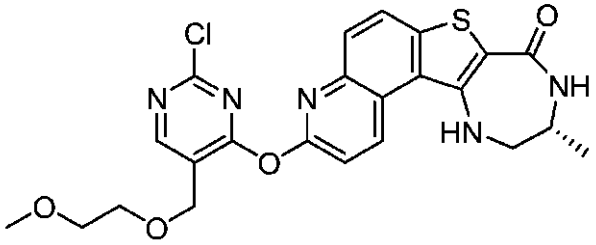
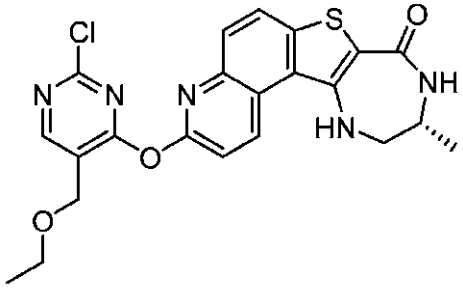
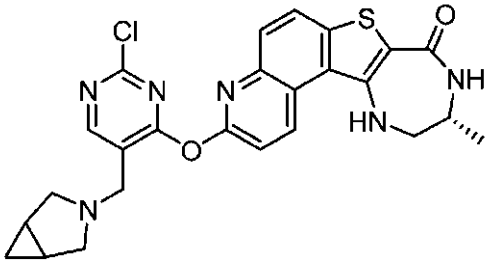
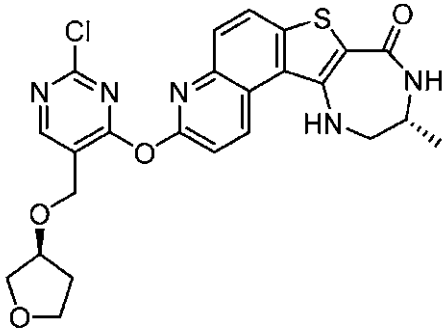
【表１－１８】

化合物番号	構造
I-71	
I-72	
I-73	
I-74	

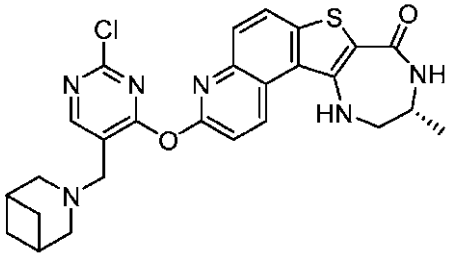
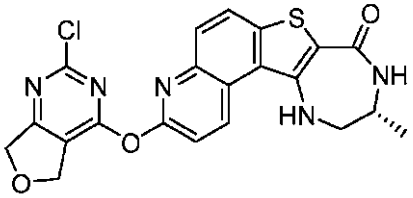
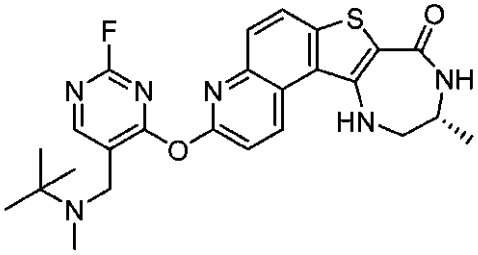
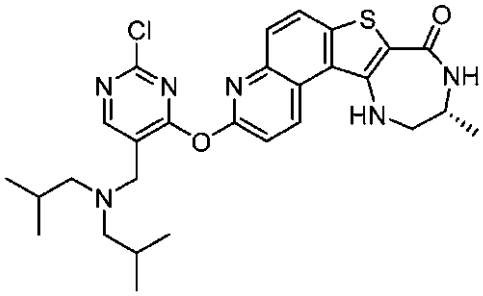
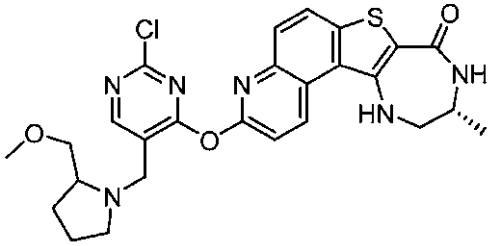
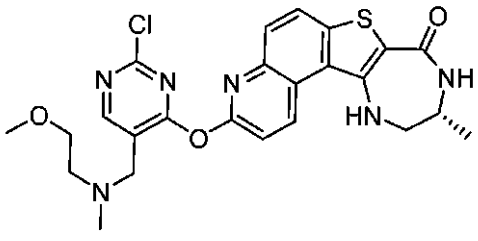
【表１－１９】

化合物番号	構造
I-75	
I-76	
I-77	
I-78	
I-79	

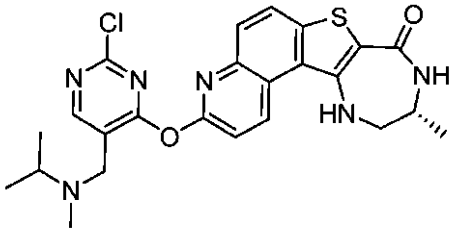
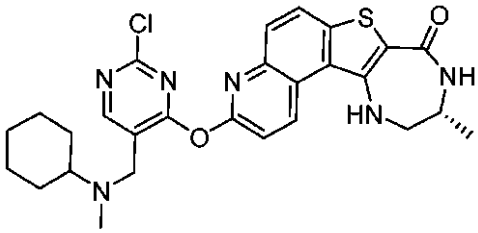
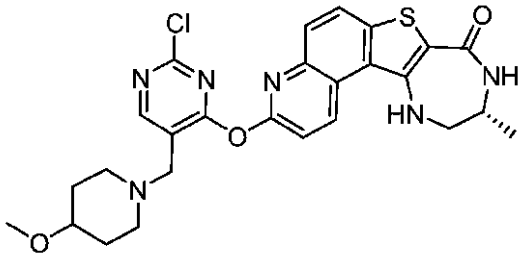
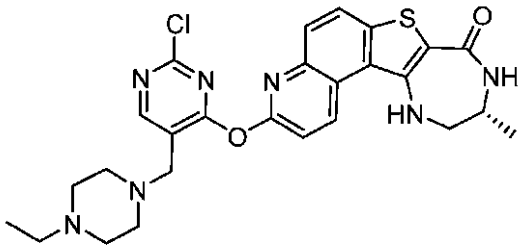
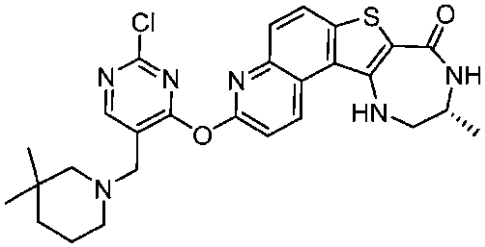
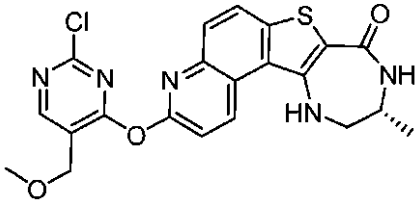
【表１－２０】

化合物番号	構造
I-80	
I-81	
I-82	
I-83	
I-84	

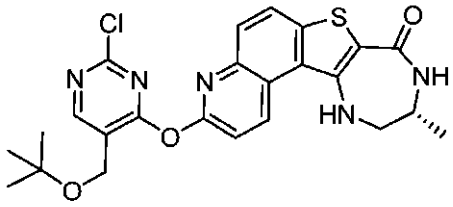
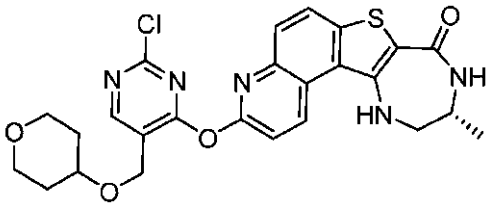
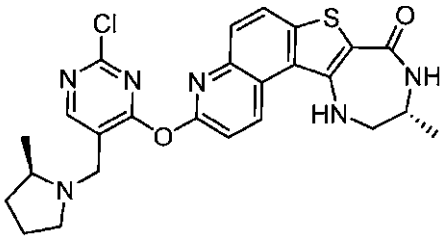
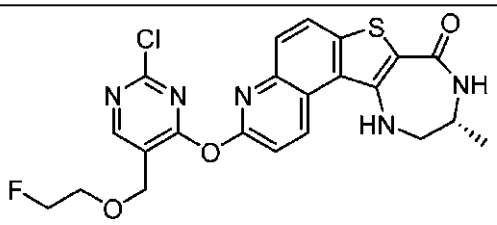
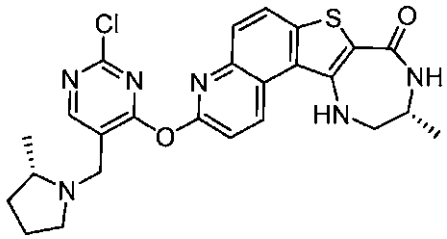
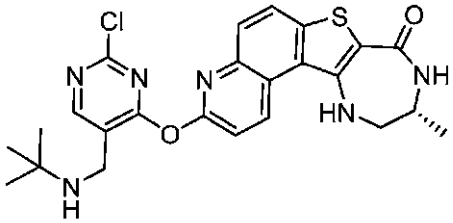
【表１－２１】

化合物番号	構造
I-85	
I-86	
I-87	
I-88	
I-89	
I-90	

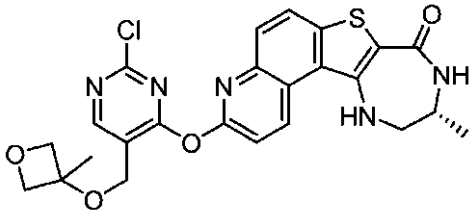
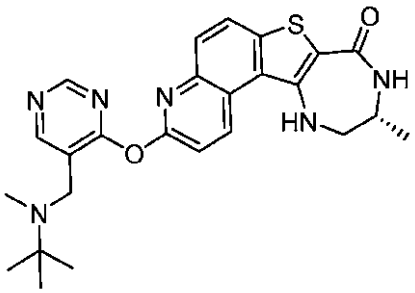
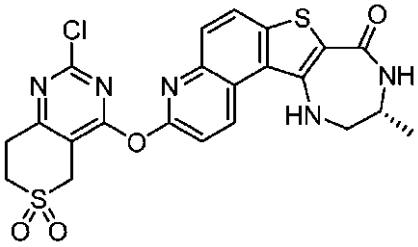
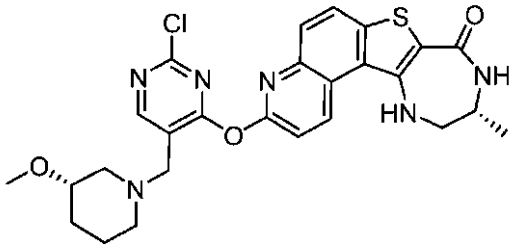
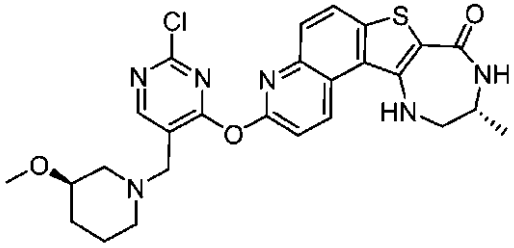
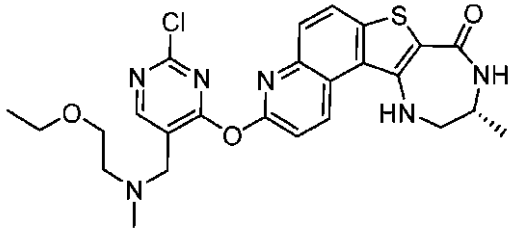
【表１－２２】

化合物番号	構造
I-91	
I-92	
I-93	
I-94	
I-95	
I-96	

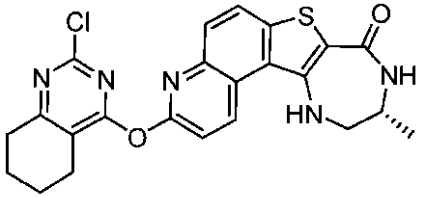
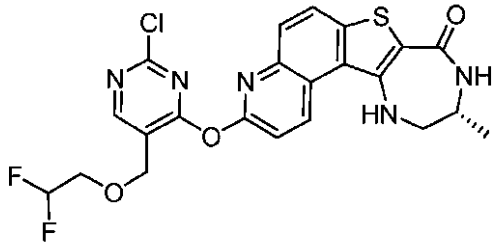
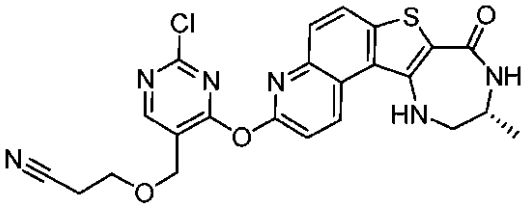
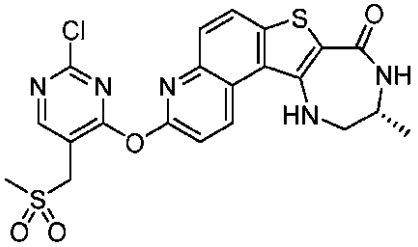
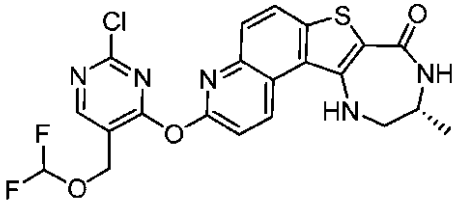
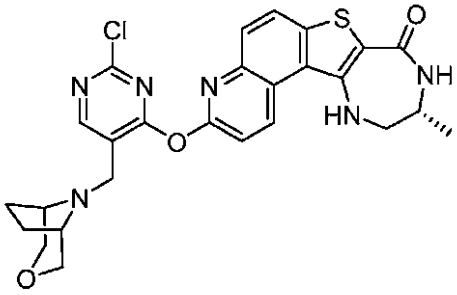
【表１－２３】

化合物番号	構造
I-97	
I-98	
I-99	
I-100	
I-101	
I-102	

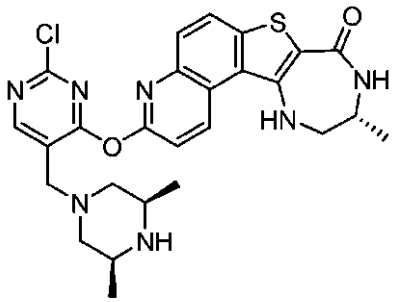
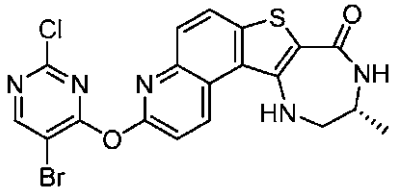
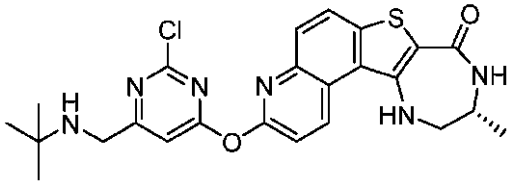
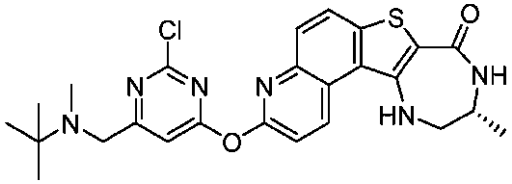
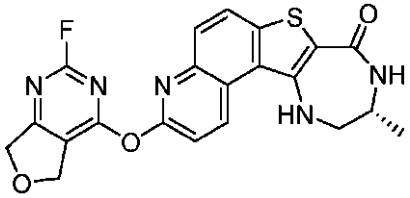
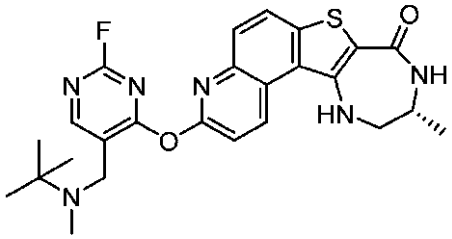
【表１－２４】

化合物番号	構造
I-103	
I-104	
I-105	
I-106	
I-107	
I-108	

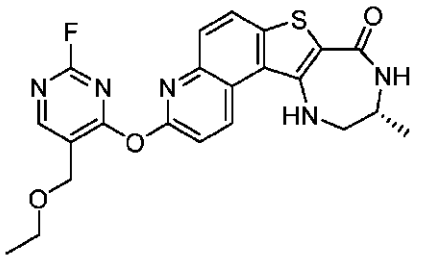
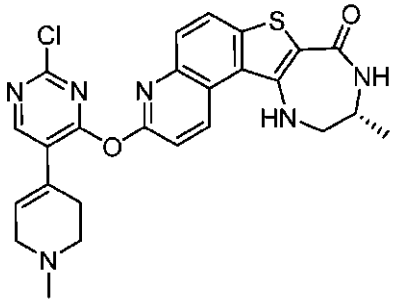
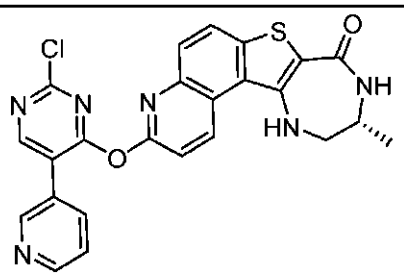
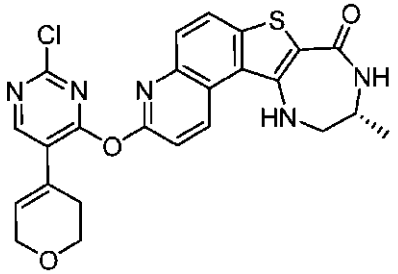
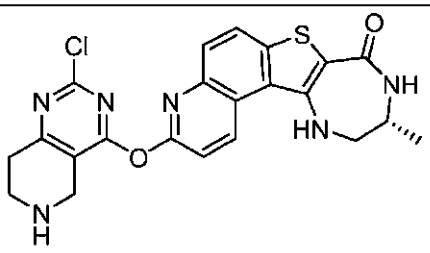
【表１－２５】

化合物番号	構造
I-109	
I-110	
I-111	
I-112	
I-113	
I-114	

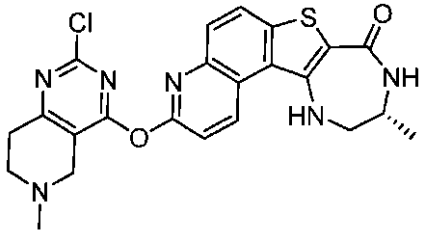
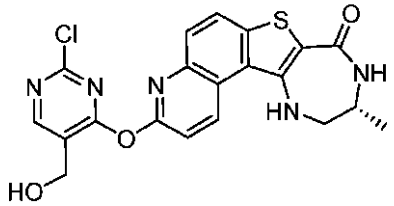
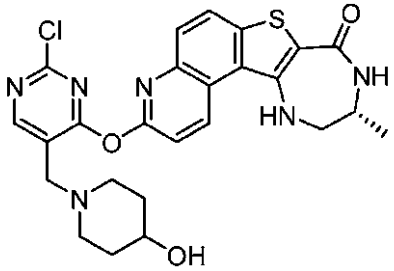
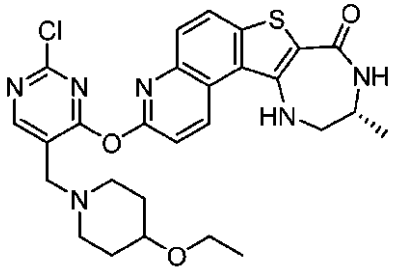
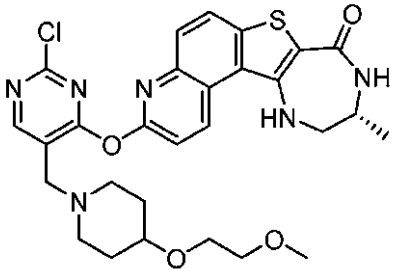
【表１－２６】

化合物番号	構造
I-115	
I-116	
I-117	
I-118	
I-119	
I-120	

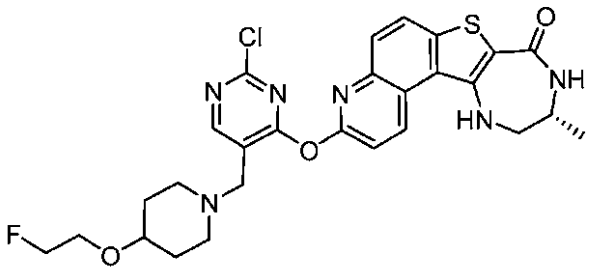
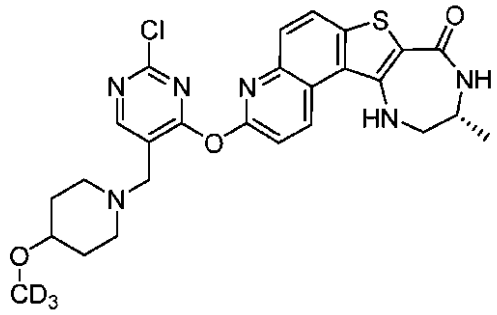
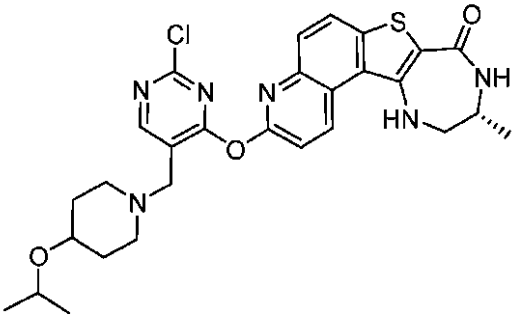
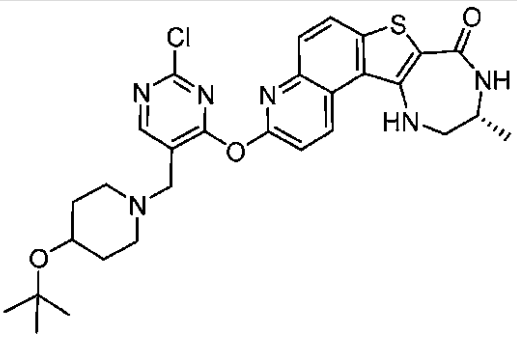
【表１－２７】

化合物番号	構造
I-121	
I-122	
I-123	
I-124	
I-125	

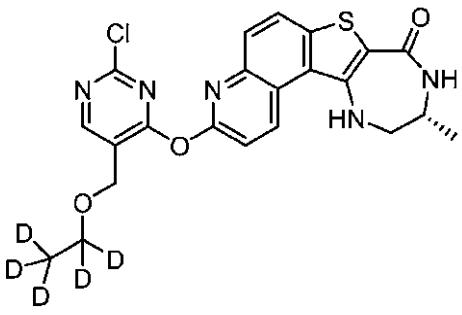
【表１－２８】

化合物番号	構造
I-126	
I-127	
I-128	
I-129	
I-130	

【表１－２９】

化合物番号	構造
I-131	
I-132	
I-133	
I-134	

【表１－３０】

化合物番号	構造
I-135	

【０１３５】
いくつかの実施形態では、本発明は、表１に示されている化合物またはその薬学的に許容され得る塩を提供する。
【０１３６】
４．使用、製剤化および投与
薬学的に許容され得る組成物
別の実施形態によれば、本発明は、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る塩と、薬学的に許容され得る担体、アジュバントまたはビヒクルとを含む組成物を提供する。特定の実施形態では、本発明の組成物中の化合物の量は、それが、生物学的サンプルまたは患者においてＭＫ２またはその突然変異体を測定可能に阻害するのに有効であるような量である。特定の実施形態では、本発明の組成物は、このような組成物を必要とする患者への投与のために製剤化される。いくつかの実施形態では、本発明の組成物は、患者への経口投与のために製剤化される。
【０１３７】
本発明の方法によれば、化合物および組成物は、本明細書で提供される障害（すなわち、ＭＫ２媒介性疾患または障害）を処置し、またはその重症度を軽減するのに有効な任意の量および任意の投与経路を使用して投与される。必要とされる正確な量は、被験体の種、年齢および一般状態、感染の重症度、特定の薬剤、その投与様式などに応じて、被験体ごとに変動する。本発明の化合物は、好ましくは、投与の容易性および投与量の均一性のために、単位剤形で製剤化される。
【０１３８】
本発明の組成物は、経口的に、非経口的に、吸入スプレーによって、局所的に、直腸的に、経鼻的に、口腔的に、膣内的に、腹腔内的に、嚢内的に、または埋め込み型リザーバーを介して投与され得る。いくつかの実施形態では、組成物は、経口的に、腹腔内的にまたは静脈内的に投与される。
【０１３９】
本発明の組成物の滅菌注射用形態は、水性または油性の懸濁液であり得る。これらの懸濁液は、適切な分散剤または湿潤剤および懸濁化剤を使用して、当技術分野で公知の技術にしたがって製剤化され得る。滅菌注射用調製物はまた、非毒性の非経口的に許容され得る希釈剤もしくは溶媒中の滅菌注射溶液または懸濁液、例えば１，３－ブタンジオール溶液であり得る。用いられ得る許容され得るビヒクルおよび溶媒には、水、リンガー溶液および等張性塩化ナトリウム溶液がある。加えて、滅菌固定油は、溶媒または懸濁媒体として慣用的に使用される。
【０１４０】
この目的のために、合成モノグリセリドまたはジグリセリドを含む任意の滅菌固定油が使用され得る。オリーブ油またはヒマシ油などの天然の薬学的に許容され得る油（特に、それらのポリオキシエチル化バージョン）のように、オレイン酸およびそのグリセリド誘導体などの脂肪酸は、注射剤の調製に有用である。これらの油性溶液または懸濁液はまた、カルボキシメチルセルロース、またはエマルジョンおよび懸濁液を含む薬学的に許容され得る剤形の調製において通常使用される同様の分散剤などの長鎖アルコール希釈剤または分散剤を含有し得る。Ｔｗｅｅｎ、Ｓｐａｎなどの他の通常使用される界面活性剤、および薬学的に許容され得る固体、液体または他の剤形の製造において通常使用される他の乳化剤またはバイオアベイラビリティ増進剤もまた、製剤化のために使用され得る。
【０１４１】
注射用製剤は、例えば、細菌保持フィルタに通してろ過することによって、または使用前に滅菌水もしくは他の滅菌注射用媒体に溶解もしくは分散され得る滅菌固体組成物の形態の滅菌剤を組み込むことによって滅菌され得る。
【０１４２】
本発明の化合物の効果を持続させるために、皮下注射または筋肉内注射による化合物の吸収を遅らせることが多くの場合に望ましい。これは、難水溶性の結晶質または非晶質の

液体懸濁液を使用することによって達成され得る。このため、化合物の吸収速度は、その溶解速度（今度はこれが、結晶サイズまたは結晶形態に依存し得る）に依存する。あるいは、非経口投与された化合物形態の吸収の遅延は、該化合物を油性ビヒクルに溶解または懸濁することによって達成される。注射用デポー形態は、ポリラクチド－ポリグリコリドなどの生分解性ポリマー中で、化合物のマイクロカプセルマトリックスを形成することによって作製される。化合物とポリマーとの比、および用いられる特定のポリマーの性質に応じて、化合物の放出速度が制御され得る。他の生分解性ポリマーの例としては、ポリ（オルトエステル）およびポリ（酸無水物）が挙げられる。デポー注射用製剤はまた、体組織と適合性のリポソームまたはマイクロエマルジョン中に化合物を取り込むことによって調製される。

【０１４３】

いくつかの実施形態では、提供される薬学的に許容され得る組成物は、経口投与のために製剤化される。このような製剤は、食物と共にまたは食物なしで投与され得る。いくつかの実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、食物なしで投与される。他の実施形態では、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、食物と共に投与される。本発明の薬学的に許容され得る組成物は、限定されないが、カプセル、錠剤、水性懸濁液または溶液を含む任意の経口的に許容され得る剤形で経口投与され得る。経口使用のための錠剤の場合、通常使用される担体としては、ラクトースおよびトウモロコシデンプンが挙げられる。ステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤も典型的に追加される。カプセル形態の経口投与の場合、有用な希釈剤としては、ラクトースおよび乾燥トウモロコシデンプンが挙げられる。水性懸濁液が経口使用に必要である場合、活性成分を乳化剤および懸濁化剤と混合する。所望により、特定の甘味剤、香味剤または着色剤もまた、追加され得る。

【０１４４】

経口投与のための固体剤形としては、カプセル、錠剤、丸薬、粉末および顆粒剤が挙げられる。このような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも１つの不活性な薬学的に許容され得る賦形剤もしくは担体、例えばクエン酸ナトリウムもしくはリン酸二カルシウム、ならびに／またはａ）充填剤または増量剤、例えばデンプン、ラクトース、スクロース、グルコース、マンニトールおよびケイ酸、ｂ）結合剤、例えばカルボキシメチルセルロース、アルギン酸塩、ゼラチン、ポリビニルピロリジノン、スクロースおよびアカシアなど、ｃ）保湿剤、例えばグリセロール、ｄ）崩壊剤、例えば寒天、炭酸カルシウム、ジャガイモもしくはタピオカデンプン、アルギン酸、特定のケイ酸塩および炭酸ナトリウム、ｅ）溶解遅延剤、例えばパラフィン、ｆ）吸収促進剤、例えば第四級アンモニウム化合物、ｇ）湿潤剤、例えばセチルアルコールおよびグリセロールモノステアレートなど、ｈ）吸収剤、例えばカオリンおよびベントナイト粘土、ならびに／または、ｉ）潤滑剤、例えばタルク、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸マグネシウム、固体ポリエチレングリコール、ラウリル硫酸ナトリウムおよびそれらの混合物と混合される。カプセル、錠剤および丸薬の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。

【０１４５】

同様の種類の固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、ソフトゼラチンカプセルおよびハードゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒剤は、腸溶コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。それらは、乳白剤を場合により含有し得、活性成分のみを放出するか、または場合により徐々に腸管の特定部分において優先的に活性成分を放出する組成物でもあり得る。使用され得る埋め込み型組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。同様の種類の固体組成物もまた、ラクトースまたは乳糖ならびに高分子量ポリエチレングリコールなどの賦形剤を使用して、ソフトゼラチンカプセルおよびハードゼラチンカプセル中の充填剤として用いられ得る。

【０１４６】

活性化合物はまた、１つまたはそれを超える上記賦形剤と共にマイクロカプセル化され

得る。固体剤形の錠剤、糖衣錠、カプセル、丸薬および顆粒剤は、腸溶コーティング、放出制御コーティングおよび医薬製剤分野で周知の他のコーティングなどのコーティングおよびシェルを用いて調製され得る。このような固体剤形では、活性化合物は、少なくとも１つの不活性希釈剤、例えばスクロース、ラクトースまたはデンプンと混合され得る。このような剤形はまた、通常の慣行のように、不活性希釈剤以外のさらなる物質、例えば錠剤化用潤滑剤および他の錠剤化用助剤、例えばステアリン酸マグネシウムや微結晶性セルロースを含み得る。カプセル、錠剤および丸薬の場合、剤形はまた、緩衝剤を含み得る。それらは、乳白剤を場合により含有し得、活性成分のみを放出するか、または場合により徐々に腸管の特定部分において優先的に活性成分を放出する組成物でもあり得る。使用され得る埋め込み型組成物の例としては、ポリマー物質およびワックスが挙げられる。

【０１４７】

経口投与のための液体剤形としては、限定されないが、薬学的に許容され得るエマルジョン、マイクロエマルジョン、溶液、懸濁液、シロップおよびエリキシル剤が挙げられる。活性化合物に加えて、液体剤形は、当技術分野で通常使用される不活性希釈剤、例えば水または他の溶媒、可溶化剤および乳化剤、例えばエチルアルコール、イソプロピルアルコール、炭酸エチル、酢酸エチル、ベンジルアルコール、安息香酸ベンジル、プロピレングリコール、１，３－ブチレングリコール、ジメチルホルムアミド、オイル（特に、綿実油、ラッカセイ油、コーンオイル、胚芽油、オリーブ油、ヒマシ油およびゴマ油）、グリセロール、テトラヒドロフルフリルアルコール、ポリエチレングリコールおよびソルビタンの脂肪酸エステルならびにそれらの混合物などを含有し得る。不活性希釈剤の他に、経口組成物はまた、湿潤剤、乳化剤および懸濁化剤、甘味剤、香味剤ならびに芳香剤などのアジュバントを含み得る。

【０１４８】

あるいは、本発明の薬学的に許容され得る組成物は、直腸投与のための坐薬の形態で投与され得る。これらは、薬剤と、室温では固体であるが直腸温度では液体である適切な非刺激性賦形剤であって、したがって直腸内で溶融して薬物を放出するであろう適切な非刺激性賦形剤とを混合することによって調製され得る。このような材料としては、ココアバター、蜜ろうおよびポリエチレングリコールが挙げられる。

【０１４９】

直腸投与または経膣投与のための組成物は、好ましくは坐薬であり、本発明の化合物と、周囲温度では固体であるが体温では液体である適切な非刺激性賦形剤または担体であって、したがって直腸または膣腔内で溶融して活性化合物を放出する適切な非刺激性賦形剤または担体（例えば、ココアバター、ポリエチレングリコールまたは坐薬用ワックス）とを混合することによって調製され得る。

【０１５０】

本発明の薬学的に許容され得る組成物はまた、特に、処置の標的が、局所適用によって容易にアクセス可能な領域または器官（眼、皮膚または下部腸管の疾患を含む）を含む場合には、局所投与され得る。これらの各領域または器官について、適切な局所製剤が容易に調製される。

【０１５１】

下部腸管のための局所適用は、直腸坐薬製剤（上記を参照のこと）または適切な浣腸製剤で行われ得る。局所経皮パッチも使用され得る。

【０１５２】

局所適用の場合、提供される薬学的に許容され得る組成物は、１つまたはそれを超える担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切な軟膏で製剤化され得る。本発明の化合物の局所投与のための担体としては、限定されないが、鉱油、流動ワセリン、白色ワセリン、プロピレングリコール、ポリオキシエチレン、ポリオキシプロピレン化合物、乳化ろうおよび水が挙げられる。あるいは、提供される薬学的に許容され得る組成物は、１つまたはそれを超える薬学的に許容され得る担体に懸濁または溶解された活性成分を含有する適切なローションまたはクリームで製剤化され得る。適切な担体としては、限定され

ないが、鉱油、モノステアリン酸ソルビタン、ポリソルベート６０、セチルエステルワックス、セテアリルアルコール、２－オクチルドデカノール、ベンジルアルコールおよび水が挙げられる。

【０１５３】

眼科使用の場合、提供される薬学的に許容され得る組成物は、塩化ベンジルアルコニウムなどの保存剤の有無にかかわらず、等張性ｐＨ調整滅菌食塩水で微粉化懸濁液として、または好ましくは等張性ｐＨ調整滅菌食塩水で溶液として製剤化され得る。あるいは、眼科使用の場合、薬学的に許容され得る組成物は、ワセリンなどの軟膏で製剤化され得る。

【０１５４】

本発明の薬学的に許容され得る組成物はまた、鼻エアロゾルまたは吸入によって投与され得る。このような組成物は、医薬製剤分野で周知の技術にしたがって調製され、ベンジルアルコールまたは他の適切な保存剤、バイオアベイラビリティを増強する吸収促進剤、フルオロカーボンおよび／または他の慣用的な可溶化剤もしくは分散剤を用いて、食塩水で溶液として調製され得る。

【０１５５】

本発明の化合物の局所投与または経皮投与のための剤形は、軟膏、ペースト、クリーム、ローション、ゲル、粉末、溶液、噴霧剤、吸入剤またはパッチを含む。活性成分は、無菌条件下で、薬学的に許容され得る担体、および必要な場合には任意の必要な保存剤または緩衝剤と混合される。眼科製剤、点耳剤および点眼剤もまた企図され、本発明の範囲内である。加えて、本発明は、身体への化合物の制御放出を提供するという追加の利点を有する経皮パッチの使用を企図する。このような剤形は、化合物を適切な媒体に溶解または分散することによって作製され得る。吸収促進剤もまた、皮膚を通過する化合物のフラックスを増加させるために使用され得る。速度は、速度制御膜を提供することによって、または化合物をポリマーマトリックスもしくはゲルに分散することによって制御され得る。

【０１５６】

化合物および薬学的に許容され得る組成物の使用

本明細書に記載される化合物および組成物は、一般に、１つまたはそれを超える酵素のキナーゼ活性を阻害するために有用である。本明細書に記載される化合物および組成物によって阻害されるキナーゼであって、本明細書に記載される方法が有用であるキナーゼの例としては、ＭＫ２またはその突然変異体が挙げられる。

【０１５７】

本発明において利用される化合物の、ＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体の阻害剤としての活性は、インビトロで、インビボで、または細胞株においてアッセイされ得る。インビトロアッセイとしては、活性化ＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体のリン酸化活性および／もしくはその後の機能的結果またはＡＴＰａｓｅ活性のいずれかの阻害を決定するアッセイが挙げられる。別のインビトロアッセイは、試験化合物がＭＫ２に結合する能力を定量する。阻害剤の結合は、結合前に試験化合物を放射性標識し、該試験化合物／ＭＫ２複合体を単離し、結合した放射性標識の量を決定することによって測定され得る。あるいは、阻害剤の結合は、公知の放射性リガンドに結合したＭＫ２キナーゼと共に試験化合物をインキュベートする競合実験を行うことによって決定され得る。ＭＫ２またはその突然変異体の阻害剤として本発明において利用される化合物をアッセイするための詳細な条件は、以下の実施例に示されている。

【０１５８】

一実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるプロテインキナーゼの活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる工程を含む方法に関する。

【０１５９】

別の実施形態によれば、本発明は、生物学的サンプルにおけるＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体の活性を阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる工程を含む方法に関する。特定の実施形態で

は、本発明は、生物学的サンプルにおけるＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体の活性を不可逆的に阻害する方法であって、前記生物学的サンプルを、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物と接触させる工程を含む方法に関する。

【０１６０】

別の実施形態によれば、本発明は、患者におけるＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体の活性を阻害する方法であって、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を前記患者に投与する工程を含む方法に関する。特定の実施形態によれば、本発明は、患者におけるＭＫ２キナーゼまたはその突然変異体の活性を不可逆的に阻害する方法であって、本発明の化合物または前記化合物を含む組成物を前記患者に投与する工程を含む方法に関する。他の実施形態では、本発明は、ＭＫ２媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者におけるＭＫ２媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、本発明の化合物またはその薬学的に許容され得る組成物を前記患者に投与する工程を含む方法を提供する。このような障害は、本明細書に詳細に記載されている。

【０１６１】

ＭＫ２キナーゼ

ＭＡＰキナーゼ活性化プロテインキナーゼ２（「ＭＫ２」）は、ヒトではＭＡＰＫＡＰＫ２遺伝子よってコードされる酵素である。この遺伝子は、Ｓｅｒ／Ｔｈｒプロテインキナーゼファミリーのメンバーをコードする。このキナーゼは、ｐ３８　ＭＡＰキナーゼによる直接的なリン酸化によって調節される。ｐ３８　ＭＡＰキナーゼと共に、このキナーゼは、多くの細胞プロセス（ストレスおよび炎症応答、核外輸送、遺伝子発現調節ならびに細胞増殖を含む）に関与することが公知である。熱ショックタンパク質ＨＳＰ２７は、インビボでこのキナーゼの基質の１つであることが示された。２つの異なるアイソフォームをコードする２つの転写変異体が、この遺伝子について見出されている。

【０１６２】

ＭＫ２は、Ｎ末端プロリンリッチドメイン、触媒ドメイン、自己阻害ドメインならびにＣ末端の核外輸送シグナル（ＮＥＳ）および核局在シグナル（ＮＬＳ）からなるマルチドメインタンパク質である。ヒトＭＫ２の２つのアイソフォームが特性評価されている。一方のアイソフォームは４００個のアミノ酸からなり、他方のアイソフォームは３７０個の残基からなり、これは、Ｃ末端ＮＬＳを欠くスプライス変異体であると考えられる。ＭＫ２は、細胞の核内に位置し、ｐ３８が結合してリン酸化されると、ＭＫ２　ＮＥＳは機能的になり、両キナーゼが、細胞質の核から同時に輸送される。興味深いことに、活性部位突然変異体であるＡｓｐ２０７Ａｌａは依然として細胞質に輸送されるので、ＭＫ２／ｐ３８複合体の輸送は、触媒的に活性なＭＫ２を必要としない。ｐ３８による残基Ｔ２２２、Ｓ２７２およびＴ３３４におけるヒトＭＫ２のリン酸化は、自己阻害ドメインのコンホメーション変化を誘導して、基質結合の活性部位を露出させることによって、酵素を活性化すると考えられる。マウスＭＫ２における２つの自己阻害ドメイン残基Ｗ３３２AおよびＫ３２６Ｅの突然変異は、基礎活性の増加を実証し、自己阻害ドメインのＣ末端欠失は、酵素を構成的に活性にして、ＭＫ２活性の阻害におけるこのドメインの役割についてのさらなる証拠を提供する。

【０１６３】

ＭＫ２に関連する疾患または障害であって、本発明の化合物によって処置される疾患または障害としては、自己免疫障害、慢性炎症性障害、急性炎症性障害、自己炎症性障害、線維性障害、代謝障害、新生物または心血管もしくは脳血管障害が挙げられる。したがって、いくつかの実施形態では、本発明は、ＭＫ２媒介性疾患または障害の処置を必要とする患者におけるＭＫ２媒介性疾患または障害を処置するための方法であって、治療有効量の提供される化合物またはその組成物を前記患者に投与することを含む方法を提供する。このようなＭＫ２媒介性疾患または障害としては、限定されないが、本明細書に記載されるものが挙げられる。

【０１６４】

いくつかの実施形態では、ＭＫ２媒介性疾患または障害は、自己免疫障害、慢性および

／もしくは急性炎症性障害ならびに／または自己炎症性障害である。例示的な自己免疫および／または炎症性および／または自己炎症性障害としては、炎症性腸疾患（例えば、潰瘍性大腸炎またはクローン病）、多発性硬化症、乾癬、関節炎、関節リウマチ、変形性関節症、若年性関節炎、乾癬性関節炎、反応性関節炎、強直性脊椎炎、クリオピリン関連周期性症候群、マックル・ウェルズ症候群、家族性寒冷自己炎症症候群、新生児発症性多系統炎症性疾患、ＴＮＦ受容体関連周期性症候群（ｓｙｎｄｅｒｏｍｅ）、急性および慢性膵炎、アテローム性動脈硬化症、痛風、強直性脊椎炎、線維性障害（例えば、肝線維症または特発性肺線維症）、腎症、サルコイドーシス、強皮症、過敏症、糖尿病（例えば、１型真性糖尿病または２型真性糖尿病）、糖尿病性網膜症、スティル病、血管炎、サルコイドーシス、肺炎症、急性呼吸窮迫症候群、湿潤および乾式加齢性黄斑変性、自己免疫溶血性症候群、自己免疫性および炎症性肝炎、自己免疫性神経障害、自己免疫性卵巣不全、自己免疫性精巣炎、自己免疫性血小板減少症、シリコーンインプラント関連自己免疫疾患、シェーグレン症候群、家族性地中海熱、全身性エリテマトーデス、血管炎症候群（例えば、側頭動脈炎、高安動脈炎および巨細胞性動脈炎、ベーチェット病またはウェゲナー肉芽腫症）、白斑、自己免疫疾患の二次血液学的兆候（例えば、貧血）、薬物誘発性自己免疫、橋本甲状腺炎、下垂体炎、特発性血小板減少性紫斑病、金属誘発性自己免疫、重症筋無力症、天疱瘡、自己免疫性難聴（例えば、メニエール病）、グッドパスチャー症候群、グレーブス病、ＨＷ関連自己免疫症候群、グラン・バレー病、アディソン病、抗リン脂質症候群、喘息、アトピー性皮膚炎、セリアック病、クッシング症候群、皮膚筋炎、特発性副腎萎縮症（ｉｄｉｏｐａｔｈｉｃ　ａｄｒｅｎａｌ　ａｄｒｅｎａｌ　ａｔｒｏｐｈｙ）、特発性血小板減少症、川崎症候群、ランバート・イートン症候群、悪性貧血、花粉症結節性多発動脈炎、原発性胆汁性肝硬変、原発性硬化性胆管炎、レイノー症候群、ライター症候群、再発性多発性軟骨炎、シュミット症候群、甲状腺機能亢進症、敗血症、敗血症性ショック、内毒素性ショック、外毒素誘発性毒性ショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、糸球体腎炎、腹膜炎、間質性膀胱炎、高酸素誘発性炎症、慢性閉塞性肺疾患（ＣＯＰＤ）、血管炎、移植片対宿主反応（例えば、移植片対宿主病）、同種移植片拒絶（例えば、急性同種移植片拒絶または慢性同種移植片拒絶）、早期移植拒絶（例えば、急性同種移植片拒絶）、再灌流傷害、疼痛（例えば、急性疼痛、慢性疼痛、神経因性疼痛または線維筋痛）、慢性感染症、髄膜炎、脳炎、心筋炎、歯肉炎、手術後外傷、組織損傷、外傷性脳損傷、全腸炎、副鼻腔炎、ブドウ膜炎、眼炎症、視神経炎、胃潰瘍、食道炎、腹膜炎、歯周炎、皮膚筋炎、胃炎、筋炎、多発筋痛、肺炎ならびに気管支炎が挙げられる。

【０１６５】

いくつかの実施形態では、ＭＫ２媒介性疾患または障害は、線維性障害である。例示的な線維性障害としては、全身性硬化症／強皮症、ループス腎炎、結合組織疾患、創傷治癒、外科的瘢痕、脊髄損傷、ＣＮＳ瘢痕、急性肺傷害、肺線維症（例えば、特発性肺線維症または嚢胞性線維症）、慢性閉塞性肺疾患、成人呼吸窮迫症候群、急性肺傷害、薬物誘発性肺傷害、糸球体腎炎、慢性腎臓病（例えば、糖尿病性腎症）、高血圧誘発性腎症、消化管または胃腸線維症、腎線維症、肝臓または胆道線維症、肝線維症（例えば、非アルコール性脂肪性肝炎、Ｃ型肝炎または肝細胞癌腫）、肝硬変（例えば、原発性胆汁性肝硬変または脂肪肝疾患による肝硬変（例えば、アルコール性および非アルコール性脂肪症による肝硬変））、放射線誘発性線維症（例えば、頭頸部、胃腸または肺）、原発性硬化性胆管炎、再狭窄、心筋線維症（例えば、心内膜心筋線維症または心房線維症）、眼瘢痕、線維性硬化症、線維性癌、子宮筋腫、線維腫、線維腺腫、線維肉腫、移植動脈症、ケロイド、縦隔線維症、骨髄線維症、後腹膜線維症、進行性巨大線維症および腎性全身性線維症が挙げられる。

【０１６６】

いくつかの実施形態では、ＭＫ２媒介性疾患または障害は、代謝障害である。例示的な代謝障害としては、肥満症、ステロイド耐性、耐糖能異常およびメタボリックシンドロームが挙げられる。

【０１６７】

いくつかの実施形態では、ＭＫ２媒介性疾患または障害は、新生物である。例示的な新生物としては、癌が挙げられる。いくつかの実施形態では、例示的な新生物としては、血管新生障害、多発性骨髄腫、白血病（例えば、急性リンパ球性白血病、急性および慢性骨髄性白血病、慢性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病または前骨髄球性白血病）、リンパ腫（例えば、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫、バーキットリンパ腫、マスト細胞腫瘍、ホジキン病または非ホジキン病）、骨髄異形成症候群、線維肉腫、横紋筋肉腫；星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫および神経鞘腫、メラノーマ、セミノーマ、奇形癌腫、骨肉腫、色素性乾皮症（ｘｅｎｏｄｅｒｍａ　ｐｉｇｍｅｎｔｏｓｕｍ）、角化棘細胞腫（ｋｅｒａｔｏｃｔａｎｔｈｏｍａ）、甲状腺濾胞癌、カポジ肉腫、メラノーマ、奇形腫、横紋筋肉腫、転移および骨障害、ならびに骨、口／咽頭、食道、喉頭、胃、腸、結腸、直腸、肺（例えば、非小細胞肺癌または小細胞肺癌）、肝臓、膵臓、神経、脳（例えば、神経膠腫および多形神経膠芽細胞腫）、頭頸部、喉、卵巣、子宮、前立腺、精巣、膀胱、腎臓、乳房、胆嚢、子宮頚部、甲状腺、前立腺ならびに皮膚の癌が挙げられる。

【０１６８】

いくつかの実施形態では、ＭＫ２媒介性障害は、心血管または脳血管障害である。例示的な心血管障害としては、アテローム性動脈硬化症、アテローム性冠動脈の再狭窄、急性冠動脈症候群、心筋梗塞、心臓同種移植片血管症および卒中が挙げられる。例示的な脳血管疾患としては、炎症またはアポトーシス成分を伴う中枢神経系障害、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン病、筋萎縮性側索硬化症、脊髄損傷、神経虚血および末梢神経障害が挙げられる。

【実施例】

【０１６９】

例示

以下の実施例に示されているように、特定の例示的な実施形態では、以下の一般的な手順にしたがって、化合物を調製する。一般的な方法は、本発明の特定の化合物の合成を示すが、以下の一般的な方法および当業者に公知の他の方法は、本明細書に記載されるすべての化合物およびこれらの各化合物のサブクラスおよび種に適用され得ると理解される。

【０１７０】

本発明のエナンチオ濃縮化合物を、キラル出発物質を使用してエナンチオ濃縮形態で調製し、またはラセミ体出発物質との反応後にキラルクロマトグラフィーを使用して分離した。ラセミ体またはジアステレオマー混合物として調製した化合物について、キラル出発物質を用いることによって、またはキラルクロマトグラフィーを実施することによって、単一の異性体を光学的に純粋な形態で調製し得る。

【０１７１】

以下の例示的な実施例では、特に言及がない限り、反応を、１８～２５℃の範囲内の室温または周囲温度で行った。有機溶液を無水硫酸マグネシウムまたは硫酸ナトリウムで脱水し、溶媒の蒸発を、ロータリーエバポレーターを使用して減圧下で行った。一般に、反応の経過をＴＬＣまたはＬＣＭＳよって追跡し、反応時間は代表的なものである。収率は例示のためにのみ示されており、必ずしも入念なプロセス開発によって得られ得るものではない。

【０１７２】

Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒ反応マイクロ波システムによって、マイクロ波反応を実施した。^{1}Ｈ　ＮＭＲデータは、テトラメチルシラン（ＴＭＳ）または残留溶媒に対する百万分率（ｐｐｍ）で示される主要診断プロトンのδ値である。^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルは、４００ＭＨｚで決定した。溶媒比は、体積：体積（ｖ／ｖ）ベースで示されている。質量スペクトル（ＭＳ）データは、ＬＣＭＳシステムで生成し、ＨＰＬＣのコンポーネントは、一般に、ＡｇｉｌｅｎｔまたはＳｈｉｍａｄｚｕ　ＬＣＭＳ－２０２０機器のいずれかを含み、酸性溶離液で溶出する（例えば、０．１％ギ酸またはトリフルオロ酢酸を含む０％～９５％水／アセトニトリルの勾配を使用）Ｓｅｐａｘ　ＢＲ－Ｃ１８（４．

６×５０ｍｍ，３μｍ）カラムなどで実行した。クロマトグラムは、エレクトロスプレー（ＥＳＩ）ポジティブ、ネガティブおよび／またはＵＶであった。全体を通して一般に、ｍ／ｚのＬＣＭＳ値を提供し、親質量を示すイオンのみを報告する。特に言及がない限り、示されている値は、陽イオンモードの（Ｍ＋Ｈ）または（Ｍ＋１）である。分取ＨＰＬＣは、溶離液として極性混合物を漸減的に、例えば、１％トリフルオロ酢酸を含有する水およびアセトニトリルの極性混合物を漸減的に使用して、C_{18}逆相シリカで実施した。

【０１７３】

エナンチオ濃縮中間体および最終化合物は、市販のキラル材料を使用して合成し、記録された立体化学は絶対であった。特に指定がない限り、出発物質は、市販のものであったか、または公知の方法にしたがって合成したものであった。

【表２】

略語の表

TFA	トリフルオロ酢酸
TLC	薄層クロマトグラフィー
THF	テトラヒドロフラン
DMF	N,N-ジメチルホルムアミド
EtOAc	酢酸エチル
DCM	ジクロロメタン
DMSO	ジメチルスルホキシド
ACN/MeCN	アセトニトリル
mCPBA	*m*-クロロペルオキシ安息香酸
DIPEA（ヒューニッヒ塩基）	N,N-ジイソプロピルエチルアミン
TBAF	テトラ-N-ブチルアンモニウムフルオリド
PMB	*p*-メトキシベンジル
rac	ラセミ体
DMAP	4-ジメチルアミノピリジン
dba	ジベンジリデンアセトン
dppf	1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン
キサントホス	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
デイブホス	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(*N*,*N*-ジメチルアミノ)ビフェニル
Sホス	2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2',6'-ジメトキシビフェニル
BINAP	(±)-2,2'-ビス(ジフェニルホスフィノ)-1,1'-ビナフチル
ブレットホス-G1	クロロ[2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)-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-アミノエチル)フェニル]パラジウム(II)
h	時間
min	分
aq	水溶液
g	気体
sat	飽和

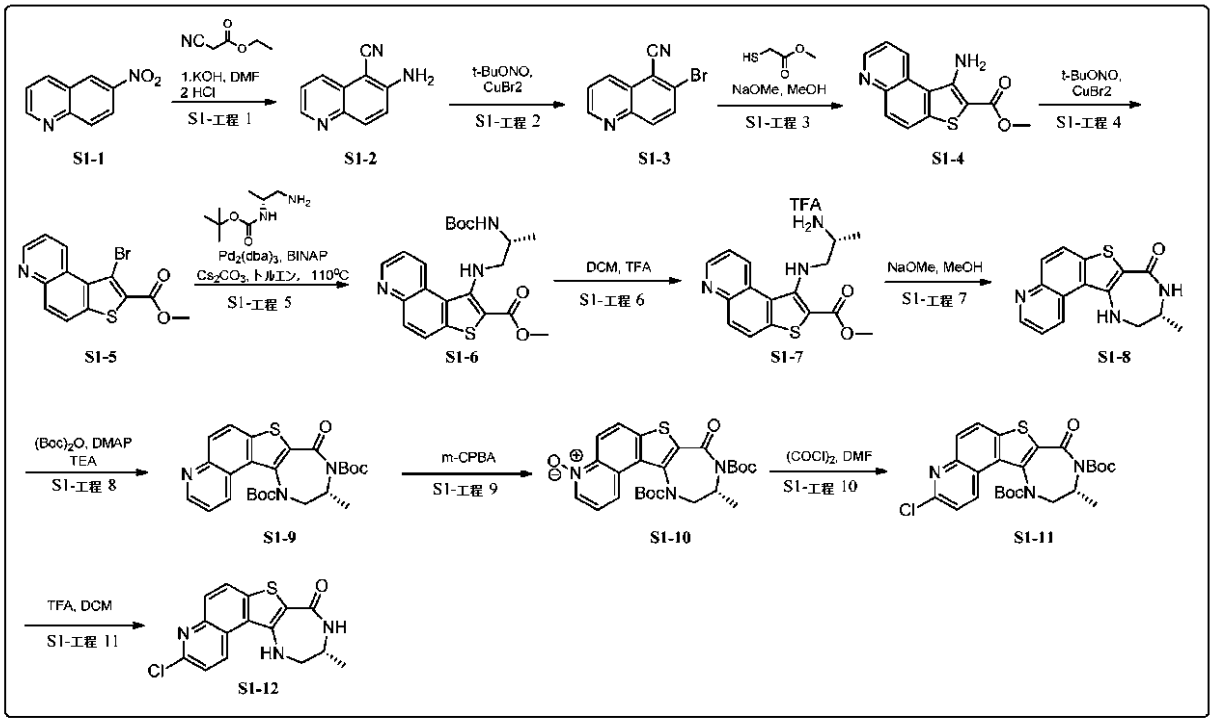
【０１７４】

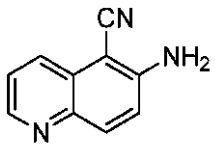
実施例で利用されている化合物番号は、前掲の表１に示されている化合物番号に対応する。

共通の中間体の合成

スキーム１Ａ

【化３０】





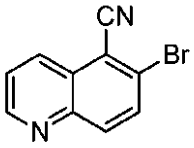
S1-2

Ｓ１－工程１：６－アミノキノリン－５－カルボニトリル（Ｓ１－２）の合成

【０１７５】

６－ニトロキノリン（１００ｇ、０．５７ｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１Ｌ）溶液に、水酸化カリウム（９６．４ｇ、１．７ｍｏｌ）およびシアノ酢酸エチル（１８３．３ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を室温で４８時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物に、３０％ＨＣｌ（１．０Ｌ）を追加し、１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を０℃に冷却し、２Ｎ水酸化ナトリウム（８００ｇ）溶液で塩基性化し、固体が形成された。固体をろ過し、水で洗浄した。次いで、それを、２０容量の酢酸エチルによって溶解し、６０℃に加熱し、木炭（２０．０ｇ）で１時間処理した。反応混合物をセライトでろ過し、減圧下で濃縮した。得られた黄色の固体を乾燥して、表題化合物Ｓ１－２（５５．０ｇ、５６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 6.84 (br s, 2H), 7.26 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.51 (dd, J = 4.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.03 (d, J =8.3 Hz, 1H), 8.60 (d, J= 4.2 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 170.1.

【化３１】



S1-3

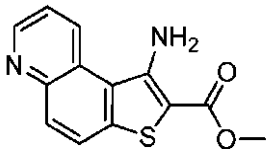
Ｓ１－工程２：６－ブロモキノリン－５－カルボニトリル（Ｓ１－３）の合成

【０１７６】

６－アミノキノリン－５－カルボニトリル（Ｓ１－２）（５５．０ｇ、３２５ｍｍｏｌ

）のアセトニトリル（１．３Ｌ）溶液に、ｔｅｒｔ－亜硝酸ブチル（１０２ｍＬ、８５８．５ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を０℃で１時間撹拌した。次いで、臭化銅（ＩＩ）（１１５ｇ、５２０ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、撹拌し、次いで、１２時間かけて６０℃に加温した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、水（２．５Ｌ）を追加した。この混合物を、２％クロロホルムのメタノール（２．５Ｌ）溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。濃縮中に形成された固体をろ過し、乾燥して、褐色の固体として表題化合物Ｓ１－３（４５．０ｇ、６２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 7.85 (dd, J = 4.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.28 (d, J =9.0 Hz, 1H), 8.48 (d, J= 8.5 Hz, 1H), 9.10 (d, J =3.6 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 233.2.

【化３２】



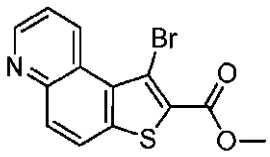
S1-4

Ｓ１－工程３：メチル１－アミノチエノ［３，２－ｆ］キノリン－２－カルボキシレート（Ｓ１－４）の合成

【０１７７】

６－ブロモキノリン－５－カルボニトリル（Ｓ１－３）（４５．０ｇ、１９３ｍｍｏｌ）のメタノール（５００ｍＬ）溶液に、ナトリウムメトキシド（２０．８ｇ、３８６ｍｍｏｌ）を追加し、続いて、チオグリコール酸メチル（３０．７ｇ、２８９．６ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を９０℃で４時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水で希釈し、室温で１５分間撹拌し、その後、固体が形成された。固体をろ過し、乾燥して、黄色の固体として表題化合物Ｓ１－４（４０ｇ、８０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.84 (s, 3H), 7.09 (br s, 2H), 7.68 (dd, J = 4.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.93 (d, J = 3.5 Hz, 1H), 9.12 (d, J = 8.5 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 259.0

【化３３】



S1-5

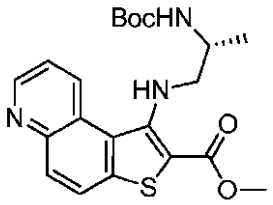
Ｓ１－工程４：メチル１－ブロモチエノ［３，２－ｆ］キノリン－２－カルボキシレート（Ｓ１－５）の合成

【０１７８】

メチル１－アミノチエノ［３，２－ｆ］キノリン－２－カルボキシレート（Ｓ１－４）（４０ｇ、１５４．８ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（１０００ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－亜硝酸ブチル（２７．６ｍＬ、２３２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、０℃で１時間撹拌した。得られた混合物に、臭化銅（ＩＩ）（４１．５ｇ、１８５．８ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ追加し、室温で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（３．０Ｌ）で希釈し、２％メタノールのクロロホルム（３．０Ｌ）溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、淡黄色の固体として表題化合物Ｓ１－５（２０ｇ、４０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 3.93 (s, 3H), 7.77 (dd, J =

4.2 Hz, 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 9.02 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 10.10 (d, J = 8.8 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 323.9.

【化３４】



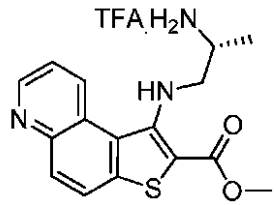
S1-6

Ｓ１－工程５：メチル１－［［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－２－カルボキシレート（Ｓ１－６）の合成

【０１７９】

メチル１－ブロモチエノ［３，２－ｆ］キノリン－２－カルボキシレート（Ｓ１－５）（１４ｇ、４３．４ｍｍｏｌ）のトルエン（１４０ｍＬ）溶液に、炭酸セシウム（２８．３ｇ、８６．９ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル１－アミノプロパン－２－イルカルバメート（１１．３ｇ、６５．０ｍｍｏｌ、以下のスキーム２に記載されているように調製したもの）を室温で追加し、１５分間脱気した。得られた混合物に、ＢＩＮＡＰ（２．７ｇ、４．３ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（３．９ｇ、４．３ｍｍｏｌ）を室温で追加し、再び１０分間脱気した。得られた反応混合物を１１０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、灰白色の固体として表題化合物Ｓ１－６（１２ｇ、６６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.01 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 3.12 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.55 (t, J=7.0 Hz, 1H), 6.71 (br s, 1H), 7.70 (dd, J= 4.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.04 (d, J=8.3 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 416.1.

【化３５】



S1-7

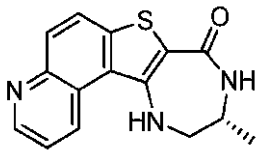
Ｓ１－工程６：メチル１－［［（２Ｒ）－２－アミノプロピル］アミノ］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－２－カルボキシレートトリフルオロアセタート（Ｓ１－７）

【０１８０】

メチル１－［［（２Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピル］アミノ］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－２－カルボキシレート（Ｓ１－６）（１１ｇ、２６．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１２０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２４．０ｇ、２１１．８ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を２５℃で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン（３×２０ｍＬ）で共蒸留して、淡黄色の固体として表題化合物Ｓ１－７（９．０ｇ、粗製物）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.26 (d, J=6.2 Hz, 3H), 3.16-3.19 (m, 1H), 3.3

6-3.49 (m, 2H), 3.92 (s, 3H), 6.39 (br s, 1H), 7.76 (dd, J= 4.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.86 (br s, 2H), 8.09 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.99 (d, J= 4.2 Hz, 1H), 9.10 (d, J=8.5 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 316.1.

【化３６】



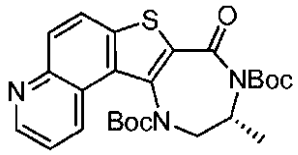
S1-8

Ｓ１－工程７：（１４Ｒ）－１４－メチル－２０－チア－１６，１７，１８－トリアザテトラシクロオクタデカ－２（６），３（８），４，９（１６），１０，１２－ヘキサエン－１５－オン（Ｓ１－８）の合成

【０１８１】

メチル１－［［（２Ｒ）－２－アミノプロピル］アミノ］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－２－カルボキシレート（Ｓ１－７）のトリフルオロ酢酸塩（９．０ｇ、２８．５ｍｍｏｌ）のメタノール（６４０ｍＬ）溶液に、ナトリウムメトキシド（７．７ｇ、１４２．７ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を９０℃で１２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水で希釈し、１５分間撹拌し、その間に固体が形成された。固体をろ過し、真空下で乾燥して、緑色の固体として表題化合物Ｓ１－８（４．５ｇ、５５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H), 3.46 (d, J=2.4Hz, 2H), 3.59-3.61 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.64 (dd, J= 4.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.09 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 9.15 (d, J=8.5 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 284.1.

【化３７】



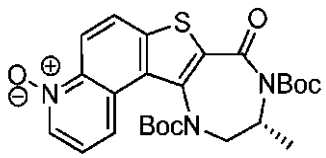
S1-9

Ｓ１－工程８：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２０Ｒ）－２０－メチル－２１－オキソ－３４－チア－２６，２７，２８－トリアザテトラシクロオクタデカ－８（１２），９（１４），１０，１５（２６），１６，１８－ヘキサエン－２７，２８－ジカルボキシレート（Ｓ１－９）の合成

【０１８２】

（１４Ｒ）－１４－メチル－２０－チア－１６，１７，１８－トリアザテトラシクロオクタデカ－２（６），３（８），４，９（１６），１０，１２－ヘキサエン－１５－オン（Ｓ１－８）（４．５ｇ、１５．９ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）溶液に、４－ジメチルアミノピリジン（０．５ｇ、４．０ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（５．５ｍＬ、３９．７ｍｍｏｌ）を室温で追加した。反応物を１０分間撹拌し、次いで、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１５．５ｍＬ、６７．５ｍｍｏｌ）を室温で追加し、撹拌を４時間継続した。完了後、反応混合物をジクロロメタンで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として表題化合物Ｓ１－９（６．８ｇ、８８％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：４８４．２．

【化３８】



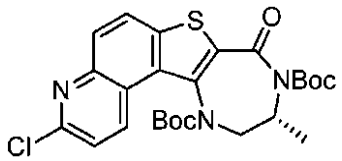
S1-10

Ｓ１－工程９：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２０Ｒ）－２０－メチル－２６－オキシド－２１－オキソ－３５－チア－２７，２８－ジアザ－２６－アゾニアテトラシクロオクタデカ－８（１２），９（１４），１０，１５（２６），１６，１８－ヘキサエン－２７，２８－ジカルボキシレート（Ｓ１－１０）の合成

【０１８３】

ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２０Ｒ）－２０－メチル－２１－オキソ－３４－チア－２６，２７，２８－トリアザテトラシクロオクタデカ－８（１２），９（１４），１０，１５（２６），１６，１８－ヘキサエン－２７，２８－ジカルボキシレート（Ｓ１－９）（６．８ｇ、１４．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２００ｍＬ）溶液に、ｍ－クロロペルオキシ安息香酸（３．６ｇ、２１．０ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ追加した。得られた反応混合物を３０℃で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水で希釈し、ジクロロメタンで抽出した。ジクロロメタン層を重炭酸ナトリウム溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルでトリチュレートして、淡黄色の固体として表題化合物Ｓ１－１０（６．５ｇ、９２％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：５００．１．

【化３９】



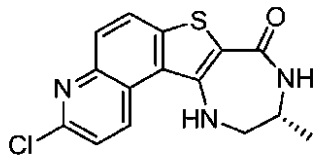
S1-11

Ｓ１－工程１０：ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２０Ｒ）－１６－クロロ－２０－メチル－２１－オキソ－３４－チア－２６，２７，２８－トリアザテトラシクロオクタデカ－８（１３），９，１１（１６），１４（２６），１５（１７），１８－ヘキサエン－２７，２８－ジカルボキシレート（Ｓ１－１１）の合成

【０１８４】

ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２０Ｒ）－２０－メチル－２６－オキシド－２１－オキソ－３５－チア－２７，２８－ジアザ－２６－アゾニアテトラシクロオクタデカ－８（１２），９（１４），１０，１５（２６），１６，１８－ヘキサエン－２７，２８－ジカルボキシレート（Ｓ１－１０）（４．０ｇ、８．０ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１００ｍＬ）溶液に、オキサリルクロリド（１．０３ｍＬ、１２．０ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水で希釈し、５分間撹拌し、その間に固体が形成された。固体をろ過によって単離し、石油エーテルで洗浄して、灰白色の固体として表題化合物Ｓ１－１１（３．９ｇ、９３％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：５１８．１．

【化４０】



S1-12

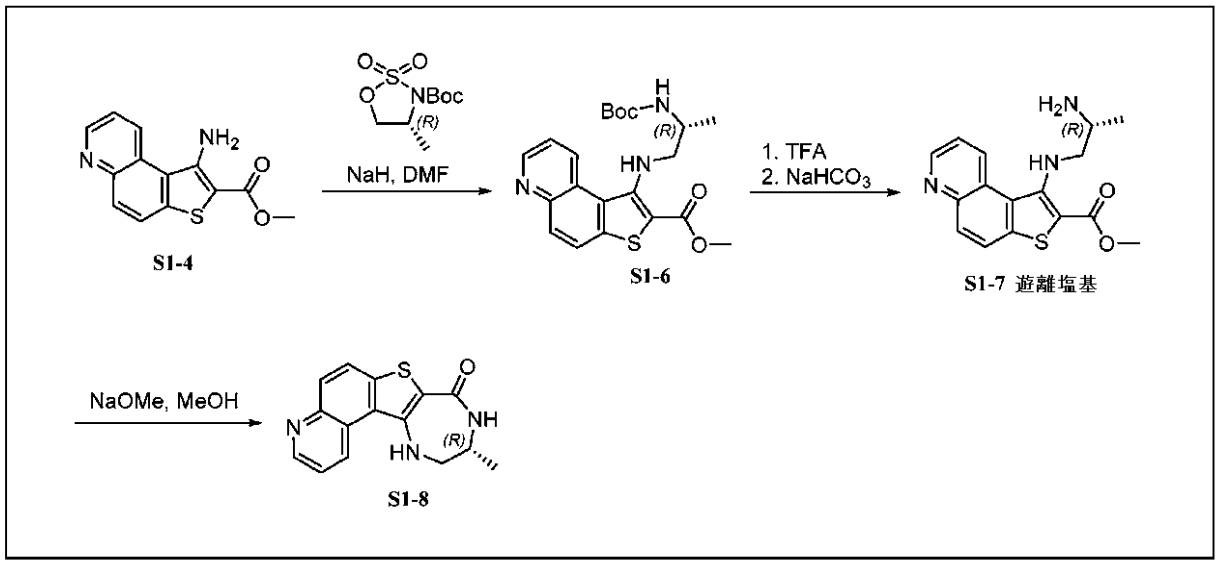
Ｓ１－工程１１：（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）の合成

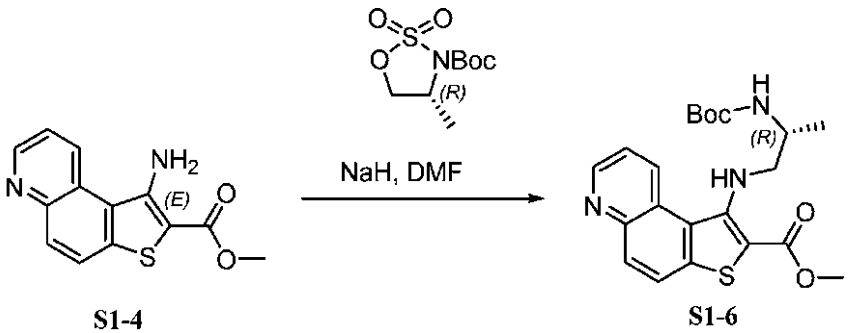
【０１８５】

ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（２０Ｒ）－１６－クロロ－２０－メチル－２１－オキソ－３４－チア－２６，２７，２８－トリアザテトラシクロオクタデカ－８（１３），９，１１（１６），１４（２６），１５（１７），１８－ヘキサエン－２７，２８－ジカルボキシレート（Ｓ１－１１）（３．０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（３０．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（３．３ｇ、２８．９ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで３回共蒸留した。得られた残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（ｐＨ約８）で塩基性化し、固体が形成された。固体をろ過し、乾燥して、黄色の固体として表題化合物Ｓ１－１２（１．８ｇ、９６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H), 3.44 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.72 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.89 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.10 (d, J=4.1 Hz, 1H), 8.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 9.21 (d, J=8.9 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 318.2.

スキーム１Ｂ：Ｓ１－８の別の合成

【化４１】

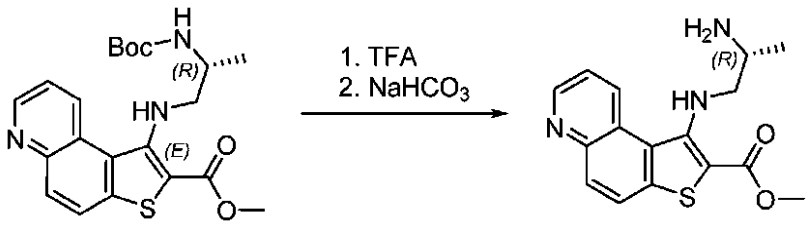




【０１８６】

化合物Ｓ１－４（２００ｇ、７７５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（７．７５Ｌ）溶液を窒素下で０℃に冷却した。ＮａＨ（３７．２ｇ、９３０ｍｍｏｌ、鉱物中６０％）を０．５時間かけて分けて追加した。混合物を０℃でさらに０．５時間撹拌し、化合物Ｓ２－６（１８５．５ｇ、７８３ｍｍｏｌ）を０．５時間かけて分けて追加した。追加が完了した後、ＴＬＣ分析により、出発物質がほぼ消費されたことが示された。水（４Ｌ）を徐々に追加し、混合物を１０分間撹拌した。次いで、ＨＣｌ水溶液（４Ｌ、１Ｎ）を追加し、混合物を室温で１時間撹拌した。Na_2CO_3を追加してｐＨ８に調整し、得られた固体をろ過によって回収し、水で洗浄し、次いで、ＤＣＭ（２．０Ｌ）に溶解した。有機相を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮した。残留物を酢酸エチル（２．０Ｌ）で１時間スラリー化し、次いで、ろ過した。ろ過ケーキを真空下で乾燥して、白色の固体として化合物Ｓ１－６（１９６ｇ、収率６１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.01 (d, J=6.5 Hz, 3H), 1.34 (s, 9H), 3.12 (m, 2H), 3.63 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 6.55 (t, J = 7.0 Hz, 1H), 6.71 (br, 1H), 7.70 (dd, J= 4.2 Hz, 8.3 Hz, 1H), 8.04 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.21 (d, J=9.0 Hz, 1H), 8.94 (d, J=3.9 Hz, 1H), 9.04 (d, J=8.3 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 416.1.

【化４２】

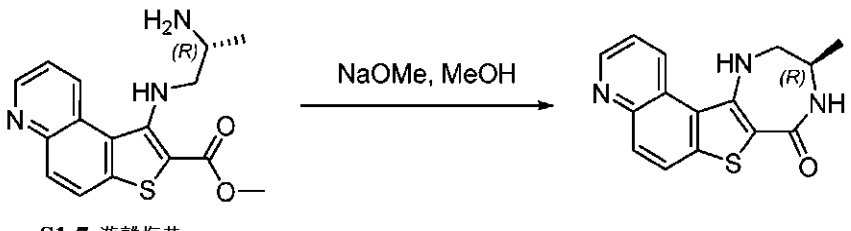


S1-6　　S1-7 遊離塩基

【０１８７】

化合物Ｓ１－６（４５０ｇ、１．０８ｍｏｌ）のＤＣＭ（５．４Ｌ）溶液を０℃に冷却した。ＴＦＡ（９８９ｇ、８．６７ｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を、撹拌しながら$NaHCO_3$水溶液（１０．０ＬのH_2O中、１．０ｋｇ）に注いだ。２つの相を分離し、水相をＤＣＭで抽出した。有機相を合わせ、水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、褐色の油状物の遊離塩基（３３０ｇ、収率９６％）として化合物Ｓ１－７を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 1.07 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 3.08 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 3.95 (s, 3H), 6.67 (t, J = 6.0 Hz), 7.52 (m, 1H), 7.92 (d, 8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, 8.8 Hz, 1H), 8.92 (m, 1H), 9.15 (d, J = 8.4 Hz, 1H).

【化４３】



S1-7 遊離塩基　　S1-8

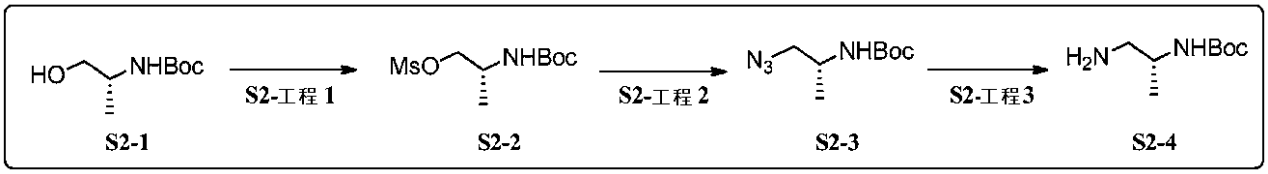
【０１８８】

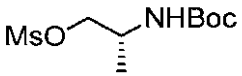
Ｓ１－７遊離塩基（１７０ｇ、０．５４ｍｏｌ）のメタノール（９Ｌ）溶液に、ナトリウムメトキシド（２９ｇ、０．５４ｍｏｌ）を追加した。反応混合物を７０℃で一晩撹拌し、次いで、濃縮した。水（７．０Ｌ）を追加し、得られた混合物を２０分間撹拌し、ろ

過した。フィルターケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥し、次いで、ＤＣＭ（３．０Ｌ）で１時間スラリー化した。混合物をろ過し、フィルターケーキをＤＣＭで洗浄し、真空下で乾燥して、黄色の固体として化合物Ｓ１－８（２７４ｇ、収率９０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J=6.7 Hz, 3H), 3.46 (d, J=2.4Hz, 2H), 3.59-3.61 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.64 (dd, J= 4.2 Hz, 8.5 Hz, 1H), 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.00 (br s, 1H), 8.09 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.89 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 9.15 (d, J=8.5 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 284.1.

スキーム２Ａ

【化４４】





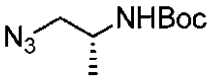
S2-2

Ｓ２－工程１：（Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピルメタンスルホネート（Ｓ２－２）の合成

【０１８９】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル１－ヒドロキシプロパン－２－イルカルバメート（Ｓ２－１）（１０．０ｇ、５７ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１００ｍＬ）撹拌溶液に、トリエチルアミン（８．６５ｇ、８６ｍｍｏｌ）およびジクロロメタンに溶解したメタンスルホニルクロリド（５ｍＬ、６３ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた溶液を２時間撹拌し、その後、反応混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ）と水（１００ｍＬ）とに分けた。有機相を、０．１Ｍ ＨＣｌ溶液（５０ｍＬ）、重炭酸ナトリウム溶液（５０ｍＬ）およびブライン（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、淡黄色の固体として表題化合物Ｓ２－２（１２ｇ、８３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.06 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H), 3.15 (s, 3H), 3.73 (m, 1H), 4.03 (d, J = 5.8 Hz, 2H), 6.92 (d, J = 7.6 Hz, 1H).

【化４５】



S2-3

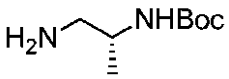
Ｓ２－工程２：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル１－アジドプロパン－２－イルカルバメート（Ｓ２－３）の合成

【０１９０】

（Ｒ）－２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニルアミノ）プロピルメタンスルホネート（Ｓ２－２）（１２ｇ、４７ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシド（７５．０ｍＬ）溶液に、アジ化ナトリウム（３．７ｇ、５７ｍｍｏｌ）を室温で徐々に追加した。得られた混合物を２４時間かけて４５℃に加熱した。次いで、反応混合物をジクロロメタン（２００ｍＬ）と氷冷水（１００ｍＬ）とに分けた。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、淡黄色の油状物として表題化合物Ｓ２－３（６．０ｇ、６４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.02 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.37 (s, 9H),

3.20 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.64 (m, 1H), 6.84 (br s, 1H).

【化４６】



S2-4

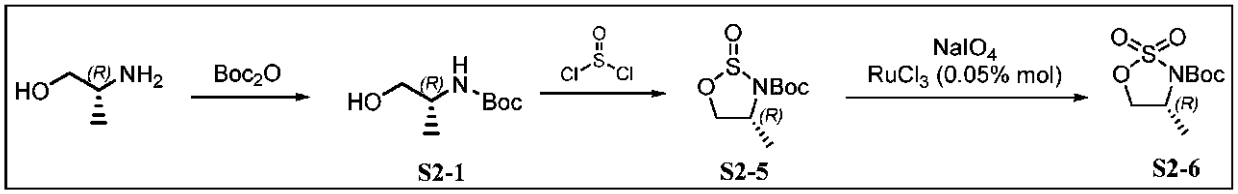
Ｓ２－工程３：（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル１－アミノプロパン－２－イルカルバメート（Ｓ２－４）の合成

【０１９１】

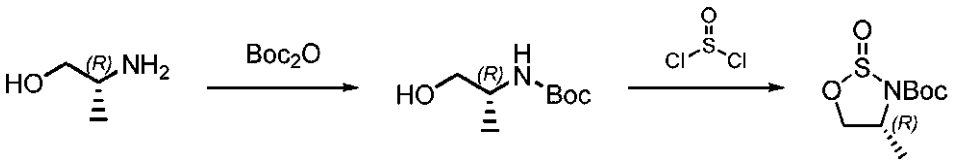
（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル１－アジドプロパン－２－イルカルバメート（Ｓ２－３）（６．０ｇ、３０ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（５０．０ｍＬ）撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（２．３ｇ）を追加した。反応混合物を、水素雰囲気（１ａｔｍ）下、室温で１５時間撹拌した。反応混合物をセライトでろ過し、セライトを酢酸エチルで洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮して、淡黄色の固体として表題化合物Ｓ２－４（４．８ｇ、９２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 0.95 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.36 (s, 9H), 2.49 (m, 2H), 3.32 (m, 1H), 6.49 (br s, 1H).

スキーム２Ｂ

【化４７】



S2-1 S2-5 S2-6



S2-1 S2-5

【０１９２】

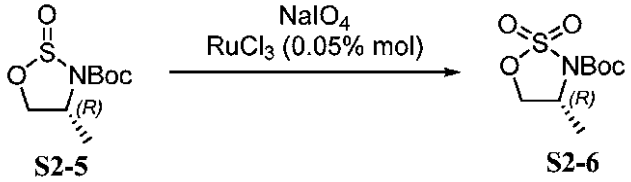
（Ｒ）－アミノプロパン－１－オール（１００ｇ、１．３３ｍｏｌ）のメタノール（１．０Ｌ）溶液を０℃に冷却した。ＴＥＡ（２７８ｍＬ、２．０ｍｏｌ）およびＢｏｃ$_2$Ｏ（３２０ｇ、１．４７ｍｏｌ）を追加した。反応混合物を室温に加温し、１時間撹拌した。混合物を濃縮し、残留物をＤＣＭ（１．０Ｌ）に溶解した。得られた溶液を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄した。水相をＤＣＭ（０．２Ｌ）で再抽出した。有機相を合わせ、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ水溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、粘性の油状物（２４０ｇ）として化合物Ｓ２－１を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。

【０１９３】

イミダゾール（５６２ｇ、８．２６ｍｏｌ）のＤＣＭ（５．５Ｌ）溶液を０℃に冷却した。この溶液に、塩化チオニル（１８０ｍＬ、２．４８ｍｏｌ）のＤＣＭ（１．９Ｌ）溶液を０．５時間かけて滴下した。冷却浴を除去し、混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を－１０℃に冷却し、化合物Ｓ２－１（上記工程から得たもの）のＤＣＭ（２．６Ｌ）溶液を滴下した。冷却浴を除去し、反応混合物を室温で１０分間撹拌した。クエン酸水溶液（７．２Ｌ、１０％）を追加し、得られた混合物を１５分間撹拌した。有機相を分離し、ブライン（１０Ｌ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、ジアステレオマーの混合物として化合物Ｓ２－５を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.29 (d, J = 6.4 Hz, 1.6H), 1.50 (d, J = 6.0 Hz, 1.5H), 1.53 (s, 9H), 4.06 (m, 0.5H), 4.31 (m, 1H), 4

.68 (t, J = 9.6 Hz, 0.5H), 4.79 (t, J = 9.2 Hz, 0.5H), 5.02 (m, 0.5H).

【化４８】

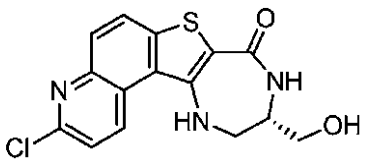


S2-5　　S2-6

【０１９４】

未精製の化合物Ｓ２－５（３２０ｇ）のアセトニトリル（５．０Ｌ）溶液に、$RuCl_3$（１５０ｍｇ、０．７２５ｍｍｏｌ）を追加し、続いて、$NaIO_4$（３１０ｇ、１．４５ｍｏｌ）水溶液（３．３Ｌ）を追加した。反応混合物を室温で４０分間撹拌し、次いで、ＤＣＭ（５．０Ｌ）および水（５．０Ｌ）を追加することによって希釈した。有機相を分離し、ブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して、褐色の固体として化合物Ｓ２－６（２１８ｇ）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 1.51 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.56 (s, 9H), 4.20 (dd, J = 9.2 Hz, 6.4 Hz, 1H), 4.42 (m, 1H), 4.67 (dd, J = 8.8 Hz, 6.0 Hz, 1H).

【化４９】



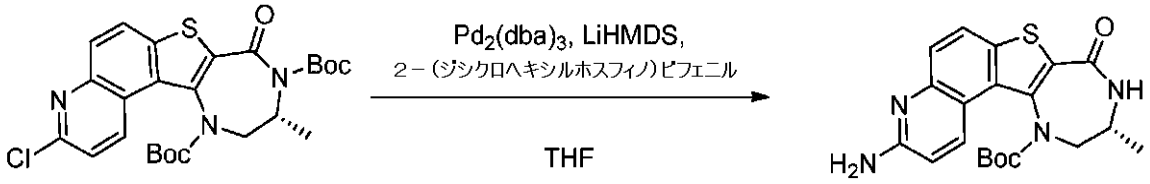
INT-1

（Ｓ）－３－クロロ－１０－（ヒドロキシメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－１）の合成

【０１９５】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル（１－アミノプロパン－２－イル）カルバメートの代わりに（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（アミノメチル）－２，２－ジメチルオキサゾリジン－３－カルボキシレートを用いて（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）と同じ方法で、表題化合物を合成した。これにより、表題化合物ＩＮＴ－１を得た。Ａｎｄｅｒｓｏｎ，Ｄ．；Ｍｅｙｅｒｓ，Ｍら、Ｂｉｏｏｒｇａｎｉｃ＆Ｍｅｄｉｃｉｎａｌ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ Ｌｅｔｔｅｒｓ １９（２００９）４８７８－４８８１を参照のこと。

【化５０】



S1-11　　INT-2

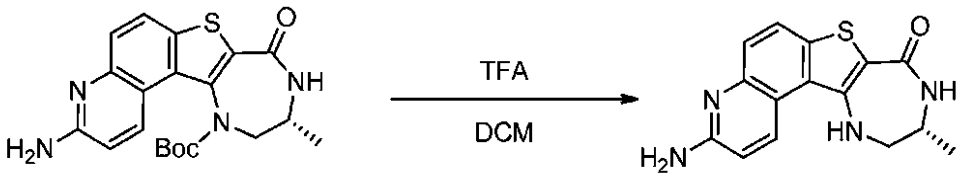
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－１０－メチル－８－オキソ－１０，１１－ジヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン

－１２（９Ｈ）－カルボキシレート（ＩＮＴ－２）の合成

【０１９６】

密封チューブ中で、（Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル３－クロロ－１０－メチル－８－オキソ－１０，１１－ジヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ－［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－９，１２－ジカルボキシレート（Ｓ１－１１）（４００ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液を、$Pd_2(dba)_3$（７６ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）および２－（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニル（６５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を、真空を適用することによって簡単に脱気し、次いで、窒素で３回フラッシュした。次いで、リチウムヘキサメチルジシラジド（ＴＨＦ中１．０Ｍ）（１．９ｍＬ、１．９ｍｍｏｌ）を室温で追加した。反応混合物を６５℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を冷水（１０．０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、褐色の固体として表題化合物ＩＮＴ－２（１８０ｍｇ、５８％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：３９９．１．

【化５１】



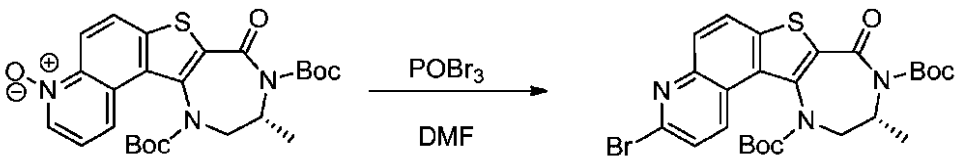
INT-2 **INT-3**

（Ｒ）－３－アミノ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－３）の合成

【０１９７】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－１０－メチル－８－オキソ－１０，１１－ジヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１２（９Ｈ）－カルボキシレート（ＩＮＴ－２）（８．０ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）をジクロロメタン（１ｍＬ）に溶解し、室温で撹拌した。この溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ、６．４９ｍｍｏｌ）を追加した。反応物を室温で１時間撹拌し、その後、揮発性物質を減圧下で除去した。得られた残留物をジクロロメタンに再溶解し、シリカゲル上に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（８：１ＭｅＯＨ／NH_4OHのジクロロメタン溶液（０～１０％）によって精製して、表題化合物ＩＮＴ－３（４．０ｍｇ、収率６７％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　２９９．０（Ｍ＋Ｈ）^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.01 (d, 1H), 8.04 (d, 1H), 7.88 (d, 1H), 6.96 (d, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.68 (m, 2H), 3.52 (m, 1H), 1.36 (d, 3H).

【化５２】



S1-10 **INT-4**

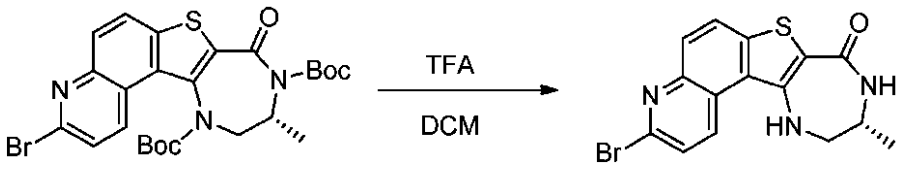
（Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－１０－メチル－８－オキソ－１０，１１－ジヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－９，１２－ジカルボキシレート（ＩＮＴ－４）の合成

【０１９８】

（Ｒ）－９，１２－ビス（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１０－メチル－８－オキ

ソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン４－オキシド（Ｓ１－１０）（２．５ｇ、５．０ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（７０．０ｍＬ）溶液に、オキシ臭化リン（２．１５ｇ、７．５ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水で希釈し、５分間撹拌し、固体が形成された。得られた固体をろ過し、石油エーテルで洗浄して、灰白色の固体として表題化合物ＩＮＴ－４（２．４ｇ、７８％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：５６２．１．

【化５３】



INT-4 **INT-5**

（Ｒ）－３－ブロモ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－５）の合成

【０１９９】

（Ｒ）－ジ－ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－１０－メチル－８－オキソ－１０，１１－ジヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－９，１２－ジカルボキシレート（ＩＮＴ－４）（１．４ｇ、２．５ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（９０．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（３６．０ｍＬ、１２．４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタンで３回共蒸留した。得られた粗固体を、０℃の飽和重炭酸ナトリウム溶液でｐＨ約８に希釈し、１０分間撹拌した。この時、固体が形成された。固体をろ過し、乾燥して、黄色の固体として表題化合物ＩＮＴ－５（８３０ｍｇ、８８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.90 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.06 (d, J=3.16 Hz, 1H), 8.19 (d, J=8.9 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 8.9 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 362.0.

【化５４】



S1-12 **INT-6**

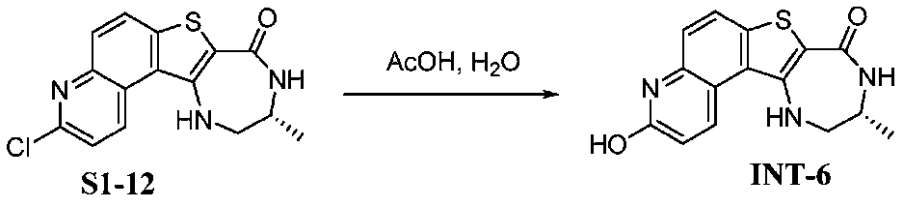
（Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ－［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－６）の合成

【０２００】

１０ｍＬマイクロ波バイアル中で、スキーム１Ａ（Ｓ１－１２）で合成した（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（０．１ｇ、０．３１５ｍｍｏｌ）を、１ｍＬのH_2Oと共に３ｍＬの氷酢酸に懸濁した。バイアルを密封し、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒマイクロ波反応器中、１３０℃で３時間照射した。反応物を冷却し、形成された沈殿物をろ過によって単離し、水で３回洗浄し、高真空

下で乾燥した。ろ液をシリカゲル上に濃縮し、８：１ＭｅＯＨ／ＮＨ$_4$ＯＨのジクロロメタン溶液（０～１０％）を用いてクロマトグラフィーにかけた。クロマトグラフィーによって単離した沈殿物および生成物を合わせて、黄色の粉末として表題化合物ＩＮＴ－６（０．０８０ｇ、０．２６７ｍｍｏｌ、収率８５％）を得た。

【化５５】



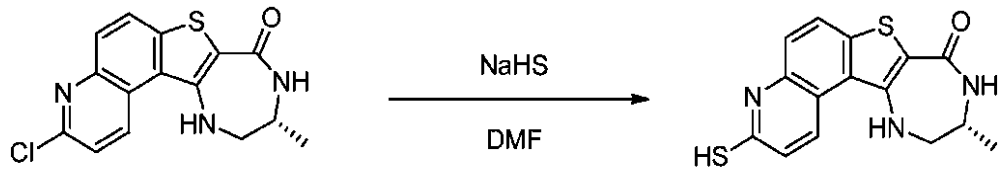
S1-12　　INT-6

（Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ－［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－６）の大規模合成

【０２０１】

（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２、４０ｇ、０．１２６ｍｏｌ）を、１００ｍＬのＨ$_2$Ｏと共に３００ｍＬの氷酢酸に懸濁した。混合物を１１０℃で４日間撹拌し、次いで、冷却し、濃縮乾固した。水酸化アンモニウム（２８～３０％水溶液）（２００ｍＬ）を残留物に追加し、得られた混合物を室温で３０分間撹拌し、次いで、ろ過した。ケーキを水で洗浄し、真空下で乾燥した。粗生成物を酢酸エチル（３５０ｍＬ）で１時間スラリー化し、次いで、ろ過した。ケーキを真空下で乾燥して、黄色の固体としてＩＮＴ－６を得た（３３ｇ、８７．６％）。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 3.40 (br, 2H), 3.56 (br, 1H), 6.61 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 6.88 (br, 1H), 7.44 (d, J = 8.8Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.8Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.81 (d, J = 10Hz, 1H) 11.99 (br, 1H). MS m/z (M+H): 300.1.

【化５６】



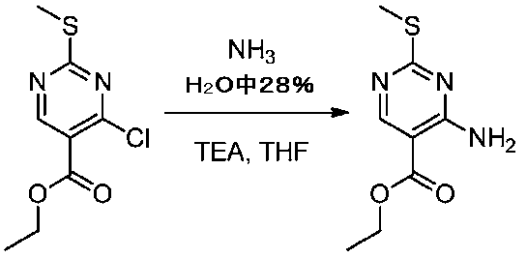
S1-12　　INT-7

（（Ｒ）－３－メルカプト－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－７）の合成

【０２０２】

Ｓ１－１２（１５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）溶液に、水硫化ナトリウム（３０％ｗ／ｖ、５２．９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を１００℃で５時間撹拌した。完了後、反応混合物を水でクエンチし、１Ｎ　ＨＣｌ（ｐＨ約２）で酸性化し、その際に、固体が形成された。固体をろ過し、真空下で乾燥して、黄色固体として表題化合物ＩＮＴ－７（１００ｍｇ、５５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.16 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.39 (br s, 2H), 3.56 (br s, 1H), 6.91 (br s, 1H), 7.36 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.04 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.07 (br s, 1H), 8.66 (d, J=9.4 Hz, 1H), 13.87 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 316.2.

【化５７】



INT-8

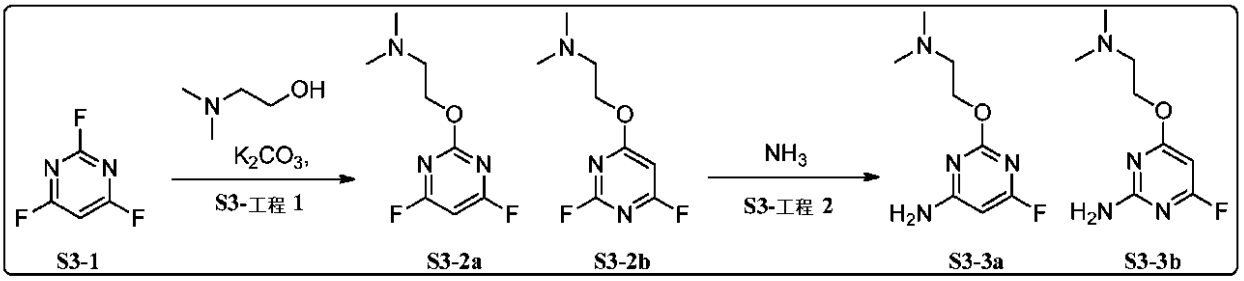
エチル４－アミノ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（ＩＮＴ－８）の合成

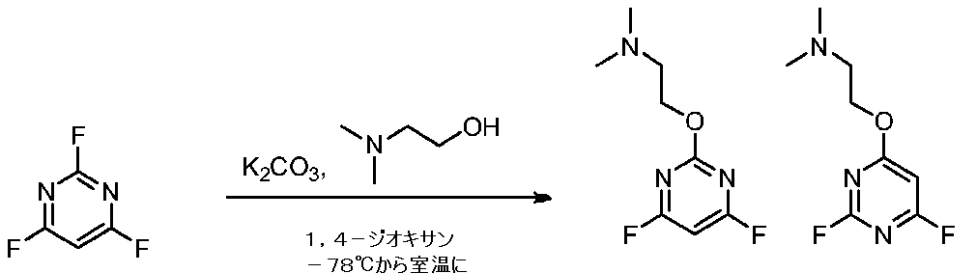
【０２０３】

１５ｍＬバイアル中で、エチル４－クロロ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（１．００ｇ、４．３０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（２．００ｍｌ、１４．３５ｍｍｏｌ）を追加し、続いてアンモニア（２ｍｌ、４．３０ｍｍｏｌ）を追加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応完了後、溶媒を蒸発させ、粗混合物を、溶離液としてヘキサン／酢酸エチル（０～４０％）を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、固体として表題化合物ＩＮＴ－８（０．７２ｇ、３．３８ｍｍｏｌ、収率７９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 8.55 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.64 (br s, 1H), 4.24 (q, 2H), 2.44 (s, 3H), 1.27 (t, 3H).

スキーム３

【化５８】





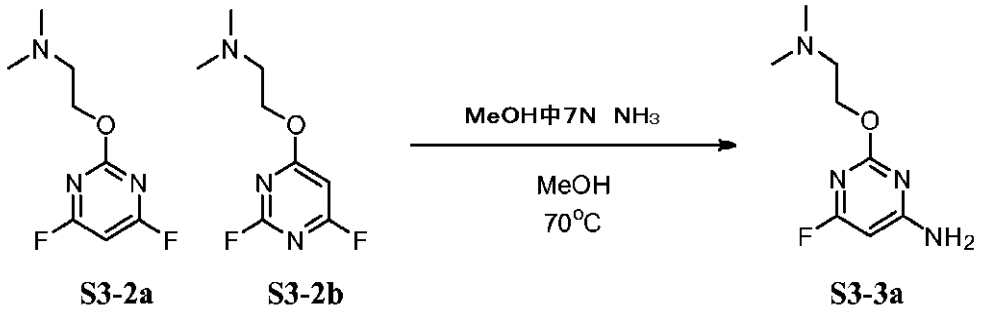
２－（（４，６－ジフルオロピリミジン－２－イル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン（Ｓ３－２ａ）および２－（（２，６－ジフルオロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン（Ｓ３－２ｂ）の合成

【０２０４】

２０ｍＬ丸底フラスコ中で、２，４，６－トリフルオロピリミジン（Ｓ３－１）（０．３７０ｍｌ、４．４８ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（８ｍＬ）に溶解して、無色の溶液を得た。２－（ジメチルアミノ）エタノール（０．４５０ｍｌ、４．４８ｍｍｏｌ）を－７８℃で追加し、反応物を室温に加温し、１時間撹拌した。完了後、反応物をシリカゲ

ル上に濃縮し、８：１ＭｅＯＨ／ＮＨ４ＯＨのジクロロメタン溶液（０～１０％）を用いてクロマトグラフィーにかけた。生成物を含有する画分を回収し、濃縮して、分離不可能な混合物として表題化合物（Ｓ３－２ａ）（０．５００ｇ、２．４６２ｍｍｏｌ、収率５５％）および（Ｓ３－２ｂ）（０．０４５ｇ、０．２２４ｍｍｏｌ、収率５％）を得た。この混合物をそのまま後の工程で使用した。

【化５９】

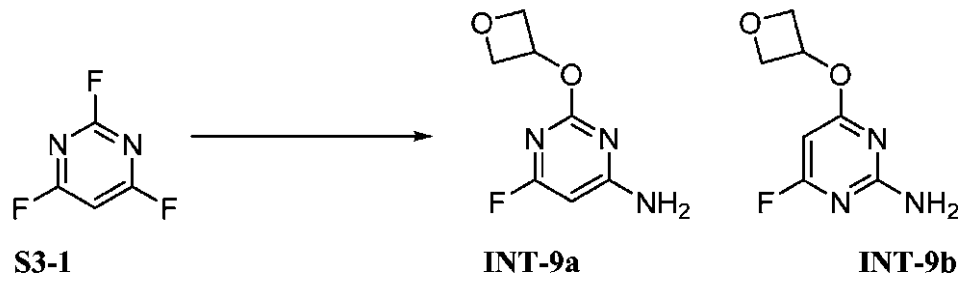


２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミン（Ｓ３－３ａ）の合成

【０２０５】

７ＮアンモニアのＭｅＯＨ（０．３５２ｍＬ、２．４６１ｍｍｏｌ）溶液を、２－（（４，６－ジフルオロピリミジン－２－イル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン（Ｓ３－２ａ）（０．５ｇ、２．４６１ｍｍｏｌ）および２－（（２，６－ジフルオロピリミジン－４－イル）オキシ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタンアミン（Ｓ３－２ｂ）（０．０４５ｇ、０．２２１ｍｍｏｌ）のメタノール（３ｍＬ）溶液に追加した。次いで、反応物を７０℃に加温した。３０分間の加熱後、白色の沈殿物が形成された。反応物を冷却し、ジクロロメタンで希釈し、飽和重炭酸ナトリウム（水溶液）で洗浄した。有機層を分離し、水層をジクロロメタンでさらに３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、濃縮して白色の固体を得、これを酢酸エチルおよびヘプタンから再結晶して、表題化合物Ｓ３－３ａ（０．２４６ｇ、１．２３０ｍｍｏｌ、収率５０％）を得た。

【化６０】

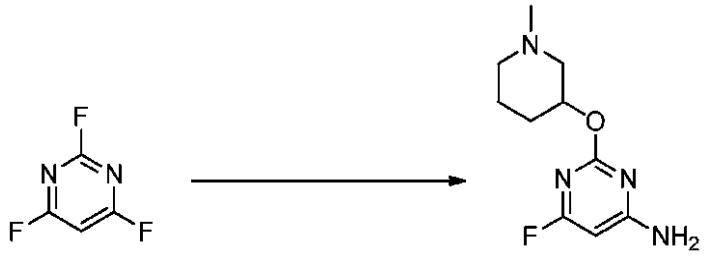


６－フルオロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－９ａ）および４－フルオロ－６－（オキセタン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－９ｂ）の合成

【０２０６】

２－（ジメチルアミノ）エタノールの代わりにオキセタン－３－オールを用いて２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミン（Ｓ３－３ａ）と同じ方法で、表題化合物を合成した。反応混合物を４５℃に加熱し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって単離して、表題化合物ＩＮＴ－９ａ（０．２６６ｇ、１．４３７ｍｍｏｌ、収率６２％）を得た。少量の４－フルオロ－６－（オキセタン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－９ｂ）も副生成物として単離した。

【化６１】



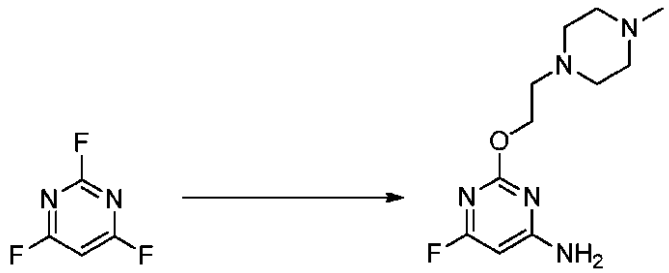
S3-1 INT-10

（ｒａｃ）－６－フルオロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１０）の合成

【０２０７】

２－（ジメチルアミノ）エタノールの代わりに１－メチルピペリジン－３－オールを用いて２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミン（Ｓ３－３ａ）と同じ方法で、表題化合物合成した。反応混合物を４５℃に加熱し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって単離して、無色の油状物として表題化合物ＩＮＴ－１０（２０ｍｇ、収率４１％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２２７．０．

【化６２】



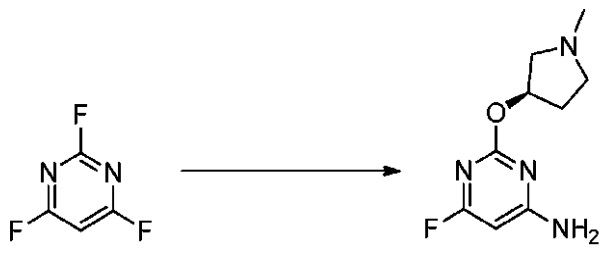
S3-1 INT-11

６－フルオロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１１）の合成

【０２０８】

２－（ジメチルアミノ）エタノールの代わりに２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノールを用いて２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミン（Ｓ３－３ａ）と同じ方法で、表題化合物を合成した。反応混合物を４５℃に加熱し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって単離して、無色の粘着性の固体として表題化合物ＩＮＴ－１１（６０ｍｇ、５１．６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.34 (s, 3H), 2.34-2.36 (m, 1H), 2.50-2.54 (m, 6H), 2.55-2.65 (m, 3H), 4.25 (t, J= 5.6 Hz, 2H), 5.63 (s, 1H), 7.19 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 256.2.

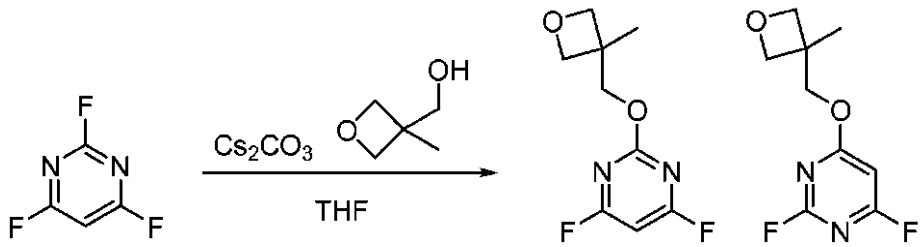
【化６３】



S3-1 INT-12

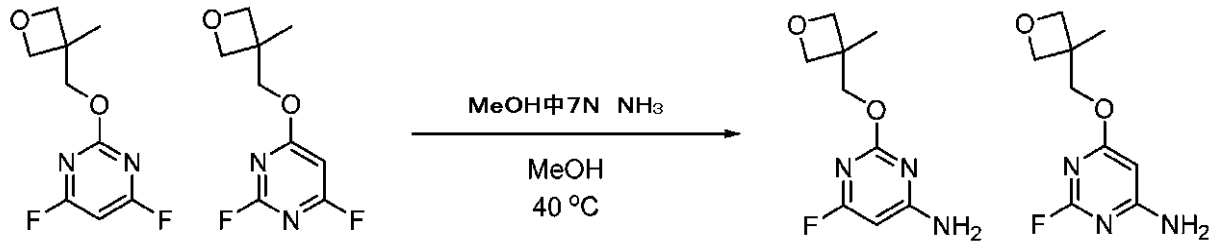
（Ｒ）－６－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン

－４－アミン（ＩＮＴ－１２）の合成
【０２０９】
２－（ジメチルアミノ）エタノールの代わりに（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－オールを用いて２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミン（Ｓ３－３ａ）と同じ方法で、表題化合物を合成した。反応混合物を４５℃に加熱し、生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって単離して、白色の固体として表題化合物ＩＮＴ－１２（６０ｍｇ、５１．６％）（１４０ｍｇ、７０％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２１３．１．
【化６４】



S3-1　　INT-13　　INT-14

４，６－ジフルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１３）および２，４－ジフルオロ－６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１４）の合成
【０２１０】
２０ｍＬバイアル中で、（３－メチルオキセタン－３－イル）メタノール（０．７４４ｍｌ、７．４６ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（２．４３０ｇ、７．４６ｍｍｏｌ）および２，４，６－トリフルオロピリミジン（Ｓ３－１）（１ｇ、７．４６ｍｍｏｌ）を１０ｍＬの乾燥ＴＨＦに溶解し、無色の懸濁液を得た。反応物を室温で１時間撹拌し、飽和重炭酸ナトリウム（水溶液）に注ぎ、ジクロロメタンで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、デカントし、シリカゲル上に濃縮し、クロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチルのヘプタン溶液）によって精製して、異性体ＩＮＴ－１３およびＩＮＴ－１４の分離不可能な１．３：１混合物（４，６－ジフルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジンＩＮＴ－１３が好ましい）を得た。混合物をそのまま後の工程で使用した。
【化６５】

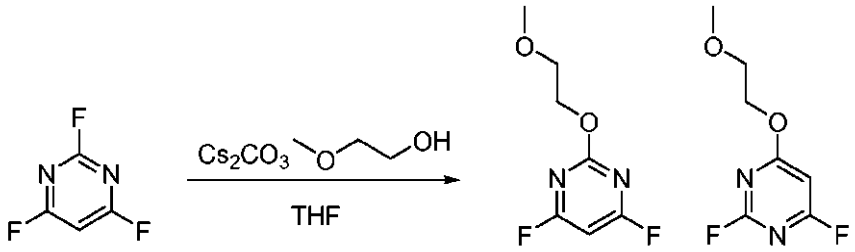


INT-13　　INT-14　　INT-15a　　INT-15b

６－フルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１５ａ）および４－フルオロ－６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－１５ｂ）の合成
【０２１１】
２０ｍＬバイアル中で、上記で単離した混合物を、１０ｍＬの７Ｎ　NH_3 メタノール溶液中で一晩かけて４０℃に加熱した。完了後、反応物を冷却し、減圧下でシリカゲル上に濃縮した。６－フルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１５ａ）を、シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチルのヘプタン溶液）によってより極性の画分（０．５５７ｇ、２．６ｍｍｏｌ

、収率３５．０％）として単離した。少量の４－フルオロ－６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－１５ｂ）も副生成物として単離した。

【化６６】



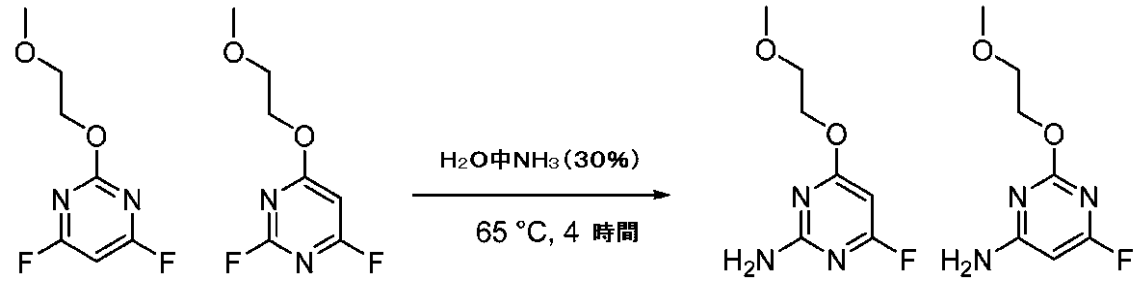
S3-1　　INT-16　　INT-17

４，６－ジフルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１６）および２，４－ジフルオロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１７）の合成

【０２１２】

（３－メチルオキセタン－３－イル）メタノールの代わりに２－メトキシエタノールを用いて４，６－ジフルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１３）と同じ方法で、表題化合物を合成した。これにより、無色の液体として表題化合物ＩＮＴ－１７およびＩＮＴ－１６の分離不可能な混合物（１：１）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.24 (s, 1H), 6.15 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.48 (m, 2H), 3.71 (m, 4H), 3.39 (s, 6H).

【化６７】



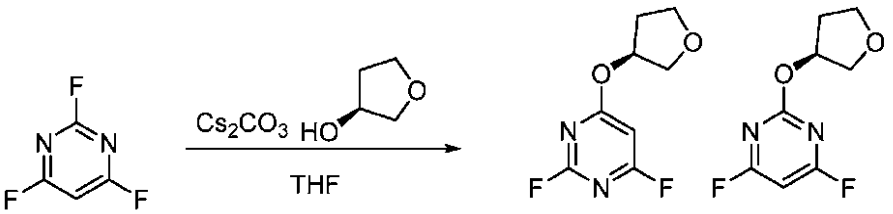
INT-16　　INT-17　　INT-18　　INT-19

４－フルオロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－１８）および６－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１９）の合成

【０２１３】

次いで、２０ｍＬバイアル中で、２，４－ジフルオロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１７）および４，６－ジフルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１６）の混合物（１：１）を、１０ｍＬの３０％NH_3水溶液中で６５℃に加熱した。完了後、反応物を冷却し、ジクロロメタンで３回抽出し、合わせた有機抽出物を硫酸ナトリウムで脱水した。有機画分をシリカゲル上に濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチルのヘプタン溶液）によって精製して、別個の画分として表題化合物ＩＮＴ－１８^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 5.62 (1H), 5.09 (br s, 2H), 4.40 (m, 2H), 3.69 (m, 2H), 3.39 (s, 3H)およびＩＮＴ－１９^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 5.67 (1H), 5.10 (br s, 2H), 4.42 (m, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.40(s, 3H)を得た。

【化６８】



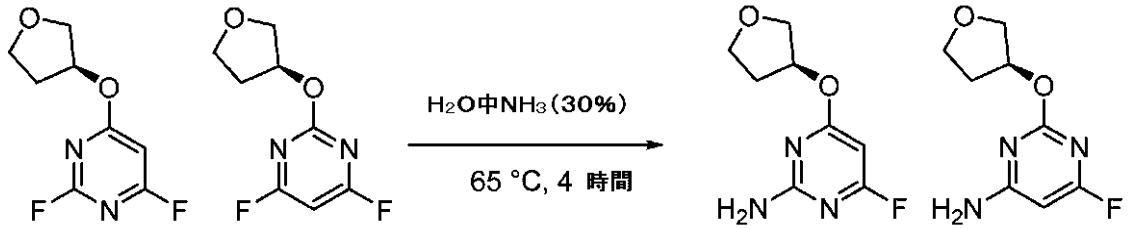
S3-1 **INT-20** **INT-21**

（Ｓ）－２，４－ジフルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２０）および（Ｓ）－４，６－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２１）（１．００：０．７７）の合成

【０２１４】

（３－メチルオキセタン－３－イル）メタノールの代わりに（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－オールを用いて４，６－ジフルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１３）と同じ方法で、表題化合物を合成した。（Ｓ）－２，４－ジフルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２０）および（Ｓ）－４，６－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２１）（１．００：０．７７）の分離不可能な混合物を単離し、次の工程で直接使用した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.19 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.47 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 2.27 (m,2H), 2.24 (m, 2H).

【化６９】



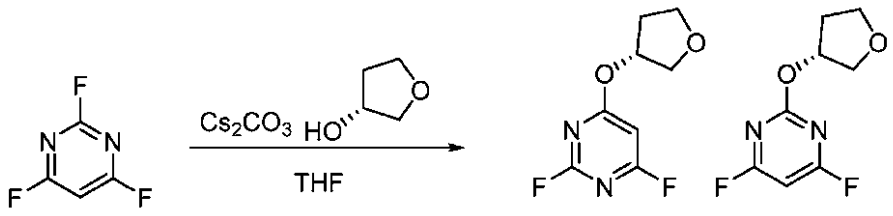
INT-20 **INT-21** **INT-22** **INT-23**

（Ｓ）－４－フルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－２２）および（Ｓ）－６－フルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－２３）（１．００：０．７７）の合成

【０２１５】

４－フルオロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－１８）および６－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１９）と同じ方法で、表題化合物を合成して、表題化合物ＩＮＴ－２２ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.04 (br s, 2H), 5.66 (s, 1H), 5.44 (m, 1H), 3.84－3.72 (m, 4H), 2.20-2.15 (m, 1H), 1.97-1.95 (m, 1H)およびＩＮＴ－２３ ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 7.23 (br s, 2H), 5.63 (s, 1H), 5.31 (m, 1H), 3.83-3.71 (m, 4H), 2.17-2.12 (m, 1H), 1.95-1.92 (m, 1H)の混合物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチルのヘプタン溶液）によって分離した。

【化７０】



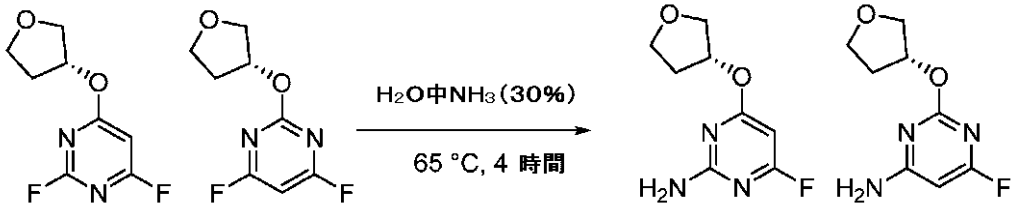
S3-1　　INT-24　　INT-25

（Ｒ）－２，４－ジフルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２４）および（Ｒ）－４，６－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２５）（１．３：１）の合成

【０２１６】

（３－メチルオキセタン－３－イル）メタノールの代わりに（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－オールを用いて４，６－ジフルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－１３）と同じ方法で、表題化合物を合成した。（Ｒ）－２，４－ジフルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２４）および（Ｒ）－４，６－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２５）（１．３：１）の分離不可能な混合物を単離し、次の工程で直接使用した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 6.19 (s, 1H), 6.17 (s, 1H), 5.60 (m, 1H), 5.48 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.91 (m, 4H), 2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H).

【化７１】



INT-24　　INT-25　　INT-26　　INT-27

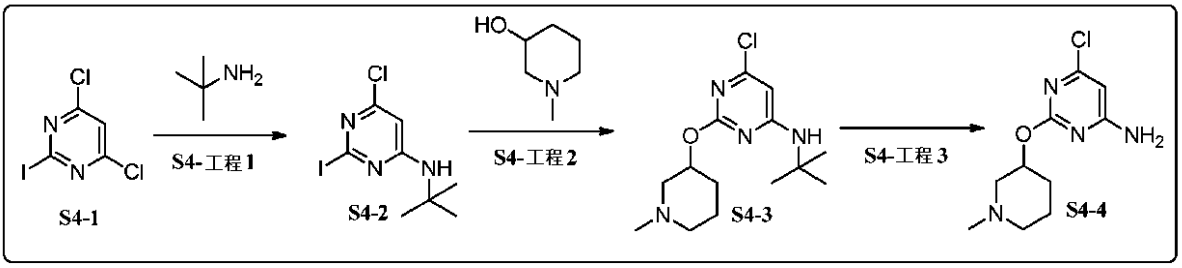
（Ｒ）－４－フルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－アミンおよび（Ｒ）－６－フルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（１．３：１）の合成

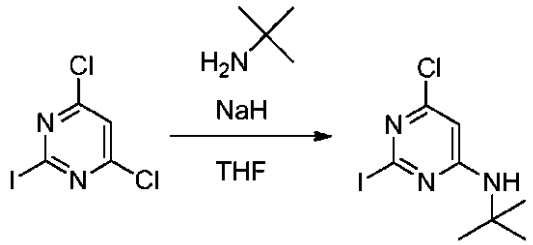
【０２１７】

（Ｒ）－２，４－ジフルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２４）および（Ｒ）－４，６－ジフルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン（ＩＮＴ－２５）から出発して４－フルオロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－１８）および６－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１９）と同じ方法で、表題化合物を合成して、表題化合物ＩＮＴ－２６^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.64 (s, 1H), 5.43 (m, 1H), 5.13 (br s, 2H), 4.05-3.88 (m, 4H), 2.18-2.16 (m, 2H)およびＩＮＴ－２７^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 5.61 (s, 1H), 5.49 (m, 1H), 5.10 (br s, 2H), 3.96-3.86 (m, 4H), 2.21-2.11 (m, 2H)の混合物を得、これをシリカゲルクロマトグラフィー（０～１００％酢酸エチルのヘプタン溶液）によって分離した。

スキーム４

【化７２】





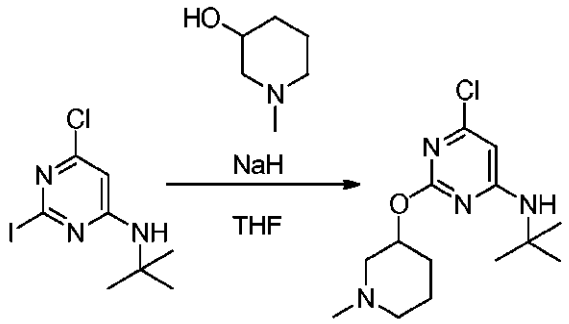
S4-1　　S4-2

Ｓ４－工程１：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－ヨード－ピリミジン－４－アミン（Ｓ４－２）の合成

【０２１８】

水素化ナトリウム（１２２ｍｇ、５．１ｍｍｏｌ）および２－メチルプロパン－２－アミン（３９９ｍｇ、５．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５．０ｍＬ）撹拌溶液に、４，６－ジクロロ－２－ヨード－ピリミジン（Ｓ４－１）（１．０ｇ、３．６ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で５時間撹拌した。完了後、反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、２～５％酢酸エチル／石油エーテルを使用してシリカゲルクロマトグラフィー（１００～２００メッシュ）によって精製して、淡黄色の固体として表題化合物Ｓ４－２（４８０ｍｇ、４２．３％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：３１２．０．

【化７３】



S4-2　　S4-3

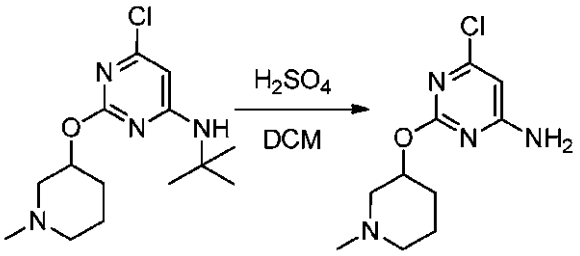
Ｓ４－工程２：（ｒａｃ）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－［（１－メチル－３－ピペリジル）オキシ］ピリミジン－４－アミン（Ｓ４－３）の合成

【０２１９】

水素化ナトリウム（１８ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０．０ｍＬ）溶液に、（ｒａｃ）－１－メチルピペリジン－３－オール（８５ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびＮ－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－ヨード－ピリミジン－４－アミン（Ｓ４－２）（２００ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で２４時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を、５％メタノールのジクロロメタン溶液を使用してシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、ゴム状の液体として表題化合物Ｓ４－３（１００ｍｇ、５２％）を得た。ＭＳ：ｍ／

ｚ　２９９．１（Ｍ＋Ｈ）．

【化７４】



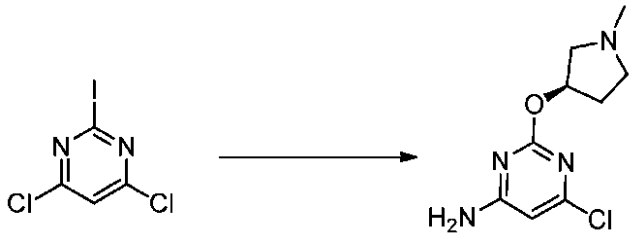
S4-3 **S4-4**

Ｓ４－工程３：（ｒａｃ）－６－クロロ－２－［（１－メチル－３－ピペリジル）オキシ］ピリミジン－４－アミン（Ｓ４－４）の合成

【０２２０】

（ｒａｃ）－Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－６－クロロ－２－［（１－メチル－３－ピペリジル）オキシ］ピリミジン－４－アミン（Ｓ４－３）（２５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（６．０ｍＬ）撹拌溶液に、硫酸（４．１ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物をアンモニア水溶液で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を水、ブライン溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、灰白色の固体として表題化合物Ｓ４－４（１０ｍｇ、４９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.33-1.34 (m, 2H), 1.42-1.51 (m, 1H), 1.67-1.71 (m, 1H), 1.87-1.89 (m, 1H), 1.99-2.02 (m, 2H), 2.15 (s, 3H), 2.75-2.81 (m, 1H), 4.81-4.87 (m, 1H), 6.08 (s, 1H), 7.12 (br s, 2H). MS: m/z 243.1(M+H).

【化７５】



S4-1 **INT-28**

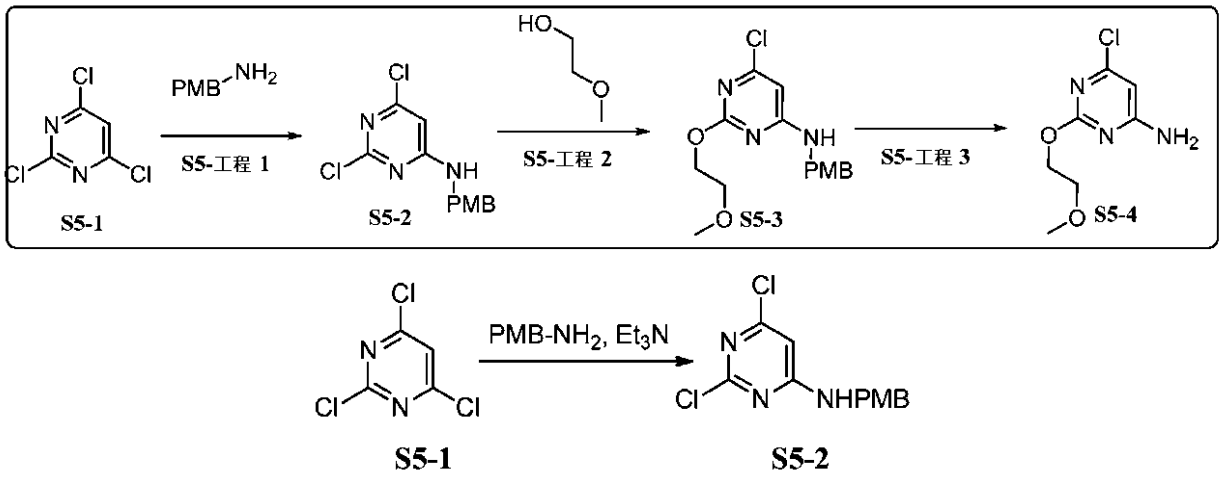
（Ｒ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－２８）の合成

【０２２１】

Ｓ４－４の合成の工程２において（ｒａｃ）－１－メチルピペリジン－３－オールの代わりに（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－オールを用いて（ｒａｃ）－６－クロロ－２－［（１－メチル－３－ピペリジル）オキシ］ピリミジン－４－アミン（Ｓ４－４）と同じ方法で、表題化合物を合成して、灰白色の固体として表題化合物ＩＮＴ－２８（９０ｍｇ、５８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.76-1.80 (m, 1H), 2.20-2.27 (m, 1H), 2.31 (s, 3H), 2.43-2.45 (m, 1H), 2.62-2.65 (m, 1H), 2.71-2.75 (m, 1H), 2.83-2.88 (m, 1H), 5.19-5.22 (m, 1H), 6.10 (s, 1H), 7.13 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 229.1.

スキーム５

【化７６】



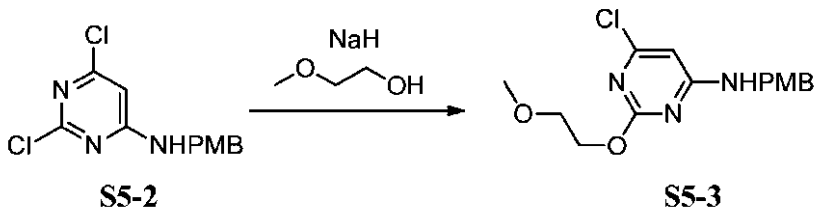
S5-1　　S5-2

Ｓ５－工程１：２，６－ジクロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ５－２）の合成

【０２２２】

２，４，６－トリクロロピリミジン（２．０ｇ、０．０１ｍｏｌ　ｍｍｏｌ）のｔ－ブタノール（５．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（２．２ｇ、０．０２ｍｏｌ）およびｐ－メトキシベンジルアミン（１．６ｇ、０．０１２ｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を７５℃で４時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をジクロロメタンで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた固体を、１～１０％酢酸エチルの石油エーテル溶液を用いてカラムクロマトグラフィーによって精製して、灰白色の固体として表題化合物Ｓ５－２（６５０ｍｇ、１７％）を得た。^{1}H NMR: (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.72 (s, 3H), 4.42 (d, J= 4.8 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 6.89 (d, J= 8.8 Hz, 2H), 7.23 (d J= 8.8 Hz,, 2H), 8.51 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 284.3.

【化７７】



S5-2　　S5-3

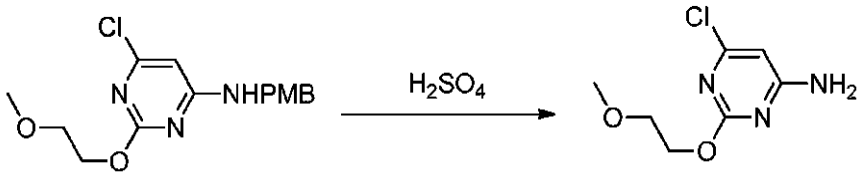
Ｓ５－工程２：６－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（Ｓ５－３）の合成

【０２２３】

２，６－ジクロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ５－２）（７５０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１５．０ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（７６．０２ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、１０分間撹拌した。得られた混合物に、２－エトキシエタノール（２４１．０１ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。反応物を２５℃に加温し、１２時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（３０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。有機層をブライン（５０．０ｍＬ）溶液で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、２０％酢酸エチルのヘキサン溶液を用いてカラムクロマトグラフィーによって精製して、白色の固体として表題化合物Ｓ５－３（５５０ｍｇ、６４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.26 (s, 3H), 3.57 (t, J= 4.7

Hz, 2H), 3.72 (s, 3H), 4.29 (t, J= 4.6 Hz, 2H), 4.42 (br s, 2H), 6.20 (s, 1H), 6.89 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 7.23 (d, J= 8.5 Hz, 2H), 8.09 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 324.1.

【化７８】



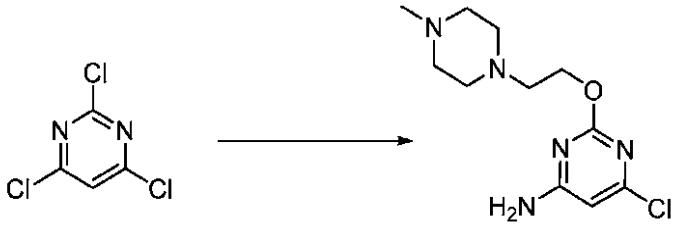
S5-3 S5-4

Ｓ５－工程３：６－クロロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（Ｓ５－４）の合成

【０２２４】

６－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（Ｓ５－３）（３５０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１０．０ｍＬ）溶液を０℃に冷却し、硫酸（２１２．０５ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で３０分間撹拌した。完了後、反応混合物をアンモニア溶液でクエンチし、ジクロロメタン（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を２×５０ｍＬの水で洗浄し、続いて、２０ｍＬの飽和ブライン溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムで脱水し、ろ過し、減圧下（ｕｎｄｅｒ ｅｄｕｃｅｄ ｐｒｅｓｓｕｒｅ）で濃縮した。得られた粗物質を分取ＴＬＣによって精製して、白色の固体として表題化合物Ｓ５－４（２００ｍｇ、８９％）を得た。ＭＳ ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２０４．１．

【化７９】



S5-1 INT-29

６－クロロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－２９）の合成

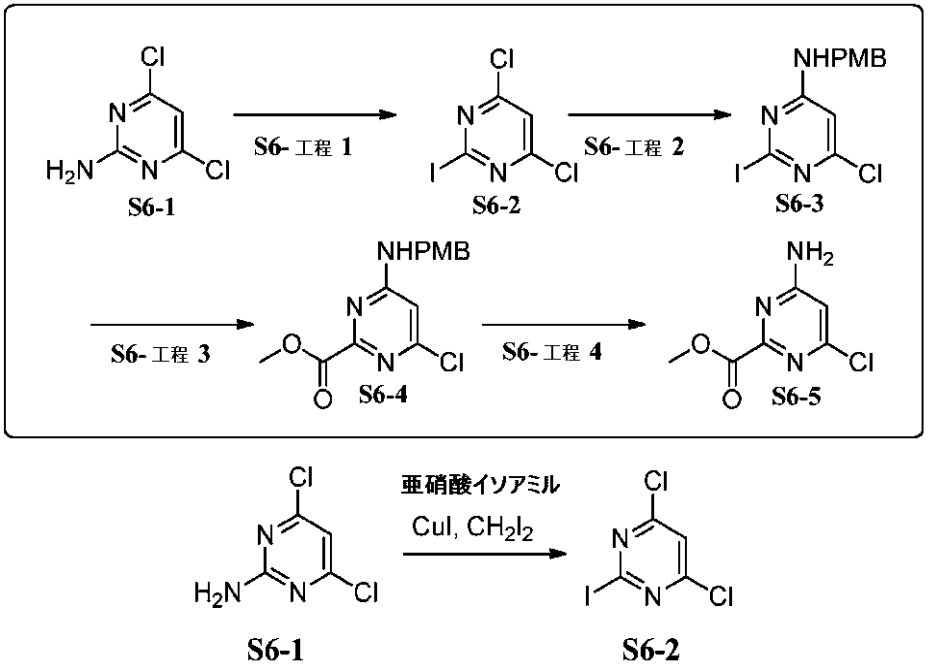
【０２２５】

Ｓ５－工程２において２－メトキシエタノールの代わりに２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノールを用いて６－クロロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（Ｓ５－４）と同じ方法で、表題化合物を合成して、白色の固体として６－クロロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－アミンＩＮＴ－２９（１２０ｍｇ、５７％）を得た。ＭＳ ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２７２．３

.

スキーム６

【化８０】

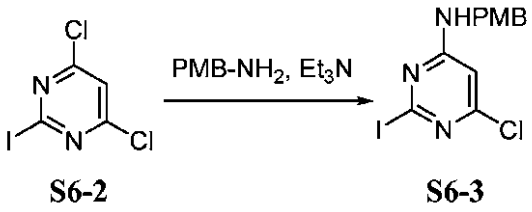


Ｓ６－工程１：４，６－ジクロロ－２－ヨード－ピリミジン（Ｓ６－２）の合成

【０２２６】

４，６－ジクロロピリミジン－２－アミン（Ｓ６－１）（５．０ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（４０．０ｍＬ）溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（５．８ｇ、３０．５ｍｍｏｌ）、ジヨードメタン（４１．６ｇ、１５５．５ｍｍｏｌ）および亜硝酸イソアミル（１０．７ｇ、９１．４ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を８０℃で３時間撹拌した。完了後、それをセライト床でろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を酢酸エチル（６０ｍＬ）に溶解し、水（２×３０ｍＬ）で洗浄し、続いて、ブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、１０％酢酸エチルのヘキサン溶液を用いてシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、淡黄色の固体として表題化合物Ｓ６－２（４．２ｇ、５０％）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．３８（ｓ，１Ｈ）．

【化８１】



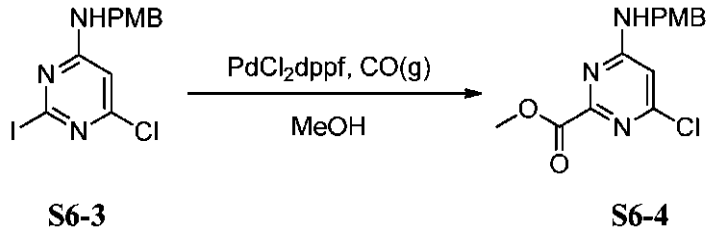
Ｓ６－工程２：６－クロロ－２－ヨード－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ６－３）の合成

【０２２７】

４，６－ジクロロ－２－ヨード－ピリミジン（Ｓ６－２）（２．０ｇ、７．３ｍｍｏｌ）のｔ－ブタノール（２０．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１．４７ｇ、１４．５ｍｍｏｌ）およびｐ－メトキシベンジルアミン（１．０ｇ、７．３ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル（２０．０ｍＬ）に溶解し、有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、続いて、飽和ブライン溶液（１×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、１０％酢酸エチルのヘキサン溶液を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、灰白色の固体

として表題化合物Ｓ６－３（１．８ｇ、６５％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：３７６．１．

【化８２】



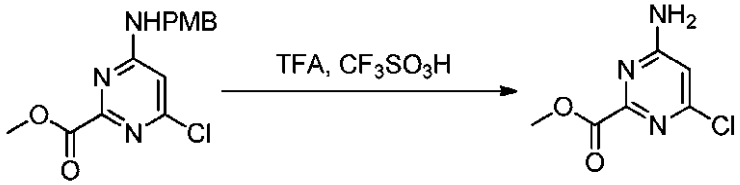
S6-3　　S6-4

Ｓ６－工程３：メチル４－クロロ－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－２－カルボキシレート（Ｓ６－４）の合成

【０２２８】

６－クロロ－２－ヨード－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ６－３）（１．０ｇ、２．６ｍｍｏｌ）のメタノール（８．０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１．１ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）およびジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン錯体（１０８．６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を、ＣＯ（ｇ）雰囲気下、８０℃で５時間撹拌した。完了後、反応物をセライトでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた残留物を酢酸エチル（２０．０ｍＬ）に溶解し、有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、続いて、ブライン（１×１０ｍＬ）溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗物質を、５％酢酸エチルのヘキサン溶液で溶出するフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、褐色の液体として表題化合物Ｓ６－４（８００ｍｇ、９７％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：３０８．２．

【化８３】



S6-4　　S6-5

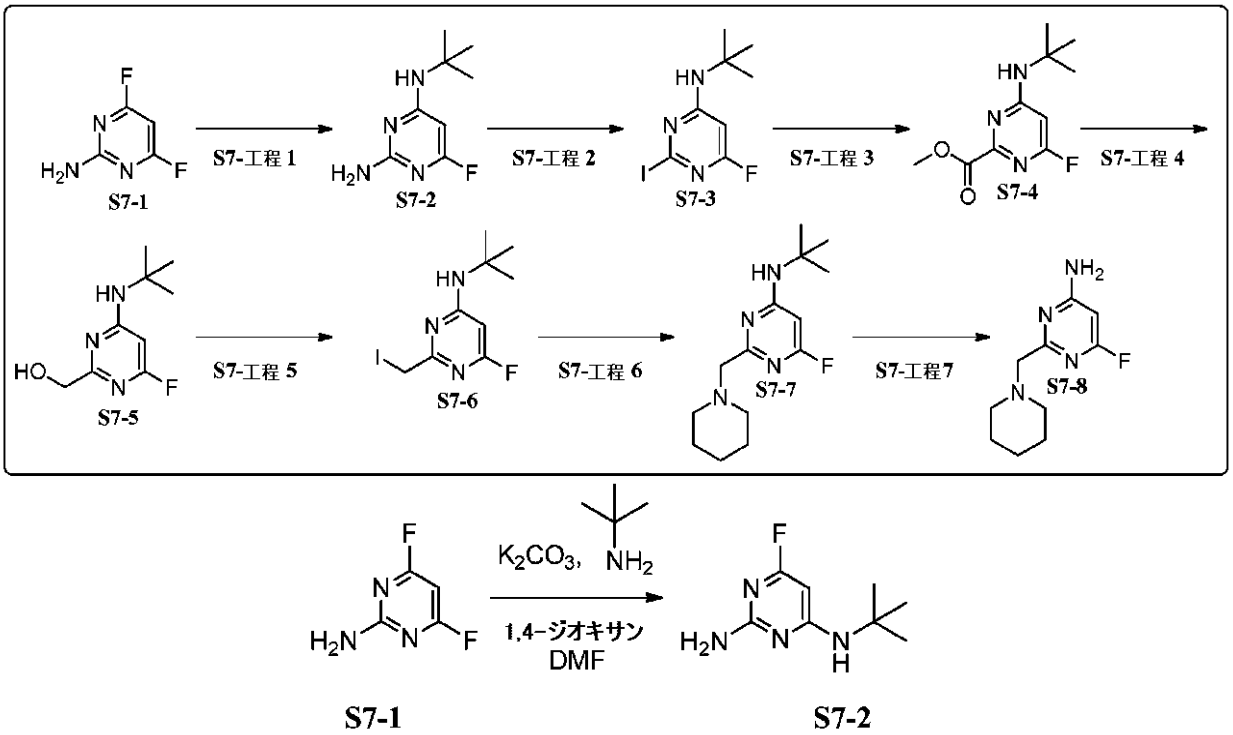
Ｓ６－工程４：４－アミノ－６－クロロピリミジン－２－カルボン酸メチル（Ｓ６－５）の合成

【０２２９】

メチル４－クロロ－６－（（４－メトキシベンジル）アミノ）ピリミジン－２－カルボキシレート（Ｓ６－４）（４００ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を０℃に冷却し、トリフルオロ酢酸（０．２ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸（０．２ｍＬ、６．５ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で３０分間撹拌した。完了後、反応物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で希釈し、ジクロロメタン（２０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を２×１０ｍＬの水で洗浄し、続いて、１０ｍＬの飽和ブライン溶液で洗浄した。次いで、有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗物質を、１％メタノールのクロロホルム溶液を用いてフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、褐色の固体として表題化合物Ｓ６－５（１１０ｍｇ、４５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.81 (s, 3H), 6.51 (s, 1H), 7.57 (br s, 2H).

スキーム７

【化８４】

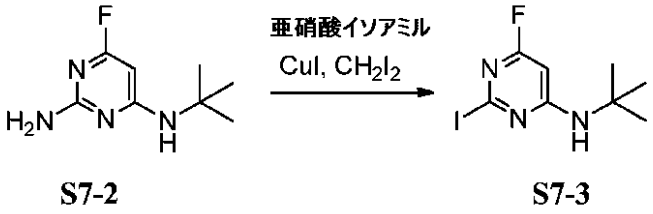


Ｓ７－工程１：Ｎ^{4}－ｔｅｒｔ－ブチル－６－フルオロ－ピリミジン－２，４－ジアミン（Ｓ７－２）の合成

【０２３０】

密閉可能なチューブに、４，６－ジフルオロピリミジン－２－アミン（１．０ｇ、７．６ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン／ジメチルホルムアミド（２０．０ｍＬ、１：１）溶液、炭酸カリウム（１．６ｇ、１１．９ｍｍｏｌ）およびｔｅｒｔ－ブチルアミン（１．７ｇ、２３．０ｍｍｏｌ）を追加した。得られた反応混合物を室温で４８時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を冷水（１０．０ｍＬ）で希釈し、その際に、固体が形成された。固体をろ過し、空気乾燥して、灰白色の固体として表題化合物Ｓ７－２（１．２ｇ、８５％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：１８５．１．

【化８５】

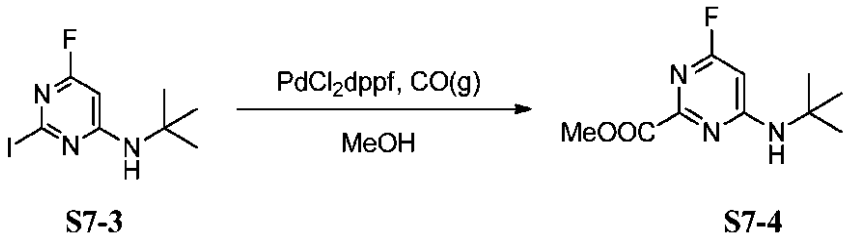


Ｓ７－工程２：Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－６－フルオロ－２－ヨード－ピリミジン－４－アミン（Ｓ７－３）の合成

【０２３１】

Ｎ^{4}－ｔｅｒｔ－ブチル－６－フルオロ－ピリミジン－２，４－ジアミン（Ｓ７－２）（２．１ｇ、１１．４ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（１０．０ｍＬ）溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（３．０ｇ、１５．７ｍｍｏｌ）、ジヨードメタン（３．１６ｍＬ、３９．２ｍｍｏｌ）および亜硝酸イソアミル（５．０ｍＬ、３４．２ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を７０℃で２時間撹拌した。完了後、反応混合物をセライトでろ過し、次いで、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、褐色の油状液体として表題化合物Ｓ７－３（１．５ｇ、４５％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２９６．０．

【化８６】



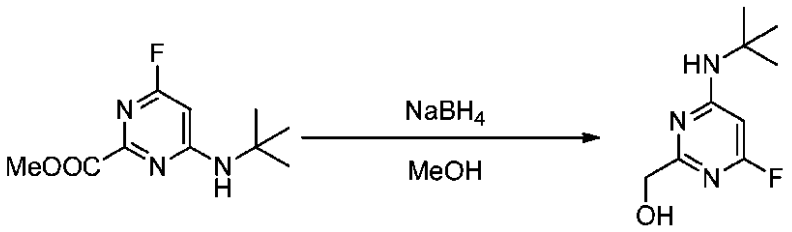
S7-3　　S7-4

Ｓ７－工程３：メチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－６－フルオロピリミジン－２－カルボキシレート（Ｓ７－４）の合成

【０２３２】

Ｎ－ｔｅｒｔ－ブチル－６－フルオロ－２－ヨード－ピリミジン－４－アミン（Ｓ７－３）（１．５ｇ、５．１ｍｍｏｌ）のメタノール（２０．０ｍＬ）溶液に、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．３３ｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびトリエチルアミン（０．８ｇ、７．６ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を、２０ｐｓｉのＣＯ下で４時間撹拌した。完了後、反応混合物をセライトでろ過し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、褐色の液体として表題化合物Ｓ７－４（８００ｍｇ、６９％）を得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.39 (s, 9H), 3.83 (s, 3H), 6.20 (s, 1H), 7.72 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 228.1.

【化８７】



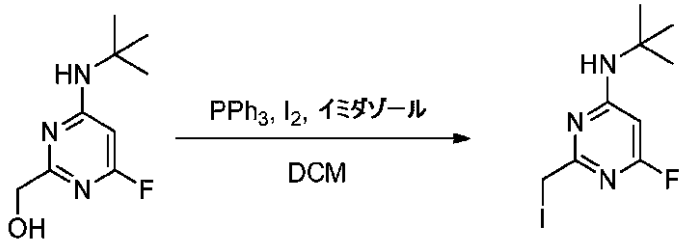
S7-4　　S7-5

Ｓ７－工程４：（４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－６－フルオロピリミジン－２－イル）メタノール（Ｓ７－５）の合成

【０２３３】

メチル４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－６－フルオロピリミジン－２－カルボキシレート（Ｓ７－４）（８００ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）のメタノール（２０．０ｍＬ）溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．３ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）を室温で追加し、反応物を３時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を水（１０．０ｍＬ）に溶解し、酢酸エチル（２×１０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、灰白色の液体として表題化合物Ｓ７－５（６００ｍｇ、８６％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２００．１．

【化８８】



S7-5　　S7-6

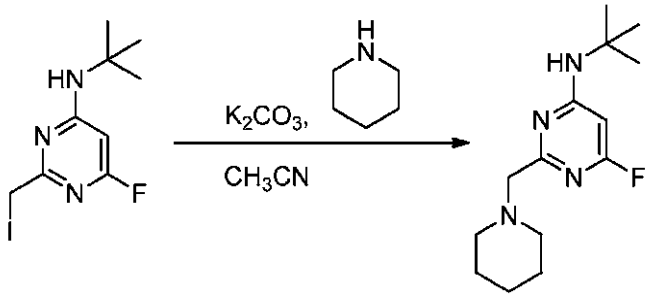
Ｓ７－工程５：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－フルオロ－２－（ヨードメチル）ピリミ

ジン－４－アミン（Ｓ７－６）の合成

【０２３４】

（４－（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）－６－フルオロピリミジン－２－イル）メタノール（Ｓ７－５）（６００ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２０．０ｍＬ）溶液に、イミダゾール（５１２ｍｇ、７．５ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（１．６ｇ、６．０ｍｍｏｌ）を追加し、続いて、ヨウ素（３８２ｍｇ、１．５ｍｍｏｌ）を２５℃で少しずつ追加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和チオ硫酸ナトリウム溶液（３．０ｍＬ）でクエンチし、ジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗物質をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、粘性の固体として表題化合物Ｓ７－６（４００ｍｇ、４３％）を得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.39 (s, 9H), 4.22 (s, 2H), 5.89 (s, 1H), 7.45 (br s, 1H).

【化８９】



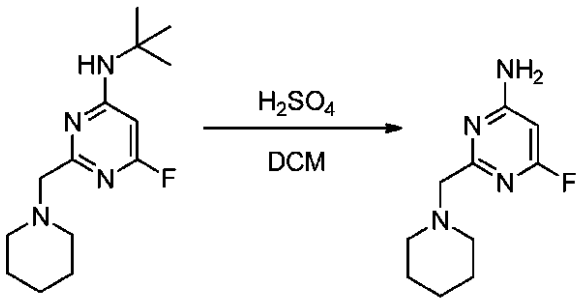
S7-6　　S7-7

Ｓ７－工程６：Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－フルオロ－２－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ７－７）の合成

【０２３５】

ピペリジン（８２．６ｍｇ、０．９７ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（５．０ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（２２０ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を追加し、続いて、Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－フルオロ－２－（ヨードメチル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ７－６）（２５０ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を室温で３０分間撹拌した。完了後、反応混合物を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗物質を分取ＴＬＣによって精製して、淡緑色の液体として表題化合物Ｓ７－７（１７０ｍｇ、７９％）を得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d_6): δ 1.33-1.36 (m, 2H), 1.38 (s, 9H), 1.44-1.50 (m, 4H), 2.44-2.46 (m, 4H), 3.37 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.26 (br s, 1H).

【化９０】



S7-7　　S7-8

Ｓ７－工程７：６－フルオロ－２－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ７－８）

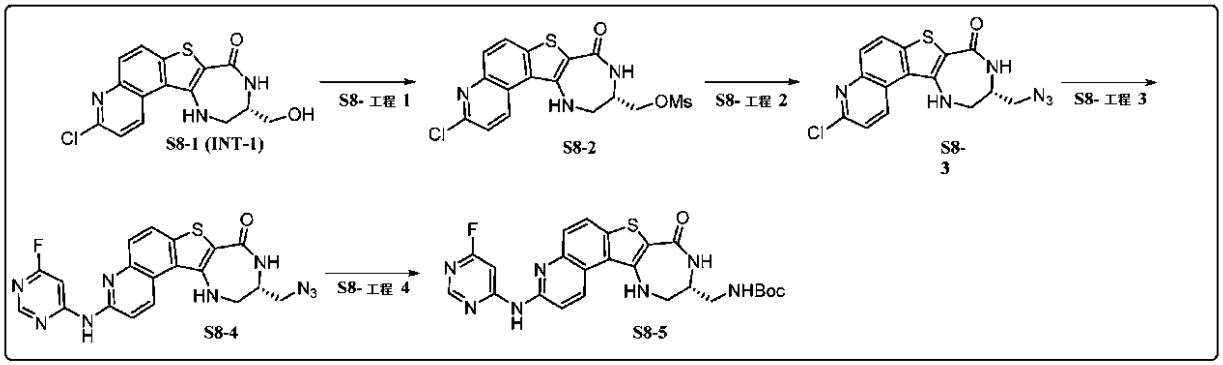
【０２３６】

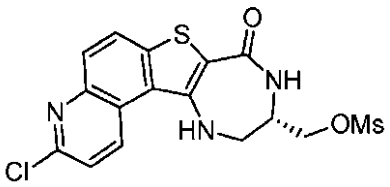
Ｎ－（ｔｅｒｔ－ブチル）－６－フルオロ－２－（ヨードメチル）ピリミジン－４－ア

ミン（Ｓ７－７）（１７０ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１５．０ｍＬ）溶液に、濃$Ｈ_2ＳＯ_4$（０．３ｍＬ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、ジクロロメタンをデカントし、得られたゴム状の固体に、数滴の$Ｎ Ｈ_3$溶液を追加し、続いて、トルエン（２×５ｍＬ）を使用して共沸蒸留を行って、粗生成物を得た。固体を１０％メタノールのクロロホルム（４×５ｍＬ）溶液でトリチュレートした。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、灰白色の固体として表題化合物Ｓ７－８（１２０ｍｇ、９５％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２１１．１．

スキーム８

【化９１】





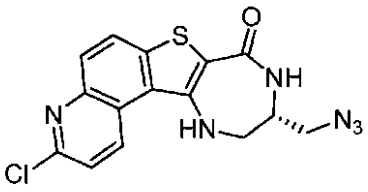
S8-2

Ｓ８－工程１：（Ｓ）－（３－クロロ－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１０－イル）メチルメタンスルホネート（Ｓ８－２）の合成

【０２３７】

Ｓ）－３－クロロ－１０－（ヒドロキシメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－１）（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（５．０ｍＬ）撹拌溶液に、トリエチルアミン（０．８６ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、続いて、メタンスルホニルクロリド（０．２４ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）を追加した。得られた反応混合物を室温で１０時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を氷冷水で希釈し、固体が形成された。固体をろ過し、乾燥して、黄色の固体として化合物Ｓ８－２（５０ｍｇ、８１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.18 (s, 3H), 3.42-3.43 (m, 1H), 3.85-3.90 (m, 2H), 4.09-4.13 (m, 1H), 4.28-4.32 (m, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.16 (d, J = 8.8 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 412.2.

【化９２】



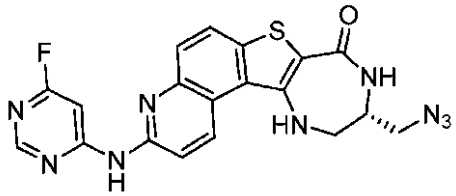
S8-3

Ｓ８－工程２：（Ｓ）－１０－（アジドメチル）－３－クロロ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ８－３）の合成

【０２３８】

（Ｓ）－（３－クロロ－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１０－イル）メチルメタンスルホネート（Ｓ８－２）（５０．０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）撹拌溶液に、アジ化ナトリウム（１５．７８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を５０℃で１０時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を氷冷水で希釈し、その際に、固体が形成された。得られた固体をろ過し、乾燥して、淡黄色の固体として化合物Ｓ８－３（３０ｍｇ、６９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.37-3.51 (m, 2H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.74-3.79 (m, 1H), 7.15 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 9.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 359.1.

【化９３】



S8-4

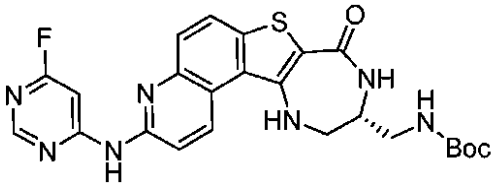
Ｓ８－工程３：（Ｓ）－１０－（アジドメチル）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ８－４）の合成

【０２３９】

（Ｓ）－１０－（アジドメチル）－３－クロロ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ８－３）（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）溶液を、真空を適用することによって簡単に脱気し、次いで、窒素でフラッシュした。これに、６－フルオロピリミジン－４－アミン（７５．４ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（５０．９ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、キサントホス（３２．１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（５４１．９ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ）を室温で連続して追加した。混合物を再び脱気し、９０℃で１０時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を水で洗浄し、続いて、５％メタノールのジクロロメタン溶液で洗浄して、淡黄色の固体として化合物Ｓ８－４（８０ｍｇ、３２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.42-3.55 (m, 2H), 3.63-3.66 (m, 1H), 3.76-3.80 (m, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.90 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (br s, 1H), 8.26

(d, J= 5.2 Hz, 1H), 8.58 (br s, 1H), 9.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 10.92 (br s, 1H).

【化９４】



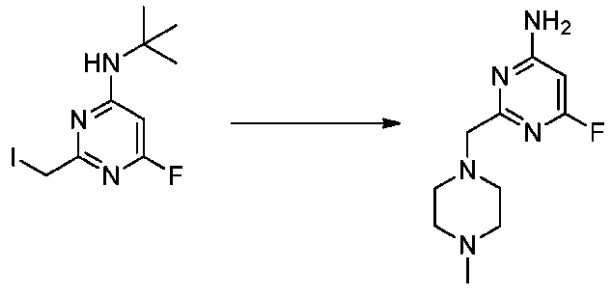
S8-5

Ｓ８－工程４：（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（（３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１０－イル）メチル）カルバメート（Ｓ８－５）の合成

【０２４０】

（Ｓ）－１０－（アジドメチル）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ８－４）（１５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン／水（２：１）（６．０ｍＬ）撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン（２７０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を８５℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質をジエチルエーテルで洗浄し、続いて、５％メタノールのジクロロメタン溶液で洗浄して、淡黄色の固体として未精製の（Ｒ）－１０－（アミノメチル）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（１００ｍｇ）を得た。単離したこの粗物質をジメチルホルムアミド（５．０ｍＬ）に溶解し、トリエチルアミン（８６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカーボネート（１０６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を室温で１０時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体として化合物Ｓ８－５（２段階後に２０ｍｇ、１１％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：５１０．１．

【化９５】



S7-6　　INT-30

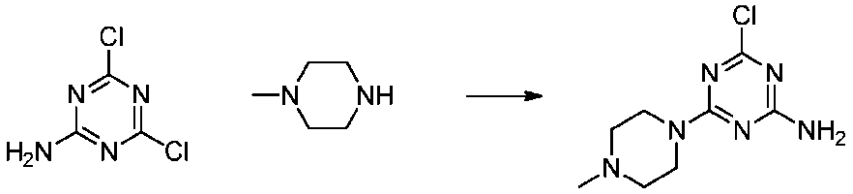
６－フルオロ－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－３０）の合成

【０２４１】

Ｓ７－工程６においてピペリジンの代わりに１－メチルピペラジンを用いて６－フルオロ－２－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ７－８）と同じ方法で、表題化合物を合成して、灰白色の固体として表題化合物ＩＮＴ－３０（１２０ｍｇ、８８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) (D_2O Exchange): δ 2.29 (s, 3H), 2.52-2.65 (m, 8H), 3.36 (s, 2H), 5.90 (s, 1H), 7.12 (br s, 2

H). MS m/z (M+H): 226.2.

【化９６】



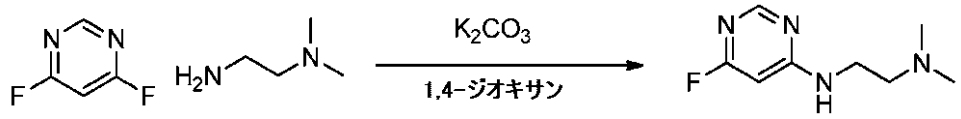
INT-31

４－クロロ－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミン（ＩＮＴ－３１）の合成

【０２４２】

１０ｍＬ丸底フラスコ中で、４，６－ジクロロ－１，３，５－トリアジン－２－アミン（０．０４７ｇ、０．２８５ｍｍｏｌ）および１－メチルピペラジン（０．０３２ｍｌ、０．２８５ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５ｍＬ）に溶解して、無色の溶液を得た。反応物を６５℃に加温し、１時間後に、反応物が混濁した。反応物を冷却し、シリカゲル上に濃縮し、８：１ＭｅＯＨ／NH_4OHのジクロロメタン溶液（０～１０％）を用いてクロマトグラフィーにかけて、表題化合物ＩＮＴ－３１（０．０５７ｇ、０．２５１ｍｍｏｌ、収率８８％）を得た。

【化９７】



INT-32

N^1－（６－フルオロピリミジン－４－イル）－N^2，N^2－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（ＩＮＴ－３２）の合成

【０２４３】

１０ｍＬ丸底フラスコ中で、４，６－ジフルオロピリミジン（０．３０５ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（０．３６３ｇ、２．６３ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（５ｍＬ）に追加して、無色の懸濁液を得た。これに、N^1，N^1－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（０．２８７ｍｌ、２．６３ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を室温で撹拌した。１時間後、反応物をシリカゲル上に濃縮し、８：１ＭｅＯＨ／NH_4OHのジクロロメタン溶液（０～１０％）を用いてクロマトグラフィーにかけて、表題化合物ＩＮＴ－３２（０．２９０ｇ、１．５７７ｍｍｏｌ、収率６０％）を得た。

【化９８】



INT-33

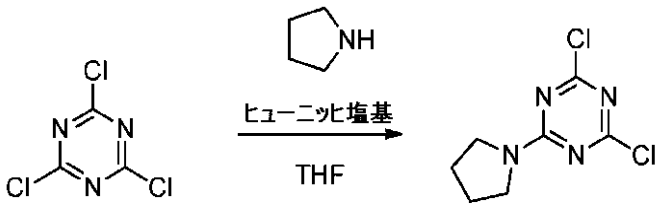
６－フルオロ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－３３）の合成

【０２４４】

１０ｍＬ丸底フラスコ中で、４，６－ジフルオロピリミジン（．３５ｍｌ、４．１３ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．７２２ｍｌ、４．１３ｍｍｏｌ）をテトラヒドロフラン（５ｍＬ）に溶解して、無色の溶液を得た。反応物を０℃に冷却し、２－メトキシエタンアミン（０．３２２ｍｌ、４．１３ｍｍｏｌ）を追加した。反応物を室温に加温し、３時間撹拌した。完了後、反応物をシリカゲル上に濃縮し、クロマトグラフィー（０～

１００％酢酸エチルのヘプタン溶液）によって精製して、表題化合物ＩＮＴ－３３（０．３１８ｇ、１．８５９ｍｍｏｌ、収率４５％）を得た。

【化９９】



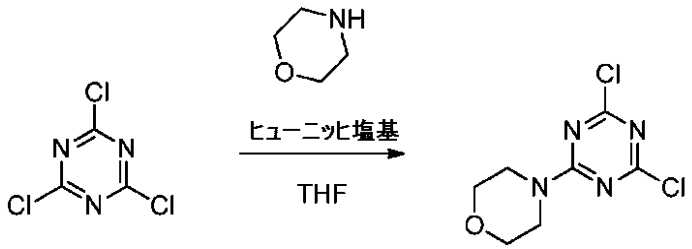
INT-34

２，４－ジクロロ－６－（ピロリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３４）の合成

【０２４５】

２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（６６２ｍｇ、３．５９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液４ｍＬに、ヒューニッヒ塩基（７３２μＬ、４．１９ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、続いて、ピロリジン（１００μＬ、１．１９７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液２ｍＬを滴下した。反応物を０℃で撹拌した。１時間後、ＬＣＭＳにより、主要ピークとして所望の質量および少量のジ－ピロリジン付加物が示された。粗混合物をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～２５％酢酸エチル／ヘプタン）によって精製して、白色の固体として表題化合物ＩＮＴ－３４（２２３ｍｇ、１．０１８ｍｍｏｌ、収率８５％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２１９．１［Ｍ＋Ｈ］．

【化１００】



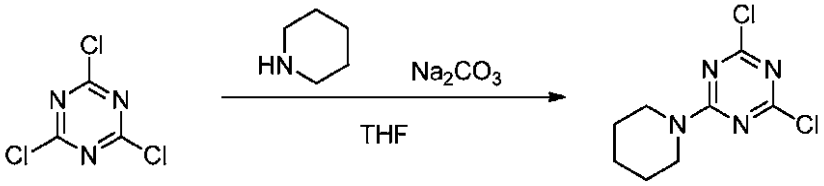
INT-35

４－（４，６－ジクロロ－１，３，５－トリアジン－２－イル）モルホリン（ＩＮＴ－３５）の合成

【０２４６】

ピロリジンの代わりにモルホリンを用いて２，４－ジクロロ－６－（ピロリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３４）と同じ方法で、表題化合物を合成して、白色の固体として表題化合物ＩＮＴ－３５を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　２３５．１［Ｍ＋Ｈ］．

【化１０１】



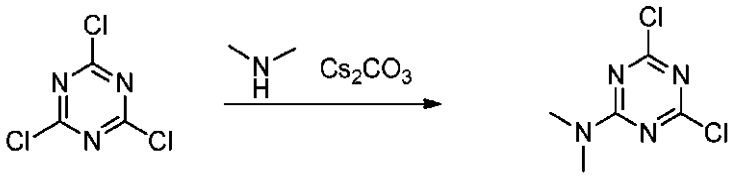
INT-36

２，４－ジクロロ－６－（ピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３６）の合成

【０２４７】

２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（３００ｍｇ、１．６２７ｍｍｏｌ）および炭酸ナトリウム（２５９ｍｇ、２．４４０ｍｍｏｌ）に、テトラヒドロフラン（８ｍＬ）を０℃で追加し、続いて、ピペリジン（ｐｉｐｅｒｄｉｎｅ）（１６３μｌ、１．６２７ｍｍｏｌ）を追加した。反応混合物は、数分以内に混濁した。１時間後、ＬＣＭＳにより、主生成物として所望の質量および副生成物としていくつかの二付加物が示された。粗物質をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／ヘプタン）によって精製して、表題化合物（ＩＮＴ－３６、主）および二付加物（副）の混合物を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：２３３．０［Ｍ＋Ｈ］．

【化１０２】



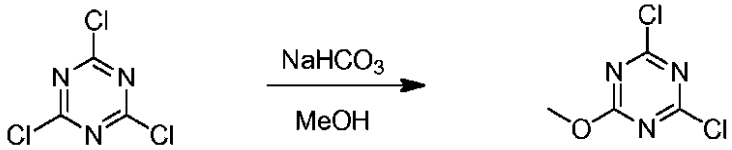
INT-37

４，６－ジクロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１，３，５－トリアジン－２－アミン（ＩＮＴ－３７）の合成

【０２４８】

２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（３００ｍｇ、１．６２７ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（６８９ｍｇ、２．１１５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（８ｍＬ）溶液に、ジメチルアミン（１Ｍ　ＴＨＦ溶液（８１３μｌ、１．６２７ｍｍｏｌ））を０℃で滴下した。４５分後、ＬＣＭＳにより、主生成物として所望の質量および少量の二付加物が示された。粗混合物をろ過し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～２０％酢酸エチル／ヘプタン）によって精製して、主に表題化合物ＩＮＴ－３７およびいくらかの望ましくない６－クロロ－Ｎ^{2}，Ｎ^{2}，Ｎ^{4}，Ｎ^{4}－テトラメチル－１，３，５－トリアジン－２，４－ジアミンの混合物１４４ｍｇを得た。混合物をさらに精製せずに次の工程で使用した。

【化１０３】



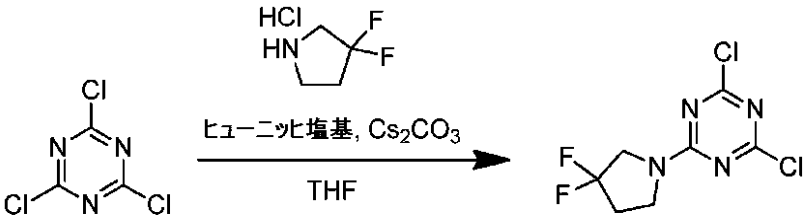
INT-38

２，４－ジクロロ－６－メトキシ－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３８）の合成

【０２４９】

２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（３００ｍｇ、１．６２７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３２．５００ｍＬ）溶液に、重炭酸ナトリウム（１３７ｍｇ、１．６２７ｍｍｏｌ）を追加し、混合物を室温で４５分間撹拌した。次いで、混合物を水で希釈し、ジクロロメタンで抽出し、飽和ＮａＣｌ（水溶液）で洗浄し、硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、濃縮して、白色の固体として表題化合物ＩＮＴ－３８（２７１ｍｇ、１．５０６ｍｍｏｌ、収率９３％）を得た。^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 4.14 (s, 3H).

【化１０４】



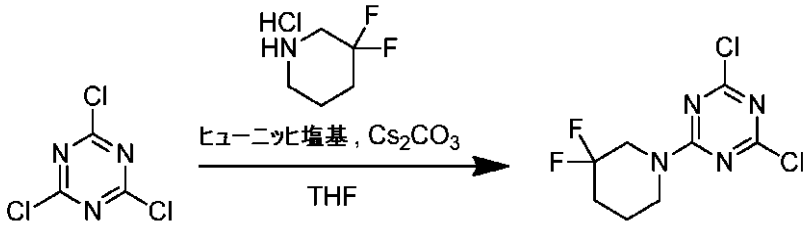
INT-39

２，４－ジクロロ－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３９）の合成

【０２５０】

２，４，６－トリクロロ－１，３，５－トリアジン（１５０ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（５８３ｍｇ、１．７８９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（８ｍＬ）溶液に、３，３－ジフルオロピロリジンヒドロクロリド（１２０ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ）を０℃で一度に追加した。これに、２．２当量（３１３μＬ）のヒューニッヒ塩基を追加した。２時間後、ＬＣＭＳにより、主要ピークとして所望の質量が示された。反応混合物をろ過し、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィー（０～１０％酢酸エチル／ヘプタン）によって精製して、白色の固体として表題化合物ＩＮＴ－３９（１２３ｍｇ、０．４８２ｍｍｏｌ、収率５９．３％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：２５４．８［Ｍ＋Ｈ］．

【化１０５】



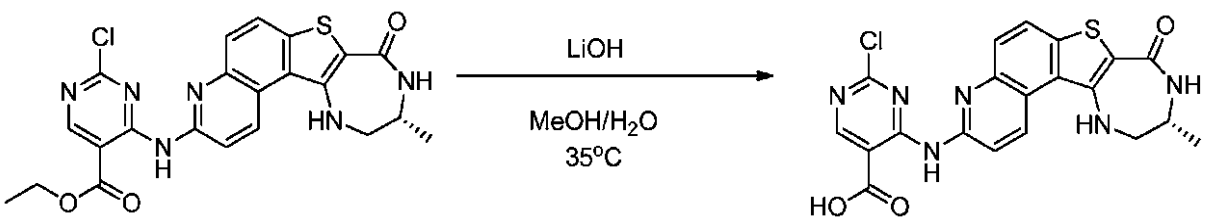
INT-40

２，４－ジクロロ－６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－４０）の合成

【０２５１】

３，３－ジフルオロピロリジンヒドロクロリドの代わりに３，３－ジフルオロピペリジンヒドロクロリドを用いて２，４－ジクロロ－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３９）と同じ方法で、表題化合物を合成して、表題化合物ＩＮＴ－４０を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　２６８．９［Ｍ＋Ｈ］．

【化１０６】



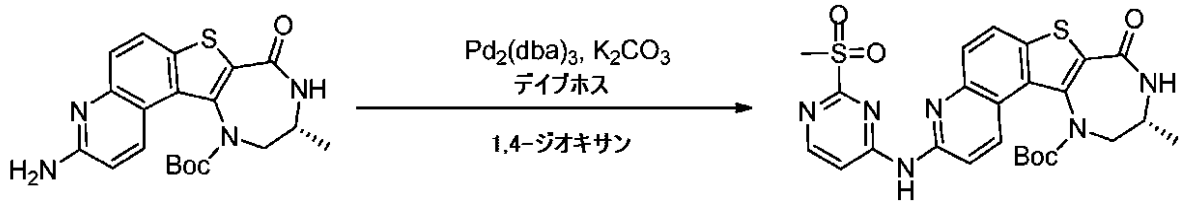
I-18　　**INT-41**

（Ｒ）－２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（ＩＮＴ－４１）の合成

【０２５２】

２０ｍＬバイアル中で、（Ｒ）－エチル２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（Ｉ－１８）（０．１１２ｇ、０．２３２ｍｍｏｌ）を５ｍＬの４：１メタノール／水溶液に追加した。ＬｉＯＨ（０．３７１ｍｌ、０．３７１ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を３５℃に加温した。完了後、ＨＣｌ（０．３７１ｍｌ、０．３７１ｍｍｏｌ）を追加し、生成物を溶液から凝結させた。反応物をろ過し、固体を冷水でリンスし、真空下で乾燥して、化合物ＩＮＴ－４１（０．１０３ｇ、０．２２６ｍｍｏｌ、収率９８％）を得た。

【化１０７】



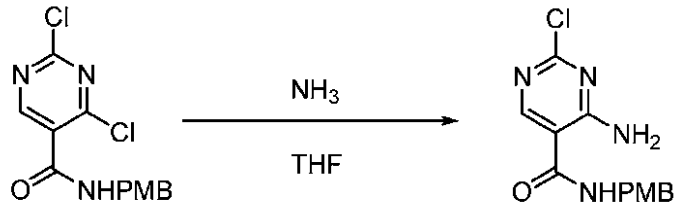
INT-2 **INT-42**

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル１０－メチル－３－（（２－（メチルスルホニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８－オキソ－１０，１１－ジヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１２（９Ｈ）－カルボキシレート（ＩＮＴ－４２）の合成

【０２５３】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－１０－メチル－８－オキソ－１０，１１－ジヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１２（９Ｈ）－カルボキシレート（ＩＮＴ－２）（１００．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（２．０ｍＬ）溶液に、４－クロロ－２－メチルスルホニル－ピリミジン（５８．０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１０２．４ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた溶液を、真空を適用することによって簡単に脱気し、次いで、窒素で３回フラッシュした。最後に、$Pd_2(dba)_3$（４５．９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびデイブホス（２．５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を室温で追加し、混合物をさらに脱気した。反応混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水（１０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２回、１０．０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を分取によって精製して、褐色の固体として化合物ＩＮＴ－４２（４５ｍｇ、３２％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：５５５．２（Ｍ＋Ｈ）．

【化１０８】



INT-43a **INT-43b**

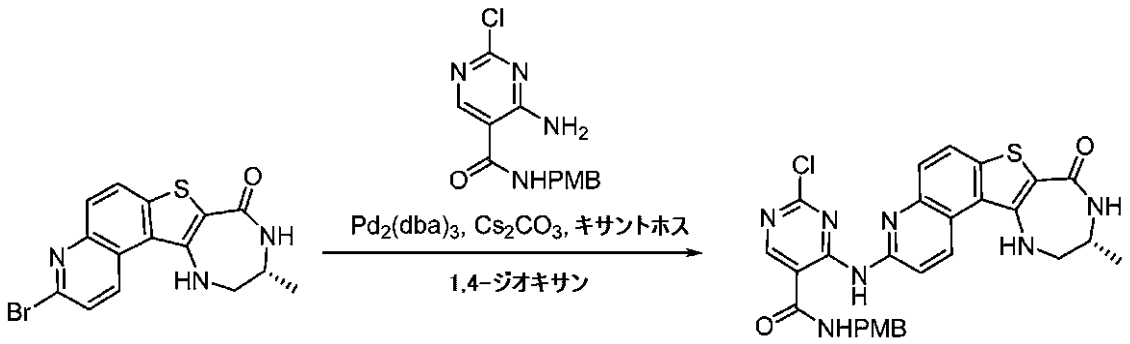
４－アミノ－２－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－４３ｂ）の合成

【０２５４】

２，４－ジクロロ－Ｎ－［（４－メトキシフェニル）メチル］ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－４３ａ、５００ｍｇ、１．６ｍｍｏｌ、国際公開第２０１１／０９０

７６０号に記載されている手順にしたがって調製したもの）のＴＨＦ（５ｍＬ）撹拌溶液に、アンモニア（１ｍＬ、２４．０３ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、室温で３０分間撹拌した。完了後、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水で洗浄し、続いて、ブライン溶液で洗浄し、無水Na_2SO_4で脱水し、減圧下で濃縮して、灰白色の固体として１（４４０ｍｇ、収率８５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.71 (s, 3H), 4.35 (d, J = 6 Hz, 2H), 6.88 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.23 (d, J = 8.5 Hz, 2H), 8.22 (s, br, 2H), 8.54 (s, 1H), 9.09 (d, J = 5.7 Hz, 1H).

【化１０９】



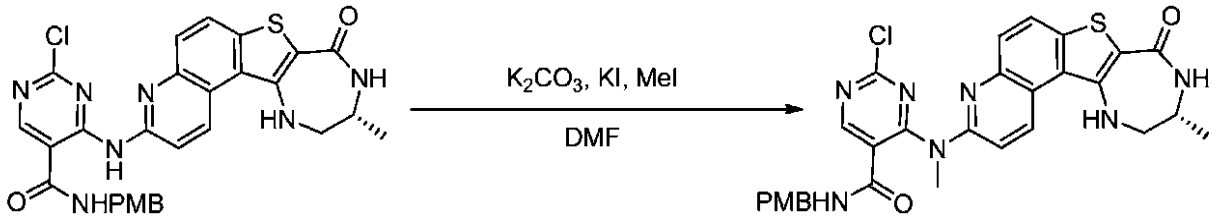
INT-5 **INT-43b** **INT-43**

（Ｒ）－２－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－４３）の合成

【０２５５】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりにＩＮＴ－４３ｂを用い、（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オンの代わりに（Ｒ）－３－ブロモ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－５）を用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成した。加熱を、（マイクロ波照射ではなく）通常どおり１００℃で６時間行った。これにより、黄色の固体として（Ｒ）－２－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドＩＮＴ－４３（１４１ｍｇ、８８％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：５７４．１．

【化１１０】



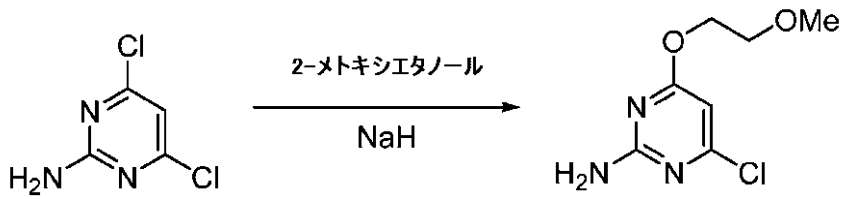
INT-43 **INT-44**

（Ｒ）－２－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－４－（メチル（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－４４）の合成

【０２５６】

（Ｒ）－２－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－４３）（１８０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）撹拌溶液に、炭酸カリウム（８６．６６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、ヨウ化カリウム（１０．４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）およびヨウ化メチル（６６．７ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を７５℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を水で希釈し、形成された固体をろ過し、水で洗浄し、次いで、真空下で乾燥して、黄色の固体として化合物ＩＮＴ－４４（１２０ｍｇ、５３％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：５８８．４．

【化１１１】



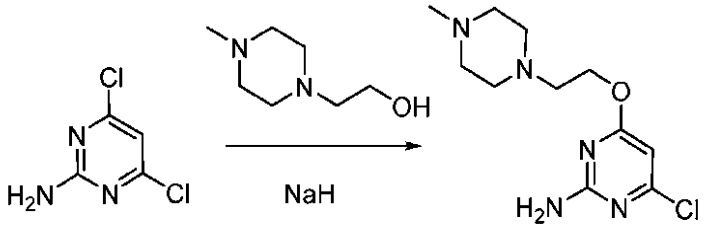
S6-1　　INT-45

４－クロロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－４５）の合成

【０２５７】

４，６－ジクロロピリミジン－２－アミン（１．０ｇ、６．１ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（２０．０ｍＬ）溶液に、水素化ナトリウム（１７５．６ｍｇ、７．３ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を０℃で１０分間撹拌した。反応混合物に、２－メトキシエタノール（５５６．８ｍｇ、７．３ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、室温で４時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出し、ブライン（５０．０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、淡黄色の固体として１（９００ｍｇ、６８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.27 (s, 3H), 3.58-3.61 (m, 2H), 4.33-4.35 (m, 2H), 6.08 (s, 1H), 6.96 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 204.1.

【化１１２】



S6-1　　INT-46

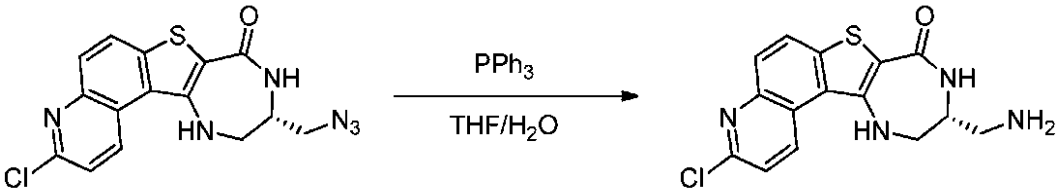
４－クロロ－６－［２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ］ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－４６）の合成

【０２５８】

水素化ナトリウム（１３．４ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（５．０ｍＬ）懸濁液に、２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エタノール（４３．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。４，６－ジクロロピリミジン－２－アミン（５０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（０．５ｍＬ）溶液を反応混合物に０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で３時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルで洗浄して、褐色の固体として化合物１（２０ｍｇ、２４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz,

DMSO-d_6): δ 2.11 (s, 3H), 2.26 (br s, 4H), 2.41 (br s, 4H), 2.58 -2.61 (t, J = 5.8 Hz, , 2H), 4.29-4.32 (t, J = 5.9 Hz, 2H), 6.06 (d, J = 3.1 Hz, 1H), 6.99 (br s, 2H). MS m/z (M+H): 272.1.

【化１１３】



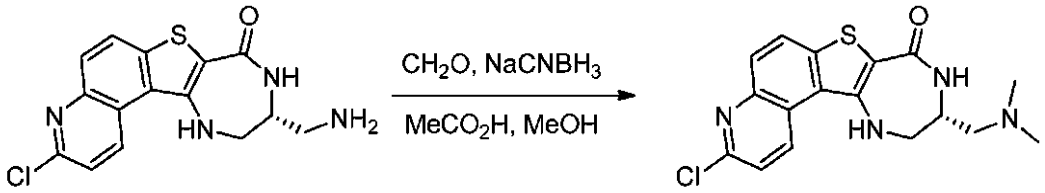
S8-3　　INT-47

（Ｒ）－１０－（アミノメチル）－３－クロロ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－４７）の合成

【０２５９】

（Ｓ）－１０－（アジドメチル）－３－クロロ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ８－３）（５０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の水／テトラヒドロフラン（１：３、４．０ｍＬ）撹拌溶液に、トリフェニルホスフィン（１４６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を８５℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質をジエチルエーテルで洗浄して、淡黄色の固体として化合物ＩＮＴ－４７（３５ｍｇ、７６％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：３３３．２．

【化１１４】



INT-47　　INT-48

（Ｓ）－３－クロロ－１０－（（ジメチルアミノ）メチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－４８）の合成

【０２６０】

（Ｒ）－１０－（アミノメチル）－３－クロロ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（１０．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）（ＩＮＴ－４７）のメタノール（４．０ｍＬ）溶液に、ホルムアルデヒド（０．０１ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を室温で１０分間撹拌した。酢酸（１．０μＬ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１．９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を追加し、撹拌を２５℃で１時間継続した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を水で洗浄し、続いて、ブラインで洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗物質を、溶離液として５％メタノールのジクロロメタン溶液を使用してシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体として化合物ＩＮＴ－４８（７．０ｍｇ、６４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.21 (s, 6H), 2.33-2.35 (m, 2H), 3.37-3.45 (m, 1H), 3.53-3.62 (m, 1H), 3.63-3.70 (m, 1H), 7.07 (t, J= 4.8 Hz, 1H), 7.62 (br s, 1H), 7.70 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 9.19 (d, J=9.2 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 361.3.

【化１１５】



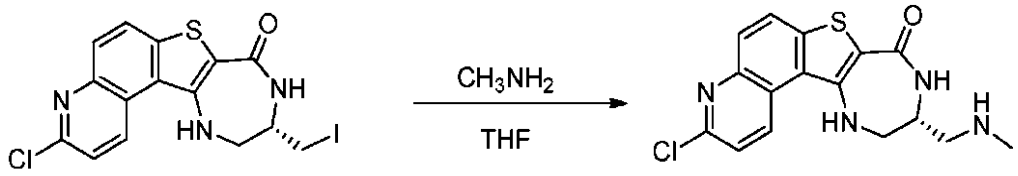
S8-2 **INT-49**

（Ｓ）－３－クロロ－１０－（ヨードメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－４９）の合成

【０２６１】

（Ｓ）－（３－クロロ－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１０－イル）メチルメタンスルホネート（Ｓ８－２）（１４０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のアセトン（５．０ｍＬ）撹拌溶液に、ヨウ化ナトリウム（５０６．４６ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を６０℃で１６時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質を氷冷水で希釈し、その際に、固体が形成された。固体をろ過し、乾燥して、淡黄色の固体として化合物ＩＮＴ－４９（１３５ｍｇ、９０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.20-3.24 (m, 1H), 3.31-3.35 (m, 1H), 3.42-3.45 (m, 1H), 3.68-3.71 (m, 1H), 3.86-3.89 (m, 1H), 7.18 (br s, 1H), 7.74 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.20 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.33 (d, J= 4.8 Hz, 1H), 9.18 (d, J= 8.8 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 444.2.

【化１１６】



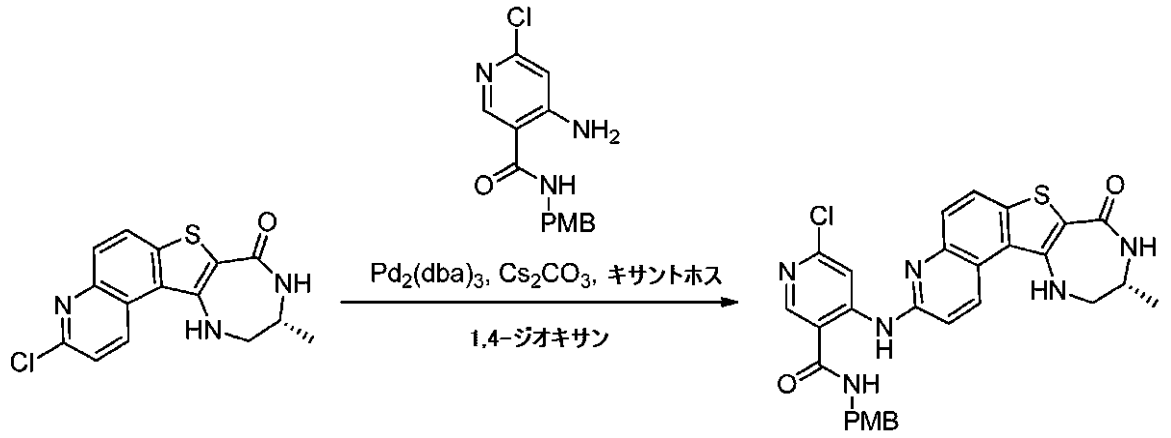
INT-49 **INT-50**

（Ｒ）－３－クロロ－１０－（（メチルアミノ）メチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－５０）の合成

【０２６２】

（Ｓ）－３－クロロ－１０－（ヨードメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－４９）（２０ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびメチルアミン（２ＭＴＨＦ溶液）（１．８ｍＬ、４ｍｍｏｌ）の混合物を９０℃で３時間撹拌した。次いで、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を分取ＴＬＣによって精製して、黄色の固体として化合物ＩＮＴ－５０（６．０ｍｇ、４０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.25 (s, 3H), 2.52-2.54 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 7.14 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 9.24 (d, J= 9.2 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 347.1.

【化１１７】



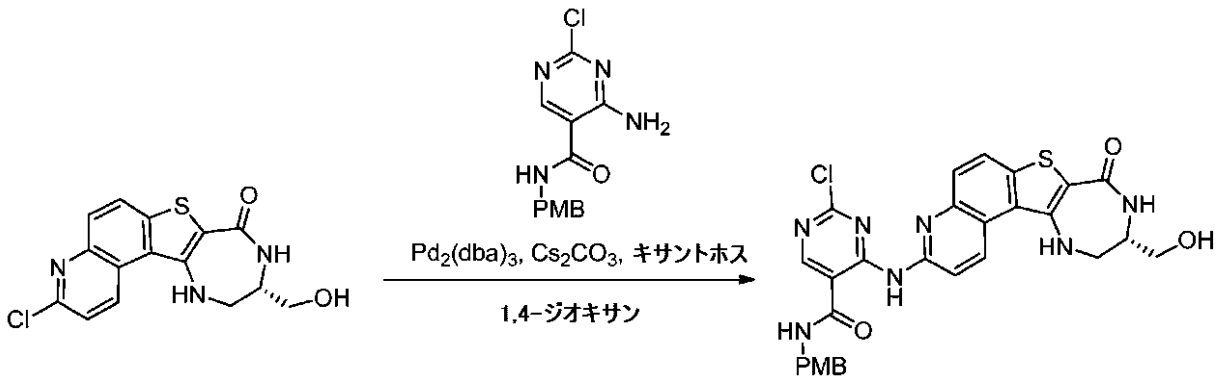
S1-12 **INT-51**

（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（ＩＮＴ－５１）の合成

【０２６３】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりに４－アミノ－６－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ニコチンアミドを用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成した。加熱を、（マイクロ波照射ではなく）通常どおり１００℃で３時間行って、黄色の固体として化合物ＩＮＴ－５１（１５ｍｇ、収率４７％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　５７３．２（Ｍ＋Ｈ）．

【化１１８】



INT-1 **INT-52**

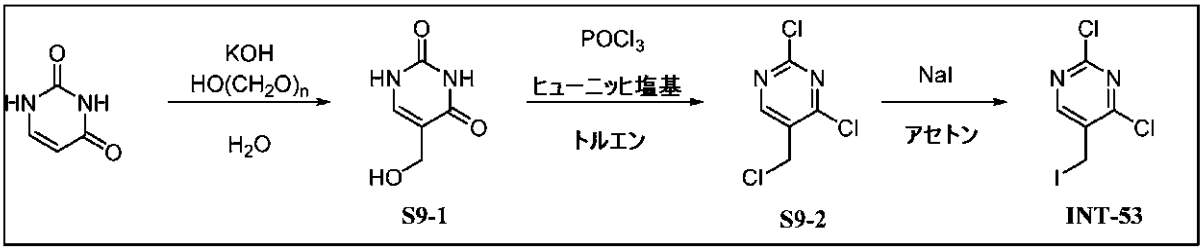
（Ｓ）－２－クロロ－４－（（１０－（ヒドロキシメチル）－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－５２）の合成

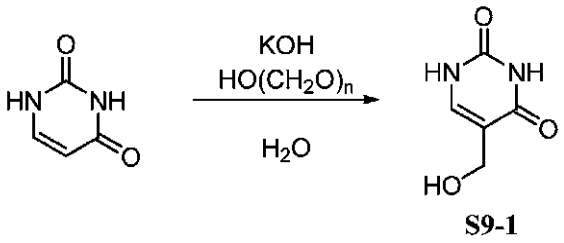
【０２６４】

６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに４－アミノ－２－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－５－カルボキサミドを用いてＩ－１７と同じ方法で、表題化合物を合成して、淡黄色の固体として化合物ＩＮＴ－５２（２２ｍｇ、１４％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：５９０．３．

スキーム９

【化１１９】



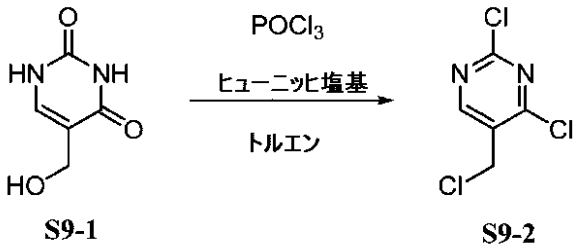


５－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（Ｓ９－１）の合成

【０２６５】

１Ｈ－ピリミジン－２，４－ジオン（２０ｇ、１７８．４ｍｍｏｌ）の水酸化カリウム（８．０ｇ、１４２．７ｍｍｏｌ）水溶液（１６０．０ｍＬ）混合物に、パラホルムアルデヒド（６．９６ｇ、２３１．９ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ追加した。得られた反応混合物を５５℃で３６時間撹拌した。完了後、反応物を室温に冷却し、減圧下で体積の１／３に濃縮して、白色の厚い塊を得た。残留物をアセトン（１５０ｍＬ）で希釈し、２５℃で１５分間撹拌し、その時点で、沈殿物が形成された。固体をろ過し、アセトン（３×５０ｍＬ）で洗浄し、真空下で乾燥して、白色の固体としてＳ９－１（２５ｇ、９８％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ－Ｈ）：１４０．９．

【化１２０】



２，４－ジクロロ－５－（クロロメチル）ピリミジン（Ｓ９－２）の合成

【０２６６】

Ｓ９－１（２５ｇ、１７５．９ｍｍｏｌ）のトルエン（５０．０ｍＬ）懸濁液に、オキシ塩化リン（１３４．８７ｇ、８７９．６ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、撹拌を１５分間継続した。温度を０℃に維持しながら、反応混合物に、ＤＩＰＥＡ（６８．１ｇ、５２７．７ｍｍｏｌ）を滴下した。得られた反応混合物を１２０℃で７時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を室温に冷却し、酢酸エチルおよび水（１５０ｍＬ／１５０ｍＬ）の撹拌二相混合物に０℃で４５分間かけて注ぎ、同じ温度でさらに１．５時間撹拌した。次いで、反応混合物を、２５％酢酸エチルのトルエン（４×１５０ｍＬ）溶液で抽出した。合わせた有機層を水（２×５００ｍＬ）および飽和ブライン溶液（１×５００ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、褐色の液体としてＳ９－２（２８ｇ、８１％）を得、これをさらに精製せずに使用した。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.96 (s, 1H), 4.84 (s, 2H).

【化１２１】



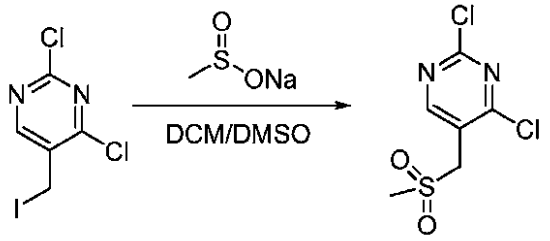
S9-2　　INT-53

２，４－ジクロロ－５－（ヨードメチル）ピリミジン（ＩＮＴ－５３）の合成

【０２６７】

ヨウ化ナトリウム（２３．４ｇ、１５６．０ｍｍｏｌ）の乾燥アセトン（１５０ｍＬ）溶液に、Ｓ９－２（２８．０ｇ、１４１．８ｍｍｏｌ）を室温で追加し、３０分間撹拌した。得られた反応混合物を２０分間かけて６５℃に加温した。完了後、反応混合物を室温に冷却し、ろ過し、アセトン（２×５０ｍＬ）で洗浄した。合わせたろ液を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル６０－１２０、１０％アセトンの石油エーテル溶液）によって精製して、淡黄色の固体としてＩＮＴ－５３（２１ｇ、４８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 8.95 (s, 1H), 4.53 (s, 2H). MS m/z (M+H): 287.9.

【化１２２】



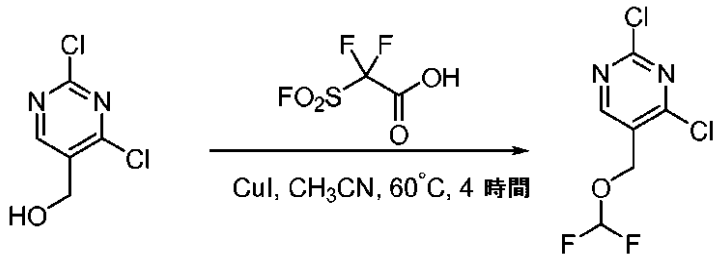
INT-53　　INT-54

２，４－ジクロロ－５－（（メチルスルホニル）メチル）ピリミジン（ＩＮＴ－５４）の合成

【０２６８】

ＩＮＴ－５３（．３ｇ、１．０３８ｍｍｏｌ）を、２ｍＬのＤＭＳＯと共に１０ｍＬのＤＣＭに溶解した。ナトリウムメタンスルフィネート（０．１０６ｇ、１．０３８ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を５０℃に加温した。３時間後、反応物をヘプタンで希釈し、ろ過し、濃縮して、ＩＮＴ－５４のＤＭＳＯ溶液を得、これを次の工程で直接使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２４１．０，２４３．０．

【化１２３】



INT-55

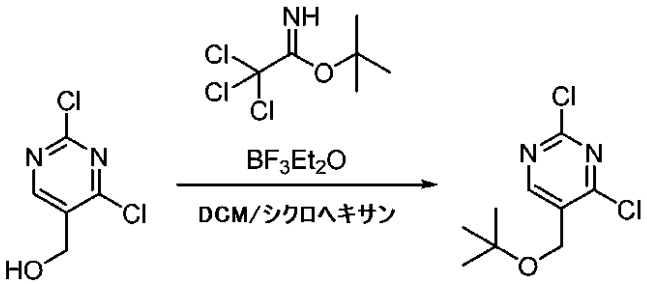
２，４－ジクロロ－５－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピリミジン（ＩＮＴ－５５）の合成

【０２６９】

（２，４－ジクロロピリミジン－５－イル）メタノール（４００ｍｇ、２．２３ｍｍｏ

ｌ）のＣＨ$_3$ＣＮ（１６ｍＬ）撹拌溶液に、ヨウ化銅（Ｉ）（４５．６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）を、不活性雰囲気下、室温で追加し、続いて、６０℃で１０分間撹拌した。２，２－ジフルオロ－２－（フルオロスルホニル）酢酸（２．３９ｇ、１４．４ｍｍｏｌ）を滴下し、反応混合物を６０℃でさらに４時間維持した。反応混合物を、氷冷水（３０ｍＬ）を追加することによってクエンチし、酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。シリカゲルカラムクロマトグラフィー（溶離液：１５％ＥｔＯＡｃ／ヘキサン）によって精製して、無色の油状物として化合物ＩＮＴ－５５（２００ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ、２４．５％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２２９．０．

【化１２４】



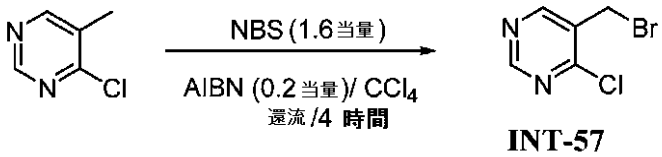
INT-56

５－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－２，４－ジクロロピリミジン（ＩＮＴ－５６）の合成

【０２７０】

（２，４－ジクロロピリミジン－５－イル）メタノール（２００ｍｇ、１．１２ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２ｍＬ）およびシクロヘキサン（２ｍＬ）混合物撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル２，２，２－トリクロロエタンイミデート（２６８．５６ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ）およびＢＦ$_3$Ｅｔ$_2$Ｏ（５０ｕＬ）を室温で追加した。反応物を室温で１５時間撹拌した。粗生成物を分取ＴＬＣ（ヘキサン／酢酸エチル、５：１）によって精製して、灰白色の固体としてＩＮＴ－５６（２００ｍｇ、７６．１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, CDCl$_3$) δ 8.71 (s, 1H), 4.52 (s, 2H), 1.33 (s, 9H).

【化１２５】



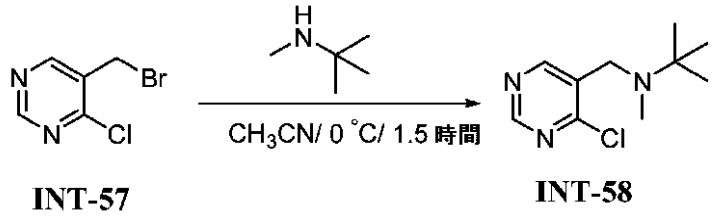
INT-57

５－（ブロモメチル）－４－クロロピリミジン（ＩＮＴ－５７）の合成

【０２７１】

４－クロロ－５－メチル－ピリミジン（１．２ｇ、９．３３ｍｍｏｌ）のＣＣｌ$_4$（３０ｍＬ）撹拌溶液に、１－ブロモピロリジン－２，５－ジオン（２．６６ｇ、１４．９ｍｍｏｌ）およびＡＩＢＮ（０．３１ｇ、１．８７ｍｍｏｌ）を室温で追加し、８０℃で４時間撹拌した。反応物を、飽和Ｎａ$_2$ＳＯ$_3$水溶液（４０ｍＬ）を追加することによってクエンチした。有機層を分離し、水層をジクロロメタン（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、ろ過し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１０：１）によって精製して、無色の油状物としてＩＮＴ－５７（５００ｍｇ、２５．８％）を得た。

【化１２６】



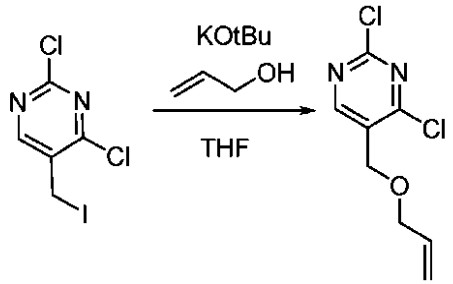
INT-57　　INT-58

Ｎ－（（４－クロロピリミジン－５－イル）メチル）－Ｎ，２－ジメチルプロパン－２－アミン（ＩＮＴ－５８）の合成

【０２７２】

５－（ブロモメチル）－４－クロロ－ピリミジン（３００．０ｍｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）撹拌溶液に、Ｎ，２－ジメチルプロパン－２－アミン（１１３．４ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）およびK_2CO_3（３９３．３ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、この温度で１．５時間撹拌した。反応混合物をセライト（登録商標）のパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮して、粗物質を得た。カラムクロマトグラフィー（石油エーテル：酢酸エチル＝１５：１）によって精製して、無色の油状物としてＩＮＴ－５８（１４０ｍｇ、４５．３％）を得た。

【化１２７】



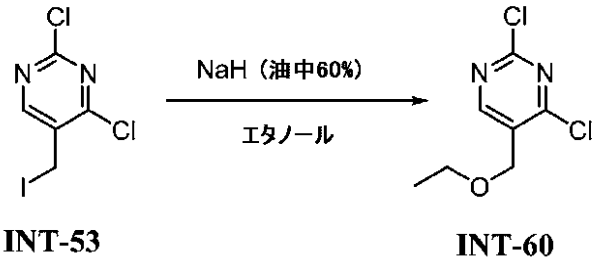
INT-53　　INT-59

５－（アリルオキシメチル）－２，４－ジクロロ－ピリミジン（ＩＮＴ－５９）

【０２７３】

アリルアルコール（０．０８ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１７４．８ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、３０分間撹拌し、続いて、ＩＮＴ－５３（３００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を０℃で１５分間撹拌した。完了後、氷水（５．０ｍＬ）を反応混合物に追加し、次いで、それを酢酸エチル（１０．０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（１０．０ｍＬ）で洗浄し、続いて、飽和ブライン溶液（１０．０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗残留物（３００ｍｇ）を得た。残留物を分取ＴＬＣによって精製して、褐色の液体としてＩＮＴ－５９（５０ｍｇ、１０％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２１９．１

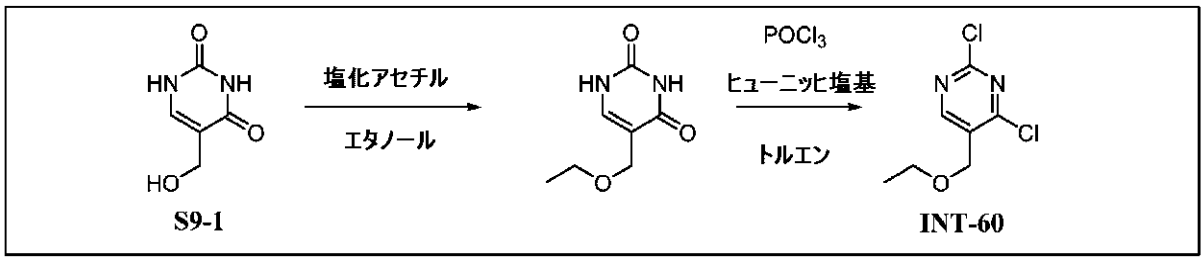
【化１２８】



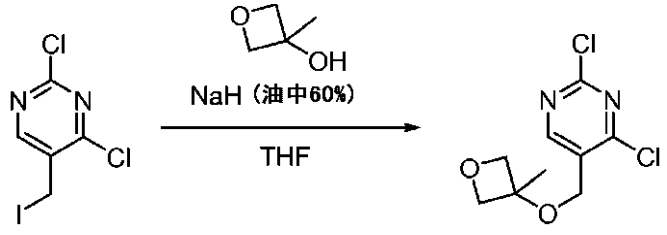
INT-53　　INT-60

２，４－ジクロロ－５－（エトキシメチル）ピリミジン（ＩＮＴ－６０）：方法Ａ

【０２７４】
水素化ナトリウム（またはＫＯｔＢｕ、８．３ｍｍｏｌ）（１９９．４ｍｇ、８．３ｍｍｏｌ）のエタノール（１５．０ｍＬ）溶液を５０℃で４５分間撹拌した。混合物に、ＩＮＴ－５３（３．０ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で１０分間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（５０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で抽出し、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下（２．８ｇ）で濃縮した。得られた粗物質を分取ＴＬＣによって精製して、無色の液体としてＩＮＴ－６０（４０２ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.69-3.64 ((m, 2H), 1.30 (t, J =7.2 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 207.1.
２，４－ジクロロ－５－（エトキシメチル）ピリミジン（ＩＮＴ－６０）の別の合成：方法Ｂ
【化１２９】



【０２７５】
エタノール（２０ｍＬ）溶液に、塩化アセチル（０．５５ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）を追加した。混合物を室温で１０分間撹拌し、次いで、Ｓ９－１（１．０ｇ、７．０４ｍｍｏｌ）を追加した。混合物を一晩かけて７５～８０℃に加温し、冷却し、次いで、濃縮して、白色の固体として未精製の５－（エトキシメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（１．１５ｇ、９６％）を得、これをさらに精製せずに次の工程で使用した。
【０２７６】
５－（エトキシメチル）ピリミジン－２，４（１Ｈ，３Ｈ）－ジオン（０．５ｇ、２．９４ｍｍｏｌ）のトルエン（１ｍＬ）懸濁液に、オキシ塩化リン（０．６７、７．３５ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、１５分間撹拌した。反応混合物に、ヒューニッヒ塩基（０．７７ｍＬ、４．４１ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。得られた反応混合物を１２０℃で１時間撹拌し、次いで、室温に冷却し、酢酸エチルおよび水（１／１、ｖ／ｖ）の撹拌二相混合物に０℃で４５分間かけて注いだ。撹拌を同じ温度でさらに１．５時間継続した。次いで、反応混合物を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を水およびブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、褐色の液体としてＩＮＴ－６０（０．４０ｇ、６５％）を得た。粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィー（石油エーテル／酢酸エチル、３０／１～２０／１）によってさらに精製した。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (s, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.66 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 1.30 (t, J = 7.2 Hz, 3H).
方法Ｃ：
【化１３０】



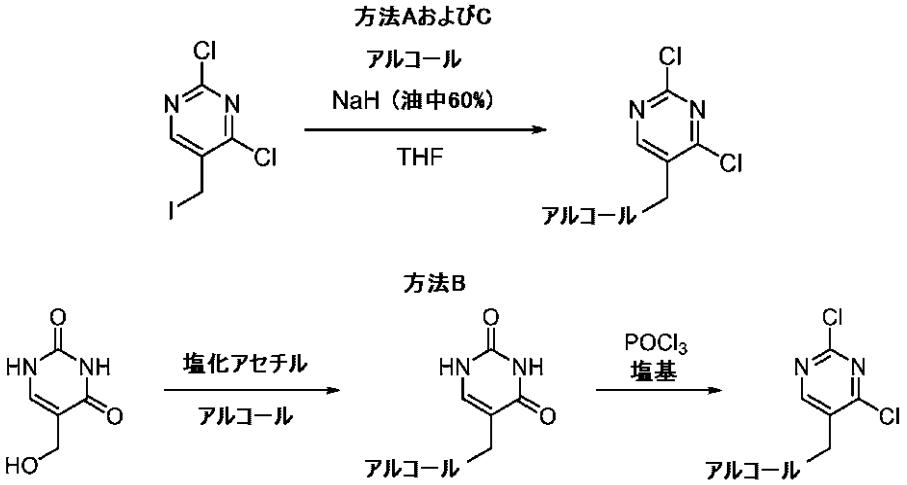
【０２７７】

ＮａＨ（７９．７５ｍｇ、３．３２ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）懸濁液に、３－メチルオキセタン－３－オール（２６８．３９ｍｇ、３．０５ｍｍｏｌ）を、窒素雰囲気下、０℃で追加した。０℃で３０分間撹拌した後、反応混合物を、カニューレを介して、ＩＮＴ－５３（８００ｍｇ、２．７７ｍｍｏｌ）の無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）溶液に移した。０℃でさらに２時間撹拌した後、NH_4Cl（飽和水溶液）を追加し、反応物を酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を$MgSO_4$で脱水し、減圧下で濃縮し、得られた残留物を、石油エーテル：酢酸エチル（１／１）の混合物で溶出するシリカカラムクロマトグラフィーによって精製した。褐色の固体としてＩＮＴ－６１（３５０ｍｇ、５１％）を得た。^1H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.71 (s, 1H), 4.77-4.75 (d, J = 6.8 Hz, 2H), 4.53 (s, 2H), 4.48-4.46 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 1.66 (s, 3H). MS m/z (M+H): 249.1.

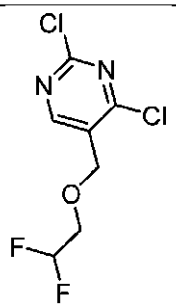
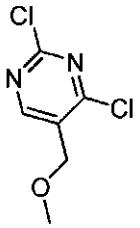
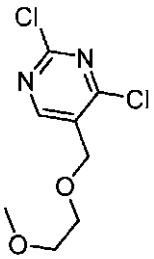
【０２７８】

上記方法Ａ、方法Ｂまたは方法Ｃの１つまたはそれを超えるものによって、これらの方法のエタノールまたは３－メチルオキセタン－３－オールの代わりに、「アルコール」と表示されている欄の各アルコールを用いて、以下の表の「生成物」欄に示されている化合物を得ることによって、以下の中間体を合成した。

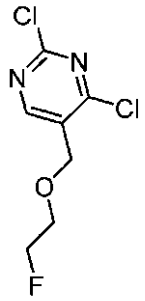
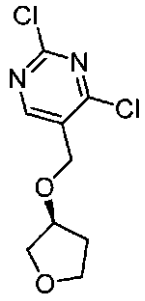
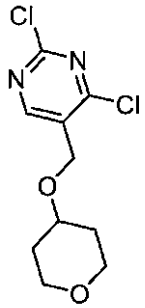
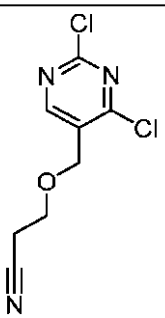
【化１３１】



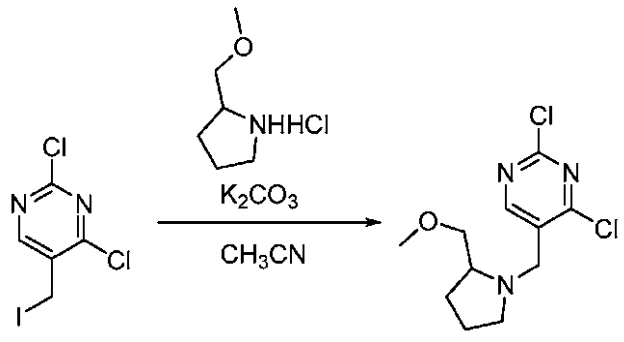
【表３－１】

アルコール	生成物	MS	NMR	方法
2,2-ジフルオロエタン-1-オール	 **INT-62**		^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$): δ 8.66 (s, 1H), 6.16-5.77 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.91-3.81 (m, 2H). MS m/z (M+H): 242.	C
メタノール	 **INT-63**		^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.66 (s, 1H), 4.54 (s, 2H), 3.53 (s, 3H).	A
2-メトキシエタン-1-オール	 **INT-64**		^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.70 (s, 1H), 4.65 (s, 2H), 3.78-3.76 (m, 2H), 3.64-3.61 (m, 2H), 3.41 (s, 3H).	C

【表３－２】

2-フルオロエタン-1-オール	 **INT-65**		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.68 (s, 1H), 4.57 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.52 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70 (s, 2H), 2.86 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 2.78 (t, J = 4.8 Hz, 1H).	BまたはC
(S)-テトラヒドロフラン-3-オール	 **INT-66**	MS m/z (M+H): 249.1.	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.75 (s, 1H), 4.62 (s, 2H), 4.32-4.30 (m, 1H), 4.03-3.84 (m, 4H), 2.17-2.11 (m, 2H).	C
テトラヒドロ-2H-ピラン-4-オール	 **INT-67**		^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.69 (s, 1H), 4.61 (s, 2H), 4.01-3.94 (m, 2H), 3.73-3.65 (m, 1H), 3.53-3.45 (m, 2H), 2.02-1.96 (m, 2H), 1.75-1.67 (m, 2H).	C
3-ヒドロキシプロパンニトリル	 **INT-68**	MS m/z (M+H): 231.9		C

【化１３２】



INT-53 **INT-69**

ｒａｃ－２，４－ジクロロ－５－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メ

チル）ピリミジンの合成

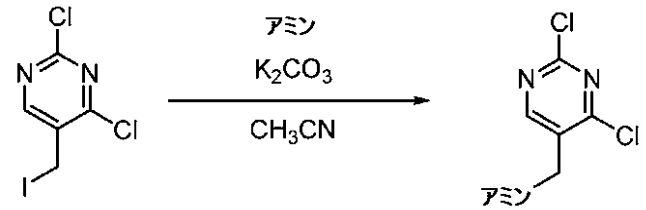
【０２７９】

ＩＮＴ－５３（５００．０ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）の無水CH_3CN（２０ｍＬ、ＤＭＦもまた、この変換のための許容され得る溶媒でもある）撹拌懸濁液に、炭酸カリウム（３５８．３ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）およびｒａｃ－２－（メトキシメチル）ピロリジンヒドロクロリド（２６２．４ｍｇ、１．７３ｍｍｏｌ）を０℃で追加して、褐色の溶液を得た。この溶液を３時間撹拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、濃縮した。分取ＴＬＣ（ヘキサン：酢酸エチル３／１）によって精製して、ＩＮＴ－６９（１６０ｍｇ、３３．４％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：２７６．２．

【０２８０】

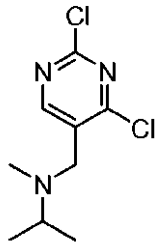
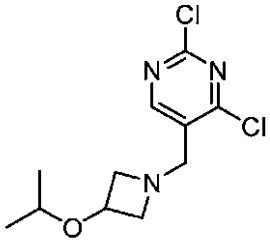
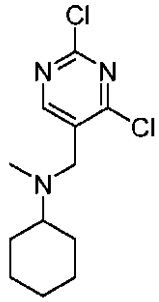
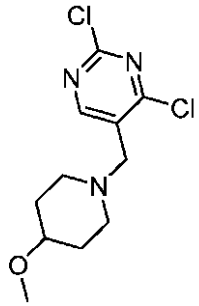
上記手順を使用して、ｒａｃ－２－（メトキシメチル）ピロリジンヒドロクロリドの代わりに、「アミン」と表示されている欄の各アミンを用いて、生成物の欄に示されている化合物を得ることによって、ＩＮＴ－６９と同じ方法で、以下の中間体を合成した。

【化１３３】

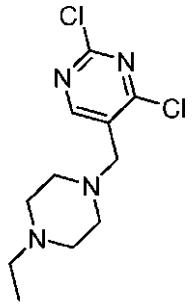
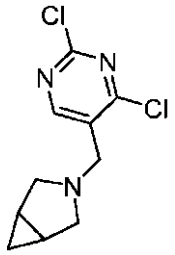
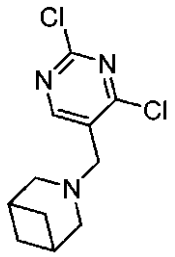
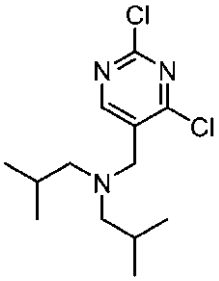
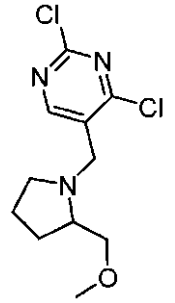


INT-53

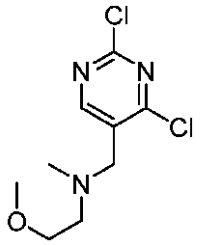
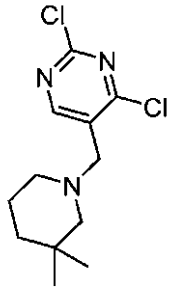
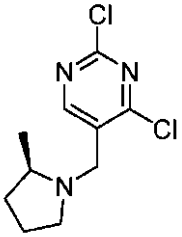
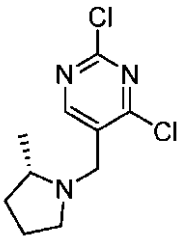
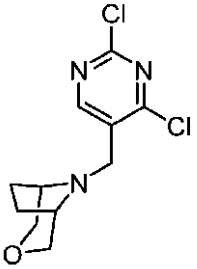
【表４－１】

アミン	生成物	MS	NMR
N-メチルプロパン-2-アミン	 **INT-70**	MS m/z (M+H): 234.0.	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.67 (s, 1H), 3.59-3.52 (m, 2H), 2.99-2.91 (m, 1H), 2.36-2.31 (m, 3H), 1.25 (s, 3H), 1.22-1.09 (m, 6H).
3-イソプロポキシアゼチジン	 **INT-71**	MS m/z (M+H): 275.9	
N-メチルシクロヘキサンアミン	 **INT-72**	MS m/z (M+H): 274.0	
4-メトキシピペリジン	 **INT-73**		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.34 (s, 3H), 3.29-3.26 (m, 1H), 2.73-2.71 (m, 2H), 2.34-2.26 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 1H), 1.66-1.60 (m, 1H).

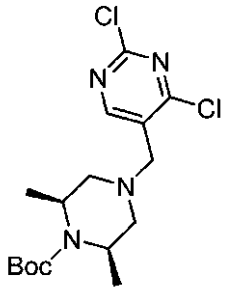
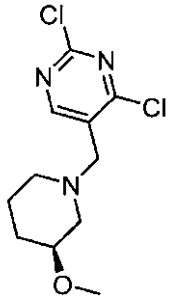
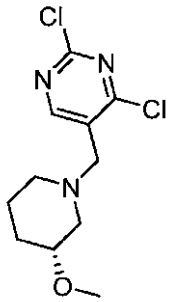
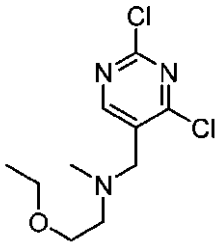
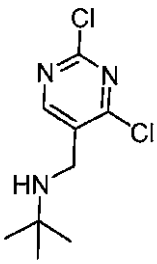
【表４－２】

1-エチルピペラジン	 **INT-74**		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.63 (s, 1H), 3.62 (s, 2H), 2.67-2.53 (m, 10H), 1.18 (t, *J* = 6.0 Hz, 3H).
3-アザビシクロ[3.1.0]ヘキサン	 **INT-75**	MS m/z (M+H): 244.0	
3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン	 **INT-76**	MS m/z (M+H): 258.0	^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$-d_1): δ 8.61 (s, 1H), 3.77 (s, 2H), 2.91 (s, 4H), 2.35-2.34 (m, 2H), 2.04-2.02 (m, 2H), 1.55-1.53 (m, 2H).
ジイソブチルアミン	 **INT-77**	MS m/z (M+H): 289.6	
rac-2-(メトキシメチル)ピロリジン	 **INT-78**	MS m/z (M+H): 276.2	

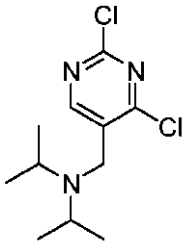
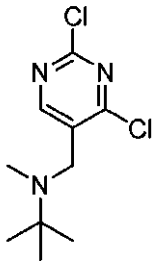
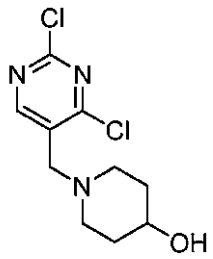
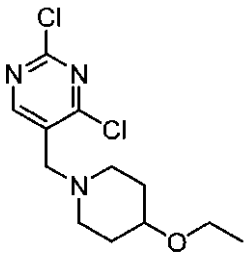
【表４－３】

2-メトキシ-N-メチルエタン-1-アミン	 **INT-79**		^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.74 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.54 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 3.36 (s, 3H), 2.70 (t, J = 5.4 Hz, 2H), 2.36 (s, 3H).
3,3-ジメチルピペリジン	 **INT-80**	MS m/z (M+H): 273.9	
(R)-2-メチルピロリジン	 **INT-81**	MS m/z (M+H): 246.1	
(S)-2-メチルピロリジン	 **INT-82**	MS m/z (M+H): 246.1	
3-オキサ-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン	 **INT-83**	MS m/z (M+H): 274.1	^{1}H NMR (300 MHz, $CDCl_3$) δ 8.89 (s, 1H), 3.77-3.74 (m, 2H), 3.57-3.51 (m, 4H), 3.02 (s, 2H), 2.05-2.01 (m, 4H).

【表４－４】

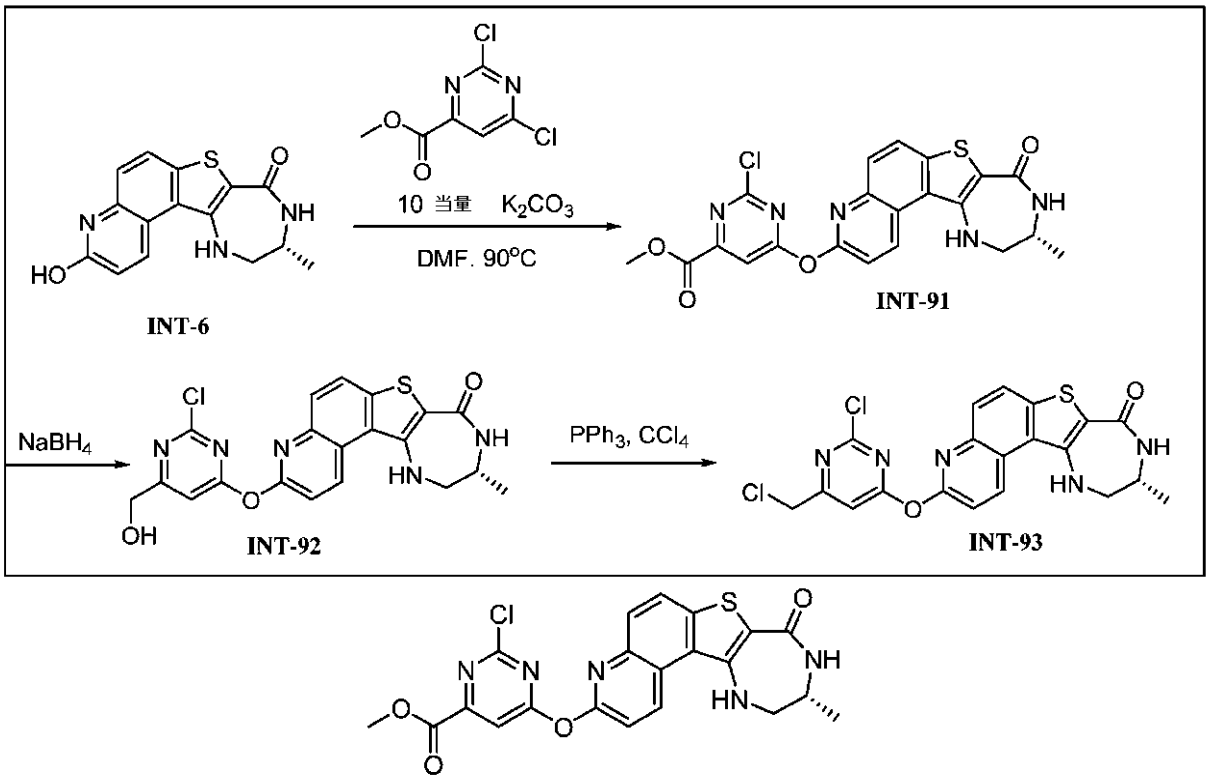
tert-ブチル(2S,6R)-2,6-ジメチルピペラジン-1-カルボキシレート	 INT-84	MS m/z (M+H): 375.0	
(S)-3-メトキシピペリジン	 INT-85	MS m/z (M+H): 275.9	
(R)-3-メトキシピペリジン	 INT-86	MS m/z (M+H): 275.9	
2-エトキシ-N-メチルエタン-1-アミン	 INT-87	MS m/z (M+H): 263.6	
2-メチルプロパン-2-アミン	 INT-88	MS m/z (M+H): 234.1	

【表４－５】

ジイソプロピルアミン	 **INT-89**	MS m/z (M+H) 262.1	^{1}H NMR (400 MHz, CDCl3): δ 8.55 (s, 1 H), 3.21 (s, 2 H), 2.53 (m, 2H), 0.64 (d, *J* = 10.1 Hz, 12H)
N,2-ジメチルプロパン-2-アミン	 **INT-90**	MS m/z (M+H) 248.1	
ピペリジン-4-オール	 **INT-97**		
4-エトキシピペリジン HCl	 **INT-98**		

スキーム１０

【化１３４】



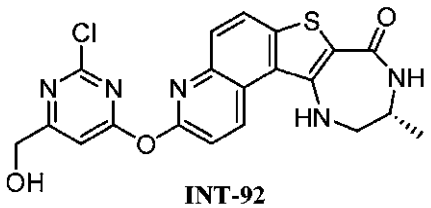
INT-91

（Ｒ）－メチル２－クロロ－６－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－カルボキシレート（ＩＮＴ－９１）の合成

【０２８１】

ＩＮＴ－６（０．３ｇ、１．００２ｍｍｏｌ）を１５ｍＬの乾燥ＤＭＦに追加し、超音波処理した。得られた溶液に、K_2CO_3（１．３８５ｇ、１０．０２ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を１０分間かけて９０℃に加温した。次いで、反応物を冷却し、メチル２，６－ジクロロピリミジン－４－カルボキシレート（０．２７０ｇ、１．３０３ｍｍｏｌ）を追加した。反応物をアルゴンでフラッシュし、再び９０℃で３時間加温した。反応が完了したと判断したら、反応物を冷却し、ろ過し、水に注いだ。展開した黄色の沈殿物をろ過によって単離し、ＥｔＯＡｃでトリチュレートし、真空下で一晩乾燥した。得られた粉末ＩＮＴ－９１（０．３７３ｇ、０．７９４ｍｍｏｌ、収率７９％）を、後の変換のためにさらに精製せずに使用した。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：４７０．０．

【化１３５】



INT-92

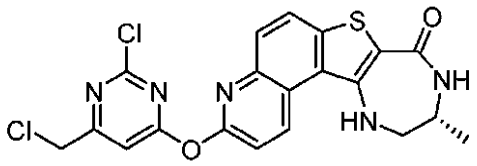
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－６－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－９２）の合

成

【０２８２】

ＩＮＴ－９１（０．３７３ｇ、０．７９４ｍｍｏｌ）を、ＭｅＯＨ（１．２ｍＬ）と共にＤＣＭ（６ｍＬ）に溶解し、０℃に冷却した。水素化ホウ素ナトリウム（０．１２０ｇ、３．１８ｍｍｏｌ）を３０分間かけて２回に分けて追加した。反応物を２時間撹拌し、その時点で、５ｍＬのメタノールで希釈し、シリカゲル上に濃縮した。次いで、それを、０～１０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液の勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体としてＩＮＴ－９２（０．１４１ｇ、０．３１９ｍｍｏｌ、収率４０．２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.15 (br, 1H), 4.56 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.4 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 442.1.

【化１３６】



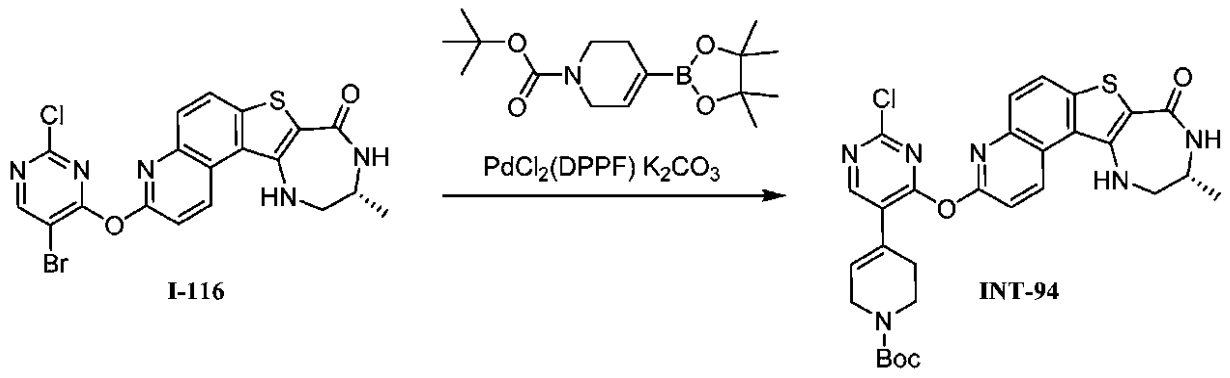
INT-93

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－６－（クロロメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－９３）の合成

【０２８３】

２０ｍＬバイアル中で、CCl_4（０．２７７ｍｌ、２．８７ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（７５３ｍｇ、２．８７ｍｍｏｌ）を、５ｍＬのＤＣＭ中、室温で１５分間撹拌した。次いで、上記溶液を、ＩＮＴ－９２（１４１ｍｇ、０．３１９ｍｍｏｌ）を含有するバイアルに移した。出発物質の可溶化を支援するために２ｍＬの乾燥ＤＭＦを追加し、反応物を５０℃で一晩加温した。翌朝、反応が完了したと判断し、シリカゲル上に濃縮し、０～１０％ＭｅＯＨのＤＣＭ溶液の勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、ＩＮＴ－９３（１３７ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ、収率９３％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：４６０．０；４６２．０．

【化１３７】



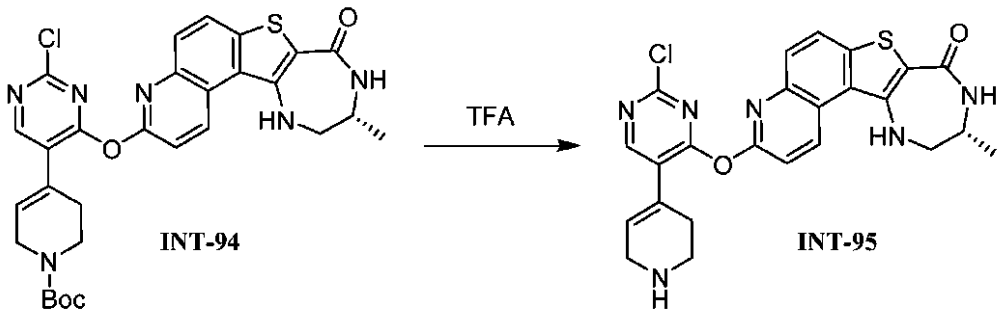
I-116　　INT-94

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）オキシ）ピリミジン－５－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（ＩＮＴ－９４）の合成

【０２８４】

Ｉ－１１６（２４０ｍｇ、０．４８９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル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）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－カルボキシレート（２２７ｍｇ、０．７３４ｍｍｏｌ）、炭酸カリウム（２０３ｍｇ、１．４６７ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（３５．８ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（８．０ｍＬ）溶液を排気／超音波処理（３×）によって脱気した（Ｎ$_2$を毎回再充填した）。反応混合物を、撹拌しながら８５℃で加熱した。３時間後、混合物を水で希釈し、ＤＣＭ（５×）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、濃縮した。ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製して、黄色の固体としてＩＮＴ－９４（５４ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ、収率１９％）を得た。

【化１３８】

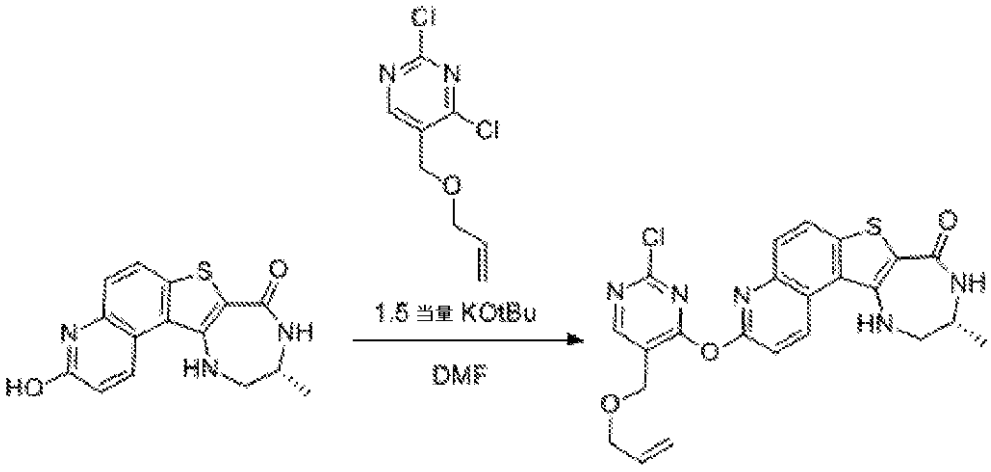


（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－９５）の合成

【０２８５】

ＩＮＴ－９４（５４ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）をＴＦＡ（１．０ｍＬ）に溶解して、赤色の溶液を得た。３分後、ＵＰＬＣは、完全な反応を示す。ＴＦＡを回転蒸発によって除去し、得られた暗赤色の残留物を水酸化アンモニウム（約２ｍＬ、注意深く滴下）で処理した。色が暗赤色から黄色に変化し、沈殿物が形成された。混合物を超音波処理して懸濁液を形成し、これを回転蒸発によって濃縮して、黄色の固体残留物を得、これをさらに精製せずに直接使用した。

【化１３９】



INT-6 **INT-96**

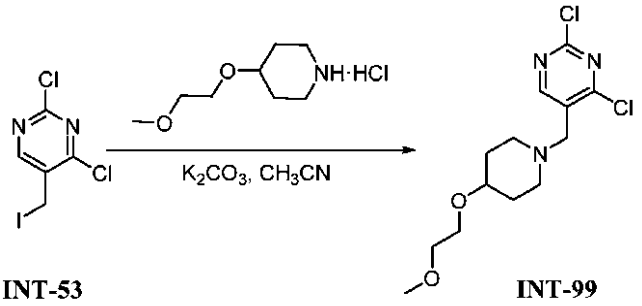
（Ｒ）－３－（（５－（（アリルオキシ）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）

オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－９６）の合成

【０２８６】

ＩＮＴ－６（５０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３７．２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、１０分間撹拌し、続いて、ＩＮＴ－５９（７２．７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（５．０ｍｌ）でクエンチし、１０％メタノール／ジクロロメタン（２×１０ｍｌ）で抽出した。有機層を水（１０ｍＬ）で洗浄し、続いて、飽和ブライン溶液（１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質（５０ｍｇ）を分取ＴＬＣによって精製して、淡黄色の固体としてＩＮＴ－９６（５ｍｇ、６％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：４８２．１．

【化１４０】



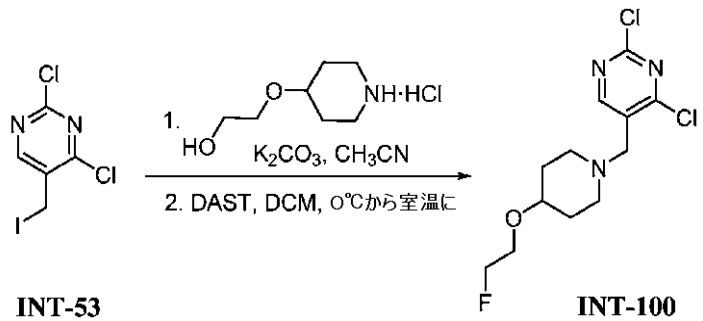
INT-53　　INT-99

２，４－ジクロロ－５－（（４－（２－メトキシエトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン（ＩＮＴ－９９）の合成

【０２８７】

K_2CO_3（５３９．０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）およびＩＮＴ－５３（７５０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）のCH_3CN（２５．０ｍＬ）撹拌懸濁液に、４－（２－メトキシエトキシ）ピペリジンヒドロクロリド（２５０．０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の液体としてＩＮＴ－９９（１５２．０ｍｇ、３６．５％）を得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 3.62-3.53 (m, 6H), 3.45-3.37 (m, 4H), 2.85-2.72 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 2.00-1.82 (m, 2H), 1.72-1.55 (m, 2H). MS m/z (M+H): 320.1.

【化１４１】



INT-53　　INT-100

２，４－ジクロロ－５－（（４－（２－フルオロエトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）（ＩＮＴ－１００）の合成

【０２８８】

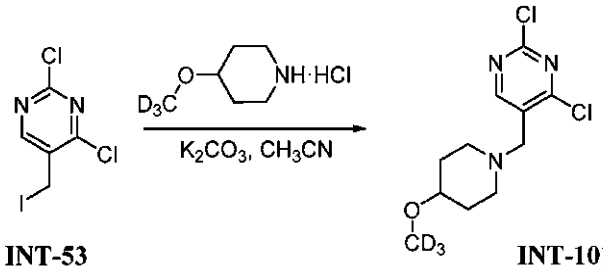
K_2CO_3（６０２．０ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）およびＩＮＴ－５３（１．６ｇ、５．５ｍｍｏｌ）のCH_3CN（２５．０ｍＬ）撹拌懸濁液に、２－（ピペリジン－４－イル

オキシ）エタノールヒドロクロリド（６０４．０ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーで精製して、無色の液体として２－（（１－（（２，４－ジクロロピリミジン－５－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エタン－１－オール（３０４．０ｍｇ、４５％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：３０２．１．

【０２８９】

２－（（１－（（２，４－ジクロロピリミジン－５－イル）メチル）ピペリジン－４－イル）オキシ）エタン－１－オール（３０４．０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（８．０ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＡＳＴ（３２２．０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の液体としてＩＮＴ－１００（７０．０ｍｇ、２３％）を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ（Ｍ＋Ｈ）：３０８．２．

【化１４２】



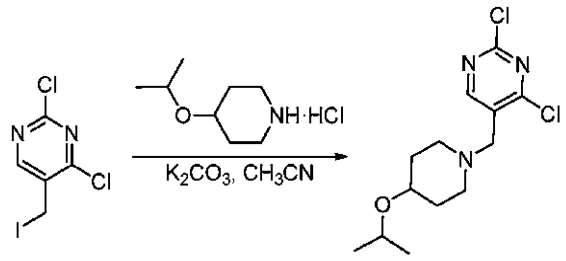
INT-53 **INT-101**

２，４－ジクロロ－５－（（４－（メトキシ－ｄ３）ピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン（ＩＮＴ－１０１）の合成

【０２９０】

K_2CO_3（５３９．０ｍｇ、３．９ｍｍｏｌ）およびＩＮＴ－５３（７５０ｍｇ、２．６ｍｍｏｌ）のCH_3CN（２５．０ｍＬ）撹拌懸濁液に、４－（メトキシ－ｄ３）ピペリジンヒドロクロリド（２５０．０ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の液体としてＩＮＴ－１０１（１６７．０ｍｇ、４６％）を得た。^1H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.65 (s, 1H), 3.57 (s, 2H), 3.31-3.20 (m, 1H), 2.78-2.65 (m, 2H), 2.38-2.22 (m, 2H), 1.95-1.82 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H). MS m/z (M+H): 279.1.

【化１４３】



INT-53 **INT-102**

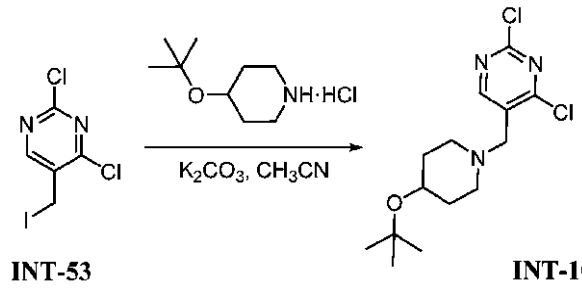
２，４－ジクロロ－５－（（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン（ＩＮＴ－１０２）の合成

【０２９１】

K_2CO_3（１．４５ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）およびＩＮＴ－５３（２．０ｇ、６．９ｍｍｏｌ）のCH_3CN（５０ｍＬ）撹拌懸濁液に、４－イソプロポキシピペリジンヒド

ロクロリド（６２３ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の液体としてＩＮＴ－１０２（５４７ｍｇ、５１．５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.66 (s, 1H), 3.72-3.66 (m, 1H), 3.61-3.54 (m, 2H), 3.47-3.38 (m, 1H), 2.81-2.69 (m, 2H), 2.35-2.22 (m, 2H), 1.93-1.79 (m, 2H), 1.68-1.54 (m, 2H), 1.14 (d, J = 4.0 Hz, 6H). MS m/z (M+H): 304.2.

【化１４４】



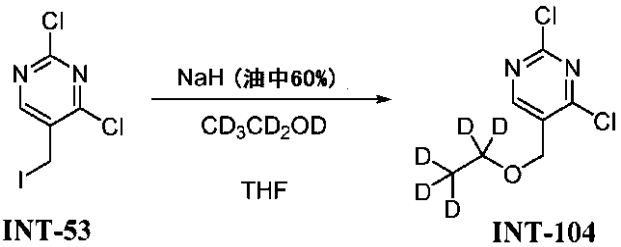
INT-53　　INT-103

５－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－２，４－ジクロロピリミジン（ＩＮＴ－１０３）の合成

【０２９２】

K_2CO_3（４７８．０ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）およびＩＮＴ－５３（５００．０ｍｇ、１．７ｍｍｏｌ）のCH_3CN（１５．０ｍＬ）撹拌懸濁液に、４－ｔｅｒｔ－ブトキシピペリジンヒドロクロリド（２００．０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で一晩撹拌した。完了後、反応混合物をセライト（登録商標）のパッドでろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質をカラムクロマトグラフィーによって精製して、無色の液体としてＩＮＴ－１０３（１６８ｍｇ、５３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ 8.67 (s, 1H), 3.58 (s, 2H), 3.53-3.47 (m, 1H), 2.80-2.76 (m, 2H), 2.35-2.20 (m, 2H), 1.83-1.69 (m, 2H), 1.66-1.54 (m, 2H), 1.20 (s, 9H). MS m/z (M+H): 318.0.

【化１４５】



INT-53　　INT-104

２，４－ジクロロ－５－（（エトキシ－d_5）メチル）ピリミジン（ＩＮＴ－１０４）の合成

【０２９３】

ナトリウムエタン－１－オレート－d_5（０．９６９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ溶液３．０ｍＬを以下のように調製した。水素化ナトリウム（鉱油中６０％、４４．３ｍｇ、１．１０８ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）懸濁液に、エタン－１，１，２，２，２－d_5－１－オール－ｄ（０．０５７ｍＬ、０．９６９ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。冷却浴を除去し、得られた混合物を室温で４０分間撹拌した。

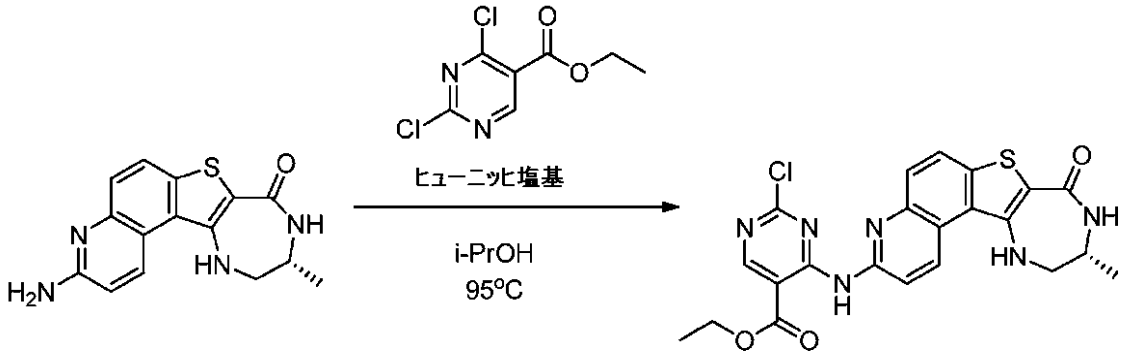
【０２９４】

ナトリウムエタン－１－オレート－d_5のＴＨＦ（３．０．ｍＬ；０．９６９ｍｍｏｌ）溶液の第１部を上記手順にしたがって調製し、０℃に冷却した。ナトリウムエタン－１

－オレート－d_5のＴＨＦ冷却溶液に、ＩＮＴ－５３（４００ｍｇ、１．３８５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３．０ｍＬ）溶液を追加した。２時間後、ナトリウムエタン－１－オレート－d_5のＴＨＦ（３．０ｍＬ；０．９６９ｍｍｏｌ）溶液の第２部を上記手順にしたがって調製し、０℃に冷却し、反応混合物に追加した。１４時間後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（５．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、ブライン溶液（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、５％～２０％ＥｔＯＡｃ－ヘプタン勾配で溶出するシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、無色の液体としてＩＮＴ－１０４（９９ｍｇ、収率３４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 8.76 (s, 1H), 4.53 (s, 2H). MS m/z (M+H): 212.1.

実施例１

【化１４６】



INT-3 **I-18**

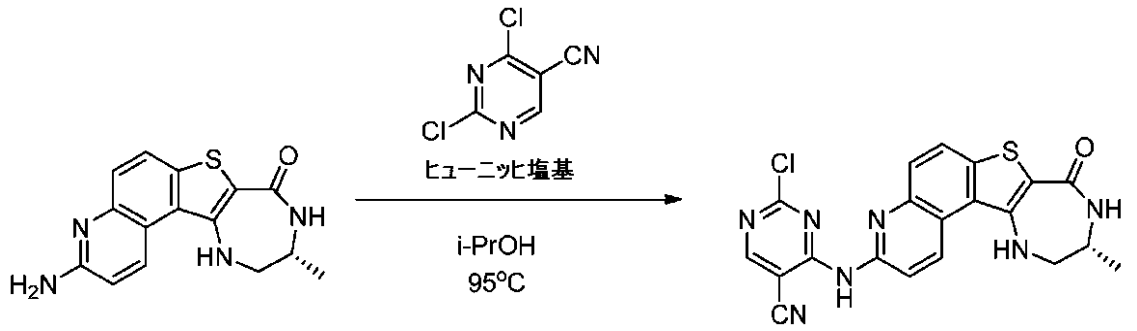
（Ｒ）－エチル２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（Ｉ－１８）の合成

【０２９５】

２０ｍＬバイアル中で、（Ｒ）－３－アミノ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－３）（０．０９５ｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）、エチル２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボキシレート（０．０８４ｇ、０．３８２ｍｍｏｌ）およびヒューニッヒ塩基（０．１１１ｍｌ、０．６３７ｍｍｏｌ）を５ｍＬのｉ－ＰｒＯＨに追加した。バイアルを密封し、懸濁液を２４時間かけて９５℃に加温した。完了したと判断したら、反応物を冷却し、沈殿物が形成された。５ｍＬのエチルエーテルを追加し、バイアルを簡単に超音波処理し、生成物をろ過によって単離して、化合物Ｉ－１８（０．１１２ｇ、０．２３２ｍｍｏｌ、収率７２．８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.35 (t, J = 7 Hz, 3H), 3.42-3.46 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 4.39 (q, J = 7 Hz, 2H), 7.08 (br s, 1H), 7.81 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 4 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.54 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 9.27 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 10.99 (s, 1H). MS m/z (M+H): 483.29.

実施例２

【化１４７】



INT-3 **I-16**

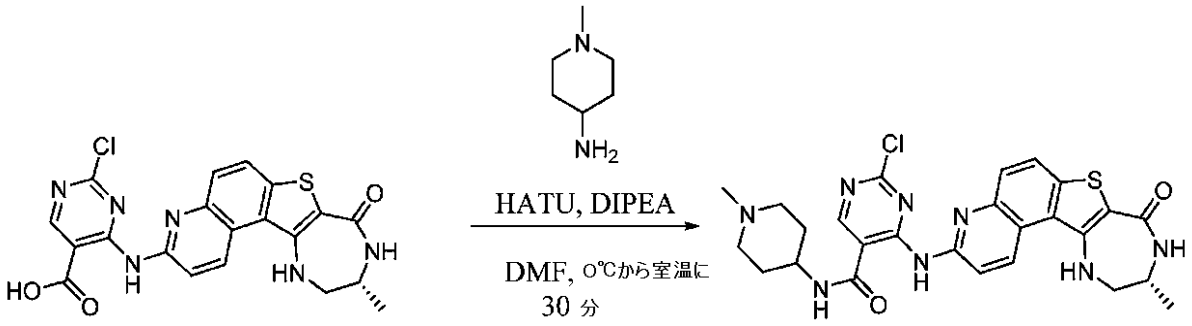
（Ｒ）－２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（Ｉ－１６）の合成

【０２９６】

エチル２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボキシレートの代わりに２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボニトリルを用いてＩ－１８と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－１６（１３ｍｇ、収率１１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 3.40-3.44 (m, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.13 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 8.81 (br s, 1H), 9.20 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 11.14 (s, 1H). MS m/z (M+H): 436.27.

実施例３

【化１４８】



INT-41 **I-19**

（Ｒ）－２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ－［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（１－メチルピペリジン－４－イル）ピリミジン－５－カルボキサミド（Ｉ－１９）の合成

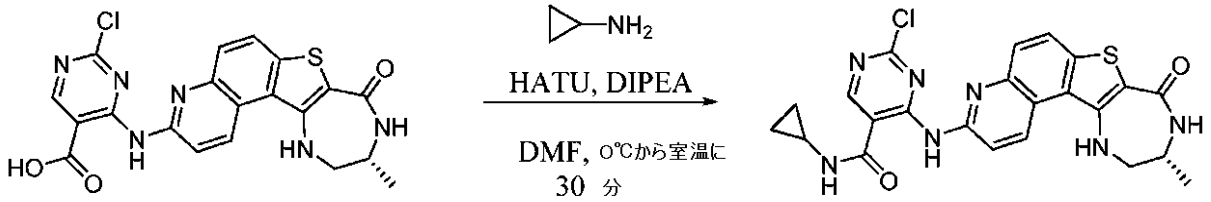
【０２９７】

４ドラムバイアル中で、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）を、（Ｒ）－２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボン酸（ＩＮＴ－４１）（１０ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）およびＨＡＴＵ（９．１９ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）の混合物に追加した。得られた混合物を、氷－メタノール冷却浴を使用して０℃に冷却した。次いで、予混合した１－メチルピペリジン－４－アミン（２．５１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）およびＤＩＰＥＡ（０．０１２ｍＬ、０．０６６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（０．５ｍＬ）溶液０．５ｍｌを上記混合物に徐々に追加し、反応物を、撹拌しながら３０分間かけて室温に加温した。反応完了後、粗混合物を

、アセトニトリル／Ｈ$_2$Ｏ（０１％ＴＦＡ）を使用して分取ＨＰＬＣによって精製して、固体として化合物Ｉ－１９（４ｍｇ、７．２６μｍｏｌ、収率３３．０％）を得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ・9.20-9.04 (m, 3H), 8.38-8.09 (m, 4H), 7.40 (d, 1H), 7.13 (br s, 1H), 3.52-3.36 (m, 4H), 3.05-3.01 (m, 2H), 2.73 (m, 3H), 2.17-1.71 (m, 4H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 514.9 (M-36$^+$).

実施例４

【化１４９】



INT-41 **I-21**

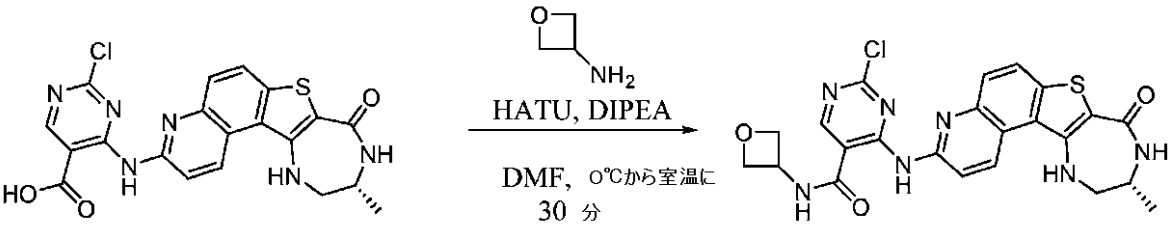
（Ｒ）－２－クロロ－Ｎ－シクロプロピル－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（Ｉ－２１）の合成

【０２９８】

１－メチルピペリジン－４－アミンの代わりにシクロプロピルアミン（ｃｙｃｌｏｐｒｏｐｙｌａｍｉｎｅ）を使用してＩ－１９と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として化合物Ｉ－２１を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４５７．９（Ｍ－３６）．

実施例５

【化１５０】



INT-41 **I-20**

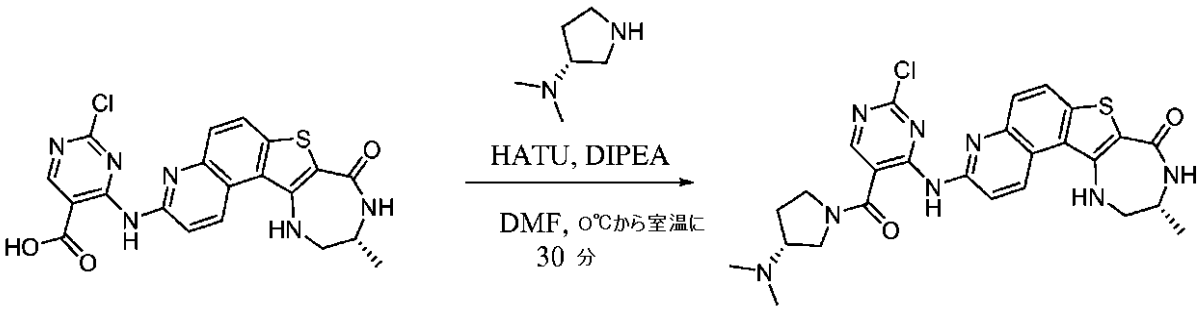
（Ｒ）－２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（オキセタン－３－イル）ピリミジン－５－カルボキサミド（Ｉ－２０）の合成

【０２９９】

１－メチルピペリジン－４－アミンの代わりにオキセタン－３－アミンを使用してＩ－１９と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として単離された化合物Ｉ－２０を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４７３．９（Ｍ－３６）．

実施例６

【化１５１】



INT-41 **I-24**

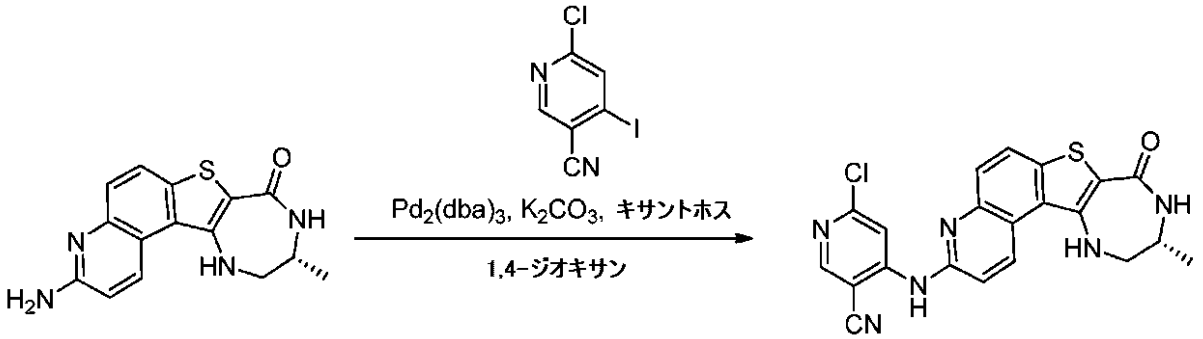
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（Ｒ）－３－（ジメチルアミノ）ピロリジン－１－カルボニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－２４）の合成

【０３００】

１－メチルピペリジン－４－アミンの代わりに（Ｒ）－Ｎ，Ｎ－ジメチルピロリジン－３－アミンを使用してＩ－１９と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として単離された化合物Ｉ－２４を得た。^{1}H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ9.90 (br s, 1H), 9.24 (d, 1H), 9.20 (d, 1H), 9.04 (d, 1H), 8.20 (m 1H), 8.19 (d, 1H), 7.34 (m, 1H), 7.11 (br t, 1H), 4.07-3.30 (m, 5H, partially overlapped by water), 2.87 (br s, 6H), 2.49-2.15 (m, 2H, partially merged with solvents peak), 1.17 (d, 3H).

実施例７

【化１５２】



INT-3 **I-25**

（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ニコチノニトリル（Ｉ－２５）の合成

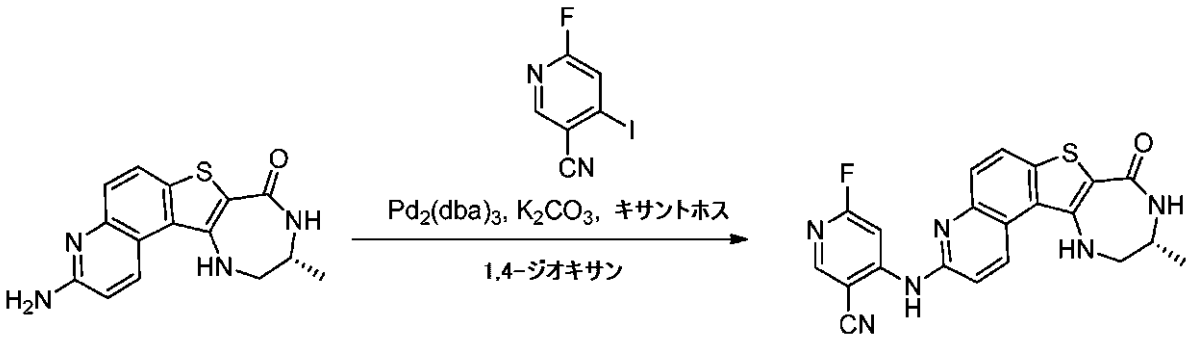
【０３０１】

（Ｒ）－３－アミノ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－３）（６０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（３．０ｍＬ）溶液に、６－クロロ－４－ヨードニコチノニトリル（６３．８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（５５．６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を室温で追加した。反応混合物を５分間脱気し、続いて、$Pd_2(dba)_3$（９．１ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびキサントホス（１９．２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を１００℃で８時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた残留物を水（７．０ｍＬ）で希釈し、固体沈殿物が形成された。固体をろ過し、空気乾燥し、次いで、ジメチルスルホキシド／水から結晶化して、黄色の固体として化合物Ｉ－２５（４０ｍｇ、

４３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 3.45 (br s, 2H), 3.59 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.64 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.79 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.13 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 10.1 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 435.2.

実施例８

【化１５３】



INT-3 **I-27**

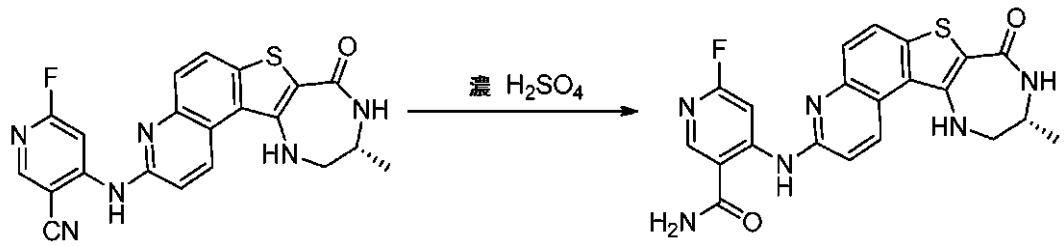
（Ｒ）－６－フルオロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ニコチノニトリル（Ｉ－２７）の合成

【０３０２】

６－クロロ－４－ヨードニコチノニトリルの代わりに６－フルオロ－４－ヨードニコチノニトリルを用いてＩ－２５と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として単離された化合物Ｉ－２７（４０ｍｇ、２８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 3.45 (br s, 2H), 3.55 (br s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.67 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.03-8.07 (m, 2H), 8.51 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 9.14 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 10.1 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 419.3.

実施例９

【化１５４】



I-27 **I-29**

（Ｒ）－６－フルオロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（Ｉ－２９）の合成

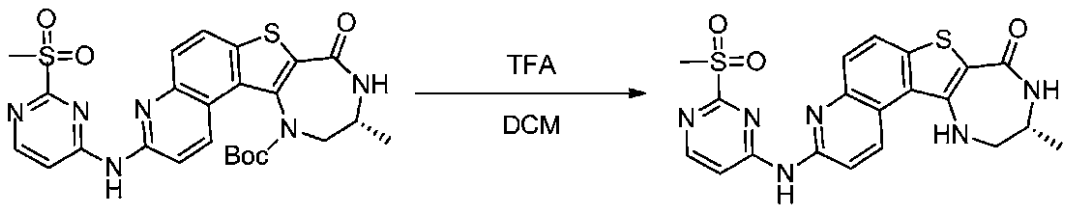
【０３０３】

（Ｒ）－６－フルオロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ニコチノニトリル（Ｉ－２７）（３０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を、濃H_2SO_4（０．５ｍＬ）によって０℃で処理した。得られた反応混合物を６０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を冷水（１．０ｍＬ）でクエンチし、その際に、固体が形成された。得られた固体をろ過し、空気乾燥して、粗生成物を得た。粗生成物をジメチルスルホキシド（１．０ｍＬ）に溶解し、８０℃に加温し、次いで、ろ

過して、未溶解の粒子を除去した。ろ液に、水（１．０ｍＬ）を追加した。形成した固体をろ過し、空気乾燥して、黄色の固体として化合物Ｉ－２９（６．０ｍｇ、１７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 3.44 (br s, 2H), 3.58-3.59 (m, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.28 (d, J= 6.7 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.88 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 8.06 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.42 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 9.11 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 12.08 (s, 1H). MS m/z (M+H): 437.2.

実施例１０

【化１５５】



INT-42 **I-14**

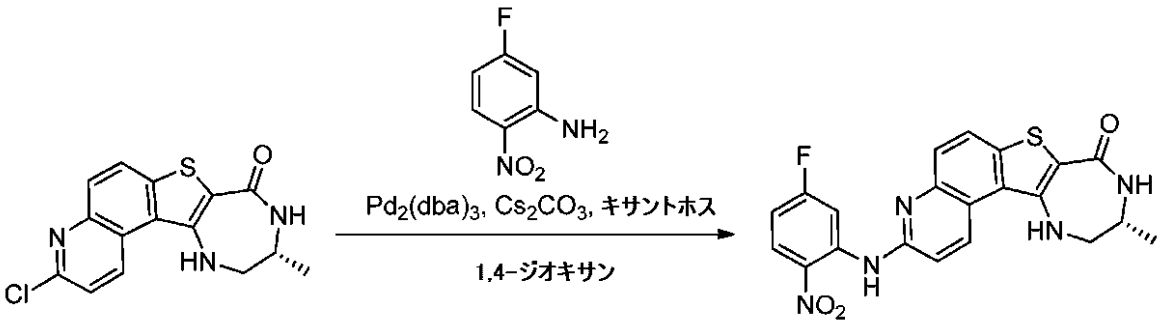
（Ｒ）－１０－メチル－３－（（２－（メチルスルホニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１４）の合成

【０３０４】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル１０－メチル－３－（（２－（メチルスルホニル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－８－オキソ－１０，１１－ジヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１２（９Ｈ）－カルボキシレート（ＩＮＴ－４２）（１５．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２．０ｍＬ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を０℃で２０分間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、クロロホルム（２×１０ｍＬ）と共沸させた。得られた残留物を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗生成物を分取ＴＬＣによって精製して、黄色の固体として化合物Ｉ－１４（６．０ｍｇ、４９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 3.39 (s, 3H), 3.45 (br s, 2H), 3.59 (br s, 1H), 7.02 (br s, 1H), 7.88 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.03 (d, J= 4.1 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.09 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.70 (d, J=5.9 Hz, 1H), 9.15 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 11.19 (br s, 1H). MS: m/z 455.3 (M+H).

実施例１１

【化１５６】



S1-12 **I-1**

（Ｒ）－３－（（５－フルオロ－２－ニトロフェニル）アミノ）－１０－メチル－９，１

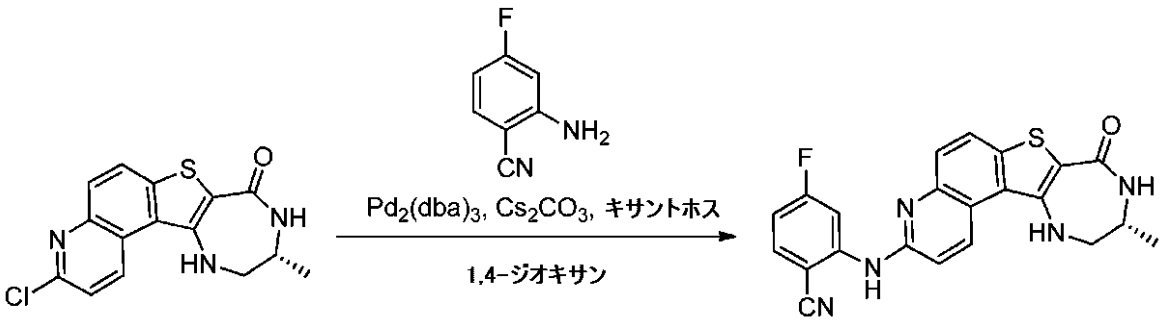
０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１）の合成

【０３０５】

（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）（１２０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液を５－フルオロ－２－ニトロアニリン（７０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）で処理した。得られた溶液を、真空を適用することによって簡単に脱気し、次いで、窒素でフラッシュした。炭酸セシウム（２４６ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）、$Ｐｄ_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびキサントホス（４３ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を追加し、混合物を上記のようにさらに脱気した。反応混合物を、マイクロ波照射下、１３０℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物をセライトでろ過し、酢酸エチルで洗浄し、減圧下で濃縮した。得られた残留物をジエチルエーテルでトリチュレートし、分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、淡褐色の固体として化合物Ｉ－１（１６ｍｇ、１０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.44 (br s, 2H), 3.58 (br s, 1H), 7.00-7.04 (m, 2H), 7.47 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.73 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.01-8.03 (m, 2H), 8.24 (dd, J = 6.1, 9.2 Hz, 1H), 8.73 (dd, J = 2.6, 12.1 Hz, 1H), 9.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 10.26 (s, 1H). MS: m/z (M+H): 438.22 (M+H).

実施例１２

【化１５７】



S1-12 **I-2**

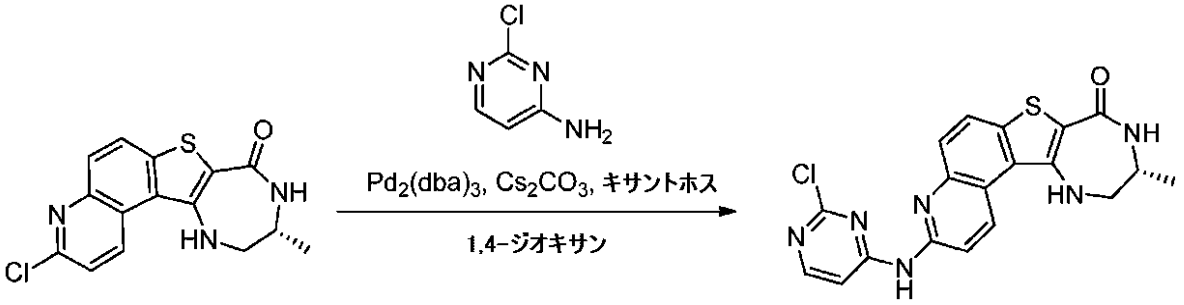
（Ｒ）－４－フルオロ－２－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ベンゾニトリル（Ｉ－２）の合成

【０３０６】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりに２－アミノ－４－フルオロベンゾニトリルを用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として得られた化合物Ｉ－２を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.57-3.59 (m, 1H), 6.97 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.03 (dt, J = 2.5, 8.4 Hz, 1H), 7.45 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.70 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.86 (dd, J = 6.4, 8.7 Hz, 1H), 7.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.02 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.35 (dd, J = 2.5, 12 Hz, 1H), 9.03 (d, J = 9 Hz, 1H), 9.61 (s, 1H). MS: m/z 418.1(M+H).

実施例１３

【化１５８】



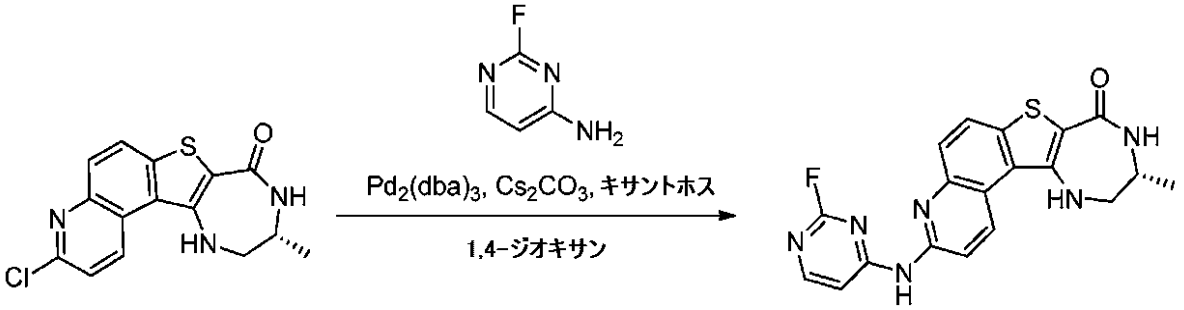
（Ｒ）－３－（（２－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５）の合成

【０３０７】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりに２－クロロピリミジン－４－アミンを用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成して、淡黄色の固体として得られた化合物Ｉ－５を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.44 (br s, 2H), 3.58-3.59 (m, 1H), 7.07 (d, J = 5 Hz, 1H), 7.76 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.03-8.08 (m, 2H), 8.33 (br s, 1H), 8.45 (d, J = 6 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 10.99 (s, 1H). MS: m/z 411.1(M+H).

実施例１４

【化１５９】



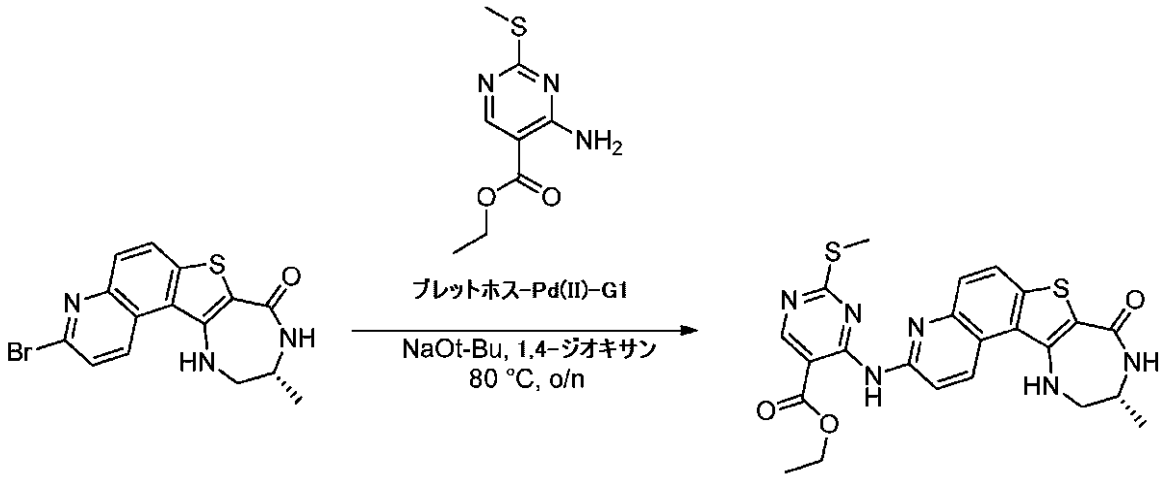
（Ｒ）－３－（（２－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８）の合成

【０３０８】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりに２－フルオロピリミジン－４－アミンを用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成した。加熱を、（マイクロ波照射ではなく）通常どおり９０℃で１６時間行って、灰白色の固体として得られた化合物Ｉ－８（８ｍｇ、収率１１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.58 (s, 1H), 7.05 (br s, 1H), 7.80 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.21 (br s, 1H), 8.46 (d, J = 4.7 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 10.98 (s, 1H). MS: m/z 395.32 (M+H).

実施例１５

【化１６０】



INT-5 **INT-8** **I-12**

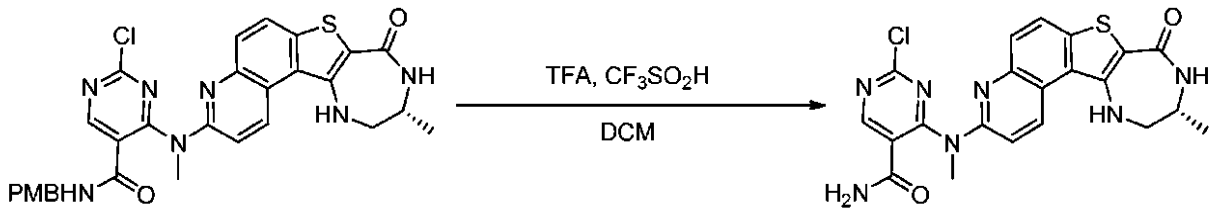
（Ｒ）－エチル４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（Ｉ－１２）の合成

【０３０９】

１５ｍＬバイアル中で、１，４－ジオキサンを（Ｒ）－３－ブロモ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－５）（１０ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）およびエチル４－アミノ－２－（メチルチオ）ピリミジン－５－カルボキシレート（ＩＮＴ－８）（８．８３ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）に追加し、続いて、ＮａＯｔ－Ｂｕ（７．９６ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）およびブレットホス－Ｇ１プレ触媒（４．００ｍｇ、０．５５２μｍｏｌ）を追加した。得られた不均一混合物をアルゴンで３分間パージし、８０℃で一晩加熱した。完了後、反応物を、アセトニトリル／H_2O（０．１％ＴＦＡ）を使用して分取ＨＰＬＣによって精製して、固体として化合物Ｉ－１２（６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、収率４３．９％）を得た。^1H NMR (400MHz, DMSO-d6): δ11.01 (s, 1H), 9.23 (d, 1H), 8.86 (d, 1H), 8.69 (d, 1H), 8.10 (m, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.10 (br.s, 1H), 4.38 (q, 2H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.66 (s, 3H), 1.35 (d, 3H), 1.18 (t, 3H). MS m/z: 494.9 (M+H).

実施例１６

【化１６１】



INT-44 **I-34**

（Ｒ）－２－クロロ－４－（メチル（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（Ｉ－３４）の合成

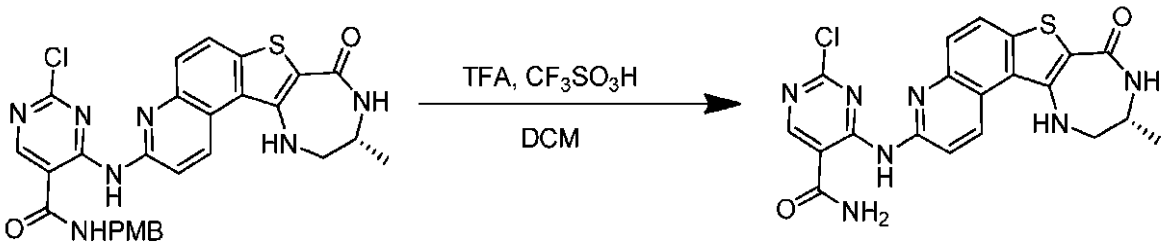
【０３１０】

（Ｒ）－２－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－４－（メチル（１０－メチル－

８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－４４）（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１．０ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）およびトリフルオロメタンスルホン酸（１５３．１２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水で希釈し、形成された固体をろ過し、水で洗浄し、次いで、真空下で乾燥した。粗生成物を、５％メタノールのジクロロメタン溶液で溶出する分取ＴＬＣによって精製して、橙色の固体として化合物Ｉ－３４（６．０ｍｇ、１２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.42 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 7.09 (t, J= 5.5 Hz, 1H), 7.76 (br s, 1H), 7.84 (d, J = 9.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 3.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 9.10 (d, J =9.9 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 468.4.

実施例１７

【化１６２】



INT-43 **I-9**

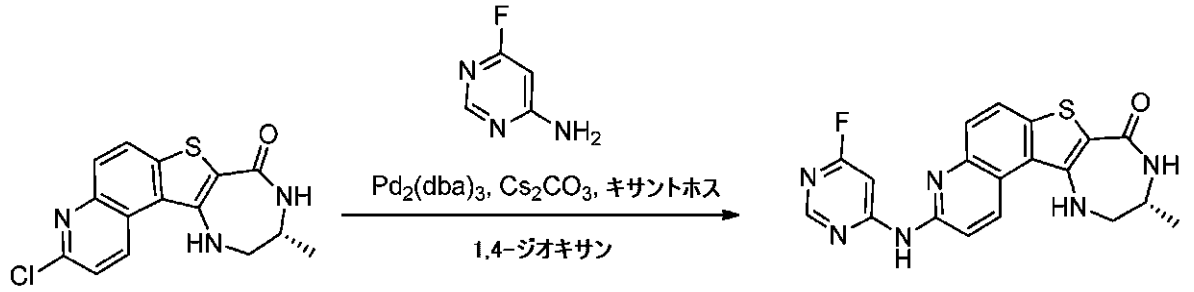
（Ｒ）－２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（Ｉ－９）の合成

【０３１１】

（Ｒ）－２－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－４３）（２０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（１．０ｍＬ）撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１ｍＬ）およびトリフルオロメタンスルホン酸（０．０３ｍＬ、０．３ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を２５℃で１時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水で希釈し、形成された固体をろ過し、ジクロロメタンで洗浄し、乾燥した。得られた粉末を、５％ＭｅＯＨのジクロロメタン溶液で溶出することによる分取ＴＬＣによって精製して、黄色の固体として化合物Ｉ－９（１１ｍｇ、６８％）を得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.46 (m, 2H), 3.60 (m, 1H), 7.06 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.01 (br s, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 8.51 (br s, 1H), 8.61 (d, J = 9.4 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.26 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 12.11 (br s, 1H). MS: m/z 454.3(M+H).

実施例１８

【化１６３】



S1-12　　I-11

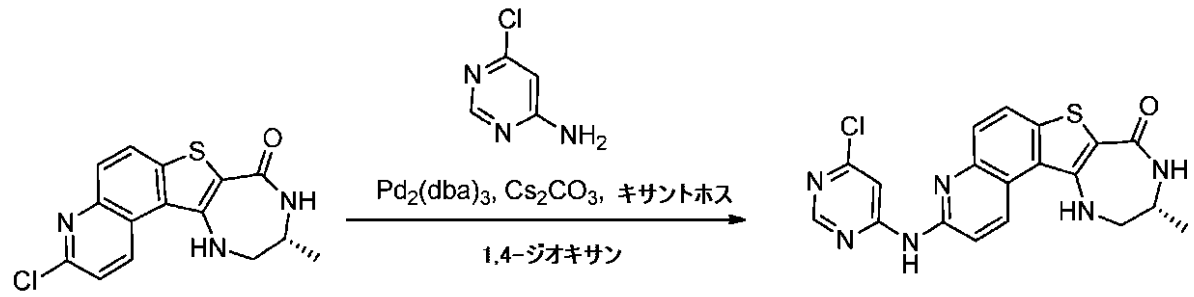
（Ｒ）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１）の合成

【０３１２】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりに６－フルオロピリミジン－４－アミンを用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成した。加熱を、（マイクロ波照射ではなく）通常どおり１００℃で１６時間行って、褐色の固体として化合物Ｉ－１１を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.44 (s, 2H), 3.59-3.60 (m, 1H), 6.99 (t, J = 5 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (d, J = 2 Hz, 1H), 9.10 (d, J = 9 Hz, 1H), 10.93 (s, 1H). MS: m/z 395.1 (M+H).

実施例１９

【化１６４】



S1-12　　I-7

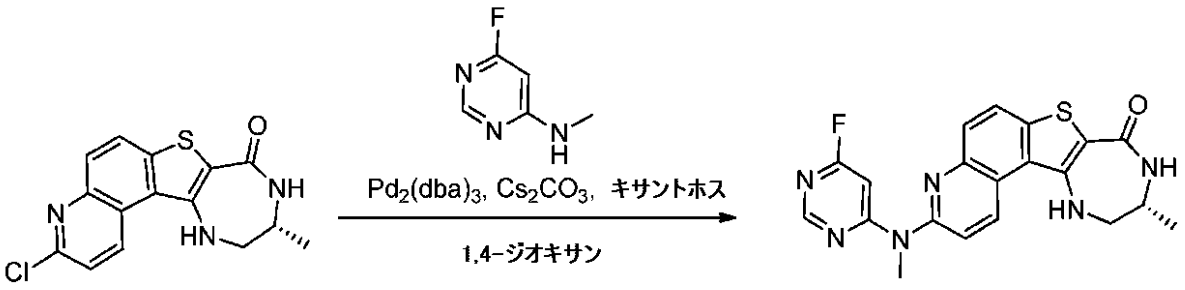
（Ｒ）－３－（（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－７）の合成

【０３１３】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりに６－クロロピリミジン－４－アミンを用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成した。加熱を、（マイクロ波照射ではなく）通常どおり１００℃で１６時間行って、黄色の固体として化合物Ｉ－７を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.47 (br s, 2H), 3.58 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.04-8.08 (m, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.64 (s, 1), 9.11 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 10.88 (s, 1H). MS m/z (M+H): 411.3.

実施例２０

【化１６５】



S1-12　　I-38

（Ｒ）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３８）の合成

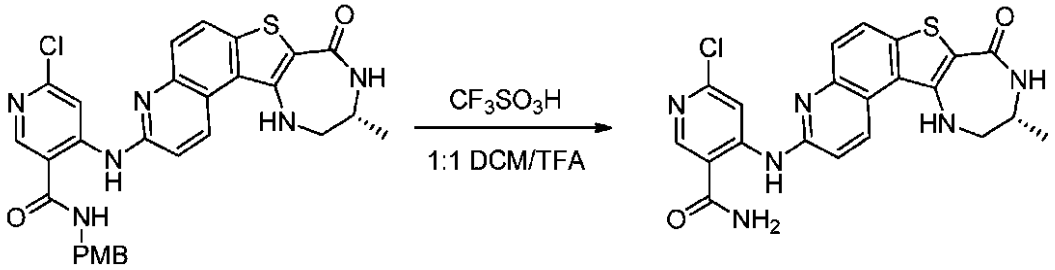
【０３１４】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりに６－フルオロ－Ｎ－メチルピリミジン－４－アミンを用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成した。加熱を、（マイクロ波照射ではなく）通常どおり９０℃で１６時間行って、淡黄色の固体として化合物Ｉ－３８を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.44-3.46 (m, 2H), 3.59-3.60 (m, 1H), 3.68 (s, 3H), 6.88 (s, 1H), 7.10 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.85 (d, , J = 8.9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 4.3 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.49 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 9.18 (d, J = 9.1 Hz, 1H). MS: m/z 409.3(M+H).

実施例２１

【０３１５】

【化１６６】



INT-51　　I-15

（Ｒ）－６－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（Ｉ－１５）の合成

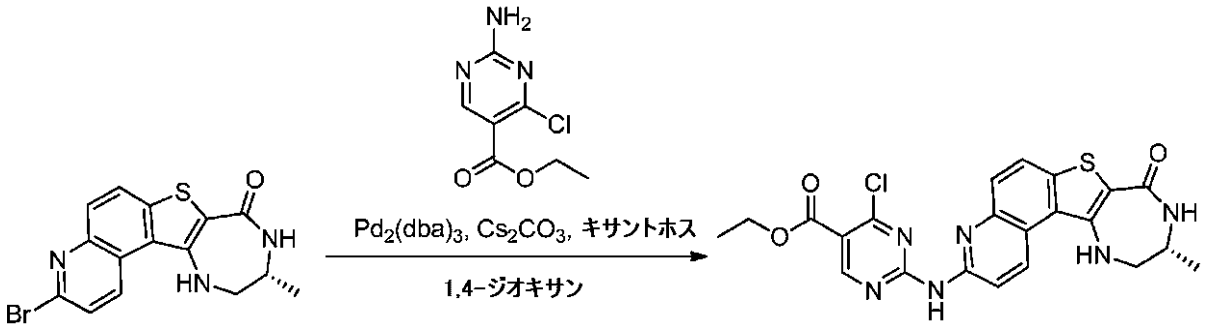
【０３１６】

（Ｒ）－６－クロロ－Ｎ－（４－メトキシベンジル）－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ニコチンアミド（ＩＮＴ－５１）（２０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン：トリフルオロ酢酸（２ｍＬ、１：１の比）撹拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸（５２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液（３ｍＬ）を０℃で追加し、２０分間撹拌した。形成された固体をろ過し、水で洗浄し、粗化合物を分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体として化合物Ｉ－１５（８ｍｇ、収率６１）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ: 1.20 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.58 (d, J = 3.1 Hz, 1H

), 7.04 (, J = 5.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.93 (br s, 1H), 8.08 (d, J = 9 Hz, 2H), 8.48 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 9.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 9.27 (s, 1H), 11.97 (s, 1H). MS: m/z 453.28(M+H).

実施例２２

【化１６７】



INT-5 **I-23**

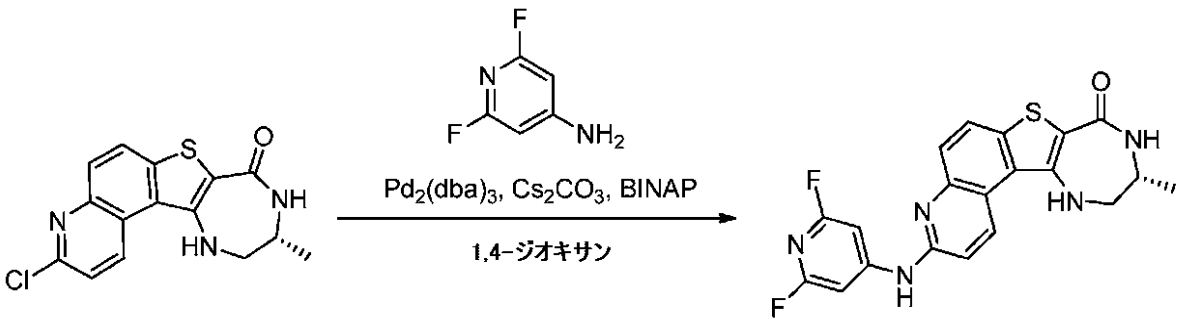
（Ｒ）－エチル４－クロロ－２－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキシレート（Ｉ－２３）の合成

【０３１７】

５－フルオロ－２－ニトロアニリンの代わりにエチル２－アミノ－４－クロロ－ピリミジン－５－カルボキシレートを用い、（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）の代わりに（Ｒ）－３－ブロモ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－５）を用いてＩ－１と同じ方法で、表題化合物を合成した。黄色の固体として表題の化合物Ｉ－２３を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.32 (t, J =7.0 Hz, 3H), 3.45 (br s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 4.32 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 4.29-4.34 (m, 2H), 7.07 (t, J =5.0 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.03 (d, J = 4.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.96 (s, 1H), 9.19 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 11.2 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 483.1.

実施例２３

【化１６８】



S1-12 **I-6**

（Ｒ）－３－（（２，６－ジフルオロピリジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５

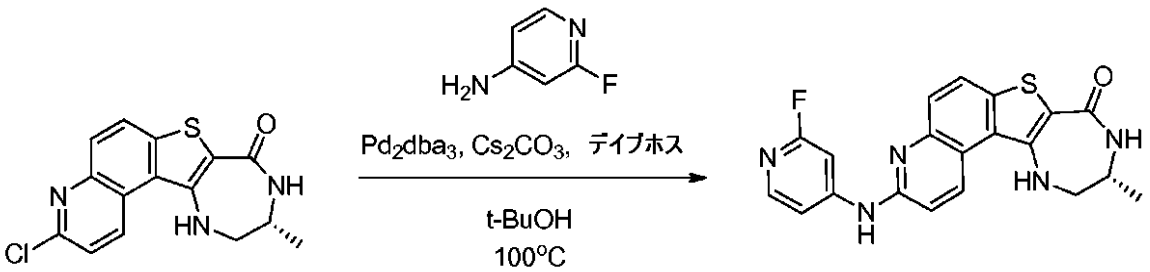
］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６）の合成

【０３１８】

（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）、２，６－ジフルオロピリジン－４－アミン（４０．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および炭酸セシウム（１５４ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液をアルゴンで１０分間脱気した。ＢＩＮＡＰ（９．８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（１４．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を追加し、溶液を再びアルゴンで５分間脱気し、次いで、１６時間かけて１００℃に加熱した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた粗化合物をカラムクロマトグラフィー（１００～２００シリカメッシュ、溶離液として１０％メタノールのジクロロメタン溶液）によって精製し、続いて、関連画分を濃縮し、逆相ＨＰＬＣによってさらに精製して、黄色の固体として化合物Ｉ－６（７ｍｇ、収率１０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ: 1.17 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 3.43 (s, 2H), 3.59 (d, J = 4 Hz, 1H), 6.98 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.87 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.03-8.06 (m, 2H), 9.09 (d, J = 9 Hz, 1H), 10.51 (s, 1H). MS: m/z 412.1(M+H).

実施例２４

【化１６９】



S1-12 **I-3**

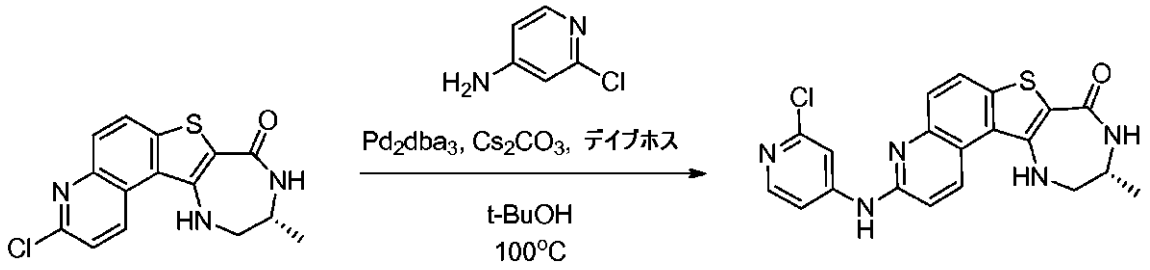
（Ｒ）－３－（（２－フルオロピリジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３）の合成

【０３１９】

１０ｍＬマイクロ波バイアル中で、$Pd_2(dba)_3$（２１．６１ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（７７ｍｇ、０．２３６ｍｍｏｌ）、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）－ビフェニル（デイブホス、１８．５８ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、４－アミノ－２－フルオロピリジン（８．８２ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）（２５ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を０．５ｍＬの乾燥ｔ－ＢｕＯＨに溶解した。反応物を真空下に置き、次いで、窒素を再充填した。反応物を一晩かけて１００℃に加熱し、次いで、冷却し、ろ過し、濃縮乾固した。残留物をＤＭＳＯに再溶解し、９５％～５％H_2O（０．５％ＴＦＡ　ｖ／ｖを含有する）／アセトニトリルを用いて逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｉ－３（０．００４ｇ、７．８μｍｏｌ、収率１０．０％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　３９３．６（Ｍ＋Ｈ），３９１．７（Ｍ－Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ　1.13 (d, 3H), 3.39 (m, 2H), 3.55 (m, 1H), 6.94 (br s, 1H), 7.20 (d, 1H), 7.81 (d, 1H), 7.99 (m, 4H), 9.02 (d, 1H), 10.21 (s, 1H).

実施例２５

【化１７０】



S1-12　　I-4

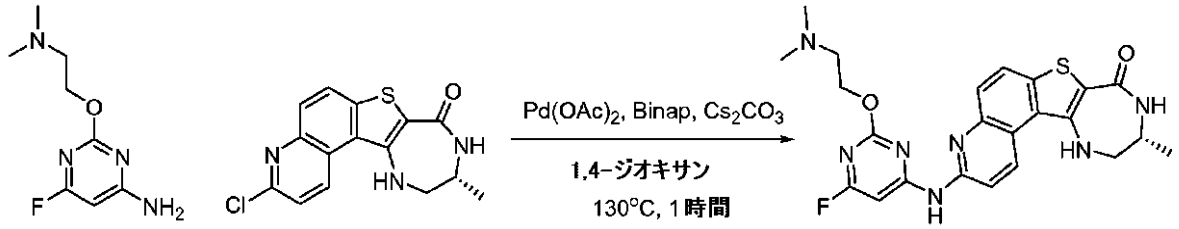
（Ｒ）－３－（（２－クロロピリジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４）の合成

【０３２０】

４－アミノ－２－フルオロピリジンの代わりに４－アミノ－２－クロロピリジンを用いてＩ－３と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－４（０．００３ｇ、５．７μｍｏｌ、収率７．３％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４０９．７（Ｍ＋Ｈ），４０７．８（Ｍ－Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.13 (d, 3H), 3.38 (br s, 2H), 3.55 (m, 1H), 6.95 (br s, 1H), 7.17 (d, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.78 (d, 1H), 8.01 (m, 2H), 8.16 (d, 1H), 9.03 (d, 1H).

実施例２６

【化１７１】



S3-3a　　S1-12　　I-32

（Ｒ）－３－（（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３２）の合成

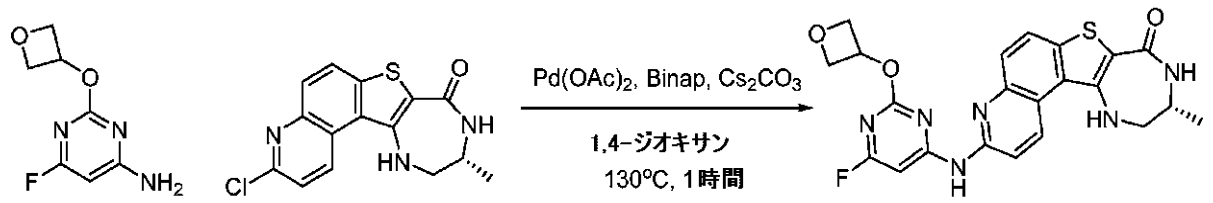
【０３２１】

５ｍＬマイクロ波バイアル中で、（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）（０．０４ｇ、０．１２６ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（７．８４ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（８．４８ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．０８２ｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）および２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミン（Ｓ３－３ａ）（０．０２８ｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を３ｍＬの１，４－ジオキサンに懸濁した。反応物を真空下に置き、超音波処理し、次いで、窒素を再充填した。反応物を、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒマイクロ波によって１３０℃で１時間照射した。反応物を冷却し、ろ過し、濃縮乾固した。残留物をＤＭＳＯに再溶解し、９５％～５％Ｈ$_2$Ｏ（０．５％ＴＦＡ　ｖ／ｖを含有する）／アセトニトリルを用いて逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｉ－３２（０．０１７ｇ、０．０３５ｍｍｏｌ、収率２８．０％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４６６．１（Ｍ＋Ｈ），４６３．８（Ｍ－Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, 3H), 2.88 (s, 6H), 3.43 (m, 2H), 3.59 (m, 3H), 4.67 (m, 2H), 7.04 (m, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.08 (d, 1

H), 9.14 (d, 1H), 9.89 (br s, 1H), 10.93 (s, 1H).

実施例２７

【化１７２】



INT-9a **S1-12** **I-37**

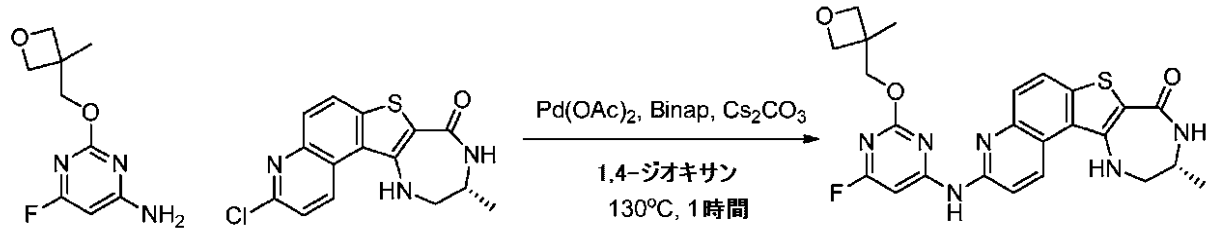
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３７）の合成

【０３２２】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに６－フルオロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－９ａ）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－３７（０．００３３ｇ、７．０７μｍｏｌ、収率５．６％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４６７．１（Ｍ＋Ｈ），４６４．６（Ｍ－Ｈ）．

実施例２８

【化１７３】



INT-15a **S1-12** **I-39**

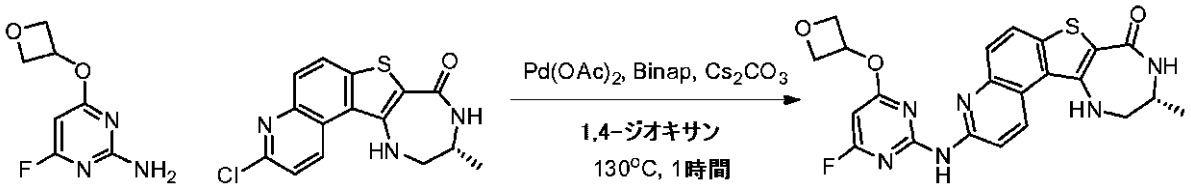
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３９）の合成

【０３２３】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミン（Ｓ３－３ａ）の代わりに６－フルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１５ａ）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－３９（０．０１ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率１２．９％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４９５．０（Ｍ＋Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 3.55 (m, 3H), 4.33 (d, 2H), 4.42 (s, 2H), 4.51 (d, 2H), 7.03 (t, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.88 (d, 1H), 8.07 (m, 2H), 9.12 (d, 1H), 10.91 (s, 1H).

実施例２９

【化１７４】



INT-9b **S1-12** **I-42**

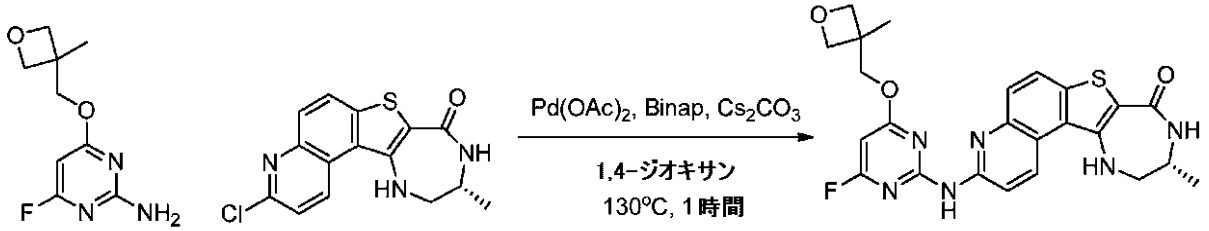
（Ｒ）－３－（（４－フルオロ－６－（オキセタン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４２）の合成

【０３２４】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミン（Ｓ３－３ａ）の代わりに４－フルオロ－６－（オキセタン－３－イルオキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－９ｂ）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成した。これにより、化合物Ｉ－４２（０．０２ｇ、０．０４ｍｍｏｌ、収率２６．７％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４６７．１（Ｍ＋Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (d, 3H), 3.47 (m, 2H), 3.62 (m, 1H), 4.64 (m, 2H), 4.97 (m, 2H), 5.67 (m, 1H), 6.28 (sm 1H), 7.08 (br s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.29 (d, 1H), 9.18 (d, 1H), 10.66 (s, 1H).

実施例３０

【化１７５】



INT-15b **S1-12** **I-43**

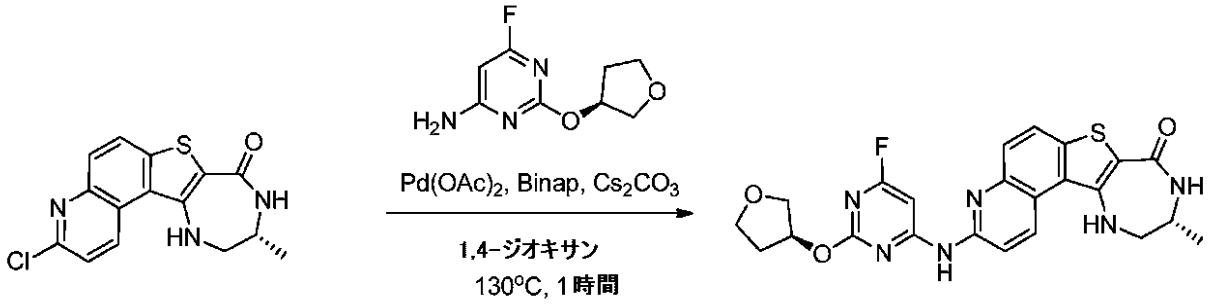
（Ｒ）－３－（（４－フルオロ－６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４３）の合成

【０３２５】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに４－フルオロ－６－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－１５ｂ）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成した。これにより、化合物Ｉ－４３（０．０１ｇ、０．０２ｍｍｏｌ、収率１３．８％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４９５．１（Ｍ＋Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, 3H), 1.38 (s, 3H), 3.46 (br s, 2H), 3.61 (m, 1H), 4.33 (d, 2H), 4.52 (m, 4H), 6.25 (s, 1H), 7.17 (s, 1H), 7.77 (d, 1H), 8.07 (d, 1H), 8.40 (d, 1H), 9.17 (d, 1H), 10.64 (s, 1H).

実施例３１

【化１７６】



S1-12 **INT-23** **I-40**

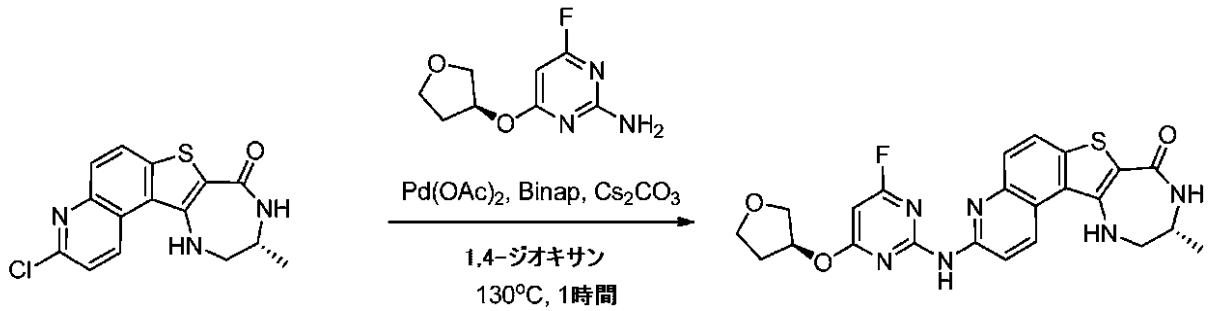
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４０）の合成

【０３２６】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに（Ｓ）－６－フルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－２３）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として化合物Ｉ－４０を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.06 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.53 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.47 (t, 1H), 3.95-3.78 (m, 4H), 3.78-3.30 (m, 4H), 2.27-2.01 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 480.8 (M+H).

実施例３２

【化１７７】



S1-12 **INT-22** **I-50**

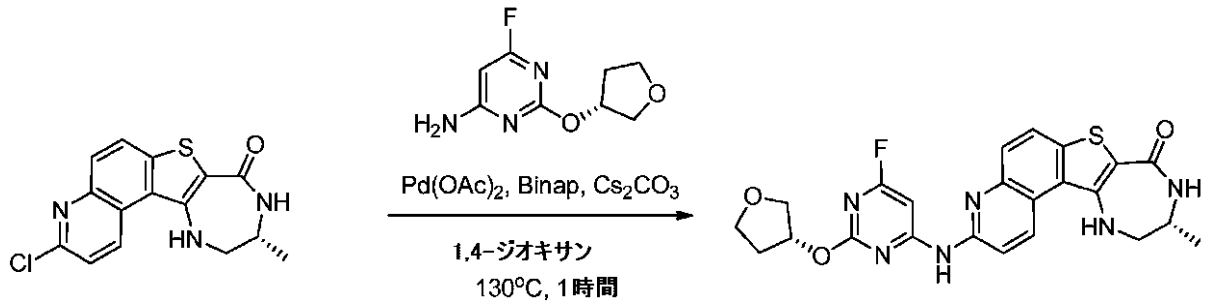
（Ｒ）－３－（（４－フルオロ－６－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５０）の合成

【０３２７】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに（Ｓ）－４－フルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－２２）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として化合物Ｉ－５０を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.61 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.36 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.05 (s, 1H), 6.19 (s, 1H), 4.01-3.83 (m, 4H), 3.60-3.45 (m, 3H), 2.48-2.01 (m, 2H), 1.18 (d, 3H). MS m/z: 480.8 (M+H).

実施例３３

【化１７８】



S1-12　　INT-27　　I-41

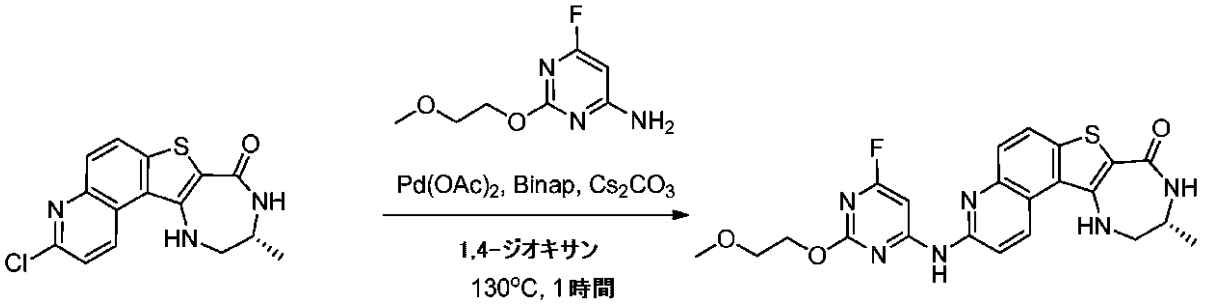
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４１）の合成

【０３２８】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに（Ｒ）－６－フルオロ－２－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－２７）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として化合物Ｉ－４１を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.83 (s, 1H), 9.11 (d, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.84 (d, 2H), 7.65 (br s, 1H), 7.01 (s, 1H), 5.48 (t, 1H), 3.95-3.82 (m, 4H), 3.51 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 2.30-2.06 (m, 2H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 481.0 (M+H).

実施例３４

【化１７９】



S1-12　　INT-19　　I-44

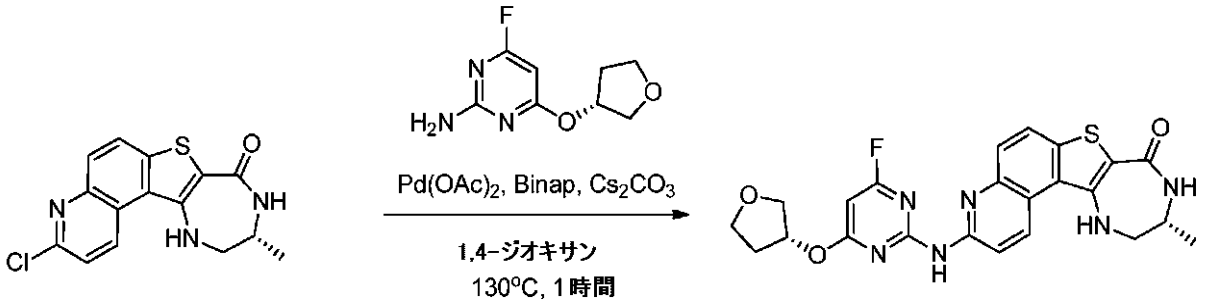
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４４）の合成

【０３２９】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに６－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１９）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として化合物Ｉ－４４（１８ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ、収率２７．２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.82 (s, 1H), 9.10 (d, 1H), 8.05 (m, 2H), 7.84 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 4.42 (t, 2H), 3.67 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.16 (d, 3H). MS m/z: 469.0 (M+H).

実施例３５

【化１８０】



S1-12　　INT-26　　I-46

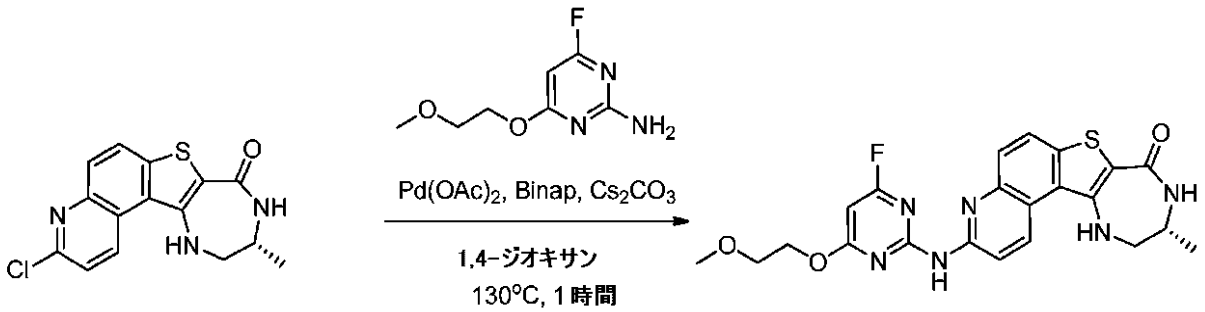
（Ｒ）－３－（（４－フルオロ－６－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４６）の合成

【０３３０】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに（Ｒ）－４－フルオロ－６－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－２６）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として化合物Ｉ－４６を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.61 (s, 1H), 9.14 (d, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.75 (d, 1H), 7.04 (s, 1H), 6.18 (s, 1H), 5.57 (t, 1H), 3.98 (m, 1H), 3.87-3.77 (m, 3H), 3.61 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 2.31 (m, 1H), 2.04 (m, 1H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 481.0 (M+H).

実施例３６

【化１８１】



S1-12　　INT-18　　I-45

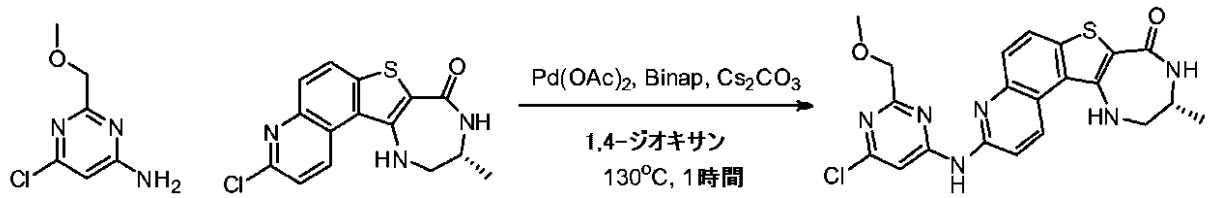
（Ｒ）－３－（（４－フルオロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４５）の合成

【０３３１】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに４－フルオロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－１８）を用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として化合物Ｉ－４５を得た。1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 10.62 (s, 1H), 9.15 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.07 (m, 2H), 7.76 (d, 1H), 7.05 (br s, 1H), 6.20 (s, 1H), 4.52 (t, 2H), 3.69 (t, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.30 (s, 3H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 469.0 (M+H).

実施例３７

【化１８２】



S1-12　　I-51

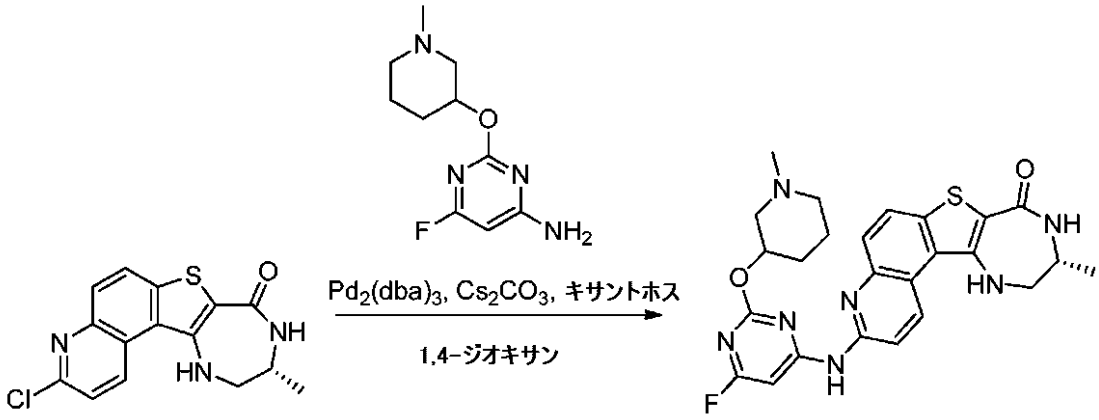
（Ｒ）－３－（（６－クロロ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５１）の合成

【０３３２】

２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに６－クロロ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－４－アミンを用いてＩ－３２と同じ方法で、表題化合物を合成した。これにより、化合物Ｉ－５１（０．０２５ｇ、０．０６ｍｍｏｌ、収率１０．７％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４５４．９（Ｍ＋Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d,3H), 3.41 (s, 3H), 3.44 (m, 3H), 4.49 (s, 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.85 (d, 1H), 8.08 (m, 2H), 9.12 (d, 1H), 10.99, (s, 1H).

実施例３８

【化１８３】



S1-12　　INT-10　　I-47

（１０Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ジアステレオマーの１：１混合物）（Ｉ－４７）の合成

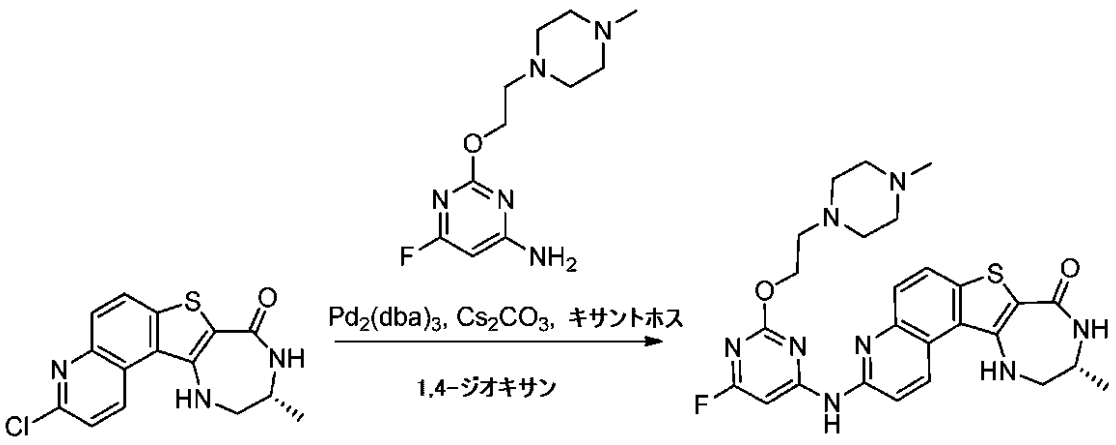
【０３３３】

（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）（１５０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）および（ｒａｃ）－６－フルオロ－２－［（１－メチル－３－ピペリジル）オキシ］ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１０）（１２８．１ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を溶解した１，４－ジオキサン（６．０ｍＬ）溶液を、真空を適用することによって簡単に脱気し、次いで、窒素で３回フラッシュした。上記溶液に、炭酸セシウム（４６１．３ｍｇ、１．４１ｍｍｏｌ）、Pd_2（ｄｂａ）$_3$（４３．２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびキサントホス（２７．３ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を室温で追加し、この溶液を再び５分間脱気した。得られた反応混合物を１００℃で６時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、その際に、固体が形成された。得られた固体を水、ジエチルエーテルおよびアセトンで洗浄し、淡黄色の固体として

化合物Ｉ－４７（３０ｍｇ、１２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J= 6.6 Hz, 3H), 1.43-1.57 (m, 2H), 1.73 (m, 1H), 1.97-2.15 (m, 2H), 2.19 (s, 4H), 2.5 (m, 1H), 2.88 (d, J= 9.4 Hz, 1H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.55-3.59 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.69 (s, br, 1H), 7.79 (d, J= 7.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.01-8.06 (m, 2H), 9.10 (d, J=9.1 Hz, 1H), 10.76 (s, br, 1H). MS m/z (M+H): 508.3.

実施例３９

【化１８４】



S1-12　　INT-11　　I-48

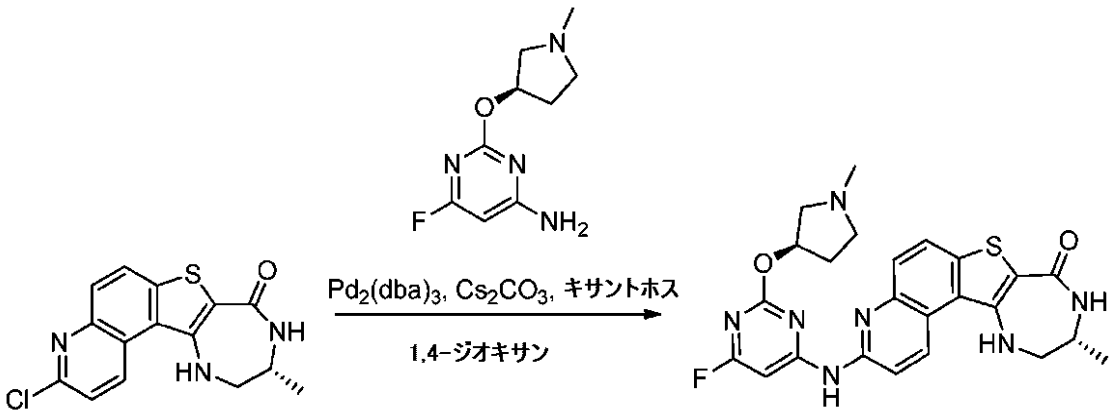
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４８）の合成

【０３３４】

（ｒａｃ）－６－フルオロ－２－［（１－メチル－３－ピペリジル）オキシ］ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１０）の代わりに６－フルオロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１１）を用いてＩ－４７と同じ方法で、表題化合物を合成して、淡黄色の固体として化合物Ｉ－４８を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J= 6.4 Hz, 3H), 2.12 (s, 3H), 2.29 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 2.68 (br s, 2H), 3.43 (br s, 2H), 3.58 (br s, 1H), 4.41 (s, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.78-7.85 (m, 2H), 8.00-8.05 (m, 2H), 9.12 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 10.39 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 537.2.

実施例４０

【化１８５】



S1-12　　INT-12　　I-49

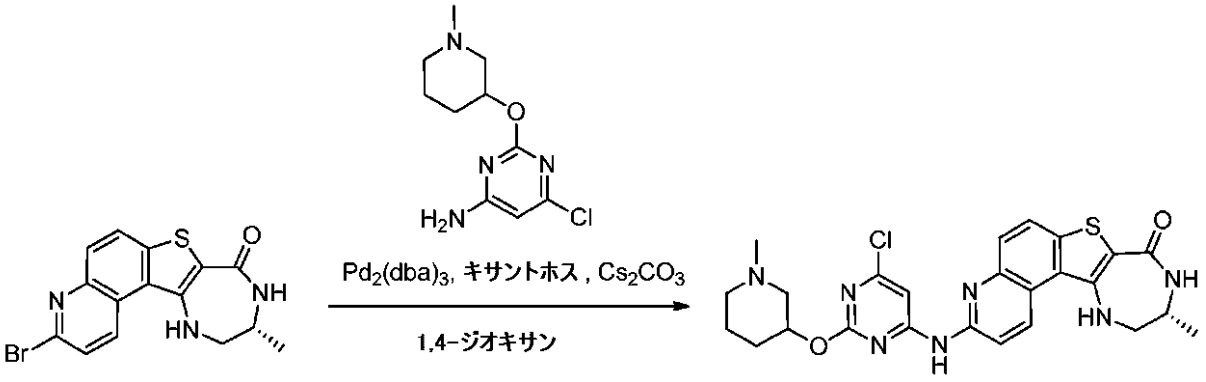
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－４９）の合成

【０３３５】

（ｒａｃ）－６－フルオロ－２－［（１－メチル－３－ピペリジル）オキシ］ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１０）の代わりに（Ｒ）－６－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－１２）を用いてＩ－４７と同じ方法で、表題化合物を合成して、淡黄色の固体として化合物Ｉ－４９（８．０ｍｇ、１６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.31-2.40 (m, 2H), 2.61-2.68 (m, 3H), 2.82-2.84 (m, 1H), 3.44 (br s, 2H), 3.59 (br s, 1H), 5.33 (br s, 1H), 6.99 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 7.83-7.85 (m, 2H), 8.01 (br s, 1H), 8.05 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 9.13 (d, J=9.3 Hz, 1H), 10.75 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 494.5.

実施例４１

【化１８６】



INT-5　　S4-4　　I-59

（１０Ｒ）－３－（（６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ジアステレオマーの１：１混合物）（Ｉ－５９）の合成

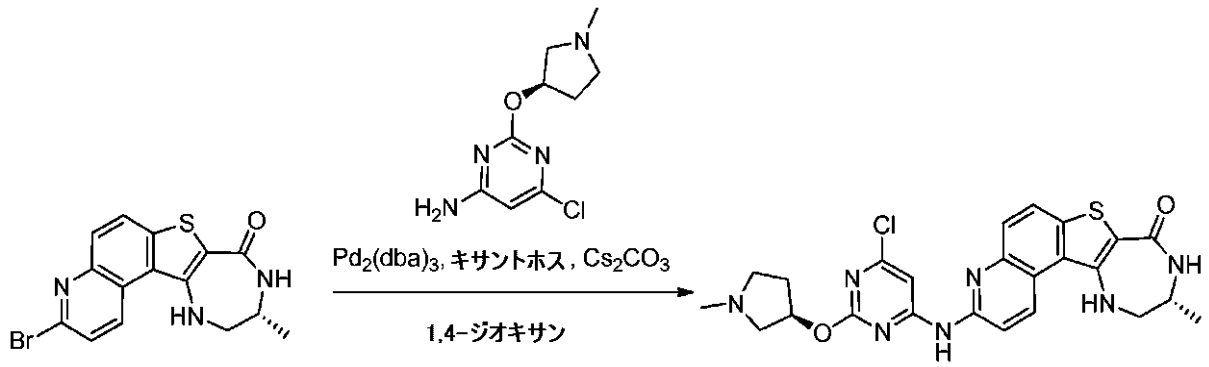
【０３３６】

（Ｒ）－３－ブロモ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（

ＩＮＴ－５）（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および（ｒａｃ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（Ｓ４－４）（６７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）を溶解した１，４－ジオキサン（５．０ｍＬ）溶液を、真空を適用することによって簡単に脱気し、次いで、窒素で３回フラッシュした。上記溶液に、炭酸セシウム（２６９．８ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）、$Pd_2(dba)_3$（２５．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）およびキサントホス（１５．９ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた混合物をさらに脱気し、１００℃で６時間撹拌した。完了後、反応混合物を濃縮し、固体が形成された。得られた固体を水、ジクロロメタンで洗浄し、分取ＨＰＬＣによって精製して、赤色の固体として化合物Ｉ－５９（１３ｍｇ、９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, CD_3OD): δ 1.35 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.88-1.97 (m, 2H), 2.19-2.30 (m, 2H), 2.94 (s, 3H), 3.07-3.15 (m, 2H), 3.51-3.60 (m, 3H), 3.70-3.79 (m, 1H), 3.88-3.91(m, 1H), 5.57 (br s, 1H), 7.54 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.00 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 9.08 (d, J= 9.2 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 524.6.

実施例４２

【化１８７】



INT-5 **INT-28** **I-60**

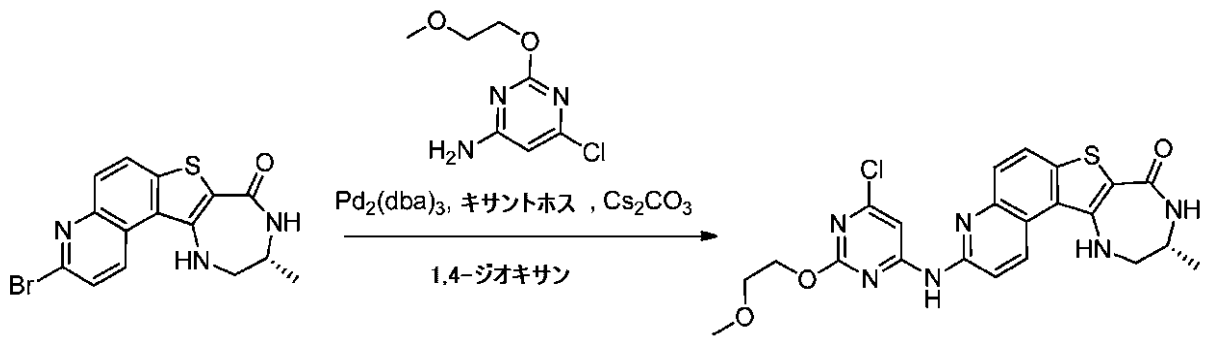
（Ｒ）－３－（（６－クロロ－２－（（（Ｒ）－１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６０）の合成

【０３３７】

（ｒａｃ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの代わりに（Ｒ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピロリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－２８）を用いてＩ－５９と同じ方法で、表題化合物を合成して、淡黄色の固体として化合物Ｉ－６０（１０．０ｍｇ、７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J= 6.5 Hz, 3H), 2.27 (s, 3H), 2.32-2.36 (m, 2H), 2.66-2.68 (m, 3H), 2.83-2.87 (m, 1H), 3.45 (br s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 5.34 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 7.72-7.74 (m, 1H), 7.81(d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.91-7.97 (m, 2H), 8.06 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 9.14 (d, J= 9.3 Hz, 1H), 10.7 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 510.4.

実施例４３

【化１８８】



INT-5 **S5-4** **I-67**

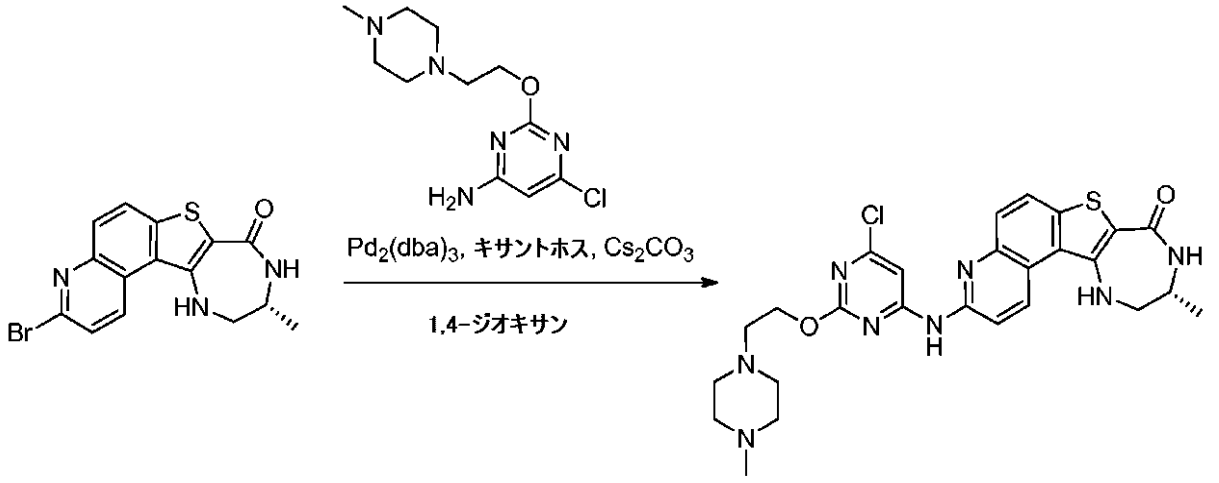
（Ｒ）－３－（（６－クロロ－２－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６７）の合成

【０３３８】

（ｒａｃ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの代わりに２－クロロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－４－アミン（Ｓ５－４）を用いてＩ－５９と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－６７（２５ｍｇ、１８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.34 (s, 3H), 3.45 (br s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 3.68 (t, J=4.4 Hz, 2H), 4.44 (t, J=4.4 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 7.79-7.82 (m, 2H), 7.97-7.98 (m, 2H), 8.06 (d, J=8.8 Hz, 1H), 9.14 (d, J=9.3 Hz, 1H), 10.73 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 485.4.

実施例４４

【化１８９】



INT-5 **INT-46** **I-66**

（Ｒ）－３－（（６－クロロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６６）の合成

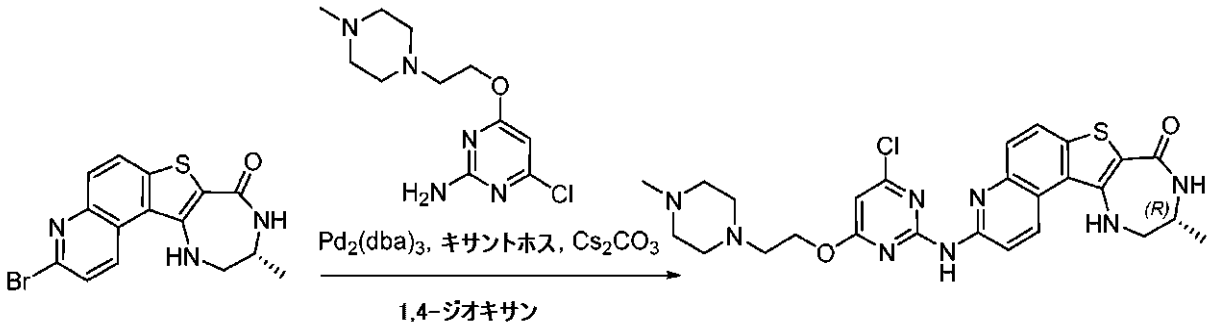
【０３３９】

６－クロロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－アミンの代わりに６－クロロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－２９）を用いてＩ－５９と同じ方法で、表題化

合物を合成して、淡黄色の固体として化合物Ｉ－６６（１０ｍｇ、４．１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.88 (s, 1H), 2.13 (s, 3H), 2.30 (br s, 4H), 2.50 (br s, 4H), 2.67-2.70 (t, J =5.7 Hz, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 4.41-4.43 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 7.80-7.91 (br m, 3H), 7.98 (d, J = 3.7 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 9.13 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 10.72 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 553.1.

実施例４５

【化１９０】



INT-5 **INT-46** **I-61**

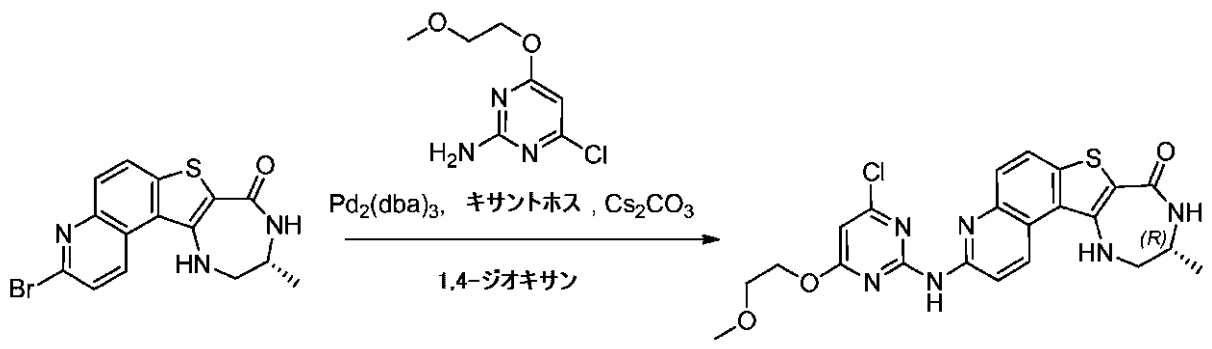
（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６１）の合成

【０３４０】

（ｒａｃ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの代わりに６－クロロ－２－（２－（４－メチルピペラジン－１－イル）エトキシ）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－４６）を用いてＩ－５９と同じ方法で、表題化合物を合成して、淡黄色の固体として化合物Ｉ－６１（１４ｍｇ、１４．６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 2.11 (s, 3H), 2.27 (br s, 4H), 2.49 (br s, 4H), 2.67-2.70 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.45 (br s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 4.49-4.52 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 6.54 (s, 1H), 7.01 (br s, 1H), 7.76 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.97 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 8.04 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.39 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.15 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 10.39 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 553.2.

実施例４６

【化１９１】



INT-5 **INT-45** **I-69**

（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－２－イル）ア

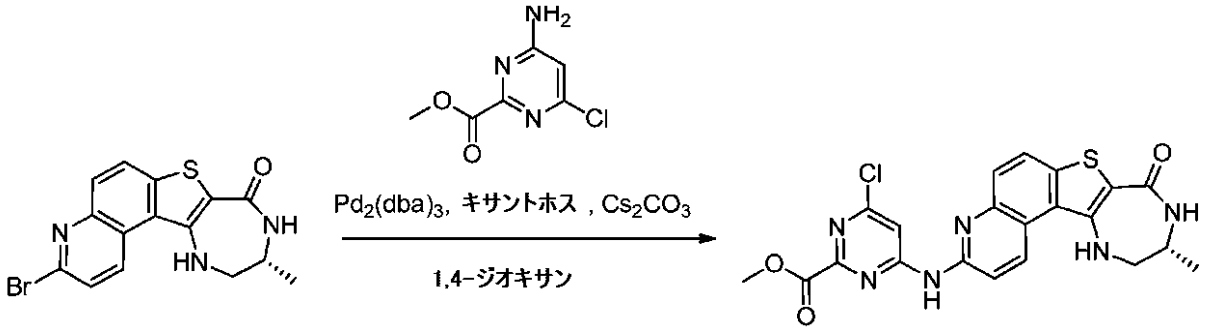
ミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６９）の合成

【０３４１】

（ｒａｃ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの代わりに４－クロロ－６－（２－メトキシエトキシ）ピリミジン－２－アミン（ＩＮＴ－４５）を用いてＩ－５９と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－６９（８．０ｍｇ、１２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J=6.7 Hz, 3H), 3.30 (s, 3H), 3.45 (s, 2H), 3.59-3.60 (br m, 1H), 3.70 (t, J=4.5 Hz, 2H), 4.52 (t, J=4.3 Hz, 2H), 6.57 (s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 7.76 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 8.03 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.40 (d, J=9.3 Hz, 1H), 9.15 (d, J=9.4 Hz, 1H), 10.41 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 485.1.

実施例４７

【化１９２】



INT-5 **S6-5** **I-70**

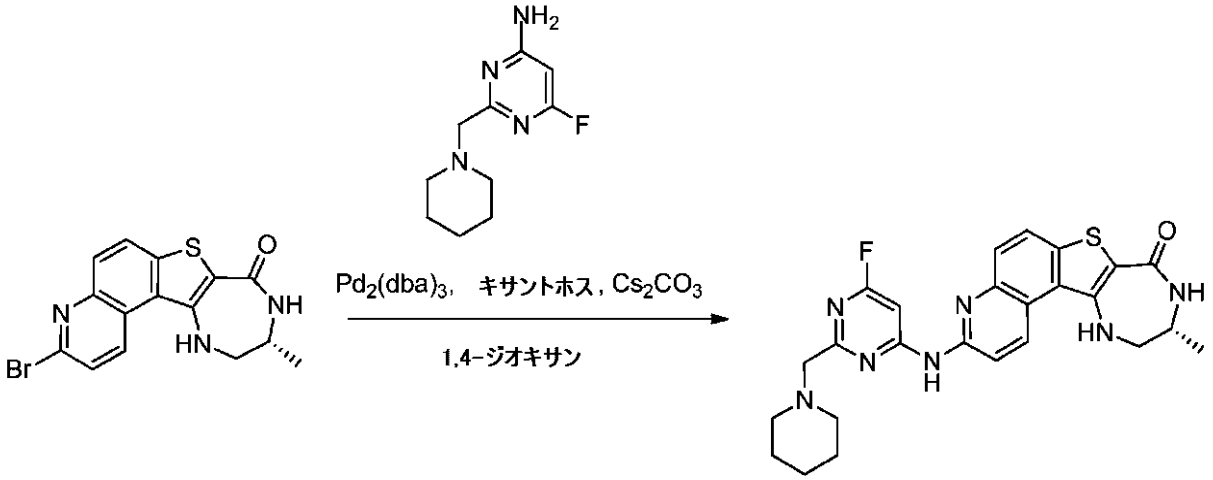
（Ｒ）－メチル４－クロロ－６－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－２－カルボキシレート（Ｉ－７０）の合成

【０３４２】

（ｒａｃ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの代わりにメチル４－アミノ－６－クロロピリミジン－２－カルボキシレート（Ｓ６－５）を用いてＩ－５９と同じ方法で、表題化合物を合成して、淡黄色の固体として化合物Ｉ－７０（１０．０ｍｇ、１１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J= 6.7 Hz, 3H), 3.45 (br s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 3.92 (s, 3H), 6.98 (br s, 1H), 7.80 (br s, 1H), 7.87 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 8.08 (d, J= 8.9 Hz, 1H), 8.67 (br s, 1H), 9.14 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 11.23 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 469.0.

実施例４８

【化１９３】



INT-5 **S7-8** **I-74**

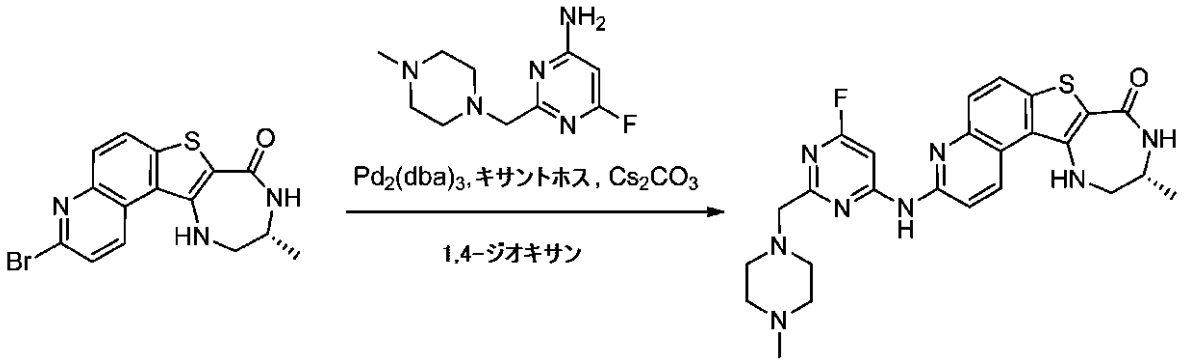
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－７４）の合成

【０３４３】

（ｒａｃ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの代わりに６－フルオロ－２－（ピペリジン－１－イルメチル）ピリミジン－４－アミン（Ｓ７－８）を用いてＩ－５９と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－７４（４４ｍｇ、２９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 1.38 (m, 2H), 1.51 (m, 4H), 2.45-2.48 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.52 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.71 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.87 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.96 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H), 9.08 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 10.89 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 492.4.

実施例４９

【化１９４】



INT-5 **INT-30** **I-73**

（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－７３）の合成

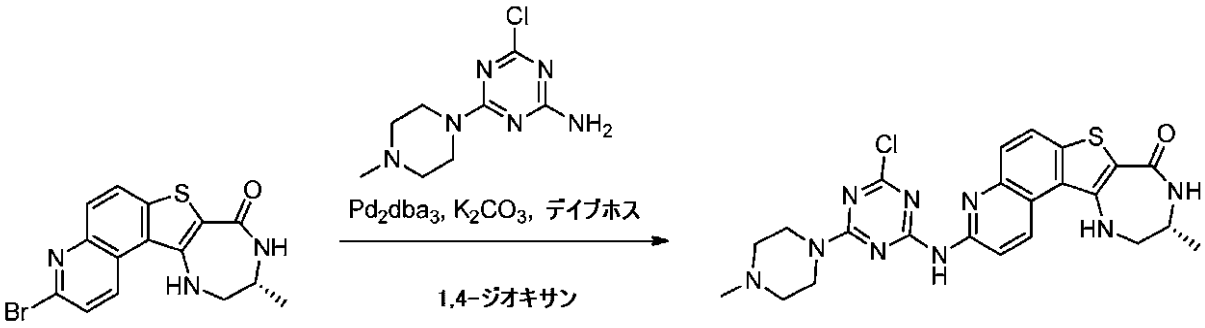
【０３４４】

（ｒａｃ）－６－クロロ－２－（（１－メチルピペリジン－３－イル）オキシ）ピリミジン－４－アミンの代わりに６－フルオロ－２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）

メチル）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－３０）を用いてＩ－５９と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－７３（４０ｍｇ、３９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 2.14 (s, 3H), 2.32-2.40 (m, 4H), 2.52-2.58 (m, 4H), 3.44 (m, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.59-3.65 (m, 1H), 6.96 (m, 1H), 7.72 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.87 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 7.97 (m, 1H), 8.03-8.05 (m, 2H), 9.09 (d, J= 9.6 Hz, 1H), 10.89 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 507.5.

実施例５０

【化１９５】



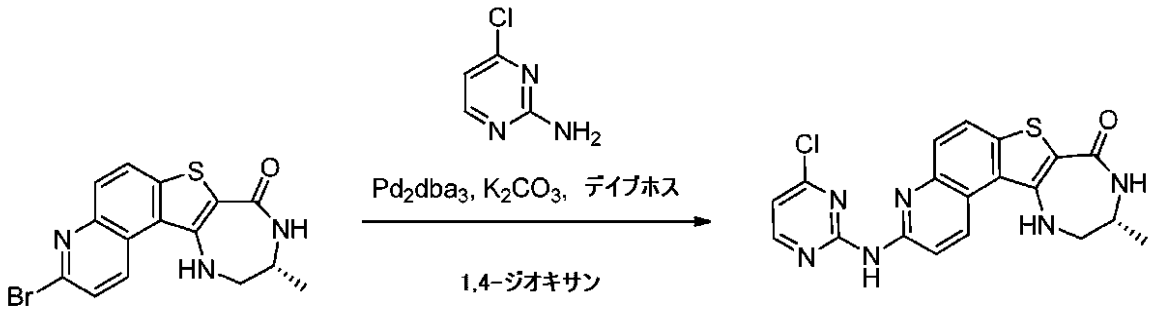
（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０）の合成

【０３４５】

１０ｍＬ丸底フラスコ中で、（Ｒ）－３－ブロモ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－３１）（０．０３ｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、４－クロロ－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミン（０．０１９ｇ、０．０８３ｍｍｏｌ、合成については「中間体の合成」のセクションを参照のこと）およびK_2CO_3（０．０３４ｇ、０．２４８ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（５ｍＬ）溶液を追加して、黄色の懸濁液を得た。$Pd_2(dba)_3$（７．５８ｍｇ、８．２８μｍｏｌ）および２’－（ジシクロヘキシルホスフィノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－［１，１’－ビフェニル］－２－アミン（デイブホス６．５２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を窒素下で４時間加熱還流した。次いで、反応物を冷却し、ショートシリカプラグでろ過し、濃縮した。得られた残留物を１ｍＬのＤＭＳＯに再溶解し、９５％～５％H_2O（０．５％ＴＦＡ ｖ／ｖを含有する）／アセトニトリルを用いて逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｉ－１０（０．００２７ｇ、５．２９μｍｏｌ、収率６．３９％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ ５１０．１（Ｍ＋Ｈ），５０７．７（Ｍ－Ｈ）．

実施例５１

【化１９６】



INT-5　　I-13

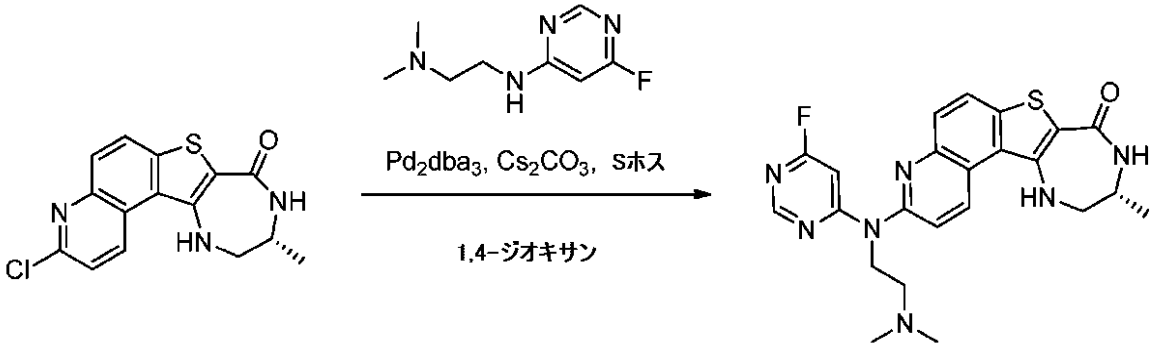
（Ｒ）－３－（（４－クロロピリミジン－２－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１３）の合成

【０３４６】

４－クロロ－６－（４－メチルピペラジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－アミンの代わりに４－クロロピリミジン－２－アミンを用いてＩ－１０と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－１３（０．００１８ｇ、４．３８μｍｏｌ、収率５．２９％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４１０．２（Ｍ＋Ｈ）．

実施例５２

【化１９７】



S1-12　　INT-32　　I-33

（Ｒ）－３－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３３）の合成

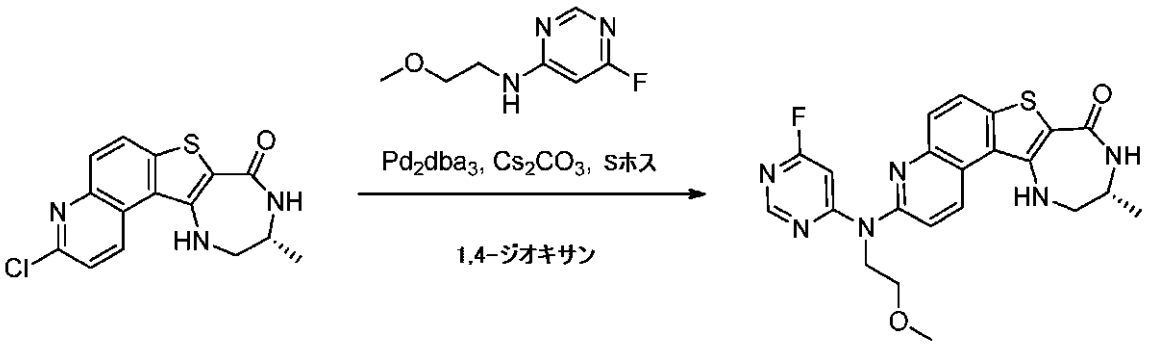
【０３４７】

１０ｍＬマイクロ波バイアル中で、$Pd_2(dba)_3$（７．２０ｍｇ、７．８７μｍｏｌ）、炭酸セシウム（０．０５１ｇ、０．１５７ｍｍｏｌ）、ジシクロヘキシル（２’，６’－ジイソプロポキシ－［１，１’－ビフェニル］－２－イル）ホスフィン（ＳＰｈｏｓ、７．３４ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、N^1－（６－フルオロピリミジン－４－イル）－N^2，N^2－ジメチルエタン－１，２－ジアミン（ＩＮＴ－３２）（０．０１７ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－３－クロロ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ１－１２）（０．０２５ｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）を５ｍＬの乾燥１，４－ジオキサンに溶解した。反応物を真空下に置き、超音波処理し、窒素を再充填した。この反応物を、Ｂｉｏｔａｇｅ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒマイクロ波によって１３０℃で３時間照射した。反応物を冷却し、ろ過し、濃縮乾固した。残留物をＤＭＳＯに再溶解し、９５％～５％H_2O（０．５％ＴＦＡ　ｖ／ｖを含有する）／アセトニトリルを

用いて逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｉ－３３（０．００６６ｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、収率１８．０２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, 3H), 2.99 (s, 6H), 3.48 (m, 6H), 3.60 (m, 2H), 4.61 (m, 2H), 7.17 (t, 1H), 7.85 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.18 (m, 2H), 8.61 (s, 1H), 9.24 (d, 1H), 9.58 (br s, 1H).

実施例５３

【化１９８】



S1-12　　INT-33　　I-36

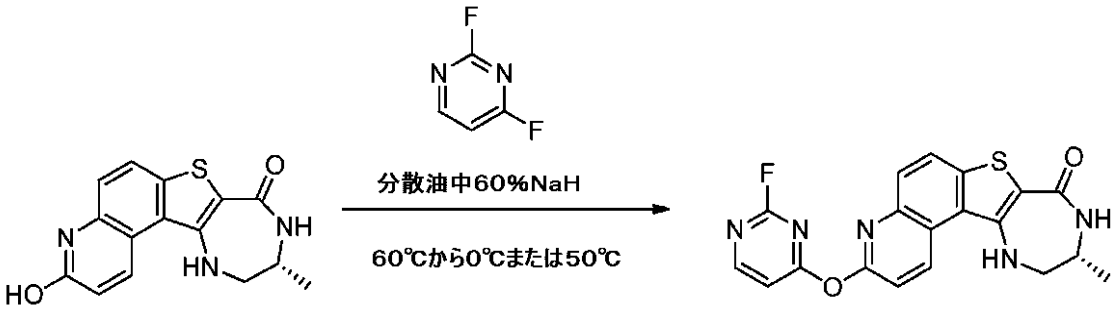
（Ｒ）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）（２－メトキシエチル）アミノ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３６）の合成

【０３４８】

Ｎ１－（６－フルオロピリミジン－４－イル）－Ｎ２，Ｎ２－ジメチルエタン－１，２－ジアミンの代わりに６－フルオロ－Ｎ－（２－メトキシエチル）ピリミジン－４－アミン（ＩＮＴ－３３）を用いてＩ－３３と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－３６（０．００１９ｇ、４．２０μｍｏｌ、収率３．３４％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４５３．０（Ｍ＋Ｈ），４５０．８（Ｍ－Ｈ）．

実施例５４

【化１９９】



INT-6　　I-52

（Ｒ）－３－（（２－フルオロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５２）の合成

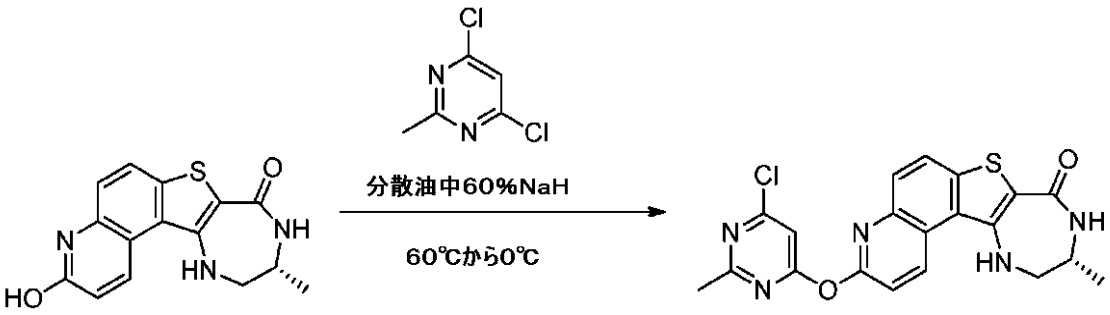
【０３４９】

２０ｍＬバイアル中で、（Ｒ）－３－ヒドロキシ－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－６）（０．０７２ｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）を３ｍＬの乾燥ＤＭＦに懸濁した。水素化ナトリウム（分散油中６０重量％、９．６２ｍｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を９０℃に加温した。ガスが放出され、色が暗琥珀色になるにつれて、出発物質が徐々に溶液になる。１０分間の加熱後、反応物を０℃に冷却し、２，４－ジフルオロピリミジン（０．０２８ｇ、０．２４１ｍｍｏｌ）を滴下した

。反応物を室温で撹拌し、または５０℃に加温した。完了後、反応物を飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチし、水に注いだ。反応物をジクロロメタンで３回抽出し、有機抽出物を合わせ、硫酸ナトリウムで脱水し、真空下で濃縮した。得られた残留物をＤＭＳＯに再溶解し、９５％～５％H_2O（０．５％ＴＦＡ　ｖ／ｖを含有する）／アセトニトリルを用いて逆相ＨＰＬＣによって精製して、化合物Ｉ－５２（０．０３６ｇ、０．０９１ｍｍｏｌ、収率３７．９％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　３９５．９（Ｍ＋Ｈ），３９３．７（Ｍ－Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.17 (d, 3H), 3.43 (m, 2H), 3.59 (m, 1H), 5.72 (s, 1H), 7.14 (t, 1H) 7.39 (m,1H), 7.64 (d, 1H), 7.84 (d, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.77 (m, 1H), 9.36 (d, 1H).

実施例５５

【化２００】



INT-6　　**I-58**

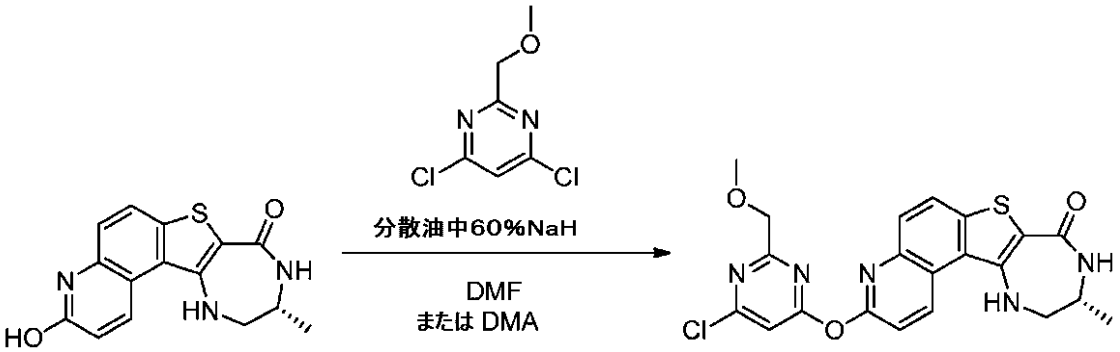
（Ｒ）－３－（（６－クロロ－２－メチルピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５８）の合成

【０３５０】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに４，６－ジクロロ－２－メチルピリミジンを用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－５８（０．００５ｇ、０．０１ｍｍｏｌ、収率１６．９％）を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４２５．９（Ｍ＋Ｈ），４２３．６（Ｍ－Ｈ）．^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.42 (d, 3H), 3.59 (m, 1H), 3.75 (d, 1H), 3.84 (m, 1H), 5.36 (br s, 1H), 7.07 (br s, 1H), 7.13 (s, 1H), 7.26 (s, 1H), 7.36 (d, 1H), 7.92 (d, 2H), 7.99 (d, 1H) 9.00 (d, 1H).

実施例５６

【化２０１】



INT-6　　**I-57**

（Ｒ）－３－（（６－クロロ－２－（メトキシメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５７）の合成

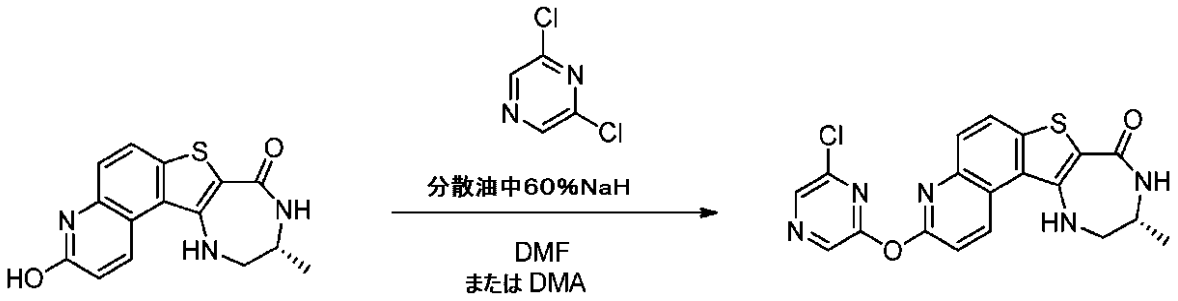
【０３５１】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに４，６－ジクロロ－２－（メトキシメチル）

ピリミジンを用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－５７（０．０２５ｇ、０．０５５ｍｍｏｌ、収率１１％）を得た。MS: m/z 455.8(M+H), 453.6 (M-H). ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, 3H), 3.27 (s, 3H), 3.61 (m, 3H), 4.42 (s, 2H), 7.15 (br s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.83 (d, 1H), 8.16 (m, 2H), 9.35 (d, 1H).

実施例５７

【化２０２】



INT-6 **I-55**

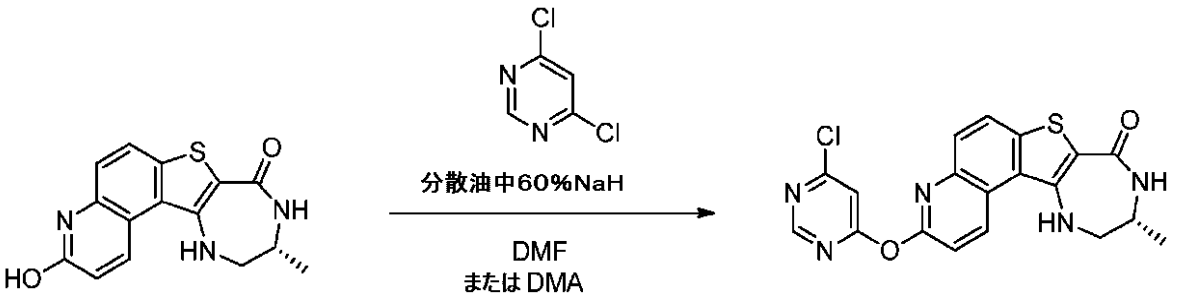
（Ｒ）－３－（（６－クロロピラジン－２－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５５）の合成

【０３５２】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに２，６－ジクロロピラジンを用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－５５（２．４ｍｇ、４．５１μｍｏｌ、収率９．０１％）を得た。ＬＣＭＳ　ｍ／ｚ：４１１．８［Ｍ＋Ｈ］．

実施例５８

【化２０３】



INT-6 **I-56**

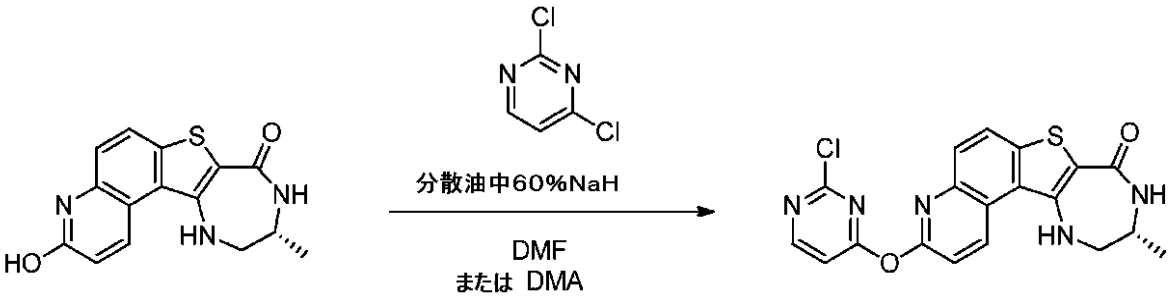
（Ｒ）－３－（（６－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５６）の合成

【０３５３】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに４，６－ジクロロピリミジンを用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－５６を得た。ＭＳ　ｍ／ｚ：４１１．８［Ｍ＋Ｈ］．^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 9.02 (d, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.04-7.92 (m, 2H), 7.39 (d, 1H), 7.30 (s, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.60 (m, 1H), 1.44 (d, 3H).

実施例５９

【化２０４】



INT-6 **I-53**

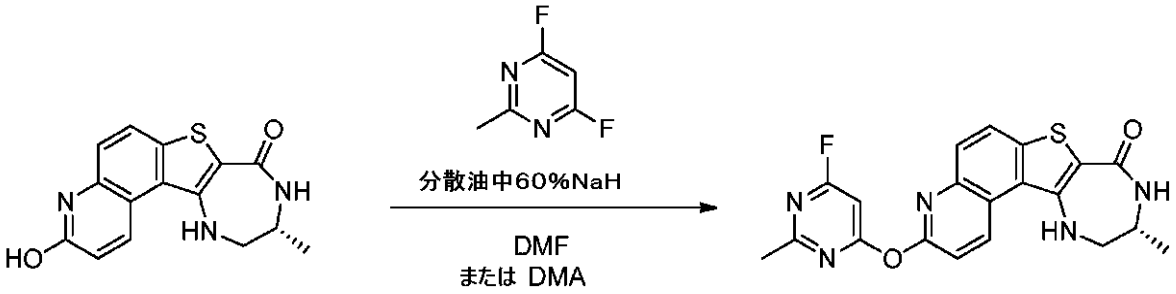
（Ｒ）－３－（（２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５３）の合成

【０３５４】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロピリミジンを用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－５３（３０ｍｇ、２０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.46 (br s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 7.10 (br s, 1H), 7.42 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.61 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J=8.9 Hz,1H), 8.04 (br s, 1H), 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.74 (d, J=5.6 Hz, 1H), 9.37 (d, J=9.0 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 412.3.

実施例６０

【化２０５】



INT-6 **I-65**

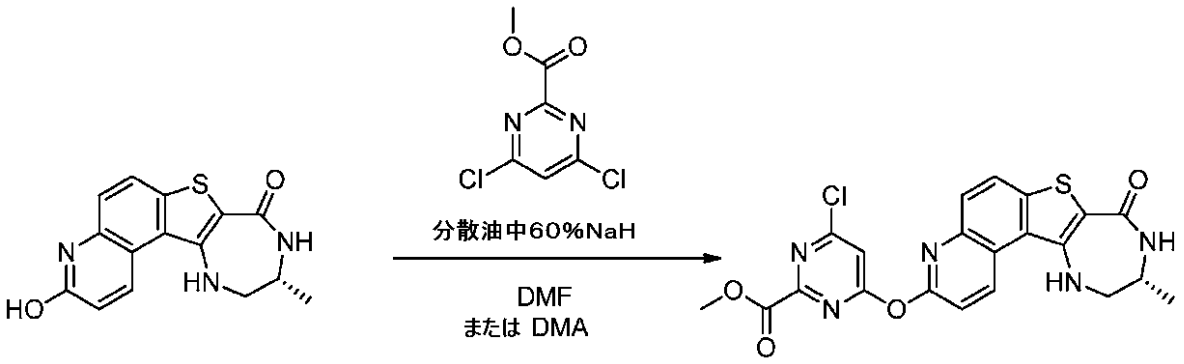
（Ｒ）－３－（（６－フルオロ－２－メチルピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６５）の合成

【０３５５】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに４，６－ジフルオロ－２－メチルピリミジンを用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、固体として化合物Ｉ－６５を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): d 9.33 (d, 1H), 8.15 (m, 2H), 7.82 (m, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.13 (br s, 1H), 7.03 (s, 1H), 3.58-3.43 (m, 3H), 2.40 (s, 3H), 1.17 (d, 3H). MS m/z: 409.9 (M+H).

実施例６１

【化２０６】



INT-6 **I-71**

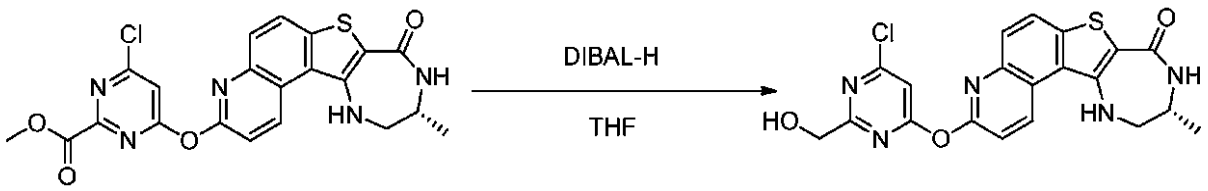
（Ｒ）－メチル４－クロロ－６－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－カルボキシレート（Ｉ－７１）の合成

【０３５６】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりにメチル４，６－ジクロロピリミジン－２－カルボキシレートを用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－７１（１６ｍｇ、１１．３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.20 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.46 (br s, 2H), 3.61 (br s, 1H), 3.82 (s, 3H), 7.10 (br s, 1H), 7.61 (d, J=9.1Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 8.05 (br s, 1H), 8.17 (d, J=8.9 Hz, 1H), 9.37 (d, J=9.1 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 470.1.

実施例６２

【化２０７】



I-71 **I-68**

（Ｒ）－３－（（６－クロロ－２－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６８）の合成

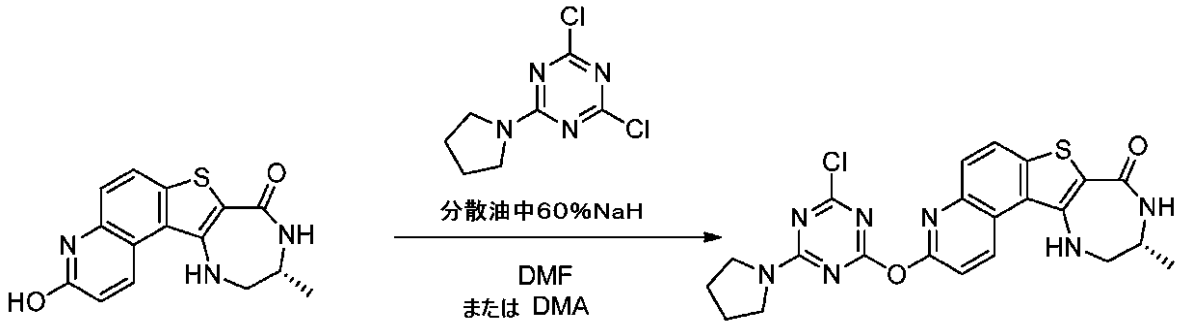
【０３５７】

（Ｒ）－メチル４－クロロ－６－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）オキシ）ピリミジン－２－カルボキシレート（Ｉ－７１）（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）のテトラヒドロフラン（３．０ｍＬ）溶液に、ジイソブチルアルミニウムヒドリド（１Ｍ）（７２．６ｍｇ、０．５０ｍＬ、０．５ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液（５ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。有機層を水（２×１０ｍＬ）で洗浄し、続いて、ブライン（１×１０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣによって精製して、黄色の固体として化合物Ｉ－６８（６．０ｍｇ、１８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.46 (br s, 2H), 3.60 (br s, 1H), 4.43 (d, J=6.6 Hz, 2H), 5.34 (t, J=6.2 Hz, 1H), 7

.09 (br s, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.57 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.82 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.04 (br s, 1H), 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H), 9.35 (d, J=9.1 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 442.4.

実施例６３

【化２０８】



INT-6 **INT-34** **I-62**

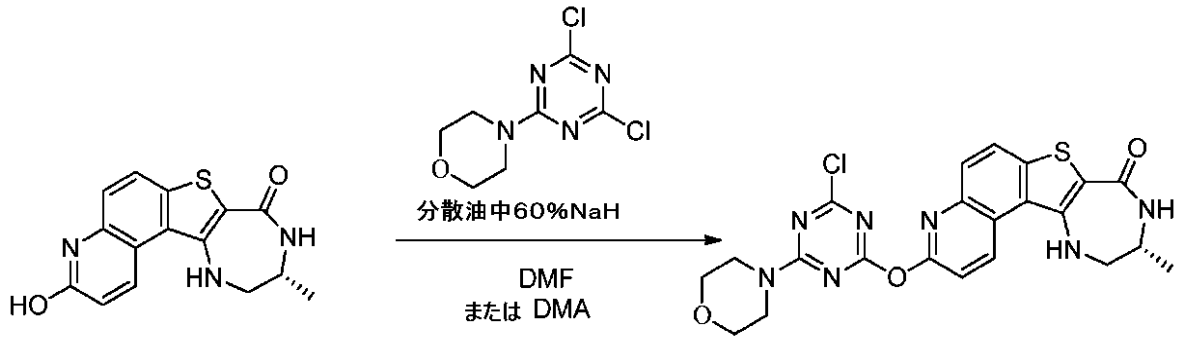
（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－（ピロリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６２）の合成

【０３５８】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロ－６－（ピロリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３４）を用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－６２を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ：４８１．９［Ｍ＋１］．^{1}H-NMR (400 MHz, $CDCl_3$): δ 8.98 (d, 1H), 7.99-7.88 (m, 2H), 7.32 (d, 1H), 6.12 (s, 1H), 5.28 (t, 1H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.63 (t, 2H), 3.60-3.52 (m, 1H), 3.44 (t, 2H), 2.02-1.89 (m, 4H), 1.40 (d, 3H).

実施例６４

【化２０９】



INT-6 **INT-35** **I-63**

（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－モルホリノ－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６３）の合成

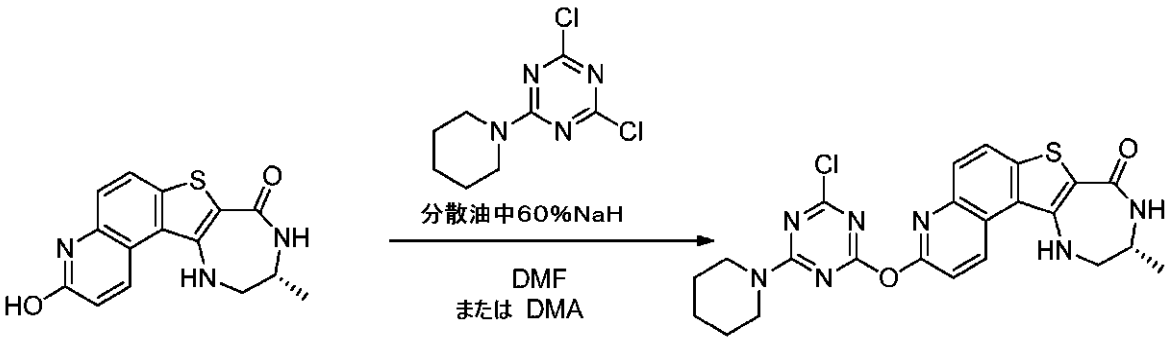
【０３５９】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに４－（４，６－ジクロロ－１，３，５－トリアジン－２－イル）モルホリン（ＩＮＴ－３５）を用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－６３を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　４９７．９［Ｍ＋Ｈ］．^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.33 (d, 1H), 8.20-8.13 (m, 2H), 7.87 (d, 1

H), 7.62 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.80-3.70 (m, 3H), 3.68-3.62 (t, 2H), 3.59- 3.53 (m, 4H), 3.45 (m, 2H), 1.19 9d, 3H).

実施例６５

【化２１０】



INT-6 **INT-36** **I-64**

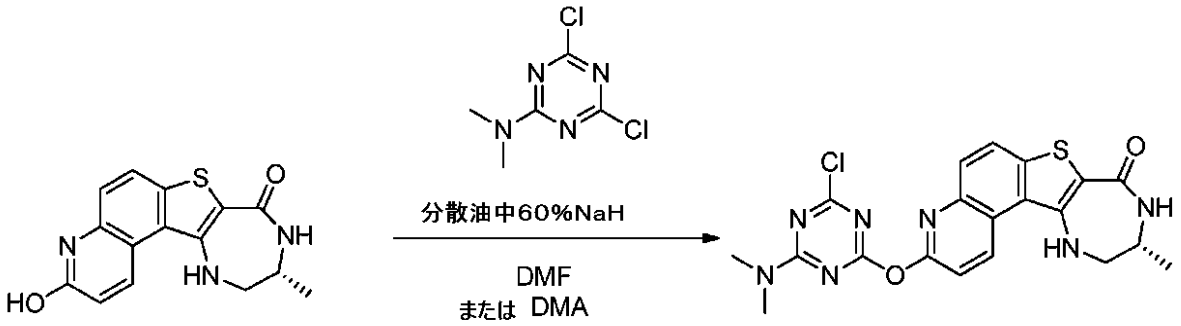
（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－（ピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－６４）の合成

【０３６０】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロ－６－（ピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３６）を用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－６４．を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ：４９５．８［Ｍ＋Ｈ］．

実施例６６

【化２１１】



INT-6 **INT-37** **I-75**

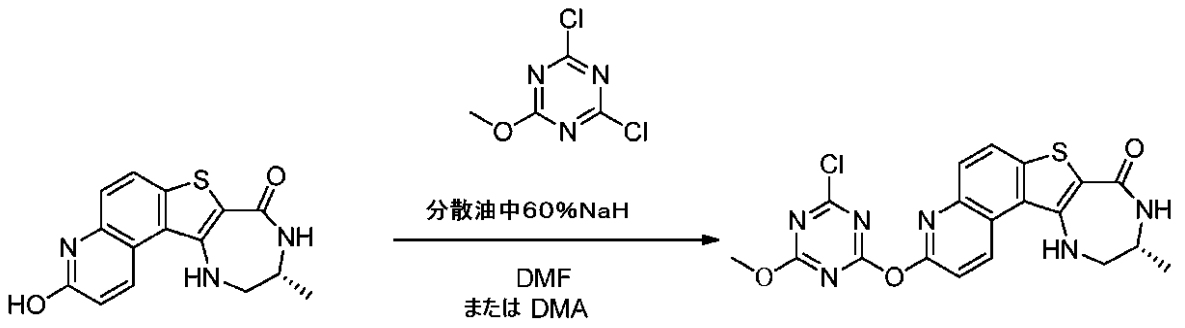
（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－（ジメチルアミノ）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－７５）の合成

【０３６１】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに４，６－ジクロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１，３，５－トリアジン－２－アミン（ＩＮＴ－３７）を用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－７５を得た。MS: m/z 455.8 [M+H]. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.33 (d, 1H), 8.21-8.14 (m, 2H), 7.88 9d, 1H), 7.63 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.65-3.57 (m, 1H), 3.50-3.44 (m, 2H), 3.12 (s, 3H0, 2.96 (s, 3H), 1.19 9d, 3H).

実施例６７

【化２１２】



INT-6　　INT-38　　I-76

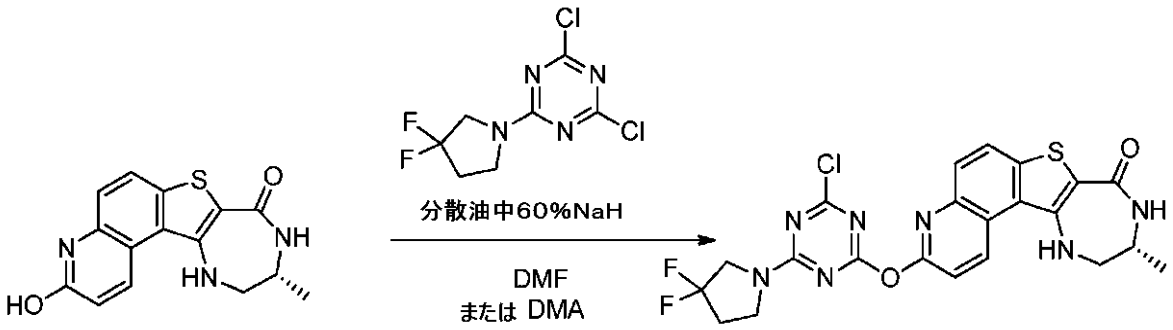
（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－メトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－７６）の合成

【０３６２】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロ－６－メトキシ－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３８）を用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－７６を得た。MS: m/z 442.7 [M+H].^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.38 (d, 1H), 8.24-8.14 (m, 2H), 7.92-7.87 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.17 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.66-3.56 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

実施例６８

【化２１３】



INT-6　　INT-39　　I-77

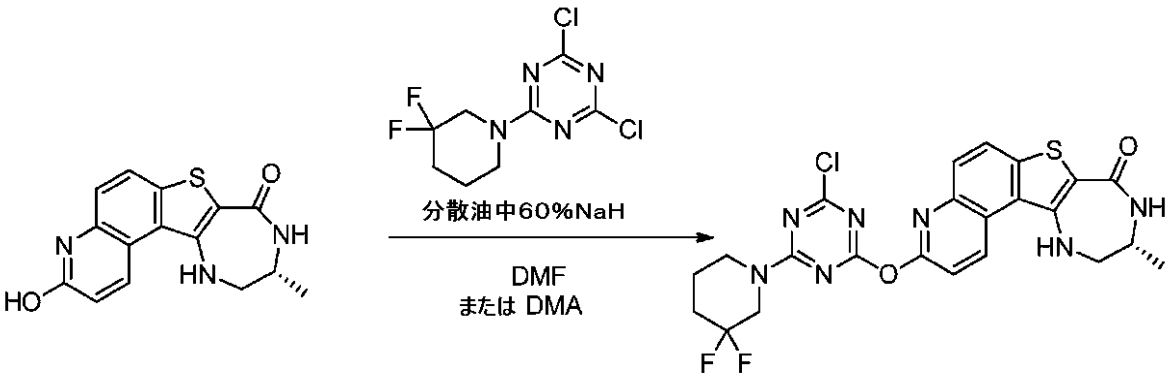
（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－７７）の合成

【０３６３】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロ－６－（３，３－ジフルオロピロリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－３９）を用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－７７を得た。ＭＳ：ｍ／ｚ　５１７．８［Ｍ＋Ｈ］．

実施例６９

【化２１４】



INT-6　　INT-40　　I-78

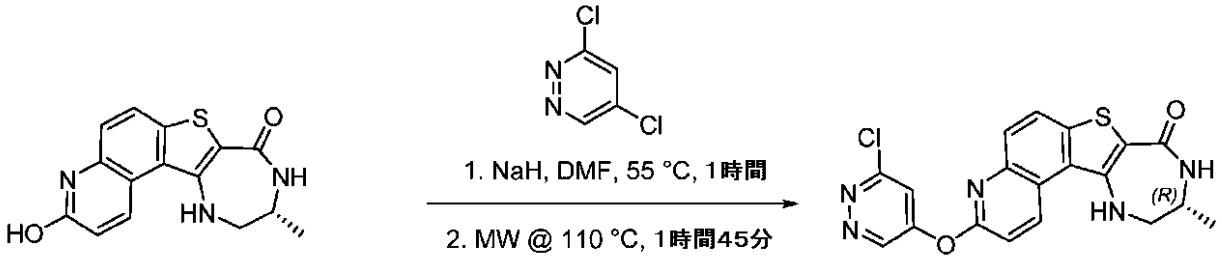
（Ｒ）－３－（（４－クロロ－６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン－２－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－７８）の合成

【０３６４】

２，４－ジフルオロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロ－６－（３，３－ジフルオロピペリジン－１－イル）－１，３，５－トリアジン（ＩＮＴ－４０）を用いてＩ－５２と同じ方法で、表題化合物を合成して、化合物Ｉ－７８を得た。MS: m/z 531.8 [M+H]. ^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.34 (dd, 1H), 8.20 (dd, 1H), 8.16 (d, 1H), 7.88 (dd, 1H), 7.66 (dd, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.15 (t, 1H), 3.97 (t, 2H), 3.84 (t, 3H), 3.65 (m, 2H), 2.12 (m, 2H), 1.78-1.60 (m, 2H), 1.19 (d, 3H).

実施例７０

【化２１５】



INT-6　　I-79

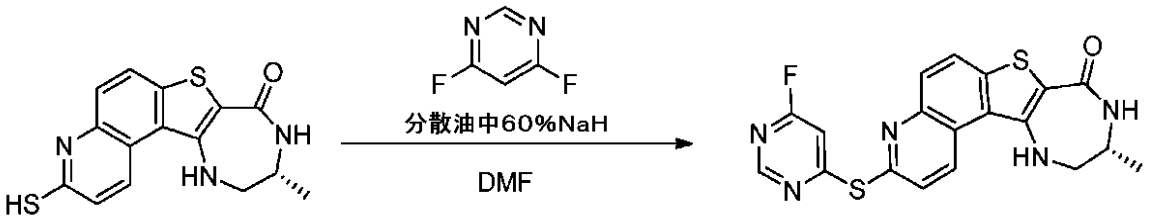
（Ｒ）－３－（（６－クロロピリダジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オンの合成

【０３６５】

マイクロ波バイアル中で、ＮａＨ（２６．７ｍｇ、０．６６８ｍｍｏｌ）をＩＮＴ－６（５０ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（４ｍＬ）溶液に追加し、通常どおり５５℃で１時間加熱した。次いで、反応混合物を０℃に冷却し、３，５－ジクロロピリダジン（４９．８ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液０．５ｍｌを追加した。得られた混合物を１００℃で１時間４５分間照射した。反応完了後、粗混合物を、溶離液としてＣＨ$_3$ＣＮ／Ｈ$_2$Ｏ（０．１％ギ酸）を使用して分取ＨＰＬＣによって直接精製して、固体としてＩ－７９（１５ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、収率２１．８０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.43 (s, 1H), 9.34 (d, 1H), 8.14-8.07 (m, 3H), 7.74 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 7.10 (br t, 1H), 3.44-3.30 (m, 3H, merged with DMSO-H_2O peak), 1.16 (d, 3H). MS m/z = 411.8 ($M+1^+$).

実施例７１

【化２１６】



INT-7　　I-54

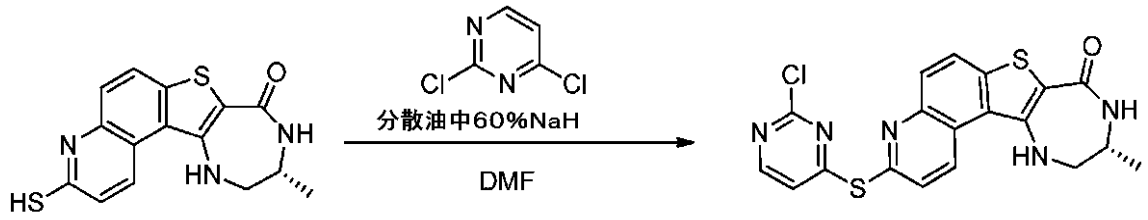
（Ｒ）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）チオ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－５４）の合成

【０３６６】

水素化ナトリウム（２２．８３ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（１．０ｍＬ）懸濁液に、（（Ｒ）－３－メルカプト－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－７）（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）および４，６－ジフルオロピリミジン（７３．６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を９０℃で２時間撹拌した。反応完了後、反応混合物を水でクエンチし、５％メタノールのジクロロメタン（３×５ｍＬ）溶液で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を分取ＴＬＣによって精製して、黄色の固体として化合物Ｉ－５４（１５ｍｇ、１０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J=6.7 Hz, 3H), 3.46 (br s, 2H), 3.61 (br s, 1H), 7.11 (br s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.92-7.96 (m, 2H), 8.05 (br s, 1H), 8.20 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.78 (br s, 1H), 9.25 (d, J=9.0 Hz, 1H). MS: m/z 412.3(M+H).

実施例７２

【化２１７】



INT-7　　I-72

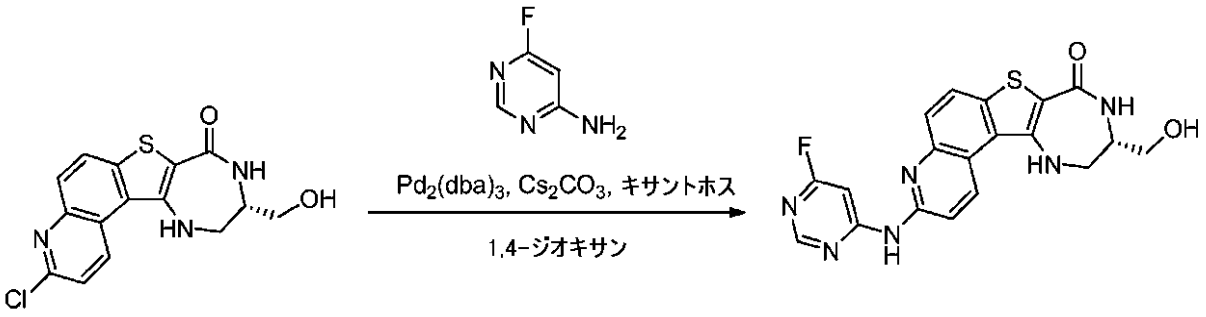
（Ｒ）－３－（（２－クロロピリミジン－４－イル）チオ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－７２）の合成

【０３６７】

４，６－ジフルオロピリミジンの代わりに２，４－ジクロロピリミジンを用いてＩ－５４と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－７２（２５ｍｇ、１８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.19 (d, J=6.6 Hz, 3H), 3.45 (br m, 2H), 3.60 (br m, 1H), 7.12 (br s, 1H), 7.57 (d, J=5.4 Hz, 1H), 77.95-7.97 (m, 2H), 8.07 (br s, 1H), 8.21 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.53 (d, J=5.4 Hz, 1H), 9.26 (d, J=8.9 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 428.3.

実施例７３

【化２１８】



INT-1 **I-17**

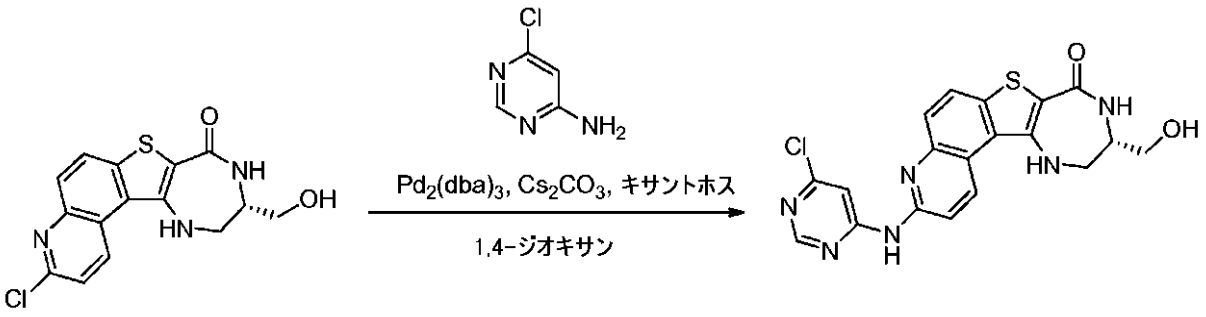
（Ｓ）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－（ヒドロキシメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１７）の合成

【０３６８】

（Ｓ）－３－クロロ－１０－（ヒドロキシメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－１）（５０ｍｇ、０．１５ｍｏｌ）６－フルオロピリミジン－４－アミン（３３．９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の１，４－ジオキサン（１０ｍＬ）撹拌溶液に、炭酸セシウム（１４６．４２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）を追加し、この溶液をアルゴンで１０分間脱気した。上記溶液に、キサントホス（８．６ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を追加し、続いて、$Pd_2(dba)_3$（１４ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を追加し、この溶液をアルゴンで再び５分間脱気し、１００℃で１６時間撹拌した。完了後、氷水（５ｍＬ）およびジクロロメタン（１０ｍＬ）を反応混合物に追加し、３０分間撹拌した。固体が形成され、ろ過によって回収し、水（５ｍＬ）で洗浄し、続いて、メタノール（５ｍＬ）で洗浄して、褐色の固体として化合物Ｉ－１７（４０ｍｇ、収率６３％）を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 3.43-3.59 (m, 5H), 4.95 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.89 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 9.09 (d, J = 9 Hz, 1H), 10.92 (s, 1H). MS m/z (M+H): 411.2.

実施例７４

【化２１９】



INT-1 **I-22**

（Ｓ）－３－（（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－（ヒドロキシメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－２２）の合成

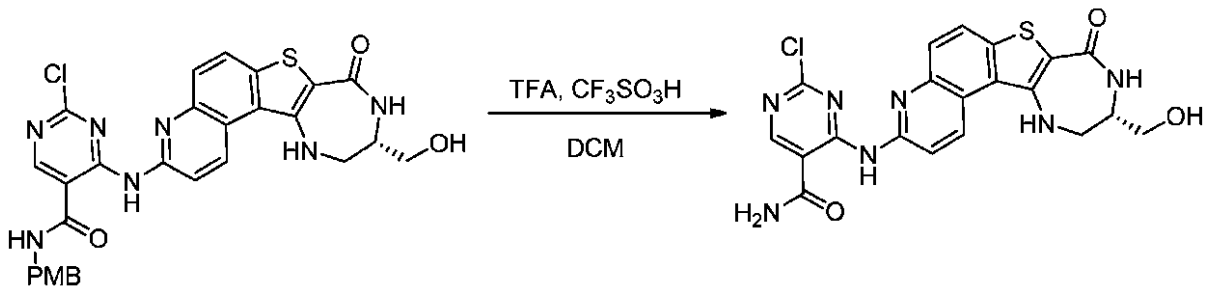
【０３６９】

６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに６－クロロピリミジン－４－アミンを用いてＩ－１７と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－２２（２０ｍｇ）を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-D_6): δ: 3.43-3.59 (m, 5H), 4

.95 (t, J = 5 Hz, 1H), 6.96 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.75 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 8.06 (d, J = 9 Hz, 1H), 8.46 (br s, 1H), 8.63 (s, 1H), 9.10 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 10.86 (s, 1H). MS m/z (M+H): 427.37.

実施例７５

【化２２０】



INT-52 **I-30**

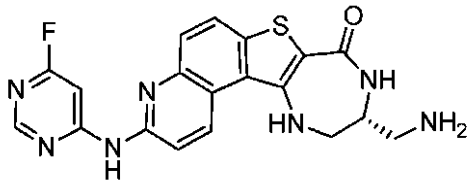
（Ｓ）－２－クロロ－４－（（１０－（ヒドロキシメチル）－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（Ｉ－３０）の合成

【０３７０】

（Ｓ）－２－クロロ－４－（（１０－（ヒドロキシメチル）－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）アミノ）－Ｎ－（４－メトキシベンジル）ピリミジン－５－カルボキサミド（ＩＮＴ－５２）（２２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（０．５ｍＬ、０．０４ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、続いて、トリフルオロメタンスルホン酸（５５．９ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を追加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮し、ジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で共蒸留した。得られた粗物質を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で希釈し、１０分間撹拌し、その後、沈殿物が形成された。沈殿物をろ過し、水で洗浄し、続いて、２％メタノールのジクロロメタン溶液で洗浄し、乾燥して、褐色の固体として化合物Ｉ－３０（１１ｍｇ、５２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): 3.42-3.50 (m, 3H), 3.55-3.58 (m, 2H), 4.95 (br s, 1H), 7.04 (br s, 1H), 7.82 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 8.07-8.09 (m, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.61 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.90 (s, 1H), 9.25 (d, J = 9.5 Hz, 1H), 12.12 (s, 1H). MS m/z (M+H): 470.2.

実施例７６

【化２２１】



I-26

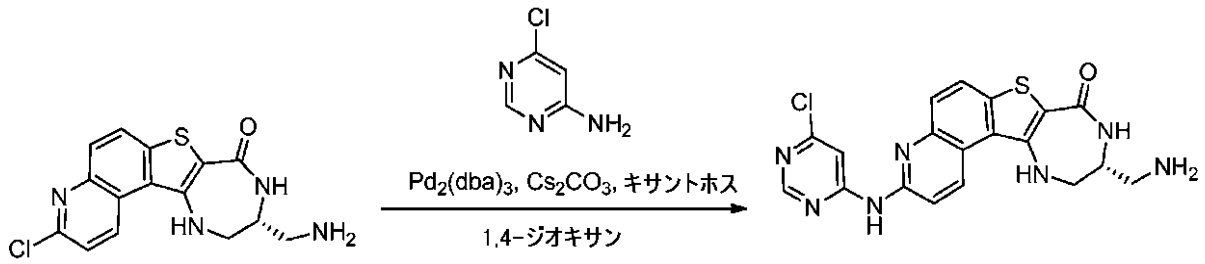
（Ｒ）－１０－（アミノメチル）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｓ８－６、Ｉ－２６）の合成

【０３７１】

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル（（３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－１０－イル）メチル）カルバメート（Ｓ８－５）（１６．０ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）のジクロロメタン（２．０ｍＬ）撹拌溶液に、トリフルオロ酢酸（１．１ｍＬ）を室温で追加した。得られた反応混合物を室温で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。粗物質をジエチルエーテルでトリチュレートして、黄色の固体として化合物Ｉ－２６のトリフルオロ酢酸塩（１４ｍｇ）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.81-2.88 (m, 1H), 2.97-3.02 (m, 1H), 3.78-3.80(m, 1H), 3.80-3.88 (m, 2H), 7.05 (br s, 1H), 7.72 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.83 (br s, 2H), 7.93 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 8.07-8.10 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 9.07 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 10.94 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 410.3.

実施例７７

【化２２２】



INT-47 **I-28**

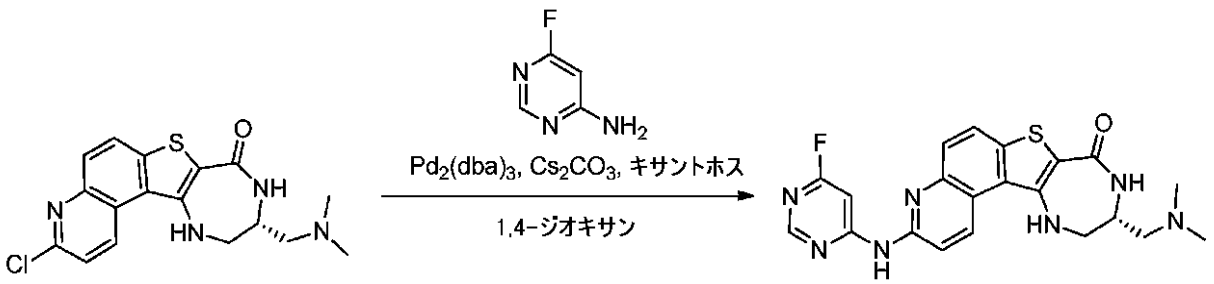
（Ｒ）－１０－（アミノメチル）－３－（（６－クロロピリミジン－４－イル）アミノ）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－２８）の合成

【０３７２】

６－フルオロピリミジン－４－アミンの代わりに６－クロロピリミジン－４－アミンを用い、（Ｓ）－３－クロロ－１０－（ヒドロキシメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－１）の代わりに（Ｒ）－１０－（アミノメチル）－３－クロロ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－４７）を用いてＩ－１７と同じ方法で、表題化合物を合成して、橙色の固体として化合物Ｉ－２８を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.79-2.80 (m, 1H), 2.98-3.01 (m, 2H), 3.07-3.10 (m, 1H), 3.69-3.79 (m, 2H), 3.82-3.88 (m, 1H), 7.78-7.88 (m, 3H), 8.08-8.10 (m, 2H), 8.45 (br s, 1H), 8.64 (s, 1H), 9.08 (d, J= 9.1 Hz, 1H), 10.89 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 426.3.

実施例７８

【化２２３】



INT-48 **I-31**

（Ｓ）－１０－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－

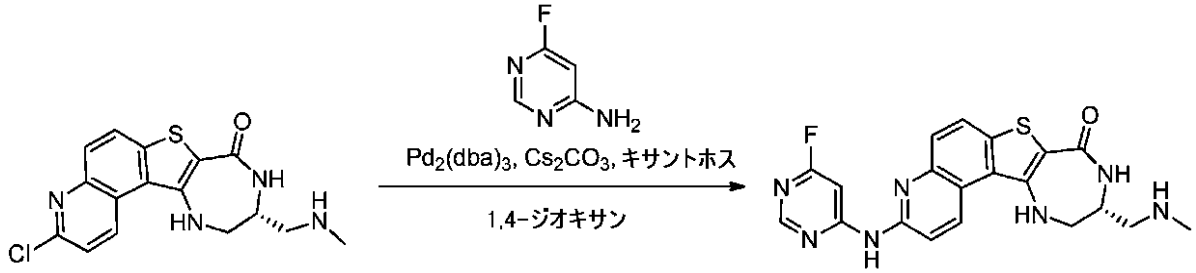
イル）アミノ）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３１）の合成

【０３７３】

（Ｓ）－３－クロロ－１０－（ヒドロキシメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－１）の代わりに（Ｓ）－３－クロロ－１０－（（ジメチルアミノ）メチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－４８）を用いてＩ－１７と同じ方法で、表題化合物を合成して、黄色の固体として化合物Ｉ－３１（６．０ｍｇ、４０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.25 (s, 3H), 2.52-2.54 (m, 2H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.32-3.35 (m, 1H), 3.55-3.60 (m, 1H), 7.14 (t, J= 5.6 Hz, 1H), 7.70 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.89 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.19 (d, J= 8.8 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 9.24 (d, J = 9.2 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 347.1.

実施例７９

【化２２４】



INT-50 **I-35**

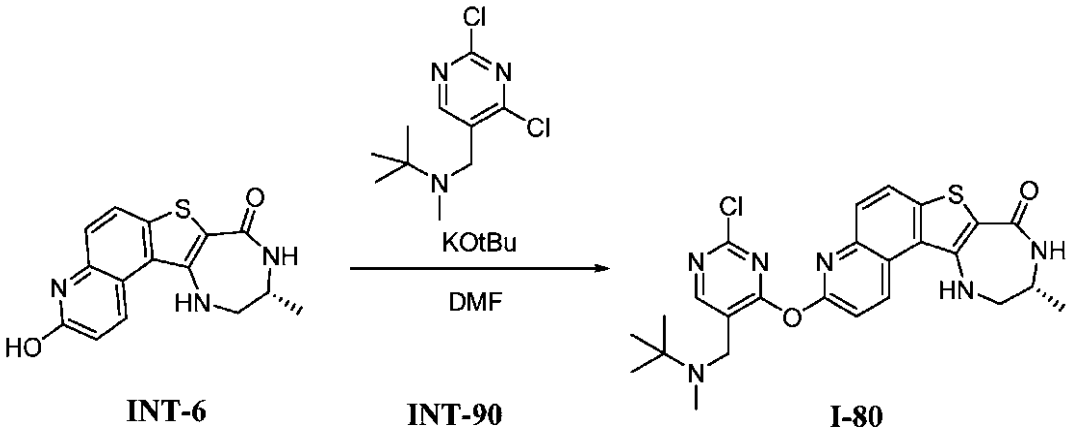
（Ｒ）－３－（（６－フルオロピリミジン－４－イル）アミノ）－１０－（（メチルアミノ）メチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－３５）の合成

【０３７４】

（Ｓ）－３－クロロ－１０－（ヒドロキシメチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－１）の代わりに（Ｒ）－３－クロロ－１０－（（メチルアミノ）メチル）－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（ＩＮＴ－５０）を用いてＩ－１７と同じ方法で、表題化合物を合成して、淡褐色の固体として化合物Ｉ－３５（１７ｍｇ、１４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 2.26 (s, 3H), 2.31-2.33 (m, 1H), 2.40-2.50 (m, 1H), 3.22-3.25 (m, 1H), 3.55 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 7.69 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.06 (d, J= 8.9 Hz,1H), 8.17 (d, J= 9.5 Hz, 2H), 8.58 (s, 1H), 9.14 (d, J =9.1 Hz, 1H), 10.9 (br s, 1H). MS m/z (M+H): 424.2.

実施例８０

【化２２５】



INT-6　　INT-90　　I-80

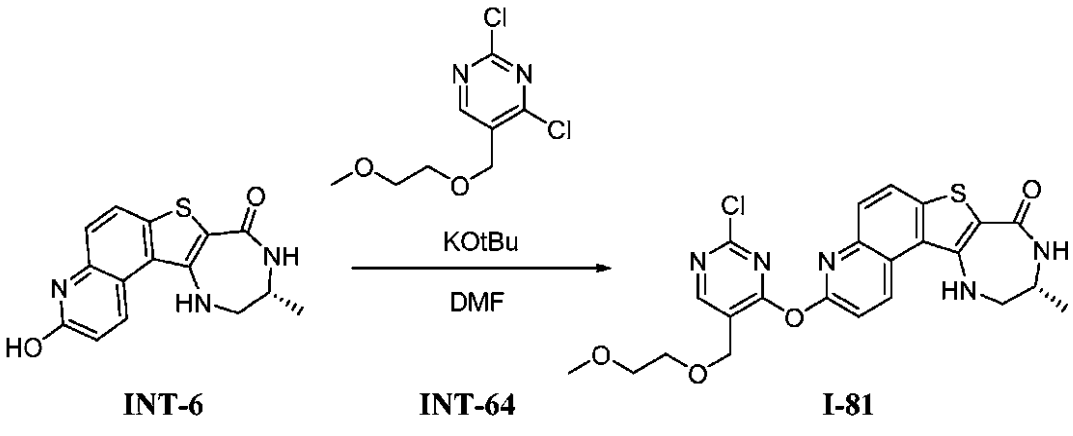
（Ｒ）－３－（（５－（（ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）アミノ）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８０）の合成

【０３７５】

ＩＮＴ－６（７５ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（２８．１ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）を０℃で追加して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－９０（９３．２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－８０（２４ｍｇ、１８％）を得た。(400 MHz, DMSO-d6): δ 9.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.15 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.03 (br, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.10-7.11 (m, 1H), 3.66 (s, 2H), 3.61 (br, 1H), 3.46 (br, 2H), 2.17 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.10 (s, 9H). MS m/z (M+H): 511.3.

実施例８１

【化２２６】



INT-6　　INT-64　　I-81

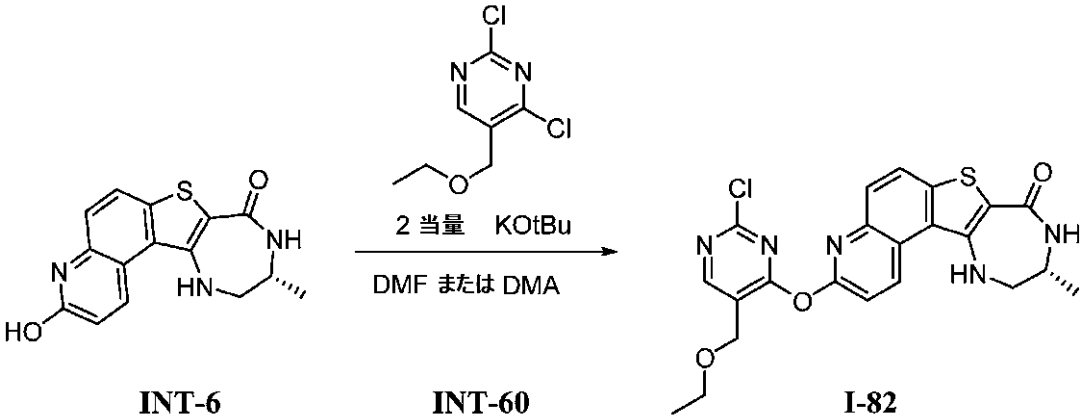
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（２－メトキシエトキシ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８１）の合成

【０３７６】

不活性窒素雰囲気でパージおよび維持した１００ｍＬ丸底フラスコに、ＩＮＴ－６（１１５．９ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）溶液を溶解した。ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液）（０．６４ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ）を、シリンジを介してこの溶液に０℃で徐々に追加し、反応物が透明な褐色に変化した。得られた溶液を０℃で２０分間撹拌した。この２０分後、ＩＮＴ－６４（１３７ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を、撹拌しながら０℃で滴下した。得られた溶液を室温に加温し、一晩撹拌した。ＬＣＭＳにより、所望の生成物の形成が確認された。反応物を濃縮乾固し、残留物をＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）で希釈し、２×３００ｍｌの水で洗浄し、次いで、１×３００ｍｌの飽和ブライン溶液で洗浄した。次いで、有機抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、濃縮乾固した。次いで、粗物質をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝３０：１）によって精製した。所望の画分を真空下で濃縮乾固し、分取ＨＰＬＣによってさらに精製して、黄色の固体として（Ｉ－８１）（５３６．７ｍｇ、２８．５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.15 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.19-7.16 (m, 1H), 4.71 (s, 2H), 3.73-3.71 (m, 2H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.55-3.54 (m, 2H), 3.51-3.44 (m, 2H), 3.28 (s, 3H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 500.0.

実施例８２

【化２２７】



INT-6　　**INT-60**　　**I-82**

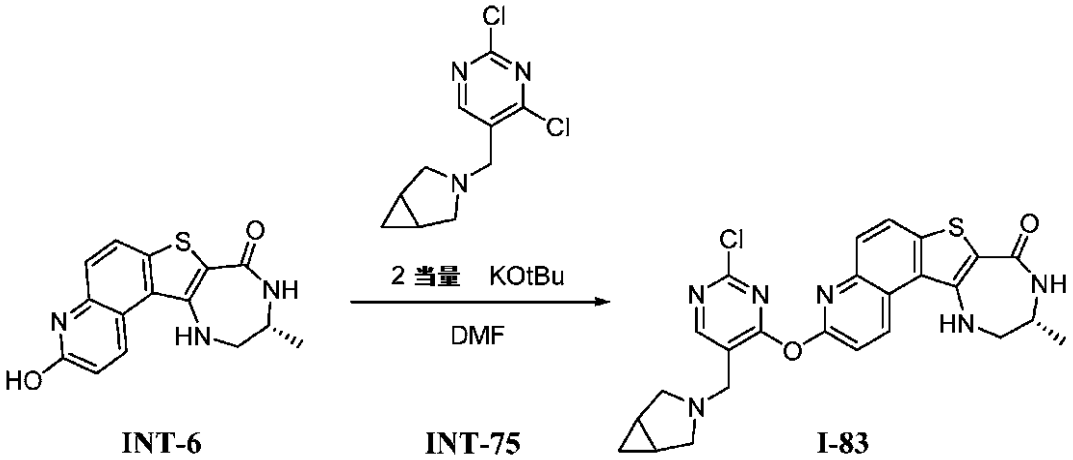
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（エトキシメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８２）の合成

【０３７７】

ＩＮＴ－６（２７０ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）のＤＭＡ（またはＤＭＦ）（３．０ｍＬ）溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２０２．４ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、１０分間撹拌した。得られた混合物に、ＩＮＴ－６０（２８０．１ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を２５℃で３０分間撹拌した。完了後、反応混合物を水（２０．０ｍＬ）で希釈し、その際に、固体が形成された。固体をろ過し、真空下で乾燥して２５０ｍｇを得た。粗製物を逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製して、黄色の固体としてＩ－８２（８０ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.70 (br, 1H), 8.17 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J= 4.0 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.14 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 4.64 (s, 2H), 3.60-3.64 (m, 2H), 3.58 (br, 1H), 1.17-1.20 (m, 6H). MS m/z (M+H): 470.5.

実施例８３

【化２２８】



INT-6　　INT-75　　I-83

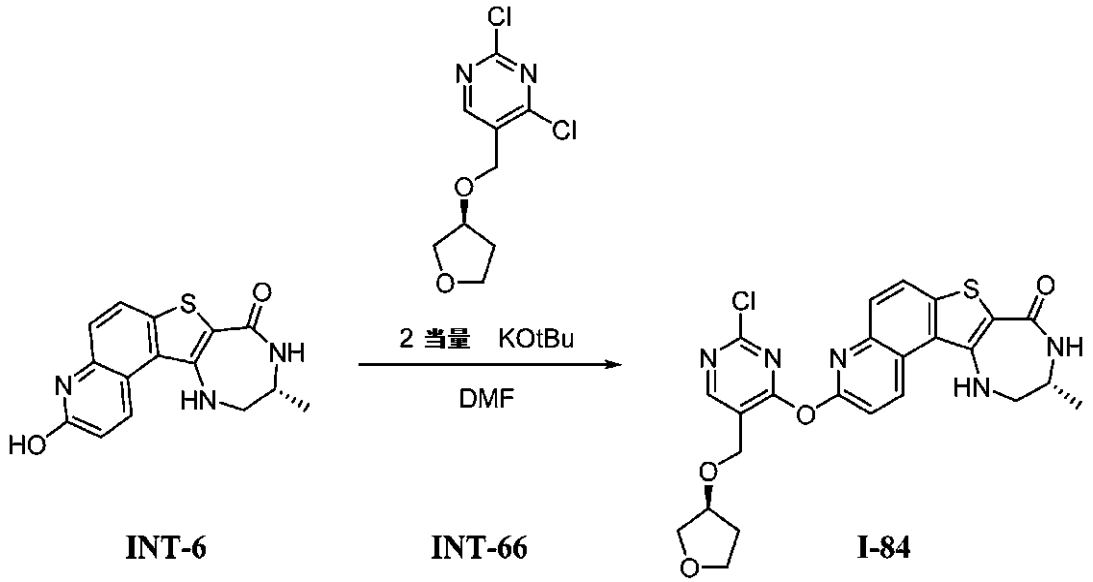
（（１０Ｒ）－３－（（５－（（３－アザビシクロ［３．１．０］ヘキサン－３－イル）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８３）の合成

【０３７８】

ＩＮＴ－６（１３０ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．８７ｍＬ、０．８７ｍｍｏｌ）を０℃で滴下し、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度で０．５時間撹拌した。Ｉ－７５（１１０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－８３（５７．７ｍｇ、２６．５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 3.77 (s, 2H), 3.63-3.43 (m, 3H), 2.98 (d, J = 8.4 Hz, 2H), 2.46 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 1.40-1.38 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.68-0.65 (m, 1H), 0.36-0.29 (m, 1H).

実施例８４

【化２２９】



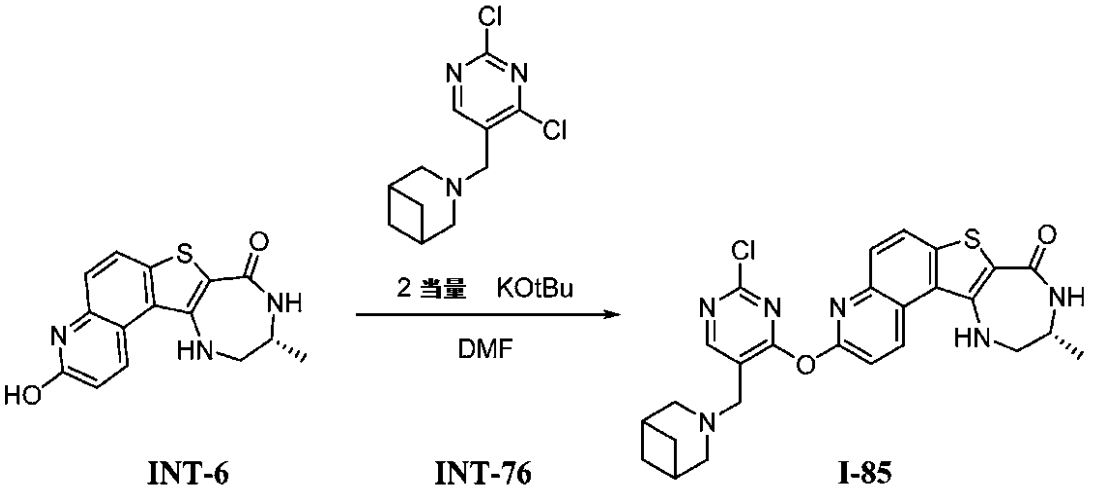
（（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８４）の合成

【０３７９】

ＩＮＴ－６（２０７ｍｇ、０．６９０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１５５．１９ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、反応物を１０分間撹拌した。次いで、ＩＮＴ－６６（１８９．４７ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を０℃で追加し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－８４（６３．３ｍｇ、１８％）を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.34 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.70-4.63 (m, 2H), 4.36-4.32 (m, 1H), 3.80-3.77 (m, 2H), 3.75-3.67 (m, 2H), 3.61-3.60 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 2H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 3H). MS m/z (M+H): 511.9.

実施例８５

【化２３０】



INT-6　　INT-76　　I-85

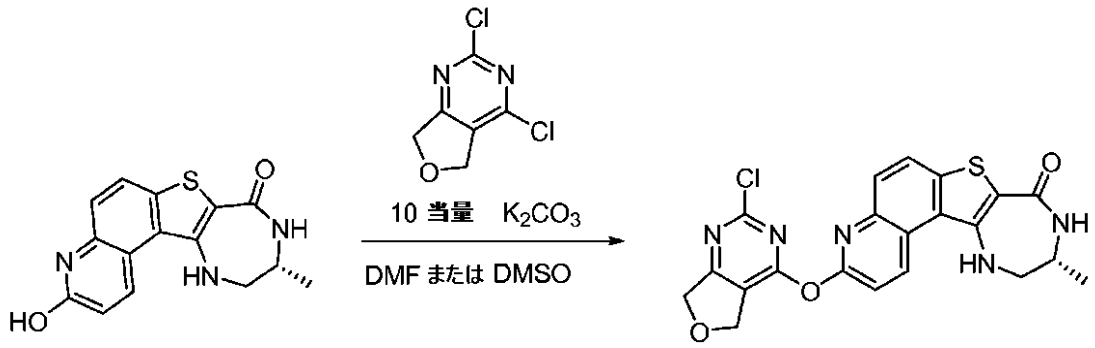
（Ｒ）－３－（（５－（（３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン－３－イル）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８５）の合成

【０３８０】

ＩＮＴ－６（１００ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．６７ｍＬ、０．６７ｍｍｏｌ）を０℃で追加して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度で０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－７６（１１０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－８５（４３．７ｍｇ、２４．７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 3.84 (s, 2H), 3.62-3.42 (m, 3H), 2.91 (s, 4H), 2.32-2.30 (m, 2H), 1.97-1.92 (m, 2H), 1.50-1.46 (m, 2H), 1.22 (d, J = 11.2 Hz, 3H).

実施例８６

【化２３１】



INT-6　　I-86

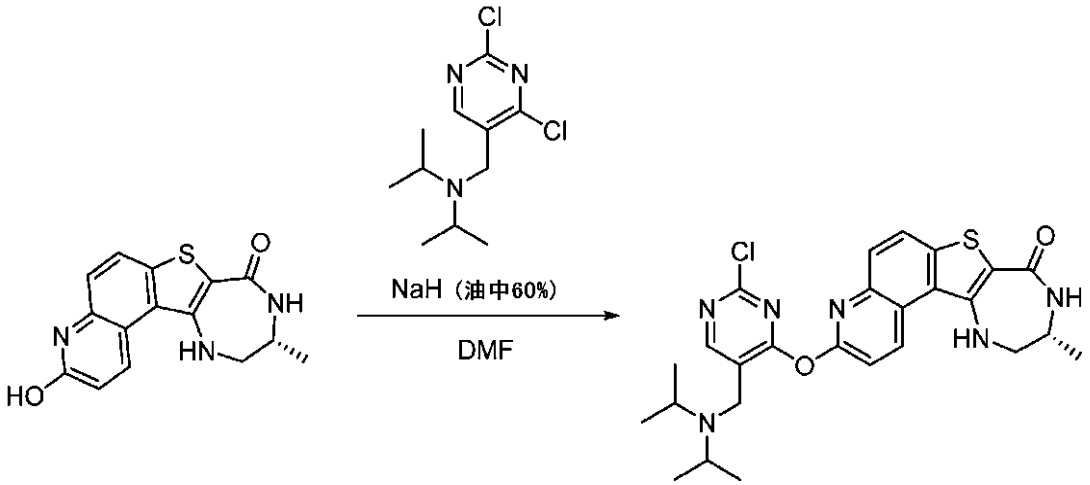
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８６）の合成

【０３８１】

２０ｍＬバイアル中で、ＩＮＴ－６（０．０５ｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）を３ｍＬの乾燥ＤＭＦに追加し、簡単に超音波処理した。これに、K_2CO_3（０．２３１ｇ、１．６７０ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を１０分間かけて９０℃に加温した。次いで、反応物を室温に冷却し、２，４－ジクロロ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン（０．０５５ｇ、０．２８８ｍｍｏｌ）を追加し、続いて、２時間かけて９０℃に加温した。完了後、反応物を冷却し、ろ過して、未溶解の炭酸カリウムを除去し、粗反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって直接精製して、凍結乾燥後に黄色の固体としてＩ－８６（０．０５２ｇ、０．１１４ｍｍｏｌ、収率６８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.10 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.79 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.11 (br, 1H), 4.98 (s, 4H), 3.55 (m, 1H), 3.39 (m, 2H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H) MS m/z (M+H): 453.8.

実施例８７

【化２３２】



INT-6 **INT-89** **I-87**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（ジイソプロピルアミノ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８７）の合成

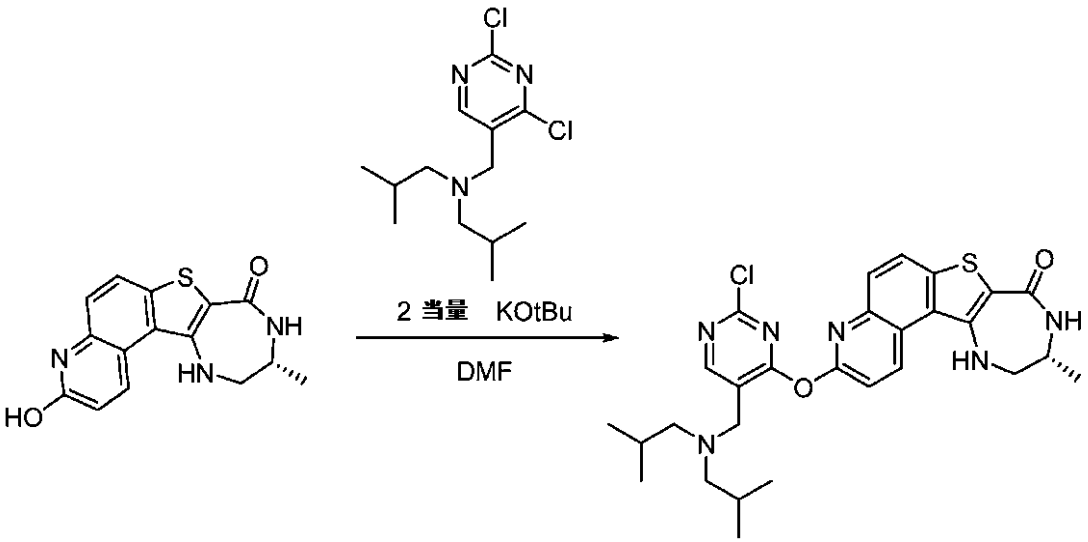
【０３８２】

ＩＮＴ－６（１２８ｍｇ、０．４２９ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）懸濁液に、水素化ナトリウム（油中６０％）（２０．５９ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）を室温で追加した。反応物の色は、黄緑色から暗褐色に変化し、１０分以内に、反応物は均一になった。２０分後、反応混合物を０℃に冷却し、ＩＮＴ－８９（１３５ｍｇ、０．５１５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１．５ｍＬ）溶液を２分間かけて滴下した。反応物を一晩撹拌し、翌朝、反応物を０℃に冷却し、飽和NH_4Cl水溶液（約１ｍＬ、最初に滴下、注意：ガスの発生）および約３ｍＬの水でクエンチした。冷却浴を除去し、撹拌を室温で１０分間継続して、黄色の懸濁液を得た。反応物をＤＣＭ（５×１０ｍＬ）で抽出し、エマルジョンは難分解性であった。有機抽出物をNa_2SO_4でろ過し、濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製した。黄色の固体としてＩ－８７（１３３ｍｇ、０．２５３ｍｍｏｌ、収率５９．０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.88 (br, 2H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.14 (br, 1H), 4.51 (d, J = 5.0

Hz, 2H) 3.82 (m, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 1.40 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.34 (d, J = 6.4 Hz, 6H), 1.14 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z (M+H):524.8.

実施例Ｉ－８８

【化２３３】



INT-6 **INT-77** **I-88**

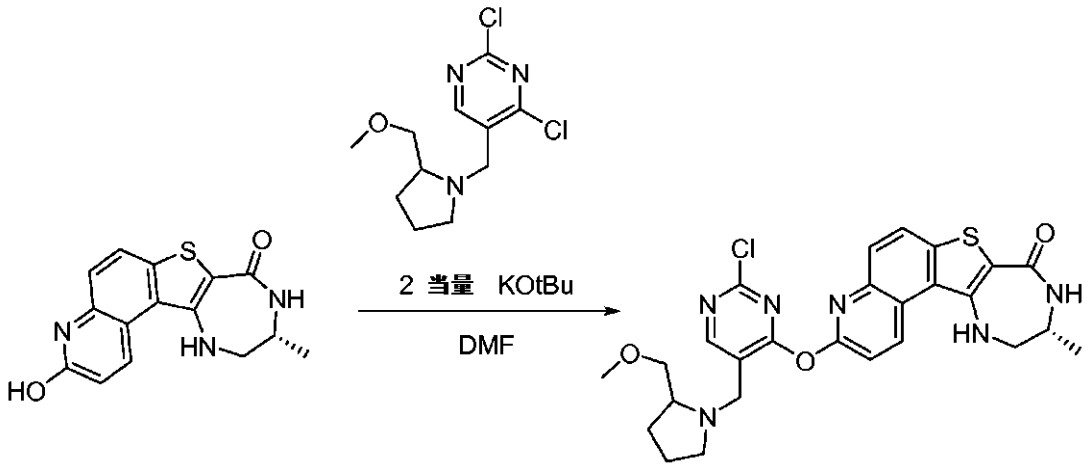
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（ジイソブチルアミノ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８８）の合成

【０３８３】

ＩＮＴ－６（３１．３ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．２ｍＬ、０．２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して褐色の溶液を得、得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－７７（６０．２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５ｍＬ）と水（５ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－８８（８．５ｍｇ、１３．８％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19-8.15 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 3.66-3.61 (m, 3H), 3.61-3.48 (m, 2H), 2.19-2.17 (m, 4H), 1.84-1.77 (m, 1H), 1.23-1.18 (m, 3H), 0.86-0.82 (m, 12H). MS m/z (M+H): 553.1.

実施例８９

【化２３４】



INT-6 **INT-78** **I-89**

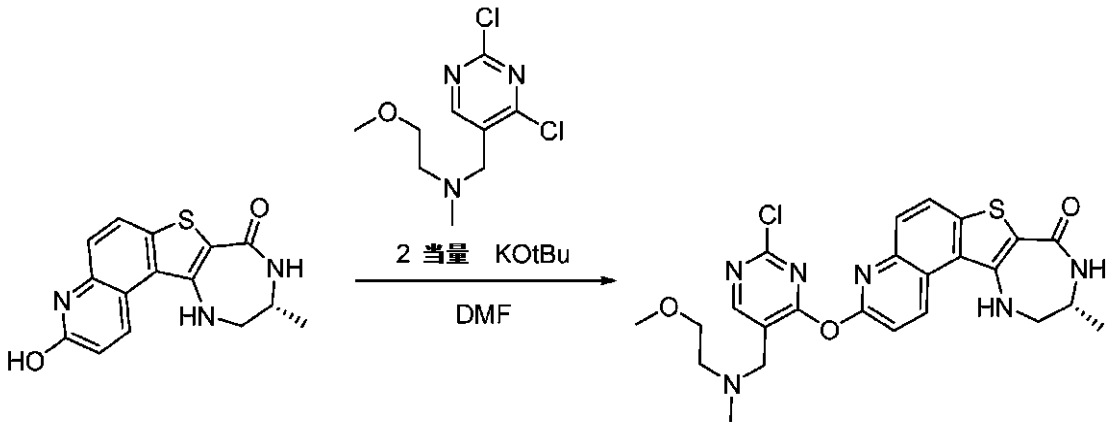
（１０Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（２－（メトキシメチル）ピロリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－８９）の合成

【０３８４】

ＩＮＴ－６（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．７ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液を室温でさらに１０分間撹拌した。ＩＮＴ－７８（１８４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、ジアステレオマーの１：１混合物としてＩ－８９（７２．５ｍｇ、３８．６％）を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.35 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.70(s, 1H), 8.25 - 8.09 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 4.17 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.70 - 3.55 (m, 2H), 3.52 - 3.34 (m, 3H), 3.30 - 3.17 (m, 4H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.90-2.75 (m, 1H), 2.50-2.25 (m, 1H), 2.00-1.80 (m, 1H), 1.75-1.59 (m, 2H),1.57-1.40 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H) MS m/z (M+H): 539.2.

実施例９０

【化２３５】



INT-6 **INT-79** **I-90**

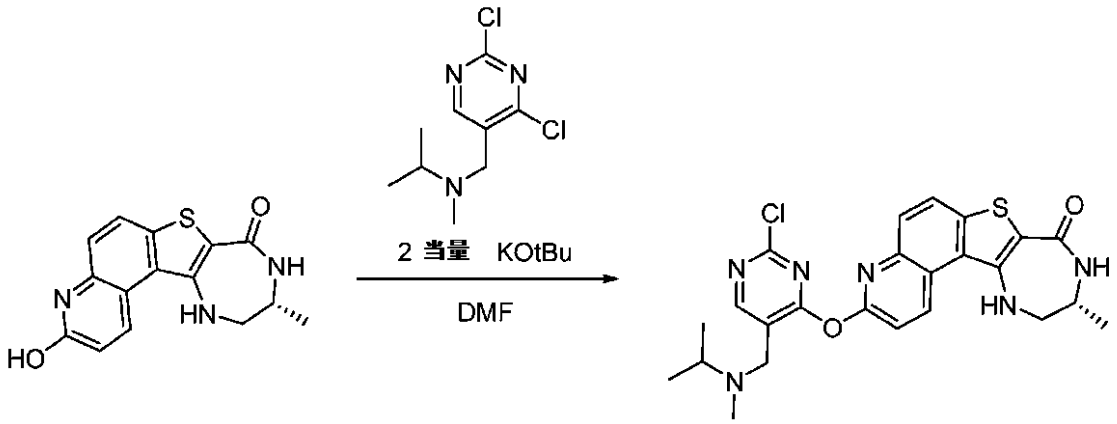
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（２－メトキシエチル）（メチル）アミノ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９０）の合成

【０３８５】

ＩＮＴ－６（７２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．４８ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－７９（１２０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９０（３６．９ｍｇ、２８．４％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.19-8.13 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.17-7.13 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.51-3.49(m, 1H), 3.48-3.46 (m, 4H), 3.23 (s, 3H), 2.74-2.59 (m, 2H), 2.30 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 513.0.

実施例９１

【化２３６】



INT-6　　INT-70　　I-91

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（イソプロピル（メチル）アミノ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９１）の合成

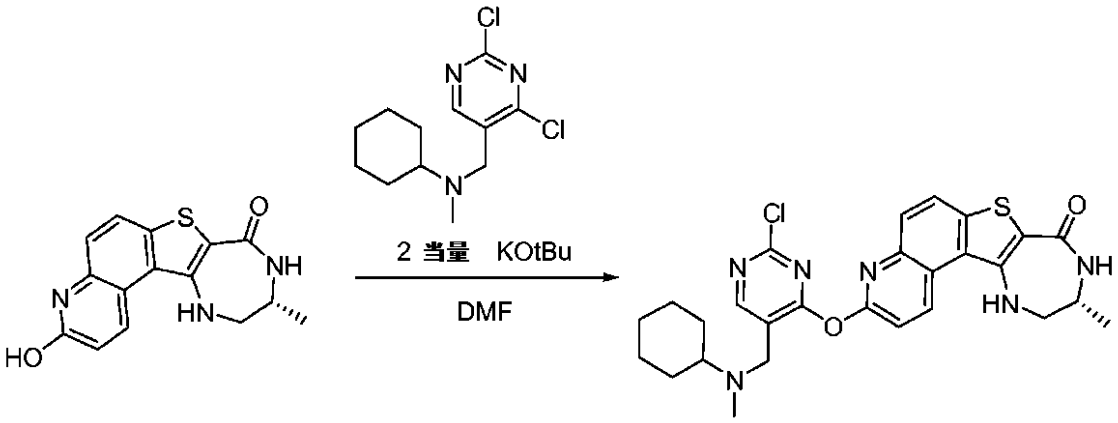
【０３８６】

ＩＮＴ－６（３９．９ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．２６ｍＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－７０（６２ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５ｍＬ）と水（５ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９１（１９ｍｇ、２９％）を得た。^{1}H-NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.36 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17-7.15 (m, 1H), 3.65-3.61 (m, 3H), 3.48-3.46 (m, 2H), 2.94-2.87 (m, 1H), 2.18 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.03

(d, J = 6.4 Hz, 6H). MS m/z (M+H): 497.0.

実施例９２

【化２３７】



INT-6 **INT-72** **I-92**

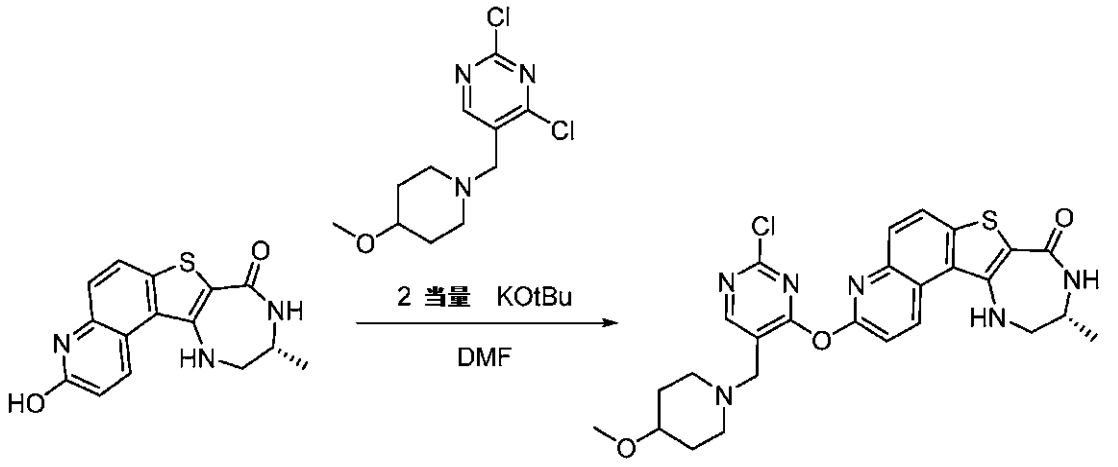
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（シクロヘキシル（メチル）アミノ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９２）の合成

【０３８７】

ＩＮＴ－６（１９８ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ ＴＨＦ溶液、１．３ｍＬ、１．３２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得、得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－７２（１９９．５ｍｇ、０．７３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－９２（１９．４ｍｇ、９．７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.84 (d, J = 8.8 Hz ,1H), 7.59 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 3.71 (s, 2H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.48-3.47 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 1.81-1.71 (m, 4H), 1.32-1.15 (m, 9H). MS m/z (M+H): 537.4.

実施例９３

【化２３８】



INT-6 **INT-73** **I-93**

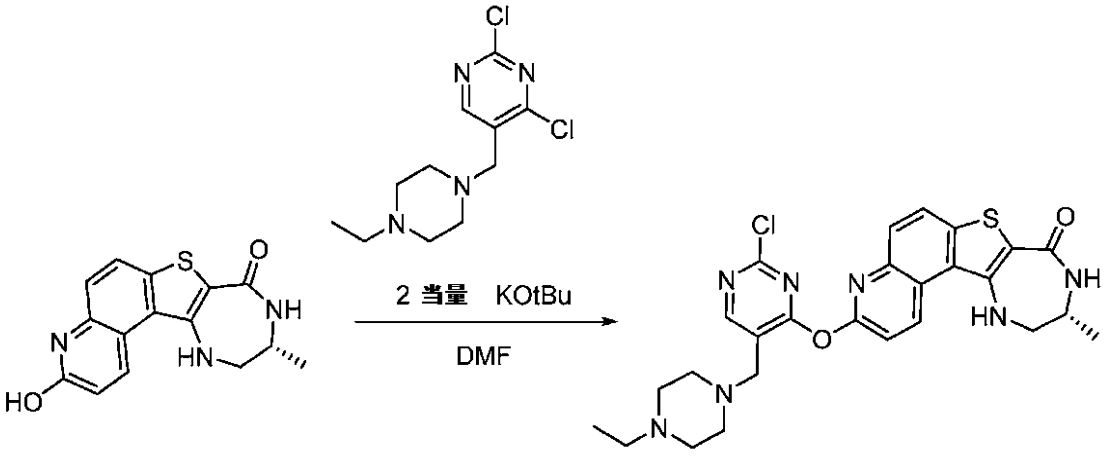
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（４－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９３）の合成

【０３８８】

ＩＮＴ－６（９０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（９ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．６ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得、得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－７３（１６６．１ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９３（４３．５ｍｇ、２６．２％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.19-8.14 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 4H), 2.77-2.75 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.86-1.72 (m, 2H), 1.51-1.40 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 539.0.

実施例９４

【化２３９】



INT-6　　**INT-74**　　**I-94**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（４－エチルピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９４）の合成

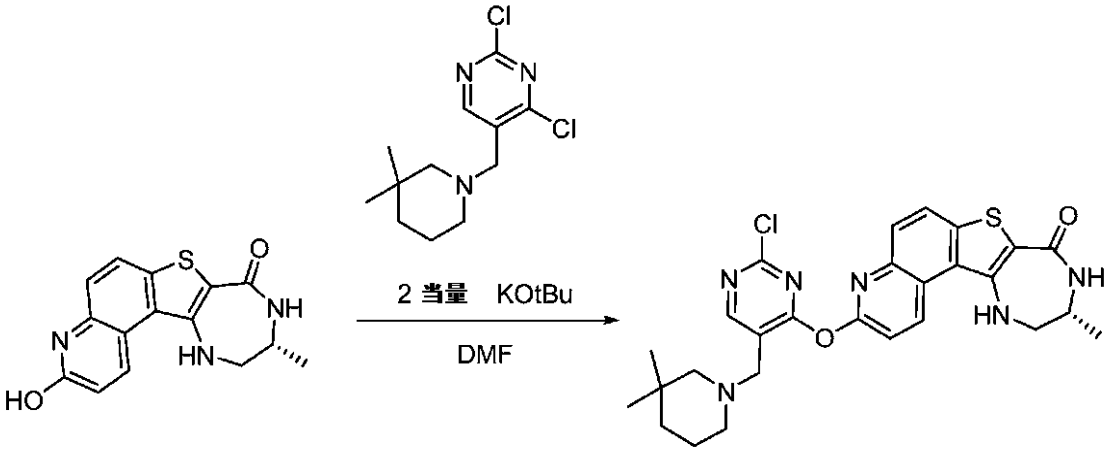
【０３８９】

ＩＮＴ－６（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（８ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．５４ｍＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得、得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－７４（１４７．１ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９４（３８．９ｍｇ、２６．７％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61

(d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 3.66-3.62 (m, 2H), 3.47-3.45 (m, 2H), 2.49-2.27 (m, 10H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.99 (br s, 3H). MS m/z (M+H): 538.1.

実施例９５

【化２４０】



INT-6 **INT-80** **I-95**

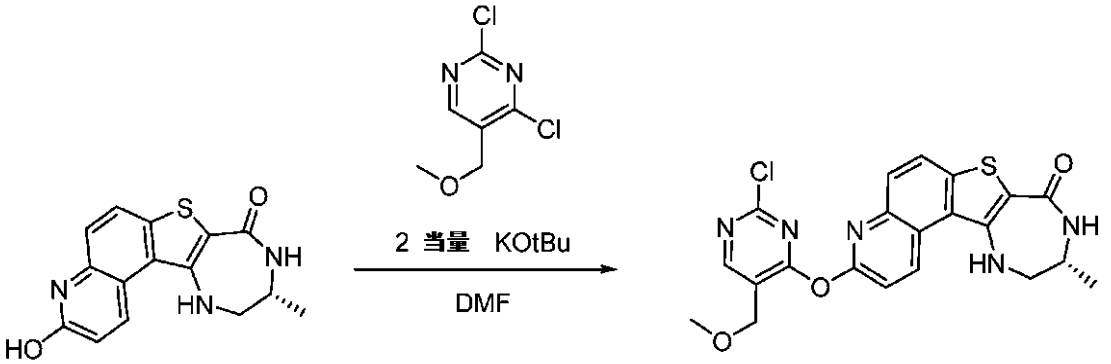
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（３，３－ジメチルピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９５）の合成

【０３９０】

ＩＮＴ－６（１１５ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．７６ｍＬ、０．７６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－８０（１１５．８ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９５（３３．５ｍｇ、２９．１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.56 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.15-7.13 (m, 1H), 3.60-3.58 (m, 3H), 3.58-3.41 (m, 2H), 2.39-2.31 (m, 2H), 2.14-2.06 (m, 2H), 1.56-1.52 (m, 2H), 1.20-1.13 (m, 5H), 0.90 (s, 6H). MS m/z (M+H): 537.0.

実施例９６

【化２４１】



INT-6 **INT-63** **I-96**

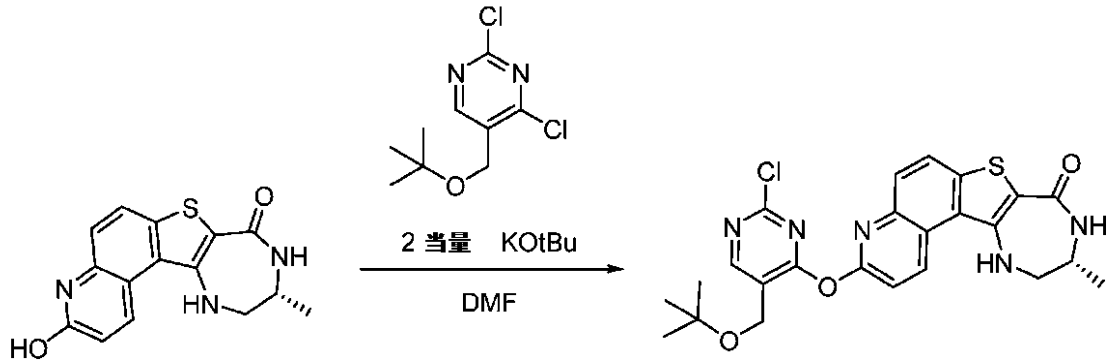
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（メトキシメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９６）の合成

【０３９１】

ＩＮＴ－６（２０３．３ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１７ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．３６ｍＬ、１．３６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－６３（２６２．２ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９６（１１０．４ｍｇ、３５．５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 9.37 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 - 7.16 (m, 1H), 4.62 (s, 2H), 3.62 - 3.61 (m, 1H), 3.51 - 3.47 (m, 2H) , 3.42 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 455.9.

実施例９７

【化２４２】



INT-6 **INT-56** **I-97**

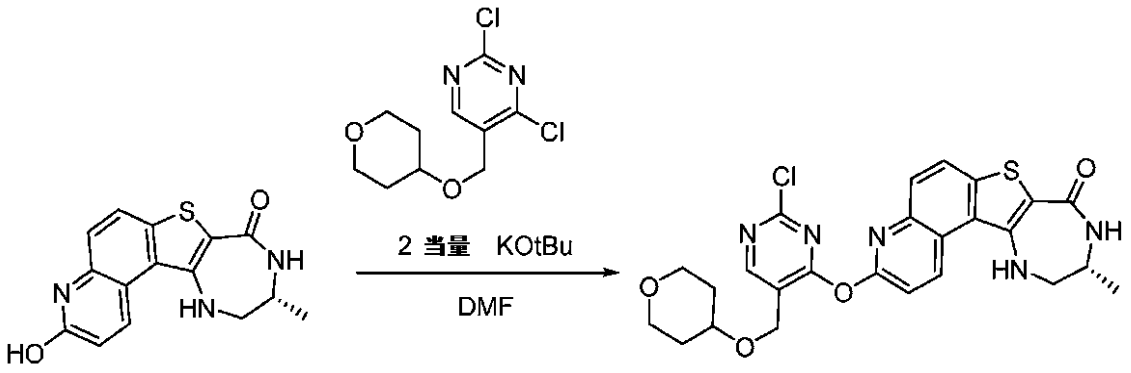
（Ｒ）－３－（（５－（ｔｅｒｔ－ブトキシメチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９７）の合成

【０３９２】

ＩＮＴ－６（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．７ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得、これを１０分間撹拌した。ＩＮＴ－５６（１５７ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９７（７０．４ｍｇ、４２．２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.21-8.10 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.17-7.14 (m, 1H), 4.59 (s, 2H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 2H), 1.25 (s, 9H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 498.1.

実施例９８

【化２４３】



INT-6 **INT-67** **I-98**

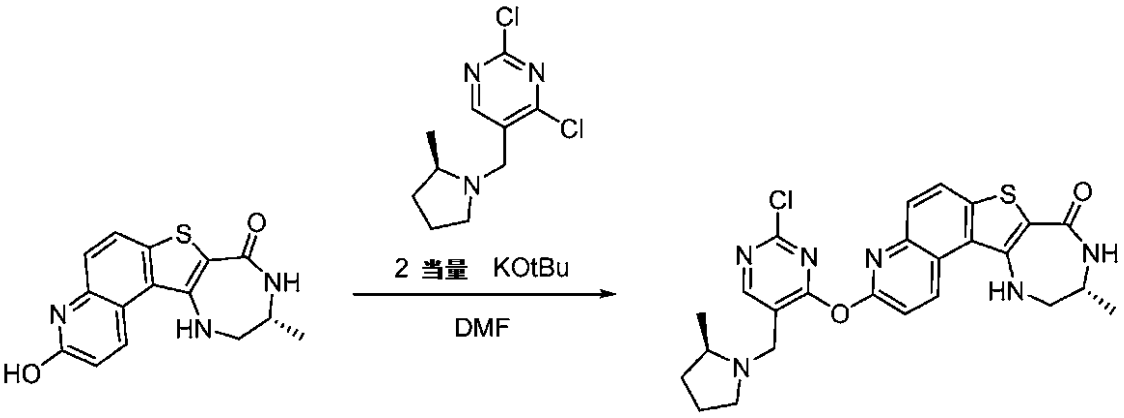
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９８）の合成

【０３９３】

ＩＮＴ－６（１７０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１７ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．１４ｍＬ、１．１４ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－６７（１７９．３ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（４０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９８（７８．９ｍｇ、２６．１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.20-8.14 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18-7.16 (m, 1H), 4.73 (s, 2H), 3.86-3.81 (m, 2H), 3.74-3.70 (m, 1H), 3.63-3.61 (m, 1H), 3.49-3.47 (m, 2H), 3.38-3.34 (m, 2H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.55-1.46 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 526.2.

実施例９９

【化２４４】



INT-6 **INT-81** **I-99**

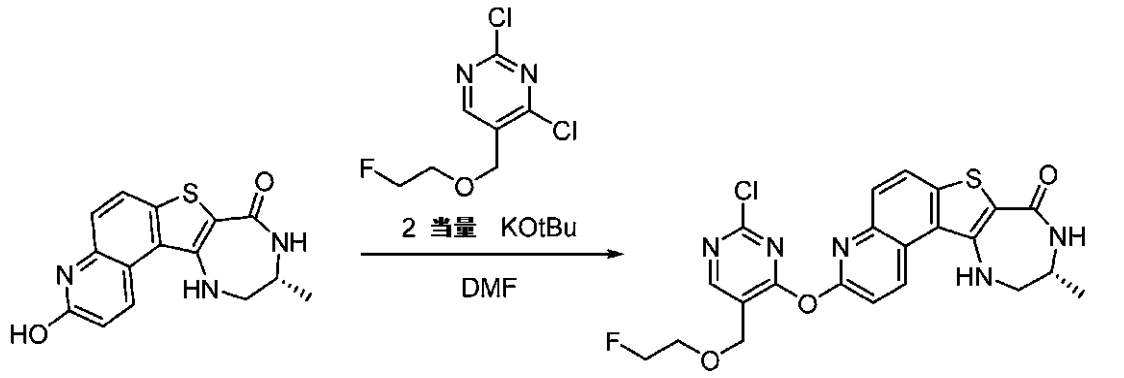
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（Ｒ）－２－メチルピロリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－９９）の合成

【０３９４】

ＩＮＴ－６（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．７ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得、反応物を１０分間撹拌した。ＩＮＴ－８１（９０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、反応物を室温で４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－９９（１６．５ｍｇ、９．３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23-8.09 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.02 (d, J = 14.8 Hz, 1H), 3.70-3.55 (m, 1H), 3.54-3.38 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.56-2.50 (m, 1H), 2.30-2.15 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.70-1.55 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 1H),1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H) MS m/z (M+H): 509.1.

実施例１００

【化２４５】



INT-6 **INT-65** **I-100**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（２－フルオロエトキシ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－

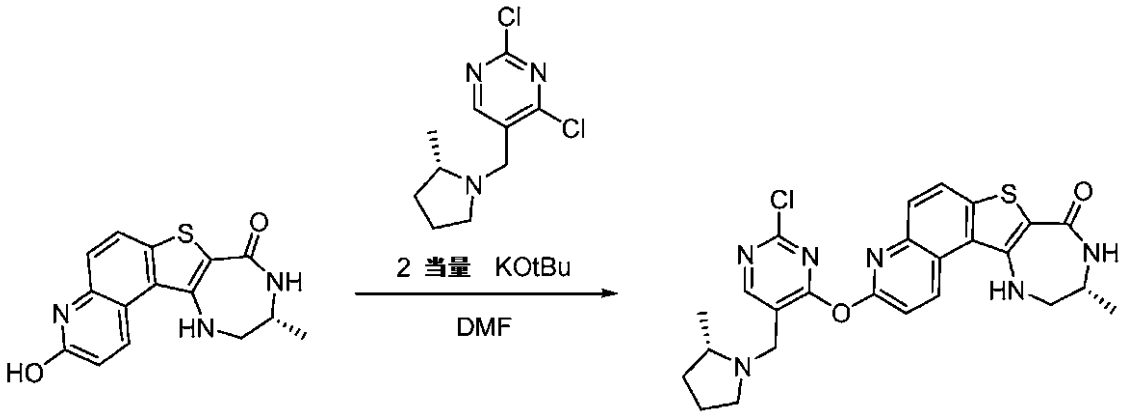
１００）の合成

【０３９５】

ＩＮＴ－６（４４４ｍｇ、１．４８ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（４０ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、３ｍＬ、３ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－６５（４００．６ｍｇ、１．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（６０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１００（１８７．５ｍｇ、２５．９％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.21-8.11 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18-7.14 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 4.70 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.54 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.90 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.80 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.62-3.46 (m, 3H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 488.0.

実施例１０１

【化２４６】



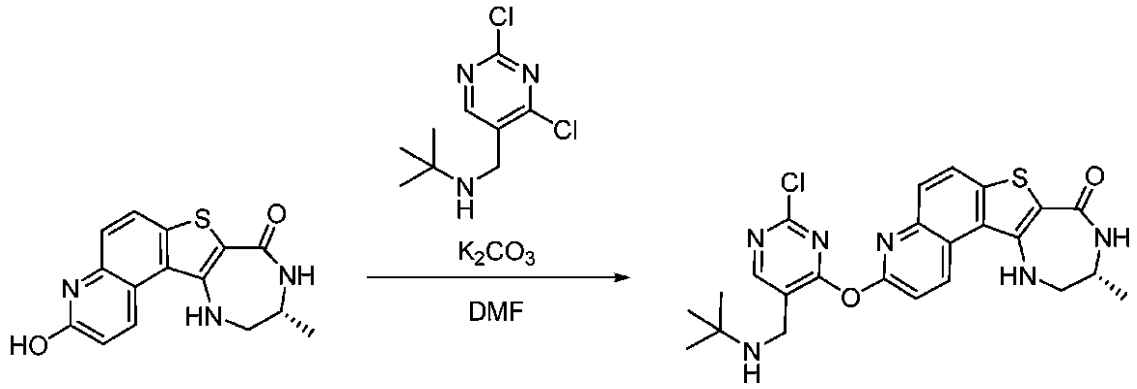
INT-6　　**INT-82**　　**I-101**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（Ｓ）－２－メチルピロリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０１）の合成

【０３９６】

ＩＮＴ－６（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．７ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得、反応物を１０分間撹拌した。ＩＮＴ－８２（１６４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で４時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１０１（３２．０ｍｇ、１８．１％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.33 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.23-8.09 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.68-7.55 (m, 1H), 7.20-7.10 (m, 1H), 4.02 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.54-3.37 (m, 3H), 3.05-2.90 (m, 1H), 2.56-2.50(m, 1H),2.30-2.15 (m, 1H), 2.00-1.85 (m, 1H), 1.71-1.55 (m, 2H), 1.40-1.22 (m, 1H),1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.09 (d, J = 6.0 Hz, 3H) MS m/z (M+H): 509.1.

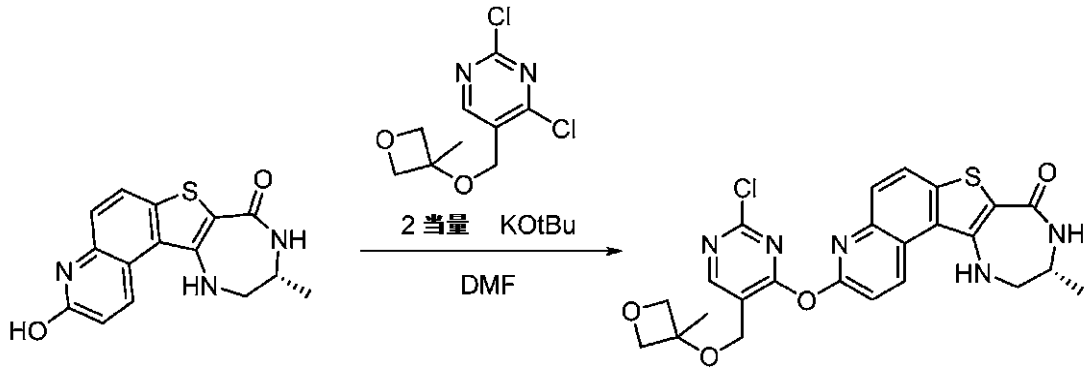
実施例１０２
【化２４７】



INT-6 **INT-88** **I-102**

（Ｒ）－３－（（５－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０２）の合成
【０３９７】
ＩＮＴ－６（７７ｍｇ、０．２５６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）懸濁液に、炭酸カリウム（２８３ｍｇ、２．０５０ｍｍｏｌ）を室温で追加した。混合物を排気によって脱気し、N_2（３×）を再充填した。混合物を１０分間かけて９０℃に加熱し、次いで、ＩＮＴ－８８（７８ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を、シリンジを介して追加した。９０℃で１時間後、反応が完了した。反応混合物をろ過し、水で希釈し、全反応塊を逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって直接精製して、黄色の固体としてＩ－１０２（１３６ｍｇ、０．２２３ｍｍｏｌ、収率８７％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.41 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.96 (br, 2H), 8.85 (s, 1H), 8.23 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (br, 1H), 4.36 (br, 2H) 3.80-3.48 (m, 4H), 1.42 (s, 9H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 497.1.

実施例１０３
【化２４８】



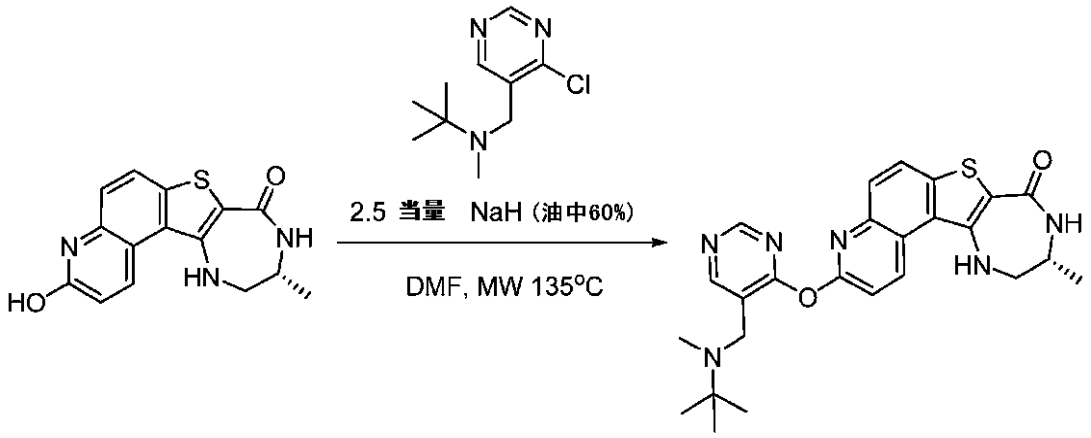
INT-6 **INT-61** **I-103**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（３－メチルオキセタン－３－イル）オキシ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０３）の合成
【０３９８】

ＩＮＴ－６（２５１ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．６８ｍＬ、１．６８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得、得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－６１（１９０ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１０３（５３．１ｍｇ、２７．９％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.37 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.21-8.13 (m, 2H), 7.87 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.18-7.15 (m, 1H), 4.67-4.65 (m, 4H), 4.37 (d, J = 6.0 Hz, 2H), 3.62-3.61 (m, 1H), 3.47-3.46 (m, 2H), 1.59 (s, 3H), 1.24-1.18 (m, 3H). MS m/z (M+H): 512.1.

実施例１０４

【化２４９】



INT-6 **INT-58** **I-104**

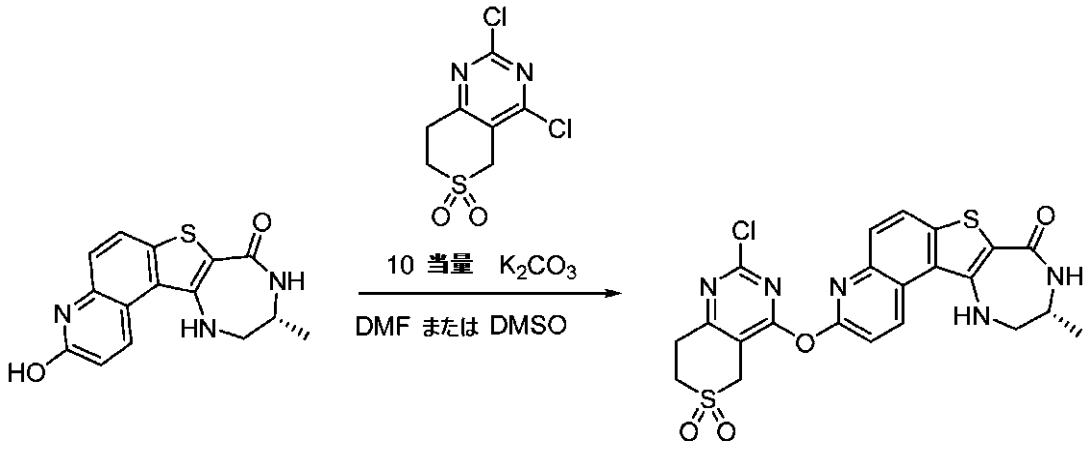
（Ｒ）－３－（（５－（（ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）アミノ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０４）の合成

【０３９９】

ＩＮＴ－６（１００ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌溶液に、ＮａＨ（３３ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、２時間撹拌した。ＩＮＴ－５８（８６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、次いで、マイクロ波照射下で７０分間かけて１３５℃に加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸エチル（５０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製して、黄色の固体としてＩ－１０４（２１．４ｍｇ、１３．３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.20-8.09 (m, 2H), 7.78 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.13-7.11 (m, 1H), 3.70-3.52 (m, 3H), 3.50-3.38 (s, 2H), 2.25-2.13 (m, 5H), 1.90-1.75 (m, 1H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 0.85 (d, J = 6.4 Hz, 6H). MS m/z (M+H): 477.2.

実施例１０５

【化２５０】



INT-6 **I-105**

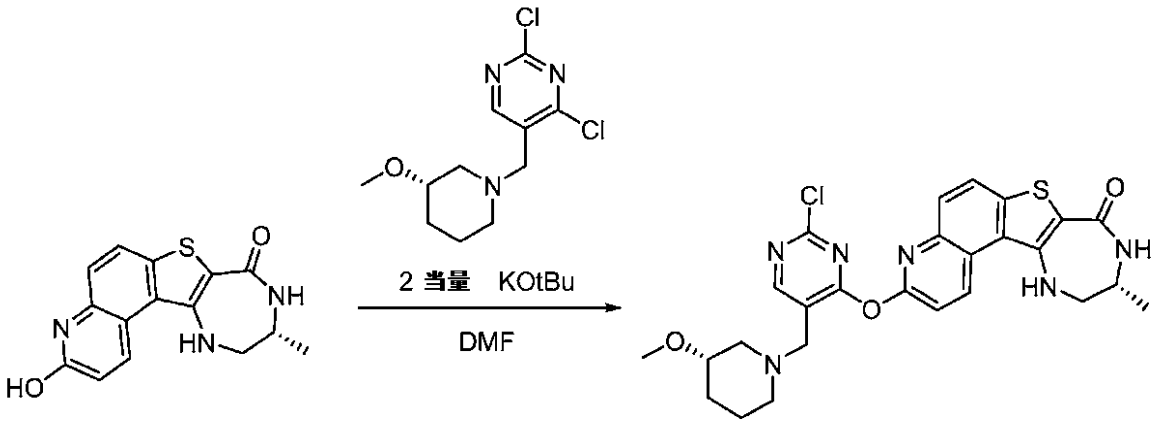
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－６，６－ジオキシド－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－チオピラノ［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０５）の合成

【０４００】

ＩＮＴ－６（５０ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）を１０ｍＬの乾燥ＤＭＦに懸濁し、容器を窒素でフラッシュした。炭酸カリウム（０．２３１ｇ、１．６７０ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を１０分間かけて９０℃に加温した。この混合物に、２，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロ－５Ｈ－チオピラノ［４，３－ｄ］ピリミジン６，６－ジオキシド（５１ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を９０℃でさらに１時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳによって反応が完了したと判断し、飽和NH_4Cl（水溶液）に注ぎ、ＤＣＭで３回抽出した。合わせたＤＣＭを硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、濃縮した。次いで、粗物質を逆相ＨＰＬＣによって精製して、Ｉ－１０５（４ｍｇ、７．７５μｍｏｌ、収率４．６４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.31 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 7.80 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 3.62 (t, J = 6.9 Hz, 2H), 3.57 (m, 1H), 3.38 (m, 4H), 1.12 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 516.0.

実施例１０６

【化２５１】



INT-6 **INT-85** **I-106**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（Ｓ）－３－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラ

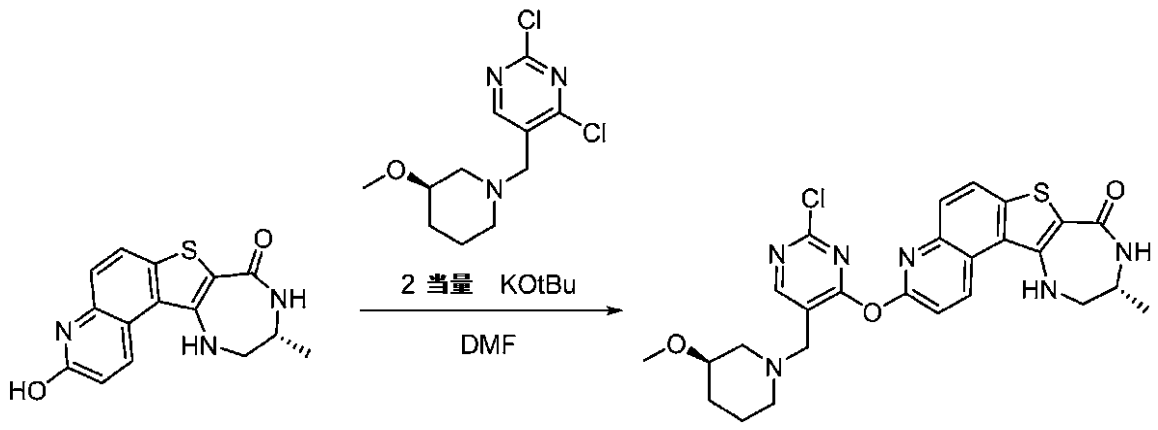
ヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０６）の合成

【０４０１】

ＩＮＴ－６（９０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（９ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．６ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－８５（１６６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１０６（４．０ｍｇ、２．５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 4H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H) , 1.86-1.89 (m, 1H) , 1.67-1.62 (m, 1H) , 1.45-1.36 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 4H). MS m/z (M+H): 539.2.

実施例１０７

【化２５２】



INT-6　　**INT-86**　　**I-107**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（Ｒ）－３－メトキシピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０７）の合成

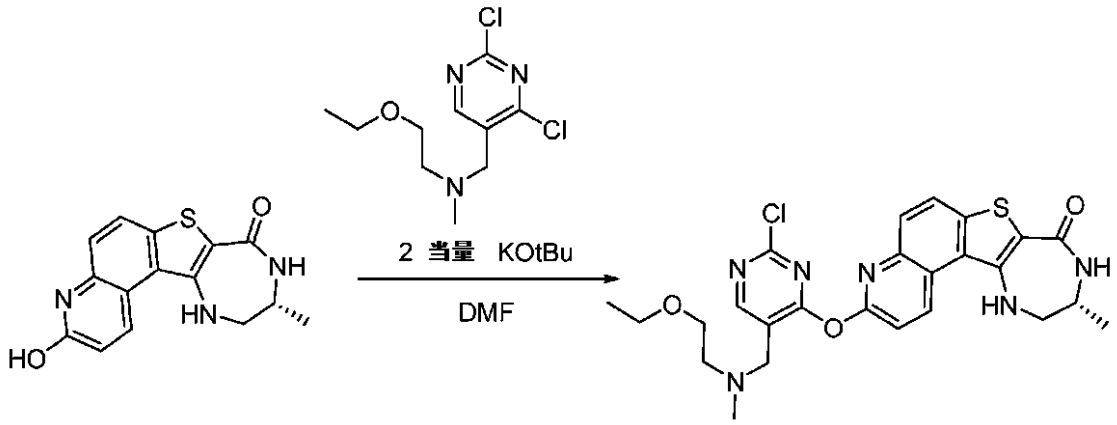
【０４０２】

ＩＮＴ－６（９０ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（９ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．６ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－８６（１６６ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１０７（５６．３ｍｇ、３３．６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.17-8.12 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 3.66 (s, 1H), 3.62-3.57 (m, 3H), 3.47-3.44 (m, 2H), 3.23-3.20 (m, 4H), 2.98-2.95 (m, 1H), 2.70-2.67 (m, 1H), 2.11-2.06 (m, 1H), 2.01-1.96 (m, 1H) , 1.86-1.89 (m, 1H) ,

1.67-1.62 (m, 1H) , 1.45-1.36 (m, 1H), 1.21-1.12 (m, 4H). MS m/z (M+H): 539.1.

実施例１０８

【化２５３】



INT-6 **INT-87** **I-108**

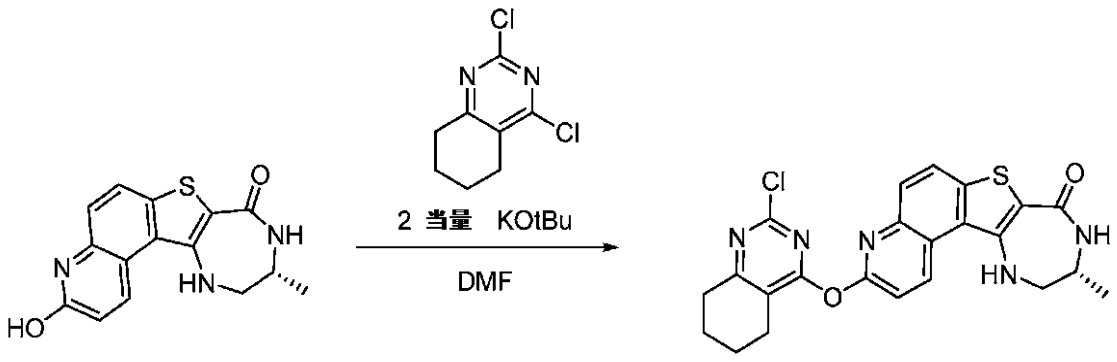
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（２－エトキシエチル）（メチル）アミノ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０８）の合成

【０４０３】

ＩＮＴ－６（４００ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ ＴＨＦ溶液、２．６７ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を０℃で追加して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－８７（２７１．４ｍｇ、１．３４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１０８（３６．９ｍｇ、１３．６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.17-8.11 (m, 2H), 7.83 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.13 (m, 1H), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 2.80-2.79 (m, 2H), 2.74-2.71 (m, 2H), 1.84-1.83 (m, 4H), 1.17 (d, J = 9.2 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 466.0.

実施例１０９

【化２５４】



INT-6 **I-109**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン－４－イル）オ

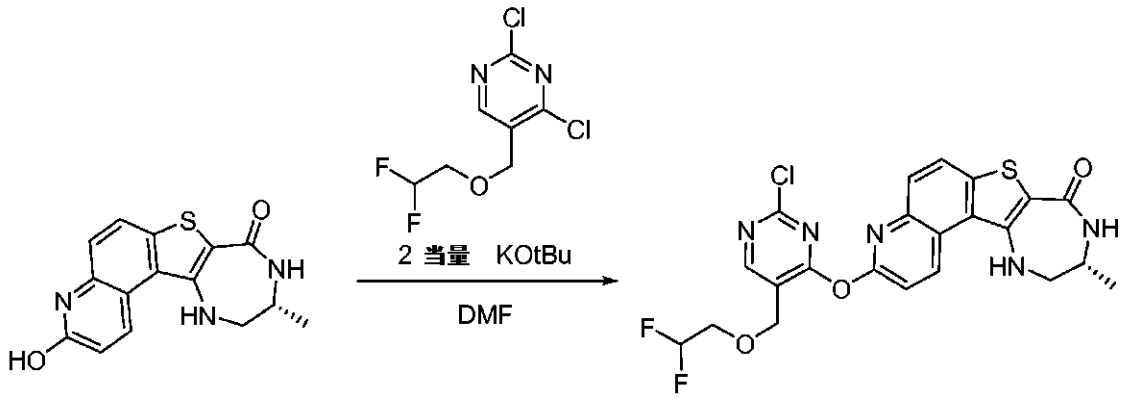
キシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１０９）の合成

【０４０４】

ＩＮＴ－６（３３９ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（２５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、２．２６ｍＬ、２．２６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。２，４－ジクロロ－５，６，７，８－テトラヒドロキナゾリン（２９９．１ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（５ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１０９（８７．４ｍｇ、２９．２％）を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.18-8.11 (m, 2H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.10-7.20 (m, 1H), 3.70 (s, 2H), 3.60-3.50 (m, 1H), 3.52-3.36 (m, 6H), 2.63-2.60 (m, 2H), 2.29 (s, 3H), 1.17 (d, J = 7.8 Hz, 3H), 1.06 (t, J = 7.8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 527.0.

実施例１１０

【化２５５】



INT-6　　INT-62　　I-110

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（２，２－ジフルオロエトキシ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１０）の合成

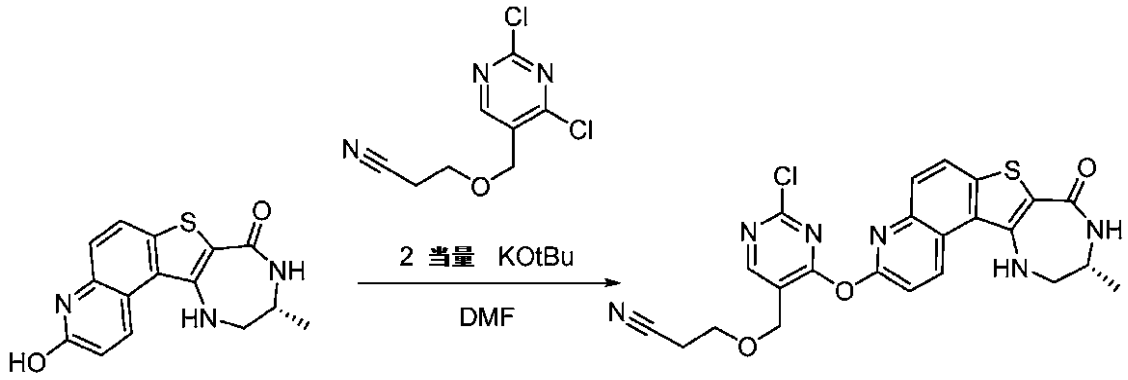
【０４０５】

ＩＮＴ－６（１５４．４ｍｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（３０ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．５ｍＬ、０．８８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－６２（１５０．４ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（４０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１１０（７０．０ｍｇ、２６．８％）を得た。^1H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.37 (br d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.13 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 7.86 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16 (br t, J = 4.8 Hz, 1H), 6.45-6.42 (m, 1H), 4.82 (s, 2H), 3.96-3.84 (m, 2H), 3.65-3.56 (m, 1H), 3.47 (t, J = 4.5

Hz, 2H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 506.0.

実施例１１１

【化２５６】



INT-6 **INT-68** **I-111**

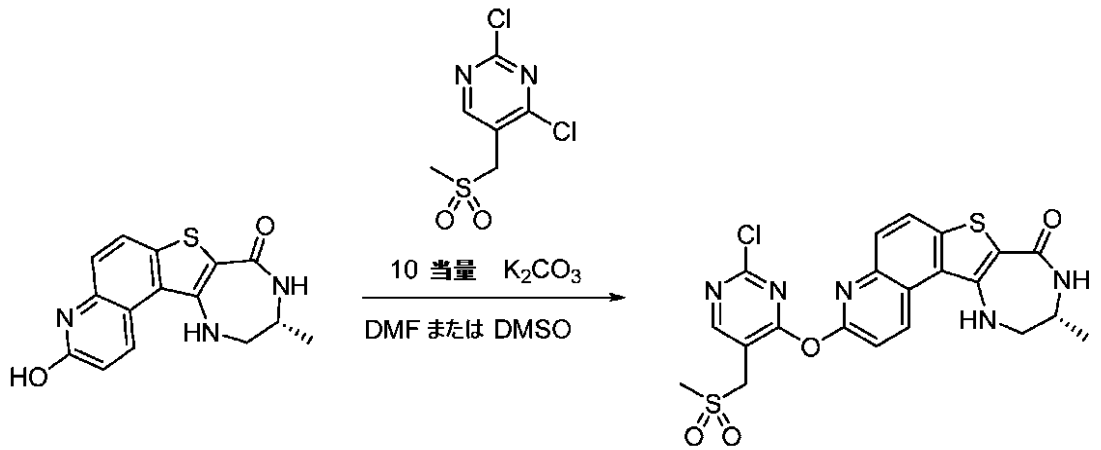
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－４－（（１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）オキシ）ピリミジン－５－イル）メトキシ）プロパンニトリル（Ｉ－１１１）の合成

【０４０６】

ＩＮＴ－６（１２０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１２ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．８ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－６８（１８６ｍｇ、０．８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１１１（５５．９ｍｇ、２７．６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.85 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.62 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.77 (t, J = 6.0 Hz, 2H)), 3.60-3.59 (m, 1H), 3.49-3.45 (m, 2H), 2.88-2.85 (m, 2H), 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 495.1.

実施例１１２

【化２５７】



INT-6 **INT-54** **I-112**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（メチルスルホニル）メチル）ピリミジン－４－イ

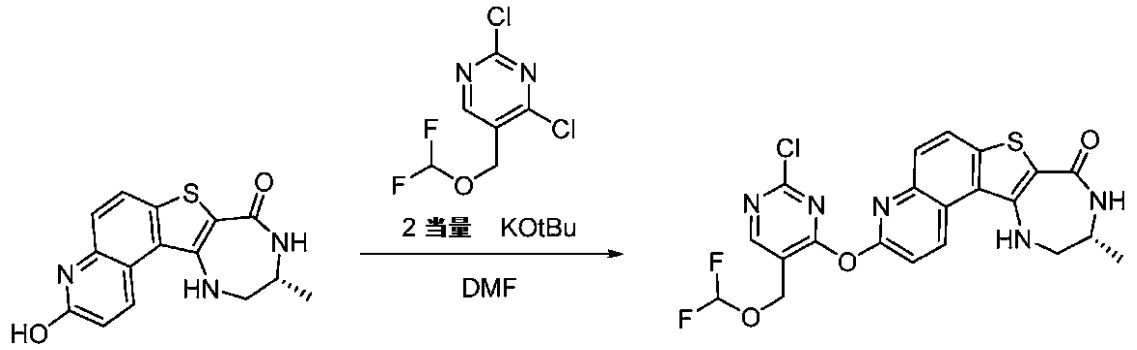
ル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１２）の合成

【０４０７】

ＩＮＴ－６（０．２０７ｇ、０．６９２ｍｍｏｌ）を２ｍＬの乾燥ＤＭＦに溶解し、K_2CO_3（０．９５６ｇ、６．９２ｍｍｏｌ）を追加した。反応物を５分間かけて９０℃に加温し、冷却し、ＩＮＴ－５４（０．２５０ｇ、１．０３８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ溶液を追加した。反応物を９０℃で３時間撹拌し、その時点で、反応が完了したと判断した。反応物を冷却し、過剰の塩基をろ過して除去した。粗反応混合物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、Ｉ－１１２（０．１０５ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ、収率３０％）を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (d, J = 8.2 Hz, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.18 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 4.75 (s, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 504.0.

実施例１１３

【化２５８】



INT-6 **INT-55** **I-113**

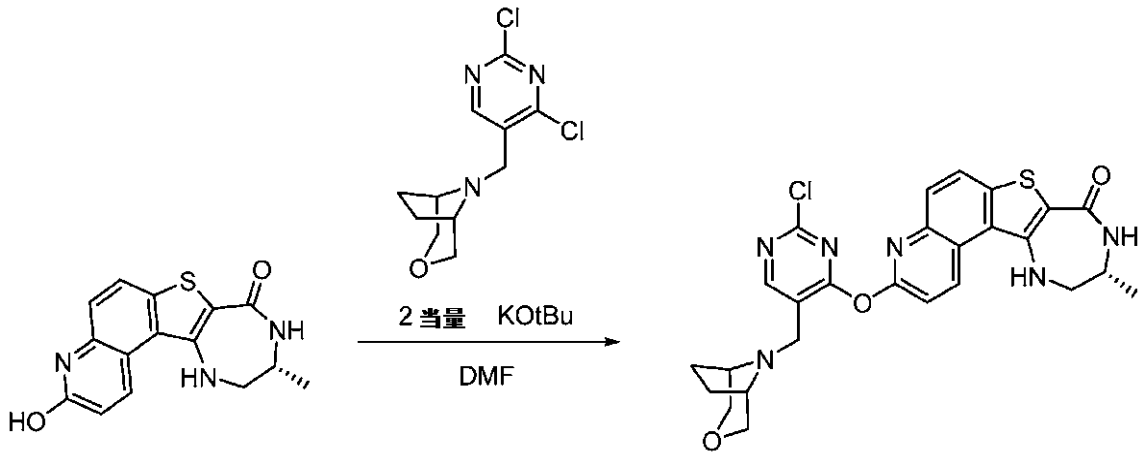
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（ジフルオロメトキシ）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１３）の合成

【０４０８】

ＩＮＴ－６（１０９．０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．６２ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－５５（１００．１ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）と水（１０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗製物をシリカゲル（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ　３０：１）に通して、黄色の固体としてＩ－１１３（１３．４ｍｇ、７．４８％）を得た。^1H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.18-8.09 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.13-6.62 (m, 2H), 5.09 (s, 2H), 3.57-3.56 (m, 1H), 3.50-3.49 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.0 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 492.2.

実施例１１４

【化２５９】



INT-6 **INT-83** **I-114**

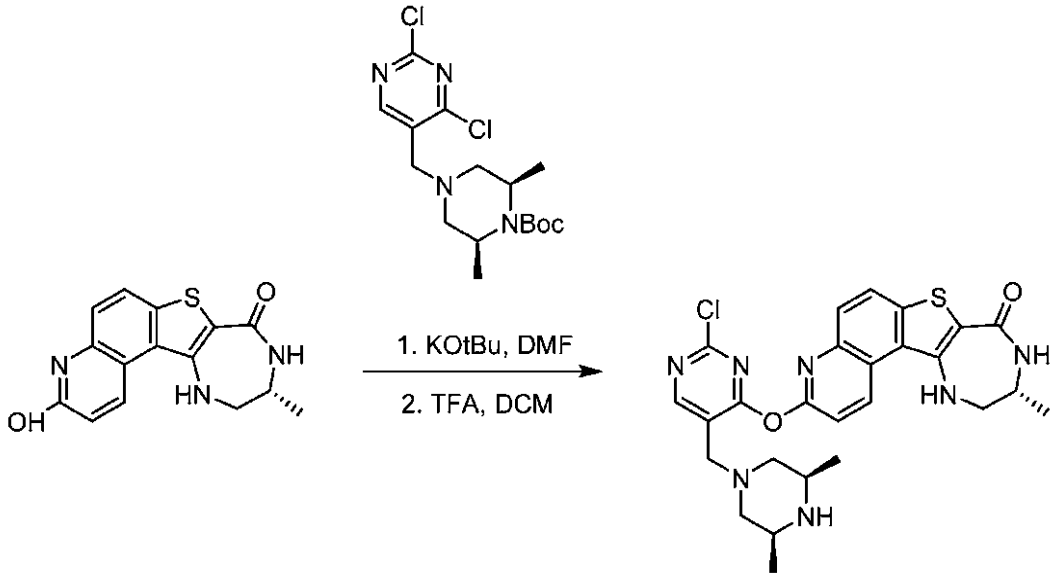
（Ｒ）－３－（（５－（（３－オキサ－８－アザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１４）の合成

【０４０９】

ＩＮＴ－６（１２０．０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１２ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．８ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－８３（１３１．９ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、反応物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（３０ｍＬ）と水（４０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（８０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、ジアステレオマーの混合物としてＩ－１１４（４０．９ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.31 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.15-8.08 (m, 2H), 7.80 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.12-7.09 (m, 1H), 3.58-3.54 (m, 5H), 3.45-3.39 (m, 4H), 3.11-3.09 (m, 2H), 1.94-1.90 (m, 2H), 1.76-1.72 (m, 2H), 1.15 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 537.0.

実施例１１５

【化２６０】



INT-6 **INT-84** **I-115**

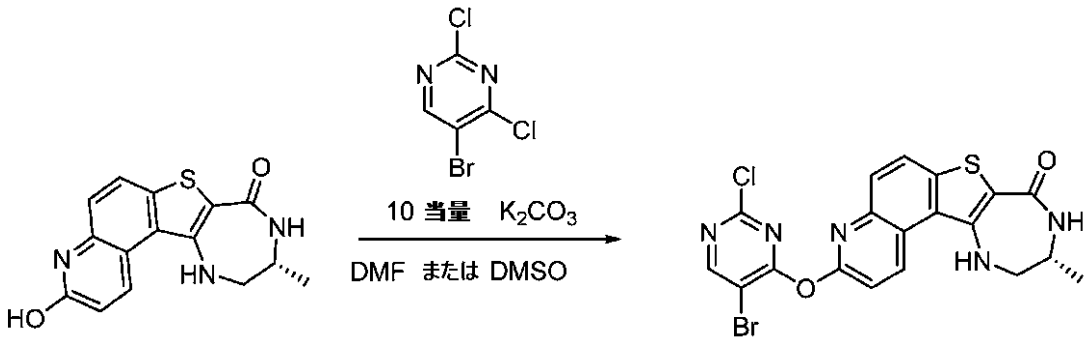
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（（３Ｒ，５Ｓ）－３，５－ジメチルピペラジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１５）の合成

【０４１０】

ＩＮＴ－６（２１５．３７ｍｇ、０．７２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０ｍＬ）撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液）（０．９６ｍＬ、０．９６０ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、反応物をこの温度で２０分間撹拌して、褐色の溶液を得た。次いで、ＩＮＴ－８４（３６０ｍｇ、０．９６ｍｍｏｌ）を反応混合物に０℃で追加し、室温に加温し、一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水層を酢酸エチル（３×５０ｍｌ）で抽出し、有機抽出物を２×２０ｍｌの飽和ブライン溶液で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、次いで、濃縮した。粗物質を、酢酸エチルで溶出するシリカゲルでろ過して、黄色の固体としてｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，６Ｓ）－４－（（２－クロロ－４－（（（Ｒ）－１０－メチル－８－オキソ－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－３－イル）オキシ）ピリミジン－５－イル）メチル）－２，６－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（１８０ｍｇ、２９％）を得た。この物質（１００．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）を溶解したＤＣＭに、ＴＦＡ（１．０ｍＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を室温で１分間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）によってクエンチし、続いて、酢酸エチル（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、真空下で濃縮した。シリカゲルの分取ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝４：１）によってさらに精製して、黄色の固体としてＩ－１１５（６７ｍｇ、６５．５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.20-8.12 (m, 2H), 7.82 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.58 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16-7.14 (m, 1H), 3.66-3.52 (m, 3H), 3.49-3.41 (m, 2H), 3.11-2.79 (m, 4H), 1.91-1.75 (m, 2H), 1.22-1.17 (m, 4H), 1.02 (d, J = 5.6 Hz, 6H). MS m/z (M+H): 538.1.

実施例１１６

【化２６１】



INT-6 **I-116**

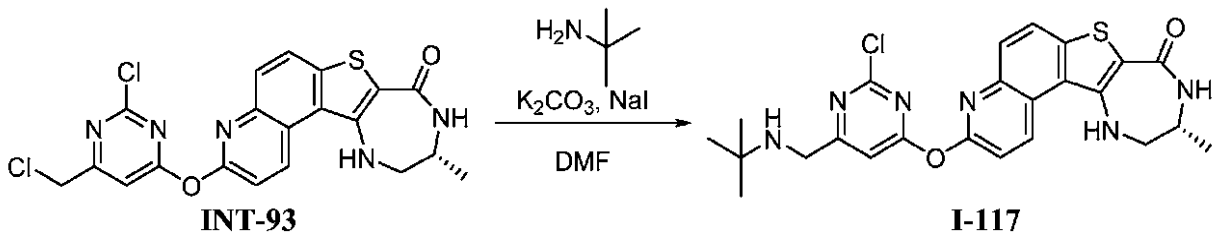
（Ｒ）－３－（（５－ブロモ－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１６）の合成

【０４１１】

ＩＮＴ－６（１．６ｇ、５．３４ｍｍｏｌ）を２０ｍＬの乾燥ＤＭＦに懸濁した。K_2CO_3（７．３９ｇ、５３．４ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を窒素でフラッシュした。反応物を１０分間かけて９０℃に加温し、冷却し、５－ブロモ－２，４－ジクロロピリミジン（１．５８３ｇ、６．９５ｍｍｏｌ）を追加した。反応物を再びさらに４時間かけて９０℃に加温した。反応物を冷却し、ろ過して、未溶解の塩基を除去し、次いで、水（２００ｍＬ）に注いだ。得られた沈殿物をろ過によって回収し、減圧下で乾燥して、黄色の固体としてＩ－１１６（１．９２２ｇ、３．９２ｍｍｏｌ、収率７３．３％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.39 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.21 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.87 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 5.5 Hz, 1H), 3.61 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H).

実施例１１７

【化２６２】



INT-93 **I-117**

（Ｒ）－３－（（６－（（ｔｅｒｔ－ブチルアミノ）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１７）の合成

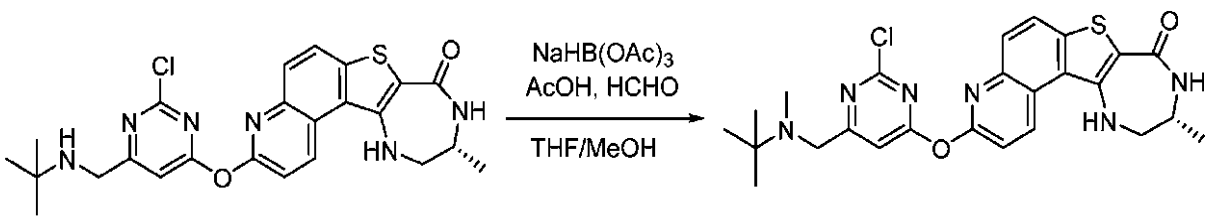
【０４１２】

ｔ－ブチルアミン（０．０１９ｍｌ、０．３６３ｍｍｏｌ）、ヨウ化ナトリウム（０．２７２ｇ、１．８１４ｍｍｏｌ）および（Ｒ）－ＩＮＴ－９３（０．１６７ｇ、０．３６３ｍｍｏｌ）を３ｍＬの乾燥ＤＭＦに溶解した。反応物を室温で８時間撹拌した。完了したら、反応物をろ過して過剰の塩を除去し、逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって直接精製して、Ｉ－１１７を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.10 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.82 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.16 (m, 1H), 4.39 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 3.59 (m, 1H), 3.44 (m, 2H),

1.33 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz). MS m/z (M+H): 484.1.

実施例１１８

【化２６３】



I-117 **I-118**

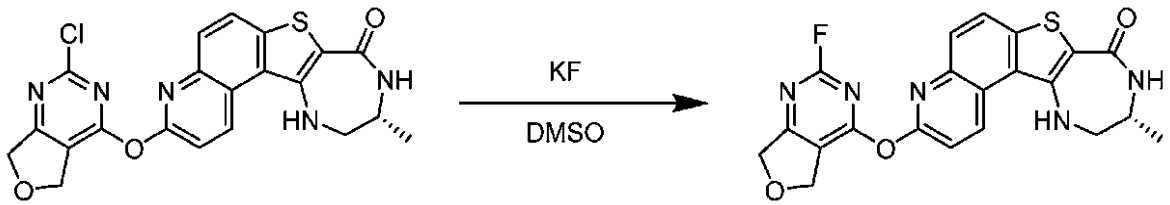
（Ｒ）－３－（（６－（（ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）アミノ）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１８）の合成

【０４１３】

Ｉ－１１７（０．０２５ｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（３７％水溶液）（０．０１１ｍｌ、０．１５１ｍｍｏｌ）を３ｍＬのＴＨＦ、１ｍＬのＭｅＯＨおよび０．１ｍＬの酢酸に溶解した。この混合物に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．０５３ｇ、０．２５２ｍｍｏｌ）を追加した。反応物を室温で２時間撹拌し、濃縮乾固し、３ｍＬのＤＭＳＯ　ｗ／１ｍＬのＨ$_2$Ｏに再溶解し、逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって直接精製して、Ｉ－１１８を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.62 (br, 1H), 9.40 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 8.7 Hz), 8.16 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.83 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.17 (br, 1H), 4.69 (d, J = 15.1 Hz, 1H), 4.27 (dd, J = 13.3 Hz, 8.7 Hz, 1H), 3.60 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.72 (d, J = 5.0 Hz, 3H), 1.41 (s, 9H), 1.17 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 511.1.

実施例１１９

【化２６４】



I-86 **I-119**

（Ｒ）－３－（（２－フルオロ－５，７－ジヒドロフロ［３，４－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１１９）の合成

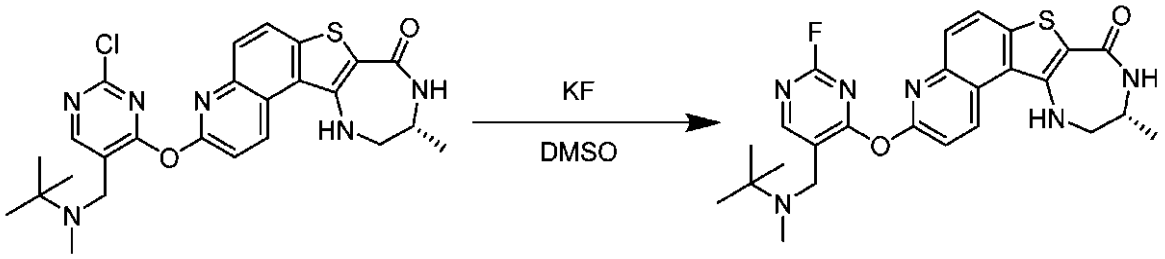
【０４１４】

Ｉ－８６（３０２ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１５ｍＬ）溶液に、ＫＦ（３８３．３ｍｇ、６．６ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた混合物を１１０℃で２時間撹拌した。反応物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－１１９（２４．４ｍｇ、８．４％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.38 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.20 (d, J = 9.0 Hz

, 1H), 8.14-8.12 (m, 1H), 7.86 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.15-7.10 (m, 1H), 5.04 (s, 4H), 3.68-3.55 (m, 1H), 3.47-3.42(m, 2H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 438.1.

実施例１２０

【化２６５】



I-80 **I-120**

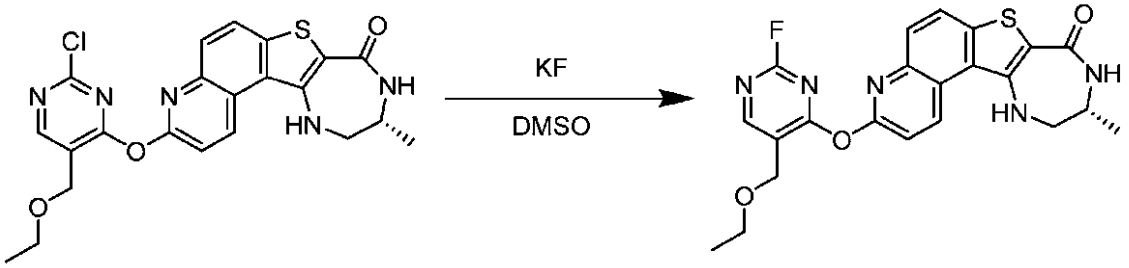
（Ｒ）－３－（（５－（（ｔｅｒｔ－ブチル（メチル）アミノ）メチル）－２－フルオロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２０）の合成

【０４１５】

Ｉ－８０（８０．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（６ｍＬ）溶液に、ＫＦ（９０．８ｍｇ、１．５７ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を１１０℃で２時間撹拌した。反応物を冷却し、次いで、酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－１２０（１０．４ｍｇ、１２．８％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.70 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.15-8.11 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 8.7 Hz, 1H) , 7.17-7.15 (m, 1H), 3.70-3.65 (m, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 2.18 (s, 3H), 1.19 (d, J = 6.3 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H). MS m/z (M+H): 495.2.

実施例１２１

【化２６６】



I-82 **I-121**

（Ｒ）－３－（（５－（エトキシメチル）－２－フルオロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２１）の合成

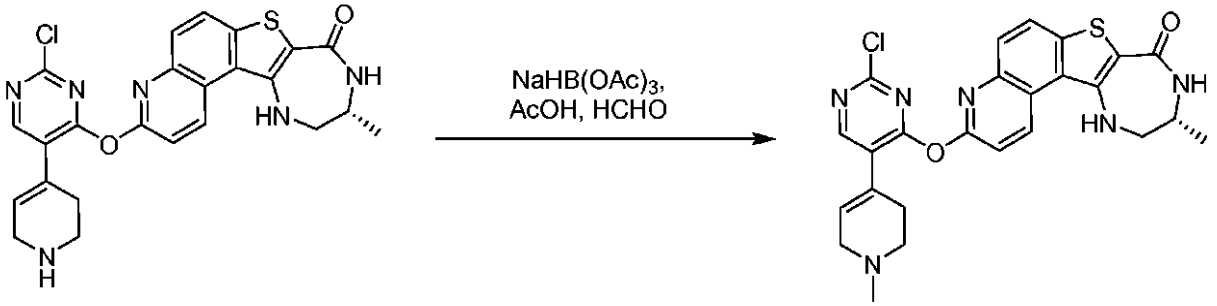
【０４１６】

Ｉ－８２（１８０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（１５ｍＬ）溶液に、ＫＦ（２２．２ｍｇ、３．８ｍｍｏｌ）を室温で追加した。得られた反応混合物を１１０℃で２時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（２０ｍＬ）と水（３０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（

５０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－１２１（４９．２ｍｇ、２６．９％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.33 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.09-8.07 (m, 1H), 7.86 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.64 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.14-7.05 (m, 1H), 4.67 (s, 1H), 3.64-3.62 (m, 3H), 3.47-3.41(m, 2H), 1.23-1.18 (m, 6H). MS m/z (M+H): 454.1.

実施例１２２

【化２６７】



INT-95 **I-122**

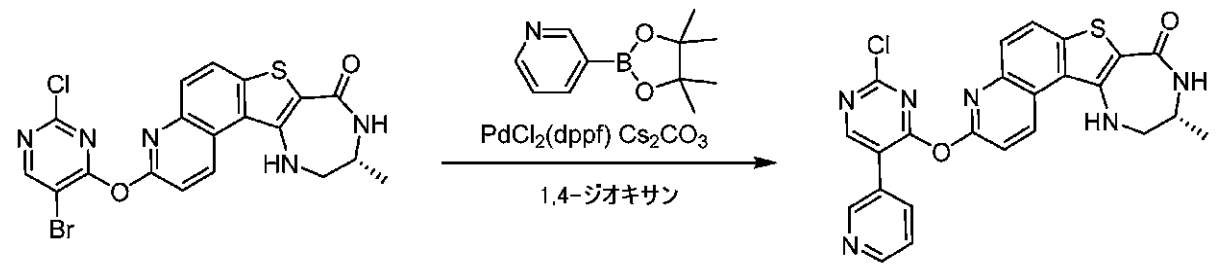
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（１－メチル－１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２２）の合成

【０４１７】

ＩＮＴ－９５のＴＨＦ（２ｍＬ）およびメタノール（１ｍＬ）溶液に、酢酸（１０．４５μｌ、０．１８３ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（０．０６８ｍＬ、０．９１３ｍｍｏｌ）（水中３７％）を追加した。１０分間撹拌した後、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（５８．０ｍｇ、０．２７４ｍｍｏｌ）を追加した。４０分後、反応混合物を０℃に冷却し、飽和$NaHCO_3$水溶液でクエンチし、ＤＣＭ－ＭｅＯＨ（４×、９：１）で抽出した。合わせた有機層をNa_2SO_4で脱水し、ろ過し、濃縮した。ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって精製して、Ｉ－１２２（９．０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、収率１９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.90 (br, 1H), 9.38 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22-8.17 (m, 2H), 7.86 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.18 (t, J = 5.3 Hz, 1H), 6.38 (s, 1H), 4.10-3.74 (m, 2H), 3.62-3.28 (m, 5H), 2.97-2.81 (m, 5H), 1.19 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 507.0.

実施例１２３

【化２６８】



I-116 **I-123**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（ピリジン－３－イル）ピリミジン－４－イル）オキ

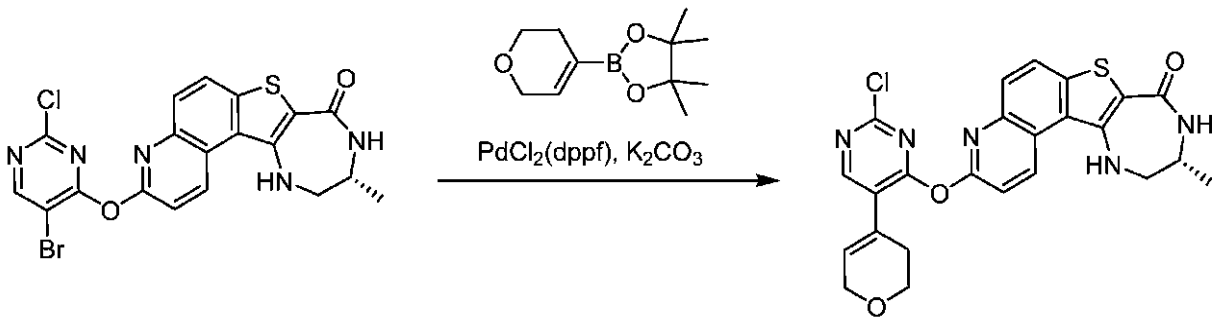
シ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２３）の合成

【０４１８】

Ｉ－１１６（３０．１ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（１．５ｍＬ）懸濁液に、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2・CH_2Cl_2（０．１２ｍＬ、５ｍｏｌ％、０．０２５Ｍ無水１，４－ジオキサン溶液）を室温で追加して、淡褐色のスラリー溶液を得た。３－（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（１５．２ｍｇ、０．０７４ｍｍｏｌ）の無水１，４－ジオキサン（０．２ｍＬ）溶液を、得られた溶液に追加し、続いて、Cs_2CO_3（０．１ｍＬ、１．０Ｍ水溶液）を追加した。得られた混合物を窒素で脱気し、シェーカー上、８０℃で一晩振盪した。室温に冷却し、溶媒を除去した後、残留物をＤＭＳＯ（３．０ｍＬ）に溶解し、ろ過した。ろ過した溶液を逆相ＨＰＬＣ（０．０１％ギ酸の水－CH_3CN溶液）によって精製して、黄色の固体として所望の生成物Ｉ－１２３（６．１ｍｇ、２０．６％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.97 (d, J = 1.8Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.66 (dd, J = 4.8, 1.8 Hz, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.16 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.13-8.14 (br, 1H),7.82 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.71 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.58 (dd, J = 8.2, 1.0 Hz, 1H), 7.17 (t, J = 5.7 Hz), 3.57-3.60 (m, 1H), 3.45-3.46 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.6Hz, 3H). MS m/z (M+H): 489.4.

実施例１２４

【化２６９】



I-116 **I-124**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２４）の合成

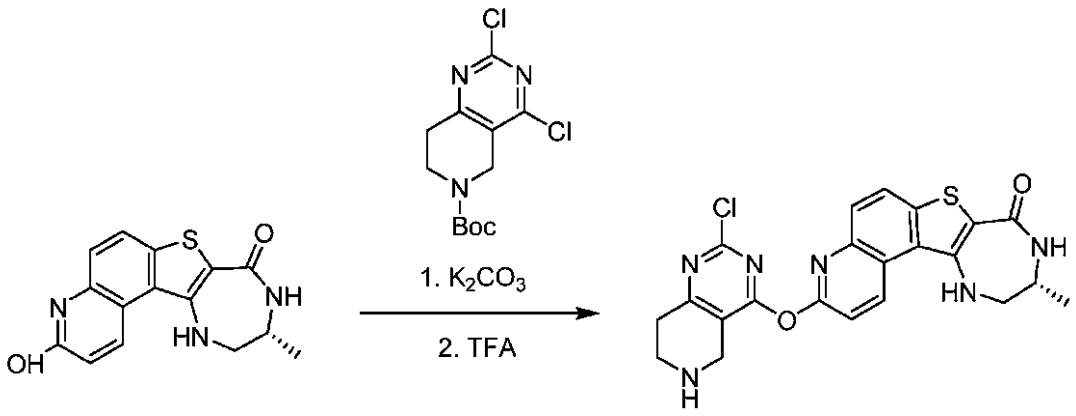
【０４１９】

Ｉ－１１６（１８０ｍｇ、０．３６７ｍｍｏｌ）、２－（３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１５４ｍｇ、０．７３３ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（０．０２７ｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）および炭酸カリウム（１５２ｍｇ、１．１００ｍｍｏｌ）を８ｍＬの乾燥ＤＭＦに溶解し、排気／超音波処理（２×）によって脱気した（アルゴンを毎回再充填した）。次いで、反応物を、撹拌しながら８５℃に加温した。ＬＣ／ＭＳによって反応が完了したと判断したら、混合物を冷却し、水に注ぎ、ＤＣＭで３回抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、濃縮した。得られた残留物を逆相ＨＰＬＣによって精製して、Ｉ－１２４（１６ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、収率８．８４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 9.34 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 9.34 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.65 (d, J = 11 Hz, 1H), 7.17 (br, 1H), 6.43 (s, 1H), 4.23 (m, 1H), 4.06 (m, 1H), 3.79 (t, J = 6.0 Hz, 1H), 3.60 (t, J = 5.5 Hz

, 1H), 3.45 (m, 1H), 2.03 (m, 1H), 1.19 (d, J = 6.6Hz, 3H).

実施例１２５

【化２７０】



INT-6 **I-125**

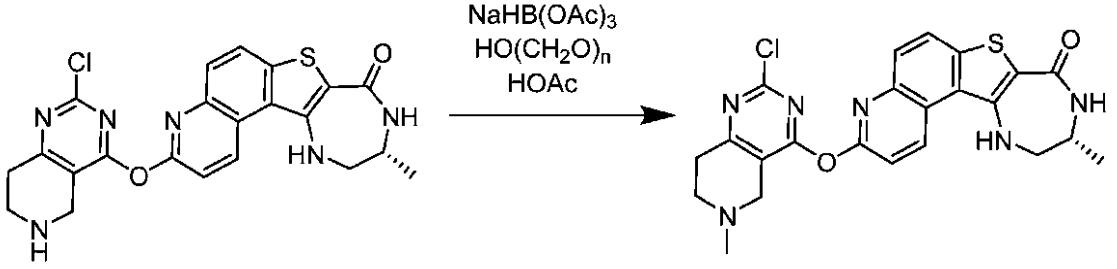
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２５）の合成

【０４２０】

ＩＮＴ－６（５０ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）を１０ｍＬの乾燥ＤＭＦに懸濁し、窒素でフラッシュした。炭酸カリウム（０．２３１ｇ、１．６７０ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を９０℃で１０分間撹拌した。この混合物に、ｔｅｒｔ－ブチル２，４－ジクロロ－７，８－ジヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－６（５Ｈ）－カルボキシレート（６１ｍｇ、０．２００ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を９０℃でさらに１時間撹拌した。ＬＣ／ＭＳによって反応が完了したと判断したら、混合物を飽和NH_4Clに注ぎ、ＤＣＭで３回抽出した。合わせたＤＣＭ抽出物を硫酸ナトリウムで脱水し、ろ過し、シリカ上に濃縮した。次いで、粗物質を、０～３０％ＭｅＯＨのＥｔＯＡｃ溶液の勾配を使用するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。生成物含有画分を合わせ、濃縮し、次いで、得られた残留物をＴＦＡ（１．１６２ｍｌ、１５．０８ｍｍｏｌ）に溶解し、室温で１時間撹拌した。完了したら、反応物を濃縮し、３ｍＬのNH_4OH（水溶液）で処理し、得られた固体をろ過によって単離し、水で洗浄し、高真空下で乾燥して、黄色の固体（６８ｍｇ、収率８７％）としてＩ－１２５を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.40 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 9.53 (br, 1H), 8.22 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 4.1 Hz, 1H), 7.85 (d, J = 9.2 Hz, 1H) 7.18 (br, 1H), 4.45 (br, 1H), 3.62 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.46 (m, 2H), 3.12 (t, J = 6.4 Hz, 1H), 2.54 (s, 3H), 1.19 (d, 6.4 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 466.6.

実施例１２６

【化２７１】



I-125 **I-126**

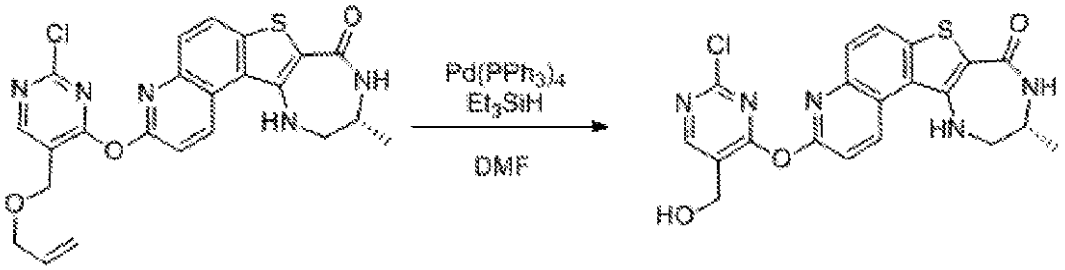
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２６）の合成

【０４２１】

Ｉ－１２５（０．１ｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）を３ｍＬの１：２ＭｅＯＨ－ＴＨＦ混合物に溶解した。酢酸（０．０２５ｍｌ、０．４２８ｍｍｏｌ）およびホルムアルデヒド（０．０８０ｍｌ、１．０７１ｍｍｏｌ）を追加し、反応物を１０分間撹拌し、次いで、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（０．１３６ｇ、０．６４２ｍｍｏｌ）を追加した。反応物を室温でさらに１時間撹拌した。完了したら、反応物を１ｍＬの水で希釈し、濃縮し、得られた残留物を４ｍＬのＤＭＳＯに溶解し、逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．１％ＴＦＡ）によって直接精製して、Ｉ－１２６（０．０５ｇ、収率４９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d6): δ 9.36 (d, J = 11.4 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 8.7Hz, 1H), 7.83 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.52 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.65 (br, 2H), 3.75 (m, 3H), 3.59 (m, 2H), 3.20 (s, 3H), 1.32 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 480.8.

実施例１２７

【化２７２】



INT-96 **I-127**

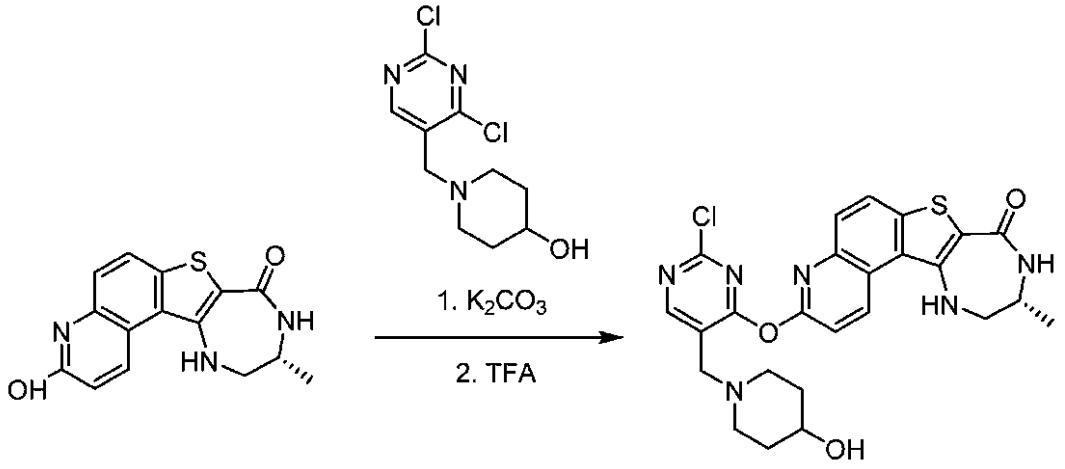
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（ヒドロキシメチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２７）の合成

【０４２２】

ＩＮＴ－９６（６０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）のジメチルホルムアミド（２．０ｍＬ）溶液に、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（１４．４ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）およびトリエチルシラン（７２．４ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を室温で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を水（４．０ｍＬ）で希釈し、１０％メタノール／ジクロロメタン（２×１０ｍＬ）で抽出した。有機層を水（５ｍＬ）で洗浄し、続いて、飽和ブライン溶液（５ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮した。得られた粗物質を分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１２７（２２ｍｇ、４０％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 1.18 (d, J= 6.8 Hz, 3H), 3.46 (br s, 1H), 3.60 (br s, 1H), 4.68 (s, 2H), 5.66 (br s, 1H), 7.15 (t, J= 5.2 Hz, 1H), 7.60 (d, J= 9.2 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 9.35 (d, J = 8.8 Hz, 1H). MS m/z (M+H): 442.4.

実施例１２８

【化２７３】



INT-6 **INT-97** **I-128**

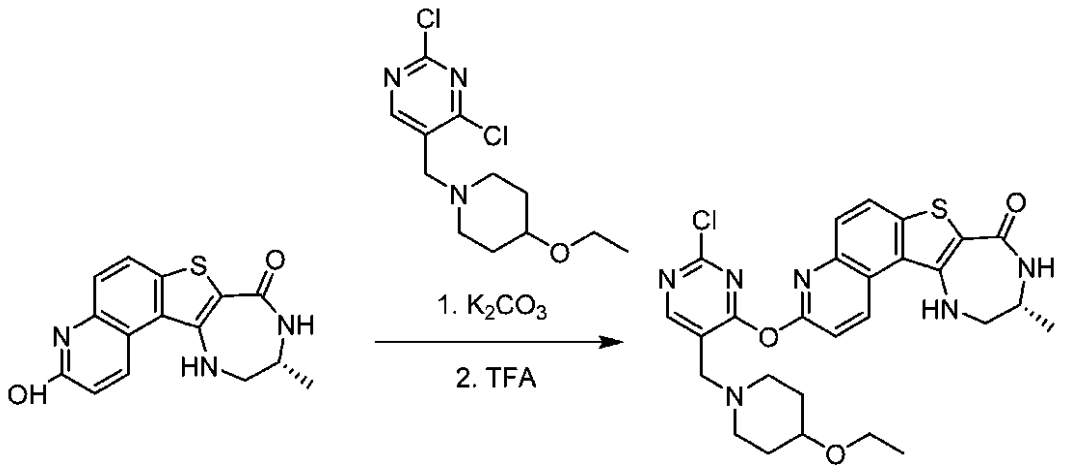
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２８）の合成

【０４２３】

ＩＮＴ－６（１５０．０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（７．５ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．６ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－９７（１４４．５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１０ｍＬ）と水（２０ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１２８（３０ｍｇ、１１．４％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.19-8.12 (m, 2H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 2.4 Hz, 1H), 4.56 (d, J = 4.2 Hz, 1H), 3.63 (s, 3H), 3.47-3.45 (m, 3H), 2.81-2.71 (m, 2H), 2.30-2.11 (m, 2H), 1.75-1.65 (m, 2H), 1.46-1.40 (m, 2H), 1.19 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 525.0.

実施例１２９

【化２７４】



INT-6 **INT-98** **I-129**

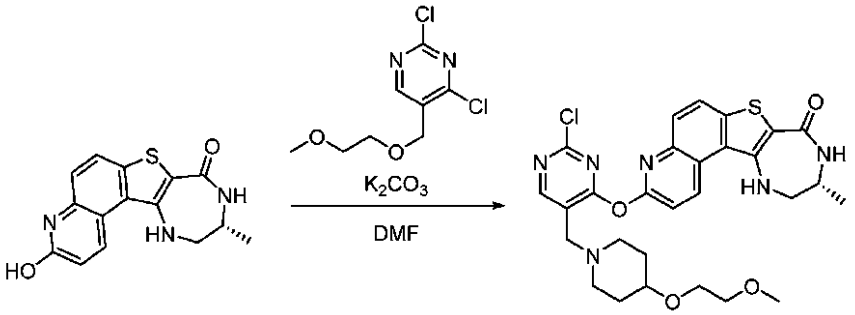
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（４－エトキシピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１２９）

【０４２４】

ＩＮＴ－６（１３１．０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）の無水ＤＭＦ（１１ｍＬ）撹拌懸濁液に、ｔ－ＢｕＯＫ（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．７２ｍＬ、０．７２ｍｍｏｌ）を０℃で滴下して、褐色の溶液を得た。得られた溶液をこの温度でさらに０．５時間撹拌した。ＩＮＴ－９８（１２８．０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）溶液を上記溶液に滴下し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を酢酸エチル（１５ｍＬ）と水（１５ｍＬ）とに分け、有機層を分離し、水層を酢酸エチル（２×１５ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、有機層を分離し、Na_2SO_4で脱水し、ろ過し、減圧下で濃縮した。分取ＨＰＬＣによって精製して、黄色の固体としてＩ－１２９（４９．８ｍｇ、２０．４％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6): δ 9.89 (brs, 1H), 9.39 (d, J = 4.5 Hz, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.23-8.14 (m, 2H), 7.88 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.20-7.05 (m, 1H), 4.68-4.43 (m, 2H), 3.80-3.63 (m, 2H), 3.60-3.44 (m, 6H), 3.26-3.03 (m, 2H), 2.27-2.17 (m, 1H), 2.16-1.88 (m, 2H), 1.76-1.56 (m, 1H), 1.21 (d, J = 6.0 Hz, 3H), 1.19-1.02 (m, 3H). MS m/z (M+H): 553.

実施例１３０

【化２７５】



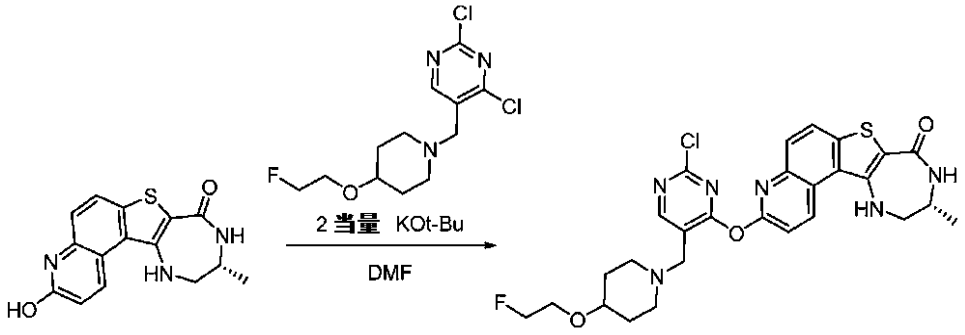
INT-6　　**INT-99**　　**I-130**

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（４－（２－メトキシエトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１３０）の合成

【０４２５】

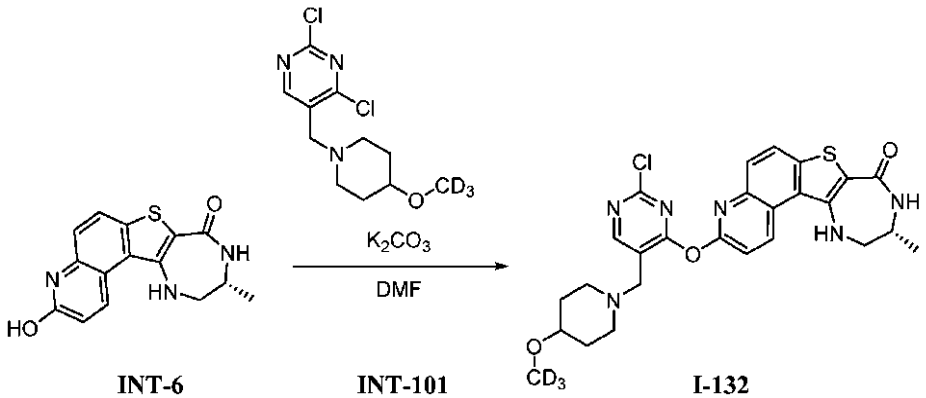
ＩＮＴ－６（１３５．６ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（６２５．９ｍｇ、４．５ｍｍｏｌ）を室温で追加し、９０℃で１０分間撹拌した。得られた混合物に、ＩＮＴ－９９（１４５．０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を９０℃で追加した。得られた反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（１５．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗製物を逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．０５％NH_4HCO_3）によって精製して、黄色の固体としてＩ－１３０（１４．５ｍｇ、６％）を得た。^{1}H NMR (300 MHz, DMSO-d_6) δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.63-3.52 (m, 3H), 3.52-3.39 (m, 7H), 3.23 (s, 3H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.84-1.81 (m, 2H), 1.50-1.44 (m, 2H), 1.20 (d, J = 5.4 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 583.4.

実施例１３１
【化２７６】



INT-6　　INT-100　　I-131

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（４－（２－フルオロエトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１３１）の合成
【０４２６】
ＩＮＴ－６（５４．４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）のＤＭＦ）（１０ｍＬ）溶液に、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１Ｍ　ＴＨＦ溶液、０．４ｍＬ、０．４ｍｍｏｌ）を０℃で追加し、１０分間撹拌した。得られた混合物に、ＩＮＴ－１００（５６．０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）を０℃で追加した。得られた反応混合物を２５℃で一晩撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（１５．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×１０ｍＬ）で抽出し、ブライン溶液（３０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗製物を逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．０５％NH_4HCO_3）によって精製して、黄色の固体としてＩ－１３１（１９．３ｍｇ、１９％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.57 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 4.41 (t, J = 3.9 Hz, 1H), 3.68 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.64 (s, 3H), 3.58 (t, J = 4.2 Hz, 1H), 3.47-3.43 (m, 2H), 3.36-3.33 (m, 1H), 2.78-2.75 (m, 2H), 2.27-2.20 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.50-1.47 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 571.0.
実施例１３２
【化２７７】



INT-6　　INT-101　　I-132

（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（４－（メトキシ－ｄ３）ピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キ

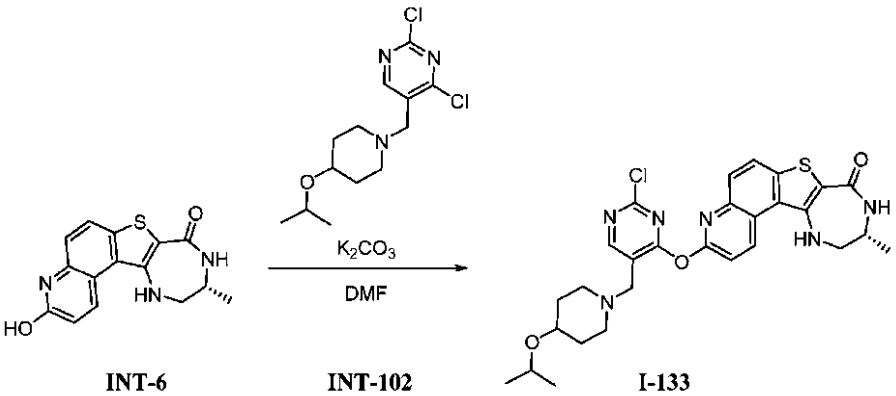
ノリン－８－オン（Ｉ－１３２）の合成

【０４２７】

ＩＮＴ－６（１０７．２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１５ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（４９５．０ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）を室温で追加し、９０℃で１０分間撹拌した。得られた混合物に、ＩＮＴ－１０１（１００．０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）を９０℃で追加した。得られた反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（３０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗製物を逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．０５％NH_4HCO_3）によって精製して、黄色の固体としてＩ－１３２（７．６ｍｇ、４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.18 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 3.64-3.53 (m, 3H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.28-3.17 (m, 1H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.87-1.83 (m, 2H), 1.47-1.44 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 542.0.

実施例１３３

【化２７８】



INT-6　　INT-102　　I-133

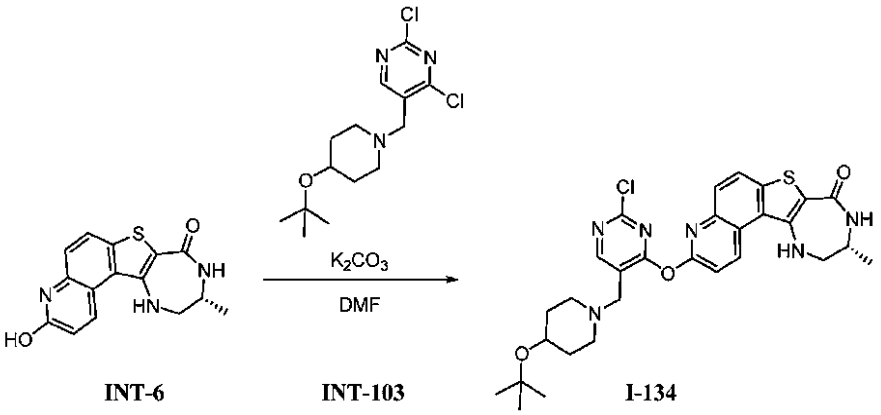
（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（４－イソプロポキシピペリジン－１－イル）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１３３）の合成

【０４２８】

ＩＮＴ－６（１４７．６ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３０．０ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（６８１．５ｍｇ、５．０ｍｍｏｌ）を室温で追加し、９０℃で１０分間撹拌した。得られた混合物に、ＩＮＴ－１０２（１５０．０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を９０℃で追加した。得られた反応混合物を９０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（３０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗製物を逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．０５％NH_4HCO_3）によって精製して、黄色の固体としてＩ－１３３（２４．２ｍｇ、１０．２％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.67 (br, 1H), 8.17 (d, J= 9.0 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H),, 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.59 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.70-3.63 (m, 4H), 3.53-3.47 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 2.78-2.74 (m, 2H), 2.26-2.19 (m, 2H), 1.79-1.63 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.05 (d, J = 6.0 Hz, 6 H). MS m/z (M+H): 567.1.

実施例１３４

【化２７９】



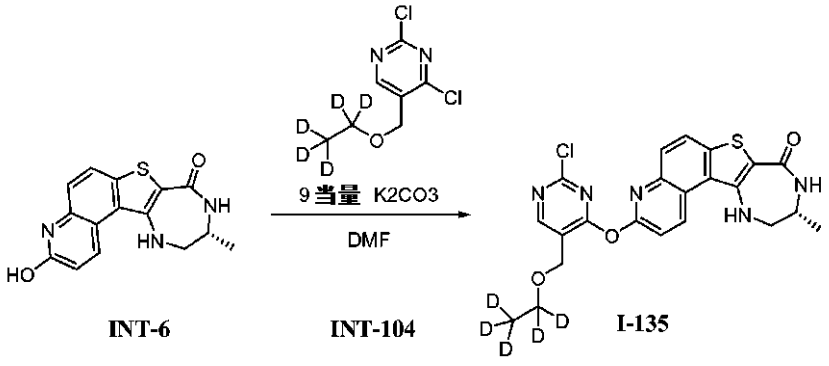
（Ｒ）－３－（（５－（（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシ）ピペリジン－１－イル）メチル）－２－クロロピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１３４）の合成

【０４２９】

ＩＮＴ－６（１５８．０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２０ｍＬ）溶液に、炭酸カリウム（８２８．０ｍｇ、６．０ｍｍｏｌ）を９０℃で追加し、１０分間撹拌した。得られた混合物に、ＩＮＴ－１０３（１６８．０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を追加し、９０℃で１時間撹拌した。完了後、反応混合物を氷冷水（３０．０ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（２×２０ｍＬ）で抽出し、ブライン溶液（５０ｍＬ）で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで脱水し、減圧下で濃縮して、粗物質を得た。粗製物を逆相分取ＨＰＬＣ（１０～９５％ＭｅＣＮ／水、０．０５％NH_4HCO_3）によって精製して、黄色の固体としてＩ－１３４（１１．７ｍｇ、４％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.35 (d, J = 9.3 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.18 (d, J= 8.7 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 7.84 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 7.15 (t, J = 4.8 Hz, 1H), 3.68-3.55 (m, 3H), 3.54-3.40 (m, 3H), 2.76-2.73 (m, 2H), 2.27-2.24 (m, 2H), 1.69-1.63 (m, 2H), 1.44-1.41 (m, 2H), 1.20 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.13 (s, 9H). MS m/z (M+H): 581.2.

実施例１３５

【化２８０】



（Ｒ）－３－（（２－クロロ－５－（（エトキシ－ｄ５）メチル）ピリミジン－４－イル）オキシ）－１０－メチル－９，１０，１１，１２－テトラヒドロ－８Ｈ－［１，４］ジアゼピノ［５’，６’：４，５］チエノ［３，２－ｆ］キノリン－８－オン（Ｉ－１３５）の合成

【０４３０】

ＩＮＴ－６（６６ｍｇ、０．２２０ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（３．０ｍＬ）懸濁液に、炭酸カリウム（２７４ｍｇ、１．９８０ｍｍｏｌ）を追加し、得られた混合物を９０℃で１０

分間撹拌した。ＩＮＴ－１０４（５６ｍｇ、０．２６４ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（２．０ｍＬ）溶液を追加した。得られた反応混合物を９０℃で４時間撹拌した。完了後、反応混合物をろ過し、ろ液を減圧下で濃縮した。得られた粗物質を、１％～１５％ＭｅＯＨ－ＥｔＯＡｃ勾配で溶出するシリカゲルカラムフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、黄色の固体としてＩ－１３５（６８ｍｇ、収率６５％）を得た。^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6): δ 9.34 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.69 (s, 1H), 8.17 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.14 (d, J = 4.6 Hz, 1H), 7.84 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.61 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.16 (t, J = 5.0 Hz, 1H), 4.63 (s, 2H), 3.56-3.60 (m, 1H), 3.40-3.47 (m, 2H), 1.16 (d, J = 6.9 Hz, 3H). MS m/z (M+H): 475.1.

【０４３１】

生物学的実施例

ＭＫ２の選択的阻害剤として提供される化合物の生物学的活性を測定するために使用したインビトロアッセイを以下に記載する。

【０４３２】

実施例１３６

化合物の効力の評価のためのマイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性化プロテインキナーゼ２　Ｏｍｎｉａ（登録商標）アッセイ：

以下のプロトコールには、ｐ３８α活性化マイトジェン活性化プロテインキナーゼ活性化プロテインキナーゼ２（ＭＡＰＫＡＰ－Ｋ２またはＭＫ２）酵素に対する化合物の効力を測定するために最適化された連続観測キナーゼアッセイが記載されている。このアッセイのさらなる詳細は、以下のＵＲＬ：ｈｔｔｐ：／／ｔｏｏｌｓ．ｌｉｆｅｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ．ｃｏｍ／ｃｏｎｔｅｎｔ／ｓｆｓ／ｍａｎｕａｌｓ／ｏｍｎｉａ＿ｋｉｎａｓｅ＿ａｓｓａｙ＿ｍａｎ．ｐｄｆのウェブサイトで、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ，Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡによって記載されている。

【０４３３】

使用した［試薬］：

［ＭＫ－２］＝０．４ｎＭ，

［ＡＴＰ］＝１０μＭおよび

［ＳＴ３－Ｓｏｘ］＝１０μＭ（$ATP^{app}K_M$＝１０μＭ）

【０４３４】

簡潔に言えば、２０ｍＭ Ｔｒｉｓ、ｐＨ７．５、５ｍＭ $MgCl_2$、１ｍＭ ＥＧＴＡ、５ｍＭ β－グリセロリン酸、５％グリセロール（１０×ストック、ＫＢ００１Ａ）および０．２ｍＭ ＤＴＴ（ＤＳ００１Ａ）からなる１×キナーゼ反応緩衝液中で、ＭＫ２（ＰＶ３３１７、Ｌｉｆｅ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓ製）、１．１３ＸＡＴＰ（ＡＳ００１Ａ）およびＳｏｘ結合ペプチド基質Ｓ／Ｔ３－Ｓｏｘ（ＫＺＮ１０３１）の１０×ストック溶液を調製した。Ｃｏｒｎｉｎｇ（＃３５７４）３８４ウェル白色非結合表面マイクロタイタープレート（Ｃｏｒｎｉｎｇ，ＮＹ）中で、酵素溶液（５μＬ）をＤＭＳＯ（５μＬ）に、またはＤＭＳＯ中で調製した連続希釈試験化合物にそれぞれ追加した。４５μＬのＡＴＰ－ペプチド基質Ｓ／Ｔ３－Ｓｏｘミックスを追加してキナーゼ反応を開始し、室温でＢｉｏＴｅｋ（Ｗｉｎｏｏｓｋｉ，ＶＴ）のＳｙｎｅｒｇｙ Ｈ４プレートリーダーによって、λ_{ex}３６０／λ_{em}４８５において、１２０分間にわたって７１秒ごとにモニタリングした。

【０４３５】

無酵素対照ウェルからのバックグラウンドシグナルをすべてのプログレス曲線から差し引いた。ネットのプログレス曲線の最初の線形部分を、線形方程式にしたがってフィッティングして、各化合物濃度における傾きおよび阻害率（％阻害）を得た。反応の最初の２時間の間に得られたネットのプログレス曲線もまた、上昇単一指数方程式（式１）にしたがってフィッティングして、各化合物濃度におけるk_{obs}値を得た。％阻害と阻害剤濃度とを対比したプロットを、用量反応方程式（式２）にしたがってフィッティングして、

ＩＣ$_{50}$およびヒル勾配値を得た一方、ｋ$_{obs}$と阻害剤濃度とを対比したプロットを、方程式３（式３）にしたがってフィッティングして、ＧｒａｐｈＰａｄ　ＰＲＩＳＭソフトウェア（Ｖｅｒｓｉｏｎ　６．００；ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｓａｎ　Ｄｉｅｇｏ，ＣＡ）を使用して見掛けのｋ$_{inact}$／Ｋ$_{I}$値を得た。

【数１】

$$F = V_0 \frac{(1-e^{-k_{obs}t})}{k_{obs}} \qquad (式1)$$

式中、Ｆは、プレートリーダーからの蛍光強度であり、Ｖ$_{0}$は、機器のリードアウトと生成物濃度との間の関係を反映する定数であり、ｔは、時間であり、ｅは、オイラー数であり、ｋ$_{obs}$は、観察された不活性化速度定数である。

【数２】

$$(式2) \qquad \%\text{阻害} = \frac{100}{1+(\frac{IC_{50}}{[I]})^n}$$

式中、％阻害は、阻害率であり、ＩＣ$_{50}$は、最大半量阻害濃度であり、［Ｉ］は、阻害剤濃度であり、ｎは、ヒル勾配である。

【数３】

$$(式3) \qquad k_{obs} = \frac{k_{inact}}{K_I}\frac{[I]}{2}$$

式中、ｋ$_{obs}$は、観察された不活性化速度定数であり、ｋ$_{inact}$は、見掛けの不活性化速度定数であり、Ｋ$_{I}$は、見掛けの阻害定数であり、［Ｉ］は、阻害剤濃度である。ＩＣ$_{50}$（すなわち、試験化合物が基質ペプチドのリン酸化を５０％阻害する濃度）を示すこのアッセイの結果は、ナノモル単位で報告されている。試験化合物の効力の結果は、表Ａにおいて「ＭＫ２　ＩＣ$_{50}$」という表題の欄に示されている。

【０４３６】

実施例１３７

ＭＫ２の共有結合改変のレベルを検出するための質量分析アッセイ

質量分析アッセイにおいて、本発明の化合物Ｉ－１～Ｉ－５０をアッセイして、ＭＫ２タンパク質を共有結合的に改変するそれらの能力を測定した。このアッセイの手順は、以下のとおりである。インタクトなＭＫ２タンパク質（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｔ．Ｎｏ．ＰＲ５３２０Ａ）を、タンパク質に対して１０倍過剰の試験化合物と共に室温で６０分間インキュベートした。得られた混合物のアリコート（各６μＬ）を０．２％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ、１０μＬ）で希釈してから、脱着マトリックスとしてシナピン酸（１０ｍｇ／ｍｌの０．１％ＴＦＡ：アセトニトリル５０：５０溶液、ｖ／ｖ）を使用して、ＭＡＬＤＩターゲット上にｍｉｃｒｏ　Ｃ４　ＺｉｐＴｉｐで直接処理した。対照サンプル中の標的タンパク質の重心質量を、化合物と共にインキュベートした標的タンパク質の重心質量と比較した。未処理タンパク質と比較した処理タンパク質の重心質量のシフトを、化合物の分子量で割った。この数字は、１時間のインキュベーション後の改変タンパク質の割合（試験化合物に共有結合した全標的タンパク質の割合の尺度）に対応する。このアッセイの結果は、表Ａにおいて「質量変更」という欄に報告されている。

【０４３７】

磁気ビーズ質量分析アッセイにおいて、化合物Ｉ－５１～Ｉ－１２９をアッセイして、ＭＫ２タンパク質を共有結合的に改変するそれらの能力を測定した。このアッセイの手順は、以下のとおりである。ＭＫ２タンパク質（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ，Ｃａｔ．Ｎｏ．ＰＲ５３２０Ａ）を、タンパク質に対して１０倍過剰の試験化合物と共に室温で６０分間イ

ンキュベートした。３μＬの磁気Ｎｉ－ＮＴＡビーズを６μＬアリコートのサンプルに追加し、溶出し、０．２％トリフルオロ酢酸（ＴＦＡ、２μＬ）で溶出し、脱着マトリックスとしてシナピン酸（１０ｍｇ／ｍｌの０．１％ＴＦＡ：アセトニトリル５０：５０溶液、ｖ／ｖ）を使用して、ＭＡＬＤＩターゲット上に直接スポットした。対照サンプル中の標的タンパク質の重心質量を、化合物と共にインキュベートした標的タンパク質の重心質量と比較した。未処理タンパク質と比較した処理タンパク質の重心質量のシフトを、化合物の分子量で割った。この数字は、１時間のインキュベーション後の改変タンパク質の割合（試験化合物に共有結合した全標的タンパク質の割合の尺度）に対応する。このアッセイの結果は、表Ａにおいて「質量変更」という欄に報告されている。

【０４３８】

実施例１３８

ＭＫ２細胞アッセイ－ＭＳＤ　ＥＬＩＳＡ（Ｔｈｐ１）による全およびリン－Ｈｓｐ２７（セリン７８）の検出

Ｔｈｐ－１ヒト急性単球性白血病細胞において、本発明の化合物をアッセイして、ＭＫ２活性の阻害を測定した。ＲＰＭＩ／１０％ＦＢＳ（ウシ胎児血清）／０．０５ｍＭ　２－メルカプトエタノールを含有する培養培地中で、Ｔｈｐ－１細胞を成長させた。アッセイの７２時間前に、１ウェル当たり8×10^{4}個の細胞を、１０ｎｇ／ｍＬホルボール１２－ミリステート１３－アセテート（ＰＭＡ）と一緒に９６ウェル平底プレートにプレーティングした。アッセイに必要とされるまで、３７℃のインキュベーター内で、細胞を培養した。化合物の希釈を行っている間、アッセイの直前に、細胞プレート培地を培養培地と交換した。

【０４３９】

試験化合物のストック溶液（１ｍＭ　ＤＭＳＯ溶液）を調製した。３０００ｎＭの開始濃度のために、０．９μｌの試験化合物を３００μｌの細胞培地に追加した。０．１５ｎＭの最終濃度まで、細胞アッセイ培地中で、３倍連続希釈（１：３）を行った。細胞プレート培地を廃棄し、続いて、１００μｌの化合物含有培地を追加した。得られた調製物を３７℃で１時間インキュベートした。

【０４４０】

試験化合物含有細胞アッセイ培地を除去し、細胞を細胞アッセイ培地で１回洗浄した。５０ｎｇ／ｍＬ　ＬＰＳ（リポ多糖）を含有する細胞アッセイ培地を各ウェルに追加し、４５分間インキュベートした。ＬＰＳのインキュベーション後、細胞をＰＢＳ（リン酸緩衝生理食塩水）で１回洗浄し、６０μｌの細胞抽出緩衝液（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　＃ＦＮＮ００１１）＋プロテアーゼおよびホスファターゼ阻害剤で溶解した。次いで、さらなる分析まで、プレートを－８０℃で保存した。

【０４４１】

ＭＵＬＴＩ－ＳＰＯＴ　Ｐｈｏｓｐｈｏ（Ｓｅｒ７８）／Ｔｏｔａｌ　ＨＳＰ２７　ＥＬＩＳＡアッセイキットは、Ｍｅｓｏ　Ｓｃａｌｅ　Ｄｅｌｉｖｅｒｙ（ＭＳＤ；カタログ＃Ｋ１５１２８Ｄ）から購入した。ＭＳＤは、リン光体－ＨＳＰ２７（Ｓｅｒ７８）および全ＨＳＰ２７の捕捉抗体でプレコーティングされたプレートを提供する。プレコーティングＭＳＤプレートを、１５０μＬ／ウェルの３％ＢＳＡ　ＭＳＤ洗浄緩衝液でブロッキングした。調製物をシェーカー上に室温で１時間置いた。ＥＬＩＳＡプレートをブロッキングした一方、－８０℃で保存した細胞アッセイプレートをシェーカー上に４℃で１時間置いて、解凍した。ブロッキングしたＭＳＤプレートをプレートウォッシャーで洗浄し、わずかに残った洗浄溶液をタッピングして除去し、続いて、細胞アッセイプレートから３０μｌの溶解物を追加した。調製物をカバーし、室温で１時間インキュベートした。溶解物を除去し、プレートをプレートウォッシャーで３回洗浄し、わずかに残った洗浄緩衝液をタッピングして除去し、１％ＢＳＡ／ＭＳＤ洗浄緩衝液で作製した２５μｌ／ウェルの検出抗体（キットに付属している電気化学発光化合物ＭＳＤスルホタグ標識に結合した抗全ＨＳＰ２７）シェーカー上で、プレートを室温で１時間インキュベートし、続いて、３回洗浄した。わずかに残った洗浄緩衝液をタッピングして除去した。１５０μｌ／ウェ

ルの１×ＭＳＤリードバッファー（キットに付属している４×リードバッファー）を追加し、分析用のＭＳＤ　ＳＥＣＴＯＲ（登録商標）Ｉｍａｇｅｒによって、プレートを分析した。ＳＥＣＴＯＲ（登録商標）Ｉｍａｇｅｒは、放出光の強度を測定して、サンプル中に存在するリン酸化ＨＳＰ２７（Ｓｅｒ７８）および全ＨＳＰ２７の定量的測定を提供する。サンプル中のリンタンパク質の相対的割合は、各ウェルで測定した全ＨＳＰ２７シグナル強度でリン－ＨＳＰ２７シグナル強度を割ることによって計算される。ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍソフトウェアを使用して曲線適合分析を実施して、（１００％のシグナル強度にセットした）ＤＭＳＯ処理対照に対して正規化したＬＰＳ誘導性ｐ－ＨＳＰ２７／全ＨＳＰ２７シグナル比の阻害反応に基づくEC_{50}を得た。EC_{50}（すなわち、試験化合物がＨｓｐ２７のリン酸化を５０％阻害する濃度）を示すこのアッセイの結果は、ナノモル単位で報告されている。このアッセイの結果は、表Ａにおいて「ｐＨＳＰ２７シグナリングEC_{50}」という欄に報告されている。

【０４４２】

表Ａは、様々なアッセイにおける選択化合物のデータを示す。「Ａ」と示されている活性を有する化合物は、≦１００ｎＭのEC_{50}／IC_{50}を提供した；「Ｂ」と示されている活性を有する化合物は、１０１－～５００ｎＭのEC_{50}／IC_{50}を提供した；「Ｃ」と示されている活性を有する化合物は、５０１～９９９ｎＭのEC_{50}／IC_{50}を提供した；「Ｄ」と示されている活性を有する化合物は、≧１０００ｎＭのEC_{50}／IC_{50}を提供した；「Ｅ」と示されている活性を有する化合物は、≧７０％の質量変更を提供した；「Ｆ」と示されている活性を有する化合物は、３１～６９％の質量変更を提供した；「Ｇ」と示されている活性を有する化合物は、≦３０％の質量変更を提供した。

【表５－１】

表A.

番号	MK2 IC_{50}	質量変更	pHSP27 シグナリング EC_{50}
I-1	A	F	A
I-2	A	G	D
I-3	A	G	D
I-4	A	G	D
I-5	A	G	D
I-6	A	G	
I-7	A	F	A
I-8	A	G	D
I-9	A	E	A
I-10	A	G	B
I-11	A	F	A
I-12	C	G	
I-13	D	G	D
I-14	A	G	D
I-15	A	G	D
I-16	A	E	A
I-17	A	F	D
I-18	A	F	B
I-19	A	G	
I-20	A	G	D
I-21	A	G	D
I-22	A	F	C
I-23	A	G	
I-24	C	G	D
I-25	A	F	A
I-26	A	E	D
I-27	A	G	A
I-28	A	E	D
I-29	A	G	D
I-30	A	E	B
I-31	D	F	D
I-32	A	F	B
I-33	C	F	D
I-34	C	G	D

【表５－２】

I-35	B	F	C
I-36	C	G	D
I-37	A	F	B
I-38	A	G	D
I-39	A	G	B
I-40	A	G	A
I-41	A	G	B
I-42	A	G	C
I-43	A	G	C
I-44	A	G	B
I-45	A	G	D
I-46	A	F	C
I-47	A	F	B
I-48	A	F	D
I-49	A	G	B
I-50	A	F	C
I-51	A	F	A
I-52	B	F	A
I-53	A	F	B
I-54	A	E	D
I-55	B	G	D
I-56	A	E	A
I-57	A	E	A
I-58	A	E	A
I-59	A	E	C
I-60	A	F	B
I-61	A	G	D
I-62	A	E	B
I-63	A	E	A
I-64	A	E	D
I-65	A	E	B
I-66	A	F	B
I-67	A	F	B
I-68	A	E	A
I-69	A	G	
I-70	A	E	A
I-71	A	E	A
I-72	A	G	D
I-73	A	G	D
I-74	A	E	A
I-75	A	E	A

【表５－３】

I-76	A	E	D
I-77		E	
I-78		E	
I-79	A	E	B
I-80	A	E	A
I-81	A	E	B
I-82	B	E	B
I-83	B	E	A
I-84	B		A
I-85	B	E	A
I-86	A	E	A
I-87	B	E	A
I-88	D	F	
I-89	B	E	A
I-90	B	E	A
I-91	A	E	A
I-92	B	E	A
I-93	B	E	A
I-94	B	E	D
I-95	B	E	A
I-96	B	F	A
I-97	C	F	C
I-98	B	E	B
I-99	A		A
I-100	B	E	A
I-101	A		A
I-102	A	E	A
I-103	A	E	B
I-104	C		D
I-105	A	E	B
I-106	B		A
I-107	B	E	A
I-108	B	E	B
I-109	B		
I-110	B	E	A
I-111	A	E	B
I-112	A	E	B
I-113	B	E	A
I-114	B	E	A
I-115	B	E	D
I-116	A	E	A

【表５－４】

I-117	A		A
I-118	C	E	B
I-119	A	F	A
I-120	B	E	B
I-121	B	F	C
I-122	A	E	B
I-123	A		A
I-124	A	E	B
I-125	A	E	A
I-126	A	E	A
I-127	B	F	C
I-128	B	E	B
I-129	B	E	A
I-130	B	E	A
I-131	A	E	A
I-132	A	E	A
I-133	B	E	A
I-134	B	E	A
I-135	B	E	B

【０４４３】
本発明者らは、本発明のいくつかの実施形態を記載したが、本発明者らの基本的な実施例を変更して、本発明の化合物および方法を利用する他の実施形態を提供し得ることは明らかである。したがって、本発明の範囲は、例として示されている特定の実施形態ではなく、添付の特許請求の範囲によって規定されるべきであると理解される。

【手続補正書】
【提出日】平成29年6月13日(2017.6.13)
【手続補正１】
【補正対象書類名】明細書
【補正対象項目名】配列表
【補正方法】追加
【補正の内容】
【配列表】
2017529367000001.app

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 15/50495

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC(8) - A01N 57/00 (2015.01)
CPC - A01N 57/16; C07F 9/6561; C07F 9/65583
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
CPC: A01N 57/16; C07F 9/6561; C07F 9/65583
IPC (8): A01N 57/00 (2015.01)

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched
USPC: 514/80; 524/96 (See Search Words Below)

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
PATBASE: Full-text = AU BE BR CA CH CN DE DK EP ES FI FR GB IN JP KR SE TH TW US WO
Google: Scholar/Patents: mk2 inhibitors benzothiophene 9,10,11,12-tetrahydro-8H-[l,4] diazepino [5' ,6' :4,5]thieno [3,2-f] quinolin-8-one oxo- pyrimidine map MK protein kinase inhibitor cys-140 irreversible binding map metabolic Parkinsons, Huntingtons neoplasia

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	ANDERSON et al. Benzothiophene inhibitors of MK2. Part 2: Improvements in kinase selectivity and cell potency In Biorganic and Medicinal Chemistry Letters, 2009, Vol 19. pp 4882 -4884. pg. 4882, Col 1, para 1; pg 4883, Col 2, para 2, Table 1; pg 4884, Col 2, para 2-3, Tables 2 and 3;pg4884, Figure 2; Scheme 3	1-48
Y	US 2014/0018343 A1 (ROMERO et al.) 16 January 2014 (16.01.2014) para [0064];[0067];[0070];[0078]; [0090];[0128];[0135];[0145];[0157];[0165];[0168]; pg 12, Table 1	1-48
Y	US 2013/0137708 A1 (GARSKE et al.) 30 May 2013 (30.05.2013) para [0064]	35; 36

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☐

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
05 November 2015 (05.11.2015)	11 DEC 2015
Name and mailing address of the ISA/US Mail Stop PCT, Attn: ISA/US, Commissioner for Patents P.O. Box 1450, Alexandria, Virginia 22313-1450 Facsimile No. 571-273-8300	Authorized officer: Lee W. Young PCT Helpdesk: 571-272-4300 PCT OSP: 571-272-7774

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2015)

フロントページの続き

(51)Int.Cl.		FI		テーマコード（参考）
Ａ６１Ｐ 29/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/02	
Ａ６１Ｐ 11/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	
Ａ６１Ｐ 3/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/00	
Ａ６１Ｐ 35/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/00	
Ａ６１Ｐ 9/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00	
Ａ６１Ｐ 1/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/00	
Ａ６１Ｐ 25/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/04	
Ａ６１Ｐ 17/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/00	
Ａ６１Ｐ 19/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/06	
Ａ６１Ｐ 19/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/02	
Ａ６１Ｐ 1/18	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	29/00	１０１
Ａ６１Ｐ 9/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/00	
Ａ６１Ｐ 19/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/18	
Ａ６１Ｐ 13/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	１０１
Ａ６１Ｐ 17/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/06	
Ａ６１Ｐ 3/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/12	
Ａ６１Ｐ 5/48	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/00	
Ａ６１Ｐ 27/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/10	
Ａ６１Ｐ 9/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/48	
Ａ６１Ｐ 11/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/02	
Ａ６１Ｐ 7/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/14	
Ａ６１Ｐ 1/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/16	
Ａ６１Ｐ 15/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/04	
Ａ６１Ｐ 7/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/16	
Ａ６１Ｐ 37/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	15/08	
Ａ６１Ｐ 7/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/02	
Ａ６１Ｐ 5/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/00	
Ａ６１Ｐ 5/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	7/06	
Ａ６１Ｐ 21/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/14	
Ａ６１Ｐ 27/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/06	
Ａ６１Ｐ 1/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/04	
Ａ６１Ｐ 3/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/16	
Ａ６１Ｐ 11/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/08	
Ａ６１Ｐ 17/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/12	
Ａ６１Ｐ 37/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/06	
Ａ６１Ｐ 5/38	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	17/02	
Ａ６１Ｐ 9/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/08	
Ａ６１Ｐ 19/08	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/38	
Ａ６１Ｐ 5/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/08	
Ａ６１Ｐ 31/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	19/08	
Ａ６１Ｐ 13/10	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/16	
Ａ６１Ｐ 37/06	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/04	
Ａ６１Ｐ 25/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	13/10	
Ａ６１Ｐ 31/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	37/06	
Ａ６１Ｐ 1/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/10	
Ａ６１Ｐ 11/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/04	
Ａ６１Ｐ 27/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/00	

Ａ６１Ｐ　21/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	1/02
Ａ６１Ｐ　31/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	11/02
Ａ６１Ｐ　9/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	27/14
Ａ６１Ｐ　3/04	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/00
Ａ６１Ｐ　5/00	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	31/14
Ａ６１Ｐ　35/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	9/04
Ａ６１Ｐ　25/28	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	3/04
Ａ６１Ｐ　25/16	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	5/00
Ａ６１Ｐ　25/14	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/02
Ａ６１Ｐ　21/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/28
Ａ６１Ｐ　25/02	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/16
Ｃ１２Ｎ　9/12	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	25/14
Ｃ１２Ｎ　9/99	*(2006.01)*	Ａ６１Ｐ	21/02
		Ａ６１Ｐ	25/02
		Ｃ１２Ｎ	9/12　ＺＮＡ
		Ｃ１２Ｎ	9/99

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

(74)代理人　230113332
弁護士　山本　健策
(72)発明者　アレキサンダー，　マシュー　デイビッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９２１３０，　サンディエゴ，　カーメル　ケープ　１２４８８
(72)発明者　チュアキ，　クラウディオ
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４７６，　アーリントン，　メノトミー　ロード　８３
(72)発明者　マローナ，　ジョン
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４４５，　ブルックライン，　ビーコン　ストリート　１８５５，　アパートメント　１
(72)発明者　マクドナルド，　ジョセフ　ジョン
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０１７７６，　サドベリー，　パントリー　ロード　１７
(72)発明者　ニー，　ヤイク
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４２０，　レキシントン，　ヘイゼル　ロード　６
(72)発明者　ニュー，　デチャン
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０２４２０，　レキシントン，　ローウェル　ストリート　１６２
(72)発明者　ペッター，　ラッセル　シー.
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０１７７５，　ストー，　ロビンウッド　レーン　２２
(72)発明者　シン，　ジャスウィンダー
アメリカ合衆国　マサチューセッツ　０１７７２，　サウスボロー，　メトカルフ　レーン　８
(72)発明者　パッバ，　チタリ
アメリカ合衆国　ニューヨーク　１２１５９，　スリンガーランズ，　ストリーム　レーン　６０４

Ｆターム(参考) 4B050 CC10 DD11 LL01

4C071 AA01 AA08 BB02 BB05 CC03 CC21 EE13 FF07 GG01 HH08
HH19 JJ01 JJ05 JJ06 JJ07 LL01
4C072 MM08 MM10 UU01
4C086 AA01 AA02 AA03 CB26 MA01 MA04 NA14 ZA01 ZA02 ZA08
ZA14 ZA15 ZA16 ZA20 ZA33 ZA34 ZA36 ZA37 ZA44 ZA45
ZA51 ZA53 ZA54 ZA55 ZA59 ZA60 ZA62 ZA66 ZA67 ZA68
ZA70 ZA71 ZA75 ZA81 ZA89 ZA91 ZA94 ZA96 ZB05 ZB07
ZB08 ZB11 ZB13 ZB15 ZB21 ZB26 ZB27 ZB32 ZB33 ZB35
ZC02 ZC03 ZC06 ZC08 ZC20 ZC21 ZC31 ZC35