(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第5805623号
(P5805623)
(45)発行日　平成27年11月4日(2015.11.4)　(24)登録日　平成27年9月11日(2015.9.11)

(51)Int.Cl.　　F I
C07D 487/04 (2006.01)　C07D 487/04 144
C07D 519/00 (2006.01)　C07D 487/04 CSP
A61K 31/4985 (2006.01)　C07D 519/00 311
A61K 31/506 (2006.01)　A61K 31/4985
A61K 31/5377 (2006.01)　A61K 31/506

請求項の数 16　(全 176 頁)　最終頁に続く

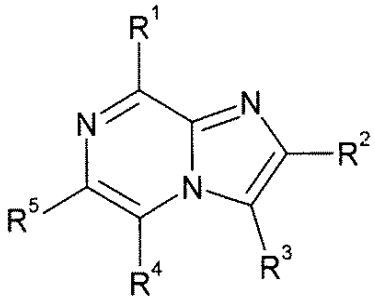
(21)出願番号　特願2012-505227 (P2012-505227)
(86)(22)出願日　平成22年4月16日 (2010.4.16)
(65)公表番号　特表2012-524053 (P2012-524053A)
(43)公表日　平成24年10月11日 (2012.10.11)
(86)国際出願番号　PCT/GB2010/000773
(87)国際公開番号　WO2010/119264
(87)国際公開日　平成22年10月21日 (2010.10.21)
審査請求日　平成25年4月10日 (2013.4.10)
(31)優先権主張番号　09380079.5
(32)優先日　平成21年4月16日 (2009.4.16)
(33)優先権主張国　欧州特許庁 (EP)

(73)特許権者　510084219
フンダシオン　セントロ　ナシオナル　デ　インベスティガシオネス　オンコロヒカス　カルロス　ザ　サード
Fundacion Centro Nacional de Investigaciones Oncologicas Carlos III
スペイン国　マドリッド　エ－２８０２９，　メルチョル　フェルナンデス，　アルマグロ　３
Melchor Fernandez, Almagro 3, E-28029 Madrid Spain

最終頁に続く

(54)【発明の名称】キナーゼ阻害剤として使用するためのイミダゾピラジン類

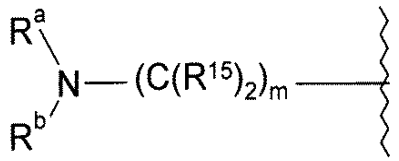
(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式Ｉの化合物：



Ｉ

［式中、
Ｒ１は、
（ａ）－Ｎ（Ｒ１ａ）Ｒ１ｂ
ここで、Ｒ１ａおよびＲ１ｂは互いに連結されて、それらが必然的に結合している窒素原子と共に、５～７員環を形成し、その環は、さらに１個または２個のヘテロ原子を含有してもよく、１個または２個の二重結合を含有してもよく、その環が、＝ＯおよびＢ１から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；
（ｂ）＝ＯおよびＢ２から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよ

いヘテロシクロアルキル基（炭素原子を介して必須イミダゾピラジンに結合しているもの）；
（ｃ）B^3から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基；
を表す；
R^2およびR^3は、独立して、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Q^1；
（ｉｉｉ）＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{10a}）およびQ^2から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-12}アルキル；
を表すか、または、
R^2またはR^3は、以下の式ＩＡのフラグメントを表してもよい：



IA

［ｍは０、１、２、３、４、５または６を表し；
各R^{15}は、水素、ハロ、またはE^1から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表すか；
２つのR^{15}基が互いに連結されて（それらのR^{15}基が必然的に結合している必須炭素原子と共に）３～６員（スピロ環式）環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上の二重結合を含有してもよく、窒素、硫黄および酸素から選択されるさらなるヘテロ原子を含有してもよく、その環が、E^2から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；
R^aおよびR^bは、互いに連結されて、それらが必然的に結合している必須窒素原子と共に、第１の３～７員環式基を形成し、その環は、窒素、硫黄および酸素から選択されるさらにもう一つのヘテロ原子を含有してもよく、その環は、
（ａ）酸素、硫黄および窒素から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する３～７員飽和ヘテロシクロアルキル基、３～１２員飽和炭素環式環、または不飽和５～１２員炭素環式もしくは複素環式環である第２の環に縮合しているか；
（ｂ）第１の３～７員環の任意の２つの非隣接原子を互いに連結する（すなわち、橋かけ構造を形成する）リンカー基－（Ｃ（R^x）$_2$）$_p$－および／または－（Ｃ（R^x）$_2$）$_r$－Ｏ－（Ｃ（R^x）$_2$）$_s$－（式中、ｐは１または２であり；ｒは０または１であり；ｓは０または１であり；各R^xは、独立して、水素またはC_{1-6}アルキルを表す）を含むか；または、
（ｃ）３～１２員飽和炭素環式環、または酸素および窒素から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する３～７員飽和ヘテロシクロアルキル基である第２の環を含み、その第２の環は、第１の環と、両方の環に共通する単一の炭素原子を介して互いに連結され（すなわちスピロ環を形成し）；
R^aとR^bの連結によって規定される環式基はいずれも、＝ＯおよびE^3から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい］；
R^4は、水素を表すか、またはハロ、－ＣＮ、－ＯＲ^{10b}、－Ｎ（Ｒ^{10b}）Ｒ^{11b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10b}）Ｒ^{11b}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10b}、C_{1-6}アルキルおよびヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基はE^4および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）から選択される置換基を表す；
ただし、R^2、R^3およびR^4の少なくとも一つは、水素以外の置換基を表す；
R^5は、アリールまたはヘテロアリール（これらはどちらも、E^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；

各Q^1およびQ^2は、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－R^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$$OR^{10a}$、－ＯＰ（＝Ｙ）（$OR^{10a}$）（$OR^{11a}$）、－ＯＰ（$OR^{10a}$）（$OR^{11a}$）、－Ｎ（$R^{12a}$）Ｃ（＝Ｙ）$R^{11a}$、－Ｎ（$R^{12a}$）Ｃ（＝Ｙ）$OR^{11a}$、－Ｎ（$R^{12a}$）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（$R^{10a}$）$R^{11a}$、－$NR^{12a}$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{10a}$、－$NR^{12a}$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{10a}$）$R^{11a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{10a}$）$R^{11a}$、－ＳＣ（＝Ｙ）$R^{10a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{10a}$、－$SR^{10a}$、－Ｓ（Ｏ）$R^{10a}$、$C_{1-12}$アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{10a}）およびE^6から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^7から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；

各B^1、B^2およびB^3は、独立して、ハロ、－NO_2、－ＣＮ、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）R^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）OR^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－NR^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{10a}$、－$NR^{12a}$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{10a}$）$R^{11a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{10a}$）$R^{11a}$、－ＳＣ（＝Ｙ）$R^{10a}$、－ＳＣ（＝Ｙ）$OR^{10a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{10a}$、$C_{1-12}$アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびE^8から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^9から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；

または、任意の２つのB^1置換基が同じ炭素原子に結合している（それによりスピロ環を形成している）場合に、それらは互いに連結されて、１個またはそれ以上のヘテロ原子を含有してもよい３～１２員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上の二重結合を含有してもよく、環自体が、ハロ、＝Ｏおよび、１個またはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-3}アルキルから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

各R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{10b}、およびR^{11b}は、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、水素、C_{1-12}アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{20}）およびE^{10}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^{11}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；または

R^{10a}、R^{11a}およびR^{12a}の任意の関連するペアおよび／またはR^{10b}およびR^{11b}の任意のペアが、互いに連結されて３～２０員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上のヘテロ原子を含有してもよく、１個またはそれ以上の不飽和を含有してもよく、その環が、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{20}）およびE^{12}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

各E^1、E^2、E^3、E^4、E^5、E^6、E^7、E^8、E^9、E^{10}、E^{11}およびE^{12}は、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、

（ｉ）Q^4；

（ｉｉ）＝ＯおよびQ^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-12}アルキル；

を表すか；または

任意の２つのE^1、E^2、E^3、E^4、E^5、E^6、E^7、E^8、E^9、E^{10}、E^{11}またはE^{12}基が、互いに連結されて３～１２員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上の不飽和を含有してもよく、その環が、＝ＯおよびJ^1から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

各Q^4およびQ^5は、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）R^{21}、－OR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－ＯＣ（＝Ｙ）－R^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）－OR^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$$OR^{20}$、－ＯＰ（＝Ｙ）（$OR^{20}$）（$OR^{21}$）、－ＯＰ（$OR^{20}$）（$OR^{21}$）、－Ｎ（$R^{22}$）Ｃ（＝Ｙ）$R^{21}$、－Ｎ（$R^{22}$）Ｃ（＝Ｙ）$OR^{21}$、－Ｎ（$R^{22}$）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（$R^{20}$）$R^{21}$、－$NR^{22}$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{20}$、－$NR^{22}$Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{20}$）$R^{21}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{20}$）$R^{21}$、－ＳＣ（＝Ｙ）$R^{20}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{20}$、－$SR^{20}$、－Ｓ（Ｏ）$R^{20}$、$C_{1-6}$アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびＪ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、Ｊ^{3}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；

各Ｙは、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、＝Ｏ、＝Ｓ、＝NR^{23}または＝Ｎ－ＣＮを表す；

各R^{20}、R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、水素、C_{1-6}アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、Ｊ^{4}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、Ｊ^{5}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；または

R^{20}、R^{21}およびR^{22}の任意の関連するペアが、互いに連結されて３～２０員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上のヘテロ原子を含有してもよく、１個またはそれ以上の不飽和を含有してもよく、その環が、Ｊ^{6}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

各J^1、J^2、J^3、J^4、J^5およびJ^6は、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、

（ｉ）Q^7；

（ｉｉ）C_{1-6}アルキルまたはヘテロシクロアルキル（これらはどちらも、＝ＯおよびQ^8から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）；

を表す；

Q^7およびQ^8は、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、－ＣＮ、ハロ、－Ｎ（R^{50}）R^{51}、－OR^{50}、－Ｃ（＝Y^a）－R^{50}、－Ｃ（＝Y^a）－OR^{50}、－Ｃ（＝Y^a）Ｎ（R^{50}）R^{51}、－Ｎ（R^{52}）Ｃ（＝Y^a）R^{51}、－NR^{52}Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{50}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{50}$、－$SR^{50}$、－Ｓ（Ｏ）$R^{50}$、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表す；

各Y^aは、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、＝Ｏ、＝Ｓ、＝NR^{53}または＝Ｎ－ＣＮを表す；

各R^{50}、R^{51}、R^{52}およびR^{53}は、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、水素、またはフルオロ、－OR^{60}および－Ｎ（R^{61}）R^{62}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表すか；または

R^{50}、R^{51}およびR^{52}の任意の関連するペアが、互いに連結されて３～８員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上のヘテロ原子を含有してもよく、１個またはそれ以上の不飽和を含有してもよく、その環が、＝ＯおよびC_{1-3}アルキルから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

R^{60}、R^{61}およびR^{62}は、独立して、水素、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表す］

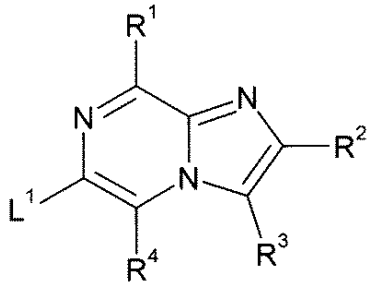
または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩。

【請求項２】

R^4が、水素を表すか、またはハロ、－ＣＮ、－OR^{10b}、－Ｎ（R^{10b}）R^{11b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10b}）R^{11b}、C_{1-6}アルキルおよびヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、Ｅ^{4}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基

で置換されていてもよい）から選択される置換基を表し；かつ
各Q^7およびQ^8が、ここで使用される際にはその度ごとに独立して、ハロ、－Ｎ（R^{50}）R^{51}、－OR^{50}、－Ｃ（＝Y^a）－R^{50}、－Ｃ（＝Y^a）－OR^{50}、－Ｃ（＝Y^a）Ｎ（R^{50}）R^{51}、－Ｎ（R^{52}）Ｃ（＝Y^a）R^{51}、－$NR^{52}S(O)_2R^{50}$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{50}$、－SR^{50}、－Ｓ（Ｏ）R^{50}、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表す、
請求項１に記載の化合物。
【請求項３】
R^1が－Ｎ（R^{1a}）R^{1b}を表し［式中、R^{1a}およびR^{1b}は、互いに連結されて、さらにもう一つの酸素ヘテロ原子を含有する６員環を形成（したがってモルホリニル基を形成）し、その環は、無置換であってもよいし、１個またはそれ以上のB^1基で置換されていてもよい］；R^2およびR^3が、独立して、水素を表すか、またはハロ、－ＣＮ、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－Ｃ（＝Ｙ）OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、C_{1-6}アルキル（E^6から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）およびヘテロシクロアルキル（このヘテロシクロアルキル基は、＝ＯおよびE^6から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）から選択される置換基を表し；R^4が、水素、クロロ、ブロモ、ヨードまたは－ＣＮを表し；R^5が、アリールまたはヘテロアリールを表し、どちらのR^5基も、E^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく；各R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{10b}およびR^{11b}が、独立して、水素、または＝ＯおよびE^{10}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表すか；またはR^{10a}、R^{11a}およびR^{12a}の任意の関連するペアが互いに連結されて、４～８員環を形成してもよく、その環は、さらにもう一つのヘテロ原子を含有してもよく、＝ＯおよびE^{12}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよく；かつ／または、各E^1、E^2、E^3、E^4、E^5、E^6、E^7、E^8、E^9、E^{10}、E^{11}およびE^{12}が、独立して、＝ＯおよびQ^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-12}アルキルを表すか、または（各E^1～E^{12}が独立して）Q^4を表す、請求項１または請求項２に記載の化合物。
【請求項４】
各Q^4およびQ^5が、独立して、ハロ、－Ｎ（R^{20}）R^{21}、－OR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－Ｎ（R^{22}）Ｃ（＝Ｙ）R^{21}、－Ｎ（R^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－$NR^{22}S(O)_2R^{20}$、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{20}$および／またはC_{1-6}アルキル（＝ＯおよびJ^2から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し、かつ／または各R^{20}、R^{21}、R^{22}およびR^{23}が、独立して、水素、または＝ＯおよびJ^4から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表すか；または、R^{20}、R^{21}およびR^{22}の任意の関連するペアが互いに連結されて、４～８員環を形成してもよく、その環は、さらにもう一つのヘテロ原子を含有してもよく、＝ＯおよびJ^6から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、請求項１～３のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項５】
各J^1、J^2、J^3、J^4、J^5およびJ^6が、独立して、Q^8から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表すか、またはJ^1～J^6が、Q^7から選択される置換基を表し；各Q^7およびQ^8が、独立して、ハロ、－Ｎ（R^{50}）R^{51}、－OR^{50}、－Ｃ（＝Y^a）－OR^{50}、－Ｃ（＝Y^a）－R^{50}、－Ｓ（Ｏ）$_2R^{50}$、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-3}アルキルを表し；各R^{50}、R^{51}、R^{52}およびR^{53}が、独立して、水素、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表し；かつ／または各R^{60}、R^{61}およびR^{62}が、独立して、水素またはC_{1-2}アルキルを表す、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項６】
請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩を含む医薬。
【請求項７】
医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合された、請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩を含む医薬製剤。
【請求項８】
請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩を含む、ＰＩ３－Ｋおよび／またはｍＴＯＲの阻害が望まれかつ／または要求される疾患の治療に使用するための医薬。
【請求項９】
ＰＩ３－Ｋおよび／またはｍＴＯＲの阻害が望まれかつ／または要求される疾患を治療するための医薬の製造のための、請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩の使用。
【請求項１０】
疾患が、癌、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害、神経障害、閉塞性気道疾患、アレルギー疾患、炎症性疾患、免疫抑制、一般に臓器移植と関係する障害、ＡＩＤＳ関連疾患、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾癬、骨障害、アテローム性動脈硬化、アテローム性動脈硬化に関連する血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、および術後狭窄、再狭窄、脳卒中、糖尿病、肝腫大、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、破壊性骨障害、感染性疾患、細胞死に関連する状態、トロンビン誘発性血小板凝集、慢性骨髄性白血病、肝疾患、Ｔ細胞活性化が関与する病的免疫状態、ＣＮＳ障害、および他の関連疾患である、請求項８に記載の医薬。
【請求項１１】
疾患が、癌、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害、神経障害、閉塞性気道疾患、アレルギー疾患、炎症性疾患、免疫抑制、一般に臓器移植と関係する障害、ＡＩＤＳ関連疾患、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾癬、骨障害、アテローム性動脈硬化、アテローム性動脈硬化に関連する血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎、および術後狭窄、再狭窄、脳卒中、糖尿病、肝腫大、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ホルモン関連疾患、免疫不全障害、破壊性骨障害、感染性疾患、細胞死に関連する状態、トロンビン誘発性血小板凝集、慢性骨髄性白血病、肝疾患、Ｔ細胞活性化が関与する病的免疫状態、ＣＮＳ障害、および他の関連疾患である、請求項９に記載の使用。
【請求項１２】
ＰＩ３－Ｋおよび／またはｍＴＯＲの阻害が望まれかつ／または要求される疾患を治療する方法であって、請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩の治療有効量を、そのような状態を患っている患者またはそのような状態に陥りやすい患者（但し、前記患者からヒトは除かれる）に投与することを含む方法。
【請求項１３】
（Ａ）請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩；および
（Ｂ）癌および／または増殖性疾患の治療に有用なもう一つの治療剤
を含み、構成要素（Ａ）および（Ｂ）のそれぞれが、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合されて製剤化されている、組み合わせ製品。
【請求項１４】
請求項１に記載の式Ｉの化合物を製造するためのプロセスであって、
（ｉ）式ＩＢの化合物



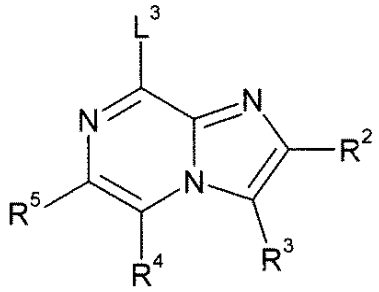
IB

［式中、Ｌ[1]は、適切な脱離基を表し、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、およびＲ[4]は請求項１に定義したとおりである］
と、式ＩＣの化合物



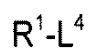
IC

［式中、Ｌ[2]は適切な基を表し、Ｒ[5]は請求項１に定義したとおりである］
との反応を含む、式Ｉの化合物の反応；
（ｉｉ）式ＩＤの化合物



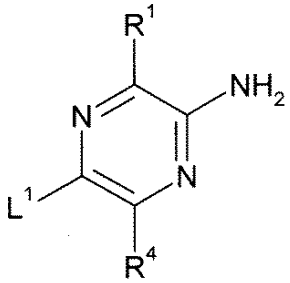
ID

［式中、Ｌ[3]は適切な脱離基を表し、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]およびＲ[5]は請求項１に定義したとおりである］
と、式ＩＥの化合物



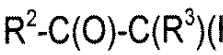
IE

［式中、Ｌ[4]は適切な脱離基を表し、Ｒ[1]は請求項１に定義したとおりである］
との反応；
（ｉｉｉ）式ＩＦの化合物



IF

［式中、Ｒ[1]およびＲ[4]は請求項１に定義したとおりであり、Ｌ[1]は上に定義したとおりである］
と、式ＩＧの化合物



IG

［式中、Ｌ[5]は適切な脱離基を表し、Ｒ[2]およびＲ[3]は請求項１に定義したとおりである］
との反応に続く、上に定義した式ＩＣの化合物との反応；

（ｉｖ）上に定義した式ＩＦの化合物［ただし、Ｌ^{1}がＲ^{5}基で置き換えられているもの（Ｒ^{5}は請求項１に定義したとおりである）］と、式ＩＨの化合物：

$$R^3\text{-}C(H)(L^{6a})\text{-}C(H)(L^{6b})\text{-}R^3 \qquad IH$$

［式中、Ｌ$^{6\ a}$およびＬ$^{6\ b}$は、独立して、適切な脱離基を表し、各Ｒ^{3}は請求項１に定義したとおりである］
との反応；
（ｖ）Ｒ^{3}またはＲ^{4}がブロモ、ヨードまたはクロロを表す式Ｉの化合物については、対応する式Ｉの化合物であって（適宜）Ｒ^{3}またはＲ^{4}が水素を表すものと、ハライドイオン源である試薬との反応；
（ｖｉ）Ｒ^{3}またはＲ^{4}が水素またはハロ以外の置換基を表す式Ｉの化合物については、対応する式Ｉの化合物であって（適宜）Ｒ^{3}またはＲ^{4}がブロモ、クロロまたはヨードを表すものと、式ＩＪの化合物

$$R^{3/4}\text{-}L^{7} \qquad IJ$$

［式中、Ｒ$^{3\ /\ 4}$は（適宜）Ｒ^{3}またはＲ^{4}を表し、Ｌ^{7}は適切な脱離基を表す］
との反応；
を含むプロセス。
【請求項１５】
請求項７に記載の医薬製剤を製造するためのプロセスであって、請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物、または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩を、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と結びつけることを含むプロセス。
【請求項１６】
請求項１３に記載の組み合わせ製品を製造するためのプロセスであって、請求項１～５のいずれか一項に記載の式Ｉの化合物、または医薬上許容される式Ｉの化合物の溶媒和物もしくは塩を、癌および／または増殖性疾患の治療に有用な他の治療剤、および少なくとも一つの医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と結びつけることを含むプロセス。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
本発明は、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼの阻害剤（例えばホスホイノシチド３’ＯＨキナーゼ（ＰＩ３キナーゼ）ファミリー、特にＰＩ３Ｋクラスサブタイプの阻害剤、または哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（ｍＴＯＲ）の阻害剤）として有用な化合物である、医薬上有用な新規化合物に関する。本化合物は癌などの疾患の治療に潜在的有用性を持つ。本発明は、医薬としての上記化合物の使用、インビトロ、インサイチューおよびインビボ診断または哺乳動物細胞（または関連する病理学的状態）の治療のための上記化合物の使用、それらを含有する医薬組成物、およびそれらを製造するための合成経路にも関係する。
【背景技術】
【０００２】
プロテインキナーゼ（ＰＫ）の機能不全は数多くの疾患の特徴である。ヒトの癌に関与する癌遺伝子および癌原遺伝子のかなりの部分がＰＫをコードしている。ＰＫの強化された活性は、良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾癬、アテローム性動脈硬化に関連する血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎ならびに術後狭窄および再狭窄などといった多くの非悪性疾患にも関係づけられる。ＰＫは炎症状態ならびにウイルスおよび寄生虫の増殖にも関係づけられる。ＰＫは、神経変性障害の病理発生と発症にも大きな役割を果たし得る。
【０００３】

ＰＫ機能不全または制御不全の一般的参考文献として、例えばＣｕｒｒｅｎｔ　Ｏｐｉｎｉｏｎ　ｉｎ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｂｉｏｌｏｇｙ　１９９９，３，４５９－４６５を参照されたい。

【０００４】

ホスファチジルイノシトール３－キナーゼ（ＰＩ３Ｋ）は、脂質およびセリン／スレオニンキナーゼのファミリーであって、膜脂質ホスファチジルイノシトール（ＰＩ）のイノシトール環の３’－ＯＨにおけるリン酸化を触媒してホスホイノシトール－３－リン酸（ＰＩＰ）、ホスホイノシトール－３，４－二リン酸（$ＰＩＰ_2$）およびホスホイノシトール－３，４，５－三リン酸（$ＰＩＰ_3$）を生成させ、それらがさまざまな細胞内シグナリングタンパク質にとってのリクルーメント部位として作用して、さらにはそれらが細胞外シグナルを形質膜の細胞質面に中継するためのシグナリング複合体を形成する。これらの３’－ホスホイノシチドサブタイプは、細胞内シグナル伝達経路において二次メッセンジャーとして機能する（例えばＶａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋら著、Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ　２２　８７，２６７－７２（１９９７）；Ｌｅｓｌｉｅら著（２００１）Ｃｈｅｍ．Ｒｅｖ．１０１（８），２３６５－８０（２００１）；Ｋａｔｓｏら著、Ａｎｎｕ．Ｒｅｖ．Ｃｅｌｌ．Ｄｅｖ．Ｂｏｉｌ．１７，６１５－７５（２００１）；およびＴｏｋｅｒら著、Ｃｅｌｌ．Ｍｏｌ．Ｌｉｆｅ　Ｓｃｉ．５９（５），７６１－７９（２００２）参照）。

【０００５】

その触媒サブユニット、対応する制御サブユニットによるその制御、発現パターンおよびシグナリング特異的機能によって類別される複数のＰＩ３Ｋアイソフォーム（ｐ１１０α、β、δ、γ）が、この酵素反応を行う（Ｖａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋ著、Ｅｘｐ．Ｃｅｌｌ．Ｒｅｓ．２５（１），２３９－５４（１９９９）およびＫａｔｓｏら、２００１、前掲）。

【０００６】

近縁関係にあるアイソフォームｐ１１０αおよびβは遍在的に発現し、一方、δおよびγは造血細胞系、平滑筋細胞、筋細胞および内皮細胞において、より特異的に発現する（例えばＶａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋら著、Ｔｒｅｎｄｓ　Ｂｉｏｃｈｅｍ．Ｓｃｉ．２２（７），２６７－７２（１９９７）参照）。それらの発現は、細胞タイプ、組織タイプおよび刺激ならびに疾患状況に応じて、誘導的に制御される可能性がある。タンパク質発現の誘導には、タンパク質の合成と、一つには制御サブユニットとの会合によって制御されるタンパク質安定性とが含まれる。

【０００７】

現在までに、４つのクラスＩ　ＰＩ３Ｋを含む８つの哺乳類ＰＩ３Ｋが同定されている。クラスＩａにはＰＩ３Ｋα、ＰＩ３ＫβおよびＰＩ３Ｋδが含まれる。クラスＩａ酵素はいずれも、ｐ８５アダプターサブユニットを含有するＳＨ２ドメインと会合した触媒サブユニット（ｐ１１０α、ｐ１１０βまたはｐ１１０δ）を含む、ヘテロ二量体型複合体である。クラスＩａ　ＰＩ３Ｋはチロシンキナーゼシグナリングによって活性化され、細胞の増殖および生存に関与する。ＰＩ３ＫαおよびＰＩ３Ｋβは、さまざまなヒト癌における腫瘍形成とも関係づけられている。したがって、ＰＩ３ＫαおよびＰＩ３Ｋβの薬理学的阻害剤は、さまざまなタイプの癌を治療するのに役立つ。

【０００８】

クラスＩｂ　ＰＩ３Ｋの唯一のメンバーであるＰＩ３Ｋγは、ｐ１１０制御サブユニットと会合した触媒ユニットｐ１１０γからなる。ＰＩ３Ｋγは、ヘテロ三量体型Ｇタンパク質のβγサブユニットとの会合を介して、Ｇタンパク質共役受容体（ＧＰＣＲ）によって制御される。ＰＩ３Ｋγは主に造血細胞および心筋細胞において発現し、炎症および肥満細胞機能に関与する。したがって、ＰＩ３Ｋγの薬理学的阻害剤は、さまざまな炎症性疾患、アレルギーおよび心血管疾患を治療するのに役立つ。

【０００９】

これらの知見は、ホスホイノシトール－３－キナーゼならびにこのシグナリング経路の

上流および下流構成要素の脱制御が、ヒトの癌および増殖性疾患に関連する最も一般的な脱制御の一つであることを示している（例えばＰａｒｓｏｎｓら，Ｎａｔｕｒｅ　４３６：７９２（２００５）；Ｈｅｎｎｅｓｓｅｙら，Ｎａｔｕｒｅ　Ｒｅｖ．Ｄｒｕｇ　Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ　４：９８８－１００４（２００５）参照）。

【００１０】

哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（ｍＴＯＲ）は、ＦＫ５０６結合タンパク質１２－ラパマイシン関連タンパク質１（ＦＲＡＰ１）としても公知であり、ヒトではＦＲＡＰ１遺伝子によってコードされるタンパク質である。ｍＴＯＲは、細胞成長、細胞増殖、細胞運動性、細胞生存、タンパク質合成、および転写を制御するセリン／スレオニンプロテインキナーゼである。ｍＴＯＲの阻害は（例えばＥａｓｔｏｎら（２００６）「ｍＴＯＲ　ａｎｄ　ｃａｎｃｅｒ　ｔｈｅｒａｐｙ」Ｏｎｃｏｇｅｎｅ　２５（４８）：６４３６－４６で述べられているように）癌などのさまざまな疾患／状態を治療するのに役立つと考えられる。

【００１１】

本明細書における見かけ上先に公開された文献の掲載または考察は、必ずしも、その文献が技術水準の一部または共通一般知識であることの自認であると解釈してはならない。

【００１２】

国際特許出願国際公開第９９／６４４０１号および同第０２／１０１４０号は、どちらも、ソマトスタチン受容体のアゴニストまたはアンタゴニストとして役立ち得る化合物を開示している。これらの文書は、主としてイミダゾピラジン類に関するものではない。

【００１３】

国際特許出願国際公開第２００７／０２８０５１号および同第２００８／１５６６１４号は、なかんずく、キナーゼ阻害剤として役立ち得るイミダゾピラジン類を開示している。国際特許出願国際公開第２００９／００７０２９号は、血液疾患の治療に役立ち得るさまざまな化合物を開示している。しかしこれらの文書はいずれも、主として、８位を環式基で置換されたイミダゾピラジン類に関するものではない。

【００１４】

国際特許出願国際公開第２００４／０７２０８０号および同第２００４／０７２０８１号は、どちらも、ＨＳＰ９０複合体の調節因子または一定のプロテインキナーゼの調節因子として役立ち得るさまざまなイミダゾピラジン類を開示している。国際特許出願国際公開第０２／０６０４９２号も、一定のプロテインキナーゼ（ＪＡＫキナーゼ）の阻害剤として役立ち得るさまざまなイミダゾピラジン類を開示している。しかしこれらの文書はいずれも、主として、２位、３位および５位が置換されていないイミダゾピラジン類に関する。

【００１５】

国際特許出願国際公開第２００４／０２２５６２号は、キナーゼ活性の調節因子として役立ち得るさまざまなイミダゾピラジン類を開示している。しかし、この文書は主として、芳香環を含有するアミノ基で８位が置換されたイミダゾピラジン類、および／または２位、３位、および４位が置換されていないイミダゾピラジン類に関する。

【００１６】

国際特許出願国際公開第０２／０６２８００号は、副腎皮質刺激ホルモン放出因子受容体に対するアンタゴニストとして使用するためのさまざまな化合物を開示している。国際特許出願国際公開第８８／０４２９８号も、医薬として使用するための一定の化合物を開示している。しかし、これらの文書は、主として６位が芳香族基で置換されたイミダゾピラジン類に関するものではなく、かつ／または２位、３位、および４位が置換されていないイミダゾピラジン類に関する。

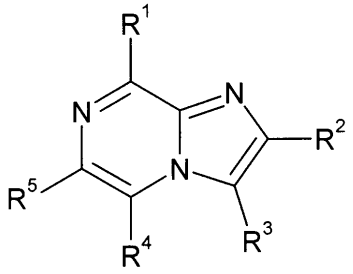
【先行技術文献】

【特許文献】

【００１７】

【特許文献１】国際公開第９９／６４４０１号

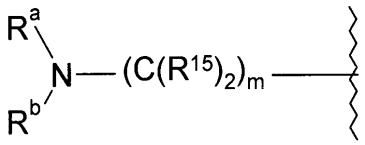
【特許文献２】国際公開第第０２／１０１４０号
【特許文献３】国際公開第２００７／０２８０５１号
【特許文献４】国際公開第２００８／１５６６１４号
【特許文献５】国際公開第２００９／００７０２９号
【特許文献６】国際公開第２００４／０７２０８０号
【特許文献７】国際公開第２００４／０７２０８１号
【特許文献８】国際公開第０２／０６０４９２号
【特許文献９】国際公開第２００４／０２２５６２号
【特許文献１０】国際公開第０２／０６２８００号
【特許文献１１】国際公開第８８／０４２９８号
【非特許文献】
【００１８】
【非特許文献１】Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｂｉｏｌｏｇｙ １９９９，３，４５９－４６５
【非特許文献２】Ｖａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋら著、Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ. Ｓｃｉ ２２ ８７，２６７－７２（１９９７）
【非特許文献３】Ｌｅｓｌｉｅら著（２００１）Ｃｈｅｍ. Ｒｅｖ. １０１（８），２３６５－８０（２００１）
【非特許文献４】Ｋａｔｓｏら著、Ａｎｎｕ. Ｒｅｖ. Ｃｅｌｌ. Ｄｅｖ. Ｂｏｉｌ. １７，６１５－７５（２００１）
【非特許文献５】Ｔｏｋｅｒら著、Ｃｅｌｌ. Ｍｏｌ. Ｌｉｆｅ Ｓｃｉ. ５９（５），７６１－７９（２００２）
【非特許文献６】Ｖａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋ著、Ｅｘｐ. Ｃｅｌｌ. Ｒｅｓ. ２５（１），２３９－５４（１９９９）
【非特許文献７】Ｖａｎｈａｅｓｅｂｒｏｅｃｋら著、Ｔｒｅｎｄｓ Ｂｉｏｃｈｅｍ. Ｓｃｉ. ２２（７），２６７－７２（１９９７）
【非特許文献８】Ｐａｒｓｏｎｓら，Ｎａｔｕｒｅ ４３６：７９２（２００５）
【非特許文献９】Ｈｅｎｎｅｓｓｅｙら，Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ. Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖｅｒｙ ４：９８８－１００４（２００５）
【非特許文献１０】Ｅａｓｔｏｎら（２００６）「ｍＴＯＲ ａｎｄ ｃａｎｃｅｒ ｔｈｅｒａｐｙ」Ｏｎｃｏｇｅｎｅ ２５（４８）：６４３６－４６
【発明の開示】
【００１９】
本発明によれば、式Ｉの化合物：



Ｉ

［式中、
Ｒ１は、
（ａ）－Ｎ（Ｒ１ａ）Ｒ１ｂ
式中、Ｒ１ａおよびＲ１ｂは互いに連結されて、それらが必然的に結合している窒素原子と共に、５～７員環を形成し、その環は、さらに１個または２個のヘテロ原子（例えば窒素、酸素および硫黄から選択されるもの）を含有してもよく、１個または２個の二重結合を含有してもよく、環が、＝ＯおよびＢ１から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

（ｂ）＝ＯおよびＢ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキル（例えば３～７員）基（炭素原子を介して必須イミダゾピラジンに結合しているもの）；
（ｃ）Ｂ^{3}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基；
を表す；
Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、独立して、
（ｉ）水素；
（ｉｉ）Ｑ^{1}；
（ｉｉｉ）＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（Ｒ^{10a}）およびＱ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルキル；
を表すか、
Ｒ^{2}またはＲ^{3}は、以下の式ＩＡのフラグメントを表してもよい：



IA

［ｍは０、１、２、３、４、５または６を表し；
各Ｒ^{15}は、水素、ハロ（例えばフルオロ）、またはＥ^{1}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキルを表すか；
２つのＲ^{15}基が互いに連結されて（それらのＲ^{15}基が必然的に結合している必須炭素原子と共に）３～６員（スピロ環式）環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上の二重結合を含有してもよく、窒素、硫黄および酸素から選択されるさらにもう一つのヘテロ原子を含有してもよく、環が、Ｅ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；
Ｒ^{a}およびＲ^{b}は、互いに連結されて、それらが必然的に結合している必須窒素原子と共に、第１の３～７員環式基を形成し、その環は、窒素、硫黄および酸素から選択されるさらにもう一つのヘテロ原子を含有してもよく、その環は、
（ａ）酸素、硫黄および窒素（好ましくは酸素および窒素）から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する３～７員飽和ヘテロシクロアルキル基、３～１２員飽和炭素環式環、または不飽和５～１２員炭素環式もしくは複素環式環（この場合、ヘテロ原子は好ましくは硫黄ならびにとりわけ窒素および酸素から選択される）である第２の環に縮合しているか；
（ｂ）第１の３～７員環の任意の２つの非隣接原子を互いに連結する（すなわち、橋かけ構造を形成する）リンカー基－（Ｃ（Ｒ^{x}）$_{2}$）$_{p}$－および／または－（Ｃ（Ｒ^{x}）$_{2}$）$_{r}$－Ｏ－（Ｃ（Ｒ^{x}）$_{2}$）$_{s}$－（式中、ｐは１または２であり；ｒは０または１であり；ｓは０または１であり；各Ｒ^{x}は、独立して、水素またはＣ$_{1-6}$アルキルを表す）を含むか；
（ｃ）３～１２員飽和炭素環式環、または酸素および窒素から選択される１～４個のヘテロ原子を含有する３～７員飽和ヘテロシクロアルキル基である第２の環を含み、その第２の環は、第１の環と、両方の環に共通する単一の炭素原子を介して互いに連結され（すなわちスピロ環を形成し）；
Ｒ^{a}とＲ^{b}の連結によって規定される環式基はいずれも、＝ＯおよびＥ^{3}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい］；
Ｒ^{4}は、水素を表すか、またはハロ、－ＣＮ、－ＯＲ^{10b}、－Ｎ（Ｒ^{10b}）Ｒ^{11b}、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10b}）Ｒ^{11b}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{10b}、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよびヘテロシクロアルキル（例えば３～７員ヘテロシクロアルキル）（最後に挙げた２つの基はＥ^{4}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）

から選択される置換基を表す；
ただし、R^2、R^3およびR^4の少なくとも一つは、水素以外の置換基を表す；
R^5は、アリールまたはヘテロアリール（これらはどちらも、E^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；
各Q^1およびQ^2は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－R^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－Ｏ$S(O)_2OR^{10a}$、－ＯＰ（＝Ｙ）（OR^{10a}）（OR^{11a}）、－ＯＰ（OR^{10a}）（OR^{11a}）、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）R^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）OR^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－$NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$、－$NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$、－$S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$、－ＳＣ（＝Ｙ）$R^{10a}$、－$S(O)_2R^{10a}$、－$SR^{10a}$、－Ｓ（Ｏ）$R^{10a}$、$C_{1-12}$アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{10a}）およびE^6から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^7から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；
各B^1、B^2およびB^3は、独立して、ハロ、－NO_2、－ＣＮ、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）R^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）OR^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－$NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$、－$NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$、－$S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$、－ＳＣ（＝Ｙ）$R^{10a}$、－ＳＣ（＝Ｙ）$OR^{10a}$、－$S(O)_2R^{10a}$、$C_{1-12}$アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびE^8から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^9から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；
または、任意の２つのB^1置換基が同じ炭素原子に結合している（それによりスピロ環を形成している）場合に、それらは互いに連結されて、１個またはそれ以上（例えば１～３個）のヘテロ原子（好ましくは硫黄、酸素および窒素から選択されるもの）を含有してもよい３～１２員（例えば３～６員）環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上（例えば１～３個）二重結合を含有してもよく、環自体が、ハロ、＝Ｏおよび１個またはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-3}アルキルから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；
各R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{10b}、R^{11b}およびR^{12b}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、水素、C_{1-12}アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{20}）およびE^{10}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^{11}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；または
R^{10a}、R^{11a}およびR^{12a}の任意の関連するペア（例えば、同じ原子、隣接する原子に結合している場合（すなわち１，２－関係）、または離れた位置にある２個の原子である原子に結合している場合、すなわち１，３－関係にある場合）および／またはR^{10b}およびR^{11b}の任意のペアが、互いに連結されて（例えばそれらが結合している可能性がある必須窒素原子と共に）４～２０（例えば４～１２）員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上のヘテロ原子（例えば、既に存在し得るものに加えて、例えば酸素、窒素および硫黄から選択される１個または複数のヘテロ原子）を含有してもよく、１個またはそれ以上の不飽和（好ましくは二重結合）を含有してもよく、環が、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{20}）およびE^{12}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

各E^1、E^2、E^3、E^4、E^5、E^6、E^7、E^8、E^9、E^{10}、E^{11}およびE^{12}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、
（ｉ）Q^4；
（ｉｉ）＝ＯおよびQ^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-12}アルキル；
を表すか；または
任意の２つのE^1、E^2、E^3、E^4、E^5、E^6、E^7、E^8、E^9、E^{10}、E^{11}またはE^{12}基が、例えばC_{1-12}アルキル基上にあって、例えばそれらが同じ炭素原子または隣接する炭素原子に結合している場合に、またはアリール基上にあって、例えば隣接する炭素原子に結合している場合に、互いに連結されて３～１２員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上（例えば１～３個）の不飽和（好ましくは二重結合）を含有してもよく、環が、＝ＯおよびJ^1から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；
各Q^4およびQ^5は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^{20}）R^{21}、－ＯR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－ＯＣ（＝Ｙ）－R^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）－ＯR^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－Ｏ$S(O)_2O R^{20}$、－ＯＰ（＝Ｙ）（ＯR^{20}）（ＯR^{21}）、－ＯＰ（ＯR^{20}）（ＯR^{21}）、－Ｎ（R^{22}）Ｃ（＝Ｙ）R^{21}、－Ｎ（R^{22}）Ｃ（＝Ｙ）ＯR^{21}、－Ｎ（R^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－Ｎ$R^{22}S(O)_2R^{20}$、－Ｎ$R^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$、－$S(O)_2N(R^{20})R^{21}$、－ＳＣ（＝Ｙ）$R^{20}$、－$S(O)_2R^{20}$、－Ｓ$R^{20}$、－Ｓ（Ｏ）$R^{20}$、$C_{1-6}$アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびJ^2から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、J^3から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；
各Ｙは、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、＝Ｏ、＝Ｓ、＝ＮR^{23}または＝Ｎ－ＣＮを表す；
各R^{20}、R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、水素、C_{1-6}アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、J^4および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、J^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；または
R^{20}、R^{21}およびR^{22}の任意の関連するペアが（例えば、同じ原子、隣接する原子に結合している場合（すなわち１，２－関係）、または離れた位置にある２個の原子である原子に結合している場合、すなわち１，３－関係にある場合に）互いに連結されて（例えばそれらが結合している可能性がある必須窒素原子と共に）４～２０（例えば４～１２）員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上のヘテロ原子（例えば、既に存在し得るものに加えて、例えば酸素、窒素および硫黄から選択される１個または複数のヘテロ原子）を含有してもよく、１個またはそれ以上の不飽和（好ましくは二重結合）を含有してもよく、環が、J^6および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；
各J^1、J^2、J^3、J^4、J^5およびJ^6は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、
（ｉ）Q^7；
（ｉｉ）C_{1-6}アルキルまたはヘテロシクロアルキル（これらはどちらも、＝ＯおよびQ^8から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）；
を表す；
各Q^7およびQ^8は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、－ＣＮ、または好ましくはハロ、－Ｎ（R^{50}）R^{51}、－ＯR^{50}、－Ｃ（＝Y^a）－R^{50}、－Ｃ（＝Y^a）－ＯR^{50}、－Ｃ（＝Y^a）Ｎ（R^{50}）R^{51}、－Ｎ（R^{52}）Ｃ（＝Ｙ

^{a}）R^{51}、－$NR^{52}S(O)_2R^{50}$、－$S(O)_2R^{50}$、－SR^{50}、－$S(O)R^{50}$、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表す；

各Y^{a}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、＝Ｏ、＝Ｓ、$=NR^{53}$または＝Ｎ－ＣＮを表す；

各R^{50}、R^{51}、R^{52}およびR^{53}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、水素、またはフルオロ、－OR^{60}および－Ｎ（R^{61}）R^{62}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表すか；または

R^{50}、R^{51}およびR^{52}の任意の関連するペアが（例えば同じ原子または隣接する原子に結合している場合に）互いに連結されて３～８員環を形成してもよく、その環は、１個またはそれ以上のヘテロ原子（例えば、既に存在し得るものに加えて、酸素、窒素および硫黄から選択されるヘテロ原子）を含有してもよく、１個またはそれ以上の不飽和（好ましくは二重結合）を含有してもよく、環が、＝ＯおよびC_{1-3}アルキルから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

R^{60}、R^{61}およびR^{62}は、独立して、水素、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表す］

または医薬上許容されるそのエステル、アミド、溶媒和物もしくは塩が提供され、それらの化合物、エステル、アミド、溶媒和物および塩を以下、「本発明の化合物」という。

【００２０】

医薬上許容できる塩には酸付加塩および塩基付加塩が含まれる。そのような塩は、従来の手段により、例えば式Ｉの化合物の遊離酸型または遊離塩基型を１当量またはそれ以上の適当な酸または塩基と、所望により、溶媒中で、またはその塩が不溶性になるような媒質中で反応させた後、標準的な技法を使って（例えば減圧、凍結乾燥または濾過などによって）該溶媒または該媒質を除去することにより、形成させることができる。塩は、塩の形態にある本発明の化合物の対イオンを、例えば適切なイオン交換樹脂を使って、別の対イオンと交換することによって、製造することもできる。

【００２１】

「医薬上許容されるそのエステル、アミド、溶媒和物または塩」には、医薬上許容されるエステルまたはアミドの塩、および医薬上許容されるエステル、アミドまたは塩の溶媒和物が包含されるものとする。例えば、医薬上許容されるエステルおよびアミド、例えば本明細書に定義するもの、ならびに医薬上許容される溶媒和物または塩を挙げることができる。

【００２２】

本発明の化合物の医薬上許容されるエステルおよびアミドも、本発明の範囲に包含される。本発明の化合物の医薬上許容されるエステルおよびアミドは、適当なエステルまたはアミドに転化される適当な基、例えば酸基を有する対応する化合物から形成させることができる。例えば、言及することができる（本発明の化合物のカルボン酸の）医薬上許容されるエステルには、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、C_{5-10}アリールおよび／またはC_{5-10}アリール－C_{1-6}アルキル－エステルが含まれる。言及することができる（本発明の化合物のカルボン酸の）医薬上許容されるアミドには、式－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{z1}）R^{z2}を持つものが含まれる［式中、R^{z1}およびR^{z2}は、独立して、置換されていてもよいC_{1-6}アルキル、C_{5-10}アリール、またはC_{5-10}アリール－C_{1-6}アルキレン－を表す］。好ましくは、上述の医薬上許容されるエステルおよびアミドに関して言及することができるC_{1-6}アルキル基は、環状ではなく、例えば線状および／または分岐状である。

【００２３】

言及することができる、さらなる本発明の化合物には、カルバメート、カルボキサミドまたはウレイド誘導体、例えば既存のアミノ官能基のそのような誘導体が含まれる。

【００２４】

したがって、本発明においては、本発明の化合物のプロドラッグも本発明の範囲に包含される。

【００２５】

本発明の関連化合物の「プロドラッグ」という用語は、経口または非経口投与後に、インビボで代謝されて、当該化合物を、実験的に検出できる量で、所定の時間内（例えば６～２４時間（すなわち１日１～４回）の投薬間隔内）に形成する任意の化合物を包含する。誤解を避けるためにいうと、「非経口」投与という用語は、経口投与以外のあらゆる投与形態を包含する。

【００２６】

本発明の化合物のプロドラッグは、そのプロドラッグが哺乳動物対象に投与された時にインビボでその修飾が切断されるような方法で、化合物上に存在する官能基を修飾することによって製造することができる。修飾は、典型的には、プロドラッグ置換基を持つ親化合物を合成することによって達成される。プロドラッグには、本発明の化合物中のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシまたはカルボニル基が、インビボで切断されてそれぞれ遊離のヒドロキシル、アミノ、スルフヒドリル、カルボキシまたはカルボニル基を再生させ得る任意の基に結合している本発明の化合物が含まれる。

【００２７】

プロドラッグの例には、ヒドロキシ官能基のエステルおよびカルバメート、カルボキシル官能基のエステル基、Ｎ－アシル誘導体およびＮ－マンニッヒ塩基などがあるが、これらに限定されるわけではない。プロドラッグに関する一般情報は、例えばＢｕｎｄｅｇａａｒｄ，Ｈ.「Ｄｅｓｉｇｎ　ｏｆ　Ｐｒｏｄｒｕｇｓ」ｐ．Ｉ－９２、Ｅｌｓｅｖｉｅｒ、ニューヨーク－オックスフォード（Ｎｅｗ　ｙｏｒｋ－Ｏｘｆｏｒｄ）（１９８５）に見いだすことができる。

【００２８】

本発明の化合物は二重結合を含有することができ、したがって、個々の二重結合に関して、Ｅ（ｅｎｔｇｅｇｅｎ）およびＺ（ｚｕｓａｍｍｅｎ）幾何異性体として存在し得る。位置異性体も本発明の化合物に包含される。それらの異性体（例えば本発明の化合物が二重結合または縮合環を含む場合は、シス型およびトランス型が包含される）およびその混合物は全て、本発明の範囲に包含される（例えば単一の位置異性体および位置異性体の混合物が本発明の範囲に含まれ得る）。

【００２９】

本発明の化合物は互変異性も示し得る。全ての互変異性型（または互変異性体）およびその混合物は、本発明の範囲に包含される。「互変異性体」または「互変異性型」という用語は、低いエネルギー障壁を経て相互変換することが可能なエネルギーの異なる構造異性体を指す。例えば、プロトン互変異性体（プロトトロピー互変異性体ともいう）には、ケト－エノール異性化およびイミン－エナミン異性化などのプロトンの移動による相互変換が含まれる。原子価互変異性体には、結合電子の一部の再編成による相互変換が含まれる。

【００３０】

本発明の化合物は１個またはそれ以上の不斉炭素原子も含有し得るので、光学異性および／またはジアステレオ異性を示し得る。ジアステレオ異性体は、通常の技法、例えばクロマトグラフィーまたは分別結晶を使って分離することができる。さまざまな立体異性体は、通常の、例えば分別結晶またはＨＰＬＣなどの技法を使って、化合物のラセミ混合物または他の混合物を分離することによって単離することができる。あるいは、所望の光学異性体は、ラセミ化またはエピマー化を引き起こさないような条件下（すなわち「キラルプール」法）での適当な光学活性出発物質の反応によって、後に適切な段階で除去することができるキラル補助基を持つ適当な出発物質の反応によって、例えばホモキラル酸による誘導体化（すなわち動力学的分割を含む分割）と、それに続くクロマトグラフィーなどの通常の手段によるジアステレオマー誘導体の分離によって、または適当なキラル試薬もしくはキラル触媒との反応によって、いずれも当業者に知られる条件下で製造することが

できる。

【００３１】

全ての立体異性体（ジアステレオ異性体、エナンチオマーおよびアトロプ異性体を含むが、これらに限るわけではない）およびその混合物（例えばラセミ混合物）が、本発明の範囲に包含される。

【００３２】

本明細書に示す構造において、任意の特定キラル原子の立体化学が指定されていない場合は、全ての立体異性体が本発明の化合物として想定され、包含される。特定の立体配置を表す実線のくさび形または破線によって立体化学が指定されている場合、その立体異性体はそのように指定され、定義される。

【００３３】

本発明の化合物は、非溶媒和型で存在することも、例えば水、エタノールなどの医薬上許容される溶媒による溶媒和型で存在することもでき、本発明は溶媒和型と非溶媒和型をどちらも包含するものとする。

【００３４】

本発明は、１個またはそれ以上の原子が自然界に通常見いだされる原子質量または質量数（または自然界に見いだされる最も豊富なもの）とは異なる原子質量または質量数を持つ原子で置き換えられているという点以外は本明細書で述べるものと同一である、同位体標識された本発明の化合物も包含する。本明細書において指定する任意の特定原子または特定元素のあらゆる同位体が、本発明の化合物の範囲内において考えられる。本発明の化合物に組み入れることができる代表的同位体には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、塩素およびヨウ素の同位体、例えば^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{13}Ｎ、^{15}Ｏ、^{17}Ｏ、^{18}Ｏ、^{32}Ｐ、^{33}Ｐ、^{35}Ｓ、^{18}Ｆ、^{36}Ｃｌ、^{123}Ｉ、および^{125}Ｉなどがある。本発明の一定の同位体標識化合物（例えば^{3}Ｈおよび^{14}Ｃで標識されたもの）は、化合物アッセイおよび基質組織分布アッセイに有用である。トリチウム（^{3}Ｈ）および炭素１４（^{14}Ｃ）同位体は、調製および検出が容易であることから有用である。さらに、重水素（すなわち^{2}Ｈ）などの重い同位体による置換は、より大きな代謝安定性からくる一定の治療的利点（例えば生体内半減期の増加または必要投与量の低下）をもたらすことがあり、それゆえに好ましい場合があり得る。^{15}Ｏ、^{13}Ｎ、^{11}Ｃおよび^{18}Ｆなどの陽電子放出同位体は、基質受容体占有を調べるための陽電子放射断層撮影法（ＰＥＴ）研究に役立つ。本発明の同位体標識化合物は、一般に、後述のスキーム１および／または実施例に開示する手法と同様の手法に従い、非同位体標識試薬の代わりに同位体標識試薬を使用することによって製造することができる。

【００３５】

別段の指定がない限り、本明細書において定義されるＣ$_{1-q}$アルキル基（ここでｑは範囲の上限である）は、直鎖であるか、十分な数（すなわち適宜、最低２個または３個）の炭素原子が存在する場合、分岐鎖、および／または環状（したがってＣ$_{3-q}$シクロアルキル基を形成するもの）であることができる。そのようなシクロアルキル基は単環式または二環式であることができ、さらに橋かけされていてもよい。さらにまた、十分な数（すなわち最低４個）の炭素原子が存在する場合、それらの基は部分的に環状であってもよい。これらのアルキル基は飽和していてもよいし、十分な数（すなわち最低２個）の炭素原子が存在する場合、不飽和（したがって例えばＣ$_{2-q}$アルケニルまたはＣ$_{2-q}$アルキニル基を形成するもの）であってもよい。

【００３６】

別段の明示がない限り、本明細書において用語Ｃ$_{1-q}$アルキレン（本明細書でｑは範囲の上限である）は直鎖であることができ、または十分な数の炭素原子が存在する場合、飽和または不飽和（したがって例えばアルケニレンまたはアルキニレンリンカー基を形成するもの）であることができる。しかしこれらＣ$_{1-q}$アルキレン基は分岐していてはならない。

【００３７】

具体的に言及することができるC_{3-q}シクロアルキル基（本明細書でｑは範囲の上限である）として、単環式または二環式アルキル基を挙げることができ、このシクロアルキル基はさらに橋かけされていてもよい（したがって例えば３つの縮合シクロアルキル基などの縮合環系を形成していてもよい）であってもよい。これらのシクロアルキル基は飽和していてもよいし、不飽和であって１個またはそれ以上の二重結合を含有（例えばシクロアルケニル基を形成）していてもよい。置換基はシクロアルキル基上のどの点で結合していてもよい。さらに、十分な数（すなわち最低４個）が存在する場合、上記シクロアルキル基は部分的に環状であってもよい。

【００３８】

用語「ハロ」は、本明細書において使用される場合、好ましくは、フルオロ、クロロ、ブロモおよびヨードを包含する。

【００３９】

言及することができるヘテロシクロアルキル基には、環系内の原子の少なくとも１個（例えば１～４個）が炭素ではなく（すなわちヘテロ原子であり）、環系内の原子の総数が３～２０個（例えば３～１０個、例えば３～８個、例えば５～８個）である、非芳香族単環式および二環式ヘテロシクロアルキル基が含まれる。それらヘテロシクロアルキル基は橋かけされていてもよい。さらに、それらヘテロシクロアルキル基は飽和していてもよいし、不飽和であって１個またはそれ以上の二重結合および／または三重結合を含有し、例えばC_{2-q}ヘテロシクロアルケニル（本明細書でｑは範囲の上限である）基を形成してもよい。言及することができるC_{2-q}ヘテロシクロアルキル基には、７－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、６－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタニル、６－アザビシクロ［３．２．１］－オクタニル、８－アザビシクロ－［３．２．１］オクタニル、アジリジニル、アゼチジニル、ジヒドロピラニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロピロリル（２，５－ジヒドロピロリルを含む）、ジオキソラニル（１，３－ジオキソラニルを含む）、ジオキサニル（１，３－ジオキサニルおよび１，４－ジオキサニルを含む）、ジチアニル（１，４－ジチアニルを含む）、ジチオラニル（１，３－ジチオラニルを含む）、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、モルホリニル、７－オキサビシクロ［２．２．１］ヘプタニル、６－オキサビシクロ－［３．２．１］オクタニル、オキセタニル、オキシラニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピラニル、ピラゾリジニル、ピロリジノニル、ピロリジニル、ピロリニル、キヌクリジニル、スルホラニル、３－スルホレニル、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピリジル（例えば１，２，３，４－テトラヒドロピリジルおよび１，２，３，６－テトラヒドロピリジル）、チエタニル、チイラニル、チオラニル、チオモルホリニル、トリチアニル（１，３，５－トリチアニルを含む）、トロパニルなどが含まれる。ヘテロシクロアルキル基上の置換基は、適宜、ヘテロ原子を含めて、環系内の任意の原子上に位置し得る。ヘテロシクロアルキル基の結合点は、（適宜）ヘテロ原子（例えば窒素原子）を含めて、環系内の任意の原子、または環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環式環上の原子によることができる。ヘテロシクロアルキル基はＮ－酸化型またはＳ－酸化型であってもよい。本明細書において言及するヘテロシクロアルキルは、具体的に単環式または二環式と明記される場合もある。

【００４０】

誤解を避けるためにいうと、「二環式」という用語（例えばヘテロシクロアルキル基に関連して使用される場合）は、二環系の第２の環が第１の環の２つの隣接原子間に形成されている基を指す。「橋かけ」という用語（例えばシクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基に関連して使用される場合）は、２つの非隣接原子が（適宜）アルキレン鎖またはヘテロアルキレン鎖によって連結されている単環式または二環式基を指す。

言及することができるアリール基には、C_{6-20}、例えばC_{6-12}（例えばC_{6-10}）アリール基が含まれる。それらの基は、単環式、二環式または三環式であって、６～１２個（例えば６～１０個）の環炭素原子を持つことができ、そのうち、少なくとも一つの環は芳香族である。C_{6-10}アリール基には、フェニル、ナフチルなど、例えば１，２，３，４－テトラヒドロ－ナフチルなどが含まれる。アリール基の結合点は、環系の

任意の原子によることができる。例えばアリール基が多環式である場合、結合点は、非芳香環の原子を含む原子によることができる。しかし、アリール基が多環式（例えば二環式または三環式）である場合、それらは好ましくは芳香環を介して分子の残りの部分に連結される。

別段の指定がない限り、「ヘテロアリール」という用語は、本明細書において使用される場合、好ましくはＮ、ＯおよびＳから選択される、１個またはそれ以上のヘテロ原子（例えば１個～４個のヘテロ原子）を含有する芳香族基を指す。ヘテロアリール基には、５～２０員（例えば５～１０員）環であるものが含まれ、それらは、少なくとも一つの環が芳香族である（したがって例えば単環式、二環式または三環式複素芳香族基を形成する）という条件の下で、単環式、二環式または三環式であることができる。ヘテロアリール基が多環式である場合、結合点は、非芳香族環の原子を含む原子によることができる。しかし、ヘテロアリール基が多環式（例えば二環式または三環式）である場合、それらは好ましくは芳香環を介して分子の残りの部分に連結される。言及することができるヘテロアリール基には、３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリニル、１，３－ジヒドロイソインドリル、１，３－ジヒドロイソインドリル（例えば３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－イル、１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル、１，３－ジヒドロイソインドール－２－イル；すなわち、非芳香環を介して連結されているヘテロアリール基）、または好ましくは、アクリジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾジオキサニル、ベンゾジオキセピニル、ベンゾジオキソリル（１，３－ベンゾジオキソリルを含む）、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、ベンゾチアジアゾリル（２，１，３－ベンゾチアジアゾリルを含む）、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル（２，１，３－ベンゾオキサジアゾリルを含む）、ベンゾオキサジニル（３，４－ジヒドロ－２Ｈ－１，４－ベンゾオキサジニルを含む）、ベンゾオキサゾリル、ベンゾモルホリニル、ベンゾセレナジアゾリル（２，１，３－ベンゾセレナジアゾリルを含む）、ベンゾチエニル、カルバゾリル、クロマニル、シンノリニル、フラニル、イミダゾリル、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジル、インダゾリル、インドリニル、インドリル、イソベンゾフラニル、イソクロマニル、イソインドリニル、イソインドリル、イソキノリニル、イソチアジオリル、イソチオクロマニル、イソオキサゾリル、ナフチリジニル（１，６－ナフチリジニルまたは好ましくは１，５－ナフチリジニルおよび１，８－ナフチリジニルを含む）、オキサジアゾリル（１，２，３－オキサジアゾリル、１，２，４－オキサジアゾリルおよび１，３，４－オキサジアゾリルを含む）、オキサゾリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピラニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピリダジニル、ピリジル、ピリミジニル、ピロリル、キナゾリニル、キノリニル、キノリジニル、キノキサリニル、テトラヒドロイソキノリニル（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリニルおよび５，６，７，８－テトラヒドロイソキノリニルを含む）、テトラヒドロキノリニル（１，２，３，４－テトラヒドロキノリニルおよび５，６，７，８－テトラヒドロキノリニルを含む）、テトラゾリル、チアジアゾリル（１，２，３－チアジアゾリル、１，２，４－チアジアゾリルおよび１，３，４－チアジアゾリルを含む）、チアゾリル、チオクロマニル、チオフェネチル、チエニル、トリアゾリル（１，２，３－トリアゾリル、１，２，４－トリアゾリルおよび１，３，４－トリアゾリルを含む）などが含まれる。ヘテロアリール基上の置換基は、ヘテロ原子を含めて、適宜、環系内の任意の原子上に位置し得る。ヘテロアリール基の結合点は、（適宜）ヘテロ原子（例えば窒素原子）を含めて、環系内の任意の原子、または環系の一部として存在し得る任意の縮合炭素環式環上の原子によることができる。ヘテロアリール基はＮ－酸化型またはＳ－酸化型であってもよい。本明細書において言及するヘテロアリール基は、具体的に単環式または二環式と明記される場合もある。ヘテロアリール基が、非芳香環が存在する多環式である場合、その非芳香環は１個またはそれ以上の＝Ｏ基で置換されていてもよい。

【００４１】

ヘテロアリール基は単環式または二環式であると具体的に明記される場合もある。ヘテロアリールが二環式であることが指定された場合、それは、もう一つの５員、６員または

７員環（例えば単環式アリールまたはヘテロアリール環）に縮合した５員、６員または７員の単環式環（例えば単環式ヘテロアリール環）からなることができる。

【００４２】

言及することができるヘテロ原子には、リン、ケイ素、ホウ素ならびに好ましくは酸素、窒素および硫黄が含まれる。

【００４３】

誤解を避けるためにいうと、本明細書において、ある基（例えばC_{1-12}アルキル基）が１個またはそれ以上の置換基（例えばE^6から選択されるもの）で置換されていてもよいという場合、それらの置換基（例えばE^6によって定義されるもの）は、互いに独立している。すなわち、上述の基は同じ置換基（例えばE^6によって定義されるもの）で置換されてもよいし、異なる置換基（E^6によって定義されるもの）で置換されてもよい。

【００４４】

誤解を避けるためにいうと、本発明のある化合物における２つまたはそれ以上の置換基の実体が同一であり得る場合において、各置換基の実際の実体は決して相互依存しない。例えば、２つ以上のQ^1（または例えばE^6）置換基が存在する状況において、それらのQ^1（または例えばE^6）置換基は同じであっても、異なってもよい。さらに、２つのQ^1（または２つのE^6）置換基が存在し、一方が－OR^{10a}（または例えば適宜－OR^{20}）を表し、他方が－$C(O)_2R^{10a}$（または例えば適宜、－$C(O)_2R^{20}$）を表す場合において、それらR^{10a}またはR^{20}基が相互依存するとみなしてはならない。また、例えば２つの－OR^{10a}置換基が存在する場合において、それら－OR^{10a}基は同じであっても異なってもよい（すなわち各R^{10a}基は同じであっても異なってもよい）。

【００４５】

誤解を避けるためにいうと、「E^1～E^{12}」などの用語が本明細書において使用される場合、これは、当業者には、E^1、E^2、E^3、E^4、E^5、E^6、E^7、E^8、E^9、E^{10}、E^{11}およびE^{12}（すべてを引っくるめて）を意味すると理解されるだろう。

【００４６】

本明細書において言及される個々の特徴（例えば好ましい特徴）は全て、単独で採用してもよいし、本明細書において言及する他の任意の特徴（好ましい特徴を含む）と組み合わせて採用してもよい（したがって好ましい特徴は、他の好ましい特徴と一緒に採用することも、それらとは別個に採用することもできる）。

【００４７】

本発明の主題である本発明の化合物が、安定であるものを包含することは、当業者には理解されるだろう。すなわち、本発明の化合物には、例えば反応混合物などから単離して有用な純度にするのに耐え得るほど十分に頑強であるものが含まれる。

【００４８】

本明細書において言及することができる本発明の化合物には、R^4が、水素を表すか、ハロ、－CN、－OR^{10b}、－$N(R^{10b})R^{11b}$、－$C(O)N(R^{10b})R^{11b}$、C_{1-6}アルキルおよびヘテロシクロアルキル（例えば３～７員ヘテロシクロアルキル）（最後に挙げた２つの基は、E^4および＝Oから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）から選択される置換基を表すものが含まれる。

【００４９】

言及することができる本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

R^1は、置換されていてもよいヘテロアリール基（とりわけ単環式ヘテロアリール基、例えば５員または６員ヘテロアリール基）、例えば２個のヘテロ原子を含有する５員ヘテロアリール基（例えばピラゾリル、例えば１－ピラゾリル、またはとりわけ、イミダゾリル、例えば１－イミダゾリル）を表さず；

R^1は、本明細書に定義する（ａ）、本明細書に定義する（ｂ）、またはヘテロアリール基が５員ヘテロアリール基（ヘテロ原子が酸素および硫黄から選択されるもの）である

か、６員ヘテロアリール基である（ｃ）を表し；
Ｒ[1]は、好ましくは（ａ）または（ｂ）を表し；
Ｒ[5]は、フェニルまたは３－ピリジル（とりわけフェニル）（例えば、最後に挙げた２つの基が、例えばウレア（例えば－Ｎ（Ｒ[22]）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ[20]）Ｒ[21]、式中、Ｙは好ましくは＝Ｏである）で（例えばイミダゾピラジンへの結合点に対してメタ位が）置換されているもの）を表さない。
【００５０】
言及することができる本発明のさらなる好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：
例えばとりわけ、Ｒ[1]が上記（ｃ）で定義される基、すなわち置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基（例えば５員ヘテロアリール基、例えばピラゾリル（例えば１－ピラゾリル）、またはとりわけ、イミダゾリル（例えば１－イミダゾリル）を表し、かつ／またはＲ[5]が、フェニルまたは３－ピリジル（例えば、最後に挙げた２つの基が、例えばウレア（例えば－Ｎ（Ｒ[22]）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ[20]）Ｒ[21]、式中、Ｙは好ましくは＝Ｏである）で（例えばイミダゾピラジンへの結合点に対してメタ位が）置換されているもの）を表す場合に、好ましくは、
Ｒ[3]は水素以外の置換基を表し；
Ｒ[3]が水素以外の置換基を表す場合、それは好ましくはＱ[1]であり、本明細書でＱ[1]は、ヘテロシクロアルキル（例えばピペリジニルであって、そのヘテロシクロアルキル基が、炭素、または好ましくは窒素原子を介してイミダゾピラジンに結合しているもの）を表すか、またはＱ[1]は、より好ましくは、ハロ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ[10a]）Ｒ[11a]、－ＯＲ[10a]、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ[10a]、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯＲ[10a]、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ[10a]）Ｒ[11a]、－ＯＣ（＝Ｙ）－Ｒ[10a]、－ＯＣ（＝Ｙ）－ＯＲ[10a]、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ[10a]）Ｒ[11a]、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＲ[10a]、－ＯＰ（＝Ｙ）（ＯＲ[10a]）（ＯＲ[11a]）、－ＯＰ（ＯＲ[10a]）（ＯＲ[11a]）、－Ｎ（Ｒ[12a]）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ[11a]、－Ｎ（Ｒ[12a]）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ[11a]、－Ｎ（Ｒ[12a]）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ[10a]）Ｒ[11a]、－ＮＲ[12a]Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ[10a]、－ＮＲ[12a]Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ[10a]）Ｒ[11a]、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ[10a]）Ｒ[11a]、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ[10a]、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ[10a]、－ＳＲ[10a]または－Ｓ（Ｏ）Ｒ[10a]を表し（またＱ[1]は、好ましくは、ハロ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ[10a]、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ[10a]）Ｒ[11a]、－Ｎ（Ｒ[12a]）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ[11a]、－ＮＲ[12a]Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ[10a]、およびとりわけ、－Ｎ（Ｒ[10a]）Ｒ[11a]を表し）；
Ｒ[3]が水素以外の置換基を表す場合、それは好ましくは、置換されていてもよいＣ$_{1-12}$（例えばＣ$_{1-6}$）アルキル、ヘテロシクロアルキル（好ましくは炭素原子を介してイミダゾピラジンに連結されるもの）、アリール（例えばフェニル）またはヘテロアリールを表さず；かつ／または
Ｒ[2]およびＲ[4]の少なくとも一方は水素を表さない、すなわちＲ[2]およびＲ[4]のどちらか一方は水素を表してもよく、他方（または両方）は本明細書に定義する置換基を表す。
【００５１】
言及することができるさらなる本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：
例えばとりわけ、Ｒ[1]が上記（ｃ）で定義される基、すなわち置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基（例えば５員ヘテロアリール基、例えば（例えば１－ピラゾリル）またはとりわけイミダゾリル（例えば１－イミダゾリル））を表し、かつ／またはＲ[5]が、フェニルまたは３－ピリジル（例えば、最後に挙げた２つの基が、例えば－Ｎ（Ｒ[22]）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ[20]）Ｒ[21]（式中、Ｙは好ましくは＝Ｏである）などのウレアで、例えばイミダゾピラジンへの結合点に対してメタ位が置換されているもの）を表す場合に、好ましくは、
Ｂ[1]、Ｂ[2]および／またはＢ[3]（例えばＢ[3]）は、芳香族基（例えばピリジル、例えば４－ピリジル）を表さないか、芳香族基を含有せず；

B^1、B^2および／またはB^3（例えばB^3）は、独立して、ハロ、－NO_2、－CN、－N（R^{10a}）R^{11a}、－OR^{10a}、－C（＝Y）－R^{10a}、－C（＝Y）－OR^{10a}、－C（＝Y）N（R^{10a}）R^{11a}、－N（R^{12a}）C（＝Y）R^{11a}、－N（R^{12a}）C（＝Y）OR^{11a}、－N（R^{12a}）C（＝Y）N（R^{10a}）R^{11a}、－$NR^{12a}S(O)_2R^{10a}$、－$NR^{12a}S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$、－$S(O)_2N(R^{10a})R^{11a}$、－SC（＝Y）$R^{10a}$、－SC（＝Y）$OR^{10a}$、－$S(O)_2R^{10a}$、$C_{1-12}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝OおよびE^8から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか、または２つのB^1置換基が、本明細書において定義するように互いに連結されて（すなわち／例えばスピロ環を形成して）もよく；

各R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{10b}、R^{11b}およびR^{12b}（例えば、B^3基が存在する場合）は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、水素、C_{1-12}アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝O、＝S、＝N（R^{20}）およびE^{10}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；または、R^{10a}、R^{11a}およびR^{12a}の任意の関連するペアおよび／またはR^{10b}およびR^{11b}の任意のペアが、本明細書において定義するように互いに連結されてもよく、ただし、例えば１個またはそれ以上のE^8、E^{10}および／またはE^{12}基（独立して、Q^4、または＝OおよびQ^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-12}アルキルを表すもの）が存在する場合、それらのQ^4およびQ^5基は、芳香環を表さないか芳香環を含有せず、すなわちその場合、各Q^4およびQ^5は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、ハロ、－CN、－NO_2、－N（R^{20}）R^{21}、－OR^{20}、－C（＝Y）－R^{20}、－C（＝Y）－OR^{20}、－C（＝Y）N（R^{20}）R^{21}、－OC（＝Y）－R^{20}、－OC（＝Y）－OR^{20}、－OC（＝Y）N（R^{20}）R^{21}、－$OS(O)_2OR^{20}$、－OP（＝Y）（OR^{20}）（OR^{21}）、－OP（OR^{20}）（OR^{21}）、－N（R^{22}）C（＝Y）R^{21}、－N（R^{22}）C（＝Y）OR^{21}、－N（R^{22}）C（＝Y）N（R^{20}）R^{21}、－$NR^{22}S(O)_2R^{20}$、－$NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$、－$S(O)_2N(R^{20})R^{21}$、－SC（＝Y）$R^{20}$、－$S(O)_2R^{20}$、－$SR^{20}$、－S（O）$R^{20}$、$C_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝OおよびJ^2から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し；

各R^{20}、R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、独立して、水素、C_{1-6}アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、J^4および＝Oから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す。

【００５２】

言及することができるさらなる本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

（例えばR^5が単環式芳香族基、例えばフェニルまたはピリジル、例えば３－ピリジル、例えば最後に挙げた２つの基が、－N（R^{22}）C（＝Y）N（R^{20}）R^{21}（式中、Yは好ましくは＝Oである）などのウレアで、例えばイミダゾピラジンへの結合点に対してメタ位が置換されているものを表す場合に）

R^3は、好ましくは、－C（＝Y）－OR^{10a}（特に、例えばR^1がヘテロアリール基、例えばピリジルを表す場合）を表さず；

R^3は、好ましくは、（特に、例えばR^1がヘテロアリール基、例えばピリジルを表す場合に）水素を表すか、より好ましくは、ヘテロシクロアルキル（例えば窒素原子を介してイミダゾピラジンに結合しているもの）、またはとりわけ、ハロ、－CN、－NO_2、－N（R^{10a}）R^{11a}、－C（＝Y）－R^{10a}、－C（＝Y）N（R^{10a}）R^{11a}、－OC（＝Y）－R^{10a}、－OC（＝Y）－OR^{10a}、－OC（＝Y）N（R^{10a}）R^{11a}、－$OS(O)_2OR^{10a}$、－OP（＝Y）（OR^{10a}）（OR^{11a}）、－OP（OR^{10a}）（OR^{11a}）、－N（R^{12a}）C（＝Y）R^{11a}、

－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ^{10a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、－ＳＲ^{10a}および－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{10a}から選択される置換基、または上に定義した式ＩＡのフラグメントを表し；かつ／または

例えばＲ^{1}がヘテロアリール基（例えばピリジル）を表す場合には、Ｒ^{3}は、好ましくは、芳香族基を表さないか、芳香族基を含有せず（とりわけ、Ｒ^{3}が、－Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、例えば式中、Ｒ^{10a}およびＲ^{11a}が互いに連結されて例えばピラジニル基を形成しているものを表す場合）、すなわち：

各Ｒ^{10a}、Ｒ^{11a}、Ｒ^{12a}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{11b}およびＲ^{12b}（例えば、Ｒ^{1}が（ｃ）基、例えばピリジルを表す場合）は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、水素、Ｃ$_{1-12}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（Ｒ^{20}）およびＥ^{10}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；または、Ｒ^{10a}、Ｒ^{11a}およびＲ^{12a}の任意の関連するペアおよび／またはＲ^{10b}およびＲ^{11b}の任意のペアが、本明細書に定義するように互いに連結されてもよく（したがって、１個またはそれ以上のＥ^{12}基で置換されていてもよく）、ただし、独立してＱ^{4}を表すか＝ＯおよびＱ^{5}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルキルを表す１個またはそれ以上のＥ^{10}および／またはＥ^{12}基が存在する場合、それらのＱ^{4}およびＱ^{5}基は芳香環を表さないか、芳香環を含有せず、すなわちその場合：

各Ｑ^{4}およびＱ^{5}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、ハロ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＣ（＝Ｙ）－Ｒ^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）－ＯＲ^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{20}、－ＯＰ（＝Ｙ）（ＯＲ^{20}）（ＯＲ^{21}）、－ＯＰ（ＯＲ^{20}）（ＯＲ^{21}）、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＮＲ^{22}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{20}、－ＮＲ^{22}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{20}、－ＳＲ^{20}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{20}、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびＪ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し；

各Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}およびＲ^{23}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、Ｊ^{4}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す。

【００５３】

言及することができるさらなる本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

Ｒ^{1}基は、芳香環（例えばヘテロアリール基）で置換されていてはならず；

Ｂ^{1}、Ｂ^{2}および／またはＢ^{3}（例えばＢ^{1}）は、芳香族（例えば複素芳香族）基を表さないか、含有せず（とりわけＲ^{1}が（ａ）基、すなわち－Ｎ（Ｒ^{1a}）Ｒ^{1b}を表す場合）；

Ｂ^{1}、Ｂ^{2}およびＢ^{3}（例えばＢ^{1}）は、独立して、アリール（Ｅ^{9}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか、好ましくは、ハロ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ^{10a}、－ＳＣ（＝Ｙ）ＯＲ^{10a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、Ｃ$_{1-12}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびＥ^{8}から選択される１個またはそ

れ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか、または２つのＢ^{1}置換基が本明細書において定義するように互いに連結されて（スピロ環を形成して）もよく（これは、とりわけ、Ｒ^{1}が（ａ）基、すなわち－Ｎ（Ｒ^{1a}）Ｒ^{1b}を表す場合に当てはまる）；

各Ｒ^{10a}、Ｒ^{11a}、Ｒ^{12a}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{11b}およびＲ^{12b}（例えばこれらの部分を含有するＢ^{1}置換基が存在する場合）は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、アリール（Ｅ^{11}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか、好ましくは水素、Ｃ$_{1-12}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（Ｒ^{20}）およびＥ^{10}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；または、Ｒ^{10a}、Ｒ^{11a}およびＲ^{12a}の任意の関連するペアおよび／またはＲ^{10b}およびＲ^{11b}の任意のペアが、本明細書において定義するように互いに連結されてもよく（したがって１個またはそれ以上のＥ^{12}基で置換されていてもよく）、ただし、独立してＱ^{4}を表すか＝ＯおよびＱ^{5}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルキルを表す１個またはそれ以上のＥ^{10}、Ｅ^{11}および／またはＥ^{12}基が存在する場合、それらのＱ^{4}およびＱ^{5}基は芳香族（例えばヘテロアリール）環を表さないか、含有せず、すなわちその場合：

各Ｑ^{4}およびＱ^{5}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、アリール（Ｊ^{3}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか、好ましくは、ハロ、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＣ（＝Ｙ）－Ｒ^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）－ＯＲ^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＳ（Ｏ）$_{2}$ＯＲ^{20}、－ＯＰ（＝Ｙ）（ＯＲ^{20}）（ＯＲ^{21}）、－ＯＰ（ＯＲ^{20}）（ＯＲ^{21}）、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＮＲ^{22}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{20}、－ＮＲ^{22}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{20}、－ＳＲ^{20}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{20}、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびＪ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し；

各Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}およびＲ^{23}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-6}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、Ｊ^{4}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し；

Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は、好ましくは互いに連結されて、本明細書において定義する５員または６員環を形成し；

Ｒ^{1}が（ａ）基を表す場合は、好ましくは、Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}基の連結によって形成される環が、本明細書において定義するように少なくとも１個の（さらなる）ヘテロ原子を（Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}が必然的に結合している必須窒素原子に加えて）含有し；

Ｒ^{1}が（ａ）基を表す場合は、そのようにして（Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}基の連結によって）形成される環が、好ましくは、１－ピロリジニルまたは１－ピペリジニル環（例えば、その環の２位がアミノ部分で置換された例えばメチル基（メチルアミノ基、すなわちＢ^{1}で置換され、Ｂ^{1}が、Ｅ^{8}で置換されたメチルを表し、Ｅ^{8}がＱ^{4}を表し、Ｑ^{4}が－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}を表す）で置換されているか、その環が３位が、アミノ部分で（すなわち、－Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}を表すＢ^{1}で）置換されているもの）を表さない。

【００５４】

言及することができるさらなる本発明の化合物には、次に述べるものが含まれる：

例えば、Ｒ^{1}が（ａ）基（例えばＲ^{1a}およびＲ^{1b}が互いに連結されて５員または６員環、例えば１－ピロリジニルまたは１－ピペリジニル基を形成しているもの）を表す場合、好ましくは、

そのような基は無置換であり（すなわちどのＢ^{1}基も含有せず）；

（例えば３位、またはとりわけ２位が、Ｂ^{1}基で）置換されている場合は；

Ｂ^{1}は、好ましくは、－Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、または好ましくは、ハロ、－ＮＯ$_{2}$

、－ＣＮ、－ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ^{10a}、－ＳＣ（＝Ｙ）ＯＲ^{10a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、ヘテロシクロアルキル（＝ＯおよびＥ^{8}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、Ｅ^{9}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し；

Ｂ^{1}が、置換されていてもよいＣ$_{1-12}$アルキル（例えばメチル）を表す場合、そのアルキル基は無置換であるか、１個またはそれ以上の＝Ｏおよび／またはＥ^{8}基で置換されている場合には、Ｅ^{8}がＱ^{4}を表すなら、Ｑ^{4}は、ハロ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＣ（＝Ｙ）－Ｒ^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）－ＯＲ^{20}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{20}、－ＯＰ（＝Ｙ）（ＯＲ^{20}）（ＯＲ^{21}）、－ＯＰ（ＯＲ^{20}）（ＯＲ^{21}）、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＮＲ^{22}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{20}、－ＮＲ^{22}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{20}、－ＳＲ^{20}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{20}、Ｃ$_{1-6}$アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびＪ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、Ｊ^{3}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し；

（例えば３位がＢ^{1}基で）置換されている場合は；

Ｂ^{1}は、好ましくは、ハロ、－ＮＯ$_2$、－ＣＮ、－ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ^{10a}、－ＳＣ（＝Ｙ）ＯＲ^{10a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、Ｃ$_{1-12}$アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびＥ^{8}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、Ｅ^{9}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す。

【００５５】

言及することができるさらなる本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

Ｒ^{2}およびＲ^{3}の少なくとも一方が、芳香族基（すなわち置換されていてもよいアリールまたはヘテロアリール基）を表さず；

Ｒ^{2}およびＲ^{3}の少なくとも一方が、水素を表すか、本明細書に定義する置換基（ただし、ここで、各Ｑ^{1}、および場合によりＱ^{2}は、ハロ、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－Ｒ^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－ＯＲ^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{10a}、－ＯＰ（＝Ｙ）（ＯＲ^{10a}）（ＯＲ^{11a}）、－ＯＰ（ＯＲ^{10a}）（ＯＲ^{11a}）、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{11a}、－Ｎ（Ｒ^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、－ＮＲ^{12a}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}、－ＳＣ（＝Ｙ）Ｒ^{10a}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、－ＳＲ^{10a}、－Ｓ（Ｏ）Ｒ^{10a}、Ｃ$_{1-12}$アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（Ｒ

^{10a}）およびE^{6}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）から独立して選択される）、または上に定義した式ＩＡのフラグメントを表し；

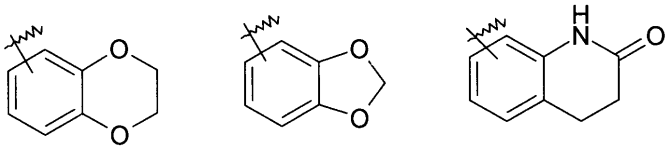
より好ましくは、R^{2}またはR^{3}は、どちらも芳香族基を表さず、すなわちこれらの基は、好ましくは、水素または上に定義した置換基を表す。

【００５６】

言及することができるさらなる本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

例えば、R^{1}がアミノ（すなわち上記（ａ）で定義される基）を表すか、特に、R^{1}が、上記（ｃ）で定義される基（特にピリジルまたはイミダゾリル）を表す場合に、

R^{5}は、置換されていてもよいフェニル、ナフチル、インドリル、チオフェニル、ベンゾ［ｂ］フラニル、ベンゾ［ｂ］チオフェニル、イソオキサゾリル、または



を表さず；かつ／または

R^{2}は、C$_{1}$－C$_{12}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）－Ｏ－R^{10a}、－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}を表さず、かつ／またはR^{3}は、ＨまたはC$_{1}$－C$_{6}$アルキルを表さず；かつ／または

R^{2}は、水素またはQ^{1}を表し（最も好ましくはR^{2}は水素を表す）、本明細書で、Q^{1}は、好ましくは、ハロ、－ＣＮ、－NO$_{2}$、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－R^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－ＯＳ（Ｏ）$_{2}$OR^{10a}、－ＯＰ（＝Ｙ）（OR^{10a}）（OR^{11a}）、－ＯＰ（OR^{10a}）（OR^{11a}）、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）R^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）OR^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－NR^{12a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$R^{10a}、－NR^{12a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－ＳＣ（＝Ｙ）R^{10a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$R^{10a}、－SR^{10a}、－Ｓ（Ｏ）R^{10a}、ヘテロシクロアルキル（＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{10a}）およびE^{6}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^{7}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）から選択され；

R^{3}は、C$_{7-12}$アルキル（＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{10a}）およびQ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか、またはR^{3}は、より好ましくは、水素またはQ^{1}を表し、本明細書でQ^{1}は、好ましくは、C$_{7-12}$アルキル（＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{10a}）およびE^{6}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し、本明細書でQ^{1}は、より好ましくは、ハロ、－ＣＮ、－NO$_{2}$、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－R^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－ＯＣ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－ＯＳ（Ｏ）$_{2}$OR^{10a}、－ＯＰ（＝Ｙ）（OR^{10a}）（OR^{11a}）、－ＯＰ（OR^{10a}）（OR^{11a}）、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）R^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）OR^{11a}、－Ｎ（R^{12a}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－NR^{12a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$R^{10a}、－NR^{12a}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－ＳＣ（＝Ｙ）R^{10a}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$R^{10a}、－SR^{10a}、－Ｓ（Ｏ）R^{10a}、ヘテロシクロアルキル（＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{10a}）およびE^{6}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^{7}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表し；または、R^{2}もしくはR^{3}は、式ＩＡのフラグメントを

表してもよい。

【００５７】

言及することができる本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

R^1が－Ｎ（R^{1a}）R^{1b}を表す場合に、

R^{1a}およびR^{1b}は、好ましくは互いに連結されて、さらなるヘテロ原子（窒素から選択されるか、好ましくは酸素および硫黄から選択されるもの）を１個含有してもよい飽和５員、６員または７員環を形成し、それは、１個またはそれ以上の＝Ｏ置換基（とりわけ、硫黄原子が存在する場合はそうであり、それは、１個または２個の＝Ｏ基で置換され得る）および／またはB^1置換基で置換されていてもよく；

R^{1a}およびR^{1b}が互いに連結された場合に形成される環は、硫黄原子が存在する場合には、１個または２個の＝Ｏ基で置換されていてもよく（例えば、その場合、環は、－Ｓ（Ｏ）－または－Ｓ（Ｏ）$_2$－部分を含有することになる）、さらにそのような環は、好ましくは、どのB^1置換基でも置換されず；

２つのB^1基が互いに連結されてスピロ環式基を形成する場合、そのような環部分は、好ましくは、飽和３～７（例えば３～６）員環であり、それは、ヘテロ原子を含有してもよく（ただし、環は好ましくは炭素環式であり、１個またはそれ以上のフルオロ、＝Ｏおよびメチル基で置換されていてもよい）、その基は、好ましくは、完全体（ｉｎｔｅｇｅｒ）R^{1a}およびR^{1b}の連結によって形成される環の２位または３位に結合され（例えばR^{1a}およびR^{1b}が互いに連結されてモルホリニル基を形成する場合）；

R^{1a}およびR^{1b}基の連結は、好ましくは、Ｎ－モルホリニル、Ｎ－チオモルホリニル（この場合、硫黄原子は１個または２個の＝Ｏ基で置換されていてもよい）、オキサゼパニル（例えば１，４－オキサゼパニル）またはチアゼパニル（例えば１，４－チアゼパニル）基を形成し、これらは全て、上で定義したように（例えば１個またはそれ以上の＝Ｏおよび／またはB^1置換基で）置換されていてもよい。

【００５８】

一定の実施形態において、本発明は、次に述べる本発明の化合物を提供する：

R^1は、典型的には：

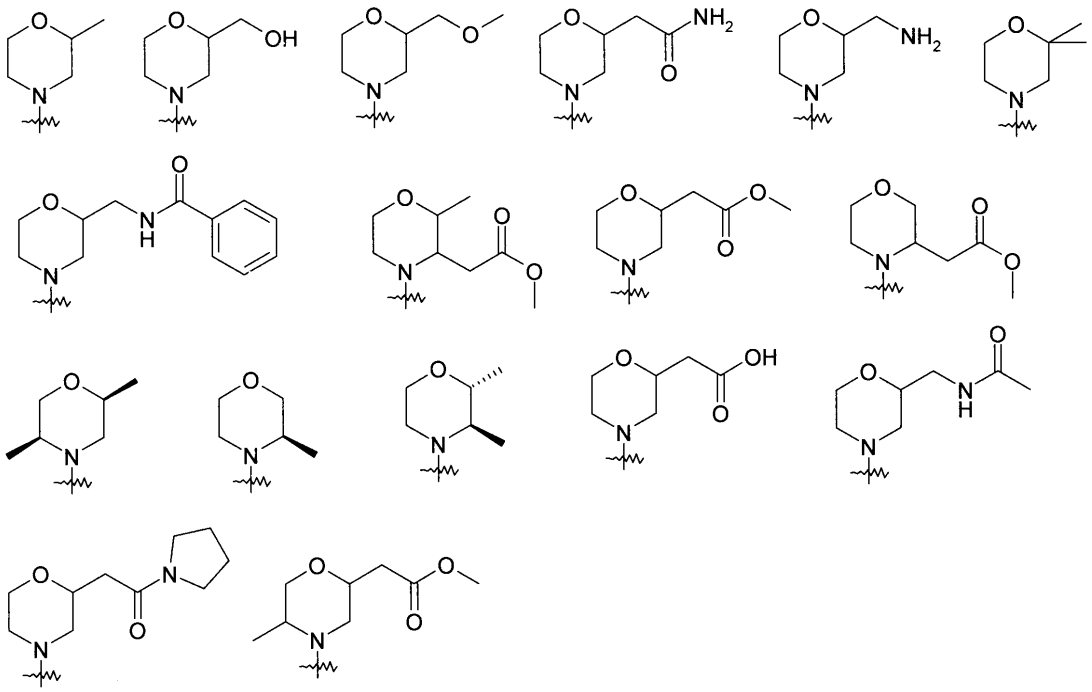
無置換であるか、例えば１個またはそれ以上のB^1および／または＝Ｏ置換基などで置換された、Ｎ－モルホリニル；

無置換であるか、例えば１個またはそれ以上のB^2および／または＝Ｏ置換基などで置換された、テトラヒドロピラニル、テトラヒドロフラニルまたはＣ－モルホリニル；

無置換であるか、例えば１個またはそれ以上のB^3置換基などで置換された、２－、３－または４－ピリジル；

であり、

R^1が置換モルホリニルである場合、それは、好ましくは、次の構造から選択される：



【００５９】

一定の実施形態において、本発明は、次に述べる本発明の化合物を提供する：

R^2は、－（CR^6R^7）$_m$$NR^{10}R^{11}$であり（式中、mは、１、２または３であり、$R^{10}$および$R^{11}$は、それらが結合している窒素と共に全体として$C_3$－$C_{20}$複素環式環を形成する）；かつ、$R^3$は、H、ハロ、CN、$C_{1-6}$アルキル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_2$－$C_6$ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、$OR^{16}$または$NR^{16}R^{17}$である；

R^2は、－（CR^6R^7）$_n$$NR^{12}S$（O）$_2R^{10}$であり（式中、nは１または２であり、$R^{12}$、$R^6$、および$R^7$は、Hおよび$C_{1-12}$アルキルから独立して選択され、$R^{10}$は、$C_1$－$C_{12}$アルキルまたは$C_6$－$C_{20}$アリールである）；かつ、$R^3$は、H、ハロ、CN、$C_{1-6}$アルキル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_2$－$C_6$ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、$OR^{16}$または$NR^{16}R^{17}$である；

R^2は、－（CR^6R^7）$_n$$OR^{10}$であり（式中、nは１または２であり、$R^{10}$、$R^6$は、Hおよび$C_{1-12}$アルキルから独立して選択される）；かつ、$R^3$は、H、ハロ、CN、$C_{1-6}$アルキル、$C_3$－$C_6$シクロアルキル、$C_2$－$C_6$ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、$OR^{16}$または$NR^{16}R^{17}$である；

R^2は、－（CR^6R^7）$_n$S（O）$_2R^{10}$であり（式中、nは１または２であり、R^6、およびR^7はHであり、R^{10}は、C_{1-12}アルキルまたはC_6－C_{20}アリールである）；かつ、R^3は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^2は、－（CR^6R^7）$_n$S（O）$_2NR^{10}R^{11}$であり（式中、nは１または２であり、R^6およびR^7はHである）；かつ、R^3は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^2は、－C（＝Y）$NR^{10}R^{11}$であり（式中、YはOであり、R^{10}およびR^{11}は、それらが結合している窒素と共に全体として、C_2－C_{20}複素環式環を形成し、R^{10}およびR^{11}は、それらが結合している窒素と共に全体として、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルから選択されるC_2－C_{20}複素環式環を形成することができる）；かつ、R^3は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、

ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、－Ｃ（＝Ｙ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、ＹはＯであり、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、ＨおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルから独立して選択される）；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、－Ｃ（＝Ｙ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、ＹはＯであり、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、ＨおよびＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、およびＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールから独立して選択される）；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、－ＮＨＲ^{12}であり（式中、Ｒ^{12}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールであるか、Ｒ^{12}は、フェニルまたは４－ピリジルであってもよい）；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、－ＮＲ^{12}Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{11}であり（式中、ＹはＯであり、Ｒ^{12}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルであり、Ｒ^{11}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールである）；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、－ＮＲ^{12}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}であり（式中、Ｒ^{12}は、ＨまたはＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルであり、Ｒ^{10}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールである）；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それらが結合している窒素と共に全体として、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルから選択されるＣ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル環を形成する）；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、ＨおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルから独立して選択され；Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、Ｈ、置換エチル、および置換プロピルから独立して選択されてもよい）；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルであり、かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルケニルであり、かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニルであり（このＣ$_{2}$－Ｃ$_{8}$アルキニルは、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル（これには、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルが含まれるが、これらに限るわけではない）で置換されていてもよい）；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリール、例えばフェニルであり；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、

Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}、ＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリルであり；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルであり；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリールであり；かつ、Ｒ^{3}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{2}は、Ｈである；
Ｒ^{2}は、メチル（ＣＨ$_{3}$）、シクロプロピル、ＣＦ$_{3}$、ＣＮまたはＣＯＮＨ$_{2}$である。

【００６０】

本発明の一定の実施形態では、
Ｒ^{3}は、－（ＣＲ^{6}Ｒ^{7}）$_{m}$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、ｍは１，２、または３であり、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それらが結合している窒素と共に全体として、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{20}$複素環式環を形成する）；かつ、Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{3}は、－（ＣＲ^{6}Ｒ^{7}）$_{n}$ＮＲ^{12}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}であり（式中、ｎは１または２であり、Ｒ^{12}、Ｒ^{6}、およびＲ^{7}は、ＨおよびＣ$_{1-12}$アルキルから独立して選択され、Ｒ^{10}は、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルまたはＣ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールである）；かつ、Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{3}は、－（ＣＲ^{6}Ｒ^{7}）$_{n}$ＯＲ^{10}であり（式中、ｎは１または２であり、およびＲ^{10}、Ｒ^{6}は、ＨおよびＣ$_{1-12}$アルキルから独立して選択される）；かつ、Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{3}は、－（ＣＲ^{6}Ｒ^{7}）$_{n}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{10}であり（式中、ｎは１または２であり、Ｒ^{6}およびＲ^{7}はＨであり、Ｒ^{10}は、Ｃ$_{1-12}$アルキルまたはＣ$_{6}$－Ｃ$_{20}$アリールであることができる）；かつ、Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{3}は、－（ＣＲ^{6}Ｒ^{7}）$_{n}$Ｓ（Ｏ）$_{2}$ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、ｎは１または２であり、Ｒ^{6}およびＲ^{7}はＨである）；かつ、Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{3}は、－Ｃ（＝Ｙ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、ＹはＯであり、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それらが結合している窒素と共に全体として、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$複素環式環を形成し、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、それらが結合している窒素と共に全体として、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルから選択されるＣ$_{2}$－Ｃ$_{20}$複素環式環を形成してもよい）；かつ、Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{3}は、－Ｃ（＝Ｙ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、ＹはＯであり、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、ＨおよびＣ$_{1}$－Ｃ$_{12}$アルキルから独立して選択される）；かつ、Ｒ^{2}は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、Ｃ$_{1-6}$アルキル、Ｃ$_{3}$－Ｃ$_{6}$シクロアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{16}Ｒ^{17}）、ＯＲ^{16}またはＮＲ^{16}Ｒ^{17}である；
Ｒ^{3}は、－Ｃ（＝Ｙ）ＮＲ^{10}Ｒ^{11}であり（式中、ＹはＯであり、Ｒ^{10}およびＲ^{11}は、ＨおよびＣ$_{3}$－Ｃ$_{12}$カルボシクリル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリル、Ｃ$_{6}$－Ｃ$_{2}$

$_{0}$アリール、およびC_1－C_{20}ヘテロアリールから独立して選択される）；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、－NHR^{12}であり（式中、R^{12}は、C_3－C_{12}カルボシクリル、C_2－C_{20}ヘテロシクリル、C_6－C_{20}アリールまたはC_1－C_{20}ヘテロアリールであるか、R^{12}は、フェニルまたは４－ピリジルであってもよい）；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、－$NR^{12}C$（＝Y）R^{11}であり（式中、YはOであり、R^{12}は、HまたはC_1－C_{12}アルキルであり、R^{11}は、C_1－C_{12}アルキル、C_3－C_{12}カルボシクリル、C_2－C_{20}ヘテロシクリル、C_6－C_{20}アリール、またはC_1－C_{20}ヘテロアリールである）；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、－$NR^{12}S$（O）$_2R^{10}$であり（式中、R^{12}は、HまたはC_1－C_{12}アルキルであり、R^{10}は、C_1－C_{12}アルキル、C_3－C_{12}カルボシクリル、C_2－C_{20}ヘテロシクリル、C_6－C_{20}アリール、またはC_1－C_{20}ヘテロアリールである）；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、－S（O）$_2NR^{10}R^{11}$であり（式中、R^{10}およびR^{11}は、それらが結合している窒素と共に全体として、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルから選択されるC_2－C_{20}ヘテロシクリル環を形成する）；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、－S（O）$_2NR^{10}R^{11}$であり（式中、R^{10}およびR^{11}は、HおよびC_1－C_{12}アルキルから独立して選択され、R^{10}およびR^{11}は、H、置換エチル、および置換プロピルから独立して選択してもよい）；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、C_1－C_{12}アルキルであり、かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、C_2－C_8アルケニルであり、かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、C_2－C_8アルキニルであり（このC_2－C_8アルキニルは、C_2－C_{20}ヘテロシクリル（これには、モルホリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、およびピロリジニルが含まれるが、これらに限るわけではない）で置換されていてもよい）；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、C_6－C_{20}アリール、例えばフェニルであり；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、C_3－C_{12}カルボシクリルであり；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、C_2－C_{20}ヘテロシクリルであり；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である；

R^3は、C_1－C_{20}ヘテロアリールであり；かつ、R^2は、H、ハロ、CN、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、C（O）N（$R^{16}R^{17}$）、OR^{16}または$NR^{16}R^{17}$である。

【００６１】

上記２つの段落（および本明細書に記載する他の一定の段落）において、関連アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリールまたはヘテロアリール基はいずれも、本明細書において定義する関連置換基で（例えば、Q^1、Q^2、E^6、E^7、Q^4、Q^5、J^2またはJ^3によって（例えばQ^1、E^6および／またはE^7によって）定義される置換基で）置換されていてもよい。さらにまた、上記２つの段落において別段の指定がない限り、

（ｉ）各R^{16}およびR^{17}は、それぞれ、本明細書において定義する置換基R^{20}およびR^{21}を表し（より好ましくは、それぞれ本明細書において定義する置換基R^{50}およびR^{51}を表し）；

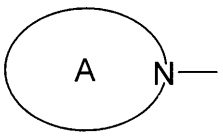
（ｉｉ）各R^6およびR^7は、独立して、本明細書においてR^{15}で定義される置換基を表すことができ（すなわちそれぞれが、水素、本明細書において定義される置換基を独立して表すか、R^6およびR^7は、同じ炭素に結合している２つのR^{15}基が互いに連結され得るのと同じ方法で互いに連結されてもよく）；

（ｉｉｉ）各R^{10}、R^{11}およびR^{12}は、それぞれに、置換基R^{10a}、R^{11a}およびR^{12a}によって定義される置換基を表す。

【００６２】

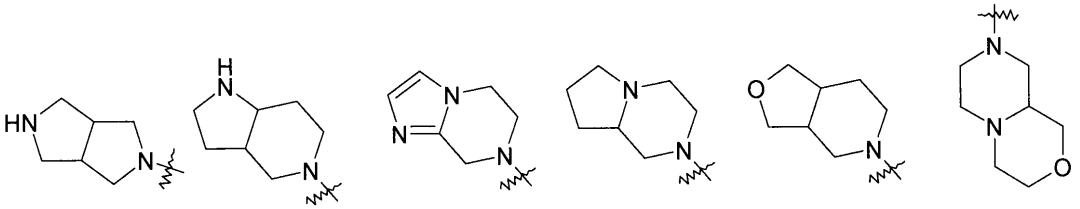
一定の実施形態において、R^2またはR^3は、上に図示した式ＩＡのフラグメントを表し、本明細書で、

R^aおよびR^bは、それらが結合しているＮ原子と共に全体として、次式の基を表す：



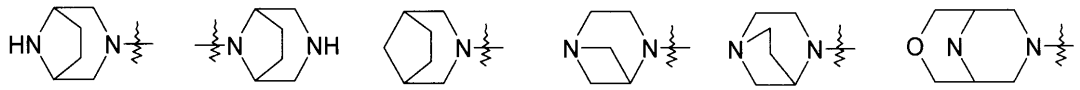
［式中、

（ａ）環Ａは、第１の３～７員飽和Ｎ含有複素環式環であって、上に定義した第２の環に縮合してヘテロ多環式環系を形成しており、そのヘテロ多環式環系において、第１の環は、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリンおよびホモピペラジン（ただしこれらに限るわけではない）から選択され、該基は、上に定義した第２の環に縮合している。第２の環は、典型的には、第１の環に関して上に定義した３～７員飽和Ｎ含有複素環式環であり、第２の環は５～１２員不飽和複素環式基である。より典型的には、第２の環は、５員、６員または７員飽和Ｎ含有複素環式環、または５～７員不飽和複素環式環である。第２の環の典型例には、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、モルホリン、チオモルホリン、ホモピペラジン、ピロール、イミダゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、テトラヒドロフランおよびテトラヒドロピランなどがある。結果として得られるヘテロ多環系の例には、オクタヒドロピロロ［１，２－ａ］ピラジンおよびオクタヒドロ－ピロロ［３，４－ｃ］ピロールなどがある。ヘテロ多環系の具体例として、次の構造が挙げられる：

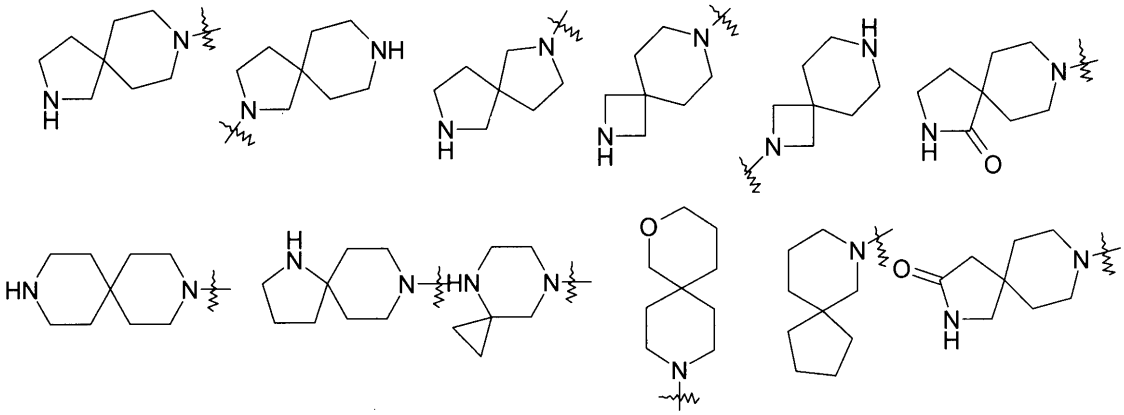


（ｂ）環Ａは、上に定義した第１の３～７員飽和Ｎ含有複素環式基（リンカー基を含有するもの）であって、限定するわけではないが、橋頭基（すなわち第１の環の任意の２つの

非隣接原子を連結するリンカー基）を含み、それにより、例えば３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン、２，５－ジアザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、８－アザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン、２－アザ－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、３，６－ジアザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、６－アザ－ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、３，９－ジアザ－ビシクロ［４．２．１］ノナンおよび／または２－オキサ－７，９－ジアザビシクロ［３．３．１］ノナンを形成する。この基の具体例として、次の構造が挙げられる：



（ｃ）環Ａは、上に定義した第１の３～７員飽和Ｎ含有複素環式基であって、利用可能な任意の環炭素原子において、第２の３～１２員飽和炭素環式環、典型的には３～６員飽和炭素環式環、または４～７員飽和Ｎ含有複素環式基にスピロ縮合している。例として、第１の環がアゼチジン、ピロリジン、ピペリジンおよびピペラジンから選択され、それが、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジンおよびテトラヒドロピランから選択される第２の環に、ある環炭素原子でスピロ縮合している基が挙げられる。そうして形成された環は、例えば、３，９－ジアザスピロ［５．５］ウンデカン、２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン、２，８－ジアザスピロ［４．５］デカンまたは２，７－ジアザスピロ［４．４］ノナンに由来する基であることができる。この基の具体例として、次の構造が挙げられる。



一定の実施形態において、R^2は、R^aおよびR^bが上述のとおりである、上に図示した式ＩＡのフラグメントを表し、R^3は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{16}R^{17}$）、ＯR^{16}、Ｎ$R^{16}R^{17}$である。完全体（ｉｎｔｅｇｅｒ）R^{16}およびR^{17}は本明細書に定義するとおりである。

【００６３】

一定の実施形態において、R^3は、上に図示した式ＩＡのフラグメントを表し、R^2は、Ｈ、ハロ、ＣＮ、C_{1-6}アルキル、C_3－C_6シクロアルキル、C_2－C_6ヘテロシクロアルキル、Ｃ（Ｏ）Ｎ（$R^{16}R^{17}$）、ＯR^{16}、Ｎ$R^{16}R^{17}$である。完全体（ｉｎｔｅｇｅｒ）R^{16}およびR^{17}は本明細書に定義するとおりである。

【００６４】

R^5の代表的実施形態には、次に挙げるものがあるが、これらに限るわけではない：ピロール、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾール、チアゾール、イソチアゾール、オキサゾール、イソオキサゾール、イソインドール、１，３－ジヒドロ－インドール－２－オン、ピリジン－２－オン、ピリジン、ピリジン－３－オール、イミダゾール、１Ｈ－インダゾール、１Ｈ－インドール、インドリン－２－オン、１－（インドリン－１－イル）エタノン、ピリミジン、ピリダジン、ピラジンおよびイサチン基。１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１

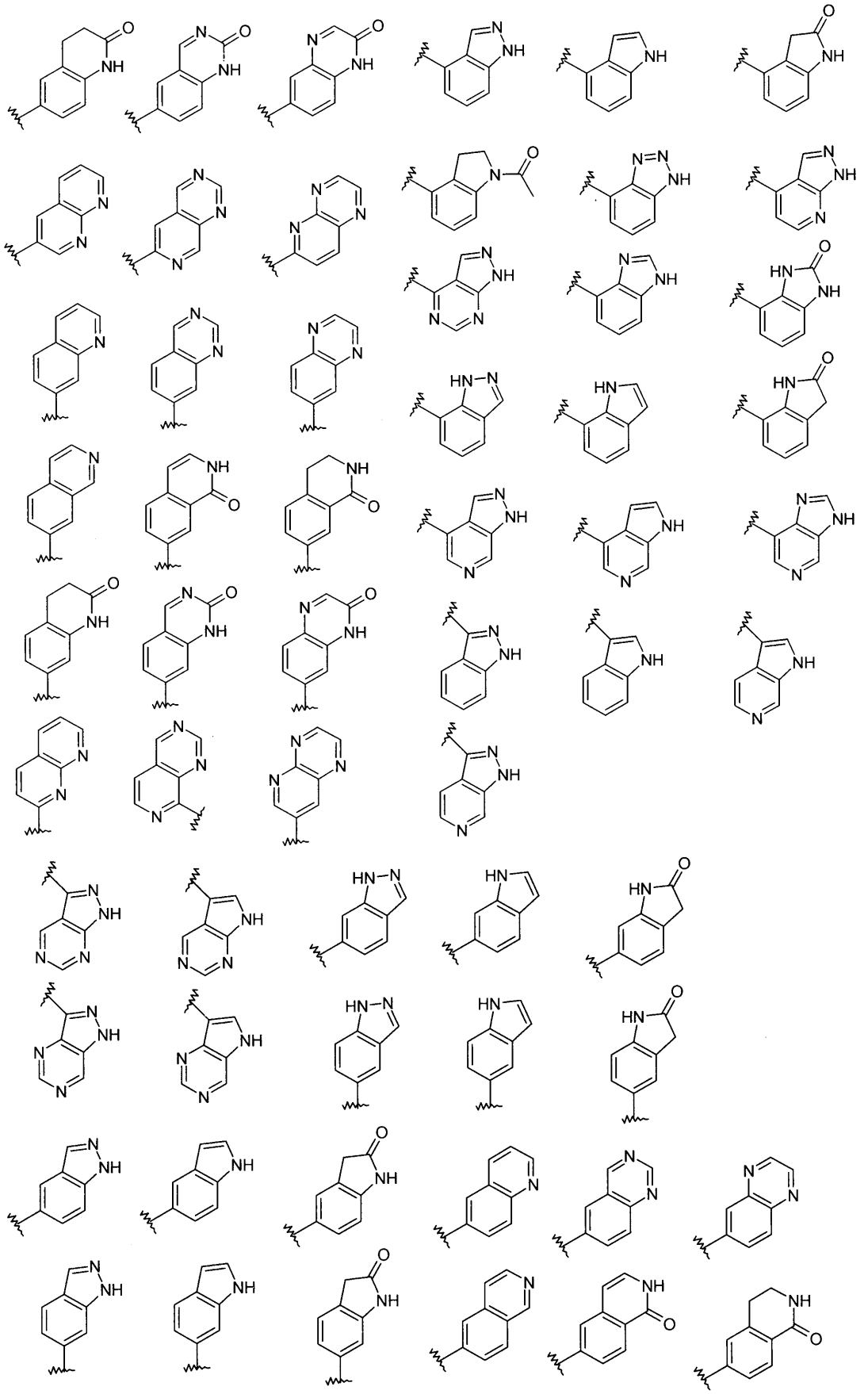
，２，３］トリアゾール、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジン、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｄ］ピリミジン、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オン、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｃ］ピリジン、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｄ］ピリミジン、５Ｈ－ピロロ［３，２－ｄ］ピリミジン、２－アミノ－１Ｈ－プリン－６（９Ｈ）－オン、キノリン、キナゾリン、キノキサリン、イソキノリン、イソキノリン－１（２Ｈ）－オン、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン、３，４－ジヒドロキノリン－２（１Ｈ）－オン、キナゾリン－２（１Ｈ）－オン、キノキサリン－２（１Ｈ）－オン、１，８－ナフチリジン、ピリド［３，４－ｄ］ピリミジン、およびピリド［３，２－ｂ］ピラジン、１，３－ジヒドロベンゾイミダゾロン、ベンゾイミダゾール、ベンゾチアゾールおよびベンゾチアジアゾール基。これらの基は無置換であっても置換されていてもよい。

【００６５】

式Ｉの必須イミダゾピラジン環のＣ－６位へのＲ^{5}基の結合部位は、Ｒ^{5}基（例えば縮合二環式Ｃ$_{4}$－Ｃ$_{20}$ヘテロシクリルまたは縮合二環式Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{20}$ヘテロアリール基Ｒ$_{5}$基）の任意の炭素（炭素結合型）であることができる。

【００６６】

より典型的なＲ^{5}の実施形態には、次に挙げるものがあるが、これらに限るわけではない（式中、波線はピラジン環への結合部位を示す）。



【００６７】
本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：
Ｒ^{1}は、

（ａ）－Ｎ（Ｒ^{1a}）Ｒ^{1b}、式中、Ｒ^{1a}およびＲ^{1b}は互いに連結されて、それらが必然的に結合している窒素原子と共に全体として、５～７員環を形成し、その環は、１個または２個のさらなるヘテロ原子（例えば窒素、酸素および硫黄から選択されるもの）を含有してもよく、１個または２個の二重結合を含有してもよく、環が、＝ＯおよびＢ^{1}から選択される１個またはそれ以上（例えば１～３個）の置換基で置換されていてもよい；
（ｂ）ヘテロシクロアルキル（例えば３～７員）ヘテロシクロアルキル基（必須イミダゾピラジンに炭素原子を介して結合しているもの）、これは、＝ＯおよびＢ^{2}から選択される１個またはそれ以上（例えば１～３個）の置換基で置換されていてもよい；
（ｃ）Ｂ^{3}から選択される１個またはそれ以上（例えば１～３個）の置換基で置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基；
を表し、

Ｒ^{1}が置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを表す場合、そのヘテロシクロアルキル基は、好ましくは、１、２または３個のヘテロ原子（好ましくは窒素、酸素および硫黄から選択されるもの）を含有し；

Ｒ^{1}が置換されていてもよい単環式ヘテロアリールを表す場合、そのヘテロアリール基は、好ましくは、１、２、３または４個の窒素ヘテロ原子を含有し、１個または２個の追加ヘテロ原子（好ましくは窒素、酸素および硫黄から選択されるもの）を含有してもよい；

Ｒ^{2}およびＲ^{3}は式ＩＡのフラグメントを表し得るが、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は、より好ましくは、＝ＯおよびＱ^{2}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-12}$（例えばＣ$_{1-6}$）アルキルを独立して表すか、またはＲ^{2}およびＲ^{3}は、より好ましくは、Ｑ^{1}から選択される置換基を表し；

ｍは、０、１または２を表す；

各Ｒ^{15}は、水素またはＣ$_{1-6}$（例えばＣ$_{1-3}$）アルキルを表し、後者の基は好ましくは無置換である；

Ｒ^{a}およびＲ^{b}が互いに連結される場合、それらは、窒素、硫黄および酸素から選択される１個のさらなるヘテロ原子を含有してもよい第１の５員または６員環式基を形成し、その環式基は、＝Ｏおよび好ましくはＥ^{3}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

Ｒ^{4}は、水素を表すか、またはハロ、－ＣＮ、－ＯＲ^{10b}、－Ｎ（Ｒ^{10b}）Ｒ^{11b}、Ｃ$_{1-6}$アルキルおよび／またはヘテロシクロアルキル（例えば５員または６員ヘテロシクロアルキル）（最後に挙げた２つの基は、Ｅ^{4}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）から選択される置換基を表す；

Ｒ^{4}がヘテロシクロアルキルを表す場合、それは、好ましくは、１個または２個のヘテロ原子（好ましくは窒素、酸素および硫黄から選択されるもの）を含有する５員または６員ヘテロシクロアルキル基であり、この基は、Ｅ^{4}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

Ｒ^{4}がＣ$_{1-6}$アルキルを表す場合、その基は、好ましくは、Ｅ^{4}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい非環式Ｃ$_{1-4}$アルキル基である；

Ｒ^{5}がアリール（例えばフェニル）を表す場合、その基は無置換であってもよいが、好ましくは、Ｅ^{5}から選択される少なくとも１個（例えば２個または好ましくは１個）の置換基で置換されている；

Ｒ^{5}が単環式ヘテロアリール（例えば５員または６員ヘテロアリール基）を表す場合、その基は、好ましくは、１、２、３または４個の窒素原子と、場合によっては１個または２個の追加ヘテロ原子（酸素および硫黄から選択されるもの）を含有し、そのヘテロアリール基は、Ｅ^{5}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

Ｒ^{5}が二環式ヘテロアリール（例えば８員、９員または１０員ヘテロアリール基）を表す場合、その基は、好ましくは、もう一つの５員または６員環に縮合した５員または６員環（これらの環のうちのいずれか一つは、１個またはそれ以上（例えば４個または好まし

くは１～３個）のヘテロ原子を含有してもよい）からなり、ヘテロ原子の総数は好ましくは１～４個であり、その環は、E^5から選択される１個またはそれ以上（例えば２個または好ましくは１個）の置換基で置換されていてもよい（また、二環式ヘテロアリール基中に非芳香環が存在する場合、そのような基は１個またはそれ以上の（例えば１個の）＝Ｏ基でも置換され得る）；

R^5基（例えばそれがアリール、例えばフェニルを表す場合）上の任意の置換基（例えば第１の任意置換基）は、好ましくは、－ＯＲ、－ＳＲ、－CH_2ＯＲ、CO_2Ｒ、CF_2ＯＨ、ＣＨ（CF_3）ＯＨ、Ｃ（CF_3）$_2$ＯＨ、－（CH_2）$_w$ＯＲ、－（CH_2）$_w$$NR_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－$NR_2$、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｒ、－ＮＲＣ（Ｏ）ＮＨＲ、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_y$Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ、ＯＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、－ＮＲＳ（Ｏ）$_y$Ｒ、－ＮＲＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ）$_2$、ＣＮ、ハロゲンおよび－NO_2から選択される（式中、各Ｒは、Ｈ、C_1－C_6アルキル、C_3－C_{10}シクロアルキルおよび５～１２員アリールまたはヘテロアリール基から独立して選択され、それらの基は無置換であるか（例えば本明細書に定義する１個またはそれ以上の置換基、例えばE^5部分上の置換基、例えば＝Ｏ、J^2、J^3、J^4および／またはJ^5で）置換されており、ｗは０、１または２であり、ｙは１または２である）；

R^5がアリール（例えばフェニル）を表す場合、その基は、１個または２個の置換基で（例えば上に定義した第１の置換基、および場合によっては、さらにもう一つの置換基（またはさらに２つの置換基）（好ましくはハロ、C_{1-12}アルキル、ＣＮ、NO_2、OR^d、SR^d、$NR^d{}_2$、Ｃ（Ｏ）R^d、SOR^d、SO_2R^d、$SO_2N(R)^d{}_2$、ＮＣ（Ｏ）R^dおよびCO_2R^d（式中、各R^dは、独立して、ＨまたはC_1－C_6アルキルである）から選択されるもの）で）置換される；

R^5が置換アリール（例えばフェニル）を表す場合、その置換基は、フェニル環の２位、３位、４位、５位または６位に位置し得る（典型的には３位または４位に位置し；特に好ましいのは、－OR^d（式中、R^dは独立してＨまたはC_1－C_6アルキル、例えばメチルである）で、例えば－ＯＨで、置換されたフェニル基である；この実施形態では、－OR^d基または－ＯＨ基が典型的にはフェニル環の３位または４位に位置して、無置換であるかまたは置換されている３－ヒドロキシフェニルもしくは４－ヒドロキシフェニル基またはそのアイソスターを形成する；本明細書にいうアイソスターとは、本発明の化合物に関して３－ヒドロキシフェニルまたは４－ヒドロキシフェニル基と同じまたは類似する結合特性を有する官能基である；３－ヒドロキシフェニルおよび４－ヒドロキシフェニル基のアイソスターは、R^5に関する上記の定義に包含される）

R^5がヘテロアリールを表す場合、それは無置換であるか、置換されている（置換されている場合、それは、R^5がフェニル基である場合のR^5上の置換基に関して列挙したものから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換され得る；典型的には、置換基は、ＯＨおよびNH_2から選択される）；

各Q^1およびQ^2は、独立して、－Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{10a}$、－$SR^{10a}$、－Ｓ（Ｏ）$R^{10a}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｎ（$R^{10a}$）$R^{11a}$を表すか、好ましくはハロ、－ＣＮ、－$NO_2$、－Ｎ（$R^{10a}$）$R^{11a}$、－$OR^{10a}$、－Ｃ（＝Ｙ）－$R^{10a}$、－Ｃ（＝Ｙ）－$OR^{10a}$、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（$R^{10a}$）$R^{11a}$、－Ｎ（$R^{12a}$）Ｃ（＝Ｙ）$R^{11a}$、－$NR^{12a}$Ｓ（Ｏ）$_2$$R^{10a}$、$C_{1-12}$（例えば$C_{1-6}$）アルキル、ヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝ＯおよびE^6から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールまたはヘテロアリール（最後に挙げた２つの基は、E^7から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；

任意の２つのB^1置換基は、上で定義したように互いに連結されて、例えばC_{3-6}シクロアルキル基を形成することができ、または、より好ましくは、B^1、B^2およびB^3は、独立して、ハロ、－NO_2、－ＣＮ、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、または＝ＯおよびE^8から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていて

もよいC_{1-12}（例えばC_{1-6}）アルキルを表す；
各R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{10b}、R^{11b}およびR^{12b}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、水素またはC_{1-12}（例えばC_{1-6}）アルキル（後者の基は、＝OおよびE^{10}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表すか；または
R^{10a}、R^{11a}およびR^{12a}の任意の関連するペア（例えばR^{10a}およびR^{11a}）および／またはR^{10b}およびR^{11b}は、それらが同じ窒素原子に結合している場合には、互いに連結されて、（それらが結合している必須窒素原子と共に）１個またはそれ以上（例えば１～３個）の二重結合を含有してもよい３～１２（例えば４～１２）員環を形成することができ、その環は、E^{10}および＝Oから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；
E^{1}、E^{2}、E^{3}、E^{4}、E^{5}、E^{6}、E^{7}、E^{8}、E^{9}、E^{10}、E^{11}およびE^{12}のそれぞれは、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、Q^{4}、または＝OおよびQ^{5}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-16}アルキル（例えばC_{1-6}、好ましくはC_{1-3}）アルキルを表す；
各Q^{4}およびQ^{5}は、独立して、ハロ、－CN、－NO_2、－N（R^{20}）R^{21}、－OR^{20}、－C（＝Y）－R^{20}、－C（＝Y）－OR^{20}、－C（＝Y）N（R^{20}）R^{21}、－N（R^{22}）C（＝Y）R^{21}、－N（R^{22}）C（＝Y）OR^{21}、－N（R^{22}）C（＝Y）N（R^{20}）R^{21}、－$NR^{22}S(O)_2R^{20}$、－$NR^{22}S(O)_2N(R^{20})R^{21}$、－$S(O)_2N(R^{20})R^{21}$、－$S(O)_2R^{20}$、－$SR^{20}$、－S（O）$R^{20}$、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルを表す（また、各Q^{5}は、より好ましくは、ハロ、例えばフルオロを表す）；
どの２つのE^{1}、E^{2}、E^{3}、E^{4}、E^{5}、E^{6}、E^{7}、E^{8}、E^{9}、E^{10}、E^{11}またはE^{12}基も、互いに連結されていてはならない；
各R^{20}、R^{21}、R^{22}およびR^{23}は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、アリール（例えばフェニル；好ましくは無置換であるが、１～３個のJ^{5}基で置換されていてもよい）を表すか、より好ましくは、水素、または＝OおよびJ^{4}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}（例えばC_{1-3}）アルキルを表すか；または、R^{20}およびR^{21}の任意のペアは、それらが同じ窒素原子に結合している場合には、互いに連結されて、４～８員（例えば５～６員）環を形成してもよく、その環は、窒素および酸素から選択されるさらにもう一つのヘテロ原子を含有してもよく、１個の二重結合を含有してもよく、環が、J^{6}および＝Oから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；
各J^{1}、J^{2}、J^{3}、J^{4}、J^{5}およびJ^{6}は、独立して、＝OおよびQ^{8}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}（例えばC_{1-3}）アルキルを表すか、より好ましくは、そのような基は、独立して、Q^{7}から選択される置換基を表す；
各Q^{7}およびQ^{8}は、独立して、フルオロ、－N（R^{50}）R^{51}、－OR^{50}、－C（＝Y^{a}）－R^{50}、－C（＝Y^{a}）－OR^{50}、－C（＝Y^{a}）N（R^{50}）R^{51}、－$NR^{52}S(O)_2R^{50}$、－$S(O)_2R^{50}$、および／または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキルから選択される置換基を表す；
各YおよびY^{a}は、独立して、＝Sを表すか、好ましくは＝Oを表す；
各R^{50}、R^{51}、R^{52}およびR^{53}置換基は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、水素を表すか、フルオロから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}（例えばC_{1-3}）アルキルを表す；
R^{50}、R^{51}およびR^{52}の任意の関連するペアが互いに連結される場合、同じ窒素原子に結合しているそれらのペア（すなわちR^{50}およびR^{51}の任意のペア）は、互いに連結されていてもよく、そのようにして形成された環は、好ましくは、さらにもう一つ

の窒素または酸素ヘテロ原子を含有してもよい５員または６員環であり、その環は、＝Ｏおよび$Ｃ_{1-3}$アルキル（例えばメチル）から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

$Ｒ^{60}$、$Ｒ^{61}$および$Ｒ^{62}$は、独立して、水素を表すか、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよい$Ｃ_{1-3}$（例えば$Ｃ_{1-2}$）アルキルを表す。

【００６８】

$Ｒ^{1}$および$Ｒ^{5}$上の（そして、それらが水素以外の置換基を表す場合は、$Ｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$および$Ｒ^{4}$基上の）好ましい任意の置換基には、次に挙げるものが含まれる：

＝Ｏ（例えばアルキル、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキル基の場合）；

－ＣＮ；

ハロ（例えばフルオロ、クロロまたはブロモ）；

$Ｃ_{1-4}$アルキル、このアルキル基は、環状、部分環状、不飽和、または好ましくは線状または分岐状（例えば$Ｃ_{1-4}$アルキル（エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、ｔ－ブチル、または好ましくは、ｎ－ブチルまたはメチルなど）であることができ、これらは全て、１個またはそれ以上のハロ（例えばフルオロ）基で置換されていてもよい（したがって、例えばフルオロメチル、ジフルオロメチル、または好ましくは、トリフルオロメチルを形成していてもよい）；

適当であれば、アリール（例えばフェニル）（例えばその置換基がアルキル基上にあって、例えばベンジル基などを形成する場合）；

$－ＯＲ^{z1}$；

$－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{z2}$；

$－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{z3}$；

$－Ｎ（Ｒ^{z4}）Ｒ^{z5}$；

$－Ｓ（Ｏ）_{2}Ｒ^{z6}$；

$－Ｓ（Ｏ）_{2}Ｎ（Ｒ^{z7}）Ｒ^{z8}$；

$－Ｎ（Ｒ^{z9}）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{z10}$；

$－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{z11}）Ｒ^{z12}$；

$－Ｎ（Ｒ^{z9}）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{z10}）$；

式中、各$Ｒ^{z1}$～$Ｒ^{z12}$は、本明細書で使用される際にはその度ごとに独立して、Ｈを表すか、または１個もしくはそれ以上のハロ（例えばフルオロ）基で置換されていてもよい（したがって例えばトリフルオロメチル基を形成してもよい）$Ｃ_{1-4}$アルキル（例えばエチル、ｎ－プロピル、ｔ－ブチル、または好ましくはｎ－ブチル、メチルまたはイソプロピル）を表す。さらに、任意の２つの$Ｒ^{z}$基（例えば$Ｒ^{z4}$および$Ｒ^{z5}$）は、それらが同じ窒素ヘテロ原子に結合している場合には、互いに連結されて、環（例えば$Ｒ^{10}$および$Ｒ^{11}$または$Ｒ^{10a}$および$Ｒ^{11a}$基の対応する連結に関して上に定義したようなもの）を形成し得る。

【００６９】

本発明の好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

$Ｒ^{1}$は、（ｉ）$－Ｎ（Ｒ^{1a}）Ｒ^{1b}$；（ｉｉ）置換されていてもよい５員または６員ヘテロシクロアルキル基（炭素原子を介して結合するもの）；または（ｉｉｉ）置換されていてもよい５員または６員ヘテロアリール基を表す；

$Ｒ^{1}$が、$－Ｎ（Ｒ^{1a}）Ｒ^{1b}$を表す場合、$Ｒ^{1a}$および$Ｒ^{1b}$は、好ましくは互いに連結されて、さらにもう一つの酸素ヘテロ原子を含有する６員環を形成（したがってモルホリニル基を形成）し、その環は無置換であってもよいし、１個またはそれ以上の$Ｂ^{1}$基で置換されていてもよい（そのような基は、好ましくは無置換であり、すなわち最も好ましくは無置換モルホリニル基である）；

$Ｒ^{1}$が、置換されていてもよい５員または６員ヘテロシクロアルキル基である場合、そのような基は、２個または好ましくは１個のヘテロ原子を含有し得る（この場合、ヘテロ原子は硫黄、好ましくは窒素、そしてとりわけ酸素から選択される）。そのような環は、＝Ｏおよび$Ｂ^{2}$から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいが、

好ましくは無置換である。さらにそれは、好ましくは６員（例えばテトラヒドロピラニル基）である；

R^1が、置換されていてもよい５員または６員ヘテロアリールである場合、そのような基は２個または好ましくは１個のヘテロ原子を含有し得る（この場合、ヘテロ原子は硫黄、好ましくは酸素、そしてとりわけ窒素から選択される）。そのような環はB^3から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいが、好ましくは無置換である。さらにそれは、好ましくは６員（例えばピリジル基）である；

R^2およびR^3は、独立して、水素を表すか、Q^1から選択される置換基を表す；

各Q^1およびQ^2（例えば各Q^1）は、独立して、ハロ、－ＣＮ、－NO_2、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、C_{1-12}アルキルまたはヘテロシクロアルキル（最後に挙げた２つの基は、＝Ｏ、＝Ｓ、＝Ｎ（R^{10a}）およびE^6から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；

R^4は、水素を表すか、－Ｎ（R^{10b}）R^{11b}、好ましくはハロ（例えばクロロ、ブロモまたはヨード）および－ＣＮから選択される置換基を表す；

R^2、R^3およびR^4の少なくとも一つ（例えば一つ）は水素を表す；

R^5は、アリール（例えばフェニル）またはヘテロアリール（例えば５員、または好ましくは６員の、単環式ヘテロアリール基、または８員、９員または１０員二環式ヘテロアリール基）を表し、これらはどちらも、E^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

B^1、B^2およびB^3（例えばB^1）は、独立して、＝ＯおよびE^8から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}（例えばC_{1-3}）アルキルを表す；

各R^{10a}、R^{11a}、R^{12a}、R^{10b}、R^{11b}およびR^{12b}（例えば各R^{10a}およびR^{11a}）は、独立して、水素を表すか、または＝ＯおよびE^{10}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}（例えばC_{1-4}）アルキルを表すか；または

R^{10a}、R^{11a}およびR^{12a}の任意の関連するペア（例えばR^{10a}およびR^{11a}）が（例えば両方とも同じ窒素原子に結合している場合に）互いに連結されて３～８（例えば４～８）員環を形成してもよく、その環は、さらにもう一つのヘテロ原子を含有してもよく、＝ＯおよびE^{12}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

各E^1、E^2、E^3、E^4、E^5、E^6、E^7、E^8、E^9、E^{10}、E^{11}およびE^{12}は、独立して、＝ＯおよびQ^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-12}アルキルを表すか、または好ましくは（各E^1～E^{12}は、独立して）Q^4を表す；

各Q^4およびQ^5（例えば各Q^4）は、独立して、ハロ、－Ｎ（R^{20}）R^{21}、－OR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－Ｎ（R^{22}）Ｃ（＝Ｙ）R^{21}、－Ｎ（R^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}、－$NR^{22}S(O)_2R^{20}$、－$S(O)_2R^{20}$および／またはC_{1-6}アルキル（＝ＯおよびJ^2から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；

E^8がQ^4を表す場合、Q^4は、好ましくは、－Ｎ（R^{20}）R^{21}、－OR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）－OR^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（R^{20}）R^{21}または－Ｎ（R^{22}）Ｃ（＝Ｙ）R^{21}を表す；

各R^{20}、R^{21}、R^{22}およびR^{23}（例えば各R^{20}およびR^{21}）は、独立して、ヘテロアリール、好ましくは、アリール（例えばフェニル）（最後に挙げた２つの基は、J^5から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、またはより好ましくは、水素、または＝ＯおよびJ^4から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいC_{1-6}（例えばC_{1-4}）アルキルを表すか；または

R^{20}、R^{21}およびR^{22}の任意の関連するペア（例えばR^{20}およびR^{21}）が（

例えば両方が同じ窒素原子に結合している場合に）互いに連結されて、３～８（例えば４～８）員環を形成してもよく、その環は、さらにもう一つのヘテロ原子を含有してもよく、＝Ｏおよび$Ｊ^{6}$から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

各$Ｊ^{1}$、$Ｊ^{2}$、$Ｊ^{3}$、$Ｊ^{4}$、$Ｊ^{5}$および$Ｊ^{6}$は、独立して、$Ｑ^{8}$から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$（例えば$Ｃ_{1-3}$）アルキルを表すか、または$Ｊ^{1}$～$Ｊ^{6}$は、より好ましくは、$Ｑ^{7}$から選択される置換基を表す；

各$Ｑ^{7}$および$Ｑ^{8}$は、独立して、ハロ、－Ｎ（$Ｒ^{50}$）$Ｒ^{51}$、－Ｏ$Ｒ^{50}$、－Ｃ（＝$Ｙ^{a}$）－Ｏ$Ｒ^{50}$、－Ｃ（＝$Ｙ^{a}$）－$Ｒ^{50}$、－Ｓ（Ｏ）$_{2}Ｒ^{50}$、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよい$Ｃ_{1-3}$アルキルを表す；

ＹおよびＹ^{a}は、独立して、＝Ｏを表す；

各$Ｒ^{50}$、$Ｒ^{51}$、$Ｒ^{52}$および$Ｒ^{53}$は、独立して、水素を表すか、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよい$Ｃ_{1-6}$（例えば$Ｃ_{1-4}$）アルキルを表す；

各$Ｒ^{60}$、$Ｒ^{61}$および$Ｒ^{62}$は、独立して、水素または$Ｃ_{1-2}$アルキル（例えばメチル）を表す。

【００７０】

本発明のより好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

$Ｒ^{1}$は、－Ｎ（$Ｒ^{1a}$）$Ｒ^{1b}$を表す（式中、$Ｒ^{1a}$および$Ｒ^{1b}$は互いに連結されて、さらにもう一つの酸素ヘテロ原子を含有する６員環を形成（したがってモルホリニル環を形成）し、その環は無置換であってもよいし、１個またはそれ以上の$Ｂ^{1}$基で置換されていてもよい（そのような基は好ましくは無置換である）；

$Ｒ^{2}$および$Ｒ^{3}$は、独立して、水素を表すか、またはハロ（例えばブロモ、クロロ、ヨード）、－ＣＮ、－Ｎ（$Ｒ^{10a}$）$Ｒ^{11a}$、－Ｃ（＝Ｙ）Ｏ$Ｒ^{10a}$、－Ｃ（＝Ｙ）－$Ｒ^{10a}$、－Ｃ（＝Ｙ）－Ｎ（$Ｒ^{10a}$）$Ｒ^{11a}$、$Ｃ_{1-6}$アルキル（$Ｅ^{6}$から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基で置換されていてもよい）およびヘテロシクロアルキル（例えば５員、または好ましくは６員の、ヘテロシクロアルキル基、好ましくは１個のヘテロ原子（例えば窒素）を含有するものであって、１個の不飽和、例えば二重結合を含有してもよく、したがって例えばピペリジニル環、例えば４－ピペリジニルを形成し、それは例えば、１，２位に二重結合を含有してもよい）から選択される置換基を表し、前記ヘテロシクロアルキル基は、＝Ｏおよび好ましくは$Ｅ^{6}$から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい（例えば、その場合、$Ｅ^{6}$置換基は窒素ヘテロ原子上に位置する）；

$Ｒ^{2}$または$Ｒ^{3}$が$Ｃ_{1-12}$（例えば$Ｃ_{1-6}$）アルキルを表す場合、それは直鎖、例えば非環式$Ｃ_{1-3}$アルキル（例えばメチル）、または$Ｃ_{3-6}$シクロアルキル（例えばシクロプロピル）であることができ、それらはいずれも、１個またはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよい（したがって例えばトリフルオロメチル基を形成してもよい）；

$Ｒ^{4}$は、水素、クロロ、ブロモ、ヨードまたは－ＣＮを表す；

$Ｒ^{2}$および$Ｒ^{3}$の一方は、本明細書に定義する置換基を表し、他方は水素または本明細書に定義する置換基を表す；

$Ｒ^{5}$は、アリール（例えばフェニル）またはヘテロアリール（例えば５員または好ましくは６員単環式ヘテロアリール基、または１０員または好ましくは９員二環式ヘテロアリール基であって、どちらの場合も、１個または２個のヘテロ原子が存在し、それらが好ましくは窒素から選択されて、例えばピリジル、インダゾリル、インドリル、ピリミジニル、インドロニルまたはピロロピリジン、例えばピロロ［２，３］ピリジンを形成する）を表し、どちらの$Ｒ^{5}$基も、$Ｅ^{5}$から選択される１個またはそれ以上（例えば１個または２個）の置換基で置換されていてもよい；

各$Ｒ^{10a}$、$Ｒ^{11a}$、$Ｒ^{12a}$、$Ｒ^{10b}$、$Ｒ^{11b}$および$Ｒ^{12b}$（例えば各$Ｒ^{10a}$および$Ｒ^{11a}$）は、独立して、水素または$Ｃ_{1-4}$（例えば$Ｃ_{1-3}$）アルキル（例えばエチル）を表すか；または

R^{10a}、R^{11a}およびR^{12a}の任意の関連するペア（例えばR^{10a}およびR^{11a}）が（例えば両方が同じ窒素原子に結合している場合に）互いに連結されて、５員または好ましくは６員環を形成してもよく、その環は、さらにもう一つのヘテロ原子（好ましくは窒素および酸素から選択されるもの）を含有してもよく、環は、好ましくは飽和であり（したがって例えばピペラジニルまたはモルホリニル基を形成し）、＝OおよびE^{12}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい（このE^{12}置換基は窒素ヘテロ原子上に位置してもよく、かつ／またはE^{12}は、好ましくはハロ（例えばフルオロ）、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-3}アルキルである）；

各E^{1}、E^{2}、E^{3}、E^{4}、E^{5}、E^{6}、E^{7}、E^{8}、E^{9}、E^{10}、E^{11}およびE^{12}（例えば各E^{5}およびE^{6}）は、独立して、Q^{4}から選択される置換基を表す；

各E^{5}は、独立して、ハロ（例えばフルオロ）、－OR^{20}、－$N(R^{20})R^{21}$、－$C(=Y)OR^{20}$、－$C(=Y)N(R^{20})R^{21}$、－$NR^{22}S(O)_2R^{20}$および／または－$N(R^{22})C(=Y)N(R^{20})R^{21}$を表す；

各E^{6}は、独立して、－OR^{20}（式中、R^{20}は、好ましくは水素を表す）、－$N(R^{20})R^{21}$、－$C(=Y)OR^{20}$、－$C(=Y)N(R^{20})R^{21}$、－$S(O)_2R^{20}$、および／または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-6}アルキル（例えばC_{1-3}アルキル）を表す；

各Ｙは、本明細書で使用される際にはその度ごとに、＝Ｓを表すか、好ましくは＝Ｏを表す；

各R^{20}、R^{21}、R^{22}およびR^{23}（例えば各R^{20}およびR^{21}）は、独立して、水素またはC_{1-4}（例えばC_{1-3}）アルキル（例えばｔｅｒｔ－ブチル、エチルまたはメチル）を表すか；または

R^{20}、R^{21}およびR^{22}の任意の関連するペア（例えばR^{20}およびR^{21}）が（例えば両方が同じ窒素原子に結合している場合に）互いに連結されて、さらにもう一つのヘテロ原子（好ましくは窒素および酸素から選択されるもの）を含有してもよい５員または好ましくは６員環を形成してもよく、その環は、好ましくは飽和であり（したがって例えばピペラジニルまたはモルホリニル基を形成し）、＝OおよびJ^{6}（このJ^{6}置換基は窒素ヘテロ原子上に位置し得る）から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

R^{22}は、C_{1-3}アルキルを表すか、好ましくは水素を表す；

各J^{1}、J^{2}、J^{3}、J^{4}、J^{5}およびJ^{6}は、独立して、Q^{7}から選択される置換基を表す；

各Q^{7}およびQ^{8}は、独立して、－$C(=Y^{a})-OR^{50}$、－$C(=Y^{a})-R^{50}$、－$S(O)_2R^{50}$、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいC_{1-3}アルキルを表す；

各Y^{a}は、独立して、＝Ｓを表すか、好ましくは＝Ｏを表す；

各R^{50}は、独立して、C_{1-4}アルキル（例えばｔｅｒｔ－ブチルまたはメチル）を表す。

【００７１】

本発明の特に好ましい化合物には、次に述べるものが含まれる：

R^{1}は、（ａ）－$N(R^{1a})R^{1b}$（式中、R^{1a}およびR^{1b}は互いに連結されて、さらにもう一つのヘテロ原子（例えば酸素ヘテロ原子）を含有してもよい（したがって例えばモルホリニルまたはピペリジニル基を形成してもよい）６員環を形成し、その環は、無置換であってもよいし、１個またはそれ以上のB^{1}基で置換されていてもよい）、（ｂ）B^{3}から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基で置換されていてもよい（置換されていることが好ましい）単環式ヘテロアリール基（好ましくは１個または２個のヘテロ原子（好ましくは窒素から選択されるもの）を含有し、したがって例えばピリミジニルまたはピリジル基を形成するもの）、または（ｃ）６員ヘテロシクロアルキル基（２個または好ましくは１個のヘテロ原子（好ましくは窒素、そしてとりわけ酸素か

ら選択されるもの）を含有し、したがって例えばテトラヒドロピラニル基を形成するもの）を表す；

B^1、B^2およびB^3（例えばB^3）は、好ましくは、ハロ（例えばフルオロ）、－N（R^{10a}）R^{11a}（例えば－NH_2）、または１個もしくはそれ以上のE^8基で置換されていてもよいC_{1-2}アルキルを表す；

R^2およびR^3は、独立して、水素、式ＩＡのフラグメント、C_{1-6}アルキル（Q^2から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基で置換されていてもよい）またはQ^1から選択される置換基を表す；

Q^1は、ハロ（例えばブロモ、クロロ、ヨード）、－ＣＮ、－N（R^{10a}）R^{11a}、－Ｃ（＝Ｙ）ＯR^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－R^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）－N（R^{10a}）R^{11a}、C_{1-6}アルキル（E^6から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基で置換されていてもよい）およびヘテロシクロアルキル（例えば５員、７員、または好ましくは６員ヘテロシクロアルキル基であって、好ましくは１個または２個のヘテロ原子（例えば窒素、酸素および硫黄から選択されるもの）を含有し、１つの不飽和、例えば１つの二重結合を含有してよく、したがって例えばアゼパニル、または好ましくは、ピペラジニル（例えば１－ピペラジニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、ピペリジニル（例えば４－ピペリジニル、これは、例えばその１，２位に二重結合を含有してもよい）またはテトラヒドロピラニル（例えば４－テトラヒドロピラニル）を形成することができ、このヘテロシクロアルキル基は、＝Ｏ（これは、硫黄原子上に存在して、例えば－S（Ｏ）$_2$－部分を形成してもよい）および好ましくはE^6（例えば、その場合、E^6置換基は窒素ヘテロ原子上に位置する）から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）；

R^2またはR^3が式ＩＡのフラグメントを表す場合、それは、好ましくは、そのようなフラグメントを表すR^2である；

R^2またはR^3が式ＩＡのフラグメントを表す場合（R^2およびR^3の一つ、例えばR^2が、式ＩＡのフラグメントを表す本発明の実施形態において）、好ましくは、ｍは１を表し、各R^{15}は、独立して、水素を表す（したがってフラグメント－CH_2－N（R^a）（R^b）を形成する）；

R^aおよびR^bは、互いに連結されて、４員、５員または６員環式基を形成し（好ましくはさらなるヘテロ原子を含有せず、したがってアゼチジニル、ピロリジニル、ピペリジニルまたはピペラジニル基を形成し）、これはさらに、（ａ）縮合６員または好ましくは５員ヘテロシクロアルキル（例えばピロリジニル）基（好ましくは１個のヘテロ原子、例えば窒素を含有し、したがって例えば５，５－縮合二環を形成するもの）；（ｂ）－CH_2－CH_2－リンカー基（これにより、橋かけ環式構造を形成する）または（ｃ）単一の共通炭素原子を介して互いに連結されてスピロ環（例えば２，８－ジアザ－スピロ［４，５］－デカン－８－イル、２，８－ジアザ－スピロ［４，５］－デカン－２－イル、３，９－ジアザ－スピロ［５，５］ウンデカン－３－イル、２，７－ジアザ－スピロ［３．５］ノナン－７－イル、または２，７－ジアザ－スピロ［３．５］ノナン－２－イル）を形成する、４員、５員または６員ヘテロシクロアルキル基（この基には好ましくは１個の窒素ヘテロ原子が存在し、したがって例えばピロリジニルまたはピペリジニルを形成する）を含み、これらの環は、＝ＯおよびE^3から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい（例えば第２の環がそのような置換基で置換されていてもよい）；

R^2またはR^3がC_{1-12}（例えばC_{1-6}）アルキルを表す場合、それは直鎖、例えば非環式C_{1-3}アルキル（例えばメチル）であるか、またはC_{3-6}シクロアルキル（例えばシクロプロピル）であることができ、それらはいずれも、１個またはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよい（したがって、例えばトリフルオロメチル基を形成してもよい）；

R^4は、水素、クロロ、ブロモ、ヨード、－ＣＮ、－Ｃ（Ｏ）R^{10b}（例えば－Ｃ（Ｏ）Ｈ）、またはE^4から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基で置換されていてもよいメチル（本明細書でE^4は、好ましくは、ヘテロアリール（例えばイ

ミダゾリル）を表すか、とりわけ－ＯＲ^{20}を表し、したがって例えば－ＣＨ$_2$ＯＨ基または－ＣＨ$_2$－ヘテロアリール部分を形成する）；

Ｒ^{2}およびＲ^{3}の一方は、本明細書に定義する置換基を表し、他方は、水素または本明細書に定義する置換基を表す；

Ｒ^{5}は、アリール（例えばフェニル）またはヘテロアリール（例えば５員または６員単環式ヘテロアリール基、または１０員または好ましくは９員二環式ヘテロアリール基、本明細書では、どちらの場合も、１個または２個のヘテロ原子が存在し、それらは好ましくは窒素から選択されて、例えばピラゾリル、ピリジル、インダゾリル、インドリル、ピリミジニル、インドロニルまたはピロロピリジン、例えばピロロ［２，３］ピリジンを形成する）、これらのＲ^{5}基はどちらも、Ｅ^{5}から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個または２個の）置換基で置換されていてもよい；

各Ｑ^{2}は、独立して、ハロ（例えばフルオロ；したがって、アルキル上が置換されている場合は、例えば－ＣＦ$_3$基を形成し得る）、－ＯＲ^{10a}（式中、Ｒ^{10a}は、好ましくは、水素またはＣ$_{1-2}$アルキルを表す）、－Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{10b}、－Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{10a}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{10b}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{10a}、Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えばＣ$_{1-3}$アルキル；１個またはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよい）、ヘテロシクロアルキル（＝ＯおよびＥ^{6}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリールおよび／またはヘテロアリール（例えばピリミジニル；最後に挙げた２つのアリールおよびヘテロアリール基はＥ^{7}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）を表す；

各Ｒ^{10a}、Ｒ^{11a}、Ｒ^{12a}、Ｒ^{10b}、Ｒ^{11b}およびＲ^{12b}（例えば各Ｒ^{10a}およびＲ^{11a}）は、独立して、水素を表すか、Ｅ^{10}から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル（例えばエチルもしくはプロピルまたはＣ$_{3-6}$シクロアルキル、例えばシクロヘキシル）を表すか；または

Ｒ^{10a}およびＲ^{11a}の一つが、ヘテロシクロアルキル（例えば５員または好ましくは６員ヘテロシクロアルキル基、例えば１個のヘテロ原子を含有し、したがって例えばピペリジニルまたはテトラヒドロピラニル基を形成するもの；このヘテロシクロアルキル基は、Ｅ^{10}から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基で置換されていてもよい）を表すか；または

Ｒ^{10a}、Ｒ^{11a}およびＲ^{12a}の任意の関連するペア（例えばＲ^{10a}およびＲ^{11a}）は（例えば両方が同じ窒素原子に結合している場合に）互いに連結されて、さらにもう一つのヘテロ原子（好ましくは窒素、酸素および硫黄から選択されるもの）を含有してもよい５員、６員または７員環を形成することができ、その環は好ましくは飽和していて（したがって例えばピロリジニル、ピペリジニル、アゼパニル、ピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニル基を形成していて）、＝ＯおよびＥ^{12}（このＥ^{12}置換基は窒素ヘテロ原子上に位置することができ、かつ／またはＥ^{12}は好ましくはハロ（例えばフルオロ）、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＲ^{20}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{20}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{20}、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{20}、１個またはそれ以上のフルオロ原子またはＱ^{5}から選択される置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-3}$アルキルである）から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

各Ｅ^1、Ｅ^2、Ｅ^3、Ｅ^4、Ｅ^5、Ｅ^6、Ｅ^7、Ｅ^8、Ｅ^9、Ｅ^{10}、Ｅ^{11}およびＥ^{12}（例えば各Ｅ^{5}およびＥ^6）は、独立して、Ｑ^{4}から選択される置換基、またはＱ^{5}および＝Ｏから選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよいＣ$_{1-2}$アルキルを表す；

Ｑ^{4}は、ハロ（例えばフルオロまたはクロロ）、－ＣＮ、－ＯＲ^{20}、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{21}、－ＮＲ^{22}Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{20}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{20}、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{20}、Ｃ$_{1-6}$アルキル（例えばＣ$_{1-3}$アルキル；１個またはそれ以上のフルオロ原子で置換されていて

もよい）、アリール（最後に挙げたこの基は、アルキル基に結合している場合は、例えばベンジル部分を形成し得る）またはヘテロアリール（例えばイミダゾリル）を表す（最後に挙げた２つのアリールおよびヘテロアリール基は１個またはそれ以上のＪ^{3}置換基で置換されていてもよい）；

Ｑ^{5}は、ハロ（例えばフルオロ）、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＲ^{20}および－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20}を表す；

各Ｅ^{3}は、独立して、－Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{20}または－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{20}を表す；

各Ｅ^{4}は、独立して、ハロ（例えばフルオロ）、－ＯＲ^{20}（例えば－ＯＨ）またはヘテロアリール（例えばイミダゾリル）を表す；

各Ｅ^{5}は、独立して、ハロ（例えばフルオロまたはクロロ）、－ＣＮ、－ＯＲ^{20}、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）－Ｃ（＝Ｙ）－Ｒ^{21}、－ＮＲ^{22}Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{20}、－Ｎ（Ｒ^{22}）Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}および／または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル（例えばＣ$_{1-3}$アルキル）を表す；

各Ｅ^{6}は、独立して、ハロ（例えばフルオロ）、－ＯＲ^{20}（式中、Ｒ^{20}は好ましくは水素またはＣ$_{1-2}$アルキルを表す）、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｒ^{20}、－Ｃ（＝Ｙ）Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{20}および／または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいＣ$_{1-6}$アルキル（例えばＣ$_{1-3}$アルキル）を表す；

各Ｅ^{7}は、独立して、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}を表す；

各Ｅ^{8}は、独立して、－ＯＲ^{20}または－Ｃ（＝Ｙ）ＯＲ^{20}を表す；

各Ｅ^{10}（ヘテロシクロアルキル基上の置換基である場合、これは好ましくは窒素ヘテロ原子上に位置する）は、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{20}、－ＯＲ^{20}、－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－Ｎ（Ｒ^{22}）－Ｃ（Ｏ）－Ｒ^{21}、－Ｃ（Ｏ）－ＯＲ^{20}またはアリール（最後に挙げた基は、アルキル基に結合している場合には、例えばベンジル部分を形成し得る；また、１個またはそれ以上のＪ^{3}置換基で置換されていてもよい）を表す；

各Ｙは、本明細書で使用される際にはその度ごとに、＝Ｓを表すか、好ましくは＝Ｏを表す；

各Ｒ^{20}、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}およびＲ^{23}（例えば各Ｒ^{20}およびＲ^{21}）は、独立して、水素、Ｃ$_{1-4}$（例えばＣ$_{1-3}$）アルキル（例えばｔｅｒｔ－ブチル、エチルまたはメチル；このアルキル基は、Ｊ^{4}から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）またはアリール（例えばフェニル；とりわけ－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{20}の場合、また、このアリール基は１個またはそれ以上のＪ^{5}置換基で置換されていてもよい）を表すか；または

Ｒ^{20}、Ｒ^{21}およびＲ^{22}の任意の関連するペア（例えばＲ^{20}およびＲ^{21}）が（例えば両方が同じ窒素原子に結合している場合に）互いに連結されて、さらにもう一つのヘテロ原子（好ましくは窒素および酸素から選択されるもの）を含有してもよい５員または６員環を形成してもよく、その環は好ましくは飽和であり（したがって例えばピロリジニル、ピペラジニルまたはモルホリニル基を形成し）、＝ＯおよびＪ^{6}（このＪ^{6}置換基は窒素ヘテロ原子上に位置することができる）から選択される１個またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい；

Ｒ^{22}は、Ｃ$_{1-3}$アルキルを表すか、好ましくは水素を表す；

各Ｊ^{1}、Ｊ^{2}、Ｊ^{3}、Ｊ^{4}、Ｊ^{5}およびＪ^{6}は、独立して、Ｑ^{7}から選択される置換基を表す；

各Ｑ^{7}およびＱ^{8}は、独立して、ハロ、－Ｎ（Ｒ^{50}）Ｒ^{51}、－Ｃ（＝Ｙ^{a}）－ＯＲ^{50}、－Ｃ（＝Ｙ^{a}）－Ｎ（Ｒ^{50}）Ｒ^{51}、－Ｃ（＝Ｙ^{a}）－Ｒ^{50}、－Ｓ（Ｏ）$_{2}$Ｒ^{50}、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいＣ$_{1-3}$アルキルを表す；

各Ｙ^{a}は、独立して、＝Ｓを表すか、好ましくは＝Ｏを表す；

各Ｒ^{50}およびＲ^{51}は、独立して、水素、Ｃ$_{1-4}$アルキル（例えばｔｅｒｔ－ブチ

ルまたはメチル）を表すか、またはR^{50}およびR^{51}は、それらが同じ炭素原子に結合している場合に、互いに連結されて、メチルで置換されていてもよい（例えばこの置換基は追加の窒素ヘテロ原子に位置する）５員または好ましくは６員環（例えばさらにもう一つのヘテロ原子を含有して、ピペラジニルを形成するもの）を表し得る。

【００７２】

言及することができる本発明の他の好ましい実施形態には、次に述べるものが含まれる：

R^1は、上に定義した－N（R^{1a}）R^{1b}を表す（とりわけ、R^{1a}およびR^{1b}が互いに連結されて６員環を形成するもの、（そして好ましくは）この環は、さらにもう一つのヘテロ原子（例えば酸素）を含有して、例えばピペリジニルまたは好ましくはモルホリニル基を形成してもよい；

R^2は、水素以外の置換基を表し、かつ、R^3およびR^4は、独立して、水素を表すか、水素以外の置換基を表す；

R^2は、水素以外の置換基を表す；

R^2は、Q^1を表すか、またはQ^2で（例えばメチル基の末端位置が）置換されていてもよいC_{1-2}アルキル（例えばメチル）を表す；

R^3およびR^4は、独立して、C_{1-2}アルキルを表すか、好ましくは水素またはQ^1（例えば、その場合、Q^1は、好ましくは、ハロ（例えばクロロ）を表すか、１個またはそれ以上のE^6基で置換されていてもよいヘテロシクロアルキルを表す）を表す；

R^3およびR^4の少なくとも一方は水素を表す；

R^5は、（ａ）フェニル（これは、好ましくは、例えば、好ましくはメタ位に位置する１個のE^5置換基で置換される）、（ｂ）５員または６員（例えば６員）単環式ヘテロアリール基（例えば、好ましくは窒素から選択される１個または２個のヘテロ原子を含有し、したがってピリミジニル、例えば５－ピリミジニル、またはピリジル、例えば３－ピリジルを形成するもの）であって、例えば１個または２個のE^5置換基（例えば、R^5がピリミジニルを表す場合は２位（および場合によっては６位）に位置するもの、またはR^5が３－ピリジルを表す場合は６位に位置するもの；いずれの場合も、置換基は、好ましくは、式Ｉの必須イミダゾピラジンへの結合点に対してパラ位にある）で置換されていてもよい単環式ヘテロアリール基；または（ｃ）９員または１０員（例えば９員）二環式ヘテロアリール基（例えばインダゾリル、例えば４－インダゾリル、またはアザインドリル、例えば７－アザインドリル、すなわちピロロ［２，３－ｂ］ピリジル、例えば７－アザインドール－５－イル）であって、好ましくは無置換である二環式ヘテロアリール基を表す；

Q^1は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}または－Ｃ（Ｏ）ＯR^{10a}（例えば、本明細書でR^{10a}はC_{1-2}アルキルである）を表す；

Q^2は、フルオロ、－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}、または＝Ｏおよび好ましくはE^6から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基（好ましくは窒素ヘテロ原子上に位置するもの）で置換されていてもよい（そしてまた置換されていることが好ましい）ヘテロシクロアルキル（例えばピペラジニルまたはモルホリニル）を表す；

R^{10a}およびR^{11a}（例えばQ^1が－Ｃ（Ｏ）Ｎ（R^{10a}）R^{11a}を表す場合）は、独立して、水素、非環式C_{1-3}（例えばC_{1-2}）アルキル（例えばメチルまたはエチル）（１個またはそれ以上の（例えば１個の）E^{10}置換基で置換されていてもよい）、C_{5-6}シクロアルキル（例えばシクロヘキシル）（１個またはそれ以上の（例えば１個の）E^{10}置換基で置換されていてもよい）またはヘテロシクロアルキル（例えば５員または６員ヘテロシクロアルキル基（例えば１個のヘテロ原子を含有して、例えばピペリジニル、例えば４－ピペリジニル、またはテトラヒドロピラニル、例えば４－テトラヒドロピラニルを形成するもの）（これは、窒素ヘテロ原子上に位置し得る１個またはそれ以上の（例えば１個の）E^{10}置換基で置換されていてもよい））を表す；

Q^2が－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}を表す場合、R^{10a}およびR^{11a}は、好ましくは互いに連結されて、好ましくはさらにもう一つの（例えば窒素、酸素または硫黄）ヘテロ

原子を含有する（したがって、例えばピペラジニル、モルホリニルまたはチオモルホリニルを形成する）５員または好ましくは６員環を形成し、その環は、＝Ｏ、Ｅ^{12}、および１個またはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよいＣ$_{1-2}$アルキル（例えばメチル）から選択される１個またはそれ以上の（例えば１個の）置換基（窒素ヘテロ原子上に位置してもよい）で置換されていてもよい（そしてまた置換されていることが好ましい）（また、例えば、Ｓを含有する環の場合は、１個またはそれ以上の（例えば１個または２個の）＝Ｏで置換されていてもよく、そのカルボニル基はＳ原子上に位置して例えば－Ｓ（Ｏ）$_2$－部分を形成する）；

Ｅ^{5}がフェニル上の置換基を表す場合、それは好ましくはＱ^4（例えば－ＯＲ^{20}）である；

Ｅ^{5}が単環式ヘテロアリール上の置換基を表す場合、それは、好ましくは、Ｑ^4（例えば－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}）、または１個もしくはそれ以上のフルオロ原子で置換されていてもよい（したがって例えば－ＣＦ$_3$基を形成してもよい）Ｃ$_{1-2}$アルキル（例えばメチル）である；

Ｅ^{6}およびＥ^{12}は、好ましくはＱ^{4}を表す；

Ｅ^{10}はＱ^{4}を表す；

例えばＥ^{5}がＱ^{4}を表す場合、Ｑ^{4}は－ＯＲ^{20}または－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}を表す；

例えばＥ^{6}およびＥ^{12}がＱ^{4}を表す場合、Ｑ^{4}は－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{20}（例えば－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｃ$_{1-4}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20}または－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{20}を表す；

Ｅ^{10}は－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}、－ＯＲ^{20}または－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{20}を表す；

例えばＥ^{10}がＱ^{4}を表す（そしてＥ^{10}がアルキルまたはシクロアルキル基上の置換基である）場合、Ｑ^{4}は－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}または－ＯＲ^{20}（例えば－ＯＣＨ$_3$または－ＯＨ）を表す；

例えばＥ^{10}がＱ^{4}を表す（そしてＥ^{10}がヘテロシクロアルキル上の置換基である）場合、Ｑ^{4}は－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{20}を表す；

Ｒ^{20}およびＲ^{21}は、独立して、水素を表すか、Ｃ$_{1-4}$アルキル（例えばメチル、エチルまたはブチル（例えばイソブチル））を表し、このアルキル基は（例えばＥ^{12}が－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{20}を表す場合に）、Ｊ^{4}置換基で置換されていてもよく；または

例えばＥ^{10}が－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}である場合、Ｒ^{20}およびＲ^{21}は互いに連結されて５員または好ましくは６員環を形成し、その環は、さらにもう一つのヘテロ原子（例えば酸素、したがって例えばモルホリニルを形成する）を含有してもよい；

Ｊ^{4}はＱ^{7}を表す；

Ｑ^{7}は－Ｎ（Ｒ^{50}）Ｒ^{51}を表す；

Ｒ^{50}およびＲ^{51}は、独立して、水素を表すか、好ましくはＣ$_{1-2}$アルキル（例えばメチル）を表す。

【００７３】

最も好ましい本発明の化合物には、次に述べるものが含まれる：

Ｒ^{1}は、１－ピペリジニルを表すか、好ましくは４－モルホリニルを表す；

Ｒ^{2}は、水素を表すか、好ましくはメチル、－ＣＦ$_3$、－ＣＨ$_2$－［４－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$－ピペラジニル］、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）エチル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｏエチル、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）メチル、－ＣＨ$_2$－［４－モルホリニル］、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－ＣＨ$_2$ＣＨ$_2$－ＯＣＨ$_3$、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－［（１－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－ピペリジン－４－イル］、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－［４－テトラヒドロピラニル］、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｈ）－［４－ＯＨ－シクロヘキシル］、－ＣＨ$_2$－［４－Ｃ（Ｏ）ｔ－ブチル－２，６－ジメチル－ピペラジニル］、－ＣＨ$_2$－［４－Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$－２，６－ジメチル－ピペラジニル］、－ＣＨ$_2$－［４－（Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）－ピペラジニル］、－ＣＨ$_2$－［４－（Ｓ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_2$－Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_3$）$_2$）－ピペラジニル］、－ＣＨ$_2$－［１，１－ジオキソ－チオモルホリニル］、－ＣＨ$_2$－［ピペラジニル］、－ＣＨ$_2$－［４－（Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_2$Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$）－ピペラジニル］または－ＣＨ$_2$－［４－（Ｃ（Ｏ）Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_3$

）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）ＣＨ$_3$）－ピペラジニル］を表し；
Ｒ^{3}は、４－ピペリジニル（例えば３，４－位に二重結合を含有し、１位に－Ｃ（Ｏ）－Ｃ（Ｈ）（ＣＨ$_3$）$_2$置換基を含有するもの）を表すか、好ましくは水素を表す；
Ｒ^{4}は、水素またはハロ（例えばクロロ）を表す；
Ｒ^{3}およびＲ^{4}の少なくとも一方（好ましくは両方）は水素を表す；
Ｒ^{5}は、３－ヒドロキシフェニル、２－アミノ－５－ピリミジニル、４－インダゾリル、３－ピリジル、６－アミノ－ピリジル、７－アザインドール－５－イル（すなわちピロロ［２，３－ｂ］ピリド－５－イル）、２－メチル－５－ピリミジニル、２－アミノ－６－メチル－５－ピリミジニルまたは２－Ｎ（Ｈ）ＣＨ$_3$－５－ピリミジニルを表す。

【００７４】

特に好ましい本発明の化合物には、後述する実施例の化合物が含まれる。例えば：
エチル＝６－（３－ヒドロキシフェニル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート（２－０１）；
６－（３－ヒドロキシフェニル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボン酸（２－０２）；
６－（３－ヒドロキシフェニル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルバルデヒド（２－０３）；
３－（２－（ヒドロキシメチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－０４）；
ｔｅｒｔ－ブチル　４－（（６－（３－ヒドロキシフェニル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２－０５）；
１－（４－（（６－（３－ヒドロキシフェニル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）ピペラジン－１－イル）エタノン（２－０６）；
３－（２－（（４－メチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－０７）；　４－（（６－（３－ヒドロキシフェニル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）ピペラジン－２－オン（２－０８）；

３－（８－モルホリノ－２－（モルホリノメチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－０９）；
１－（４－（（６－（３－ヒドロキシフェニル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル）メチル）－ピペラジン－１－イル）スルホニルメタン（２－１０）；
（６－（３－ヒドロキシフェニル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル）（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メタノン（２－１１）；
３－（８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－１２）；
３－（２－（トリフルオロメチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－１３）；
３－（２－シクロプロピル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－１４）；
（６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル）（４－メチルピペラジン－１－イル）メタノン（２－１５）；
（６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－イル）（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メタノン（２－１６）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－１７）；
（６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピ

ラジン－２－イル）（ピペラジン－１－イル）メタノン（２－１８）；
２－シクロプロピル－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－１９）；
２－（トリフルオロメチル）－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－２０）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド（２－２１）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボニトリル（２－２２）；
３－（２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－２３）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－２４）；
６－（１Ｈ－インドール－５－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－２５）；
２－メチル－８－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－２６）；
６－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－２７）；
Ｎ－スルホニルメチル－３－（２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ベンゼンアミン（２－２８）；
１－メチル－３－（４－（２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェニル）ウレア（２－２９）；
５－（２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピリジン－３－オール（２－３０）；
２－メチル－８－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－３１）；
６－（３－メトキシフェニル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－３２）；
５－クロロ－２－メチル－８－モルホリノ－６－（ピリジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－３３）；
５－クロロ－２－メチル－８－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－３４）；
８－モルホリノ－６－フェニルイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド（２－３５）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－５－カルボニトリル（２－３６）；
３－（３－（４－メチルピペラジン－１－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－３７）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－（４－メチルピペラジン－１－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－３８）；
３－（３－（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－３９）；
３－（８－モルホリノ－３－（ピペラジン－１－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－４０）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－４１）；
３－ブロモ－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－４２）；
ｔｅｒｔ－ブチル　２－（４－（６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル

－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル）－５，６－ジヒドロピリジン－１（２Ｈ）－イル）アセテート（２－４３）；
３－（１，２，３，６－テトラヒドロピリジン－４－イル）－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノ－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－４４）；
３－（１，２，３，６－テトラヒドロ－１－メチルピリジン－４－イル）－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－４５）；
３－（１，２，３，６－テトラヒドロ－１－スルホニルメチルピリジン－４－イル）－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－４６）；
ｔｅｒｔ－ブチル　２－（４－（６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－イル）ピペリジン－１－イル）アセテート（２－４７）；
５－クロロ－６－（３－メトキシフェニル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－４８）；
３－（５－クロロ－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）フェノール（２－４９）；
５－（２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピリミジン－２－アミン（２－５０）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノ－３－（ピペラジン－１－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－５１）；
エチル　６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキシレート（２－５２）；
５－ヨード－６－（３－メトキシフェニル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－５３）；
５－クロロ－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－５４）；
５－ブロモ－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－５５）；
５－ヨード－２－メチル－８－モルホリノ－６－（ピリジン－３－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－５６）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノ－３－（ピペリジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］－ピラジン（２－５７）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－３－（１－メチルピペリジン－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－５８）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－３－（１－スルホニルメチルピペリジン－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－５９）；
５－クロロ－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノ－２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）－メチル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－６０）；
６－（６－メトキシピリジン－３－イル）－２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－６１）；
６－（３－メトキシフェニル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボニトリル（２－６２）；
ｔｅｒｔ－ブチル　４－（６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボキサミド）ピペリジン－１－カルボキシレート（２－６３）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－２－メチル－８－モルホリノ－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボキサミド（２－６４）；

６－（５－メトキシピリジン－３－イル）－２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－６５）；
５－（２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ピリジン－２－アミン（２－６６）；
６－（２－メトキシピリミジン－５－イル）－２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－６７）；
４－（２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ベンズアミド（２－６８）；
５－（２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）インドリン－２－オン（２－６９）；
６－（５－フルオロ－１Ｈ－インドール－４－イル）－２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノ－イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－７０）；
６－（１Ｈ－インドール－４－イル）－２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－７１）；
３－（２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－６－イル）ベンズアミド（２－７２）；
６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－３－ヨード－２－メチル－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－７３）；
Ｎ－エチル－６－（１Ｈ－インダゾール－４－イル）－８－モルホリノイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－２－カルボキサミド（２－７４）；
２－（（４－スルホニルメチルピペラジン－１－イル）メチル）－８－モルホリノ－６－（１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン（２－７５）。

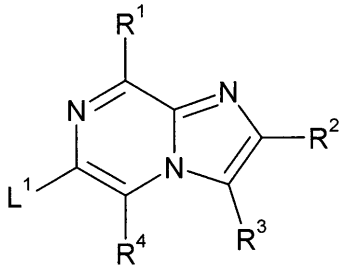
【００７５】

本発明の化合物は、例えば以下に述べるような、当業者に周知の技法に従って製造することができる。

【００７６】

本発明のさらなる態様によれば、式Ｉの化合物を製造するためのプロセスであって、次の反応を含むものが提供される：

（ｉ）式ＩＢの化合物



IB

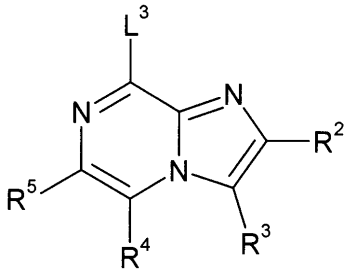
［式中、L^1は、適切な脱離基、例えばヨード、ブロモ、クロロまたはスルホネート基（例えば－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＣＦ$_3$、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$または－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＰｈＭｅ）を表し、R^1、R^2、R^3、およびR^4は上に定義したとおりである］

と、式ＩＣの化合物

R^5-L^2 IC

［式中、L^2は適切な基、例えば－Ｂ（ＯＨ）$_2$、－Ｂ（ＯＲ^{wx}）$_2$または－Ｓｎ（Ｒ^{wx}）$_3$（式中、各Ｒ^{wx}は、独立して、Ｃ$_{1-6}$アルキル基を表すか、－Ｂ（ＯＲ^{wx}）$_2$の場合は、各Ｒ^{wx}基が互いに連結されて４～６員環式基（例えば４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル基）を形成して、例えばピナコ

ラトボロネートエステル基を形成してもよい）を表し（あるいは、L^1およびL^2が相互に適合する場合、L^2はヨード、ブロモまたはクロロを表してもよい）、R^5は上に定義したとおりである］
との反応。この反応は、例えば適切な触媒系、例えば金属（またはその塩もしくは錯体）、例えばＰｄ、ＣｕＩ、Ｐｄ／Ｃ、$PdCl_2$、$Pd(OAc)_2$、$Pd(Ph_3P)_2Cl_2$、$Pd(Ph_3P)_4$（すなわちパラジウムテトラキストリフェニルホスフィン）、$Pd_2(dba)_3$および／またはＮｉCl_2（好ましい触媒にはパラジウムが含まれる）と、配位子、例えば$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ、ｔ－Bu_3P、$(C_6H_{11})_3P$、Ph_3P、$AsPh_3$、Ｐ（ｏ－Ｔｏｌ）$_3$、１，２－ビス（ジフェニルホスフィノ）エタン、２，２’－ビス（ジ－ｔｅｒｔ－ブチル－ホスフィノ）－１，１’－ビフェニル、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル、１，１’－ビス（ジフェニル－ホスフィノ－フェロセン）、１，３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパン、キサントホス、またはそれらの混合物（好ましいリガンドには、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭが含まれる）の存在下、適切な塩基、例えばNa_2CO_3、K_3PO_4、Cs_2CO_3、ＮａＯＨ、ＫＯＨ、K_2CO_3、ＣｓＦ、Et_3N、$(i-Pr)_2NEt$、ｔ－ＢｕＯＮａまたはｔ－ＢｕＯＫ（またはその混合物；好ましい塩基にはNa_2CO_3およびK_2CO_3が含まれる）と共に、適切な溶媒、例えばジオキサン、トルエン、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメトキシエタン、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン、テトラヒドロフランまたはその混合物（好ましい溶媒にはジメチルホルムアミドおよびジメトキシエタンが含まれる）中で、行うことができる。この反応は、例えば室温またはそれ以上の温度で（例えば溶媒系の還流温度付近などの高温で）行うことができる。代替的反応条件には、例えば約１３０℃の高温における、マイクロ波照射条件が含まれる；
（ｉｉ）式ＩＤの化合物



ID

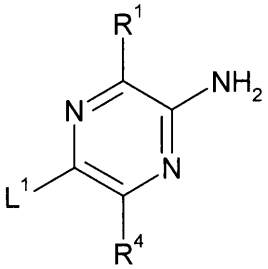
［式中、L^3は適切な脱離基、例えばL^1に関して上に定義したものを表し、R^2、R^3、R^4およびR^5は、上に定義したとおりである］
と、式ＩＥの化合物

$$R^1\text{-}L^4 \qquad \text{IE}$$

［式中、L^4は適切な脱離基、例えばL^2に関して上に定義したものを表す］
との、上記プロセスステップ（ｉ）に関して述べたような反応条件下での反応。あるいは、R^1が－Ｎ（R^{1a}）R^{1b}を表す場合には、L^4は水素を表す（したがってアミン基を形成する）ことができ、反応は、適当な金属触媒（またはその塩もしくは錯体）、例えばＣｕ、$Cu(OAc)_2$、ＣｕＩ（またはＣｕＩ／ジアミン錯体）、銅トリス（トリフェニルホスフィン）ブロミド、$Pd(OAc)_2$、トリス（ジベンジリデンアセトン）－ジパラジウム（０）（$Pd_2(dba)_3$）またはＮｉCl_2と、任意の添加剤、例えばPh_3P、２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル、キサントホス、ＮａＩまたは適当なクラウンエーテル、例えば１８－クラウン－６－ベンゼンの存在下、適当な塩基、例えばＮａＨ、Et_3N、ピリジン、Ｎ，Ｎ’－ジメチルエチレンジアミン、Na_2CO_3、K_2CO_3、K_3PO_4、Cs_2CO_3、ｔ－ＢｕＯＮａもしく

はｔ－ＢｕＯＫ（またはその混合物、場合によっては４Åモレキュラーシーブの存在下）の存在下、適切な溶媒（例えばジクロロメタン、ジオキサン、トルエン、エタノール、イソプロパノール、ジメチルホルムアミド、エチレングリコール、エチレングリコールジメチルエーテル、水、ジメチルスルホキシド、アセトニトリル、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジノン、テトラヒドロフランまたはその混合物）中で、行うことができる。この反応は、例えばプロセスステップ（ｉ）で述べたように、高温で行うか、マイクロ波照射反応条件下で行うことができる。式ＩＤの化合物（例えばL^4がクロロであるもの）は、例えば式ＩＤの化合物に対応しているがL^4が－OC_{1-3}アルキル（例えばメトキシ）を表す化合物から、例えば塩素化剤（例えば$POCl_3$）の存在下での反応によって、インサイチューで製造することができる；

（ｉｉｉ）式ＩＦの化合物



IF

［式中、R^1、R^4およびL^1は上に定義したとおりである］

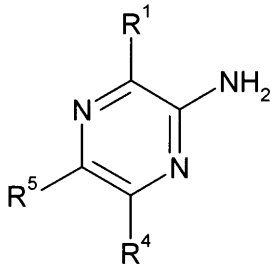
と、式ＩＧの化合物

R^2-C(O)-C(R^3)(H)-L^5 IG

［式中、L^5は適切な脱離基、例えばL^1に関して上に定義したものを表し（そしてとりわけ、L^5はハロ、例えばクロロまたはブロモを表し）、R^2およびR^3は上に定義したとおりである］

との、標準的反応条件下での（例えば適切な反応溶媒、例えばＤＭＥまたは２－プロパノールの存在下、都合のよい温度で、典型的には９０℃で加熱しながらの）反応と、それに続く、上に定義した式ＩＣの化合物との反応。式ＩＧの化合物はその保護融合体であることができる（例えばこれは、カルボニル誘導体、例えばR^2－Ｃ（－OCH_3）$_2$－Ｃ（R^3）（Ｈ）－L^5であることができ、本明細書で、R^2は好ましくはＨを表す）。R^3が－Ｎ（R^{10a}）R^{11a}（本明細書では、R^{10a}およびR^{11a}が互いに連結されて、任意のピペラジニル基を形成してもよい）を表し、L^5が適切な脱離基を表し得る、式ＩＧの中間体化合物は、グリオキサールとベンゾトリアゾールおよびアミン（例えばピペラジンなどの環状アミンまたはその置換誘導体）との反応によって製造することもでき、これを単離されない中間体化合物（例えばインサイチューで使用することができるもの）とすることができる；

（ｉｖ）式ＩＦＡの化合物



IFA

［式中、R^1、R^4およびR^5は、上に定義したとおりである］

と、式ＩＨの化合物

R^3-C(H)(L^{6a})-C(H)(L^{6b})-R^3 IH

［式中、L^{6a}およびL^{6b}は、独立して、適切な脱離基、例えばベンゾトリアゾール基（など）を表し、各R^3は、上に定義したとおりである（例えばR^3基のそれぞれは同じである）］
との反応。この反応は、文献記載の条件（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９０，５５，３２０９－３２１３、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００３，６８，４９３５－４９３７）と類似する条件に従って、適切な溶媒、例えばＤＣＥ中、都合のよい温度で加熱しながら、反応が確実に完了する時間、典型的には還流温度で５時間行うことができる。さらにまた、反応が確実に完了するように、無機塩基を加えることもできる；
（ｖ）R^3またはR^4がブロモ、ヨードまたはクロロを表す式Ｉの化合物の場合は、対応する式Ｉの化合物であって（適宜）R^3またはR^4が水素を表すものと、ハライドイオン源である試薬（ハロゲン化試薬）との反応。例えば適切な溶媒、例えば$CHCl_3$またはアルコール（例えばメタノール）の存在下、場合により、適切な塩基、例えば弱無機塩基、例えば炭酸水素ナトリウムの存在下で、例えば、ヨウ化物イオン源になる求電子体には、ヨウ素、ジヨードエタン、ジヨードテトラクロロエタン、または好ましくは、Ｎ－ヨードスクシンイミドなどがあり、臭化物イオン源には、Ｎ－ブロモスクシンイミドおよび臭素などがあり、塩化物イオン源には、Ｎ－クロロスクシンイミド、塩素および一塩化ヨウ素などがある。典型的には、反応は、都合のよい温度で加熱することにより、還流下での通常の加熱によって、またはマイクロ波照射下で、行うことができる；
（ｖｉ）R^3またはR^4が水素またはハロ（例えばブロモ、ヨードまたはクロロ）以外の置換基を表す式Ｉの化合物の場合、対応する式Ｉの化合物であって（適宜）R^3またはR^4がブロモ、クロロまたはヨードを表すものと、式ＩＪの化合物

$$R^{3/4}\text{-}L^7 \qquad \text{IJ}$$

［式中、$R^{3/4}$は（適宜）R^3またはR^4を表し、L^7は適切な脱離基、例えば上記プロセスステップ（ｉ）または（ｉｉ）に関して上に定義したものを表す］
との反応。これに代えて、要求される特定のR^3またはR^4置換基に応じて、異なる試薬および反応ステップも使用できること（例えば－ＣＮ置換基を導入するために、シアン化亜鉛（など）を使用し得ること）は、当業者には理解されるであろう。

【００７７】

言及することができる他の具体的変換ステップには、次に挙げる反応が含まれる：
（ｉ）適当な還元条件を用いる、カルボン酸（またはエステル）の、アルデヒドまたはアルコールへの還元（例えばR^2が－Ｃ（Ｏ）ＯＨ（またはそのエステル）を表す場合は、それぞれＤＩＢＡＬおよび$LiAlH_4$（または類似の化学選択的還元剤）を使って、それを－Ｃ（Ｏ）Ｈまたは$-CH_2-OH$基に転化させることができる）；
（ｉｉ）上記ポイント（ｉ）において言及したような適当な還元条件を用いる、アルデヒド（－Ｃ（Ｏ）Ｈ）基の、アルコール基（$-CH_2OH$）への還元；
（ｉｉｉ）例えば適切な酸化剤、例えばMnO_2またはｍｃｐｂａなどの存在下における、例えばアルコール基（例えば$-CH_2OH$）を含有する部分の、アルデヒド（例えば－Ｃ（Ｏ）Ｈ）への、または－Ｓ－部分の、－Ｓ（Ｏ）－もしくは$-S(O)_2-$部分への酸化（または逆還元反応）；
（ｉｖ）適当な反応条件下における、例えば適当な還元剤（例えばシアノ水素化ホウ素ナトリウム、または好ましくは、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウムなど）の存在下における「ワンポット」法での、アルデヒドおよびアミンの還元的アミノ化（したがって例えばR^2が－Ｃ（Ｏ）Ｈを表す場合、そのような基は、$-CH_2-N(R^{10a})R^{11a}$基（または$-CH_2-N(R^a)(R^b)$、すなわち、ある特別な式Ｉａのフラグメント）に転化させることができ、本明細書でR^{10a}およびR^{11a}は上に定義したとおりであり、上に定義したように互いに連結されて、例えばさらにもう一つのヘテロ原子、例えば酸素または窒素を含有してもよい、５員または６員環を形成することができる）；
（ｖ）例えば、スルホニルクロライドとアミンの反応、またはアミドカップリング反応、すなわちカルボン酸（またはそのエステル）からのアミドの形成による、アミドまたは

スルホンアミドの形成。例えば－Ｃ（Ｏ）ＯＨ（またはそのエステル）は、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}基（本明細書で、Ｒ^{10a}およびＲ^{11a}は上に定義したとおりであり、例えば上に定義したように、互いに連結されてもよい）に転化させることができる。この反応は（例えば－ＣＯＯＨについては）適切なカップリング試薬（例えば１，１’－カルボニルジイミダゾール、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミドなど）の存在下で行うことができ、エステル（例えば－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_3$または－Ｃ（Ｏ）ＯＣＨ$_2$ＣＨ$_3$）の場合であれば、トリメチルアルミニウムの存在下で行うことができる。あるいは、－Ｃ（Ｏ）ＯＨ基を、まず対応するアシルハライドに（例えば塩化オキサリル、塩化チオニル、五塩化リン、オキシ塩化リンなどによる処理で－Ｃ（Ｏ）Ｃｌに）活性化し、いずれの場合も、関連化合物を式ＨＮ（Ｒ^{10a}）Ｒ^{11a}の化合物（式中、Ｒ^{10a}およびＲ^{11a}は上に定義したとおりである）と当業者に知られる標準的条件下で（例えば場合により、適切な溶媒、適切な塩基の存在下、かつ／または不活性雰囲気下で）反応させる；

（ｖｉ）例えば脱水反応条件下、例えばＰＯＣｌ$_3$の存在下などにおける１級アミドの、ニトリル官能基への転化：

（ｖｉｉ）任意の求核体が脱離基と置き換わる求核置換（例えば芳香族求核置換）反応。例えば、アミンは－Ｓ（Ｏ）ＣＨ$_3$脱離基と置き換わることができ、そのような反応には、「光延」タイプの反応（またはその変形）、すなわち－ＯＨが脱離基であり、それが例えばヨウ素およびトリフェニルホスフィンによる処理で活性化される反応が含まれる；

（ｖｉｉｉ）適当な試薬、例えばフッ化ホウ素－ジメチルスルフィド錯体またはＢＢｒ$_3$などの存在下（例えば適切な溶媒、例えばジクロロメタンの存在下）での反応による、メトキシ基の、ヒドロキシ基への変換；

（ｉｘ）塩基および溶媒（例えば上述のもの）の存在下で行うことができるアルキル化、アシル化またはスルホニル化反応；

（ｘ）特異的脱保護ステップ、例えば酸の存在下での反応によるＮ－Ｂｏｃ保護基の脱保護、またはシリルエーテル（例えばｔｅｒｔ－ブチル－ジメチルシリル保護基）として保護されたヒドロキシ基は、例えば試薬フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＢＡＦ）を使用することなどにより、フッ化物イオン源との反応によって脱保護することができる。さらに、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－ＣＨ$_3$はメタノール中のナトリウムメトキシドとの反応によって－ＯＨ基に転化させることができ、あるいは類似の加水分解反応を行うことができる；

（ｘｉ）例えば標準的水素化反応条件で、例えばＰｄ／Ｃなどの触媒の存在下、水素雰囲気下で行われる、例えば二重結合の水素化による単結合の生成；

（ｘｉｉ）グリニャール反応、例えば求核有機金属試薬の付加、例えばＭｅＭｇＣｌのカルボニル基への付加；

（ｘｉｉｉ）イソシアネートとアミンの反応によるウレア官能基の形成。例えばＲ^{5}がＮＨ$_2$で置換されたフェニルを表す場合、これを、－Ｎ（Ｈ）－Ｃ（Ｏ）－Ｎ（Ｒ^{20}）Ｒ^{21}部分に転化させることができる。

【００７８】

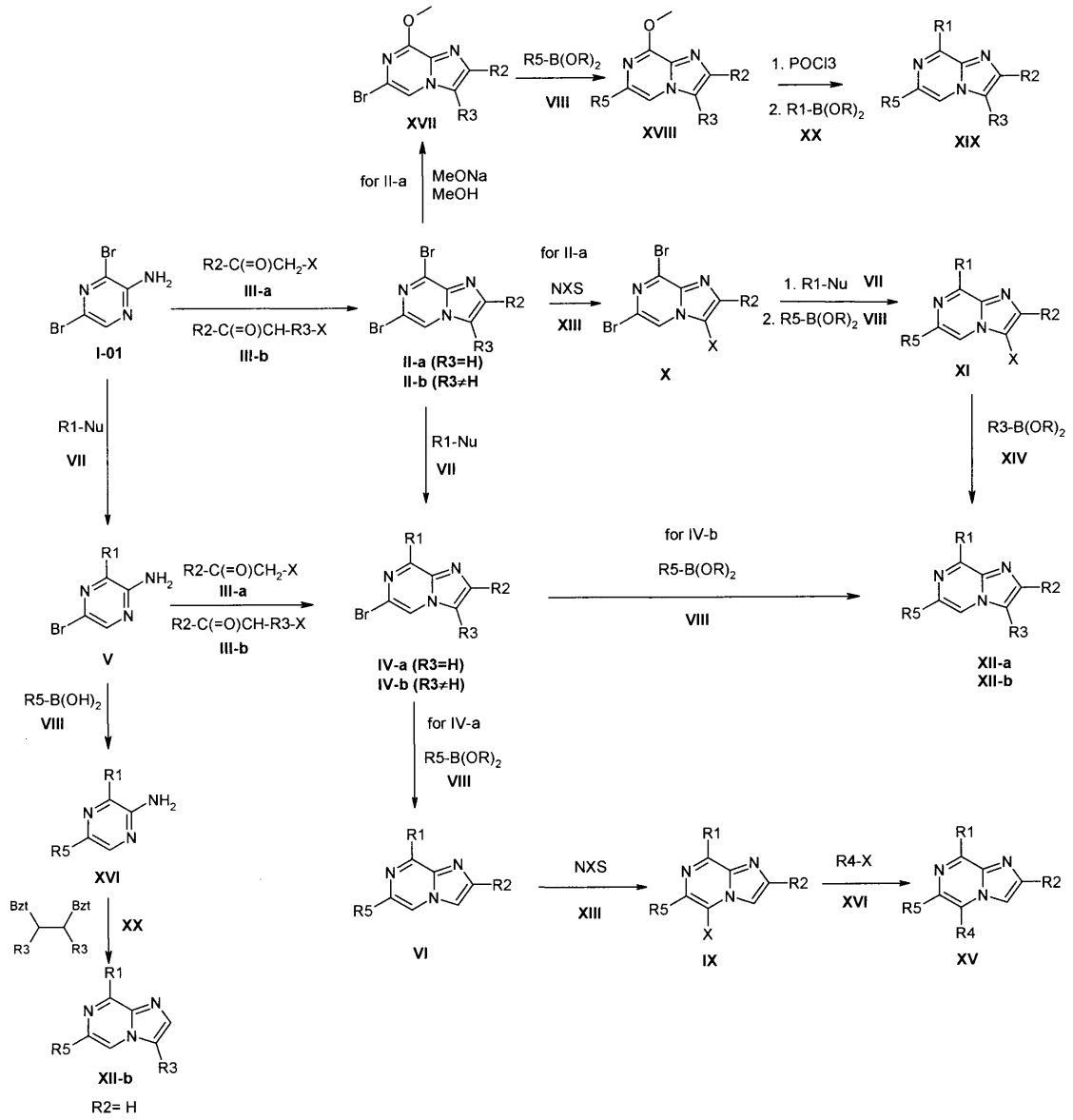
本明細書に記載する中間体化合物は、市販されているか、文献として公知であるか、または本明細書に記載するプロセスからの類推により、もしくは従来の合成手法により、標準的な技法に従って、利用可能な出発物質から、適当な試薬および反応条件を使って得ることができる。さらに、式Ｉの化合物を製造するためのプロセスは、例えば次に挙げる文献に記載されているであろう。

Werber,G. et al.; J. Heterocycl. Chem.; EN; 14; 1977; 823-827;
Andanappa K. Gadad et al. Bioorg. Med. Chem. 2004, 12, 5651-5659;
Paul Heinz et al. Monatshefte fur Chemie, 1977, 108, 665-680;
M.A. El-Sherbeny et al. Boll. Chim. Farm. 1997, 136, 253-256;
Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;
Bretonnet et al. J. Med. Chem. 2007, 50, 1872;
Asuncion Marin et al. Farmaco 1992, 47 (1), 63-75;

Severinsen, R. et al. Tetrahedron 2005, 61, 5565-5575;
Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;
M. Kuwahara et al., Chem. Pharm Bull., 1996, 44, 122;
Wipf, P.; Jung, J.-K. J. Org. Chem. 2000, 65(20), 6319-6337;
Shintani, R.; Okamoto, K. Org. Lett. 2005, 7 (21), 4757-4759;
Nicolaou, K. C.; Bulger, P. G.; Sarlah, D. Angew. Chem. Int. Ed. 2005, 44, 2-49;
J. Kobe et al., Tetrahedron, 1968, 24, 239;
P.F. Fabio, A.F. Lanzilotti and S.A. Lang, Journal of Labelled Compounds and Pharmaceuticals, 1978, 15, 407;
F.D. Bellamy and K. Ou, Tetrahedron Lett., 1985, 25, 839;
M. Kuwahara et al., Chem. Pharm Bull., 1996, 44, 122;
A.F. Abdel-Magid and C.A Maryanoff. Synthesis, 1990, 537;
M. Schlosser et al. Organometallics in Synthesis. A Manual, (M. Schlosser, Ed.), Wiley &Sons Ltd: Chichester, UK, 2002, and references cited therein;
L. Wengwei et al., Tetrahedron Lett., 2006, 47, 1941;
M. Plotkin et al. Tetrahedron Lett., 2000, 41, 2269;
Seyden-Penne, J. Reductions by the Alumino and Borohydrides, VCH, NY, 1991;
O. C. Dermer, Chem. Rev., 1934, 14, 385;
N. Defacqz, et al., Tetrahedron Lett., 2003, 44, 9111;
S.J. Gregson et al., J. Med. Chem., 2004, 47, 1161;
A. M. Abdel Magib, et al., J. Org. Chem., 1996, 61, 3849;
A.F. Abdel-Magid and C.A Maryanoff. Synthesis, 1990, 537;
T. Ikemoto and M. Wakimasu, Heterocycles, 2001, 55, 99;
E. Abignente et al., Il Farmaco, 1990, 45, 1075;
T. Ikemoto et al., Tetrahedron, 2000, 56, 7915;
T. W. Greene and P. G. M. Wuts, Protective Groups in Organic Synthesis, Wiley, NY, 1999;
S. Y. Han and Y.-A. Kim. Tetrahedron, 2004, 60, 2447;
J. A. H. Lainton et al., J. Comb. Chem., 2003, 5, 400; or
Wiggins, J. M. Synth. Commun., 1988, 18, 741.

【００７９】

例えば、中間体化合物および本発明の化合物は、次のスキーム（スキームＩ）に従って製造することができる。



化合物Ｉ－０１を、式Ｒ^{2}－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ$_{2}$－Ｘの中間体（ＩＩＩ－ａ）または式Ｒ^{2}－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ－Ｒ^{3}－Ｘの中間体（ＩＩＩ－ｂ）（式中、Ｒ^{2}およびＲ^{3}は上に定義したとおりであり、Ｘは適切な脱離基（例えばハライド）を表す）と、溶媒なしで、または適切な反応溶媒、例えばＤＭＥまたは２－プロパノールの存在下に、都合のよい温度で、典型的には９０℃で加熱して反応させることにより、式（ＩＩ－ａ）または式（ＩＩ－ｂ）の化合物を得た。

【００８０】

式（ＩＩ－ａ）の化合物は、例えばＮ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミド、Ｎ－クロロスクシンイミドまたはその他のハロゲン化剤と、ＣＨＣｌ$_{3}$などの適切な反応溶媒中、典型的には好都合な温度に加熱しながら、還流下で従来の加熱を行うか、マイクロ波照射下で、反応が確実に完了する時間、反応させることにより、式（Ｘ）の化合物を得ることができる（式中、Ｘは、Ｃｌ、Ｂｒまたはヨウ素原子などのハロゲン基を表す）。

【００８１】

式（Ｘ）の化合物は、式Ｒ^{1}－Ｎｕの中間体（ＶＩＩ）（式中、Ｒ^{1}は上に定義したとおりであり、Ｎｕはアミンなどの求核基を表す）（また、Ｒ^{1}－Ｎｕは全体として、イミダゾピラジンに連結されるべき基を形成する）と、ＤＣＭ、ジオキサンなどの適切な溶媒中、室温で、または都合のよい温度で加熱することにより、反応が確実に完了する時間、

反応させることができる。さらにまた、反応を、式R^5－Ｂ（ＯＲ）$_2$の中間体（ＶＩＩＩ）（このＲはＨまたはC_1－C_6アルキルであるか、２つの基ＯＲが、それらが結合しているホウ素原子と共に全体として、ピナコラトボロネートエステル基を形成し、R^5は上に定義したとおりである）と、ＤＭＥまたはＤＭＦなどの適切な溶媒中、適切な塩基、例えば無機水性塩基Na_2CO_3またはK_2CO_3などの存在下、パラジウムなどの金属触媒および適切な配位子、例えば$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ、Ｐｄ（PPh_3）$_4$の存在下、都合のよい温度、例えばマイクロ波照射下に１３０℃で加熱しながら、または従来の加熱方法により還流温度で、反応を完了させることが可能な時間、行うことにより、式（ＸＩ）の化合物を得ることもできる。

【００８２】

式（ＸＩ）の化合物は、式R^3－Ｂ（ＯＲ）$_2$の中間体（ＸＩＶ）（式中、－Ｂ（ＯＲ）$_2$部分は上に定義したとおりであり、R^3は上に定義したとおりである）と、上で述べたような条件下（例えば（Ｘ）と（ＶＩＩＩ）の反応：例えば約１４０℃でのマイクロ波照射条件を採用することができる）下で、反応して、式（ＸＩＩ－ａ）の化合物を与えることができる。

【００８３】

式（ＩＩ－ｂ）の化合物は、式R^1－Ｎｕの中間体（ＶＩＩ）（上に定義したとおり）と、ＤＣＭ、ジオキサンなどの適切な溶媒中、室温で、または加熱することにより、反応が確実に完了する時間、反応して、式（ＩＶ－ｂ）の化合物を与えることができる。

【００８４】

式（ＩＶ－ｂ）の化合物は、上に定義した式R^5－Ｂ（ＯＲ）$_2$の中間体（ＶＩＩＩ）と、先で述べた反応条件下（例えば（Ｘ）と（ＶＩＩＩ）の反応）で反応して、式（ＸＩＩ－ｂ）の化合物を与えることができる。

【００８５】

化合物１－０１は、式R^1－Ｎｕの中間体（ＶＩＩ）（上に定義したとおり）と、都合のよい温度、例えば１２０℃で、反応を完了させ得る時間、反応して、式（Ｖ）の化合物を与えることができる。

【００８６】

化合物（Ｖ）を、式R^2－Ｃ（＝Ｏ）－CH_2－Ｘの中間体（ＩＩＩ－ａ）または式R^2－Ｃ（＝Ｏ）－ＣＨ－R^3－Ｘの中間体（ＩＩＩ－ｂ）（どちらも上に定義したとおりである）と、上で述べた反応条件下（例えば（Ｉ－０１）と（ＩＩＩ－ａ）または（ＩＩＩ－ｂ）の反応）で反応させて、式（ＩＶ－ａ）の化合物を得た。

【００８７】

式（ＩＶ－ａ）の化合物は、上に定義した式R^5－Ｂ（ＯＲ）$_2$の中間体（ＶＩＩＩ）と、例えば上で述べた反応条件下（例えば（Ｘ）と（ＶＩＩＩ）の反応）で反応して、式（ＶＩ）の化合物を与えることができる。

【００８８】

式（ＶＩ）の化合物を、例えば上で述べたように（例えば（ＩＩ－ａ）から（Ｘ）への反応）ハロゲン化剤と反応させて、式（ＩＸ）の化合物を得ることができる。

【００８９】

式（ＩＸ）の化合物のハロゲン原子Ｘは、式R^4－Ｂ（ＯＲ）$_2$の中間体（ＸＶＩ）（式中、－Ｂ（ＯＲ）$_2$部分は上に定義したとおりであり、R^4は上に定義したとおりである）とのカップリング反応を、例えば上で述べた反応条件下（例えば（Ｘ）と（ＶＩＩＩ）の反応）で、反応を完了させ得る時間行うことによって、置換することができ、式ＸＶの化合物を与える。

【００９０】

式（ＩＸ）の化合物のハロゲン原子Ｘは、ＤＭＦ、ＡｃＣＮなどの適切な溶媒中、Ｐｄ（PPh_3）$_4$または$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）$_2$などのＰｄ触媒の存在下に、Ｚｎ（ＣＮ）$_2$で処理することにより、ＣＮ基とのカップリング反応によって置換することができる。また、Na_2CO_3水溶液などの無機水性塩基を加えることができる。都合の良い温度

、例えばマイクロ波照射下で約１３０℃、または従来の加熱下に還流温度で、反応を完了させ得る時間、加熱することにより、式ＸＶの化合物を得る。

【００９１】

式（Ｖ）の化合物は、上に定義した式$Ｒ^{5}$－Ｂ（ＯＲ）$_{2}$の中間体（ＶＩＩＩ）と、例えば上で述べた反応条件下（例えば（Ｘ）と（ＶＩＩＩ）との反応）で反応して、式（ＸＶＩ）を与えることができる。

【００９２】

式（ＸＶＩ）の化合物は、式ＸＸの中間体（式中、Ｂｚｔはベンゾトリアゾールである）と、文献に報告されている条件（Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，１９９０，５５，３２０９－３２１３、Ｊ．Ｏｒｇ．Ｃｈｅｍ．，２００３，６８，４９３５－４９３７）と類似する条件に従い、ＤＣＥなどの適切な溶媒中、都合のよい温度で加熱しながら、反応が確実に完了する時間、典型的には還流温度で５時間反応することができる。また、反応を確実に完了させるために、無機塩基を加えることもできる。

【００９３】

式（ＩＩ－ａ）の化合物は、メタノールの存在下、ナトリウムメトキシドと、室温で、または都合のよい温度、例えば６０℃で反応して、式（ＸＶＩＩ）の化合物を与えることができる。

【００９４】

式（ＸＶＩＩ）の化合物は、上に定義した式$Ｒ^{5}$－Ｂ（ＯＲ）$_{2}$の中間体（ＶＩＩＩ）と、例えば上で述べた反応条件下（例えば（Ｘ）と（ＶＩＩＩ）との反応）で反応して、式（ＸＶＩＩＩ）の化合物を与えることができる。

【００９５】

式（ＸＶＩＩＩ）の化合物は、反応が確実に完了する時間、加熱（典型的には加熱還流）することにより、ＰＯＣｌ$_{3}$と反応して、塩素原子によるメトキシ基の置換をもたらすことができる。塩素原子と、式$Ｒ^{1}$－Ｂ（ＯＲ）$_{2}$の中間体（ＸＸ）（式中、－Ｂ（ＯＲ）$_{2}$部分および$Ｒ^{1}$は上に定義したとおりである）との、例えば上で述べた反応条件下（（Ｘ）と（ＶＩＩＩ）との反応）でのカップリングにより、式（ＸＩＸ）の化合物が得られる。

【００９６】

他の合成経路を使って本発明の化合物を合成し得ることは、当業者には理解されるであろう。スキーム１には具体的な出発物質および試薬類を図示し、それらを以下に考察するが、さまざまな誘導体および／または反応条件が得られるように、他の出発物質および試薬類で容易に置き換えることができる。

【００９７】

本発明の最終化合物または関連中間体における置換基$Ｒ^{1}$、$Ｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$、$Ｒ^{4}$および$Ｒ^{5}$は、当業者に周知の方法により、上述のプロセス後または上述のプロセス中に、１回またはそれ以上、修飾されてもよい。そのような方法の例には、置換、還元、酸化、アルキル化、アシル化、加水分解、エステル化、エーテル化、ハロゲン化またはニトロ化などが含まれる。そのような反応は、対称的または非対称的な本発明の最終化合物または中間体の形成をもたらし得る。前駆体基は、反応シーケンス中の任意の時点で、同様の異なる基または式Ｉに定義する基に変化させることができる。

【００９８】

例えば、ＣＯ$_{2}$Ｅｔ、ＣＨＯ、ＣＮおよび／またはＣＨ$_{2}$Ｃｌなどの$Ｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$および$Ｒ^{4}$基が存在する場合、これらの基は、当業者に周知の合成プロトコールに従って、かつ／または本明細書の実験項に従って、本発明の化合物における$Ｒ^{2}$、$Ｒ^{3}$および$Ｒ^{4}$で述べられている他のフラグメントに、さらに誘導体化することができる。言及することができる他の具体的変換ステップには次に挙げるものが含まれる：ニトロ基またはアジド基の、アミノ基への還元；ニトリル基の、カルボン酸基への加水分解；および標準的な求核芳香族置換反応、例えばヨード－、好ましくはフルオロ－またはブロモ－フェニル基が、試薬としてシアン化物イオン源を使用することにより（例えばシアノアニオン源である化合

物、例えばシアン化ナトリウム、シアン化銅（Ｉ）、シアン化亜鉛またはシアン化カリウムとの、場合によってはパラジウム触媒の存在下での、反応により）、シアノフェニル基に転化される反応（あるいは、この場合は、パラジウム触媒シアノ化反応条件を使用することもできる）。

【００９９】

言及することができる他の変換には次に挙げるものが含まれる：ハロ基（好ましくはヨードまたはブロモ）の、１－アルキニル基への転化（例えば１－アルキンとの反応によるもの）、この反応は、適切なカップリング触媒（例えばパラジウムおよび／または銅をベースとする触媒）および適切な塩基（例えば、トリエチルアミン、トリブチルアミンまたはエチルジイソプロピルアミンなどのトリ（$Ｃ_{1-6}$アルキル）アミン）の存在下で行うことができる；当業者に知られる試薬を用いる標準的条件によるアミノ基およびヒドロキシ基の導入；アミノ基の、ハロ、アジドまたはシアノ基への転化、例えばジアゾ化（例えば、$ＮａＮＯ_2$および$ＨＣｌ$または$Ｈ_2ＳＯ_4$などの強酸との、０℃以下などの低温、例えば約－５℃での反応により、インサイチューで生成するもの）と、それに続く、適当な求核体、例えば関連アニオン源との反応、例えばハロゲンガス（例えば臭素、ヨウ素または塩素）またはアジド源またはシアン化物アニオン源である試薬、例えば$ＮａＮ_3$または$ＮａＣＮ$の存在下での反応によるもの；－Ｃ（Ｏ）ＯＨの、$－ＮＨ_2$基への転化であって、シュミット反応条件下、またはその変形、例えば$ＨＮ_3$（これは、$ＮａＮ_3$を$Ｈ_2ＳＯ_4$などの強酸と接触させることによって形成させることができる）の存在下で起こるもの、または変形に関して、ｔｅｒｔ－ブタノールなどのアルコールの存在下でのジフェニルホスホリルアジド（$（ＰｈＯ）_2Ｐ（Ｏ）Ｎ_3$）との反応（これはカルバメート中間体の形成をもたらし得る）によるもの；－Ｃ（Ｏ）$ＮＨ_2$の、$－ＮＨ_2$への転化であって、例えばホフマン転位反応条件下、例えばカルバメート中間体の形成をもたらし得る$ＮａＯＢｒ$（$ＮａＯＨとＢｒ_2$を接触させることによって形成させ得る）の存在下で起こるもの；－Ｃ（Ｏ）$Ｎ_3$（この化合物自体は、標準的ジアゾ化反応条件下で、例えば$ＮａＮＯ_2$と$Ｈ_2ＳＯ_4$または$ＨＣｌ$などの強酸の存在下で、対応するアシルヒドラジドから製造することができる）の、$－ＮＨ_2$への転化であって、例えば中間体イソシアネート（またはアルコールで処理した場合はカルバメート）の形成をもたらし得るクルチウス転位反応条件下で起こるもの；アルキルカルバメートの、$－ＮＨ_2$への転化であって、加水分解により、例えば水および塩基の存在下または酸性条件下で起こるか、またはベンジルカルバメート中間体が形成される場合には、水素化反応条件（例えばＰｄなどの貴金属触媒の存在下での接触水素化反応条件）下で起こるもの；芳香環のハロゲン化であって、例えばハロゲン原子（例えば塩素、臭素など、または等価なその供給源）と、必要であれば、適当な触媒／ルイス酸（例えば$ＡｌＣｌ_3$または$ＦｅＣｌ_3$）の存在下での、求電子芳香族置換反応によるもの。

【０１００】

カルボキシエステル官能基を持つ本発明の化合物は、カルボキシエステル基をカルボキサミド、Ｎ－置換カルボキサミド、Ｎ，Ｎ－二置換カルボキサミド、カルボン酸などに転化させるための当技術分野において周知の方法に従って、さまざまな誘導体に転化させることができる。作業条件は当技術分野において広く知られているものであり、例えばカルボキシエステル基の、カルボキサミド基への転化の場合は、適切な溶媒、例えば低級アルコール、ジメチルホルムアミドまたはその混合物などの存在下でのアンモニアまたは水酸化アンモニウムとの反応などが含まれ、好ましくは、メタノール／ジメチルホルムアミド混合液中、約５０℃～約１００℃の範囲の温度で、水酸化アンモニウムとの反応が行われる。Ｎ－置換またはＮ，Ｎ－二置換カルボキサミドの製造には類似の作業条件が適用され、この場合は、アンモニアまたは水酸化アンモニウムの代わりに適切な１級または２級アミンが使用される。同様に、カルボキシエステル基は、当技術分野において広く知られている塩基性または酸性加水分解条件によって、カルボン酸誘導体に転化させることができる。さらに、本発明の化合物のアミノ誘導体は、対応するカルバメート、カルボキサミドまたはウレイド誘導体へと、容易に転化させることができる。

【０１０１】
本発明の化合物は、従来の技法（例えば再結晶化）を使って、その反応混合物から単離することができる。
【０１０２】
上述および後述のプロセスにおいて、中間体化合物の官能基を保護基によって保護する必要があり得ることは、当業者には理解されるだろう。
【０１０３】
そのような保護の必要性は、離れた官能基（ｒｅｍｏｔｅ　ｆｕｎｃｔｉｏｎａｌｉｔｙ）の性質および製造方法の条件に依存してさまざまであるだろう（また当業者はその必要性を容易に決定することができる）。適切なアミノ保護基には、アセチル、トリフルオロアセチル、ｔ－ブトキシカルボニル（ＢＯＣ）、ベンジルオキシカルボニル（ＣＢｚ）および９－フルオレニルメチレンオキシカルボニル（Ｆｍｏｃ）などがある。当業者はそのような保護の必要性を容易に決定することができる。
【０１０４】
官能基の保護および脱保護は、上述したスキームにおける反応の前後に行うことができる。
【０１０５】
保護基は、当業者に周知の技法に従って、後述するように除去することができる。例えば、本明細書に記載する保護された化合物／中間体は、標準的な脱保護技法を使って、保護されていない化合物へと、化学的に転化させることができる。
【０１０６】
関与する化学反応のタイプが、保護基の必要性およびタイプならびに合成を達成するための順序を決めることになる。
【０１０７】
保護基の使用は、Ｔ．Ｗ．ＧｒｅｅｎｅおよびＰ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｚ著「Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ　Ｇｒｏｕｐｓ　ｉｎ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ」第３版、Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ（１９９９）に詳述されている。
【０１０８】
医学的および薬学的使用
本発明の化合物は医薬としての適応を持つ。本発明のさらなる態様によれば、医薬として使用するために、上に定義した本発明の化合物が提供される。
【０１０９】
誤解を避けるためにいうと、本発明の化合物は、そのままでも薬理学的活性を有し得るが、本発明の化合物の一定の医薬上許容される（例えば「保護された」）誘導体であって、そのような活性を有さないが、非経口的または経口的に投与することができ、その後に体内で代謝されて、本発明の化合物を形成し得るものも、存在し、または製造することができる。そのような化合物（これは、その活性が、それが代謝されて生じる「活性」化合物の活性よりも明確に低いのであれば、多少の薬理学的活性を有してもよい）は、したがって、本発明の化合物の「プロドラッグ」であると記載することができる。
【０１１０】
「本発明の化合物のプロドラッグ」は上に定義したとおりであり、これには、経口投与または非経口投与後、前もって定められた時間（例えば１時間）内に、本発明の化合物を実験的に検出できる量で形成する化合物が含まれる。本発明の化合物のプロドラッグは全て本発明の範囲に包含される。
【０１１１】
さらにまた、本発明の一定の化合物は、そのままでは薬理学的活性を全くまたはごくわずかしか持たないが、非経口投与または経口投与された後、体内で代謝されて、それ自体が薬理学的活性を有する本発明の化合物を形成することができる。そのような化合物（これには、多少の薬理学的活性を有し得るものの、その活性は、それが代謝されて生じる本発明の「活性」化合物の活性よりも明確に低い化合物も含まれる）も、「プロドラッグ」

であると記載することができる。

【０１１２】

このように、本発明の化合物は薬理学的活性を有し、かつ／または経口投与後または非経口投与後に体内で代謝されて薬理学的活性を有する化合物を形成するので、有用である。

【０１１３】

本発明の化合物は、例えば後述の試験（例えば後述するＰＩ３Ｋα阻害に関する試験）および／または当業者に知られる試験で示され得るように、ＰＩ３キナーゼ（とりわけクラスＩ　ＰＩ３Ｋ）またはｍＴＯＲなどのタンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼを阻害することができる。したがって、本発明の化合物は、そのようなタンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、特にクラスＩ　ＰＩ３Ｋおよび／またはｍＴＯＲ）の阻害が望まれかつ／または要求される個体の障害を治療するのに役立ち得る。

【０１１４】

「阻害する」という用語は、触媒的キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、特にクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）活性の任意の測定可能な減少および／または妨害を指し得る。キナーゼ活性の減少および／または妨害は、当業者には明らかであろうが、本発明の化合物を含有するキナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、特にクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）の試料と、本発明の化合物が存在しない場合の等価なキナーゼ試料とのキナーゼ活性を比較することによって測定することができる。測定可能な変化は、客観的（例えば、何らかの試験またはマーカーにより、例えばインビトロまたはインビボでのアッセイまたは試験において、例えば後述するものにおいて、または当業者に知られる他の適切なアッセイまたは試験において測定可能）であっても、主観的（例えば被験者が効果の兆候を示すかまたは効果を感じる）であってもよい。

【０１１５】

本発明の化合物は、例えば後述するようなアッセイ（または他の試験）または当業者に知られる他の適切なアッセイもしくは試験で調べた場合に、１００μＭ以下の濃度（例えば５０μＭ未満、さらには１０μＭ未満、例えば１μＭ未満の濃度）でタンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、例えばクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）の５０％阻害を示すことを見いだし得る。

【０１１６】

したがって本発明の化合物は、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、例えばクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）が役割を果たすことが知られている障害であって、（例えばキナーゼ量の増加またはキナーゼの触媒活性の増加による）そのキナーゼの総合的な活性の上昇を特徴とするまたはそのような活性な上昇と関連する障害の治療に役立つと予想される。したがって本発明の化合物は、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、例えばクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）と関連する異常な細胞の成長、機能または挙動から生じる疾患／障害の治療に役立つと予想される。そのような状態／障害には、癌、免疫障害、心血管疾患、ウイルス感染、炎症、代謝／内分泌機能障害および神経障害が含まれる。

【０１１７】

したがって、本発明の化合物が治療に役立ち得る障害／状態には、癌（例えばリンパ腫、固形腫瘍または後述の癌）、閉塞性気道疾患、アレルギー疾患、炎症性疾患（例えば喘息、アレルギーおよびクローン病）、免疫抑制（例えば移植拒絶および自己免疫疾患）、一般に臓器移植と関係する障害、ＡＩＤＳ関連疾患および他の関連疾患が含まれる。言及することができる他の関連疾患（特に細胞増殖の制御におけるキナーゼの重要な役割によるもの）には、他の細胞増殖性障害および／または非悪性疾患、例えば良性前立腺肥大、家族性腺腫症、ポリープ症、神経線維腫症、乾癬、骨障害、アテローム性動脈硬化、アテローム性動脈硬化に関連する血管平滑筋細胞増殖、肺線維症、関節炎、糸球体腎炎ならびに術後狭窄および再狭窄が含まれる。言及することができる他の疾患状態には、心血管疾患、脳卒中、糖尿病、肝腫大、アルツハイマー病、嚢胞性線維症、ホルモン関連疾患、免

疫不全障害、破壊性骨障害、感染性疾患、細胞死に関連する状態、トロンビン誘発性血小板凝集、慢性骨髄性白血病、肝疾患、Ｔ細胞活性化が関与する病的免疫状態およびＣＮＳ障害が含まれる。

【０１１８】

上述のように、本発明の化合物は癌の治療に役立ち得る。それゆえ、より具体的に述べると、本発明の化合物は、次に挙げるものを含む（ただしそれらに限るわけではない）さまざまな癌の治療に役立ち得る：癌、例えば次に挙げる臓器の癌：膀胱、乳房、結腸、腎臓、肝臓、肺（非小細胞癌および小細胞肺癌を含む）、食道、胆嚢、卵巣、膵臓、胃、子宮頸部、甲状腺、前立腺、皮膚、扁平上皮癌、精巣、尿生殖路、喉頭、膠芽腫、神経芽細胞腫、角化性棘細胞腫、類表皮腫癌、大細胞癌、非小細胞肺癌、小細胞肺癌、肺腺癌、骨、腺腫、腺癌、濾胞状癌、未分化癌、乳頭状癌、精上皮腫、黒色腫、肉腫、膀胱癌、肝臓癌および胆道、腎臓癌、骨髄障害、リンパ障害、ヘアリー細胞、口腔前庭および咽頭（口腔）、唇、舌、口、咽頭、小腸、結腸直腸、大腸、直腸、脳および中枢神経系、ホジキン病および白血病；リンパ系列の造血系腫瘍、例えば白血病、急性リンパ球性白血病、急性リンパ芽球性白血病、Ｂ細胞リンパ腫、Ｔ細胞リンパ腫、ホジキンリンパ腫、非ホジキンリンパ腫、ヘアリー細胞リンパ腫およびバーキットリンパ腫；骨髄系列の造血系腫瘍、例えば急性および慢性骨髄性白血病、骨髄異形成症候群および前骨髄球性白血病；間葉由来の腫瘍、例えば線維肉腫および横紋筋肉腫；中枢神経系および末梢神経系の腫瘍、例えば星状細胞腫、神経芽細胞腫、神経膠腫およびシュワン細胞腫；および他の腫瘍、例えば黒色腫、精上皮腫、奇形癌、骨肉腫、色素性乾皮症、角膜黄色腫（ｋｅｒａｔｏｘａｎｔｈｏｍａ）、甲状腺濾胞癌およびカポジ肉腫。

【０１１９】

さらに、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、例えばクラスＩＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）は、ウイルスおよび寄生虫の増殖にも関係し得る。これらは、神経変性障害の病理発生と発症にも大きな役割を果たし得る。したがって本発明の化合物は、ウイルスによる状態、寄生虫による状態、ならびに神経変性障害の治療にも役立ち得る。

【０１２０】

本発明の化合物は、上述した状態の治癒的治療および／または予防的治療の両方に適応を持つ。

【０１２１】

本発明のさらにもう一つの態様によれば、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、例えばクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）の阻害が望まれかつ／または要求される疾患（例えば癌または本明細書に挙げる他の疾患）の治療方法（例えば、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ、例えばＰＩ３Ｋ、例えばクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲに関連する異常な細胞の成長、機能または挙動から生じる疾患／障害の治療方法）であって、そのような状態を患っている患者またはそのような状態に陥りやすい患者への、上に定義した本発明の化合物の治療有効量の投与を含む方法が提供される。

【０１２２】

「患者」には、哺乳類（ヒトを含む）の患者が含まれる。したがって、上述の治療方法は、ヒトまたは動物の身体の治療を含み得る。

【０１２３】

「有効量」という用語は、治療される患者に治癒効果を与える化合物の量を指す。効果は、客観的（例えば何らかの試験またはマーカーによって測定可能）であってもよいし、主観的（例えば対象が効果の徴候を示すかまたは効果を感じる）であってもよい。

【０１２４】

本発明の化合物は、医薬上許容される剤形で、経口、静脈内、皮下、口腔粘膜、直腸、皮膚、鼻腔、気管、気管支、舌下投与、他の任意の非経口経路による投与、または吸入による投与が可能である。

【０１２５】
本発明の化合物は単独で投与してもよいが、好ましくは、例えば経口投与用の錠剤、カプセル剤またはエリキシル剤、直腸投与用の坐剤、非経口投与または筋肉内投与用の滅菌溶液剤または懸濁剤などといった既知の医薬製剤を介して投与される。医薬製剤のタイプは、意図した投与経路および標準的な医薬実務を十分考慮して、選択することができる。そのような医薬上許容される担体は、活性化合物に対して化学的に不活性であり、使用条件下で有害な副作用または毒性を持たないであろう。
【０１２６】
そのような製剤は、標準的なかつ／または一般に認められた医薬実務に従って製造することができる。あるいは、当業者は常用の技法を使って、かつ／または標準的なかつ／または一般に認められた医薬実務に従って、適切な製剤の製造を非発明的に達成することができる。
【０１２７】
したがって、本発明のさらなる態様によれば、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤および／または担体と混合された、上に定義した本発明の化合物を含む、医薬製剤が提供される。
【０１２８】
例えば本発明の化合物（すなわち活性成分）の力価および物理的特徴に応じて、言及することができる医薬製剤には、活性成分が、重量に基づいて、少なくとも１％（または少なくとも１０％、少なくとも３０％もしくは少なくとも５０％）存在するものが含まれる。すなわち、医薬組成物の他の構成要素（すなわちアジュバント、希釈剤および担体の和）に対する活性成分の比は、重量に基づいて、少なくとも１：９９（または少なくとも１０：９０、少なくとも３０：７０または少なくとも５０：５０）である。
【０１２９】
製剤中の本発明の化合物の量は、治療されるべき状態の重症度、治療されるべき患者、および使用される化合物に依存するであろうが、当業者はそれを非発明的に決定することができる。
【０１３０】
本発明はさらに、上に定義した医薬製剤を製造するためのプロセスであって、上に定義した本発明の化合物または医薬上許容されるそのエステル、アミド、溶媒和物または塩を医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と結びつけることを含むプロセスを提供する。
【０１３１】
本発明の化合物は、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、例えばクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）の阻害剤でありかつ／または癌および／または増殖性疾患の治療に有用である他の治療薬と、組み合わせることもできる。本発明の化合物を他の治療法と組み合わせることもできる。
【０１３２】
本発明のさらなる態様によれば、
（Ａ）上に定義した本発明の化合物；および
（Ｂ）癌および／または増殖性疾患の治療に有用なもう一つの治療剤
を含み、構成要素（Ａ）および（Ｂ）のそれぞれが、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合されて製剤化される、組み合わせ製品が提供される。
【０１３３】
そのような組み合わせ製品では本発明の化合物を他の治療剤と一緒に投与することができ、少なくとも一つの製剤が本発明の化合物を含み、少なくとも一つが他の治療剤を含む、別々の製剤として提示するか、複合調製物として提示（すなわち製剤化）（すなわち、本発明の化合物と他の治療剤とを含む単一の製剤として提示）することができる。
【０１３４】
したがって、次の（１）および（２）が、さらに提供される：

（１）上に定義した本発明の化合物と、癌および／または増殖性疾患の治療に有用なもう一つの治療剤と、医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体とを含む医薬製剤；ならびに
（２）以下の構成要素を含むパーツのキット
（ａ）医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合された、上に定義した本発明の化合物を含む医薬製剤；及び
（ｂ）医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と混合された、癌および／または増殖性疾患の治療に有用なもう一つの治療剤を含む医薬製剤、
前記構成要素はそれぞれ、他方と一緒に投与するのに適した形態で提供される。

【０１３５】

さらに本発明は、上に定義した組み合わせ製品を製造するためのプロセスであって、上に定義した本発明の化合物または医薬上許容されるそのエステル、アミド、溶媒和物もしくは塩を、癌および／または増殖性疾患の治療に有用な他の治療剤、ならびに少なくとも一つの医薬上許容されるアジュバント、希釈剤または担体と結びつけることを含むプロセスを提供する。

【０１３６】

「結びつける」とは、２つの構成要素を互いに併せて投与するのに適したものにすることを意味する。

【０１３７】

したがって、上に定義したパーツのキットを製造するためのプロセスに関して、２つの構成要素を互いに「結びつける」ことには、パーツのキットの２つの構成要素が
（ｉ）別々の製剤として（すなわち互いに独立して）提供され、その後、併用療法において互いに併せて使用するために、それらが結びつけられること、または
（ｉｉ）併用療法において互いに併せて使用するために、「コンビネーションパック」の別々の構成要素として一緒に包装され提示されること、
が包含される。

【０１３８】

治療される障害および治療される患者ならびに投与経路に依存して、本発明の化合物は、さまざまな治療有効量で、それを必要とする患者に投与され得る。しかし、本発明に関して哺乳動物、特にヒトに投与される用量は、妥当な時間枠にわたってその哺乳動物で治療応答を得るのに、十分な量でなければならない。正確な用量および組成物ならびに最も適当な送達レジメンの選択が、とりわけ製剤の薬理学的性質、治療される状態の性質および重症度、ならびに受容者の身体状態および精神的明瞭度ならびにその具体的化合物の力価、治療される患者の年齢、状態、体重、性別および応答、疾患の病期／重症度によっても左右されることは、当業者には理解されるであろう。

【０１３９】

投与は継続的または間欠的（例えばボーラス注入による）であることができる。投薬量は、投与のタイミングおよび頻度によっても決まり得る。経口投与または非経口投与の場合、投薬量は、１日あたり本発明の化合物、約０．０１ｍｇ～約１０００ｍｇの範囲で変動し得る。

【０１４０】

いずれにせよ、医師または他の技術者は、個々の患者にとって最も適切であるだろう実際の投薬量を、ルーチン的に決定することができるであろう。上述の投薬量は、平均的な例の典型であり、もちろん、これより高いまたは低い投薬量範囲が正当であるような個々の例も存在することができ、それらも本発明の範囲に包含される。

【０１４１】

本発明の化合物は、タンパク質キナーゼまたは脂質キナーゼ（例えばＰＩ３Ｋ、例えばクラスＩ　ＰＩ３Ｋ、および／またはｍＴＯＲ）の効果的な阻害剤であるという利点を持ち得る。

【０１４２】

本発明の化合物は、上述の適応に使用されるものか、そうでないかに関わらず、先行技術において知られている化合物と比較して、有効性が高く、毒性が低く、長く持続し、強力であり、生じる副作用が少なく、容易に吸収され、かつ／またはより良い薬物動態プロファイル（例えば高い経口バイオアベイラビリティおよび／または低いクリアランス）を持ち、かつ／または他の有用な薬理学的、物理学的、および化学的性質を持ち得るという利点も持ち得る。

【実施例】

【０１４３】

実施例／生物学的試験

本発明の化合物のＰＩ３キナーゼ活性の活性決定は、いくつかの直接的および間接的検出方法によって可能である。本明細書に記載する一定の典型的化合物を製造し、特徴付け、それらのＰＩ３Ｋ結合活性および腫瘍細胞に対するインビトロ活性について調べた。ＰＩ３Ｋ結合活性の範囲は、１ｎＭ未満～約１０μＭであった（すなわち本実施例／発明の一定の化合物は、１０ｎＭ未満のＰＩ３Ｋ結合活性IC_{50}値を持っていた）。本実施例／発明の化合物は、１００ｎＭ未満の腫瘍細胞ベースの活性IC_{50}値を持っていた（下記表４参照）。

【０１４４】

ＰＩ３Ｋ活性アッセイ

キナーゼ活性は、ＤｉｓｃｏｖｅＲ$_x$から入手することができる市販のＡＤＰ Ｈｕｎｔｅｒ（商標）Ｐｌｕｓアッセイ（＃３３－０１６）を使って測定した。これは、キナーゼ活性の共通の生成物であるＡＤＰの蓄積を測定する均一アッセイである。酵素ＰＩ３Ｋ（ｐ１１０α／ｐ８５α）をＣａｒｎａ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓから購入した（＃０７ＣＢＳ－０４０２Ａ）。アッセイは、製造者の推奨に従い、次に挙げるわずかな変更を加えて行った。主に、キナーゼバッファーを、５０ｍＭ ＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．５、３ｍＭ $MgCl_2$、１００ｍＭ ＮａＣｌ、１ｍＭ ＥＧＴＡ、０．０４％ＣＨＡＰＳ、２ｍＭ ＴＣＥＰおよび０．０１ｍｇ／ｍｌ ＢＧＧで置き換えた。阻害アッセイにとって最適なタンパク質濃度を決定するために、ＰＩ３Ｋをタイトレーション実験でアッセイした。ＥＴＰ化合物のIC_{50}を算出するために、化合物の段階的１：５希釈液を固定濃度（２．５μｇ／ｍｌ）の酵素に加えた。酵素を阻害剤および３０μＭ PIP_2基質（Ｐ９７６３、Ｓｉｇｍａ）と共に５分間プレインキュベートした後、ＡＴＰを最終濃度が５０μＭになるように加えた。反応は２５℃で１時間行った。試薬ＡおよびＢをウェルに逐次的に加え、プレートを３７℃で３０分間インキュベートした。Ｖｉｃｔｏｒ装置（Ｐｅｒｋｉｎ Ｅｌｍｅｒ）において、推奨された設定（励起波長および蛍光波長がそれぞれ５４４ｎｍおよび５８０ｎｍ）で、蛍光カウントを読み取った。値を、各酵素に含めた対照活性（すなわち１００％ＰＩ３キナーゼ活性、化合物なし）に対して標準化した。これらの値を阻害剤濃度に対してプロットし、Ｇｒａｐｈａｄソフトウェアを使ってシグモイド用量応答曲線に当てはめた。

【０１４５】

細胞作用様式

細胞培養：細胞株はＡｍｅｒｉｃａｎ Ｔｙｐｅ Ｃｕｌｔｕｒｅ Ｃｏｌｌｅｃｔｉｏｎ（ＡＴＣＣ）から入手した。Ｕ２ＯＳ（ヒト骨肉腫）はダルベッコ変法イーグル培地（ＤＭＥＭ）で培養した。ＰＣ３（ヒト前立腺癌）、ＭＣＦ７（ヒト乳癌）、ＨＣＴ１１６（ヒト大腸癌）、７６８－０（ヒト神経芽細胞腫）、Ｕ２５１（ヒト神経膠芽腫）はＲＰＭＩで成長させた。全ての培地に１０％ウシ胎児血清（ＦＢＳ）（Ｓｉｇｍａ）および抗生物質－抗真菌剤を補足した。細胞を３７℃、５％CO_2の湿潤インキュベータ中で維持し、コンフルエントに達したら、トリプシン／ＥＤＴＡを使って継代した。

【０１４６】

Ｕ２ｆｏｘＲＥＬＯＣおよびＵ２ｎｅｓＲＥＬＯＣアッセイ：Ｕ２ｎｅｓＲＥＬＯＣアッセイおよびＵ２ｆｏｘＲＥＬＯＣアッセイは先に記載されている（１，２）。簡単に述べると、細胞を、黒壁透明底９６ウェルマイクロプレート（ＢＤ Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅ

ｓ）に、１．０×１０^{5}細胞／ｍｌの密度で播種した。３７℃、５％CO_2で１２時間インキュベートした後、２μｌの各試験化合物をマザープレートからアッセイプレートに移した。細胞を化合物の存在下で１時間インキュベートした。次に細胞を固定し、核をＤＡＰＩ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）で染色した。最後に、プレートを１×ＰＢＳで２回洗浄し、分析まで４℃で保存した。本発明の化合物は、約１ｎＭ～約１０μＭの範囲のインビトロ細胞力価活性を有している。

【０１４７】

イメージの取得と処理：４８８／１０ｎｍ　ＥＧＦＰ励起フィルター、３８０／１０ｎｍ　ＤＡＰＩ励起フィルター、５１５ＬＰ　ｎｍ　ＥＧＦＰ蛍光フィルターおよび４３５ＬＰ　ｎｍ　ＤＡＰＩ蛍光フィルターを装備したＢＤ　Ｐａｔｈｗａｙ（商標）８５５　Ｂｉｏｉｍａｇｅｒで、アッセイプレートを読み取った。１０×乾式対物レンズを使って、各ウェルのＤＡＰＩおよびＧＦＰチャネルで、イメージを取得した。プレートを０．０６６ｍｓ（ゲイン３１）露出してＤＡＰＩイメージの取得し、ＧＦＰイメージについては０．５５ｍｓ（ゲイン３０）露出した。

【０１４８】

データ解析：ＢＤ　Ｐａｔｈｗａｙ　Ｂｉｏｉｍａｇｅｒはそのデータを標準テキストファイルに出力する。データをデータ解析ソフトウェアＢＤ　Ｉｍａｇｅ　Ｄａｔａ　Ｅｘｐｌｏｒｅｒにインポートした。核の蛍光強度を細胞質の蛍光強度で割ることによって、蛍光強度の核／細胞質（Ｎｕｃ／Ｃｙｔ）比を決定した。１．８より大きいという閾比を使って、各細胞について蛍光シグナルの核蓄積を定義した。この手法に基づいて、本発明者らは、核移行または核外移行の阻害を示す細胞のパーセンテージを、各ウェルごとに算出した。４ｎＭ　ＬＭＢで処理したウェルで得られるものの６０％を超える蛍光シグナルの核蓄積を誘導する化合物を、ヒットとみなした。ＨＣＳアッセイの品質を見積もるために、等式：Ｚ’＝１－［（３×陽性対照の標準偏差）＋（３×陰性対照の標準偏差）／（陽性対照の平均）－（陰性対照の平均）］によって、Ｚ’因子を算出した。

【０１４９】

ＰＩ３Ｋシグナリング

ＡＫＴリン酸化阻害．ウェスタンブロット分析：サブコンフルエント細胞を異なる条件下でインキュベートし、ＴＢＳで２回洗浄してから溶解した。５０ｍＭトリスＨＣｌ、１５０ｍＭ　ＮａＣｌ、１％ＮＰ－４０、２ｍＭ　Na_3VO_4、１００ｍＭ　ＮａＦ、２０ｍＭ　$Na_4P_2O_7$およびプロテアーゼインヒビターカクテル（Ｒｏｃｈｅ　Ｍｏｌｅｃｕｌａｒ　Ｂｉｏｃｈｅｍｉｃａｌｓ）を含有する溶解バッファーを加えた。タンパク質を１０％ＳＤＳ－ＰＡＧＥで分割し、ニトロセルロースメンブレン（Ｓｃｈｌｅｉｃｈｅｒ　＆　Ｓｃｈｕｅｌｌ、独国・ダッセル（Ｄａｓｓｅｌ，Ｇｅｒｍａｎｙ））に転写した。メンブレンを、Ａｋｔ、ホスホ－Ｓｅｒ－４７３－Ａｋｔ（Ｃｅｌｌ　Ｓｉｇｎａｌｉｎｇ　Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ）およびα－チューブリン（Ｓｉｇｍａ）に特異的な抗体と共に４℃で終夜インキュベートし、それらを洗浄した後、ＩＲＤｙｅ８００コンジュゲート抗マウスおよびＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ　６８０ヤギ抗ウサギＩｇＧ二次抗体と共にインキュベートした。Ｏｄｙｓｓｅｙ赤外イメージングシステム（Ｌｉ－Ｃｏｒ　Ｂｉｏｓｃｉｅｎｃｅｓ）を使ってバンドを可視化した。本発明の化合物は、約１ｎＭ～約１０μＭの範囲のインビトロ細胞力価活性を有している。

【０１５０】

細胞毒性評価

化合物を９６ウェルトレイで試験した。フラスコで成長している細胞をそれらがコンフルエントになる直前に収集し、血球計を使って計数し、培地で希釈して、０．２ｍｌ（各ウェルの体積）あたりの細胞が要求される数になるように濃度を調節した。次に、細胞を、細胞サイズに応じて、１０００～４０００細胞／ウェルの密度で９６ウェルトレイに播種した。細胞を２４時間、沈降（ｐｌａｔｅ　ｄｏｗｎ）、成長させてから、薬物を添加した。薬物を計り取り、ＤＭＳＯで希釈して、濃度１０ｍＭの溶液にした。ここから、段階希釈液を含む「マザープレート」を、培養物における最終濃度の２００倍で調製した。

組織培養培地におけるＤＭＳＯの最終濃度は０．５％を超えてはならない。適当な体積の化合物溶液（通常は２マイクロリットル）を培地に自動的に（Ｂｅｃｋｍａｎ　ＦＸ９６チップ）加えて、それを各薬物の最終濃度にした。細胞から培地を除去し、薬物を添加した培地０．２ｍｌで置き換えた。各濃度で３回アッセイした。薬物を含まない培地または同じ濃度のＤＭＳＯを含む培地を含有する２組の対照ウェルを各プレートに残した。３組目の対照は、薬物を添加する直前の未処理の細胞を使って得た（播種対照、培養開始細胞数）。細胞を薬物に７２時間ばく露した後、処理してＭＴＴ比色測定を行った。本発明の化合物は、約１ｎＭ～約１０μＭの範囲のインビトロ細胞力価活性を有している。

【０１５１】

ｍＴＯＲアッセイ

ホモジニアス時間分解蛍光共鳴エネルギー移動フォーマットおよびＩｎｖｉｔｒｏｇｅｎのアッセイ試薬を使ってＧＦＰ－４ＥＢＰのリン酸化をモニターすることにより、哺乳類ラパマイシン標的タンパク質（ｍＴＯＲ）をアッセイした。１０μＭ　ＡＴＰ、５０ｍＭ　Ｈｅｐｅｓ（ｐＨ７．５）、０．０１％（ｖ／ｖ）ポリソルベート２０、１０ｍＭ　$MnCl_2$、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、および２．５ｍＭ　ＤＴＴの存在下で、ｍＴＯＲによる２００ｎＭ　ＧＦＰ－４Ｅ－ＢＰ１のリン酸化を、初期速度条件下で測定した。室温で６０分間インキュベートした後、１０ｍＭ　ＥＤＴＡの添加によって反応を停止させ、リン酸化ＧＦＰ－４Ｅ－ＢＰ１を２ｎＭ　Ｔｂ－抗ｐ４Ｅ－ＢＰ１抗体で検出してから、Ｐｅｒｋｉｎ－Ｅｌｍｅｒ　Ｗａｌｌａｃ　１４２０蛍光リーダー（励起３４０；蛍光４９０／５２０）で読み取った。

【０１５２】

本明細書において化合物名を与える場合、それらは通例、ＣｈｅｍＤｒａｗで生成したものである。

【０１５３】

以下に実施例を挙げて本発明を例示する。以下の実施例では次の略号（または化学記号）を使用する場合がある：「ｄｂａ」ジベンジリデンアセトン；「ＤＣＭ」ジクロロメタン；「ＭｅＯＨ」メタノール；「ＥｔＯＨ」エタノール；「ＴＨＦ」テトラヒドロフラン；「ＤＭＦ」ジメチルホルムアミド；「$CHCl_3$」クロロホルム；「ＤＭＥ」ジメトキシエタン；「Et_2O」ジエチルエーテル；「Ｈｅｘ」ヘキサン；「ＥｔＯＡｃ」酢酸エチル；「$Pd(PPh_3)_4$」テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム；「ＫＯＡｃ」酢酸カリウム；「ＤＩＰＥＡ」ジイソプロピルエチルアミン；「$Pd(PPh_3)_4$」テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム；「Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2．ＤＣＭ」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）ジクロライド・ジクロロメタン；「ｍｉｎ．」分；および「ｈ．」時間。

【０１５４】

実施例および実験例

後述する手法Ａ－１、Ａ－２およびＡ－３に従って表１の中間体化合物を製造した。表２の中間体化合物は、後述する手法Ａ－４～Ａ－２８に従って製造した。最終的な本発明の化合物の例は、後述する手法Ｂ－１～Ｂ２６（およびＡ－１３）に従って製造した。方法ＡおよびＢの手法については後述の実験例で詳述する。実験手法が具体的に記載されていない場合、その合成は本明細書に記載する方法に従って、場合によっては当業者に知られる手法を参考にして、行うことができる。最終化合物を製造するための手法は、その最終化合物についてデータを特徴付けることを伴っても伴わなくてもよい。

表１：ピラジン中間体

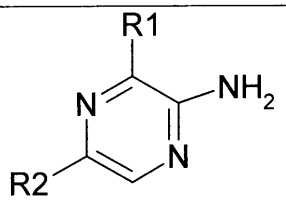
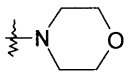
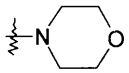
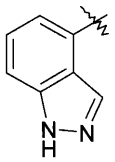
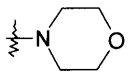
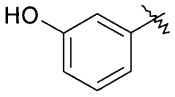
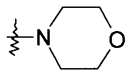
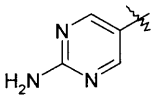
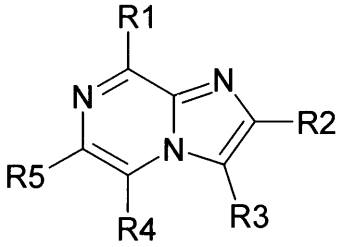
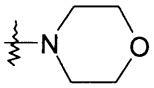
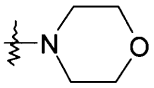
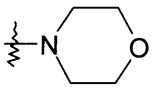
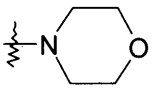
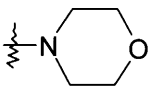
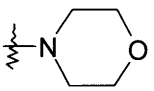
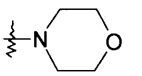
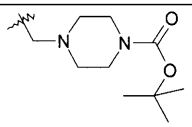
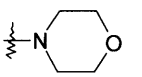
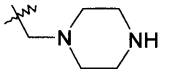
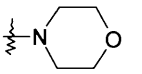
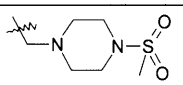
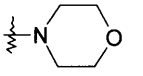
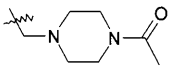
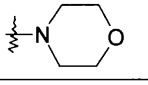
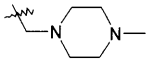
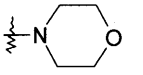
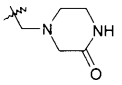
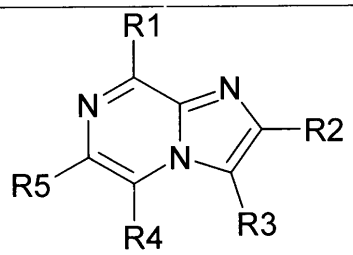
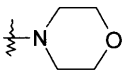
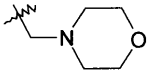
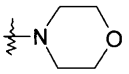
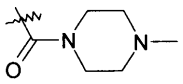
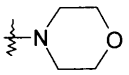
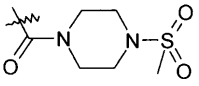
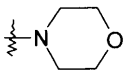
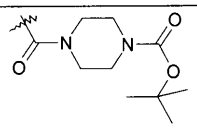
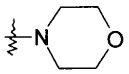
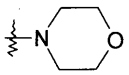
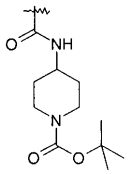
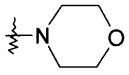
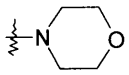
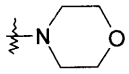
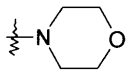
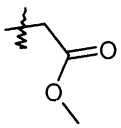
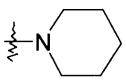
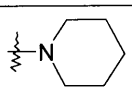
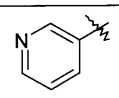
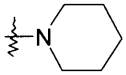
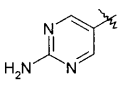
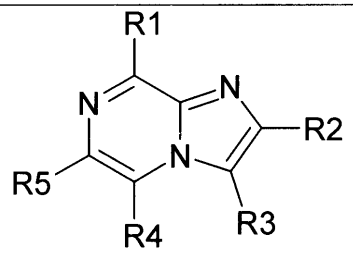
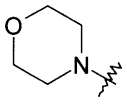
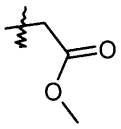
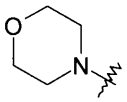
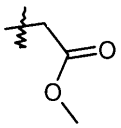
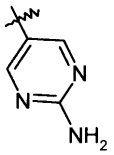
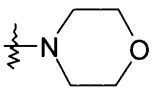
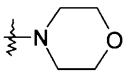
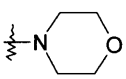
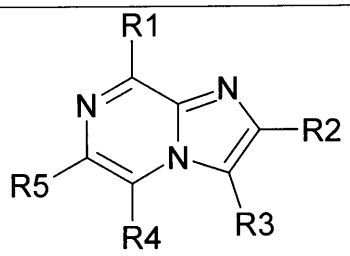
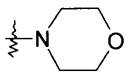
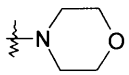
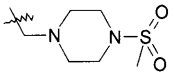
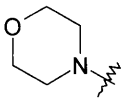
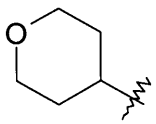
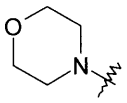
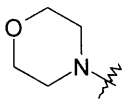
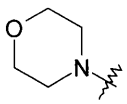
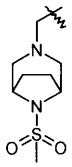
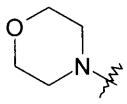
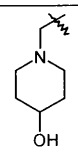
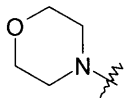
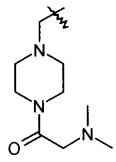
			
番号	実験法	--R1	--R2
I-01	A-1	--Br	--Br
I-02	A-2		--Br
I-03	A-3		
I-04	A-3		
I-53	A1	--Cl	--I
I-54	A3		

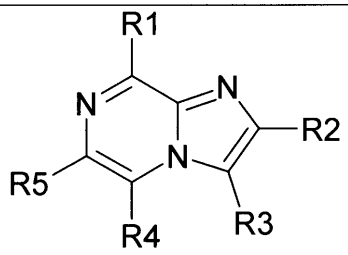
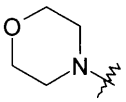
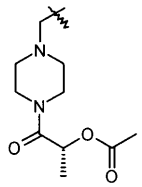
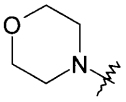
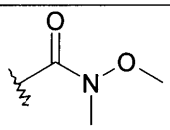
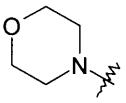
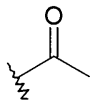
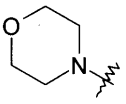
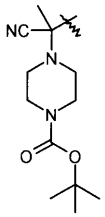
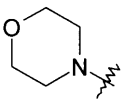
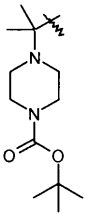
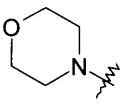
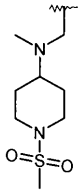
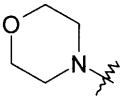
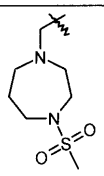
表２：中間体

						
番号	実験法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-05	A4	--Br	--Me	--H	--H	--Br
I-06	A5	--Br	--Me	--Br	--H	--Br
I-07	A4	--Br	--CO_2Et	--H	--H	--Br
I-08	A4	--Br	--CF_3	--H	--H	--Br
I-09	A6	--Br	--CO_2Et	--Br	--H	--Br
I-10	A7		--Me	--H	--H	--Br
I-11	A7		--Me	--Br	--H	--Br
I-12	A7		--CO_2Et	--H	--H	--Br
I-13	A8		--CHO	--H	--H	--Br
I-14	A9		--CH_2OH	--H	--H	--Br
I-15	A7			--H	--H	--Br
I-16	A10			--H	--H	--Br
I-17	A11			--H	--H	--Br
I-18	A10			--H	--H	--Br
I-19	A10			--H	--H	--Br
I-20	A10			--H	--H	--Br
I-21	A10			--H	--H	--Br

						
番号	実験法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-22	A10			--H	--H	--Br
I-23	A12			--H	--H	--Br
I-24	A12			--H	--H	--Br
I-25	A12			--H	--H	--Br
I-26	A7		$--CF_3$	--H	--H	--Br
I-27	A14		--Me		--H	--Cl
I-28	A4		--Me	$--CO_2Et$	--H	--Cl
I-29	A13		--Me	$--CO_2H$	--H	--Cl
I-30	A15		$--CONH_2$	--H	--H	--Br
I-35	A4			--H	--H	--Cl
I-36	A7		$--CO_2Et$	--H	--H	--Br
I-37	A16		$--CO_2Et$	--H	--H	
I-38	A16		$--CO_2Et$	--H	--H	

						
番号	実験法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-39	A18			--H	-- CHO	--Cl
I-40	A9			--H	-- CH_2OH	--Cl
I-43	A4	--Cl	--Me	--H	--H	--I
I-44	A16	--Cl	--Me	--H	--H	
I-45	A4		--H	--H	--H	--Br
I-46	A4	--Cl	--CO_2Et	--H	--H	--I
I-47	A6	--Cl	--CO_2Et	--Br	--H	--I
I-48	A7		--CO_2Et	--Br	--H	--I
I-49	A9		--CH_2OH	--Br	--H	--I

						
番号	実験法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-50	A20		--CHO	--Br	--H	--I
I-51	A10			--Br	--H	--I
I-55	A4			--H	--H	--Br
I-56	A4		--CO_2Et	--Me	--H	--Br
I-57	A4		--CH_2Cl	--H	--H	--Br
I-58	A21			--H	--H	--Br
I-59	A21			--H	--H	--Br
I-59A	A21			--H	--H	--Br

						
番号	実験法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-60	A22			--H	--H	--Br
I-61	A23			--H	--H	--Br
I-62	A24			--H	--H	--Br
I-63	A25			--H	--H	--Br
I-64	A26			--H	--H	--Br
I-65	A10			--H	--H	--Br
I-66	A10			--H	--H	--Br

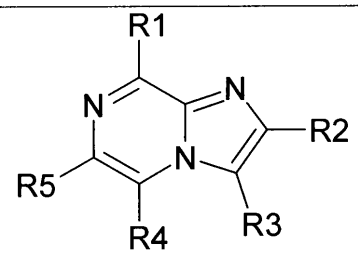
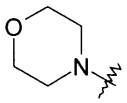
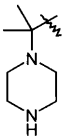
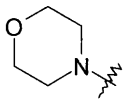
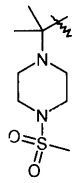
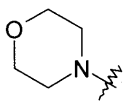
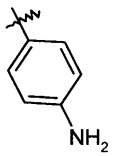
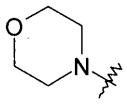
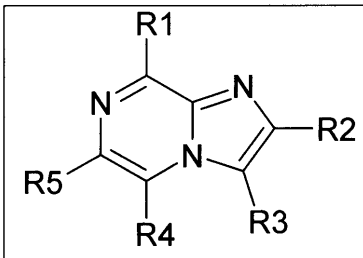
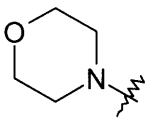
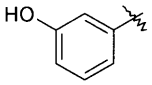
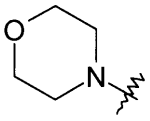
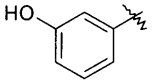
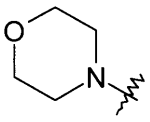
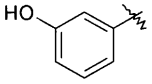
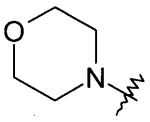
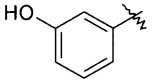
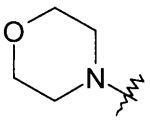
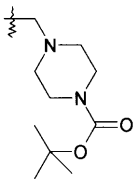
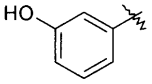
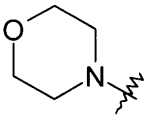
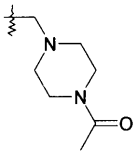
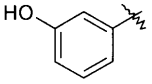
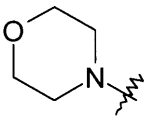
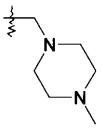
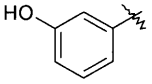
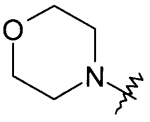
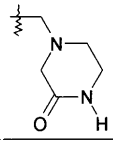
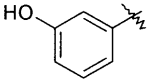
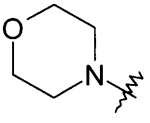
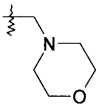
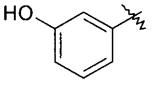
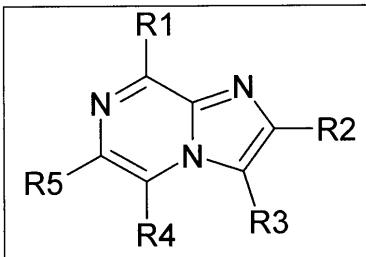
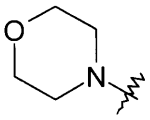
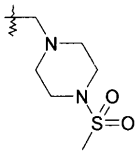
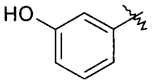
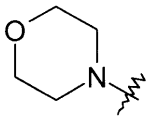
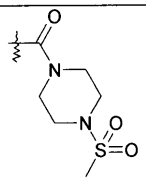
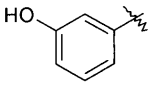
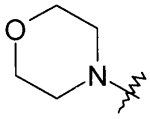
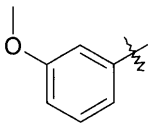
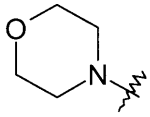
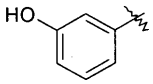
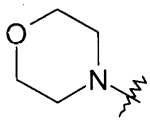
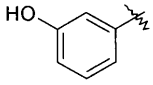
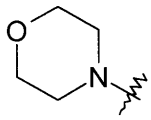
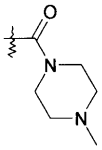
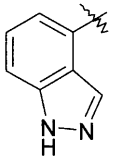
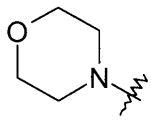
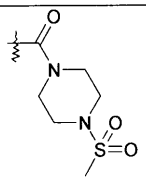
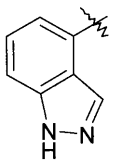
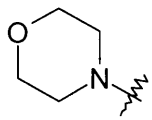
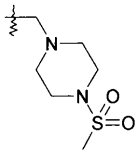
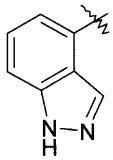
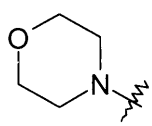
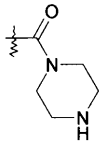
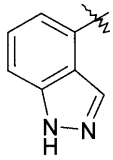
						
番号	実験法	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
I-67	A11			--H	--H	--Br
I-68	A27			--H	--H	--Br
I-69	A3		--H	--Me	--H	
I-70	A28		--H	--Me	--H	--Br

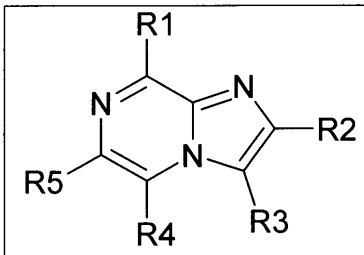
表３：本明細書に記載される手法にしたがって製造される最終生成物

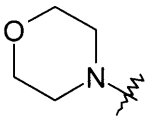
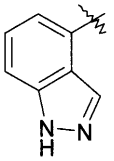
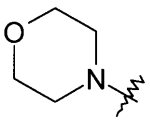
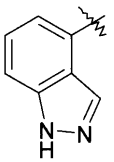
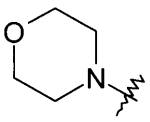
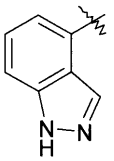
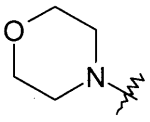
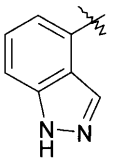
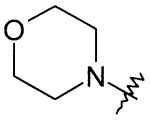
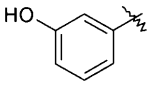
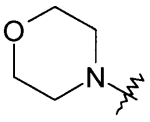
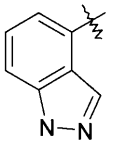
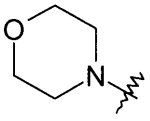
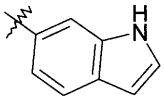
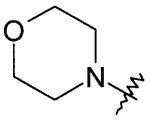
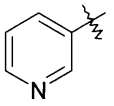
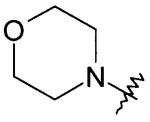
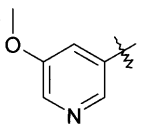


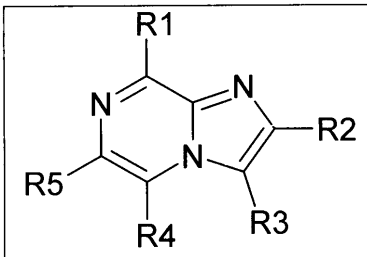
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-01	**B1**		--CO_2Et	--H	--H	
2-02	**B1**		--CO_2H	--H	--H	
2-03	**B1**		--CHO	--H	--H	
2-04	**B1**		--CH_2OH	--H	--H	
2-05	**B1**			--H	--H	
2-06	**B1**			--H	--H	
2-07	**B1**			--H	--H	
2-08	**B1**			--H	--H	
2-09	**B1**			--H	--H	

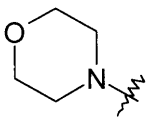
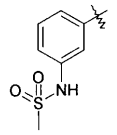
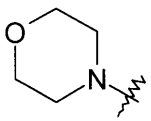
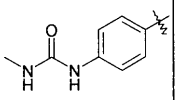
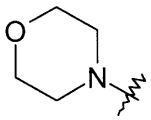
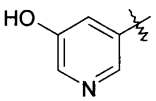
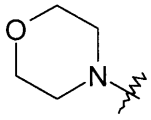
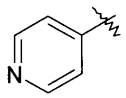
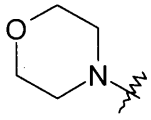
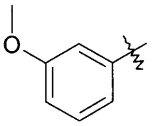
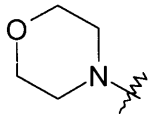
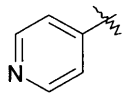
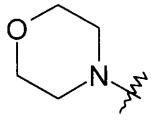
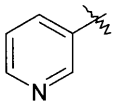
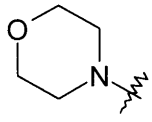
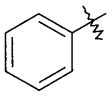
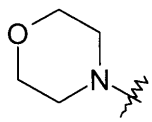
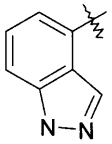
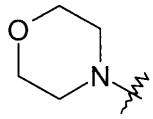
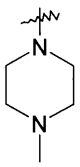
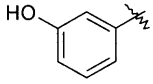


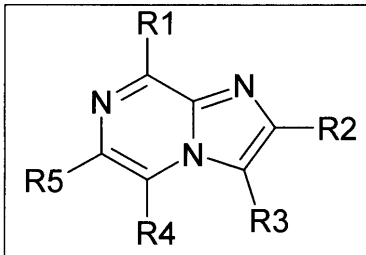
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-10	**B1**			--H	--H	
2-11	**B1**			--H	--H	
2-12	**B4**		--Me	--I	--H	
2-13	**B1**		--CF_3	--H	--H	
2-14	**B1**			--H	--H	
2-15	**B1**			--H	--H	
2-16	**B1**			--H	--H	
2-17	**B1**			--H	--H	
2-18	**B1**			--H	--H	

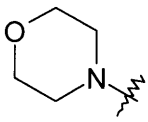
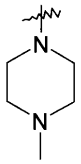
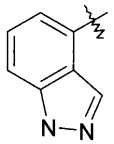
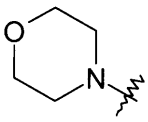
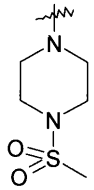
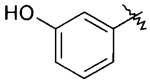
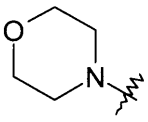
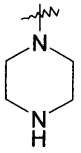
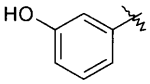
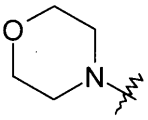
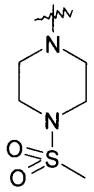
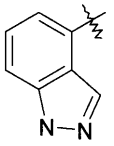
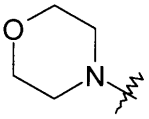
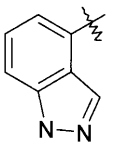
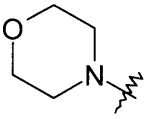
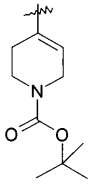
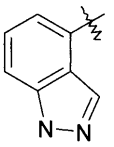
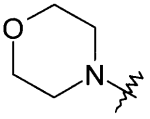
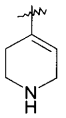
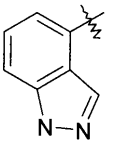
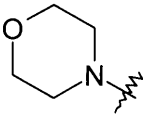
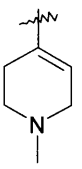
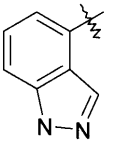


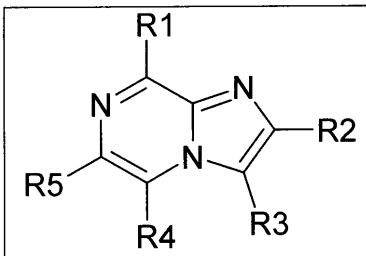
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-19	**B1**			--H	--H	
2-20	**B1**		$--CF_3$	--H	--H	
2-21	**B2**		$--CONH_2$	--H	--H	
2-22	**B3**		--CN	--H	--H	
2-23	**B1**		--Me	--H	--H	
2-24	**B1**		--Me	--H	--H	
2-25	**B1**		--Me	--H	--H	
2-26	**B1**		--Me	--H	--H	
2-27	**B1**		--Me	--H	--H	

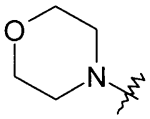
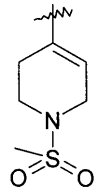
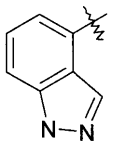
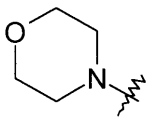
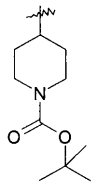
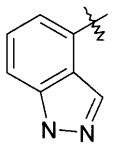
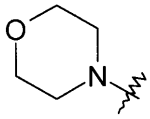
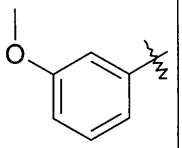
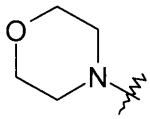
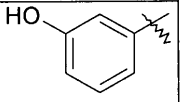
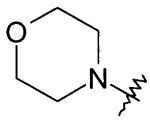
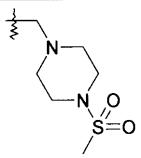
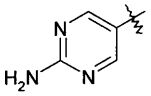
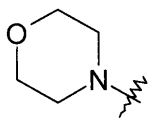
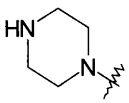
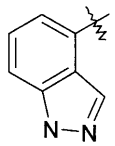
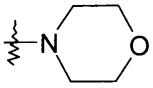
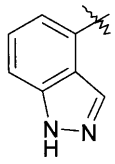
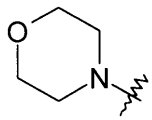
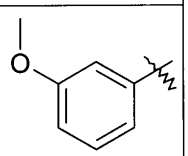


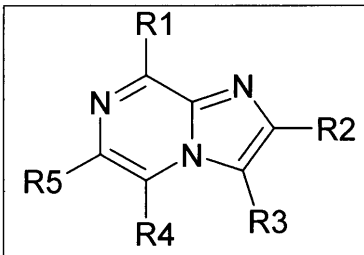
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-28	**B1**		--Me	--H	--H	
2-29	**B1**		--Me	--H	--H	
2-30	**B11**		--Me	--H	--H	
2-31	**B1**		--Me	--H	--H	
2-32	**B1**		--Me	--H	--H	
2-33	**B4**		--Me	--H	--Cl	
2-34	**B4**		--Me	--H	--Cl	
2-35	**B2**		$--CONH_2$	--H	--H	
2-36	**B14**		--Me	--H	--CN	
2-37	**B5**		--H		--H	

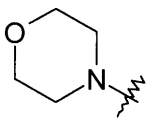
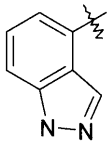
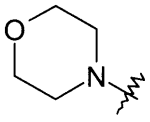
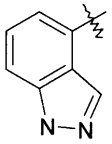
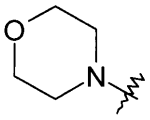
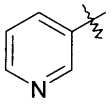
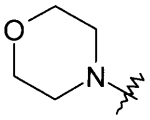
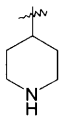
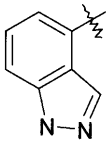
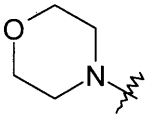
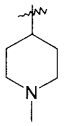
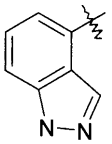
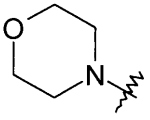
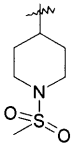
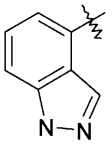
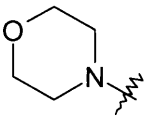
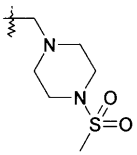
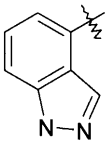
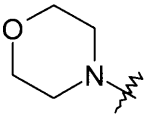
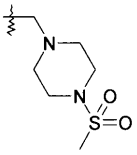
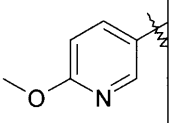
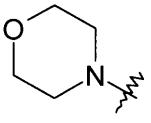
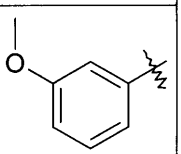


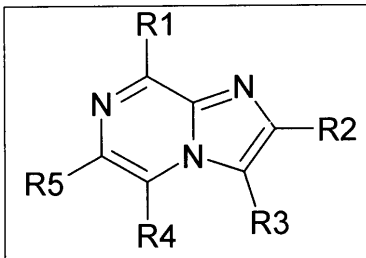
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-38	**B5**		--H		--H	
2-39	**B5**		--H		--H	
2-40	**B5**		--H		--H	
2-41	**B5**		--H		--H	
2-42	**B1**		--Me	--Br	--H	
2-43	**B6**		--Me		--H	
2-44	**B7**		--Me		--H	
2-45	**B8**		--Me		--H	

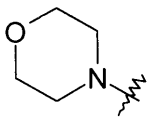
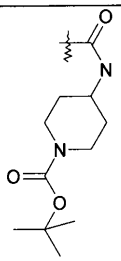
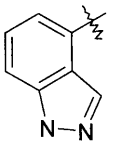
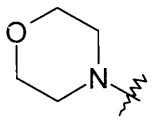
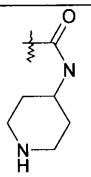
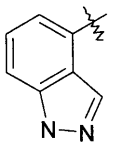
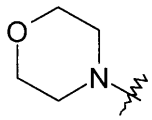
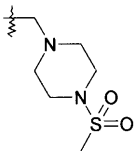
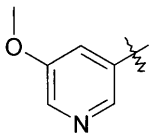
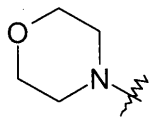
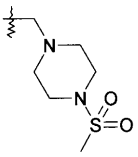
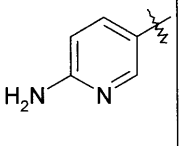
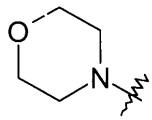
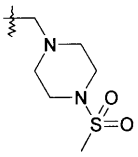
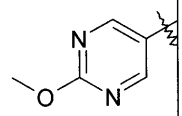
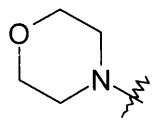
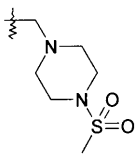
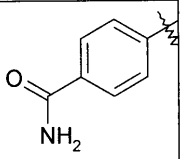
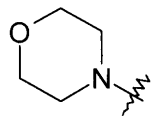
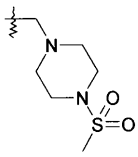
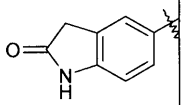
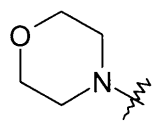
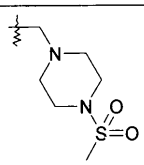
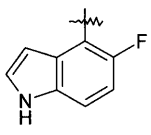


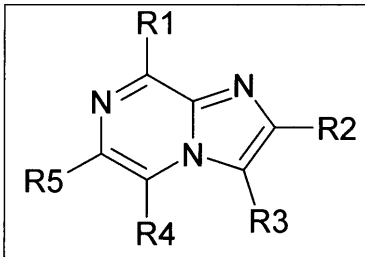
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-46	**B9**		--Me		--H	
2-47	**B10**		--Me		--H	
2-48	**B4**		--Me	--H	--Cl	
2-49	**B11**		--Me	--H	--Cl	
2-50	**B1**			--H	--H	
2-51	**B5**		--H		--H	
2-52	**B13**		--CO_2Et	--H	--H	
2-53	**B4**		--Me	--H	--I	

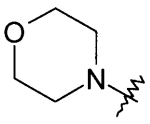
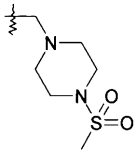
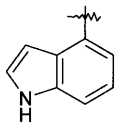
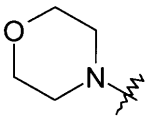
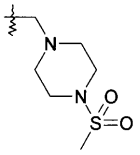
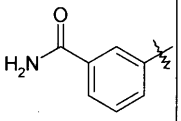
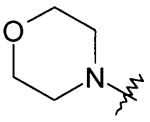
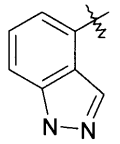
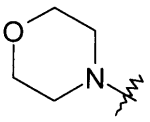
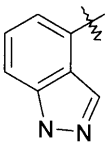
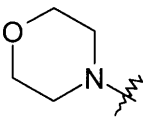
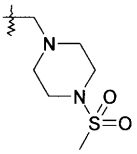
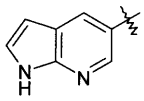
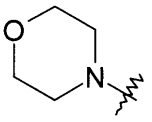
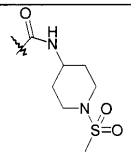
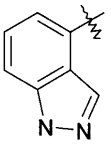
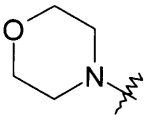
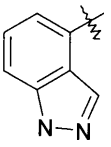
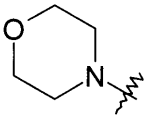
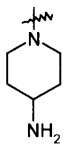
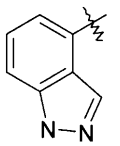


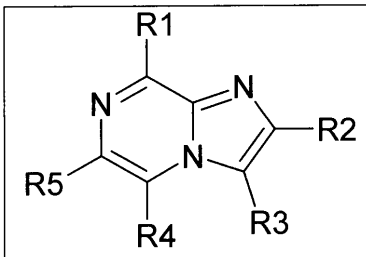
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-54	**B4**		--Me	--H	--Cl	
2-55	**B4**		--Me	--H	--Br	
2-56	**B4**		--Me	--H	--I	
2-57	**B12**		--Me		--H	
2-58	**B8**		--Me		--H	
2-59	**B9**		--Me		--H	
2-60	**B4**			--H	--Cl	
2-61	**B1**			--H	--H	
2-62	**B14**		--Me	--CN	--H	

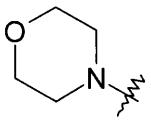
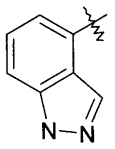
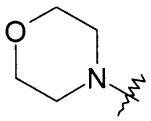
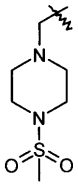
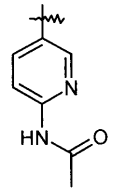
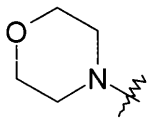
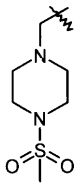
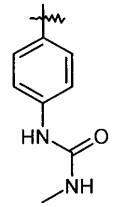
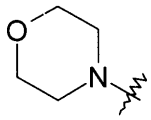
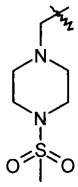
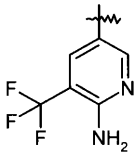
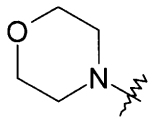
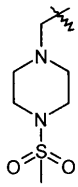
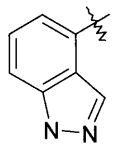
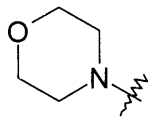
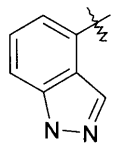
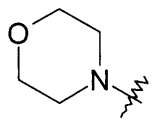
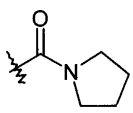
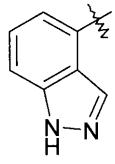


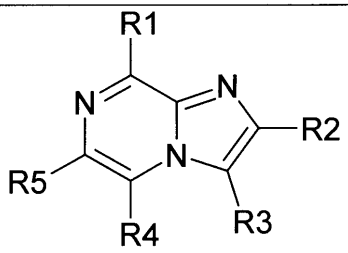
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-63	**B1**		--Me		--H	
2-64	**B12**		--Me		--H	
2-65	**B1**			--H	--H	
2-66	**B1**			--H	--H	
2-67	**B1**			--H	--H	
2-68	**B1**			--H	--H	
2-69	**B1**			--H	--H	
2-70	**B1**			--H	--H	

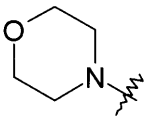
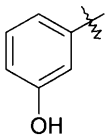
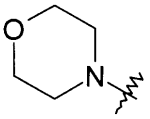
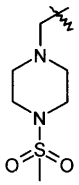
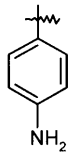
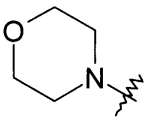
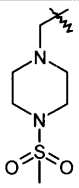
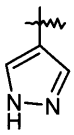
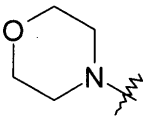
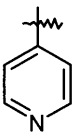
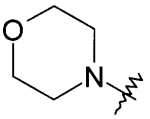
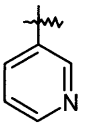
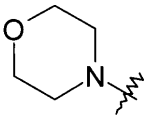
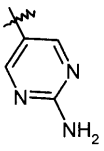
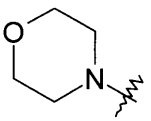
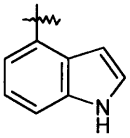
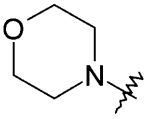
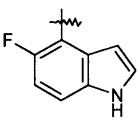


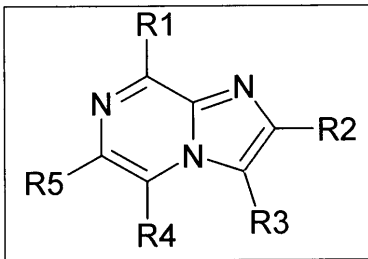
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-71	**B1**			--H	--H	
2-72	**B1**			--H	--H	
2-73	**B4**		--Me	--H	--I	
2-74	**B2**		--CONHEt	--H	--H	
2-75	**B1**			--H	--H	
2-76	**B9**		--Me		--H	
2-77	**B12**		--Me	--$CONH_2$	--H	
2-78	**B5**		--H		--H	

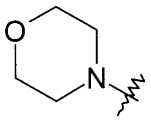
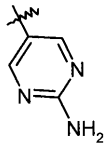
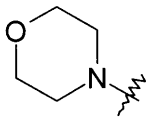
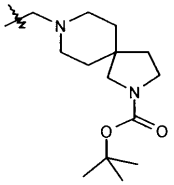
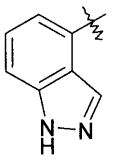
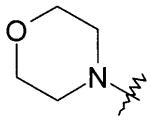
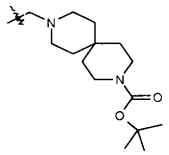
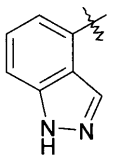
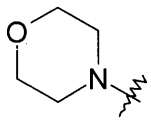
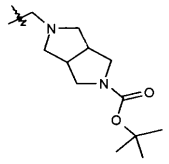
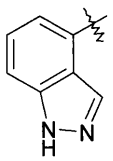
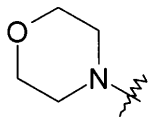
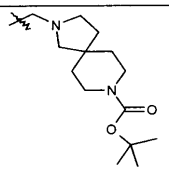
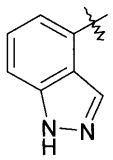
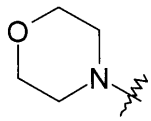
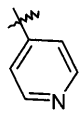
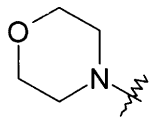
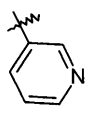
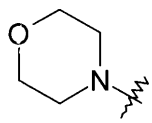
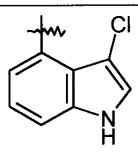


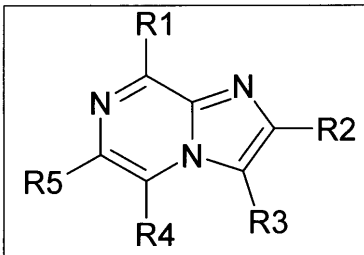
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-79	**B15**		--CONHMe	--H	--H	
2-81	**B1**			--H	--H	
2-82	**B1**			--H	--H	
2-83	**B1**			--H	--H	
2-84	**B14**			--H	--CN	
2-86	**B15**		--CONMe2	--H	--H	
2-87	**B16**			--H	--H	

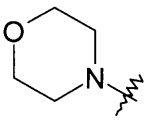
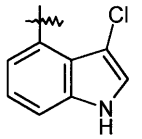
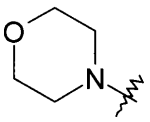
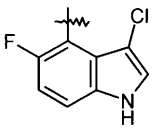
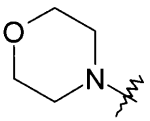
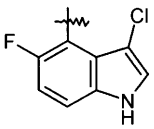
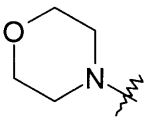
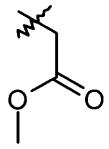
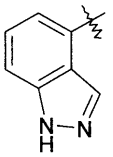
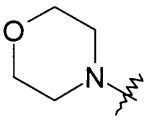
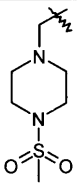
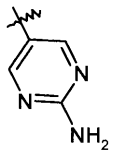
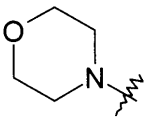
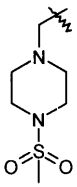
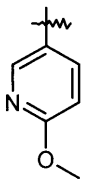
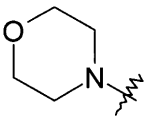
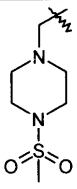
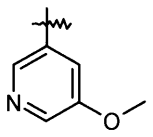
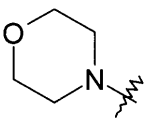
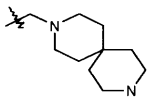
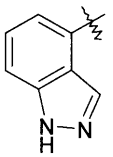


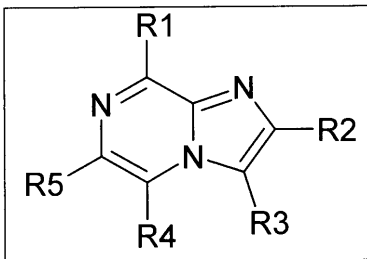
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-88	**B11**		--Me	--CN	--H	
2-89	**B1**			--H	--H	
2-90	**B1**			--H	--H	
2-91	**B13**		--CONH2	--H	--H	
2-92	**B13**		--CONH2	--H	--H	
2-93	**B13**		--CONH2	--H	--H	
2-94	**B13**		--CONH2	--H	--H	
2-95	**B13**		--CONH2	--H	--H	

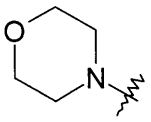
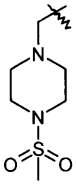
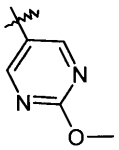
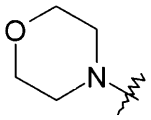
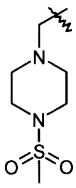
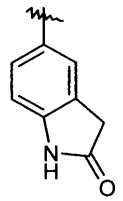
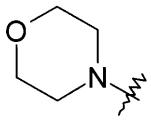
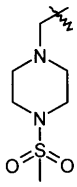
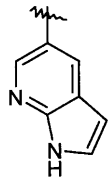
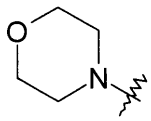
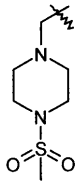
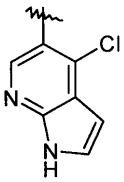
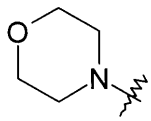
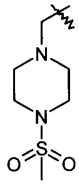
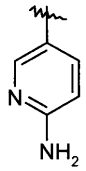
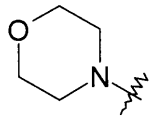
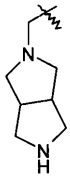
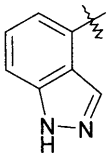
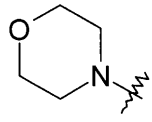
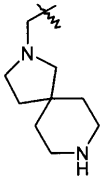
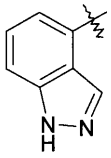


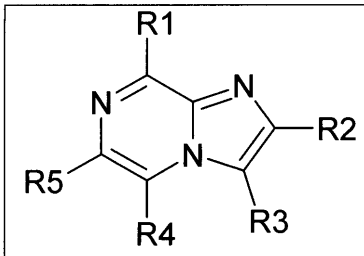
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-96	**B4**		--CONH2	--H	--Cl	
2-97	**B17**			--H	--H	
2-98	**B17**			--H	--H	
2-99	**B17**			--H	--H	
2-100	**B17**			--H	--H	
2-101	**B4**		--CONH2	--H	--Cl	
2-102	**B4**		--CONH2	--H	--Cl	
2-103	**B4**		--CONH2	--H	--H	

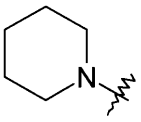
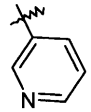
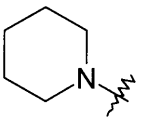
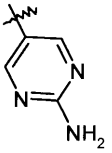
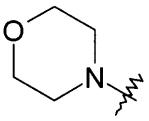
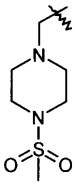
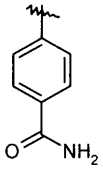
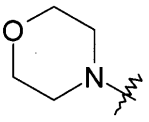
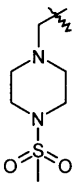
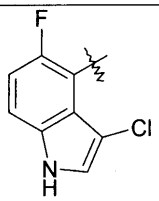
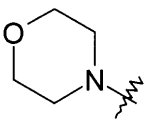
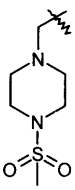
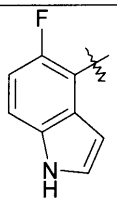
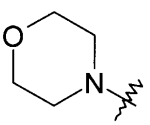
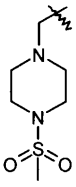
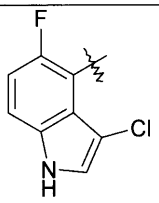
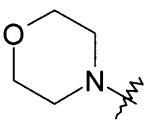
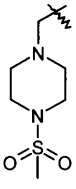
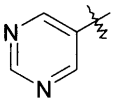


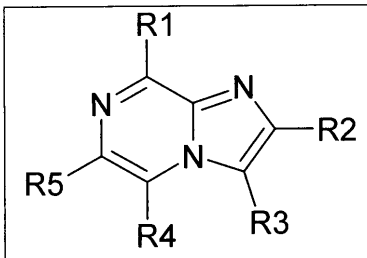
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-104	**B4**		--CONH2	--H	--Cl	
2-105	**B4**		--CONH2	--H	--H	
2-106	**B4**		--CONH2	--H	--Cl	
2-107	**B13**			--H	--H	
2-108	**B4**			--H	--Cl	
2-109	**B4**			--H	--Cl	
2-110	**B4**			--H	--Cl	
2-111	**B7**			--H	--H	

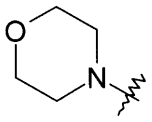
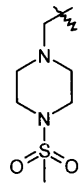
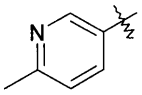
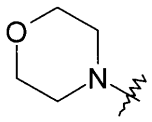
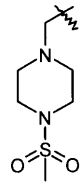
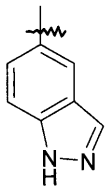
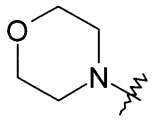
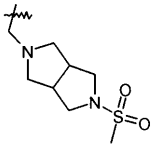
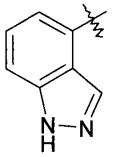
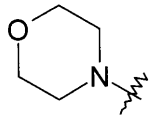
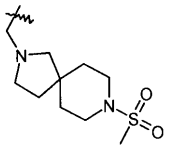
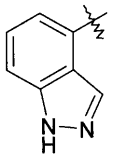
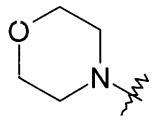
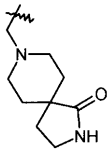
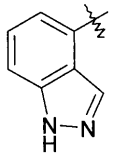
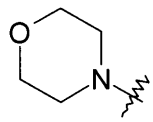
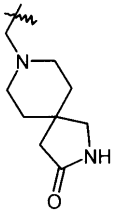
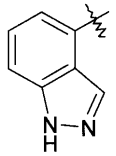
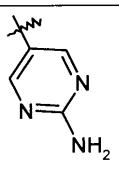
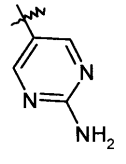


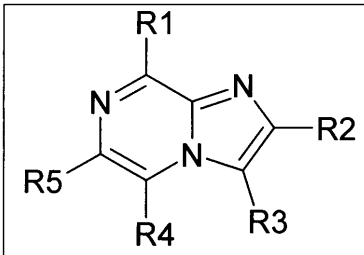
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-112	**B4**			--H	--Cl	
2-113	**B4**			--H	--Cl	
2-114	**B4**			--H	--Cl	
2-115	**B4**			--H	--Cl	
2-116	**B4**			--H	--Cl	
2-117	**B7**			--H	--H	
2-118	**B7**			--H	--H	

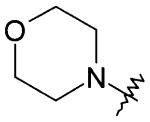
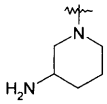
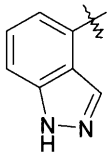
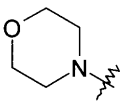
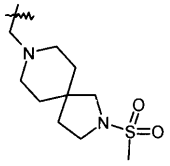
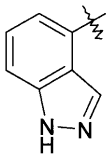
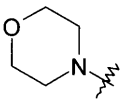
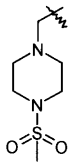
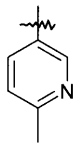
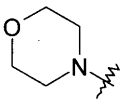
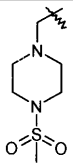
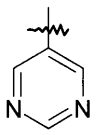
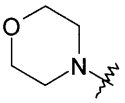
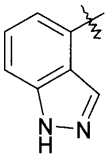
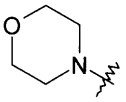
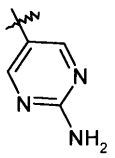
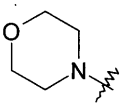
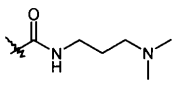
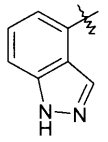
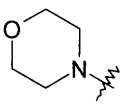
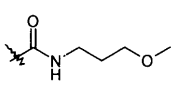
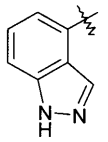


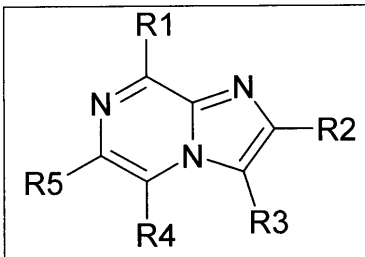
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-119	**B2**		--CONH2	--H	--H	
2-120	**B2**		--CONH2	--H	--H	
2-121	**B4**			--H	--Cl	
2-122	**B4**			--H	--H	
2-123	**B4**			--H	--Cl	
2-124	**B4**			--H	--Cl	
2-125	**B1**			--H	--H	

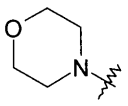
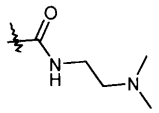
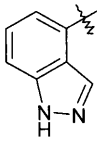
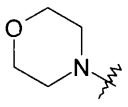
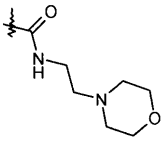
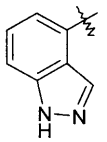
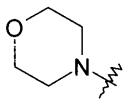
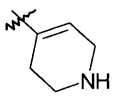
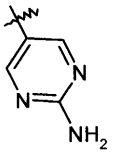
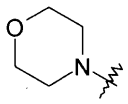
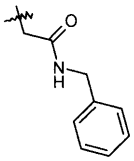
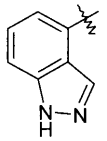
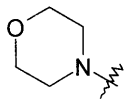
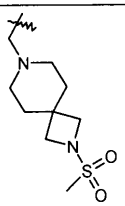
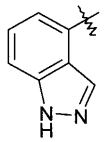
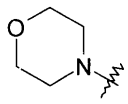
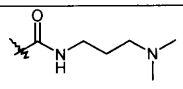
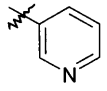
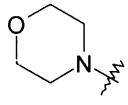
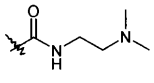
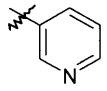
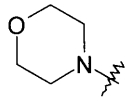
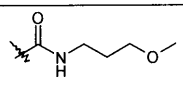
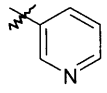


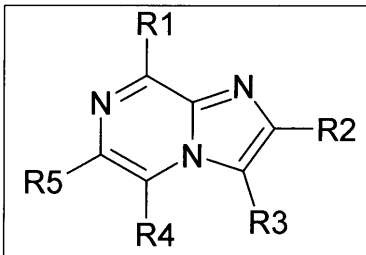
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-126	**B1**			--H	--H	
2-127	**B1**			--H	--H	
2-128	**B17**			--H	--H	
2-129	**B17**			--H	--H	
2-130	**B17**			--H	--H	
2-131	**B17**			--H	--H	
2-132	**B1**		--Me	--H	--H	

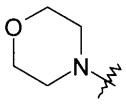
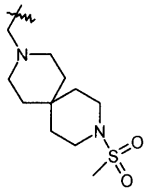
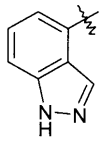
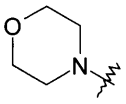
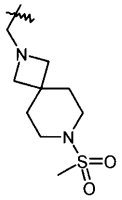
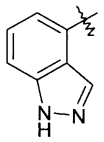
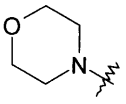
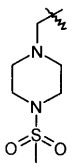
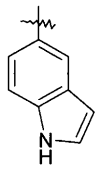
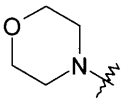
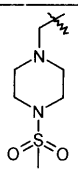
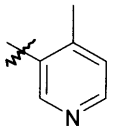
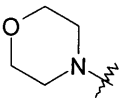
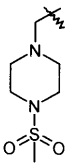
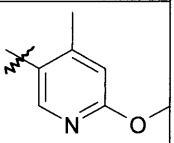
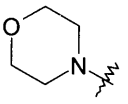
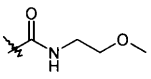
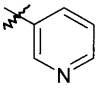
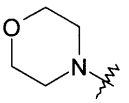
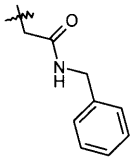
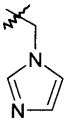
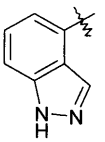


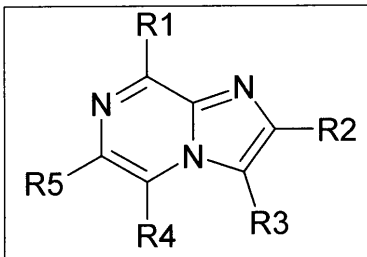
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-133	**B5**		--H		--H	
2-134	**B17**			--H	--H	
2-135	**B4**			--H	--Cl	
2-136	**B4**			--H	--Cl	
2-137	**B1**		--CO_2Et	--H	--H	
2-138	**B1**		--CO_2Et	--H	--H	
2-139	**B16**			--H	--H	
2-140	**B16**			--H	--H	

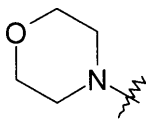
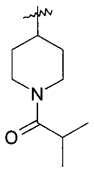
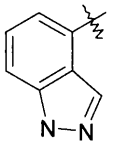
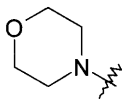
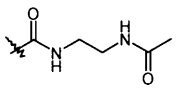
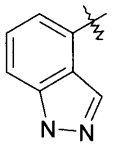
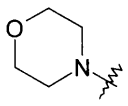
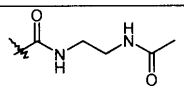
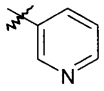
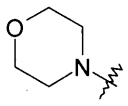
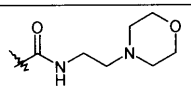
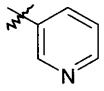
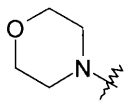
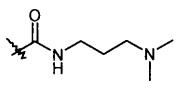
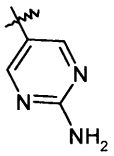
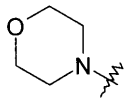
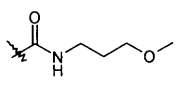
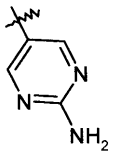
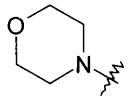
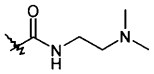
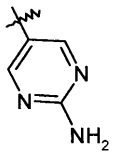
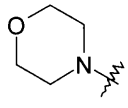
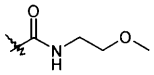
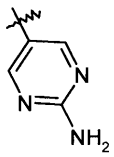


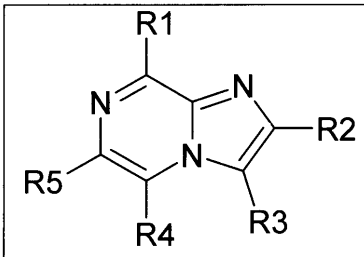
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-141	**B16**			--H	--H	
2-142	**B16**			--H	--H	
2-143	**B7**		--Me		--H	
2-144	**B16**			--H	-- CH_2OH	
2-145	**B17**			--H	--H	
2-146	**B16**			--H	--H	
2-147	**B16**			--H	--H	
2-148	**B16**			--H	--H	

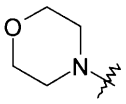
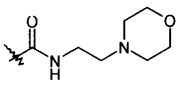
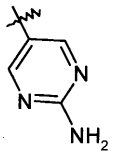
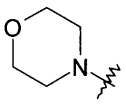
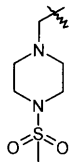
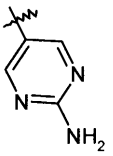
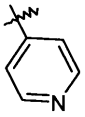
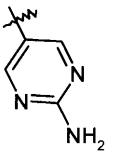
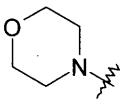
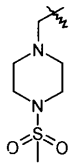
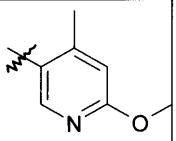
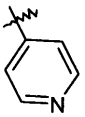
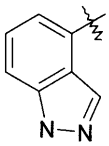
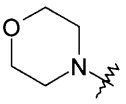
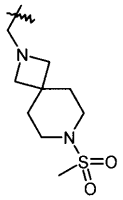
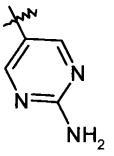
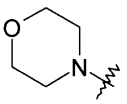
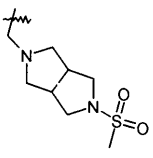
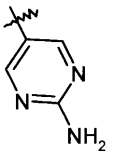
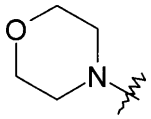
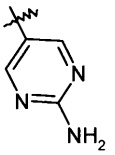


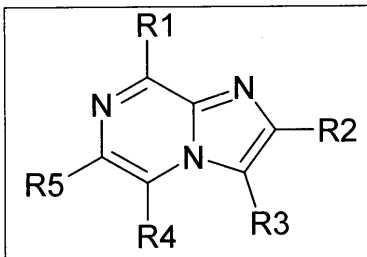
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-149	**B17**			--H	--H	
2-150	**B17**			--H	--H	
2-151	**B4**			--H	--Cl	
2-152	**B1**			--H	--H	
2-153	**B1**			--H	--H	
2-154	**B16**			--H	--H	
2-155	**B18**			--H		

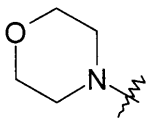
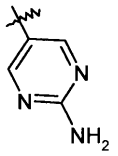
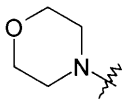
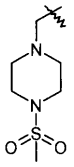
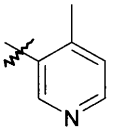
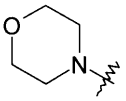
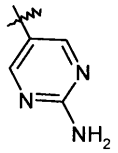
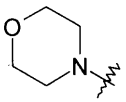
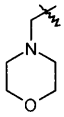
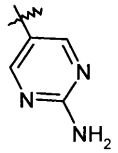
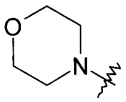
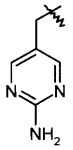
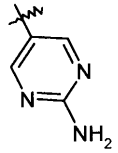
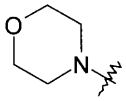
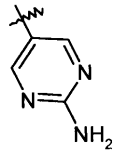
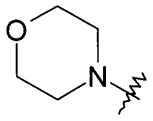
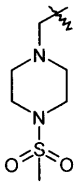
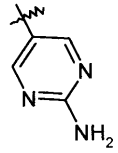
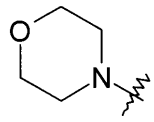
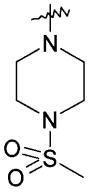
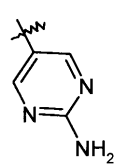


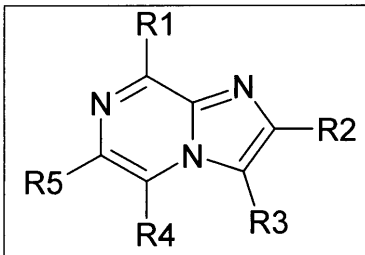
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-156	B10		--Me		--H	
2-157	B16			--H	--H	
2-158	B16			--H	--H	
2-159	B16			--H	--H	
2-160	B16			--H	--H	
2-161	B16			--H	--H	
2-162	B16			--H	--H	
2-163	B16			--H	--H	

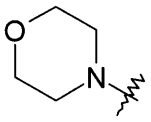
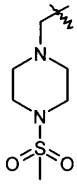
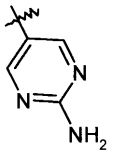
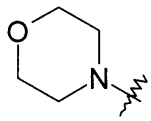
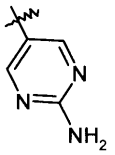
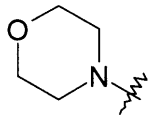
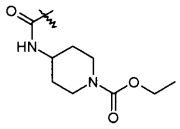
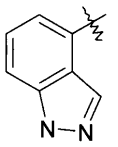
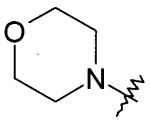
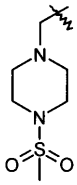
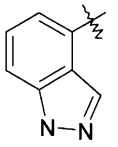
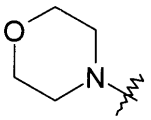
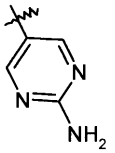
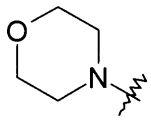
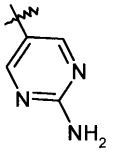
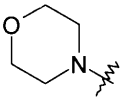
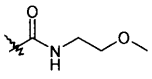
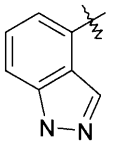
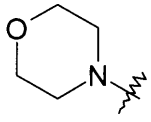
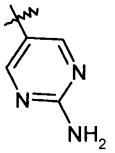


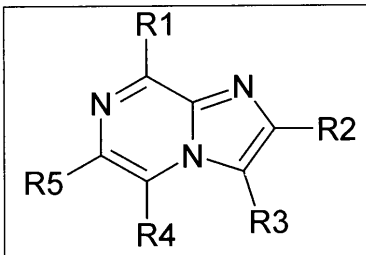
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-164	**B16**			--H	--H	
2-165	**B13**			--Me	--H	
2-166	**B13**		--Me	--H	--H	
2-167	**B4**			--H	--Cl	
2-168	**B13**		--Me	--H	--H	
2-169	**B17**			--H	--H	
2-170	**B17**			--H	--H	
2-171	**B1**			--H	--H	

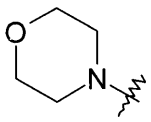
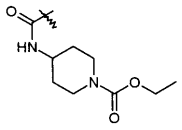
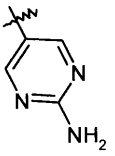
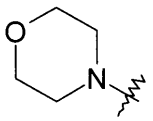
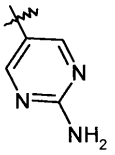
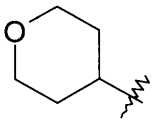
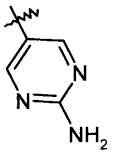
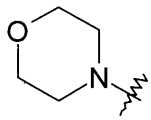
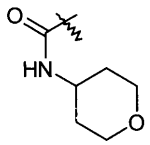
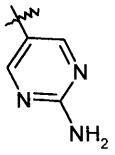
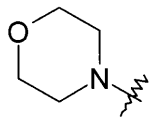
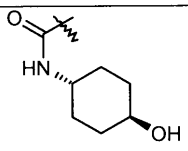
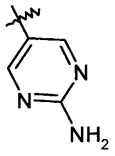
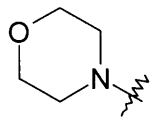
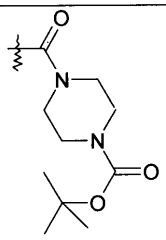
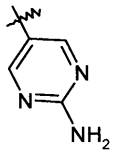
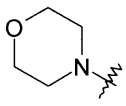
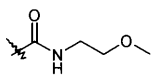
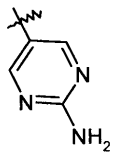
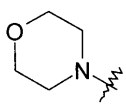
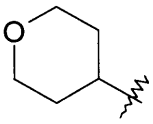
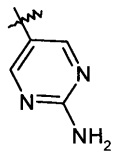


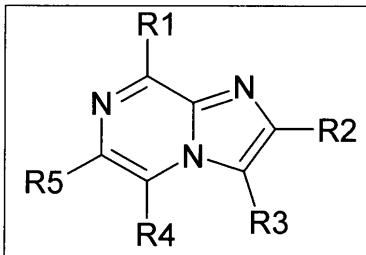
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-172	B1		--CF_3	--H	--H	
2-173	B4			--H	--Cl	
2-174	B1		--H	--H	--H	
2-175	B1			--H	--H	
2-176	B1			--H	--H	
2-177	B19			--H	--H	
2-178	B1			--Br	--H	
2-179	B5		--H		--H	

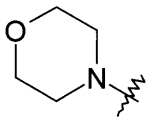
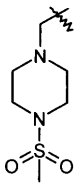
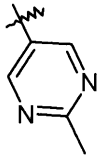
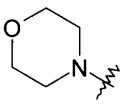
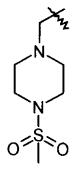
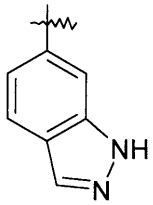
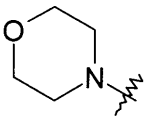
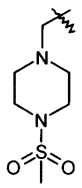
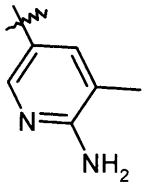
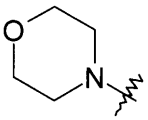
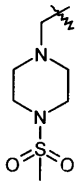
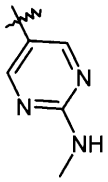
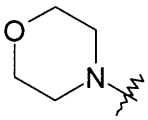
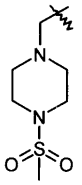
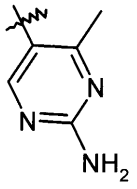
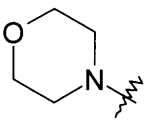
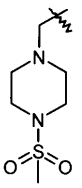
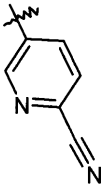


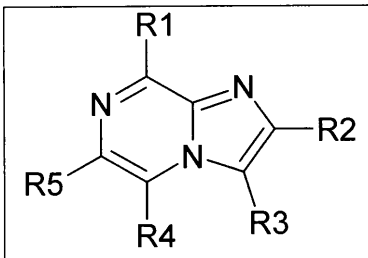
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-180	**B14**			--H	--CN	
2-181	**B1**		--Me	--H	--H	
2-182	**B16**			--H	--H	
2-183	**B1**			--Br	--H	
2-184	**B16**		--CONHMe	--H	--H	
2-185	**B4**		--Me	--H	--Cl	
2-186	**B16**			--H	--H	
2-187	**B14**		--Me	--H	--CN	

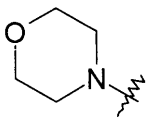
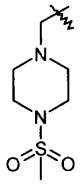
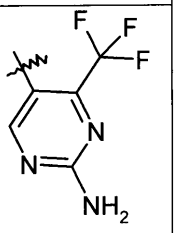
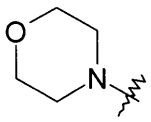
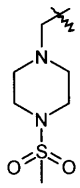
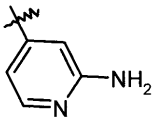
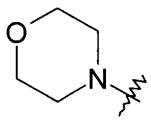
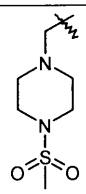
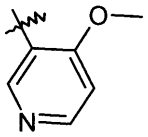
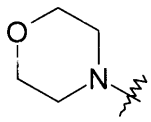
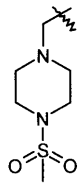
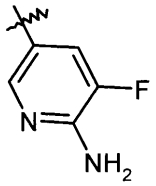
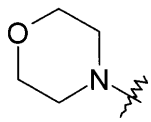
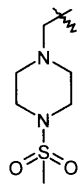
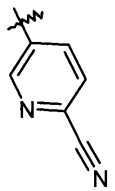
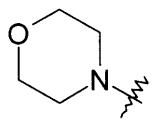
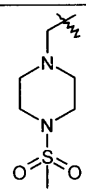
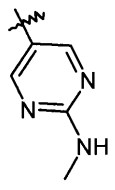


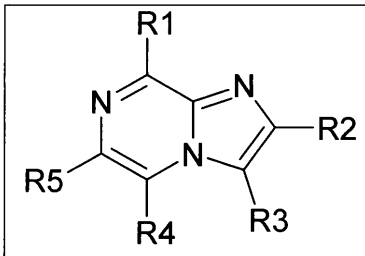
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-188	**B16**			--H	--H	
2-189	**B4**		--CONHMe	--H	--Cl	
2-190	**B13**		--Me	--H	--H	
2-191	**B20**			--H	--H	
2-192	**B20**			--H	--H	
2-193	**B20**			--H	--H	
2-194	**B4**			--H	--Cl	
2-195	**B1**			--H	--H	

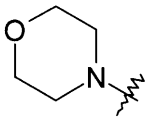
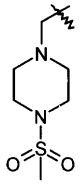
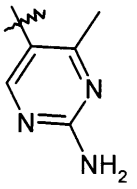
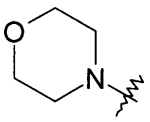
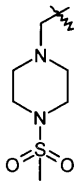
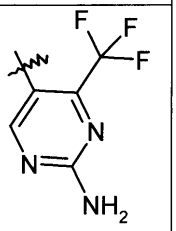
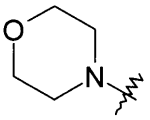
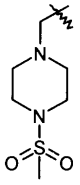
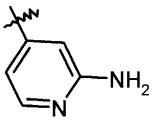
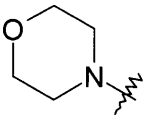
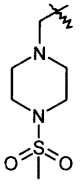
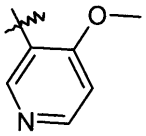
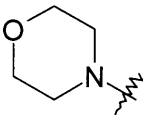
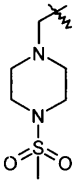
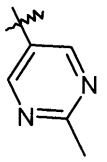
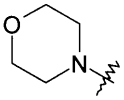
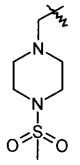
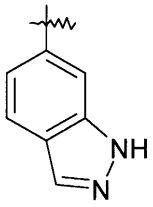


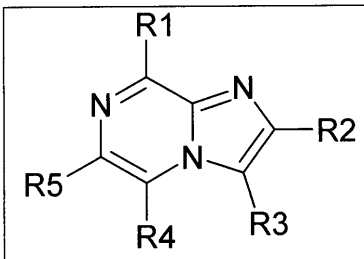
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-196	**B1**			--H	--H	
2-197	**B1**			--H	--H	
2-198	**B1**			--H	--H	
2-199	**B1**			--H	--H	
2-200	**B1**			--H	--H	
2-201	**B1**			--H	--H	

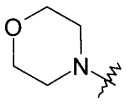
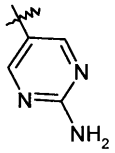
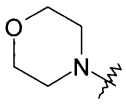
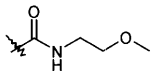
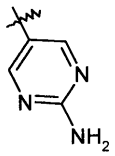
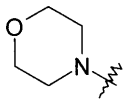
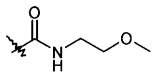
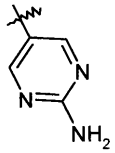
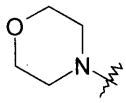
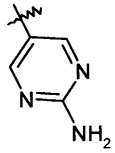
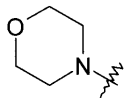
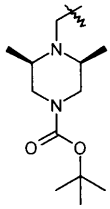
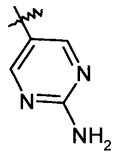
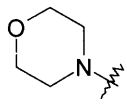
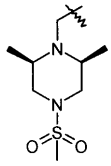
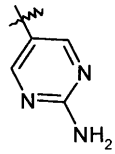
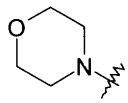
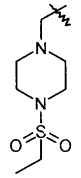
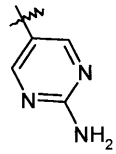


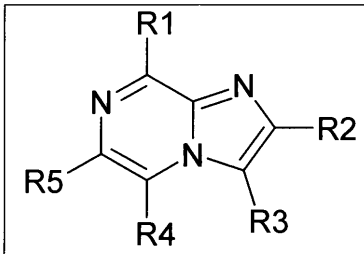
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-202	**B1**			--H	--H	
2-203	**B1**			--H	--H	
2-204	**B1**			--H	--H	
2-205	**B1**			--H	--H	
2-206	**B4**			--H	--Cl	
2-207	**B4**			--H	--Cl	

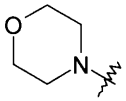
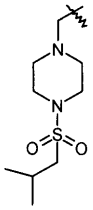
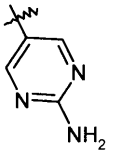
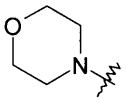
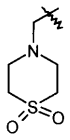
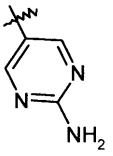
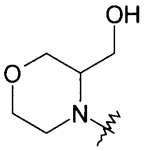
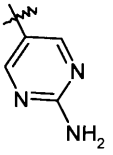
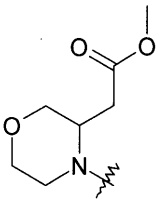
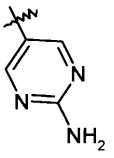
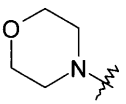
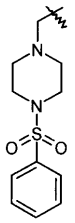
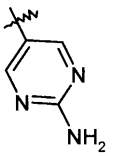
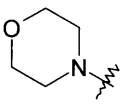
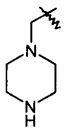
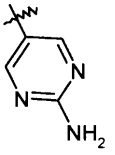
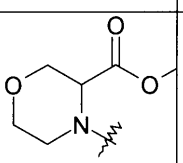
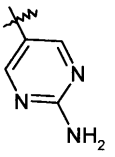


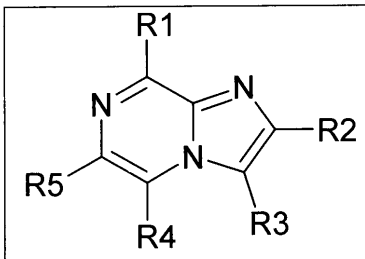
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-208	**B4**			--H	--Cl	
2-209	**B4**			--H	--Cl	
2-210	**B4**			--H	--Cl	
2-211	**B4**			--H	--Cl	
2-212	**B4**			--H	--Cl	
2-213	**B4**			--H	--Cl	

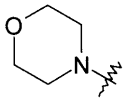
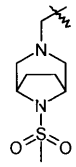
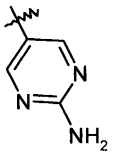
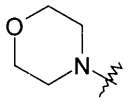
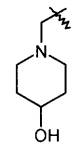
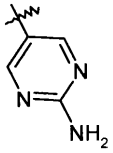
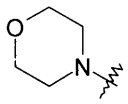
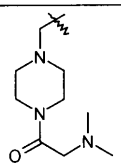
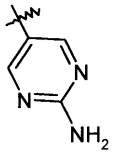
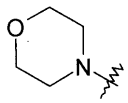
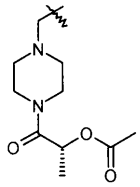
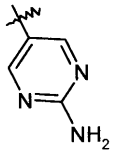
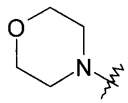
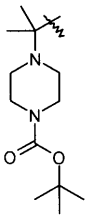
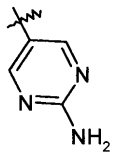
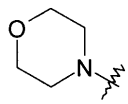
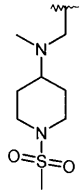
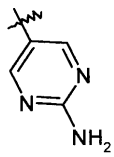
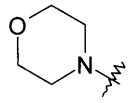
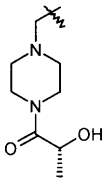
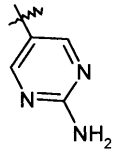


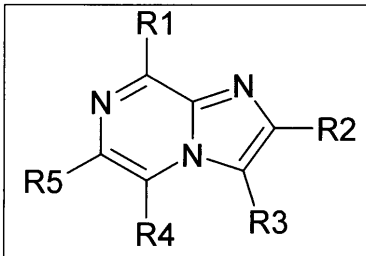
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-214	**B1**		--CO_2Et	--Me	--H	
2-215	**B16**			--Me	--H	
2-216	**B20**			--Cl	--H	
2-217	**B15**			--Me	--H	
2-218	**B13**			--H	--H	
2-219	**B9**			--H	--H	
2-220	**B13**			--H	--H	

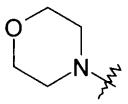
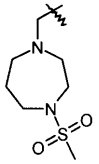
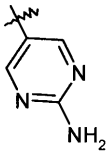
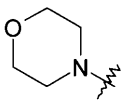
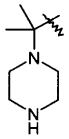
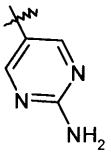
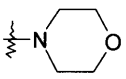
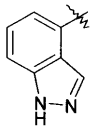
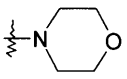
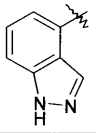
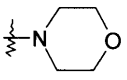
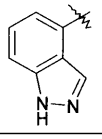
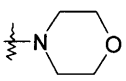
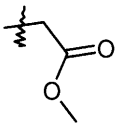
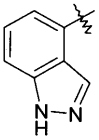
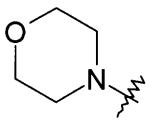
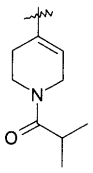
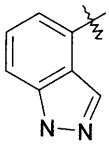
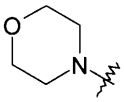
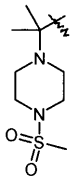
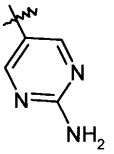
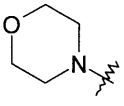
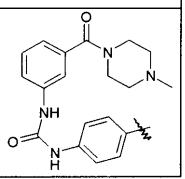


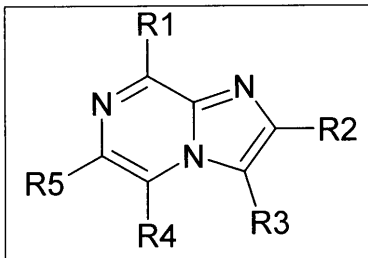
番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-221	**B13**			--H	--H	
2-222	**B13**			--H	--H	
2-223	**B13**		--Me	--H	--H	
2-224	**B13**		--Me	--H	--H	
2-225	**B13**			--H	--H	
2-226	**B13**			--H	--H	
2-227	**B13**		--Me	--H	--H	

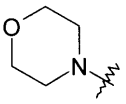
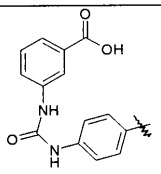
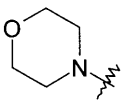
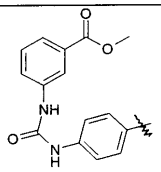
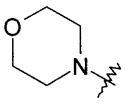
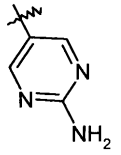


番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-228	**B13**			--H	--H	
2-229	**B13**			--H	--H	
2-230	**B13**			--H	--H	
2-231	**B13**			--H	--H	
2-232	**B13**			--H	--H	
2-233	**B13**			--H	--H	
2-234	**B21**			--H	--H	



番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-235	**B13**			--H	--H	
2-236	**B12**			--H	--H	
2-237	**B22**		--Me	$--CO_2Et$	--H	
2-238	**B23**		--Me	$--CO_2H$	--H	
2-239	**B1**		--CHO	--H	--H	
2-240	**B1**			--H	-- CH_2OH	
2-241	**B24**		--Me		--H	
2-242	**B1**			--H	--H	
2-243	**B25**		--H	--Me	--H	



番号	実験	--R1	--R2	--R3	--R4	--R5
2-244	**B23**		--H	--Me	--H	
2-245	**B26**		--H	--Me	--H	
2-246	**A13**		--CO_2H	--H	--H	

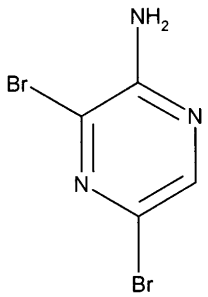
【０１５５】

実験項

中間体の製造

方法Ａ１

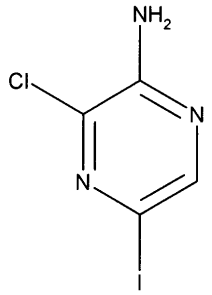
中間体Ｉ－０１の製造



０℃に冷却したクロロホルム（１０００ｍｌ）中の２－アミノピラジン（５０ｇ、０．５ｍｏｌ）の混合物に、ピリジン（１００ｍｌ、１．２１ｍｏｌ）および臭素（５４ｍｌ、１．０５ｍｍｏｌ）を滴下した。その混合物を室温で１６時間撹拌した後、水を加えた。有機相を抽出し、乾燥（$MgSO_4$）し、濾過し、エバポレートすることにより、Ｉ－０１、４８ｇの黄色固形物（Ｙ：３６％）を得て、それを減圧下で乾燥した。

【０１５６】

中間体Ｉ－５３の製造

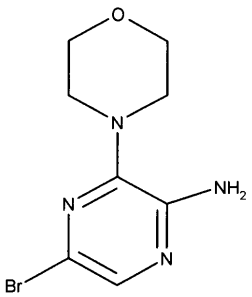


アセトニトリル（２０ｍＬ）中の２－アミノ－３－クロロピラジン（３．６２７ｇ、２８．００ｍｍｏｌ）の混合物に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（６．９２９ｇ、３０．８００ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（２．２ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。ＥｔＯＡｃを加え、その混合物を$Na_2S_2O_3$で洗浄し、乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ：シクロヘキサン、０：１００→４０：６０）で精製することにより、５．１ｇの中間体Ｉ－５３（７１％）を得た。

【０１５７】

方法Ａ２

中間体Ｉ－０２の製造

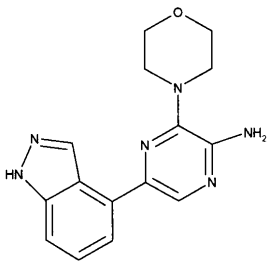


中間体Ｉ－０１（１５ｇ、５９．３ｍｍｏｌ）のモルホリン（１５ｍｌ、１７８ｍｍｏｌ）溶液をＰａｒｒリアクター中、１２０℃で４８時間加熱した。褐色の固形物が生じる。その固形物をＤＣＭに懸濁し、$NaHCO_3$飽和水溶液で洗浄（２回）した。有機相を乾燥（$NaSO_4$）し、濾過し、蒸発乾固して、Ｉ－０２、１４．８ｇの褐色固形物（Ｙ：９６％）を得た。

【０１５８】

方法Ａ３

中間体Ｉ－０３の製造

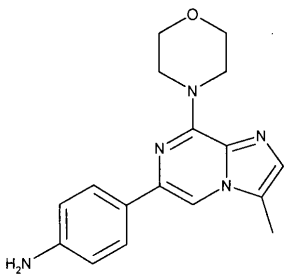


ＤＭＥ（５ｍＬ）中の中間体Ｉ－０２（３６０ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（６００ｍｇ、２．９７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（２ｍＬの飽和溶液）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（１１２ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。反応混合物をセライトパッドで濾過し、ＤＣＭで洗浄した。濾液をNa_2SO_4で乾燥し、濃縮した。粗製物を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　Ｓｉ　ＩＩ　１０ｇカートリッジ）

で精製して、ＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配（１００％→９０：１０）で溶出させることにより、２５０ｍｇの純粋な中間体Ｉ－０３（Ｙ：６２％）を得た。

【０１５９】

中間体Ｉ－６９の製造

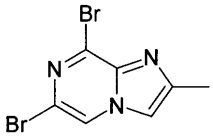


１，２－ＤＭＥ（０．７５ｍＬ）中の中間体Ｉ－７０（４５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）アニリン（４０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）（１２ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3（飽和水溶液；０．７５ｍＬ）の混合物を、マイクロ波照射下、１３０℃で１時間加熱した。その混合物をＤＣＭ：ＭｅＯＨで希釈し、セライトに吸着させ、クロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　５ｇ；ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、０：１００→２０：８０９で精製することにより、中間体Ｉ－６９（５０ｍｇ、１００％）を黄色固形物として得た。

【０１６０】

方法Ａ４

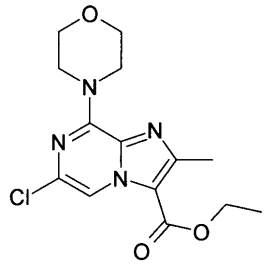
中間体Ｉ－０５の製造



中間体Ｉ－０１（２ｇ、７．９ｍｍｏｌ）を２－クロロアセトン（３ｍｌ）に溶解した。反応を封管中、９０℃で１６時間加熱した。沈殿物が生じる。次に、Et_2Oを加えた。沈殿物を塩として濾別した。得られた固形物をＤＣＭに懸濁し、Na_2CO_3の飽和水溶液で処理した。有機相を抽出し、乾燥（$MgSO_4$）し、濾過し、エバポレートして、中間体Ｉ－０５（１．２ｇの褐色固形物、Ｙ：３５％）を得た。

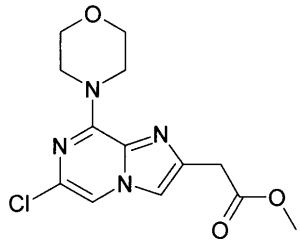
【０１６１】

中間体Ｉ－２８の製造



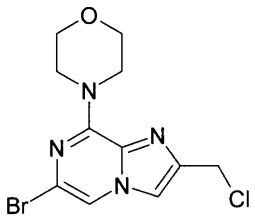
中間体Ｉ－０２（１．２ｇ、４．７ｍｍｏｌ）およびエチル２－クロロアセトアセテート（２．３ｇ、１４．２ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１２ｍＬ）に懸濁した。その混合物をマイクロ波照射下に１５０℃で１時間加熱した。室温まで冷却した後、石油エーテルを加え、形成された固形物を濾別した。濾液を減圧下でエバポレートし、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ｃ－Ｈｅｘ／ＥｔＡＯＡｃ　８：２）で精製して得られた固形物を石油エーテルで洗浄することにより、所望の生成物Ｉ－２８を得た（２３１ｍｇ、Ｙ：３３％）。

【０１６２】
中間体Ｉ－３５の製造



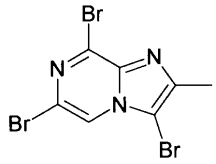
中間体Ｉ－０２（２ｇ、７．７２ｍｍｏｌ）およびメチル４－クロロアセトアセテート（３．５６ｍＬ、３０．８８ｍｍｏｌ）を２本の封管（各管に半分の材料）中、９０℃で２時間加熱した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ｃ－Ｈｅｘ／ＥｔＡＯＡｃ　１０：０→６：４）で精製して得られた固形物をジエチルエーテルで洗浄することにより、所望の生成物Ｉ－３５（１．１７ｇ、Ｙ：４９％）を得た。

【０１６３】
中間体Ｉ－５７の製造



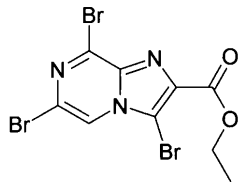
２－プロパノール（１５ｍＬ）中の中間体Ｉ－０２（８．１７ｇ、３１．５２ｍｍｏｌ）および１，３－ジクロロアセトン（６．０ｇ、４７．２９ｍｍｏｌ）の混合物を、封管中、５５℃で２時間加熱した。冷却してから混合物を濾過し、Et_2OとＭｅＯＨですすいだ。固形物をシリカゲルでのフラッシュクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、５：９５）で精製し、得られた生成物をＭｅＯＨで洗浄し、乾燥することにより、中間体Ｉ－５７（３．９７ｇ、３８％）を得た。

【０１６４】
方法Ａ５
中間体Ｉ－０６の製造



中間体Ｉ－０５（０．６２ｇ、２．１３ｍｍｏｌ）を$CHCl_3$（４ｍＬ）に溶解し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（４５５ｍｇ、２．５６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下に１２０℃で１時間加熱した。冷却してから混合物をシリカに吸着させ、Ｂｉｏｔａｇｅカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１００％→９５：５）で精製することにより、中間体Ｉ－０６（７２０ｍｇ、Ｙ：９１％）を黄色固形物として得た。

【０１６５】
方法Ａ６
中間体Ｉ－０９の製造

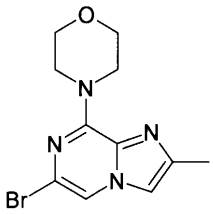


中間体Ｉ－０７（１．００ｇ、２．８７ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２８ｍＬ）に溶解し、Ｎ－ブロモスクシンイミド（０．６１ｇ、３．４４ｍｍｏｌ）およびトリフルオロ酢酸（０．２５ｍＬ）を加えた。反応混合物を室温で１６時間撹拌してから、６０℃でさらに２時間加熱した。反応混合物を冷却し、水で洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、１００％から５０：５０へのシクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配により、Ｂｉｏｔａｇｅで精製した。所望の画分を集めて、１．１５ｇの白色固形物を中間体Ｉ－０９として得た（Ｙ：９４％）。

【０１６６】

方法Ａ７

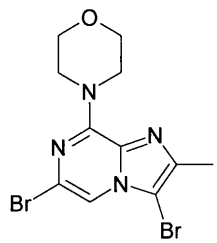
中間体Ｉ－１０の製造



中間体Ｉ－０５（１．７５ｇ、６．０１５ｍｍｏｌ）、モルホリン（０．５２６ｍＬ、６．０１５ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ（２０ｍＬ）の混合物を室温で１６時間撹拌した。モルホリン（０．５２６ｍＬ、６．０１５ｍｍｏｌ）を追加し、その混合物を室温でさらに１８時間撹拌した。Na_2CO_3飽和水溶液を加えた。有機相を分離し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、蒸発乾固することにより、１．８ｇの中間体Ｉ－１０（Ｙ：定量的）を得た。得られた生成物をこれ以上精製することなく次のステップに使用した。

【０１６７】

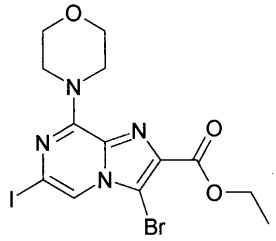
中間体Ｉ－１１の製造



中間体Ｉ－０６（０．７２ｇ、１．９５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（６ｍＬ）に溶解し、モルホリン（０．６８ｍＬ、７．７９ｍｍｏｌ）を一度に加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。その混合物を、同じ反応のもう一つのバッチと一緒に、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１００％→５０：５０）で精製することにより、所期の生成物、中間体Ｉ－１１（９８０ｍｇ、Ｙ：７６％）を透明な黄色固形物として得た。

【０１６８】

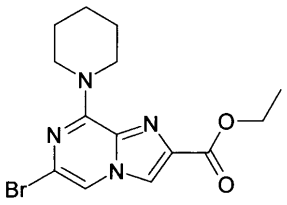
中間体Ｉ－４８の製造



アセトニトリル（２０ｍＬ）中の中間体Ｉ－４７（２．２５ｇ、５．２２ｍｍｏｌ）の混合物に、モルホリン（０．５９ｍＬ、６．７９ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（１．３６ｍＬ、７．８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下に１６０℃で３０分間加熱した。冷却してからNH_4Clを加え、その混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、エバポレートした。残渣をEt_2OおよびＭｅＯＨで沈殿させて、中間体Ｉ－４８（１．８７５ｇ、７５％）を白色固形物として得た。濾液をエバポレートし、カラムクロマトグラフィー（シクロヘキサン：ＥｔＯＡｃ、１００：０→６０：４０）で精製することにより、６２０ｍｇの中間体Ｉ－４８（２４％）を得た。

【０１６９】

中間体Ｉ－３６の製造

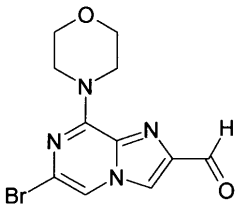


中間体Ｉ－０７（０．５０ｇ、１．４０ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（８ｍｌ）に懸濁し、ピペリジン（０．１８ｍＬ、１．７ｍｍｏｌ）を滴下した。反応混合物を６０℃で１６時間加熱した。ピペリジン（０．０５ｍＬ）を追加し、加熱を２時間続けた。室温の懸濁液を濾過して固形物（不純物）と濾液を得て、その濾液を濃縮した。得られた残渣をEt_2Oでトリチュレートして、再び固形物（不純物）と濾液を得て、その濾液を濃縮することにより、必要とする中間体Ｉ－３６を明橙色固形物（４００ｍｇ、Ｙ：８０％）として得た。

【０１７０】

方法Ａ８

中間体Ｉ－１３の製造

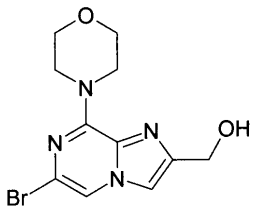


中間体Ｉ－１２（２ｇ、５．６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に、－７８℃でＤＩＢＡＬ（３．８ｍＬ、１Ｍトルエン溶液、２２．７５ｍｍｏｌ）を滴下し、その温度で４０分間撹拌した。反応を冷メタノールでクエンチし、さらに１０分間撹拌した。その混合物を飽和$NaHCO_3$とＤＣＭの二相混合物中に注ぎ込み、時折撹拌しながら室温まで温めた。次に、ゼラチン状の塊を取り除くためにセライトのベッドに通し、そのベッドをＤＣＭでよく洗浄した。有機層を分離した後、水層をＤＣＭで抽出した。合わせた有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、減圧下で濃縮することにより、中間体Ｉ－１３として明黄色固形物１．６７４ｇ、Ｙ：９６％を得て、それをこれ以上精製することなく次の反応ステップに使用した。

【０１７１】

方法Ａ９

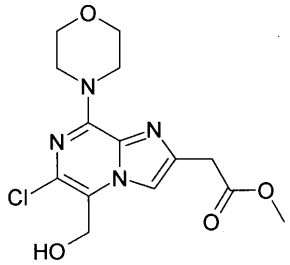
中間体Ｉ－１４の製造



撹拌したドライＴＨＦ中のＬｉＡｌＨ$_4$（５５６ｍｇ、１４．６４ｍｍｏｌ）のスラリーに、０℃で、ＴＨＦ（２８ｍＬ）中の中間体Ｉ－１２（５．６３ｍｍｏｌ）をゆっくり加えた。添加後に反応混合物を室温で２時間撹拌し、飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ／ＮＨ$_4$ＯＨでクエンチした。その混合物をＣＨＣｌ$_3$／ＭｅＯＨ（３：１）に注ぎ込み、次にそれをセライトのベッドに通してゼラチン状の塊を取り除き、そのベッドをＣＨＣｌ$_3$で十分に洗浄した。有機層を飽和ＮａＣｌで洗浄した。有機相を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、減圧下でエバポレートすることにより、所期の生成物Ｉ－１４を明黄色固形物（１．０２ｇ、Ｙ：収率５７％）として得て、それをこれ以上精製することなく次の反応ステップに使用した。

【０１７２】

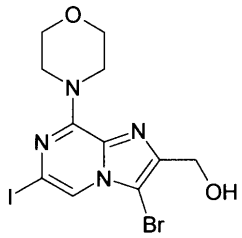
中間体Ｉ－４０の製造



中間体Ｉ－３９（１ｇ、２．９５２ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液を、撹拌したドライＴＨＦ（１１ｍＬ）中のＮａＢＨ$_4$（１２３ｍｇ、３．２４７ｍｍｏｌ）のスラリーに、０℃でゆっくり加えた。その混合物を室温で２時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をＨ$_2$Ｏに懸濁し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、蒸発濃縮した。残渣をこれ以上精製することなく次の実験に使用した。

【０１７３】

中間体Ｉ－４９の製造

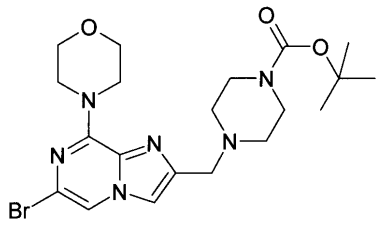


中間体Ｉ－４８（１．３ｇ、２．７ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２５ｍＬ）溶液に、水素化ジイソブチルアルミニウム（１Ｍトルエン溶液）（２．７ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、ＤＩＢＡＬ（２．７ｍＬ）を追加した。撹拌を室温で２日間続け、新たに当量のＤＩＢＡＬを加えた（２．７ｍＬ）。２日後に反応を冷ＭｅＯＨでクエンチし、１０分間撹拌し、Ｈ$_2$Ｏ／ＤＣＭの二相混合物に注ぎ込んだ。その懸濁液を濾別して中間体Ｉ－４９（０．８６ｇ）を得た。有機層をＤＣＭで抽出し、乾燥し、濾過し、エバポレートすることにより、中間体Ｉ－４９（３２０ｍｇ）を白色固形物として得た。

【０１７４】

方法Ａ１０

中間体Ｉ－１６の製造

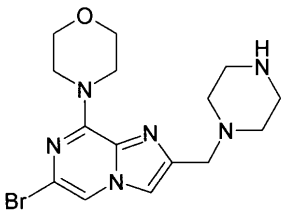


中間体Ｉ－１３（５２０ｍｇ、１．６７ｍｍｏｌ）、１－ｂｏｃ－ピペラジン（４０５ｍｇ、２．１７ｍｍｏｌ）およびオルトギ酸トリメチル（１．８３ｍＬ、１６．７１ｍｍｏｌ）の混合物を１，２－ジクロロエタン（１４ｍＬ）中、室温で６時間撹拌した。次に、トリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム（４２５ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で４８時間撹拌した。次に、その混合物をブラインでクエンチし、ＤＣＭで抽出した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、減圧下でエバポレートした。残渣を、Ｂｉｏｔａｇｅにおけるシリカゲル・カラム・クロマトグラフィーで精製し、それをシクロヘキサン／酢酸エチルで溶出させ、次にＤＣＭ／ＭｅＯＨで溶出させることにより、中間体Ｉ－１６、４７５ｍｇ、Ｙ：６０％を明黄色固形物として得た。

【０１７５】

方法Ａ１１

中間体Ｉ－１７の製造

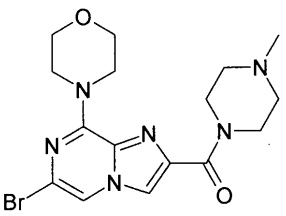


中間体Ｉ－１６（０．３８０ｍｇ、０．７８９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解し、２Ｎ　ＨＣｌ（２ｍＬ）を加え、反応を室温で１６時間撹拌した。出発物質だけが観察されたので、溶媒をエバポレートし、３ｍＬのＴＨＦと３ｍＬのＨＣｌ（２Ｎ）を加え、反応混合物を２時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去することにより、中間体Ｉ－１７をクロロ水和物塩（３０７ｍｇ、Ｙ：９３％）として得て、それをこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【０１７６】

方法Ａ１２

中間体Ｉ－２３の製造



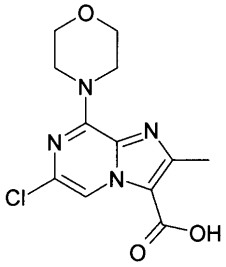
ドライＤＣＭ（４ｍＬ）中のメチルピペラジン（０．２８２ｍｍｏｌ、３２μＬ）および２Ｍ　$AlMe_3$／ヘキサン類溶液（０．２８２ｍｍｏｌ、０．１４ｍＬ）を、室温で１５分間撹拌した。次に、中間体Ｉ－１２（１００ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を室温で３時間撹拌した後、４０℃で終夜撹拌した。反応を塩化アンモニウムの飽和溶液でクエンチし、ＤＣＭで希釈した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、エバポレートして得た残渣をEt_2O－ＤＣＭでトリチュレートすることにより、オフホワイトの固形物を不純物として沈殿させた。濾液をフラッシュクロマトグラフィー（Ｂ

ｉｏｔａｇｅ、Ｈｅｘ－ＥｔＯＡｃ、１００％→７０：３０、次にＤＣＭ－ＭｅＯＨ／７Ｎ　NH_3　８０：２０）で精製することにより、必要とする生成物６７ｍｇ（Ｙ：４８％）を中間体Ｉ－２３として得た。

【０１７７】

方法Ａ１３

中間体Ｉ－２９の製造

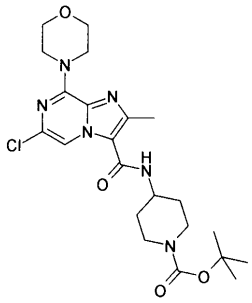


２Ｎ　ＮａＯＨ（０．８５ｍＬ）をＭｅＯＨ中の中間体Ｉ－２８の撹拌混合物に加えた。反応を５０℃で１．５時間撹拌し、還流温度で２０分間撹拌した。溶媒をエバポレートし、水を加え、ＡｃＯＨの添加によってｐＨを４に調節した。混合物をＥｔＯＡｃで透明な溶液が得られるまで希釈した（約２５０ｍＬ）。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層を乾燥し、エバポレートした。残渣をトルエンで共沸乾燥することにより、２６１ｍｇ（Ｙ：１００％）の所望の生成物Ｉ－２９を得て、それをこれ以上精製することなく次の反応ステップに使用した。

【０１７８】

方法Ａ１４

中間体Ｉ－２７の製造

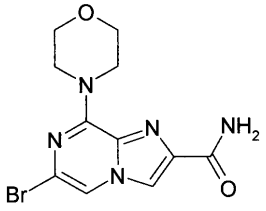


４－アミン－１－ＢＯＣピペリジンを、ＤＭＦ中の中間体Ｉ－２９、ＤＩＰＥＡおよびＨＡＴＵの撹拌混合物に加えた。反応を室温で４時間撹拌した。反応混合物を直接シリカゲルでのクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、ｃ－Ｈｅｘ／ＥｔＯＡｃ、１０→１００％ＥｔＯＡｃ）にかけることにより、所望の生成物（２３３ｍｇ、Ｙ：２段階で６９％）を得た。

【０１７９】

方法Ａ１５

中間体Ｉ－３０の製造



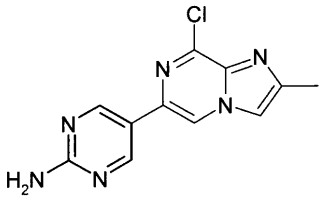
封管中の中間体Ｉ－１２（２４０ｍｇ）を、ＭｅＯＨ／７Ｎ　NH_3 の溶液に懸濁した。反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。溶媒を蒸発乾固し、残渣をＭｅＯＨおよび

Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した。得られた黄色固形物を減圧下で乾燥することにより、２００ｍｇの所望の生成物Ｉ－３０を得た。あるいは、沈殿物が生じ、それを濾別することで、所望の生成物Ｉ－３０を得ることができる可能性がある。

【０１８０】

方法Ａ１６

中間体Ｉ－４４の製造

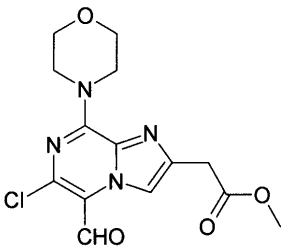


１，２－ＤＭＥ（１．９６ｍＬ）中の中間体Ｉ－４３（０．１５ｇ、０．５１ｍｍｏｌ）、２－アミノピリミジン－５－ボロン酸ピナコールエステル（１３６ｍｇ、０．６１３ｍｍｏｌ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）（４２ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）および飽和Ｎａ$_2$ＣＯ$_3$溶液（１．９６ｍｌ）の混合物を室温で１時間３０分間撹拌した。ＤＣＭを加え、その混合物をＨ$_2$Ｏおよび飽和ＮａＣｌで洗浄した。有機物を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、９９：１→９０：１０）で精製することにより、中間体Ｉ－４４（１０ｍｇ、８％）をベージュ色固形物として得た。

【０１８１】

方法Ａ１８

中間体Ｉ－３９の製造

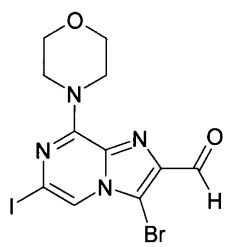


中間体Ｉ－３５（３．７６ｇ、１２．１１ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１２０ｍＬ）溶液に、－２０℃でＰＯＣｌ$_3$（３．３８ｍＬ、３６．３４ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物をＮ$_2$下、室温で終夜撹拌し、Ｈ$_2$Ｏ／氷で希釈した。白色固形物を濾別し、乾燥することにより、２．９５ｇ（６３％）の中間体Ｉ－３９を得た。それをこれ以上精製することなく次の実験に使用した。

【０１８２】

方法Ａ２０

中間体Ｉ－５０の製造



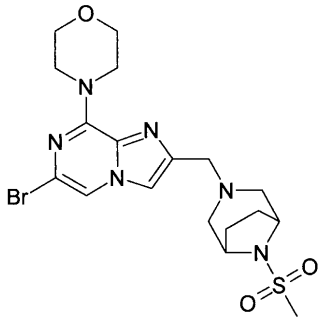
中間体Ｉ－４９（１．１８ｇ、２．７ｍｍｏｌ）のＣＨＣｌ$_3$（５４ｍＬ）溶液に、活性化ＭｎＯ$_2$（４．０ｇ、４５．９３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を８時間還流した。冷却した後、その混合物をセライトで濾過した。濾液をエバポレートして中間体Ｉ－５

０（０．６７ｇ）を得た。それをこれ以上精製することなく次の反応に使用した。

【０１８３】

方法Ａ２１

中間体Ｉ－５８の製造

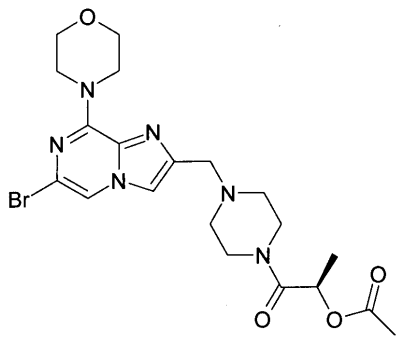


アセトニトリル（２０ｍＬ）中の中間体Ｉ－５７（０．２３２ｇ、０．７ｍｍｏｌ）とK_2CO_3（０．１９３ｇ、１．４ｍｍｏｌ）の懸濁液に、８－メタンスルホニル－３，８－ジアザ－ビシクロ［３．２．１］オクタン（０．１３３ｇ、０．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２４時間還流し、濃縮した。残渣をＤＣＭに懸濁し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をＭｅＯＨでトリチュレートすることにより、中間体Ｉ－５８（０．１８９ｇ、５６％）を白色固形物として得た。

【０１８４】

方法Ａ２２

中間体Ｉ－６０の製造

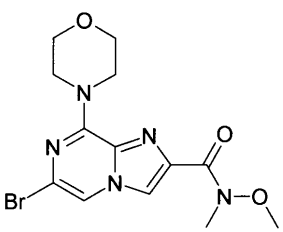


中間体Ｉ－１７（１００ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（１５８ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）および（ｓ）－（－）－２－アセトキシプロピオン酸（４１ｍｇ、０．３５６ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（３ｍＬ）溶液に、Et_3N（０．０８３ｍＬ、０．５９４ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で２日間撹拌した。CH_2Cl_2を加え、その混合物を水で洗浄した。有機層をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、CH_2Cl_2：ＭｅＯＨ、１００：０→６０：４０）で精製することにより、中間体Ｉ－６０（１３０ｍｇ、８８％）を無色の油状物として得た。

【０１８５】

方法Ａ２３

中間体Ｉ－６１の製造



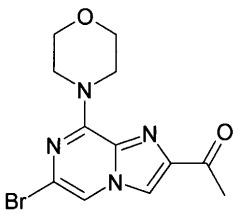
２Ｍトリメチルアルミニウム／ヘキサン類溶液（５．５ｍＬ、１１．０２ｍｍｏｌ）を

、ＤＣＭ（１０ｍｌ）中のＮ，Ｏ－ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（１．０７５ｇ、１１．０２ｍｍｏｌ）の混合物に加え、反応を室温で４０分間撹拌した。中間体Ｉ－１２（０．７８３ｇ、２．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１６ｍＬ）溶液を加え、反応混合物を４０℃で２時間撹拌した。冷却してから、その混合物を１Ｎ　ＨＣｌで注意深くクエンチし、ＤＣＭで希釈した。３０分間撹拌した後、層を分離し、水層をＤＣＭで抽出（２回）した。併せた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、ｃＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ、５０：５０→０：１００）で精製することにより、中間体Ｉ－６１（５４５ｍｇ、６７％）を得た。

【０１８６】

方法Ａ２４

中間体Ｉ－６２の製造

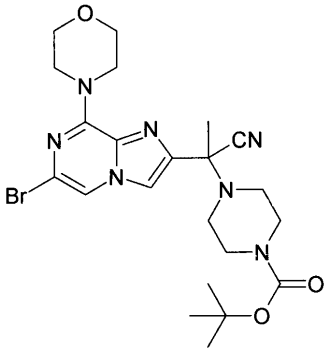


ＴＨＦ（１５ｍＬ）中の中間体Ｉ－６１（５４５ｍｇ、１．４７ｍｍｏｌ）の混合物に、ＭｅＭｇＢｒ（２．２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応を０℃で１時間撹拌した。ＭｅＭｇＢｒ（１．１ｍＬ、１．１ｍｍｏｌ）を追加し、反応を０℃で１時間撹拌した。その混合物を飽和NH_4Clでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出（３回）した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、エバポレートすることにより、中間体Ｉ－６２（４５８ｍｇ、９６％）を得た。

【０１８７】

方法Ａ２５

中間体Ｉ－６３の製造

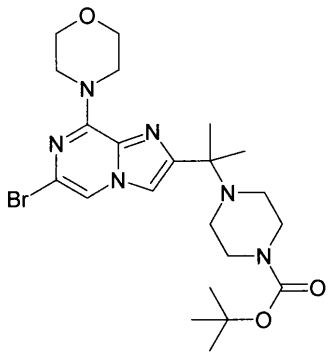


ＤＣＭ（４ｍＬ）中の中間体Ｉ－６２（０．１ｇ、０．３０８ｍｍｏｌ）と１－Ｂｏｃ－ピペラジン（０．１１５ｇ、０．６１５ｍｍｏｌ）の混合物に、$Ti(iPrO)_4$（０．１８２ｍＬ、０．６１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応を還流温度で２時間撹拌した。Et_2AlCN（０．６２ｍＬ、０．６１５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を還流温度で５時間撹拌した。冷却してから、その混合物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出（３回）した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、ｃＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ、１０：９０→０：１００）で精製することにより、中間体Ｉ－６３（１００ｍｇ、６３％）を得た。

【０１８８】

方法Ａ２６

中間体Ｉ－６４の製造

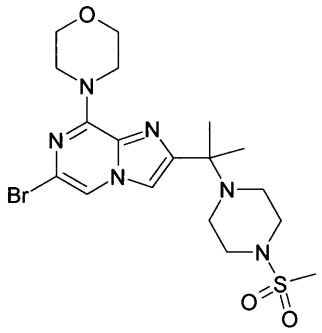


ＭｅＭｇＢｒ（１ｍＬ、０．９６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に中間体Ｉ－６３（５０ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１．５ｍＬ）溶液を０℃で加えた。反応を０℃で４時間撹拌し、その混合物を氷冷飽和NH_4Clに注いだ。その混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機層を乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、ｃＨｅｘ／ＥｔＯＡｃ、１０：９０→０：１００）で精製することにより、中間体Ｉ－６４（２２ｍｇ、４５％）を得た。

【０１８９】

方法Ａ２７

中間体Ｉ－６８の製造

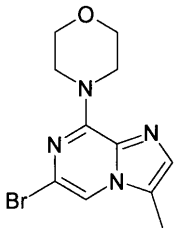


ＭｓＣｌ（０．０４６ｍＬ、０．５８９ｍｍｏｌ）を、中間体Ｉ－６７（０．１７５ｇ、０．３９３ｍｍｏｌ）およびＴＥＡ（０．２７４ｍＬ、１．９６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（４ｍＬ）溶液に、０℃で加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌し、飽和$NaHCO_3$に注いだ。その混合物をＤＣＭで抽出し、合わせた有機層を乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をシリカゲル（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、９０：１０）で精製することにより、中間体Ｉ－６８（１３３ｍｇ、７０％）を得た。

【０１９０】

方法Ａ２８

中間体Ｉ－７０の製造



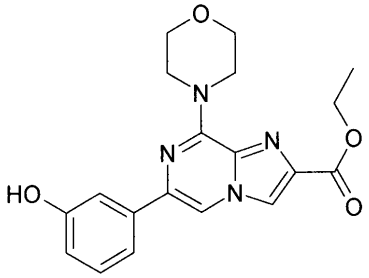
中間体Ｉ－０２（１５０ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）のトルエン（６．８ｍＬ）溶液に、２－クロロ－１，１－ジメトキシプロパン（０．７５８ｍＬ、５．８ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸（１８ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２４時間還流し、２－クロロ－１，１－ジメトキシプロパン（１０当量）およびｐ－トルエンスルホン酸（０．１６当量）を追加した。反応混合物を１５時間還流し、溶媒を除去した。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　１０ｇ；ＡｃＯＥｔ－シクロヘキサン

、０：１００→５０：５０）で精製することにより、中間体Ｉ－７０（５５ｍｇ、３２％）をベージュ色の固形物として得た。

【０１９１】

実施例Ｂ１

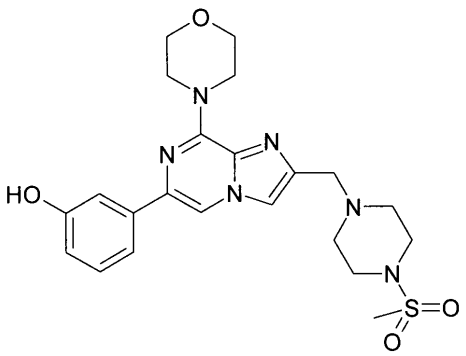
最終生成物２－０１の製造



ＤＭＥ（１．２ｍＬ）中の中間体Ｉ－１２（１００ｍｇ、０．２８２ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（８５ｍｇ、０．６８５ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（２３ｍｇ．０．０２８ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸ナトリウムの飽和水溶液（１ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下で１３０℃に３分間加熱した。反応混合物を冷却し、クロロホルムで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を、１００％から５０：５０へのシクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ勾配を使って、Ｂｉｏｔａｇｅクロマトグラフィーで精製した。所望の画分を集め、溶媒をエバポレートした。得られた固形物をＭｅＯＨで結晶化することにより、最終生成物２－０１として白色固形物（４４ｍｇ、Ｙ：収率６８％）を得た。

【０１９２】

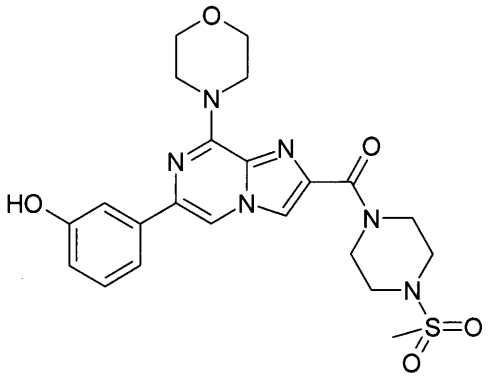
最終生成物２－１０の製造



ＤＭＥ（１．８ｍＬ）中の中間体Ｉ－１８（２００ｍｇ、０．４３５ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（１３２ｍｇ、０．９８５ｍｍｏｌ）、および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（３６ｍｇ．０．０４４ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウムの飽和水溶液（１ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下で１３０℃に３分間加熱した。反応混合物を冷却し、クロロホルムで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、エバポレートした。残渣をＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィーで精製し、１００％から５０：５０へのＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配で溶出させた。所望の画分を集め、得られた残渣を再びＥｔＯＡｃで精製し、次にＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ　２０：１で精製した。所望の画分を集めて、白色固形物２７ｍｇ、Ｙ：１３％を、最終生成物２－１０として得た。

【０１９３】

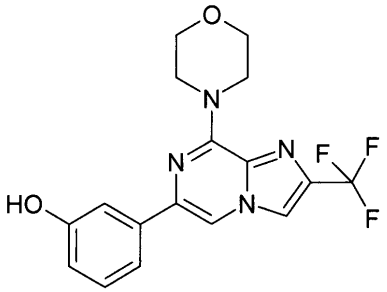
最終生成物２－１１の製造



中間体Ｉ－２４（１６５ｍｇ、０．３４９ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．５２３ｍｍｏｌ、７２ｍｇ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（０．０３５ｍｍｏｌ、２９ｍｇ）を、炭酸ナトリウムの飽和溶液（１．８ｍＬ）および１，２－ＤＭＥ（１．８ｍＬ）に懸濁した。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。その混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、エバポレートした。得られた残渣をＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ、５０：５０→１００％ＥｔＯＡｃ）で精製したところ、得られた生成物はまだ不純だったので、ＤＣＭ－ＭｅＯＨ　９５：５を使って再精製した。得られた油状物をＤＣＭ－ＭｅＯＨ－Et_2O（約１０：１：５）で沈殿させることにより、所望の生成物２－１１（６３ｍｇ、Ｙ：３６％）を得た。

【０１９４】

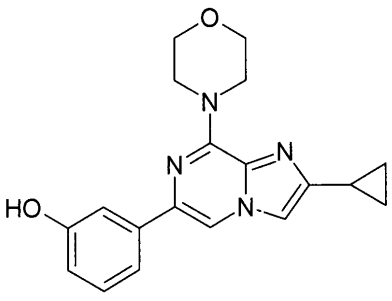
最終生成物２－１３の製造



ＤＭＥ（２．８ｍＬ）中の中間体Ｉ－２６（２２５ｍｇ、０．６４１ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（１９４ｍｇ、１．４１０ｍｍｏｌ）、および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（５３ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウムの飽和水溶液（０．５ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下で１３０℃に３分間加熱した。反応混合物を冷却し、ＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣をＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィーで精製し、１００％から５０：５０へのＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨの勾配で溶出させた。所望の画分を集めて得られた黄色固形物を、ＭｅＯＨ中で結晶化させて、所望の生成物２－１３（１５０ｍｇ、Ｙ：６４％）を得た。

【０１９５】

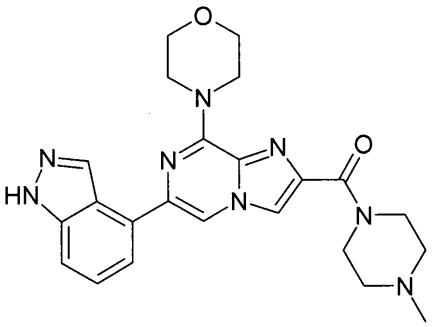
最終生成物２－１４の製造



中間体Ｉ－１５（２１０ｍｇ、０．６５０ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．９７５ｍｍｏｌ、１３４ｍｇ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（０．０６５ｍｍｏｌ、５４ｍｇ）を、炭酸ナトリウムの飽和溶液（２．６ｍＬ）および１，２－ＤＭＥ（２．６ｍＬ）に懸濁した。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。その混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、溶媒を減圧下でエバポレートした。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ、１００％→４０：６０）で精製することにより、所望の生成物２－１４（６９ｍｇ、Ｙ：３１％）を白色固形物として得た。

【０１９６】

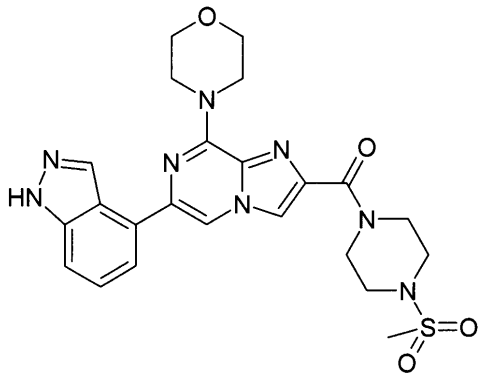
最終生成物２－１５の製造



中間体Ｉ－２３（５０ｍｇ、０．１２２ｍｍｏｌ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（０．１８３ｍｏｌ、３６ｍｇ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（０．０１２ｍｍｏｌ、１０ｍｇ）を、炭酸ナトリウムの飽和溶液（０．６ｍＬ）および１，２－ＤＭＥ（０．６ｍＬ）に懸濁した。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。その混合物をＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、溶媒をエバポレートした。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ／７Ｎ　ＮＨ$_3$、１００％→９０：１０）で精製した。所望の画分を集めて最終生成物２－１５（４８ｍｇ、Ｙ：８８％）を白色固体として得た。

【０１９７】

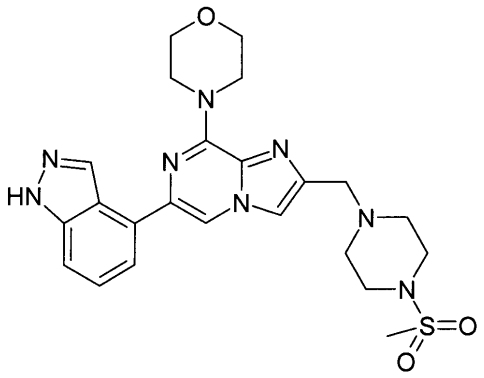
最終生成物２－１６の製造



中間体Ｉ－２４（５５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（０．１７４ｍｍｏｌ、３５ｍｇ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（０．０１２ｍｍｏｌ、１０ｍｇ）を、炭酸ナトリウムの飽和溶液（０．６ｍＬ）および１，２－ＤＭＥ（０．６ｍＬ）に懸濁した。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。その混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、溶媒を減圧下でエバポレートした。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ＭｅＯＨ、１００％→９８：２）で精製することにより、所望の最終生成物２－１６を白色固形物（３２ｍｇ、Ｙ：５４％）として得た。

【０１９８】

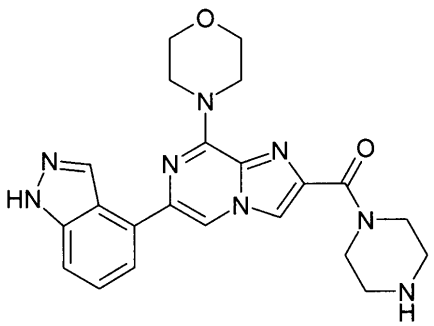
最終生成物２－１７の製造



ＤＭＥ（３．５ｍＬ）中の中間体Ｉ－１８（１６０ｍｇ、０．３４８ｍｍｏｌ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（触媒量）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$の飽和溶液（０．５ｍＬ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（１５０ｍｇ、０．７６６ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。その混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、濃縮した。粗製物をＢｉｏｔａｇｅフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーで精製し、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨの勾配（１００％→６０：４０）で溶出させることによって得た固形物をＭｅＯＨでトリチュレートし、濾過することにより、所望の生成物２－１７（４３ｍｇ）を白色固形物として得た。

【０１９９】

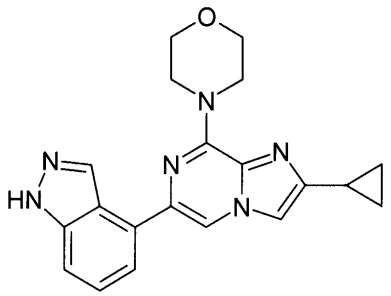
最終生成物２－１８の製造



中間体Ｉ－２５（１５０ｍｇ、０．３０３ｍｍｏｌ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（１．５当量、０．４５４ｍｍｏｌ、９０ｍｇ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）$_2$．ＤＣＭ（０．１当量、０．０３ｍｍｏｌ、２５ｍｇ）を、炭酸ナトリウムの飽和溶液（１．５ｍＬ）および１，２－ＤＭＥ（１．５ｍＬ）に懸濁した。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥して得た粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃ－ＭｅＯＨ、０－５％）で精製することにより、必要な生成物（黄色固形物として１２０ｍｇ、７５％）を得た。この生成物（１２０ｍｇ、０．２２５ｍｍｏｌ）をドライメタノール（２．２５ｍＬ）に懸濁し、アンバーリストＲ（５）（４００ｍｇ）を加えた。その混合物を室温で４８時間、ゆっくり撹拌した。樹脂をＭｅＯＨで洗浄し、次にＭｅＯＨ－７Ｎ　ＮＨ$_3$で洗浄した。この相を集め、エバポレートすることにより、シロップ状の最終生成物２－１８（８３ｍｇ、Ｙ：８５％）を得た。

【０２００】

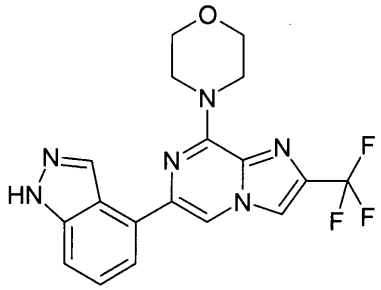
最終生成物２－１９の製造



中間体Ｉ－１５（１４０ｍｇ、０．４３３ｍｍｏｌ）、４－インダゾールボロン酸（１．５当量、０．６５０ｍｍｏｌ、１２９ｍｇ）およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（０．０４３ｍｍｏｌ、３６ｍｇ）を、炭酸ナトリウムの飽和溶液（２ｍＬ）および１，２－ＤＭＥ（２ｍＬ）に懸濁した。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。混合物をＤＣＭで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、エバポレートした。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＥｔＯＡｃ　８０：２０→１００％ＥｔＯＡｃ）で精製した後、ＨＰＬＣで精製することにより、最終生成物２－１９（４０ｍｇ、Ｙ：２６％）を得た。

【０２０１】

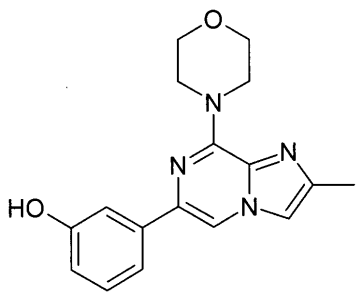
最終生成物２－２０の製造



ＤＭＥ（３ｍＬ）および水（１ｍＬ）中の中間体Ｉ－２６（１４０ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（１７５ｍｇ、０．８７ｍｍｏｌ）、Ｋ$_2$ＣＯ$_3$（３００ｍｇ）、ＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（触媒量）の反応混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。その暗色反応混合物をＤＣＭ（２５ｍＬ）で希釈し、ＮａＨＣＯ$_3$の飽和溶液（３０ｍＬ×２）およびブライン（３０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、濃縮した。得られた残渣を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配系（１００％→９７：３）で溶出させた。所望の画分を集め、ＤＣＭ／シクロヘキサンで沈殿させることにより、最終生成物２－２０（４０ｍｇ、Ｙ：２６％）を得た。

【０２０２】

最終生成物２－２３の製造

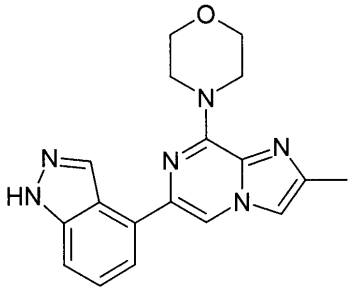


ＤＭＥ（１．４６３ｍＬ）中の中間体Ｉ－１０（１００ｍｇ、０．３３７ｍｍｏｌ）、３－ヒドロキシフェニルボロン酸（０．１０２ｇ、０．７４０ｍｍｏｌ）、およびＰｄＣｌ$_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（２８ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウムの飽和水溶液（０．５ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下で１３０℃に１０

分間加熱した。反応混合物を冷却し、ＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィーで精製し、１００％から５０：５０へのＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ勾配で溶出させた。所望の画分を集め、残渣をＤＣＭ中で結晶化することにより、所望の生成物２－２３（４４ｍｇ、Ｙ：４２％）を得た。

【０２０３】

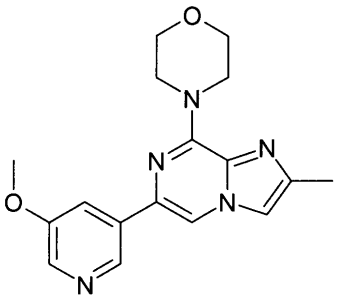
最終生成物２－２４の製造



ＤＭＥ（１１ｍＬ）中の中間体Ｉ－１０（７００ｍｇ、２．３５６ｍｍｏｌ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（７０１ｍｇ、３．５３４ｍｍｏｌ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（１９０ｍｇ、０．２３５ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸カリウムの飽和水溶液（１１ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下で１３０℃に０．５時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機相を分離し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、エバポレートすることにより、褐色油状物を得た。この残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ混合物）で精製することにより、所望の生成物２－２４を緑色泡状物（４５６ｍｇ、収率５８％）として得た。

【０２０４】

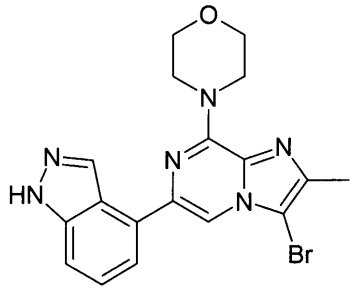
最終生成物２－２７の製造



ＤＭＥ（２．９ｍＬ）中の中間体Ｉ－１０（２００ｍｇ、０．６７３ｍｍｏｌ）、３－メトキシピリジン－５－ボロン酸ピナコールエステル（３４８ｍｇ、１．４８１ｍｍｏｌ）、および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（５６ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）の混合物に、炭酸ナトリウムの飽和溶液（１ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下で１３０℃に１０分間加熱した。反応混合物を冷却し、ＤＣＭで希釈し、ブラインで洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣をＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィーで２回精製し、１００％から５０：５０へのＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ勾配で溶出させた。所望の画分を集めて、１２０ｍｇの所望の生成物２－２７を黄色固形物（Ｙ：５５％）として得た。

【０２０５】

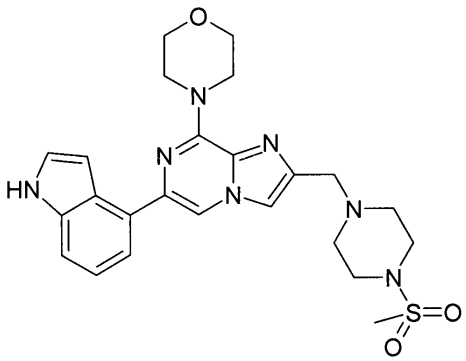
最終生成物２－４２の製造



中間体Ｉ－１１（１．３６ｇ、３．６２ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（５ｍＬ）に懸濁し、インダゾール－４－ボロン酸．ＨＣｌ（０．８６ｇ、４．３４ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（３００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１．５ｇ、１０．８５ｍｍｏｌ）およびH_2O（２．５ｍＬ）を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で３０分間加熱した。冷却してから、混合物をエバポレートし、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１００％→９８：２）で精製することにより、所期の生成物２－４２（２３０ｍｇ、Ｙ：１５％）を黄色固形物として得た。

【０２０６】

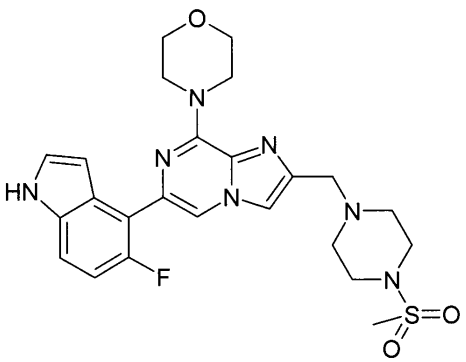
最終生成物２－７１の製造



ＤＭＥ（１ｍＬ）中の中間体Ｉ－１８（１００ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（触媒量）、K_2CO_3の飽和溶液（１ｍＬ）、インドール－４－ボロン酸塩酸塩（５３ｍｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）の混合物を、マイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。その混合物をＤＣＭ（３０ｍＬ）で希釈し、ブライン（４０ｍＬ）で洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、濃縮した。粗製物を、Ｂｉｏｔａｇｅフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーで精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配（１００％→５０：５０）で溶出させることにより、所望の生成物２－７１（３９ｍｇ）を白色固形物として得た。

【０２０７】

最終生成物２－７０の製造

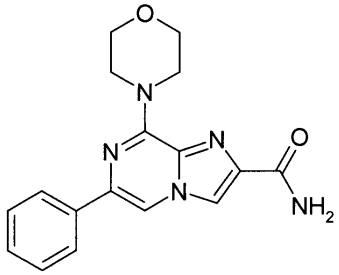


ＤＭＥ（１ｍＬ）中の中間体Ｉ－１８（１００ｍｇ、０．２１８ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（触媒量）、K_2CO_3の飽和溶液（０．５ｍＬ）、５－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）

－１－ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル－インドール（９８ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ、ＣＡＳ：１０７２００９－０８－５）の混合物を、マイクロ波照射下、１３０℃で１時間加熱した。有機相を濃縮した。粗製物を、Ｂｉｏｔａｇｅフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーで精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配（１００％→９０：１０）で溶出させることにより、所望の生成物２－７０（３９ｍｇ）を白色固形物として得た。

【０２０８】

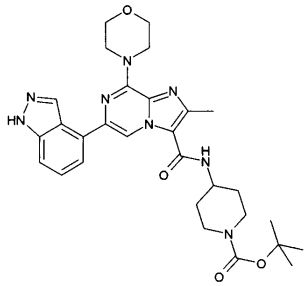
最終生成物２－３５の製造



中間体Ｉ－３０（５０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（１ｍＬ）に溶解し、フェニルボロン酸（２２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（６４ｍｇ、０．４６ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭ（１３ｍｇ、１５μｍｏｌ）およびH_2O（０．５ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１時間加熱した。冷却してから、混合物をカラムクロマトグラフィー（Ｂｉｏｔａｇｅ、２５－Ｓ、５％→１０％ＭｅＯＨ（ＤＣＭ中））で精製し、得られた生成物をEt_2Oで沈殿させ、濾過することにより、所期の生成物２－３５（４５ｍｇ、Ｙ：９１％）を白色固形物として得た。

【０２０９】

最終生成物２－６３の製造

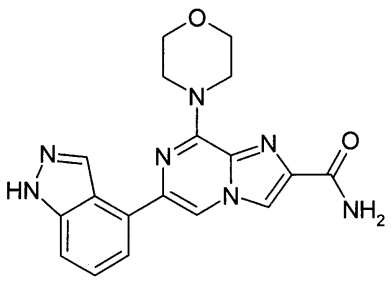


$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）を、ＤＭＥ（１ｍＬ）中の中間体Ｉ－２７（１００ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）、インダゾール４－ボロン酸塩酸塩（０．０９１ｇ、０．４３ｍｍｏｌ）およびNa_2CO_3の飽和水溶液（０．２５ｍＬ）の脱気混合物に加えた。バイアルを密封し、マイクロ波下、１３０℃で１０分間加熱した。その混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水、ブラインで洗浄し、乾燥し、エバポレートした。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（２→１０％ＭｅＯＨ）でのＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィーで精製することにより、５２ｍｇの所望の化合物２－６３を得た。

【０２１０】

実施例Ｂ２

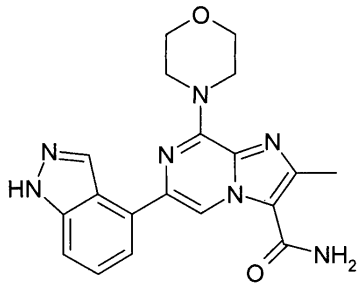
最終生成物２－２１の製造



ＭｅＯＨ／７Ｎ　ＮＨ$_3$中の最終化合物２－５２（１６０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）の懸濁液を封管中、９０℃で１６時間加熱した。沈殿物が生じ、これを濾別することにより、７５ｍｇの所望の生成物２－２１を褐色固形物（Ｙ：４１％）として得た。

【０２１１】

最終生成物２－７７の製造

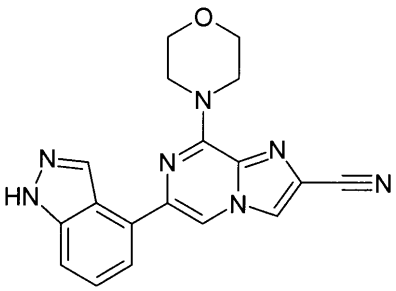


ベンゼン（２ｍＬ）中の中間体Ｉ－３２（７０ｍｇ、０．１８５ｍｍｏｌ）とドライＤＭＦ（３滴）の混合物に、塩化オキサリル（２当量、０．３７０ｍｍｏｌ、３１μＬ）を加えた。その混合物を室温で３時間撹拌した後、同じ量の試薬を加え、撹拌を１時間続けた。反応が観察されなかったので、揮発物を減圧下で除去し、残渣をジオキサン（２ｍＬ）に溶解し、ジオキサン中の０．５Ｎ　ＮＨ$_3$（２ｍＬ）を加えた。その混合物を室温で終夜撹拌し、減圧下でエバポレートした。残渣を分取用ＨＰＬＣで精製して、３ｍｇの最終生成物２－７７（Ｙ：４％）を得た。

【０２１２】

実施例Ｂ３

最終生成物２－２２の製造

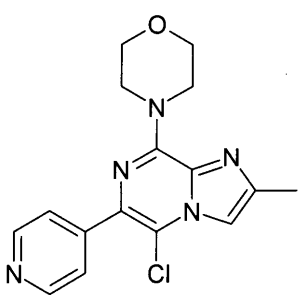


ＰＯＣｌ$_3$（２ｍｌ）中の最終生成物２－２１（５０ｍｇ、０．１３８ｍｍｏｌ）を２時間、加熱還流した。溶媒を減圧下でエバポレートし、残渣をＤＣＭおよびＮａ$_2$ＳＯ$_4$水溶液に懸濁した。有機相を抽出し、乾燥（ＭｇＳＯ$_4$）し、濾過し、エバポレートすることによって得た明褐色固形物を、Ｅｔ$_2$Ｏで洗浄した。沈殿物を濾過し、乾燥することにより、所望の生成物２－２２（２５ｍｇ、Ｙ：５３％）を純粋な固形物として得た。

【０２１３】

実施例Ｂ４

最終生成物２－３３の製造

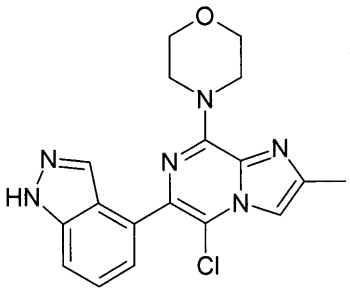


ＴＨＦ（２ｍＬ）中の最終生成物２－３１（５０ｍｇ、０．１６９ｍｍｏｌ）およびＮＣＳ（１８ｍｇ、０．１３５ｍｍｏｌ、０．８当量）の混合物を６０℃で１８時間加熱し

た。$NaHCO_3$の飽和溶液を加え、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をマニフォールド中のセップ－パック（ｓｅｐ－ｐａｃｋ）、溶離液：シクロヘキサン／ＥｔＯＡｃ、２／１を使って精製した。所望の画分を集め、溶媒を蒸発乾固することにより、１５ｍｇ（Ｙ：２７％）の所望の生成物２－３３を得た。

【０２１４】

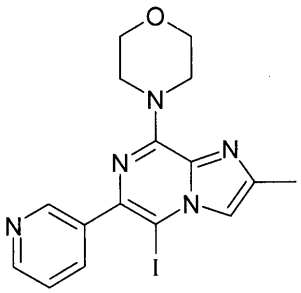
最終生成物２－５４の製造



ジオキサン（２ｍＬ）中の最終生成物２－２４（６０ｍｇ、０．１７９ｍｍｏｌ）とＮＣＳ（３１ｍｇ、０．２３３ｍｍｏｌ）の混合物を５０℃で１８時間加熱した。有機相を蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ混合物）を使って精製し、次にＨＰＬＣによって精製した。所望の画分を集め、溶媒を蒸発乾固することにより、９ｍｇ（Ｙ：１４％）の所望の生成物２－５４を得た。

【０２１５】

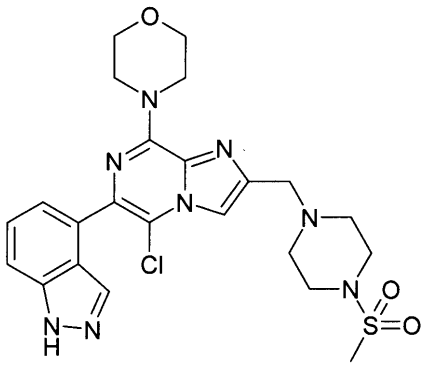
最終生成物２－５６の製造



ＴＨＦ（４ｍＬ）中の最終生成物２－３１（０．２ｇ、０．６７７ｍｍｏｌ）とＮＩＳ（２３３ｍｇ、１．０１６ｍｍｏｌ）の混合物を６５℃で１８時間加熱した。$NaHCO_3$の飽和溶液を加え、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をマニフォールド中のセップ－パック（ｓｅｐ－ｐａｃｋ）を使って精製した後、ＨＰＬＣで精製した。所望の画分を集め、溶媒を蒸発乾固することにより、２ｍｇの所望の生成物２－５６を得た。

【０２１６】

最終生成物２－６０の製造

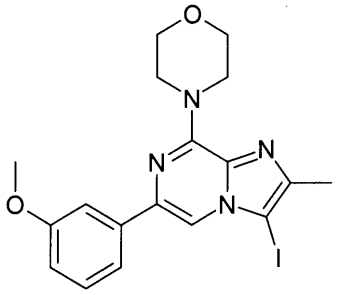


アセトニトリル（２ｍＬ）中の最終生成物２－１７（４５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）とＮＣＳ（２０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）の混合物を室温で４時間撹拌した。$NaHCO_3$の

飽和溶液を加え、その混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。有機相を分離し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１００％→９５：５）で精製した後、ＨＰＬＣで精製した。所望の画分を集め、溶媒を蒸発乾固することにより、１０ｍｇの所望の生成物２－６０を得た。

【０２１７】

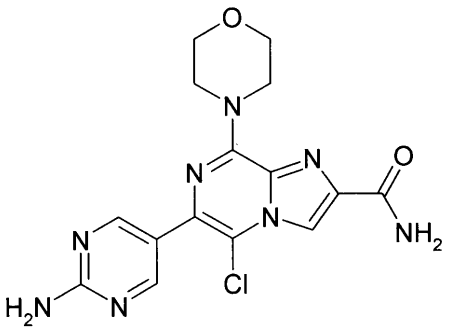
最終生成物２－１２の製造



最終生成物２－３２（１．２４９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（４．５ｍＬ）溶液にＮＩＳ（１．２４９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で２４時間撹拌した。過剰量のＮＩＳ（０．３１ｍｍｏｌ、７０ｍｇ）を加え、反応をさらに１６時間撹拌した。$NaHCO_3$の飽和水溶液およびＤＣＭを加えた。有機相を抽出し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、エバポレートした。残渣を、Ｂｉｏｔａｇｅでのフラッシュクロマトグラフィー（溶離液：CH_2Cl_2－ＡｃＯＥｔ／CH_2Cl_2）によって精製することにより、３８．６ｍｇの最終生成物２－１２と、４１ｍｇの対応する位置異性体、最終生成物２．５３を得た。

【０２１８】

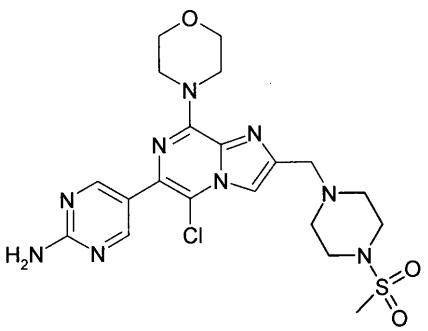
最終生成物２－９６の製造



最終生成物２－９３（３０ｍｇ、８８μｍｏｌ）をアセトニトリル（２ｍＬ）に懸濁し、ＮＣＳ（１２ｍｇ、８８μｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で１５時間撹拌し、濾過して得た固形物を再沈殿（ＤＭＳＯ／ＭｅＯＨ／ギ酸）させることにより、最終生成物２－９６（１５ｍｇ、４２％）を純度９０％（１０％の出発物質が混入していた）の黄色固形物として得た。

【０２１９】

最終生成物２－１０８の製造

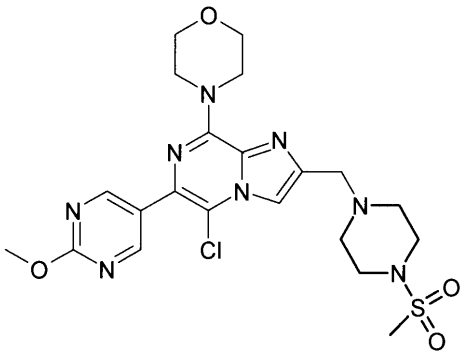


最終生成物２－５０（５０ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に再懸濁し、

ＮＣＳ（１４ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で２０時間撹拌した。その懸濁液を濾過し、ＤＣＭですすぐことにより、最終生成物２－１０８（４１ｍｇ、７６％）を白色固形物として得た。

【０２２０】

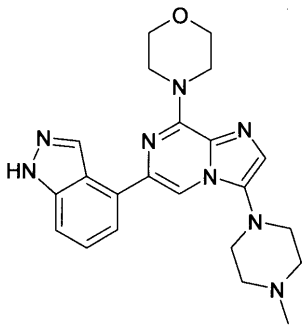
最終生成物２－１１２の製造



最終生成物２－６７（３５ｍｇ、７２μｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に懸濁し、ＮＣＳ（１０ｍｇ、７２μｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で２０時間撹拌した。その混合物に$NaHCO_3$飽和溶液を加え、それをＤＣＭで抽出（２回）した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮した。残渣をジエチルエーテルで沈殿させることにより、最終生成物２－１１２（３５ｍｇ、９３％）を白色固形物として得た。

【０２２１】

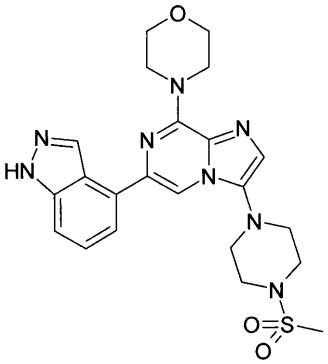
実施例Ｂ５　最終生成物２－３８の製造



ベンゾトリアゾール（０．７ｇ、５．９ｍｍｏｌ）および１－メチルピペラジン（０．６６０ｍＬ、５．９ｍｍｏｌ）をエタノール（２０ｍＬ）中、室温で１０分間撹拌した。グリオキサール（０．３６０ｍＬの４０％水溶液、２．９ｍｍｏｌ）を反応混合物に加え、撹拌を１６時間続けた。その明黄色溶液を減圧下で濃縮し、沈殿させた。得られた油状物をジエチルエーテルで洗浄したところ、明黄色個結晶性固形物が生じて１．６ｇの固形物を与え、それをこれ以上精製することなく次の反応ステップに使用した。この固形物２１０ｍｇ（０．４４ｍｍｏｌ）と中間体Ｉ－０３（１３０ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）をＤＣＥに溶解し、５時間還流した。反応混合物を室温まで冷却した後、ＫＯＨ（粉末、２５０ｍｇ）を加えた。その混合物を室温で２０分間撹拌し、濾別し、洗浄（ＤＣＭ）した。溶媒を減圧下で濃縮した。得られた残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィーで精製して、ＤＣＭ／ＭｅＯＨの勾配（１００％→９６：４）で溶出させることにより、最終生成物２－３８、３０ｍｇ、Ｙ：１６％を得た。

【０２２２】

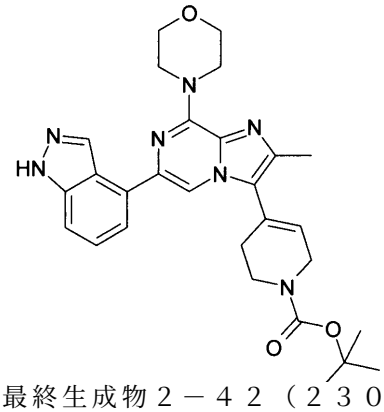
最終生成物２－４１の製造



ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中のベンゾトリアゾール（３００ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）、４－メチルスルホニルピペラジン（４００ｍｇ、２．４３ｍｍｏｌ）の混合物を２０分間撹拌した。グリオキサール（０．１６０ｍＬの４０重量％水溶液、１．２ｍｍｏｌ）を加え、得られた混合物を１６時間撹拌した。形成された白色固形物を濾別し、ＥｔＯＨとジエチルエーテルで洗浄して得た２８０ｍｇを、これ以上精製することなく次の反応ステップに使用した。この反応のもう一つのバッチを進行させた。この固形物４９７ｍｇ（０．８４４ｍｍｏｌ）と中間体Ｉ－０３とをＤＣＥ中、還流下に6時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ＫＯＨ（１５６ｍｇ粉末）を加え、得られた混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濾別し、濾液を減圧下で濃縮して得た残渣を、フラッシュ・カラム・クロマトグラフィーで精製し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ／７Ｎ　NH_3の勾配（１００％→９５：５）で溶出させることにより、所望の最終生成物２－４１（５０ｍｇ、Ｙ：１２．３％）を得た。

【０２２３】

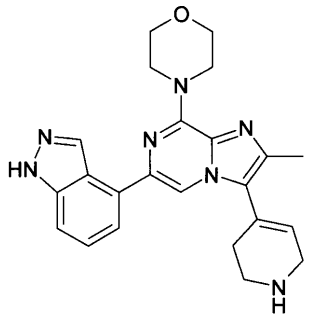
実施例Ｂ６　最終生成物２－４３の製造



最終生成物２－４２（２３０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（３ｍＬ）に溶解し、Ｐｄ（ＰＰｈ$_3$）$_4$（６４ｍｇ、５６μｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３６３ｍｇ、１．１１ｍｍｏｌ）、１－Ｎ－ｂｏｃ－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）－３，６－ジヒドロ－２Ｈ－ピリジン（１９８ｍｇ、０．６４ｍｍｏｌ）およびH_2O（２ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下、１４０℃で１時間加熱した。冷却してから、溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、９８：２→９４：６）で精製することにより、最終生成物２－４３（２６０ｍｇ、Ｙ：９１％）を黄色固形物として得た。

【０２２４】

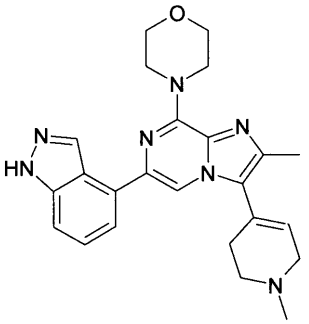
実施例Ｂ７　最終生成物２－４４の製造



最終生成物２－４３（２００ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（７ｍＬ）に溶解し、アンバーリスト（ｒ）１５（１ｇ、４．７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、濾過した。樹脂をＭｅＯＨ／７Ｎ　NH_3（１０ｍＬ）に懸濁し、１０分間撹拌して、濾過した。この処理を３回繰り返した。濾液を一緒にエバポレートし、残渣をＤＣＭ（５ｍＬ）で沈殿させ、濾過することにより、所期の生成物２－４４（４３ｍｇ、Ｙ：２７％）を白色固形物として得た。

【０２２５】

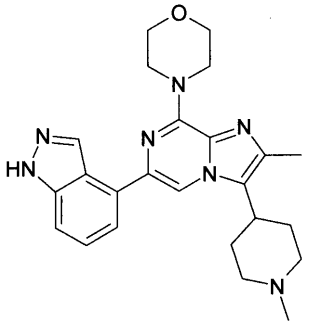
実施例Ｂ８　最終生成物２－４５の製造



最終生成物２－４４（３５ｍｇ、８４μｍｏｌ）をＤＣＭ（１．５ｍＬ）に懸濁し、ホルムアルデヒド（０．１ｍＬ、１．２６ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（３２ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。反応をシリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、９６：４→７０：３０）で精製した後、ＨＰＬＣで精製することにより、所期の生成物２－４５（３．２ｍｇ）を白色固形物として得た。

【０２２６】

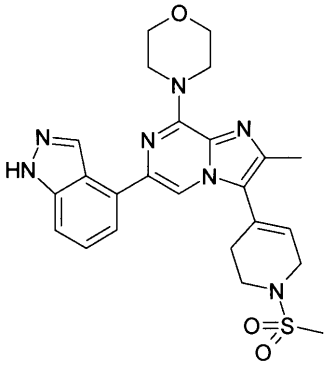
最終生成物２－５８の製造



最終生成物２－５７（２０ｍｇ、４８μｍｏｌ）をＤＣＭ（１．５ｍＬ）に懸濁し、ホルムアルデヒド（５２μｌ、０．７２ｍｍｏｌ）およびシアノ水素化ホウ素ナトリウム（１８ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応をシリカに吸着させ、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、９６：４→７０：３０）で精製した後、ＨＰＬＣで精製することにより、所期の生成物２－５８（９ｍｇ）を白色固形物として得た。

【０２２７】

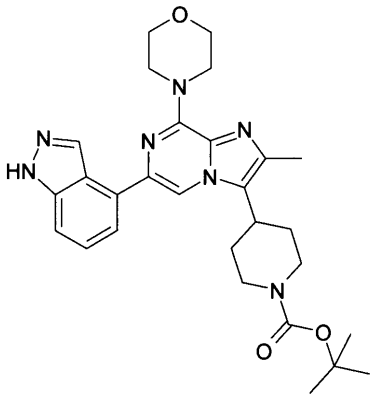
実施例Ｂ９　最終生成物２－４６の製造



最終生成物２－４４（３０ｍｇ、７２μｍｏｌ）をアセトニトリル（１ｍＬ）に懸濁し、ＤＩＰＥＡ（１９μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）および$MeSO_2Cl$（６μＬ、７９μｍｏｌ）を加えた。その溶液を室温で２．５時間撹拌した。過剰の$MeSO_2Cl$（３μＬ、０．５当量）を加えた。反応混合物を３日間撹拌し、エバポレートした。残渣を１ＭＨＣｌ（１０ｍＬ）に溶解し、ＤＣＭ（７ｍＬ×３）で抽出した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、溶媒を減圧下でエバポレートした。得られた残渣をＨＰＬＣで精製することにより、所期の生成物２－４６（１０ｍｇ、Ｙ：２８％）を白色固形物として得た。

【０２２８】

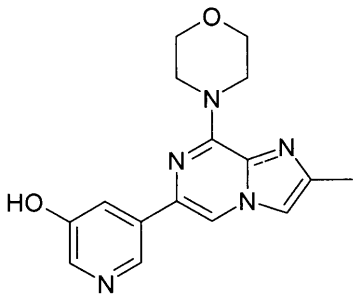
実施例Ｂ１０　最終生成物２－４７の製造



最終生成物２－４３（５０ｍｇ、９７μｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１００ｍＬ）に溶解し、Ｈ－Ｃｕｂｅ（１０％Ｐｄ／Ｃ、６０℃、フルH_2、１ｍＬ／分）で水素化した。得られた溶液をエバポレートし、残渣をＨＰＬＣで精製することにより、所期の生成物２－４７（１４ｍｇ、Ｙ：２８％）を白色固形物として得た。

【０２２９】

実施例Ｂ１１　最終生成物２－３０の製造

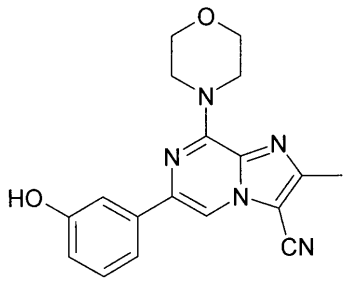


フッ化ホウ素－硫化ジメチル錯体（０．２２６ｍＬ、２．１５１ｍｍｏｌ）を、撹拌した最終生成物２－２７（７０ｍｇ、０．２１６５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．３ｍＬ）溶液に室温で加えた。その混合物を室温で２４時間撹拌した。フッ化ホウ素－硫化ジメチル錯

体（２．１ｍＬ）を加え、その混合物を室温でさらに４８時間撹拌した。ＮａＨＣＯ$_3$の飽和溶液を加え、その混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９０：１）で抽出した。有機相を分離し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィーで精製し、１００％から５０：５０へのＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配で溶出させた。所望の画分を集めることにより、２０ｍｇの所望の生成物２－３０を固形物として得た（Ｙ：３０％）。

【０２３０】

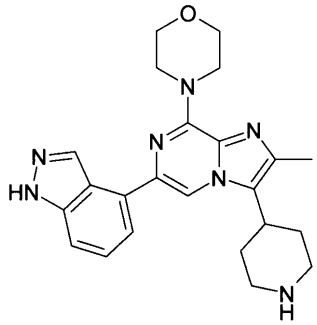
最終生成物２－８８の製造



三フッ化ホウ素－硫化ジメチル錯体（０．０８４ｍＬ、０．８ｍｍｏｌ）を、撹拌した最終生成物２－６２（２８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液に室温で加えた。その混合物を室温で２４時間撹拌した。フッ化ホウ素－硫化ジメチル錯体（合計０．３ｍＬ）を追加し、その混合物を室温でさらに４８時間撹拌した。次にＴＨＦ（１ｍＬ）を加え、その混合物を５０℃で５３時間加熱した。ＮａＨＣＯ$_3$の飽和溶液を加え、その混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（９０：１）で抽出した。有機相を分離し、乾燥（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）し、濾過し、蒸発乾固した。残渣をＢｉｏｔａｇｅクロマトグラフィーで精製し、１００％から９５：５へのＤＣＭ／ＭｅＯＨ勾配で溶出させた。所望の画分を集めることにより、７ｍｇの所望の生成物２－８８を固形物として得た（Ｙ：２６％）。

【０２３１】

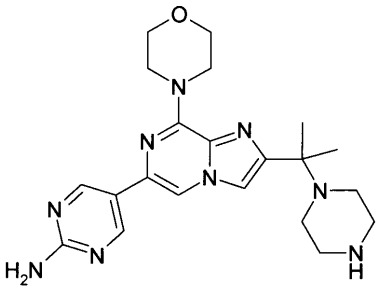
実施例Ｂ１２　最終生成物２－５７の製造



最終生成物２－４７（１７４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（７ｍｌ）に溶解し、アンバーリスト１５（１ｇ）を加えた。反応混合物を室温で２４時間撹拌し、濾過した。樹脂をＭｅＯＨ／７Ｎ　ＮＨ$_3$に懸濁して１０分間撹拌し、有機相を集めた。溶媒をエバポレートし、残渣をＭｅＯＨで沈殿させた後、ＨＰＬＣで精製することにより、最終生成物２－５７のギ酸塩として９ｍｇを得た。

【０２３２】

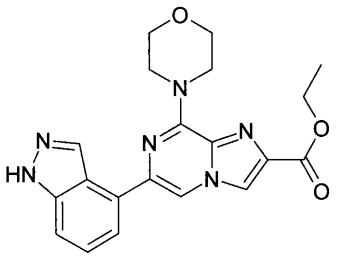
最終生成物２－２３６の製造



ジオキサン中の４Ｍ　ＨＣｌ溶液（１ｍＬ）を０℃で最終生成物２－２３２（１２ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）に加えた。反応混合物を室温で３時間撹拌した。溶媒を除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　ＳＣＸ－２カートリッジ、ＭｅＯＨ→７Ｎ　NH_3／ＭｅＯＨ）で精製することにより、最終生成物２－２３６（９ｍｇ、９２％）を得た。

【０２３３】

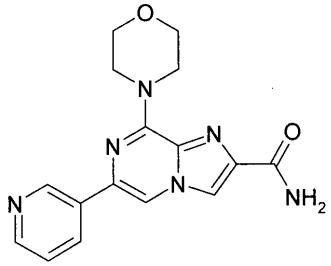
実施例Ｂ１３　最終生成物２－５２の製造



ＤＭＥ（２ｍｌ）中の中間体Ｉ－１２（１５０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（０．９３ｍｍｏｌ、０．１５０ｍｇ）、および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（３５ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）の反応混合物に、炭酸カリウムの飽和溶液（０．５ｍｌ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。生じる沈殿物を濾過し、ＤＣＭで洗浄し、乾燥した。得られた固形物（０．１６０ｍｇ、Ｙ：９６％）は所期の最終化合物２－５２であり、それをこれ以上精製することなく次のステップに使用した。

【０２３４】

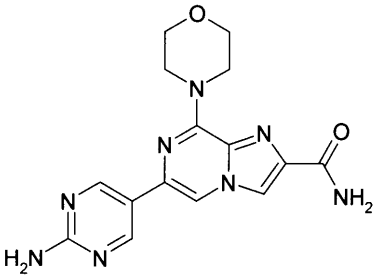
最終生成物２－９２の製造



中間体Ｉ－３０（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（２ｍＬ）に溶解し、ピリジン－３－ボロン酸（４５ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２７ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭおよび水（１ｍＬ）を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１時間加熱した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ、９５：５→９０：１０）で精製した。得られた生成物をＭｅＯＨで沈殿させて、最終生成物２－９２をオフホワイトの固形物（９６ｍｇ、９７％）として得た。

【０２３５】

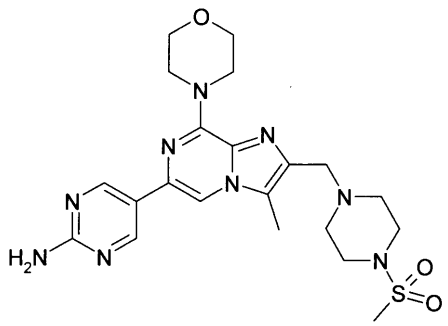
最終生成物２－９３の製造



中間体Ｉ－３０（１００ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ）をＤＭＥ（２ｍＬ）に溶解し、２－アミノピリミジン－５－ボロン酸ピナコールエステル（８１ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（１２７ｍｇ、０．９２ｍｍｏｌ）、$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）・ＤＣＭおよび水（１ｍＬ）を加えた。反応混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１時間加熱した。揮発物を減圧下で除去し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ、９５：５→９０：１０）で精製した。得られた生成物をＭｅＯＨ中で沈殿させることにより、最終生成物２－９３をオフホワイトの白色固形物（９６ｍｇ、９７％）として得た。

【０２３６】

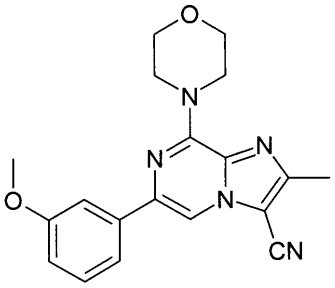
最終生成物２－１６５の製造



最終生成物２－１７８（５０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）を１，４－ジオキサン（０．３ｍＬ）に溶解し、$Pd(PPh_3)_4$（１０ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（５７ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ）、メチルボロン酸（６ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）および水（０．２ｍＬ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下、１４０℃で１時間加熱した。水を加え、その混合物をＤＣＭで抽出した。有機分を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、エバポレートした。残渣を、クロマトトロンにおけるカラムクロマトグラフィー－ＴＬＣ（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１５：１）で２回精製した。所望の画分を集め、エバポレートすることにより、最終化合物２－１６５（２２ｍｇ、５２％）を得た。

【０２３７】

実施例Ｂ１４　最終生成物２－６２の製造

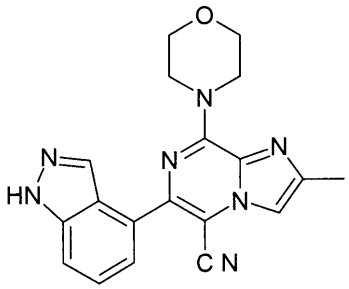


最終生成物２－１２（０．０８７ｍｍｏｌ）のＤＭＦドライ（１ｍｌ）溶液にシアン化亜鉛（０．０９１ｍｍｏｌ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（Pd_2dba_3）（０．００４ｍｍｏｌ）、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン（ＤＰＰＦ）（０．０１１ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物をマイクロ波照射下、１４０℃で１時間加熱した。その溶液を酢酸エチルで希釈し、水およびＮａＣｌの飽和溶液で

洗浄した。有機相を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、溶媒をエバポレートした。残渣をフラッシュ・カラム・クロマトグラフィー（溶離液：CH_2Cl_2－ＡｃＯＥｔ／CH_2Cl_2、１：１００－１：５０）で精製することにより、２２．９ｍｇの化合物２－６２を白色固形物として得た。

【０２３８】

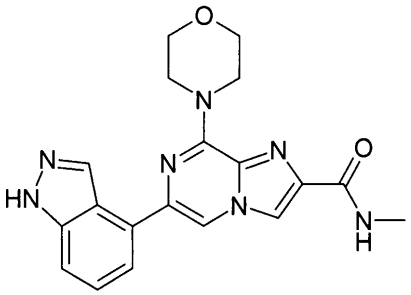
最終生成物２－３６の製造



ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の最終生成物２－７３（３８ｍｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）、$Zn(CN)_2$（１０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、ジフェニルホスフィンフェロセン（６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（４ｍｇ、０．００４ｍｍｏ）の混合物を、マイクロ波照射下、１２０℃で１時間加熱した。次に、さらに$Zn(CN)_2$（１０ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、ｄｐｐｆ（６ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、０．１２５当量）および$Pd_2(dba)_3$（４ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ、０．０５当量）を加え、その混合物をマイクロ波照射下、１２０℃で１．５時間加熱した。この過剰量を２回加えた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をカラムクロマトグラフィー（ＥｔＯＡｃおよびＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ混合物）で精製した後、ＨＰＬＣで精製することにより、１．２ｍｇの所望の生成物２－３６を得た。

【０２３９】

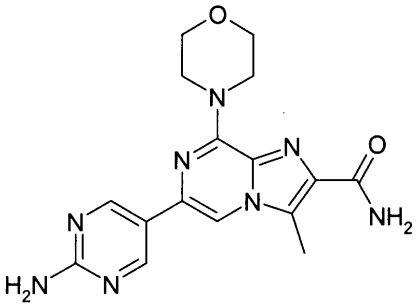
実施例Ｂ１５　最終生成物２－７９の製造



最終生成物２－５２（２５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（１．５ｍＬ）に懸濁し、メチルアミン（２Ｍ　ＴＨＦ溶液、１．２７ｍｍｏｌ、０．７ｍＬ）を加えた。反応混合物を封管中、１００℃で１８時間加熱した。次に、反応混合物をシリカに直接吸着させて、カラムクロマトグラフィー（５％→１０％のＭｅＯＨ（ＤＣＭ中））で精製することにより、５ｍｇの最終生成物２－７９を白色固形物として得た（Ｙ．２１％）。

【０２４０】

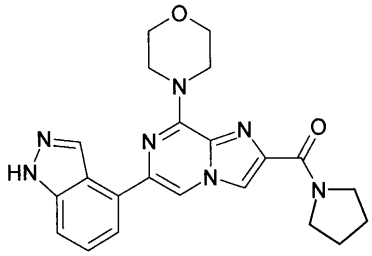
最終生成物２－２１７の製造



最終生成物２－２１４（３００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ／７Ｎ　ＮＨ$_3$（１０ｍＬ）に懸濁し、マイクロ波照射下、１３０℃で２４時間加熱した。その混合物をエバポレートし、カラムクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ／ＤＣＭ、１００：０→４０：６０）で精製することにより、８０ｍｇの最終生成物２－２１７を白色固形物として得た（Ｙ．２９％）。

【０２４１】

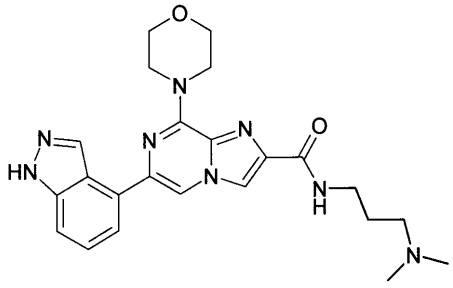
実施例Ｂ１６　最終生成物２－８７の製造



ピロリジン（０．５４ｍｍｏｌ、４５μＬ）を封管中のＥｔＯＨ（５ｍＬ）に溶解し、ＡｌＭｅ$_3$（０．５４ｍｍｏｌ、０．２６ｍＬ）を加えた。その混合物を室温で１５分間撹拌してから、最終生成物２－５２（０．２７ｍｍｏｌ、１０５ｍｇ）を加えた。反応混合物を室温で１時間および４０℃で４時間撹拌した。冷却してから、反応をＮＨ$_4$Ｃｌ飽和溶液で注意深くクエンチし、ＣＨＣｌ$_3$－ｉＰｒＯＨ（１：１）で抽出（３回）した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ、９６：４→９０：１０）で精製することにより、最終生成物２－８７（１５ｍｇ、１３％）を白色固形物として得た。

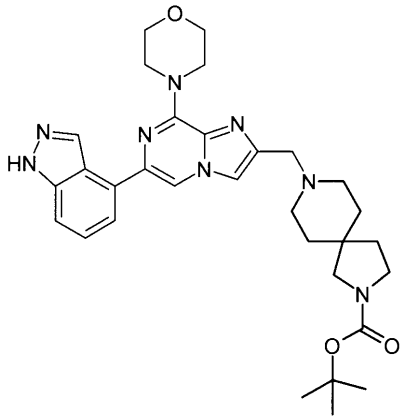
【０２４２】

最終生成物２－１３９の製造



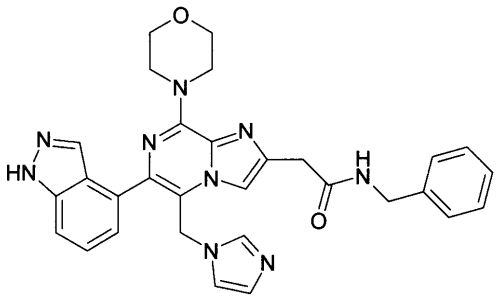
最終生成物２－５２（０．１２７ｍｍｏｌ、５０ｍｇ）をＥｔＯＨ（３ｍＬ）に溶解し、Ｎ，Ｎ－ジメチル－１，３－プロパンジアミン（１．２７ｍｍｏｌ、０．１６ｍＬ）およびＡｌＭｅ$_3$（１．２７ｍｍｏｌ、０．６４ｍＬ）を加えた。その混合物を１５０℃で３日間加熱し、マイクロ波照射下、１８０℃で１時間加熱した。冷却してから、反応をＮＨ$_4$Ｃｌ飽和溶液で注意深くクエンチし、ＤＣＭで抽出（２回）した。合わせた有機層を乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ：ＮＨ$_3$（７Ｎ）；１００：０→８０：２０）で精製することにより、最終生成物２－１３９（１８ｍｇ、３１％）を白色固形物として得た。

【０２４３】
実施例Ｂ１７　最終生成物２－９７の製造



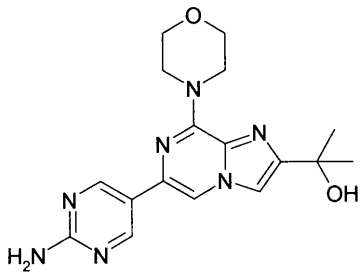
ＤＣＥ（５ｍＬ）中の中間体Ｉ－３４（１００ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（４０μＬ、０．５２ｍｍｏｌ）、２，８－ジアザ－スピロ［４．５］デカン－２－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチルエステル塩酸塩（９０ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）の混合物を室温で４０分間撹拌した。次に、ＮａＢＨ（ＯＡｃ）$_3$（９０ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を加え、撹拌を５時間続けた。４Ｎ　ＫＯＨ水溶液を加えることによって反応混合物をクエンチし、それをＥｔＯＡｃで抽出（２回）した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、濃縮して粗生成物（１５０ｍｇ、９３％）とし、それをこれ以上精製することなく次のステップに使用した。この粗生成物の一部（５０ｍｇ）を分取用ＨＰＬＣでさらに精製することにより、最終生成物２－９７（１３ｍｇ）を得た。

【０２４４】
方法Ｂ１８
最終生成物２－１５５の製造



ＤＭＦ（２ｍＬ）中のヨウ素（３４ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）、トリフェニルホスフィン（２９ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）およびイミダゾール（９ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）の混合物を、室温で１時間撹拌した。次に、最終生成物２－１４４（５５ｍｇ、０．１１１ｍｍｏｌ）を加え、その混合物を７０℃で終夜撹拌した。混合物をエバポレートし、残渣をマニフォールド中のセップ－パック（ｓｅｐ－ｐａｃｋ）を使って精製（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、９２：８）することにより、１０ｍｇの最終生成物２－１５５（１６％）を得た。

【０２４５】
方法Ｂ１９
最終生成物２－１７７の製造

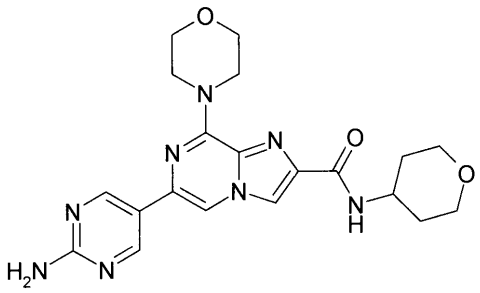


最終生成物２－１３８（０．３ｇ、０．８１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６ｍＬ）に懸濁し、ＭｅＭｇＣｌ（３Ｍ、２．７ｍＬ、８．１ｍｍｏｌ）を０℃でゆっくり加えた。反応混合物を４時間撹拌した後、H_2Oで注意深くクエンチした。得られた混合物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、９５：５→８５：１５）で精製した。得られた生成物をＤＣＭおよび数滴のＭｅＯＨで沈殿させ、濾過することにより、最終生成物２－１７７（２０ｍｇ、７％）を黄色固形物として得た。濾液をエバポレートし、カラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、９５：５→８５：１５）で精製し、分取用ＨＰＬＣで精製することにより、最終生成物２－１７７（３８ｍｇ、１３％）を黄色固形物として得た。

【０２４６】

方法Ｂ２０

最終生成物２－１９１の製造

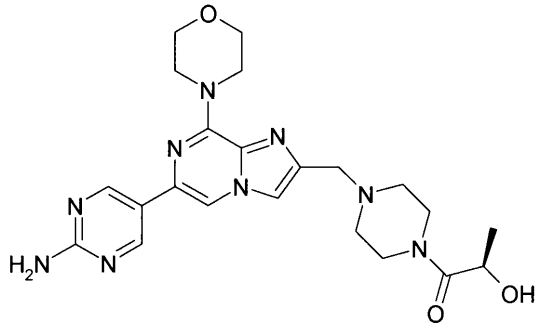


中間体Ｉ－５２（５０ｍｇ、０．１４６ｍｍｏｌ）、ＢＯＰ（７８ｍｇ、０．１７６ｍｍｏｌ）および４－アミノテトラヒドロピラン．ＨＣｌ（０．０２４ｍＬ、０．１７６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．５ｍＬ）溶液に、Et_3N（０．０４１ｍＬ、０．２９３ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で２時間撹拌した。ＤＣＭを加え、その混合物を水で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１００：０→６０－４０）で精製し、分取用ＨＰＬＣで精製することにより、４ｍｇ（６％）の最終生成物２－１９１を白色固形物として得た。

【０２４７】

方法Ｂ２１

最終生成物２－２３４の製造



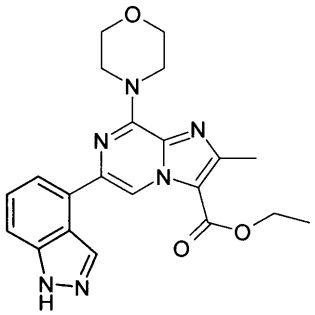
最終生成物２－２３１（４０ｍｇ、０．０７８ｍｍｏｌ）をナトリウムメトキシド（ＭｅＯＨ中の０．５Ｍ溶液、３ｍＬ）に懸濁し、反応混合物を室温で４５分間撹拌した。Ｈ

$_2$Ｏ（３ｍＬ）を加え、その溶液をＨＣｌでわずかに酸性にし、ｎ－ＢｕＯＨで抽出した。有機分をNa_2SO_4で乾燥し、濾過し、エバポレートした。残渣をクロマトトロン（ＤＣＭ：ＭｅＯＨ、１０：１）で精製した。残渣をＭｅＯＨ（４ｍＬ）に溶解し、アンバーリスト（０．３ｇ）を加え、その混合物を室温で２時間撹拌し、濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。樹脂をNH_3／ＭｅＯＨ（７Ｎ、３５ｍＬ）に懸濁し、１時間撹拌した。その混合物を濾過し、濾液をエバポレートした。残渣をクロマトトロン（ＤＣＭ／ＭｅＯＨ、１０：１）で精製することにより、最終生成物２－２３４（１２ｍｇ、３３％）を白色固形物として得た。

【０２４８】

方法Ｂ２２

最終生成物２－２３７の製造

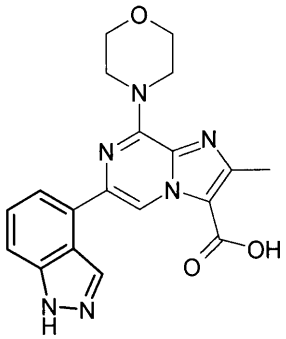


中間体Ｉ－２８（５００ｍｇ、１．５４０ｍｍｏｌ）、インダゾール－４－ボロン酸塩酸塩（３．３８７ｍｍｏｌ、６７２ｍｇ）および$PdCl_2$（ｄｐｐｆ）．ＤＣＭ（０．１５４ｍｍｏｌ、１２７ｍｇ）を、炭酸ナトリウムの飽和溶液（１．５ｍＬ）および１，２－ＤＭＥ（７ｍＬ）に懸濁した。その混合物をマイクロ波照射下、１３０℃で１０分間加熱した。その混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水で洗浄した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、溶媒を減圧下でエバポレートした。得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ－ＭｅＯＨ、１００：０→９６：４）で精製することにより、最終生成物２－２３７を白色固形物（８８ｍｇ、Ｙ：１４％）として得た。

【０２４９】

方法Ｂ２３

最終生成物２－２３８の製造

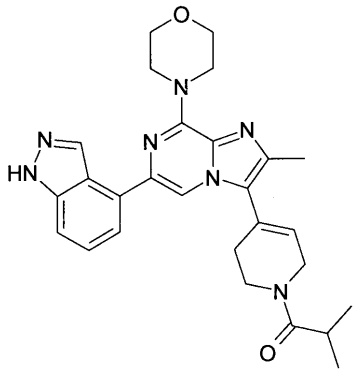


最終生成物２－２３７（８８ｍｇ、０．２１７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に懸濁し、２Ｎ　ＮａＯＨ（０．２４ｍＬ、０．４８ｍｍｏｌ）で処理した。反応混合物を４時間還流した。溶媒をエバポレートし、残渣をＥｔＯＡｃに溶解し、ＡｃＯＨで処理し、水で洗浄した。有機層を乾燥し、濾過し、エバポレートすることにより、最終生成物２－２３８（８２ｍｇ、１００％）を得た。

【０２５０】

方法Ｂ２４

最終生成物２－２４１の製造

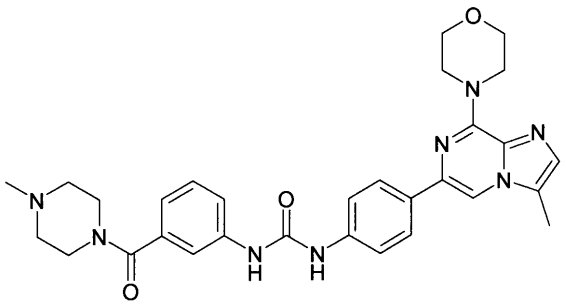


最終生成物２－４４（５０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）およびＮ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．０３１ｍＬ、０．１８１ｍｍｏｌ）のアセトニトリル（２ｍＬ）溶液に、塩化イソブチリル（０．０１４ｍＬ、０．１３２ｍｍｏｌ）を加えた。その混合物を室温で４時間撹拌し、エバポレートした。H_2Oを加え、その混合物をＤＣＭで抽出した。有機層を乾燥（Na_2SO_4）し、濾過し、エバポレートすることにより、最終生成物２－２４１（５１ｍｇ、８７％）を得た。

【０２５１】

方法Ｂ２５

最終生成物２－２４３の製造

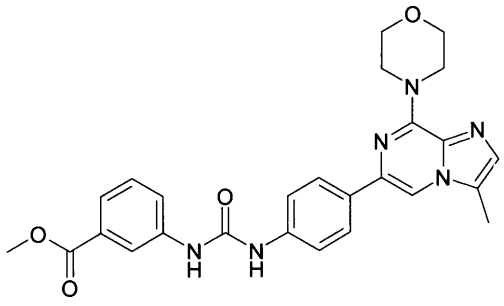


ＴＨＦ（１ｍＬ）中の最終化合物２－２４５／中間体Ｉ－６９（６２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、１－メチルピペラジン（０．０１９ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．０２４ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）、ＨＯＢＴ（２６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびＥＤＣＩ（３３ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）の混合物を室温で終夜撹拌し、エバポレートした。残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　５ｇ；ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、１：９９→２０：８０およびＦｌａｓｈ－ＮＨ２　５ｇ；ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、０：１００→２：９８）で精製することにより、最終生成物２－２４３（４９ｍｇ、６７％）を白色固形物として得た。

【０２５２】

方法Ｂ２６

最終生成物２－２４５の製造



中間体Ｉ－６９（５０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１．３ｍＬ）溶液に、メチル　４－イソシアナトベンゾエート（３１ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合

物を室温で５時間撹拌した。シクロヘキサンを加え、その混合物を濾過することにより、最終生成物２－２４５（４６ｍｇ）をベージュ色の固形物として得た。濾液をエバポレートし、残渣をカラムクロマトグラフィー（Ｉｓｏｌｕｔｅ　５ｇ；ＭｅＯＨ：ＤＣＭ、０：１００→５：９５）で精製することにより、最終生成物２－２４５（２５ｍｇ）を明黄色固形物として得た。総収率：９１％。

【０２５３】

一般手法

ＨＰＬＣ測定は、脱気装置付きポンプ（バイナリ）、オートサンプラー、カラムオーブン、ダイオードアレイ検出器（ＤＡＤ）および下記の各方法で指定するカラムを含むＡｇｉｌｅｎｔ　ＴｅｃｈｎｏｌｏｇｉｅｓのＨＰ１１００を使って行った。カラムからの流れをＭＳスペクトロメーターに分割した。ＭＳ検出器にはエレクトロスプレーイオン化ソースまたはＡＰＩ／ＡＰＣＩが装備された。窒素を霧化ガスとして使用した。ソース温度は１５０℃に維持した。データ取得はＣｈｅｍＳｔａｔｉｏｎ　ＬＣ／ＭＳＤ　ｑｕａｄソフトウェアで行った。

【０２５４】

方法１

逆相ＨＰＬＣをＲＰ－Ｃ１８　Ｇｅｍｉｎｉカラム（１５０×４．６ｍｍ、５μｍ）で行った；５０－１００％アセトニトリル／水の１０分間の直線的勾配＋１００％アセトニトリル／水で２分）：２１０ｎｍおよび２５４またはＤＡＤ。

【０２５５】

方法２

逆相ＨＰＬＣをＧｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８（１００×２．０ｍｍ；５μｍ）、溶媒Ａ：０．１％ギ酸を含む水；溶媒Ｂ：０．１％ギ酸を含むアセトニトリルで行った。勾配：５０℃で８分以内に５％Ｂ→１００％Ｂ、ＤＡＤ。

【０２５６】

方法３

逆相ＨＰＬＣをＧｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８（１００×２．０ｍｍ；５μｍ）、溶媒Ａ：０．１％ギ酸を含む水；溶媒Ｂ：０．１％ギ酸を含むアセトニトリルで行った。勾配：５０℃で８分以内に５％Ｂ→４０％Ｂ、ＤＡＤ。

【０２５７】

方法４

逆相ＨＰＬＣをＧｅｍｉｎｉ－ＮＸ　Ｃ１８（１００×２．０ｍｍ；５μｍ）、溶媒Ａ：０．１％ギ酸を含む水；溶媒Ｂ：０．１％ギ酸を含むアセトニトリルで行った。勾配：５０℃で８分以内に０％Ｂ→３０％、ＤＡＤ。

【０２５８】

方法５

逆相ＨＰＬＣをＧｅｍｉｎｉ　Ｃ１８（５０×２．０ｍｍ；３μｍ）、溶媒Ａ：０．１％ギ酸を含む水；溶媒Ｂ：０．１％ギ酸を含むアセトニトリルで行った。勾配：５０℃で４分以内に１０％Ｂ→９５％Ｂ、ＤＡＤ。

【０２５９】

表４：分析データおよびＰＩ３Ｋα活性－R_tは保持時間（単位：分）を意味し、［Ｍ＋Ｈ］$^+$は化合物のプロトン化質量を意味し、方法とは（ＬＣ）ＭＳに使用した方法を指す。

一定の実施例についてはＰＩ３Ｋαにおける生物学的活性を、次の半定量的結果で、表４に表す：ＩＣ５０＞１μＭ（＋）、ＩＣ５０＜１００ｎＭ（＋＋＋）、１００ｎＭ＜ＩＣ５０＜１μＭ（＋＋）。一定の実施例についてはＰＩ３Ｋαにおける生物学的活性を、定量的結果でも、表４に表す。

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-01	4.882	369.1	1	0.158 (++)	DMSO δ 9.52 (s, 1H), 8.49 (d, *J* = 16.6, 2H), 7.32 (m, 3H), 6.78 (dd, *J* = 7.9, 1.5, 1H), 4.32 (dt, *J* = 13.0, 6.4, 6H), 3.80 (m, 4H), 1.32 (t, *J* = 7.1, 3H).
2-02	9.199	341.1	1	19	DMSO δ 9.58 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.31 (m, 2H), 7.15 (t, *J* = 7.8, 1H), 6.69 (d, *J* = 7.8, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.72 (m, 4H).
2-03	10.433	325.1	1	10	DMSO) δ 10.01 (s, 1H), 9.53 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.25 (t, *J* = 7.8, 1H), 6.78 (d, *J* = 7.6, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.81 (s, 4H).
2-04	8.396	327.1	1	0.639 (++)	^{1}H NMR (300 MHz, DMSO) δ 9.46 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.9, 1H), 6.75 (d, *J* = 7.8, 1H), 4.59 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-05	7.277	495.3	1	0.476	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.36 (m, 2H), 7.24 (d, *J* = 7.7, 1H), 6.74 (d, *J* = 7.5, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.35 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 1.38 (s, 9H).
2-06	4.707	437.2	1	0.451 (++)	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (dd, *J* = 11.7, 5.0, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.9, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.9, 1.6, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.40 (m, 4H), 2.41-2.39 (m, 4H), 1.96 (s, 3H).
2-07	4.577	409.2	1	27	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 12.2, 5.0, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.9, 1H), 6.74 (d, *J* = 9.5, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 2.42-2.31 (m, 4H), 2.14 (s, 4H), 1.39 (s, 3H).
2-08	4.714	409.2	1	0.54 (++)	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.38 (dd, *J* = 11.8, 5.0, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.9, 1H), 6.75 (dd, *J* = 8.0, 1.7, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.16 (m, 2H), 2.64 (t, *J* = 5.3, 2H).
2-09	4.601	396.2	1	0.444 (++)	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.9, 1H), 6.74 (dd, *J* = 7.5, 2.0, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.58 (m, 6H), 2.45 (m, 4H).
2-10	4.409	473.2	1	0.037 (+++)	DMSO δ 9.48 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 11.9, 4.9, 2H), 7.23 (t, *J* = 7.8, 1H), 6.75 (dd, *J* = 7.9, 1.7, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-11	6.401	487	1	0.044	DMSO δ 9.51 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.37 (m, 2H), 7.25 (t, J = 7.8, 1H), 6.77 (d, J = 8.1, 1H), 4.25 (s, 6H), 3.80 (s, 6H), 3.22 (s, 4H), 2.92 (s, 3H).
2-12	5.599	397.1	1	++	$CDCl_3$ δ 7.67 (d, J =0.7, 1H), 7.35 (t, J =7.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.95 (ddd, J =8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 3.84 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
2-13	7.691	365.1	1	0.108	DMSO δ 9.53 (s, 1H), 8.50 (d, *J* = 13.9, 2H), 7.38 (dd, *J* = 9.6, 4.9, 2H), 7.26 (t, *J* =

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
				(++)	7.8, 1H), 6.79 (dd, *J* = 7.9, 1.6, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.80 (m, 4H).
2-14	7.025	337	1	0.34 (++)	DMSO δ 9.46 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 7.37 (dd, *J* = 12.3, 5.0, 2H), 7.21 (t, *J* = 7.9, 1H), 6.73 (dd, *J* = 7.9, 1.6, 1H), 4.21 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 2.03 (ddd, *J* = 13.2, 8.3, 4.9, 1H), 0.92 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).
2-15	3.131	447.2	1	0.741 (++)	DMSO δ 13.25 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 (d, J = 6.8, 1H), 7.58 (m, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.29 (s, 4H), 4.08 (s, 2H), 3.82 (s, 4H), 3.70 (s, 2H), 2.48 (s, 4H), 2.28 (s, 3H).
2-16	4.152	511.2	1	0.254 (++)	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.67 (d, J = 7.0, 1H), 7.58 (d, J = 8.3, 1H), 7.45 (t, J = 7.7, 1H), 4.29 (s, 6H), 3.82 (s, 6H), 3.23 (s, 4H), 2.92 (s, 3H).
2-17	3.171	497.20	1	0.095	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 15.8, 2H), 7.99 (d, *J* = 37.6, 1H), 7.52 (m, 3H), 4.27 (d, *J* = 4.4, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.14 (t, *J* = 9.4, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 4H).
2-18	3.745	432.5	1	0.182 (++)	DMSO δ 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.66 (d, J = 7.1, 1H), 7.58 (d, J = 8.3, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.89 (br s, 1H), 4.28 (br s, 4H), 4.07 (br s, 1H), 3.81 (br s, 4H), 3.70 (br s, 1H), 2.92 (brs, 4H) (回転異性体を観測)
2-19	4.151	361.2	1	0.438	DMSO) δ 13.26 (s, 1H), 8.53 (s, 3H), 7.79 (s, 1H), 7.62 (d, J = 7.1, 1H), 7.55 (d, J = 8.2, 1H), 7.42 (d, J = 7.5, 1H), 4.24 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 2.06 (m, 1H), 0.94 (m, 2H), 0.81 (m, 2H).
2-20	4.63	389.10	1	1.8	DMSO δ 13.26 (s, 1H), 8.59 (m, 3H), 7.67 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.82 (m, 4H).
2-21	5.25	364.1	1	-	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.52 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.39 (m,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					2H), 4.27 (s, 4H), 3.75 (s, 4H).
2-22	6.72	346	1	0.618 (++)	DMSO δ 13.19 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.53 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.38 (t, *J* = 7.7, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.75 (m, 4H).
2-23	5.438	311.1	1	0.096 (+++)	DMSO δ 9.45 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.69 (d, *J* = 0.7, 1H), 7.38 (m, 2H), 7.22 (t, *J* = 7.9, 1H), 6.74 (dd, *J* = 8.0, 1.6, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H).
2-24	5.576	335.1	1	2.6 (+)	DMSO δ 13.19 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.54 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
2-25	6.033	334.1	1	10	DMSO δ 11.18 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.05 (d, *J* = 0.7, 1H), 7.70 (d, *J* = 0.7, 1H), 7.58 (d, *J* = 1.4, 2H), 7.37 (m, 1H), 6.43 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.35 (m, 3H).
2-26	3.350	296.1	1	10	DMSO δ 9.09 (m, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.48 (dd, *J* = 4.8, 1.6, 1H), 8.24 (m, 1H), 7.64 (d, *J* = 0.8, 1H), 7.40 (ddd, *J* = 8.0, 4.7, 0.7, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 2.29 (s, 3H).
2-27	4.651	326.1	1	3.9 (+)	DMSO δ 8.78 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.69 (s, 1H), 4.24 (d, *J* = 4.4, 4H), 3.90 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 2.36 (s, 3H).
2-28	5.758	388.1	1	50	DMSO δ 9.89 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.45 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.26 (d, *J* = 7.9, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.85 (d, *J* = 4.4, 4H), 3.08 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
2-29	4.843	367.2	1	3	DMSO δ 8.62 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.82 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.66 (s, 1H), 7.46 (d, *J* = 8.2, 3H), 6.03 (s, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 2.65 (d, *J* = 3.5, 3H), 2.34 (s, 3H).
2-30	3.726	312.1	1	0.235 (++)	DMSO δ 9.97 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 2.4, 1H), 7.70 (d, *J* = 3.5, 2H), 4.24 (d, *J* = 4.5, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.35 (s, 3H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-31	3.512	296.1	1	10	DMSO δ 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 5.9, 2H), 7.87 (d, *J* = 6.0, 2H), 7.66 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.71 (m, 4H), 2.30 (s, 3H).
2-32	NMR			-	$CDCl_3$ δ 7.84 (s, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.42 (d, *J* = 7.9, 1H), 7.31 (t, *J* = 7.9, 1H), 7.26 (s, 1H), 6.87 (dd, *J* = 8.1, 1.8, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 3.85 (s, 3H), 2.41 (s, 3H).
2-33	4.509	330.1	1	-	$CDCl_3$ δ 8.62 (dd, *J* = 4.6, 1.6, 2H), 7.68 (dd, *J* = 4.5, 1.6, 2H), 7.55 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.79 (dd, *J* = 10.4, 5.7, 4H), 2.38 (t, *J* = 0.5, 3H).
2-34	5.260	330.1	1	-	$CDCl_3$ δ 8.99 (d, *J* = 1.8, 1H), 8.55 (dd, *J* = 4.8, 1.6, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.50 (d, *J* = 0.6, 1H), 7.31 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.40 (d, *J* = 0.5, 3H).
2-35	4.78	324.1	2	-	DMSO δ 8.57 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.97 (d, *J* = 7.4, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.47 (t, *J* = 7.3, 3H), 7.37 (t, *J* = 7.2, 1H), 4.31 (s, 4H), 3.80 (d, *J* = 4.4, 4H).
2-36	4.31	360.1	2	-	MeOD δ 8.26 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.70 (d, J = 8.9, 1H), 7.62 (d, J = 7.1, 2H), 7.52 (d, J = 8.2, 1H), 4.54 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 2.47 (s, 3H).
2-37	3.37	395.20	1	++	DMSO δ 9.45 (s, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.42 (d, *J* = 6.9, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 7.4, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.02 (m, 4H), 2.56 (m, 4H), 2.27 (s, 3H).
2-38	3.06	419.2	1	++	$CDCl_3$ δ 10.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.55 (d, *J* = 6.6, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.17 (s, 1H), 4.32 (m ,4H), 3.84 (m, 4H), 3.07 (m, 4H), 2.59 (s, 4H), 2.34 (s, 3H).
2-39	4.12	459.20	1	++	DMSO δ 9.46 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.40 (m, 3H), 7.23 (t, *J* = 7.8, 1H), 6.76 (d, *J* = 7.3, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.38 (s, 4H), 3.13 (s, 4H), 2.98 (s, 3H).
2-40	2.90	381.20	1	++	DMSO δ 9.45 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.42 (m, 2H), 7.23 (m, 2H), 6.75 (d, *J* = 8.8, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 2.93 (s, 8H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-41	6.065	483.2	1	++	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 7.1, 0.6, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.40 (d, *J* = 3.8, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.98 (s, 3H).
2-42	7.644	413.1	1	-	DMSO δ 13.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.61 (dd, *J* = 16.1, 7.7, 2H), 7.43 (t, *J* = 7.7, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 (s, 4H), 2.38 (s, 3H).
2-43	8.144	516.3	1	-	DMSO δ 13.12 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.51 (dd, *J* = 11.0, 7.7, 2H), 7.34 (m, 1H), 6.02 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 4.03 (s, 2H), 3.74 (s, 4H), 3.57 (s, 2H), 2.38 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.38 (s, 9H).
2-44	3.836	416.2	1	0.731 (++)	DMSO δ 13.13 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.50 (m, 2H), 7.35 (t, *J* = 7.8, 1H), 6.01 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.93 (s, 2H), 2.28 (s, 3H), 2.23 (s, 2H).
2-45	7.145	430.2	1	-	DMSO δ 8.33 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.51 (d, J = 5.0, 1H),7.49 (d, J = 6.2, 1H), 7.35 (dd, J = 8.3, 7.1, 1H), 5.98 (s, 1H), 4.21 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.11 (s, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.38 (m, 2H), 2.31 (s, 3H), 2.27 (s, 3H).
2-46	6.306	494.2	1	-	DMSO δ 13.25 (bs, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.56 (t, *J* = 7.0, 2H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 7.2, 1H), 6.12 (s, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.98 (d, *J* = 2.6, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.49 (m, 2H), 3.00 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.36 (s, 3H).
2-47	7.661	518.3	1	-	DMSO δ 13.17 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.26 (s, 4H), 4.09 (d, *J* = 12.2, 2H), 3.79 (s, 4H), 3.47 (s, 1H), 2.95 (s, 2H), 2.41 (s, 3H), 1.80 (s, 4H), 1.42 (s, 9H).
2-48	3.697	359.1	1	-	$CDCl_3$ δ 7.57 (d, *J* = 0.7, 1H), 7.36 (m, 3H), 6.95 (dt, *J* = 6.5, 2.6, 1H), 4.28 (m, 4H),

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), *J* (Hz))
					3.87 (m, 7H), 2.47 (d, *J* = 0.5, 3H).
2-49	1.596	345.1	1	++	DMSO δ 9.54 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.25 (t, *J* = 8.1, 1H), 7.15 (dd, *J* = 5.1, 3.0, 2H), 6.80 (m, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
2-50	2.33	474.2	2	0.001	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.22 (d, *J* = 4.5, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 4.8, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (s, 4H).
2-51	4.95	405.2	1	-	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.59 (dd, *J* = 16.1, 7.7, 2H), 7.43 (m, 1H), 7.29 (s, 1H), 4.30 (s, 4H), 3.79 (m, 4H), 2.94 (m, 8H).
2-52	NMR			0.676	DMSO δ 8.66 – 8.32 (m, 2H), 7.74 – 7.15 (m, 3H), 4.29 (d, *J* = 7.3, 5H), 3.76 (s, 4H), 1.25 (t, *J* = 15.7, 3H).
2-53	NMR			-	$CDCl_3$ δ 7.67 (d, J =0.7 Hz, 1H), 7.35 (t, J =7.9 Hz, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 6.95 (ddd, J =8.2, 2.6, 0.9 Hz, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.85 (m, 4H), 2.46 (s, 3H).
2-54	1.42	369.1	2	0.266 (++)	$CDCl_3$ δ 10.06 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 0.6, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.50 (m, 3H), 4.30 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 2.49 (m, 3H).
2-55	1.43	413.0	2	12	$CDCl_3$ δ 8.13 (s, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.54 (dt, *J* = 7.2, 3.6, 1H), 7.47 (m, 2H), 4.29 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 2.49 (s, 3H).
2-56	4.192	422.0	2	0.253	$CDCl_3$ δ 9.10 (d, *J* = 1.8, 1H), 8.54 (dd, *J* = 4.8, 1.6, 1H), 8.16 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 7.31 (dd, *J* = 7.9, 4.4, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 2.40 (s, 3H).
2-57	3.89	418.2	1	0.144 (++)	DMSO δ 8.50 (d, *J* = 0.7, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.2, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.51 (t, *J* = 12.2, 1H), 3.25 (dd, *J* = 15.8, 8.2, 2H), 2.95 (t, *J* = 11.7, 2H), 2.43 (s, 3H), 2.15 (t, *J* = 11.6, 2H), 1.82 (m, 2H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-58	2.80	432.2	2	++	DMSO δ 8.50 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.20 (d, *J* = 7.4, 2H), 7.63 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.55 (t, *J* = 9.4, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 7.3, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.33 (t, *J* = 12.3, 1H), 3.17 (d, *J* = 11.2, 2H), 2.57 (t, *J* = 11.1, 2H), 2.49 (s, 4H), 2.44 (s, 3H), 2.12 (m, 2H), 1.86 (d, *J* = 12.1, 2H).
2-59	6.37	496.2	1	-	DMSO δ 13.17 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.2, 7.2, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (d, *J* = 11.5, 2H), 2.98 (d, *J* = 13.4, 2H), 2.94 (s, 3H), 2.45 (s, 3H), 1.96 (s, 4H).
2-60	4.70	4.97	2	++	DMSO δ 13.19 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.45 (m, 1H), 7.38 (dd, *J* = 7.1, 1.0, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.14 (m, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (m, 4H).
2-61	3.14	488.2	2	4.5	$CDCl_3$ δ 8.71 (d, *J* = 2.4, 1H), 8.08 (dd, *J* = 8.6, 2.5, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 6.83 (d, *J* = 8.7, 1H), 4.37 (m, 4H), 4.00 (s, 3H), 3.90 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-62	2.28	350.1	2	-	$CDCl_3$ δ 7.99 (s, 1H), 7.48 (m, 2H), 7.37 (t, *J* = 8.1, 1H), 6.95 (m, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.89 (m, 7H), 2.57 (s, 3H).
2-63	7.53	561.3	1	-	DMSO δ 13.25 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.62 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.1, 7.4, 1H), 4.33 – 4.21 (m, 4H), 4.13 – 4.00 (m, 1H), 3.93 (d, *J* = 13.1, 2H), 3.86 – 3.76 (m, 4H), 2.98 – 2.85 (m, 2H), 2.55 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 10.2, 2H), 1.55 – 1.42 (m, 2H), 1.41 (s, 9H).
2-64	2.94	461.2	2	+	DMSO δ 13.27 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.58 – 8.48 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.32 (d, *J* = 7.5, 1H), 8.28 – 8.20 (m, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.45 (dd, *J* = 8.2, 7.2, 1H), 4.32-4.24 (m, 4H), 4.20 - 4.10 (m,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					1H), 3.86 – 3.78 (m, 4H), 3.15 - 3.00 (m, 2H), 2.58 (s, 3H), 2.16 – 2.03 (m, 2H), 1.85 – 1.68 (m, 2H). おそらく水シグナル下で、2つのプロトンが見当たらない。
2-65	0.37	488.2	2	+	$CDCl_3$ δ 8.71 (d, *J* = 1.7, 1H), 8.31 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 2.7, 1.8, 1H), 7.51 (s, 1H), 4.38 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.91 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.72 (m, 4H).
2-66	0.367	473.2	2	0.169	DMSO δ 8.51 (d, *J* = 2.1, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (dd, *J* = 8.7, 2.4, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.50 (d, *J* = 8.6, 1H), 6.10 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.78 (d, *J* = 4.6, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.54 (d, *J* = 8.2, 4H).
2-67	3.44& 3.99	489.2	2	++	DMSO δ 9.12 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.25 (d, *J* = 4.4, 4H), 3.97 (s, 3H), 3.77 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 4.8, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).
2-68	2.54& 2.64	500.2	2	11	DMSO) δ 8.65 (s, 1H), 8.04 (d, *J* = 8.5, 2H), 8.00 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).
2-69	2.75	512.2	2	-	DMSO δ 10.47 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.80 (d, *J* = 5.5, 1H), 7.78 (m, 1H), 6.88 (d, *J* = 8.0, 1H), 4.23 (d, *J* = 4.5, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.55 (s, 2H), 3.11 (d, *J* = 4.7, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).
2-70	3.18	514	2	-	DMSO δ 11.25 (s, 1H), 8.24 (d, *J* = 2.1, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.41 (m, 2H), 7.02 (dd, *J* = 11.2, 8.8, 1H), 6.70 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (s, 4H).
2-71	4.15& 4.73	496.2	2	-	$CDCl_3$ δ 8.51 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.3, 0.6, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.28 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 4.37 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 3.77 (s, 2H),

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					3.27 (m, 4H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-72	3.53& 3.89	500.2	2	-	$CDCl_3$ δ 8.37 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 7.8, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.75 (d, *J* = 7.6, 1H), 7.51 (dd, *J* = 13.2, 5.3, 2H), 4.37 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.76 (m, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-73	5.37	461.0	2	-	$CDCl_3$ δ 10.14 (m, 1H), 8.06 (d, *J* = 0.9, 1H), 7.70 (d, *J* = 0.7, 1H), 7.54 (dt, *J* = 8.1, 1.0, 1H), 7.46 (t, *J* = 7.6, 1H), 7.40 (dd, *J* = 7.0, 1.2, 1H), 4.29 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 2.48 (d, *J* = 0.4, 3H).
2-74	4.55	392.1	2	0.092	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.44 (t, *J* = 6.1, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.40 (s, 2H), 1.15 (t, *J* = 7.1, 3H).
2-75	2.81	497.2	2	0.113	DMSO δ 11.65 (s, 1H), 8.75 (d, *J* = 1.9, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.41 (d, *J* = 1.7, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.43 (m, 1H), 6.45 (dd, *J* = 3.3, 1.8, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.73 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.50 (s, 4H).
2-76	4.67	539.1	2	-	DMSO δ 13.27 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.18 (d, *J* = 7.7, 1H), 7.60 (dd, *J* = 11.7, 7.9, 2H), 7.45 (m, 1H), 4.29 (d, *J* = 7.8, 4H), 4.03 (s, 1H), 3.82 (s, 4H), 3.58 (d, *J* = 12.1, 2H), 2.95 (m, 2H), 2.92 (s, 3H), 2.58 (s, 3H), 2.02 (d, *J* = 10.9, 2H), 1.66 (dd, *J* = 20.4, 11.1, 2H).
2-77	4.12	378.1	2	-	DMSO δ 13.25 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 7.60 (dd, *J* = 11.9, 7.7, 3H), 7.45 (dd, *J* = 8.3, 7.2, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 2.61 (s, 3H).
2-78	2.78	419.2	2	-	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.42 (d, *J* = 0.8, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 7.2, 1H), 7.28 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.79 (m, 4H), 3.32 (s, 2H), 3.25 (dd, *J* = 28.1, 16.1, 2H), 2.80 (dd, *J* = 20.2, 9.4, 2H), 1.86 (d, *J*

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					= 10.1, 2H), 1.53 (m, 2H).
2-79	4.23	378.1	2	0.11	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.38 (d, *J* = 5.0, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 7.3, 1H), 4.34 (d, *J* = 4.4, 4H), 3.83 (m, 4H), 2.84 (d, *J* = 4.8, 3H).
2-81	3.54 と 3.88	515.2	3	0.21	DMSO δ 10.58 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.28 (d, *J* = 9.1, 1H), 8.14 (d, *J* = 8.9, 1H), 7.81 (s, 1H), 4.25 (s, 4H), 3.78 (s, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (s, 4H), 2.11 (s, 3H).
2-82	3.99 と 4.26	529.2	3	0.158	DMSO δ 8.61 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.80 (m, 3H), 7.46 (d, *J* = 8.7, 2H), 6.02 (d, *J* = 4.7, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.11 (s, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.64 (d, *J* = 4.6, 3H), 2.54 (d, *J* = 4.6, 4H).
2-83	4.79 と 4.96	541.2	3	0.21	$CDCl_3$ δ 8.74 (d, *J* = 1.7, 1H), 8.22 (d, *J* = 1.9, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.47 (s, 1H), 5.08 (s, 2H), 4.36 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.70 (m, 4H).
2-84	4.43 と 4.75	522.2	3	-	DMSO δ 13.33 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (d, *J* = 8.0, 1H), 7.52 (dd, *J* = 13.2, 7.0, 2H), 4.46 (s, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.88 (s, 3H), 2.59 (s, 4H).
2-86	4.40	392.1	1	0.891	$CDCl_3$ δ 8.49 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 4.36 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.47 (s, 3H), 3.10 (s, 3H).
2-87	4.87	418.2	1	0.355	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 7.3, 1H), 4.30 (d, *J* = 4.3, 4H), 3.95 (t, *J* = 6.6, 2H), 3.81 (m, 4H), 3.53 (t, *J* = 6.7, 2H), 1.87 (m, 4H).
2-88	0.98	336.1	1	-	DMSO δ 9.60 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.48 (d, *J* = 6.8, 2H), 7.25 (t, *J* = 8.1, 1H), 6.80 (d, *J* = 8.6, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.79 (d, *J* = 4.3,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					4H).
2-89	0.39	472.2	3	33	$CDCl_3$ δ 7.78 (s, 1H), 7.71 (d, *J* = 8.5, 2H), 7.43 (s, 1H), 6.74 (d, *J* = 8.5, 2H), 4.33 (m, 4H), 3.89 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (m, 4H).
2-90	2.21 と 3.02	447.2	3	6	DMSO δ 12.93 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (m, 4H).
2-91	2.69	325.1	3	3.9	DMSO δ 8.79 (s, 1H), 8.65 (dd, *J* = 4.6, 1.6, 2H), 8.31 (s, 1H), 7.93 (dd, *J* = 4.6, 1.6, 3H), 7.51 (s, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.79 (m, 4H).
2-92	3.29	325.1	3	-	DMSO δ 9.16 (d, *J* = 1.7, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (dd, *J* = 4.7, 1.6, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (dd, *J* = 7.4, 4.8, 2H), 4.33 (s, 4H), 3.79 (m, 4H).
2-93	3.01	341.1	1	-	DMSO δ 8.78 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.77 (m, 4H).
2-94	4.37	363.1	1	0.944	DMSO δ 11.27 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.56 (d, *J* = 6.8, 1H), 7.45 (t, *J* = 6.0, 3H), 7.18 (t, *J* = 7.7, 1H), 6.94 (s, 1H), 4.32 (s, 4H), 3.80 (m, 4H).
2-95	4.28	381.1	1	0.891	DMSO δ 11.27 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.29 (t, *J* = 3.7, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.43 (m, 3H), 7.03 (dd, *J* = 11.3, 8.8, 1H), 6.72 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.78 (m, 4H).
2-96	3.32	375.1	1	-	DMSO δ 8.66 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.56 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.76 (m, 4H).
2-97	0.29	573.3	4	4.5	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.3, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.26 (t, *J* = 6.8, 4H), 3.05 (s, 2H), 2.40 (s, 2H), 1.66 (dd, *J* = 12.0, 6.1, 2H), 1.49 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-98	3.73	587.4	1	7.2	DMSO δ 13.19 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.43 (m, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.54 (s, 4H), 1.48 (s, 4H), 1.38 (s, 10H), 1.35 (s, 4H).
2-99	3.45	545.3	1	7.9	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.48 (m, 4H), 3.10 (d, *J* = 10.9, 2H), 2.76 (s, 2H), 2.58 (dd, *J* = 14.6, 8.4, 2H), 1.38 (s, 9H).
2-100	3.68	573.3	1	5.3	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.42 (m, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.64 (t, *J* = 6.8, 2H), 2.47 (s, 2H), 1.59 (t, *J* = 6.8, 2H), 1.44 (s, 4H), 1.38 (s, 9H).
2-101	2.60	359.1	1	-	DMSO δ 8.70 (dd, *J* = 4.5, 1.6, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (m, 2H), 7.59 (s, 1H), 4.27 (s, 4H), 3.77 (m, 4H).
2-102	3.01	359.1	1	-	DMSO δ 8.96 (d, *J* = 1.7, 1H), 8.63 (dd, *J* = 4.8, 1.5, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.17 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (dd, *J* = 7.9, 4.8, 1H), 4.26 (s, 4H), 3.76 (m, 4H).
2-103	4.27	397.1	1	34	DMSO δ 11.57 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.54 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.44 (m, 1H), 7.22 (m, 1H), 7.16 (d, *J* = 6.1, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.76 (m, 4H).
2-104	4.74	431.1	1	93	DMSO δ 11.58 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.25 (m, 1H), 7.11 (dd, *J* = 7.2, 0.8, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.73 (t, *J* = 4.7, 4H).
2-105	4.34	415.1	1	123	DMSO δ 11.62 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.88 (s, 1H), 7.58 (d, *J* = 2.7, 1H), 7.49 (dd, *J* = 8.9, 4.3, 2H), 7.11 (m, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.73 (t, *J* = 4.6, 4H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-106	4.76	449.1	1	28	DMSO δ 11.68 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.9, 4.3, 1H), 7.14 (m, 1H), 4.17 (m, 4H), 3.73 (t, *J* = 4.7, 4H).
2-107	4.61	393.1	1	2.6	DMSO δ 13.13 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.49 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.36 (m, 1H), 4.18 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.74 (m, 4H), 3.59 (s, 3H).
2-108	2.43 と 2.58	508.2	1	-	DMSO δ 8.57 (s, 2H), 7.87 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.11 (m, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.62 (d, *J* = 14.9, 2H), 3.05 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.48 (m, 4H).
2-109	3.49	522.2	1	1	DMSO δ 8.57 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 6.93 (d, *J* = 7.2, 1H), 4.19 (s, 4H), 3.91 (s, 3H), 3.75 (s, 6H), 3.16 (s, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.54 (s, 2H).
2-110	2.96	522.2	1	-	$CDCl_3$ δ 8.68 (d, *J* = 1.6, 1H), 8.35 (d, *J* = 2.8, 1H), 7.79 (s, 1H), 7.63 (dd, *J* = 2.6, 1.8, 1H), 4.31 (m, 4H), 3.94 (s, 3H), 3.88 (m, 4H), 3.83 (s, 2H), 3.33 (s, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.75 (s, 4H).
2-111	2.39	487.3	3	0.813	DMSO δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 0.5, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.3, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 2.96 (s, 4H), 2.45 (s, 4H), 1.54 (s, 4H), 1.48 (s, 4H).
2-112	3.10	523.2	1	-	DMSO δ 8.94 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 4.15 (s, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.69 (m, 6H), 3.06 (s, 3H), 2.82 (s, 4H), 2.51 (m, 4H).
2-113	2.95	546.2	1	-	DMSO δ 10.52 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.58 (m, 2H), 6.91 (d, *J* = 8.6, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.76 (m, 6H), 3.55 (s, 2H), 3.16 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.65 (s, 4H).
2-114	3.15	531.2	2	-	DMSO δ 11.81 (s, 1H), 8.57 (d, *J* = 2.1, 1H), 8.29 (d, *J* = 2.0, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.54 (dd, *J* = 3.4, 1.8, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.73 (s, 2H),

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					3.14 (t, *J* = 7.7, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-115	3.66	565.2	2	-	DMSO δ 12.18 (s, 1H), 8.66 (d, *J* = 2.0, 1H), 8.22 (d, *J* = 2.1, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 4.21 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 4H).
2-116	1.67	507.0	2	-	DMSO δ 8.34 (d, *J* = 2.2, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.77 (dd, *J* = 8.6, 2.4, 1H), 6.52 (d, *J* = 8.7, 1H), 6.22 (s, 2H), 4.17 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.54 (m, 4H).
2-117	0.32	445.2	3	0.851	DMSO δ 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 0.6, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.3, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.65 (t, *J* = 6.7, 2H), 1.62 (m, 4H).
2-118	0.32 と 2.30	473.2	3	1.5	DMSO δ 8.60 (s, 1H), 8.56 (d, *J* = 0.6, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.1, 7.3, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 2.96 (m, 4H), 2.65 (t, *J* = 6.8, 2H), 1.62 (m, 6H).
2-119	3.40	323.2	2	0.093	DMSO δ 9.15 (m, 1H), 8.60 (m, 1H), 8.57 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 7.77 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.32 (m, 4H), 1.69 (m, 6H).
2-120	3.82	339.2	2	1.3	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 1.67 (s, 6H).
2-121	2.91	534.2	2	-	DMSO δ 8.04 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.96 (d, *J* = 8.4, 2H), 7.83 (d, *J* = 8.3, 2H), 7.44 (s, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.76 (s, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.13 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (s, 4H).
2-122	3.18	548.2	2	50	DMSO δ 11.60 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.57 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.48 (dd, *J* = 8.9, 4.3, 1H), 7.10 (m, 1H), 4.13 (s, 4H), 3.72 (t, *J* = 4.6, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.13 (s,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					4H), 2.87 (s, 3H), 2.58 (s, 4H).
2-123	3.46	548.2	2	-	DMSO δ 11.31 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.48 (dd, *J* = 9.0, 4.0, 1H), 7.42 (t, *J* = 2.7, 1H), 7.03 (dd, *J* = 10.3, 8.9, 1H), 6.29 (s, 1H), 4.11 (m, 4H), 3.73 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.59 (s, 4H).
2-124	3.58	582.2	2	-	DMSO δ 11.66 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 2.6, 1H), 7.53 (dd, *J* = 8.9, 4.3, 1H), 7.13 (m, 1H), 4.12 (ddd, *J* = 18.3, 13.5, 8.9, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.13 (d, *J* = 4.7, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.60 (s, 4H).
2-125	3.31	459.2	3	-	$CDCl_3$ δ 9.23 (s, 2H), 9.20 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 4.40 (m, 4H), 3.90 (m, 4H), 3.77 (s, 2H), 3.29 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-126	2.21	472.2	3	0.776	$CDCl_3$ δ 8.97 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 5.6, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.24 (m, 1H), 4.36 (s, 4H), 3.89 (s, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.28 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.70 (s, 4H), 2.60 (s, 3H).
2-127	4.27	497.2	3	37	$CDCl_3$ δ 10.38 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (m, 2H), 7.52 (d, *J* = 8.8, 1H), 7.46 (s, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.88 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.69 (m, 4H).
2-128	2.71 と 2.86	523.3	2	-	$CDCl_3$ δ 8.54 (d, *J* = 0.7, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.48 (m, 3H), 7.39 (dd, *J* = 8.2, 6.9, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.38 (dd, *J* = 9.6, 6.6, 2H), 3.16 (dd, *J* = 9.5, 2.4, 2H), 2.87 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 2.53 (d, *J* = 6.0, 2H).
2-129	2.73 と 3.03	551.3	2	2.5	$CDCl_3$ δ 8.54 (d, *J* = 0.7, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 6.9, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.16 (dd, *J* = 12.8, 6.3, 4H), 2.78 (m, 2H), 2.74 (s, 3H), 2.55 (s, 2H), 1.69 (m, 6H).
2-130	2.57 と	487.3	2	1.4	$CDCl_3$ δ 8.53 (m, 1H), 7.90 (t, *J* = 10.1, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.38 (m, 1H), 6.23 (m, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 3.73 (s,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
	2.80				2H), 3.31 (m, 2H), 3.00 (m, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.03 (m, 4H), 1.48 (m, 2H).
2-131	2.57 と 2.71	487.3	2	14	$CDCl_3$ δ 10.84 (s, 1H), 8.53 (d, *J* = 0.8, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.49 (m, 3H), 7.41 (dd, *J* = 8.3, 6.9, 1H), 5.89 (s, 1H), 4.35 (m, 4H), 3.86 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.18 (s, 2H), 2.55 (d, *J* = 20.1, 4H), 2.21 (s, 2H), 1.71 (t, *J* = 5.4, 4H).
2-132	2.74	320.2	2	-	DMSO δ 9.66 (s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.92 (s, 2H), 7.87 (s, 1H). 7.23 (s, 2H), 6.90 (s, 2H), 2.46 (s, 3H).
2-133	4.47	419.3	3	-	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.66 (d, *J* = 7.0, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.44 (d, *J* = 7.4, 1H), 7.31 (s, 1H), 4.29 (s, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.27 (d, *J* = 9.8, 2H), 2.96 (dt, *J* = 17.2, 9.6, 2H), 2.82 (t, *J* = 8.7, 1H), 1.92 (m, 2H), 1.63 (dd, *J* = 56.7, 6.4, 2H).
2-134	3.04	551.3	2	5.2	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.59 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.3, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 4H), 3.58 (s, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 1.71 (s, 4H), 1.39 (s, 2H).
2-135	0.56	506.2	3	-	$CDCl_3$ δ 8.91 (d, *J* = 2.0 Hz, 1H), 7.97 (dd, *J* = 8.1, 2.3 Hz, 1H), 7.71 (s, 1H), 7.22 (d, *J* = 8.1 Hz, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.76 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.60 (s, 3H).
2-136	3.43 と 3.85	493.2	3	-	$CDCl_3$ δ 9.23 (s, 1H), 9.20 (s, 2H), 7.76 (s, 1H), 4.32 (m, 4H), 3.87 (m, 4H), 3.80 (s, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-137	5.00	393.2	2	0.676	DMSO δ 13.15 (s, 1H), 8.60 (s, 2H), 8.53 (s, 1H), 7.62 (dd, *J* = 26.6, 4.9 Hz, 2H), 7.44 (m, 1H), 4.34 (s, 6H), 3.83 (s, 4H), 1.35 (t, *J* = 6.1 Hz, 3H).
2-138	3.99	370.2	2	0.012	$CDCl_3$ δ 8.78 (s, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 5.14 (s, 2H), 4.40 (s, 6H), 3.87 (s, 4H),

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					1.40 (t, *J* = 7.0 Hz, 3H).
2-139	2.75 と 2.89	449.3	2	-	DMSO δ 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.7 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 7.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 2.30 (m, 2H), 2.16 (s, 6H), 1.70 (d, *J* = 7.0 Hz, 2H).
2-140	4.60	436.2	2	-	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.5 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.3, 7.3 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.83 (m, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 1.80 (m, 2H).
2-141	3.94 と 4.24	435.3	3	0.065	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.2 Hz, 1H), 7.44 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.41 (dd, *J* = 12.7, 6.1 Hz, 2H), 2.27 (m, 2H), 2.24 (s, 6H).
2-142	2.90	477.3	2	0.038	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 7.68 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.5 Hz, 1H), 7.44 (m, 1H), 4.34 (s, 4H), 3.84 (m, 4H), 3.59 (m, 4H), 3.43 (dd, *J* = 12.1, 6.7 Hz, 2H), 2.45 (m, 6H).
2-143	3.05	393.2	3	-	DMSO δ 8.83 (s, 2H), 7.99 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 6.00 (m, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.34 (m, 2H), 2.30 (s, 3H).
2-144	4.33	498.3	2	-	DMSO δ 13.15 (s, 1H), 8.54 (t, *J* = 5.9 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 7.29 (m, 5H), 5.45 (s, 1H), 4.67 (s, 2H), 4.32 (d, *J* = 5.9 Hz, 2H), 4.19 (m, 4H), 3.74 (m, 6H).
2-145	2.91	537.3	2	3	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 0.7 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.64 (d, *J* = 7.1 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.42 (dd, *J* = 8.2, 7.2 Hz, 1H), 4.27 (m, 4H),

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					3.81 (m, 4H), 3.59 (m, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.40 (s, 4H), 1.72 (t, *J* = 4.8 Hz, 4H).
2-146	3.24	397.2	2	0.295	DMSO δ 9.16 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (d, *J* = 4.1 Hz, 1H), 8.43 (t, *J* = 5.3 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.6, 5.0 Hz, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.81 (s, 4H), 3.39 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.78 (m, 2H).
2-147	0.38 と 1.62	396.2	3	0.832	DMSO δ 9.16 (dd, *J* = 2.2, 0.6 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.8, 1.6 Hz, 1H), 8.33 (q, *J* = 1.9 Hz, 1H), 8.30 (s, 2H), 7.50 (ddd, *J* = 8.0, 4.8, 0.6 Hz, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.39 (dd, *J* = 13.2, 6.7 Hz, 2H), 2.42 (t, *J* = 6.9 Hz, 2H), 2.19 (s, 6H).
2-148	3.04	383.2	2	0.617	DMSO δ 9.16 (d, *J* = 1.7 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.7, 1.6 Hz, 1H), 8.41 (t, *J* = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 4.8 Hz, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.28 (s, 3H).
2-149	3.08	565.3	2	1.3	DMSO δ 13.20 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.64 (dd, *J* = 7.1, 0.6 Hz, 1H), 7.55 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.08 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.50 (s, 4H), 1.49 (s, 8H).
2-150	2.97	537.3	2	2.8	DMSO δ 13.21 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.55 (d, *J* = 0.8 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.65 (dd, *J* = 7.1, 0.5 Hz, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.3 Hz, 1H), 7.43 (dd, *J* = 8.3, 7.2 Hz, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.80 (m, 6H), 3.13 (s, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.82 (s, 3H), 1.77 (m, 4H).
2-151	5.73	530.2	3	-	DMSO δ 11.22 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.47 (s, 2H), 7.41 (m, 1H), 6.51 (m, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.13 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (m, 4H).
2-152	0.32	472.2	3	0.468	$CDCl_3$ δ 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.16 (d, *J* = 5.0 Hz, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.82 (m, 4H),

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					3.73 (s, 2H), 3.24 (m, 4H), 2.75 (s, 3H), 2.67 (m, 4H), 2.42 (s, 3H).
2-153	3.07	502.2	2	2.4	$CDCl_3$ δ 8.12 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 6.63 (s, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.93 (s, 3H), 3.83 (m, 4H), 3.74 (s, 2H), 3.26 (m, 4H), 2.76 (s, 3H), 2.68 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
2-154	3.04	383.2	2	0.166	DMSO δ 9.16 (d, *J* = 1.7, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.7, 1.6, 1H), 8.41 (t, *J* = 5.0, 1H), 8.31 (m, 2H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 4.8, 1H), 4.33 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.48 (s, 4H), 3.28 (s, 3H).
2-155	3.08	548.2	2	-	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.49 (t, *J* = 5.9, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 7.62 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.46 – 7.37 (m, 1H), 7.37 – 7.20 (m, 5H), 7.16 (d, *J* = 6.8, 1H), 6.96 (d, *J* = 3.9, 2H), 5.48 (s, 2H), 4.29 (d, *J* = 5.9, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.81 – 3.69 (m, 4H), 3.65 (s, 2H).
2-156	4.98	488.3	2	-	$CDCl_3$ δ 8.53 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.62 – 7.34 (m, 3H), 4.89 (s, 1H), 4.36 (m, 4H), 4.12 (m, 1H), 3.89 (m, 4H), 3.25 (m, 2H), 2.86 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.46 (s, 3H), 1.90 (m, 4H), 1.16 (m, 6H).
2-157	3.93	449.2	2	0.776	DMSO δ 13.23 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.80 (m, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.05 (m, 1H), 7.67 (d, *J* = 6.8, 1H), 7.57 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.85 (m, 4H), 3.35 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 1.82 (s, 3H).
2-158	2.75	410.2	2	2.3	DMSO δ 9.17 (d, *J* = 1.6, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.57 (m, 2H), 8.32 (m, 2H), 8.05 (m, 1H), 7.50 (dd, *J* = 7.7, 5.1, 1H), 4.34 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 1.80 (s, 3H).
2-159	0.37	438.2	3	0.398	DMSO δ 9.16 (d, *J* = 1.6, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.58 (dd, *J* = 4.7, 1.6, 1H), 8.28 (m, 3H), 7.50 (dd, *J* = 8.0, 4.2, 1H), 4.33 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.55 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.49 (m, 2H), 2.45 (m, 4H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-160	0.37	426.2	3	-	DMSO δ 8.79 (s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.81 (s, 4H), 2.35 (s, 2H), 2.25 (s, 6H), 1.69 (m, 2H), 1.23 (s, 2H).
2-161	3.73	413.1	2	-	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.38 (m, 4H), 3.25 (s, 3H), 1.75 (m, 2H).
2-162	0.39 と 2.74	412.3	3	-	DMSO δ 8.79 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.30 (s, 4H), 3.80 (s, 4H), 3.39 (s, 2H), 2.42 (s, 2H), 2.20 (s, 6H).
2-163	5.57	399.2	3	-	DMSO δ 8.78 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.29 (m, 4H), 4.80 (m, 4H), 3.46 (m, 4H), 3.27 (s, 3H).
2-164	0.37 と 2.85	454.3	3	0.011	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.45 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.59 (s, 4H), 3.49 (m, 2H), 2.43 (m, 6H).
2-165	0.38	488.3	3	-	DMSO δ 8.81 (s, 2H), 8.09 (s, 1H), 6.75 (s, 2H), 4.16 (s, 4H), 3.69 (m, 4H), 3.58 (s, 2H), 3.02 (s, 4H), 2.78 (s, 3H), 2.44 (m, 7H).
2-166	2.48	304.1	2	1.8	DMSO δ 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 2H), 8.80 (s, 4H), 7.98 (s, 1H), 6.96 (s, 2H), 2.50 (s, 3H).
2-167	3.49	536.2	2	-	$CDCl_3$ δ 8.10 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.68 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.96 (s, 3H), 3.82 (m, 4H), 3.75 (s, 2H), 3.28 (m, 4H), 2.80 (s, 3H), 2.71 (m, 4H), 2.23 (s, 2H).
2-168	3.21	327.2	2	26	DMSO δ 13.31 (s, 1H), 9.33 (s, 1H), 8.81 (m, 4H), 8.67 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.64 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.52 (m, 1H), 2.53 (s, 3H).
2-169	0.33 と 3.07	514.3	3	0.11	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.32 (s, 4H), 3.04 (s, 4H), 2.81 (s, 3H), 1.74 (m, 4H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-170	2.14	500.3	2	-	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.38 (m, 2H), 2.96 (dd, *J* = 9.9, 3.8, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.81 (m, 2H), 2.59 (m, 2H).
2-171	4.13	338.2	2	0.05	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.34 (s, 1H), 7.63 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.19 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 2.03 (m, 1H), 0.91 (m, 2H), 0.79 (m, 2H).
2-172	4.72	366.2	2	0.032	DMSO δ 8.79 (s, 2H), 8.47 (d, *J* = 0.8, 1H), 8.44 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H).
2-173	0.33 と 2.59	506.2	3	-	$CDCl_3$ δ 8.54 (s, 2H), 7.74 (s, 1H), 7.30 (d, *J* = 4.2, 1H), 4.25 (m, 4H), 3.86 (s, 2H), 3.83 (m, 4H), 3.32 (m, 4H), 2.79 (s, 7H), 2.32 (s, 3H).
2-174	3.11	298.2	2	0.191	DMSO δ 8.78 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 7.89 (d, *J* = 1.0, 1H), 7.56 (d, *J* = 1.0, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.26 (m, 4H), 3.76 (m, 4H).
2-175	0.32 と 2.40	397.2	3	0.083	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.57 (m, 6H), 2.44 (m, 4H).
2-176	4.29	405.2	3	-	DMSO δ 8.75 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.19 (d, *J* = 6.4, 2H), 7.58 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 6.46 (s, 2H), 4.21 (d, *J* = 4.4, 4H), 3.85 (s, 2H), 3.76 (m, 4H).
2-177	3.45	356.2	2	-	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.67 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 5.09 (s, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.76 (s, 4H), 1.48 (s, 6H).
2-178	2.72	553.2	2	-	DMSO δ 8.81 (s, 2H), 8.04 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.18 (s, 4H), 3.71 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 3.03 (s, 4H), 2.79 (s, 3H), 2.48 (d, *J* = 4.7, 4H).
2-179	3.76	460.2	2	-	DMSO δ 8.88 (s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.30 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 3.12 (m, 4H), 2.99 (s, 3H).
2-180	0.32	499.2	3	-	DMSO δ 8.74 (s, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.23 (s,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
	と 3.18				2H), 4.44 (s, 4H), 3.77 (s, 4H), 3.70 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (s, 4H).
2-181	3.17	312.2	2	0.11	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.61 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.21 (s, 4H), 3.75 (s, 4H), 2.33 (s, 3H).
2-182	5.08	519.2	2	0.245	DMSO δ 13.24 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.12 (d, *J* = 8.6, 1H), 7.67 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.58 (d, *J* = 8.1, 1H), 7.43 (d, *J* = 8.2, 1H), 4.33 (s, 4H), 4.05 (m, 6H), 3.83 (m, 4H), 2.91 (m, 1H), 1.77 (m, 2H), 1.56 (m, 2H), 1.20 (t, *J* = 7.1, 3H).
2-183	3.45	576.2	2	0.17	DMSO δ 13.22 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.65 (d, *J* = 7.1, 1H), 7.60 (d, *J* = 8.3, 1H), 7.46 (d, *J* = 7.3, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.58 (m, 4H).
2-184	3.05	355.2	2	-	DMSO δ 8.64 (s, 2H), 8.30 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (s, 1H), 6.74 (s, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.65 (m, 4H), 2.68 (d, *J* = 3.9, 3H).
2-185	4.10	346.2	2	-	DMSO δ 8.62 (s, 2H), 7.85 (d, *J* = 0.8, 1H), 6.94 (s, 2H), 4.17 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 2.38 (d, *J* = 0.5, 3H).
2-186	4.15	422.2	2	0.066	DMSO δ 13.17 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (m, 1H), 7.61 (d, *J* = 7.2, 1H), 7.51 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.39 (d, *J* = 7.2, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.42 (m, 4H), 3.21 (s, 4H).
2-187	4.02	337.2	2	-	DMSO δ 8.74 (s, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.20 (s, 2H), 4.43 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 2.37 (s, 3H).
2-188	4.03	496.2	2	0.003	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.09 (d, *J* = 8.5, 1H), 6.88 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 4.04 (m, 5H), 3.79 (m, 4H), 2.87 (s, 2H), 1.78 (d, *J* = 9.9, 2H), 1.57 (dt, *J* = 12.2, 8.4, 2H), 1.19 (t, *J* = 7.1, 3H).
2-189	3.39	389.2	2	-	DMSO δ 8.65 (s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 6.99 (s, 2H), 4.26 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.83 (d, *J* = 4.8, 3H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-190	3.11	311.2	2	-	$CDCl_3$ δ 8.83 (d, *J* = 1.8, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.44 (s, 1H), 5.43 (s, 2H), 4.10 (dd, *J* = 11.4, 3.4, 2H), 3.84 (m, 1H), 3.67 (t, *J* = 11.5, 2H), 2.49 (s, 3H), 2.15 (m, 2H), 1.90 (m, 2H).
2-191	3.53	425.2	2	0.013	DMSO δ 8.71 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.4, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.96 (s, 1H), 3.83 (d, *J* = 11.1, 2H), 3.73 (m, 4H), 3.33 (m, 2H), 1.66 (m, 4H).
2-192	3.40	439.2	2	0.01	DMSO δ 8.70 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.83 (d, *J* = 8.5, 1H), 6.80 (s, 2H), 4.50 (d, *J* = 4.4, 1H), 4.20 (s, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.33 (m, 1H), 1.75 (m, 4H), 1.42 (m, 2H), 1.18 (m, 2H).
2-193	4.64	510.3	2	-	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.24 (m, 4H), 4.02 (m, 2H), 3.78 (m, 4H), 3.63 (m, 2H), 3.41 (m, 4H), 1.42 (s, 9H).
2-194	3.77	433.3	2	-	DMSO δ 8.66 (s, 2H), 8.50 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.00 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.48 (m, 4H), 3.28 (s, 3H).
2-195	4.52	382.2	2	-	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 6.81 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.92 (d, *J* = 9.5, 2H), 3.77 (m, 4H), 3.46 (t, *J* = 10.8, 2H), 2.93 (m, 1H), 1.91 (d, *J* = 12.5, 2H), 1.69 (m, 2H).
2-196	2.58	473.2	2	0.021	DMSO δ 9.20 (s, 2H), 8.67 (s, 1H), 7.83 (s, 1H), 4.26 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.66 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-197	2.96	497.2	2	-	DMSO δ 13.13 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.81 (d, *J* = 8.6, 1H), 7.69 (d, *J* = 8.5, 1H), 4.28 (m, 4H), 3.81 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.12 (s, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (s, 4H).
2-198	0.37	487.2	2	-	DMSO δ 8.39 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.76 (s, 2H), 5.96 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					3H), 2.56 (m, 4H), 2.11 (s, 3H).
2-199	0.37 と 2.47	488.2	2	-	DMSO δ 8.82 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.31 (q, *J* = 4.9, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.10 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.84 (d, *J* = 4.8, 3H), 2.53 (m, 4H).
2-200	0.36 と 1.99	488.2	2	0.032	DMSO δ 8.24 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 6.67 (s, 2H), 4.17 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.55 (m, 4H), 2.39 (s, 3H).
2-201	0.35 と 2.88	483.2	2	3.3	DMSO δ 9.33 (d, *J* = 2.3, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.56 (dd, *J* = 8.2, 2.2, 1H), 8.13 (d, *J* = 8.2, 1H), 7.86 (s, 1H), 4.28 (s, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.69 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-202	0.36 と 2.75	542.2	2	-	DMSO δ 8.56 (s, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.45 (s, 2H), 4.16 (m, 4H), 3.72 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (m, 4H).
2-203	0.36	473.2	2	-	DMSO δ 8.55 (s, 1H), 7.94 (d, *J* = 5.4, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.07 (s, 1H), 6.97 (d, *J* = 6.9, 1H), 5.97 (s, 2H), 4.26 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-204	0.35	488.2	2	10	DMSO δ 9.11 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.43 (d, *J* = 5.7, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.18 (d, *J* = 5.8, 1H), 4.21 (m, 4H), 3.99 (s, 3H), 3.79 (m, 4H), 3.67 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-205	0.36 と 2.23	491.2	2	-	DMSO δ 8.43 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 7.85 (d, *J* = 12.7, 1H), 7.75 (s, 1H), 6.39 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.11 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.52 (m, 4H).
2-206	3.20	517.2	2	3.7	DMSO δ 9.16 (d, *J* = 1.4, 1H), 8.44 (dd, *J* = 8.1, 2.2, 1H), 8.18 (d, *J* = 8.2, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.73 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.56 (m, 4H).

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
2-207	2.72 と 2.85	522.2	2	0.011	DMSO δ 8.70 (s, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.45 (m, 1H), 4.19 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.71 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.83 (d, *J* = 6.3, 3H), 2.56 (m, 4H).
2-208	0.36 と 2.32	522.2	2	-	DMSO δ 8.15 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 6.76 (s, 2H), 4.15 (m, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).
2-209	2.96 と 3.09	576.2	2	-	DMSO δ 8.56 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.59 (s, 2H), 4.14 (m, 4H), 3.72 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.54 (m, 4H).
2-210	0.37 と 1.70	507.2	2	-	DMSO δ 7.98 (m, 2H), 6.84 (m, 2H), 6.04 (s, 2H), 4.20 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.72 (s, 2H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.53 (m, 4H).
2-211	0.36	522.2	2	-	DMSO δ 8.53 (d, *J* = 5.8, 1H), 8.40 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.20 (d, *J* = 5.9, 1H), 4.14 (m, 4H), 3.86 (s, 3H), 3.73 (m, 6H), 3.12 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.57 (m, 4H).
2-212	2.85	507.2	2	-	MeOD δ 9.13 (s, 2H), 8.02 (s, 1H), 4.30 (m, 4H), 3.85 (dd, *J* = 9.2, 4.5, 4H), 3.82 (s, 2H), 3.27 (m, 4H), 2.86 (s, 3H), 2.77 (s, 3H), 2.71 (m, 4H).
2-213	3.24	531.2	2	-	MeOD δ 8.10 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.84 (d, *J* = 8.4, 1H), 7.56 (d, *J* = 8.2, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.83 (m, 6H), 3.27 (m, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.68 (m, 4H).
2-214	4.16	384.2	2	-	DMSO δ 8.91 (s, 2H), 8.23 (s, 1H), 6.89 (s, 2H), 4.32 (m, 6H), 3.78 (m, 4H), 2.74 (s, 3H), 1.33 (t, *J* = 7.1, 3H).
2-215	0.35	413.2	2	-	DMSO δ 8.90 (s, 2H), 8.27 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.75 (s, 3H).
2-216	3.76	433.2	2	-	DMSO δ 8.91 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 6.92 (s, 2H), 4.29 (s, 4H), 3.79 (s, 4H), 3.45 (m, 4H), 3.25 (s, 3H).
2-217	4.79	355.2	3	-	DMSO δ 8.90 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.77 (s,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					1H), 7.35 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.28 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 2.74 (s, 3H).
2-218	3.53 と 3.76	524.3	2	0.028	DMSO δ 8.75 (s, 2H), 8.38 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.00 (s, 2H), 3.76 (s, 6H), 2.36 (s, 2H), 1.34 (s, 9H), 1.15 (d, *J* = 5.8, 6H).
2-219	0.39	502.2	3	0.003	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 4.02 (s, 2H), 3.76 (m, 4H), 3.34 (m, 2H), 2.84 (s, 3H), 2.53 (m, 2H), 1.20 (d, *J* = 5.8, 6H).
2-220	0.43	488.2	3	0.013	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.65 (s, 2H), 3.18 (m, 4H), 3.04 (q, *J* = 7.4, 2H), 2.51 (m, 4H), 1.20 (t, *J* = 7.4, 3H).
2-221	3.73 と 4.03	516.3	3	0.011	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.22 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.66 (s, 2H), 3.14 (m, 4H), 2.88 (m, 2H), 2.51 (m, 4H), 2.11 (m, 1H), 1.01 (d, *J* = 6.5, 6H).
2-222	4.07	445.1	3	0.082	DMSO δ 8.57 (s, 2H), 8.21 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.63 (s, 2H), 4.03 (s, 4H), 3.61 (s, 2H), 3.56 (m, 4H), 2.89 (m, 4H), 2.76 (m, 4H).
2-223	2.74	342.2	2	-	DMSO δ 8.80 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.60 (s, 1H), 6.79 (s, 2H), 5.43 (s, 1H), 4.83 (t, *J* = 5.2, 1H), 4.07 (d, *J* = 11.5, 1H), 3.95 (d, *J* = 8.9, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.59 (m, 3H), 3.36 (m, 2H), 2.33 (s, 3H).
2-224	3.60	384.2	2	25.4	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.39 (s, 1H), 7.62 (s, 1H), 6.80 (s, 2H), 5.51 (s, 2H), 3.93 (m, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.59 (m, 1H), 3.46 (s, 3H), 3.34 (m, 1H), 2.86 (m, 1H), 2.72 (m, 1H), 2.32 (s, 3H).
2-225	4.23	536.3	3	-	DMSO δ 8.74 (s, 2H), 8.35 (s, 1H), 7.70 (m, 6H), 6.82 (s, 2H), 4.20 (s, 4H), 3.74 (m, 4H), 3.60 (s, 2H), 2.90 (s, 4H), 2.50 (m, 4H).
2-226	0.36	396.3	4	0.077	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.22 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.35 (s, 1H), 2.69 (m,

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					4H), 2.37 (m, 4H).
2-227	3.58	370.2	2	6.09	$CDCl_3$ δ 8.74 (s, 2H), 7.77 (s, 1H), 7.27 (s, 1H), 5.59 (s, 2H), 4.53 (d, *J* = 11.7, 1H), 4.05 (t, *J* = 12.2, 1H), 3.95 (dd, *J* = 11.8, 3.7, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.63 (m, 1H), 2.42 (s, 3H).
2-228	0.35 と 2.84	500.4	3	0.108	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.21 (m, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 2H), 3.38 (s, 2H), 3.19 (dd, *J* = 10.7, 2.3, 2H), 2.96 (d, *J* = 10.0, 2H), 2.85 (s, 3H), 1.99 (m, 2H), 1.66 (q, *J* = 6.1, 2H).
2-229	0.35 と 0.87	411.3	3	0.114	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.40 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.52 (d, *J* = 4.1, 1H), 4.22 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.56 (s, 2H), 3.42 (m, 1H), 2.75 (m, 2H), 2.10 (t, *J* = 9.7, 2H), 1.69 (m, 2H), 1.40 (m, 2H).
2-230	0.34	481.4	3	0.034	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 4.23 (s, 4H), 3.76 (m, 4H), 3.62 (s, 2H), 3.52 (m, 2H), 3.44 (m, 2H), 3.05 (s, 2H), 2.43 (m, 4H), 2.16 (s, 6H).
2-231	0.34	510.4	3	0.085	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.41 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.83 (s, 2H), 5.34 (q, *J* = 6.8, 1H), 4.23 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.64 (s, 2H), 3.45 (m, 4H), 2.49 (m, 2H), 2.41 (m, 2H), 2.02 (s, 3H), 1.28 (d, *J* = 6.7, 3H).
2-232	0.42 と 3.03	524.2 と 424.2	2	-	MeOD δ 8.80 (s, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.54 (m, 2H), 4.31 (s, 4H), 3.85 (s, 4H), 3.40 (s, 4H), 2.52 (s, 4H), 1.54 (s, 6H), 1.42 (s, 9H).
2-233	2.40 と 2.87	502.2	3	-	DMSO δ 8.80 (s, 2H), 8.44 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.86 (s, 2H), 4.25 (m, 4H), 3.79 (m, 6H), 3.59 (s, 3H), 2.87 (m, 3H), 2.72 (m, 2H), 2.28 (s, 3H), 1.91 (m, 2H), 1.54 (m, 2H).
2-234	0.39	468.2	3	-	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.77 (s, 1H), 6.85 (s, 2H), 4.85 (d, *J* = 7.0, 1H), 4.40 (m, 1H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 4H),

化合物番号	R_t	$[M+1]^+$	方法	PI3Kα IC50 (μM)	^{1}H NMR (300 MHz; δ (ppm), J (Hz))
					3.64 (s, 2H), 3.44 (m, 4H), 2.40 (m, 4H), 1.16 (d, *J* = 6.5, 3H).
2-235	0.41 と 2.71	488.2	3	-	DMSO δ 8.76 (s, 2H), 8.42 (s, 1H), 7.76 (s, 1H), 6.84 (s, 2H), 4.23 (m, 4H), 3.78 (m, 6H), 3.34 (m, 4H), 2.89 (s, 3H), 2.73 (m, 4H), 1.79 (m, 2H).
2-236	0.41	424.2	3	-	MeOD δ 8.71 (s, 2H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 4.20 (m, 4H), 3.75 (m, 4H), 3.21 (s, 2H), 2.73 (m, 4H), 2.50 (m, 4H), 1.39 (s, 6H).
2-237	4.70	407.1	5	-	DMSO δ 13.29 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 7.63 (m, 2H), 7.47 (m, 1H), 4.42 (q, *J* = 7.1, 2H), 4.28 (m, 4H), 3.82 (m, 4H), 2.64 (s, 3H), 1.40 (t, *J* = 7.1, 3H).
2-238	4.07	379.1	5	-	
2-239	3.92	349.1	5	-	
2-240	3.65	423.2	5	-	
2-241	4.34	486.3	5	-	
2-242	0.40 と 3.01	502.3	3	0.016	DMSO δ 8.77 (s, 2H), 8.37 (s, 1H), 7.72 (s, 1H), 6.82 (s, 2H), 4.25 (s, 4H), 3.77 (m, 4H), 3.07 (s, 4H), 2.84 (s, 3H), 2.54 (m, 4H), 1.47 (s, 6H).
2-243	2.97	555.1	2	-	DMSO δ 8.89 (d, *J* = 10.8, 2H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.54 (dd, *J* = 8.5, 6.5, 4H), 7.34 (d, *J* = 8.9, 2H), 4.27 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 3.49 (m, 4H), 2.50 (s, 3H), 2.31 (m, 4H), 2.19 (s, 3H).
2-244	4.58	473.4	2	0.144	DMSO δ 9.22 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, *J* = 8.6, 2H), 7.88 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.57 (m, 5H), 7.41 (s, 1H), 4.24 (m, 4H), 3.78 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).
2-245	5.33	487.3	2	-	DMSO δ 9.14 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.02 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.90 (d, *J* = 8.7, 2H), 7.58 (m, 5H), 7.36 (s, 1H), 4.27 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.78 (m, 4H), 2.50 (s, 3H).

表５：上述の細胞アッセイ手法で試験した、実施例のいくつかの代表的化合物のＡＫＴリン酸化阻害のＩＣ５０（μＭ）

化合物番号	p-AKT 細胞	化合物番号	p-AKT 細胞
2-01	0.132	**2-171**	0.379
2-10	0.048	**2-172**	0.149
2-13	0.714	**2-175**	0.469
2-16	0.503	**2-186**	0.281
2-17	0.391	**2-188**	0.060
2-50	0.008	**2-191**	0.034
2-66	0.014	**2-192**	0.070
2-67	0.198	**2-196**	0.134
2-74	0.037	**2-219**	0.244
2-75	0.077	**2-220**	0.098
2-79	0.042	**2-221**	0.135
2-119	0.087	**2-222**	0.095
2-142	0.116		
2-154	1.05		
2-164	0.034		

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	*31/551*	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61K	31/551	
A61P	*3/00*	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	3/00	
A61P	*5/00*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*7/04*	*(2006.01)*	A61P	5/00	
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	7/04	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*13/08*	*(2006.01)*	A61P	9/10	１０１
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	13/08	
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*19/08*	*(2006.01)*	A61P	17/06	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	19/08	
A61P	*31/04*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*31/12*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*31/18*	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	31/12	
A61P	*35/02*	*(2006.01)*	A61P	31/18	
A61P	*37/02*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	35/02	
A61P	*37/08*	*(2006.01)*	A61P	37/02	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61P	37/06	
C07B	*61/00*	*(2006.01)*	A61P	37/08	
			A61P	43/00	１１１
			C07B	61/00	３００

(74)代理人 100087468
弁理士 村瀬 一美
(72)発明者 パストル フェルナンデス, ホアキン
スペイン国 マドリッド エー２８０２９, メルチョル フェルナンデス, アルマグロ ３, セントロ ナシオナル デ インベスティガシオネス オンコロヒカス（セエネイオ）
(72)発明者 マルティネス ゴンサレス, ソニア
スペイン国 マドリッド エー２８０２９, メルチョル フェルナンデス, アルマグロ ３, セントロ ナシオナル デ インベスティガシオネス オンコロヒカス（セエネイオ）
(72)発明者 オイアルサバル サンタマリナ, フレン
スペイン国 マドリッド エー２８０２９, メルチョル フェルナンデス, アルマグロ ３, セントロ ナシオナル デ インベスティガシオネス オンコロヒカス（セエネイオ）

審査官 深谷 良範

(56)参考文献 国際公開第２００４／０７２０８１（WO，A１）
国際公開第２００４／０７２０８０（WO，A１）
特表２００４－５２８２９５（ＪＰ，A）
特表２００６－５０７２５３（ＪＰ，A）

特表２００９－５０７８４３（ＪＰ，Ａ）
特表２００５－５３０７３９（ＪＰ，Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl.，ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ，Ａ６１Ｋ
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）