

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6535430号
(P6535430)

(45) 発行日 令和1年6月26日(2019.6.26)

(24) 登録日 令和1年6月7日(2019.6.7)

(51) Int. Cl.

F 1

C 0 7 D 4 7 1 / 0 4	(2006. 01)	C O 7 D 4 7 1 / 0 4	1 1 7 Z
A 6 1 P 4 3 / 0 0	(2006. 01)	A 6 1 P 4 3 / 0 0	1 1 1
A 6 1 P 3 5 / 0 0	(2006. 01)	A 6 1 P 3 5 / 0 0	
A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 1 9	
A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7	(2006. 01)	A 6 1 K 3 1 / 5 3 7 7	

請求項の数 16 (全 663 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2015-534689 (P2015-534689)
 (86) (22) 出願日 平成25年9月27日 (2013. 9. 27)
 (65) 公表番号 特表2015-533822 (P2015-533822A)
 (43) 公表日 平成27年11月26日 (2015. 11. 26)
 (86) 国際出願番号 PCT/US2013/062085
 (87) 国際公開番号 W02014/052699
 (87) 国際公開日 平成26年4月3日 (2014. 4. 3)
 審査請求日 平成28年9月27日 (2016. 9. 27)
 (31) 優先権主張番号 61/707, 340
 (32) 優先日 平成24年9月28日 (2012. 9. 28)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)
 (31) 優先権主張番号 61/781, 364
 (32) 優先日 平成25年3月14日 (2013. 3. 14)
 (33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 515085819
 イグニタ、インク。
 アメリカ合衆国、9 2 1 2 1 カリフォル
 ニア州、サン ディエゴ、1 1 1 1 1 フ
 リントコート アベニュー
 (73) 特許権者 511085460
 キャンサー・リサーチ・テクノロジー・リ
 ミテッド
 イギリス国、イーシー1ブイ・4エイディ
 ー ロンドン、セント・ジョン・ストリー
 ト 4 0 7, エンジェル・ビルディング
 (74) 代理人 100104411
 弁理士 矢口 太郎

最終頁に続く

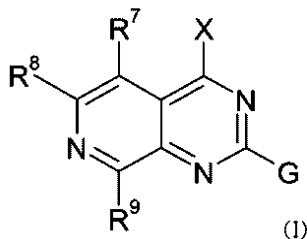
(54) 【発明の名称】 非定型プロテインキナーゼCのアザキナゾリン阻害薬

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項1】

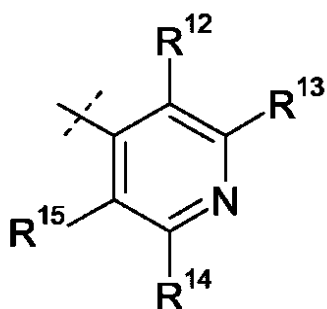
式(I)

【化1】



の化合物またはその塩形態であって、
 式中、Gは式

【化2】



10

の基であり；

Xは、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれ；

R^7 は、 C_{3-6} シクロアルキル、および $-OR^{20}$ から選ばれ；

R^8 はHであり；

R^9 はHであり；

R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} 、 R^{15} は、H、1～13個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{19} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOH)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOR^{26})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$ 、 $-C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=S)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-SP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-SP(=O)(OR^{20})$

20

30

40

50

(OR²⁰)、-SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)、-P(=O)R⁷⁸R⁷⁸、
-P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、-P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)
および -P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰) から独立して選ばれ；または

R¹² および R¹³、並びに R¹⁴ および R¹⁵ は、それらと連結している原子と共に、
1 ~ 11 個の R¹⁹ により選択的に置換された C₆₋₁₁ アリール、1 ~ 21 個の R¹⁹
により選択的に置換された C₃₋₁₁ シクロアルキル、1 ~ 28 個の R¹⁹ により選択
的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、または 1 ~ 15 個の R¹⁹ により選択
的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリールを形成することができ；

R¹⁹ は、各出現時に、1 ~ 13 個の R³⁹ により選択的に置換された C₁₋₆ アルキ
ル、1 ~ 11 個の R³⁹ により選択的に置換された C₂₋₆ アルケニル、1 ~ 9 個の R³⁹
により選択的に置換された C₂₋₆ アルキニル、1 ~ 11 個の R³⁹ により選択的に置
換された C₆₋₁₁ アリール、1 ~ 19 個の R³⁹ により選択的に置換された C₇₋₁₆
アリールアルキル、1 ~ 21 個の R³⁹ により選択的に置換された C₃₋₁₁ シクロアル
キル、1 ~ 32 個の R³⁹ により選択的に置換された C₄₋₁₇ シクロアルキルアルキル、
1 ~ 28 個の R³⁹ により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~
40 個の R³⁹ により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1
~ 15 個の R³⁹ により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリール、1 ~ 27 個の R³⁹
により選択的に置換された 6 ~ 21 員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、
-C(=O)R³⁰、-C(=O)OR³⁰、-C(=O)NR³²R³³、-C(=O)
)C(=O)R³⁰、-C(=NR³⁵)R³⁰、-C(=NR³⁵)NR³²R³³、
-C(=NOH)NR³²R³³、-C(=NOR³⁶)R³⁰、-C(=NNR³²R³³)R³⁰、-C(=NNR³⁴C(=O)R³¹)R³⁰、-C(=NNR³⁴C(=O)OR³¹)R³⁰、-C(=S)NR³²R³³、-NC、-NO₂、-NR³²
R³³、-NR³⁴NR³²R³³、-N=NR³⁴、=NR³⁰、=NOR³⁰、-N
R³⁴OR³⁶、-NR³⁴C(=O)R³⁰、-NR³⁴C(=O)C(=O)R³⁰
、-NR³⁴C(=O)OR³¹、-NR³⁴C(=O)C(=O)OR³¹、-NR³⁴
C(=O)NR³²R³³、-NR³⁴C(=O)NR³⁴C(=O)R³⁰、-NR³⁴
C(=O)NR³⁴C(=O)OR³⁰、-NR³⁴C(=NR³⁵)NR³²R³³
、-NR³⁴C(=O)C(=O)NR³²R³³、-NR³⁴C(=S)R³⁰、-
NR³⁴C(=S)OR³⁰、-NR³⁴C(=S)NR³²R³³、-NR³⁴S(=O)
R⁷⁸、-NR³⁴P(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³)、-NR³⁴P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰)、-NR³⁴P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰)、-O
R³⁰、=O、-OCN、-OC(=O)R³⁰、-OC(=O)NR³²R³³、-O
C(=O)OR³⁰、-OC(=NR³⁵)NR³²R³³、-OS(=O)R³⁰、-
OS(=O)₂R³⁰、-OS(=O)₂OR³⁰、-OS(=O)₂NR³²R³³、
-OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸、-OP(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³)、
-OP(=O)(OR³⁰)(OR³⁰)、-OP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰)、
-Si(R³⁴)₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR³⁰、-S(=O)₂OR³⁰
、-SO₃R³⁷、-S(=O)₂NR³²R³³、-S(=O)NR³²R³³、-S
P(=O)R⁷⁸R⁷⁸、-SP(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³)、-S
P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰)、-SP(=O)(SR³⁰)(SR³⁰)、-P
(=O)R⁷⁸R⁷⁸、-P(=O)(NR³²R³³)(NR³²R³³)、-P(=O)(OR³⁰)(OR³⁰)
および -P(=O)(SR³⁰)(SR³⁰) から独立して選ばれ；

R²⁰、R²¹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R³⁰、R³¹、R³⁴、R³⁵
、R³⁶ および R³⁷ は、各出現時に、H、1 ~ 13 個の R⁴⁹ により選択的に置換され
た C₁₋₆ アルキル、1 ~ 11 個の R⁴⁹ により選択的に置換された C₂₋₆ アルケニル
、1 ~ 9 個の R⁴⁹ により選択的に置換された C₂₋₆ アルキニル、1 ~ 11 個の R⁴⁹
により選択的に置換された C₆₋₁₁ アリール、1 ~ 19 個の R⁴⁹ により選択的に置換

10

20

30

40

50

された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{49} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{49} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{49} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{49} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリーール、および1~27個の R^{49} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれ；

R^{28} は、各出現時に、1~13個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-10} アルキル、1~11個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-10} アルケニル、1~9個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{49} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{49} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{49} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、および1~27個の R^{49} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれ；

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、H、1~13個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{59} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{59} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{59} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{59} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{59} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{59} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{59} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリーール、および1~27個の R^{59} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{22} および R^{23} ならびに/または R^{32} および R^{33} は、それらが結合している窒素原子と共に、1~28個の R^{69} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、または1~15個の R^{69} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリーールを形成してもよく；

R^{39} 、 R^{49} 、 R^{59} および R^{69} は、各出現時に、1~13個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{79} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{79} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{79} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリーール、1~27個の R^{79} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリーールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{70} 、-C(=O)OR 70 、-C(=O)NR 72 R 73 、-C(=O)C(=O) R^{70} 、-C(=NR 75) R^{70} 、-C(=NR 75)NR 72 R 73 、-C(=NOH)NR 72 R 73 、-C(=NOR 76) R^{70} 、-C(=NNR 72 R 73) R^{70} 、-C(=NNR 74 C(=O) R^{71}) R^{70} 、-C(=S)NR 72 R 73 、-NC、-NO $_2$ 、-NR 72 R 73 、-NR 74 NR 72 R 73 、-N=NR 74 、=NR 70 、=NOR 70 、-NR 74 OR 76 、-NR 74 C(=O) R^{70} 、-NR 74 C(=O)C(=O) R^{70} 、-NR 74 C(=O)OR 71 、-NR 74 C(=O)C(=O)OR 71 、-NR 74 C(=O)NR 72 R 73 、-NR 74 C(=O)NR

10

20

30

40

50

$R^{74}C(=O)R^{70}$ 、 $-NR^{74}C(=O)NR^{74}C(=O)OR^{70}$ 、 $-NR^{74}C(=O)NR^{75}NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}C(=O)C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}C(=S)R^{70}$ 、 $-NR^{74}C(=S)OR^{70}$ 、 $-NR^{74}C(=S)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$ 、 $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{74}P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$ 、 $-NR^{74}P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-NR^{74}P(=O)(SR^{70})(SR^{70})$ 、 $-OR^{70}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{70}$ 、 $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-OC(=O)OR^{70}$ 、 $-OC(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$ 、 $-OS(=O)R^{70}$ 、 $-OS(=O)_2R^{70}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{72}R^{73}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$ 、 $-OP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-OP(=O)(SR^{70})(SR^{70})$ 、 $-Si(R^{74})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{70}$ 、 $-S(=O)_2OR^{70}$ 、 $-SO_3R^{77}$ 、 $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$ 、 $-S(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-SP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-SP(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$ 、 $-SP(=O)(OR^{70})(OR^{70})$ 、 $-SP(=O)(SR^{70})(SR^{70})$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{72}R^{73})(NR^{72}R^{73})$ 、 $-P(=O)(OR^{70})(OR^{70})$ および $-P(=O)(SR^{70})(SR^{70})$ から独立して選ばれ；

R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、H、1~13個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{89} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{89} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{89} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{89} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{89} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{89} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{89} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、および1~27個の R^{89} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1~13個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{99} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{99} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{99} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{99} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{99} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{99} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{99} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{99} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{99} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、および1~27個の R^{99} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または、任意の R^{72} および R^{73} は、それらが結合している窒素原子と共に、1~28個の R^{109} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、または1~15個の R^{109} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{78} は、各出現時に、1~13個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{89} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{89} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{89} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{89} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{89} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~

10

20

30

40

50

40個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、および1~27個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合した任意の2個の $R^{7,8}$ は、それらと連結しているリン原子と共に、1~6個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；

$R^{7,9}$ 、 $R^{8,9}$ 、 $R^{9,9}$ および $R^{10,9}$ は、各出現時に、1~13個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~27個の $R^{11,9}$ により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{11,0}$ 、 $-C(=O)OR^{11,0}$ 、 $-C(=O)NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{11,0}$ 、 $-C(=NR^{11,5})R^{11,0}$ 、 $-C(=NR^{11,5})NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-C(=NOH)NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-C(=NOR^{11,6})R^{11,0}$ 、 $-C(=NNR^{11,2}R^{11,3})R^{11,0}$ 、 $-C(=NNR^{11,4}C(=O)R^{11,1})R^{11,0}$ 、 $-C(=NNR^{11,4}C(=O)OR^{11,1})R^{11,0}$ 、 $-C(=S)NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-NR^{11,4}NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-N=NR^{11,4}$ 、 $=NR^{11,0}$ 、 $=NOR^{11,0}$ 、 $-NR^{11,4}OR^{11,6}$ 、 $-NR^{11,4}C(=O)R^{11,0}$ 、 $-NR^{11,4}C(=O)C(=O)R^{11,0}$ 、 $-NR^{11,4}C(=O)OR^{11,1}$ 、 $-NR^{11,4}C(=O)NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-NR^{11,4}C(=O)NR^{11,4}C(=O)R^{11,0}$ 、 $-NR^{11,4}C(=O)NR^{11,4}C(=O)OR^{11,0}$ 、 $-NR^{11,4}C(=NR^{11,5})NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-NR^{11,4}C(=O)C(=O)NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-NR^{11,4}C(=S)OR^{11,0}$ 、 $-NR^{11,4}C(=S)NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-NR^{11,4}S(=O)_2R^{11,1}$ 、 $-NR^{11,4}S(=O)_2NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-NR^{11,4}P(=O)R^{11,8}R^{11,8}$ 、 $-NR^{11,4}P(=O)(NR^{11,2}R^{11,3})R^{11,3}$ 、 $-NR^{11,4}P(=O)(OR^{11,0})(OR^{11,0})$ 、 $-NR^{11,4}P(=O)(SR^{11,0})(SR^{11,0})$ 、 $-OR^{11,0}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{11,0}$ 、 $-OC(=O)NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-OC(=O)OR^{11,0}$ 、 $-OC(=NR^{11,5})NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-OS(=O)R^{11,0}$ 、 $-OS(=O)_2R^{11,0}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{11,0}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-OP(=O)R^{11,8}R^{11,8}$ 、 $-OP(=O)(NR^{11,2}R^{11,3})(NR^{11,2}R^{11,3})$ 、 $-OP(=O)(OR^{11,0})(OR^{11,0})$ 、 $-OP(=O)(SR^{11,0})(SR^{11,0})$ 、 $-Si(R^{11,4})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{11,0}$ 、 $-S(=O)_2OR^{11,0}$ 、 $-S(=O)_2NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-S(=O)NR^{11,2}R^{11,3}$ 、 $-SP(=O)R^{11,8}R^{11,8}$ 、 $-SP(=O)(NR^{11,2}R^{11,3})(NR^{11,2}R^{11,3})$ 、 $-SP(=O)(OR^{11,0})(OR^{11,0})$ 、 $-SP(=O)(SR^{11,0})(SR^{11,0})$ 、 $-P(=O)R^{11,8}R^{11,8}$ 、 $-P(=O)(NR^{11,2}R^{11,3})(NR^{11,2}R^{11,3})$ 、 $-P(=O)(OR^{11,0})(OR^{11,0})$ および $-P(=O)(SR^{11,0})(SR^{11,0})$ から独立して選ばれ；

$R^{11,0}$ 、 $R^{11,1}$ 、 $R^{11,4}$ 、 $R^{11,5}$ および $R^{11,6}$ は、各出現時に、H、1~13個の $R^{12,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の $R^{12,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の $R^{12,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の $R^{12,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリ

10

20

30

40

50

ール、1～19個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{129} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{129} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{129} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{129} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、および1～27個の R^{129} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ；

R^{112} および R^{113} は、各出現時に、H、1～13個の R^{139} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{139} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{139} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{139} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～19個の R^{139} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{139} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{139} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{139} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{139} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{139} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、および1～27個の R^{139} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ；または、任意の R^{112} および R^{113} は、それらが結合している窒素原子と共に、1～28個の R^{149} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～15個の R^{149} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成してもよく；

R^{118} は、各出現時に、1～13個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～19個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{129} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{129} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{129} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{129} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、および1～27個の R^{129} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ；

R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、1～13個の R^{159} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{159} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{159} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{159} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～19個の R^{159} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{159} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{159} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{159} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{159} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{159} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、1～27個の R^{159} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{150} 、-C(=O)OR 150 、-C(=O)NR 152 R 153 、-C(=O)C(=O)R 150 、-C(=NR 155)R 150 、-C(=NR 155)NR 152 R 153 、-C(=NOH)NR 152 R 153 、-C(=NOR 156)R 150 、-C(=NNR 152 R 153)R 150 、-C(=NNR 154 C(=O)R 151)R 150 、-C(=NNR 154 C(=O)OR 151)R 150 、-C(=S)NR 152 R 153 、-NC、-NO $_2$ 、-NR 152 R 153 、-NR 154 NR 152 R 153 、-N=NR 154 、=NR 150 、=NOR 150 、-NR 154 OR 156 、-NR 154 C(

10

20

30

40

50

$= O) R^{150}$ 、 $- NR^{154} C (= O) C (= O) R^{150}$ 、 $- NR^{154} C (= O) OR^{151}$ 、 $- NR^{154} C (= O) C (= O) OR^{151}$ 、 $- NR^{154} C (= O) NR^{152} R^{153}$ 、 $- NR^{154} C (= O) NR^{154} C (= O) R^{150}$ 、 $- NR^{154} C (= O) NR^{154} C (= O) OR^{150}$ 、 $- NR^{154} C (= NR^{155}) NR^{152} R^{153}$ 、 $- NR^{154} C (= O) C (= O) NR^{152} R^{153}$ 、 $- NR^{154} C (= S) R^{150}$ 、 $- NR^{154} C (= S) OR^{150}$ 、 $- NR^{154} C (= S) NR^{152} R^{153}$ 、 $- NR^{154} S (= O)_2 R^{151}$ 、 $- NR^{154} S (= O)_2 NR^{152} R^{153}$ 、 $- NR^{154} P (= O) R^{158} R^{158}$ 、 $- NR^{154} P (= O) (NR^{152} R^{153}) (NR^{152} R^{153})$ 、 $- NR^{154} P (= O) (OR^{150}) (OR^{150})$ 、 $- NR^{154} P (= O) (SR^{150}) (SR^{150})$ 、 $- OR^{150}$ 、 $= O$ 、 $- OCN$ 、 $- OC (= O) R^{150}$ 、 $- OC (= O) NR^{152} R^{153}$ 、 $- OC (= O) OR^{150}$ 、 $- OC (= NR^{155}) NR^{152} R^{153}$ 、 $- OS (= O) R^{150}$ 、 $- OS (= O)_2 R^{150}$ 、 $- OS (= O)_2 OR^{150}$ 、 $- OS (= O)_2 NR^{152} R^{153}$ 、 $- OP (= O) R^{158} R^{158}$ 、 $- OP (= O) (NR^{152} R^{153}) (NR^{152} R^{153})$ 、 $- OP (= O) (OR^{150}) (OR^{150})$ 、 $- OP (= O) (SR^{150}) (SR^{150})$ 、 $- Si (R^{154})_3$ 、 $- SCN$ 、 $= S$ 、 $- S (= O)_n R^{150}$ 、 $- S (= O)_2 OR^{150}$ 、 $- S (= O)_2 NR^{152} R^{153}$ 、 $- S (= O) NR^{152} R^{153}$ 、 $- SP (= O) R^{158} R^{158}$ 、 $- SP (= O) (NR^{152} R^{153}) (NR^{152} R^{153})$ 、 $- SP (= O) (OR^{150}) (OR^{150})$ 、 $- SP (= O) (SR^{150}) (SR^{150})$ 、 $- P (= O) R^{158} R^{158}$ 、 $- P (= O) (NR^{152} R^{153}) (NR^{152} R^{153})$ 、 $- P (= O) (OR^{150}) (OR^{150})$ および $- P (= O) (SR^{150}) (SR^{150})$ から独立して選ばれ；

R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} および R^{156} は、各出現時に、H、1～13個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{169} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{169} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{169} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{169} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{169} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{169} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{169} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{152} および R^{153} は、各出現時に、H、1～13個の R^{179} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{179} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{179} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{179} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{179} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{179} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{179} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{179} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{179} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{179} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{179} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または、任意の R^{152} および R^{153} は、それらが結合している窒素原子と共に、1～28個の R^{189} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の R^{189} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{158} は、各出現時に、1～13個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個

の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{169} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{169} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{169} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{169} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{169} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{169} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、および1~27個の R^{169} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ;

R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、1~13個の R^{199} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{199} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{199} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{199} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{199} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{199} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{199} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{199} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{199} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{199} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~27個の R^{199} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{190} 、
 -C(=O)OR 190 、-C(=O)NR 192 R 193 、-C(=O)C(=O)R 190 、
 -C(=NR 195)R 190 、-C(=NR 195)NR 192 R 193 、
 C(=NOH)NR 192 R 193 、-C(=NOR 196)R 190 、-C(=NNR 192 R 193)R 190 、
 -C(=NNR 194 C(=O)R 191)R 190 、-C(=NNR 194 C(=O)OR 191)R 190 、
 -C(=S)NR 192 R 193 、
 -NC、-NO $_2$ 、-NR 192 R 193 、-NR 194 NR 192 R 193 、-N=NR 194 、
 =NR 190 、=NOR 190 、-NR 194 OR 196 、-NR 194 C(=O)R 190 、
 -NR 194 C(=O)C(=O)R 190 、-NR 194 C(=O)OR 191 、
 -NR 194 C(=O)C(=O)OR 191 、-NR 194 C(=O)NR 192 R 193 、
 -NR 194 C(=O)NR 194 C(=O)R 190 、-NR 194 C(=O)NR 194 C(=O)OR 190 、
 -NR 194 C(=NR 195)NR 192 R 193 、
 -NR 194 C(=O)C(=O)NR 192 R 193 、-NR 194 C(=S)R 190 、
 -NR 194 C(=S)OR 190 、-NR 194 C(=S)NR 192 R 193 、
 -NR 194 S(=O) $_2$ R 191 、-NR 194 S(=O) $_2$ NR 192 R 193 、
 -NR 194 P(=O)R 198 R 198 、-NR 194 P(=O)(NR 192 R 193)(NR 192 R 193)、
 -NR 194 P(=O)(OR 190)(OR 190)、
 -NR 194 P(=O)(SR 190)(SR 190)、-OR 190 、
 O、-OCN、-OC(=O)R 190 、-OC(=O)NR 192 R 193 、-OC(=O)OR 190 、
 -OC(=NR 195)NR 192 R 193 、-OS(=O)R 190 、
 -OS(=O) $_2$ R 190 、-OS(=O) $_2$ OR 190 、-OS(=O) $_2$ NR 192 R 193 、
 -OP(=O)R 198 R 198 、-OP(=O)(NR 192 R 193)(NR 192 R 193)、
 -OP(=O)(OR 190)(OR 190)、-OP(=O)(SR 190)(SR 190)、
 -Si(R 194) $_3$ 、-SCN、=S、-S(=O) $_n$ R 190 、
 -S(=O) $_2$ OR 190 、-S(=O) $_2$ NR 192 R 193 、-S(=O)NR 192 R 193 、
 -SP(=O)R 198 R 198 、-SP(=O)(NR 192 R 193)(NR 192 R 193)、
 -SP(=O)(OR 190)(OR 190)、-SP(=O)(SR 190)(SR 190)、
 -P(=O)R 198 R 198 、-P(=O)(NR 192 R 193)(NR 192 R 193)、
 -P(=O)(OR 190)(OR 190) および -P(=O)(SR 190)(SR 190) から独立して選ばれ;

10

20

30

40

50

R^{190} 、 R^{191} 、 R^{194} 、 R^{195} および R^{196} は、各出現時に、H、1～13個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{209} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{209} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{209} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{209} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{209} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～13個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{219} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{219} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{219} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{219} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{219} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{219} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{219} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{219} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{219} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{219} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または、任意の R^{192} および R^{193} は、それらが結合している窒素原子と共に、1～28個の R^{229} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～15個の R^{229} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{198} は、各出現時に、1～13個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{209} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{209} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{209} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{209} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{209} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～13個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{3-11} シクロアルキル、 C_{4-17} シクロアルキルアルキル、3～15員ヘテロシクロアルキル、4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、5～15員ヘテロアリール、6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{230}$ 、 $-C(=O)OR^{230}$ 、 $-C(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{230}$ 、 $-C(=NR^{230})R^{230}$ 、 $-C(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$ 、 $-C(=NOH)NR^{230}R^{230}$ 、 $-C(=NOR^{230})R^{230}$ 、 $-C(=NNR^{230}R^{230})R^{230}$ 、 $-C(=NNR^{230}C(=O)OR^{230})R^{230}$ 、 $-C(=S)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}NR^{230}R^{230}$ 、 $-N=NR^{230}$ 、 $=NR^{230}$ 、 $=NOR^{230}$ 、 $-NR^{230}OR^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)C(=O)R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)OR^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)C($

10

20

30

40

50

$= O) OR^{230}$ 、 $- NR^{230} C(=O) NR^{230} R^{230}$ 、 $- NR^{230} C(=O)$
 $) NR^{230} C(=O) R^{230}$ 、 $- NR^{230} C(=O) NR^{230} C(=O) OR^{230}$
 30 、 $- NR^{230} C(=NR^{230}) NR^{230} R^{230}$ 、 $- NR^{230} C(=O) C$
 $(=O) NR^{230} R^{230}$ 、 $- NR^{230} C(=S) R^{230}$ 、 $- NR^{230} C(=S$
 $) OR^{230}$ 、 $- NR^{230} C(=S) NR^{230} R^{230}$ 、 $- NR^{230} S(=O)_2$
 R^{230} 、 $- NR^{230} S(=O)_2 NR^{230} R^{230}$ 、 $- NR^{230} P(=O) R^{230}$
 $^{31} R^{230}$ 、 $- NR^{230} P(=O) (NR^{230} R^{230}) (NR^{230} R^{230})$
 $、 - NR^{230} P(=O) (OR^{230}) (OR^{230})$ 、 $- NR^{230} P(=O) (S$
 $R^{230}) (SR^{230})$ 、 $- OR^{230}$ 、 $= O$ 、 $- OCN$ 、 $- OC(=O) R^{230}$ 、
 $- OC(=O) NR^{230} R^{230}$ 、 $- OC(=O) OR^{230}$ 、 $- OC(=NR^{230}$
 $) NR^{230} R^{230}$ 、 $- OS(=O) R^{230}$ 、 $- OS(=O)_2 R^{230}$ 、 $- OS($
 $=O)_2 OR^{230}$ 、 $- OS(=O)_2 NR^{230} R^{230}$ 、 $- OP(=O) R^{230}$
 $^{31} R^{230}$ 、 $- OP(=O) (NR^{230} R^{230}) (NR^{230} R^{230})$ 、 $- OP(=O$
 $) (OR^{230}) (OR^{230})$ 、 $- OP(=O) (SR^{230}) (SR^{230})$ 、 $- S$
 $i(R^{230})_3$ 、 $- SCN$ 、 $= S$ 、 $- S(=O)_n R^{230}$ 、 $- S(=O)_2 OR^{230}$
 30 、 $- SO_3 R^{230}$ 、 $- S(=O)_2 NR^{230} R^{230}$ 、 $- S(=O) NR^{230} R$
 230 、 $- SP(=O) R^{230}$
 $^{31} R^{230}$ 、 $- SP(=O) (NR^{230} R^{230}) (NR^{230} R^{230})$ 、 $- SP(=O) (OR^{230}) (OR^{230})$ 、 $- SP(=O) (SR^{230}) (SR^{230})$ 、 $- P(=O) R^{230}$
 $^{31} R^{230}$ 、 $- P(=O) (NR^{230} R^{230}) (NR^{230} R^{230})$ 、 $- P(=O) (OR^{230}) (OR^{230})$ およ
 $び - P(=O) (SR^{230}) (SR^{230})$ から独立して選ばれ；

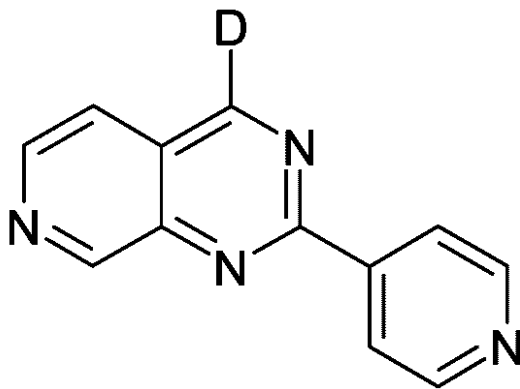
R^{230} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} - ハロアルキルから独立して選ばれ；

R^{231} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} - ハロアルキルから独立して選ばれ；

n は、各出現時に、0、1および2から独立して選ばれ；

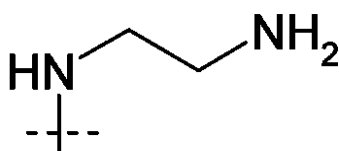
ただし、前記化合物は、

【化3】



またはその塩形態ではなく、式中、Dは、Hもしくは

【化4】



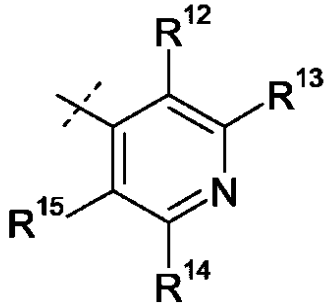
である、化合物またはその塩形態。

【請求項2】

請求項1記載の化合物において、Xは、1～6個の R^{19} により選択的に置換されたピペリジニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換されたピペラジニル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【請求項3】

請求項1及び2のいずれか記載の化合物において、Gは、式【化5】



10

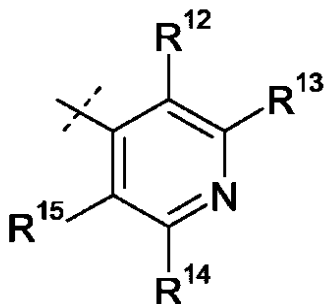
の基であり、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} 、ならびに/もしくは R^{14} および R^{15} のどちらかまたは両方とも、それらと連結している原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、または1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

20

30

【請求項4】

請求項1～3のいずれか記載の化合物において、Gは式【化6】



40

の基であり、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している原子と共に、1個の R^{19} により選択的に置換されたピロリル環を形成することができるものである化合物。

【請求項5】

請求項1～4のいずれか記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換

50

された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{3,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{3,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{3,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{3,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の $R^{3,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の $R^{3,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{3,0}$ 、 $-C(=O)OR^{3,0}$ 、 $-C(=O)NR^{3,2}R^{3,3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{3,2}R^{3,3}$ 、 $-NR^{3,4}C(=O)R^{3,0}$ 、 $-NR^{3,4}C(=O)NR^{3,2}R^{3,3}$ 、 $-NR^{3,4}S(=O)_2R^{3,1}$ 、 $-NR^{3,4}S(=O)_2NR^{3,2}R^{3,3}$ 、 $-OR^{3,0}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{3,0}$ 、 $-OC(=O)NR^{3,2}R^{3,3}$ 、 $-Si(R^{3,4})_3$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{3,0}$ および $-S(=O)_2NR^{3,2}R^{3,3}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【請求項6】

請求項1～5のいずれか記載の化合物において、 $R^{2,0}$ 、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ 、 $R^{2,7}$ 、 $R^{3,0}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 、 $R^{3,6}$ および $R^{3,7}$ は、各出現時に、 H 、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたベンジル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【請求項7】

請求項1～6のいずれか記載の化合物において、 $R^{3,9}$ 、 $R^{4,9}$ 、 $R^{5,9}$ および $R^{6,9}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{7,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{7,9}$ により選択的に置換されたベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-OR^{7,0}$ および $-S(=O)_nR^{7,0}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【請求項8】

請求項1～7のいずれか記載の化合物において、 $R^{7,0}$ 、 $R^{7,1}$ 、 $R^{7,4}$ 、 $R^{7,5}$ 、 $R^{7,6}$ および $R^{7,7}$ は、各出現時に、 H 、および1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【請求項9】

請求項1記載の化合物において、 X は、 $-NH$ (1～6個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH$ (炭素原子および1もしくは2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (炭素原子および1もしくは2個の窒素原子から成る6～10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、および炭素原子および1もしくは2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、前記ヘテロシクロアルキルは、1～6個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{3,0}$ 、 $-C(=O)NR^{3,2}R^{3,3}$ 、 $-NR^{3,2}R^{3,3}$ 、 $-NR^{3,4}C(=O)R^{3,0}$ および $-OR^{3,0}$ から選ばれた1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

30

【請求項10】

請求項1記載の化合物において、 R^7 は、シクロプロピルおよび $-O(CH_3)$ から選ばれる化合物。

40

【請求項11】

化合物またはその塩であって、

2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン；

2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン；

50

4 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - N , N - ジメチル - ベンズアミ
ド ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - ((S) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) -
ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - (3 , 4 , 6 -
トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

(+ / -) - シス - 1 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 - モルホリン - 4 - イ
ル - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
イル } - ピペリジン - 3 , 4 - ジオール ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピ
リド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ((R) - 1 - シ
クロプロピル - エチル) - アミン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピ
リド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ((R) - 1 - フ
ェニル - エチル) - アミン ;

2 - (2 - tert - ブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5
- シクロブチル - 4 - ((S) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4
- d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - { 2 - [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - シクロプロピル
] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル } - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピ
リド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

2 - (2 - tert - ブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5
- シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル
) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - シクロプロピル - [1 , 2 , 4] ト
リアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

(5 - シクロブチル - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - シクロプロ
ピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリ
ジン - 2 - イル] - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル
アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチ
ル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

(4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - [4 - (5 - シクロプロ
ピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリ
ジン - 2 - イル] - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチ
ル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピ
リド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - [1 - (2 , 2 ,
2 - トリフルオロ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 3 - イル] - アミン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピ
リド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - (1 - イソプロピ
ル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 4 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル
アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチ
ル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

10

20

30

40

50

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル
アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピロ
リジン - 3 - イル - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 4 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル
アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピロ
リジン - 3 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピ
リジン - 2 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 - モルホリン - 4 - イル - フェニル)
- アミン ;

5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H
- ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジ
ン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピロリジン -
3 - イル - アミン ;

アゼチジン - 3 - イル - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フ
ェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル }
- アミン ;

4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン - 2 - イル) - 5 , 8 - ジフルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

2 - (2 - tert - ブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5
- シクロブチル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 -
d] ピリミジン ;

アゼチジン - 3 - イル - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フ
ェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル }
- メチル - アミン ;

[4 - クロロ - 1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - 1 H - ピラゾール - 3 -
イル] - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;

4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン - 2 - イル) - 8 - フルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (8 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾ
ロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (7 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾ
ロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジ
ン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (S) - ピロリジン -
3 - イル - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジ
ン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン -
3 - イル - アミン ;

4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン - 2 - イル) - 7 , 8 - ジフルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - ((シス) - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 -
イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - (3 ,
4 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

10

20

30

40

50

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (2 , 2 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 , 8 - ジフルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - フルオロ - [1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ((R) - 1 - フェニル - エチル) - アミン ;

(4 - クロロ - 1 - エチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - { 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アミン ;

ベンゾオキサゾール - 2 - イル - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;

ベンゾチアゾール - 2 - イル - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (1 - メチル - 1 H - ベンゾイミダゾール - 2 - イル) - アミン ;

(5 - シクロプロピル - 3 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;

5 - シクロプロピル - 2 - { 2 - [1 - (4 - フルオロ - フェニル) - シクロプロピル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル } - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - ((S) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ナフタレン - 2 - イル - アミン ;

ピフェニル - 3 - イル - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - ((R) - 3 - トリフルオロメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - [3 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - ((R) - 3 - トリフルオロメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 3 - イル) - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 4 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [2 - フルオロ - 4 - (2 - メチル - 2 H - ピラゾール - 3 - イル) - フェニル] - アミン ;

10

20

30

40

50

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル
アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R
) - ピロリジン - 3 - イル - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジ
ン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - (R) - ピロ
リジン - 3 - イル - アミン ;

アゼパン - 4 - イル - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェ
ニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } -
アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ナフタレン - 1 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソ [D 3 - 4] u i n o l i n - 3 - イ
ル - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (1 - メチル - 1 H - インダゾール - 3 -
イル) - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 4 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル
アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ペ
ペリジン - 4 - イル - アミン ;

5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフル
オロ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] -
ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (1 - フェニル - シクロブチル) - 1 H - ピロロ [2
 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピ
リミジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イル
アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ペ
ペリジン - 4 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [1 - (テトラヒドロ - フラン - 2 - イル
) - エチル] - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル
) - エチル] - アミン ;

[5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4
 - イル - アミン ;

[5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (R) - ピロリ
ジン - 3 - イル - アミン ;

[5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - ピペリ
ジン - 4 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - プラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イ
ル - アミン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - ((シス) - 3 , 5 - ジメチル - ピペラジン - 1 -
イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - [1 -

10

20

30

40

50

- (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン ;
 2 - (2 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロ
 ロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - メトキシメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジ
 ン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 4 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピ
 リジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - ピペリジン
 - 2 - オン ;
 [5 - シクロプロピル - 2 - (1 - メチル - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (10
 R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン ;
 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [D 3 - 4] u i n o l i n - 2 - イル -
 アミン ;
 (±) - 2 - ((エンド) - 2 - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル - 1 H - ピ
 ロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 -
 イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 5 - シクロブチル - 2 - (2 - メトキシメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン
 - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] 20
 ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - (1 -
 メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピ
 リジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジ
 ン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - (1 - メチル
 - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジ
 ン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (1 - メチル - ピペリ
 ジン - 4 - イル) - アミン ; 30
 1 - (4 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ
) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - ピペ
 リジン - 1 - イル) - エタノン ;
 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) - 1 H - ピロ
 ロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 -
 d] ピリミジン ;
 2 - (3 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロ
 ロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - (R) 40
 - ピロリジン - 3 - イル - アミン ;
 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - イソ [D 3 - 4] u i n o l i n - 1 - イ
 ル - アミン ;
 4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 2 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 4 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 9
 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 (±) - エキソ - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - - 7 - オキサ - ビシクロ 50

- [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル - アミン ;
 { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;
 1 - [4 - ({ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン ;
 1 - [4 - ({ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - ピペリジン - 1 - イル] - エタノン ; 10
- [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (R) - インダン - 1 - イル - アミン ;
 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (S) - インダン - 1 - イル - アミン ;
 (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イルメチル) - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン ;
 ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 4 - イル - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ; 20
- 5 - シクロペンチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - ジフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - イルメチル - アミン ;
 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ; 30
- 5 - シクロブチル - 2 - [2 - (2 - メトキシ - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 (1 - シクロブチル - ピペリジン - 4 - イル) - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミン ;
 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - [2 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
- 5 - シクロブチル - 2 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ; 40
 5 - シクロブチル - 2 - [2 - (1 - フェニル - シクロプロピル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 5 - シクロブチル - 2 - (2 - ジフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (1 - イソプロピル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;
 ベンゾ [1 , 2 , 5] オキサジアゾール - 5 - イル - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 50

- ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;
- (±) - エキソ - 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (7 - オキサ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
- (±) - エキソ - 5 - シクロブチル - 2 - [2 - (7 - オキサ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
- { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - [1 - (2 , 2 - ジフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - メチル - アミン ;
- [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - インダン - 5 - イル - アミン ;
- (5 - シクロプロピル - 3 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - { 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アミン ;
- N - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニル - アセトアミド ;
- 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (1 - フルオロ - シクロプロピル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
- { 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イルスルファニル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - アミン ;
- { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - (1 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
- [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [2 - フルオロ - 4 - (1 - メチル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - フェニル] - アミン ;
- [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - トリフルオロメチル - ベンゾオキサゾール - 5 - イル) - アミン ;
- 5 - シクロプロピル - 4 - (ピペリジン - 4 - イルスルファニル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
- (±) - エンド - 2 - (2 - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
- [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (1 , 2 , 3 , 4 - テトラヒドロ - ナフタレン - 2 - イル) - アミン ;
- { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - ([D 3 - 4] u i n o l i n - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;
- [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル - アミン ;
- (1 S , 2 R) - 1 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリ

- ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - インダン - 2 - オール ;
 (1 S , 2 S) - 1 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - インダン - 2 - オール ;
 (1 R , 2 S) - 1 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - インダン - 2 - オール ;
 (1 R , 2 R) - 1 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - インダン - 2 - オール ;
- 5 - シクロブチル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 2 - (2 - シクロブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 5 - シクロブチル - 2 - (2 - シクロブチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 - メチル - 3 H - ベンゾイミダゾール - 5 - イル) - アミン ;
 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [4 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エトキシ) - フェニル] - アミン ;
 { 2 - [2 - (5 - クロロ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;
 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - シクロヘキシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 5 - シクロブチル - 2 - (2 - シクロヘキシル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 [3 - クロロ - 1 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン ;
 [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジフルオロ - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 { 5 - シクロブチル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;
 trans - 2 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - インダン - 1 - オール ;
 (R) - 2 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 ,

4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - 2 - フェニル) - エタノール;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ((R) - 1 - ナフタレン - 2 - イル - エチル) - アミン;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [(R) - 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - エチル] - アミン;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アミン;

{ 5 - シクロブチル - 2 - [2 - (3 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル} - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン;

(S) - 2 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - 2 - フェニル) - エタノール;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ((R) - 1 - ナフタレン - 1 - イル - エチル) - アミン;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 , 2 - ジフルオロ - 2 - フェニル) - エチル) - アミン;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル} - メチル - ピペリジン - 4 - イルメチル - アミン;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル} - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン;

(5 - クロロ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル} - メチル - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン;

(4 - { 5 - シクロプロピル - 4 - [3 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - ピロリジン - 1 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル} - ピリジン - 2 - イル) - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミン;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル} - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル} - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 , 6 - トリフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル} - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - インダン - 1 - イル) - アミン;

10

20

30

40

50

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロ
口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 -
d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロ口
[2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d
] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (1 - フェニル) - シクロブチル) - 1 H - ピロ口 [2
, 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピ
リミジン ;

5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - [2 - (2 , 2 , 2 - トリフルオ
口 - 1 , 1 - ジメチルエチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピ
リド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - [2 - (1 - トリフルオロメチル
- シクロブチル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4
- d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - [2 - (テトラヒドロ - フラン -
3 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - [2 - (テトラヒドロ - フラン -
2 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ
) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 - フル
オロ - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - フルオロ - ピリダジン - 3 - イル)
- アミン ;

5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - [2 - (テトラヒドロ - フラン
- 3 - イル) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d
] ピリミジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ
) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 -
ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

5 - シクロプロピル - 2 - (2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロ口 [2
, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピ
リミジン ;

{ 4 - [4 - (3 - アミノ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3
, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - (3 , 5 - ジフルオロ -
ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジ
ン - 2 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

6 - クロロ - 4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 -
d] ピリミジン - 2 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル)) - 1 H - ピロ口 [2 ,
3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン ;

2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル)) - 1 H - ピロ口 [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -
イル] - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン ;

10

20

30

40

50

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル)) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル)) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 - メチルアミノ - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

N - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - N' - メチル - ベンゼン - 1 , 4 - ジアミン ;

5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - [2 - (1 - トリフルオロメチル - シクロブチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

2 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - アミン ;

4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 3 , 3 - ジメチル - 1 , 3 - ジヒドロ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - オン ;

から選択される化合物またはその塩。

【請求項 1 2】

化合物またはその塩であって、

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ((R) - 1 - ピリジン - 2 - イル - エチル) - アミン ;

2 - (2 - シクロペンチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - (2 - シクロペンチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 3 - ジフルオロ - シクロブチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ((R) - 1 - フェニル) - プロピル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [(R) - 1 - (2 - メトキシ - フェニル)) - エチル] - アミン ;

4 - { 2 - [2 - (5 - クロロ - 3 - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロブチル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペラジン ;

10

20

30

40

50

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 - フルオロ - キノリン - 2 - イル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - フェノキシ - エチル) - アミン ;

4 - ({ 2 - [2 - (5 - クロロ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロブチル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - ピペリジン ;

((R) - 1 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 3 - イル) ;

5 - シクロブチル - 2 - (3 - メトキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - (2 , 2 - ジメチル - 2 , 3 - ジヒドロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

4 - { [5 - シクロブチル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ) - ピペリジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

5 - シクロブチル - 2 - (6 - フルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - N - メチル - N - (4 - ピペリジル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - ((R) - 1 - フェニル) - エチルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

[5 - シクロブチル - 2 - (7 - フルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) アミノ] - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 - メチル - 3 H - ベンズイミダゾール - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

((S) - 1 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 3 - イル) ;

((R) - 1 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 3 - イル) - メチル ;

[5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニル) アミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4 - フルオロ - フェニル) アミノ] - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - トリフルオロメトキシ - フェニル) - アミン ;

10

20

30

40

50

- 4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 6 - フルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 7 - フルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- ((S) - 1 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 3 - イル) - メチル ;
- 4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 - フルオロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
- 4 - ({ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - 3 - メチル - ピペリジン ;
- { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニル) アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;
- 1 - (5 - シクロプロピル - 2 - スピロ [1 , 3 - ジヒドロピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 , 1 ' - シクロヘキサン] - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) ピペリジン - 3 - アミン ;
- 4 - ({ 2 - [2 - (5 - クロロ - 3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - 3 , 3 - ジメチル - ピペリジン ;
- (5 - シクロプロピル - 2 - { 2 - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イルアミノ] - ピリジン - 4 - イル } - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;
- { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (1 - シクロプロピル - ピペリジン - 4 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;
- (1 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - 4 - フルオロ - ピペリジン - 3 - イル) ;
- [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - フェニル) - アミン ;
- 5 - シクロプロピル - 2 - (3 - フェニル) - ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
- (±) - 3 , 4 - t r a n s - 4 - { [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - オール ;
- (±) - 3 , 4 - t r a n s - 4 - ({ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - オール ;
- (±) - 3 , 4 - t r a n s - 4 - ({ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - ((R) - 1 - フェニル) - エチルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - 1 - メチル - ピロリジン - 3 - オール ;
- [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニル)) - アミン ;
- [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;
- 2 - [2 - (2 - t e r t - ブチル - チアゾール - 4 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3

10

20

30

40

50

- b]ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フェノキシ - エチルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

2 - (3 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (1 - メチル - 1 - フェニル) - エチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - フルオロ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル)) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - メトキシ - 4 - トリフルオロメトキシ - フェニル)) - アミン ;

(±) - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

4 - ({ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル アミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - 3 - メトキシ - シクロヘキサン ;

2 - (3 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン ;

N * 1 * - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル } - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

(±) - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

(±) - [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

N (1) - [5 - シクロブチル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b]インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - エタン - 1 , 2 - ジアミン ;

{ 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (1 - オキシ - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;

(±) - [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

[5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

(S) - 1 - [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - イルアミン ;

4 - [5 - シクロブチル - 4 - (1 - オキシ - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル] - 9 H - ピリド [2 , 3 - b]インドール ;

4 - [5 - シクロブチル - 7 - オキシ - 4 - (1 - オキシ - ピペラジン - 1 - イル) -

10

20

30

40

50

ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;

4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロ - シクロペンタ [4 , 5] ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン ;

5 - シクロプロピル - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

[5 - シクロブチル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [3 - (3 - フルオロ - フェニル)] - ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [3 - (4 - フルオロ - フェニル)] - ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [3 - (2 - フルオロ - フェニル)] - ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル)] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - 4 - ((R) - 3 - トリフルオロメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

(±) - [5 - シクロブチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

[5 - シクロブチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

(±) - (5 - アザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 8 - イル) - [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

(±) - (5 - アザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 8 - イル) - [5 - シクロブチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アミン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - [(1 R , 2 S , 4 S) - ノルボルナン - 2 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - [(1 S , 2 R , 4 R) - ノルボルナン - 2 - イル] - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

[5 - シクロプロピル - 2 - (3 - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

[2 - (3 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

(±) - 3 , 4 - trans - 4 - { [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ } - ピロリジン - 3 - オール ;

(±) - (3 , 4 - トランス) - 4 - { [5 - シクロブチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリ

10

20

30

40

50

- ミジン - 4 - イル] - メチル - アミノ} - ピロリジン - 3 - オール ;
 1 - [4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピ
 リミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル] - シクロブタ
 ノール ;
 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 - トリフルオロメトキシ - フェニル)
) - アミン ;
 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - メチル - 4 - トリフルオロメトキシ
 - フェニル) - アミン ; 10
 (S) - 1 - [5 - シクロブチル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4
 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - イルアミン
 ;
 (R) - 1 - [5 - シクロブチル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4
 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - イルアミン
 ;
 4 - (5 - シクロブチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジ
 ン - 2 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 (5 - アザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 8 - イル) - [5 - シクロブチル - 2 - (9 H
 - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 20
 - イル] - アミン ;
 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル)) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -
 イル] - 5 - シクロプロピル - 4 - ((S) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3
 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル)) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -
 イル] - 5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 ,
 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 N - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 5 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルア
 ミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - シクロ 30
 ヘキサン - 1 , 3 - ジアミン ;
 N - [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニル) アミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピ
 リド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - シクロヘキサン - 1 , 3 - ジアミン ;
 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イ
 ル] - 5 - シクロプロピル - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 ,
 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 (±) - (3 , 4 - トランス) - 4 - ({ 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル)) - 1
 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - 3 , 4 - ジヒド
 ロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - ピロリジン - 3
 - オール ;
 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル)) - 1 H - ピロロ [2 , 40
 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ((R) - 3 - トリフルオロメチル - ピペラジン -
 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
 ミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - トリフルオロメトキシ - フェニル)
) - アミン ;
 (±) - { 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジ
 ン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } -
 (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 { 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 -
 イル] - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メ 50

チル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

(±) - { 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

(±) - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

(±) - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ((S) - 3 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イル - アミン ;

(±) - (3 , 4 - トランス) - 4 - ({ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミノ) - ピロリジン - 3 - オール ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

(S) - 1 - { 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 3 - イルアミン ;

(S) - 1 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 3 - イルアミン ;

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - メチル - テトラヒドロ - フラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロプロピル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロプロピル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

10

20

30

40

50

1 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル] - シクロブ
タノール ;

1 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 3 - フェニル - 尿素 ;

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 -
イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジ
ン - 4 - イル) - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニルアミノ) - ピリジン
- 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピ
ペリジン - 4 - イル) - アミン ;

10

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジ
ン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

(±) - { 5 - シクロブチル - 2 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1
H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4
- イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

(5 - アザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 8 - イル) - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2
- (3 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド
[3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン ;

20

{ 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロブ
ロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジ
ン - 4 - イル) - アミン ;

2 - (3 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン -
4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピ
リミジン ;

(±) - [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 ,
3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((3
 , 4 - トランス) - 4 - メトキシ - ピロリジン - 3 - イル) - アミン ;

(±) - [5 - シクロブチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3
 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((3 ,
4 - トランス) - 4 - メトキシ - ピロリジン - 3 - イル) - アミン ;

30

[5 - シクロプロピル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((3 R , 4 S
) - 3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

[5 - シクロブチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ((3 R , 4 S
 - 3 - メトキシ - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

[5 - シクロプロピル - 2 - (2 - p - トリルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド
[3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル)
- アミン ;

40

5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロ
ロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 -
イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ
[2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イ
ル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ
) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 -
ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

50

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

(5 - アザ - スピロ [2 . 5] オクタ - 8 - イル) - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

{ 5 - シクロブチル - 2 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロプロピル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

5 - シクロブチル - 2 - [2 - (1 - フルオロメチル - シクロプロピル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

3 - [4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - イル] - テトラヒドロ - フラン - 3 - オール ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

(S) - 1 - [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - イルアミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (ピラゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 6 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

4 - [5 - シクロブチル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 2 - カルボン酸 ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (3 , 6 - ジフルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 , 2 - ジフルオロ - 1 - メチル - シクロプロピル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - フルオロ - フェニル) - アミン ;

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - オキサタン - 3 - イル - フェニル) - アミン ;

10

20

30

40

50

5 - シクロブチル - N - メチル - 2 - [2 - (1 - メチル - 1 - フェニル - エチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - N - (4 - ピペリジル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン ;

(S) - 1 - [5 - シクロブチル - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - イルアミン ;

2 - [3 - (2 - クロロ - フェニル)) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (3 - o - トリル - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロプロピル - 2 - [3 - (2 - メトキシ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

(S) - 2 - アミノ - 6 - [5 - シクロブチル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ヘキサ酸 ;

5 - シクロプロピル - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

{ 2 - [2 - (4 - クロロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4 - イソプロピル - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

{ 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - ([1 , 2 , 4] トリアゾロ [1 , 5 - a] ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

5 - シクロブチル - 4 - ((S) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 4 - ((R) - 2 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

[4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピラジン - 2 - イル - アミン ;

2 - (3 - プロモ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - [3 - (2 - フルオロ - フェニル) - ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

5 - シクロブチル - 2 - (3 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

[5 - シクロプロピル - 2 - (2 - p - トリルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;

10

20

30

40

50

- 4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 6 - トリフルオロメトキシ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール ;
 [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - メチル - アミン ;
 [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 4 - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - ベンズアミド ;
 [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (4 - メチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 [5 - シクロブチル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (3 , 3 - ジメチル - ピペリジン - 4 - イル) - アミン ;
 5 - シクロブチル - 2 - (2 - フェニルスルファニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 N - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ベンゼンスルホンアミド ;
 5 - シクロプロピル - 2 - (3 - フェニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ((3 R , 4 R) - 4 - メトキシ - ピロリジン - 3 - イル) - アミン ;
 { 2 - [2 - (2 - クロロ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 5 - シクロプロピル - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ((3 R , 4 R) - 4 - メトキシ - ピロリジン - 3 - イル) - アミン ;
 5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 [4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;
 N - { 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (メチル - ピペリジン - 4 - イル - アミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンゼンスルホンアミド ;
 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;
 (S) - 1 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - メトキシ - フェニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - 3 , 4 - ジヒドロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 3 - イルアミン ;
 [4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミン ;
 [4 - (5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [1 - (2 , 2 , 2 - トリフルオロ - エチル) - ピペリジン - 4 - イル] - アミン ;
 2 - (2 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン ;

10

20

30

40

50

から選択される化合物またはその塩。

【請求項 13】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物またはその塩形態において、 R^{12} および R^{13} は、一緒になって、1 ~ 21 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 28 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、または 1 ~ 15 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアルを形成するものである化合物。

【請求項 14】

請求項 1 記載の式 (I) の化合物またはその塩形態において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} はそれぞれ H であり、 R^{13} は、 $-NR^{22}R^{23}$ である化合物。

10

【請求項 15】

医薬品組成物であって、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物またはその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される賦形剤とを有する医薬品組成物。

【請求項 16】

aPKC - 依存性障害または症状を治療するための薬剤の製造における、請求項 1 ~ 14 のいずれか記載の化合物またはその薬学的に許容される塩の使用。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

PKC および PKC (アクセッション番号はそれぞれ NM_002740 および NM_002744) は、ともに非定型サブクラスのプロテインキナーゼ C (PKC) ファミリーを規定している。aPKCs は、触媒活性がジアシルグリセロールおよびカルシウムに依存しないので、古典的 / 在来型および新型の他の PKC サブクラスとは構造上および機能的に異なる (Ono, Y., Fujii, T., Ogita, K., Kikkawa, U., Igarashi, K. and Nishizuka, Y. (1989). Protein kinase C zeta subspecies from rat brain: its structure, expression および properties. Proc Natl Acad Sci USA 86, 3099-3103)。構造上、PKC および PKC は、aPKC 機能に関して重要なタンパク質: タンパク質相互作用の媒介に関与する、C 末端セリン / トレオニンキナーゼドメイン (AGC クラス)、および Phox Bem 1 (PB1) ドメインを含む N 末端調節領域を含む。アミノ酸濃度では、aPKCs は 72% の相同性を全体として共有するが、しかし、キナーゼドメインは 84% の同一性を共有し、活性部位においては唯 1 個のアミノ酸だけが異なる。この著しい相同性から、ATP 競合配位子が有意な aPKC アイソフォーム選択性を示すとは予想されないことを示唆する。

20

30

【0002】

aPKCs は、多様な数のシグナル伝達経路に結び付けられており、冗長で異なった情報伝達機能を示す。両アイソフォームとも、複数の細胞タイプにおいて細胞の極性の確立および維持を調節する機序の主役として現われた (Suzuki, A. and Ohno, S. (2006). The PAR - aPKC system: lessons in polarity. J Cell Sci 119, 979-987 に概説)。ノックアウトマウスを使用するその機能の遺伝的解剖も、NF - κ B 情報伝達の調節における PKC (Leitges, M., Sanz, L., Martin, P., Duran, A., Braun, U., Garcia, J.F., Camacho, F., Diaz-Meco, M.T., Renner, P.D. and Moscat, J. (2001). Targeted disruption of the zeta PKC gene results in the impairment of the NF - κ B pathway. Mol Cell 8, 771-780)、ならびにインスリンの分泌および作用における PKC (Faresse, R.V., Sajjan, M.P., Yang, H., Li, P., Mastorides, S., Gower, W.R

40

50

., Jr., Nimal, S., Choi, C.S., Kim, S., Shulman, G.I., et al. (2007). Muscle-specific knock out of PKC-lambda impairs glucose transport and induces metabolic and diabetic syndromes. *J Clin Invest* 117, 2289-2301)の優先的役割を示した。さらに、両アイソフォームとも癌の病因に結び付けられ、新規の治療手段としてaPKCsの阻害に対する強力な症例を形成する。

【0003】

PKC は非小細胞肺癌 (NSCLC) の公知の腫瘍遺伝子である。ある研究において、タンパク質レベルでNSCLCの症例の69%に過剰発現されることが示された。これと矛盾せず、PKC 遺伝子 (染色体3q26に存在するPRKCI) は、扁平上皮癌サブタイプの96%を含む、調べたNSCLC腫瘍の36.5%で増幅することを示した (Regala, R.P., Weems, C., Jamieson, L., Khor, A., Edell, E.S., Lohse, C.M. and Fields, A.P. (2005b). Atypical protein kinase C iota is an oncogene in human non-small cell lung cancer. *Cancer Res* 65, 8905-8911)。3q26の増幅はまた、3q26の増幅が、PKC タンパク質発現の増加に翻訳される>70%の漿液状上皮卵巣癌を含む44%の卵巣癌に報告されている。さらに、PKC 発現の増加は、NSCLCおよび卵巣癌において予後不良と関係し、そのため侵襲性疾患の診断用バイオマーカーとして役立つことができる (Eder, A.M., Sui, X., Rosen, D.G., Nolden, L.K., Cheng, K.W., Lahad, J.P., Kango-Singh, M., Lu, K.H., Warneke, C.L., Atkinson, E.N., et al. (2005). Atypical PKC iota contributes to poor prognosis through loss of apical-basal polarity and cyclin E overexpression in ovarian cancer. *Proc Natl Acad Sci USA* 102, 12519-12524; Zhang, L., Huang, J., Yang, N., Liang, S., Barchetti, A., Giannakakis, A., Cadungog, M.G., O'Brien-Jenkins, A., Massobrio, M., Roby, K.F., et al. (2006). Integrative genomic analysis of protein kinase C (PKC) family identifies PKC iota as a biomarker and potential oncogene in ovarian carcinoma. *Cancer Res* 66, 4627-4635)。3q26の増幅は、食道扁平上皮癌 (Yang, Y.L., Chu, J.Y., Luo, M.L., Wu, Y.P., Zhang, Y., Feng, Y.B., Shi, Z.Z., Xu, X., Han, Y.L., Cai, Y., et al. (2008). Amplification of PRKCI, located in 3q26, is associated with lymph node metastasis in esophageal squamous cell carcinoma. *Genes Chromosomes Cancer* 47, 127-136) および乳癌 (Kojima, Y., Akimoto, K., Nagashima, Y., Ishiguro, H., Shirai, S., Chishima, T., Ichikawa, Y., Ishikawa, T., Sasaki, T., Kubota, Y., et al. (2008). The overexpression and altered localization of the atypical protein kinase C lambda/iota in breast cancer correlates with the pathologic type of these tumors. *Hum Pathol* 39, 824-831) を含む他の多くの癌におい

10

20

30

40

50

て観察されており、PKC はまたこれらの疾患の病因に関与し得ることを示唆している。

【0004】

NSCLCにおいて、PKC の第1の機能は、Rac1/PAK/MEK/ERK情報伝達軸を介して転換された増殖を推進することである。しかし、PKC はまた、化学療法に抵抗して、NSCLCの生存、および異なった経路を介する浸潤において働く。(Fields, A. P. and Regala, R. P. (2007). Protein kinase C iota: human oncogene, prognostic marker and therapeutic target. *Pharmacol Res* 55, 487-497に概説)。卵巣癌において、転換された増殖は、調節解除された上皮細胞極性および増加したサイクルE発現と相関しており(Ederら、2005)、PKC は複数の機序によって癌表現型に影響を及ぼし得ることを示唆している。PKC の阻害が、PKC 発現の増加を特徴とする腫瘍と戦う有用な治療手法となり得ることを示唆する、説得力のある証拠が現われた。遺伝子組み換えモデルにおいて、大腸における高いPKC 活性を有するマウスは、発癌物質起因の大腸発癌をより受けやすく、PKC のキナーゼ死の変異体の発現は、腫瘍形成性Rasによる腸細胞の形質転換を妨げる(Murray, N. R., Jamieson, L., Yu, W., Zhang, J., Gokmen-Polar, Y., Sier, D., Anastasiadis, P., Gatalica, Z., Thompson, E. A. and Fields, A. P. (2004). Protein kinase C iota is required for Ras transformation and colon carcinogenesis in vivo. *J Cell Biol* 164, 797-802)。最後に、金誘導体-金チオリンゴ酸(aurothiomalate: ATM)による、PKC の遺伝子的または薬理的阻害は、軟寒天培地においてNSCLC細胞の増殖を妨げ、NSCLCの異種移植片モデルにおいて腫瘍体積を顕著に減少させる(Regala, R. P., Thompson, E. A. and Fields, A. P. (2008). Atypical protein kinase C iota expression and aurothiomalate sensitivity in human lung cancer cells. *Cancer Res* 68, 5888-5895; Regala, R. P., Weems, C., Jamieson, L., Copland, J. A., Thompson, E. A. and Fields, A. P. (2005a). Atypical protein kinase C iota plays a critical role in human lung cancer cell growth and tumorigenicity. *J Biol Chem* 280, 31109-31115)。

【0005】

aPKCアイソフォーム間の高度な類似性にも拘わらず、癌におけるPKC の役割は、PKC のそれとは異なる。PKC は、リン酸化し、ニコチンへの応答における、Baxのアポトーシス促進効果と拮抗することにより、NSCLC細胞の生存における役割を果たす(Xin, M., Gao, F., May, W. S., Flagg, T. and Deng, X. (2007). Protein kinase C zeta abrogates the proapoptotic function of Bax through phosphorylation. *J Biol Chem* 282, 21268-21277)。PKC 活性は、広範囲の細胞毒性剤および遺伝毒性剤に対する抵抗性にも関連している。例えば、ヒトの白血病細胞において、PKC の過剰発現は、1-β-D-アラビノフラノシルシトシン(ara-C)、ダウノルビシン、エトポシドおよびミトキサントロン誘導アポトーシスに対する抵抗性を付与する(Filomenko, R., Poirson-Bichat, F., Billerey, C., Belon, J. P., Garrido, C., Solary, E. およびBettaieb, A. (2002). Atypical protein kinase C zeta as

10

20

30

40

50

a target for chemosensitization of tumor cells. *Cancer Res* 62, 1815-1821; Plo, I., Hernandez, H., Kohlhagen, G., Lautier, D., Pommier, Y. および Laurent, G. (2002). Overexpression of the atypical protein kinase C zeta reduces topoisomerase II catalytic activity, cleavable complexes formation および drug-induced cytotoxicity in monocytic U937 leukemia cells. *J Biol Chem* 277, 31407-31415). さらに、キナーゼ死の変異体の発現によるPKC 活性の阻害は、インビトコおよびインビボ両方におけるエトポシドの細胞毒性作用に対して、白血病細胞を感作させ (Filomenko et al., 2002). Atypical protein kinase C regulates dual pathways for degradation of the oncogenic coactivator SRC-3/AIB1. *Mol Cell* 29, 465-476)、これらのタンパク質はともに、乳癌において、タモキシフェン抵抗性に役割を果たすとみなされてきた (Iorns, E., Lord, C. J. and Ashworth, A. (2009). Parallel RNAi and compound screens identify the PDK1 pathway as a target for tamoxifen sensitization. *Biochem J* 417, 361-370; Osborne, C. K., Bardou, V., Hopp, T. A., Chamness, G. C., Hilsenbeck, S. G., Fuqua, S. A., Wong, J., Allred, D. C., Clark, G. M., and Schiff, R. (2003). Role of the estrogen receptor coactivator AIB1 (SRC-3) and HER-2/neu in tamoxifen resistance in breast cancer. *J Natl Cancer Inst* 95, 353-361)。これらの研究はともに、PKC 活性の阻害が、臨床において多岐にわたって共通で使用される化学毒性剤に対する、化学増感剤として作用することによる有益な治療的効果を有し得ることを示唆する。

【0006】

PKC の小分子阻害が重要な治療的利益を有し得るさらなる証拠が、近年、mTOR 経路へのPKC の情報伝達と関連付けられる腫瘍モデルから現れてきた。PKC は、濾胞性リンパ腫において恒常的に活性化され、抗CD20治療抗体であるリツキシマブに対する新規の標的として特定されている (Leseux, L., Laurent, G., Laurent, C., Rigo, M., Blanc, A., Olive, D. and Bezombes, C. (2008). PKC zeta mTOR pathway: a new target for rituximab therapy in follicular lymphoma. *Blood* 111, 285-291)。リツキシマブは、PKC - MAPK - mTOR 経路を標的とすることにより濾胞性リンパ腫の増殖を阻害し、PKC は、リツキシマブの標的、かつその抗白血病作用の重要な調節因子であることが示唆される。PKC によるmTOR/p70S6K経路の調節は、アンドロゲン非依存状態への前立腺癌細胞の移行にも結び付けられている (Inoue, T., Yoshida, T., Shimizu, Y., Kobayashi, T., Yamasaki, T., Toda, Y., Segawa, T., Kamoto, T., Nakamura, E., and Ogawa, O. (2006). Requirement of androgen-dependent activation of protein kinase Czeta for androgen-dependent cell proliferation in LNCaP Cells and its roles in transition to androgen-independent cells. *Mol Endocrinol* 20, 3053-3069)。

10

20

30

40

50

最後に、PKC の負の調節因子である Par 4 のホモ接合欠失を含むマウスは、非常に増強された PKC 活性を示す。これらのマウスは、前立腺および子宮内膜の腫瘍を自発的に進行させ、肺癌における PKC についての役割と矛盾せず Ras 誘導性の肺発癌を増強する (Garcia-Cao, I., Duran, A., Collado, M., Carrascosa, M. J., Martin-Caballero, J., Flores, J. M., Diaz-Meco, M. T., Moscat, J., and Serrano, M. (2005). Tumour-suppression activity of the proapoptotic regulator Par4. EMBO Rep 6, 577-583; Joshi, J., Fernandez-Marcos, P. J., Galvez, A., Amanchy, R., Linares, J. F., Duran, A., Pathrose, P., Leitges, M., Canamero, M., Collado, M., et al. (2008). Par-4 inhibits Akt and suppresses Ras-induced lung tumorigenesis. EMBO J 27, 2181-2193)。

10

この出願の発明に関連する先行技術文献情報としては、以下のものがある (国際出願日以降国際段階で引用された文献及び他国に国内移行した際に引用された文献を含む)。

(先行技術文献)

(非特許文献)

(非特許文献1) MAURICE J VAN EIS ET AL: "2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel protein kinase C isozymes", BIOORGANIC & MEDICINAL CHEMISTRY LETTERS, PERGAMON, GB, vol. 21, no. 24, 7 October 2011 (2011-10-07), pages 7367-7372

20

(非特許文献2) NISHIKAWA: "STRUCTURE-ACTIVITY RELATIONS OF THE DIURETIC ACTIVITY OF TRIAZA- AND TETRAAZANAPHTALENE COMPOUNDS", CHEMICAL AND PHARMACEUTICAL BULLETIN, PHARMACEUTICAL SOCIETY OF JAPAN, JP, vol. 24, no. 9, 1 January 1976 (1976-01-01), pages 2057-2077

30

(非特許文献3) GONZALEZ CAMPOS ET AL: "estudio oscillografico de dos derivados [5.4-d] pirimidinicos", ARS PHARMACEUTICA. vol. 273, 1986, pages 255-261

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0007】

医薬品剤として使用するための aPKC 阻害薬に対して必要性が存在する。

【課題を解決するための手段】

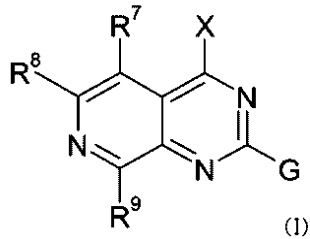
40

【0008】

本発明は、式 (I) の化合物またはその塩を提供する。

【0009】

【化1】



【0010】

【式中、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 G および X は、本明細書において定義される通りである。 10
】。

【0011】

式(I)の化合物およびその塩は、aPKC阻害活性を有し、aPKC依存性障害または症状を治療するために使用することができる。

【0012】

本発明は、さらに、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を有する医薬品組成物を、少なくとも1種のそのための薬学的に許容される担体、希釈剤または賦形剤と共に提供する。

【0013】

別の態様において、本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩を対象に投与する工程を有する、aPKC依存性障害または症状にかかった対象を治療する方法を提供する。 20

【0014】

本発明は、式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩の治療有効量を対象に投与する工程を有する、対象の増殖性障害を治療する方法をさらに提供する。

【発明を実施するための形態】

【0015】

I. 定義

【0016】

本明細書で使用する時、数値、例えば、量、継続時間等を指す場合、「約」は、指定の値から、前記値の合理的な変動量、例えば、 $\pm 10\%$ 等を包含することを意味する。例えば、語句「約50」は、50の合理的な変動量、例えば、数値50の $\pm 10\%$ または45から55を包含する。 30

【0017】

「アルキル」または「アルキル基」は、分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のモノラジカルを意味する。例としては、これに限定されるものではないが、メチル、エチル、*n*-プロピル、*n*-ブチル、*n*-ペンチル、*n*-ヘキシル、*n*-ヘプチル、*n*-オクチル、*n*-ノニル、*n*-デシル、イソプロピル、*tert*-ブチル、イソブチル等を含む。アルキル基は、典型的には、1~10個の炭素原子、例えば、1~6個の炭素原子または1~4個の炭素原子を含み、置換または非置換であってもよい。 40

【0018】

「アルキレン」または「アルキレン基」は、分岐または非分岐の飽和炭化水素鎖のジラジカルを指す。例としては、これに限定されるものではないが、メチレン(-CH₂-)、エチレン異性体(-CH(CH₃)-および-CH₂CH₂-)、プロピレン異性体(-CH(CH₃)CH₂-、-CH(CH₂CH₃)-、-C(CH₃)₂-および-CH₂CH₂CH₂-)等を含む。アルキレン基は、典型的には、1~10個の炭素原子、例えば、1~6個の炭素原子を含み、置換または非置換であってもよい。

【0019】

「アルケニル」または「アルケニル基」は、少なくとも1個の二重結合を含む、分岐または非分岐の炭化水素鎖のモノラジカルを指す。例としては、これに限定されるものでは 50

ないが、エテニル、3 - ブテン - 1 - イル、2 - エテニルブチルおよび3 - ヘキセン - 1 - イルを含む。アルケニル基は、典型的には、2 ~ 10個の炭素原子、例えば、2 ~ 6個の炭素原子または2 ~ 4個の炭素原子を含み、置換または非置換であってもよい。

【0020】

「アルキニル」または「アルキニル基」は、少なくとも1個の三重結合を含む、分岐または非分岐の炭化水素鎖のモノラジカルを指す。例としては、これに限定されるものではないが、エチニル、3 - ブチン - 1 - イル、プロピニル、2 - ブチン - 1 - イルおよび3 - ペンチン - 1 - イルを含む。アルキニル基は、典型的には、2 ~ 10個の炭素原子、例えば、2 ~ 6個の炭素原子または2 ~ 4個の炭素原子を含み、置換または非置換であってもよい。

10

【0021】

「アリール」または「アリール基」は、フェニルならびに7 ~ 15員のモノラジカルの二環式または三環式の炭化水素環系、例えば、架橋、スピロおよび/または縮合の環系であって、前記環の少なくとも1つが芳香族である環系を指す。アリール基は、置換または非置換であってもよい。例としては、これに限定されるものではないが、ナフチル、インダニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロナフタレニル、6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾシクロヘプテニル、および6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5H - ベンゾシクロヘプテニルを含む。アリール基は、6個（すなわち、フェニル）または9から15個の環原子、例えば、6個（すなわち、フェニル）または9 ~ 11個の環原子、例えば、6（すなわち、フェニル）、9または10個の環原子を含んでいてもよい。

20

【0022】

「アリーレン」または「アリーレン基」は、フェニレン（ $-C_6H_4-$ ）または7 ~ 15員のジラジカルの二環式または三環式の炭化水素環系、例えば、架橋、スピロおよび/または縮合の環系であって、前記環の少なくとも1つが芳香族である環系を指す。アリーレン基は、置換または非置換であってもよい。例えば、アリーレン基は、6個（すなわち、フェニレン）または9から15個の環原子；例えば、6個（すなわち、フェニレン）または9 ~ 11個の環原子；例えば、6（すなわち、フェニレン）、9または10個の環原子を含んでよい。アリーレン基は、1もしくはそれ以上の-OH官能基により環炭素上で置換された（さらに互変異性化して環C=O基を与え得る）環系も含むことができる。

30

【0023】

「アリーラルキル」または「アリーラルキル基」は、水素原子がアリール基により置き替えられたアルキル基を指し、アルキル基およびアリール基は、先の定義の通りである（すなわち、アリーラルキル-）。アリーラルキル基は、置換または非置換であってもよい。例としては、これに限定されるものではないが、ベンジル（ $C_6H_5CH_2-$ ）を含む。

【0024】

「シクロアルキル」または「シクロアルキル基」は、モノラジカルの非芳香族炭素環系を指し、飽和または不飽和でもよく、置換または非置換でもよく、単環式、二環式または三環式でもよく、架橋、スピロおよび/または縮合していてもよい。例としては、これに限定されるものではないが、シクロプロピル、シクロプロペニル、シクロブチル、シクロブテニル、シクロペンチル、シクロペンテニル、シクロヘキシル、シクロヘキセニル、ノルボルニル、ノルボルネニル、ビスシクロ[2.2.1]ヘキサン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプタン、ビスシクロ[2.2.1]ヘプテン、ビスシクロ[3.1.1]ヘプタン、ビスシクロ[3.2.1]オクタン、ビスシクロ[2.2.2]オクタン、ビスシクロ[3.2.2]ノナン、ビスシクロ[3.3.1]ノナン、およびビスシクロ[3.3.2]デカンを含む。前記シクロアルキル基は、3から10個の環原子、例えば、3から7個の環原子（例えば、3個の環原子、5個の環原子、6個の環原子または7個の環原子）を含んでよい。

40

【0025】

「シクロアルキルアルキル」または「シクロアルキルアルキル基」は、水素原子がシクロアルキル基により置き替えられたアルキル基を指し、アルキル基およびシクロアルキル

50

基は、先の定義の通りである（すなわち、シクロアルキルアルキル-）。シクロアルキルアルキル基は、置換または非置換であってもよい。例としては、これに限定されるものではないが、シクロヘキシルメチル（ $C_6H_{11}CH_2-$ ）を含む。

【0026】

「ハロアルキル」または「ハロアルキル基」は、1もしくはそれ以上の水素原子がハロゲン原子により置き替えられたアルキル基を指す。ハロアルキルは、飽和のアルキル基ならびに不飽和のアルケニルおよびアルキニルの基の両方、例えば、 $-CF_3$ 、 $-CHF_2$ 、 $-CH_2F$ 、 $-CF_2CF_3$ 、 $-CHF CF_3$ 、 $-CH_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、 $-CHFCH_3$ 、 $-CF_2CF_2CF_3$ 、 $-CF_2CH_2CH_3$ 、 $-CF=CF_2$ 、 $-CCl=CH_2$ 、 $-CBr=CH_2$ 、 $-CI=CH_2$ 、 $-C(C)CF_3$ 、 $-CHFCH_2CH_3$ および $-CHFCH_2CF_3$ などを含む。

10

【0027】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素およびヨウ素原子を含む。

【0028】

「ヘテロアリール」または「ヘテロアリール基」は、(a) 5 および 6 員の単環式芳香族環であって、前記環が、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも 1 個のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素または硫黄を含む環ならびに (b) 7 ~ 15 員の二環式および三環式の環であって、前記環が、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも 1 個のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素または硫黄を含み、前記環の少なくとも 1 つが芳香族である環を指す。ヘテロアリール基は、置換または非置換であってもよく、架橋、スピロおよび/または縮合していてもよい。例としては、これに限定されるものではないが、2, 3 - ジヒドロベンゾフラニル、1, 2 - ジヒドロキノリニル、3, 4 - ジ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、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロキノリニル、ベンゾキサジニル、ベンズチアジニル、クロマニル、フラニル、2 - フラニル、3 - フラニル、イミダゾリル、イソオキサゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、ピリジニル、2 - 、3 - もしくは 4 - ピリジニル、ピリミジニル、2 - 、4 - もしくは 5 - ピリミジニル、ピラゾリル、ピロリル、2 - もしくは 3 - ピロリル、ピラジニル、ピリダジニル、3 - もしくは 4 - ピリダジニル、2 - ピラジニル、チエニル、2 - チエニル、3 - チエニル、テトラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアジニル、トリアゾリル、ピリジン - 2 - イル、ピリジン - 4 - イル、ピリミジン - 2 - イル、ピリダジン - 4 - イル、ピラジン - 2 - イル、ナフチリジニル、プテリジニル、フタラジニル、プリニル、アロキサジニル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾフラザニル、2H - 1 - ベンゾピラニル、ベンゾチアジアジン、ベンゾチアジニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチオフェニル、ベンゾオキサゾリル、シンノリニル、フロピリジニル、インドリニル、インドリジニル、インドリル、または 2 - 、3 - 、4 - 、5 - 、6 - もしくは 7 - インドリル、3H インドリル、キナゾリニル、キノキサリニル、イソインドリル、イソキノリニル、10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0^{2,7}] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエニル、12 - オキサ - 10 - アザ - トリシクロ [6.3.1.0^{2,7}] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエニル、12 - アザ - トリシクロ [7.2.1.0^{2,7}] ドデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエニル、10 - アザ - トリシクロ [6.3.2.0^{2,7}] トリデカ - 2 (7), 3, 5 - トリエニル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [d] アゼピニル、1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [d] アゼピン - 2 - オニル、1, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [b] アゼピン - 2 - オニル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [c] アゼピン - 1 - オニル、1, 2, 3, 4 - テトラヒドロ - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピン - 5 - オニル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [e] [1, 4] ジアゼピニル、5, 6, 8, 9 - テトラヒドロ - 7 - オキサ - ベンゾシクロヘプテニル、2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - 1H - ベンゾ [b] アゼピニル、1, 2, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [e] [1, 3] ジアゼピン - 3 - オニル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [b] [1, 4] ジオキセピニル、3, 4 - ジヒドロ - 2H - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピン - 5 - オニル、6, 7, 8, 9 - テトラヒ

20

30

40

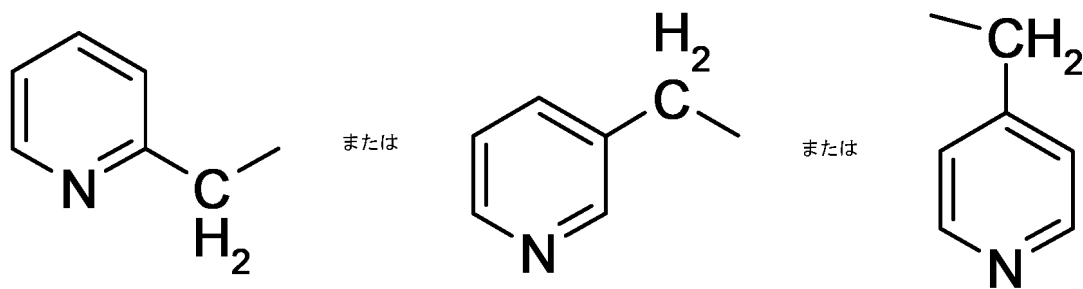
50

ドロ - 5 - チア - 8 - アザ - ベンゾシクロヘプテニル、5, 5 - ジオキソ - 6, 7, 8, 9 - テトラヒドロ - 5 - チア - 8 - アザ - ベンゾシクロヘプテニル、および 2, 3, 4, 5 - テトラヒドロ - ベンゾ [f] [1, 4] オキサゼピニルを含む。例えば、ヘテロアリアル基は、5、6または8 ~ 15個の環原子を含んでいてもよい。別の例として、ヘテロアリアル基は、5から10個の環原子、例えば、5、6、9または10個の環原子を含んでいてもよい。

【0029】

「ヘテロアリアルアルキル」または「ヘテロアリアルアルキル基」は、水素原子がヘテロアリアル基により置き替えられたアルキル基を指し、アルキル基およびヘテロアリアル基は、先の定義の通りである（すなわち、ヘテロアリアルアルキル - ）。ヘテロアリアルアルキル基は、置換または非置換であってもよい。例としては、これに限定されるものではないが、ピリジニルメチル異性体（

【化2】



【0030】

）を含む。

【0031】

「ヘテロシクロアルキル」または「ヘテロシクロアルキル基」は、3 ~ 15員の単環式、二環式および三環式 of 非芳香環を指し、飽和または不飽和でもよく、置換または非置換でもよく、架橋、スピロおよび/または縮合していてもよく、炭素原子に加えて、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄またはリンを含む。例としては、これに限定されるものではないが、テトラヒドロフランニル、ピロリジニル、ピロリニル、イミダゾリジニル、イミダゾリニル、ピラゾリジニル、ピラゾリニル、ピペリジニル、ピペラジニル、インドリニル、イソインドリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ホモモルホリニル、ホモピペリジニル、ホモピペラジニル、チオモルホリニル - 5 - オキシド、チオモルホリニル - S, S - ジオキシド、ピロリジニル、テトラヒドロピラニル、ピペリジニル、テトラヒドロチエニル、ホモピペリジニル、ホモチオモルホリニル - S, S - ジオキシド、オキサゾリジノニル、ジヒドロピラゾリル、ジヒドロピロリル、ジヒドロピラジニル、ジヒドロピリジニル、ジヒドロピリミジニル、ジヒドロフランニル、ジヒドロピラニル、テトラヒドロチエニル - 5 - オキシド、テトラヒドロチエニル - S, S - ジオキシド、ホモチオモルホリニル - 5 - オキシド、キヌクリジニル、2 - オキサ - 5 - アザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、8 - オキサ - 3 - アザ - ビシクロ [3.2.1] オクタニル、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタニル、2, 5 - ジアザ - ビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、3, 8 - ジアザ - ビシクロ [3.2.1] オクタニル、3, 9 - ジアザ - ビシクロ [4.2.1] ノナニル、2, 6 - ジアザ - ビシクロ [3.2.2] ノナニル、[1, 4] オキサホスフィナニル - 4 - オキシド、[1, 4] アザホスフィナニル - 4 - オキシド、[1, 2] オキサホスホラニル - 2 - オキシド、ホスフィナニル - 1 - オキシド、[1, 3] アザホスホリジニル - 3 - オキシド [1, 3] オキサホスホラニル - 3 - オキシドおよび 7 - オキサビシクロ [2.2.1] ヘプタニルを含む。ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄

10

20

30

40

50

を含んでもよい。例えば、ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも1個の窒素または酸素を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも1個の窒素を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は炭素原子および1もしくは2個の窒素原子を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は炭素原子および酸素原子を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は炭素原子、窒素原子および酸素原子を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は炭素原子、窒素原子および硫黄原子を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は炭素原子および硫黄原子を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は3から10個の環原子を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は3から7個の環原子を含んでもよい。ヘテロシクロアルキル基は、5個の環原子、6個の環原子または7個の環原子などの5から7個の環原子を含んでもよい。特に断らなければ、前述のヘテロシクロアルキル基は、可能な場合、C - 結合またはN - 結合であり、安定な化学構造の形成をもたらすことができる。例えば、ピペリジニルは、ピペリジン - 1 - イル（N - 結合）またはピペリジン - 4 - イル（C - 結合）であってもよい。

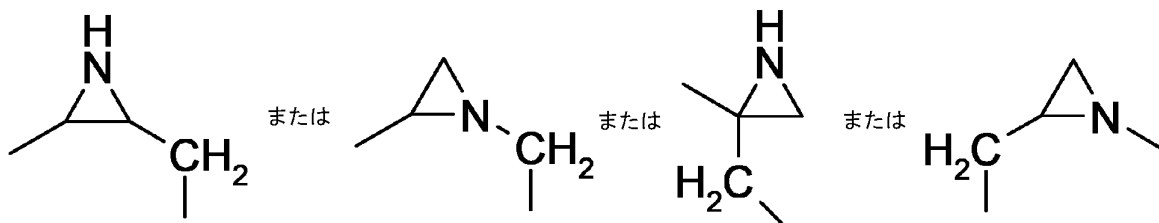
10

【0032】

「ヘテロシクロアルキレン」または「ヘテロシクロアルキレン基」は、ジラジカル、3～15員の単環式、二環式または三環式の非芳香環系を指し、飽和または不飽和でもよく、置換または非置換でもよく、架橋、スピロおよび/または縮合でもよく、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも1個のヘテロ原子、例えば、窒素、酸素、硫黄またはリンを含む。例としては、これに限定されるものではないが、アズリジニレン異性体（

20

【化3】



30

【0033】

)を含む。

【0034】

ヘテロシクロアルキレン基は、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも1個の窒素、酸素または硫黄を含んでもよい。ヘテロシクロアルキレン基は、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも1個の窒素または酸素を含んでもよい。ヘテロシクロアルキレン基は、炭素原子（複数可）に加えて、少なくとも1個の窒素を含んでもよい。例えば、ヘテロシクロアルキレン基は、3から7個の環原子などの3から10の環原子を含んでもよい。ヘテロシクロアルキレン基は、5個の環原子、6個の環原子または7個の環原子などの5から7個の環原子を含んでもよい。特に断らなければ、前述のヘテロシクロアルキレン基は、可能な場合、C - 結合および/またはN - 結合であり、安定な化学構造の形成をもたらすことができる。ヘテロシクロアルキレン基は、1もしくはそれ以上の - OH官能基により環炭素上で置換された（さらに互変異性化して環C = O基を与える）環系、および/または1もしくは2個の酸素原子により環硫黄原子上で置換されて、それぞれS = OもしくはSO₂基を与える環系、および/または酸素原子により環リン上で置換されてP = Oを与える環系も含むことができる。

40

【0035】

「ヘテロシクロアルキルアルキル」または「ヘテロシクロアルキルアルキル基」は、水素原子がヘテロシクロアルキル基により置き替えられたアルキル基を指し、アルキル基およびヘテロシクロアルキル基は、先の定義の通りである（すなわち、ヘテロシクロアルキ

50

ルアルキル -)。ヘテロシクロアルキルアルキル基は、置換または非置換であってもよい。例としては、これに限定されるものではないが、ピロリジニルメチル ($C_4H_8NCH_2-$) を含む。

【0036】

「薬学的に許容される」は生理的に耐えられる材料を指し、通常、ヒトに投与された場合、アレルギーまたは他の有害な反応、例えば、胃蠕動異常亢進、眩暈等を発生させない。

【0037】

「医薬品組成物」は、ヒトの疾患、症状または障害を治療するために使用することができる組成物を指す。

【0038】

「擬ハロゲン」は $-OCN$ 、 $-SCN$ 、 $-CF_3$ および $-CN$ を指す。

【0039】

「安定」または「化学的に安定」は、反応混合物から有用な程度の純度に単離するのに、十分強い化合物を指す。本発明は、安定な混合物の調製のみを対象とする。代替置換基のリストが、原子価条件、化学的安定性または他の理由により、特定の基を置換するのに使用することができない成員を含む場合、前記リストは、前記特定の基を置換するのに適した、前記リストのそれらの成員を含むように、文脈において読まれることを意図する。例えば、 R^1 は 1 ~ 13 個の R^{1-9} によって置換されていてもよい C_{1-6} アルキルであってもよく； R^1 がメチルである場合、メチル基は 1 ~ 3 個の R^{1-9} によって置換されていてもよい。

「治療有効量」は、特定の対象または対象群において治療される障害または症状における、阻害、停止または改善させるのに十分な化合物の量を指す。例えば、ヒトまたは他の哺乳類において、治療有効量は、治療される具体的な疾患および対象に関して、研究室または臨床状態において、実験的に決定され得るか、または、米国食品医薬品局または同等の外国政府機関のガイドラインにより要求される量でもよい。適切な剤形、投薬量および投与経路の決定は、薬学および医療分野の通常技術の水準内であることが理解されるべきである。

【0040】

「治療」は、治療される障害に関連するか、または同障害により引き起こされる、少なくとも 1 つの症候または特徴の、急性もしくは予防的減弱または軽減を指す。例えば、治療は、障害の幾つかの症候の減弱または障害の完全な根絶を含むことができる。

【0041】

II. 化合物

本発明の化合物は、下記の番号付けされた実施形態により定義される。より大きい番号が付けられた実施形態は、代替手段において、複数の先のより小さい番号が付けられた実施形態を参照し、前記より小さい番号が付けられた実施形態には存在しない、新たな限定を含む。前記より大きい番号が付けられた実施形態は、前記代替手段のそれぞれおよび全ての表現記載であることを意図する。例えば、実施形態 2 が実施形態 1 を参照する場合、実施形態 1 には存在しない限定を含む。実施形態 3 が実施形態 1 または 2 を参照する場合、実施形態 1 または 2 には存在しない限定を含む。実施形態 4 が実施形態 1 ~ 3 のいずれかを参照する場合、実施形態 1、2 または 3 には存在しない限定を含む。その場合、実施形態 4 は、実施形態 1 および 4 の限定を有する類概念の明示的な記載、実施形態 2 および 4 の限定を有する類概念の明示的な記載（すなわち、1、2 および 4）、実施形態 3 および 4 の限定を有する類概念の明示的な記載（すなわち、1、3 および 4、ならびに 1、2、3 および 4）であることを意図する。例として、実施形態 1 が、 R^7 、 R^8 および R^9 を独立してアルキルまたはアリールとして定義する式 (I) の化合物である場合、実施形態 2 は、 R^7 をアルキルと定義する実施形態 1 の化合物であり、実施形態 3 は、 R^8 をアルキルと定義する実施形態 1 または 2 の化合物であり、実施形態 4 は、 R^9 をアルキルと定義する実施形態 1 ~ 3 のいずれかの化合物である。その場合、実施形態 4 は、実施形態

10

20

30

40

50

1 および 4 の限定を有する類概念の明示的な記載（すなわち、 R^7 および R^8 はアルキルまたはアリールであり、 R^9 はアルキルである式 (I) の化合物）、実施形態 2 および 4 の限定を有する類概念の明示的な記載（すなわち、 R^8 はアルキルまたはアリールであり、 R^7 および R^9 はアルキルである式 (I) の化合物）、実施形態 3 および 4 の限定を有する類概念の明示的な記載（すなわち、 R^7 はアルキルまたはアリールであり、 R^8 および R^9 はアルキルである式 (I) の化合物；）、 R^7 、 R^8 および R^9 がすべてアルキルである式 (I) の化合物）である。これに関して、より大きい番号が付けられた実施形態が、より小さい番号が付けられた実施形態を参照し、前記より小さい番号が付けられた実施形態には存在しない基（複数可）に関する限定を含む場合、前記より大きい番号が付けられた実施形態は、文脈において、存在しない基（複数可）を無視すると解釈されるべきであることに留意されたい。例えば、実施形態 1 は、 X が H 、 C_{1-10} アルキルまたは $-C(=O)R^{2-8}$ である式 (I) の化合物を列挙し、実施形態 2 は、 X が H または C_{1-10} アルキルである実施形態 1 の化合物を列挙し、実施形態 3 は、 R^{2-8} がアルキルである実施形態 1 または 2 の化合物を列挙する場合、実施形態 3 は、実施形態 1 および 3 の限定を有する類概念ならびに実施形態 2 および 3 の限定を有する類概念を定義する（すなわち、1、2 および 3）。実施形態 1、2 および 3 の限定により定義される類概念において、 X は、 $-C(=O)R^{2-8}$ でありえない；したがって、この類概念は、 R^{2-8} = アルキルの実施形態 3 の定義を無視すると解釈されるべきである（すなわち、実施形態 2 および 3 の類概念は、実施形態 2 の類概念と同一の範囲を有する。）。

10

【0042】

20

本発明の化合物は、構成原子の質量数または同位元素比を具体的には列挙しない構造式を本明細書において使用して定義される。それが意図される。本発明は、構成原子が同位元素形態の任意の比で存在する化合物を含み、例えば、炭素原子は ^{12}C 、 ^{13}C および ^{14}C の任意の比で存在してもよく；水素原子は 1H 、 2H および 3H の任意の比で存在してもよい、等。好ましくは、本発明の化合物における構成原子は、同位元素形態の天然存在比で存在する。

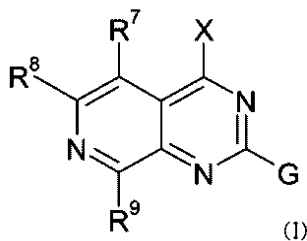
【0043】

実施形態 1 .

式 (I)

【化 4】

30



【0044】

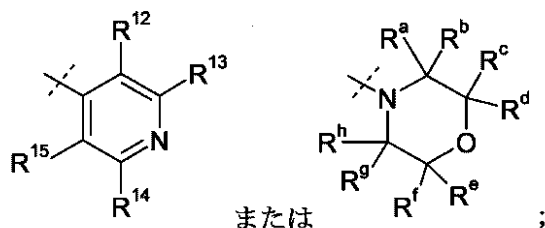
の化合物またはその塩形態。

【0045】

式中、G は式

【化 5】

40



【0046】

50

の基であり；

Xは、H、1～13個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₁₋₁₀アルキル、1～11個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～9個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～11個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1～19個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～21個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～32個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～28個のR¹⁻⁹により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個のR¹⁻⁹により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個のR¹⁻⁹により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個のR¹⁻⁹により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁻⁸、-C(=O)OR²⁻⁸、-C(=O)NR²⁻⁴R²⁻⁸、-C(=O)C(=O)R²⁻⁸、-NR²⁻⁴R²⁻⁸、-NR²⁻⁴NR²⁻⁴R²⁻⁸、-N=NR²⁻⁸、-NR²⁻⁴OR²⁻⁸、-NR²⁻⁴C(=O)R²⁻⁸、-NR²⁻⁴C(=O)C(=O)R²⁻⁸、-NR²⁻⁴C(=O)OR²⁻⁸、-NR²⁻⁴C(=O)C(=O)OR²⁻⁸、-NR²⁻⁴C(=O)NR²⁻⁴R²⁻⁸、-NR²⁻⁴C(=O)NR²⁻⁴C(=O)R²⁻⁸、-NR²⁻⁴C(=O)NR²⁻⁴C(=O)OR²⁻⁸、-NR²⁻⁴C(=O)NR²⁻⁴C(=O)NR²⁻⁴R²⁻⁸、-NR²⁻⁴S(=O)₂R²⁻⁸、-NR²⁻⁴S(=O)₂NR²⁻⁴R²⁻⁸、-OR²⁻⁸、-OC(=O)R²⁻⁸、-OC(=O)NR²⁻⁴R²⁻⁸、-OC(=O)OR²⁻⁸、-OS(=O)R²⁻⁸、-OS(=O)₂R²⁻⁸、-OS(=O)₂OR²⁻⁸、-OS(=O)₂NR²⁻⁴R²⁻⁸、-S(=O)_nR²⁻⁸、-S(=O)₂NR²⁻⁴R²⁻⁸および-S(=O)NR²⁻⁴R²⁻⁸から選ばれ；

R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁻²、R¹⁻³、R¹⁻⁴、R¹⁻⁵、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^gおよびR^hは、H、1～13個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～11個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～9個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～11個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1～19個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～21個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～32個のR¹⁻⁹により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～28個のR¹⁻⁹により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個のR¹⁻⁹により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個のR¹⁻⁹により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個のR¹⁻⁹により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁻⁰、-C(=O)OR²⁻⁰、-C(=O)NR²⁻²R²⁻³、-C(=O)C(=O)R²⁻⁰、-C(=NR²⁻⁵)R²⁻⁰、-C(=NR²⁻⁵)NR²⁻²R²⁻³、-C(=NOH)NR²⁻²R²⁻³、-C(=NOR²⁻⁶)R²⁻⁰、-C(=NNR²⁻²R²⁻³)R²⁻⁰、-C(=NNR²⁻⁴C(=O)R²⁻¹)R²⁻⁰、-C(=NNR²⁻⁴C(=O)OR²⁻¹)R²⁻⁰、-C(=S)NR²⁻²R²⁻³、-NC、-NO₂、-NR²⁻²R²⁻³、-NR²⁻⁴NR²⁻²R²⁻³、-N=NR²⁻⁴、-NR²⁻⁴OR²⁻⁶、-NR²⁻⁴C(=O)R²⁻⁰、-NR²⁻⁴C(=O)C(=O)R²⁻⁰、-NR²⁻⁴C(=O)OR²⁻¹、-NR²⁻⁴C(=O)C(=O)OR²⁻¹、-NR²⁻⁴C(=O)NR²⁻²R²⁻³、-NR²⁻⁴C(=O)NR²⁻⁴C(=O)R²⁻⁰、-NR²⁻⁴C(=O)NR²⁻⁴C(=O)OR²⁻⁰、-NR²⁻⁴C(=NR²⁻⁵)NR²⁻²R²⁻³、-NR²⁻⁴C(=O)C(=O)NR²⁻²R²⁻³、-NR²⁻⁴C(=S)R²⁻⁰、-NR²⁻⁴C(=S)OR²⁻⁰、-NR²⁻⁴C(=S)NR²⁻²R²⁻³、-NR²⁻⁴S(=O)₂R²⁻¹、-NR²⁻⁴S(=O)₂NR²⁻²R²⁻³、-NR²⁻⁴P(=O)R⁷⁻⁸R⁷⁻⁸、-NR²⁻⁴P(=O)(NR²⁻²R²⁻³)(NR²⁻²R²⁻³)、-NR²⁻⁴P(=O)(OR²⁻⁰)(OR²⁻⁰)、-NR²⁻⁴P(=O)(SR²⁻⁰)(SR²⁻⁰)、-OR²⁻⁰、-OCN、-OC(=O)R²⁻⁰、-OC(=O)NR²⁻²R²⁻³、-OC(=O)OR²⁻⁰、-OC(=NR²⁻⁵)NR²⁻²R²⁻³、-OS(=O)R²⁻⁰、-OS(=O)₂R²⁻⁰、-O

10

20

30

40

50

S(=O)₂OR^{2 0}、-OS(=O)₂NR^{2 2}R^{2 3}、-OP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、
 -OP(=O)(NR^{2 2}R^{2 3})(NR^{2 2}R^{2 3})、-OP(=O)(OR^{2 0})
 (OR^{2 0})、-OP(=O)(SR^{2 0})(SR^{2 0})、-Si(R^{2 4})₃、-SCN、
 -S(=O)_nR^{2 0}、-S(=O)₂OR^{2 0}、-SO₃R^{2 7}、-S(=O)₂
 NR^{2 2}R^{2 3}、-S(=O)NR^{2 2}R^{2 3}、-SP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-SP(=O)
 (NR^{2 2}R^{2 3})(NR^{2 2}R^{2 3})、-SP(=O)(OR^{2 0})(OR^{2 0})、
 -SP(=O)(SR^{2 0})(SR^{2 0})、-P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-P(=O)
 (NR^{2 2}R^{2 3})(NR^{2 2}R^{2 3})、-P(=O)(OR^{2 0})(OR^{2 0})およ
 び-P(=O)(SR^{2 0})(SR^{2 0})から独立して選ばれ；または

R⁷およびR⁸、R^{1 2}およびR^{1 3}、R^{1 4}およびR^{1 5}、R^aおよびR^b、R^aお
 よびR^c、R^aおよびR^e、R^aおよびR^g、R^bおよびR^d、R^bおよびR^f、R^bお
 よびR^h、R^cおよびR^d、R^cおよびR^e、R^cおよびR^g、R^dおよびR^f、R^dお
 よびR^h、R^eおよびR^f、R^eおよびR^g、R^fおよびR^h、ならびにR^gおよびR^h
 のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1~11個のR^{1 9}により選択的
 に置換されたC₆₋₁₁アリール、1~21個のR^{1 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁
 シクロアルキル、1~28個のR^{1 9}により選択的に置換された3~15員ヘテロシ
 クロアルキル、または1~15個のR^{1 9}により選択的に置換された5~15員ヘテロア
 リールを形成するでき；

R^{1 9}は、各出現時に、1~13個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキ
 ル、1~11個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1~9個のR^{3 9}
 により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~11個のR^{3 9}により選択的に置
 換されたC₆₋₁₁アリール、1~19個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆
 アリールアルキル、1~21個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアル
 キル、1~32個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、
 1~28個のR^{3 9}により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~
 40個のR^{3 9}により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1
 ~15個のR^{3 9}により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~27個のR^{3 9}
 により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、
 -C(=O)R^{3 0}、-C(=O)OR^{3 0}、-C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-C(=O)
 C(=O)R^{3 0}、-C(=NR^{3 5})R^{3 0}、-C(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}、
 -C(=NOH)NR^{3 2}R^{3 3}、-C(=NOR^{3 6})R^{3 0}、-C(=NNR^{3 2}R^{3 3})
 R^{3 0}、-C(=NNR^{3 4}C(=O)R^{3 1})R^{3 0}、-C(=NNR^{3 4}C(=O)
 OR^{3 1})R^{3 0}、-C(=S)NR^{3 2}R^{3 3}、-NC、-NO₂、-NR^{3 2}
 R^{3 3}、-NR^{3 4}NR^{3 2}R^{3 3}、-N=NR^{3 4}、=NR^{3 0}、=NOR^{3 0}、-N
 R^{3 4}OR^{3 6}、-NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)R^{3 0}
 、-NR^{3 4}C(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}
 C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}
 C(=O)NR^{3 4}C(=O)OR^{3 0}、-NR^{3 4}C(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}
 3、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=S)R^{3 0}、-
 NR^{3 4}C(=S)OR^{3 0}、-NR^{3 4}C(=S)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}S(=O)
)₂R^{3 1}、-NR^{3 4}S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}P(=O)R^{7 8}R^{7 8}
 7 8、-NR^{3 4}P(=O)(NR^{3 2}R^{3 3})(NR^{3 2}R^{3 3})、-NR^{3 4}P(=O)
 (OR^{3 0})(OR^{3 0})、-NR^{3 4}P(=O)(SR^{3 0})(SR^{3 0})、-O
 R^{3 0}、=O、-OCN、-OC(=O)R^{3 0}、-OC(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-O
 C(=O)OR^{3 0}、-OC(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}、-OS(=O)R^{3 0}、-
 OS(=O)₂R^{3 0}、-OS(=O)₂OR^{3 0}、-OS(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、
 -OP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-OP(=O)(NR^{3 2}R^{3 3})(NR^{3 2}R^{3 3})、
 -OP(=O)(OR^{3 0})(OR^{3 0})、-OP(=O)(SR^{3 0})(SR^{3 0})、
 -Si(R^{3 4})₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR^{3 0}、-S(=O)₂OR^{3 0}
 、-SO₃R^{3 7}、-S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-S(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-S

10

20

30

40

50

$P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-SP(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$ 、 $-SP(=O)(OR^{30})(OR^{30})$ 、 $-SP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$ 、 $-P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$ および $-P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$ から独立して選ばれ；

R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1～13個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{49} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{49} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{49} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{49} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{49} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{28} は、各出現時に、1～13個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-10} アルキル、1～11個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-10} アルケニル、1～9個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{49} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{49} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{49} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{49} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{49} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{22} 、 R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、H、1～13個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{59} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{59} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{59} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{59} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{59} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{59} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{59} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{59} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{22} および R^{23} ならびに/または、 R^{32} および R^{33} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の R^{69} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～15個の R^{69} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{39} 、 R^{49} 、 R^{59} および R^{69} は、各出現時に、1～13個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{79} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{79} により選択的に置換された4～21員ヘテ

10

20

30

40

50

ロシクロアルキルアルキル、1～15個のR^{7 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個のR^{7 9}により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R^{7 0}、-C(=O)OR^{7 0}、-C(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-C(=O)C(=O)R^{7 0}、-C(=NR^{7 5})R^{7 0}、-C(=NR^{7 5})NR^{7 2}R^{7 3}、-C(=NOH)NR^{7 2}R^{7 3}、-C(=NOR^{7 6})R^{7 0}、-C(=NNR^{7 2}R^{7 3})R^{7 0}、-C(=NNR^{7 4}C(=O)R^{7 1})R^{7 0}、-C(=NNR^{7 4}C(=O)OR^{7 1})R^{7 0}、-C(=S)NR^{7 2}R^{7 3}、-NC、-NO₂、-NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}NR^{7 2}R^{7 3}、-N=NR^{7 4}、=NR^{7 0}、=NOR^{7 0}、-NR^{7 4}OR^{7 6}、-NR^{7 4}C(=O)R^{7 0}、-NR^{7 4}C(=O)C(=O)R^{7 0}、-NR^{7 4}C(=O)OR^{7 1}、-NR^{7 4}C(=O)C(=O)OR^{7 1}、-NR^{7 4}C(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}C(=O)NR^{7 4}C(=O)R^{7 0}、-NR^{7 4}C(=O)NR^{7 4}C(=O)OR^{7 0}、-NR^{7 4}C(=NR^{7 5})NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}C(=O)C(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}C(=S)R^{7 0}、-NR^{7 4}C(=S)OR^{7 0}、-NR^{7 4}C(=S)NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}S(=O)₂R^{7 1}、-NR^{7 4}S(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-NR^{7 4}P(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、-NR^{7 4}P(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-NR^{7 4}P(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})、-OR^{7 0}、=O、-OCN、-OC(=O)R^{7 0}、-OC(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-OC(=O)OR^{7 0}、-OC(=NR^{7 5})NR^{7 2}R^{7 3}、-OS(=O)R^{7 0}、-OS(=O)₂R^{7 0}、-OS(=O)₂OR^{7 0}、-OS(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、-OP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-OP(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、-OP(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-OP(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})、-Si(R^{7 4})₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR^{7 0}、-S(=O)₂OR^{7 0}、-SO₃R^{7 7}、-S(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、-S(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-SP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-SP(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、-SP(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-SP(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})、-P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-P(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、-P(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})および-P(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})から独立して選ばれ；

10

20

R^{7 0}、R^{7 1}、R^{7 4}、R^{7 5}、R^{7 6}およびR^{7 7}は、各出現時に、H、1～13個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～11個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～9個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～11個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1～19個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～21個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～32個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～28個のR^{8 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個のR^{8 9}により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個のR^{8 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個のR^{8 9}により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

30

40

R^{7 2}およびR^{7 3}は、各出現時に、H、1～13個のR^{9 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～11個のR^{9 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～9個のR^{9 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～11個のR^{9 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1～19個のR^{9 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～21個のR^{9 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～32個のR^{9 9}により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～28個のR^{9 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個のR^{9 9}により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個のR^{9 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個のR^{9 9}により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキ

50

ルから独立して選ばれ；または、任意の R^{72} および R^{73} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の R^{109} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～15個の R^{109} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成してもよく；

R^{78} は、各出現時に、1～13個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{89} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～19個の R^{89} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{89} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{89} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{89} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{89} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{89} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、および1～27個の R^{89} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ；または同一リン原子に結合した任意の2個の R^{78} は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～6個の R^{89} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキルを形成することができる；

R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、1～13個の R^{119} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{119} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{119} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{119} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～19個の R^{119} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{119} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{119} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{119} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{119} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{119} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、1～27個の R^{119} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=NR^{115})R^{110}$ 、 $-C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$ 、 $-C(=NOH)NR^{112}R^{113}$ 、 $-C(=NOR^{116})R^{110}$ 、 $-C(=NNR^{112}R^{113})R^{110}$ 、 $-C(=NNR^{114}C(=O)R^{111})R^{110}$ 、 $-C(=NNR^{114}C(=O)OR^{111})R^{110}$ 、 $-C(=S)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}NR^{112}R^{113}$ 、 $-N=NR^{114}$ 、 $=NR^{110}$ 、 $=NOR^{110}$ 、 $-NR^{114}OR^{116}$ 、 $-NR^{114}C(=O)R^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=O)C(=O)R^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$ 、 $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)OR^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=O)C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=S)R^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=S)OR^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=S)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$ 、 $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}P(=O)R^{118}R^{118}$ 、 $-NR^{114}P(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$ 、 $-NR^{114}P(=O)(OR^{110})(OR^{110})$ 、 $-NR^{114}P(=O)(SR^{110})(SR^{110})$ 、 $-OR^{110}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{110}$ 、 $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-OC(=O)OR^{110}$ 、 $-OC(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$ 、 $-OS(=O)R^{110}$ 、 $-OS(=O)_2R^{110}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{110}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{112}R^{113}$ 、 $-OP(=O)R^{118}R^{118}$ 、 $-OP(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$ 、 $-OP(=O)(OR^{110})(OR^{110})$ 、 $-OP(=O)($

10

20

30

40

50

SR^{110} (SR^{110})、 $-Si(R^{114})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_n$
 R^{110} 、 $-S(=O)_2OR^{110}$ 、 $-SO_3R^{111}$ 、 $-S(=O)_2NR^{112}$
 R^{113} 、 $-S(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-SP(=O)R^{118}R^{118}$ 、 $-SP$
 $(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$ 、 $-SP(=O)(OR^{110})$
 (OR^{110}) 、 $-SP(=O)(SR^{110})(SR^{110})$ 、 $-P(=O)R^{118}$
 R^{118} 、 $-P(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$ 、 $-P(=O)$
 $(OR^{110})(OR^{110})$ および $-P(=O)(SR^{110})(SR^{110})$ から
 独立して選ばれ；

R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、
 H 、1～13個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{129} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{129} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{129} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{129} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{129} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{112} および R^{113} は、各出現時に、 H 、1～13個の R^{139} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{139} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{139} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{139} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{139} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{139} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{139} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{139} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{139} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{139} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{139} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または、任意の R^{112} および R^{113} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の R^{149} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～15個の R^{149} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{118} は、各出現時に、1～13個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{129} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{129} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{129} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{129} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{129} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、1～13個の R^{159} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{159} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{159} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{159} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{159} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{159}

10

20

30

40

50

R^{159} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{159} により
 選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{159} により選
 択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{159} により選択
 的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{159} により選
 択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~27個の R^{159} により選択的に置換
 された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{150} 、
 -C(=O)OR¹⁵⁰、-C(=O)NR¹⁵²R¹⁵³、-C(=O)C(=O)R¹⁵⁰、
 -C(=NR¹⁵⁵)R¹⁵⁰、-C(=NR¹⁵⁵)NR¹⁵²R¹⁵³、-
 C(=NOH)NR¹⁵²R¹⁵³、-C(=NOR¹⁵⁶)R¹⁵⁰、-C(=NNR¹⁵²R¹⁵³)R¹⁵⁰、-C
 (=NNR¹⁵⁴C(=O)OR¹⁵¹)R¹⁵⁰、-C
 (=S)NR¹⁵²R¹⁵³、
 -NC、-NO₂、-NR¹⁵²R¹⁵³、-NR¹⁵⁴NR¹⁵²R¹⁵³、-N=N
 R¹⁵⁴、=NR¹⁵⁰、=NOR¹⁵⁰、-NR¹⁵⁴OR¹⁵⁶、-NR¹⁵⁴C(=O)R¹⁵⁰、
 -NR¹⁵⁴C(=O)C(=O)R¹⁵⁰、-NR¹⁵⁴C(=O)
 OR¹⁵¹、-NR¹⁵⁴C(=O)C(=O)OR¹⁵¹、-NR¹⁵⁴C(=O)N
 R¹⁵²R¹⁵³、-NR¹⁵⁴C(=O)NR¹⁵⁴C(=O)R¹⁵⁰、-NR¹⁵⁴
 C(=O)NR¹⁵⁴C(=O)OR¹⁵⁰、-NR¹⁵⁴C(=NR¹⁵⁵)NR¹⁵²R¹⁵³、
 -NR¹⁵⁴C(=O)C(=O)NR¹⁵²R¹⁵³、-NR¹⁵⁴C
 (=S)R¹⁵⁰、-NR¹⁵⁴C(=S)OR¹⁵⁰、-NR¹⁵⁴C(=S)NR¹⁵²R¹⁵³、
 -NR¹⁵⁴S(=O)₂R¹⁵¹、-NR¹⁵⁴S(=O)₂NR¹⁵²R¹⁵³、
 -NR¹⁵⁴P(=O)R¹⁵⁸R¹⁵⁸、-NR¹⁵⁴P(=O)(NR¹⁵²R¹⁵³)(NR¹⁵²R¹⁵³)、
 -NR¹⁵⁴P(=O)(OR¹⁵⁰)(OR¹⁵⁰)、
 -NR¹⁵⁴P(=O)(SR¹⁵⁰)(SR¹⁵⁰)、-OR¹⁵⁰、=
 O、-OCN、-OC(=O)R¹⁵⁰、-OC(=O)NR¹⁵²R¹⁵³、-OC(=O)OR¹⁵⁰、
 -OC(=NR¹⁵⁵)NR¹⁵²R¹⁵³、-OS(=O)R¹⁵⁰、
 -OS(=O)₂R¹⁵⁰、-OS(=O)₂OR¹⁵⁰、-OS(=O)₂NR¹⁵²R¹⁵³、
 -OP(=O)R¹⁵⁸R¹⁵⁸、-OP(=O)(NR¹⁵²R¹⁵³)(NR¹⁵²R¹⁵³)、
 -OP(=O)(OR¹⁵⁰)(OR¹⁵⁰)、-OP(=O)(SR¹⁵⁰)(SR¹⁵⁰)、
 -Si(R¹⁵⁴)₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR¹⁵⁰、
 -S(=O)₂OR¹⁵⁰、-SO₃R¹⁵¹⁵、-S(=O)₂NR¹⁵²R¹⁵³、
 -S(=O)NR¹⁵²R¹⁵³、-SP(=O)R¹⁵⁸R¹⁵⁸、
 -SP(=O)(NR¹⁵²R¹⁵³)(NR¹⁵²R¹⁵³)、-SP(=O)(OR¹⁵⁰)(OR¹⁵⁰)、
 -SP(=O)(SR¹⁵⁰)(SR¹⁵⁰)、-P(=O)R¹⁵⁸R¹⁵⁸、
 -P(=O)(NR¹⁵²R¹⁵³)(NR¹⁵²R¹⁵³)、-P(=O)(OR¹⁵⁰)(OR¹⁵⁰)および
 -P(=O)(SR¹⁵⁰)(SR¹⁵⁰)から独立して選ばれ；

10

20

30

R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、
 H、1~13個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{169} により選
 択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{169} により選択
 的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{169} により選択的に置換された C_{6-11} アリー
 ル、1~19個の R^{169} により選択的に置換された C_{7-16} アリー
 ルアルキル、1~21個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-17} シクロアルキル、1~
 28個の R^{169} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40
 個の R^{169} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~
 15個の R^{169} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、および1~27
 個の R^{169} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキルから独立して
 選ばれ；

40

R^{152} および R^{153} は、各出現時に、H、1~13個の R^{179} により選択的に置
 換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{179} により選択的に置換された C_{2-6} ア

50

ルケニル、1～9個の R^{179} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{179} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{179} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{179} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{179} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{179} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{179} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{179} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{179} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または、任意の R^{152} および R^{153} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の R^{189} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の R^{189} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよく；

10

R^{158} は、各出現時に、1～13個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{169} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{169} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{169} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{169} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{169} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{169} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{169} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

20

R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、1～13個の R^{199} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{199} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{199} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{199} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{199} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{199} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{199} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{199} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{199} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{199} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^{199} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{190}$ 、 $-C(=O)OR^{190}$ 、 $-C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{190}$ 、 $-C(=NR^{195})R^{190}$ 、 $-C(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$ 、 $-C(=NOH)NR^{192}R^{193}$ 、 $-C(=NOR^{196})R^{190}$ 、 $-C(=NNR^{192}R^{193})R^{190}$ 、 $-C(=NNR^{194}C(=O)R^{191})R^{190}$ 、 $-C(=NNR^{194}C(=O)OR^{191})R^{190}$ 、 $-C(=S)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}NR^{192}R^{193}$ 、 $-N=N$ 、 R^{194} 、 $=NR^{190}$ 、 $=NOR^{190}$ 、 $-NR^{194}OR^{196}$ 、 $-NR^{194}C(=O)R^{190}$ 、 $-NR^{194}C(=O)C(=O)R^{190}$ 、 $-NR^{194}C(=O)OR^{191}$ 、 $-NR^{194}C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)R^{190}$ 、 $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)OR^{190}$ 、 $-NR^{194}C(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}C(=O)C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}C(=S)R^{190}$ 、 $-NR^{194}C(=S)OR^{190}$ 、 $-NR^{194}C(=S)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$ 、 $-NR^{194}S(=O)_2NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}P(=O)R^{198}R^{198}$ 、 $-NR^{194}P(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$ 、 $-NR^{194}P(=O)(OR^{190})(O$

30

40

50

R^{190})、 $-NR^{194}P(=O)(SR^{190})(SR^{190})$ 、 $-OR^{190}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{190}$ 、 $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-OC(=O)OR^{190}$ 、 $-OC(=NR^{195})NR^{192}R^{193}$ 、 $-OS(=O)R^{190}$ 、 $-OS(=O)_2R^{190}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{190}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{192}R^{193}$ 、 $-OP(=O)R^{198}R^{198}$ 、 $-OP(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$ 、 $-OP(=O)(OR^{190})(OR^{190})$ 、 $-OP(=O)(SR^{190})(SR^{190})$ 、 $-Si(R^{194})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{190}$ 、 $-S(=O)_2OR^{190}$ 、 $-SO_3R^{1919}$ 、 $-S(=O)_2NR^{192}R^{193}$ 、 $-S(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-SP(=O)R^{198}R^{198}$ 、 $-SP(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$ 、 $-SP(=O)(OR^{190})(OR^{190})$ 、 $-SP(=O)(SR^{190})(SR^{190})$ 、 $-P(=O)R^{198}R^{198}$ 、 $-P(=O)(NR^{192}R^{193})(NR^{192}R^{193})$ 、 $-P(=O)(OR^{190})(OR^{190})$ および $-P(=O)(SR^{190})(SR^{190})$ から独立して選ばれ；

R^{190} 、 R^{191} 、 R^{194} 、 R^{195} 、 R^{196} および R^{197} は、各出現時に、 H 、 $1 \sim 13$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 $1 \sim 11$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、 $1 \sim 9$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、 $1 \sim 11$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、 $1 \sim 19$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、 $1 \sim 21$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、 $1 \sim 32$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、 $1 \sim 28$ 個の R^{209} により選択的に置換された $3 \sim 15$ 員ヘテロシクロアルキル、 $1 \sim 40$ 個の R^{209} により選択的に置換された $4 \sim 21$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル、 $1 \sim 15$ 個の R^{209} により選択的に置換された $5 \sim 15$ 員ヘテロアリール、および $1 \sim 27$ 個の R^{209} により選択的に置換された $6 \sim 21$ 員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；

R^{192} および R^{193} は、各出現時に、 H 、 $1 \sim 13$ 個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 $1 \sim 11$ 個の R^{219} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、 $1 \sim 9$ 個の R^{219} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、 $1 \sim 11$ 個の R^{219} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、 $1 \sim 19$ 個の R^{219} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、 $1 \sim 21$ 個の R^{219} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、 $1 \sim 32$ 個の R^{219} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、 $1 \sim 28$ 個の R^{219} により選択的に置換された $3 \sim 15$ 員ヘテロシクロアルキル、 $1 \sim 40$ 個の R^{219} により選択的に置換された $4 \sim 21$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル、 $1 \sim 15$ 個の R^{219} により選択的に置換された $5 \sim 15$ 員ヘテロアリール、および $1 \sim 27$ 個の R^{219} により選択的に置換された $6 \sim 21$ 員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または、任意の R^{192} および R^{193} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、 $1 \sim 28$ 個の R^{229} により選択的に置換された $3 \sim 15$ 員ヘテロシクロアルキル、または $1 \sim 15$ 個の R^{229} により選択的に置換された $5 \sim 15$ 員ヘテロアリールを形成してもよく；

R^{198} は、各出現時に、 $1 \sim 13$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 $1 \sim 11$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、 $1 \sim 9$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、 $1 \sim 11$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、 $1 \sim 19$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、 $1 \sim 21$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、 $1 \sim 32$ 個の R^{209} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、 $1 \sim 28$ 個の R^{209} により選択的に置換された $3 \sim 15$ 員ヘテロシクロアルキル、 $1 \sim 40$ 個の R^{209} により選択的に置換された $4 \sim 21$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル、 $1 \sim 15$ 個の R^{209} により選択的に置換された $5 \sim 15$ 員ヘテロアリール、および $1 \sim 27$ 個の R^{209} により選択的に置換された $6 \sim 21$ 員ヘテロアリー

ルアルキルから独立して選ばれ；

R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～13個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{3-11} シクロアルキル、 C_{4-17} シクロアルキルアルキル、3～15員ヘテロシクロアルキル、4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、5～15員ヘテロアリール、6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{230}$ 、 $-C(=O)OR^{230}$ 、 $-C(=O)NR^{230}$ 、 $R^{230}R^{230}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{230}$ 、 $-C(=NR^{230})R^{230}$ 、 $-C(=NR^{230})NR^{230}$ 、 $R^{230}R^{230}$ 、 $-C(=NOH)NR^{230}R^{230}$ 、 $-C(=NOR^{230})R^{230}$ 、 $-C(=NNR^{230}R^{230})R^{230}$ 、 $-C(=NNR^{230}C(=O)OR^{230})R^{230}$ 、 $-C(=S)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}NR^{230}R^{230}$ 、 $-N=NR^{230}$ 、 $=NR^{230}$ 、 $=NOR^{230}$ 、 $-NR^{230}OR^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)C(=O)OR^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)C(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)NR^{230}C(=O)OR^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)C(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=S)R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=S)OR^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=S)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}S(=O)_2R^{230}$ 、 $-NR^{230}S(=O)_2NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}P(=O)R^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}P(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$ 、 $-NR^{230}P(=O)(OR^{230})(OR^{230})$ 、 $-NR^{230}P(=O)(SR^{230})(SR^{230})$ 、 $-OR^{230}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{230}$ 、 $-OC(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-OC(=O)OR^{230}$ 、 $-OC(=NR^{230})NR^{230}R^{230}$ 、 $-OS(=O)R^{230}$ 、 $-OS(=O)_2R^{230}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{230}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{230}R^{230}$ 、 $-OP(=O)R^{230}R^{230}$ 、 $-OP(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$ 、 $-OP(=O)(OR^{230})(OR^{230})$ 、 $-OP(=O)(SR^{230})(SR^{230})$ 、 $-Si(R^{230})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{230}$ 、 $-S(=O)_2OR^{230}R^{230}$ 、 $-SO_3R^{230}$ 、 $-S(=O)_2NR^{230}R^{230}$ 、 $-S(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-SP(=O)R^{230}R^{230}$ 、 $-SP(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$ 、 $-SP(=O)(OR^{230})(OR^{230})$ 、 $-SP(=O)(SR^{230})(SR^{230})$ 、 $-P(=O)R^{230}R^{230}$ 、 $-P(=O)(NR^{230}R^{230})(NR^{230}R^{230})$ 、 $-P(=O)(OR^{230})(OR^{230})$ および $-P(=O)(SR^{230})(SR^{230})$ から独立して選ばれ；

R^{230} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} - ハロアルキルから独立して選ばれ；

R^{231} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} - ハロアルキルから独立して選ばれ；

n は、各出現時に、0、1 および 2 から独立して選ばれ；

ただし、前記化合物は、

(a)

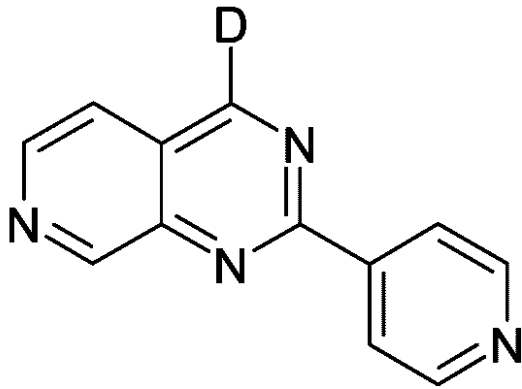
10

20

30

40

【化6】

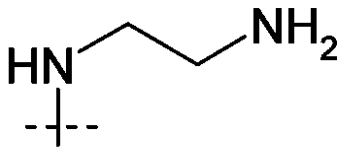


10

【0047】

[式中、Dは、Hもしくは

【化7】



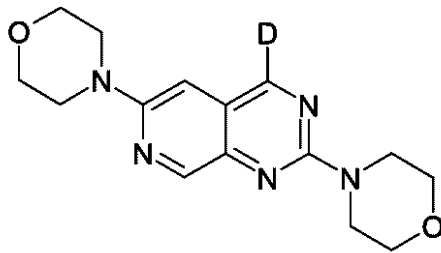
20

【0048】

またはその塩形態である。] ;

(b)

【化8】

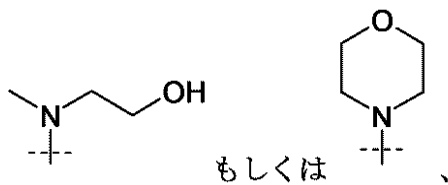


30

【0049】

[式中、Dは

【化9】



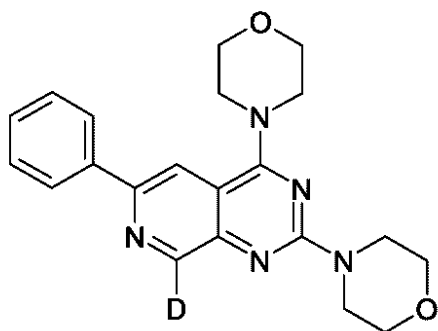
40

【0050】

または塩形態である。] ; または

(c)

【化10】



10

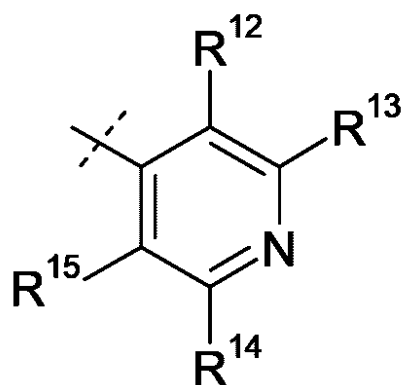
【0051】

[式中、Dは、Hもしくは $-CH_3$ 、またはその塩形態である。]
ではない。

【0052】

実施形態2．実施形態1に記載の化合物において、Gは式

【化11】



20

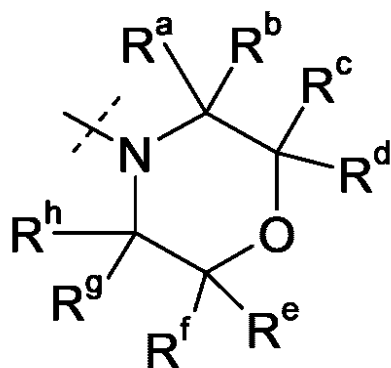
【0053】

の基である化合物。

【0054】

実施形態3．実施形態1に記載の化合物において、Gは式

【化12】



40

【0055】

の基である化合物。

【0056】

実施形態4．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1～13

50

個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-10} アルキル、1 ~ 11 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 9 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 11 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 19 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 21 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 32 個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 28 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 40 個の R^{19} により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 15 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリール、1 ~ 27 個の R^{19} により選択的に置換された 6 ~ 21 員ヘテロアリールアルキル、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-OC(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-OS(=O)R^{28}$ 、 $-OS(=O)_2R^{28}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{28}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{24}R^{28}$ 、 $-S(=O)_nR^{28}$ 、 $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ および $-S(=O)NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0057】

実施形態 5 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、H、1 ~ 13 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-10} アルキル、1 ~ 11 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 9 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 11 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 19 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 21 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 32 個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 28 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 40 個の R^{19} により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 15 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリール、1 ~ 27 個の R^{19} により選択的に置換された 6 ~ 21 員ヘテロアリールアルキル、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-OC(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-OS(=O)R^{28}$ 、 $-OS(=O)_2R^{28}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{24}R^{28}$ 、 $-S(=O)_nR^{28}$ 、 $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ および $-S(=O)NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0058】

実施形態 6 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、H、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-10} アルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリール、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 6 ~ 21 員ヘテロアリー

10

20

30

40

50

ルアルキル、 $-C(=O)R^{2,8}$ 、 $-C(=O)OR^{2,8}$ 、 $-C(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)OR^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}S(=O)_2R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}S(=O)_2NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-OR^{2,8}$ 、 $-OC(=O)R^{2,8}$ 、 $-OC(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-OS(=O)R^{2,8}$ 、 $-OS(=O)_2R^{2,8}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-S(=O)_nR^{2,8}$ 、 $-S(=O)_2NR^{2,4}R^{2,8}$ および $-S(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ から選ばれるものである化合物。

【0059】

実施形態7. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{4-7} シクロアルキルアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された4~7員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された6~11員ヘテロアリールアルキル、 $-C(=O)R^{2,8}$ 、 $-C(=O)OR^{2,8}$ 、 $-C(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)OR^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}S(=O)_2R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}S(=O)_2NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-OR^{2,8}$ 、 $-OC(=O)R^{2,8}$ 、 $-OC(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-OS(=O)R^{2,8}$ 、 $-OS(=O)_2R^{2,8}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-S(=O)_nR^{2,8}$ 、 $-S(=O)_2NR^{2,4}R^{2,8}$ および $-S(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ から選ばれるものである化合物。

【0060】

実施形態8. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{4-7} シクロアルキルアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された4~7員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された6~11員ヘテロアリールアルキル、 $-C(=O)R^{2,8}$ 、 $-C(=O)OR^{2,8}$ 、 $-C(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)NR^{2,4}R^{2,8}$ 、 $-NR^{2,4}S(=O)_2R^{2,8}$ 、 $-OR^{2,8}$ 、 $-OC(=O)R^{2,8}$ 、 $-S(=O)_nR^{2,8}$ および $-S(=O)_2NR^{2,4}R^{2,8}$ から選ばれるものである化合物。

【0061】

実施形態9. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{4-7} シクロアルキルアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された4~7員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~6個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された5~10員ヘテロアリ

10

20

30

40

50

ール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された6～11員ヘテロアリーールアルキル、
 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-OC(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-OS(=O)_nR^{28}$ 、 $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ および $-S(=O)NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0062】

実施形態10．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-7} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された4～7員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された6～11員ヘテロアリーールアルキル、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-S(=O)_nR^{28}$ および $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0063】

実施形態11．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーール、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-S(=O)_nR^{28}$ および $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0064】

実施形態12．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーール、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-S(=O)_nR^{28}$ および $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0065】

実施形態13．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6}

10

20

30

40

50

シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ および $-OR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0066】

実施形態14．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ および $-OR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

10

【0067】

実施形態15．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-7} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された4～7員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された6～11員ヘテロアリールアルキル、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-S(=O)_nR^{28}$ および $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

20

【0068】

実施形態16．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-S(=O)_nR^{28}$ および $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

30

【0069】

実施形態17．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)OR^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ 、 $-OC(=O)R^{28}$ 、 $-S(=O)_nR^{28}$ および $-S(=O)_2NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

40

【0070】

実施形態18．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1～6個の

50

R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアル、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ および $-OR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0071】

実施形態19．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアル、 $-C(=O)R^{28}$ 、 $-C(=O)NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{28}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{28}$ および $-OR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

10

【0072】

実施形態20．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアル、 $-NR^{24}R^{28}$ および $-OR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

20

【0073】

実施形態21．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアル、 $-NR^{24}R^{28}$ および $-OR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0074】

実施形態22．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアル、 $-NR^{24}R^{28}$ および $-OR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

30

【0075】

実施形態23．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアル、 $-NR^{24}R^{28}$ および $-OR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0076】

実施形態24．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

40

【0077】

実施形態25．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0078】

実施形態26．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、 $-NR^{24}R^{28}$ 、 $-OR^{28}$ および $-SR^{28}$ から選ばれるものである化合物。

50

【0079】

実施形態27. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0080】

実施形態28. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~9員ヘテロシクロアルキル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0081】

実施形態29. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~9員ヘテロシクロアルキル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

10

【0082】

実施形態30. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

【0083】

実施形態31. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、および $-NR^{24}R^{28}$ から選ばれるものである化合物。

20

【0084】

実施形態32. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキルである化合物。

【0085】

実施形態33. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~9員ヘテロシクロアルキルである化合物。

【0086】

実施形態34. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキルである化合物。

【0087】

実施形態35. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~6員ヘテロシクロアルキルである化合物。

30

【0088】

実施形態36. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換された6員ヘテロシクロアルキルである化合物。

【0089】

実施形態37. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、モルホリニル、ピペリジニル、または1~6個の R^{19} により選択的に置換されたピペラジニルである化合物。

【0090】

実施形態38. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換されたピペリジニルまたはピペラジニルである化合物。

40

【0091】

実施形態39. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換されたピペリジニルである化合物。

【0092】

実施形態40. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、1~6個の R^{19} により選択的に置換されたピペラジニルである化合物。

【0093】

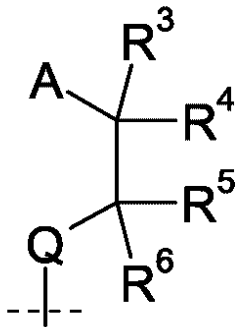
実施形態41. 実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NR^{24}$

50

R^{28} である化合物。

【0094】

実施形態42．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、H、および【化13】



10

【0095】

から選ばれ、

式中、

Aは、 $-NR^{1}R^{2}$ 、 $-CR^{i}R^{j}R^{k}$ 、 $-OR^{18a}$ または $-SR^{18b}$ であり；

Qは、 $-NR^{11}$ 、 $-CR^{m}R^{n}$ 、 $-O-$ または $-S-$ であり；

R^k は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{18c}$ 、 $-SR^{18d}$ または $-CR^oR^pR^q$ であり；

20

R^q は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{16a}R^{17a}$ または $-OR^{18e}$ であり；

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～13個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{79} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{79} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{79} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^{79} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、および $-OR^{70}$ から独立して選ばれ；

30

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～13個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{79} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{79} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{79} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^{79} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-C(=O)R^{70}$ 、 $-C(=O)OR^{70}$ 、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{70}$ 、 $-C(=NR^{75})R^{70}$ 、 $-C(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$ 、 $-C(=NOH)NR^{72}R^{73}$ 、 $-C(=NOR^{76})R^{70}$ 、 $-C(=NNR^{72}R^{73})R^{70}$ 、 $-C(=NNR^{74}C(=O)R^{71})R^{70}$ 、 $-C(=NNR^{74}C(=O)OR^{71})R^{70}$ 、 $-C(=$

40

50

S) NR^{7 2} R^{7 3}、-NC、-NO₂、-NR^{7 2} R^{7 3}、-NR^{7 4} NR^{7 2} R^{7 3}、
 -N=NR^{7 4}、-NR^{7 4} OR^{7 6}、-NR^{7 4} C(=O)R^{7 0}、-NR^{7 4} C(=O)C(=O)R^{7 0}、
 -NR^{7 4} C(=O)OR^{7 1}、-NR^{7 4} C(=O)C(=O)OR^{7 1}、-NR^{7 4} C(=O)NR^{7 2} R^{7 3}、
 -NR^{7 4} C(=O)NR^{7 4} C(=O)R^{7 0}、-NR^{7 4} C(=O)NR^{7 4} C(=O)OR^{7 0}、-NR^{7 4} C(=O)NR^{7 5} NR^{7 2} R^{7 3}、
 -NR^{7 4} C(=O)C(=O)NR^{7 2} R^{7 3}、-NR^{7 4} C(=S)R^{7 0}、-NR^{7 4} C(=S)OR^{7 0}、-NR^{7 4} C(=S)NR^{7 2} R^{7 3}、
 -NR^{7 4} S(=O)₂R^{7 1}、-NR^{7 4} S(=O)₂NR^{7 2} R^{7 3}、-NR^{7 4} P(=O)R^{7 8} R^{7 8}、
 -NR^{7 4} P(=O)(NR^{7 2} R^{7 3})(NR^{7 2} R^{7 3})、-NR^{7 4} P(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-NR^{7 4} P(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})、
 -OR^{7 0}、-OCN、-OC(=O)R^{7 0}、-OC(=O)NR^{7 2} R^{7 3}、-OC(=O)OR^{7 0}、-OC(=NR^{7 5})NR^{7 2} R^{7 3}、-OS(=O)R^{7 0}、
 -OS(=O)₂R^{7 0}、-OS(=O)₂OR^{7 0}、-OS(=O)₂NR^{7 2} R^{7 3}、-OP(=O)R^{7 8} R^{7 8}、
 -OP(=O)(NR^{7 2} R^{7 3})(NR^{7 2} R^{7 3})、-OP(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-OP(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})、
 -Si(R^{7 4})₃、-SCN、-S(=O)_nR^{7 0}、-S(=O)₂OR^{7 0}、-SO₃R^{7 7}、-S(=O)₂NR^{7 2} R^{7 3}、
 -S(=O)NR^{7 2} R^{7 3}、-SP(=O)R^{7 8} R^{7 8}、-SP(=O)(NR^{7 2} R^{7 3})(NR^{7 2} R^{7 3})、
 -SP(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-SP(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})、-P(=O)R^{7 8} R^{7 8}、
 -P(=O)(NR^{7 2} R^{7 3})(NR^{7 2} R^{7 3})、-P(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})および-P(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})
 から独立して選ばれ；または

R¹およびR²、R¹およびR³、R¹およびR⁵、R¹およびR^{1 1}、R¹およびRⁿ、
 R⁴およびR^{1 1}、R⁶およびR^{1 1}、R^{1 6}およびR^{1 7}、R^{1 6}およびRⁱ、R^{1 6}およびR³、
 R^{1 6}およびR⁵、R^{1 6}およびR^{1 1}、R^{1 6}およびRⁿ、R^jおよびR^{1 1}、
 R^{1 8 a}およびR³、R^{1 8 a}およびR⁵、R^{1 8 a}およびR^{1 1}、R^{1 8 a}およびRⁿ、
 R^{1 8 b}およびR³、R^{1 8 b}およびR⁵、R^{1 8 b}およびR^{1 1}、R^{1 8 b}およびRⁿ、
 R^{1 8 c}およびRⁱ、R^{1 8 c}およびR³、R^{1 8 c}およびR⁵、R^{1 8 c}およびR^{1 1}、
 R^{1 8 c}およびRⁿ、R^{1 8 d}およびRⁱ、R^{1 8 d}およびR³、R^{1 8 d}およびR⁵、
 R^{1 8 d}およびR^{1 1}、ならびにR^{1 8 d}およびRⁿのいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、
 1~28個のR^{7 9}により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、
 または1~15個のR^{7 9}により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成することができ；または

R³およびR⁴、R³のいずれかおよびR⁶、R⁵およびR⁶、RⁱおよびR^j、RⁱおよびR⁴、
 RⁱおよびR⁵、RⁱおよびRⁿ、R^mおよびRⁿ、R⁴およびR^mおよびR⁶およびR^mは、
 それらと連結している前記原子と共に、1~11個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、
 1~21個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~28個のR^{7 9}により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、
 または1~15個のR^{7 9}により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成することができ；または、

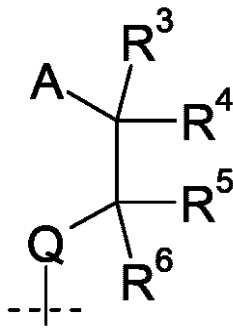
R⁴およびR⁵、もしくはRⁿおよびR⁵は、共に二重結合を形成することができ；または

R³およびR⁴、R⁵およびR⁶、RⁱおよびR^j、ならびにR^mおよびRⁿのいずれかは、
 共に=O、=NR^{7 0}、=NOR^{7 0}または=Sを形成することができるものである化合物。

【0096】

実施形態43．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、

【化14】



10

【0097】

であり、

式中、

Aは、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^iR^jR^k$ 、 $-OR^{18a}$ または $-SR^{18b}$ であり；

Qは、 $-NR^{11}$ 、 $-CR^mR^n$ 、 $-O$ または $-S$ であり；

R^k は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{18c}$ 、 $-SR^{18d}$ または $-CR^oR^pR^q$ であり；

R^q は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{16a}R^{17a}$ または $-OR^{18e}$ 20
であり；

R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1~13個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{79} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{79} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{79} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~27個の R^{79} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、および $-OR^{70}$ から独立して選ばれ；

30

R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1~13個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{79} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{79} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{79} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~27個の R^{79} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{70}$ 、 $-C(=O)OR^{70}$ 、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{70}$ 、 $-C(=NR^{75})R^{70}$ 、 $-C(=NR^{75})NR^{72}R^{73}$ 、 $-C(=NOH)NR^{72}R^{73}$ 、 $-C(=NOR^{76})R^{70}$ 、 $-C(=NNR^{72}R^{73})R^{70}$ 、 $-C(=NNR^{74}C(=O)R^{71})R^{70}$ 、 $-C(=S)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}NR^{72}R^{73}$ 、 $-N=NR^{74}$ 、 $-NR^{74}OR^{76}$ 、 $-NR^{74}C(=O)R^{70}$ 、 $-NR^{74}C($ 40
50

= O) C (= O) R ^{7 0}、 - N R ^{7 4} C (= O) O R ^{7 1}、 - N R ^{7 4} C (= O) C (= O) O R ^{7 1}、 - N R ^{7 4} C (= O) N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - N R ^{7 4} C (= O) N R ^{7 4} C (= O) R ^{7 0}、 - N R ^{7 4} C (= O) N R ^{7 4} C (= O) O R ^{7 0}、 - N R ^{7 4} C (= N R ^{7 5}) N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - N R ^{7 4} C (= O) C (= O) N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - N R ^{7 4} C (= S) R ^{7 0}、 - N R ^{7 4} C (= S) O R ^{7 0}、 - N R ^{7 4} C (= S) N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - N R ^{7 4} S (= O) ₂ R ^{7 1}、 - N R ^{7 4} S (= O) ₂ N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - N R ^{7 4} P (= O) R ^{7 8} R ^{7 8}、 - N R ^{7 4} P (= O) (N R ^{7 2} R ^{7 3}) (N R ^{7 2} R ^{7 3})、 - N R ^{7 4} P (= O) (O R ^{7 0}) (O R ^{7 0})、 - N R ^{7 4} P (= O) (S R ^{7 0}) (S R ^{7 0})、 - O R ^{7 0}、 - O C N、 - O C (= O) R ^{7 0}、 - O C (= O) N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - O C (= O) O R ^{7 0}、 - O C (= N R ^{7 5}) N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - O S (= O) R ^{7 0}、 - O S (= O) ₂ R ^{7 0}、 - O S (= O) ₂ O R ^{7 0}、 - O S (= O) ₂ N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - O P (= O) R ^{7 8} R ^{7 8}、 - O P (= O) (N R ^{7 2} R ^{7 3}) (N R ^{7 2} R ^{7 3})、 - O P (= O) (O R ^{7 0}) (O R ^{7 0})、 - O P (= O) (S R ^{7 0}) (S R ^{7 0})、 - S i (R ^{7 4}) ₃、 - S C N、 - S (= O) _n R ^{7 0}、 - S (= O) ₂ O R ^{7 0}、 - S O ₃ R ^{7 7}、 - S (= O) ₂ N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - S (= O) N R ^{7 2} R ^{7 3}、 - S P (= O) R ^{7 8} R ^{7 8}、 - S P (= O) (N R ^{7 2} R ^{7 3}) (N R ^{7 2} R ^{7 3})、 - S P (= O) (O R ^{7 0}) (O R ^{7 0})、 - S P (= O) (S R ^{7 0}) (S R ^{7 0})、 - P (= O) R ^{7 8} R ^{7 8}、 - P (= O) (N R ^{7 2} R ^{7 3}) (N R ^{7 2} R ^{7 3})、 - P (= O) (O R ^{7 0}) (O R ^{7 0}) および - P (= O) (S R ^{7 0}) (S R ^{7 0}) から独立して選ばれ ; または

R ¹ および R ²、 R ¹ および R ³、 R ¹ および R ⁵、 R ¹ および R ^{1 1}、 R ¹ および R ⁿ、 R ⁴ および R ^{1 1}、 R ⁶ および R ^{1 1}、 R ^{1 6} および R ^{1 7}、 R ^{1 6} および R ⁱ、 R ^{1 6} および R ³、 R ^{1 6} および R ⁵、 R ^{1 6} および R ^{1 1}、 R ^{1 6} および R ⁿ、 R ^j および R ^{1 1}、 R ^{1 8 a} および R ³、 R ^{1 8 a} および R ⁵、 R ^{1 8 a} および R ^{1 1}、 R ^{1 8 a} および R ⁿ、 R ^{1 8 b} および R ³、 R ^{1 8 b} および R ⁵、 R ^{1 8 b} および R ^{1 1}、 R ^{1 8 b} および R ⁿ、 R ^{1 8 c} および R ⁱ、 R ^{1 8 c} および R ³、 R ^{1 8 c} および R ⁵、 R ^{1 8 c} および R ^{1 1}、 R ^{1 8 c} および R ⁿ、 R ^{1 8 d} および R ⁱ、 R ^{1 8 d} および R ³、 R ^{1 8 d} および R ⁵、 R ^{1 8 d} および R ^{1 1}、 ならびに R ^{1 8 d} および R ⁿ のいずれかは、 それらと連結している前記原子と共に、 1 ~ 2 8 個の R ^{7 9} により選択的に置換された 3 ~ 1 5 員ヘテロシクロアルキル、 または 1 ~ 1 5 個の R ^{7 9} により選択的に置換された 5 ~ 1 5 員ヘテロアリールを形成することができ ; または

R ³ および R ⁴、 R ³ のいずれかおよび R ⁶、 R ⁵ および R ⁶、 R ⁱ および R ^j、 R ⁱ および R ⁴、 R ⁱ および R ⁵、 R ⁱ および R ⁿ、 R ^m および R ⁿ、 R ⁴ および R ^m および R ⁶ および R ^m は、 それらと連結している前記原子と共に、 1 ~ 1 1 個の R ^{7 9} により選択的に置換された C _{6 - 1 1} アリール、 1 ~ 2 1 個の R ^{7 9} により選択的に置換された C _{3 - 1 1} シクロアルキル、 1 ~ 2 8 個の R ^{7 9} により選択的に置換された 3 ~ 1 5 員ヘテロシクロアルキル、 または 1 ~ 1 5 個の R ^{7 9} により選択的に置換された 5 ~ 1 5 員ヘテロアリールを形成することができ ; または、

R ⁴ および R ⁵、 もしくは R ⁿ および R ⁵ は、 共に二重結合を形成することができ ; または

R ³ および R ⁴、 R ⁵ および R ⁶、 R ⁱ および R ^j、 ならびに R ^m および R ⁿ のいずれかは、 共に = O、 = N R ^{7 0}、 = N O R ^{7 0} または = S を形成することができるものである化合物。

【 0 0 9 8 】

実施形態 4 4 . 実施形態 4 2 または 4 3 に記載の化合物において、 R ¹、 R ²、 R ^{1 1}、 R ^{1 6}、 R ^{1 7}、 R ^{1 6 a}、 R ^{1 7 a}、 R ^{1 8 a}、 R ^{1 8 b}、 R ^{1 8 c}、 R ^{1 8 d} および R ^{1 8 e} は、 H、 1 ~ 1 0 個の R ^{7 9} により選択的に置換された C _{1 - 6} アルキル、 1 ~ 1 1 個の R ^{7 9} により選択的に置換された C _{2 - 6} アルケニル、 1 ~ 9 個の R ^{7 9} により選択的に置換された C _{2 - 6} アルキニル、 1 ~ 1 1 個の R ^{7 9} により選択的に置換された C _{6 - 1 1} アリール、 1 ~ 1 0 個の R ^{7 9} により選択的に置換された C _{7 - 1 6} アリー

ルアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、1～10個のR^{7 9}および-OR^{7 0}により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^oおよびR^pは、H、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～9個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリー

10
 ル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R^{7 0}、-C(=O)OR^{7 0}、-C(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-C(=O)C(=O)R^{7 0}、-NC、-NO₂、-NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}NR^{7 2}R^{7 3}、-N=NR^{7 4}、-NR^{7 4}OR^{7 6}、-NR^{7 4}C(=O)R^{7 0}、-NR^{7 4}C(=O)C(=O)R^{7 0}、

20
 -NR^{7 4}C(=O)OR^{7 1}、-NR^{7 4}C(=O)C(=O)OR^{7 1}、-NR^{7 4}C(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}C(=O)NR^{7 4}C(=O)R^{7 0}、-NR^{7 4}C(=O)NR^{7 4}C(=O)OR^{7 0}、-NR^{7 4}C(=O)C(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}S(=O)₂R^{7 1}、-NR^{7 4}S(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、-NR^{7 4}P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-NR^{7 4}P(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、-NR^{7 4}P(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-OR^{7 0}、-OCN、-OC(=O)R^{7 0}、-OC(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-OC(=O)OR^{7 0}、-OS(=O)R^{7 0}、-OS(=O)₂R^{7 0}、-OS(=O)₂OR^{7 0}、-OS(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、-OP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-OP(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、-OP(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-Si(R^{7 4})₃、-SC

30
 N、-S(=O)_nR^{7 0}、-S(=O)₂OR^{7 0}、-SO₃R^{7 7}、-S(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、-S(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、-SP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-SP(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、-SP(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、-SP(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})、-P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-P(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})および-P(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})から独立して選ばれ；またはR¹およびR²、R¹およびR³、R¹およびR⁵、R¹およびR¹¹、R¹およびRⁿ、R⁴およびR¹¹、R⁶およびR¹¹、R¹⁶およびR¹⁷、R¹⁶およびRⁱ、R¹⁶およびR³、R¹⁶およびR⁵、R¹⁶およびR¹¹、R¹⁶およびRⁿ、R^jおよびR¹¹、R^{18a}およびR³、R^{18a}およびR⁵、R^{18a}およびR¹¹、R^{18a}およびRⁿ、R^{18b}およびR³、R^{18b}およびR⁵、R^{18b}およびR¹¹、R^{18b}およびRⁿ、R^{18c}およびRⁱ、R^{18c}およびR³、R^{18c}およびR⁵、R^{18c}およびR¹¹、R^{18c}およびRⁿ、R^{18d}およびRⁱ、R^{18d}およびR³、R^{18d}およびR⁵、R^{18d}およびR¹¹、ならびにR^{18d}およびRⁿのいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～10個のR^{7 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成することができ；またはR³およびR⁴、R³およびR⁶、R⁵およびR⁶、RⁱおよびR^j、RⁱおよびR⁴、RⁱおよびR⁵、RⁱおよびRⁿ、R^mおよびRⁿ、R⁴およびR^m、ならびにR⁶およびR^mのいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリー

40
 ル、1～10個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₃₋₁

50

₁ シクロアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、または 1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアルを形成することができ；または、R⁴ および R⁵ もしくは Rⁿ および R⁵ は、共に二重結合を形成することができ；または R³ および R⁴、R⁵ および R⁶、Rⁱ および R^j、ならびに R^m および Rⁿ のいずれかは、共に = O、= NR^{7 0}、= NOR^{7 0} または = S を形成することができるものである化合物。

【0099】

実施形態 4 5、実施形態 4 2 または 4 3 に記載の化合物において、R¹、R²、R^{1 1}、R^{1 6}、R^{1 7}、R^{1 6 a}、R^{1 7 a}、R^{1 8 a}、R^{1 8 b}、R^{1 8 c}、R^{1 8 d} および R^{1 8 e} は、H、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{1 - 6} アルキル、1 ~ 11 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{2 - 6} アルケニル、1 ~ 9 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{2 - 6} アルキニル、1 ~ 11 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{6 - 1 1} アリアル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{7 - 1 6} アリアルアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{3 - 1 1} シクロアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{4 - 1 7} シクロアルキルアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアル、1 ~ 10 個の R^{7 9} および - OR^{7 0} により選択的に置換された 6 ~ 21 員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p は、H、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{1 - 6} アルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{2 - 6} アルケニル、1 ~ 9 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{2 - 6} アルキニル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{6 - 1 1} アリアル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{7 - 1 6} アリアルアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{3 - 1 1} シクロアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された C_{4 - 1 7} シクロアルキルアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアル、1 ~ 10 個の R^{7 9} により選択的に置換された 6 ~ 21 員ヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、- CN、- C(=O)R^{7 0}、- C(=O)OR^{7 0}、- C(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、- C(=O)C(=O)R^{7 0}、- NC、- NO₂、- NR^{7 2}R^{7 3}、- NR^{7 4}NR^{7 2}R^{7 3}、- N=NR^{7 4}、- NR^{7 4}OR^{7 6}、- NR^{7 4}C(=O)R^{7 0}、- NR^{7 4}C(=O)OR^{7 1}、- NR^{7 4}C(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、- NR^{7 4}S(=O)₂R^{7 1}、- NR^{7 4}S(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、- NR^{7 4}P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、- NR^{7 4}P(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、- NR^{7 4}P(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、- OR^{7 0}、- OCN、- OC(=O)R^{7 0}、- OC(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、- OC(=O)OR^{7 0}、- OS(=O)R^{7 0}、- OS(=O)₂R^{7 0}、- OS(=O)₂OR^{7 0}、- OS(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、- OP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、- OP(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、- OP(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、- SCN、- S(=O)_nR^{7 0}、- S(=O)₂OR^{7 0}、- SO₃R^{7 7}、- S(=O)₂NR^{7 2}R^{7 3}、- S(=O)NR^{7 2}R^{7 3}、- SP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、- SP(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、- SP(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0})、- SP(=O)(SR^{7 0})(SR^{7 0})、- P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、- P(=O)(NR^{7 2}R^{7 3})(NR^{7 2}R^{7 3})、および - P(=O)(OR^{7 0})(OR^{7 0}) から独立して選ばれ；または R¹ および R²、R¹ および R³、R¹ および R⁵、R¹ および R^{1 1}、R¹ および Rⁿ、R⁴ および R^{1 1}、R⁶ および R^{1 1}、R^{1 6} および R^{1 7}、R^{1 6} および Rⁱ、R^{1 6} および R³、R^{1 6} および R⁵、R^{1 6} および R^{1 1}、R^{1 6} および Rⁿ、R^j および R^{1 1}、R^{1 8 a} および R³、R^{1 8 a} および R⁵、R^{1 8 a} および R^{1 1}、R^{1 8 a} および Rⁿ、R^{1 8 b} および R³、R^{1 8 b} および R⁵、

10

20

30

40

50

R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～10個の R^{79} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～10個の R^{79} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～10個の R^{79} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができ；または、 R^4 および R^5 、もしくは R^n および R^5 は共に二重結合を形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に $=O$ を形成することができるものである化合物。

【0100】

実施形態46．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-11} シクロアルキルアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された4～11員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された5～11員ヘテロアリール、および1～10個の R^{79} により選択的に置換された6～12員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-11} シクロアルキルアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された4～11員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された5～11員ヘテロアリール、1～10個の R^{79} により選択的に置換された6～12員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{70}$ 、 $-C(=O)OR^{70}$ 、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}OR^{76}$ 、 $-NR^{74}C(=O)R^{70}$ 、 $-NR^{74}C(=O)OR^{71}$ 、 $-NR^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$ 、 $-NR^{74}S(=O)_2NR^{72}R^{73}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{70}$ 、 $-OC(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-OS(=O)R^{70}$ 、 $-OS(=O)_2R^{70}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{70}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{72}R^{73}$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{70}$ 、 $-S(=O)_2OR^{70}$ 、 $-SO_3R^{77}$ 、 $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$ および $-S(=O)NR^{72}R^{73}$ から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} およ

10

20

30

40

50

び R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～10個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキル、または1～10個の R^{79} により選択的に置換された5～11員ヘテロアリールを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキル、または1～10個の R^{79} により選択的に置換された5～11員ヘテロアリールを形成することができ；または、 R^4 および R^5 もしくは R^n および R^5 は、共に二重結合を形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に = O を形成することができるものである化合物。

10

【0101】

実施形態47．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-11} シクロアルキルアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された4～11員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された5～11員ヘテロアリール、および1～10個の R^{79} により選択的に置換された6～12員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された C_{4-11} シクロアルキルアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された4～11員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～10個の R^{79} により選択的に置換された5～11員ヘテロアリール、1～10個の R^{79} により選択的に置換された6～12員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{70} 、-C(=O)O R^{70} 、-C(=O)NR 72 R 73 、-NC、-NO $_2$ 、-NR 72 R 73 、-NR 74 OR 76 、-NR 74 C(=O) R^{70} 、-NR 74 C(=O)OR 71 、-NR 74 C(=O)NR 72 R 73 、-NR 74 S(=O) $_2$ R 71 、-NR 74 S(=O) $_2$ NR 72 R 73 、-OR 70 、-OCN、-OC(=O) R^{70} 、-OC(=O)NR 72 R 73 、-SCN、-S(=O) $_n$ R 70 および -S(=O) $_2$ NR 72 R 73 から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} およ

20

30

40

50

び R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1~10個の R^{79} により選択的に置換された3~11員ヘテロシクロアルキル、または1~10個の R^{79} により選択的に置換された5~11員ヘテロアリールを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~10個の R^{79} により選択的に置換された3~11員ヘテロシクロアルキル、または1~10個の R^{79} により選択的に置換された5~11員ヘテロアリールを形成することができ；または、 R^4 および R^5 、または R^n および R^5 は共に二重結合を形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に = O を形成することができるものである化合物。

【0102】

実施形態48．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~10個の R^{79} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、および1~10個の R^{79} により選択的に置換された5~11員ヘテロアリールから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~10個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~10個の R^{79} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~10個の R^{79} により選択的に置換された5~11員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{70} 、-C(=O)OR 70 、-C(=O)NR 72 R 73 、-NC、-NO $_2$ 、-NR 72 R 73 、-NR 74 OR 76 、-NR 74 C(=O)R 70 、-NR 74 C(=O)OR 71 、-NR 74 C(=O)NR 72 R 73 、-NR 74 S(=O) $_2$ R 71 、-NR 74 S(=O) $_2$ NR 72 R 73 、-OR 70 、-OC(=O)NR 72 R 73 、-S(=O) $_n$ R 70 および -S(=O) $_2$ NR 72 R 73 から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1~10個の R^{79} により選択的に置換された3~11員ヘテロシクロアルキル、または1~10個の R^{79} により選択的に置換された5~11員ヘテロアリールを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R

10

20

30

40

50

R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 10 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 10 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ~ 10 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 3 ~ 11 員ヘテロシクロアルキル、または 1 ~ 10 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 5 ~ 11 員ヘテロアリールを形成することができ；または、 R^4 および R^5 もしくは R^n および R^5 は、共に二重結合を形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に = O を形成することができる化合物。

【0103】

実施形態 49 . 実施形態 42 または 43 に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、および 1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 5 ~ 11 員ヘテロアリールから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 5 ~ 11 員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O) $R^{7,9}$ 、-C(=O)OR 7,9 、-C(=O)NR $^{7,2}R^{7,3}$ 、-NC、-NO₂、-NR $^{7,2}R^{7,3}$ 、-NR $^{7,4}OR^{7,6}$ 、-NR $^{7,4}C(=O)R^{7,9}$ 、-NR $^{7,4}C(=O)OR^{7,1}$ 、-NR $^{7,4}C(=O)NR^{7,2}R^{7,3}$ 、-NR $^{7,4}S(=O)_2R^{7,1}$ 、-NR $^{7,4}S(=O)_2NR^{7,2}R^{7,3}$ 、-OR 7,9 、-OC(=O) $R^{7,9}$ 、-OC(=O)NR $^{7,2}R^{7,3}$ 、-S(=O)_n $R^{7,9}$ および -S(=O)₂NR $^{7,2}R^{7,3}$ から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 3 ~ 11 員ヘテロシクロアルキル、または 1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 5 ~ 11 員ヘテロアリールを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 3 ~ 11 員ヘテロシクロアルキル、または 1 ~ 6 個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された 5 ~ 11 員ヘテロアリールを形成することができ；または、 R^4 および R^5 、または R^n および R^5 は共に二重結合を形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に = O を形成することができるものである化合物。

10

20

30

40

50

【0104】

実施形態50．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{70}$ 、 $-C(=O)OR^{70}$ 、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}C(=O)R^{70}$ 、 $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-OC(=O)R^{70}$ 、 $-S(=O)_nR^{70}$ および $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$ から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、または1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に=Oを形成することができるものである化合物。

10

20

30

【0105】

実施形態51．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{70}$ 、 $-C(=O)OR^{70}$ 、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{74}C(=O)R^{70}$ 、 $-NR^{74}S(=O)_2R^{71}$ 、 $-OR^{70}$ 、 $-OC(=O)R^{70}$ 、 $-S(=O)_nR^{70}$ および $-S(=O)_2NR^{72}R^{73}$ から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、ならびに R^{18c} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{79} により選択的に置換

40

50

された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、または1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に=Oを形成することができるものである化合物。

【0106】

実施形態52．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{7-9} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{70} 、-C(=O)OR 70 、-C(=O)NR 72 R 73 、-NR 72 R 73 、-NR 74 C(=O) R^{70} 、-NR 74 S(=O) $_2$ R 71 、-OR 70 、-OC(=O) R^{70} 、-S(=O) $_n$ R 70 および-S(=O) $_2$ NR 72 R 73 から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^1 および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、ならびに R^{18c} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に=Oを形成することができるものである化合物。

【0107】

実施形態53．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{7-9} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{70} 、-C(=O)OR 70 、-C(=O)NR 72 R 73 、-NR 72 R 73 、-NR 74 C(=O) R^{70} 、-NR 74 S(=O) $_2$ R 71 、-OR 70 、-OC(=O) R^{70} 、-S(=O) $_n$ R 70 および-S(=O) $_2$ NR 72 R 73 から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^1 および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、ならびに R^{18a} および R^{11} のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{7-9} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、

R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に = O を形成することができるものである化合物。

【0108】

実施形態54．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～6個の R^{79} 、により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{79} 、により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{79} 、により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{79} 、により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、八口ゲン、-CN、-C(=O) R^{70} 、-C(=O)OR 70 、-C(=O)NR $^{72}R^{73}$ 、-NR $^{72}R^{73}$ 、-NR $^{74}C(=O)R^{70}$ 、-NR $^{74}S(=O)_2R^{71}$ 、-OR 70 、-OC(=O) R^{70} 、-S(=O) $_nR^{70}$ および -S(=O) $_2NR^{72}R^{73}$ から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^1 および R^5 、 R^j および R^{11} 、ならびに R^{18a} および R^{11} のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 は共に = O を形成することができるものである化合物。

【0109】

実施形態55．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルおよび1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、-CN、-C(=O)OR 70 、-C(=O)NR $^{72}R^{73}$ 、-NR $^{72}R^{73}$ および -OR 70 から独立して選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^{16} および R^5 、 R^j および R^{11} 、ならびに R^{18a} および R^{11} のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 は共に = O を形成することができるものである化合物。

【0110】

実施形態56．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、Hおよび1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルおよび1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキルから独立して選ばれ； R^3 は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、八口ゲン、-CN、-C(=O) R^{70} 、-C(=O)OR 70 、-C(=O)NR $^{72}R^{73}$ 、-NC、-NO $_2$ 、-NR $^{72}R^{73}$ 、-NR $^{74}OR^{76}$ 、-NR $^{74}C(=O)R^{70}$ 、-NR $^{74}C(=O)OR^{71}$ 、-NR $^{74}C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、-NR $^{74}S(=O)_2R^{71}$ 、-NR $^{74}S(=O)_2NR$

R^7 、 $-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-OC(=O)NR^7$ 、 $-S(=O)_nR^7$ および $-S(=O)_2NR^7$ から選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^7 により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルまたは1～6個の R^7 により選択的に置換された5～11員ヘテロアリールを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{6-11} アリール1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル1～6個の R^7 により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルまたは1～6個の R^7 により選択的に置換された5～11員ヘテロアリールを形成することができ；または、 R^4 および R^5 もしくは R^n および R^5 は、共に二重結合を形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に $=O$ を形成することができるものである化合物。

【0111】

実施形態57．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^{11} 、 R^6 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、Hおよび1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ； R^2 は、H、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル選択的に置換されたから選ばれ； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、Hおよび1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ； R^3 は、H、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^7$ 、 $-C(=O)OR^7$ 、 $-C(=O)NR^7$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^7$ 、 $-NR^7C(=O)R^7$ 、 $-NR^7S(=O)_2R^7$ 、 $-OR^7$ 、 $-OC(=O)R^7$ 、 $-S(=O)_nR^7$ および $-S(=O)_2NR^7$ から選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^7 により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキル選択的に置換された形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連

結している前記原子と共に、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、または1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に=Oを形成することができるものである化合物。

【0112】

実施形態58．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^{11} 、 R^6 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、Hおよび1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ； R^2 は、H、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキルから選ばれ； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、Hおよび1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ； R^3 は、H、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{7,9}$ 、 $-C(=O)OR^{7,9}$ 、 $-C(=O)NR^{7,9}$ 、 $-NR^{7,9}$ 、 $-NR^{7,9}R^{7,9}$ 、 $-NR^{7,9}C(=O)R^{7,9}$ 、 $-NR^{7,9}S(=O)_2$ 、 $R^{7,9}$ 、 $-OR^{7,9}$ 、 $-OC(=O)R^{7,9}$ 、 $-S(=O)_nR^{7,9}$ および $-S(=O)_2NR^{7,9}R^{7,9}$ から選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、ならびに R^{18c} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、または1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に=Oを形成することができるものである化合物。

【0113】

実施形態59．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^{11} 、 R^6 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} は、Hおよび1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ； R^2 は、H、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキルから選ばれ； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p は、Hおよび1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ； R^3 は、H、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{7,9}$ 、 $-C(=O)OR^{7,9}$ 、 $-C(=O)NR^{7,9}$ 、 $-NR^{7,9}$ 、 $-NR^{7,9}R^{7,9}$ 、 $-NR^{7,9}C(=O)R^{7,9}$ 、 $-NR^{7,9}S(=O)_2$ 、 $R^{7,9}$ 、 $-OR^{7,9}$ 、 $-OC(=O)R^{7,9}$ 、 $-S(=O)_nR^{7,9}$ および $-S(=O)_2NR^{7,9}R^{7,9}$ から選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、ならびに R^{18c} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、または1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に=Oを形成することができるものである化合物。

R^2 、 R^3 から選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、ならびに R^{18c} および R^n のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に = O を形成することができるものである化合物。

10

【0114】

実施形態60．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の0～3は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロアリアルを形成するものである化合物。

20

【0115】

実施形態61．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の0～2は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロアリアルを形成するものである化合物。

30

【0116】

実施形態62．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の1～2は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロアリアルを形成するものである化合物。

40

【0117】

実施形態63．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3

50

、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれも、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロアールを形成しないものである化合物。

【0118】

実施形態64．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の1つは、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロアールを形成するものである化合物。

【0119】

実施形態65．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の2つは、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロアールを形成するものである化合物。

【0120】

実施形態66．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} および R^{18d} および R^n の0～3は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

【0121】

実施形態67．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、

R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の 0 ~ 2 は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

【0122】

実施形態 68 . 実施形態 42 ~ 59 のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の 1 - 2 は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

10

【0123】

実施形態 69 . 実施形態 42 ~ 59 のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 のおよび R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n のいずれも、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成しないものである化合物。

20

【0124】

実施形態 70 . 実施形態 42 ~ 59 のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の 1 つは、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

30

40

【0125】

実施形態 71 . 実施形態 70 に記載の化合物において、前記選択的に置換されたヘテロカルボシクリルは、1 ~ 4 個の R^{79} で選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロカルボシクリルである化合物。

【0126】

実施形態 72 . 実施形態 70 に記載の化合物において、前記選択的に置換されたヘテロカルボシクリルは、1 ~ 4 個の R^{79} で選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロカルボシクリルである化合物。

【0127】

50

実施形態 73 . 実施形態 42 ~ 59 のいずれかに記載の化合物において、 R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、 R^{18a} および R^3 、 R^{18a} および R^5 、 R^{18a} および R^{11} 、 R^{18a} および R^n 、 R^{18b} および R^3 、 R^{18b} および R^5 、 R^{18b} および R^{11} 、 R^{18b} および R^n 、 R^{18c} および R^i 、 R^{18c} および R^3 、 R^{18c} および R^5 、 R^{18c} および R^{11} 、 R^{18c} および R^n 、 R^{18d} および R^i 、 R^{18d} および R^3 、 R^{18d} および R^5 、 R^{18d} および R^{11} 、ならびに R^{18d} および R^n の 2 つは、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物

10

【0128】

実施形態 74 . 実施形態 42 ~ 73 のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の 0 ~ 2 は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたアリール、選択的に置換されたシクロアルキル、選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、または選択的に置換されたヘテロアリールを形成するものである化合物。

【0129】

実施形態 75 . 実施形態 42 ~ 73 のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の 0 ~ 1 は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたアリール、選択的に置換されたシクロアルキル、選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、または選択的に置換されたヘテロアリールを形成するものである化合物。

20

【0130】

実施形態 76 . 実施形態 42 ~ 73 のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれも、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたアリール、選択的に置換されたシクロアルキル、選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、または選択的に置換されたヘテロアリールを形成しないものである化合物。

30

【0131】

実施形態 77 . 実施形態 42 ~ 73 のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の 1 つは、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたアリール、選択的に置換されたシクロアルキル、選択的に置換されたヘテロシクロアルキル、または選択的に置換されたヘテロアリールを形成するものである化合物。

【0132】

実施形態 78 . 実施形態 42 ~ 73 のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の 0 ~ 2 は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

40

【0133】

実施形態 79 . 実施形態 42 ~ 73 のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の 0 ~ 1 は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたシクロアルキルまたは

50

選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

【0134】

実施形態80．実施形態42～73のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれも、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成しないものである化合物。

【0135】

実施形態81．実施形態42～73のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の1つは、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたシクロアルキルまたは選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

10

【0136】

実施形態82．実施形態42～73のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の0～2は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

【0137】

20

実施形態83．実施形態42～73のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の0～1は、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

【0138】

実施形態84．実施形態42～73のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m のいずれも、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成しないものである化合物。

30

【0139】

実施形態85．実施形態42～73のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R^4 、 R^3 および R^6 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、 R^i および R^4 、 R^i および R^5 、 R^i および R^n 、 R^m および R^n 、 R^4 および R^m 、ならびに R^6 および R^m の1つは、それらと連結している前記原子と共に、選択的に置換されたヘテロシクロアルキルを形成するものである化合物。

【0140】

実施形態86．実施形態85に記載の化合物において、前記選択的に置換されたヘテロカルボシクリルは1～4個の R^{7-9} で選択的に置換された3～7員ヘテロカルボシクリルである化合物。

40

【0141】

実施形態87．実施形態85に記載の化合物において、前記選択的に置換されたヘテロカルボシクリルは1～4個の R^{7-9} で選択的に置換された5～6員ヘテロカルボシクリルである化合物。

【0142】

実施形態88．実施形態42～87のいずれかに記載の化合物において、 R^4 および R^5 も R^n および R^5 も共に二重結合を形成しないものである化合物。

【0143】

実施形態89．実施形態42～88のいずれかに記載の化合物において、 R^3 および R

50

R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i および R^j 、または R^m および R^n のいずれも、共に=O、=NR⁷⁰、=NOR⁷⁰または=Sを形成しないものである化合物。

【0144】

実施形態90．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^{11} 、 R^6 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} はHであり； R^2 は、Hおよび1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから選ばれ； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p はHであり； R^3 は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R⁷⁰、-C(=O)OR⁷⁰、-C(=O)NR⁷²R⁷³、-NR⁷²R⁷³、-NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰、-NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹、-OR⁷⁰、-OC(=O)R⁷⁰、-S(=O)_nR⁷⁰および-S(=O)₂NR⁷²R⁷³から選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^6 および R^{11} 、 R^{16} および R^{17} 、 R^{16} および R^i 、 R^{16} および R^3 、 R^{16} および R^5 、 R^{16} および R^{11} 、 R^{16} および R^n 、 R^j および R^{11} 、ならびに R^{18a} および R^{11} のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 、 R^5 および R^6 、 R^i および R^j 、ならびに R^m および R^n のいずれかは、共に=Oを形成することができるものである化合物。

【0145】

実施形態91．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^{11} 、 R^6 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} はHであり； R^2 は、Hおよび1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから選ばれ； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p はHであり； R^3 は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R⁷⁰、-C(=O)OR⁷⁰、-C(=O)NR⁷²R⁷³、-NR⁷²R⁷³、-NR⁷⁴C(=O)R⁷⁰、-NR⁷⁴S(=O)₂R⁷¹、-OR⁷⁰、-OC(=O)R⁷⁰、-S(=O)_nR⁷⁰および-S(=O)₂NR⁷²R⁷³から選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、 R^{16} および R^5 、 R^j および R^{11} 、ならびに R^{18a} および R^{11} のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{79} により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、 R^3 および R^4 は共に=Oを形成することができるものである化合物。

【0146】

実施形態92．実施形態42または43に記載の化合物において、 R^1 、 R^{11} 、 R^6 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} はHであり； R^2 は、Hおよび1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから選ばれ； R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p はHであり； R^3 は、H、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、-CN、-C(=O)OR⁷⁰、-C(=O)NR⁷²R⁷³、-NR⁷²R⁷³および-OR⁷⁰から選ばれ；または R^1 および R^2 、 R^1 および R^3 、 R^1 および R^5 、 R^1 および R^{11} 、 R^1 および R^n 、 R^4 および R^{11} 、

R¹⁶ および R⁵、R^j および R¹¹、ならびに R^{18a} および R¹¹ のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R⁷⁹ により選択的に置換された3～11員ヘテロシクロアルキルを形成することができ；または、R³ および R⁴ は共に = O を形成することができるものである化合物。

【0147】

実施形態93．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも5つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも4つはHである化合物。

【0148】

実施形態94．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも5つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも5つはHである化合物。

【0149】

実施形態95．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも6つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも5つはHである化合物。

【0150】

実施形態96．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも6つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも6つはHである化合物。

【0151】

実施形態97．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも7つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも6つはHである化合物。

【0152】

実施形態98．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも7つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも7つはHである化合物。

【0153】

実施形態99．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも8つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも7つはHである化合物。

【0154】

実施形態100．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも8つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも8つはHである化合物。

【0155】

実施形態101．実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、R¹、R²、R¹¹、R¹⁶、R¹⁷、R^{16a}、R^{17a}、R^{18a}、R^{18b}、R^{18c}、R^{18d} および R^{18e} の少なくとも9つはHであり；R³、R⁴、R⁵、R⁶、Rⁱ、R^j、R^m、Rⁿ、R^o および R^p の少なくとも8つはHである化合物。

【0156】

10

20

30

40

50

実施形態102. 実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} の少なくとも9つはHであり； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p の少なくとも9つはHである化合物。

【0157】

実施形態103. 実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} の少なくとも10はHであり； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p の少なくとも9つはHである化合物。

【0158】

実施形態104. 実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} の少なくとも11はHであり； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p の少なくとも9つはHである化合物。

【0159】

実施形態105. 実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} はHであり； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p の少なくとも9つはHである化合物。

【0160】

実施形態106. 実施形態42～89のいずれかに記載の化合物において、 R^1 、 R^2 、 R^{11} 、 R^{16} 、 R^{17} 、 R^{16a} 、 R^{17a} 、 R^{18a} 、 R^{18b} 、 R^{18c} 、 R^{18d} および R^{18e} の少なくとも11はHであり； R^3 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^i 、 R^j 、 R^m 、 R^n 、 R^o および R^p はHである化合物。

【0161】

実施形態107. 実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 R^q は、H、 $-NR^{16a}R^{17a}$ または $-OR^{18e}$ である化合物。

【0162】

実施形態108. 実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 R^q は $-NR^{16a}R^{17a}$ または $-OR^{18e}$ である化合物。

【0163】

実施形態109. 実施形態42～108のいずれかに記載の化合物において、 R^k は、H、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{18c}$ 、 $-SR^{18d}$ または $-CR^oR^pR^q$ である化合物。

【0164】

実施形態110. 実施形態42～108のいずれかに記載の化合物において、 R^k は、H、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{18c}$ 、 $-SR^{18d}$ または $-CR^oR^pR^q$ である化合物。

【0165】

実施形態111. 実施形態42～108のいずれかに記載の化合物において、 R^k は、H、 $-CN$ 、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{18c}$ または $-CR^oR^pR^q$ である化合物。

【0166】

実施形態112. 実施形態42～108のいずれかに記載の化合物において、 R^k は、H、 $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{18c}$ または $-CR^oR^pR^q$ である化合物。

【0167】

実施形態113. 実施形態42～108のいずれかに記載の化合物において、 R^k は $-NR^{16}R^{17}$ 、 $-OR^{18c}$ 、または $-CR^oR^pR^q$ である化合物。

【0168】

実施形態114. 実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 R^k はHである化合物。

10

20

30

40

50

【0169】

実施形態115．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 R^k は $-NR^{16}R^{17}$ である化合物。

【0170】

実施形態116．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 R^k は $-OR^{18c}$ である化合物。

【0171】

実施形態117．実施形態42～108のいずれかに記載の化合物において、 R^k は $-CR^oR^pR^q$ である化合物。

【0172】

実施形態118．実施形態42～117のいずれかに記載の化合物において、 A は、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^iR^jR^k$ または $-OR^{18a}$ である化合物。

10

【0173】

実施形態119．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 A は、 $-NR^1R^2$ または $-OR^{18a}$ である化合物。

【0174】

実施形態120．実施形態42～117のいずれかに記載の化合物において、 A は、 $-CR^iR^jR^k$ である化合物。

【0175】

実施形態121．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 A は、 $-NR^1R^2$ である化合物。

20

【0176】

実施形態122．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 A は、 $-OR^{18a}$ である化合物。

【0177】

実施形態123．実施形態42～122のいずれかに記載の化合物において、 Q は $-NR^{11}$ 、 $-CR^mR^n$ または $-O-$ である化合物。

【0178】

実施形態124．実施形態42～122のいずれかに記載の化合物において、 Q は $-NR^{11}$ である化合物。

30

【0179】

実施形態125．実施形態42～122のいずれかに記載の化合物において、 Q は $-CR^mR^n$ である化合物。

【0180】

実施形態126．実施形態42～122のいずれかに記載の化合物において、 Q は $-O-$ である化合物。

【0181】

実施形態127．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 A は、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^iR^jR^k$ または $-OR^{18a}$ であり； Q は $-NR^{11}$ 、 $-CR^mR^n$ または $-O-$ であり； R^k は $-NR^{16}R^{17}$ または $-OR^{18c}$ である化合物。

40

【0182】

実施形態128．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 A は、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^iR^jR^k$ または $-OR^{18a}$ であり； Q は $-NR^{11}$ であり； R^k は $-NR^{16}R^{17}$ または $-OR^{18c}$ である化合物。

【0183】

実施形態129．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 A は、 $-NR^1R^2$ 、 $-CR^iR^jR^k$ または $-OR^{18a}$ であり； Q は $-NR^{11}$ であり； R^k は $-OR^{18c}$ である化合物。

【0184】

実施形態130．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、 A は、-

50

NR^1R^2 または $-\text{OR}^{18a}$ であり；Q は $-\text{NR}^{11}$ - である化合物。

【0185】

実施形態131．実施形態42～106のいずれかに記載の化合物において、A は $-\text{NR}^1\text{R}^2$ であり；Q は $-\text{NR}^{11}$ - である化合物。

【0186】

実施形態132．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-\text{NHR}^{28}$ 、ならびに1～6個の R^{19} により選択的に置換された、炭素原子および1または2個の窒素原子から成る3～10員ヘテロシクロアルキルから選ばれるものである化合物。

【0187】

実施形態133．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-\text{NHR}^{28}$ 、ならびに1～6個の R^{19} により選択的に置換された、炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～10員ヘテロシクロアルキルから選ばれるものである化合物。

10

【0188】

実施形態134．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-\text{NHR}^{28}$ 、ならびに1～6個の R^{19} により選択的に置換された、炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～9員ヘテロシクロアルキルから選ばれるものである化合物。

【0189】

実施形態135．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-\text{NHR}^{28}$ 、ならびに1～6個の R^{19} により選択的に置換された、炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれるものである化合物。

20

【0190】

実施形態136．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-\text{NHR}^{28}$ 、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～10員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$ および $-\text{OR}^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

30

【0191】

実施形態137．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-\text{NHR}^{28}$ 、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～10員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、5～10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{34}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{30}$ および $-\text{OR}^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

40

【0192】

実施形態138．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-\text{NHR}^{28}$ 、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、5～10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{30}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$ 、 $-\text{NR}^{32}\text{R}^{33}$

50

³、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる 1 または 2 の成員により選択的に置換されているものである化合物。

【0193】

実施形態 139 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-NHR^{28}$ 、ならびに炭素原子および 1 または 2 個の窒素原子から成る 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1 ~ 6 個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる 1 または 2 の成員により選択的に置換されているものである化合物。

【0194】

実施形態 140 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-NHR^{28}$ 、ならびに炭素原子および 1 または 2 個の窒素原子から成る 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1 ~ 6 個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ および $-OH$ から選ばれる 1 または 2 の成員により選択的に置換されているものである化合物。

【0195】

実施形態 141 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された 4 ~ 11 員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された、炭素原子および 1 または 2 個の窒素原子から成る 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルから選ばれるものである化合物。

【0196】

実施形態 142 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH(3-10$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH(4-11$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および 1 または 2 個の窒素原子から成る 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換されているものである化合物。

【0197】

実施形態 143 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH(1-3$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH(5-6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH(6-10$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および 1 または 2 個の窒素原子から成る 5 ~ 10 員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換されているものである化合物。

【0198】

実施形態 144 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH(1-3$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH(5-6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH(6-10$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および 1 または 2 個の窒素原子から成る 5 ~ 9 員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換されているものである化合物。

【0199】

実施形態 145 . 実施形態 1 ~ 3 のいずれかに記載の化合物において、X は、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH(1-3$ 個の R

10

20

30

40

50

4^9 により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH$ (5~6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (6~10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5~6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは1~6個の R^{19} により選択的に置換されているものである化合物。

【0200】

実施形態146．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH$ (1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH$ (1~3個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH$ (5~6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (6~10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5~10員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

【0201】

実施形態147．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH$ (1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH$ (1~3個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH$ (5~6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (6~10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5~10員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、5~10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

【0202】

実施形態148．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH$ (1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH$ (1~3個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH$ (5~6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (6~10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5~6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、5~10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

【0203】

実施形態149．実施形態1~3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH$ (1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH$ (C_{7-11} アリールアルキル)、 $-NH$ (5~6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH$ (6~10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る

5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～6個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

【0204】

実施形態150．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH(5-6$ 員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH(6-10$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～6個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

10

【0205】

実施形態151．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH(5-6$ 員ヘテロシクロアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～6個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ および $-OH$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

20

【0206】

実施形態152．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH(C_{7-11}$ アリールアルキル)、 $-NH($ 炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH($ 炭素原子および1または2個の窒素原子から成る6～10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、および炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、5～10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

30

【0207】

実施形態153．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH($ ベンジル)、 $-NH($ 炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH($ 炭素原子および1または2個の窒素原子から成る6～10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～6個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

40

【0208】

実施形態154．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH(1-6$ 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH($ 炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキル)、 $-NH($ 炭素原子および1または2個の窒素原子から成る6～10員ヘテロシクロアルキルアルキル)、お

50

よび炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～6個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ および $-OR^{30}$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

【0209】

実施形態155．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH$ (1～6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、 $-NH$ (炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキル)、ならびに炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキルから選ばれ、ここで、前記ヘテロシクロアルキルは、1～6個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ および $-OH$ から選ばれる1または2の成員により選択的に置換されているものである化合物。

10

【0210】

実施形態156．実施形態1～3のいずれかに記載の化合物において、Xは、 $-NH$ (1～6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル)、および $-NH$ (炭素原子および1または2個の窒素原子から成る5～6員ヘテロシクロアルキル)から選ばれるものである化合物。

【0211】

実施形態200．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、H、1～13個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{19} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOH)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOR^{26})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$ 、 $-C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=S)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=$

20

30

40

50

$O)_n R^{20}$ 、 $-S(=O)_2 OR^{20}$ 、 $-SO_3 R^{27}$ 、 $-S(=O)_2 NR^{22} R^{23}$ 、 $-S(=O) NR^{22} R^{23}$ 、 $-SP(=O) R^{78} R^{78}$ 、 $-SP(=O) (NR^{22} R^{23}) (NR^{22} R^{23})$ 、 $-SP(=O) (OR^{20}) (OR^{20})$ 、 $-SP(=O) (SR^{20}) (SR^{20})$ 、 $-P(=O) R^{78} R^{78}$ 、 $-P(=O) (NR^{22} R^{23}) (NR^{22} R^{23})$ 、 $-P(=O) (OR^{20}) (OR^{20})$ 、および $-P(=O) (SR^{20}) (SR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

10

【0212】

実施形態201．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、H、1～13個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～19個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{19} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、1～27個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

20

30

【0213】

実施形態202．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=$

40

50

O) $NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0214】

実施形態203．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、H、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-8} シクロアルキルアルキル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された4～8員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、1～4個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～4個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～4個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～4個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0215】

実施形態204．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-8} シクロアルキルアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された4～8員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、1～3個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$

10

20

30

40

50

$R^{2,3}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0216】

実施形態205．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、H、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{4-8} シクロアルキルアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された4～8員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{2,0}$ 、 $-C(=O)OR^{2,0}$ 、 $-C(=O)NR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)R^{2,0}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)OR^{2,1}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)NR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-NR^{2,4}S(=O)_2R^{2,1}$ 、 $-NR^{2,4}S(=O)_2NR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-OR^{2,0}$ 、 $-OC(=O)NR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-OS(=O)_2R^{2,0}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-S(=O)_nR^{2,0}$ および $-S(=O)_2NR^{2,2}R^{2,3}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0217】

実施形態206．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、H、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{4-8} シクロアルキルアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された4～8員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{2,0}$ 、 $-C(=O)OR^{2,0}$ 、 $-C(=O)NR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2,2}R^{2,3}$ 、 $-NR^{2,4}C(=O)R^{2,0}$ 、 $-NR^{2,4}S(=O)_2R^{2,1}$ 、 $-OR^{2,0}$ 、 $-S(=O)_nR^{2,0}$ および $-S(=O)_2NR^{2,2}R^{2,3}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の $R^{1,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0218】

実施形態207．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_6

10

20

30

40

50

- 1₀ アリール、C₇₋₁₁ アリールアルキル、C₃₋₇ シクロアルキル、C₄₋₈ シクロアルキルアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキル、4-8員ヘテロシクロアルキルアルキル、5~6員ヘテロアリール、6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-OR²⁰、-S(=O)_nR²⁰ および -S(=O)₂NR²²R²³ から独立して選ばれ；またはR⁷ およびR⁸ は、それらと連結している前記原子と共に、C₆₋₁₀ アリール、C₃₋₇ シクロアルキル、3~7員ヘテロシクロアルキルもしくは5~6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0219】

10

実施形態208．実施形態1~156いずれかに記載の化合物において、R⁷、R⁸ およびR⁹ は、H、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₁₋₆ アルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₂₋₆ アルケニル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₂₋₆ アルキニル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₆₋₁₀ アリール、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₇₋₁₁ アリールアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₃₋₇ シクロアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₄₋₈ シクロアルキルアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された4-8員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された5~6員ヘテロアリール、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-OR²⁰、-S(=O)_nR²⁰ および -S(=O)₂NR²²R²³ から独立して選ばれ；またはR⁷ およびR⁸ は、それらと連結している前記原子と共に、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₆₋₁₀ アリール、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₃₋₇ シクロアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された5~6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

20

【0220】

実施形態209．実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷、R⁸ およびR⁹ は、H、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₁₋₆ アルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₂₋₆ アルキニル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₆₋₁₀ アリール、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₃₋₇ シクロアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された5~6員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-OR²⁰、-S(=O)_nR²⁰ および -S(=O)₂NR²²R²³ から独立して選ばれ；またはR⁷ およびR⁸ は、それらと連結している前記原子と共に、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₆₋₁₀ アリール、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₃₋₇ シクロアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された5~6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

30

40

【0221】

実施形態210．実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷、R⁸ およびR⁹ は、H、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₁₋₆ アルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₂₋₆ アルキニル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₆₋₁₀ アリール、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換されたC₃₋₇ シクロアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、1~3個のR¹⁹ により選択的に置換された5~6員ヘテロアリール、ハロゲ

50

ン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、もしくは1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

【0222】

実施形態211．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、 C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{3-7} シクロアルキル、3～7員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、 C_{3-7} シクロアルキル、もしくは3～7員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

10

【0223】

実施形態212．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1～13個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{19} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-OR^{20}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

20

30

【0224】

実施形態213．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1～13個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{19} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-OR^{20}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～

40

50

15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~15個のR¹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0225】

実施形態214．実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷、R⁸およびR⁹は、H、1~13個のR¹⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1~9個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1~19個のR¹⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1~21個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~28個のR¹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~15個のR¹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~27個のR¹⁹により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)R²⁰および-OR²⁰から独立して選ばれ；またはR⁷およびR⁸は、それらと連結している前記原子と共に、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1~21個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~28個のR¹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~15個のR¹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

10

【0226】

実施形態215．実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷、R⁸およびR⁹は、H、1~13個のR¹⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1~9個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1~19個のR¹⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1~21個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~28個のR¹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~15個のR¹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~27個のR¹⁹により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)R²⁰および-OR²⁰から独立して選ばれ；R⁸は、H、1~13個のR¹⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1~9個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~19個のR¹⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1~21個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~28個のR¹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~27個のR¹⁹により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)R²⁰および-OR²⁰から選ばれ；またはR⁷およびR⁸は、それらと連結している前記原子と共に、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1~21個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~28個のR¹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~15個のR¹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

20

30

40

【0227】

実施形態216．実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷、R⁸およびR⁹は、H、1~13個のR¹⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1~9個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~11個のR¹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1~21個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロ

50

アルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-SP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ および $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0228】

実施形態217．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1～13個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ および $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0229】

実施形態218．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～

6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~10個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリーール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ および $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリーールを形成することができるものである化合物。

10

【0230】

実施形態219．実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリーール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^7 および R^8 は、それらと連結している前記原子と共に、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリーールを形成することができるものである化合物。

20

30

【0231】

実施形態220．実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1~13個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1~21個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~28個の R^{19} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~15個の R^{19} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリーール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0232】

50

実施形態 2 2 1 . 実施形態 1 ~ 1 5 6 のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1 ~ 1 3 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{1 - 6}$ アルキル、1 ~ 1 1 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルケニル、1 ~ 9 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルキニル、1 ~ 1 1 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{6 - 1 1}$ アリール、1 ~ 2 1 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{3 - 1 1}$ シクロアルキル、1 ~ 2 8 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された 3 ~ 1 5 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 1 5 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された 5 ~ 1 5 員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{2 2}R^{2 3}$ 、 $-NR^{2 4}C(=O)R^{2 0}$ 、 $-NR^{2 4}S(=O)_2R^{2 1}$ 、 $-OR^{2 0}$ 、 $-OC(=O)R^{2 0}$ 、 $-S(=O)_nR^{2 0}$ および $-S(=O)_2NR^{2 2}R^{2 3}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【 0 2 3 3 】

実施形態 2 2 2 . 実施形態 1 ~ 1 5 6 のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{1 - 6}$ アルキル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルケニル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルキニル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{6 - 1 0}$ アリール、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{3 - 1 0}$ シクロアルキル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された 3 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された 5 ~ 1 0 員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{2 2}R^{2 3}$ 、 $-NR^{2 4}C(=O)R^{2 0}$ 、 $-NR^{2 4}S(=O)_2R^{2 1}$ 、 $-OR^{2 0}$ 、 $-OC(=O)R^{2 0}$ 、 $-S(=O)_nR^{2 0}$ および $-S(=O)_2NR^{2 2}R^{2 3}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【 0 2 3 4 】

実施形態 2 2 2 . 実施形態 1 ~ 1 5 6 のいずれかに記載の化合物において、 R^7 、 R^8 および R^9 は、 H 、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{1 - 6}$ アルキル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルケニル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルキニル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{6 - 1 0}$ アリール、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{3 - 1 0}$ シクロアルキル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された 3 ~ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 6 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された 5 ~ 1 0 員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{2 2}R^{2 3}$ 、 $-OR^{2 0}$ および $-S(=O)_nR^{2 0}$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

【 0 2 3 5 】

実施形態 2 2 3 . 実施形態 1 ~ 1 5 6 または 2 0 0 ~ 2 2 2 のいずれかに記載の化合物において、 R^8 はフェニルまたはモルホリニルではない化合物。

【 0 2 3 6 】

実施形態 2 2 4 . 実施形態 1 ~ 1 5 6 のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、 H 、1 ~ 1 3 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{1 - 6}$ アルキル、1 ~ 1 1 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルケニル、1 ~ 1 1 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{6 - 1 1}$ アリール、1 ~ 2 1 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{3 - 1 1}$ シクロアルキル、1 ~ 2 8 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された 3 ~ 1 5 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 1 5 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された 5 ~ 1 5 員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{2 0}$ 、 $-C(=O)OR^{2 0}$ 、 $-C(=O)NR^{2 2}R^{2 3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2 2}R^{2 3}$ 、 $-NR^{2 4}C(=O)R^{2 0}$ 、 $-NR^{2 4}S(=O)_2R^{2 1}$ 、 $-NR^{2 4}S(=O)_2NR^{2 2}R^{2 3}$ 、 $-OR^{2 0}$ 、 $-OC(=O)R^{2 0}$ 、 $-S(=O)_nR^{2 0}$ および $-S(=O)_2NR^{2 2}R^{2 3}$ から選ばれ； R^8 は、 H 、1 ~ 1 3 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{1 - 6}$ アルキル、ハロゲン、 $-NR^{2 2}R^{2 3}$ および $-OR^{2 0}$ から選ばれ； R^9 は、 H 、1 ~ 1 3 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{1 - 6}$ アルキル、1 ~ 1 1 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルケニル、1 ~ 9 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{2 - 6}$ アルキニル、1 ~ 1 1 個の $R^{1 9}$ により選択的に置換された $C_{6 - 1 1}$ アリール、1 ~ 2 1 個の $R^{1 9}$ により選択的

40

50

に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～28個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～15個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれるものである化合物。

【0237】

実施形態225．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ； R^8 は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-OR^{20}$ から選ばれ； R^9 は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれるものである化合物。

【0238】

実施形態226．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ； R^8 は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-OR^{20}$ から選ばれ； R^9 は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲ

10

20

30

40

50

ン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれるものである化合物。

【0239】

実施形態227. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ； R^8 は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれるものである化合物。

【0240】

実施形態228. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ および $-OC(=O)R^{20}$ から選ばれ； R^8 は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれるものである化合物。

【0241】

実施形態229. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-OR^{20}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置

10

20

30

40

50

換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C(=O)R^{2-3}$ 、 $-C(=O)OR^{2-3}$ 、 $-C(=O)NR^{2-3}R^{2-3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ 、 $-NR^{2-3}C(=O)R^{2-3}$ 、 $-NR^{2-3}S(=O)_2R^{2-3}$ 、 $-OR^{2-3}$ 、 $-OC(=O)R^{2-3}$ および $-S(=O)_nR^{2-3}$ から選ばれるものである化合物。

【0242】

実施形態230．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ および $-OR^{2-3}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ 、 $-OR^{2-3}$ および $-S(=O)_nR^{2-3}$ から選ばれるものである化合物。

10

【0243】

実施形態231．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ および $-OR^{2-3}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ 、 $-OR^{2-3}$ および $-S(=O)_nR^{2-3}$ から選ばれるものである化合物。

20

【0244】

実施形態232．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ および $-OR^{2-3}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された5～9員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ 、 $-OR^{2-3}$ および $-S(=O)_nR^{2-3}$ から選ばれるものである化合物。

30

【0245】

実施形態233．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ および $-OR^{2-3}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{1-9} により選択的に置換された5、6または9員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{2-3}R^{2-3}$ 、 $-OR^{2-3}$ および $-S(=O)_nR^{2-3}$ から選ばれるものである化合物。

40

【0246】

実施形態234．実施形態1～156または200～233のいずれかに記載の化合物

50

において、 R^8 はHである化合物。

【0247】

実施形態235．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-OR^{20}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、 C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ および $-SR^{20}$ から選ばれるものである化合物。

10

【0248】

実施形態236．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、 C_{1-6} アルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-OR^{20}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、3～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ および $-SR^{20}$ から選ばれるものである化合物。

【0249】

実施形態237．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、 C_{3-6} シクロアルキルおよび $-OR^{20}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～9員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ および $-SR^{20}$ から選ばれるものである化合物。

20

【0250】

実施形態238．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、 C_{3-6} シクロアルキルおよび $-OR^{20}$ から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5、6または9員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ および $-SR^{20}$ から選ばれるものである化合物。

30

【0251】

実施形態239．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、 C_{3-6} シクロアルキルおよび $-O(C_{1-6}$ アルキル)から選ばれ； R^8 は、Hおよびハロゲンから選ばれ； R^9 は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5、6または9員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ および $-SR^{20}$ から選ばれるものである化合物。

40

【0252】

実施形態240．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、 C_{3-6} シクロアルキルおよび $-OR^{20}$ から選ばれ； R^8 はHであり； R^9 はHである化合物。

【0253】

実施形態241．実施形態1～156のいずれかに記載の化合物において、 R^7 は、H、 C_{3-6} シクロアルキルおよび $-O(C_{1-6}$ アルキル)から選ばれ； R^8 はHであり

50

; R⁹ は H である化合物。

【0254】

実施形態242. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷は、H、シクロプロピルおよび-O(C₁₋₆アルキル)から選ばれ; R⁸は、Hおよびハロゲンから選ばれ; R⁹は、H、1~3個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換されたフェニル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換された5、6または9員ヘテロアリール、ハロゲン、-NR²²R²³、-OR²⁰および-SR²⁰から選ばれるものである化合物。

【0255】

実施形態243. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷は、H、シクロプロピルおよび-OR²⁰から選ばれ; R⁸はHであり; R⁹はHである化合物。

【0256】

実施形態244. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷は、H、シクロプロピルおよび-O(C₁₋₆アルキル)から選ばれ; R⁸はHであり; R⁹はHである化合物。

【0257】

実施形態245. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷は、H、シクロプロピルおよび-O(CH₃)から選ばれ; R⁸はHであり; R⁹はHである化合物。

【0258】

実施形態246. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷はHであり; R⁸はHであり; R⁹はHである化合物。

【0259】

実施形態247. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷はシクロプロピルであり; R⁸はHであり; R⁹はHである化合物。

【0260】

実施形態248. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷は-O(CH₃)であり; R⁸はHであり; R⁹はHである化合物。

【0261】

実施形態249. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷は、H、シクロプロピルおよび-O(C₁₋₆アルキル)から選ばれ; R⁸は、Hおよびハロゲンから選ばれ; R⁹は、H、1~3個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換されたフェニル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換された5、6または9員ヘテロアリール、ハロゲン、-NR²²R²³、-OR²⁰および-SR²⁰から選ばれるものである化合物。

【0262】

実施形態250. 実施形態1~156のいずれかに記載の化合物において、R⁷は、H、C₃₋₆シクロアルキルおよび-O(CH₃)から選ばれ; R⁸は、Hおよびハロゲンから選ばれ; R⁹は、H、1~3個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換されたフェニル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、1~3個のR¹⁹により選択的に置換された5、6または9員ヘテロアリール、ハロゲン、-NR²²R²³、-OR²⁰および-SR²⁰から選ばれるものである化合物。

【0263】

実施形態300. 実施形態1、2、4~156または200~250のいずれかに記載の化合物において、R¹²、R¹³、R¹⁴およびR¹⁵は、H、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC

10

20

30

40

50

C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOR^{26})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$ 、 $-C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=S)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-SP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、および $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ から独立して選ばれる；または R^{12} および R^{13} 、ならびに / もしくは R^{14} および R^{15} どちらかまたは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0264】

実施形態301．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{1-9} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロ

10

20

30

40

50

アルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリー
 ル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハ
 ロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、
 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ および $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} ならびに / もしくは R^{14} および R^{15} どちらかもしくは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

10

20

【0265】

実施形態302. 実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ および $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} 、ならびに / もしくは R^{14} および R^{15} どちらかもしくは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

30

40

【0266】

50

実施形態 303 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ および $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} 、ならびに / もしくは R^{14} および R^{15} どちらかまたは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、もしくはは 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0267】

実施形態 304 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ および $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} 、ならびに / もしくは R^{14} および R^{15} どちらかまたは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、もしくはは 1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0268】

実施形態 305 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1

10

20

30

40

50

~ 3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ および $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} 、ならびに/もしくは R^{14} および R^{15} どちらかまたは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル選択的に置換された1~3個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~3個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0269】

実施形態306．実施形態1、2、4~156または200~250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された5~6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ および $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} 、ならびに/もしくは R^{14} および R^{15} どちらかまたは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された3~7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~3個の R^{19} により選択的に置換された5~6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0270】

実施形態307．実施形態1、2、4~156または200~250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~3個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$

から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} 、ならびに/もしくは R^{14} および R^{15} どちらかまたは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0271】

実施形態308．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^{12} および R^{13} ならびに/もしくは R^{14} および R^{15} どちらかまたは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0272】

実施形態309．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=S)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ および $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} ならびに/もしくは R^{14} および R^{15} どちらかまたは両方とも、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができる

10

20

30

40

50

ものである化合物。

【0273】

実施形態310、実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{20} 、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、-N=NR²⁴、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O) R^{20} 、-NR²⁴C(=O)C(=O) R^{20} 、-NR²⁴C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O) R^{20} 、-NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰、-NR²⁴C(=NR²⁵)NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴C(=S) R^{20} 、-NR²⁴C(=S)OR²⁰、-NR²⁴C(=S)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂ R^{21} 、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-NR²⁴P(=O) R^{78} R⁷⁸、-NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、-NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)、-NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)、-OR²⁰、-OCN、-OC(=O) R^{20} 、-OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-Si(R^{24})₃、-SCN、-S(=O)_n R^{20} 、-S(=O)₂OR²⁰、-SO₃ R^{27} 、-S(=O)₂NR²²R²³および-S(=O)NR²²R²³から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

10

20

30

【0274】

実施形態311、実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{20} 、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O) R^{20} 、-NR²⁴C(=O)C(=O) R^{20} 、-NR²⁴C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂ R^{21} 、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-OR²⁰、-OCN、-OC(=O) R^{20} 、-OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-SCN、-S(=O)_n R^{20} および-S(=O)₂NR²²R²³から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択

40

50

的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0275】

実施形態312. 実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

10

【0276】

実施形態313. 実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

20

30

【0277】

実施形態314. 実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{14} はHであり； R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから選ばれ； R^{13} は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2$

40

50

$NR^{22}R^{23}$ から選ばれ; または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、もしくは 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0278】

実施形態 315 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{14} は H であり; R^{15} は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから選ばれ; R^{13} は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{20} 、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O) R^{20} 、-NR²⁴C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-OR²⁰、-OC(=O) R^{20} 、-S(=O)_n R^{20} および -S(=O)₂NR²²R²³ から選ばれ; または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、もしくは 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0279】

実施形態 316 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{14} は H であり; R^{15} は、H およびハロゲンから選ばれ; R^{13} は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{20} 、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O) R^{20} 、-NR²⁴C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-OR²⁰、-OC(=O) R^{20} 、-S(=O)_n R^{20} および -S(=O)₂NR²²R²³ から選ばれ; または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0280】

実施形態 317 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} は H であり; R^{12} および R^{15} は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれ; R^{13} は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 7 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O) R^{20} 、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O) R^{20} 、-NR²⁴C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-OR²⁰、-OC(=O) R^{20} 、-S(=O)_n R^{20} および -S(=O)₂NR²²R²³ から選ばれ; または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

R^{23} から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-7} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～7員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0281】

実施形態318．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

10

20

【0282】

実施形態319．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

30

【0283】

実施形態320．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

40

【0284】

実施形態321．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}$

50

$^4C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ および $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0285】

実施形態322．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ および $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

10

【0286】

実施形態323．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ および $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

20

【0287】

実施形態324．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ および $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

30

【0288】

実施形態325．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

40

【0289】

実施形態326．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0290】

実施形態327．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{14} はHであり； R^{15} は、Hおよびハロゲンから選

50

ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；
 または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19}
 により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルを形成することができるものである化
 合物。

【0291】

実施形態328．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載
 の化合物において、 R^{14} および R^{15} はHであり； R^{12} は、Hおよびハロゲンから選
 ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；
 または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19}
 により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルを形成することができるものである化
 合物。

10

【0292】

実施形態329．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載
 の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独
 立して選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から
 選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個
 の R^{19} により選択的に置換された5員ヘテロアリアルを形成することができるものであ
 る化合物。

【0293】

実施形態330．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載
 の化合物において、 R^{12} および R^{14} はHであり； R^{15} は、Hおよびハロゲンから選
 ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；
 または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19}
 により選択的に置換された5員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物
 。

20

【0294】

実施形態331．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載
 の化合物において、 R^{14} および R^{15} はHであり； R^{12} は、Hおよびハロゲンから選
 ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；
 または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19}
 により選択的に置換された5員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物
 。

30

【0295】

実施形態332．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載
 の化合物において、 R^{14} はHであり； R^{12} および R^{15} は、Hおよびハロゲンから独
 立して選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から
 選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～2個
 の R^{19} により選択的に置換された5員ヘテロアリアルを形成することができるものであ
 る化合物。

【0296】

実施形態333．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載
 の化合物において、 R^{12} および R^{14} はHであり； R^{15} は、Hおよびハロゲンから選
 ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；
 または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～2個の R^{19}
 により選択的に置換された5員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物
 。

40

【0297】

実施形態334．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載
 の化合物において、 R^{14} および R^{15} はHであり； R^{12} は、Hおよびハロゲンから選
 ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；

50

または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 - 2 個の R^{19} により選択的に置換された 5 員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0298】

実施形態 335 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} は H であり； R^{12} および R^{15} は、H およびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 個の R^{19} により選択的に置換された 5 員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

10

【0299】

実施形態 336 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{14} は H であり； R^{15} は、H およびハロゲンから選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 個の R^{19} により選択的に置換された 5 員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0300】

実施形態 337 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} および R^{15} は H であり； R^{12} は、H およびハロゲンから選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 個の R^{19} により選択的に置換された 5 員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

20

【0301】

実施形態 338 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} は H であり； R^{12} および R^{15} は、H およびハロゲンから独立して選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 個の R^{19} により選択的に置換されたピロリル環を形成することができるものである化合物。

【0302】

実施形態 339 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{14} は H であり； R^{15} は、H およびハロゲンから選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 個の R^{19} により選択的に置換されたピロリル環を形成することができるものである化合物。

30

【0303】

実施形態 340 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} および R^{15} は H であり； R^{12} は、H およびハロゲンから選ばれ； R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 個の R^{19} により選択的に置換されたピロリル環を形成することができるものである化合物。

40

【0304】

実施形態 341 . 実施形態 300 ~ 340 のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} は H である化合物。

【0305】

実施形態 342 . 実施形態 300 ~ 341 のいずれかに記載の化合物において、 R^{15} は H である化合物。

【0306】

実施形態 343 . 実施形態 300 ~ 342 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} は H である化合物。

【0307】

50

実施形態 344 . 実施形態 300 ~ 343 のいずれかに記載の化合物において、 R^{13} は H である化合物。

【0308】

実施形態 345 . 実施形態 300 ~ 340 のいずれかに記載の化合物において、 R^{14} および R^{15} は H である化合物。

【0309】

実施形態 346 . 実施形態 300 ~ 340 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{15} は H である化合物。

【0310】

実施形態 347 . 実施形態 300 ~ 340 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H である化合物。 10

【0311】

実施形態 348 . 実施形態 300 ~ 340 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{14} は H である化合物。

【0312】

実施形態 349 . 実施形態 1、2、4 ~ 156、200 ~ 250 または 300 ~ 340 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{13} 、 R^{14} および R^{15} は H である化合物。

【0313】

実施形態 350 . 実施形態 300 ~ 342 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 - 2 個の R^{19} により選択的に置換された 5 員ヘテロアリアルを形成するものである化合物。 20

【0314】

実施形態 351 . 実施形態 300 ~ 342 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 個の R^{19} により選択的に置換された 5 員ヘテロアリアルを形成するものである化合物。

【0315】

実施形態 352 . 実施形態 300 ~ 342 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 個の R^{19} により選択的に置換されたピロリル環を形成するものである化合物。 30

【0316】

実施形態 353 . 実施形態 300 ~ 342 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} および R^{13} 、それらと連結している前記原子と共に、ピロリル環を形成するものである化合物。

【0317】

実施形態 354 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、または 1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。 40

【0318】

実施形態 355 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結してい 50

る前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、または1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0319】

実施形態356．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、または1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

10

【0320】

実施形態357．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} は、H、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

20

【0321】

実施形態358．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} は、H、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、炭素原子および1もしくは2個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、または炭素原子および1もしくは2個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

30

【0322】

実施形態359．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} は、H、ハロゲン、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、炭素原子および1個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは炭素原子および1個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアル、を形成することができるものである化合物。

40

【0323】

実施形態360．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} はHであり、 R^{13} は、H、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0324】

実施形態361．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載

50

の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、 $-NR^{22}$ 、 R^{23} および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、炭素原子および1もしくは2個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、または炭素原子および1もしくは2個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、を形成することができるものである化合物。

【0325】

実施形態362．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、 $-NR^{22}$ 、 R^{23} および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、炭素原子および1個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、または炭素原子および1個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、を形成することができるものである化合物。

10

【0326】

実施形態363．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、 $-NHR^{23}$ および $-NHC(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

20

【0327】

実施形態364．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、 $-NHR^{23}$ および $-NHC(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、炭素原子および1もしくは2個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、または炭素原子および1もしくは2個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、を形成することができるものである化合物。

30

【0328】

実施形態365．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、 $-NHR^{23}$ および $-NHC(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換されたフェニル、炭素原子および1個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは炭素原子および1個の窒素原子を含む、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、を形成することができるものである化合物。

40

【0329】

実施形態366．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、 $-NHR^{23}$ および $-NHC(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0330】

実施形態367．実施形態1、2、4～156または200～250のいずれかに記載

50

の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、 $-NHR^{23}$ および $-NHC(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} それらと連結している前記原子と共に、炭素原子および 1 もしくは 2 個の窒素原子を含む、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアル、を形成することができるものである化合物。

【0331】

実施形態 368 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H、 $-NHR^{23}$ および $-NHC(=O)R^{20}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、炭素原子および 1 個の窒素原子を含む、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアル、を形成することができるものである化合物。

10

【0332】

実施形態 369 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H および $-NHR^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0333】

実施形態 370 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H および $-NHR^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、炭素原子および 1 もしくは 2 個の窒素原子を含む、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

20

【0334】

実施形態 371 . 実施形態 1、2、4 ~ 156 または 200 ~ 250 のいずれかに記載の化合物において、 R^{12} 、 R^{14} および R^{15} は H であり、 R^{13} は、H および $-NHR^{23}$ から選ばれ；または R^{12} および R^{13} は、それらと連結している前記原子と共に、炭素原子および 1 個の窒素原子を含む、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

30

【0335】

実施形態 400 . 実施形態 1、3 ~ 156、200 ~ 250 または 300 ~ 371 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 6 ~ 21 員ヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOH)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOR^{26})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$ 、 $-C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)$

40

50

OR^{21} 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=S)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-SP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ および $-P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ から独立して選ばれ；または R^a および R^b 、 R^a および R^c 、 R^a および R^e 、 R^a および R^g 、 R^b および R^d 、 R^b および R^f 、 R^b および R^h 、 R^c および R^d 、 R^c および R^e 、 R^c および R^g 、 R^d および R^f 、 R^d および R^h 、 R^e および R^f 、 R^e および R^g 、 R^f および R^h 、ならびに R^g および R^h のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0336】

実施形態401、実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、

- OC(=O)OR^{2 0}、- OC(=NR^{2 5})NR^{2 2}R^{2 3}、- OS(=O)R^{2 0}、
 - OS(=O)₂R^{2 0}、- OS(=O)₂OR^{2 0}、- OS(=O)₂NR^{2 2}R^{2 3}、
 - OP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、- OP(=O)(NR^{2 2}R^{2 3})(NR^{2 2}R^{2 3})、
 - OP(=O)(OR^{2 0})(OR^{2 0})、- OP(=O)(SR^{2 0})(SR^{2 0})、
 - Si(R^{2 4})₃、- SCN、- S(=O)_nR^{2 0}、- S(=O)₂OR^{2 0}、
 - SO₃R^{2 7}、- S(=O)₂NR^{2 2}R^{2 3}、- S(=O)NR^{2 2}R^{2 3}、- SP
 (=O)R^{7 8}R^{7 8}、- SP(=O)(NR^{2 2}R^{2 3})(NR^{2 2}R^{2 3})、- SP
 (=O)(OR^{2 0})(OR^{2 0})、- SP(=O)(SR^{2 0})(SR^{2 0})、- P
 (=O)R^{7 8}R^{7 8}、- P(=O)(NR^{2 2}R^{2 3})(NR^{2 2}R^{2 3})、- P(=O)
 (OR^{2 0})(OR^{2 0})および- P(=O)(SR^{2 0})(SR^{2 0})から独立して
 選ばれ；またはR^aおよびR^b、R^aおよびR^c、R^aおよびR^e、R^aおよびR^g、R^b
 およびR^d、R^bおよびR^f、R^bおよびR^h、R^cおよびR^d、R^cおよびR^e、R^c
 およびR^g、R^dおよびR^f、R^dおよびR^h、R^eおよびR^f、R^eおよびR^g、R^f
 およびR^h、ならびにR^gおよびR^hのいずれかは、それらと連結している前記原子と
 共に、1～6個のR^{1 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリアル、1～6個のR^{1 9}
 により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～6個のR^{1 9}により選択的
 に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個のR^{1 9}により選択的
 に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0337】

実施形態402．実施形態1、3～156、200～250または300～371のい
 ずれかに記載の化合物において、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^gおよびR^h
 は、H、1～6個のR^{1 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～6個のR^{1 9}
 により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～6個のR^{1 9}により選択的に置換
 されたC₂₋₆アルキニル、1～6個のR^{1 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリ
 ール、1～6個のR^{1 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリアルアルキル、1～6
 個のR^{1 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～6個のR^{1 9}によ
 り選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個のR^{1 9}により選
 択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、八口ゲン、- CN、- C(=O)R^{2 0}、- C
 (=O)OR^{2 0}、- C(=O)NR^{2 2}R^{2 3}、- NC、- NO₂、- NR^{2 2}R^{2 3}
 、- NR^{2 4}NR^{2 2}R^{2 3}、- NR^{2 4}OR^{2 6}、- NR^{2 4}C(=O)R^{2 0}、- N
 R^{2 4}C(=O)C(=O)R^{2 0}、- NR^{2 4}C(=O)OR^{2 1}、- NR^{2 4}C(=O)
 C(=O)OR^{2 1}、- NR^{2 4}C(=O)NR^{2 2}R^{2 3}、- NR^{2 4}C(=O)
 NR^{2 4}C(=O)R^{2 0}、- NR^{2 4}C(=O)NR^{2 4}C(=O)OR^{2 0}、- NR^{2 4}
 C(=O)C(=O)NR^{2 2}R^{2 3}、- NR^{2 4}S(=O)₂R^{2 1}、- NR^{2 4}
 S(=O)₂NR^{2 2}R^{2 3}、- OR^{2 0}、- OCN、- OC(=O)R^{2 0}、- OC
 (=O)NR^{2 2}R^{2 3}、- OC(=O)OR^{2 0}、- OS(=O)R^{2 0}、- OS(=O)
)₂R^{2 0}、- OS(=O)₂OR^{2 0}、- OS(=O)₂NR^{2 2}R^{2 3}、- Si(R^{2 4})₃、
 - SCN、- S(=O)_nR^{2 0}、- S(=O)₂OR^{2 0}、- SO₃R^{2 7}
 および- S(=O)₂NR^{2 2}R^{2 3}から独立して選ばれ；またはR^aおよびR^b、R^a
 およびR^c、R^aおよびR^e、R^aおよびR^g、R^bおよびR^d、R^bおよびR^f、R^b
 およびR^h、R^cおよびR^d、R^cおよびR^e、R^cおよびR^g、R^dおよびR^f、R^d
 およびR^h、R^eおよびR^f、R^eおよびR^g、R^fおよびR^h、ならびにR^gおよびR^h
 のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個のR^{1 9}により選
 択的に置換されたC₆₋₁₁アリアル、1～6個のR^{1 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁
 シクロアルキル、1～6個のR^{1 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロ
 アルキル、もしくは1～6個のR^{1 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル
 を形成することができるものである化合物。

【0338】

実施形態403．実施形態1、3～156、200～250または300～371のい
 ずれかに記載の化合物において、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^gおよびR^h

は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰、-NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-OR²⁰、-OCN、-OC(=O)R²⁰、-OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-OS(=O)R²⁰、-OS(=O)₂R²⁰、-OS(=O)₂OR²⁰、-OS(=O)₂NR²²R²³、-Si(R²⁴)₃、-SCN、-S(=O)_nR²⁰、-S(=O)₂OR²⁰、-SO₃R²⁷および-S(=O)₂NR²²R²³から独立して選ばれ；またはR^aおよびR^b、R^aおよびR^c、R^aおよびR^e、R^aおよびR^g、R^bおよびR^d、R^bおよびR^f、R^bおよびR^h、R^cおよびR^d、R^cおよびR^e、R^cおよびR^g、R^dおよびR^f、R^dおよびR^h、R^eおよびR^f、R^eおよびR^g、R^fおよびR^h、ならびにR^gおよびR^hのいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーールを形成することができるものである化合物。

【0339】

実施形態404．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、R^a、R^b、R^c、R^d、R^e、R^f、R^gおよびR^hは、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-OR²⁰、-OC(=O)R²⁰、-OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-S(=O)_nR²⁰および-S(=O)₂NR²²R²³から独立して選ばれ；またはR^aおよびR^b、R^aおよびR^c、R^aおよびR^e、R^aおよびR^g、R^bおよびR^d、R^bおよびR^f、R^bおよびR^h、R^cおよびR^d、R^cおよびR^e、R^cおよびR^g、R^dおよびR^f、R^dおよびR^h、R^eおよびR^f、R^eおよびR^g、R^fおよびR^h、ならびにR^gおよびR^hのいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーールを形成することができるものである化合物。

【0340】

10

20

30

40

50

実施形態 405 . 実施形態 1、3 ~ 156、200 ~ 250 または 300 ~ 371 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれ；または R^a および R^b 、 R^a および R^c 、 R^a および R^e 、 R^a および R^g 、 R^b および R^d 、 R^b および R^f 、 R^b および R^h 、 R^c および R^d 、 R^c および R^e 、 R^c および R^g 、 R^d および R^f 、 R^d および R^h 、 R^e および R^f 、 R^e および R^g 、 R^f および R^h 、ならびに R^g および R^h のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 10 員ヘテロシクロアルキル、もしくは 1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0341】

実施形態 406 . 実施形態 1、3 ~ 156、200 ~ 250 または 300 ~ 371 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 10 員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0342】

実施形態 407 . 実施形態 1、3 ~ 156、200 ~ 250 または 300 ~ 371 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0343】

実施形態 408 . 実施形態 1、3 ~ 156、200 ~ 250 または 300 ~ 371 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ および $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

20

30

40

50

【0344】

実施形態409．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ および $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0345】

実施形態410．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0346】

実施形態411．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0347】

実施形態412．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～3個の R^{19} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0348】

実施形態413．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1個の R^{19} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0349】

実施形態414．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0350】

実施形態415．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1個の R^{19} により選択的に置換されたメチル、および1個の R^{19} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0351】

実施形態416．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は、H、1個の R^{19} により選択的に置換されたメチル、およびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0352】

実施形態417．実施形態400～416のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h の少なくとも3つはHである化合物。

【0353】

実施形態418．実施形態400～416のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h の少なくとも4つはHである化合物。

50

【 0 3 5 4 】

実施形態 4 1 9 . 実施形態 4 0 0 ~ 4 1 6 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h の少なくとも 5 つは H である化合物。

【 0 3 5 5 】

実施形態 4 2 0 . 実施形態 4 0 0 ~ 4 1 6 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h の少なくとも 6 つは H である化合物。

【 0 3 5 6 】

実施形態 4 2 1 . 実施形態 4 0 0 ~ 4 1 6 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h の少なくとも 7 つは H である化合物。

【 0 3 5 7 】

実施形態 4 2 2 . 実施形態 4 0 0 ~ 4 1 6 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は H である化合物。

【 0 3 5 8 】

実施形態 4 2 3 . 実施形態 1、3 ~ 1 5 6、2 0 0 ~ 2 5 0 または 3 0 0 ~ 3 7 1 のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h は H であり； R^d は、H、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 3 ~ 1 5 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 4 ~ 2 1 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 5 ~ 1 5 員ヘテロアリール、1 ~ 6 個の R^{19} により選択的に置換された 6 ~ 2 1 員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})R^{20}$ 、 $-C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOH)NR^{22}R^{23}$ 、 $-C(=NOR^{26})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{22}R^{23})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)R^{21})R^{20}$ 、 $-C(=NNR^{24}C(=O)OR^{21})R^{20}$ 、 $-C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-N=NR^{24}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=S)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=S)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{24}P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-NR^{24}P(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OC(=NR^{25})NR^{22}R^{23}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-OP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-OP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ 、 $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-S(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-SP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-SP(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-SP(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ 、 $-SP(=O)(SR^{20})(SR^{20})$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{22}R^{23})(NR^{22}R^{23})$ 、 $-P(=O)(OR^{20})(OR^{20})$ および $-P(=O)(SR^{20})(SR$

10

20

30

40

50

²⁰)から選ばれ;またはR^aおよびR^b、R^aおよびR^c、R^aおよびR^e、R^aおよびR^g、R^bおよびR^d、R^bおよびR^f、R^bおよびR^h、R^cおよびR^d、R^cおよびR^e、R^cおよびR^g、R^dおよびR^f、R^dおよびR^h、R^eおよびR^f、R^eおよびR^g、R^fおよびR^h、ならびにR^gおよびR^hのいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリアル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~6個のR¹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

【0359】

実施形態424.実施形態1、3~156、200~250または300~371のいずれかに記載の化合物において、R^a、R^b、R^c、R^e、R^f、R^gおよびR^hはHであり;R^dは、H、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリアル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリアルアルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリアル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換された6~21員ヘテロアリアルアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-C(=O)C(=O)R²⁰、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴NR²²R²³、-N=NR²⁴、-NR²⁴OR²⁶、-NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)C(=O)OR²¹、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)NR²⁴C(=O)OR²⁰、-NR²⁴C(=O)C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-NR²⁴P(=O)R⁷⁸R⁷⁸、-NR²⁴P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、-NR²⁴P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)、-NR²⁴P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)、-OR²⁰、-OCN、-OC(=O)R²⁰、-OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-OC(=NR²⁵)NR²²R²³、-OS(=O)R²⁰、-OS(=O)₂R²⁰、-OS(=O)₂OR²⁰、-OS(=O)₂NR²²R²³、-OP(=O)R⁷⁸R⁷⁸、-OP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、-OP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)、-OP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)、-Si(R²⁴)₃、-SCN、-S(=O)_nR²⁰、-S(=O)₂OR²⁰、-SO₃R²⁷、-S(=O)₂NR²²R²³、-S(=O)NR²²R²³、-SP(=O)R⁷⁸R⁷⁸、-SP(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、-SP(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)、-SP(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)、-P(=O)R⁷⁸R⁷⁸、-P(=O)(NR²²R²³)(NR²²R²³)、-P(=O)(OR²⁰)(OR²⁰)および-P(=O)(SR²⁰)(SR²⁰)から選ばれ;またはR^aおよびR^b、R^aおよびR^c、R^aおよびR^e、R^aおよびR^g、R^bおよびR^d、R^bおよびR^f、R^bおよびR^h、R^cおよびR^d、R^cおよびR^e、R^cおよびR^g、R^dおよびR^f、R^dおよびR^h、R^eおよびR^f、R^eおよびR^g、R^fおよびR^h、ならびにR^gおよびR^hのいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリアル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~6個のR¹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~6個のR¹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリアルを形成することができるものである化合物。

10

20

30

40

50

【0360】

実施形態425. 実施形態1、3~156、200~250または300~371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^a および R^b 、 R^a および R^c 、 R^a および R^e 、 R^a および R^g 、 R^b および R^d 、 R^b および R^f 、 R^b および R^h 、 R^c および R^d 、 R^c および R^e 、 R^c および R^g 、 R^d および R^f 、 R^d および R^h 、 R^e および R^f 、 R^e および R^g 、 R^f および R^h 、ならびに R^g および R^h のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

10

20

【0361】

実施形態426. 実施形態1、3~156、200~250または300~371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}OR^{26}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)OR^{21}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{24}C(=O)OR^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-OS(=O)R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2R^{20}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{20}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-Si(R^{24})_3$ 、 $-SCN$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ 、 $-S(=O)_2OR^{20}$ 、 $-SO_3R^{27}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれ；または R^a および R^b 、 R^a および R^c 、 R^a および R^e 、 R^a および R^g 、 R^b および R^d 、 R^b および R^f 、 R^b および R^h 、 R^c および R^d 、 R^c および R^e 、 R^c および R^g 、 R^d および R^f 、 R^d および R^h 、 R^e および R^f 、 R^e および R^g 、 R^f および R^h 、ならびに R^g および R^h のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~6個の R^{19} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~6個の R^{19} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

30

40

50

^a および ^c、^a および ^e、^a および ^g、^b および ^d、^b および ^f、^b および ^h、^c および ^d、^c および ^e、^c および ^g、^d および ^f、^d および ^h、^e および ^f、^e および ^g、^f および ^h、ならびに ^g および ^h のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0362】

実施形態427. 実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、^a、^b、^c、^e、^f、^g および ^h はHであり；^d は、H、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-OR²⁰、-OC(=O)R²⁰、-OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-S(=O)_nR²⁰ および -S(=O)₂NR²²R²³ から選ばれ；または^a および ^b、^a および ^c、^a および ^e、^a および ^g、^b および ^d、^b および ^f、^b および ^h、^c および ^d、^c および ^e、^c および ^g、^d および ^f、^d および ^h、^e および ^f、^e および ^g、^f および ^h、ならびに ^g および ^h のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0363】

実施形態428. 実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、^a、^b、^c、^e、^f、^g および ^h はHであり；^d は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R²⁰、-C(=O)OR²⁰、-C(=O)NR²²R²³、-NC、-NO₂、-NR²²R²³、-NR²⁴C(=O)R²⁰、-NR²⁴C(=O)NR²²R²³、-NR²⁴S(=O)₂R²¹、-NR²⁴S(=O)₂NR²²R²³、-OR²⁰、-OC(=O)R²⁰、-OC(=O)NR²²R²³、-OC(=O)OR²⁰、-S(=O)_nR²⁰ および -S(=O)₂NR²²R²³ から選ばれ；または^a および ^b、^a および ^c、^a および ^e、^a および ^g、^b および ^d、^b および ^f、^b および ^h、^c および ^d、^c および ^e、^c および ^g、^d および ^f、^d および ^h、^e および ^f、^e および ^g、^f および ^h、ならびに ^g および ^h のいずれかは、それらと連結している前記原子と共に、1～3個の R^{19} により選

択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成することができるものである化合物。

【0364】

実施形態429．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれるものである化合物。

10

【0365】

実施形態430．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{20}$ 、 $-C(=O)OR^{20}$ 、 $-C(=O)NR^{22}R^{23}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ 、 $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ 、 $-OR^{20}$ 、 $-OC(=O)R^{20}$ 、 $-OC(=O)OR^{20}$ 、 $-S(=O)_nR^{20}$ および $-S(=O)_2NR^{22}R^{23}$ から選ばれるものである化合物。

20

【0366】

実施形態431．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、ハロゲン、 $-NO_2$ 、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ および $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ から選ばれるものである化合物。

30

【0367】

実施形態432．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、 $-NR^{22}R^{23}$ 、 $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ および $-NR^{24}S(=O)_2R^{21}$ から選ばれるものである化合物。

【0368】

実施形態433．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、 $-NR^{22}R^{23}$ および $-NR^{24}C(=O)R^{20}$ から選ばれるものである化合物。

40

【0369】

実施形態434．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキルから選ばれる

50

ものである化合物。

【0370】

実施形態435．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1～3個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～3個の R^{19} により選択的に置換されたベンジルから選ばれるものである化合物。

【0371】

実施形態436．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1個の R^{19} により選択的に置換されたベンジルから選ばれるものである化合物。

10

【0372】

実施形態437．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1個の R^{19} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびベンジルから選ばれるものである化合物。

【0373】

実施形態438．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1個の R^{19} により選択的に置換されたメチル、および1個の R^{19} により選択的に置換されたベンジルから選ばれるものである化合物。

20

【0374】

実施形態439．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHであり； R^d は、H、1個の R^{19} により選択的に置換されたメチル、およびベンジルから選ばれるものである化合物。

【0375】

実施形態440．実施形態1、3～156、200～250または300～371のいずれかに記載の化合物において、 R^a 、 R^b 、 R^c 、 R^d 、 R^e 、 R^f 、 R^g および R^h はHである化合物。

30

【0376】

実施形態500．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～13個の R^3 により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^3 により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^3 により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^3 により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^3 により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^3 により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^3 により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^3 により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^3 により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^3 により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^3 により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=NR^{35})R^{30}$ 、 $-C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=NOH)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=NOR^{36})R^{30}$ 、 $-C(=NNR^{32}R^{33})R^{30}$ 、 $-C(=NNR^{34}C(=O)R^{31})R^{30}$ 、 $-C(=S)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}NR^{32}R^{33}$ 、 $-N=NR^{34}$ 、 $=NR^{30}$ 、 $=NOR^{30}$ 、 $-NR^{34}OR^{36}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)OR^{31}$ 、 $-NR^3$

40

50

$^4 C(=O)C(=O)OR^{31}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=S)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=S)OR^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=S)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{34}P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$ 、 $-NR^{34}P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$ 、 $-NR^{34}P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$ 、 $-OR^{30}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{30}$ 、 $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{30}$ 、 $-OC(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$ 、 $-OS(=O)R^{30}$ 、 $-OS(=O)_2R^{30}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{30}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$ 、 $-OP(=O)(OR^{30})(OR^{30})$ 、 $-OP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$ 、 $-Si(R^{34})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{30}$ 、 $-S(=O)_2OR^{30}$ 、 $-SO_3R^{37}$ 、 $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-S(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-SP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-SP(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$ 、 $-SP(=O)(OR^{30})(OR^{30})$ 、 $-SP(=O)(SR^{30})(SR^{30})$ 、 $-P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$ 、 $-P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$ および $-P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0377】

20

実施形態501、実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～6個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{39} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{39} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{39} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{39} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{39} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～6個の R^{39} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=NR^{35})R^{30}$ 、 $-C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=NOH)NR^{32}R^{33}$ 、 $-C(=NOR^{36})R^{30}$ 、 $-C(=NNR^{32}R^{33})R^{30}$ 、 $-C(=NNR^{34}C(=O)R^{31})R^{30}$ 、 $-C(=NNR^{34}C(=O)OR^{31})R^{30}$ 、 $-C(=S)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}NR^{32}R^{33}$ 、 $-N=NR^{34}$ 、 $=NR^{30}$ 、 $=NOR^{30}$ 、 $-NR^{34}OR^{36}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)OR^{31}$ 、 $-NR^{34}C(=O)C(=O)OR^{31}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{34}C(=O)OR^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=S)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=S)OR^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=S)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}P(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-NR^{34}P(=O)(NR^{32}R^{33})(NR^{32}R^{33})$ 、 $-NR^{34}P(=O)(OR^{30})(OR^{30})$ 、 $-NR^{34}P(=O)(SR^{30})(SR^{30})$ 、 $-OR^{30}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{30}$ 、 $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-OC(=O)OR^{30}$ 、 $-OC(=NR^{35})NR^{32}R^{33}$ 、 $-OS(=O)R^{30}$ 、 $-OS(=O)_2R^{30}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{30}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-OP(=O)R^{78}R^{78}$ 、 $-OP(=O)(NR^{32}R^{33})$

30

40

50

(NR^{3 2}R^{3 3})、-OP(=O)(OR^{3 0})(OR^{3 0})、-OP(=O)(SR^{3 0})(SR^{3 0})、-Si(R^{3 4})₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR^{3 0}、-S(=O)₂OR^{3 0}、-SO₃R^{3 7}、-S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-S(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-SP(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-SP(=O)(NR^{3 2}R^{3 3})(NR^{3 2}R^{3 3})、-SP(=O)(OR^{3 0})(OR^{3 0})、-SP(=O)(SR^{3 0})(SR^{3 0})、-P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-P(=O)(NR^{3 2}R^{3 3})(NR^{3 2}R^{3 3})、-P(=O)(OR^{3 0})(OR^{3 0})および-P(=O)(SR^{3 0})(SR^{3 0})から独立して選ばれるものである化合物。

【0378】

実施形態502．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、R^{1 9}は、各出現時に、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～6個のR^{3 9}により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、八口ゲン、-CN、-C(=O)R^{3 0}、-C(=O)OR^{3 0}、-C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-C(=O)C(=O)R^{3 0}、-NC、-NO₂、-NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}OR^{3 6}、-NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 4}C(=O)OR^{3 0}、-NR^{3 4}C(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}S(=O)₂R^{3 1}、-NR^{3 4}S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-OR^{3 0}、=O、-OCN、-OC(=O)R^{3 0}、-OC(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 0}、-OC(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}、-Si(R^{3 4})₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR^{3 0}、-S(=O)₂OR^{3 0}、-SO₃R^{3 7}、-S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-S(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-P(=O)(NR^{3 2}R^{3 3})(NR^{3 2}R^{3 3})、-P(=O)(OR^{3 0})(OR^{3 0})および-P(=O)(SR^{3 0})(SR^{3 0})から独立して選ばれるものである化合物。

【0379】

実施形態503．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、R^{1 9}は、各出現時に、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、八口ゲン、-CN、-C(=O)R^{3 0}、-C(=O)OR^{3 0}、-C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-C(=O)C(=O)R^{3 0}、-NC、-NO₂、-NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}OR^{3 6}、-NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}C(=O)C

(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 4}C(=O)OR^{3 0}、-NR^{3 4}C(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}S(=O)₂R^{3 1}、-NR^{3 4}S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-OR^{3 0}、=O、-OCN、-OC(=O)R^{3 0}、-OC(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 0}、-OC(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}、-Si(R^{3 4})₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR^{3 0}、-S(=O)₂OR^{3 0}、-SO₃R^{3 7}、-S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-S(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-P(=O)(NR^{3 2}R^{3 3})(NR^{3 2}R^{3 3})、-P(=O)(OR^{3 0})(OR^{3 0})および-P(=O)(SR^{3 0})(SR^{3 0})から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0380】

実施形態504．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、R^{1 9}は、各出現時に、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリールアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R^{3 0}、-C(=O)OR^{3 0}、-C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-C(=O)C(=O)R^{3 0}、-NC、-NO₂、-NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}OR^{3 6}、-NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 4}C(=O)OR^{3 0}、-NR^{3 4}C(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=O)C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}S(=O)₂R^{3 1}、-NR^{3 4}S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-OR^{3 0}、=O、-OCN、-OC(=O)R^{3 0}、-OC(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-OC(=O)OR^{3 0}、-OC(=NR^{3 5})NR^{3 2}R^{3 3}、-Si(R^{3 4})₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR^{3 0}、-S(=O)₂OR^{3 0}、-SO₃R^{3 7}、-S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-S(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-P(=O)(NR^{3 2}R^{3 3})(NR^{3 2}R^{3 3})、-P(=O)(OR^{3 0})(OR^{3 0})および-P(=O)(SR^{3 0})(SR^{3 0})から独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0381】

実施形態505．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、R^{1 9}は、各出現時に、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリールアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個のR^{3 9}により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R^{3 0}、-C(=O)OR^{3 0}、-C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NO₂、-NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}C(=O)R^{3 0}、-NR^{3 4}C(=O)OR^{3 1}、-NR^{3 4}C(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-NR^{3 4}S(=O)₂R^{3 1}、-NR^{3 4}S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-OR^{3 0}、=O、-OC(=O)R^{3 0}、-OC(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-Si(R^{3 4})₃、=S、-S(=O)_nR^{3 0}、-S(=O)₂OR^{3 0}、-SO₃R^{3 7}、-S(=O)₂NR^{3 2}R^{3 3}、-S(=O)NR^{3 2}R^{3 3}、-P(=O)R^{7 8}R^{7 8}、-P(=O)(NR^{3 2}R^{3 3})(NR^{3 2}R^{3 3})

40

50

3) ($\text{NR}^3 \text{R}^3 \text{R}^3$)、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^3)^2$ および $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^3)^2$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0382】

実施形態506．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^1 は、各出現時に、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^3)_3$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n \text{R}^3$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ および $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0383】

実施形態507．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^1 は、各出現時に、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^3)_3$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n \text{R}^3$ および $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0384】

実施形態508．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^1 は、各出現時に、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^3 により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^3$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{C}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{S}(=\text{O})_2 \text{R}^3$ 、 $-\text{NR}^3 \text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{OR}^3$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^3$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^3 \text{R}^3$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^3)_3$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n \text{R}^3$ および $-\text{S}(=\text{O})_2 \text{NR}^3 \text{R}^3$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0385】

実施形態509．実施形態1～156、200～250、300～371または400

50

~ 440 のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリアルアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された5~6員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-OR^{30}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{30}$ 、 $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-Si(R^{34})_3$ 、 $-S(=O)_nR^{30}$ および $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0386】

実施形態510．実施形態1~156、200~250、300~371または400~440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリアルアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された5~6員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-OR^{30}$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_nR^{30}$ および $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0387】

実施形態511．実施形態1~156、200~250、300~371または400~440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリアルアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、1~3個の R^{39} により選択的に置換された5~6員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-OR^{30}$ および $=O$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

【0388】

実施形態512．実施形態1~156、200~250、300~371または400~440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリアル、 C_{7-11} アリアルアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-OR^{30}$ および $=O$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0389】

実施形態513．実施形態1~156、200~250、300~371または400~440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、 C_{6-10} アリアル、 C_{7-11} アリアルアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3~6員ヘテロシクロアルキル、5~6員ヘテロアリアル、ハロゲン、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0390】

実施形態514．実施形態1~156、200~250、300~371または400~440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1~13個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{39} により選択的に置換

50

された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{39} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{39} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{39} により選択的に置換された 3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{39} により選択的に置換された 4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{39} により選択的に置換された 5～15員ヘテロアリール、1～27個の R^{39} により選択的に置換された 6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0391】

実施形態515．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～13個の R^{39} により選択的に置換され C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0392】

実施形態516．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された 3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された 5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0393】

実施形態517．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された 3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された 5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

【0394】

実施形態518．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された 3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0395】

実施形態519．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、1個の R^{39} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、1個の R^{39} により選択的に置換された 3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0396】

実施形態520．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ および $-OR^{30}$ から独

50

立して選ばれるものである化合物。

【0397】

実施形態521．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリーール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{30}$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2NR^{32}R^{33}$ 、 $-OR^{30}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{30}$ 、 $-OC(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-Si(R^{34})_3$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{30}$ および $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0398】

実施形態522．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリーール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}C(=O)R^{30}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-OR^{30}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{30}$ 、 $-S(=O)_nR^{30}$ および $-S(=O)_2NR^{32}R^{33}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0399】

実施形態523．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリーール、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-OR^{30}$ および $=O$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

【0400】

実施形態524．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリーール、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0401】

実施形態525．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39}

50

により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたシクロプロピル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された5員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-OR^{30}$ および $=O$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0402】

実施形態526．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたシクロプロピル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された5員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0403】

実施形態527．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたシクロプロピル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたモルホリニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたピラゾリル、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-OR^{30}$ および $=O$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0404】

実施形態528．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたシクロプロピル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたモルホリニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換されたピラゾリル、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ および $-OR^{30}$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

【0405】

実施形態529．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ 、 $-OR^{30}$ および $=O$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0406】

実施形態530．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、 R^{19} は、各出現時に、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{39} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{30}$ 、 $-C(=O)NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{32}R^{33}$ 、 $-NR^{34}S(=O)_2R^{31}$ および $-$

50

OR³⁰ から独立して選ばれるものである化合物。

【0407】

実施形態531．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹は、各出現時に、1～3個のR³⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～3個のR³⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、ベンジル、C₃₋₆シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、-CN、-C(=O)OR³⁰、-C(=O)NR³²R³³、-NR³²R³³、-NR³⁴S(=O)₂R³¹、-OR³⁰および=Oから独立して選ばれるものである化合物。

【0408】

実施形態532．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹は、各出現時に、1～3個のR³⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～3個のR³⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、ベンジル、C₃₋₆シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、-CN、-C(=O)OR³⁰、-C(=O)NR³²R³³、-NR³²R³³、-NR³⁴S(=O)₂R³¹および-OR³⁰から独立して選ばれるものである化合物。

【0409】

実施形態533．実施形態1～156、200～250、300～371または400～440のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹は、各出現時に、1～3個のR³⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、C₂₋₆アルキニル、1～3個のR³⁹により選択的に置換されたベンジル、シクロプロピル、モルホリニル、ピラゾリル、-CN、-C(=O)OR³⁰、-C(=O)NR³²R³³、-NR³²R³³、-NR³⁴S(=O)₂R³¹、-OR³⁰および=Oから独立して選ばれるものである化合物。

【0410】

実施形態600．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、R²⁰、R²¹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R³⁰、R³¹、R³⁴、R³⁵、R³⁶およびR³⁷は、各出現時に、H、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～6個のR⁴⁹により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0411】

実施形態601．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、R²⁰、R²¹、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R²⁷、R³⁰、R³¹、R³⁴、R³⁵、R³⁶およびR³⁷は、各出現時に、H、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリールアルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、1～6個のR⁴⁹により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～6個のR⁴⁹により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

10

20

30

40

50

【0412】

実施形態602．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0413】

実施形態603．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0414】

実施形態604．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0415】

実施形態605．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0416】

実施形態606．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

50

【0417】

実施形態607．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよび1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0418】

実施形態608．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよびアルキル C_{1-6} から独立して選ばれるものである化合物。

【0419】

実施形態609．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0420】

実施形態610．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよび1～6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0421】

実施形態611．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0422】

実施形態612．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0423】

実施形態613．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、

10

20

30

40

50

各出現時に、H、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたベンジル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0424】

実施形態614．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,0}$ 、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ 、 $R^{2,7}$ 、 $R^{3,0}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 、 $R^{3,6}$ および $R^{3,7}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたベンジル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0425】

実施形態615．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,0}$ 、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ 、 $R^{2,7}$ 、 $R^{3,0}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 、 $R^{3,6}$ および $R^{3,7}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたベンジル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたシクロプロピルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0426】

実施形態616．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,0}$ 、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ 、 $R^{2,7}$ 、 $R^{3,0}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 、 $R^{3,6}$ および $R^{3,7}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたベンジル、シクロプロピル、チエニル、およびピラジニルから独立して選ばれるものである化合物。

【0427】

実施形態617．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,0}$ 、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ 、 $R^{2,7}$ 、 $R^{3,0}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 、 $R^{3,6}$ および $R^{3,7}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、シクロプロピル、チエニル、およびピラジニルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0428】

実施形態618．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,0}$ 、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ 、 $R^{2,7}$ 、 $R^{3,0}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 、 $R^{3,6}$ および $R^{3,7}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0429】

実施形態619．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,0}$ 、 $R^{2,1}$ 、 $R^{2,4}$ 、 $R^{2,5}$ 、 $R^{2,6}$ 、 $R^{2,7}$ 、 $R^{3,0}$ 、 $R^{3,1}$ 、 $R^{3,4}$ 、 $R^{3,5}$ 、 $R^{3,6}$ および $R^{3,7}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたフェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

50

【0430】

実施形態620．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0431】

実施形態621．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、1個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0432】

実施形態622．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0433】

実施形態623．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0434】

実施形態624．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0435】

実施形態625．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0436】

実施形態626．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0437】

50

実施形態 627 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440 または 500 ~ 533 のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換されたシクロプロピル、および 1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および 1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0438】

実施形態 628 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440 または 500 ~ 533 のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換されたシクロプロピル、および 1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および 1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0439】

実施形態 629 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440 または 500 ~ 533 のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、および 1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリールから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および 1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0440】

実施形態 630 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440 または 500 ~ 533 のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、および 5 ~ 6 員ヘテロアリールから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および 1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0441】

実施形態 631 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440 または 500 ~ 533 のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5 ~ 6 員ヘテロシクロアルキル、および 5 ~ 6 員ヘテロアリールから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および 1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0442】

実施形態 632 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440 または 500 ~ 533 のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、シクロプロピル、5 員ヘテロシクロアルキル、および 5 員ヘテロアリールから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} およ

10

20

30

40

50

び R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0443】

実施形態633．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} 、およびシクロプロピルにより選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0444】

実施形態634．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0445】

実施形態635．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0446】

実施形態636．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0447】

実施形態637．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0448】

実施形態638．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

50

【0449】

実施形態639．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0450】

実施形態640．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0451】

実施形態641．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよびアルキル C_{1-6} から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0452】

実施形態642．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよびアルキル C_{1-6} から独立して選ばれるものである化合物。

30

【0453】

実施形態643．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0454】

実施形態644．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、1～3個の R^{49} 、および C_{3-6} シクロアルキルにより選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35}

50

、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0455】

実施形態645．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0456】

実施形態646．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0457】

実施形態647．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0458】

実施形態648．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0459】

実施形態649．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、シクロプロピル、チエニル、およびピラジニルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0460】

実施形態650．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0461】

実施形態651．実施形態1～156、200～250、300～371、400～4

50

40または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0462】

実施形態652．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0463】

実施形態653．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0464】

実施形態654．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

20

【0465】

実施形態655．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

30

【0466】

実施形態656．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

40

【0467】

実施形態657．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから

50

独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0468】

実施形態658．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、フェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0469】

実施形態659．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたシクロプロピルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0470】

実施形態660．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、およびシクロプロピルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0471】

実施形態661．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、フェニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換されたベンジル、シクロプロピル、チエニル、およびピラジニルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0472】

実施形態662．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0473】

実施形態663．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、1個の R^{49} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0474】

実施形態664．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、

10

20

30

40

50

Hである化合物。

【0475】

実施形態665．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、フェニル、 C_{3-6} シクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0476】

実施形態666．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

10

【0477】

実施形態667．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} は、各出現時に、H、フェニル、シクロプロピル、5員ヘテロシクロアルキル、および5員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

【0478】

実施形態668．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440または500～533のいずれかに記載の化合物において、 R^{20} 、 R^{21} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{27} 、 R^{30} 、 R^{31} 、 R^{34} 、 R^{35} 、 R^{36} および R^{37} は、各出現時に、Hである化合物。

20

【0479】

実施形態700．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533または600～668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1～13個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～19個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{49} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{49} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{49} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{49} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、および1～27個の R^{49} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0480】

実施形態701．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533または600～668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1～6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の R^{49} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、および1～3個の R^{49} により選択的に置換

40

50

された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0481】

実施形態702．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533または600～668のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,8}$ は、各出現時に、1～6個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーールから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0482】

実施形態703．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533または600～668のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,8}$ は、各出現時に、1～6個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーールから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0483】

実施形態704．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533または600～668のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,8}$ は、各出現時に、1～6個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたベンジル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリーールから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0484】

実施形態705．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533または600～668のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,8}$ は、各出現時に、1～6個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換されたフェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリーールから独立して選ばれるものである化合物。

【0485】

実施形態706．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533または600～668のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,8}$ は、各出現時に、1～6個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0486】

実施形態707．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533または600～668のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,8}$ は、各出現時に、1～6個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1～3個の $R^{4,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0487】

50

実施形態708. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533または600~668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および5~6員ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0488】

実施形態709. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533または600~668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および1~6個の R^{49} により選択的に置換された5員ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0489】

実施形態710. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533または600~668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および5員ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0490】

実施形態711. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533または600~668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびピロリジニルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0491】

実施形態712. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533または600~668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1~3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、および5員ヘテロシクロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0492】

実施形態713. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533または600~668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1~6個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルである化合物。

30

【0493】

実施形態714. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533または600~668のいずれかに記載の化合物において、 R^{28} は、各出現時に、1~3個の R^{49} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルである化合物。

【0494】

実施形態750. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、H、1~13個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~11個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~9個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{59} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{59} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{59} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{59} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{59} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{59} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{59} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、および1~27個の R^{59} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{22} および R^{23} ならびに/もしくは R^{32} および R^{33} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1~

40

50

28個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～15個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

【0495】

実施形態751．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～3個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

10

20

【0496】

実施形態752．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

30

【0497】

実施形態753．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0498】

実施形態754．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$

50

により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0499】

実施形態755．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0500】

実施形態756．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0501】

実施形態757．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された4～5員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～9員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0502】

実施形態758．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0503】

実施形態759．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～9員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0504】

50

実施形態 760 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440、500 ~ 533、600 ~ 668 または 700 ~ 714 のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、および 1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された 5 ~ 6 員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0505】

実施形態 761 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440、500 ~ 533、600 ~ 668 または 700 ~ 714 のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、および 1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された 6 員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0506】

実施形態 762 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440、500 ~ 533、600 ~ 668 または 700 ~ 714 のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、および 1 個の R^{59} により選択的に置換された 6 員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0507】

実施形態 763 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440、500 ~ 533、600 ~ 668 または 700 ~ 714 のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} および R^{32} は、各出現時に、H、1 ~ 13 個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 11 個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 9 個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 11 個の R^{59} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1 ~ 19 個の R^{59} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1 ~ 21 個の R^{59} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 32 個の R^{59} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 28 個の R^{59} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 40 個の R^{59} により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 15 個の R^{59} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアル、および 1 ~ 27 個の R^{59} により選択的に置換された 6 ~ 21 員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ； R^{23} および R^{33} は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{22} および R^{23} ならびに / もしくは R^{32} および R^{33} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1 ~ 28 個の R^{69} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、もしくは 1 ~ 15 個の R^{69} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

30

【0508】

実施形態 764 . 実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440、500 ~ 533、600 ~ 668 または 700 ~ 714 のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} および R^{32} は、各出現時に、H、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された 3 ~ 15 員ヘテロシクロアルキル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された 4 ~ 21 員ヘテロシクロアルキルアルキル、1 ~ 3 個の R^{59} により選択的に置換された 5 ~ 15 員ヘテロアリアル、および 1

40

50

～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 6 ～ 2 1 員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびにノもしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1 ～ 3 個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された 3 ～ 1 5 員ヘテロシクロアルキル、もしくは 1 ～ 3 個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された 5 ～ 1 5 員ヘテロアリーールを形成してもよいものである化合物。

【 0 5 0 9 】

実施形態 7 6 5 . 実施形態 1 ～ 1 5 6、2 0 0 ～ 2 5 0、3 0 0 ～ 3 7 1、4 0 0 ～ 4 4 0、5 0 0 ～ 5 3 3、6 0 0 ～ 6 6 8 または 7 0 0 ～ 7 1 4 のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ および $R^{3,2}$ は、各出現時に、H、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたベンジル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、および 1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 5 ～ 1 0 員ヘテロアリーールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【 0 5 1 0 】

実施形態 7 6 6 . 実施形態 1 ～ 1 5 6、2 0 0 ～ 2 5 0、3 0 0 ～ 3 7 1、4 0 0 ～ 4 4 0、5 0 0 ～ 5 3 3、6 0 0 ～ 6 6 8 または 7 0 0 ～ 7 1 4 のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ および $R^{3,2}$ は、各出現時に、H、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、および 1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 5 ～ 1 0 員ヘテロアリーールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【 0 5 1 1 】

実施形態 7 6 7 . 実施形態 1 ～ 1 5 6、2 0 0 ～ 2 5 0、3 0 0 ～ 3 7 1、4 0 0 ～ 4 4 0、5 0 0 ～ 5 3 3、6 0 0 ～ 6 6 8 または 7 0 0 ～ 7 1 4 のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ および $R^{3,2}$ は、各出現時に、H、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたベンジル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 3 ～ 1 0 員ヘテロシクロアルキル、および 1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 5 ～ 1 0 員ヘテロアリーールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H および C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【 0 5 1 2 】

実施形態 7 6 8 . 実施形態 1 ～ 1 5 6、2 0 0 ～ 2 5 0、3 0 0 ～ 3 7 1、4 0 0 ～ 4 4 0、5 0 0 ～ 5 3 3、6 0 0 ～ 6 6 8 または 7 0 0 ～ 7 1 4 のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ は、各出現時に、H、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 4 ～ 5 員ヘテロシクロアルキル、および 1 ～ 3 個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された 5 ～ 9 員ヘテロアリーールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、H および C_{1-6} アルキルから、各出現時に、独立して選ばれるものである化合物。

40

【 0 5 1 3 】

実施形態 7 6 9 . 実施形態 1 ～ 1 5 6、2 0 0 ～ 2 5 0、3 0 0 ～ 3 7 1、4 0 0 ～ 4 4 0、5 0 0 ～ 5 3 3、6 0 0 ～ 6 6 8 または 7 0 0 ～ 7 1 4 のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ および $R^{3,2}$ は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3 ～ 6 員ヘテロシクロアルキル、および 5 ～ 6 員ヘテロアリーールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、H および C_{1-6} ア

50

ルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0514】

実施形態770．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0515】

実施形態771．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} および R^{32} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、ベンジル、 C_{3-10} シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～9員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} および R^{33} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0516】

実施形態772．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{6-10} アリアル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0517】

実施形態773．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0518】

実施形態774．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} および R^{32} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、ベンジル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} および R^{33} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0519】

実施形態775．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、および1個の R^{59} により選択的に置換された6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0520】

実施形態776．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物

50

において、 $R^{2,2}$ は、各出現時に、H、1～13個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hであり；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

10

【0521】

実施形態777．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hであり；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

20

30

【0522】

実施形態778．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ は、各出現時に、H、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、； $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hであるから独立して選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

40

【0523】

実施形態779．実施形態1～156、200～250、300～371、400～4

50

40、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{59} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hである化合物。

【0524】

実施形態780．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hであり；または任意の R^{22} および R^{23} ならびにノもしくは R^{32} および R^{33} それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の R^{69} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{69} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

10

【0525】

実施形態781．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hである化合物。

20

【0526】

実施形態782．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hである化合物。

30

【0527】

実施形態783．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{59} 、 C_{3-10} シクロアルキルにより選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{59} により選択的に置換された4～5員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～9員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hである化合物。

40

【0528】

実施形態784．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 R^{22} は、各出現時に、H、1～3個の R^{59} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{59} により選択的に置換されたフェニル、 C_{3-10} シクロアルキル、4～5員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{59} により選択的に置換された5～9員ヘテロアリアルから独立して選ばれ； R^{23} 、 R^{32} および R^{33} は、各出現時に、Hである化合物。

50

【0529】

実施形態785. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ は、各出現時に、H、1~3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、および1~3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5~10員ヘテロアリールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hである化合物。

【0530】

実施形態786. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ は、各出現時に、H、1~3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、および1~3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された5~6員ヘテロアリールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hである化合物。

10

【0531】

実施形態787. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ は、各出現時に、H、1~3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、および1~3個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された6員ヘテロアリールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hである化合物。

【0532】

実施形態788. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ は、各出現時に、H、1個の $R^{5,9}$ により選択的に置換されたフェニル、および1個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された6員ヘテロアリールから独立して選ばれ； $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hである化合物。

20

【0533】

実施形態789. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0534】

実施形態790. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hである化合物。

【0535】

実施形態791. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hおよび1~13個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1~28個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~15個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5~15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

40

【0536】

実施形態792. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668または700~714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hおよび1~6個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1~6個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアル

50

キル、または1～6個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

【0537】

実施形態793．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hおよび1～6個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～6個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

10

【0538】

実施形態794．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hおよび1～6個の $R^{5,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～6個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の $R^{6,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

20

【0539】

実施形態795．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668または700～714のいずれかに記載の化合物において、 $R^{2,2}$ 、 $R^{2,3}$ 、 $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選択的に選ばれ；または任意の $R^{2,2}$ および $R^{2,3}$ ならびに/もしくは $R^{3,2}$ および $R^{3,3}$ は、それらが結合している前記窒素原子と共に、3～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

【0540】

実施形態800．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 $R^{3,9}$ 、 $R^{4,9}$ 、 $R^{5,9}$ および $R^{6,9}$ は、各出現時に、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～6個の $R^{7,9}$ により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{7,0}$ 、 $-C(=O)OR^{7,0}$ 、 $-C(=O)NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{7,0}$ 、 $-C(=NR^{7,5})R^{7,0}$ 、 $-C(=NR^{7,5})NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-C(=NOH)NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-C(=NOR^{7,6})R^{7,0}$ 、 $-C(=NNR^{7,2}R^{7,3})R^{7,0}$ 、 $-C(=NNR^{7,4}C(=O)R^{7,1})R^{7,0}$ 、 $-C(=NNR^{7,4}C(=O)OR^{7,1})R^{7,0}$ 、 $-C(=S)NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-NR^{7,4}NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-N=NR^{7,4}$ 、 $=NR^{7,0}$ 、 $=NOR^{7,0}$ 、 $-NR^{7,4}OR^{7,6}$ 、 $-NR^{7,4}C(=O)R^{7,0}$ 、 $-NR^{7,4}C(=O)C(=O)R^{7,0}$ 、 $-NR^{7,4}C(=O)OR^{7,1}$ 、 $-NR^{7,4}C(=O)C(=O)OR^{7,1}$ 、 $-NR^{7,4}C(=O)NR^{7,2}R^{7,3}$ 、 $-NR^{7,4}C(=O)NR^{7,4}C(=O)R^{7,0}$ 、 $-NR^{7,4}C(=O)NR^{7,4}C(=O)OR^{7,0}$ 、 $-NR$

30

40

50

$R^7 C(=NR^5)NR^2R^3$ 、 $-NR^4C(=O)C(=O)NR^2R^3$
 、 $-NR^4C(=S)R^0$ 、 $-NR^4C(=S)OR^0$ 、 $-NR^4C(=S)NR^2R^3$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^1$ 、 $-NR^4S(=O)_2NR^2R^3$ 、 $-NR^4P(=O)R^8R^8$ 、 $-NR^4P(=O)(NR^2R^3)(NR^2R^3)$ 、 $-NR^4P(=O)(OR^0)(OR^0)$ 、 $-NR^4P(=O)(SR^0)(SR^0)$ 、 $-OR^0$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^0$ 、 $-OC(=O)NR^2R^3$ 、 $-OC(=O)OR^0$ 、 $-OC(=NR^5)NR^2R^3$ 、 $-OS(=O)R^0$ 、 $-OS(=O)_2R^0$ 、 $-OS(=O)_2OR^0$ 、 $-OS(=O)_2NR^2R^3$ 、 $-OP(=O)R^8R^8$ 、 $-OP(=O)(NR^2R^3)(NR^2R^3)$ 、 $-OP(=O)(OR^0)(OR^0)$ 、 $-OP(=O)(SR^0)(SR^0)$ 、 $-Si(R^4)_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^0$ 、 $-S(=O)_2OR^0$ 、 $-SO_3R^7$ 、 $-S(=O)_2NR^2R^3$ 、 $-S(=O)NR^2R^3$ 、 $-SP(=O)R^8R^8$ 、 $-SP(=O)(NR^2R^3)(NR^2R^3)$ 、 $-SP(=O)(OR^0)(OR^0)$ 、 $-SP(=O)(SR^0)(SR^0)$ 、 $-P(=O)R^8R^8$ 、 $-P(=O)(NR^2R^3)(NR^2R^3)$ 、 $-P(=O)(OR^0)(OR^0)$ および $-P(=O)(SR^0)(SR^0)$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0541】

実施形態801．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、各出現時に、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^0$ 、 $-C(=O)OR^0$ 、 $-C(=O)NR^2R^3$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-NR^4NR^2R^3$ 、 $-NR^4OR^6$ 、 $-NR^4C(=O)R^0$ 、 $-NR^4C(=O)OR^1$ 、 $-NR^4C(=O)NR^2R^3$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4C(=O)R^0$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^1$ 、 $-NR^4S(=O)_2NR^2R^3$ 、 $-OR^0$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^0$ 、 $-OC(=O)NR^2R^3$ 、 $-OC(=O)OR^0$ 、 $-Si(R^4)_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^0$ および $-S(=O)_2NR^2R^3$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0542】

実施形態802．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 R^3 、 R^4 、 R^5 および R^6 は、各出現時に、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^7 により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^0$ 、 $-C(=O)OR^0$ 、 $-C(=O)NR^2R^3$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^2R^3$ 、 $-NR^4C(=O)R^0$ 、 $-NR^4C(=O)OR^1$ 、 $-NR^4C(=O)NR^2R^3$ 、 $-NR^4C(=O)NR^4C(=O)R^0$ 、 $-NR^4S(=O)_2R^1$ 、 $-NR^4S(=O)_2NR^2R^3$ 、 $-OR^0$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^0$ 、 $-OC(=O)NR^2R^3$ 、 $-OC(=O)OR^0$ 、 $-Si(R^4)_3$ 、 $-S(=O)_nR^0$ および $-S(=O)_2NR^2R^3$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

50

【0543】

実施形態803．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 $R^{3'9}$ 、 $R^{4'9}$ 、 $R^{5'9}$ および $R^{6'9}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{7'0}$ 、 $-C(=O)OR^{7'0}$ 、 $-C(=O)NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)R^{7'0}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)OR^{7'1}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)NR^{7'4}C(=O)R^{7'0}$ 、 $-NR^{7'4}S(=O)_2R^{7'1}$ 、 $-NR^{7'4}S(=O)_2NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-OR^{7'0}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{7'0}$ 、 $-OC(=O)NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-OC(=O)OR^{7'0}$ 、 $-Si(R^{7'4})_3$ 、 $-S(=O)_nR^{7'0}$ および $-S(=O)_2NR^{7'2}R^{7'3}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0544】

実施形態804．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 $R^{3'9}$ 、 $R^{4'9}$ 、 $R^{5'9}$ および $R^{6'9}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換されたベンジル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{7'0}$ 、 $-C(=O)OR^{7'0}$ 、 $-C(=O)NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)R^{7'0}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)OR^{7'1}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)NR^{7'4}C(=O)R^{7'0}$ 、 $-NR^{7'4}S(=O)_2R^{7'1}$ 、 $-NR^{7'4}S(=O)_2NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-OR^{7'0}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{7'0}$ 、 $-OC(=O)NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-OC(=O)OR^{7'0}$ 、 $-Si(R^{7'4})_3$ 、 $-S(=O)_nR^{7'0}$ および $-S(=O)_2NR^{7'2}R^{7'3}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0545】

実施形態805．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 $R^{3'9}$ 、 $R^{4'9}$ 、 $R^{5'9}$ および $R^{6'9}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換されたベンジル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{7'0}$ 、 $-C(=O)OR^{7'0}$ 、 $-C(=O)NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-NR^{7'4}C(=O)R^{7'0}$ 、 $-NR^{7'4}S(=O)_2R^{7'1}$ 、 $-OR^{7'0}$ 、 $-OC(=O)R^{7'0}$ 、 $-OC(=O)NR^{7'2}R^{7'3}$ 、 $-S(=O)_nR^{7'0}$ および $-S(=O)_2NR^{7'2}R^{7'3}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0546】

実施形態806．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 $R^{3'9}$ 、 $R^{4'9}$ 、 $R^{5'9}$ および $R^{6'9}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{7'9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{7'9}$ により選択

50

的に置換されたフェニル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{79} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{72}R^{73}$ 、 $-OR^{70}$ および $-S(=O)_nR^{70}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0547】

実施形態807．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 R^{39} 、 R^{49} 、 R^{59} および R^{69} は、各出現時に、1～3個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{72}R^{73}$ 、 $-OR^{70}$ および $-S(=O)_nR^{70}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0548】

実施形態808．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、 R^{39} 、 R^{49} 、 R^{59} および R^{69} は、各出現時に、1～3個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたベンジル、シクロプロピル、5～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ 、 $-NR^{72}R^{73}$ 、 $-OR^{70}$ および $-S(=O)_nR^{70}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0549】

実施形態809．実施形態800～808のいずれかに記載の化合物において、 R^{39} は、各出現時に、1～3個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたベンジル、および5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0550】

実施形態810．実施形態800～808のいずれかに記載の化合物において、 R^{39} は、各出現時に、1～3個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたベンジル、および6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0551】

実施形態811．実施形態800～810のいずれかに記載の化合物において、 R^{49} は、各出現時に、1～3個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたフェニル、5～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ および $-NR^{72}R^{73}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0552】

実施形態812．実施形態42～59のいずれかに記載の化合物において、 R^{49} は、各出現時に、1～3個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたフェニル、5～6員ヘテロシクロアルキル、6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-C(=O)NR^{72}R^{73}$ および $-NR^{72}R^{73}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0553】

実施形態813．実施形態800～812のいずれかに記載の化合物において、 R^{59} は、各出現時に、1～3個の R^{79} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{79} により選択的に置換されたフェニル、シクロプロピル、5～6員ヘテロシクロ

50

アルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-NR^{7 2}R^{7 3}、-OR^{7 0}および-S(=O)_nR^{7 0}から独立して選ばれるものである化合物。

【0554】

実施形態814．実施形態800～812のいずれかに記載の化合物において、R^{5 9}は、各出現時に、1～3個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～3個のR^{7 9}により選択的に置換されたフェニル、シクロプロピル、6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-NR^{7 2}R^{7 3}、-OR^{7 0}および-S(=O)_nR^{7 0}から独立して選ばれるものである化合物。

【0555】

実施形態815．実施形態800～814のいずれかに記載の化合物において、R^{6 9}は、各出現時に1～3個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0556】

実施形態816．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、R^{3 9}、R^{4 9}、R^{5 9}およびR^{6 9}は、各出現時に、1～3個のR^{7 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0557】

実施形態817．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714または750～795のいずれかに記載の化合物において、R^{3 9}、R^{4 9}、R^{5 9}およびR^{6 9}は、各出現時に、独立してC₁₋₆アルキルである化合物。

20

【0558】

実施形態850．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、R^{7 0}、R^{7 1}、R^{7 4}、R^{7 5}、R^{7 6}およびR^{7 7}は、各出現時に、H、1～13個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～11個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～9個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～11個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1～19個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1～21個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～32個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₄₋₁₇シクロアルキルアルキル、1～28個のR^{8 9}により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個のR^{8 9}により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個のR^{8 9}により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個のR^{8 9}により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0559】

実施形態851．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、R^{7 0}、R^{7 1}、R^{7 4}、R^{7 5}、R^{7 6}およびR^{7 7}は、各出現時に、H、1～6個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～6個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルケニル、1～6個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₂₋₆アルキニル、1～6個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、1～6個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリールアルキル、1～6個のR^{8 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、1～6個のR^{8 9}により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～6個のR^{8 9}により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

40

50

【0560】

実施形態852．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、H、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{89} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0561】

実施形態853．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、H、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{89} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{89} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0562】

実施形態854．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキルおよび5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0563】

実施形態855．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、H、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{89} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{5-6} シクロアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{89} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0564】

実施形態856．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0565】

実施形態857．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76}

50

および R^{77} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキルおよび5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0566】

実施形態858．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、1個の R^{89} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0567】

実施形態859．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0568】

実施形態860．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0569】

実施形態861．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795または800～817のいずれかに記載の化合物において、 R^{70} 、 R^{71} 、 R^{74} 、 R^{75} 、 R^{76} および R^{77} は、各出現時に、Hである化合物。

【0570】

実施形態862．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～13個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{99} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{99} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{99} により選択的に置換された C_{6-11} アリアル、1～19個の R^{99} により選択的に置換された C_{7-16} アリアルアルキル、1～21個の R^{99} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{99} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{99} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{99} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{99} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアル、および1～27個の R^{99} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリアルアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{72} および R^{73} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の R^{109} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～15個の R^{109} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

30

40

【0571】

実施形態863．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～6個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6

50

個の R^{99} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{99} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{99} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{99} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{99} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{99} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{99} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{99} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{99} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～6個の R^{99} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{72} および R^{73} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～6個の R^{109} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～6個の R^{109} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

10

【0572】

実施形態864．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{99} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれ；または任意の R^{72} および R^{73} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の R^{109} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～3個の R^{109} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

20

【0573】

実施形態865．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{99} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0574】

実施形態866．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{99} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれ；または任意の R^{72} および R^{73} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の R^{109} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、または1～3個の R^{109} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

40

【0575】

実施形態867．実施形態1～156、200～250、300～371、400～4

50

40、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{5-6} シクロアルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{99} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0576】

実施形態868．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{99} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{99} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0577】

実施形態869．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の R^{72} および R^{73} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、5～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

20

【0578】

実施形態870．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0579】

実施形態871．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{99} により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の R^{99} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0580】

実施形態872．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、1～3個の R^{99} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立しておよび選ばれるものである化合物。

40

【0581】

実施形態873．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、およびベンジルから独立して選ばれるも

50

のである化合物。

【0582】

実施形態874．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0583】

実施形態875．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～861のいずれかに記載の化合物において、 R^{72} および R^{73} は、各出現時に、Hである化合物。

10

【0584】

実施形態876．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 R^{78} は、各出現時に、1～13個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{89} により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～19個の R^{89} により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～21個の R^{89} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{89} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{89} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{89} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{89} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、および1～27個の R^{89} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合している任意の2個の R^{78} は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～6個の R^{89} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

20

【0585】

実施形態877．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 R^{78} は、各出現時に、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の R^{89} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、および1～3個の R^{89} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合している任意の2個の R^{78} は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～6個の R^{89} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

30

40

【0586】

実施形態878．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 R^{78} は、各出現時に、1～3個の R^{89} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{89} により

50

選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合している任意の2個の $R^{7,8}$ は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

【0587】

実施形態879．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合している任意の2個の $R^{7,8}$ は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

【0588】

実施形態880．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換されたベンジル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合している任意の2個の $R^{7,8}$ は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

【0589】

実施形態881．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,8}$ は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合している任意の2個の $R^{7,8}$ は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された6員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

【0590】

実施形態882．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニルおよびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0591】

実施形態883．実施形態1～156、200～250、300～371、400～4

10

20

30

40

50

40、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合している任意の2個の $R^{7,8}$ は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された6員ヘテロシクロアルキルを形成することができるものである化合物。

【0592】

実施形態884．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,8}$ は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニルおよびベンジルから独立して選ばれ；または同一のリン原子に結合している任意の2個の $R^{7,8}$ は、それらと連結している前記リン原子と共に、アルキル1-3 C_{1-6} により選択的に置換されたアザホスフィナン環を形成することができるものである化合物。

10

【0593】

実施形態885．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキルであり；または同一のリン原子に結合している任意の2個の $R^{7,8}$ は、それらと連結している前記リン原子と共に、1～3個の $R^{8,9}$ により選択的に置換されたアザホスフィナン環を形成することができるものである化合物。

20

【0594】

実施形態886．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～875のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,8}$ は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルである化合物。

【0595】

実施形態900．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 $R^{7,9}$ 、 $R^{8,9}$ 、 $R^{9,9}$ および $R^{1,0,9}$ は、各出現時に、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、1～6個の $R^{1,1,9}$ により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキル、ハロゲン、
-CN、-C(=O) $R^{1,1,0}$ 、-C(=O)OR 1,1,0 、-C(=O)NR $^{1,1,2}R^{1,1,3}$ 、-C(=O)C(=O) $R^{1,1,0}$ 、-C(=NR 1,1,5) $R^{1,1,0}$ 、-C(=NR 1,1,5)NR $^{1,1,2}R^{1,1,3}$ 、-C(=NOH)NR $^{1,1,2}R^{1,1,3}$ 、-C(=NOR 1,1,6) $R^{1,1,0}$ 、-C(=NNR $^{1,1,2}R^{1,1,3}$) $R^{1,1,0}$ 、-C(=NNR $^{1,1,4}C(=O)R^{1,1,1}$) $R^{1,1,0}$ 、-C(=S)NR $^{1,1,2}R^{1,1,3}$ 、-NC、-NO₂、-NR $^{1,1,2}R^{1,1,3}$ 、-NR $^{1,1,4}NR^{1,1,2}R^{1,1,3}$ 、-N=NR 1,1,4 、=NR 1,1,0 、=NOR 1,1,0 、-NR $^{1,1,4}OR^{1,1,6}$ 、-NR $^{1,1,4}C(=O)R^{1,1,0}$ 、-NR $^{1,1,4}C(=O)C(=O)R$

30

40

50

$1^{11}0$ 、 $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$ 、 $-NR^{114}C(=O)C(=O)OR^{111}$ 、 $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=O)C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=S)R^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=S)OR^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=S)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$ 、 $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}P(=O)R^{118}R^{118}$ 、 $-NR^{114}P(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$ 、 $-NR^{114}P(=O)(OR^{110})(OR^{110})$ 、 $-NR^{114}P(=O)(SR^{110})(SR^{110})$ 、 $-OR^{110}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{110}$ 、 $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-OC(=O)OR^{110}$ 、 $-OC(=NR^{115})NR^{112}R^{113}$ 、 $-OS(=O)R^{110}$ 、 $-OS(=O)_2R^{110}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{110}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{112}R^{113}$ 、 $-OP(=O)R^{118}R^{118}$ 、 $-OP(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$ 、 $-OP(=O)(OR^{110})(OR^{110})$ 、 $-OP(=O)(SR^{110})(SR^{110})$ 、 $-Si(R^{114})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{110}$ 、 $-S(=O)_2OR^{110}$ 、 $-SO_3R^{1111}$ 、 $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$ 、 $-S(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-SP(=O)R^{118}R^{118}$ 、 $-SP(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$ 、 $-SP(=O)(OR^{110})(OR^{110})$ 、 $-SP(=O)(SR^{110})(SR^{110})$ 、 $-P(=O)R^{118}R^{118}$ 、 $-P(=O)(NR^{112}R^{113})(NR^{112}R^{113})$ 、 $-P(=O)(OR^{110})(OR^{110})$ および $-P(=O)(SR^{110})(SR^{110})$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0596】

実施形態901．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、1～6個の R^{119} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{119} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{119} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{119} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{119} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{119} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}OR^{116}$ 、 $-NR^{114}C(=O)R^{110}$ 、 $-NR^{114}C(=O)OR^{111}$ 、 $-NR^{114}C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=O)NR^{114}C(=O)R^{110}$ 、 $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$ 、 $-NR^{114}S(=O)_2NR^{112}R^{113}$ 、 $-OR^{110}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{110}$ 、 $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-OC(=O)OR^{110}$ 、 $-Si(R^{114})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{110}$ および $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0597】

実施形態902．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、1～6個の R^{119} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{119} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{119} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～6個の R^{119} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{119} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{119} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=$

O) OR^{1 1 0}、-C(=O)NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-NO₂、-NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、
 -NR^{1 1 4}C(=O)R^{1 1 0}、-NR^{1 1 4}C(=O)OR^{1 1 1}、-NR^{1 1 4}C
 (=O)NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-NR^{1 1 4}C(=O)NR^{1 1 4}C(=O)R^{1 1 0}、
 -NR^{1 1 4}S(=O)₂R^{1 1 1}、-NR^{1 1 4}S(=O)₂NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-
 OR^{1 1 0}、=O、-OC(=O)R^{1 1 0}、-OC(=O)NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-O
 C(=O)OR^{1 1 0}、-Si(R^{1 1 4})₃、-S(=O)_nR^{1 1 0}および-S(=
 O)₂NR^{1 1 2}R^{1 1 3}から独立して選ばれるものである化合物。

【0598】

実施形態903．実施形態1～156、200～250、300～371、400～4
 40、500～533、600～668、700～714、750～795、800～8
 17または850～886のいずれかに記載の化合物において、R^{7 9}、R^{8 9}、R^{9 9}
 およびR^{1 0 9}は、各出現時に、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換されたC₁₋₆
 アルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、1～3個
 のR^{1 1 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリールアルキル、1～3個のR^{1 1 9}
 により選択的に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的
 に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換
 された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R^{1 1 0}、-C(=
 O)OR^{1 1 0}、-C(=O)NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-NO₂、-NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、
 -NR^{1 1 4}C(=O)R^{1 1 0}、-NR^{1 1 4}C(=O)OR^{1 1 1}、-NR^{1 1 4}C
 (=O)NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-NR^{1 1 4}C(=O)NR^{1 1 4}C(=O)R^{1 1 0}、
 -NR^{1 1 4}S(=O)₂R^{1 1 1}、-NR^{1 1 4}S(=O)₂NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-
 OR^{1 1 0}、=O、-OC(=O)R^{1 1 0}、-OC(=O)NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-O
 C(=O)OR^{1 1 0}、-Si(R^{1 1 4})₃、-S(=O)_nR^{1 1 0}および-S(=
 O)₂NR^{1 1 2}R^{1 1 3}から独立して選ばれるものである化合物。

【0599】

実施形態904．実施形態1～156、200～250、300～371、400～4
 40、500～533、600～668、700～714、750～795、800～8
 17または850～886のいずれかに記載の化合物において、R^{7 9}、R^{8 9}、R^{9 9}
 およびR^{1 0 9}は、各出現時に、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換されたC₁₋₆
 アルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換されたフェニル、1～3個のR^{1 1 9}
 により選択的に置換されたベンジル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換されたC₃
 -₆シクロアルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換された3～6員ヘテロシク
 ロアルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハ
 ロゲン、-CN、-C(=O)R^{1 1 0}、-C(=O)OR^{1 1 0}、-C(=O)NR<sup>1
 1 2</sup>R^{1 1 3}、-NO₂、-NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-NR^{1 1 4}C(=O)R^{1 1 0}、-
 NR^{1 1 4}C(=O)OR^{1 1 1}、-NR^{1 1 4}C(=O)NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-NR
 1 1 4 C(=O)NR^{1 1 4}C(=O)R^{1 1 0}、-NR^{1 1 4}S(=O)₂R^{1 1 1}、
 -NR^{1 1 4}S(=O)₂NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-OR^{1 1 0}、=O、-OC(=O)R
 1 1 0、-OC(=O)NR^{1 1 2}R^{1 1 3}、-OC(=O)OR^{1 1 0}、-Si(R<sup>1
 1 4</sup>)₃、-S(=O)_nR^{1 1 0}および-S(=O)₂NR^{1 1 2}R^{1 1 3}から独立し
 て選ばれるものである化合物。

【0600】

実施形態905．実施形態1～156、200～250、300～371、400～4
 40、500～533、600～668、700～714、750～795、800～8
 17または850～886のいずれかに記載の化合物において、R^{7 9}、R^{8 9}、R^{9 9}
 およびR^{1 0 9}は、各出現時に、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換されたC₁₋₆
 アルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換されたフェニル、1～3個のR^{1 1 9}
 により選択的に置換されたベンジル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換されたC₃
 -₆シクロアルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換された3～6員ヘテロシク
 ロアルキル、1～3個のR^{1 1 9}により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハ

10

20

30

40

50

ロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=O)R^{110}$ 、 $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$ 、 $-OR^{110}$ 、 $-OC(=O)R^{110}$ 、 $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-S(=O)_nR^{110}$ および $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0601】

実施形態906．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{110}$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{112}R^{113}$ 、 $-NR^{114}C(=O)R^{110}$ 、 $-NR^{114}S(=O)_2R^{111}$ 、 $-OR^{110}$ 、 $-OC(=O)R^{110}$ 、 $-OC(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-S(=O)_nR^{110}$ および $-S(=O)_2NR^{112}R^{113}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0602】

実施形態907．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{112}R^{113}$ 、 $-OR^{110}$ および $-S(=O)_nR^{110}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0603】

実施形態908．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、1～3個の R^{119} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{119} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{119} により選択的に置換されたベンジル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{110}$ 、 $-C(=O)NR^{112}R^{113}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{112}R^{113}$ 、 $-OR^{110}$ および $-S(=O)_nR^{110}$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

【0604】

実施形態909．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ハロゲン、 $-NR^{112}R^{113}$ および $-OR^{110}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0605】

実施形態910．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-NR^{112}R^{113}$ および $-OR^{110}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0606】

実施形態911．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、1～3個の R^{119} により選択的に置換された C_{1-6}

50

アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれるものである化合物。

【0607】

実施形態912．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、1～3個の R^{119} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0608】

実施形態913．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817または850～886のいずれかに記載の化合物において、 R^{79} 、 R^{89} 、 R^{99} および R^{109} は、各出現時に、独立して C_{1-6} アルキルである化合物。

10

【0609】

実施形態914．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、1～13個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{129} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{129} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{129} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{129} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{129} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0610】

実施形態915．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、1～6個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～6個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{129} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～6個の R^{129} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

30

40

【0611】

実施形態916．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個

50

の R^{129} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{129} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0612】

実施形態917．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{129} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{129} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0613】

実施形態918．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、および5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0614】

実施形態919．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{129} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{5-6} シクロアルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{129} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0615】

実施形態920．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0616】

実施形態921．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0617】

実施形態922．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～8

50

17、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、1個の R^{129} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0618】

実施形態923．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、H、および1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0619】

実施形態924．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0620】

実施形態925．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～913のいずれかに記載の化合物において、 R^{110} 、 R^{111} 、 R^{114} 、 R^{115} 、 R^{116} および R^{117} は、各出現時に、Hである化合物。

20

【0621】

実施形態926．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、 R^{112} および R^{113} は、各出現時に、H、1～13個の R^{139} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{139} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{139} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{139} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{139} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～21個の R^{139} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{139} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{139} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{139} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{139} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{139} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{112} および R^{113} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の R^{149} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～15個の R^{149} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

30

40

【0622】

実施形態927．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、 R^{112} および R^{113} は、各出現時に、H、1～6個の R^{139} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{139} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{139} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{139} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{139} により選択的に置換さ

50

れた C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{139} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{139} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{139} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{139} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{139} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～6個の R^{139} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{112} および R^{113} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～6個の R^{149} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～6個の R^{149} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

10

【0623】

実施形態928．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、 R^{112} および R^{113} は、各出現時に、H、1～3個の R^{139} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{139} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{139} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{139} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{139} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{139} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれ；または任意の R^{112} および R^{113} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の R^{149} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、または1～3個の R^{149} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

20

【0624】

実施形態929．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、 R^{112} および R^{113} は、各出現時に、H、1～3個の R^{139} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{139} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{139} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{139} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{139} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{139} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0625】

実施形態930．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、 R^{112} および R^{113} は、各出現時に、H、1～3個の R^{139} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{139} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{139} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{139} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{139} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{139} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれ；または任意の R^{112} および R^{113} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の R^{149} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、または1～3個の R^{149} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

40

【0626】

実施形態931．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、 R^{112}

50

² および R^{1 1 3} は、各出現時に、H、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された C₁₋₆ アルキル、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された C₅₋₆ シクロアルキル、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0627】

実施形態932．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 2} および R^{1 1 3} は、各出現時に、H、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された C₁₋₆ アルキル、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0628】

実施形態933．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 2} および R^{1 1 3} は、各出現時に、H、C₁₋₆ アルキル、フェニル、ベンジル、C₅₋₆ シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の R^{1 1 2} および R^{1 1 3} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、5～6員ヘテロシクロアルキルまたは5～6員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

20

【0629】

実施形態934．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 2} および R^{1 1 3} は、各出現時に、H、C₁₋₆ アルキル、フェニル、ベンジル、C₅₋₆ シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0630】

実施形態935．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 2} および R^{1 1 3} は、各出現時に、H、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された C₁₋₆ アルキル、1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0631】

実施形態936．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 2} および R^{1 1 3} は、各出現時に、Hおよび1～3個の R^{1 3 9} により選択的に置換された C₁₋₆ アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0632】

実施形態937．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 2} および R^{1 1 3} は、各出現時に、H、C₁₋₆ アルキル、フェニル、およびベンジルか

50

ら独立して選ばれるものである化合物。

【0633】

実施形態938．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、 R^{112} および R^{113} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0634】

実施形態939．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～925のいずれかに記載の化合物において、 R^{112} および R^{113} は、各出現時に、Hである化合物。

10

【0635】

実施形態940．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 R^{118} は、各出現時に、1～13個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～19個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～21個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{129} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{129} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{129} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{129} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、および1～27個の R^{129} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0636】

実施形態941．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 R^{118} は、各出現時に、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、および1～3個の R^{129} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

40

【0637】

実施形態942．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 R^{118} は、各出現時に、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{7-11} アリ

50

ールアルキル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0638】

実施形態943．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 $R^{1,1,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0639】

実施形態944．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 $R^{1,1,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換されたフェニル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換されたベンジル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0640】

実施形態945．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 $R^{1,1,8}$ は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0641】

実施形態946．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 $R^{1,1,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニルおよびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0642】

実施形態947．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 $R^{1,1,8}$ は、各出現時に、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の $R^{1,2,9}$ により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0643】

実施形態948．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 $R^{1,1,8}$ は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、およびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

50

【0644】

実施形態949、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 R^{118} は、各出現時に、1～3個の R^{129} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルである化合物。

【0645】

実施形態950、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～939のいずれかに記載の化合物において、 R^{118} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルである化合物。

10

【0646】

実施形態951、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、1～6個の R^{159} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{159} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{159} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{159} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{159} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{159} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{159} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{159} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{159} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{159} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、1～6個の R^{159} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{150}$ 、 $-C(=O)OR^{150}$ 、 $-C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-C(=O)C(=O)R^{150}$ 、 $-C(=NR^{155})R^{150}$ 、 $-C(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$ 、 $-C(=NOH)NR^{152}R^{153}$ 、 $-C(=NOR^{156})R^{150}$ 、 $-C(=NNR^{152}R^{153})R^{150}$ 、 $-C(=NNR^{154}C(=O)R^{151})R^{150}$ 、 $-C(=NNR^{154}C(=O)OR^{151})R^{150}$ 、 $-C(=S)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NC$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}NR^{152}R^{153}$ 、 $-N=NR^{154}$ 、 $=NR^{150}$ 、 $=NOR^{150}$ 、 $-NR^{154}OR^{156}$ 、 $-NR^{154}C(=O)R^{150}$ 、 $-NR^{154}C(=O)C(=O)R^{150}$ 、 $-NR^{154}C(=O)OR^{151}$ 、 $-NR^{154}C(=O)C(=O)OR^{151}$ 、 $-NR^{154}C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=O)NR^{154}C(=O)OR^{150}$ 、 $-NR^{154}C(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=O)C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=S)R^{150}$ 、 $-NR^{154}C(=S)OR^{150}$ 、 $-NR^{154}C(=S)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}S(=O)_2R^{151}$ 、 $-NR^{154}S(=O)_2NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}P(=O)R^{158}R^{158}$ 、 $-NR^{154}P(=O)(NR^{152}R^{153})(NR^{152}R^{153})$ 、 $-NR^{154}P(=O)(OR^{150})(OR^{150})$ 、 $-NR^{154}P(=O)(SR^{150})(SR^{150})$ 、 $-OR^{150}$ 、 $=O$ 、 $-OCN$ 、 $-OC(=O)R^{150}$ 、 $-OC(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-OC(=O)OR^{150}$ 、 $-OC(=NR^{155})NR^{152}R^{153}$ 、 $-OS(=O)R^{150}$ 、 $-OS(=O)_2R^{150}$ 、 $-OS(=O)_2OR^{150}$ 、 $-OS(=O)_2NR^{152}R^{153}$ 、 $-OP(=O)R^{158}R^{158}$ 、 $-OP(=O)(NR^{152}R^{153})(NR^{152}R^{153})$ 、 $-OP(=O)(OR^{150})(OR^{150})$ 、 $-OP(=O)(SR^{150})(SR^{150})$ 、 $-Si(R^{154})_3$ 、 $-SCN$ 、 $=S$ 、 $-S(=O)_nR^{150}$ 、 $-S(=O)_2OR^{150}$ 、 $-SO_3R^{1515}$ 、 $-S(=O)_2NR^{152}R^{153}$ 、 $-S(=O)$

20

30

40

50

NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-SP(=O)R^{1 5 8} R^{1 5 8}、-SP(=O)(NR^{1 5 2} R^{1 5 3})(NR^{1 5 2} R^{1 5 3})、-SP(=O)(OR^{1 5 0})(OR^{1 5 0})、-SP(=O)(SR^{1 5 0})(SR^{1 5 0})、-P(=O)R^{1 5 8} R^{1 5 8}、-P(=O)(NR^{1 5 2} R^{1 5 3})(NR^{1 5 2} R^{1 5 3})、-P(=O)(OR^{1 5 0})(OR^{1 5 0})および-P(=O)(SR^{1 5 0})(SR^{1 5 0})から独立して選ばれるものである化合物。

【0647】

実施形態952.実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~950のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 9}、R^{1 2 9}、R^{1 3 9}およびR^{1 4 9}は、各出現時に、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリール、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリールアルキル、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R^{1 5 0}、-C(=O)OR^{1 5 0}、-C(=O)NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-NC、-NO₂、-NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-NR^{1 5 4} NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-NR^{1 5 4} OR^{1 5 6}、-NR^{1 5 4} C(=O)R^{1 5 0}、-NR^{1 5 4} C(=O)OR^{1 5 1}、-NR^{1 5 4} C(=O)NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-NR^{1 5 4} C(=O)NR^{1 5 4} C(=O)R^{1 5 0}、-NR^{1 5 4} S(=O)₂R^{1 5 1}、-NR^{1 5 4} S(=O)₂NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-OR^{1 5 0}、=O、-OCN、-OC(=O)R^{1 5 0}、-OC(=O)NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-OC(=O)OR^{1 5 0}、-Si(R^{1 5 4})₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR^{1 5 0}および-S(=O)₂NR^{1 5 2} R^{1 5 3}から独立して選ばれるものである化合物。

【0648】

実施形態953.実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~950のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 9}、R^{1 2 9}、R^{1 3 9}およびR^{1 4 9}は、各出現時に、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリールアルキル、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、1~6個のR^{1 5 9}により選択的に置換された5~10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R^{1 5 0}、-C(=O)OR^{1 5 0}、-C(=O)NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-NO₂、-NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-NR^{1 5 4} C(=O)R^{1 5 0}、-NR^{1 5 4} C(=O)OR^{1 5 1}、-NR^{1 5 4} C(=O)NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-NR^{1 5 4} C(=O)NR^{1 5 4} C(=O)R^{1 5 0}、-NR^{1 5 4} S(=O)₂R^{1 5 1}、-NR^{1 5 4} S(=O)₂NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-OR^{1 5 0}、=O、-OC(=O)R^{1 5 0}、-OC(=O)NR^{1 5 2} R^{1 5 3}、-OC(=O)OR^{1 5 0}、-Si(R^{1 5 4})₃、-S(=O)_nR^{1 5 0}および-S(=O)₂NR^{1 5 2} R^{1 5 3}から独立して選ばれるものである化合物。

【0649】

実施形態954.実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~950のいずれかに記載の化合物において、R^{1 1 9}、R^{1 2 9}、R^{1 3 9}およびR^{1 4 9}は、各出現時に、1~3個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~3個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリール、1~3個のR^{1 5 9}により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリールアルキル

10

20

30

40

50

ル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{150}$ 、 $-C(=O)OR^{150}$ 、 $-C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=O)R^{150}$ 、 $-NR^{154}C(=O)OR^{151}$ 、 $-NR^{154}C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=O)NR^{154}C(=O)R^{150}$ 、 $-NR^{154}S(=O)_2R^{151}$ 、 $-NR^{154}S(=O)_2NR^{152}R^{153}$ 、 $-OR^{150}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{150}$ 、 $-OC(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-OC(=O)OR^{150}$ 、 $-Si(R^{154})_3$ 、 $-S(=O)_nR^{150}$ および $-S(=O)_2NR^{152}R^{153}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0650】

実施形態955．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、1～3個の R^{159} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{159} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{150}$ 、 $-C(=O)OR^{150}$ 、 $-C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=O)R^{150}$ 、 $-NR^{154}C(=O)OR^{151}$ 、 $-NR^{154}C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=O)NR^{154}C(=O)R^{150}$ 、 $-NR^{154}S(=O)_2R^{151}$ 、 $-NR^{154}S(=O)_2NR^{152}R^{153}$ 、 $-OR^{150}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{150}$ 、 $-OC(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-OC(=O)OR^{150}$ 、 $-Si(R^{154})_3$ 、 $-S(=O)_nR^{150}$ および $-S(=O)_2NR^{152}R^{153}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0651】

実施形態956．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、1～3個の R^{159} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{159} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{150}$ 、 $-C(=O)OR^{150}$ 、 $-C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=O)R^{150}$ 、 $-NR^{154}S(=O)_2R^{151}$ 、 $-OR^{150}$ 、 $-OC(=O)R^{150}$ 、 $-OC(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-S(=O)_nR^{150}$ および $-S(=O)_2NR^{152}R^{153}$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

40

【0652】

実施形態957．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{150}$ 、 $-C(=O)OR^{150}$ 、 $-C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{152}R^{153}$ 、 $-NR^{154}C(=O)R$

50

150 、 $-NR^{154}S(=O)_2R^{151}$ 、 $-OR^{150}$ 、 $-OC(=O)R^{150}$ 、 $-OC(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-S(=O)_nR^{150}$ および $-S(=O)_2NR^{152}R^{153}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0653】

実施形態958．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{150}$ 、 $-C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{152}R^{153}$ 、 $-OR^{150}$ および $-S(=O)_nR^{150}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0654】

実施形態959．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、1～3個の R^{159} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{159} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{159} により選択的に置換されたベンジル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{150}$ 、 $-C(=O)NR^{152}R^{153}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{152}R^{153}$ 、 $-OR^{150}$ および $-S(=O)_nR^{150}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0655】

実施形態960．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ハロゲン、 $-NR^{152}R^{153}$ および $-OR^{150}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0656】

実施形態961．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-NR^{152}R^{153}$ および $-OR^{150}$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

【0657】

実施形態962．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、1～3個の R^{159} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、およびハロゲンから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0658】

実施形態963．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119} 、 R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、1～3個の R^{159} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0659】

実施形態964．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～950のいずれかに記載の化合物において、 R^{119}

50

R^{129} 、 R^{139} および R^{149} は、各出現時に、独立して C_{1-6} アルキルである化合物。

【0660】

実施形態965．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、1～13個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{169} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{169} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{169} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{169} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{169} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{169} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{169} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0661】

実施形態966．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、1～6個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{169} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{169} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～6個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{169} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～6個の R^{169} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0662】

実施形態967．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{169} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0663】

実施形態968．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{169} により

50

選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{169} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{169} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0664】

実施形態969、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、および5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0665】

実施形態970、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{169} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{5-6} シクロアルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{169} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0666】

実施形態971、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0667】

実施形態972、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0668】

実施形態973、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、1個の R^{169} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0669】

実施形態974、実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、H、およ

50

び1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0670】

実施形態975．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0671】

実施形態976．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～964のいずれかに記載の化合物において、 R^{150} 、 R^{151} 、 R^{154} 、 R^{155} 、 R^{156} および R^{157} は、各出現時に、Hである化合物。

10

【0672】

実施形態977．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、 R^{152} および R^{153} は、各出現時に、H、1～13個の R^{179} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{179} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{179} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{179} により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～19個の R^{179} により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～21個の R^{179} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{179} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{179} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{179} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{179} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、および1～27個の R^{179} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{152} および R^{153} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の R^{189} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の R^{189} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーールを形成してもよいものである化合物。

20

30

【0673】

実施形態978．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、 R^{152} および R^{153} は、各出現時に、H、1～6個の R^{179} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{179} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{179} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{179} により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～6個の R^{179} により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～6個の R^{179} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{179} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{179} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{179} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{179} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、および1～6個の R^{179} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{152} および R^{153} それらが結合している前記窒素原子と共に、1～6個の R^{189} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{189} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーールを形成してもよいものである化合物。

40

50

【0674】

実施形態979. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~976のいずれかに記載の化合物において、 R^{152} および R^{153} は、各出現時に、H、1~3個の R^{179} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{179} により選択的に置換されたフェニル、1~3個の R^{179} により選択的に置換されたベンジル、1~3個の R^{179} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~3個の R^{179} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、および1~3個の R^{179} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の R^{152} および R^{153} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1~3個の R^{189} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~3個の R^{189} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

10

【0675】

実施形態980. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~976のいずれかに記載の化合物において、 R^{152} および R^{153} は、各出現時に、H、1~3個の R^{179} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{179} により選択的に置換されたフェニル、1~3個の R^{179} により選択的に置換されたベンジル、1~3個の R^{179} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~3個の R^{179} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、および1~3個の R^{179} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0676】

実施形態981. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~976のいずれかに記載の化合物において、 R^{152} および R^{153} は、各出現時に、H、1~3個の R^{179} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{179} により選択的に置換されたフェニル、1~3個の R^{179} により選択的に置換されたベンジル、1~3個の R^{179} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1~3個の R^{179} により選択的に置換された3~6員ヘテロシクロアルキル、および1~3個の R^{179} により選択的に置換された5~6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の R^{152} および R^{153} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1~3個の R^{189} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1~3個の R^{189} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

30

【0677】

実施形態982. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~976のいずれかに記載の化合物において、 R^{152} および R^{153} は、各出現時に、H、1~3個の R^{179} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{179} により選択的に置換されたフェニル、1~3個の R^{179} により選択的に置換されたベンジル、1~3個の R^{179} により選択的に置換された C_{5-6} シクロアルキル、1~3個の R^{179} により選択的に置換された5~6員ヘテロシクロアルキル、および1~3個の R^{179} により選択的に置換された5~6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0678】

実施形態983. 実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~976のいずれかに記載の化合物において、 R^{152}

50

² および R^{1 5 3} は、各出現時に、H、1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換された C₁₋₆ アルキル、1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0679】

実施形態984．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、R^{1 5 2} および R^{1 5 3} は、各出現時に、H、C₁₋₆ アルキル、フェニル、ベンジル、C₅₋₆ シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の R^{1 5 2} および R^{1 5 3} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、5～6員ヘテロシクロアルキルもしくは5～6員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

10

【0680】

実施形態985．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、R^{1 5 2} および R^{1 5 3} は、各出現時に、H、C₁₋₆ アルキル、フェニル、ベンジル、C₅₋₆ シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0681】

実施形態986．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、R^{1 5 2} および R^{1 5 3} は、各出現時に、H、1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換された C₁₋₆ アルキル、1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0682】

実施形態987．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、R^{1 5 2} および R^{1 5 3} は、各出現時に、Hおよび1～3個の R^{1 7 9} により選択的に置換された C₁₋₆ アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0683】

実施形態988．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、R^{1 5 2} および R^{1 5 3} は、各出現時に、H、C₁₋₆ アルキル、フェニル、およびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0684】

実施形態989．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、R^{1 5 2} および R^{1 5 3} は、各出現時に、Hおよび C₁₋₆ アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0685】

実施形態990．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～8

50

17、850～886または900～976のいずれかに記載の化合物において、 R^{15} ²および R^{15} ³は、各出現時に、Hである化合物。

【0686】

実施形態991．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{15} ⁸は、各出現時に、1～13個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～19個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～21個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{16} ⁹により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{16} ⁹により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{16} ⁹により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、および1～27個の R^{16} ⁹により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0687】

実施形態992．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{15} ⁸は、各出現時に、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{6-11} アリーール、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{7-16} アリーールアルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、および1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された6～21員ヘテロアリーールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0688】

実施形態993．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{15} ⁸は、各出現時に、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{7-11} アリーールアルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーールから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0689】

実施形態994．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{15} ⁸は、各出現時に、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{16} ⁹により選択的に置換された C_{6-10} アリーール、1～3個の R^{16} ⁹に

50

より選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{169} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0690】

実施形態995．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{158} は、各出現時に、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{169} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{169} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0691】

実施形態996．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{158} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0692】

実施形態997．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{158} は、各出現時に、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、およびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0693】

実施形態998．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{158} は、各出現時に、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{169} により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の R^{169} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0694】

実施形態999．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{158} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、およびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0695】

実施形態1000．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{158} は、各出現時に、1～3個の R^{169} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルである化合物。

【0696】

実施形態1001．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～990のいずれかに記載の化合物において、 R^{158}

50

^{5 8} は、各出現時に、C₁₋₆ アルキルである化合物。

【0697】

実施形態1002、実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1001のいずれかに記載の化合物において、R¹⁵⁹、R¹⁶⁹、R¹⁷⁹およびR¹⁸⁹は、各出現時に、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換されたC₁₋₆ アルキル、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆ アルケニル、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換されたC₂₋₆ アルキニル、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁ アリール、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆ アリールアルキル、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁ シクロアルキル、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換されたC₄₋₁₇ シクロアルキルアルキル、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、1~6個のR¹⁹⁹により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、-C(=O)R¹⁹⁰、-C(=O)OR¹⁹⁰、-C(=O)NR¹⁹²R¹⁹³、-C(=O)C(=O)R¹⁹⁰、-C(=NR¹⁹⁵)R¹⁹⁰、-C(=NR¹⁹⁵)NR¹⁹²R¹⁹³、-C(=NOH)NR¹⁹²R¹⁹³、-C(=NOR¹⁹⁶)R¹⁹⁰、-C(=NNR¹⁹²R¹⁹³)R¹⁹⁰、-C(=NNR¹⁹⁴C(=O)R¹⁹¹)R¹⁹⁰、-C(=NNR¹⁹⁴C(=O)OR¹⁹¹)R¹⁹⁰、-C(=S)NR¹⁹²R¹⁹³、-NC、-NO₂、-NR¹⁹²R¹⁹³、-NR¹⁹⁴NR¹⁹²R¹⁹³、-N=NR¹⁹⁴、=NR¹⁹⁰、=NOR¹⁹⁰、-NR¹⁹⁴OR¹⁹⁶、-NR¹⁹⁴C(=O)R¹⁹⁰、-NR¹⁹⁴C(=O)C(=O)R¹⁹⁰、-NR¹⁹⁴C(=O)OR¹⁹¹、-NR¹⁹⁴C(=O)C(=O)OR¹⁹¹、-NR¹⁹⁴C(=O)NR¹⁹²R¹⁹³、-NR¹⁹⁴C(=O)NR¹⁹⁴C(=O)R¹⁹⁰、-NR¹⁹⁴C(=O)NR¹⁹⁴C(=O)OR¹⁹⁰、-NR¹⁹⁴C(=NR¹⁹⁵)NR¹⁹²R¹⁹³、-NR¹⁹⁴C(=O)C(=O)NR¹⁹²R¹⁹³、-NR¹⁹⁴C(=S)R¹⁹⁰、-NR¹⁹⁴C(=S)OR¹⁹⁰、-NR¹⁹⁴C(=S)NR¹⁹²R¹⁹³、-NR¹⁹⁴S(=O)₂R¹⁹¹、-NR¹⁹⁴S(=O)₂NR¹⁹²R¹⁹³、-NR¹⁹⁴P(=O)R¹⁹⁸R¹⁹⁸、-NR¹⁹⁴P(=O)(NR¹⁹²R¹⁹³)(NR¹⁹²R¹⁹³)、-NR¹⁹⁴P(=O)(OR¹⁹⁰)(OR¹⁹⁰)、-NR¹⁹⁴P(=O)(SR¹⁹⁰)(SR¹⁹⁰)、-OR¹⁹⁰、=O、-OCN、-OC(=O)R¹⁹⁰、-OC(=O)NR¹⁹²R¹⁹³、-OC(=O)OR¹⁹⁰、-OC(=NR¹⁹⁵)NR¹⁹²R¹⁹³、-OS(=O)R¹⁹⁰、-OS(=O)₂R¹⁹⁰、-OS(=O)₂OR¹⁹⁰、-OS(=O)₂NR¹⁹²R¹⁹³、-OP(=O)R¹⁹⁸R¹⁹⁸、-OP(=O)(NR¹⁹²R¹⁹³)(NR¹⁹²R¹⁹³)、-OP(=O)(OR¹⁹⁰)(OR¹⁹⁰)、-OP(=O)(SR¹⁹⁰)(SR¹⁹⁰)、-Si(R¹⁹⁴)₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR¹⁹⁰、-S(=O)₂OR¹⁹⁰、-SO₃R¹⁹¹⁹、-S(=O)₂NR¹⁹²R¹⁹³、-S(=O)NR¹⁹²R¹⁹³、-SP(=O)R¹⁹⁸R¹⁹⁸、-SP(=O)(NR¹⁹²R¹⁹³)(NR¹⁹²R¹⁹³)、-SP(=O)(OR¹⁹⁰)(OR¹⁹⁰)、-SP(=O)(SR¹⁹⁰)(SR¹⁹⁰)、-P(=O)R¹⁹⁸R¹⁹⁸、-P(=O)(NR¹⁹²R¹⁹³)(NR¹⁹²R¹⁹³)、-P(=O)(OR¹⁹⁰)(OR¹⁹⁰)および-P(=O)(SR¹⁹⁰)(SR¹⁹⁰)から独立して選ばれるものである化合物。

【0698】

実施形態1003、実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1001のいずれかに記載の化合物において、R

10

20

30

40

50

1⁵9、R¹6⁹、R¹7⁹およびR¹8⁹は、各出現時に、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₁アリーール、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₆アリーールアルキル、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₁シクロアルキル、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換された5～15員ヘテロアリーール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R¹9⁰、-C(=O)OR¹9⁰、-C(=O)NR¹9²R¹9³、-NC₂、-NR¹9²R¹9³、-NR¹9⁴NR¹9²R¹9³、-NR¹9⁴OR¹9⁶、-NR¹9⁴C(=O)R¹9⁰、-NR¹9⁴C(=O)OR¹9¹、-NR¹9⁴C(=O)NR¹9²R¹9³、-NR¹9⁴C(=O)NR¹9⁴C(=O)R¹9⁰、-NR¹9⁴S(=O)₂R¹9¹、-NR¹9⁴S(=O)₂NR¹9²R¹9³、-OR¹9⁰、=O、-OCN、-OC(=O)R¹9⁰、-OC(=O)NR¹9²R¹9³、-OC(=O)OR¹9⁰、-Si(R¹9⁴)₃、-SCN、=S、-S(=O)_nR¹9⁰および-S(=O)₂NR¹9²R¹9³から独立して選ばれる化合物。

10

【0699】

実施形態1004．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、R¹5⁹、R¹6⁹、R¹7⁹およびR¹8⁹は、各出現時に、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリーール、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリーールアルキル、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～6個のR¹9⁹により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R¹9⁰、-C(=O)OR¹9⁰、-C(=O)NR¹9²R¹9³、-NO₂、-NR¹9²R¹9³、-NR¹9⁴C(=O)R¹9⁰、-NR¹9⁴C(=O)OR¹9¹、-NR¹9⁴C(=O)NR¹9²R¹9³、-NR¹9⁴C(=O)NR¹9⁴C(=O)R¹9⁰、-NR¹9⁴S(=O)₂R¹9¹、-NR¹9⁴S(=O)₂NR¹9²R¹9³、-OR¹9⁰、=O、-OC(=O)R¹9⁰、-OC(=O)NR¹9²R¹9³、-OC(=O)OR¹9⁰、-Si(R¹9⁴)₃、-S(=O)_nR¹9⁰および-S(=O)₂NR¹9²R¹9³から独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0700】

実施形態1005．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、R¹5⁹、R¹6⁹、R¹7⁹およびR¹8⁹は、各出現時に、1～3個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1～3個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₆₋₁₀アリーール、1～3個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₇₋₁₁アリーールアルキル、1～3個のR¹9⁹により選択的に置換されたC₃₋₁₀シクロアルキル、1～3個のR¹9⁹により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、1～3個のR¹9⁹により選択的に置換された5～10員ヘテロアリーール、ハロゲン、-CN、-C(=O)R¹9⁰、-C(=O)OR¹9⁰、-C(=O)NR¹9²R¹9³、-NO₂、-NR¹9²R¹9³、-NR¹9⁴C(=O)R¹9⁰、-NR¹9⁴C(=O)OR¹9¹、-NR¹9⁴C(=O)NR¹9²R¹9³、-NR¹9⁴C(=O)NR¹9⁴C(=O)R¹9⁰、-NR¹9⁴S(=O)₂R¹9¹、-NR¹9⁴S(=O)₂NR¹9²R¹9³、-OR¹9⁰、=O、-OC(=O)R¹9⁰、-OC(=O)NR¹9²R¹9³、-OC(=O)OR¹9⁰、-Si(R¹9⁴)₃、-S(=O)_nR¹9⁰および-S(=O)₂NR¹9²R¹9³から独立して選ばれるものである

40

50

化合物。

【0701】

実施形態1006．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、1～3個の R^{199} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{199} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{199} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{199} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{199} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{199} により選択的に置換された5～6員ヘテロアール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{190}$ 、 $-C(=O)OR^{190}$ 、 $-C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}C(=O)R^{190}$ 、 $-NR^{194}C(=O)OR^{191}$ 、 $-NR^{194}C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}C(=O)NR^{194}C(=O)R^{190}$ 、 $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$ 、 $-NR^{194}S(=O)_2NR^{192}R^{193}$ 、 $-OR^{190}$ 、 $=O$ 、 $-OC(=O)R^{190}$ 、 $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-OC(=O)OR^{190}$ 、 $-Si(R^{194})_3$ 、 $-S(=O)_nR^{190}$ および $-S(=O)_2NR^{192}R^{193}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0702】

実施形態1007．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、1～3個の R^{199} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{199} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{199} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{199} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{199} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、1～3個の R^{199} により選択的に置換された5～6員ヘテロアール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{190}$ 、 $-C(=O)OR^{190}$ 、 $-C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}C(=O)R^{190}$ 、 $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$ 、 $-OR^{190}$ 、 $-OC(=O)R^{190}$ 、 $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-S(=O)_nR^{190}$ および $-S(=O)_2NR^{192}R^{193}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0703】

実施形態1008．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{190}$ 、 $-C(=O)OR^{190}$ 、 $-C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{192}R^{193}$ 、 $-NR^{194}C(=O)R^{190}$ 、 $-NR^{194}S(=O)_2R^{191}$ 、 $-OR^{190}$ 、 $-OC(=O)R^{190}$ 、 $-OC(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-S(=O)_nR^{190}$ および $-S(=O)_2NR^{192}R^{193}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0704】

実施形態1009．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{190}$ 、 $-C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{192}R^{193}$ 、 $-OR^{190}$ および $-S(=O)_nR^{190}$

50

から独立して選ばれるものである化合物。

【0705】

実施形態1010．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、1～3個の R^{199} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{199} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{199} により選択的に置換されたベンジル、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)OR^{190}$ 、 $-C(=O)NR^{192}R^{193}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{192}R^{193}$ 、 $-OR^{190}$ および $-S(=O)_nR^{190}$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0706】

実施形態1011．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、ハロゲン、 $-NR^{192}R^{193}$ および $-OR^{190}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0707】

実施形態1012．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲン、 $-NR^{192}R^{193}$ および $-OR^{190}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0708】

実施形態1013．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、1～3個の R^{199} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルおよびハロゲンから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0709】

実施形態1014．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、1～3個の R^{199} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0710】

実施形態1015．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1001のいずれかに記載の化合物において、 R^{159} 、 R^{169} 、 R^{179} および R^{189} は、各出現時に、独立して C_{1-6} アルキルである化合物。

40

【0711】

実施形態1016．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1015のいずれかに記載の化合物において、 R^{190} 、 R^{191} 、 R^{194} 、 R^{195} 、 R^{196} および R^{197} は、各出現時に、 H 、1～13個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{209} により選択的に置

50

換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{209} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{209} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{209} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{209} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{209} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0712】

実施形態1017．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1015のいずれかに記載の化合物において、 R^{190} 、 R^{191} 、 R^{194} 、 R^{195} 、 R^{196} および R^{197} は、各出現時に、H、1～6個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～6個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～6個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～6個の R^{209} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～6個の R^{209} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0713】

実施形態1018．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1015のいずれかに記載の化合物において、 R^{190} 、 R^{191} 、 R^{194} 、 R^{195} 、 R^{196} および R^{197} は、各出現時に、H、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{209} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0714】

実施形態1019．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1015のいずれかに記載の化合物において、 R^{190} 、 R^{191} 、 R^{194} 、 R^{195} 、 R^{196} および R^{197} は、各出現時に、H、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{209} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{209} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{209} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0715】

実施形態1020．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1015のいずれかに記載の化合物において、 R

10

20

30

40

50

190、R¹⁹¹、R¹⁹⁴、R¹⁹⁵、R¹⁹⁶およびR¹⁹⁷は、各出現時に、H、C₁₋₆アルキル、フェニル、ベンジル、C₃₋₁₀シクロアルキル、3~10員ヘテロシクロアルキル、および5~10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0716】

実施形態1021．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1015のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹⁰、R¹⁹¹、R¹⁹⁴、R¹⁹⁵、R¹⁹⁶およびR¹⁹⁷は、各出現時に、H、1~3個のR²⁰⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキル、1~3個のR²⁰⁹により選択的に置換されたフェニル、1~3個のR²⁰⁹により選択的に置換されたベンジル、1~3個のR²⁰⁹により選択的に置換されたC₅₋₆シクロアルキル、1~3個のR²⁰⁹により選択的に置換された5~6員ヘテロシクロアルキル、および1~3個のR²⁰⁹により選択的に置換された5~6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0717】

実施形態1022．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1015のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹⁰、R¹⁹¹、R¹⁹⁴、R¹⁹⁵、R¹⁹⁶およびR¹⁹⁷は、各出現時に、H、C₁₋₆アルキル、フェニル、ベンジル、C₅₋₆シクロアルキル、5~6員ヘテロシクロアルキル、および5~6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0718】

実施形態1023．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1015のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹⁰、R¹⁹¹、R¹⁹⁴、R¹⁹⁵、R¹⁹⁶およびR¹⁹⁷は、各出現時に、H、C₁₋₆アルキル、フェニル、C₅₋₆シクロアルキル、5~6員ヘテロシクロアルキル、および5~6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

【0719】

実施形態1024．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1015のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹⁰、R¹⁹¹、R¹⁹⁴、R¹⁹⁵、R¹⁹⁶およびR¹⁹⁷は、各出現時に、H、C₁₋₆アルキル、フェニル、ベンジル、C₅₋₆シクロアルキル、1個のR²⁰⁹により選択的に置換された5~6員ヘテロシクロアルキル、および5~6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0720】

実施形態1025．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1015のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹⁰、R¹⁹¹、R¹⁹⁴、R¹⁹⁵、R¹⁹⁶およびR¹⁹⁷は、各出現時に、Hおよび1~3個のR²⁰⁹により選択的に置換されたC₁₋₆アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0721】

実施形態1026．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1015のいずれかに記載の化合物において、R¹⁹⁰、R¹⁹¹、R¹⁹⁴、R¹⁹⁵、R¹⁹⁶およびR¹⁹⁷は、各出現時に、HおよびC₁₋₆アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

50

【0722】

実施形態1027．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1015のいずれかに記載の化合物において、 R^{190} 、 R^{191} 、 R^{194} 、 R^{195} 、 R^{196} および R^{197} は、各出現時に、Hである化合物。

【0723】

実施形態1028．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～13個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{219} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個の R^{219} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～11個の R^{219} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～19個の R^{219} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～21個の R^{219} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～32個の R^{219} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～28個の R^{219} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～40個の R^{219} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～15個の R^{219} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～27個の R^{219} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{192} および R^{193} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～28個の R^{229} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～15個の R^{229} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

【0724】

実施形態1029．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～6個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～6個の R^{219} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～6個の R^{219} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1～6個の R^{219} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1～6個の R^{219} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1～6個の R^{219} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1～6個の R^{219} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1～6個の R^{219} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、1～6個の R^{219} により選択的に置換された4～21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1～6個の R^{219} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリール、および1～6個の R^{219} により選択的に置換された6～21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれ；または任意の R^{192} および R^{193} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～6個の R^{229} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～6個の R^{229} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリールを形成してもよいものである化合物。

【0725】

実施形態1030．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された3～1

10

20

30

40

50

0員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{219} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の R^{192} および R^{193} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の R^{229} により選択的に置換された3～15員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{229} により選択的に置換された5～15員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

【0726】

実施形態1031．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{219} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0727】

実施形態1032．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{219} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の R^{192} および R^{193} それらが結合している前記窒素原子と共に、1～3個の R^{229} により選択的に置換された3～10員ヘテロシクロアルキル、もしくは1～3個の R^{229} により選択的に置換された5～10員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

20

【0728】

実施形態1033．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{5-6} シクロアルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{219} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0729】

実施形態1034．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{219} により選択的に置換された5～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{219} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0730】

実施形態1035．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～

50

817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれ；または任意の R^{192} および R^{193} は、それらが結合している前記窒素原子と共に、5～6員ヘテロシクロアルキルもしくは5～6員ヘテロアリアルを形成してもよいものである化合物。

【0731】

実施形態1036．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{5-6} シクロアルキル、5～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリアルから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0732】

実施形態1037．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{219} により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の R^{219} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0733】

実施形態1038．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、Hおよび1～3個の R^{219} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0734】

実施形態1039．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキル、フェニルおよびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0735】

実施形態1040．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0736】

実施形態1041．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1027のいずれかに記載の化合物において、 R^{192} および R^{193} は、各出現時に、Hである化合物。

40

【0737】

実施形態1042．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、1～13個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～11個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1～9個のR

50

R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~11個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~19個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~21個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~32個の R^{209} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~28個の R^{209} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~40個の R^{209} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~15個の R^{209} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、および1~27個の R^{209} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0738】

実施形態1043．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-11} アリール、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-16} アリールアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-11} シクロアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{4-17} シクロアルキルアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された3~15員ヘテロシクロアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された4~21員ヘテロシクロアルキルアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された5~15員ヘテロアリール、および1~3個の R^{209} により選択的に置換された6~21員ヘテロアリールアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0739】

実施形態1044．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルケニル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{2-6} アルキニル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、および1~3個の R^{209} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0740】

実施形態1045．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{6-10} アリール、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{7-11} アリールアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-10} シクロアルキル、1~3個の R^{209} により選択的に置換された3~10員ヘテロシクロアルキル、および1~3個の R^{209} により選択的に置換された5~10員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0741】

実施形態1046．実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1041のいずれかに記載の化合物において、 R

10

20

30

40

50

R^{198} は、各出現時に、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{209} により選択的に置換されたフェニル、1～3個の R^{209} により選択的に置換されたベンジル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{3-6} シクロアルキル、1～3個の R^{209} により選択的に置換された3～6員ヘテロシクロアルキル、および1～3個の R^{209} により選択的に置換された5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

【0742】

実施形態1047．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、および5～6員ヘテロアリールから独立して選ばれるものである化合物。

10

【0743】

実施形態1048．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、およびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

【0744】

実施形態1049．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキル、1～3個の R^{209} により選択的に置換されたフェニル、および1～3個の R^{209} により選択的に置換されたベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

20

【0745】

実施形態1050．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、フェニル、およびベンジルから独立して選ばれるものである化合物。

30

【0746】

実施形態1051．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、1～3個の R^{209} により選択的に置換された C_{1-6} アルキルである化合物。

【0747】

実施形態1052．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1041のいずれかに記載の化合物において、 R^{198} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルである化合物。

40

【0748】

実施形態1053．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～13個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{3-11} シクロアルキル、 C_{4-1}

50

7 シクロアルキルアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクロアルキル、 $4 \sim 21$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル、 $5 \sim 15$ 員ヘテロアリール、 $6 \sim 21$ 員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{230})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{NR}^{230})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOH})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{NOR}^{230})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{230})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{NNR}^{230})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{N}=\text{NR}^{230}$ 、 $=\text{NR}^{230}$ 、 $=\text{NOR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{NR}^{230})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{S})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{S})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{S})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{230})$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{230})$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{230})$ 、 $-\text{OR}^{230}$ 、 $=\text{O}$ 、 $-\text{OCN}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{OC}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{OC}(=\text{NR}^{230})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{R}^{230}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{OS}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{NR}^{230})$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{OR}^{230})$ 、 $-\text{OP}(=\text{O})(\text{SR}^{230})$ 、 $-\text{Si}(\text{R}^{230})_3$ 、 $-\text{SCN}$ 、 $=\text{S}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_n\text{R}^{230}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{SO}_3\text{R}^{230}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{S}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{NR}^{230})$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{OR}^{230})$ 、 $-\text{SP}(=\text{O})(\text{SR}^{230})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{230})$ 、 $-\text{P}(=\text{O})(\text{OR}^{230})$ および $-\text{P}(=\text{O})(\text{SR}^{230})$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0749】

実施形態1054、実施形態1~156、200~250、300~371、400~440、500~533、600~668、700~714、750~795、800~817、850~886または900~1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1~6個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-11} アリール、 C_{7-16} アリールアルキル、 C_{3-11} シクロアルキル、 C_{4-17} シクロアルキルアルキル、 $3 \sim 15$ 員ヘテロシクロアルキル、 $4 \sim 15$ 員ヘテロシクロアルキルアルキル、 $5 \sim 15$ 員ヘテロアリール、 $6 \sim 15$ 員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NC}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{OR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}\text{C}(=\text{O})\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{S}(=\text{O})_2\text{NR}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})\text{R}^{230}$ 、 $-\text{NR}^{230}\text{P}(=\text{O})(\text{NR}^{230})$

$^3R^2R^3$) (NR^2R^3)、 - $NR^2R^3P(=O)(OR^2)(OR^3)$ 、 - OR^2R^3 、 = O、 - OCN、 - $OC(=O)R^2R^3$ 、 - $OC(=O)NR^2R^3$ 、 - $OC(=O)OR^2R^3$ 、 - $OS(=O)R^2R^3$ 、 - $OS(=O)_2R^2R^3$ 、 - $OS(=O)_2OR^2R^3$ 、 - $OS(=O)_2NR^2R^3$ 、 - $OP(=O)R^2R^3$ 、 - $OP(=O)(NR^2R^3)(NR^2R^3)$ 、 - $OP(=O)(OR^2)(OR^3)$ 、 - $Si(R^2R^3)_3$ 、 - SCN、 = S、 - $S(=O)_nR^2R^3$ 、 - $S(=O)_2OR^2R^3$ 、 - $SO_3R^2R^3$ 、 - $S(=O)_2NR^2R^3$ 、 - $S(=O)NR^2R^3$ 、 - $P(=O)R^2R^3$ 、 - $P(=O)(NR^2R^3)(NR^2R^3)$ および - $P(=O)(OR^2)(OR^3)$ から独立して選ばれるものである化合物。

10

【0750】

実施形態1055．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～3個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アリールアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、 C_{4-17} シクロアルキルアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、4～10員ヘテロシクロアルキルアルキル、5～10員ヘテロアリール、6～10員ヘテロアリールアルキル、ハロゲン、-CN、- $C(=O)R^2R^3$ 、- $C(=O)OR^2R^3$ 、- $C(=O)NR^2R^3$ 、- $C(=O)NR^2R^3R^2R^3$ 、- NC 、- NO_2 、- $NR^2R^3R^2R^3$ 、- $NR^2R^3OR^2R^3$ 、- $NR^2R^3C(=O)R^2R^3$ 、- $NR^2R^3C(=O)OR^2R^3$ 、- $NR^2R^3C(=O)NR^2R^3R^2R^3$ 、- $NR^2R^3C(=O)NR^2R^3C(=O)R^2R^3$ 、- $NR^2R^3S(=O)_2R^2R^3$ 、- $NR^2R^3S(=O)_2NR^2R^3R^2R^3$ 、- $NR^2R^3P(=O)R^2R^3R^2R^3$ 、- $NR^2R^3P(=O)(NR^2R^3)(NR^2R^3R^2R^3)$ 、- $NR^2R^3P(=O)(OR^2)(OR^3)$ 、- OR^2R^3 、=O、-OCN、- $OC(=O)R^2R^3$ 、- $OC(=O)NR^2R^3R^2R^3$ 、- $OS(=O)_2NR^2R^3R^2R^3$ 、- $OP(=O)R^2R^3R^2R^3$ 、- $OP(=O)(NR^2R^3R^2R^3)(NR^2R^3R^2R^3)$ 、-SCN、=S、- $S(=O)_nR^2R^3$ 、- $S(=O)_2NR^2R^3R^2R^3$ 、- $S(=O)NR^2R^3R^2R^3$ 、- $P(=O)R^2R^3R^2R^3$ および - $P(=O)(NR^2R^3R^2R^3)(NR^2R^3R^2R^3)$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

30

【0751】

実施形態1056．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～3個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、 C_{6-10} アリール、 C_{7-11} アリールアルキル、 C_{3-10} シクロアルキル、3～10員ヘテロシクロアルキル、5～10員ヘテロアリール、ハロゲン、-CN、- $C(=O)R^2R^3$ 、- $C(=O)OR^2R^3$ 、- $C(=O)NR^2R^3R^2R^3$ 、- NO_2 、- $NR^2R^3R^2R^3$ 、- $NR^2R^3OR^2R^3$ 、- $NR^2R^3C(=O)R^2R^3$ 、- $NR^2R^3C(=O)NR^2R^3R^2R^3$ 、- $NR^2R^3S(=O)_2R^2R^3$ 、- $NR^2R^3S(=O)_2NR^2R^3R^2R^3$ 、- OR^2R^3 、=O、-OCN、- $OC(=O)R^2R^3$ 、- $S(=O)_nR^2R^3$ 、- $S(=O)_2NR^2R^3R^2R^3$ および - $S(=O)NR^2R^3R^2R^3$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0752】

実施形態1057．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R

50

R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～3個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{230}$ 、 $-C(=O)OR^{230}$ 、 $-C(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}S(=O)_2R^{230}$ 、 $-NR^{230}S(=O)_2NR^{230}R^{230}$ 、 $-OR^{230}$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_nR^{230}$ および $-S(=O)_2NR^{230}R^{230}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0753】

10

実施形態1058．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～3個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、 C_{2-6} アルケニル、 C_{2-6} アルキニル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{230}$ 、 $-C(=O)OR^{230}$ 、 $-C(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}C(=O)R^{230}$ 、 $-NR^{230}S(=O)_2R^{230}$ 、 $-OR^{230}$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_nR^{230}$ および $-S(=O)_2NR^{230}R^{230}$ から独立して選ばれるものである化合物。

20

【0754】

実施形態1059．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～3個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、フェニル、ベンジル、 C_{3-6} シクロアルキル、3～6員ヘテロシクロアルキル、5～6員ヘテロアリール、ハロゲン、 $-CN$ 、 $-C(=O)R^{230}$ 、 $-C(=O)OR^{230}$ 、 $-C(=O)NR^{230}R^{230}$ 、 $-NR^{230}R^{230}$ 、 $-OR^{230}$ 、 $=O$ 、 $-S(=O)_nR^{230}$ および $-S(=O)_2NR^{230}R^{230}$ から独立して選ばれるものである化合物。

30

【0755】

実施形態1060．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、1～3個のハロゲンにより選択的に置換された C_{1-6} アルキル、ハロゲンおよび $-NR^{230}R^{230}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0756】

実施形態1061．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキル、ハロゲンおよび $-NR^{230}R^{230}$ から独立して選ばれるものである化合物。

40

【0757】

実施形態1062．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルおよび $-NR^{230}R^{230}$ から独立して選ばれるものである化合物。

【0758】

50

実施形態1063．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、 $-NR^{230}R^{230}$ である化合物。

【0759】

実施形態1064．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} 、 R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルである化合物。

10

【0760】

実施形態1065．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルおよび $-NR^{230}R^{230}$ から独立して選ばれ； R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルである化合物。

【0761】

実施形態1066．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルおよび $-NR^{230}R^{230}$ から独立して選ばれ； R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、 $-NR^{230}R^{230}$ である化合物。

20

【0762】

実施形態1067．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1052のいずれかに記載の化合物において、 R^{199} は、各出現時に、 $-NR^{230}R^{230}$ であり； R^{209} 、 R^{219} および R^{229} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルである化合物。

30

【0763】

実施形態1068．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1067のいずれかに記載の化合物において、 R^{230} は、各出現時に、H、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} -ハロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0764】

実施形態1069．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1067のいずれかに記載の化合物において、 R^{230} は、各出現時に、Hおよび C_{1-6} アルキルから独立して選ばれるものである化合物。

40

【0765】

実施形態1070．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1067のいずれかに記載の化合物において、 R^{230} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルである化合物。

【0766】

実施形態1071．実施形態1～156、200～250、300～371、400～

50

440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1067のいずれかに記載の化合物において、 R^{230} は、各出現時に、Hである化合物。

【0767】

実施形態1072．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1071のいずれかに記載の化合物において、 R^{231} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルおよび C_{1-6} -ハロアルキルから独立して選ばれるものである化合物。

【0768】

実施形態1073．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1071のいずれかに記載の化合物において、 R^{231} は、各出現時に、 C_{1-6} アルキルである化合物。

【0769】

実施形態1074．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1071のいずれかに記載の化合物において、 R^{231} は、各出現時に、 C_{1-6} -ハロアルキルである化合物。

【0770】

実施形態1075．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1074のいずれかに記載の化合物において、 n は、各出現時に、0、1および2から独立して選ばれるものである化合物。

【0771】

実施形態1076．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1074のいずれかに記載の化合物において、 n は、各出現時に、0および2から独立して選ばれるものである化合物。

【0772】

実施形態1077．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1074のいずれかに記載の化合物において、 n は、各出現時に、1および2から独立して選ばれるものである化合物。

【0773】

実施形態1078．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1074のいずれかに記載の化合物において、 n は、各出現時に、0および1から独立して選ばれるものである化合物。

【0774】

実施形態1079．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1074のいずれかに記載の化合物において、 n は、各出現時に、0である化合物。

【0775】

実施形態1080．実施形態1～156、200～250、300～371、400～440、500～533、600～668、700～714、750～795、800～817、850～886または900～1074のいずれかに記載の化合物において、 n は、各出現時に、1である化合物。

【0776】

10

20

30

40

50

実施形態 1081、実施形態 1 ~ 156、200 ~ 250、300 ~ 371、400 ~ 440、500 ~ 533、600 ~ 668、700 ~ 714、750 ~ 795、800 ~ 817、850 ~ 886 または 900 ~ 1074 のいずれかに記載の化合物において、n は、各出現時に、2 である化合物。

【0777】

上記実施形態は、式 (I) の酸性および塩基性化合物の塩を含む。好ましくは、前記塩は薬学的に許容される。式 (I) の塩基性化合物の薬学的に許容される酸付加塩は、これに限定されるものではないが、無機酸、例えば、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸およびリン酸に由来の塩、ならびに、有機酸、例えば、脂肪族のモノおよびジカルボン酸、フェニル置換されたアルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、アルカン二酸、芳香族酸、ならびに脂肪族および芳香族のスルホン酸に由来する塩を含む。そのため、このような塩は、これに限定されるものではないが、硫酸塩、ピロ硫酸塩、重硫酸塩、亜硫酸塩、亜硫酸水素塩、硝酸塩、リン酸塩、リン酸一水素塩、リン酸二水素塩、メタリン酸塩、ピロリン酸塩、塩化物、臭化物、ヨウ化物、酢酸塩、プロピオン酸塩、カプリル酸塩、イソ酪酸塩、シュウ酸塩、マロン酸塩、コハク酸塩、スペリン酸塩、セバシン酸塩、フマル酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、安息香酸塩、クロロ安息香酸塩、メチル安息香酸塩、ジニトロ安息香酸塩、フタル酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、トルエンスルホン酸塩、フェニル酢酸塩、クエン酸塩、乳酸塩、マレイン酸塩、酒石酸塩およびメタンスルホン酸塩を含む。例えば、Berge et al., 「Pharmaceutical Salts」J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66: 1 - 19 を参照のこと。

【0778】

酸付加塩は、従来方式において式 (I) の化合物を十分な量の所望の酸と接触させることにより調製して前記塩を生成してもよい。式 (I) の前記化合物の遊離塩基形態は、従来方式において前記塩形態を塩基と接触させ前記遊離塩基を単離することにより再生してもよい。

【0779】

式 (I) の酸性化合物の薬学的に許容される塩基性塩は、金属またはアミン、例えば、アルカリおよびアルカリ土類金属の水酸化物、または有機アミンを用いて形成される。陽イオンとして使用される金属の例は、これに限定されるものではないが、ナトリウム、カリウム、マグネシウムおよびカルシウムを含む。適切なアミンの例は、これに限定されるものではないが、N, N' - ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン (エタン - 1, 2 - ジアミン)、N - メチルグルカミンおよびプロカインを含む。例えば、Berge et al., 「Pharmaceutical Salts」J. of Pharmaceutical Science, 1977; 66: 1 - 19 を参照のこと。

【0780】

塩基性塩は、従来方式において式 (I) の化合物を十分な量の所望の塩基と接触させることにより調製して前記塩を生成してもよい。式 (I) の前記化合物の酸形態は、従来方式において前記塩形態を酸と接触させ前記酸を単離することにより再生してもよい。

【0781】

本発明の幾つかの化合物は、立体異性体、例えば、鏡像異性体、ジアステレオマーおよび幾何異性体として存在してもよい。幾何異性体は、アルケニル基を有する本発明の化合物を含み、エントゲーゲンまたはツザメンのコンホメーションとして存在してもよく、その場合、その全ての幾何形態である、エントゲーゲンとツザメンの両方、シスとトランスの両方、およびその混合物は、本発明の範囲内である。本発明の幾つかの化合物は、シクロアルキル基を有し、これは、複数の炭素原子において置換されていてもよく、その場合、その全ての幾何形態である、シスとトランス、ならびにその混合物は、本発明の範囲内である。これらの形態の全て、例えば、(R)、(S)、エピマー、ジアステレオマー、シス、トランス、syn、anti、(E)、(Z)、互変異性体、およびその混合物は

10

20

30

40

50

、本発明の化合物に含まれる。

【0782】

本発明の化合物は、任意の物理的形態、例えば、純粋な状態の任意の多形相における、非晶性または結晶性の固体であってもよい。結晶性の多形相は、非溶媒和型および溶媒和型（水和型など）を含む。

【0783】

III. 医薬品組成物

本発明は、さらに、上記実施形態のいずれかの化合物（例えば、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩）を、薬学的に許容される賦形剤と共に有する医薬品組成物を提供する。本発明の化合物から医薬品組成物の調製に関して、薬学的に許容される賦形剤は、固体または液体のいずれであってもよい。賦形剤は、例えば、担体、希釈剤、着香剤、結合剤、保存剤、錠剤崩壊剤または封入材料として作用してもよい、1もしくはそれ以上の物質とすることができる。前記医薬品組成物は、本発明の複数の化合物を含んでもよい（例えば、式（I）の化合物の2種の塩形態が共に、同じ医薬品組成物に使用されてもよい）。好ましくは、前記医薬品組成物は、治療有効量の式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を含む。一実施形態において、前記組成物は、非定型プロテインキナーゼC（aPKC）依存性の障害または症状を治療するのに有効な、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を含む。好ましくは、本発明の化合物は、定量的または定性的に測定された場合、aPKC依存性障害に関連する症候または疾患兆候を低下させる。前記組成物は、式（I）の化合物またはその薬学的に許容される塩形態、および薬学的に許容される賦形剤に加えて、別の治療的化合物、例えば、癌の治療に有用な化合物も含んでもよい。

【0784】

本発明の化合物は、任意の送達形態、例えば、シロップ剤、エリキシル剤、懸濁液、散剤、顆粒剤、錠剤、カプセル剤、ロゼンジ、トローチ剤、水溶液、クリーム剤、軟膏剤、ローション剤、ゲル剤、乳剤等において、医薬品組成物として調合することができる。固体形態の調製物には、散剤、錠剤、丸剤、カプセル剤、カシェ剤、坐剤および分散性顆粒剤が含まれる。好ましくは、前記医薬品組成物は、錠剤またはカプセル剤である。一実施形態において、前記医薬品組成物は錠剤である。別の実施形態において、前記医薬品組成物はカプセル剤である。

【0785】

散剤において、前記賦形剤は、微粉化した活性成分（すなわち、本発明の化合物）との混合物中の微粉化した固体であってもよい。錠剤において、前記活性成分は、必要な結合特性を有する賦形剤と適切な割合で混合され、所望の形状およびサイズに圧縮されてもよい。適切な賦形剤には、炭酸マグネシウム、ステアリン酸マグネシウム、タルク、糖、ラクトース、ペクチン、デキストリン、デンプン、ゼラチン、トラガント、メチルセルロース、ナトリウムカルボキシメチルセルロース、低融点ワックス、ココアバター等が含まれる。

【0786】

前記医薬品組成物は、好ましくは、1%から95%（w/w）の前記活性化合物（すなわち、本発明の化合物）を含む。より好ましくは、前記医薬品組成物は、5%から70%（w/w）の前記活性化合物を含む。

【0787】

坐剤の調製に関しては、低融点ワックス、例えば、脂肪酸グリセリドまたはココアバターの混合物が溶融され、前記活性成分は、攪拌によりそれに均一に分散されてもよい。次いで、前記溶融した均一混合物は、好都合なサイズの型に注がれ、冷却されることにより固化されてもよい。

【0788】

液体形態の調製物は溶液、懸濁液および乳剤を含む。非経口投与、例えば、静脈内、筋肉内、皮内および皮下の経路等に適する製剤は、水性および非水性の等張性滅菌注射液を

10

20

30

40

50

含み、これは、目的のレシピエントの血液と等張な製剤を提供する、酸化防止剤、緩衝剤、静菌剤および溶質、ならびに、懸濁化剤、可溶化剤、増粘剤、安定剤および保存剤を含み得る水性および非水性の滅菌懸濁液を含むことができる。本発明の実施において、組成物は、例えば、静脈内注入、経口、局所、腹腔内、膀胱内または鞘内に投与することができる。前記化合物の製剤は、1回分量または複数回分量で密封した容器、例えば、アンプルおよびバイアル中に存在することができる。注射液および懸濁液は、前述の種類の滅菌された散剤、顆粒剤および錠剤から調製することができる。

【0789】

本発明の化合物は、単独または他の適切な成分と組み合わせてエアロゾル製剤にされ（例えば、「噴霧」することができる）、吸入により投与することができる。エアロゾル製剤は、加圧可能な噴霧剤、例えば、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素等に入れることができる。

10

【0790】

薬学的に許容される賦形剤は、投与される具体的な組成物および前記組成物を投与するのに使用される具体的な方法により、ある程度決定される。したがって、本発明の医薬品組成物の種々様々の適切な製剤が存在する（例えば、Remington: The Science and Practice of Pharmacy, 20th ed., Gennaro et al. Eds., Lippincott Williams and Wilkins, 2000を参照のこと）。

【0791】

医薬品組成物における活性成分の量は、具体的な用途および剤形の所望のサイズに応じて、例えば、1mgから1,000mg、5mgから500mg、10mgから300mg、または25mgから250mgで、変動または調節されてもよい。

20

【0792】

対象に投与される用量は、好ましくは、前記対象において経時的に有益な治療的応答を誘導するのに十分である。前記有益な用量は、例えば、対象の症状、体重、表面積および副作用感受性に応じて、患者毎に変動し得る。投与は、単回または分割投与により達成することができる。

【0793】

IV. 治療の方法

本発明は、対象におけるaPKC依存性の障害または症状を治療する方法であって、上記実施形態のいずれかに定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を前記対象に投与する工程を有する方法を提供する。別の態様において、本発明は、対象におけるaPKC依存性の障害または症状を治療するのに使用するための、上記実施形態のいずれかに定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を提供する。別の態様において、本発明は、対象におけるaPKC依存性の障害または症状を治療するための医薬を調製するのに使用するための、上記実施形態のいずれかに定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を提供する。好ましくは、前記化合物は、薬学的に許容される賦形剤を有する医薬品組成物として前記対象に投与される。好ましくは、前記化合物は、薬学的に許容される量で前記対象に投与される。一実施形態において、前記aPKC依存性の症状または障害は癌である。別の実施形態において、前記aPKC依存性の症状は、非肺小細胞癌(NSCLC)、扁平上皮癌（例えば、食道扁平上皮癌）、白血病、前立腺癌、非ホジキンリンパ腫（例えば、濾胞性リンパ腫）、子宮内膜癌、肺癌および乳癌から選択される。

30

40

【0794】

前記aPKC依存性の障害または症状は、前記障害または症状の性質に応じて、本発明の化合物を使用して、予防的、急性的または慢性的に治療することができる。典型的には、これらの各方法における前記対象はヒトであるが、他の哺乳類も本発明の化合物の投与から利益を得ることができる。

【0795】

50

別の実施形態において、本発明は、対象における増殖性障害を治療する方法であって、上記実施形態のいずれかに定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を、前記対象に投与する工程を有する方法を提供する。別の態様において、本発明は、対象における増殖性障害を治療するのに使用するための、上記実施形態のいずれかに定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を提供する。別の態様において、本発明は、対象における増殖性障害を治療するための医薬を調製するのに使用するための、上記実施形態のいずれかに定義される式(I)の化合物またはその薬学的に許容される塩形態を提供する。好ましくは、前記化合物は、薬学的に許容される賦形剤を有する医薬品組成物において、前記対象に投与される。好ましくは、前記化合物は、薬学的に許容される量で前記対象に投与される。特定の実施形態において、前記増殖性障害は a P K C 依存性である。特定の実施形態において、前記増殖性障害は癌である。特定の実施形態において、前記増殖性障害は、非肺小細胞癌(N S C L C)、扁平上皮癌(例えば、食道扁平上皮癌)、白血病、前立腺癌、非ホジキンリンパ腫(例えば、濾胞性リンパ腫)、子宮内膜癌、肺癌および乳癌から選択される。

10

【 0 7 9 6 】

前記増殖性障害は、前記障害または症状の性質に応じて、本発明の化合物を使用して、予防的、急性的または慢性的に治療することができる。典型的には、これらの各方法における前記対象はヒトであるが、他の哺乳類も本発明の化合物の投与から利益を得ることができる。

【 0 7 9 7 】

20

本発明の化合物は、種々様々の経口および非経口の投与形態において、調製および投与することができる。本発明の化合物は、注射、すなわち、静脈内、筋肉内、皮内、皮下、十二指腸内または腹腔内に投与することができる。また、本明細書に記載される化合物は、吸入、例えば、経鼻により投与することができる。さらに、本発明の化合物は、経皮的に投与することができる。別の実施形態において、本発明の化合物は経口的に送達される。前記化合物は、直腸、頬または吹送によっても送達することができる。

【 0 7 9 8 】

具体的な状況に対する適当な用量の決定は従事者のスキルの範囲内である。一般には、治療は、前記化合物の最適用量未満である、より少ない用量から開始される。その後、前記用量は、その状況下において最適な効果が達せられるまで、少量の増分により増加される。便宜上、1日当たりの総用量は、必要に応じて分割され、その日の中で分割投与されてもよい。典型的な用量は、1日当たり約 1 m g から約 1 , 0 0 0 m g、例えば、1日当たり約 5 m g から約 5 0 0 m g である。特定の実施形態において、前記用量は、1日当たり約 1 0 m g から約 3 0 0 m g、例えば、1日当たり約 2 5 m g から約 2 5 0 m g である。

30

【 0 7 9 9 】

V . 化学

短縮形

便宜上、以下の一般的短縮形を本明細書において使用する。

【 0 8 0 0 】

40

液体クロマトグラフィ質量分光法に対して L C M S

高压液体クロマトグラフィに対して H P L C

核磁気共鳴に対して N M R

保持時間に対して R T

分子イオンに対して M I

時間に対して h

分に対して m i n

塩化アルミニウムに対して A l C l ₃三臭化ホウ素に対して B B r ₃

t e r t - ブトキシカルボニルに対して B o c

50

trans - ビス (アセタト) ビス [o - (ジ - o - トリルホスフィノ) ベンジル] ジ パラジウム (I I) に対して c a t a C X i u m C	
炭酸セシウムに対して C s ₂ C O ₃	
ヨウ化銅 (I) に対して C u I	
三フッ化ジエチルアミノ硫黄に対して D A S T	
1 , 8 - ジアザビシクロ (5 . 4 . 0) ウンデカ - 7 - エンに対して D B U	
4 - (ジメチルアミノピリジン) に対して D M A P	
1 , 1 - ジクロロエタンまたは塩化エチリデンに対して D C E	
ジクロロメタンまたは塩化メチレンに対して D C M	
ジエタノールアミンに対して D E A	10
N , N , - ジ - イソプロピエチルアミン、ヒューニツヒ塩基に対して D I P E A	
N , N - ジメチルアセトアミドに対して D M A	
N , N - ジメチルホルムアミドに対して D M F	
ジメチルスルホキシドに対して D M S O	
トリエチルアミンに対して E t ₃ N	
エチルアルコール、エタノールに対して E t O H	
実施例に対して E x	
塩酸に対して H C l	
硫酸に対して H ₂ S O ₄	
中間体に対して I n t	20
水酸化カリウムに対して K O H	
マイクロ波に対して M W	
メタ - クロロペルオキシ安息香酸に対して m C P B A	
メチルアルコール、メタノールに対して M e O H	
モリブデンヘキサカルボニルに対して M o (C O) ₆	
マクロ多孔性トリエチルアンモニウムメチルポリスチレン水素化ホウ素に対して M P - B H ₄	
水酸化ナトリウムに対して N a O H	
炭酸ナトリウムに対して N a ₂ C O ₃	
硫酸ナトリウムに対して N a ₂ S O ₄	30
酢酸ナトリウムに対して N a O A c	
ナトリウム t - ブトキシドに対して N a O t B u	
1 - メチル - 2 - ピロリジノンに対して N M P	
N - メチルモルホリンに対して N M M	
ビス (ジベンジリデンアセトン) パラジウムに対して P d (d b a) ₂	
酢酸パラジウム (I I) に対して P d (O A c) ₂	
テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウムに対して P d (P h ₃) ₄	
ビス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (I I) ジクロリドに対して P d (P P h 3) ₂ C l ₂	40
オキシ塩化リンに対して P O C l ₃	
トリフェニルホスフィンに対して P P h ₃	
ポリスチレンスルホニルクロリドに対して P S - T s C l	
ポリスチレントリフェニルホスフィン - P d (0) に対して P S - P P h ₃ - P d	
化学結合したプロピルスルホン酸官能基を含むシリカ系吸着剤に対して S C X - 2	
テトラ n - ブチルアンモニウムフルオリドに対して T B A F	
t e r t - ブチルジメチルシリルに対して T B D M S	
トリクロロ酢酸に対して T C A トリフルオロ酢酸に対して T F A	
テトラヒドロフランに対して T H F	
トリメチルシリルアジドに対して T M S	
アジド 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) - 9 , 9 - ジメチルキサンテンに対して	50

Xantphos

2 - ジシクロヘキシルホスフィノ - 2', 4', 6' - トリイソプロピルピフェニルに
対して XPhos

LCMS法

高速液体クロマトグラフィ - 質量分光法によって分析する試料には以下の条件を用いた。
特に断りのない限り、方法 X を使用した。

【0801】

方法 1

方法 1 では、Gilson 306 ポンプ、Gilson 811C ミキサー、Gilson 806 圧測定モジュール、および 254nm の波長での Gilson UV/VIS 152 検出器を使用した。質量分析計を Finnigan AQA とした。使用するカラムを、Waters SunFire、孔径 5 μ m、寸法 50 \times 4.60mm の C18 とした。注入量を 10 μ l とした。移動相は、0.1% ギ酸を含む水とアセトニトリルとの混合物から成っていた。溶離液の流速を 1.5 mL / 分とし、95% 水 : 5% アセトニトリルを使用し、5.5 分にわたって 5% 水 : 95% アセトニトリルに直線的に変化させ、次いで、この混合物で 2 分間維持した。

10

【0802】

方法 2

方法 2 では、Waters 515 ポンプ、Waters 2525 ミキサー、および Waters 2996 ダイオードアレイ検出器を使用した。検出を 210nm から 650nm 間で行った。質量分析計を Waters マイクロマス ZQ とした。使用するカラムを、Waters SunFire、孔径 5 μ m、寸法 50 \times 4.60mm の C18 とした。注入量を 10 μ l とした。移動相は、0.1% ギ酸を含む水とアセトニトリルとの混合物から成っていた。溶離液の流速を 1.5 mL / 分とし、95% 水 : 5% アセトニトリルを使用し、5.5 分にわたって 5% 水 : 95% アセトニトリルに直線的に変化させ、次いで、この混合物で 2 分間維持した。

20

【0803】

方法 3

方法 3 では、Waters 515 ポンプ、Waters 2525 ミキサー、および Waters 2487 UV 検出器 (単一波長 254nm) を使用した。質量分析計を Waters マイクロマス ZQ とした。使用するカラムを、Waters SunFire、孔径 5 μ m、寸法 50 \times 4.60mm の C18 とした。注入量を 10 μ l とした。移動相は、0.1% ギ酸を含む水とアセトニトリルとの混合物から成っていた。溶離液の流速を 1.5 mL / 分とし、95% 水 : 5% アセトニトリルを使用し、5.5 分にわたって 5% 水 : 95% アセトニトリルに直線的に変化させ、次いで、この混合物で 2 分間維持した。

30

【0804】

方法 4

方法 4 では、Waters 515 ポンプ、種々のカラムに連結するバルブを有する Waters 2545 ミキサー、および Waters 2996 ダイオードアレイ検出器を使用した。検出を 210nm から 650nm 間で行った。使用する質量分析計を、100 と 700 g / mol 間の質量を検出する Waters 3100 とした。使用するカラムを、XBridge、孔径 5 ミクロン、C18、50 \times 4.60mm とした。注入量を 10 μ l の溶液 (およそ 1mg / ml) とした。流速を 1.5 mL / 分とした。pH 10.0.03% 水酸化アンモニウム (3ml / 10l) の水と 0.03% 水酸化アンモニウム (3ml / 10l) のアセトニトリルとの移動相。溶出を 95% 水 : 5% アセトニトリルで開始し、5.5 分にわたって 5% 水 : 95% アセトニトリルまで上げた。溶離液のレベルを 6 秒にわたって、95% 水 : 5% アセトニトリルの開始条件に戻した。次の試料を注入する前に、これらの条件を 1.4 分間保持して、カラムを平衡化した。ランを合計で 7 分持続させた。

40

50

【0805】

方法5

方法5では、Waters 515ポンプ、異なるカラムに導くバルブを有するWaters 2525ミキサー、およびWaters 2487UV検出器を使用した。検出を254nm間で行った。使用する質量分析計を、100から700g/mol間の質量を検出するWaters マイクロマスZQとした。使用するカラムを、SunFire、孔径5ミクロンとし、寸法50×4.60mmのC18カラムを使用した。注入量を10μLの溶液(およそ1mg/mL)とした。流速を1.5mL/分とした。水とメタノールの移動相は0.1%ギ酸を含んでいた。溶出を85%水:15%メタノールで開始し、4.5分にわたって15%水:85%メタノールに上げた。これらの条件を1分間保持し、次に溶離液のレベルを6秒にわたって85%水:15%メタノールの開始条件に戻した。次の試料を注入する前に、これらの条件を1.4分間保持して、カラムを平衡化した。ランを合計で7分持続させた。

10

【0806】

方法6

方法6では、Waters 515ポンプ、異なるカラムに導くバルブを有するWaters 2545ミキサー、およびWaters 2996ダイオードアレイ検出器を使用した。検出を210nmから650nm間で行った。使用する質量分析計を、100から700g/mol間の質量を検出するWaters 3100とした。使用するカラムを、XBridge、孔径5ミクロン、C18、50×4.60mmとした。注入量を10μLの溶液(約1mg/mL)とした。流速を1.5mL/分とした。pH10.0.03%水酸化アンモニウム(3ml/10l)の水と0.03%水酸化アンモニウム(3ml/10l)のメタノールとの移動相。溶出を85%水:15%メタノールで開始し、4.5分にわたって15%水:85%メタノールに上げた。これらの条件を1分間保持し、次に溶出液のレベルを、6秒にわたって85%水:15%メタノールの開始条件に戻した。次の試料を注入する前に、これらの条件を1.4分間保持して、カラムを平衡化した。ランを合計で7分持続させた。

20

【0807】

方法7

方法7では、Waters 515ポンプ、異なるカラムに導くバルブを有するWaters 2545ミキサー、およびWaters 2487UV検出器を使用した。検出を254nm間で行った。使用する質量分析計を、100から700g/mol間の質量を検出するWaters マイクロマスZQとした。使用するカラムをSunFire、孔径5ミクロンとし、寸法50×4.60mmのC18カラムを使用した。注入量を10μLの溶液(約1mg/mL)とした。流速を1.5mL/分とした。水とメタノールの移動相は0.1%ギ酸を含んでいた。溶出を85%水:15%メタノールで開始し、4.5分にわたって15%水:85%メタノールに上げた。これらの条件を1分間保持し、次に溶離液のレベルを、6秒にわたって85%水:15%メタノールの開始条件に戻した。次の試料を注入する前に、これらの条件を1.4分間保持して、カラムを平衡化した。ランを合計で7分持続させた。

30

40

【0808】

方法8

方法8では、Waters 515ポンプ、異なるカラムに導くバルブを有するWaters 2525ミキサー、およびWaters 2487UV検出器を使用した。検出を254nm間で行った。使用する質量分析計を100から700g/mol間の質量を検出するWaters マイクロマスZQとした。使用するカラムを、SunFire、孔径5ミクロンとし、寸法50×4.60mmのC18カラムを使用した。注入量を10μLの溶液(および1mg/mL)とした。流速を1.5mL/分とした。水とメタノールの移動相は0.1%ギ酸を含んでいた。溶出を85%水:15%メタノールで開始し、3分にわたって15%水:85%メタノールに上げた。これらの条件を2.5分間保持し

50

、次に溶出液のレベルを、6秒にわたって85%水：15%メタノールの開始条件に戻した。次の試料を注入する前に、これらの条件を1.4分間保持してカラムを平衡化した。ランを合計で7分持続させた。

【0809】

方法9

方法9では、Waters 515ポンプ、異なるカラムに導くバルブを有するWaters 2545ミキサー、およびWaters 2487UV検出器を使用した。検出を254nm間で行った。使用する質量分析計を、100から700g/mol間の質量を検出するWaters マイクロマスZQとした。使用するカラムを、XBridge、孔径5ミクロン、C18、50×4.60mmとした。注入量を10μLの溶液（およそ1mg/mL）とした。流速を1.5mL/分とした。pH10 0.03%水酸化アンモニウム（3ml/10l）の水と0.03%水酸化アンモニウム（3ml/10l）のメタノールとの移動相。溶出を85%水：15%メタノールで開始し、4.5分にわたって15%水：85%メタノールに上げた。これらの条件を1分間保持し、次に溶出液のレベルを、6秒にわたって85%水：15%メタノールの開始条件に戻した。次の試料を注入する前に、これらの条件を1.4分間保持して、カラムを平衡化した。ランを合計で7分持続させた。

10

【0810】

方法10

LCMSの結果を2つの機器のいずれかで得た。LCMS分析を、2.1mm×50mmのWaters Aquity UPLC BEH C18 1.7μmカラムを有するWaters Aquity Ultra Performance LCで行った。目標カラム温度を45とし、ラン時間を2分とし、流速を0.600mL/分とし、5%（0.1%ギ酸/水）：95%（アセトニトリル/0.1%ギ酸）の溶媒混合物とした。質量分析データを、マイクロマスLC-ZQ2000四重極質量分析計で取得した。代替として、LCMS分析を、Bruker Esquire200イオントラップで行った。

20

【0811】

分取HPLC法

下記条件を使用する高速液体クロマトグラフィと連結した質量分析計により、試料を精製した。

30

【0812】

方法A

方法Aでは、Waters 515ポンプ、Waters 2525ミキサー、およびWaters 2487UV検出器（単一波長254nm）を使用した。質量分析計をWaters マイクロマスZQとした。使用するカラムを、Waters SunFire、孔径5μm、寸法50×19mmのC18とした。注入量を、最大濃度50mg/mLの溶液500μLまでとした。移動相は、0.1%ギ酸を含む水とアセトニトリルとの混合物から成っていた。溶離液の流速を25mL/分とし、95%水、5%アセトニトリルを使用し、5.3分にわたって95%アセトニトリル、5%水に直線的に変化させ、0.5分間維持した。

40

【0813】

方法B

方法Bでは、Waters 515ポンプ、異なるカラムに導くバルブを有するWaters 2545ミキサー、およびWaters 2996ダイオードアレイ検出器を使用した。検出を210nmから650nm間で行った。使用する質量分析計を、100から700g/mol間の質量を検出するWaters 3100とした。使用するカラムを、XBridge、孔径5ミクロン、C18、50×19mmとした。注入量をユーザーにより選び、500μLまで（最大50mg/mL）の溶液とすることができた。流速を25mL/分とした。pH10 0.03%水酸化アンモニウム（3ml/10l）の

50

水と0.03%水酸化アンモニウム(3ml/10l)のアセトニトリルとの移動相。溶出を95%水:5%アセトニトリルで開始し、5.30分にわたって5%水:95%アセトニトリルに上げた。溶出液のレベルを、0.6分にわたって95%水:5%アセトニトリルの開始条件に戻した。次の試料を注入する前に、これらの条件を1.4分間保持して、カラムを平衡化した。ランを、合計で7分、持続させた。

【0814】

分析HPLC法

方法X

方法Xでは、アジレント1100シリーズHPLCにおける2.5ml/分で、4.6×75mm(2.5ミクロン)Zorbax XDB-C8カラムで、5分にわたる、アセトニトリル(0.1%トリフルオロ酢酸含有):水(0.1%トリフルオロ酢酸含有)の勾配溶出(0から100%)を使用する。

10

【0815】

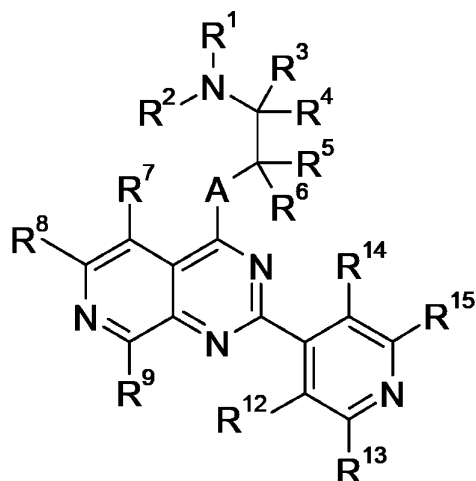
合成

本発明の4-置換-2-(ピリジン-4-イル)-アザキナゾリン化合物(便宜上、本明細書において総体として「4PAZ化合物」と呼ぶ)を化学合成するための幾つかの方法を本明細書に記載する。これらおよび/または他の周知の方法は、本発明の範囲内のさらなる化合物の合成を容易にするために、公知の方法に修正および/または採用されてもよい。

【0816】

20

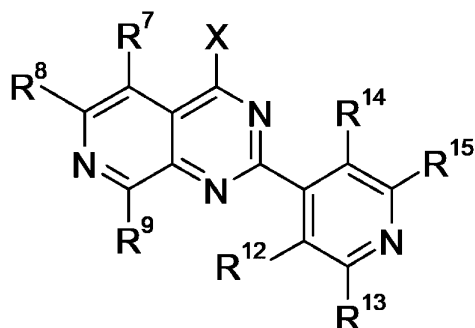
【化 1 5】



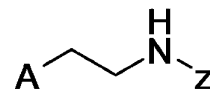
[F-001]

10

20



[F-002]



[F-003]

30

【 0 8 1 7 】

一手法において、一般式 [F - 0 0 1] (式中、 A = NH または N アルキル) の 4 P A Z 化合物を、適切な溶媒 (DMF など) 中、適切な塩基 (トリエチルアミン など) の存在下で、式 [F - 0 0 2] (式中、 X は塩素などのハロゲンまたはスルホナートである。) の化合物を、式 [F - 0 0 3] (式中、 A は NH または NH₂ であり、末端窒素上の Z は、 H、アルキル、または適切な窒素保護基、例えば、 Boc、Alloc、Cbz もしくは Fmoc である。) の化合物と反応させることにより調製する。この反応は高温、例え

例えば 40 で適切に行う。 Z が適切な窒素保護基 (Boc、Alloc、Cbz または Fmoc など) である場合、式 [F - 0 0 1] の化合物を適切な脱保護反応により調製する。例えば、 Z が Boc 保護基である場合、適切な溶媒 (DCM など) 中で酸 (TFA など) と反応させる。この反応は周囲温度で適切に行う。一手法において、式 [F - 0 0 1] (式中、 A = O である。) の化合物を、適切な溶媒 (DMA など) 中、適切な塩基 (水素化ナトリウム など) の存在下で、式 [F - 0 0 2] (式中、 X は、塩素などのハロゲンまたはスルホナートである。) の化合物を、式 [F - 0 0 3] (式中、 A は OH であり、末端窒素上の Z は、 H、アルキルまたは適切な窒素保護基、例えば、 Boc、Alloc、Cbz 若しくは Fmoc である。) の化合物と反応させることにより調製する。この反応は周囲温度で適切に行う。 Z が適切な窒素保護基 (Boc、Alloc、Cbz または Fm

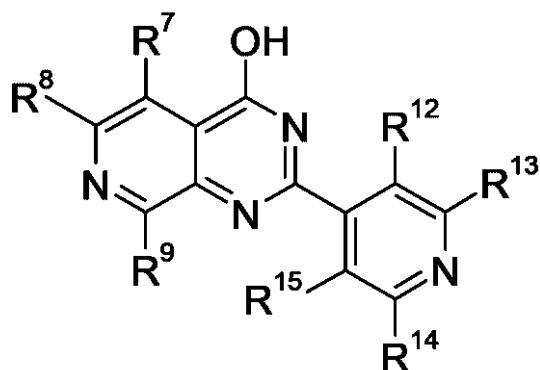
40

50

oc など) である場合、式 [F - 0 0 1] の化合物を適切な脱保護反応により調製する。例えば、Z が Boc 保護基である場合、適切な溶媒 (D C M など) 中で酸 (T F A など) と反応させる。この反応は周囲温度で適切に行う。

【 0 8 1 8 】

【 化 1 6 】



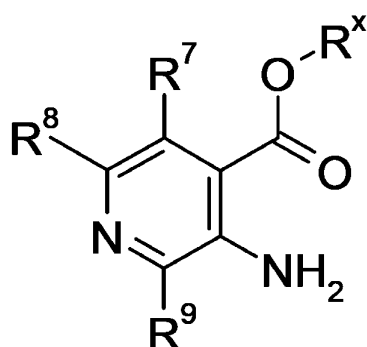
[F-004]

【 0 8 1 9 】

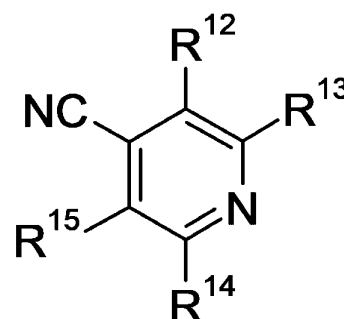
一手法において、式 [F - 0 0 2] (式中、X は塩素などのハロゲンである。) の化合物を、式 [F - 0 0 4] の化合物を、適切なハロゲン化剤 (オキシ塩化リンなど) と反応させることにより調製する。この反応は 1 2 5 などの高温で適切に行う。式 [F - 0 0 2] (式中、X はスルホナートである。) の化合物を、適切な溶媒 (D M A など) 中、適切な塩基 (トリエチルアミンなど)、および触媒量の D M A P の存在下で、式 [F - 0 0 4] の化合物を、適切に置換された塩化スルホニルと反応させることにより調製する。この反応は周囲温度で適切に行う。

【 0 8 2 0 】

【 化 1 7 】



[F-005]



[F-006]

【 0 8 2 1 】

一手法において、式 [F - 0 0 4] の化合物は、適切な乾燥した非 - 非プロトン性溶媒 (ジオキサンまたは T H F など) 中、ヒンダードアルコキシド塩基 (トルエン中カリウム - t e r t - ペンチレート 1 . 7 M またはカリウム - t e r t - ブトキシドなど) の存在下で、式 [F - 0 0 5] (式中、R x は、メチルまたはエチルなどのアルキル基である。)

10

20

30

40

50

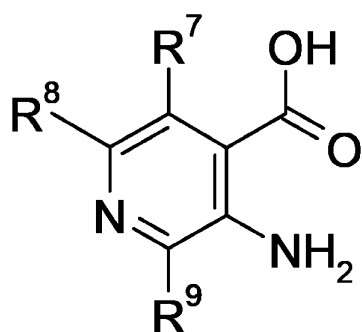
)の化合物を式[F-006]の化合物と反応させることにより調製する。この反応は周囲温度で適切に行う。

【0822】

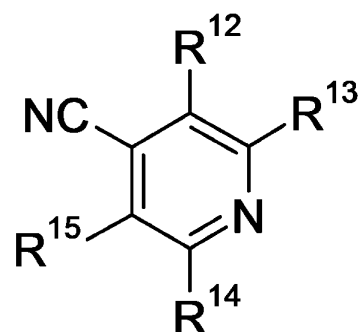
一手法において、式[F-004]の化合物は、プロトン性溶媒(メタノールなど)中の適切な溶媒中で塩基(ナトリウムメトキシドなど)の存在下、式[F-007]の化合物を式[F-006]の化合物と反応させることにより調製する。この反応は、最初、周囲温度で、次いで還流しながら終夜適切に行う。

【0823】

【化18】



[F-007]



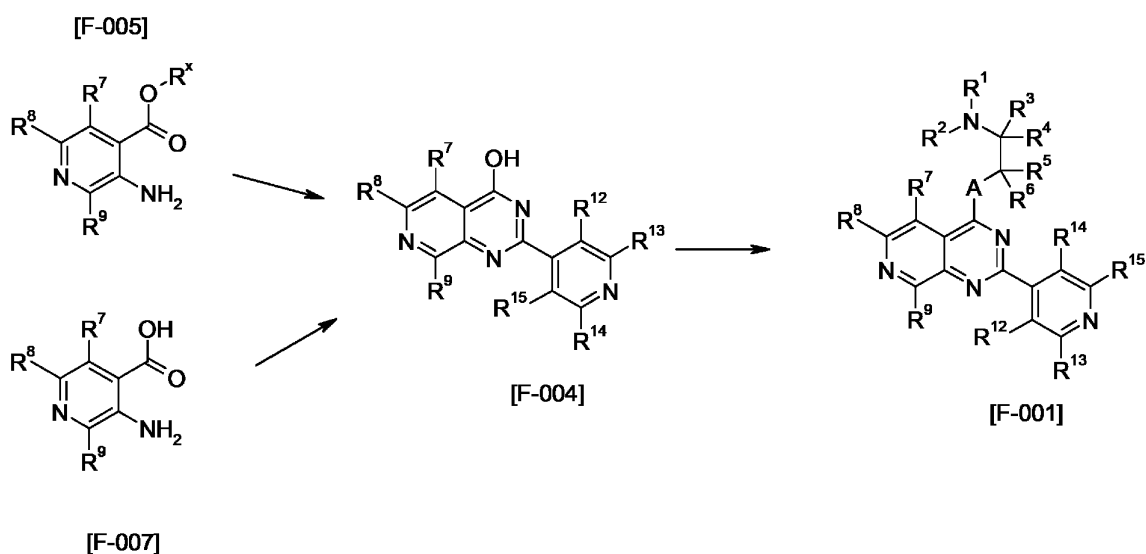
[F-006]

【0824】

上記方法の例を以下のスキームにおいて図示する。

【0825】

【化19】



【0826】

一般式[F-001]の4-置換-1-イル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体の一般的合成スキームA1

一般式[F-001]の置換された2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-オール誘導体を、極性非プロトン性溶媒(メタノールなど)中、塩基(ナトリウムメトキシドなど)の存在下で一般式[F-005]の2-アミノ-ピリジル誘導

10

20

30

40

50

体の一般式 [F - 0 0 6] の 4 - シアノピリジル誘導体との反応によって調製した。この反応を高温で適切に行って、一般式 [F - 0 0 4] の環化された 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール生成物を得た。2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の塩素化剤 (オキシ塩化リンなど) との一般式 [F - 0 0 4] の反応によって、一般式 [F - 0 0 8] の 4 - クロロ - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を得、これを、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下で周囲温度で一般式 [F - 0 0 3] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させて、一般式 [F - 0 0 1] の 4 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を調製した [方法 A]。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H₂SO₄ など) を用いる酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中で N - Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィまたは逆相分取 HPLC によって精製した。一般式 [F - 0 0 1] の 4 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中で第三級アルキルアミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) および触媒量の DMAP を用いる、一般式 [F - 0 0 4] の 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調製した [方法 B]。次いで、中間体 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸) - 2 - ピリジン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルエステルを、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下、周囲温度で一般式 [F - 0 0 3] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H₂SO₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中で N - Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を逆相分取 HPLC によって精製した。

【 0 8 2 7 】

スキーム A 1

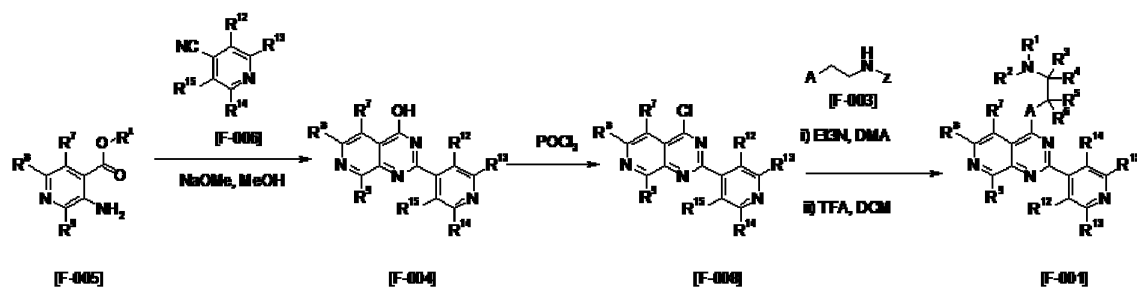
10

20

30

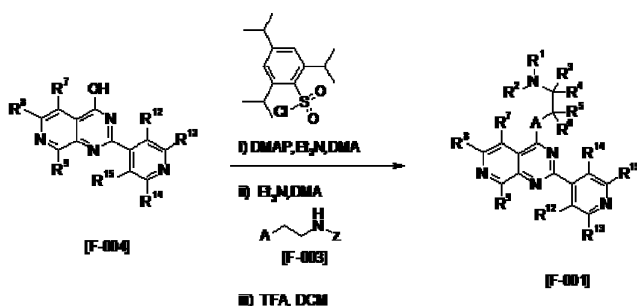
【化20】

方法A



10

方法B

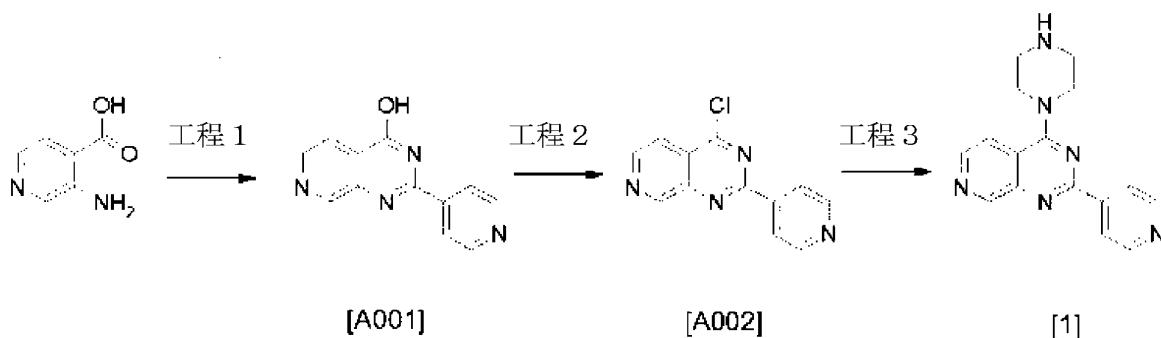


20

【0828】

4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1] の合成 方法 A

【化21】



30

【0829】

2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オールの合成 [A 0 0 1]

40

4 - シアノピリジン (8 . 2 5 g 、 7 9 . 2 m m o l) 、 ナトリウムメトキシド (8 9 1 m g 、 1 6 . 5 m m o l) およびメタノール (4 0 0 m L) の混合物を室温で60分間攪拌した。3 - アミノイソニコチン酸 (9 . 1 2 g 、 6 6 . 0 m m o l) を加え、混合物を3日間加熱して還流した。室温に冷却した後、固体沈殿物を濾過によって収集し、次いで、真空オーブンで乾燥してオフホワイト色の固体として標記化合物を得た (6 . 0 2 g) ;

(1H, 300MHz, d6-dmsO) 13.10 (1H, br s), 9.16 (1H, s), 8.80 (2H, dd), 8.70 (1H, d), 8.10 (2H, dd), 8.00 (1H, dd)

【0830】

4 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [A 0 0 2]

50

の合成

POCl₃ (50 mL, 538 mmol) 中の 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [A 0 0 1] (4 g, 17.8 mmol) を 110 に 3 時間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮し、飽和 NaHCO₃ 溶液でクエンチし、DCM に抽出し、水、次いで塩水で洗浄し、相分離カートリッジに通し、蒸発させて標記化合物 [A 0 0 2] (2.6 g) を黄色 / 褐色の固体として得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法 : 1、RT : 4.09 分、MI 243 [M + H]。

【 0 8 3 1 】

1 - [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン [1] の合成

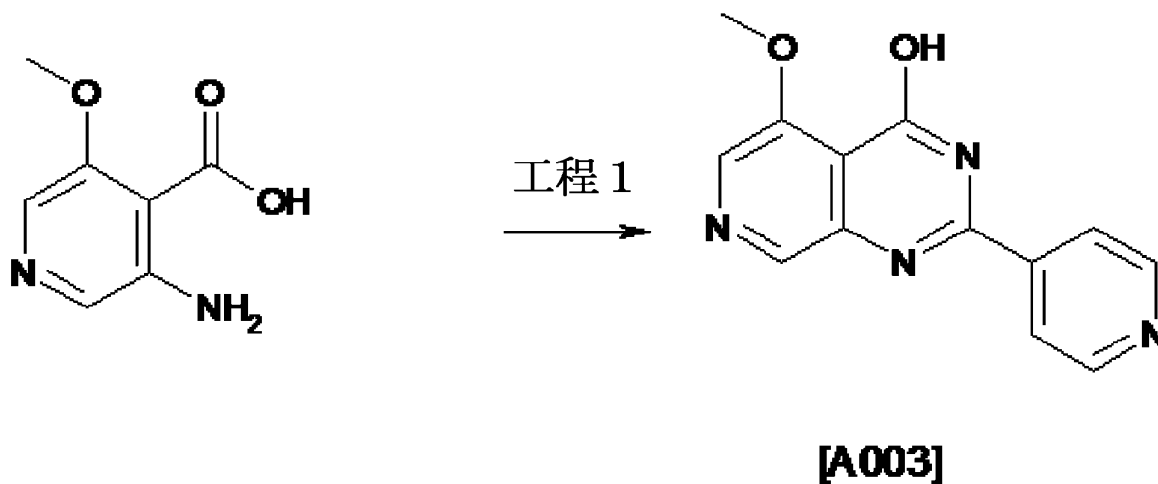
無水 DMA (5 mL) 中の 4 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [A 0 0 2] (100 mg, 0.43 mmol)、ピペラジン (172 mg、2 mmol) の溶液を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を NaOH (2 M 水溶液) と酢酸エチル間で分配した。有機層を、水、次いでブラインでさらに洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、相分離カートリッジに通し、蒸発させて粗物質を得、これを分取 HPLC によって精製 (方法 A) して、標記化合物を得た (1.87 mg)。LCMS 法 : 1、RT : 3.49 分、MI 293 [M + H] ;

¹H-NMR (300MHz; DMSO-d₆): 9.26 (1H, s), 8.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 8.32 (2H, d), 8.24 (1H, s), 7.92 (1H, d), 3.96 (4H, br tr), 2.99 (4H, br tr)

【 0 8 3 2 】

(5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン [2] の合成 方法 B

【 化 2 2 】



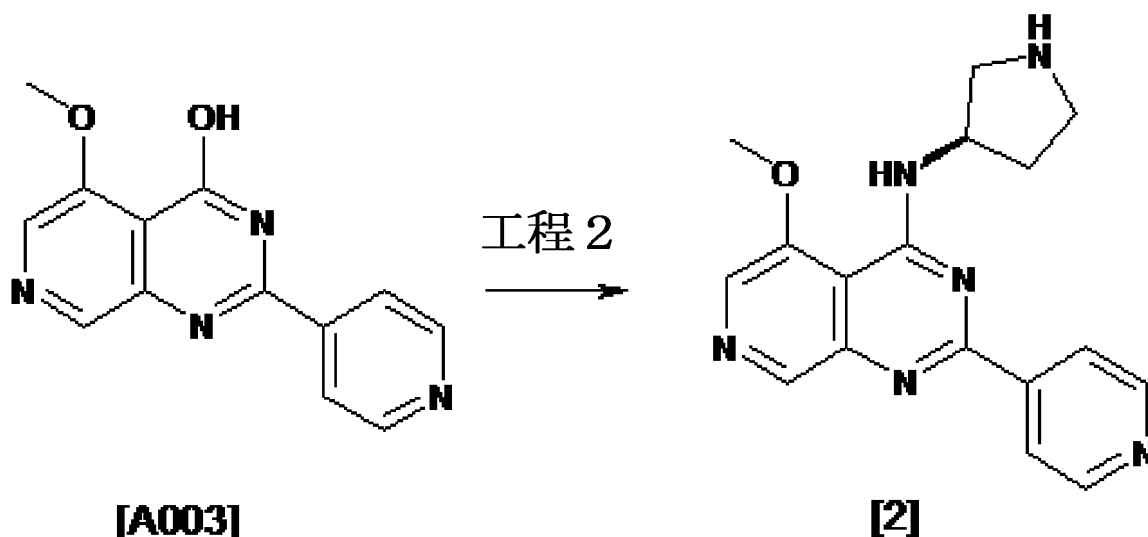
【 0 8 3 3 】

5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 0 3] の合成

MeOH (20 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - ピリジンカルボニトリル (1 g, 9.6 mmol) の攪拌した溶液に、0.5 M NaOMe (2 mmol, 4 mL)、続いて 3 - アミノ - 5 - メトキシ - イソニコチン酸 (1.35 g, 8 mmol) を加えた。反応混合物を 75 で終夜加熱した。反応混合物を放冷し、固体沈澱が形成された。これを濾過によって収集し、冷 MeOH で洗浄し、真空オープンで乾燥して薄褐色の固体として標記化合物を得た (610 mg, 30% の収率)。LCMS 法 : 1、RT : 3.82 分、MI 255.09 [M + H]。

【 0 8 3 4 】

【化23】



10

【0835】

(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル) - (R) - ピロリジン-3-イル-アミン[2]の合成 20

5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-[A003] (0.157 mmol, 0.04 g)、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (0.173 mmol, 0.052 g) を無水DMA (2 mL) に溶解し、Et₃N (0.314 mmol, 0.045 mL) およびDMAP (5 mg) を連続して加えた。混合物を室温で1時間攪拌し、(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.236 mmol, 0.044 g) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。次いで溶媒を減圧下で除去し、残留物を室温で3時間トリフルオロ酢酸 (1 mL) 中で攪拌した。溶液をSCX-2カートリッジ (5 g) に注ぎ、メタノール (10 mL) で洗浄し、次いで、アンモニア (メタノール中2 N、20 mL) で 30
洗浄した。アンモニア洗浄液を真空内で褐色残留物に濃縮し、これを分取HPLCによって精製 (方法A) して標記化合物を得た (0.016 g)。LCMS法: 1、RT: 1.47分、MI 323 [M+H];

¹H-NMR 300 MHz (1H d₆-dms_o) 8.81 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.35 (1H, s), 8.32 (2H, dd), 8.23 (1H, d), 6.42 (1H, s), 4.98 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.19-3.07 (2H, m), 2.41-2.29 (2H, m), 2.07-1.95 (2H, m).

【0836】

2-(3-フルオロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[A004]の合成

【化24】



40

50

【0837】

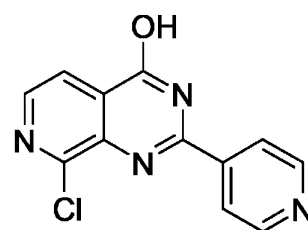
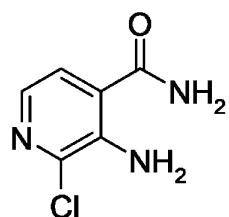
2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [A 0 0 4]

3 - アミノ - 2 - クロロ - イソニコチンアミド (0 . 5 g , 3 . 6 4 m m o l)、3 - フルオロイソニコチンアルデヒド (0 . 5 4 g , 4 . 3 7 m m o l)、NaHSO₃ (0 . 7 5 g , 7 . 2 9 m m o l) およびDMA (5 m L) をマイクロ波バイアルに連続的に加えた。バイアルを密封し、次いで160 で6分間加熱した。水 (1 0 m L) を加え、得られた固体を濾過し、さらに精製することなく使用した。LCMS法：1、RT：3.07分、MI 243 [M+H]

【0838】

8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 0 5] の合成

【化25】



[A005]

【0839】

8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 0 5]

DMA (1 0 m L) 中の 3 - アミノ - 2 - クロロ - イソニコチンアミド (0 . 5 g , 2 . 9 1 m m o l) および 4 - ピリジンカルボキサルデヒド (0 . 3 5 g , 3 . 3 2 m m o l) の溶液をマイクロ波下に加熱した (1 0 0 、 2 時間)。次いで、亜硫酸水素ナトリウム (0 . 6 0 6 g , 5 . 8 3 m m o l) を加え、混合物をマイクロ波下に加熱した (1 5 0 、 1 時間)。次いで、水を混合物に加え、得られた固体 (0 . 3 4 g , 4 5 %) を収集し、水を用いて、次いでMeOHによって洗浄した。LCMS法：1、RT：3.89分、MI 258 [M+H]

【0840】

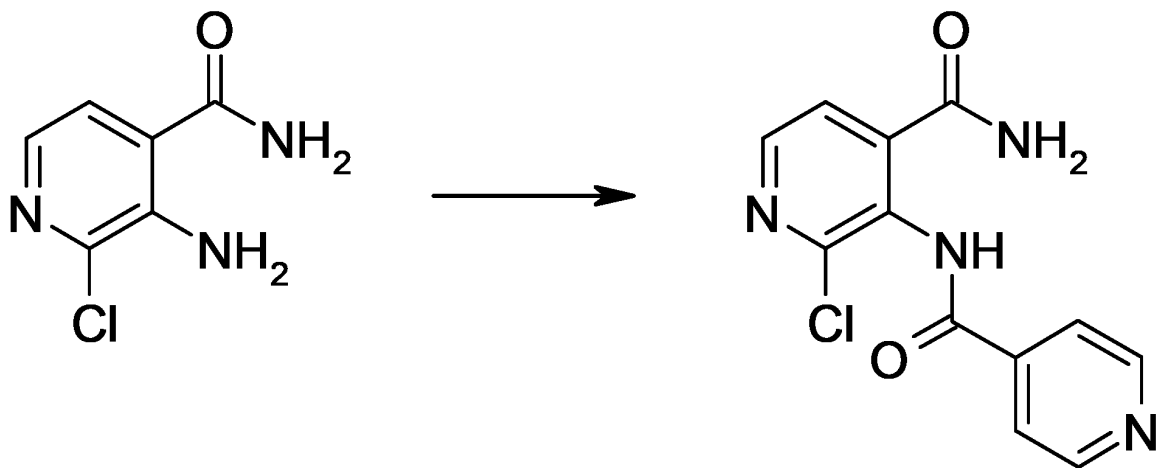
8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 0 5] の合成

10

20

30

【化26】



10

[A006]

20

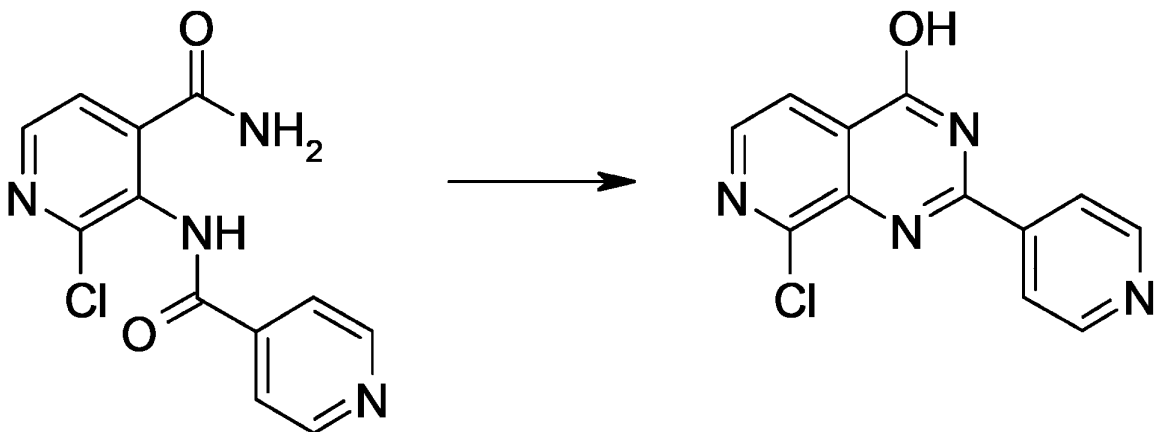
【0841】

2-クロロ-3-[(ピリジン-4-カルボニル)-アミノ]-イソニコチンアミド [A006] の合成

還流している Et_2O (25 mL) 中の 3-アミノ-2-クロロ-イソニコチンアミド (0.5 g, 2.913 mmol) および K_2CO_3 (1 g, 7.28 mmol) の懸濁液に、イソニコチノイルクロリド塩酸塩 (0.622 g, 3.5 mmol) を分割して加えた。混合物を還流下に4時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、水 (50 mL) を加えた。得られた固体を濾過し、 H_2O で洗浄し、次いで収集し、トルエンとの共沸を用いて乾燥して標記化合物 (0.78 g, 96%) を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS法: 1、RT: 2.55分、MI 277 [M+H]

30

【化27】



40

[A006]

[A005]

【0842】

8-クロロ-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-

50

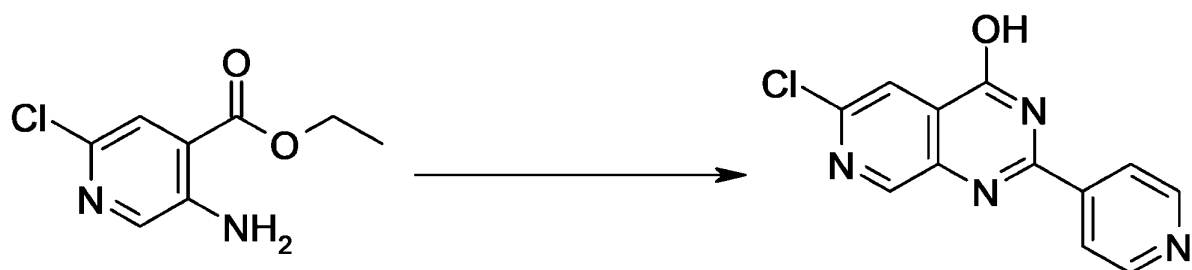
オン [A 0 0 4] の合成

MeOH (2 0 m L) 中の 2 - クロロ - 3 - [(ピリジン - 4 - カルボニル) - アミノ] - イソニコチンアミド [A 0 0 6] (0 . 2 g , 0 . 7 2 3 m m o l) の溶液に H₂O (2 m L) 中の炭酸セシウム (0 . 4 7 g , 1 . 4 4 m m o l) の溶液を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。MeOHを減圧下で除去し、水 (1 0 m L) を加えた。酢酸をゆっくり加え、得られた固体を収集し、トルエンとの共沸を用いて乾燥し、標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS法：1、RT：3.43分、MI 259 [M + H]

【 0 8 4 3 】

6 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 0 7] の合成

【 化 2 8 】



20

[A007]

【 0 8 4 4 】

6 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 0 7]

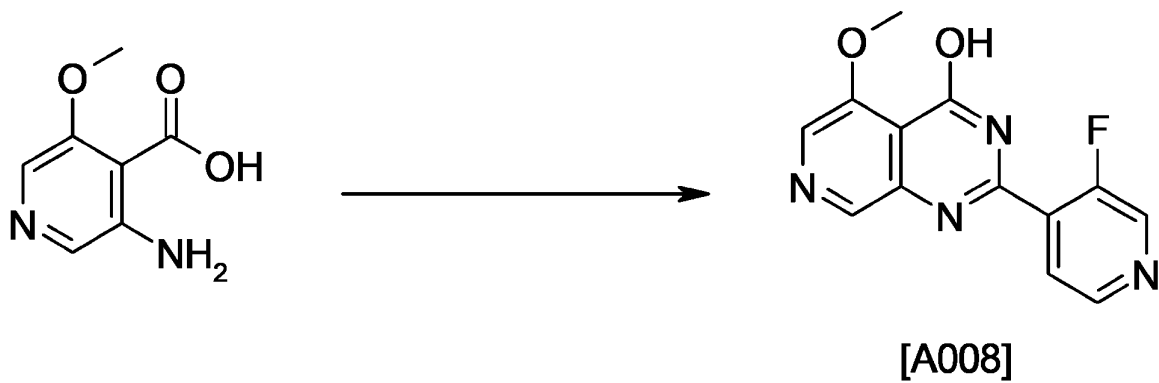
五酸化カリウム (2 . 6 m L , 5 . 1 m m o l , トルエン中の 2 5 % 溶液) の溶液を、氷浴で冷却した無水THF (5 m L) 中の 5 - アミノ - 2 - クロロ - イソニコチン酸エチルエステル (0 . 4 g , 2 m m o l) および 4 - シアノピリジン (0 . 2 5 g , 2 . 4 m m o l) の溶液に滴下して加えた (~ 0 . 5 m L / 分) 。室温に反応物を温め、室温で終夜攪拌した。水 (9 m L) を加え、混合物を室温で 2 0 分間攪拌した。次いで、酢酸 (~ 1 m L) を加え、混合物を室温で攪拌し、得られた黄色沈殿物を濾過しその固体を脱イオン化水 (2 x 3 m L) で洗浄して、標記化合物を得た (0 . 4 3 g , 8 3 % の収率) 。LCMS法：1、RT：2.21分、MI 259 [M + H]

30

【 0 8 4 5 】

2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [A 0 0 8] の合成

【化 2 9】



10

【0846】

2 - (3 - フルオロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [A008]

MeOH (5 mL) 中の 3 - フルオロイソニコチノニトリル (0.088 g、0.71 mmol) の攪拌した溶液に NaOMe (0.008 g、0.15 mmol) を加えた。1 時間後、3 - アミノ - 5 - メトキシ - イソニコチン酸 (0.1 g、0.54 mmol) を加え、反応混合物を 85 に 18 時間加熱した。その溶液は色が黄色になった。反応混合物を室温に冷却し、白色の固体を濾過によって収集し、MeOH で洗浄して標記化合物を得た (0.07 g、43% の収率)。LCMS 法：1、RT：1.19 分、MI 271.24 [M + H]

20

【0847】

以下の化合物をスキーム [A1] に示す一般的合成に従って合成した。

【0848】

【表 1】

実施例	前駆体	方法	アミン [F-003]	分析		名称
				LCMS	NMR	
3	[A001]	A		方法 1: RT: 2.2 分, MI: 267 [M+H]		N-(2-アミノエチル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
4	[A001]	A		方法 1: RT:2.45 分, MI , 281 [M+H]		N-[(2R)-2-アミノプロピル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
5	[A001]	A		方法 1: RT: 2.52 分, MI, 281 [M+H]		N-[(2S)-2-アミノプロピル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
6	[A001]	B		方法 1: RT: 2.51 分, MI, 357 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.15ppm (1H, d), 8.70ppm (2H, d), 8.62ppm (2H, d), 8.20ppm (1H, d), 8.12ppm (2H, d), 7.35-7.26ppm (5H, m), 3.86ppm, (1H, d), 3.35ppm (2H, m), 2.27ppm (2H, m)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
7	[A001]	B		方法 1: RT: 0.88 分, MI, 293 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO), 9.18 (1H, s), 8.94-8.90 (1H, m), 8.76 (2H, dd), 8.65 (1H, d), 8.35 (2H, dd), 4.94-4.85 (1H, m), 3.87-3.74 (3H, m), 3.19-3.07 (2H, m), 2.30-2.18 (2H, m), 2.02-1.92 (2H, m)	(3R)-N-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-アミン
8	[A004]	B		方法 1: RT: 0.5 分, MI, 311 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO), 9.47 (1H, brd), 9.15 (1H, s), 8.71 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.57 (1H, d), 8.47 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.08 (1H, dd), 4.92 (1H, br s), 3.46 (1H, dd), 3.34-3.22 (2H, m), 2.30-2.20 (1H, m), 2.18-2.08 (1H, m)	(3R)-N-[2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-アミン
9	[A003]	B		方法 1: RT: 2.92 分, MI, 387 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.72 (1H, s), 8.68 (2H, d), 8.28 (1H, s), 8.00 (2H, d), 7.39-7.30 (5H, m), 4.00 (3H, s), 3.96-3.91 (1H, m), 3.59 (2H, br s), 3.00 (1H, dd), 2.79 (1H, dd)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
10	[A004]	B		方法 1: RT: , 2.95 分 MI, 375 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO), 9.12 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.53 (1H, d), 8.46 (1H, s), 8.21 (1H, d), 7.83 (1H, dd), 7.28-7.19 (5H, m), 3.81 (1H, dd), 3.66-3.49 (2H, m), 2.90 (1H, dd), 2.80 (1H, dd)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

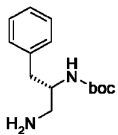
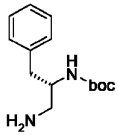
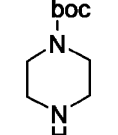
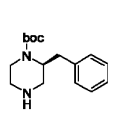
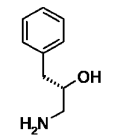
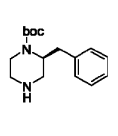
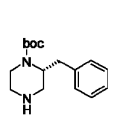
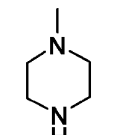
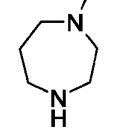
10

20

30

40

【 0 8 4 9 】

11	[A005]	B		方法 1: RT: 2.98 分, MI: 392 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO), 8.70 (2H, d), 8.40 (1H, d), 8.36 (1H, br s), 7.98 (2H, d), 7.43-7.32 (5H, m), 3.97 (1H, d), 3.69-3.54 (2H, m), 3.06 (1H, dd), 2.84 (1H, dd)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
12	[A007]	A		方法 1: RT: 6.51 分, MI: 391 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.06 (1H, s), 8.69 (2H, dd), 7.98 (2H, dd), 7.87 (1H, s), 7.42-7.27 (5H, m), 4.54 (1H, dd), 4.37 (1H, d), 3.58-3.48 (1H, m), 3.04-2.93 (3H, m), 2.85-2.59 (3H, m)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-6-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
13	[A007]	A		方法 1: RT: 4.35 分, MI: 327 [M+H]	(300MHz, 1H, d6-dmsO) 9.20 (1H, s), 8.79 (2H, d), 8.35 (2H, d), 8.13 (1H, s), 6.61 (1H, s), 4.15 (4H, br s), 3.33 (4H, br s)	1-[6-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
14	[A007]	A		方法 1: RT: 2.91 分, MI: 443.9 [M+H]	(300MHz, 1H, d6-dmsO) 9.06 (1H, s), 8.69 (2H, dd), 7.98 (2H, dd), 7.87 (1H, s), 7.41-7.29 (5H, m), 4.54 (1H, dd), 4.37 (1H, d), 3.53 (1H, dt), 3.03-2.93 (3H, m), 2.85-2.57 (3H, m)	(3S)-3-ベンジル-1-[6-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
15	[A001]	A		方法 1: RT: 4.30 分, MI: 358 [M+H]	(300MHz, 1H, d4-MeOH) 8.55 (d, 1H), 8.22 (dd, 2H), 8.03 (dd, 1H), 7.76 (m, 5H), 4.28 (m, 1H), 4.09 (1H, dd), 3.58 (1H, dd), 2.96 (1H, dd), 2.88 (1H, dd)	(2S)-1-フェニル-3-[[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]プロパン-2-オール
16	[A001]	A		方法 1: RT: 2.44 分, MI: 383 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl3) 9.34 (s, 1H), 8.73 (d, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.25 (d, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.46 (t, 1H), 3.02 (m, 4H), 2.76 (m, 2H)	(3S)-3-ベンジル-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
17	[A001]	A		方法 1: RT: 2.45 分, MI: 383 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl3) 9.34 (s, 1H), 8.73 (d, 2H), 8.46 (d, 1H), 8.21 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.33 (m, 3H), 7.25 (d, 2H), 4.58 (d, 1H), 4.48 (d, 1H), 3.46 (t, 1H), 3.02 (m, 4H), 2.76 (m, 2H)	(3R)-3-ベンジル-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
18	[A001]	A		方法 1: RT: 3.99 分, MI: 307 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.26 (1H, s), 8.75 (2H, dd), 8.58 (1H, d), 8.31 (2H, dd), 7.91 (1H, d), 3.98-3.96 (4H, m), 2.55-2.52 (4H, m), 2.25 (3H, s)	1-メチル-4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
19	[A001]	A		方法 1: RT: 4.00 分, MI: 321 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.19 (1H, s), 8.75 (2H, dd), 8.52 (1H, d), 8.29 (2H, dd), 7.98 (1H, d), 4.13-4.06 (4H, m), 2.85-2.83 (2H, m), 2.55-2.51 (2H, m), 2.26	1-メチル-4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン

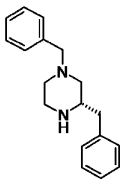
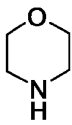
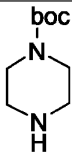
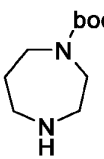
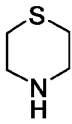
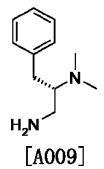
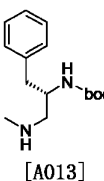
10

20

30

40

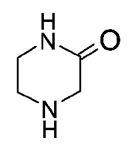
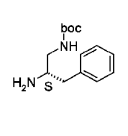
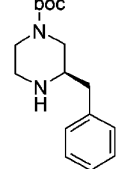
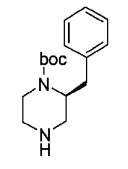
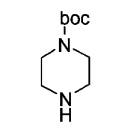
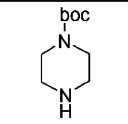
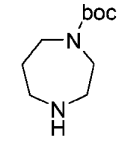
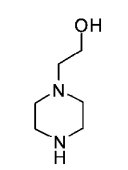
【 0 8 5 0 】

					(3H, s), 2.10-2.03 (2H, m)	
20	[A001]	A		方法 1: RT: 4.29 分, MI: 473 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9.31 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.30 (d, 2H), 7.49 (d, 1H), 7.36 (m, 5H), 7.02 (m, 5H), 5.02 (s, 1H), 4.30 (d, 1H), 3.90 (td, 1H), 3.62 (d, 1H), 3.45 (d, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.04 (d, 1H), 2.92 (d, 1H), 2.35 (m, 2H)	(2S)-2,4-ジベンジル-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
21	[A001]	A		方法 1: RT: 2.86 分, MI: 294 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.28 (1H, s), 8.76 (2H, d), 8.59 (1H, d), 8.33 (2H, d), 7.97 (1H, d), 4.02-3.99 (4H, t), 3.83-3.80 (4H, t)	4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]モルホリン
22	[A001]	A		方法 1: RT: 4.76 分, MI: 349 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.28 (1H, s), 8.77 (2H, dd), 8.60 (1H, d), 8.34 (2H, dd), 7.97 (1H, d), 4.03-4.00 (4H, m), 3.61 (4H, br s), 1.43 (9H, s)	tert-ブチル4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート
23	[A001]	A		方法 1: RT: 4.18 分, MI: 407 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.22 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.56 (1H, d), 8.30 (2H, dd), 8.08-8.03 (1H, m), 4.28-4.22 (2H, m), 4.15-4.10 (2H, m), 3.72-3.65 (2H, m), 3.42 (2H, br s), 2.09-1.97 (2H, m), 1.11 (4H, s), 0.93 (5H, s)	tert-ブチル4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン-1-カルボキシラート
24	[A001]	A		方法 1: RT: 3.8 分, MI: 310 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.29 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.60 (1H, d), 8.32 (2H, dd), 7.87 (1H, d), 4.23-4.20 (4H, m), 2.93-2.89 (4H, m)	4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]チオモルホリン
25	[A001]	A		方法 1: RT: 2.34 分, MI: 385 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.13 (1H, s), 8.67 (2H, dd), 8.61 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.99 (2H, d), 7.37-7.26 (5H, m), 3.76 (2H, br s), 3.33-3.13 (1H, m), 3.07-2.88 (2H, m), 2.35 (6H, br s)	N,N-ジメチル[(2S)-1-フェニル-3-[[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]プロパン-2-イル]アミン
26	[A001]	A		方法 1: RT: 2.44 分, MI: 371 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.15 (1H, s), 8.77 - 8.75 (2H, m), 8.64 (1H, d), 8.30 - 8.28 (2H, m), 8.24 (1H, d), 7.32 - 7.29 (2H, m), 7.20 - 7.15 (2H, m), 7.09 - 7.04 (1H, m), 5.08 - 4.99 (1H, m), 3.11 - 2.87 (4H, m), 2.38 (3H, s).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-N-メチル-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

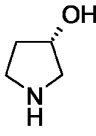
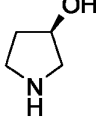
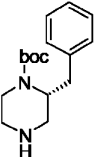
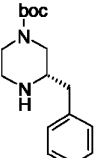


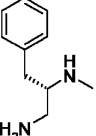
27	[A001]	A		方法 1: RT: 2.21 分, MI: 307 [M+H]	¹ H NMR (d6-DMSO, 300MHz) 9.28 (1H, s), 8.77 (2H, d), 8.61 (1H, d), 8.34 (2H, d), 8.31 (1H, s), 8.03 (1H, d), 4.51 (2H, s), 4.18 (2H, t), 3.53-3.43 (2H, m).	4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-オン
28	[A001]	A		方法 1: RT: 2.44 分, MI: 357 [M+H]	-	N-[(2S)-1-アミノ-3-フェニルプロパン-2-イル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
29	[A001]	A		方法 1: RT: 2.12 分, MI: 383.18 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9.27 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.29 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.11 (m, 5H), 5.05 (m, 1H), 4.28 (d, 1H), 3.83 (dt, 1H), 3.23 (m, 3H), 3.09 (m, 2H), 3.01 (dt, 1H).	(2R)-2-ベンジル-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
30	[A003]	B		方法 1: RT: 2.71 分, MI: 413.17 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.77 (s, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (d, 2H), 7.34 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 4.27 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.22 (t, 1H), 2.99 (m, 2H), 2.83 (t, 1H), 2.72 (dd, 1H), 2.63 (t, 1H), 2.62 (dd, 1H).	(3S)-3-ベンジル-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
31	[A003]	B		方法 1: RT: 1.261 分, MI: 323.07 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.86 (1H, t), 8.78 - 8.76 (2H, m), 8.36 (1H, s), 8.32 - 8.30 (2H, m), 4.08 (3H, s), 3.75 (4H, m), 3.03 (4H, m).	1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
32	[A005]	B		方法 1: RT: 1.39 分, MI: 327 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.79 (d, 2H), 8.32-8.37 (m, 3H), 7.92 (d, 1H), 3.94 (brs, 4H), 2.95 (brs, 4H).	1-[8-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
33	[A001]	A		方法 1: RT: 3.92 分, MI: 307 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.21 (1H, s), 8.77 - 8.75 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.32 - 8.30 (2H, m), 8.00 (1H, d), 4.14 - 4.07 (4H, m), 3.15 - 3.12 (2H, m), 2.85 - 2.81 (2H, m), 2.04 - 1.97 (2H, m).	1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1,4-ジアゼパン
34	[A001]	A		方法 1: RT: 4.04 分, MI: 337 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.27 (1H, s), 8.78 - 8.76 (2H, m), 8.60 (1H, d), 8.34 - 8.32 (2H, m), 7.94 (1H, d), 4.50 (1H, br m), 4.00 (4H, br m), 3.60 - 3.54 (2H, m), 2.67 (4H, br m), 2.49 - 2.46 (2H, m).	2-{4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}エタン-1-オール

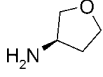
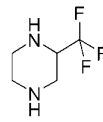
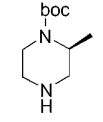
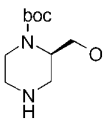
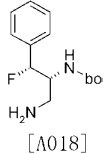
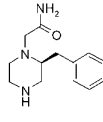
10

20

30

40

35	[A001]	A		方法 1: RT: 2.35 分, MI: 294 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.19 (1H, s), 8.77 - 8.74 (2H, m), 8.56 (1H, d), 8.34 - 8.32 (2H, m), 8.17 (1H, br m), 5.18 (1H, d), 4.49 (1H, br m), 4.08 (3H, br m), 3.88 (1H, br d), 2.05 (2H, br m).	(3S)-1-[2-(ピロリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-オール	
36	[A001]	A		方法 1: RT: 2.39 分, MI: 294 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.19 (1H, s), 8.77 - 8.74 (2H, m), 8.56 (1H, d), 8.34 - 8.32 (2H, m), 8.17 (1H, br m), 5.18 (1H, d), 4.49 (1H, br m), 4.08 (3H, br m), 3.88 (1H, br d), 2.05 (2H, br m).	(3R)-1-[2-(ピロリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-オール	10
37	[A003]	B		方法 1: RT: 2.74 分, MI: 413.17 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.79 (s, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.05 (d, 2H), 7.33 (m, 3H), 7.27 (d, 2H), 3.21 (t, 1H), 3.17 (d, 2H), 3.00 (d, 1H), 2.92 (m, 1H), 2.82 (t, 1H), 2.76 (dd, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.61 (dd, 1H).	(3R)-3-ベンジル-1-[5-メトキシ-2-(ピロリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン	
38	[A001]	A		方法 1: RT: 2.06 分, MI: 383.17 [M+H]	(1H, 500MHz, CDCl ₃) 9.29 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.47 (d, 1H), 8.28 (d, 2H), 7.45 (d, 1H), 7.09 (m, 5H), 5.04 (m, 1H), 4.25 (d, 1H), 3.83 (t, 1H), 3.28 (m, 2H), 3.22 (d, 1H), 3.09 (m, 2H), 3.02 (t, 1H).	(2S)-2-ベンジル-1-[2-(ピロリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン	20
39	[A001]	A		方法 1: RT: 1.04 分, MI: 351.25 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH): 9.20 (s, 1H), 8.71 (dd, 2H), 8.59 (d, 1H), 8.48 (dd, 2H), 8.08 (d, 1H), 4.98 (m, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.02 (dd, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.42 (dd, 1H), 3.25 (dd, 1H), 2.78 (m, 2H), 2.21 (m, 1H).	メチル(2S,4S)-4-[[2-(ピロリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]ピロリジン-2-カルボキシレート	30
40	[A001]	A		方法 1: RT: 0.52 分, MI: 463 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH): 9.21 (s, 1H), 8.71 (ss, 2H), 8.60 (d, 1H), 8.50 (dd, 2H), 8.09 (d, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.86 (m, 2H), 3.73 (s, 3H), 3.47 (dd, 1H), 3.14 (m, 2H), 2.89 (dd, 1H), 2.74 (m, 1H), 2.49 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.88 (m, 1H).	メチル(2S,4S)-4-[[2-(ピロリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]ピロリジン-2-アミド]ピロリジン-2-カルボキシレート	
41	[A003]	A		方法 1: RT: 5.14 分, MI: 401 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.77 (s, 1H), 8.72 - 8.70 (2H, m), 8.33 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.12 - 8.10 (2H, m), 7.33 - 7.23 (5H, m), 4.12 (3H, s), 3.86 - 3.78	[(2S)-1-[[5-メトキシ-2-(ピロリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ]-3-フェニルプロパン-2-イル](メ	40

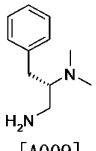
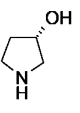

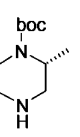
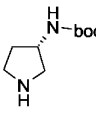
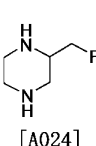
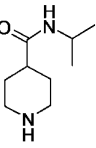
				(1H, m), 3.62 – 3.53 (1H, m), 3.18 – 3.11 (1H, m), 2.98 – 2.92 (1H, m), 2.71 – 2.64 (1H, m), 2.45 (3H, s).	チル)アミン
42	[A001]	A		方法 1: RT: 3.0 分, MI: 294 [M+H] (1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.21 (1H, s), 8.81 – 8.77 (3H, m), 8.67 (1H, d), 8.37 – 8.33 (3H, m), 6.57 (2H, s), 5.00 – 4.90 (1H, m), 4.14 – 4.09 (1H, m), 4.01 – 3.94 (1H, m), 3.86 – 3.79 (2H, m), 2.42 – 2.33 (1H, m), 2.20 – 2.09 (1H, m).	N-[(3R)-オキソラン-3-イル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
43	[A003]	B		方法 1: RT: 3.41 分, MI: 391.13 [M+H] (1H, 300MHz, CDCl ₃) 9.01 (s, 1H), 8.76 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 8.22 (s, 1H), 4.42 (d, 1H), 4.15 – 4.04 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.62 (br m, 1H), 3.33 – 3.12 (m, 3H), 3.00 (t, 1H).	1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン
44	[A003]	B		3jdf138qc, 96%, 337.23, 1.37分, + [M+H] LC-MS17QC (1H, 300MHz, CDCl ₃) 8.95 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 8.16 (s, 1H), 4.20 (t, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.99 (m, 2H), 2.81 (t, 1H), 1.14 (d, 3H).	(3S)-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3-メチルピペラジン
45	[A003]	B		方法 1: RT: 1.52 分, MI: 323 [M+H] (1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.80 (1H, s), 8.78 – 8.75 (2H, m), 8.34 (1H, s), 8.32 – 8.30 (2H, m), 4.07 (3H, s), 3.94 (2H, br s), 3.82 (1H, br s), 3.72 (1H, br s), 2.15 (1H, br s), 1.10 (1H, br s).	(3R)-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-アミン
46	[A003]	B		方法 1: RT: 1.32 分, MI: 353.2 [M+H] (1H, 300MHz, d6-dmsO): 8.84 (s, 1H), 8.76 (d, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.29 (d, 2H), 4.87 (bs, 1H), 4.28 (dd, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.43 (m, 1H), 3.07 (m, 3H), 2.82 (m, 3H).	[(2R)-4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-イル]メタノール
47	[A003]	B		方法 1: RT: 2.79 分, MI: 405.22 [M+H] (1H, 300MHz, CDCl ₃): 8.90 (s, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.22 (d, 2H), 8.14 (s, 1H), 7.40 (m, 5H), 5.43 (dd, 1H), 4.18 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.53 (m, 2H).	N-[(2R,3R)-2-アミノ-3-フルオロ-3-フェニルプロピル]-5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
48	[A003]	B		方法 1: RT: 3.76 分, MI: 470.24 [M+H] (1H, 300MHz, CDCl ₃): 8.94 (s, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.12 (d, 2H), 8.05 (s, 1H), 7.28 (m, 2H), 7.08 (m, 3H), 4.04 (d, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.65 (m, 1H), 3.56 (d, 1H), 3.29 (m, 1H), 3.06 (m, 3H), 2.89 (m, 1H), 2.66 (dt, 1H), 2.53 (dd,	2-[(2S)-2-ベンジル-4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル]アセトアミド

10

20

30

40

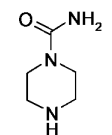
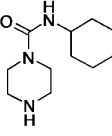
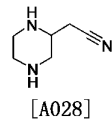
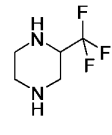
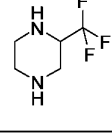
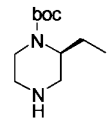
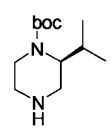
					1H).	
49	[A003]	A	 [A009]	方法 1: RT: 5.71 分, MI: 415 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH) 8.63 (1H, s), 8.58 – 8.56 (2H, m), 8.10 (1H, s), 8.06 – 8.04 (2H, m), 7.31 – 7.19 (5H, m), 4.06 (3H, m), 3.98 – 3.91 (1H, m), 3.71 – 3.63 (1H, m), 3.59 – 3.47 (1H, m), 3.20 – 3.14 (1H, m), 2.67 – 2.60 (7H, m).	[(2S)-1-([5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ)-3-フェニルプロパン-2-イル]ジメチルアミン
50	[A003]	B		方法 1: RT: 3.69 分, MI: 324.19 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 8.92 (1H, s), 8.74 – 8.72 (2H, m), 8.36 – 8.34 (2H, m), 8.16 (1H, m), 4.62 (1H, br s), 4.26 – 4.16 (1H, m), 4.07 (3H, m), 3.82 – 3.75 (1H, m), 3.63 (1H, d), 2.12 – 2.20 (1H, m), 1.22 – 1.21 (2H, m).	(3S)-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-オール
51	[A003]	B		方法 1: RT: 0.63 分, MI: 351 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃): 8.97 (s, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.31 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 4.23 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.75 (t, 2H), 1.16 (m, 6H).	1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3,5-cis-ジメチルピペラジン
52	[A003]	B		方法 1: RT: 4.03 分, MI: 337.37 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃): 8.98 (s, 1H), 8.77 (d, 2H), 8.32 (d, 2H), 8.19 (s, 1H), 4.22 (t, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.19 (m, 2H), 3.05 (m, 2H), 2.82 (m, 1H), 1.15 (d, 3H).	(3R)-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3-メチルピペラジン
53	[A003]	B			(1H, 300 MHz, d ₆ -DMSO) 8.78 – 8.73 (3H, m), 8.30 – 8.28 (3H, m), 4.05 (3H, s), 3.92 (4H, m), 3.36 (3H, m)	(3S)-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピロリジン-3-アミン
54	[A003]	B	 [A024]	方法 1: RT: 1.48 分, MI: 355.15 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9.02 (1H, s), 8.80 – 8.78 (2H, m), 8.35 – 8.33 (2H, m), 8.22 (1H, m), 4.59 – 4.57 (1H, m), 4.44 – 4.41 (1H, m), 4.28 (1H, d), 4.22 – 4.16 (1H, m), 4.10 (3H, s), 3.25 – 3.20 (1H, m), 3.12 – 3.03 (1H, m).	3-(フルオロメチル)-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
55	[A001]	A		方法 1: RT: 4.22 分, MI: 377.43 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.25 (1H, s), 8.75 (2H, dd), 8.58 (1H, d), 8.31 (2H, dd), 7.89 (1H, d), 7.74 (1H, d), 4.58 (2H, d), 3.86-3.79 (1H, m), 3.33 (3H, m), 1.94-1.78 (4H, m), 1.03 (6H, d).	N-(プロパン-2-イル)-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-4-カルボキサミド

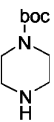
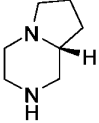
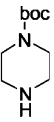
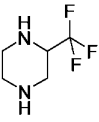
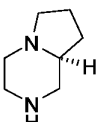

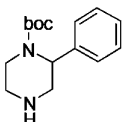
10

20


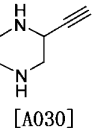
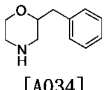
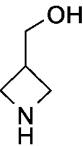
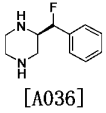
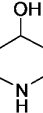
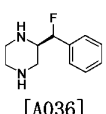
30

40

56	[A001]	A		方法 1: RT: 2.42 分, MI: 336.18 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.27 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.60 (1H, d), 8.33 (2H, dd), 7.98 (1H, d), 6.11 (2H, s), 4.02-3.99 (4H, m), 3.60-3.56 (4H, m).	4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	
57	[A001]	A		方法 1: RT: 4.8 分, MI: 418.47 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.25 (1H, s), 8.76 (2H, d), 8.58 (1H, d), 8.31 (2H, d), 7.96 (1H, d), 6.27 (1H, d), 4.00 (4H, m), 3.57 (4H, m), 3.47-3.38 (1H, m), 1.77-1.66 (4H, m), 1.56 (1H, d, br), 1.25-1.04 (5H, m).	N-シクロヘキシル-4-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキサミド	10
58	[A003]	B	 [A028]	方法 1: RT: 0.64 分, MI: 362.18 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9.03 (1H, s), 8.81 - 7.79 (2H, m), 8.36 - 8.34 (1H, m), 8.24 (1H, s), 4.38 - 4.34 (1H, m), 4.16 - 4.12 (4H, m), 3.42 - 3.33 (1H, m), 3.28 - 3.19 (2H, m), 3.09 - 3.02 (2H, m), 2.60 - 2.58 (2H, m).	2-{4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-イル}アセトニトリル	
59	[A001]	A		方法 1: RT: 3.3 分, MI: 361 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.31 (1H, s), 8.80 - 8.78 (2H, m), 8.63 (1H, d), 8.32 - 8.30 (2H, m), 7.97 (1H, d), 4.54 (1H, d), 4.25 (1H, d), 3.78 - 3.56 (3H, m), 3.18 - 3.06 (2H, m), 2.96 - 2.90 (2H, m).	1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン	20
60	[A005]	B		方法 1: RT: 4.43 分, MI: 395 [M+H]		1-[8-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン	
61	[A001]	A		方法 1: RT: 1.30 分, MI: 321 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.33 (s, 1H), 8.78 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.33 (d, 2H), 8.01 (d, 1H), 4.55-4.66 (m, 1H), 3.73 (t, 1H), 3.28-3.47 (m, 4H), 1.66-1.75 (m, 2H), 1.04 (t, 3H).	(3S)-3-エチル-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン	30
62	[A001]	A		方法 1: RT: 1.76 分, MI: 335 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.21-9.25 (m, 1H), 8.71-8.77 (m, 2H), 8.54-8.60 (m, 1H), 8.22-8.29 (m, 2H), 7.82-7.89 (m, 1H), 4.44-4.62 (m, 2H), 3.31-3.44 (m, 2H), 3.01-3.15 (m, 2H), 2.90 (t, 1H), 2.73 (brs, 1H), 1.68-1.79 (m, 1H), 1.00 (d, 6H).	(3S)-3-(プロパン-2-イル)-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン	40

63	[A008]	B		方法 1: RT: 2.19 分, MI: 341.14 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH) 8.89 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.54 (1H, d), 8.43 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.20 (1H, dd), 4.16 (3H, s), 3.94 (4H, m), 3.36 (4H, m).	1-[2-(3-フルオロピリジン-4-イル)-5-メトキシピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン	
64	[A001]	A		方法 1: RT: 0.66 分, MI: 333 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.27 (1H, s), 8.78 - 8.76 (2H, m), 8.59 (1H, d), 8.33 - 8.31 (2H, m), 7.94 (1H, d), 4.67 (2H, dd), 3.47 - 3.39 (1H, m), 3.18 - 3.10 (2H, m), 3.08 - 3.04 (1H, m), 2.41 - 2.33 (1H, m), 2.21 - 2.09 (2H, m), 1.94 - 1.83 (1H, m), 1.80 - 1.65 (2H, m), 1.48 - 1.35 (1H, m).	4-{4-[(8aR)-オクタヒドロピロロ[1,2-a]ピペラジン-2-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}ピリジン	10
65	[A004]	B		方法 1: RT: 1.89 分, MI: 311.15 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.28 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.65 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.13 (1H, dd), 8.00 (1H, d), 4.06 (4H, m), 3.22 (4H, m), 2.97 (1H, s, br).	1-[2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン	
66	[A004]	B		方法 1: RT: 4.02 分, MI: 379.15 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.27 (1H, s), 8.73 (1H, d), 8.64 (1H, d), 8.60 (1H, d), 8.11 (1H, dd), 7.97 (1H, dd), 4.53 (1H, dd), 4.21 (1H, d), 3.75 (1H, m), 3.66 (1H, td), 3.51 (1H, dd), 3.15 (1H, d), 3.03 (1H, d), 2.88 (1H, t).	1-[2-(3-フルオロピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3-(トリフルオロメチル)ピペラジン	20
67	[A001]	A		方法 1: RT: 4.32 分, MI: 333.18 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.27 (1H, s), 8.78 - 8.76 (2H, m), 8.59 (1H, d), 8.33 - 8.31 (2H, m), 7.94 (1H, d), 4.64 (1H, dd), 3.46 (1H, br t), 3.20 - 3.03 (3H, m), 2.41 (1H, br m), 2.18 (2H, br m), 1.94 - 1.04 (1H, br m), 1.78 - 1.68 (2H, br m), 1.49 - 1.36 (1H, m).	4-{4-[(3aS)-オクタヒドロ-1H-ピロロ[3,2-c]ピリジン-5-イル]ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}ピリジン	30
68	[A005]	B		方法 1: RT: 3.05 分, MI: 417 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 7.79 (d, 2H), 7.53 (brs, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.26 (d, 2H), 6.83 (d, 1H), 6.57-6.67 (m, 5H), 3.83 (dd, 1H), 3.04 (t, 1H), 2.82-2.93 (m, 1H), 2.68 (d, 1H), 2.59 (d, 1H), 2.35 (dd, 1H), 2.14 (dd, 1H).	(3S)-3-ベンジル-1-[8-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン	
69	[A001]	A		方法 1: RT: 2.32 分, MI: 369 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.23 (s, 1H), 8.74 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.26 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.51 (d, 2H), 7.25-7.40 (m, 3H), 4.51 (dd, 2H), 3.95 (d, 1H),	3-フェニル-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン	40

【 0 8 5 7 】

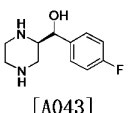
					3.34-3.46 (m, 1H), 3.13-3.24 (m, 2H), 2.97-3.03 (m, 1H).	
70	[A003]	B		方法 1: RT: 2.47 分, MI: 324.18 [M+H];	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 9.00 (1H, s), 8.76 (2H, d), 8.33 (2H, d), 8.20 (1H, s), 4.08 (3H, s), 3.89 (4H, t), 3.77 (4H, t).	4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]モルホリン
71	[A001]	A	 [A030]	方法 1: RT: 2.72 分, MI: 317.26 [M+H]	(1H, 300MHz, d4-MeOH) 9.24 (1H, s), 8.69 (2H, dd), 8.54 (1H, d), 8.42 (2H, dd), 7.97 (1H, dd), 4.20 (1H, dd), 4.07-3.92 (4H, m), 3.36-3.29 (1H, m), 3.00-2.94 (1H, m), 2.80 (1H, d), 2.65 (1H, s, br).	3-エチニル-1-[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
72	[A003]	B	 [A034]	方法 1: RT: 5.36 分, MI: 414.22 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.82 (1H, s), 8.71 (2H, dd), 8.27 (1H, s), 8.10 (2H, dd), 7.34-7.28 (5H, m), 4.27 (1H, d), 4.04 (1H, d), 3.95-3.91 (1H, m), 3.91 (3H, s), 3.81-3.73 (1H, m), 3.59-3.52 (1H, m), 3.38-3.33 (1H, m), 3.04-2.96 (1H, dd), 2.91-2.75 (2H, m).	2-ベンジル-4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]モルホリン
73	[A005]	B		方法 1: RT: 3.33 分, MI: 330 [M+H]		{1-[8-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アゼチジン-3-イル}メタノール
74	[A003]	B	 [A036]	方法 1: RT: 1.88 分, MI: 431.18 [M+H]		(3R)-3-[フルオロ(フェニル)メチル]-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン
75	[A005]	B		方法 1: RT: 3.73 分, MI: 342 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.78 (d, 2H), 8.35 (d, 1H), 8.33 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 4.88 (d, 1H), 4.21-4.27 (m, 2H), 3.85-3.91 (m, 1H), 3.64-3.72 (m, 2H), 1.93-1.99 (m, 2H), 1.57-1.65 (m, 2H).	1-[8-クロロ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペリジン-4-オール
76	[A003]	B	 [A036]	方法 1: RT: 2.08 分, MI: 431.14 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.81 (1H, s), 8.71 (2H, d), 8.28 (1H, s), 8.10 (2H, d), 7.46-7.45 (5H, m), 5.51 (1H, dd), 4.41 (1H, d, br), 4.02 (1H, m, br), 3.98 (3H, s), 3.20 (2H, t, br), 3.08 (1H, d), 2.99 (1H, d), 2.68 (1H, t).	(3R)-3-[フルオロ(フェニル)メチル]-1-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン

10

20

30

40

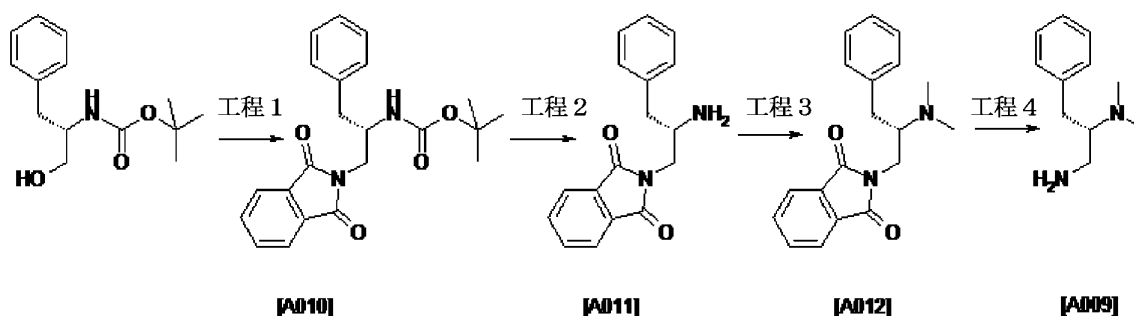
77	[A003]	B	 [A043]	<p>方法 1: RT: 2.08 分, MI: 447.08 [M+H] (3:1ジアステレオマーの混合物)</p> <p>(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.79 (0.25H, s), 8.77 (0.75H, s), 8.70 (2H, dd), 8.27 (0.25H, s), 8.22 (0.75H, s), 8.11 (0.75H, d), 8.08 (0.25H, d), 7.99 (1H, d, br), 7.43 (2H, t, br), 7.23 (1.5H, t), 7.20 (0.5H, t), 5.65 (0.75H, d), 5.54 (0.25H, d), 4.54 (0.25H, t), 4.43 (0.75H, t), 3.99 (0.75H, s), 3.93 (2.25H, s), 3.22 (0.75H, t), 3.14 (0.25H, t), 3.94-2.92 (2H, m), 2.85 (1H, t), 2.74 (1H, m), 2.65 (1H, t).</p>	(4-フルオロフェニル)[(2R)-4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-2-イル]メタノール
----	--------	---	---	--	--

10

【0859】

(S)-N², N²-ジメチル-3-フェニル-プロパン-1,2-ジアミン [A009] の合成

【化30】



20

【0860】

[(S)-1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-フェニル-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル [A010] の合成

30

Boc-L-フェニルアラニノール (25 g, 99.5 mmol)、トリフェニルホスフィン (31.3 g, 119.4 mmol)、フタルイミド (16.1 mg, 109.5 mmol) および THF (300 mL) の混合物を 0 に冷やした。THF (100 mL) 中のアゾジカルボン酸ジイソプロピル (19.5 mL, 99.5 mmol) の溶液を 15 分にわたって加えた。得られた薄黄色溶液を、終夜室温に戻した。反応混合物をおよそ 100 mL まで濃縮し、次いで、酢酸エチルと水間で分配した。形成した白色沈殿物を濾過によって収集した。有機層を、さらに水 (×1)、次いでブライン (×1) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、蒸発させて第2の白色の固体として標記化合物を得た。これをさらに分析することなくさらなる反応に使用した。

40

【0861】

[(S)-1-アミノメチル-2-フェニル-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル [A011] の合成

[(S)-1-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-イソインドール-2-イルメチル)-2-フェニル-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル [A010] (2 g, 5.25 mmol)、ジオキサン中の 4 M HCl (5 mL, 20 mmol)、およびメタノール (50 mL) の混合物を室温で撹拌した。反応混合物を、メタノール調整した SCX-2 カートリッジにそのまま装填した。カートリッジをメタノール (カラム 2 倍量 (2 col cols)) で洗浄し、次いで、メタノール中の 2 N アンモニア (カラム 2 倍量 (2 CV)) を用いて溶離した。LCMS 分析は、目標物質が主にメタノール

50

洗浄液中にあるがNH₃溶離物中にも部分的にあることを示した。収集した分画を、3日間静置した。この後、針状結晶がメタノール分画中で形成し始めた。結晶を濾過によって収集し、真空オーブンで乾燥し標記化合物 [A 0 1 1] (4 0 0 m g) を得た。NMR: (1H, 300MHz, d6-DMSO) 8.08 (2H, br s), 7.04 (4H, s), 7.35-7.29 (4H, m), 7.26-7.17 (1H, m), 3.83-3.66 (2H, m), 3.61 (1H, dd), 3.06 (1H, dd), 2.86 (1H, dd); LCMS method: 1, RT:2.50 min, MI 281 [M+H]

【 0 8 6 2 】

2 - ((S) - 2 - ジメチルアミノ - 3 - フェニル - プロピル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン [A 0 1 2] の合成

2 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン [A 0 1 1] (2 0 0 m g 、 0 . 7 1 m m o l) 、ホルムアルデヒド (2 m L 、 過剰) およびギ酸 (2 m L 、 過剰) の混合物を 1 0 0 に 2 時間加熱した。反応混合物を 2 M K₂CO₃ と DCM 間で分配し、次いで真空下に濃縮した。有機層を水、次いでブラインで洗浄し、相分離器に通し、蒸発させて標記化合物 [A 0 1 2] (2 0 0 m g) を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS法: 1、RT: 2.42分、MI 309 [M+H]

【 0 8 6 3 】

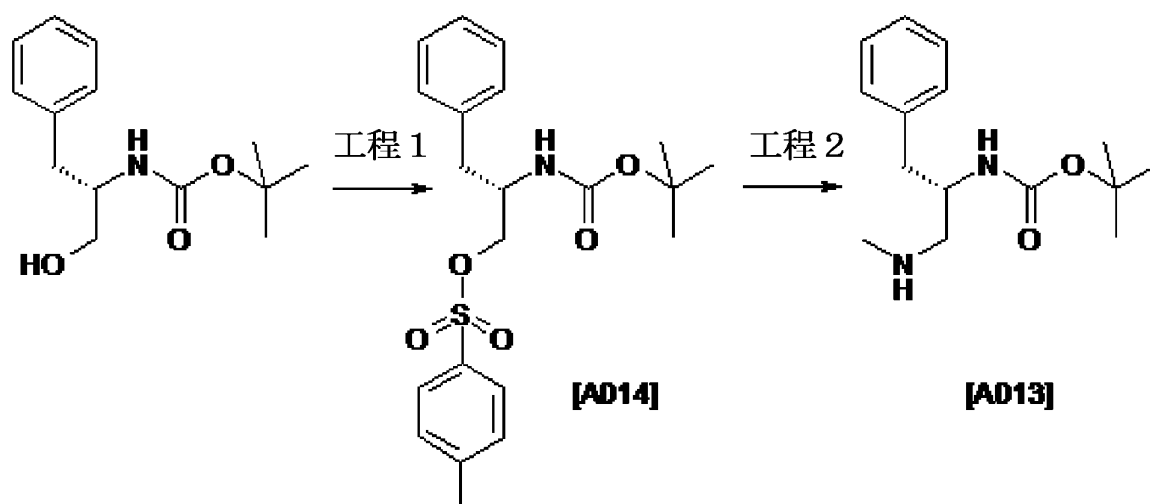
(S) - N² , N² - ジメチル - 3 - フェニル - プロパン - 1 , 2 - ジアミン [A 0 0 9] の合成

2 - ((S) - 2 - ジメチルアミノ - 3 - フェニル - プロピル) - イソインドール - 1 , 3 - ジオン [A 0 1 2] (3 5 0 m g) 、ヒドラジン-水和物 (6 6 . 1 u l 、 1 . 3 6 m m o l) およびメタノール (5 0 m L) の溶液を室温で 2 0 時間撹拌した。溶媒を真空下に除去して白色の固体を得た。次いで、これを 1 0 % クエン酸とイソプロパノール間で分配した。水層を濾過し、2 M NaOH を用いて塩基性化し、イソプロパノールへ抽出し、ブラインで洗浄し、相分離器に通し、蒸発させて標記化合物 [A 0 0 9] (9 3 m g) を得た。LCMS法: 1、RT: 0.53分、MI 179 [M+H]

【 0 8 6 4 】

((S) - 1 - メチルアミノメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A 0 1 3] の合成

【 化 3 1 】



【 0 8 6 5 】

トルエン - 4 - スルホン酸 (S) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - プロピルエステル [A 0 1 4] の合成の合成

0 の DCM (1 0 m L) 中の Boc - L - フェニアラニノール (0 . 5 g 、 1 . 9 8 9 m m o l) の溶液にトリエチルアミン (0 . 8 3 m L 、 5 . 9 6 8 m m o l) を加え

た。反応混合物をこの温度で5分間攪拌した。パラ-トルエンスルホニルクロリド(2.188 mmol, 0.42 g)をDCM(5 mL)中の溶液として滴下して加え、室温まで反応混合物をゆっくり温めた。反応混合物を室温で4時間攪拌した。反応混合物をDCM(20 mL)を用いて希釈し、水で洗浄した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥した。DCMを減圧下で蒸発乾固させて透明な油として標記化合物[A014]を得た(0.8 g)。それ以上、精製は実行せず、粗生成物を次の工程で直ちに使用した。

【0866】

(S)-1-メチルアミノメチル-2-フェニル-エチル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル[A013]の合成

10

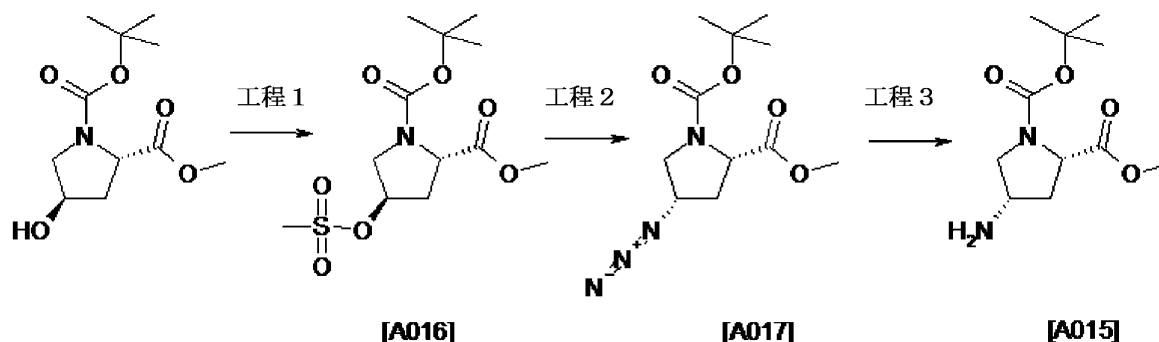
トルエン-4-スルホン酸(S)-2-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニル-プロピルエステル[A014](0.80 g, 1.973 mmol)をTHF(10 mL)に溶解し、メチルアミン(THF中2 N, 10 mL)を一度に加えた。反応混合物を60℃で終夜攪拌した。混合物を酢酸エチルを用いて希釈し、ブラインで洗浄した。層を分離し、酢酸エチルを無水硫酸マグネシウムで乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、透明な油として標記化合物[A013]を得た。それ以上、精製はこの工程で実行しなかった。粗物質はさらに精製することなく、その後の反応に直接使用した。

【0867】

(2S, 4S)-4-アミノ-2-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[A015]の合成

20

【化32】



30

【0868】

(2S, 4R)-4-メタンスルホニルオキシ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル[A016]の合成

N-Boc-trans-4-ヒドロキシ-L-プロリンメチルエステル(12.28 mmol, 3 g)をDCM(30 mL)に溶解し、トリエチルアミン(13.45 mmol, 1.87 mL)を加えた。反応物を0℃に冷却し、メタンスルホニルクロリド(24.46 mmol, 1.89 mL)を5分にわたって滴下して加えた。反応混合物を45分間この温度で攪拌し、次いで、室温に2時間温めた。ブラインを加え、層を分離し、水層をジクロロメタン(x2)で抽出した。有機層をブライン(x1)で洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥し、濾過し蒸発させて透明な油として標記化合物を得た(3.95 g)。

40

NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 5.22 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.73 (m, 2H), 3.65 (s, 3H), 3.07 (s, 3H), 2.51 (m, 1H), 2.22 (m, 2H), 1.41 (d, 9H)

【0869】

工程2: (2S, 4S)-4-アジド-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル[A017]の合成

(2S, 4R)-4-メタンスルホニルオキシ-ピロリジン-1, 2-ジカルボン酸1-tert-ブチルエステル2-メチルエステル[A016](12.28 mmol, 3.95 g)を無水DMF(20 mL)に溶解し、アジ化ナトリウム(61.14 mmol

50

、3.97 g)を一度に加えた。反応物を80 に3時間加熱した。冷却したら反応混合物は水を用いてクエンチし、酢酸エチル(x3)を用いて抽出した。有機物をブラインで洗浄し、MgSO₄を用いて乾燥し、濾過し無色の油に蒸発させた。0から40%のEtOAc/シクロヘキサンを使用して、フラッシュカラムクロマトグラフィによって精製して、標記化合物[A017](2.24g)を得た。

NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 4.36 (m, 1H), 4.13 (m, 1H), 3.74 (s, 3H), 3.67 (m, 1H), 3.48 (dt, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.43 (d, 9H)

【0870】

(2S, 4S) - 4 - アミノ - 2 - ヒドロキシメチル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A015] の合成

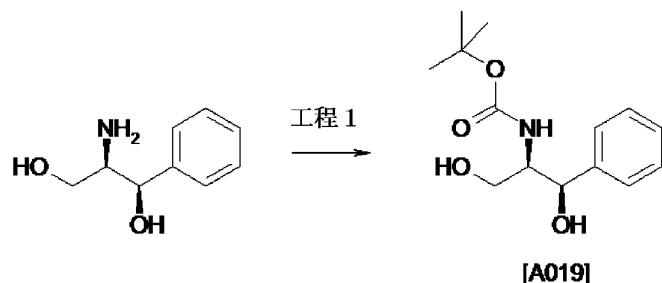
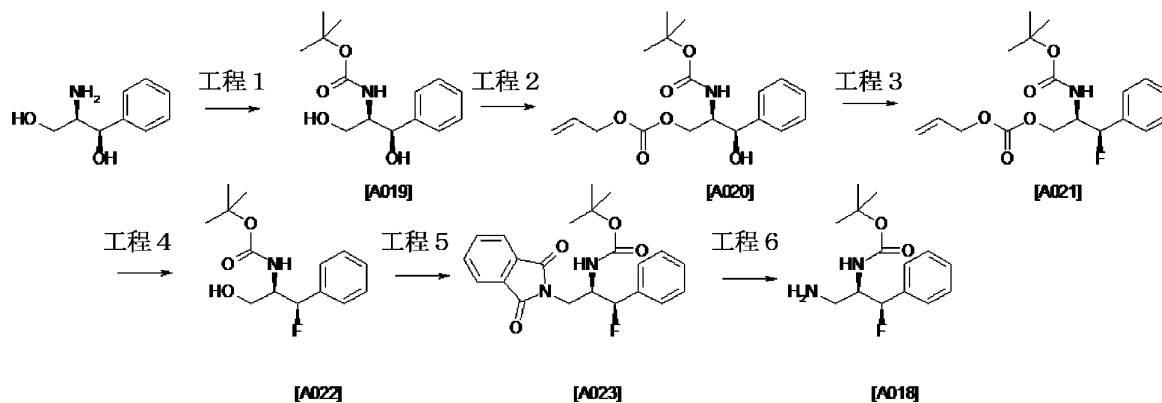
トルエン(40 mL)中の(2S, 4S) - 4 - アジド - ピロリジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル 2 - メチルエステル [A017] (4.44 mmol, 1.2 g) およびトリフェニルホスフィン(9.32 mmol, 2.45 g)の攪拌した溶液に水(5 mL)を加え、反応物を60 に終夜加熱した。冷却したら、水を加え、層を分離した。水層に2M NaOHを加えて塩基性化し、酢酸エチルで2度抽出し、有機層を合わせ、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し真空内で濃縮して標記化合物(200 mg)を得た。

NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 4.20 (m, 1H), 3.71 (s, 3H), 3.62 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 2.43 (m, 1H), 1.78 (m, 1H), 1.43 (d, 9H)

【0871】

((1R, 2R) - 1 - アミノメチル - 2 - フルオロ - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A018] の合成

【化33】



【0872】

((1R, 2R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A019] の合成

(1R, 2R) - (-) - 2 - アミノ - 1 - フェニル - プロパン - 1, 3 - ジオール (5.98 mmol, 1.0 g) をメタノール(10 mL)に溶解し、0 に冷却した。メタノール(4 mL)中の二炭酸ジ - tert - ブチルの溶液を加え、反応物を室温に温め、2時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、生成物を、フラッシュクロマトグラフィによって精製し、0から70%のEtOAc/シクロヘキサンを用いて溶離して、標記化合物

10

20

30

40

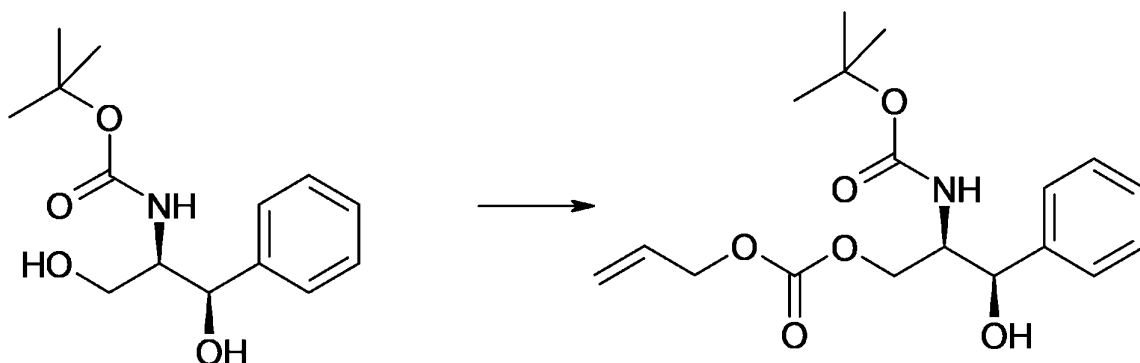
50

[A 0 1 9] (1 . 2 0 g) を得た。

NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.29 (m, 5H), 5.19 (m, 1H), 4.96 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.66 (m, 1H), 1.33 (s, 9H); LCMS method: 1, RT:4.35 min, MI: no trace.

【 0 8 7 3 】

((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A 0 2 0] の合成
【化 3 4】



10

【 0 8 7 4 】

クロロギ酸アリル (1 1 . 2 2 2 m m o l , 1 . 3 5 g) を、DCM (5 0 m L) 中の ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A 0 1 9] (1 . 2 0 g , 4 . 4 8 m m o l) およびピリジン (1 5 . 7 1 1 m m o l , 1 . 2 7 m L) の攪拌した溶液に 0 で滴下して加えた。反応物を室温に温め、1時間攪拌した。水を加え、層を分離した。水層をDCMを用いて2度抽出した。有機層を合わせ、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し真空内で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィによって0から100%のEtOAc/シクロヘキサンを使用して精製して標記化合物 [A 0 2 0] (0 . 9 3 g) を得た。

20

【 0 8 7 5 】

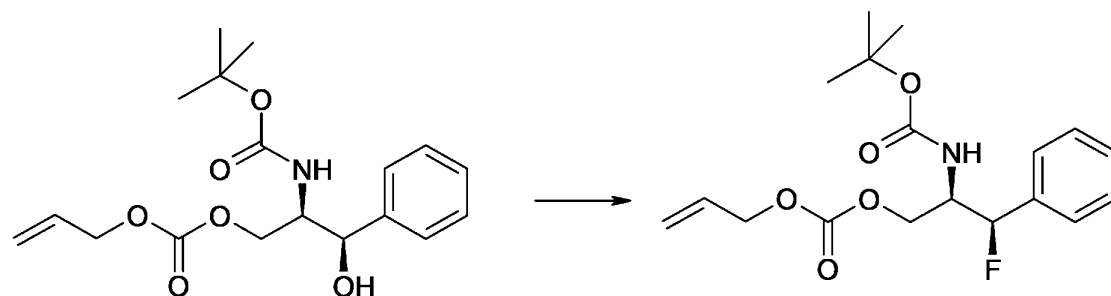
NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.28 (m, 5H), 5.91 (m, 1H), 5.34 (d, 1H), 5.27 (d, 1H), 4.99 (m, 1H), 4.84 (t, 1H), 4.61 (d, 2H), 4.27 (dd, 1H), 4.07 (dd, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.09 (bs, 1H), 1.33 (s, 9H); LCMS: LC-MS17QC 94% 352+ [M+H] 5.17分

30

【 0 8 7 6 】

炭酸アリルエステル (2 R , 3 R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フェニル - 3 - (テトラヒドロ - ピラン - 2 - イルオキシ) - プロピルエステル [A 0 2 1] の合成

【化 3 5】



40

【 0 8 7 7 】

DCM (2 0 m L) 中の ((1 R , 2 R) - 2 - ヒドロキシ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A 0 2 0] (1 . 4 2 m m o l , 0 . 5 0 g) およびDIPEA (4 . 9 7 m m o l , 0 . 8 6 5 m L) の溶液を、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド (D A S T) (4 . 9 7 m m o l , 0 . 6 1 0 m L) の溶液に窒素下で - 7 8 で滴下して加えた。反応物を室温にゆっくり

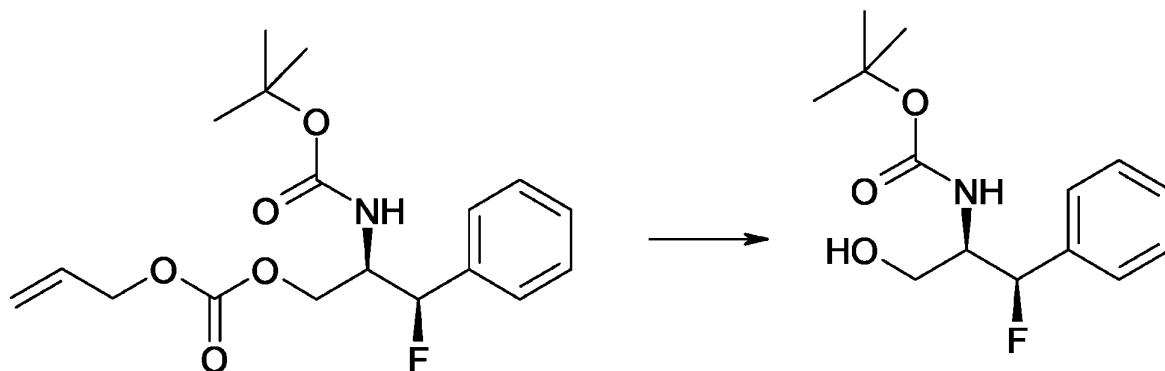
50

温め、2時間攪拌した。水を加え、次いでDCMを用いて2度抽出した。有機物を合わせ、ブラインで洗浄し、無水MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮し、標記化合物[A021]を得、これを、さらに精製することなく次の工程に直接使用した。LCMS法：1、RT：3.27分、MI 認められず。

【0878】

((1R, 2R) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸tert - ブチルエステル[A022]の合成

【化36】



10

【0879】

窒素下の無水THF(15 mL)中の炭酸アリルエステル(2R, 3R) - 2 - tert - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - フルオロ - 3 - フェニル - プロピルエステル[A021](2.0 mmol, 0.71 g)の溶液に、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0)(0.08 mmol, 0.093 g)およびモルホリン(3.014 mmol, 0.26 mL)を加えた。反応物を窒素雰囲気下に室温で1時間攪拌した。ブラインを加え、混合物は酢酸エチルを用いて2度抽出した。有機物を合わせ、MgSO₄で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィによって0から10%のMeOH/DCMを使用して精製して標記化合物[A022](0.19 g)を得た。

20

【0880】

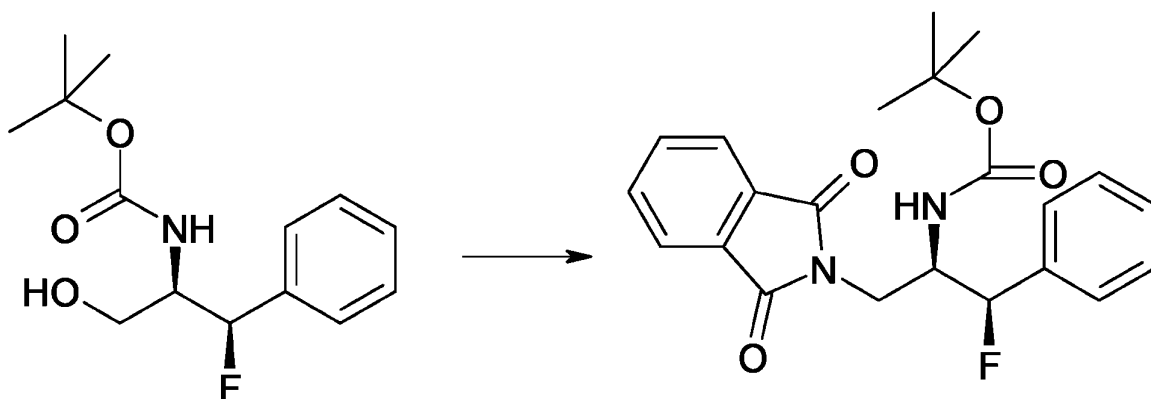
NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.32 (m, 5H), 5.68 (d, 1H), 5.11 (m, 1H), 3.99 (m, 1H), 3.86 (m, 1H), 3.67 (m, 1H), 1.39 (s, 9H)

30

【0881】

[(1R, 2R) - 1 - (1, 3 - ジオキソ - 1, 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルメチル) - 2 - フルオロ - 2 - フェニル - エチル] - カルバミン酸tert - ブチルエステル[A023]の合成

【化37】



40

【0882】

50

((1 R , 2 R) - 2 - フルオロ - 1 - ヒドロキシメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル [A 0 2 2] (0 . 7 0 5 m m o l , 0 . 1 9 g)、トリフェニルホスフィン (0 . 9 8 8 m m o l , 0 . 2 5 9 g) およびフタルイミド (0 . 9 8 8 m m o l , 0 . 1 4 5 g) の溶液を 0 に冷却しアゾジカルボン酸ジイソプロピル (D I A D) (0 . 9 8 8 m m o l , 0 . 1 9 3 m L) を滴下して加えた。室温に反応物を温め、1時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、残留物を D C M に溶解した。2 M N a O H (水溶液) を加え、層は相分離器を使用して分離した。有機物を真空内で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィによって 0 から 3 0 % の E t O A c / シクロヘキサンを使用して精製して標記化合物 [A 0 2 3] (0 . 2 8 g) を得た。1 L C M S 1 ; 9 8 %、3 9 9 . 1 5 + [M + H] +、5 . 4 5 分;

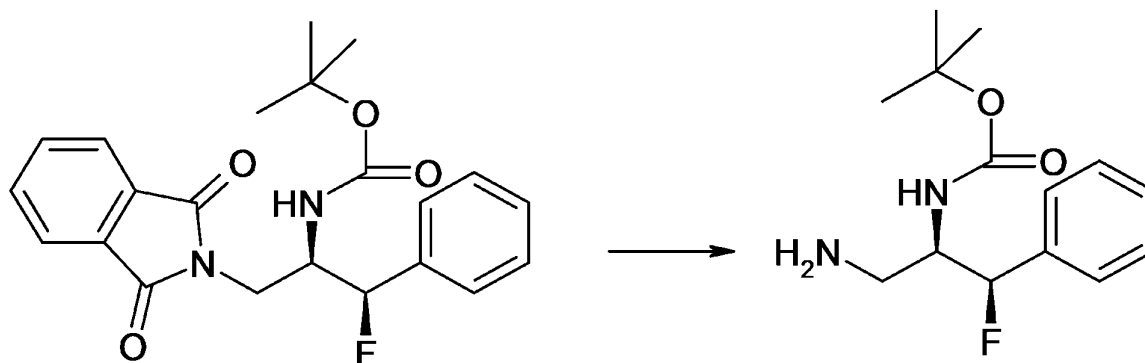
10

NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.80 (m, 2H), 7.65 (m, 2H), 7.40 (m, 4H), 7.31 (m, 1H), 5.72 (dd, 1H), 5.06 (d, 1h), 4.47 (m, 1H), 3.83 (dd, 1H), 3.57 (dd, 1H), 1.20 (s, 9H)

【 0 8 8 3 】

((1 R , 2 R) - 1 - アミノメチル - 2 - フルオロ - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル [A 0 1 8] の合成

【 化 3 8 】



20

【 0 8 8 4 】

[(1 R , 2 R) - 1 - (1 , 3 - ジオキソ - 1 , 3 - ジヒドロ - イソインドール - 2 - イルメチル) - 2 - フルオロ - 2 - フェニル - エチル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル [A 0 2 3] (0 . 7 0 5 m m o l , 0 . 2 8 g) をメタノール (5 m L) に溶解し、ヒドラジーン水和物 (0 . 9 1 6 m m o l , 0 . 0 4 5 m L) を加えた。反応物を室温で1時間、次いで60 で終夜攪拌した。冷却したら溶媒を真空内で除去し、残留物を D C M に溶解した。2 M N a O H (水溶液) を加え、混合物を2度抽出した。有機物を合わせ、無水 M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。生成物を S C X - 2 カートリッジを使用して精製し、D C M 溶液として粗物質を適用し、メタノールおよび D C M で洗浄した。次いで、この物質をアンモニア (メタノール中 2 N) で洗浄することによって S C X - 2 カートリッジを洗い流し、アンモニア洗浄液を真空内で濃縮して標記化合物 [A 0 1 8] (0 . 1 2 g) を得た。

30

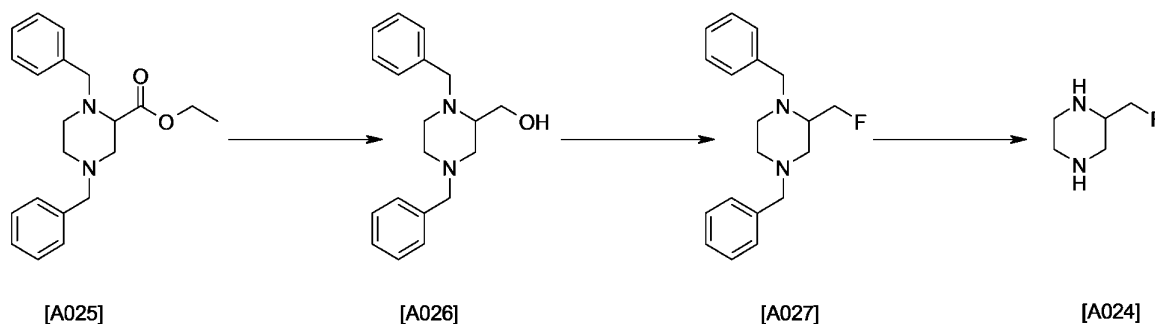
NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.34 (m, 5H), 5.62 (d, 1H), 5.19 (d, 1H), 3.89 (m, 1H), 2.83 (m, 2H), 1.40 (s, 9H)

40

【 0 8 8 5 】

2 - フルオロメチル - ピペラジン [A 0 2 4] の合成

【化39】



10

【0886】

(1,4-ジベンジル-ピペラジン-2-イル)-メタノール [A026]

THF (10 mL) 中の 1,4-ジベンジル-ピペラジン-2-カルボン酸エチルエステル [A025] (3.7 g、10.9 mmol) の溶液を、THF (20 mL) 中の LiAlH₄ (2.24 g、59 mmol) の懸濁液に 0 で滴下して加えた。反応物を室温に温め、終夜撹拌した。反応物をエーテルを用いて希釈し、0 に冷却し、水 (2.25 mL) および 2 M NaOH (4.5 mL) および水 (4.5 mL) を用いてクエンチした。懸濁液を 15 分間撹拌し、無水 MgSO₄ を加え、さらに 15 分間撹拌した。白色の固体を濾別 (セライト) し、溶媒を真空内で除去した。生成物をフラッシュクロマトグラフィによって 0 から 100% の EtOAc / シクロヘキサンを使用して精製して標記化合物 [A026] (3.03 g、94% の収率) を得た。LCMS 法: 1、RT: 2.16 分、MI 297.23 [M+H]

20

NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 3.43 (m, 3H), 2.63 (m, 3H), 2.95 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 3.61 (d, 1H), 4.04 (dd, 2H), 7.31 (m, 10H)

【0887】

1,4-ジベンジル-2-フルオロメチル-ピペラジン [A027]

DCM (5 mL) 中の (1,4-ジベンジル-ピペラジン-2-イル)-メタノール [A026] (1.09 g、3.6 mmol) を、DCM (10 mL) 中の DAST (0.9 mL、7.35 mmol) の撹拌した溶液に 0 で滴下して加えた。反応物を室温に温め、終夜撹拌した。水性 2 M NaOH (10 mL) を加え、その層を相分離器によって分離した。溶媒を真空内で除去し、生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製し 0 から 30% の EtOAc / シクロヘキサンを使用して標記化合物 [A027] (0.42 g、38% の収率) を得た。LCMS 法: 1、RT: 5.88 分、MI 299.38 [M+H]

30

NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 2.28 (m, 3H), 2.50 (m, 2H), 2.70 (m, 2H), 2.83 (m, 1H), 3.49 (m, 3H), 4.11 (d, 1H), 4.53 (ddd, 1H), 4.68 (ddd, 1H), 7.25 (m, 10H)

【0888】

2-フルオロメチル-ピペラジン [A024]

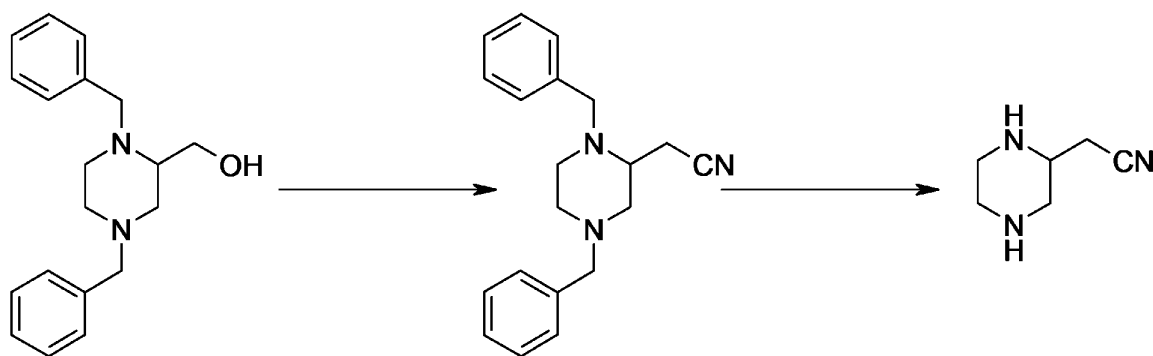
1,4-ジベンジル-2-フルオロメチル-ピペラジン [A027] (0.32 g、1.07 mmol) を DCE (10 mL) に溶解し、クロロギ酸 1-クロロエチル (0.35 mL、3.21 mmol) を加えた。反応物を終夜加熱し還流した。冷却したら溶媒を真空内で除去し、中間のジカルバマートをフラッシュクロマトグラフィによって精製し 0 から 50% の EtOAc / シクロヘキサンので溶離した。残留物をメタノール (10 mL) に溶解し、加熱し 1 時間還流した。溶媒を真空内で除去して標記化合物 [A024] を得、これを次の工程に使用し、さらに精製することなく使用した。

40

【0889】

ピペラジン-2-イル-アセトニトリル [A028] の合成

【化40】



[A026]

[A029]

[A028]

10

【0890】

(1,4-ジベンジル-ピペラジン-2-イル)-アセトニトリル [A029]

DCM (10 mL) 中の (1,4-ジベンジル-ピペラジン-2-イル)-メタノール [A026] (1 g, 3.37 mmol) の溶液を DCM (5 mL) 中の塩化チオニル (0.32 mL, 4.4 mmol) の溶液に滴下して加え、反応物を室温で終夜攪拌した。溶媒を真空内で除去し、水を加えた。水層をエーテルを用いて抽出し、次いで飽和 Na₂CO₃ を用いて塩基性化した。これを DCM を用いて2度抽出し、無水 MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮し、次の工程に粗のままで使用し、さらなる精製することなく使用した。

20

【0891】

水 (10 mL) 中の KCN (0.244 g, 3.7 mmol) の還流している溶液に、エタノール (10 mL) 中の 1,4-ジベンジル-2-クロロメチル-ピペラジン (0.91 g, 2.9 mmol) を滴下して加えた。反応物を加熱し3時間還流した。冷却したら、溶媒を真空内で除去し、残留物を DCM に取り、水で洗浄し、MgSO₄ で乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製し0から40%の EtOAc / シクロヘキサンを使用して標記化合物 [A029] (0.52 g, 59% の収率) を得た。LCMS 法: 1、RT: 2.87 分、MI 306.26 [M+H]

30

NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 2.43 (m, 3H), 2.58 (m, 4H), 2.87 (dd, 1H), 3.00 (m, 1H), 3.48 (m, 3H), 3.80 (d, 1H), 7.28 (m, 10H).

【0892】

ピペラジン-2-イル-アセトニトリル [A028]

(1,4-ジベンジル-ピペラジン-2-イル)-アセトニトリル [A029] (0.52 g, 1.7 mmol) を DCE (10 mL) に溶解し、クロロギ酸1-クロロエチル (0.55 mL, 5.1 mmol) を加えた。反応物を加熱し2日間還流した。冷却したら溶媒を真空内で除去し、中間のジカルバマート (dicarbamate) をフラッシュクロマトグラフィによって0から40%の EtOAc / シクロヘキサンで溶離して精製した。残留物をメタノール (10 mL) に溶解し、加熱し1時間還流した。溶媒を真空内で除去して清浄な生成物を得た。

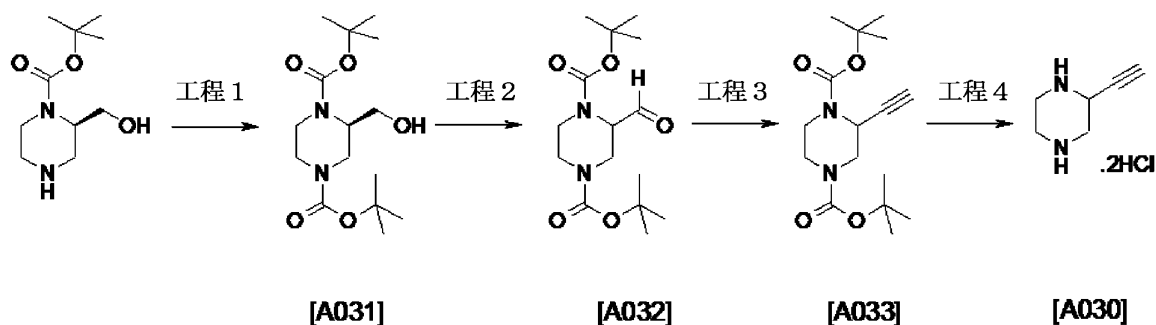
40

NMR (1H, 300MHz, d₆-dms_o): 3.16 (m, 3H), 3.03 (t, 1H), 3.49 (m, 4H), 3.89 (m, 1H), 10.06 (m, 2H)

【0893】

2-エチニル-ピペラジンの合成 [A030]

【化41】



10

【0894】

(R)-2-ヒドロキシメチル-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A031] の合成

0 のジオキサン (8 ml) および水 (2 ml) の混合物中の (R)-1-Boc-2-ヒドロキシメチル-ピペラジン (1 g, 4.62 mmol) および Na_2CO_3 (990 mg, 9.25 mmol) の攪拌した溶液に、二炭酸ジtert-ブチルを加え、反応混合物を室温に温めた。18時間後、溶媒をすべて真空内で除去し、得られた残留物をDCMと水間で分配した。DCM相を相分離カートリッジに通し、蒸発させて白色の固体を得た。カラムクロマトグラフィ (0~50% EtOAc:シクロヘキサン) による精製で、白色の固体として標記化合物 [A031] を得た (1.26 g, 86%)。

20

$^1\text{H-NMR}$ (1H, 300MHz, CDCl_3): 4.17 (2H, s, br), 3.93 (1H, s, br), 3.84 (1H, d, br), 3.59 (2H, s, br), 2.95 (3H, s, br), 1.46 (18H, s).

【0895】

2-ホルミル-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A032] の合成

DCM (5 ml) 中の塩化オキサリル (165 μl , 1.90 mmol) の溶液を -78 に冷却した。DMSO (270 μl , 3.79 mmol) を滴下して加え、反応混合物を15分間攪拌した。DCM (1 ml) 中の (R)-2-ヒドロキシメチル-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A031] (500 mg, 0.58 mmol) の溶液を滴下して加え、反応混合物を1時間攪拌した。トリエチルアミン (1.1 ml, 7.90 mmol) を加え、反応混合物を室温に温めた。飽和 NaHCO_3 を加え、層を分離し、有機相を収集し蒸発させて白色粉体として標記化合物 [A032] を得た (480 mg, 97%)。

30

$^1\text{H-NMR}$ (1H, 300MHz, CDCl_3): 9.58 (1H, s), 4.63-4.45 (2H, m, br), 3.95-3.79 (2H, m, br), 3.15-3.11 (2H, m, br), 2.88 (1H, d, br), 1.44 (18H, s).

【0896】

2-エチニル-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A033] の合成

MeOH (20 ml) 中の2-ホルミル-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A032] (480 mg, 0.530 mmol) および K_2CO_3 (425 mg, 3.06 mmol) の攪拌した溶液に、ジメチル(1-ジアゾ-2-オキソプロピル)ホスホナート (350 mg, 1.83 mmol) を加えた。18時間後、溶媒を真空内で除去し、得られた残留物を分配した (DCM:水)。有機相を分離し濃縮して白色の固体として標記化合物 [A033] を得た (430 mg, 91%)。

40

$^1\text{H-NMR}$ (1H, 300MHz, CDCl_3): 4.88 (1H, s, br), 4.25-4.01 (2H, m, br), 3.80 (1H, d, br), 3.18 (1H, t, br), 3.02-2.74 (2H, m), 2.23 (1H, d), 1.47 (18H, s).

【0897】

2-エチニル-ピペラジンの合成 [A030]

2-エチニル-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A033] (430 mg, 1.39 mmol) を 4N HCl:ジオキサン (1 ml) 中で

50

4時間撈拌した。薄黄色の固体(226mg、89%)を濾過によって収集し、Et₂Oで洗浄し、次いで、40℃で真空オーブン中で乾燥して標記化合物[A030]を得た。

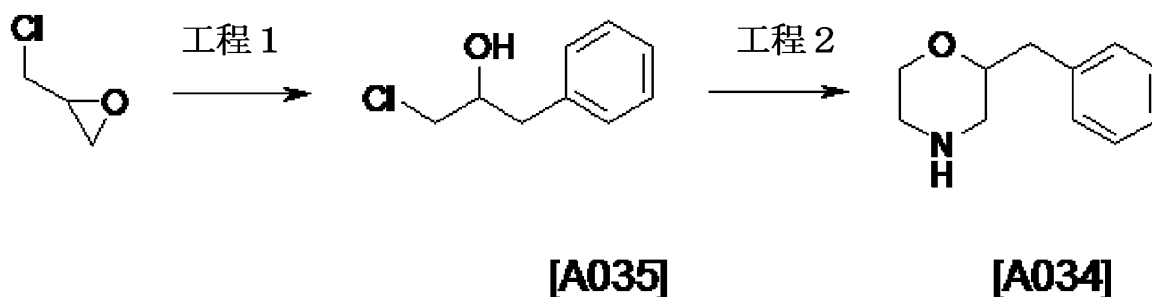
¹H-NMR (1H, 300MHz, d₆-dms_o): 4.57 (1H, dt), 4.04 (1H, d), 3.63 (1H, dd), 3.42-3.23 (5H, m).

【0898】

2-ベンジル-モルホリンの合成[A034]

【0899】

【化42】



10

【0900】

1-クロロ-3-フェニル-プロパン-2-オール [A035]

20

0のEt₂O(14ml)中のフェニルマグネシウムブロミド(Et₂O中の3M、4.4ml、13mmol)の撈拌した溶液にCuI(210mg、1.08mmol)を加えた。次いで、Et₂O(14ml)中のエピクロロヒドリン(1g、10.8mmol)を加え、室温に反応混合物を温め、次いで2時間撈拌した。飽和NH₄Clを加え、溶液を水で希釈し、次いでEtOAc(x2)を用いて抽出した。合わせた有機物をブラインで洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濃縮した。カラムクロマトグラフィ(0~20%Et₂O:シクロヘキサン)による精製で、無色の油として標記化合物[A035]を得た(1.66g、90%)。

¹H-NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.36-7.22 (5H, m), 4.11-4.01 (1H, m), 3.59 (1H, dd), 3.50 (1H, dd), 2.90 (2H, d), 2.18 (1H, d).

30

【0901】

2-ベンジル-モルホリン [A034] の合成

水(3.5ml)中のNaOH(1.63g、40.8mmol)の撈拌した溶液に、MeOH(7ml)中の1-クロロ-3-フェニル-プロパン-2-オール [A035] (1.16g、6.8mmol)を加えた。5分後、硫酸水素2-アミノエタン(3.84g、27.2mmol)を加え、反応混合物を40℃で2時間撈拌した。次いで、NaOH(粉末化、1.63g、40.8mmol)およびPhMe(18ml)を加え、反応物を65℃に18時間加熱した。水(10ml)を用いた希釈後、PhMe(x2)で抽出した。合わせた有機物を洗浄(水、次いでブライン)し、乾燥し濃縮した。カラムクロマトグラフィ(0~10%MeOH:DCM)による精製で、無色の油として標記化合物を得た(360mg、30%)。

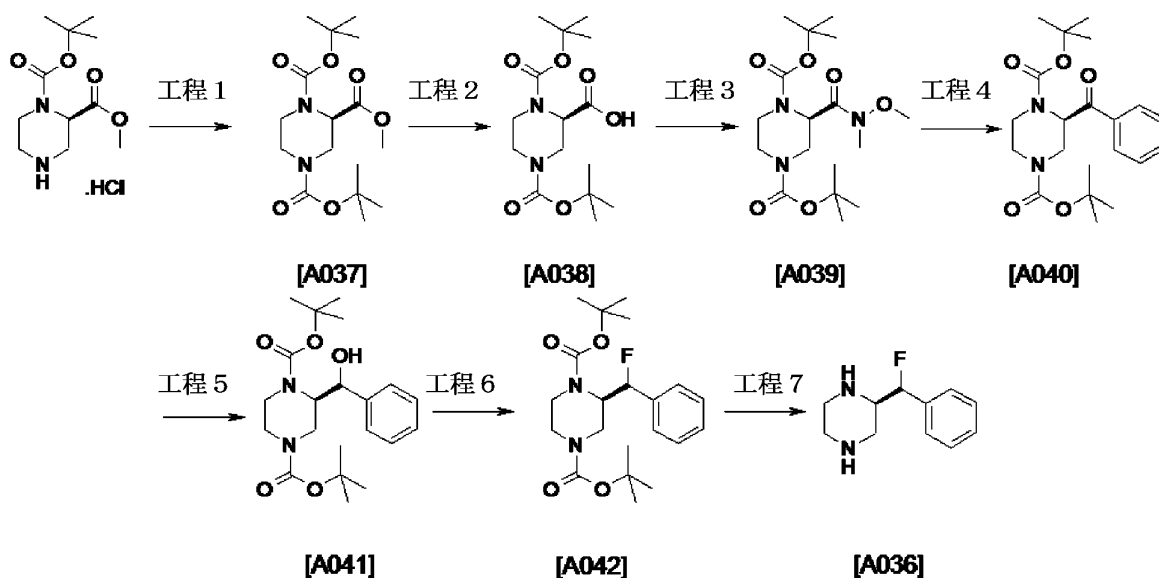
40

¹H-NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.31-7.19 (5H, m), 3.86 (1H, dd), 3.70-3.54 (2H, m), 2.92-2.77 (4H, m), 2.67-2.55 (2H, m).

【0902】

(R)-2-(フルオロ-フェニル-メチル)-ピペラジン [A036] の合成

【化43】



10

【0903】

(R)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1,4-ジ-tert-ブチルエステル2-メチルエステル[A037]の合成

20

0 のジオキサン(16 ml)および水(4 ml)中の(R)-1-N-Boc-ピペラジン-2-カルボン酸メチルエステル塩酸塩(2 g、7.12 mmol)および Na_2CO_3 (2.26 g、21.4 mmol)の攪拌した懸濁液に、二炭酸ジ-tert-ブチル(1.55 g、7.12 mmol)を加えた。18時間後、溶媒をすべて真空内で除去し、得られた残留物をDCMと水間で分配した。有機相を収集し蒸発させて無色の油を得た。カラムクロマトグラフィ(0~30% EtOAc:シクロヘキサン)による精製で、白色粉体として標記化合物[A037]を得た(2.33 g、95%)。

$^1\text{H-NMR}$ (1H, 300MHz, CDCl_3): 5.30 (1H, s), 4.72 (1H, s, br), 4.54 (1H, t, br), 4.08-3.80 (1H, m), 3.73 (3H, s), 3.27-2.73 (3H, m), 1.44 (18H, s)。

【0904】

30

(R)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1,4-ジ-tert-ブチルエステル[A038]の合成

(R)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1,4-ジ-tert-ブチルエステル2-メチルエステル[A037](2.33 g、6.77 mmol)およびKOH(1.14 g、20.3 mmol)を加熱してEtOH(50 ml)中で18時間還流した。室温に冷却して、溶媒を真空内で除去し、残留物をカラムクロマトグラフィ(0~10% MeOH:DCM; 0.1% TEA)によって精製して薄いオレンジ色の発泡体として標記化合物[A038]を得た(2.1 g、94%)。

$^1\text{H-NMR}$ (1H, 300MHz, CDCl_3): 4.66-4.50 (2H, m, br), 3.96-3.74 (2H, m, br), 3.47 (1H, s), 3.23 (1H, s, br), 2.85 (1H, s, br), 1.42 (18H, s)。

40

【0905】

(R)-2-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルエステル[A039]の合成

(R)-ピペラジン-1,2,4-トリカルボン酸1,4-ジ-tert-ブチルエステル[A038](2.10 g、6.36 mmol)、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスファート(2.9 g、7.63 mmol)、N,O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩(750 mg、7.63 mmol)およびTEA(2.2 ml、15.3 mmol)を18時間DMA中で攪拌した。次いで、反応混合物をEtOAcとNaOH(1M)間で分配し、水相をEtOAcを用いて再抽出した。合わせた有機物を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し

50

た。カラムクロマトグラフィ（0～50% EtOAc：シクロヘキサン）による精製によって、標記化合物 [A 0 3 9] を粘性のある薄黄色の油として得た（2.15 g、91%）。

¹H-NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 5.30 (1H, s), 4.86-4.71 (1H, m), 4.47-4.32 (1H, m), 4.06-3.75 (2H, m), 3.85 (3H, s), 3.18 (3H, s), 3.18-2.85 (2H, m), 1.45 (9H, s), 1.42 (9H, s). LCMS method: 1, RT:3.46 min, MI 374.26 [M+H].

【 0 9 0 6 】

(R) - 2 - ベンゾイル - ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボン酸ジ tert - ブチルエステル [A 0 4 0] の合成

0 の THF 中の (R) - 2 - (メトキシ - メチル - カルバモイル) - ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボン酸ジ tert - ブチルエステル [A 0 3 9] (500 mg、1.34 mmol) の攪拌した溶液に、フェニルマグネシウムクロリド溶液 (3.4 ml、6.7 mmol、THF 中の 2.0 M) を加え、反応混合物を室温に温めた。4時間攪拌して、その溶液をクエンチ (1 N NaOH) し、溶媒を真空内で除去した。残留物を DCM とロシエル塩 (10% 水溶液) 間で分配し、有機相を分離し水相は DCM を用いて再抽出した。次いで、合わせた有機物を乾燥 (MgSO₄) し濃縮した。カラムクロマトグラフィ (0～50% EtOAc：シクロヘキサン) による精製によって、白色の固体として標記化合物 [A 0 4 0] を得た (416 mg、80%)。

¹H-NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.89 (2H, s, br), 7.57 (1H, s, br), 7.47 (2H, s, br), 5.53 (0.6H, s, br), 5.35 (0.4H, s, br), 4.53-4.38 (1H, m, br), 4.06 (0.6H, m, br), 3.87-3.80 (1.4H, m, br), 3.67-3.53 (1H, m, br), 3.41-3.29 (1H, m, br), 2.94-2.81 (1H, m, br), 1.55-1.12 (19H, m, br); LCMS method: 1, RT:3.75 min, MI 391.32 [M+H]

【 0 9 0 7 】

(R) - 2 - (ヒドロキシ - フェニル - メチル) - ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボン酸ジ tert - ブチルエステル [A 0 4 1] の合成

MeOH (4 ml) 中の (R) - 2 - ベンゾイル - ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボン酸ジ tert - ブチルエステル [A 0 4 0] (220 mg、0.553 mmol) の攪拌した懸濁液に水素化ホウ素ナトリウム (41 mg、1.11 mmol) を加えた。2時間後、反応混合物を EtOAc と水間で分配し、有機相を分離し真空内で濃縮して標記化合物 [A 0 4 1] を白色の結晶性固体として得た (210 mg、97%)。

¹H-NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.43-7.26 (5H, m), 4.74 (1H, s, br), 4.31-3.65 (4H, m), 3.25-2.81 (3H, m), 1.55-1.46 (18H, m), 1.13 (1H, s, br); LCMS method: 1, RT:3.86 min, MI 393.32 [M+H]

【 0 9 0 8 】

(R) - 2 - (フルオロ - フェニル - メチル) - ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボン酸ジ tert - ブチルエステル [A 0 4 2] の合成

0 の CHCl₃ (3 ml) 中の (R) - 2 - (ヒドロキシ - フェニル - メチル) - ピペラジン - 1 , 4 - ジカルボン酸ジ tert - ブチルエステル [A 0 4 1] (210 mg、0.535 mmol) の攪拌した溶液に、(ジエチルアミノ)サルファートリフルオリド (330 μl、2.68 mmol) を加えた。2時間後、反応混合物を氷を用いてクエンチし、NaHCO₃ を用いて塩基性化 (pH 8 に) し、次いで生成物を DCM に抽出し、これを蒸発させて無色の油を得た。精製をカラムクロマトグラフィ (0～50% EtOAc：シクロヘキサン) によって達成して、標記化合物 [A 0 4 2] を白色の固体として得た (85 mg、40%)。

¹H-NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.34 (5H, m, br), 5.53 (1H, d, br), 4.38-3.84 (4H, m, br), 3.08-2.84 (3H, m, br), 1.49 (9H, s, br), 1.25 (9H, s, br); LCMS method: 1, RT:3.68 min, MI 295.21 [M+H]

【 0 9 0 9 】

(R) - 2 - (フルオロ - フェニル - メチル) - ピペラジン [A 0 3 6] の合成

10

20

30

40

50

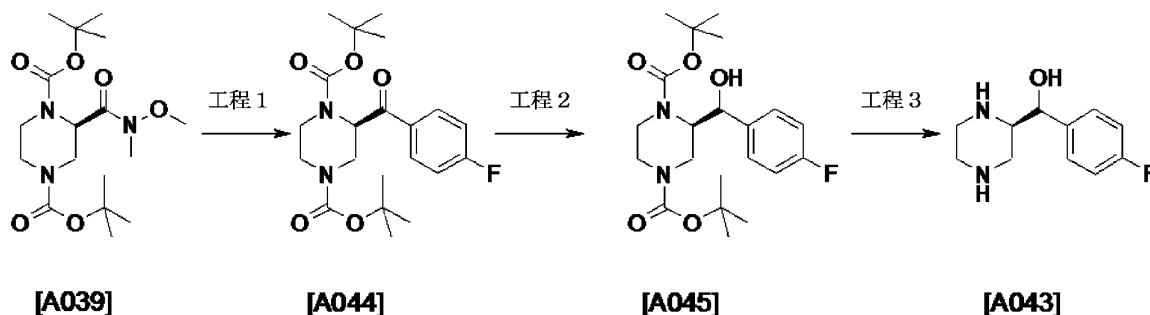
(R)-2-(フルオロ-フェニル-メチル)-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A042] (85 mg, 0.215 mmol) を 4 N HCl : ジオキサン (2 ml) 中で撹拌した。2 時間後、溶液を MeOH に溶解し、SCX カートリッジに装填し MeOH、続いて 2 N NH₃ : MeOH で洗浄した。蒸発によって黄色ゴムとして標記化合物 [A036] を得た (35 mg, 83%)。

¹H-NMR (1H, 300MHz, d4-MeOH): 7.49-7.43 (5H, m), 5.25 (1H, d), 3.85 (1H, dd), 3.79-3.726 (1H, m), 3.20-3.14 (2H, m), 3.00-2.82 (3H, m).

【0910】

(4-フルオロ-フェニル)-(R)-ピペラジン-2-イル-メタノール [A043] の合成

【化44】



【0911】

(R)-2-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A044] の合成

THF (24 ml) 中の (R)-2-(メトキシ-メチル-カルバモイル)-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A043] (1.15 g, 3.08 mmol) の撹拌した溶液に 4-フルオロフェニルマグネシウムブロミド溶液 (Et₂O 中 2.0 M, 7.7 ml, 15.4 mmol) を加え、反応混合物を室温に温めた。4 時間撹拌して、反応物をクエンチ (1 N NaOH) し、溶媒を真空内で除去した。残留物を DCM とロシエル塩 (10% 水溶液) 間で分配した。有機相を分離し、DCM を用いて水相を再抽出した。合わせた有機物の蒸発、続いてカラムクロマトグラフィ (0~50% EtOAc : シクロヘキサン) による精製によって、薄黄色の油として標記化合物 [A044] を得た (800 mg, 64%)。

¹H-NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.94 (2H, s, br), 7.15 (2H, s, br), 5.47 (1H, m, br), 4.48-4.32 (1H, m, br), 4.07-4.03 (1H, m, br), 3.91-3.76 (1H, m, br), 3.61-3.51 (1H, m, br), 3.43-3.31 (1H, m, br), 3.18-3.24 (1H, m, br), 1.56-1.17 (18H, m, br); LCMS method: 1, RT:3.79 min, MI 409.32 [M+H]

【0912】

(R)-2-[(4-フルオロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A045] の合成

MeOH (8 ml) 中の (R)-2-(4-フルオロ-ベンゾイル)-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジtert-ブチルエステル [A044] (520 mg, 1.28 mmol) の撹拌した溶液に、水素化ホウ素ナトリウムを 0 で加え、反応混合物を室温に温めた。2 時間後、反応混合物を EtOAc と水間で分配し、有機相を分離し真空内で濃縮して薄黄色の油を得た。カラムクロマトグラフィ (0~50% EtOAc : シクロヘキサン) による精製によって、白色の結晶性固体として標記化合物 [A045] を得た (330 mg, 63%)。

¹H-NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 7.41-7.08 (5H, m), 4.74 (1H, m), 4.27-3.93 (3H, m), 3.64 (1H, m), 3.23-2.84 (1H, m), 1.45 (18H, m), 1.18 (1H, s, br).

【0913】

(4-フルオロ-フェニル)-(R)-ピペラジン-2-イル-メタノール [A043] の合成

10

20

30

40

50

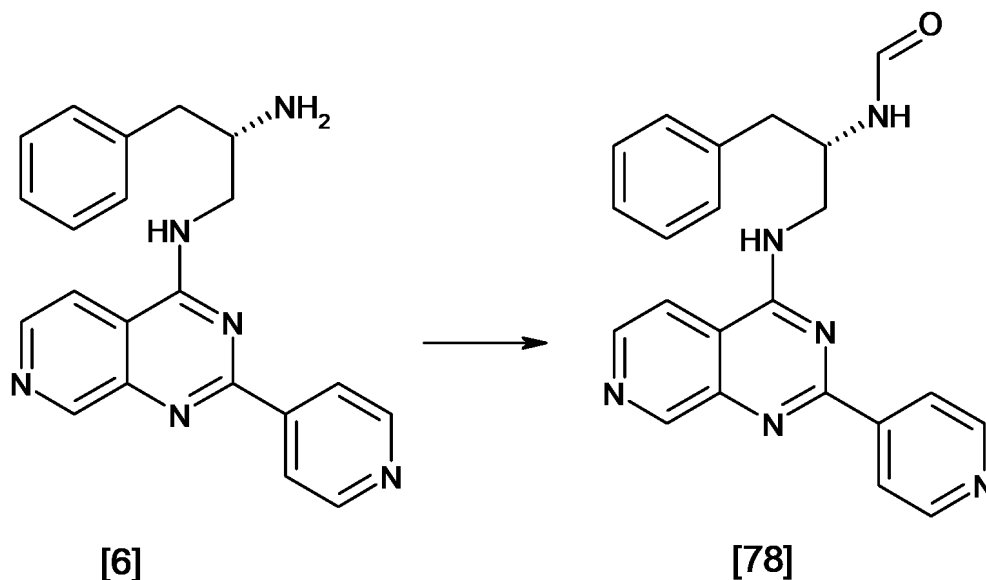
】の合成

(R)-2-[(4-フルオロ-フェニル)-ヒドロキシ-メチル]-ピペラジン-1,4-ジカルボン酸ジ-tert-ブチルエステル[A045](330mg、0.808mmol)を、4N HCl:ジオキサン(2ml)中で攪拌した。2時間後、溶液をMeOHに溶解し、SCXカートリッジに装填し、MeOH、続いて2N NH₃:MeOHで洗浄した。蒸発によって黄色のゴムとして標記化合物[A043]を得た。これをさらに精製することなく使用した(170mg、100%)。

【0914】

N-[(S)-1-ベンジル-2-(2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-ホルムアミド[78]の合成
【化45】

10



20

【0915】

(S)-3-フェニル-N¹-(2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-プロパン-1,2-ジアミン[6](70mg、0.21mmol)およびギ酸エチル(1.5mL、18.6mmol)の混合物をマイクロ波中で1時間100℃で加熱した。反応混合物を真空下に濃縮し、メタノールに再溶解し、次いで、メタノールで調整したSCX-2カートリッジ(5g)に装填した。カートリッジをメタノール(カラム2倍量)で洗浄し、次いで、メタノール中の2N NH₃(カラム2倍量)を用いて溶離した。アンモニア洗浄液を蒸発させて標記化合物[78]を得た。LCMS法: 1、RT: 3.87分、MI 385[M+H]

30

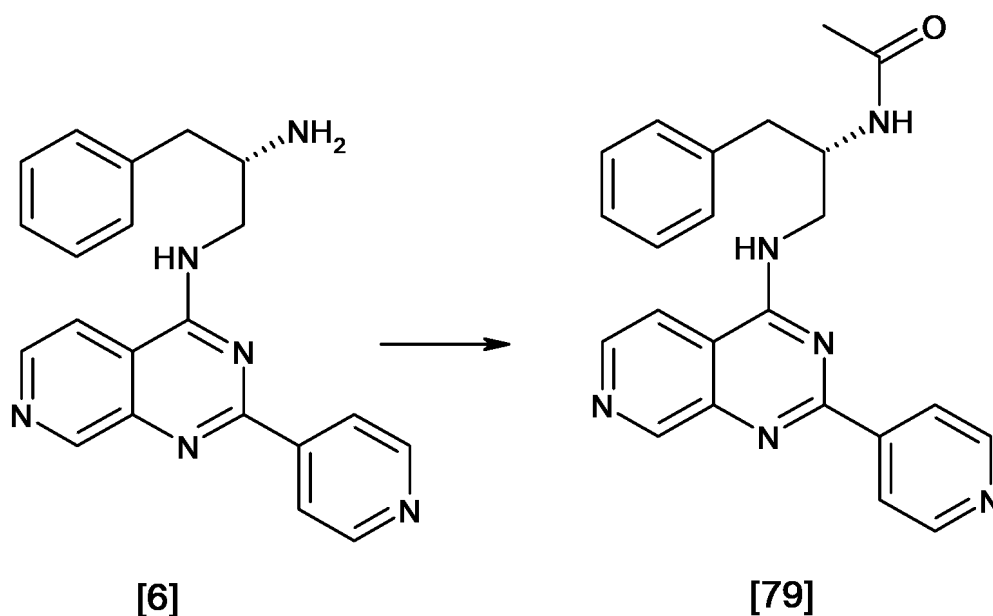
NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.17 (1H, s), 8.90-8.87 (1H, br t), 8.73 (2H, d), 8.63 (1H, d), 8.25 (2H, dd), 8.14 (1H, d), 8.04 (1H, br d), 7.97 (1H, br s), 7.32-7.20 (5H, m), 4.55-4.46 (1H, m), 3.98-3.90 (1H, m), 3.70-3.62 (1H, m), 3.00-2.93 (1H, dd), 2.85-2.77 (1H, dd)

40

【0916】

N-[(S)-1-ベンジル-2-(2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-アセトアミド[79]の合成

【化46】



10

【0917】

室温の(S)-3-フェニル-N¹-(2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-プロパン-1,2-ジアミン[6](70mg、0.21mmol)、DIPEA(73μl、0.42mmol)および無水DCM(5mL)の攪拌した溶液に無水酢酸(29μl、0.31mmol)を加えた。反応混合物を真空下に濃縮し、次いでギ酸(2滴)を加えたメタノールに再溶解し、メタノールで調整したSCX-2カートリッジ(5g)に装填した。カートリッジをメタノール(2CV)で洗浄し、次いで、メタノール中の2N NH₃(2CV)を用いて溶離した。アンモニア洗浄液を蒸発させて標記化合物[79]を得た。LCMS法: 1、RT: 3.92分、MI 399[M+H]

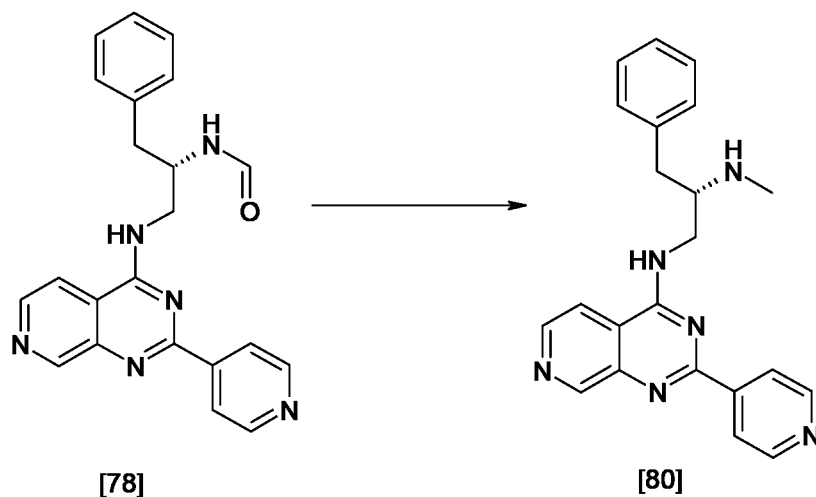
20

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.17 (1H, s), 8.85 (1H, br t), 8.72 (2H, dd), 8.63 (1H, d), 7.85 (1H, dd), 7.30-7.17 (5H, m), 4.43-4.33 (1H, m), 4.01-3.92 (1H, m), 3.63-3.55 (1H, m), 2.90 (1H, dd), 2.80 (1H, dd), 1.70 (3H, s)

30

【0918】

メチル[(2S)-1-フェニル-3-{[2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]アミノ}プロパン-2-イル]アミン[80]の合成【化47】



40

50

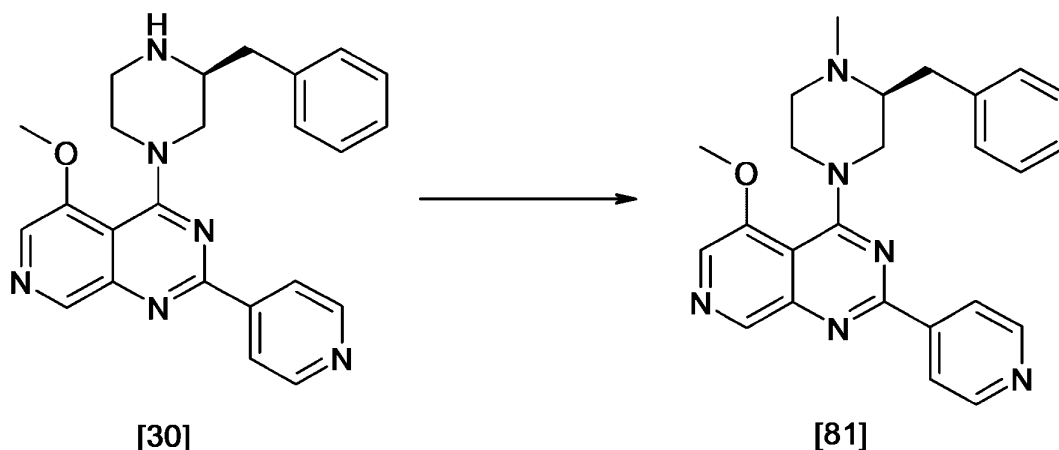
【0919】

無水THF (2.5 mL) 中の水素化リチウムアルミニウム (19 mg、0.5 mmol) の攪拌した懸濁液を0℃に冷やした。THF (2.5 mL) 中のN-[(S)-1-ベンジル-2-(2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-ホルムアミド[78] (40 mg、0.1 mmol) を5分にわたって加えた。反応混合物を室温に温め、18時間攪拌した。水素化リチウムアルミニウムのさらに一部 (10.5 mg、0.28 mmol) を反応混合物に加え、攪拌を室温で18時間継続した。水素化リチウムアルミニウムの別の部分 (30 mg、0.79 mmol) を反応混合物に加え、攪拌を室温でさらに18時間継続した。この処置を、第2のバッチのN-[(S)-1-ベンジル-2-(2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-ホルムアミド[78] (40 mg、0.234 mmol) について繰り返し、粗反応混合物を合わせ、エーテル (20 mL) で希釈し、0℃に冷却し、もう一度水 (およそ150 μL)、NaOH (およそ300 μLの2 M溶液) および水 (およそ300 μLの2 M溶液) の滴下によってクエンチした。MgSO₄ を加え、混合物を濾過し、回転式蒸発によって濃縮した。粗残留物を分取HPLCによって精製した (方法A)。好適な分画を合わせ、溶媒を蒸発させ、残留物をMeODに溶解し、結果として不純物が沈殿し、これを濾過によって除去して標記化合物[80]を得た (2.5 mg)。LCMS法: 1、RT: 2.39分、MI 371 [M+H]。

¹H NMR (1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.13 (1H, s), 8.64 - 8.62 (2H, m), 8.54 (1H, d), 8.21 - 8.19 (2H, m), 7.99 (1H, d), 7.32 - 7.21 (5H, m), 3.97 - 3.91 (1H, m), 3.78 - 3.71 (1H, m), 3.29 - 3.22 (1H, m), 3.05 - 2.99 (1H, m), 2.77 - 2.70 (1H, m).

【0920】

(2S)-2-ベンジル-4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-1-メチルピペラジン; ギ酸[81]の合成【化48】



【0921】

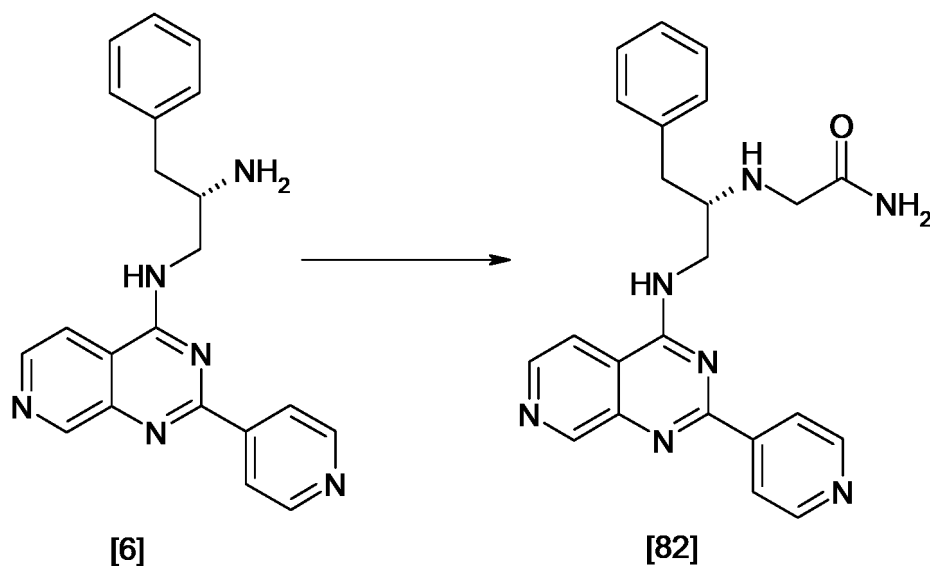
CH₂Cl₂ (2 mL) 中の4-((S)-3-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン[30]の攪拌した溶液を調製した。パラホルムアルデヒド (55 mg)、酢酸 (6 mL、0.121 mmol) およびCNBH₃ (2 mmol/g 装填したMpCNBH₃ 180 mg、0.360 mmol) を加え、反応物を室温で終夜振盪した。樹脂を濾別し、生成物をCSXカートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、メタノール中のアンモニアを用いて溶離した。アンモニア分画を濃縮し、次いで残留物を分取LCMSによって精製した。好適な分画を合わせ濃縮して標記化合物[81]を得た。LCMS法: 1、RT: 2.74分、MI 427.22 [M+H]

¹H NMR (1H, 300MHz, CDCl₃) 8.95 (s, 1H), 8.73 - 8.71 (d, 2H), 8.29 (s, 1H), 8.13 - 8.11 (d, 2H), 8.06 (s, 1H), 7.37 - 7.35 (m, 3H), 7.22 - 7.19 (m, 2H), 4.28

(d, 1H), 4.07 (d, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.72 - 3.63 (m, 1H), 3.34 (dd, 1H), 3.23 - 3.15 (m, 2H), 2.76 - 2.69 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.60 - 2.51 (m, 2H).

【0922】

2 - { [(2 S) - 1 - フェニル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 2 - イル] アミノ } アセトアミド [82] の合成
【化49】



10

20

【0923】

DMF (5 mL) 中の N - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン [6] (100 mg、0.28 mmol)、2 - プロモアセトアミド (38.5 mg、0.28 mmol)、および炭酸カリウム (77.5 mg、0.56 mmol) の混合物を室温で3日間撹拌した。2 - プロモアセトアミドのさらに一部 (38.5 mg、0.28 mmol) を加え、反応混合物をさらに24時間撹拌した。溶媒を回転式蒸発によって除去し、残留物をメタノール (2 mL) に溶解し、濾過し、次いで、分取 HPLC によって精製した (方法 B)。好適な分画を合わせ、蒸発させ、ジエチルエーテルを用いて研和し、真空オーブン中で乾燥して標記化合物 [82] を得た。LCMS法：1、RT：4.49分、MI 414 [M + H]

30

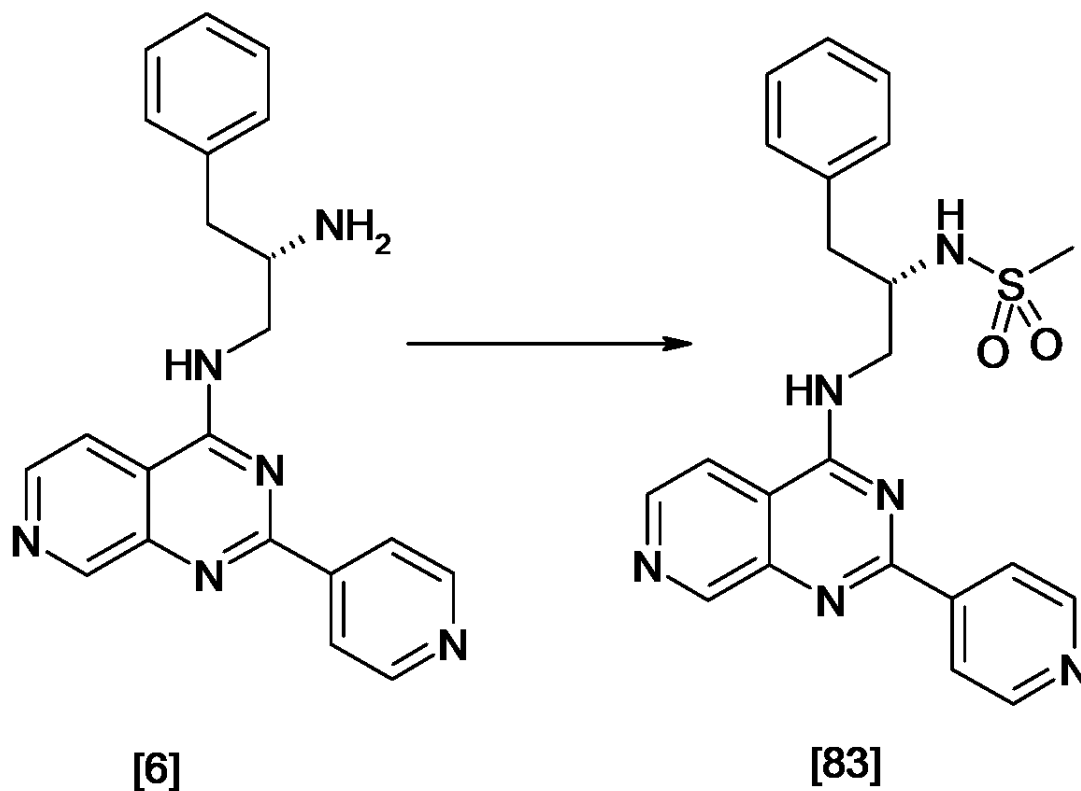
¹H NMR (1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.16 (1H, s), 9.00 (1H, br m), 8.72 - 8.70 (2H, m), 8.64 - 8.62 (1H, m), 8.23 - 8.21 (1H, m), 8.10 - 8.08 (2H, m), 7.32 - 7.26 (5H, m), 7.03 (1H, br s), 3.89 - 3.81 (1H, m), 3.53 - 3.45 (1H, m).

【0924】

N - (1 - フェニル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 2 - イル) メタンスルホンアミド [83] の合成

40

【化50】



10

20

【0925】

室温の CH_2Cl_2 (10 mL) 中の N - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン [6] (100 mg、0.28 mmol) および DIPEA (98 mL、0.56 mmol) の溶液にメタンスルホニルクロリド (22 mL、0.28 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 30 分間攪拌し、水を用いて希釈し、有機相を分離し、 MgSO_4 で乾燥し、カラムクロマトグラフィによってシリカで精製し、0 ~ 10 % メタノールを含有する CH_2Cl_2 で溶離した。好適な分画を合わせ濃縮して標記化合物 [83] を得た。LCMS 法 : 1、RT : 4.04 分、MI 435 [M + H]

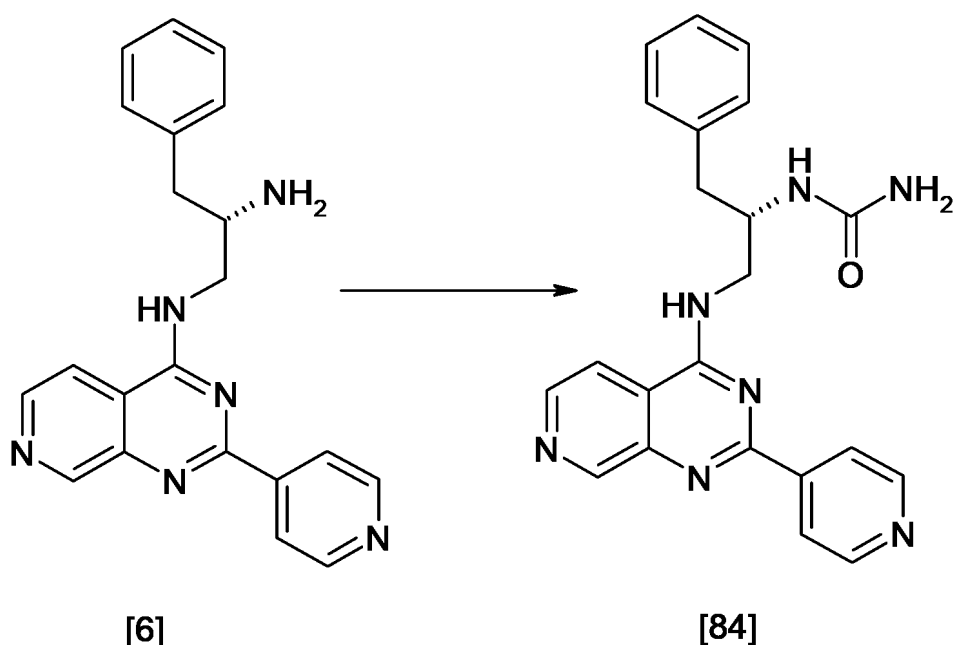
30

$^1\text{H NMR}$ (1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.18 (1H, s), 8.92 (1H, br t), 8.73 - 8.71 (2H, m), 8.65 (1H, d), 8.22 - 8.20 (2H, m), 8.16 (1H, d), 7.39 (1H, br s), 7.33 - 7.31 (4H, m), 7.30 - 7.24 (1H, m), 3.93 - 3.88 (2H, m), 3.69 - 3.61 (1H, m), 2.99 - 2.92 (1H, m), 2.83 - 2.76 (1H, m), 2.35 (3H, s).

【0926】

(1 - フェニル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 2 - イル) 尿素 [84] の合成

【化 5 1】



10

20

【 0 9 2 7 】

水 (4 m L) 中の N - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン [6] (1 0 0 m g 、 0 . 2 8 m m o l) 、 シアン酸カリウム (2 2 7 m g 、 2 . 8 m m o l) 、 および酢酸 (4 m L) の混合物を 3 時間 5 0 ° で攪拌した。シアン酸カリウムのさらに一部 (2 2 7 m g 、 2 . 8 m m o l) を加え、反応混合物を封管中でマイクロ波中、 1 0 0 ° で 3 0 分間加熱した。反応混合物を真空下に濃縮し、次いで、酢酸エチルと水間で分配した。目標物質は、分液漏斗の内側面で部分的に沈殿することがわかった。この固体を収集し、有機層と合わせ、これを蒸発させ、次いで、 D M S O / メタノール (1 m L) に溶解すると、目標物質は沈殿し始め、水 (2 m L) を加え、固体を濾過によって収集し、次いで、真空オーブンで乾燥して標記化合物 [8 4] を得た。 L C M S 法 : 1 、 R T : 4 . 5 4 分、 M I 3 9 8 [M + H]

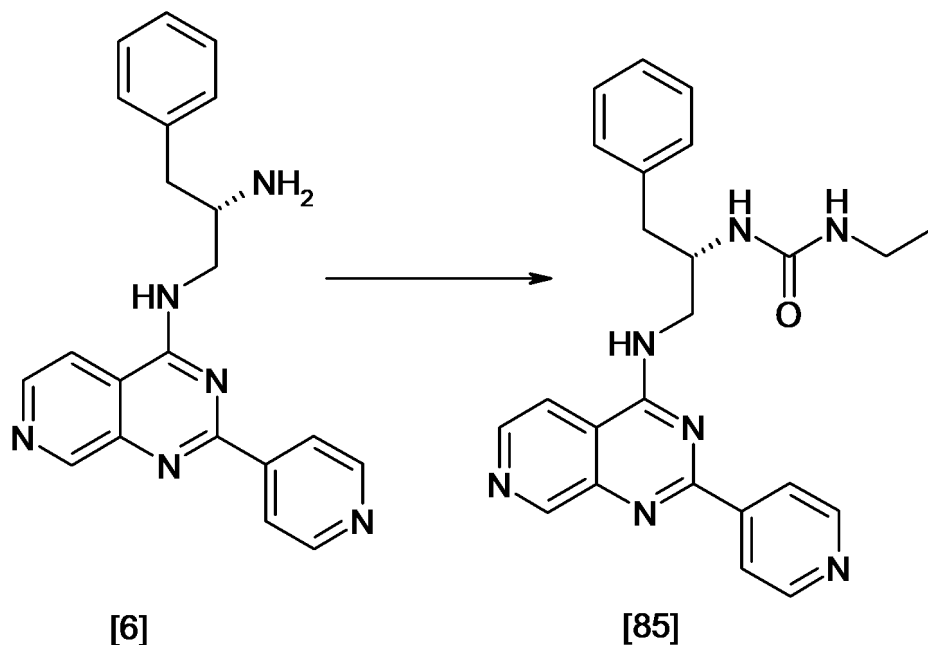
30

¹H NMR (1 H , 3 0 0 M H z , d 6 - d m s o) 9 . 1 8 (1 H , s) , 8 . 9 9 (1 H , b r t) , 8 . 7 4 - 8 . 7 2 (2 H , m) , 8 . 6 4 (1 H , d) , 8 . 2 8 - 8 . 2 5 (2 H , m) , 8 . 1 2 (1 H , d) , 7 . 3 2 - 7 . 1 9 (5 H , m) , 6 . 0 5 (1 H , d) , 5 . 4 8 (2 H , s) , 4 . 2 9 - 4 . 2 3 (1 H , m) , 3 . 8 8 - 3 . 8 0 (1 H , m) , 3 . 6 9 - 3 . 6 0 (1 H , m) , 2 . 9 4 - 2 . 8 8 (1 H , m) , 2 . 8 3 - 2 . 7 6 (1 H , m) .

【 0 9 2 8 】

3 - エチル - 1 - (1 - フェニル - 3 - { [2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] アミノ } プロパン - 2 - イル) 尿素 [8 5] の合成

【化52】



10

【0929】

CH₂Cl₂ (5 mL) 中の N - [(2 S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル] - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - アミン [6] (100 mg、0.28 mmol) および エチルイソシアナート (19 mg、0.27 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。反応混合物を回転式蒸発によって濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィによってシリカで精製し、0 ~ 10 % の MeOH を含有する CH₂Cl₂ を用いて溶離した。好適な分画を合わせ、蒸発させ、残留物をジエチルエーテルを用いて研和し、次いで、真空オーブンで乾燥して標記化合物 [85] を得た。LCMS 法 : 1、RT : 4.20 分、MI 428 [M + H]

20

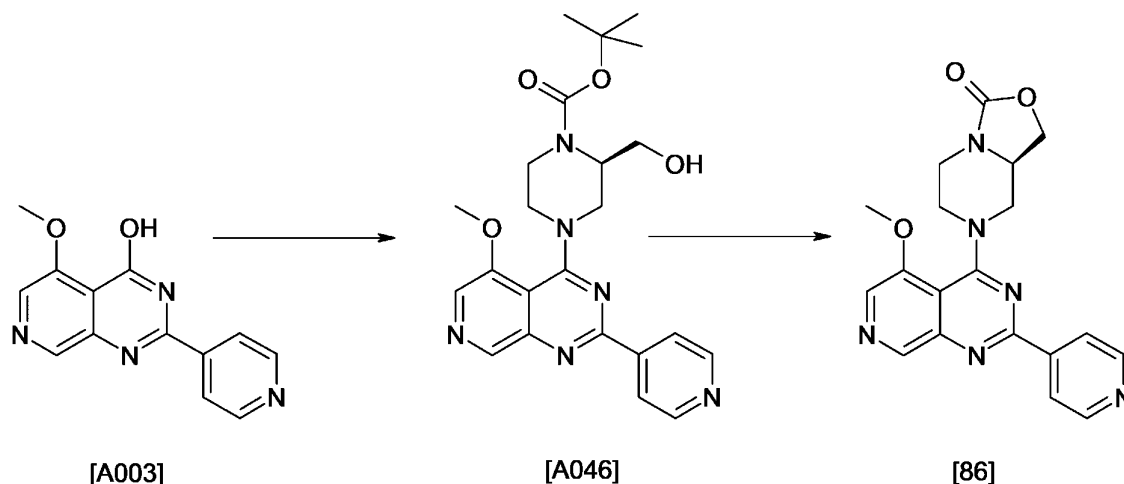
¹H NMR (1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.17 (1H, s), 8.94 (1H, br t), 8.74 - 8.72 (2H, m), 8.64 (1H, d), 8.28 - 8.24 (2H, m), 8.13 (1H, d), 7.32 - 7.20 (5H, m), 5.86 (1H, d), 5.79 (1H, t), 4.29 - 4.22 (1H, m), 3.90 - 3.83 (1H, m), 3.70 - 3.61 (1H, m), 2.94 - 2.77 (2H, m), 0.84 (3H, t).

30

【0930】

(3 a R) - 5 - [5 - メトキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ヘキサヒドロ - 1 H - [1 , 3] オキサゾロ [3 , 4 - a] ピペラジン - 1 - オン [86] の合成

【化53】



10

【0931】

(R)-2-ベンジル-4-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A046]

DMA(93mL)中の2-ピリジン-4-イル-ピリド[2,3-d]ピリミジン-4-オール [A003] (0.2g、0.78mmol)の溶液に2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド(0.26g、0.86mmol)、Et₃N(0.22mL、1.57mmol)およびDMAP(10mg)を連続的に加えた。混合物を室温で2時間攪拌し、(R)-2-ヒドロキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(0.2g、0.94mmol)を加えた。反応物を終夜攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。生成物をフラッシュクロマトグラフィによって0から8%のMeOH/DCMを使用して精製して標記化合物 [A046] を得た(0.14g、39%の収率)。LCMS法: 1、RT: 4.41分、MI 453.27 [M+H];

20

【0932】

(3aR)-5-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ヘキサヒドロ-1H-[1,3]オキサゾロ[3,4-a]ピペラジン-1-オン [86]

CH₂Cl₂中の(R)-2-ヒドロキシメチル-4-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A046] (20mg、0.044mmol)の溶液を、CH₂Cl₂(3mL)中のDAST(11mL、0.088mmol)の攪拌した溶液に0で滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、終夜攪拌した。水性NaHCO₃を加え、有機相を分離し、SCXカートリッジに装填し、MeOHで洗浄し、メタノール中のアンモニアを用いて溶離した。生成物を分取HPLCによって精製した(方法A)。好適な分画を合わせ濃縮して標記化合物 [86] を得た。LCMS法: 1、RT: 2.95

30

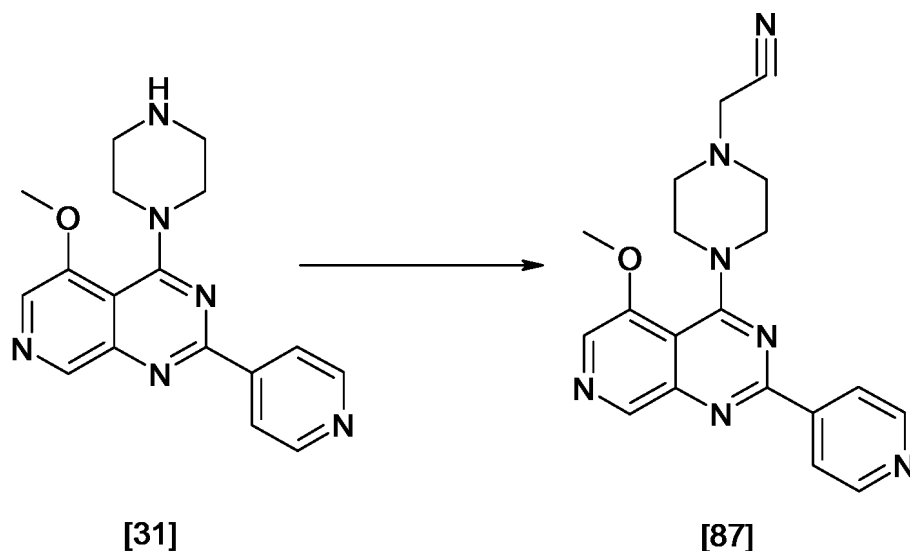
40

分、MI 379 [M+H]
¹H, NMR (1H, 300MHz, CDCl₃): 9.03 (s, 1H), 8.60 (d, 2H), 8.29 (d, 2H), 8.24 (s, 1H), 4.50 (m, 2H), 4.18 (d, 1H), 4.09 (m, 4H), 3.97 (dd, 1H), 3.31 (td, 1H), 3.16 (td, 1H), 3.10 (dd, 1H).

【0933】

実施例 [87]: 2-{4-[5-メトキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-イル}アセトニトリル [87] の合成

【化54】



10

【0934】

DMA (2 mL) 中の 1 - [5 - メトキシ - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン [31] (90 mg、0.28 mmol) および NEt_3 (78 mL、0.56 mmol) の攪拌した混合物に、クロロアセトニトリル (26 mL、0.42 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。粗反応混合物を水を用いて希釈し、 CH_2Cl_2 (2 x 5 mL) を用いて抽出し、有機抽出物を合わせ、飽和 NaHCO_3 (2 x 10 mL)、ブライン (10 mL) で洗浄し、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し蒸発させて褐色の油を得た。これを SXC-2 イオン交換 (1 g) によって精製して薄い黄色の固体として標記化合物 [87] を得た (0.085 g、90% の収率)。LCMS 法：1、RT：4.90 分、MI 362 [M + H]

20

$^1\text{H NMR}$ (1H, 300MHz, CDCl_3) : 9.02 (1H, s), 8.97 - 8.77 (2H, m), 8.36 - 8.34 (2H, m), 8.22 (s, 1H), 4.11 (3H, s), 3.81 (4H, br t), 3.65 (2H, s), 2.83 (4H, br t)

30

【0935】

一般式 [F - 008b] の 2 - 置換 - ピペラジン誘導体の一般的合成 スキーム A 2

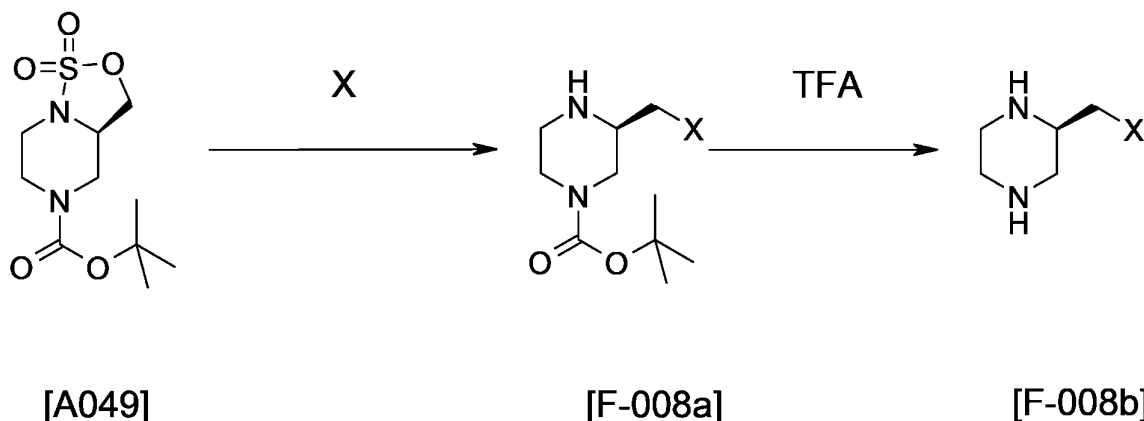
一般式 [F - 008b] の 2 - 置換ピペラジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMF など) 中の強塩基 (水素化ナトリウムまたはシアン化カリウムなど) の存在下で、(R) - 1, 1 - ジオキソ - テトラヒドロ - 2 - オキサ - 1⁶ - チア - 5, 7a - ジアザ - インデン - 5 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A049] をフェノールと反応させて一般式 [F - 008a] の 2 - 置換ピペラジン誘導体を得ることによって調製した。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリース樹脂による精製による反応の後処理の後、クロマトグラフィで精製した。一般式 [F - 008a] の N - Boc 誘導体を、溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中の強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H_2SO_4 など) を含む酸性条件下に脱保護し、粗反応生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィまたは逆相分取 HPLC によって精製して一般式 [F - 008b] の 2 - 置換 - ピペラジン誘導体を得た。

40

【0936】

スキーム A 2

【化55】

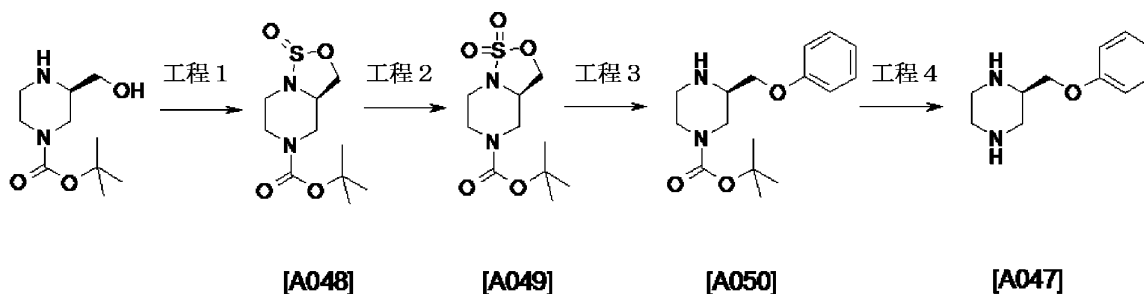


10

【0937】

(R)-2-フェノキシメチル-ピペラジン [A047] の合成

【化56】



20

【0938】

(R)-1-オキソ-テトラヒドロ-2-オキサ-1,4-チア-5,7a-ジアザ-インデン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A048]

CH₂Cl₂ (330 mL) 中の (R)-3-ヒドロキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (5.00 g、23.118 mmol) の溶液を調製し、0 に冷却した。イミダゾール (6.295 g、92.472 mmol) およびトリエチルアミン (7.06 mL、50.860 mmol) を加え、続いて CH₂Cl₂ (20 mL) 中の溶液として塩化チオニル (1.94 mL、26.586 mmol) を 20 分にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温温め (水浴は除去せず)、反応混合物を室温で 3 日間攪拌した。反応混合物を水 (250 mL) を用いて希釈し、有機相を分離した。水相を CH₂Cl₂ (3 × 50 mL) を用いて抽出し、合わせた有機部分を MgSO₄ で乾燥し、濾過し回転式蒸発によって濃縮した。残留物をクロマトグラフィによってシリカで精製し、0 ~ 50% の EtOAc を含有するシクロヘキサンを用いて溶離した。好適な分画を合わせ、濃縮して薄い黄色の油として標記化合物 [A048] (5.196 g、86%) を得、これは静置すると固化した。

30

¹H NMR (1H, 400MHz, d6-dmsO) 4.81 (1H, dd), 4.58 (1H, dd), 4.44 (1H, dd), 4.28 (1H, br d), 4.12 (1H, br d), 4.02 (1H, br d), 3.93 - 3.87 (2H, m), 3.67 - 3.56 (2H, m), 3.46 - 3.34 (2H, m), 3.14 - 3.06 (1H, d), 3.01 - 2.69 (4H, br m), 2.55 (1H, dt), 1.42 (s, 9H), 1.41 (s, 9H).

40

【0939】

(R)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2-オキサ-1,6-チア-5,7a-ジアザ-インデン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A049]

無水 MeCN (25 mL) 中の (R)-1-オキソ-テトラヒドロ-2-オキサ-1,4-チア-5,7a-ジアザ-インデン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A048] (2.99 g、11.409 mmol) の攪拌した溶液を、窒素下に調製し、0 に冷却した。(メタ)過ヨウ素酸ナトリウム (2.464 g、11.523 mmol)

50

、続いて塩化ルテニウム(III)水和物(24 mg、0.114 mmol)(反応混合物は褐色になる)および水(25 mL)を加えた。反応混合物を10分間0 で攪拌し、次いで、氷浴から取り出し室温で10分間攪拌した。TLCは、新しい、少しより極性のスポットへの完全転換を示す。反応混合物を飽和NaHCO₃(水溶性)(100 mL)で希釈し、CH₂Cl₂(3×40 mL)を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し、回転式蒸発によって濃縮した。残留物をクロマトグラフィによってシリカで精製し、0~50%のEtOAcを含有するシクロヘキサンを用いて溶離して薄い黄色の固体として標記化合物[A049](1.72 g、54%)を得た。

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 4.63 (1H, dd,), 4.25 - 4.07 (3H, overlapping t and broad m), 3.67 - 3.61 (1H, m), 3.45 (1H, br. d, J = 11.2 Hz), 3.13 (1H, br. s), 2.98 - 2.94 (2H, br. m), 1.47 (9H, s).

10

【0940】

(R)-3-フェノキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[A050]

無水DMF(5 mL)中の(R)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2-オキサ-1,6-チア-5,7a-ジアザ-インデン-5-カルボン酸tert-ブチルエステル[A049](200 mg、0.719 mmol)の溶液を窒素下に調製した。ナトリウムフェノレート(88 mg、0.754 mmol)を加え、反応混合物を50 に終夜加熱した。ナトリウムフェノレートのさらに0.25当量を加え、さらに5時間加熱を続けた。反応混合物を室温に冷却し、2M HCl(水性)2 mLを加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を10 gのSCXカートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、MeOH中の7Nアンモニアを用いて溶離した。アンモニア分画を合わせて減圧下で濃縮した。残留物をクロマトグラフィによってシリカで精製し、0~10%のMeOHを含有するCH₂Cl₂を用いて溶離した。好適な分画を合わせ、濃縮して標記化合物を無色の油として得た[A00?](75 mg、36%)。LCMS法: 1、RT: 2.85分、MI 293 [M+H]

20

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 7.31 - 7.24 (2H, m), 6.97 (1H, t), 6.91 (2H, d), 4.05 (1H, br s), 3.97 - 3.95 (2H, m), 3.88 - 3.85 (1H, m), 3.09 (1H, br s), 3.04 - 3.01 (1H, br m), 2.96 - 2.91 (1H, br m), 2.83 - 2.74 (1H, br m), 2.74 (1H, br s), 2.14 (1H, br s) 1.48 (9H, s).

30

【0941】

(R)-2-フェノキシメチル-ピペラジン[A047]

無水ジオキサン(1 mL)中の(R)-3-フェノキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[A050](98 mg、0.332 mmol)の溶液を調製し、ジオキサン(5 mL)中の4M HClを加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。反応混合物を回転式蒸発によって濃縮して薄いピンク色の固体を得た。生成物をMeOHに溶解し、SCXカートリッジに装填し、MeOHで洗浄し、MeOH中の7Nアンモニアを用いて溶離した。アンモニア分画を回転式蒸発によって濃縮して色の薄い油として標記化合物[A047](58 mg、91%)を得、これは静置すると結晶化した。LCMS法: 1、RT: 0.56分、MI 193 [M+H]

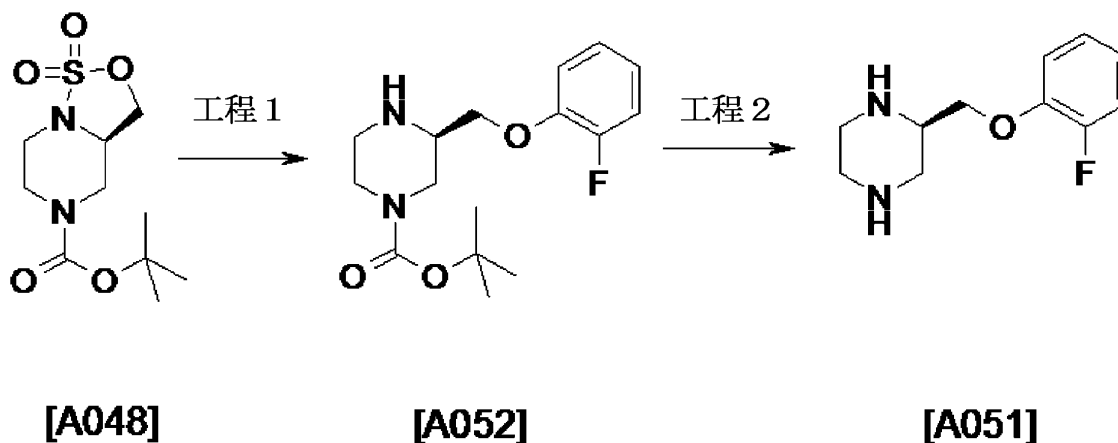
40

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 7.30 - 7.27 (2H, m), 6.97 - 6.94 (1H, m), 6.91 - 6.90 (2H, m), 3.92 - 3.90 (1H, m), 3.83 - 3.83 (1H, m), 3.17 - 3.12 (1H, m), 3.07 - 3.03 (2H, m), 2.99 - 2.96 (1H, m), 2.92 - 2.87 (1H, m), 2.84 - 2.79 (1H, m) 2.63 (1H, dd).

【0942】

(R)-2-(2-フルオロ-フェノキシメチル)-ピペラジンの合成[A051]

【化57】



10

【0943】

(R)-3-(2-フルオロ-フェノキシメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A052]

無水DMF (5 mL) 中の水素化ナトリウム (69 mg、1.726 mmol) の懸濁液を調製し2-フルオロフェノール (0.15 mL、1.726 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、(R)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2-オキサ-1⁶-チア-5,7a-ジアザ-インデン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A051] (400 mg、1.438 mmol) を加えた。反応混合物を50℃に終夜加熱した。反応混合物を室温に冷却し、2 M HCl (水溶性) (1.4 mL、2.875 mmol) を加えた。反応混合物を室温で1.5時間攪拌した。反応混合物をSCXカートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、MeOH中の7 Nアンモニアを用いて溶離した。アンモニア分画を合わせ、回転式蒸発によって濃縮した。残留物をクロマトグラフィによってシリカで精製し、0~10%のMeOHを含有するCH₂Cl₂を用いて溶離した。好適な分画を合わせ、濃縮して無色の油として標記化合物 [A052] (318 mg、71%) を得た。LCMS法: 1、RT: 2.92分、MI 311 [M+H]

20

30

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 7.10 - 7.04 (2H, m), 6.99 - 6.91 (2H, m), 4.04 - 3.89 (4H, m and overlapping br s), 3.14 - 3.11 (1H, m), 3.03 (1H, br d), 2.96 (1H, br t), 2.83 - 2.79 (1H, m), 2.75 (1H, br s), 2.23 (1H, br s), 1.48 (9H, s).

【0944】

(R)-2-(2-フルオロ-フェノキシメチル)-ピペラジン [A051]

スキームA2に記載した処置に従って、(R)-3-(2-フルオロ-フェノキシメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A052] (310 mg、1.00 mmol) をジオキサン (2 mL) 中の4 MのHClを用いて処理し、薄黄色の油として標記化合物 [A051] (196 mg、93%) を得た。LCMS法: 1、RT: 0.75分、MI 211 [M+H]; LCMS法: 1 LCMS5、RT: 0.75分、MI: 211 [M+1]

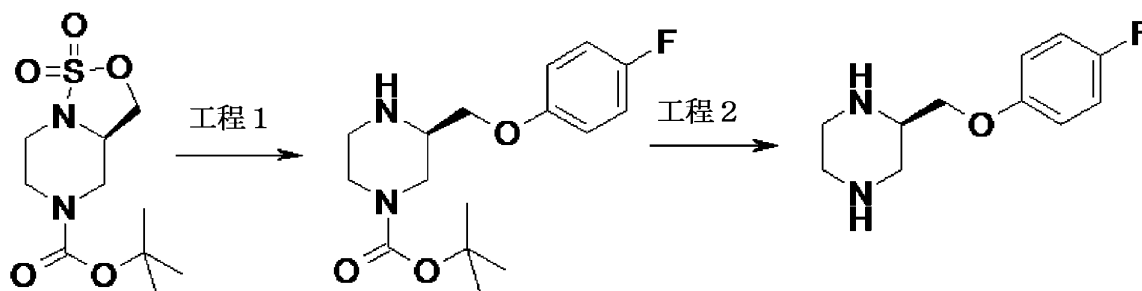
40

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 7.10 - 7.03 (2H, m), 6.98 - 6.89 (2H, m), 4.00 - 3.97 (1H, m), 3.91 - 3.88 (1H, m), 3.23 - 3.18 (1H, m), 3.08 - 3.03 (2H, m), 3.00 - 2.98 (1H, m), 2.94 - 2.89 (1H, m), 2.85 - 2.80 (1H, m), 2.66 - 2.61 (1H, m).

【0945】

(R)-2-(4-フルオロ-フェノキシメチル)-ピペラジン [A053] の合成

【化58】



10

[A048]

[A054]

[A053]

【0946】

(R)-3-(4-フルオロ-フェノキシメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A054]

スキームA2工程1に記載した処置に従って、(R)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2-オキサ-1⁶-チア-5,7a-ジアザ-インデン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A048] (400 mg、1.438 mmol) を4-フルオロフェノール (193 mg、1.726 mmol) と (反応させて無色の油として標記化合物 [A054] (100 mg、22%) を得た。LCMS法: 1、RT: 3.00分、MI 311 [M+H]

20

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 6.99 - 6.96 (2H, m), 6.85 - 6.83 (2H, m), 4.06 (1H, br s), 3.95 (1H, br s), 3.95 - 3.90 (1H, m), 3.84 - 3.80 (1H, m), 3.10 - 3.05 (1H, m), 3.03 (1H, br d), 2.93 (1H, br t), 2.83 - 2.78 (1H, m), 2.72 (1H, br s), 2.10 (1H, br s), 1.48 (9H, s).

【0947】

(R)-2-(4-フルオロ-フェノキシメチル)-ピペラジン [A053]

実施例スキームA2、工程4に記載した処置に従って、(R)-3-(4-フルオロ-フェノキシメチル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A054] (100 mg、0.322 mmol) をジオキサン (2 mL) 中の4M HClで処理して、無色の油として標記化合物 [A053] (68 mg、100%) を得、これは静置すると固化した。LCMS法: 1、RT: 0.59分、MI 211 [M+H]

30

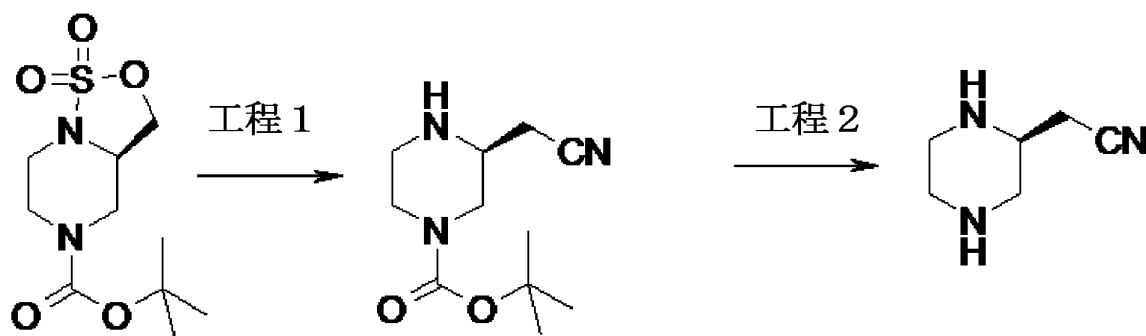
¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 6.99 - 6.95 (2H, m), 6.85 - 6.82 (2H, m), 3.88 - 3.86 (1H, m), 3.81 - 3.78 (1H, m), 3.15 - 3.10 (1H, m), 3.05 - 3.02 (2H, m), 2.98 - 2.96 (1H, m), 2.91 - 2.86 (1H, m), 2.83 - 2.78 (1H, m), 2.63 - 2.58 (1H, m).

【0948】

(S)-ピペラジン-2-イル-アセトニトリルの合成 [A055]

40

【化59】



10

[A048]

[A056]

[A055]

【0949】

(S)-3-シアノメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A056]

20

スキームA1、工程3に記載した処置に従って、(R)-1,1-ジオキソ-テトラヒドロ-2-オキサ-1⁶-チア-5,7a-ジアザ-インデン-5-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A048] (1.52g、5.46mmol) を KCN (356mg、5.46mmol) と反応させて、標記化合物 [A056] を得た (850mg、69%)。

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 3.95 (1H, br s), 3.84 (1H, br d), 3.03 - 2.92 (3H, m), 2.82 - 2.75 (1H, m), 2.70 (1H, br s), 2.51 - 2.41 (2H, m), 1.49 (9H, s). LC MS method: 1, RT:1.39 min, MI 226 [M+H].

【0950】

(S)-ピペラジン-2-イル-アセトニトリル [A055]

30

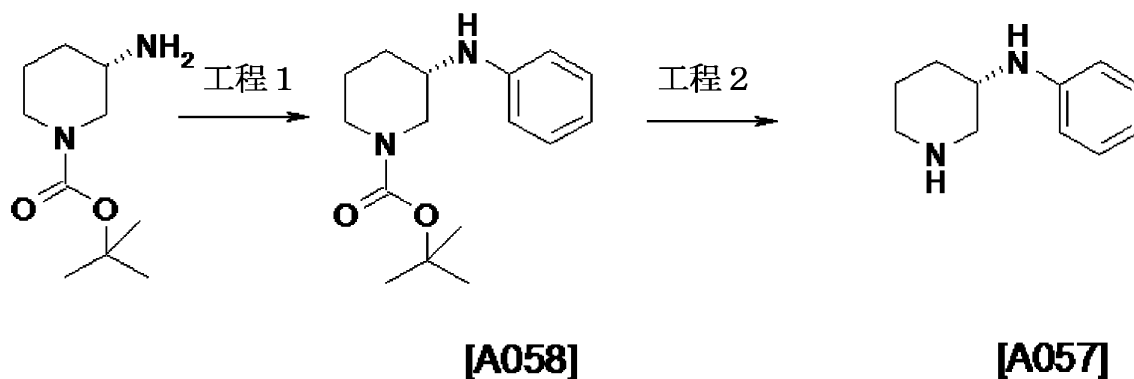
実施例スキームA2、工程4に記載した処置に従って、(S)-3-シアノメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A056] (800mg、3.55mmol) をジオキサン中の 4M HCl を用いて処理して薄いオレンジ色の固体として標記化合物 [A055] (434mg、98%) を得た。LCMS法: 1, RT: 0.49分、MI 126 [M+H]

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 3.06 - 2.99 (3H, m), 2.93 - 2.90 (1H, m), 2.87 - 2.82 (1H, m), 2.77 - 2.72 (1H, m), 2.56 - 2.51 (1H, m), 2.44 - 2.42 (2H, m).

【0951】

フェニル-(S)-ピペリジン-3-イル-アミン [A057] の合成

【化60】



10

【0952】

(S)-3-フェニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
[A058]

トルエン(5 mL)中の(S)-3-アミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(500 mg、2.497 mmol)、Pd2(dba)3(95 mg、0.104 mmol)および2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ピフェニル(61 mg、0.156 mmol)の溶液を窒素下に調製した。溶媒を脱気し、ナトリウム tert-ブトキシド(280 mg、2.912 mmol)、続いてプロモベンゼン(0.22 mL、2.080 mmol)を加えた。反応混合物を100℃に24時間加熱した。反応混合物を室温に冷却し、回転式蒸発によって濃縮した。残留物をシリカの詰め物に通して濾過し、CH₂Cl₂を用いて溶離した。溶離液を回転式蒸発によって濃縮した。粗残留物をクロマトグラフィによってシリカで精製し、5~50%のEtOAcを含有するシクロヘキサンを用いて溶離した。好適な分画を合わせ、濃縮して薄い黄色の油として標記化合物[A058](535 mg、78%)を得、これは静置すると固化した。LCMS法：1、RT：5.51分、MI 227[M+H]

20

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃) 7.20 - 7.17 (2H, m), 6.71 (1H, t), 6.64 (2H, d), 4.02 (1H, br s), 3.74 - 3.70 (1H, m), 3.63 (1H, br s), 3.39 (1H, br m), 3.09 (1H, br m), 2.89 (1H, br s), 2.02 - 1.99 (1H, m), 1.78 - 1.73 (1H, m), 1.59 - 1.51 (2H, m), 1.46 (9H, s).

30

【0953】

フェニル-(S)-ピペリジン-3-イル-アミン[A057]

スキームA2、工程4に記載した処置に従って、(S)-3-フェニルアミノ-ピペリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル[A058](138 mg、0.5 mmol)をジオキサン(2 mL)中の4-HClを用いて処理して薄い黄色の油として標記化合物[A057](85 mg、97%)を得た。LCMS法：1、RT：0.96分、MI 177[M+H]

【0954】

一般式[F-011]の8-置換-1-イル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体の一般的合成 スキームA3

一般式[F-010]の4-置換-8-クロロ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒(DMA、DMF、NMPなど)中、第三級アミンアルキルアミン塩基(Et₃N、DIPEAまたはNMMなど)および触媒量のDMA Pを用いて一般式[F-009]の8-クロロ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-オール誘導体を2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドと反応させることによって調製した。次いで、中間体6, 7-置換-(2, 4, 6-トリイソプロピル-ベンゼンスルホン酸)-8-クロロ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジニ-4-イルエステルを、極性非プロ

40

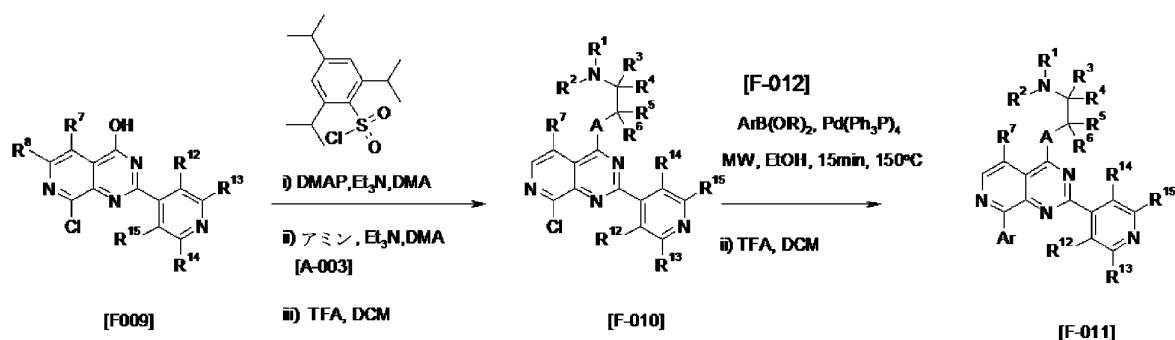
50

トン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下、周囲温度で一般式 [F-003] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取 HPLC によって精製した。一般式 [F-010] の 4-置換 8-クロロ-2-ピリジン-4-イル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン誘導体を、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で極性溶媒 (EtOH、THF、DMA またはジオキサン など) 中、一般式 [F-012] の適切なボロン酸またはボロン酸エステル、パラジウム触媒 (Pd(PPh₃)₄ または Pd(PPh₃)₂Cl₂ など)、塩基 (Et₃N、KOH、Na₂CO₃ または NaOH など) を利用するスズキ型反応において反応させた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、N-Boc 誘導体を、強酸 (TFA、TCA、メタンサルホン酸、HCl または H₂SO₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中、脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取 HPLC によって精製した。

【0955】

スキーム A3

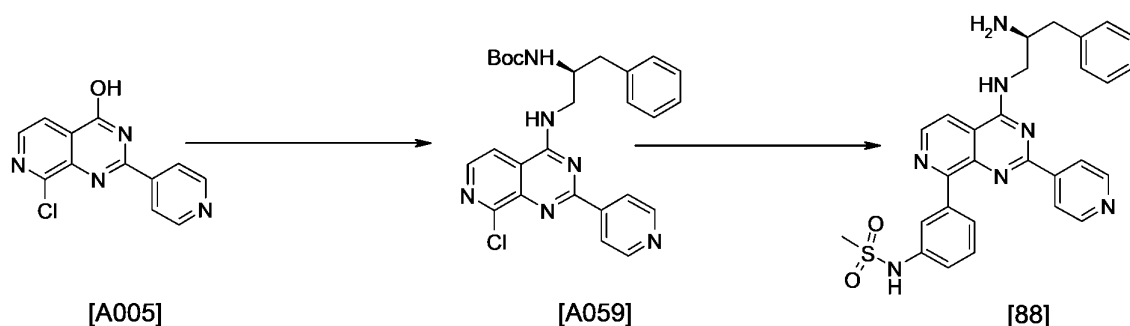
【化61】



【0956】

N- { 3 - [4 - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピルアミノ) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 8 - イル] - フェニル } - メタンサルホンアミド [88] の合成

【化62】



【0957】

[(S) - 1 - ベンジル - 2 - (8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - エチル] - カルバミン酸 tert - プチルエステル [A059]

DMA (15 mL) 中の 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [2 , 3 - d] ピリミジン - 4 - オール [A005] (1 g、3.8 mmol) の溶液に、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (1.3 g、4.25 mmol)、Et₃N (1.1 m

10

20

30

40

50

L、7.73 mmol) および DMAP (0.1 g) を連続的に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、((S)-2-アミノ-1-ベンジル-エチル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (1.16 g、4.64 mmol) を加えた。反応物を終夜攪拌し、溶媒を減圧下で除去し、粗混合物をフラッシュクロマトグラフィ (SP1 [溶離液: DCM/MeOH: 1/0 次いで 95/5 次いで 9/1]) によって精製して標記化合物を得た。LCMS 法: 1、RT: 5.76 分、MI 492 [M+H]

【0958】

N-{3-[4-((S)-2-アミノ-3-フェニル-プロピルアミノ)-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-8-イル]-フェニル}-メタンシルホンアミド [88]

マイクロ波バイアルに、[(S)-1-ベンジル-2-(8-クロロ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル [A059] (0.07 g、0.142 mmol)、3-(メタンシルホニルアミノ)フェニルボロン酸ピナコールエステル (0.06 g、0.2 mmol)、Pd(Ph₃P)₄ (0.017 g、0.014 mmol)、水性 K₃PO₄ (0.5 M、0.57 mL、0.28 mmol) および DMA (1 mL) を装入した。バイアルをマイクロ波照射下に加熱した (150、10 分)。溶媒を減圧下で除去した。粗物質をカラムクロマトグラフィ (溶離液: DCM/MeOH: 1:0 から 9/1) によって精製した。精製した化合物を、DCM (2 mL) 中で可溶化し、TFA (0.5 mL) を加えた。溶液を 3 時間攪拌し、次いで、SCX2 カラムに注ぎ、MeOH で洗浄し、
20
そうして、予想される生成物を溶液 MeOH/NH₃ (2 M) を使用して放出させ、これをさらに精製することなく使用して標記化合物 [88] を得た。LCMS 法: 1、RT: 3.01 分、MI 526 [M+H]

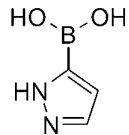
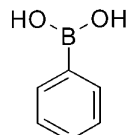
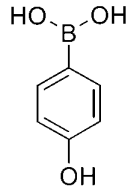
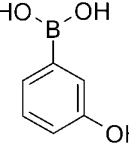
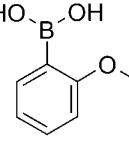
NMR 1H (1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.70 (d, 2H), 8.68 (d, 1H), 8.25 (d, 2H), 8.14 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.37-7.24 (m, 7H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.46-3.33 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.77-2.69 (m, 2H).

【0959】

スキーム [A3] に示す一般的合成に従って以下の化合物を合成した。

【0960】

【表 2】

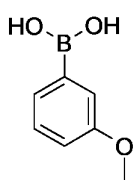
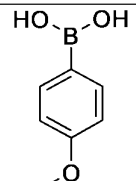
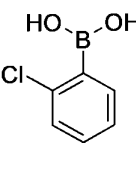
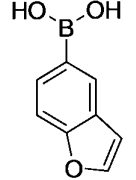
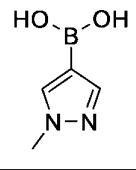
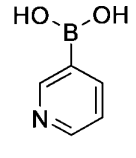
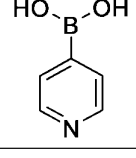
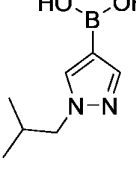
実施例	SM	ボロン酸	分析		名称
89	[A059]		方法 1: RT: 3.01 分, MI: 423 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.76ppm (2H, dd), 8.67ppm (1H, d), 8.29ppm (1H, s), 8.15ppm (1H, d), 8.08ppm (2H, dd), 7.71ppm (1H, d), 7.61ppm (1H, d), 7.41-7.30ppm (5H, m), 3.97ppm, (1H, d), 3.58ppm (2H, br s), 3.35ppm (2H, m), 2.97-2.80ppm (2H, m)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(1H-ピラゾ ール-5-イル)-2-(ピリジン -4-イル)ピリド[3,4-d]ピリ ミジン-4-アミン
90	[A059]		方法 1: RT: 3.62 分, MI: 433 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.47ppm (1H, br s), 8.70ppm (1H, d), 8.67ppm (2H, dd), 8.42ppm (1H, br s), 8.18-8.14ppm (3H, m), 7.90ppm (2H, dd), 7.57-7.46ppm (3H, m), 7.42-7.31ppm (5H, m), 3.99ppm (1H, d), 3.67-3.51ppm (2H, m), 3.01ppm (1H, dd), 2.83ppm (1H, dd)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-フェニル -2-(ピリジン-4-イル)ピリ ド[3,4-d]ピリミジン-4-ア ミン
91	[A059]		方法 1: RT: 2.93 分, MI: 449 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.85-8.85ppm (1H, br s), 8.70ppm (2H, d), 8.62ppm (1H, d), 8.12ppm (2H, d), 8.04ppm (1H, d), 8.00ppm (2H, d), 7.39-7.27ppm (5H, m), 6.91ppm (2H, d), 3.97-3.86ppm (1H, m), 3.54-3.44ppm (2H, m), 2.83ppm (2H, br s)	4-(4-([(2S)-2-アミノ-3-フ ェニルプロピル]-アミ ノ)-2-(ピリジン-4-イル)ピ リド[3,4-d]ピリミジン-8- イル)フェノール
92	[A059]		方法 1: RT: 3.00 分, MI: 449 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.73-8.69ppm (3H, t), 8.16ppm (1H, d), 8.04ppm (2H, d), 7.64-7.62ppm (2H, m), 7.36-7.23ppm (5H, m), 6.88ppm (1H, dd), 3.88ppm (1H, d), 3.46-3.30ppm (2H, m), 2.77-2.74ppm (2H, m)	3-(4-([(2S)-2-アミノ-アミ ノ 3-フェニルプロピ ル]-)-2-(ピリジン-4-イル) ピリド[3,4-d]ピリミジン -8-イル)フェノール
93	[A059]		方法 1: RT: 3.16 分, MI: 463 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.65-8.63ppm (3H, t), 8.19ppm (1H, d), 7.87ppm (2H, d), 7.48ppm (1H, dt), 7.36-7.24ppm (5H, m), 7.17ppm (1H, d), 7.07ppm (1H, t), 3.92-3.84ppm (1H, dd), 3.61ppm (3H, s), 3.44-3.29ppm (2H, m), 2.77-2.75ppm (2H, m)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(2-メトキシ フェニル)-2-(ピリジン-4- イル)ピリド[3,4-d]ピリミ ジン-4-アミン

10

20

30

【 0 9 6 1 】

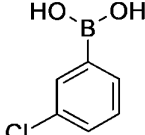
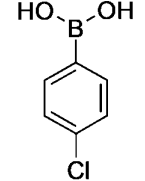
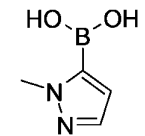
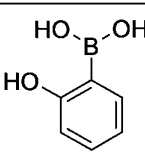
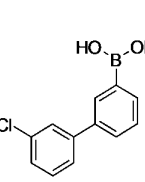
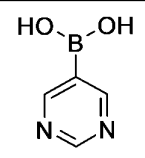
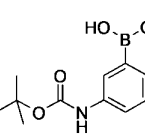
94	[A059]		方法 1: RT: 3.54 分, MI: 463 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.70ppm (3H, d), 8.18ppm (1H, d), 8.02ppm (2H, d), 7.80-7.76ppm (2H, m), 7.45ppm (1H, t), 7.34-7.24ppm (5H, m), 7.07ppm (1H, dd), 3.88ppm (1H, d), 3.83ppm (3H, s), 3.43-3.33ppm (2H, m), 2.77-2.73ppm (2H, m)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(3-メトキシ フェニル)-2-(ピリジン-4- イル)ピリド[3,4-d]ピリミ ジン-4-アミン
95	[A059]		方法 1: RT: 3.56 分, MI: 463 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.70ppm (2H, d), 8.65ppm (1H, d), 8.24 (2H, d), 8.10ppm (1H, d), 8.04ppm (2H, d), 7.36-7.23ppm (5H, m), 7.09ppm (2H, d), 3.89-3.84ppm (1H, m), 3.85ppm (3H, s), 3.44-3.30ppm (2H, m), 2.74ppm (2H, t)	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(4-メトキシ フェニル)-2-(ピリジン-4- イル)ピリド[3,4-d]ピリミ ジン-4-アミン
96	[A059]		方法 1: RT: 3.46 分, MI: 467 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.69ppm (2H, d), 8.63ppm (2H, dd), 8.28ppm (1H, d), 8.19-8.16ppm (1H, m), 8.01ppm (1H, d), 7.84ppm (2H, dd), 7.64-7.60ppm (1H, m), 7.36-7.23ppm (5H, m), 3.92-3.84ppm (1H, m), 3.44-3.25ppm (2H, m), 2.76-2.74ppm (2H, m)	N-[(2S)-2-アミノ-3- フェニルプロピル]-8-(2-ク ロロフェニル)-2-(ピリジン -4-イル)ピリド[3,4-d]ピリ ミジン-4-アミン
97	[A059]		方法 1: RT: 3.69 分, MI: 473 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.68 (d, 3H), 8.48 (d, 1H), 8.18-8.15 (m, 2H), 8.06 (d, 1H), 8.01 (d, 1H), 7.73 (d, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 7.10 (d, 1H), 3.88 (d, 1H), 3.45-3.37 (m, 2H), 2.77-2.73 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(1-ベンゾフ ラン-5-イル)-2-(ピリジン -4-イル)ピリド[3,4-d]ピリ ミジン-4-アミン
98	[A059]		方法 1: RT: 2.98 分, MI: 437 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.77 (s, 1H), 8.75 (d, 2H), 8.54 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.12 (d, 2H), 7.97 (d, 1H), 7.36-7.27 (m, 5H), 3.99 (s, 3H), 3.87 (d, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(1-メチル -1H-ピラゾール-4-イ ル)-2-(ピリジン-4-イル)ピ リド[3,4-d]ピリミジン-4- アミン
99	[A059]		方法 1: RT: 2.58 分, MI: 434 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.33 (d, 1H), 8.73-8.66 (m, 3H), 8.51 (td, 1H), 8.21 (d, 1H), 7.98 (d, 2H), 7.57 (dd, 1H), 7.37-7.27 (m, 5H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.78-2.76 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(ピリジン -3-イル)-2-(ピリジン-4-イ ル)ピリド[3,4-d]ピリミジ ン-4-アミン
100	[A059]		方法 1: RT: 2.41 分, MI: 434 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.77-2.75 (m, 3H), 8.71 (d, 2H), 8.28 (d, 1H), 8.15 (d, 2H), 8.02 (d, 2H), 7.36-7.26 (m, 5H), 3.91-3.86 (m, 1H), 3.46-3.36 (m, 2H), 2.78-2.73 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-2,8-ビス(ピリ ジン-4-イル)ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-アミン
101	[A059]		方法 1: RT: 3.90 分, MI: 479 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.75-8.73 (m, 3H), 8.54 (d, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.11 (d, 2H), 7.98 (d, 1H), 7.35-7.25 (m, 5H), 4.07 (d, 2H), 3.88-3.84 (m, 1H), 3.43-3.36 (m, 2H), 2.74-2.70 (m, 2H), 2.23-2.14 (m, 1H), 0.91 (d, 6H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-[1-(2-メチ ルプロピル)-1H-ピラゾール -4-イル]-2-(ピリジン-4-イ ル)ピリド[3,4-d]ピリミジ ン-4-アミン

10

20

30

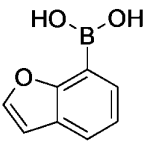
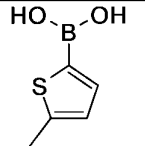
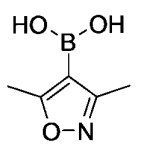
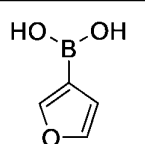
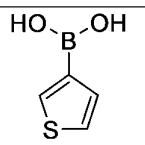
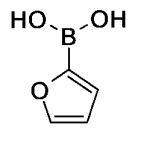
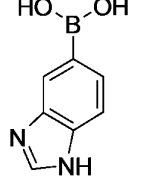
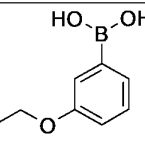
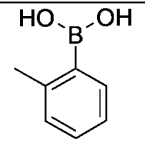
40

102	[A059]		方法 1: RT: 4.05 分, MI: 466 [M+H]		N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(3-クロロフ ェニル)-2-(ピリジン-4-イ ル)ピリド[3,4-d]ピリミジ ン-4-アミン
103	[A059]		方法 1: RT: 4.08 分, MI: 467 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.72-8.62 (m, 3H), 8.35 (s, 1H), 8.23 (d, 2H), 8.19 (d, 1H), 7.94 (d, 2H), 7.62 (d, 2H), 7.39-7.32 (m, 5H), 4.02-3.94 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 3.00-2.92 (m, 1H), 2.85-2.80 (m, 1H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(4-クロロフ ェニル)-2-(ピリジン-4-イ ル)ピリド[3,4-d]ピリミジ ン-4-アミン
104	[A059]		方法 1: RT: 2.72 分, MI: 437 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.72 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.61 (d, 1H), 7.35-7.23 (m, 5H), 7.09 (d, 1H), 4.02 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 1H), 3.44-3.33 (m, 2H), 2.75-2.71 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-(1-メチル -1H-ピラゾール-5-イ ル)-2-(ピリジン-4-イル)ピ リド[3,4-d]ピリミジン-4- アミン
105	[A059]			(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.68-8.74 (m, 3H), 8.38 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.32-7.40 (m, 6H), 6.98-7.04 (m, 2H), 3.98 (d, 1H), 3.50-3.58 (m, 2H), 2.95 (dd, 1H), 2.85 (dd, 1H).	2-(4-[[(2S)-2-アミノ-3-フ ェニルプロピル]アミ ノ]-2-(ピリジン-4-イル)ピ リド[3,4-d]ピリミジン-8- イル)フェノール
106	[A059]		方法 1: RT: 4.74 分, MI: 543 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.75 (d, 1H), 8.66 (d, 2H), 8.52 (s, 1H), 8.26-8.18 (m, 2H), 7.99 (d, 2H), 7.83 (d, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (d, 1H), 7.67 (t, 1H), 7.52 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.38-7.30 (m, 5H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.91-2.86 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-[3-(3-クロ ロフェニル)-フェニ ル]-2-(ピリジン-4-イル)ピ リド[3,4-d]ピリミジン-4- アミン
107	[A059]		方法 1: RT: 4.73 分, MI: 543 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.74 (d, 1H), 8.70 (d, 2H), 8.34 (d, 2H), 8.27 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.88 (d, 2H), 7.83 (d, 2H), 7.57 (d, 2H), 7.40-7.31 (m, 5H), 3.99-3.93 (m, 1H), 3.60-3.53 (m, 2H), 2.89-2.82 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-8-[4-(4-クロ ロフェニル)-フェニ ル]-2-(ピリジン-4-イル)ピ リド[3,4-d]ピリミジン-4- アミン
108	[A059]		方法 1: RT: 2.83 分, MI: 435 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.50 (s, 2H), 9.27 (s, 1H), 8.71 (d, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.22 (d, 1H), 7.93 (d, 2H), 7.37-7.28 (m, 5H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.47-3.38 (m, 2H), 2.79-2.76 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニ ルプロピル]-2-(ピリジン -4-イル)-8-(ピリミジン-5- イル)ピリド[3,4-d]ピリミ ジン-4-アミン
109	[A059]		方法 1: RT: 2.43 分, MI: 448 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.69 (d, 2H), 8.65 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.38-7.26 (m, 7H), 7.17 (t, 1H), 6.68 (d, 1H), 5.16 (brs, 2H), 3.91-3.85 (m, 1H), 3.45-3.35 (m, 2H), 2.77-2.75 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-アミノ -フェニルプロピル]-8-(3-フ ェニル)-2-(ピリジン-4-イ ル)ピリド[3,4-d]ピリミジ ン-4-アミン

10

20

30

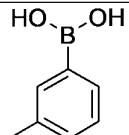
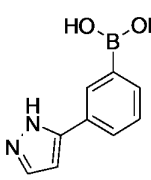
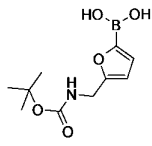
110	[A059]		方法 1: RT: 4.07 分, MI: 473 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.78 (d, 2H), 8.72 (d, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.16 (d, 3H), 7.90 (d, 1H), 7.71 (d, 1H), 7.43 (t, 1H), 7.36-7.26 (m, 6H), 3.92-3.84 (m, 1H), 3.52-3.45 (m, 2H), 2.83-2.79 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(1-ベンゾフラン-7-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
111	[A059]		方法 1: RT: 1.81 分, MI: 453 [M+H]	(1H, d6-DMSO, 500MHz) 8.67 (d, 2H), 8.30-8.16 (m, 1H), 8.01 (d, 2H), 7.36-7.24 (m, 7H), 6.82 (d, 1H), 3.86-3.73 (m, 1H), 2.75-2.72 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(5-メチルチオフェン-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
112	[A059]		方法 1: RT: 3.02 分, MI: 452 [M+H]		N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(ジメチル-1,2-オキサゾール-4-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
113	[A059]		方法 1: RT: 3.42 分, MI: 426 [M+H] C	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.99 (d, 1H), 8.71 (d, 2H), 8.58 (d, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.96 (d, 2H), 7.82 (t, 1H), 7.39-7.29 (m, 5H), 4.00-3.94 (m, 1H), 3.68-3.48 (m, 2H), 303 (dd, 1H), 2.84 (dd, 1H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(フラン-3-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
114	[A059]		方法 1: RT: 3.55 分, MI: 439 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.96 (d, 1H), 8.74 (d, 2H), 8.63 (d, 1H), 8.13-8.09 (m, 4H), 7.64 (dd, 1H), 7.36-7.25 (m, 5H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 2.76-2.71 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-2-(ピリジン-4-イル)-8-(チオフェン-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
115	[A059]		方法 1: RT: 3.26 分, MI: 423 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.76 (d, 2H), 8.61 (d, 1H), 8.12-8.06 (m, 3H), 7.95 (s, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 6.80-6.78 (m, 1H), 3.92-3.85 (m, 1H), 3.46-3.39 (m, 2H), 2.78-2.75 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(フラン-2-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
116	[A059]		方法 1: RT: 2.23 分, MI: 473 [M+H]		N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(1H-1,3-ベンゾジアゾール-5-イル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
117	[A059]		方法 1: RT: 3.72 分, MI: 477 [M+H]		N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(3-エトキシフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
118	[A059]				N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(2-メチルフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

30

40

119	[A059]				N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(3-メチルフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
120	[A059]		方法 1: RT: 3.55 分, MI: 499 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.87 (brs, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.67 (d, 2H), 8.18 (d, 1H), 8.14-8.09 (m, 3H), 7.91 (d, 1H), 7.77 (brs, 1H), 7.56 (t, 1H), 7.36-7.26 (m, 5H), 6.74 (d, 1H), 3.94-3.85 (m, 1H), 3.44-3.39 (m, 2H), 2.77-2.74 (m, 2H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-[3-(1H-ピラゾール-5-イル)フェニル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
121	[A059]				N-[(2S)-2-アミノ-3-アミノフェニルプロピル]-8-[5-(メチル)-フラン-2-イル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

【 0 9 6 5 】

一般式 [F 0 1 1] の 8 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の一般的合成 スキーム A 4

一般式 [F 0 1 1] の 8 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、極性溶媒 (DMA またはジオキサンなど) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で、一般式 [F 0 1 3] の適切なスタンナン、パラジウム触媒 ($Pd(PPh_3)_4$ または $Pd(PPh_3)_2Cl_2$ など)、塩基 (K_3PO_4 など) を利用するスチレ型反応において、一般式 [F - 0 1 0] の 4 - 置換 8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の反応によって調製した。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、N - Boc 誘導体を、強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H_2SO_4 など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取 HPLC によって精製した。

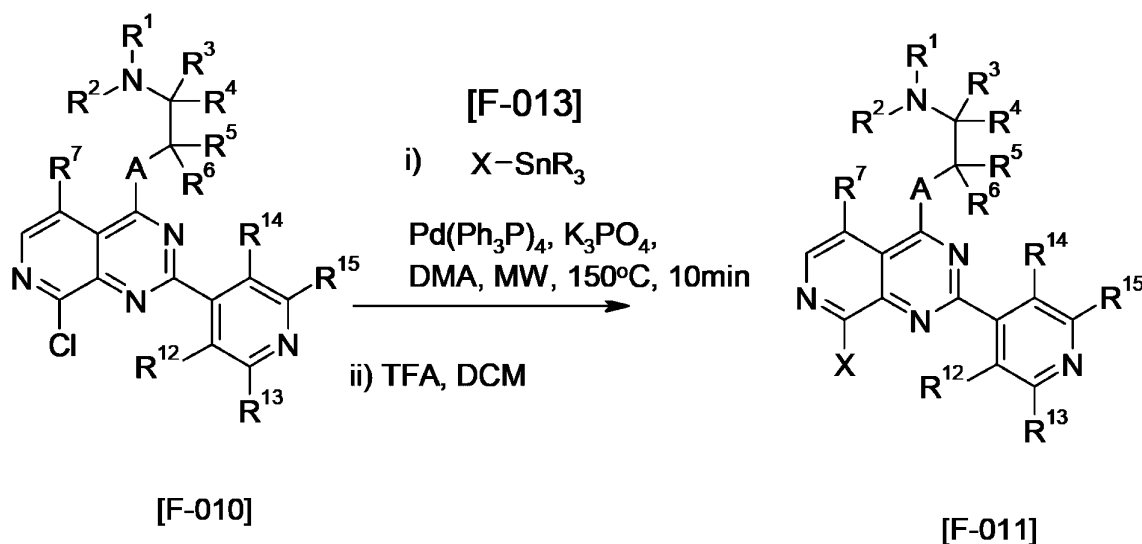
20

【 0 9 6 6 】

スキーム A 4

【 化 6 3 】

30



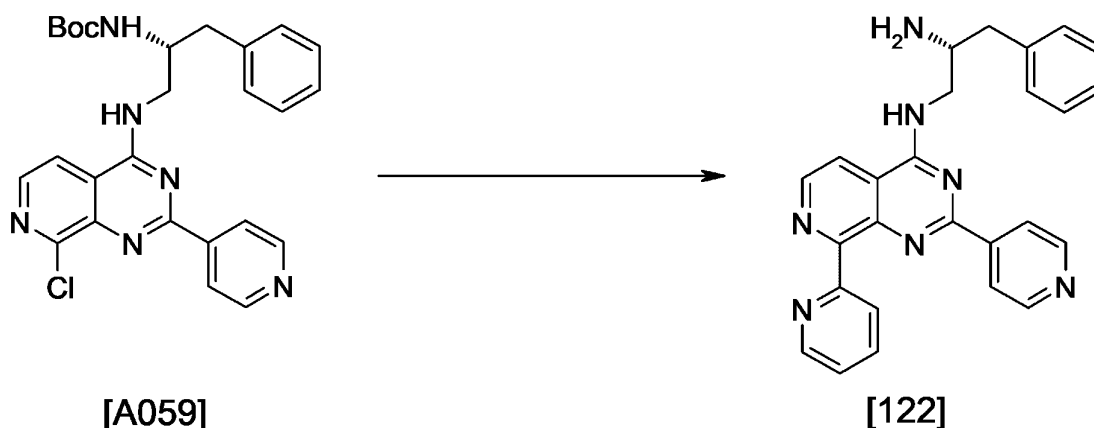
40

【 0 9 6 7 】

50

(R) - 3 - フェニル - N¹ - (2 - ピリジン - 4 - イル - 8 - ピリジン - 2 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - プロパン - 1 , 2 - ジアミン [1 2 2] の合成

【化 6 4】



10

【 0 9 6 8 】

(R) - 3 - フェニル - N¹ - (2 - ピリジン - 4 - イル - 8 - ピリジン - 2 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - プロパン - 1 , 2 - ジアミン [1 2 2]

20

マイクロ波バイアルに、[(S) - 1 - ベンジル - 2 - (8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A 0 5 9] (0 . 0 7 g , 0 . 1 4 2 m m o l)、2 - (トリブチルスタニル) ピリジン (0 . 0 6 8 g , 0 . 1 8 5 m m o l)、Pd (Ph₃P)₄ (0 . 0 1 6 g , 0 . 0 1 4 m m o l)、LiCl (0 . 0 1 8 g , 0 . 4 2 8 m m o l) および DMA (1 . 5 m L) を装入した。混合物をマイクロ波照射下に加熱し (1 5 0 、 1 0 分)、溶媒を減圧下で除去した。粗物質をカラムクロマトグラフィ (溶離液 : DCM / MeOH : 1 : 0 から 9 : 1) によって精製した。精製した化合物を DCM 中で可溶化し、0 . 5 m L の TFA を加えた。溶液を 3 時間攪拌し、次いで SCX カラムに注ぎ、MeOH で洗浄し、そうして、予想される生成物は、溶液 MeOH / NH₃ (2 M) を使用して放出させ、塩基性溶媒を減圧下で濃縮して黄色の固体として標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法 : 1、RT : 2 . 3 4 分、MI 4 3 4 [M + H]

30

¹H NMR (1H, 500MHz, CDCl₃); 8.70-8.76 (m, 2H), 8.63 (d, 2H), 8.42 (brs, 1H), 8.27 (d, 1H), 7.96 (dd, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.81 (d, 2H), 7.50 (td, 1H), 7.32-7.52 (m, 5H), 4.00 (d, 1H), 3.51-3.60 (m, 2H), 3.01 (dd, 1H), 2.83 (dd, 1H).

【 0 9 6 9 】

一般式 [F - 0 1 4] の 8 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の一般的合成 スキーム A 5

一般式 [F - 0 1 4] の 8 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、極性溶媒 (ジオキサンまたはジオキサンと DMA の組み合わせなど) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式 [F - 0 1 5] の適切なアミン、パラジウム触媒 (Pd (d b a)₂ または Pd (O A c)₂ など)、配位子 (X a n t p h o s など)、および塩基 (NaOtBu または Cs₂CO₃ など) を利用するバックウォルド型反応において、一般式 [F - 0 1 0] の 4 - 置換 - 8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の反応によって調製した。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製し、N - Boc 誘導体を、強酸 (TFA、HCl など) を用いる酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE または 1 , 4 - ジオキサン) 中で、またはスルホン酸樹脂 (高分子で支持したトルエンス

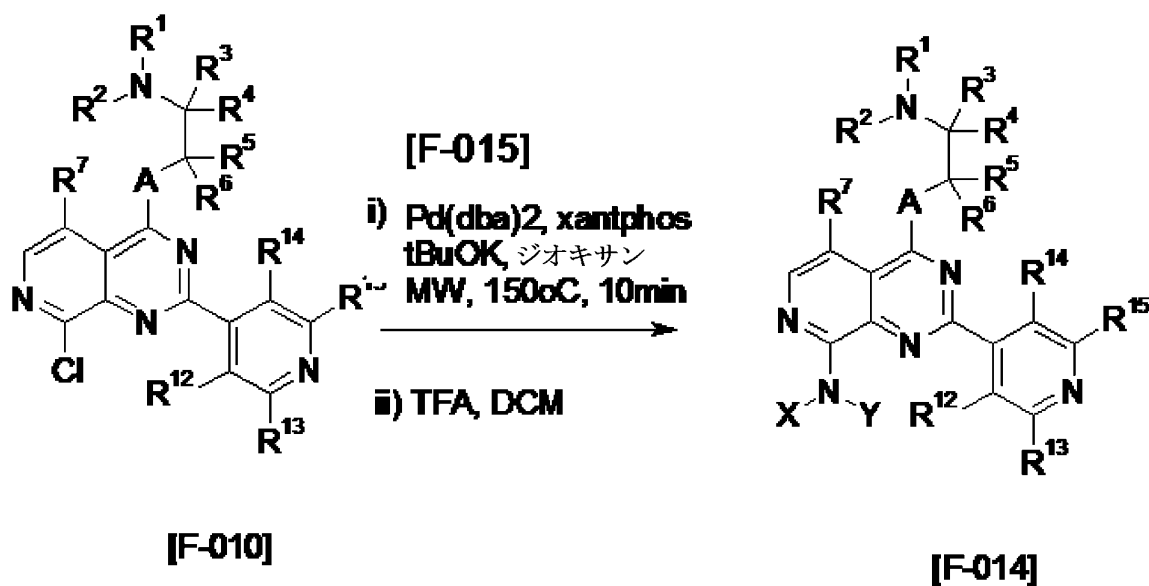
40

50

ルホン酸など)のキャッチ&リリースによって脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィーまたは逆相分取HPLCによって精製した。

【0970】

【化65】

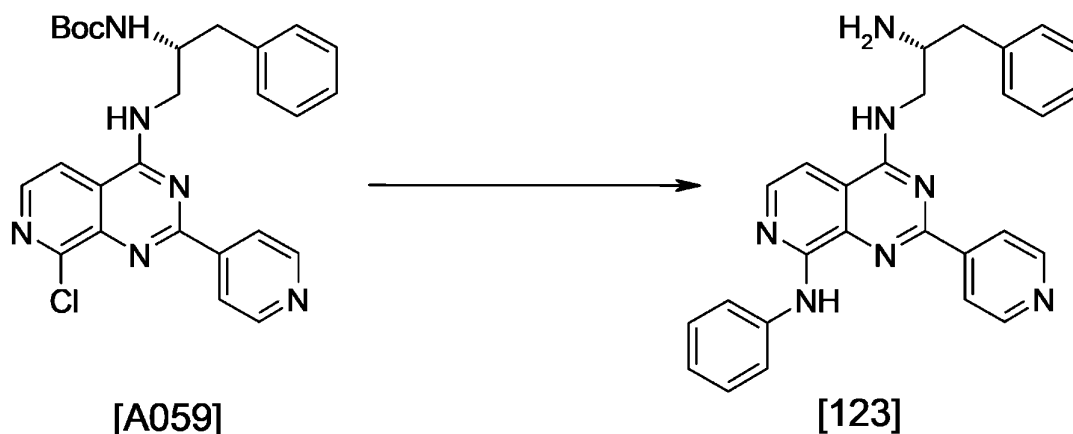


10

20

【0971】

N⁴ - ((R) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピル) - N⁸ - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 8 - ジアミン[123]の合成
【化66】



30

【0972】

N⁴ - ((R) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピル) - N⁸ - フェニル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4, 8 - ジアミン[123]

マイクロ波バイアルに、[(S) - 1 - ベンジル - 2 - ((8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルアミノ) - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル[A059] (0.05 g, 0.1 mmol)、アニリン (0.015 g, 0.15 mmol)、Pd(dba)₂ (0.003 g, 0.005 mmol)、Xantphos (0.006 g, 0.01 mmol)、ナトリウム tert - ブトキシド (0.02 g, 0.2 mmol) およびジオキサン (1.3 mL) を連続的に加えた。マイクロ波バイアルをマイクロ波下に加熱した (150、10分)。次いで溶媒を減圧下で除去し、DCM (2 mL) およびTFA (0.5 mL) を連続的に加え、溶液を3時間攪拌した。その溶液をSCX2カラムに注ぎ、MeOHで洗浄した。化合物を

40

50

、2 M NH₃ / MeOH 溶液を使用して放出させ、次いで、減圧下に濃縮した。粗物質を分取 HPLC によって精製 (方法 A) して、標記化合物 [1 2 3] を得た。LCMS 法 : 1、RT : 3.53 分、MI 448 [M+H]

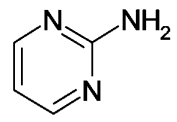
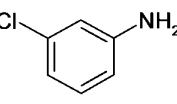
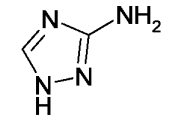
NMR (1H, 300MHz, d6-dmsO): peaks might be underneath solvent peaks at 2.5 and 3.3 ppm. 9.35 (s, 1H), 8.71 (d, 2H), 8.35 (d, 2H), 8.03-8.08 (m, 3H), 7.46 (d, 1H), 7.27-7.38 (m, 7H), 7.02 (t, 1H), 3.86 (d, 1H), 2.70-2.78 (m, 2H).

【 0 9 7 3 】

以下の化合物を、スキーム [A 5] に示す一般的合成に従って合成した。

【 0 9 7 4 】

【表 3】

実施例	SM	アミン	分析	名称
124	[A059]		方法 1: RT: 2.16 分, MI: 450 [M+H] (1H, 300MHz, d6-dmsO): 8.70 (d, 2H), 8.64 (d, 2H), 8.34 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.04 (d, 2H), 7.70 (d, 1H), 7.40-7.33 (m, 5H), 7.10 (t, 1H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.58-3.50 (m, 2H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.87-2.80 (m, 1H).	4-N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-2-(ピリジン-4-イル)-8-N-(ピリミジン-2-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジアミン
125	[A059]		方法 1: RT: 2.16 分, MI: 482 [M+H]	4-N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-N-(3-クロロフェニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジアミン
126	[A059]		方法 1: RT: 2.69 分, MI: 439 [M+H]	4-N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-2-(ピリジン-4-イル)-8-N-(1H-1,2,4-トリアゾール-3-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジアミン

【 0 9 7 5 】

一般式 [F - 0 1 4] の 8 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の一般的合成 スキーム A 6

一般式 [F - 0 1 4] の 8 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA または DMF など) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式 [F - 0 1 5] の適切なアミン [方法 A]、チオール [方法 B] またはフェノール [方法 C] および塩基 (NaH など) を利用する芳香族求核置換型反応において一般式 [F - 0 1 0] の 4 - 置換 - 8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の反応によって調製した。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製し、溶媒 (DCM、DCE または 1,4-ジオキサンなど) 中で強酸 (TFA、HCl など) を用いる酸性条件下にまたはスルホン酸樹脂 (高分子で支持したトルエンスルホン酸など) のキャッチ&リリースによって N - Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取 HPLC によって精製した。

【 0 9 7 6 】

スキーム A 6

10

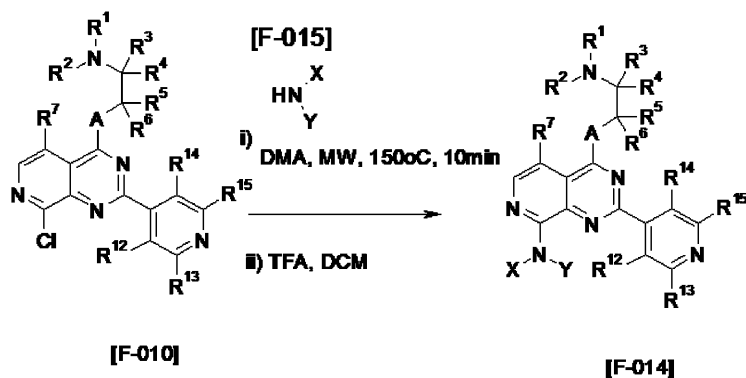
20

30

40

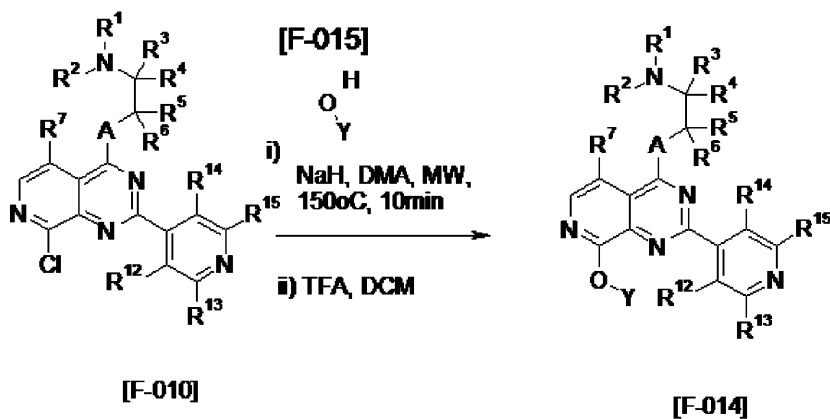
【化67】

方法A



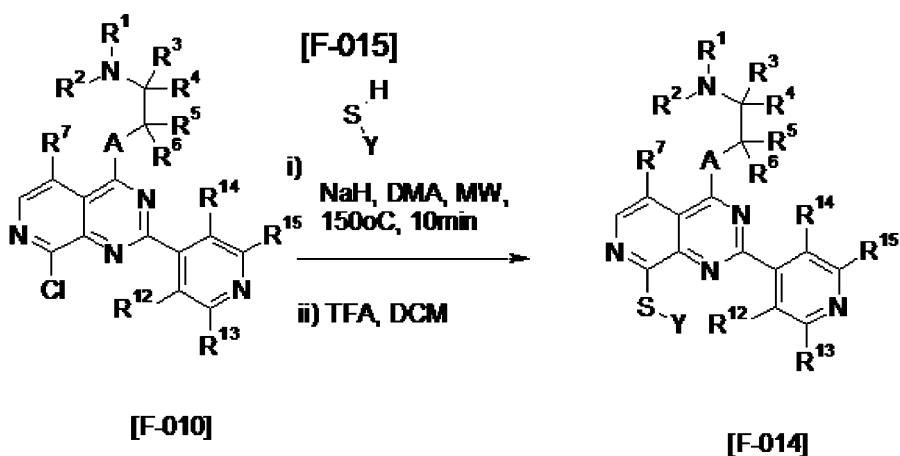
10

方法B



20

方法C



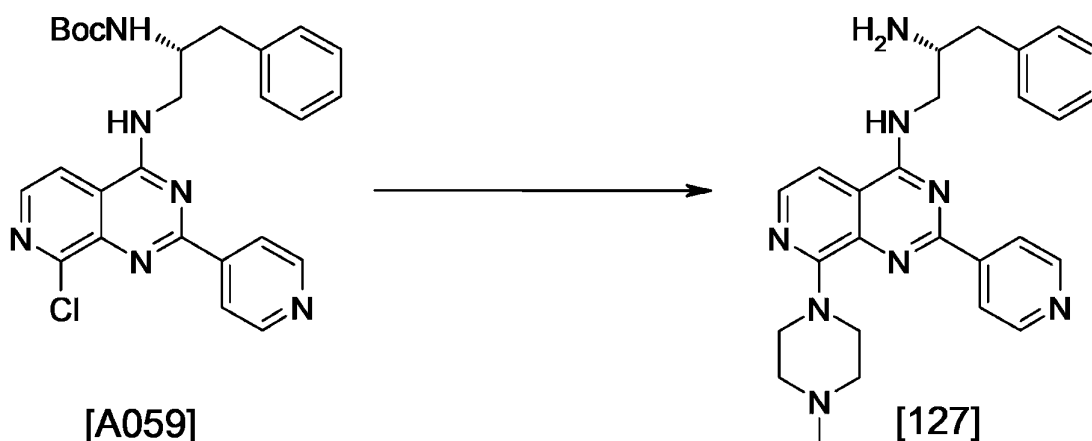
30

40

【0977】

(R)-N¹-[8-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3-フェニル-プロパン-1,2-ジアミン[127]の合成

【化68】



10

【0978】

(R) - N¹ - [8 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - フェニル - プロパン - 1 , 2 - ジアミン [1 2 7]

マイクロ波バイアルに、[(S) - 1 - ベンジル - 2 - (8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A 0 5 9] (0 . 0 7 g 、 0 . 1 4 2 m m o l)、N - メチルピペラジン (0 . 0 3 1 m L 、 0 . 2 8 5 m m o l) および DMA (2 m L) を装入した。溶液をマイクロ波下に加熱した (1 5 0 、 1 0 分)。N - メチルピペラジン (0 . 0 3 1 m L 、 0 . 2 8 5 m m o l) の別の 2 当量を加え、バイアルをもう一度マイクロ波下に加熱した (1 5 0 、 1 0 分)。溶媒を減圧下で除去し、DCM (2 m L) および TFA (0 . 5 m L) を連続的に加えた。溶液を 3 時間攪拌し、次いで、SCX - 2 カラムに注ぎ、MeOH で洗浄し、そうして、予想される生成物は、溶液 MeOH / NH₃ (2 M) を使用して放出させた。次いで、粗物質を分取 HPLC (方法 A) によって精製して標記化合物 [1 2 7] を得た。LCMS 法 : 1、RT : 1 . 5 5 分、MI 4 5 5 [M + H]

20

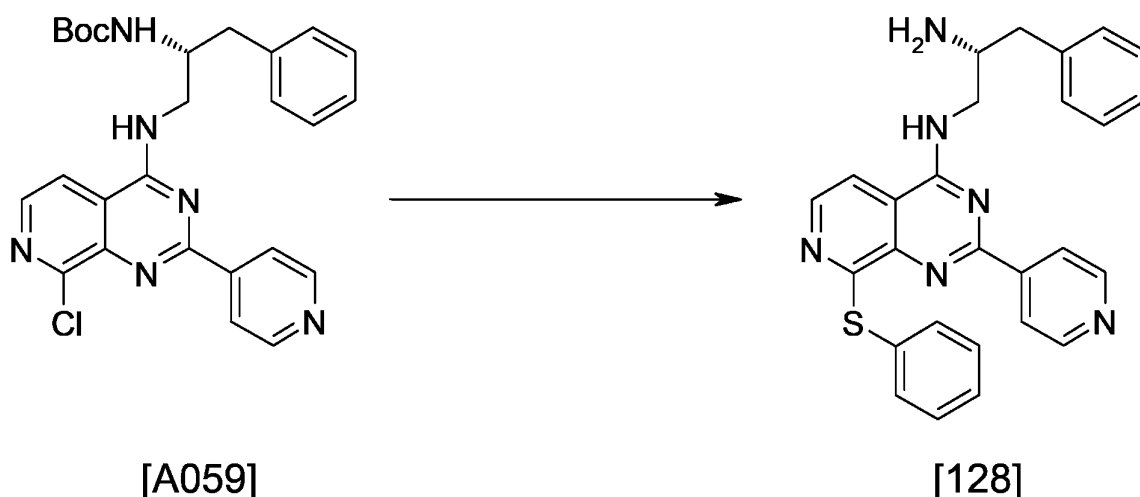
30

NMR (1H, 300MHz, d6-dmsO): 9.17 (brs, 1H), 8.86 (d, 2H), 8.30 (s, 3H), 8.10 (d, 1H), 7.86 (d, 2H), 7.48 (d, 1H), 7.35-7.41 (m, 5H), 3.83-4.04 (m, 5H), 3.66-3.76 (m, 1H), 3.54-3.64 (m, 1H), 3.12 (dd, 1H), 2.86 (dd, 1H), 2.67-2.72 (m, 4H), 2.53 (s, 3H).

【0979】

(R) - 3 - フェニル - N¹ - (8 - フェニルスルファニル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - プロパン - 1 , 2 - ジアミン [1 2 8] の合成

【化69】



【0980】

(R)-3-フェニル-N¹-(8-フェニルスルファニル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-プロパン-1,2-ジアミン[128]

DMF (2 mL) 中の NaH (鉱油中 60%、0.008 g、0.2 mmol) の懸濁液にチオフェノール (0.02 g、0.185 mmol) を加えた。混合物を 1 時間攪拌し、[(S)-1-ベンジル-2-(8-クロロ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル [A059] (0.07 g、0.142 mmol) を加えた。混合物を終夜攪拌し、水 (0.3 mL) を加えた。溶媒を減圧下で除去し、DCM (2 mL) および TFA (0.5 mL) を連続的に加えた。溶液を 3 時間攪拌し、次いで、SCX-2 カラムに注ぎ、MeOH で洗浄し、そうして、予想される生成物は、溶液 MeOH/NH₃ (2 M) を使用して放出させた。次いで、粗物質を分取 HPLC (方法 A) によって精製して標記化合物 [128] を得た。LCMS 法: 1、RT: 4.06 分、MI 465 [M+H]

NMR (1H, 300MHz, d6-dmsO): 9.38 (brs, 1H), 8.72 (d, 2H), 8.23 (s, 3H), 8.03 (d, 2H), 7.89 (d, 1H), 7.58-7.61 (m, 2H), 7.36-7.47 (m, 6H), 3.98 (d, 1H), 3.56-3.73 (m, 2H), 3.05 (dd, 1H), 2.87 (dd, 1H).

【0981】

以下の化合物を、スキーム [A6] に示す一般的合成に従って合成した。

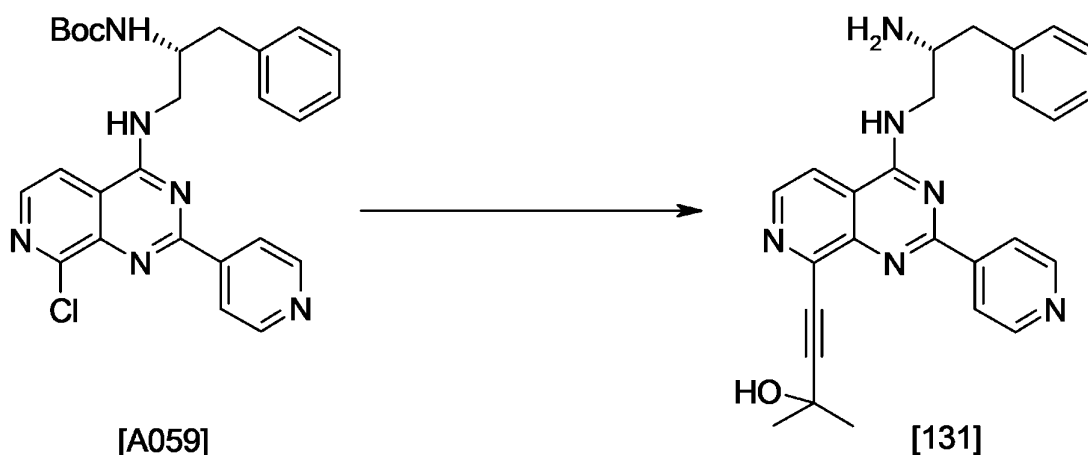
【0982】

【表4】

実施例	方法	SM	求核試薬	分析	名称
129	B	[A059]		方法 1: RT: 3.39 分, MI: 449 [M+H] (1H, 300MHz, d6-dmsO): 9.43 (brs, 1H), 8.68 (d, 2H), 8.29 (s, 2H), 8.03 (d, 1H), 7.99 (d, 2H), 7.85 (d, 1H), 7.36-7.48 (m, 6H), 7.21-7.28 (m, 3H), 4.00 (d, 1H), 3.58-3.55 (m, 2H), 3.06 (dd, 1H), 2.81-2.93 (m, 1H),	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-フェノキシ-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン
130	C	[A059]		方法 1: RT: 3.43 分, MI: 403 [M+H] (1H, 300MHz, d6-dmsO): 9.58 (brs, 1H), 8.69 (d, 2H), 8.42 (d, 1H), 8.32 (s, 2H), 7.94 (d, 2H), 7.81 (d, 1H), 7.36-7.45 (m, 5H), 3.99 (d, 1H), 3.59-3.70 (m, 2H), 3.07 (dd, 1H), 2.81 (dd, 1H), 2.53 (s, 3H).	N-[(2S)-2-アミノ-3-フェニルプロピル]-8-(メチルスルファニル)-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

【0983】

4 - (4 - { [(2S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル] アミノ } - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - イル) - 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール [131] の合成
【化70】



10

【0984】

4 - (4 - { [(2S) - 2 - アミノ - 3 - フェニルプロピル] アミノ } - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - イル) - 2 - メチルブタ - 3 - イン - 2 - オール [131]

20

マイクロ波バイアルに、[(S) - 1 - ベンジル - 2 - (8 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [A059] (0.05 g, 0.1 mmol)、Pd(PPh₃)₂Cl₂ (0.007 g, 0.01 mmol)、CuI (0.002 g, 0.01 mmol)、2 - メチル - 3 - ブチン - 2 - オール (0.035 g, 0.037 mmol)、トリフェニルホスフィン (0.005 g, 0.02 mmol)、トリエチルアミン (0.2 mL) および DMF (0.8 mL) を装入した。バイアルをマイクロ波下に加熱した (150、10分)。溶媒を減圧下で除去し、DCM (2 mL) および TFA (1 mL) を加え、混合物を3時間攪拌した。溶液をSCX2カラムに注ぎ、MeOHで洗浄した。化合物を2M NH₃/MeOH溶液を使用して放出させ、次いで、減圧下に濃縮した。粗物質を分取HPLCによって精製 (方法A) して、標記化合物 [131] を得た。LCMS法: 1、RT: 3.12分、MI 439 [M+H]

30

NMR (1H, 300MHz, d6-dmsO): 8.71 (d, 2H), 8.56 (d, 1H), 8.31 (brs, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.08 (d, 2H), 7.41-7.31 (m, 5H), 3.97-3.92 (m, 1H), 3.59-3.50 (m, 2H), 2.99-2.90 (m, 1H), 2.86-2.79 (m, 1H), 1.59 (s, 6H).

【0985】

一般式 [F - 001] の置換された5 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン誘導体の一般的合成 スキームA7

一般式 [F - 004] の2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMFなど) 中の、適切なカップリング剤 (O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N, N, N', N' - テトラメチルユーロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU) など) を用いる、一般式 [F - 016] のオルト - ハロイソニコチン酸誘導体の一般式 [F - 018] の適切に置換された4 - カルバミイミドイル - ピリジンとのカップリングによって調製した。次いで、一般式 [F - 017] のイソニコチノイル - アミジン誘導体を環化して関係するハロゲン基を置き換えて一般式 [F - 004] の所望の2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体を得た。一般式 [F - 001] の4 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン誘導体を、塩素化剤 (オキシ塩化リンなど) を用いる一般式 [F - 004] の2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド

40

50

[3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の反応によって調製し、次いで中間体 4 - クロロ誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下で周囲温度で一般式 [F - 0 1 5] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた [方法 A]。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H₂SO₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中で N - Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィまたは逆相分取 HPLC によって精製した。一般式 [F - 0 0 1] の 4 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミンアルキルアミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) および触媒量の DMA P を用いる、一般式 [F - 0 0 4] の 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調製した [方法 B]。次いで、中間体 - 2 - ピリジン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルエステル 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下で一般式 [F - 0 1 5] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H₂SO₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中、N - Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を逆相分取 HPLC によって精製した。

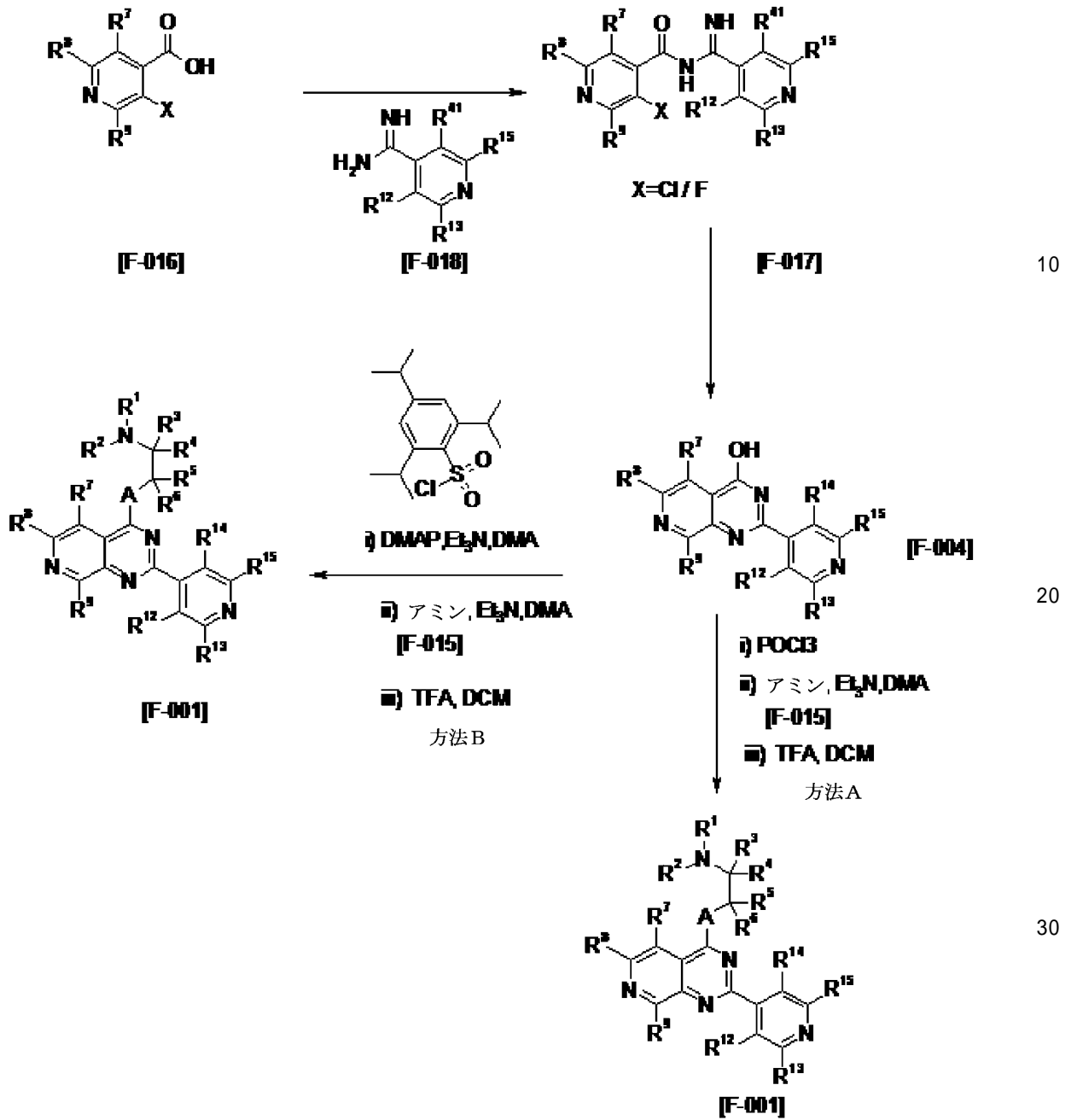
10

20

【 0 9 8 6 】

スキーム A 7

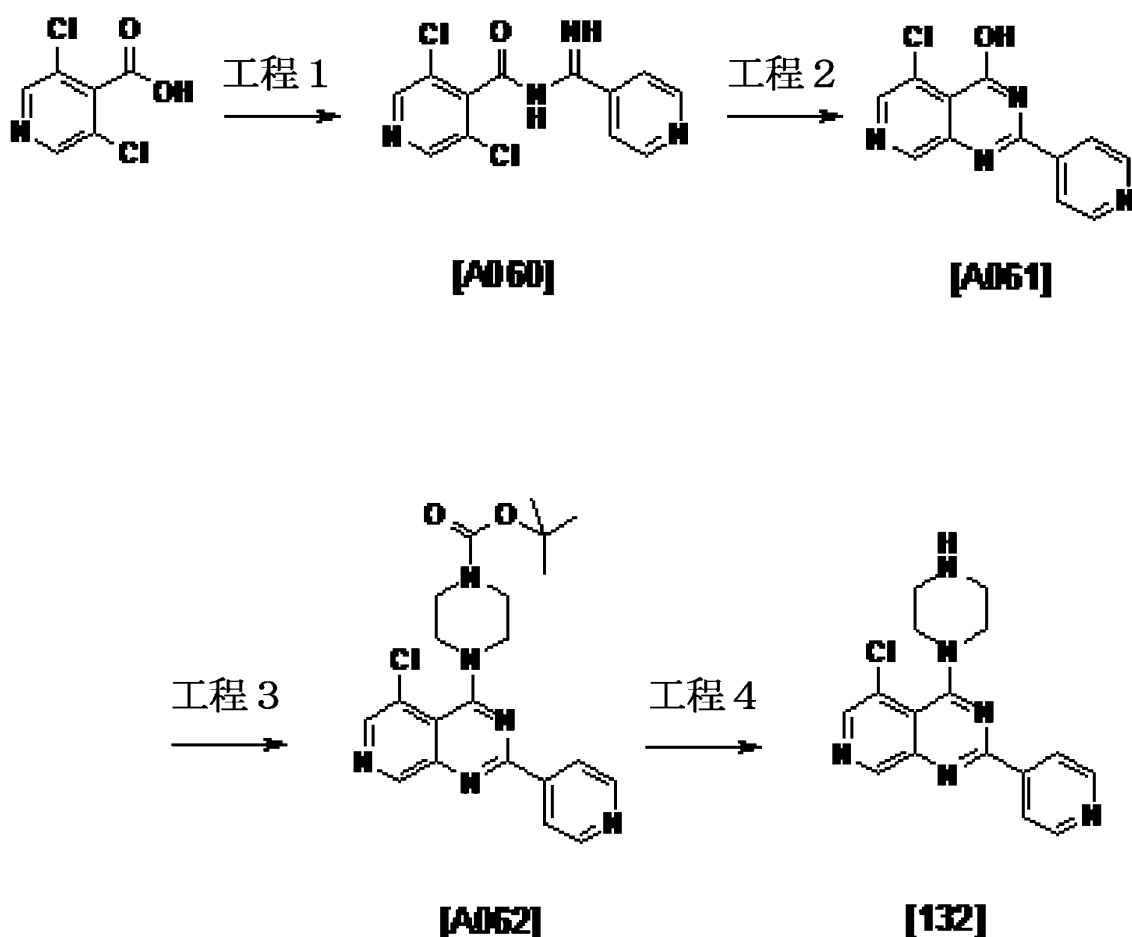
【化71】



【0987】

5 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 3 2] の合成

【化 7 2】



10

20

【0988】

3,5-ジクロロ-N-(イミノ-ピリジン-4-イル-メチル)-イソニコチンアミド [A060] の合成 30

3,5-ジクロロ-イソニコチン酸 (10.4 mmol, 1.997 g) を室温で無水 DMF (50 mL) に溶解し、HATU (10.4 mmol, 3.95 g) を一度に加え、混合物を5分間攪拌した。次いで、DIPEA (28.6 mmol, 5.0 mL) を一度に加え、反応物を40分間攪拌した。ピリジン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩 (9.52 mmol, 1.5 g) を一度に加え、反応物を室温で18時間攪拌した。

【0989】

次いで、反応混合物を三角フラスコ中の水 (反応容器のすそぎを含む合計 ~ 250 mL) へ注いだ。結果として生じた混合物を室温で90分間攪拌し、形成された沈殿物を濾過し、水 (x2) およびエーテル (x2) で洗浄した。次いで、固体を4時間真空オーブン中で乾燥して、褐色の粉末として標記化合物 [A060] (2.359 g) を得た。LCMS法: 1, RT: 3.31分、MI 295 [M+H] 40

【0990】

5-クロロ-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-オン [A061] の合成

25 mL のバイオタージマイクロ波容器中で、窒素下に、3,5-ジクロロ-N-(イミノ-ピリジン-4-イル-メチル)-イソニコチンアミド [A060] (1.5 mmol, 0.443 g)、炭酸セシウム (3.0 mmol, 0.978 g) および N,N'-ジベンジルエチレンジアミン (0.3 mmol, 0.071 mL) を加えた。混合物を無水 DMA (10 mL) 中で激しく攪拌し、塩化鉄 (III) (0.15 mmol, 0.0 50

2.4 g) を一度に加えた。次いで、混合物をマイクロ波中で90分間120℃で加熱した。室温に反応物を冷却し、約5分にわたって酢酸(12.0 mmol、0.69 mL)を滴下して加え、得られた混合物MeOH(10 mL)を用いて希釈し、室温で30分撹拌した。混合物を10 gのSCX-2カートリッジに加え、メタノール(～25-30 mL)で洗浄した。次いで、カートリッジをアンモニア(MeOH中2 N、40 mL)で洗浄し、アンモニア洗浄液を真空内で濃縮して5-クロロ-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得た(130 mg)。SCX-2カートリッジの非塩基性メタノール洗浄液を終夜静置すると沈殿物が形成された。これを濾過し、メタノール(x1)で洗浄し、真空オープンで終夜乾燥して、オフホワイト色の固体として標記化合物[A061](13 mg)を得た。LCMS法: 1、RT: 2.12分、MI 259 [M+H]

10

【0991】

4-(5-クロロ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[A062]の合成

5-クロロ-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン[A061](0.553 mmol、0.143 g)を室温で窒素下に無水DCM(14 mL)中で懸濁し、トリエチルアミン(1.38 mmol、0.193 mL)、DMAP(およそ0.005 g)および2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド(0.663 mmol、0.201 g)を連続して加えた。反応物をオフホワイト色の懸濁液として室温で2時間撹拌した。徐々に、混合物は薄緑色の懸濁液になり、これを終夜撹拌し続けた。次いで、ピリジン(4 mL)を加え、溶解を改善しようとして反応容器を5分間超音波処理し、緑色から褐色への懸濁液に反応物の色の変化を引き起こした。結果として生じた混合物を室温で1時間撹拌した。Boc-ピペラジン(0.608 mmol、0.113 g)を一度に加え、混合物を18時間撹拌し続けた。

20

【0992】

反応物を水を用いて希釈し、DCM(x3)を用いて抽出した。合わせた有機物をブライン(x1)で洗浄し、乾燥(MgSO₄)し、濾過し、真空内で濃縮して、標記化合物[A062]を得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。LCMS法: 1、RT: 5.69分、MI 427 [M+H]

【0993】

5-クロロ-4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン[132]の合成

室温の無水DCM(8 mL)中の4-(5-クロロ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[A062](0.47 mmol、0.201 g)の溶液に、HCl(ジオキササン中4.0 N、2 mL)を加えてオレンジ色の懸濁液を得、これは室温で3時間撹拌した。次いで、混合物を真空内で濃縮し、DCM/MeOH(1:1、合計6 mL)に再溶解し、SCX-2 10 gのカートリッジに加えた。カートリッジをDCMおよびMeOH(合計～35 mLそれぞれ～2:3比)で洗浄した。次いで、カートリッジをメタノール(2 N、40 mL)中アンモニアで洗浄し、アンモニア洗浄液を真空内で濃縮して92 mgの褐色の油を得た。粗物質を、カラムクロマトグラフィ(SP1 4 g VWRカラム、0～20% MeOH/DCM、15倍量を用いて)によって精製してオレンジ色～黄色の発泡体として標記化合物[138](0.044 g)を得た。LCMS法: 1、RT: 1.60分、MI 327 [M+H]

30

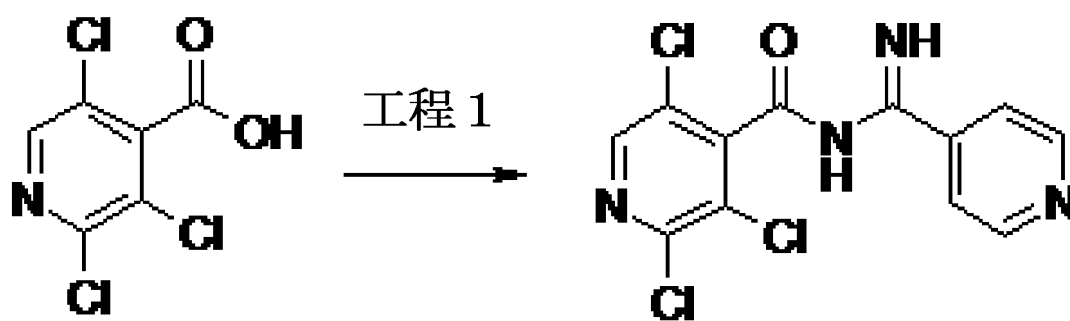
40

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.15 (1H, s), 8.77 (2H, d), 8.61 (1H, s), 8.29 (2H, d), 3.69 (4H, br s), 2.85 (4H, br s)

【0994】

5,8-ジクロロ-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン[A063]の合成

【化73】



10

[A064]

【0995】

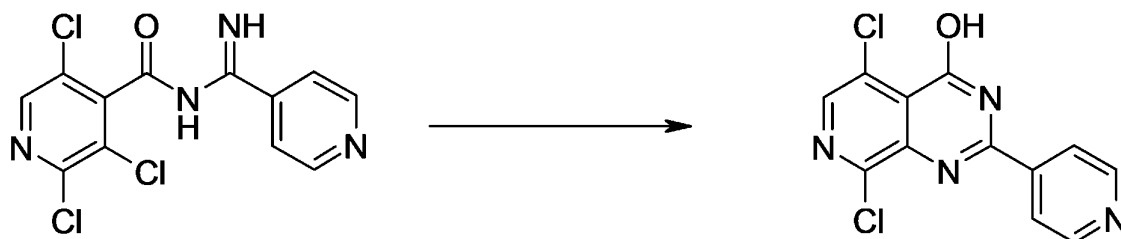
2,3,5-トリクロロ-N-(イミノ-ピリジン-4-イル-メチル)-イソニコチンアミド[A064]を、室温での、2,3,5-トリクロロ-イソニコチン酸、ピリジン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩、HATU、DIPEAおよびDMFの反応によって調製して標記化合物を得た。LCMS法：1、RT：4.37分、MI 330 [M+H]

20

NMR: (1H, 300MHz, d6-dms0); 10.24 (1H, br s), 10.14 (1H, br s), 8.75 (2H, d), 8.60 (1H, s), 7.89 (2H, d).

【0996】

【化74】



30

[A064]**[A063]**

【0997】

5,8-ジクロロ-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン[A063]を、マイクロ波中で120で2時間の2,3,5-トリクロロ-N-(イミノ-ピリジン-4-イル-メチル)-イソニコチンアミド[A064]、FeCl₃、Ce₂CO₃、HCl (ジオキサン中4N)およびDMAの反応によって調製した。反応混合物を冷却し、水(0.5 mL)、続いてMeOH(2 mL)およびHCl (4当量 wrt 炭酸塩、2.4 mmol、0.6 mLジオキサン中4N HCl)を加え、混合物を10分間攪拌した。黄色沈殿物を濾過によって収集し、固体をMeOH(2x、2 mL)で洗浄し、次いで真空オープン中で乾燥して、黄色の固体として標記化合物を得た(51 mg、56%の収率)。LCMS法：1、RT：4.80分、MI 293 [M+H]

40

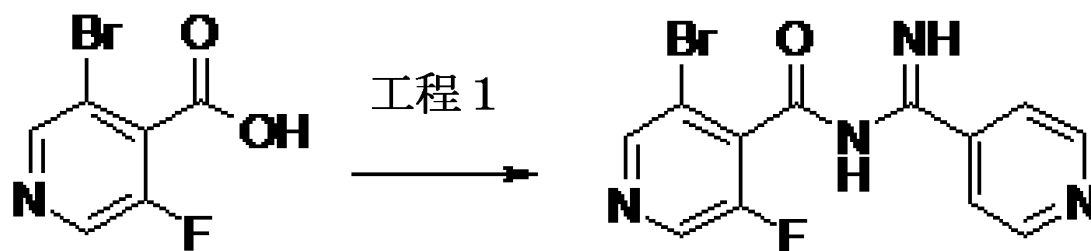
NMR: (1H, 300MHz, d6-dms0); 13.36 (1H, br s), 8.92 (2H, d), 8.49 (1H, s), 8.14 (2H, br d).

【0998】

3-プロモ-5-フルオロ-N-(イミノ-ピリジン-4-イル-メチル)-イソニコ

50

チンアミド [A 0 6 5] の合成
【化 7 5】



10

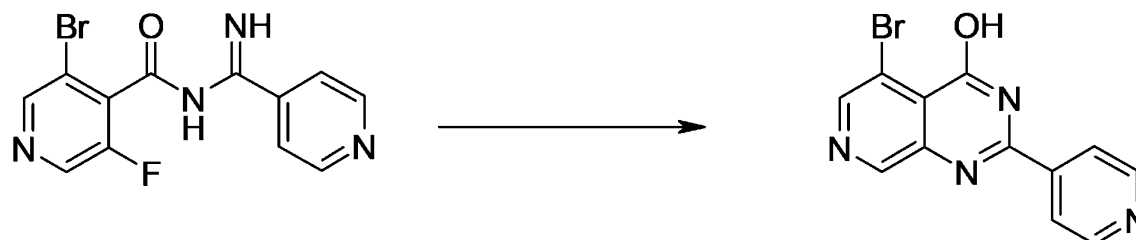
[A066]

【 0 9 9 9 】

2 - ブロモ - 5 - フルオロ - N - (イミノ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミド [A 0 6 6] を、室温での、3 - ブロモ - 4 - カルボキシ - 5 - フルオロ - ピリジニウム ; クロリド、ピリジン - 4 - カルボキシミドアミド塩酸塩、HATU、DIPEA および DMF の反応によって調製して、標記化合物を得た。LCMS 法 : 1、RT : 3 . 2 0 分、MI 3 2 5 [M + H]

20

【化 7 6】



30

[A066]

[A065]

【 1 0 0 0 】

2 - ブロモ - 5 - フルオロ - N - (イミノ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミド [A 0 6 6] (0 . 0 5 g、0 . 1 5 5 m m o l)、DMA (0 . 5 m L)、K₂CO₃ (0 . 0 2 2 g、0 . 1 6 m m o l)、DIPEA (0 . 2 8 m L、0 . 1 6 m m o l) および DBA (0 . 0 2 4 m L、0 . 1 6 m m o l) をマイクロ波中 4 5 分間 1 5 0 で加熱した。粗反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗物質をカラムクロマトグラフィ (SP1 4 g VWR のカラム、0 . 5 % Et 3 n / DCM / 0 ~ 2 0 % Me OH 中) によって精製して標記化合物 [A 0 6 5] (0 . 0 4 4 g、8 0 % の収率) をオレンジ ~ 黄色の発泡体として得た。LCMS 法 : 1、RT : 1 1 . 5 7 分、MI 3 0 4 [M + H]

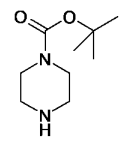
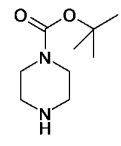
40

【 1 0 0 1 】

以下の化合物をスキーム [A 7] に示す一般的合成に従って合成した。

【 1 0 0 2 】

【表 5】

実施例	SM	方法	アミン [F-015]	分析		名称
133	[A065]	A		方法 1: RT: 1.77 分, MI: 373 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO), 9.17 (1H, s), 8.77 (2H, dd), 8.72 (1H, s), 8.29 (2H, dd), 3.78-3.61 (4H, m), 2.94 (2H, br s), 2.82-2.71 (2H, m)	1-[5- ブロモ -2-(ピリジン-4-イ ル)ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-イ ル]ピペラジン
134	[A063]	A		方法 1: RT: 5.02 分, MI: 361 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.79 (2H, dd), 8.41 (1H, s), 8.30 (2H, dd), 3.74 (4H, br s), 2.98-2.75 (4H, m)	1-[5,8-ジクロロ -2-(ピリジン-4-イ ル)ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-イ ル]ピペラジン

10

【1003】

一般式 [F - 0 0 1] の置換された 5 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の一般的合成 スキーム A 8

一般式 [F - 0 2 0] のオルト - ハロイソニコチン酸誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (T H F または E t ₂ O など) 中での一般式 [F - 0 1 9] のジハロイソニコチン酸誘導体の一般式 [F - 0 2 1] のグリニャール試薬との反応によって調製した。一般式 [F - 0 0 4] の 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (D M A または D M F など) 中、適切なカップリング剤 (O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) - N , N , N ' , N ' - テトラメチルユーロニウムヘキサフルオロホスファート (H A T U) など) を用いる、一般式 [F - 0 2 0] のオルト - ハロイソニコチン酸誘導体の一般式 [F - 0 1 8] の適切に置換された 4 - カルバムイミドイル - ピリジンとのカップリングによって調製した。一般式 [F - 0 2 2] のイソニコチノイル - アミジン誘導体を環化して関係するハロゲン基を置き換えて、一般式 [F - 0 0 4] の所望の - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体を得た。一般式 [F - 0 0 1] の 4 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、一般式 [F - 0 0 4] の 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の塩素化剤 (オキシ塩化リン) との反応によって調製し、次いで、中間体 4 - クロロ誘導体を、周囲温度で極性非プロトン性溶媒 (D M A , D M F , N M P など) 中、第三級アミン塩基 (E t ₃ N , D I P E A または N M M など) の存在下で一般式 [F - 0 1 5] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた [方法 A] 。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (T F A , T C A , メタンスルホン酸、H C l または H ₂ S O ₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (D C M , D C E , T H F , E t O H または M e O H など) 中、N - B o c 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィまたは逆相分取 H P L C によって精製した。一般式 [F - 0 0 1] の 4 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (D M A , D M F , N M P など) 中、第三級アミンアルキルアミン塩基 (E t ₃ N , D I P E A または N M M など) および触媒量の D M A P を用いる、一般式 [F - 0 0 4] の 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドとの反応によって調製した [方法 B] 。次いで、中間体 - 2 - ピリジン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イルエステル 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸を、周囲温度で極性非プロトン性溶媒 (D M A , D M F , N M P など) 中、第三級アミン塩基 (E t ₃ N , D I P E A または N M M など) の存在

20

30

40

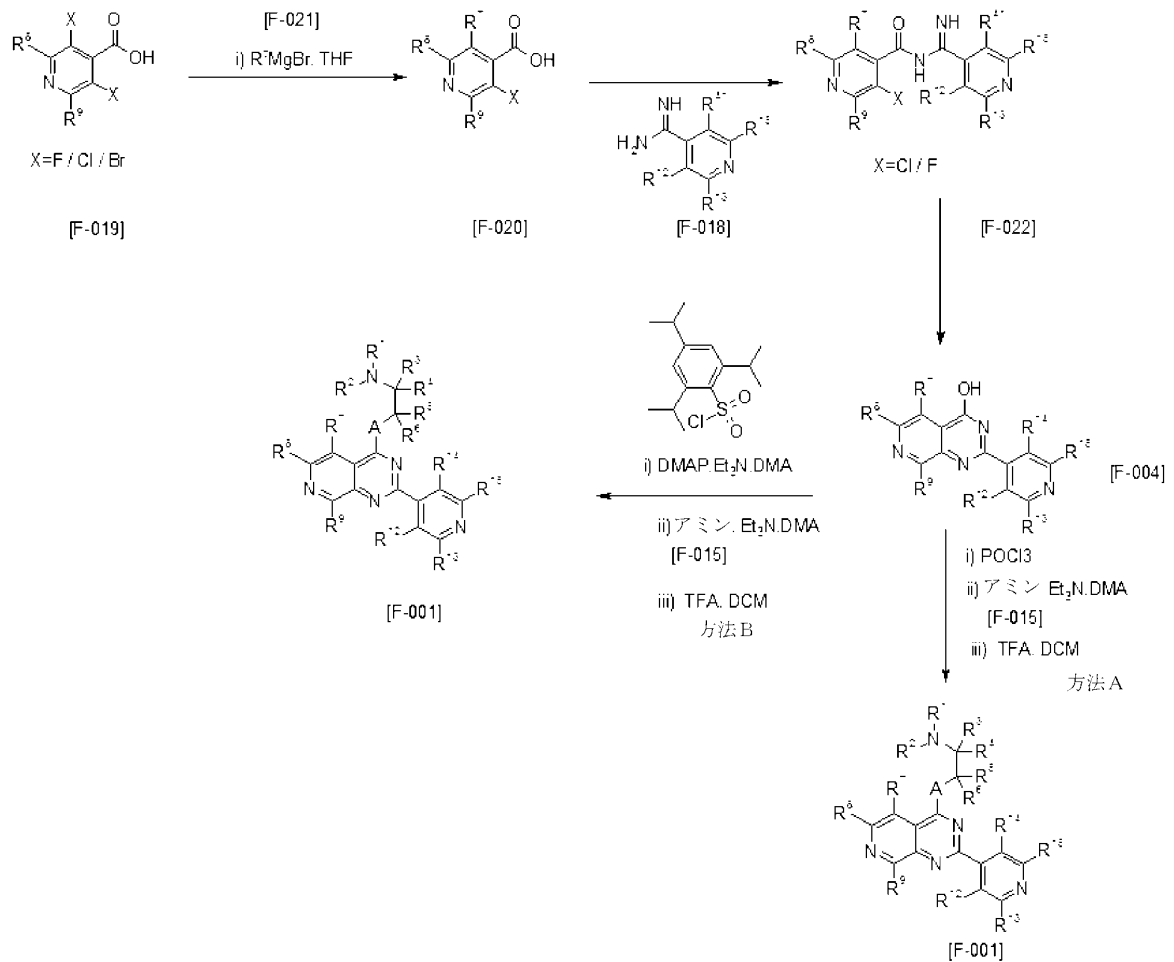
50

下で一般式 [F - 0 1 5] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (T F A 、 T C A 、 メタンカルボン酸、 H C l または H ₂ S O ₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (D C M 、 D C E 、 T H F 、 E t O H または M e O H など) 中、 N - B o c 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を逆相分取 H P L C によって精製した。

【 1 0 0 4 】

スキーム A 8

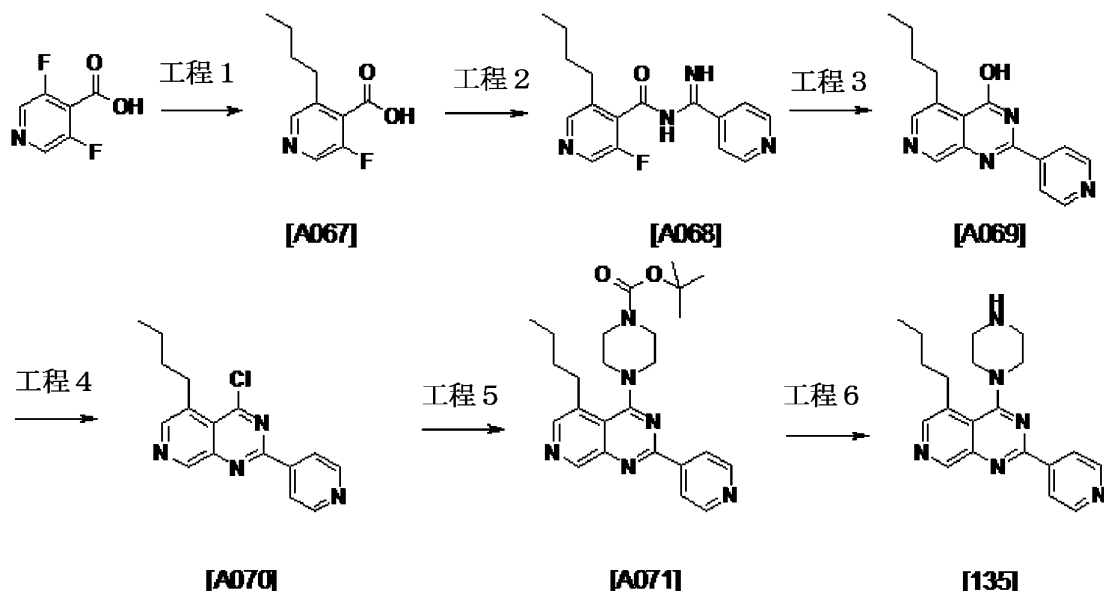
【 化 7 7 】



【 1 0 0 5 】

5 - プチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 3 5] の合成

【化78】



【1006】

3-ブチル-5-フルオロ-イソニコチン酸 [A067] の合成

3,5-ジフルオロ-イソニコチン酸 (0.557 g, 3.5 mmol) を窒素雰囲気下、0 で無水THF (8 mL) 中で懸濁した。これに、ブチルマグネシウムクロリド (ジエチルエーテル中 2.0 M、5.25 mL、10.5 mmol) を10分にわたって滴下して加えた。懸濁液は、ゆっくりとした添加中に固体の予備的な凝集を有する形態を徐々に変化させ、次いで、固体は徐々に溶解し始め、試薬の添加完了の頃には完全な溶解が達成された。反応混合物を室温に温め、72時間にわたって攪拌して、高粘度の黄色懸濁液を形成した。水を用いて希釈し、一昔フラスコへ移し、真空内で濃縮した。黄色の固体を、水 (10 mL) および EtOAc (10 mL) を用いて希釈した。pH を (濃) HCl の滴下により pH ~ 2 に調節し、EtOAc (x3 - 黄色のいくらかは有機物に入る。) を用いて抽出した。合わせた有機物をブライン (x1) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し

真空内で濃縮してオレンジ色のゴム/固体 (0.402 g) として標記化合物 [A067] を得、これは徐々に固化した。
NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.52 (1H, s), 8.42 (1H, s), 2.67 (2H, t), 1.58-1.48 (2H, m), 1.35-1.22 (2H, m), 0.87 (3H, t); LCMS method: 1, RT:1.22 min, MI 198 [M+H].

【1007】

3-ブチル-5-フルオロ-N-(イミノ-ピリジン-4-イル-メチル)-イソニコチンアミド [A068] の合成

3-ブチル-5-フルオロ-イソニコチン酸 [A067] (2.05 mmol, 0.402 g) を無水DMF (8 mL) に溶解し、ジイソプロピルエチルアミン (DIPEA) (5.95 mmol, 1.04 mL) を加え、混合物を室温で5分間攪拌した。次いで、O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルウーロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU) (2.05 mmol, 0.78 g) を一度に加え、結果として生じた混合物を1時間攪拌した。次いで、ピリジン-4-カルボキシミドアミド塩酸塩 (1.95 mmol, 0.307 g) を反応物に5分にわたって分割して加えた。結果として生じた溶液を室温で18時間攪拌した。反応混合物を水 (85 mL) へ注ぎ、30分間攪拌し、次いで、EtOAc (x3) を用いて抽出し、合わせた有機物を、水 (x4)、ブライン (x1) で洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、真空内で濃縮し、褐色の固体として標記化合物 [A068] (480 mg) を得た。物質を次の反応に粗のままで使用した。

10

20

30

40

50

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 10.28 (1H, br s), 9.93 (1H, br s), 8.74 (2H, d), 8.45 (1H, s), 8.37 (1H, s), 7.90 (2H, d), 2.72-2.66 (2H, m), 1.58-1.48 (2H, m), 1.28-1.15 (2H, m), 0.79 (3H, t); LCMS method: 1, RT:3.90 min, MI 301 [M+H].

【1008】

5 - ブチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 6 9] の合成

3 - ブチル - 5 - フルオロ - N - (イミノ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミド [A 0 6 8] を、無水DMA (5 mL) 中の溶液で25 mL バイオタージマイクロ波容器に入れ、マイクロ波中150 で45分間加熱した。反応混合物はSCX - 2 25 g のカートリッジに通して濾過した物質であった。カートリッジをメタノール (5 0 mL) で洗浄した。次いで、カートリッジをアンモニア (2 N、40 mL) で洗浄し、アンモニア洗浄液を真空内で濃縮して薄い褐色の固体として標記化合物 [A 0 6 9] (3 9 0 mg) を得た。

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.95 (1H, s), 8.79 (2H, dd), 8.46 (1H, s), 8.10 (2H, dd), 3.21 (2H, t), 1.63-1.50 (2H, m), 1.43-1.27 (2H, m), 0.91 (3H, t) - also shows one equivalent of DMA; LCMS method: 1, RT:3.29 min, MI 281 [M+H].

【1009】

5 - ブチル - 4 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [A 0 7 0] の合成

5 - ブチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 6 9] (1 . 3 5 mmol、0 . 3 7 8 g) を無水1, 2 - ジクロロエタン (DCE) (1 0 mL) 中で懸濁し、オキシ塩化リン (P O C l ₃) (1 . 4 mmol、0 . 1 3 1 mL) を2 ~ 3分にわたって滴下して加えた。最後に、DIPEA (2 . 0 mmol、0 . 3 4 8 mL) を加え、混合物を窒素下で室温で終夜攪拌した。POCl₃ 添加後、褐色の固体は徐々に外観が変化し、次いで、DIPEAを添加するとさらに暗色になって暗褐色の明瞭な溶液になった。反応物を窒素下に室温で終夜攪拌し続けた。20時間後、POCl₃ (6 5 μL) を加え、室温で終夜攪拌した。粗混合物を真空内で濃縮し、次いで、トルエン (x 2) と共沸乾固させた。残留物を、炭酸ナトリウム (水溶液。2 N、20 mL) を用いて希釈し、DCM (x 2)、EtOAc (x 1) を用いて抽出した。合わせた有機物をブライン (x 1) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、シリカのパッドに通して濾過し、真空内で濃縮し、標記化合物 [A 0 7 0] (1 8 0 mg) を薄褐色の固体として得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。LCMS法: 1、RT: 5 . 6 6 分、MI 299 [M+H]

【1010】

4 - (5 - ブチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸tert - ブチルエステル [A 0 7 1] の合成

5 - ブチル - 4 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [A 0 7 0] (0 . 6 1 5 mmol、0 . 1 8 0 g) を室温で窒素下で無水DCM (5 mL) に溶解し、トリエチルアミン (0 . 8 6 8 mmol、0 . 1 2 1 mL) およびN - Boc - ピペラジン (0 . 6 8 2 mmol、0 . 1 2 7 g) を用いて一度に処理した。得られた混合物を室温で2時間攪拌した。次いで、炭酸ナトリウム (1 N水溶液、20 mL) を加え、DCM (x 2) およびEtOAc (x 1) を用いて抽出した。合わせた有機物をブライン (x 1) で洗浄し、乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、真空内で暗褐色の固体に濃縮し、これをカラムクロマトグラフィ (SP1 25 g のVWRカートリッジ、0 ~ 10 % MeOH / DCM、カラム15倍量) によって精製して褐色ゴム (0 . 0 9 2 g) として標記化合物 [A 0 7 1] を得、これをさらに精製することなく次の反応に使用した。

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.24 (1H, s), 8.79 (2H, d), 8.49 (1H, s), 8.36 (2H, d), 3.77-3.48 (8H, m), 3.19-3.07 (2H, m), 1.64-1.23 (4H, m), 1.48 (9H, s), 0.96-0.87 (3H, t)

【1011】

10

20

30

40

50

5 - ブチル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 3 5] の合成

4 - (5 - ブチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル [A 0 7 1] (0 . 2 0 m m o l , 0 . 0 9 g) を無水 D C M (4 m L) に溶解し、室温で塩化水素 (ジオキサン中 4 N , 4 m L) を用いて処理し、2 時間攪拌した。反応物をメタノールを用いて希釈し、S C X - 2 カートリッジ (5 g) に注ぎ、M e O H / D C M (2 0 m L) で洗浄した。次いで、カートリッジをアンモニア (2 N , 2 0 m L) で洗浄し、アンモニア洗浄液を真空内で濃縮して褐色ゴムを得た (0 . 0 5 9 g) 。残留物を、カラムクロマトグラフィ (S P 1 4 g のカラム、勾配 5 ~ 2 0 % M e O H / D C M , カラム 1 5 倍量) によって精製してオレンジ~褐色のゴムとして標記化合物 [1 3 3] を得た (0 . 0 2 0 g) 。


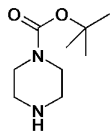
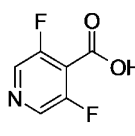
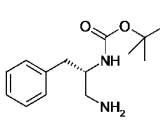

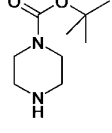
NMR: (1H , 300MHz , d6-dms0) ; 9.09 (1H , s) , 8.76 (2H , d) , 8.51 (1H , s) , 8.31 (2H , d) , 3.73-3.58 (2H , br s) , 3.50-3.37 (2H , br s) , 3.07 (2H , t) , 2.90-2.79 (4H , br s) , 1.51-1.38 (2H , m) , 1.28-1.15pm (2H , m) , 0.84 (3H , t) ; L C M S 法 : 1 、 R T : 2 . 5 8 分、M I 3 4 9 [M + H]

【 1 0 1 2 】

以下の化合物を、スキーム [A 8] に示す一般的合成に従って合成した。

【 1 0 1 3 】

【 表 6 】

実施例	SM [F-019]	グリニャール [F-021]	アミン [F-015]	分析	名称	
136		EtMgBr		方法 1: RT: 1.64 分, MI: 321 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dms0) 9.08 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.54 (1H, s), 8.30 (2H, dd), 3.72-3.58 (2H, br s), 3.55-3.45 (2H, br s), 3.10 (2H, dd), 2.89-2.77 (4H, br s), 1.17 (3H, t)	1-[5-エチル-2-(ピ リジン-4-イル)ピリ ド[3,4-d]ピリミジ ン-4-イル]ピペラジ ン
137		EtMgBr		方法 1: RT: 2.90 分, MI: 385 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dms0) 9.02 (1H, s), 8.72 (2H, dd), 8.42 (1H, s), 8.16 (2H, dd), 7.35-7.24 (5H, m), 3.91 (1H, dd), 3.43 (1H, dd), 3.37-3.29 (1H, m), 3.21 (2H, dd), 2.83-2.70 (2H, m), 1.33 (3H, t)	N-[(2S) -2-アミノ -3-フェニルプロピ ル]-5-エチル- 2-(ピリジン-4-イ ル)ピリド[3,4-d]ピ リミジン-4-アミン
138		MeMgBr		方法 1: RT: 3.93 分, MI: 307 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dms0) 9.06 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.43 (1H, s), 8.30 (2H, dd), 3.57 (4H, br s), 2.84 (4H, br s), 2.65 (3H, s)	1-[5-メチル-2-(ピ リジン-4-イル)ピリ ド[3,4-d]ピリミジ ン-4-イル]ピペラジ ン

【 1 0 1 4 】

一般式 [F - 0 0 1] の置換された 5 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピ
リド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の一般的合成 スキーム A 9

一般式 [F - 0 0 4] の 5 - 置換 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 4 - オール誘導体を、パラジウム触媒 (P d (P P h ₃) ₄ または P d (O A c)
₂ など) および塩基 (K ₂ C O ₃ または C s ₂ C O ₃ など) の存在下で、極性溶媒 (ジ
オキサンまたはジオキサンと D M A の組み合わせ) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用
のいずれかによる高温での一般式 [F - 0 2 3] のボロン酸またはボロン酸エステル誘
導体とのパラジウム触媒クロスカップリング反応において、または、触媒 (P d (P P h
₃) ₄ または P d (O A c) ₂ など)、配位子 (R u P h o s など)、および塩基 (K ₂
C O ₃ または C s ₂ C O ₃ など) の存在下で極性溶媒 (ジオキサンまたはジオキサンと D
M A の組み合わせなど) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で

10

20

30

40

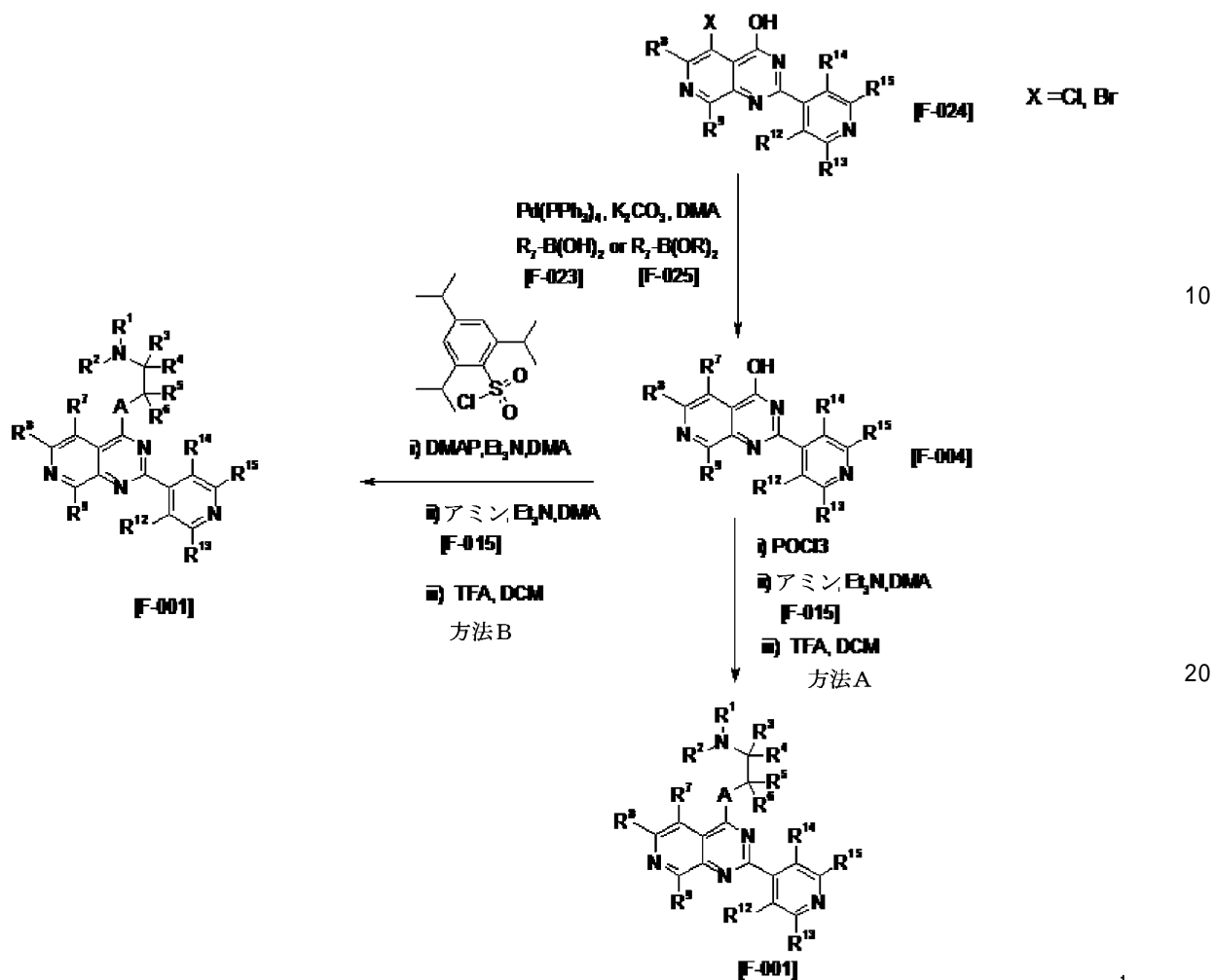
50

の一般式 [F - 0 2 4] の 5 - ハロ置換 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d]
ピリミジン - 4 - オール誘導体 (スキーム A 7 で調製した) の一般式 [F - 0 2 5] のフ
ルオロホウ酸塩誘導体との、パラジウム触媒クロスカップリング反応において、一般式 [F - 0 2 4] (スキーム A 7 で調製した) の 5 - ハロ置換 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリ
ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の反応によって調製した。一般式 [F -
0 0 1] の 5 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
ジン誘導体を、一般式 [F - 0 0 4] の 5 - 置換 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 ,
4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の塩素化剤 (オキシ塩化リン) との反応によって
調製し、次いで、中間体 4 - クロロの誘導体を、周囲温度で極性非プロトン性溶媒 (DM
A、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下で一般式 [F - 0 1 5] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた [10
方法 A]。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製
による反応の後処理の後、強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H₂
SO₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH
など) 中、N - Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相シリカゲルクロマトグラ
フィまたは逆相分取 HPLC によって精製した。一般式 [F - 0 0 1] の 4 - 置換 - 1 -
イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、極性非プロ
トン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミンアルキルアミン塩基 (Et
3N、DIPEA または NMM など) および触媒反応の量の DMA P を用いる、一般式 [20
F - 0 0 4] の 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール
誘導体の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調
製した [方法 B]。次いで、中間体 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベ
ンゼンスルホン酸 - 2 - ピリジン - 4 - イル - チエノ [3 , 2 - d] ピリミジン - 4 - イ
ルエステルを、周囲温度で極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第
三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下で一般式 [F - 0 1
5] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。典型的には液 - 液抽出、または酸
性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (TFA、T
CA、メタンスルホン酸、HCl または H₂SO₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (DC
M、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中、N - Boc 誘導体を脱保護し、
粗反応生成物を逆相分取 HPLC によって精製した。 30

【 1 0 1 5 】

スキーム A 9

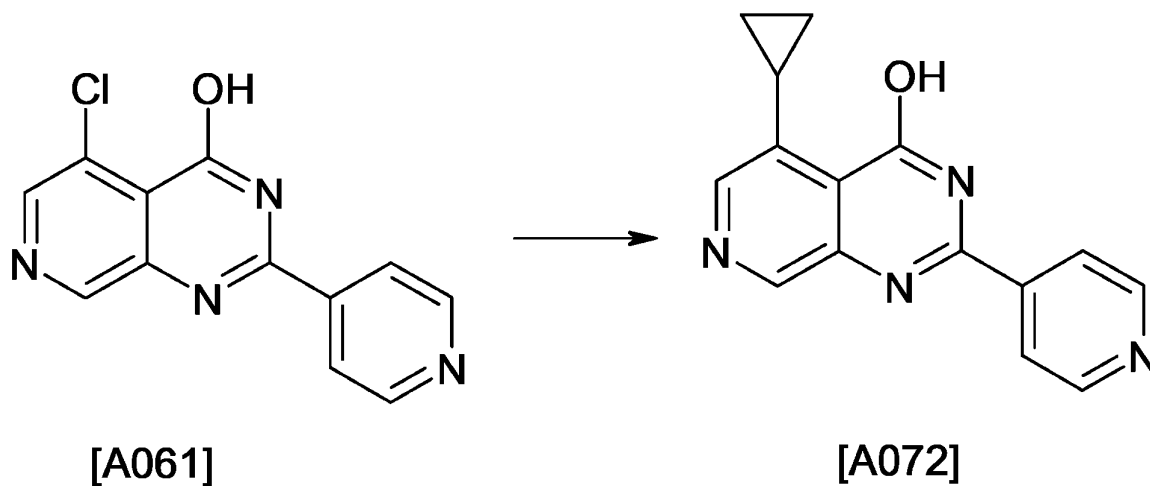
【化79】



【1016】

1 - [5 - シクロプロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル)ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル]ピペラジン[139]の合成

【化80】



【1017】

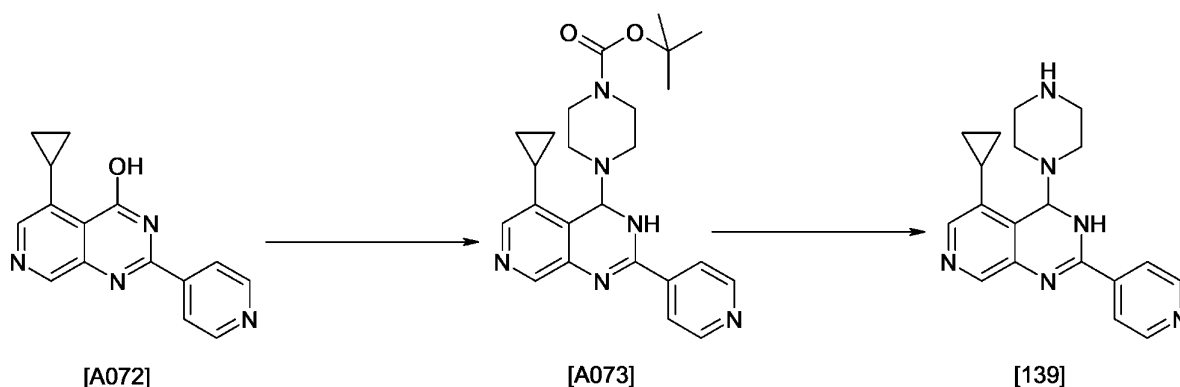
5 - シクロプロピル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3H - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - オン[A060]

50

5 - クロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 6 1] (0 . 6 7 0 m m o l , 0 . 1 7 3 g) 、 炭酸カリウム (2 . 0 1 m m o l , 0 . 2 7 8 g) およびシクロプロピルボロン酸 (1 . 3 4 m m o l , 0 . 1 1 5 g) を無水DMA (3 m L) 中で懸濁し、次いで、真空/アルゴン風船吹き込み (x 3) を施した。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 6 7 m m o l , 0 . 0 7 7 g) を一度に加え、反応容器を密封し、マイクロ波中で1時間150 で加熱した。反応物を窒素下で室温に冷却した。炭酸カリウム (2 . 0 1 m m o l , 0 . 2 7 8 g) およびシクロプロピルボロン酸 (1 . 3 4 m m o l , 0 . 1 1 5 g) を加え、真空/アルゴン風船吹き込み (x 3) を反応混合物に施した。次いで、テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0 . 0 6 7 m m o l , 0 . 0 7 7 g) を一度に加え、反応容器を密封し、マイクロ波中で1時間180 で加熱した。反応物を大気下で室温に冷却し、48時間にわたって静置した。次いで、反応混合物をSCX-2カートリッジ (1 0 g) に注ぎ、メタノール (合計 ~ 4 0 m L) で洗浄した。次いで、カートリッジをアンモニア (MeOH中2N、~40mL) で洗浄し、アンモニア洗浄液を真空内で濃縮し、黄色の固体として標記化合物 [A 0 7 2] (7 8 m g) を得、これを精製することなく次の反応に用いた。

【 1 0 1 8 】

【 化 8 1 】



【 1 0 1 9 】

4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 7 3]

5 - シクロプロピル - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 7 2] (0 . 0 8 g , 0 . 3 m m o l) 、 D I P E A (0 . 1 6 m L , 0 . 9 m m o l) 、 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (0 . 1 1 g , 0 . 3 6 m m o l) 、 D M A P (3 m g) およびDMA (2 m L) の混合物を窒素下で室温で攪拌し、室温で2時間攪拌し続けた。Boc - ピペラジン (0 . 0 6 2 g , 0 . 3 3 m m o l) を加え、混合物を室温で終夜攪拌し続けた。水を加え、混合物をEtOAc (x 4) を用いて抽出した。抽出物を合わせ、水 (x 4) 、ブラインで洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、真空内で濃縮した。粗反応生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (SP1、EtOAc : シクロヘキサン溶出) によって精製して標記化合物 [A 0 7 3] を得た。LCMS法 : 1、RT : 5 . 5 7 分、MI 433 [M + H]

【 1 0 2 0 】

1 - [5 - シクロプロピル - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン [1 3 9]

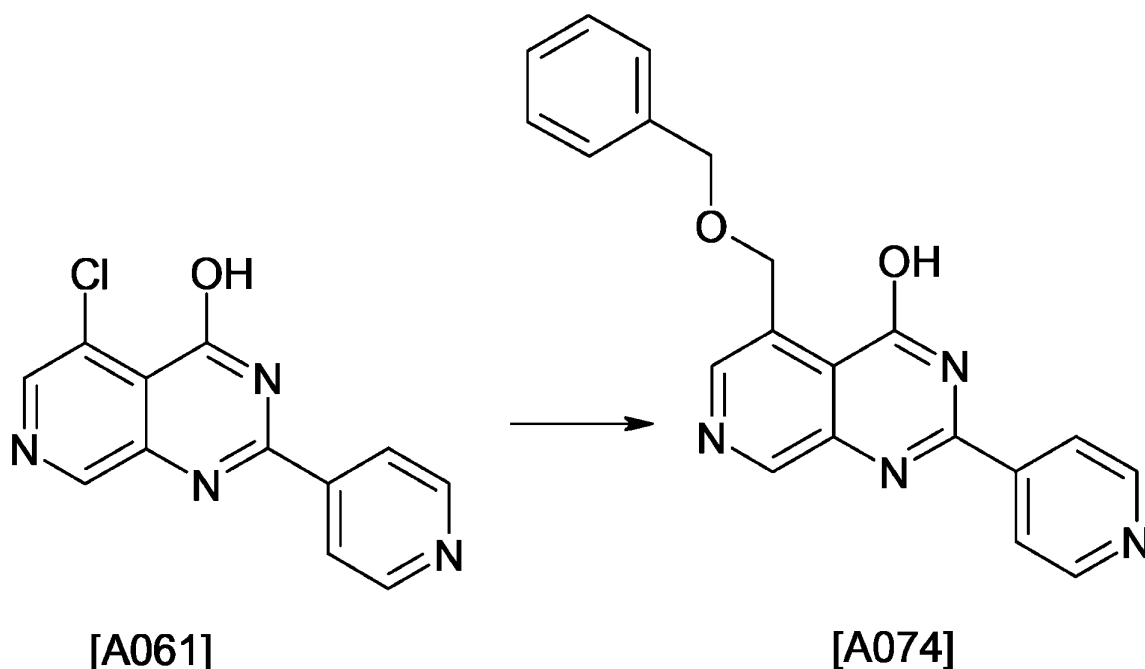
DCM (3 m L) および4N HClジオキサン (1 m L) 中の4 - (5 - シクロプロピル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 7 3] (0 . 9 g , 0 . 2 m m o l) の混合物を室温で終夜攪拌した。粗反応混合物を減圧下で蒸発させ、次いで、MeOHに溶解し、SCX-2 (5 g) カートリッジで洗浄し、MeOH / DCM (1 : 1、~

4 mL) 次いで MeOH (10 mL) で洗浄した。次いで、アンモニア (MeOH 中 2 N、15 mL) を用いて溶離した。アンモニア溶離液を真空内で濃縮し、粗生成物を順相クロマトグラフィ (SiO₂、SP1、MeOH (0~15%) / CHCl₃) によって精製して標記化合物 [139] (30 mg、43% の収率) を得た。LCMS 法: 1、RT: 1.65 分、MI 333 [M+H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.99 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.30 (2H, dd), 8.09 (1H, s), 3.87-3.54 (4H, m), 2.87 (4H, br s), 2.63-2.57 (1H, m), 1.24 (2H, ddd), 1.01 (2H, ddd)

【1021】

5-ベンジルオキシメチル-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン [A074] の合成
【化82】



【1022】

5-ベンジルオキシメチル-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン [A074]

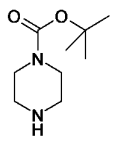
5-クロロ-2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン [A061] (0.1 g、0.4 mmol)、カリウムベンジルオキシメチルトリフルオロボラート (0.1 g、0.45 mmol)、炭酸セシウム (0.4 g、1.2 mmol) および RuPhos (12 mg、0.028 mmol) の混合物をバイオタージ 5 mL 容器に入れ、ジオキサン (1.8 mL) および水 (0.2 mL) 中で懸濁した。混合物に真空/アルゴン (x3) での吹き込みを施し、次いで、Pd(OAc)₂ (3 mg、0.014 mmol) を加え、容器を密封し、104 で終夜加熱した。DMA (1 mL) を加え、混合物をマイクロ波中で1時間150 で加熱した。反応混合物を冷却し、酢酸 (0.57 mL) を加え、混合物を10分間攪拌した。次いで、SCX-2カートリッジ (10 g) を洗い流し、MeOH (30-40 mL) で洗浄した。次いで、アンモニア (MeOH 中 2 N、40 mL) で洗浄した。アンモニア洗浄液を真空内で濃縮して標記化合物 [A074] を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法: 1、RT: 3.31 分、MI 345 [M+H]

【1023】

以下の化合物をスキーム [A9] に示す一般的合成に従って合成した。

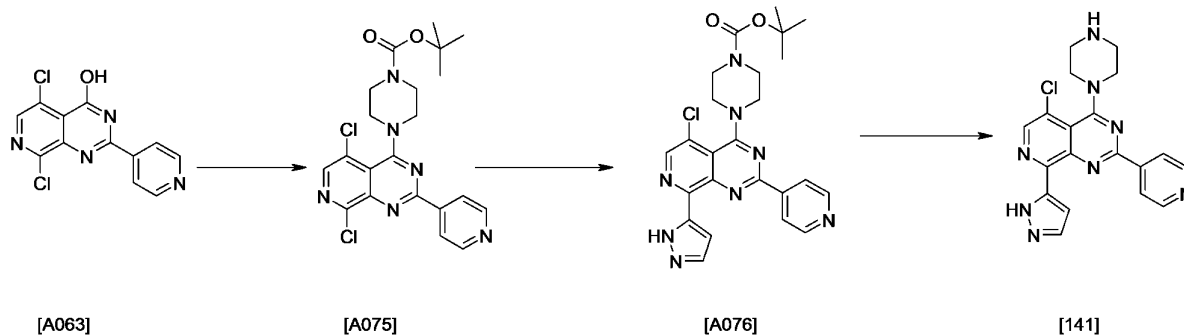
【1024】

【表 7】

実施例	SM	方法	アミン	分析	名称
140	[A074]	B		方法 1: RT: 4.78 分, MI: 413 [M+H] (1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.18 (1H, s), 8.77 (2H, d), 8.69 (1H, s), 8.31 (2H, dd), 7.33-7.25 (5H, m), 4.99 (2H, s), 4.54 (2H, s), 3.51 (4H, br s), 2.79 (4H, t)	1-[5-[(ベンジルオキシ)メチル]-2-(ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン

【 1 0 2 5 】

5 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 8 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 4 1] の合成
【化 8 3】



【 1 0 2 6 】

4 - (5 , 8 - ジクロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 7 5]
5 , 8 - ジクロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 6 3] (0 . 4 3 g 、 1 . 4 7 m m o l) 、 E t ₃ N (0 . 5 1 m L 、 3 . 6 m m o l) 、 D C M (1 0 m L) 、 ピリジン (2 m L) の混合物を 2 分間超音波処理した。次いで、D M A P (5 m g) 、続いて 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンホルニルクロリド (0 . 5 3 g 、 1 . 7 7 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌し続けた。暗褐色溶液を水を用いて希釈し、D C M (X 3) および E t O A c (x 1) を用いて抽出した。合わせた有機物をブライン (x 1) で洗浄した。ブラインを E t O A c (x 1) を用いて再抽出した。合わせた有機物を乾燥し (M g S O ₄) 、濾過し、真空内で濃縮した。粗物質を順相クロマトグラフィ (S i O ₂ [S P 1 (2 5 g v w r カートリッジ、0 ~ 1 0 % M e O H / D C M)]) によって精製して、標記化合物 [A 0 7 5] (0 . 1 9 g 、 2 8 % の収率) を得た。L C M S 法 : 1 、 R T : 4 . 1 7 分、M I 4 6 1 [M + H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.81 (2H, d), 8.45 (1H, s), 8.33 (2H, d), 3.76 (4H, br s), 3.33 (4H, br s), 1.40 (9H, br s).

【 1 0 2 7 】

4 - [5 - クロロ - 8 - (1 H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 7 6]

4 - (5 , 8 - ジクロロ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 7 5] (0 . 0 7 g 、 0 . 1 5 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリウム [脱イオン化水 1 0 0 m L 中 K ₃ P O ₄ 2 1 2 . 2 7 g / m o l 2 1 . 2 g] (0 . 3 m L 、 0 . 3 m m o l) 、 テトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (1 7 m g 、 0 . 0 1 5 m m o l) 、 1 H - ピラゾール - 5 - ボロン酸 (2 4 m g 、 0 . 2 1 m m o l) および D M A (1 m L) の混合物を、マイクロ波中で 3 0 分間 1 5 0 で加熱した。酢酸 (0 . 5 2 m L) を加え、混合物を室温で 2 0 分間攪拌を続け、次いで、粗生成物を S C X カートリッジに装填し、

10

20

30

40

50

カートリッジをメタノールで洗浄し、次いで、生成物を2 Mアンモニア/メタノールを用いて溶離した。溶離液を減圧下で濃縮し、粗反応混合物を順相クロマトグラフィ(SiO₂、酢酸エチル：シクロヘキサン溶出)によって精製して標記化合物[A076]を得た。LCMS法：1、RT：5.62分、MI 493 [M+H]

【1028】

クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 8 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン [141]

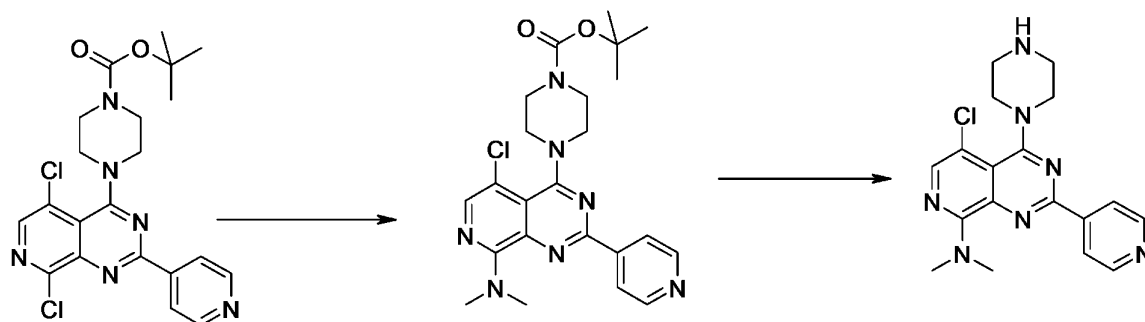
4 - [5 - クロロ - 8 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A076] および HCl ジオキサン (4N, 1 mL) の混合物を室温で48時間攪拌した。粗反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗生成物をSCX - 2カートリッジ (1g) に装填し、メタノールで洗浄した。生成物を2 Mアンモニア/メタノールの溶液を使用してカートリッジから放出させた。アンモニア/メタノール溶離液を減圧下で濃縮し、粗生成物を分取HPLC (方法A) によって精製して標記化合物を得た。LCMS : 方法 : 1、RT : 1.98分、MI 393 [M+H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.76-8.75 (3H, m), 8.50 (1H, s), 8.17 (2H, dd), 7.90 (1H, d), 6.67pm (1H, dd), 3.76 (4H, br s), 2.93 (2H, br s), 2.80 (2H, br s)

【1029】

5 - クロロ - N, N - ジメチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン [142] の合成

【化84】



[A075]

[A077]

[142]

【1030】

4 - (5 - クロロ - 8 - ジメチルアミノ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A077]

エタノール (0.5 mL) 中の4 - [5 - クロロ - 8 - (1H - ピラゾール - 3 - イル) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A075] (0.046 g, 0.1 mmol)、DMF (2 mL) およびジメチルアミンを密封した容器中で50℃に温め、24時間攪拌し続けた。粗反応混合物を減圧下で蒸発させ、標記化合物[A077]を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS : 方法 : 1、RT : 4.41分、MI 470 [M+H]

【1031】

5 - クロロ - N, N - ジメチル - 4 - (ピペラジン - 1 - イル) - 2 - (ピリジン - 4 - イル) ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 8 - アミン [142]

4 - (5 - クロロ - 8 - ジメチルアミノ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A077] (0.1 g, 0.22 mmol)、DCM (3 mL) および HCl (ジオキサ

10

20

30

40

50

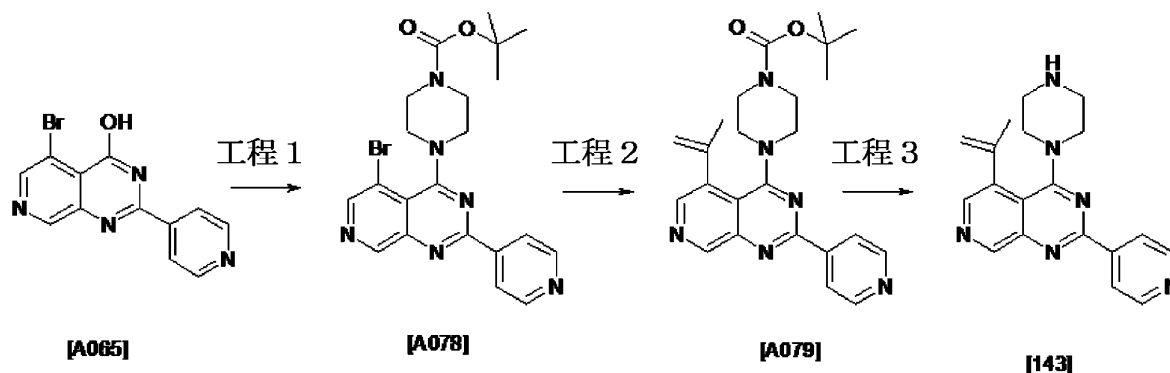
ン中の4 N溶液1 mL)の混合物を室温で2時間攪拌した。粗反応混合物を減圧下で蒸発させ、次いで、粗生成物をSCXカートリッジに装填し、カートリッジをメタノールで洗浄し、次いで、生成物を2 Mアンモニア/メタノールを用いて溶離した。溶離液を減圧下で濃縮し、粗反応混合物を順相クロマトグラフィ(SiO₂、SP、4 gのカートリッジ、10~15%のMeOH/DCM)によって精製して標記化合物を得た。LCMS: 方法: 1、RT: 5.40分、MI 370 [M+H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.73 (2H, dd), 8.22 (2H, dd), 7.97 (1H, s), 3.76-3.68 (2H, m), 3.56-3.49 (2H, m), 3.16 (3H, s), 3.15 (3H, s), 2.95-2.87 (2H, m), 2.86.2-77 (2H, m)

【1032】

5 - イソプロペニル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 4 3] の合成

【化85】



【1033】

工程1: 4 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 7 8] の合成

DMF (1 5 m L)、中の5 - ブロモ - 2 - ピリジン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [A 0 6 5] (0 . 7 4 g、2 . 4 5 m m o l) D I P E A (1 . 3 m L、7 . 3 m m o l) および D M A P (5 m g) の混合物を室温で10分攪拌した。2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (0 . 8 9 g、2 . 9 4 m m o l) を加え、混合物を室温で80分間室温で攪拌し続け、次いでboc - ピペラジン (0 . 5 g、2 . 9 4 m m o l) を一度に加え、反応混合物を室温で終夜攪拌し続けた。水 (3 0 m L) を加え、混合物を室温で20分間攪拌した。結果として生じた固体を濾過によって収集し、粗生成物をカラムクロマトグラフィ (S P 1 (2 5 g カートリッジ)、0 ~ 1 0 % M e O H / D C M (約 2 0 倍量、1 0 % M e O H / D C M で 4 倍量)) によって精製して標記化合物 [A 0 7 8] (0 . 6 9 g、6 0 % の収率) を得た。LCMS: 方法: 1、RT: 5.83分、MI 473 [M+H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.22 (1H, s), 8.78 (3H, m), 8.32 (2H, d), 3.79 (4H, br s), 3.61 (4H, br s), 1.41 (9H, br s).

【1034】

工程2: 4 - (5 - イソプロペニル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 7 9] の合成

4 - (5 - ブロモ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 7 8] (0 . 2 m m o l、0 . 0 9 4 g)、リン酸カリウム (三塩基性) (0 . 6 0 m m o l、0 . 1 2 7 g)、およびイソプロペニルボロン酸ピナコールエステル (0 . 3 0 m m o l、0 . 0 5 7 m L) を、窒素下で5 mLのバイオタージ容器中、無水ジオキサン (2 m L) 中で懸濁

した。容器に真空/アルゴン(風船)吹き込み(x3)を施し、次いで、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.01 mmol, 0.008 g)を加え、反応物を密封し、18時間96に温めた。反応混合物を大気下で室温に冷却し、クロマトグラフィ用シリカ(1g)を加え、混合物を真空内で褐色粉末に濃縮した。これをシリカカートリッジに乾式装填し、クロマトグラフィ(SP1 0~10% MeOH/DCM カラム15倍量)によって精製して、85 mgの褐色ガラスとして4-(5-イソプロペニル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル[A079](85 mg)を得た。

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃); 9.31 (1H, s), 8.79 (2H, d), 8.50 (1H, s), 8.36 (2H, d), 5.40 (1H, s), 5.32 (1H, s), 3.58 (8H, br s), 2.21 (3H, s), 1.24 (9H, s); LC MS: method: 1, RT:5.66 min, MI 433 [M+H].

【1035】

工程3: 5-イソプロペニル-4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン[143]の合成 室温のDCM(2 mL)中の4-(5-イソプロペニル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル[A079](0.105 mmol 0.045 g)の溶液に塩化水素(ジオキサン中4N、1 mL)を加えて高粘度の黄色~褐色懸濁液を得、これを終夜撹拌した。次いで、反応混合物を真空中で濃縮し、残留物をMeOHに再度溶解し、SCX-2カートリッジで洗浄した。カートリッジをDCMおよびMeOH(1:1、合計20 mL)で洗浄した。次いで、SCX-2をアンモニア(MeOH中2N、15 mL)で洗浄した。合わせたアンモニア洗浄液をオレンジ~褐色の固体に濃縮し、これをカラムクロマトグラフィ(SP1 4gカートリッジ、0~20% MeOH/DCM、カラム15倍量)によって精製して黄色ガラスとして5-イソプロペニル-4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン[143](0.011 g)を得た。

NMR: (1H, 500MHz, d4-MeOH) 9.15 (1H, s), 8.76 (2H, dd), 8.49 (1H, s), 8.31 (2H, dd), 5.40 (1H, s), 5.20 (1H, s), 3.56 (4H, br s), 2.79 (4H, t), 2.17 (3H, s); LCMS: method: 1, RT:1.88 min, MI 333 [M+H].LC-MS.

【1036】

実施例151。5-メトキシ-4-ピペリジン-1-イル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

151a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1,3-ジカルボン酸(1-(9H-フルオレン-9-イルメチルエステル: 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-3-カルボン酸(1.50 g, 6.50 mmol)を、水(16.7 mL, 926 mmol)および1,4-ジオキサン(9 mL, 100 mmol)中の炭酸ナトリウム(1.65 g, 15.6 mmol)の溶液に加えた。得られた溶液を撹拌し氷浴で冷却した。撹拌している反応溶液に、1,4-ジオキサン(13 mL, 160 mmol)中の9-フルオレニルメチルククロフォルマート(1.76 g, 6.82 mmol)の溶液を加えた。混合物を室温で2時間撹拌し、水(300 mL)に注ぎ、エーテルを用いて2度抽出した。水相を氷浴で冷却し、水(7.80 mL, 23.4 mmol)中の3M塩化水素で徐々に処理して中和した。得られた混合物をEtOAc(2x)を用いて抽出し、合わせた有機物をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、濃縮した。残留物をポンプ引きして4時間高真空にし、3.12 gの発泡体(106%)が残り、これをさらに操作をすることなく次の工程に使用した。

【1037】

151b) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-カルバモイル-ピロリジン-1-カルボン酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル: 室温の二炭酸ジ-tert-ブチル(655 mg, 3.00 mmol)を、1,4-ジオキサン(5 mL, 60 mmol)中の3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1,3-ジカルボ

10

20

30

40

50

ン酸 1 - (9 H - フルオレン - 9 - イルメチル) エステル (9 0 5 m g 、 2 . 0 0 m m o l) およびピリジン (0 . 3 2 4 m L 、 4 . 0 0 m m o l) の混合物に加えた。15分後、重炭酸アンモニウム (0 . 4 7 4 g 、 6 . 0 0 m m o l) を加え、反応混合物を72時間攪拌した。得られた固体の固まりに水 (1 0 m L) を加えて巡回させた。固体を濾別し、水を大量に用いてすすいだ。風乾した後、高真空下で得られた固体を室温で乾燥した。1.12 g (1 2 4 %) の黄褐色がかった固体を得た。この黄褐色がかった固体の工程を進め、さらに操作することなく次の工程に使用した。

【 1 0 3 8 】

151c) (3 - カルバモイル - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル 3 - t e r t - ブトキシカルボニルアミノ - 3 - カルバモイル - ピロリジン - 1 - カルボン酸 9 H - フルオレン - 9 - イルメチルエステル (4 1 0 m g 、 0 . 9 1 m m o l) を、メタノール (5 m L 、 1 0 0 m m o l) 中で懸濁し、次いでピペリジン (1 m L 、 1 0 m m o l) をニートで室温に加えた。反応物を減圧下で16時間濃縮した後、次に、残留物をポンプ引きして終夜高真空下にし (可能な限りピペリジンを除去するために) 、粗のままその後の反応に直接使用した。

【 1 0 3 9 】

151d) : N , N - ジメチルホルムアミド (2 . 0 m L 、 2 6 m m o l) 中の 5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1 2 7 m g 、 0 . 5 0 1 m m o l) 、 トリエチルアミン (2 1 6 μ L 、 1 . 5 5 m m o l) 、 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (1 6 7 m g 、 0 . 5 5 2 m m o l) 、 および 4 - ジメチルアミノピリジン (6 . 9 m g 、 0 . 0 5 7 m m o l) を室温で1時間攪拌した。出発物質の徐々の溶解が観察され、hplcによって中間体のスルホナートが観察された。次いで、(3 - カルバモイル - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (1 2 6 m g 、 0 . 5 5 0 m m o l) を、N , N - ジメチルホルムアミド中の溶液として加え、反応物を室温で攪拌した。45分間反応物を減圧下で濃縮した後、次に、残留物をEtOAcと水間で分配した。有機物を取り出し、1N HCl 3 mL で洗浄した。水溶液を取り出し、少量のDMSOを加え、分取逆相HPLCを用いて2回のランで精製した。各主生成物の最も純粋な画分を合わせ、凍結乾燥した。先に出てくる [3 - カルバモイル - 1 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの 3 2 m g の黄色凍結乾燥物 (1 4 %) を得た。 (L C / M S : M + H = 4 6 6 . 2) 。 3 5 m g の副生成物 5 - メトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (2 2 %) (L C / M S : M + H = 3 2 2 . 1) も得られたが、これは、出発物質である (3 - カルバモイル - ピロリジン - 3 - イル) - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルの調製で残っていたピペリジンから生じた。さらに操作することなくその後の反応に対して [3 - カルバモイル - 1 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステルを進めた。

【 1 0 4 0 】

実施例 152。3 - アミノ - 1 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - カルボン酸アミド ジクロロメタン (2 m L 、 3 0 m m o l) 中のトリフルオロ酢酸 (1 m L 、 1 0 m m o l) の溶液を、 [3 - カルバモイル - 1 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピロリジン - 3 - イル] - カルバミン酸 t e r t - ブチルエステル (3 0 m g 、 0 . 0 6 m m o l) に室温に加えた。30分後、反応混合物を減圧下で濃縮し、次いで残留物をEt2Oを用いて研和し、固体を得た。固体を濾過し、Et2Oを大量に用いて洗浄した。固体として17mgの標記化合物を得た (L C / M S : + H = 3 6 6 . 1) 。

【 1 0 4 1 】

実施例 153。3 - アミノ - 1 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [

10

20

30

40

50

3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-カルボン酸フェニルアミド

153a) 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルカルバモイル-ピロリジン-1-カルボン酸-9H-フルオレン-9-イルメチルエステル: N-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(575 mg、3.00 mmol)を、テトラヒドロフラン(25 mL、310 mmol)中の3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピロリジン-1, 3-ジカルボン酸1-(9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(905 mg、2.00 mmol)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(2.70 E2 mg、2.00 mmol)およびアニリン(228 uL、2.50 mmol)の混合物に加えた。10分後、溶解を容易にするN,N-ジメチルホルムアミド(10 mL、100 mmol)を加えた。1.5時間後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残留物をEtOAc(2x)と飽和水性NaHCO₃間に分配した。合わせた有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して0.97 gの発泡体(92%)(LC/MS: M+H=528.1)を得、これをさらに操作することなく次の工程に使用した。

10

【1042】

153b) (3-フェニルカルバモイル-ピロリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル: 3-tert-ブトキシカルボニルアミノ-3-フェニルカルバモイル-ピロリジン-1-カルボキシル酸9H-フルオレン-9-イルメチルエステル(960 mg、1.8 mmol)をメタノール(10 mL、200 mmol)と合わせ、次いで室温でペリリジン(2 mL、20 mmol)をニートで加え、反応物を72時間撪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、固体の固まりを得た。試料全体をEt₂Oで研和し、濾過し、Et₂Oを大量に用いて固体をすいだ。風乾後、0.55 gの黄褐色がかかった固体(99%)が残った。工程を進め、さらに操作することなくその後の反応でこの物質を使用した。

20

【1043】

153c) [1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-3-フェニルカルバモイル-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル: N,N-ジメチルホルムアミド(4.0 mL、52 mmol)中の5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-オール(254 mg、1.00 mmol)、トリエチルアミン(431 uL、3.10 mmol)、2, 4, 6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド(334 mg、1.10 mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(14 mg、0.11 mmol)を室温で1時間撪拌した。(3-フェニルカルバモイル-ピロリジン-3-イル)-カルバミン酸tert-ブチルエステル(335 mg、1.10 mmol)をニートで加え、反応物を室温で終夜撪拌した。次いで反応物を減圧下で濃縮し、残留物をEtOAcと水間で分配した。沈澱した固体が層間でいくつかの問題を引き起こすので、層を分離する前に濾過しておかなければならなかった。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮して500 mgの粗生成物を得た。DMSO(3.6 mL)に粗物質を溶解し、濾過し、分取逆相HPLCを介して精製した。最も純粋な画分をとり、飽和水性NaHCO₃を用いて塩基性化した。溶液からはみ出した固体を濾過し、水を用いてすすいだ。風乾後、オフホワイト色の固体50 mg(9%)(LC/MS: M+H=542.1)が残った。工程を進めて、さらに操作することなく次の工程に物質を使用した。

30

40

【1044】

153d) ジクロロメタン(2.0 mL、31 mmol)に[1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-3-フェニルカルバモイル-ピロリジン-3-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル(50.0 mg、0.0923 mmol)を室温で溶解し、次いで、トリフルオロ酢酸(1.0 mL、13 mmol)をニートで加えた。2.5時間後、反応物を減圧下で濃縮し、0.80 mLのDMSOに残留物を溶解し、濾過し、分取逆相HPLCを介して精製した。最も純粋な画分を合わせ凍結乾燥した。黄色凍結乾燥物として32 mg(78%)の標記化合

50

物を得た (LC/MS : M + H = 442.1)。

【1045】

実施例154。4-アミノ-1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸[(S)-1-(4-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-プロピル]-アミド

154a) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル: 5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(254mg、1.00mmol)、トリエチルアミン(0.432mL、3.10mmol)、2,4,6-トリスプロピルベンゼンスルホンクロリド(334mg、1.10mmol)、および4-ジメチルアミノピリジン(14mg、0.11mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(2.0mL、26mmol)中で合わせ、室温で撹拌した。45分後、4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(284mg、1.10mmol; 供給業者=Oakwood)をニートで加え、終夜撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をCH₂Cl₂と水間で分配した。有機相をNa₂SO₄で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた380mgの残留物(77%)をさらに操作することなく次の工程に使用した。

10

【1046】

154b) 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸: 水(3mL、200mmol)中の水酸化リチウム(180mg、7.5mmol)の溶液をメタノール(10mL、200mmol)中の4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸メチルエステル(370mg、0.75mmol)の溶液に室温で合わせ、均一溶液に室温で16時間撹拌した。冷却後、反応混合物を水中の1M塩化水素(7.5mL、7.5mmol)で処理し、次いで、ほとんどのMeOHを濃縮して除き、溶媒としてほぼ水性にした。次いで、得られた固体を濾過し、水性濾液をとり濃縮した。292mgを得た。2.5mLのDMSOを加え、濾過し、次いで、分取逆相HPLCによって精製し、最も純粋な画分を凍結乾燥し、黄色の凍結乾燥物として45mgの所望の生成物(12%)を得、これをさらに操作することなく次の工程に使用した。

20

30

【1047】

154c) [4-[[(S)-1-(4-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル]-1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル]-カルバミン酸tert-ブチルエステル: 4-tert-ブトキシカルボニルアミノ-1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸(30.0mg、0.0624mmol)をN,N-ジメチルホルムアミド(1mL、10mmol)と合わせ、次いで、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(8.44mg、0.0624mmol)および(S)-3-アミノ-3-(4-クロロ-フェニル)-プロパン-1-オール; 塩酸塩(27.7mg、0.125mmol; 供給業者=オークウッド)、続いてN-(3-ジメチルアミノプロピル)-N'-エチルカルボジイミド塩酸塩(35.9mg、0.187mmol)を加えた。3時間後、反応物を減圧下で濃縮し、次いで残留物をEtOAcと水間で分配した。次いで、有機物を飽和水性NaHCO₃で洗浄し、Na₂SO₄で乾燥し、濾過し濃縮した。粗残留物をさらに操作することなく次の工程に使用した。

40

【1048】

154d) 室温で[4-[[(S)-1-(4-クロロ-フェニル)-3-ヒドロキシ-プロピルカルバモイル]-1-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,

50

4 - d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペリジン - 4 - イル] - カルバミン酸 *tert* - ブチルエステル (70 mg、0.1 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、次いで、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL、13 mmol) をニートで加えた。2 時間後、反応物を減圧下で濃縮し、残留物を 1 mL の DMSO に溶解し、濾過し、分取逆相 HPLC によって精製した。最も純粋な画分を合わせ終夜凍結乾燥した。黄色の凍結乾燥物として 15 mg (20%) の標記化合物を得た (LC/MS: M + H = 548.1)。

【1049】

実施例 155。4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - カルボン酸メチルエステル

155a) 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 2 - メチルエステル: N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL) 中の 5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (508 mg、2.00 mmol)、トリエチルアミン (863 μ L、6.19 mmol)、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (668 mg、2.20 mmol)、および 4 - ジメチルアミノピリジン (28 mg、0.23 mmol) を室温で 2 時間撹拌した。出発物質の徐々の溶解および溶液の相当な黒化が観察された。ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 2 - メチルエステル (536 mg、2.20 mmol) を加え、反応物を室温で 2 時間撹拌した。水を加え、得られた生成物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥した。448 mg (47%) の黄褐色の固体生成物を得、さらに操作することなく次の工程に使用した。

【1050】

155b) 室温 (rt) で 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル 2 - メチルエステル (50 mg、0.1 mmol) をジクロロメタン (2.0 mL) に溶解し、次いで、トリフルオロ酢酸 (1.0 mL、13 mmol) をニートで加えた。2.5 時間後、反応溶液を減圧下で濃縮し、次いで残留物を 1 mL の DMSO に溶解し、分取逆相 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ、終夜凍結乾燥した。黄色の凍結乾燥物として 23 mg の標記化合物 (60%) を得た (LC/MS: M + H = 381.1)。

【1051】

実施例 156。4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - カルボン酸フェニルアミド

156a) 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - フェニルカルバモイル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル: 室温で 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - *tert* - ブチルエステル (77.0 mg、0.165 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) と合わせ、次いで、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (22.3 mg、0.165 mmol)、4 - メチルモルホリン (36.3 μ L、0.330 mmol) およびアニリン (22.6 μ L、0.247 mmol)、続いて N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (94.9 mg、0.495 mmol) を加えた。2 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を EtOAc 飽和水性 NaHCO₃ 間に分配した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。粗残留物を 0.95 mL の DMSO に溶解し、濾過し、分取逆相 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥して黄色の凍結乾燥物として 42 mg (47%) の所望の生成物を得た (LC/MS: M + H = 542.2)。

【1052】

156b) トリフルオロ酢酸 (1 mL、10 mmol) およびジクロロメタン (2 mL、30 mmol) を、4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 -

10

20

30

40

50

d]ピリミジン - 4 - イル) - 2 - フェニルカルバモイル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (42.0 mg、0.0775 mmol) と室温で合わせた。1.5 時間の後、反応溶液を減圧下で濃縮し、得られた残留物を 1.3 mL の DMSO に溶解した後、濾過し、分取逆相 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ、終夜凍結乾燥して黄色の凍結乾燥物として 29 mg の標記化合物 (85%) を得た (LC/MS : M + H = 442.1)。

【1053】

実施例 157。4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - カルボン酸ベンジルアミド

157a) 2 - ベンジルカルバモイル - 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル : 室温で 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル (77.0 mg、0.165 mmol) を N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL) と合わせ、次いで、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (22.3 mg、0.165 mmol)、4 - メチルモルホリン (36.3 μ L、0.330 mmol) およびベンジルアミン (27.0 μ L、0.247 mmol)、続いて N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (94.9 mg、0.495 mmol) を加えた。1.5 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を EtOAc と飽和水性 NaHCO₃ 間で分配した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。粗残留物を 0.85 mL の DMSO に溶解し、濾過し、次いで、分取逆相 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥して、黄色の凍結乾燥物として 48 mg (52%) の所望の生成物を得た (LC/MS : M + H = 556.2)。

【1054】

157b) トリフルオロ酢酸 (1 mL、10 mmol) およびジクロロメタン (2 mL、30 mmol) の溶液を、2 - ベンジルカルバモイル - 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (47.0 mg、0.0846 mmol) と室温で合わせた。1.5 時間後、混合物を減圧下で濃縮し、次いで残留物を 1.15 mL の DMSO に溶解し、を濾過し、分取逆相 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ凍結乾燥して黄色の凍結乾燥物として 38 mg の標記化合物 (99%) を得た (LC/MS : M + H = 456.1)。

【1055】

実施例 158。4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - カルボン酸フェネチル - アミド

158a) 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 2 - フェネチルカルバモイル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル : 室温で 4 - (5 - メトキシ - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1, 2 - ジカルボン酸 1 - tert - ブチルエステル (77.0 mg、0.165 mmol) を、N, N - ジメチルホルムアミド (3 mL、30 mmol) と合わせ、次いで、1 - ヒドロキシベンゾトリアゾール (22.3 mg、0.165 mmol)、4 - メチルモルホリン (36.3 μ L、0.330 mmol) およびフェネチルアミン (31.1 μ L、0.248 mmol)、続いて N - (3 - ジメチルアミノプロピル) - N' - エチルカルボジイミド塩酸塩 (94.9 mg、0.495 mmol) を加えた。16 時間後、反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残留物を EtOAc と飽和水性 NaHCO₃ 間で分配した。有機相を Na₂SO₄ で乾燥し、濾過し濃縮した。粗残留物を 0.9 mL の DMSO に溶解し、濾過し、次いで、分取逆相 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ凍結乾燥して黄色の凍結乾燥物として 53 mg (56%) の所望の生成物を得た (LC/MS : M + H = 570.2)。

【1056】

10

20

30

40

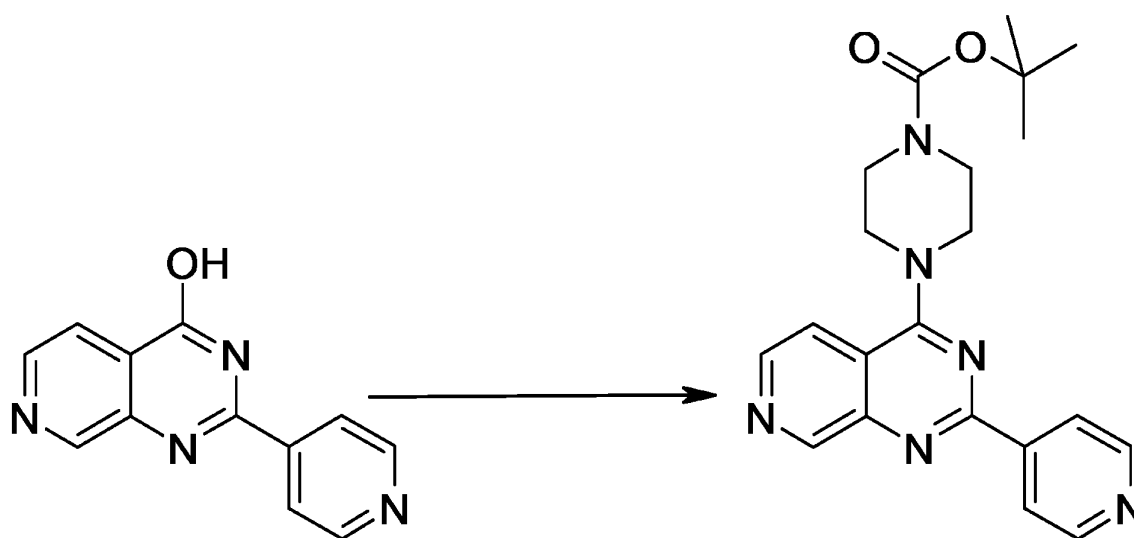
50

158b) トリフルオロ酢酸 (1 mL、10 mmol) およびジクロロメタン (2 mL) の溶液を、4-(5-メトキシ-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-2-フェネチルカルバモイル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (48.2 mg、0.0846 mmol) と室温で合わせた。1.5 時間後、混合物を減圧下で濃縮し、次いで残留物を 1.2 mL の DMSO に溶解し、濾過し、分取逆相 HPLC によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結乾燥して黄色の凍結乾燥物として 38 mg (96%) の標記化合物を得た (LC/MS: M+H = 470.2)。

【1057】

4-(2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A080] の合成

【化86】



[A001]

[A080]

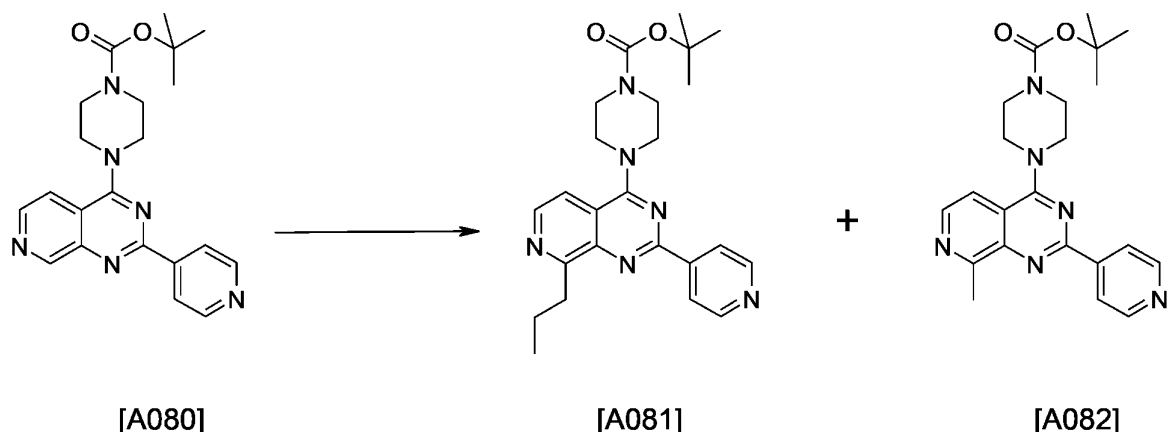
【1058】

2-ピリジン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン [A001] (1.0 g、4.5 mmol)、DMF (30 mL) および DIPEA (2.35 mL、13.5 mmol) の混合物を窒素下で室温で撹拌した。DMA P (5 mg)、続いて 2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (1.64 g、5.4 mmol) を加え、混合物を 2 時間撹拌し続けた。1-Bocピペラジン (0.83 g、4.5 mmol) を加え、混合物を室温で終夜撹拌し続けた。水 (50 mL) を加え、混合物を 20 分間撹拌し続け、濾過し、水 (x3) で洗浄した。固体を DCM (50 mL) に溶解し、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧下で蒸発させて標記化合物 (1.2 g、68% の収率) を得、これを粗のままさらさら精製することなく次の工程に使用した。

【1059】

4-(8-プロピル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A081] および 4-(8-メチル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [A082] の合成

【化 8 7】



10

【1060】

DMSO (5 mL) 中の 4 - (2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [A 0 8 0] (0 . 1 9 6 g , 0 . 5 m m o l) 、 ブチルアルデヒド (0 . 0 9 0 m L , 1 . 0 m m o l) 、 濃硫酸 (0 . 0 5 4 m L , 1 . 0 m m o l) および硫酸鉄七水和物 (0 . 0 4 g , 0 . 1 5 m m o l) の溶液に、過酸化水素 (水中の 3 5 % 溶液、 0 . 1 4 6 m L , 1 . 5 m m o l) を 2 分 に わ た っ て 滴 下 し て 加 へ た 。 反 応 混 合 物 を 室 温 で 終 夜 攪 拌 し 続 け 、 次 い で 水 (5 m L) を 加 え 、 混 合 物 を N a O H (1 N) の 滴 下 添 加 に よ っ て p H 約 7 ~ 8 へ 塩 基 性 化 し た 。 次 い で 、 混 合 物 を D C M (x 3) を 用 い て 抽 出 し 、 有 機 物 を 合 わ せ 、 水 (x 1) 、 プ ラ イ ン (x 1) で 洗 浄 し 、 乾 燥 (M g S O 4) し 、 濾 過 し 減 圧 下 で 蒸 発 さ せ た 。 粗 残 留 物 を 、 カ ラ ム ク ロ マ ト グ ラ フ ィ (S i O 2 カ ラ ム 、 I S C O 、 1 2 0 g の カ ラ ム で 5 0 ~ 9 0 % E t O A c / シ ク ロ ヘ キ サ ン を 用 い て 溶 離) に よ っ て 精 製 し て 以 下 の も の を 得 た : 4 - (8 - プ ロ ピ ル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4 6 m g) : L C M S : 方 法 : 5 、 R T : 5 . 7 9 分 、 M I 4 3 5 [M + H]

20

¹H NMR (1H, CDCl₃, 500MHz), 8.77 (2H, dd), 8.50 (1H, d), 8.38 (2H, dd), 7.46 (1H, d), 3.91-3.89 (4H, m), 3.71-3.69 (4H, m), 3.49 (2H, dd), 2.00-1.92 (2H, dq), 1.51 (9H, s), 1.09 (3H, t)

30

および 4 - (8 - メチル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (4 4 m g) (無 色 の ガ ラ ス と し て) : L C M S : 方 法 : 5 、 R T : 5 . 1 1 分 、 M I 4 0 7 [M + H]

¹H NMR (CDCl₃, 500MHz) 8.78 (2H, dd), 8.46 (1H, d), 8.39 (2H, dd), 7.47 (1H, d), 3.91-3.89 (4H, m), 3.71-3.69 (4H, m), 3.09 (3H, s), 1.51 (9H, s).

【1061】

実施例 159. 4 - ピペラジン - 1 - イル - 8 - プロピル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン

40

4 - (8 - プロピル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 [A 0 8 1] (0 . 0 4 6 g , 0 . 1 0 5 m m o l) 、 D C M (3 m L) および H C l (ジ オ キ サ ン 中 4 N 、 1 m L) の 混 合 物 を 室 温 で 9 0 分 間 攪 拌 し た 。 混 合 物 を 減 圧 下 で 蒸 発 さ せ 、 次 い で メ タ ノ ール に 粗 生 成 物 を 溶 解 し 、 S C X - 2 カ ー ト リ ッ ジ (1 0 g) に 加 え 、 D C M / M e O H (1 : 1 1 0 m L) および M e O H (2 0 m L) で 洗 浄 し 、 次 い で ア ン モ ニ ア (メ タ ノ ール 中 7 N 、 3 0 m L) を 用 い て 溶 離 し た 。 ア ン モ ニ ア 洗 浄 液 を 減 圧 下 で 蒸 発 さ せ て 黄 色 の 固 体 と し て 標 記 化 合 物 (3 4 m g 、 7 5 % 収 率) を 得 た 。 L C M S : 方 法 : 5 、 R T : 2 . 0 分 、 M I 3 3 5 [M + H]

¹H NMR (d₆-dmsO, 500MHz), 8.76 (2H, dd), 8.45 (1H, d), 8.32 (2H, dd), 7.71 (1H

50

, d), 3.89 (4H, t), 3.37 (2H, t), 2.95 (4H, t), 1.86 (2H, dq), 0.99 (3H, t).

【1062】

実施例160。8-メチル-4-ピペラジン-1-イル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

4-(8-メチル-2-ピリジン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸[A082](0.045g、0.11mmol)、DCM(3mL)およびHCl(ジオキサン中4N、1mL)の混合物を室温で90分間攪拌した。混合物を減圧下で蒸発させ、次いで、粗生成物をメタノールに溶解し、SCX-2カートリッジ(10g)に加え、DCM/MeOH(1:110mL)およびMeOH(20mL)で洗浄し、次いで、アンモニア(メタノール中7N、30mL)を用いて溶離した。アンモニア洗浄液を減圧下で蒸発させて褐色ゴムとして標記化合物(29mg、75%の収率)を得た。LCMS:方法:5、RT:2.17分、MI 307[M+H];

¹H NMR (d6-dmso, 500MHz), 8.76 (2H, dd), 8.40 (1H, d), 8.33 (2H, dd), 7.70 (1H, d), 3.88 (4H, t), 2.94-2.92 (4H, m), 2.93 (3H, s)

【1063】

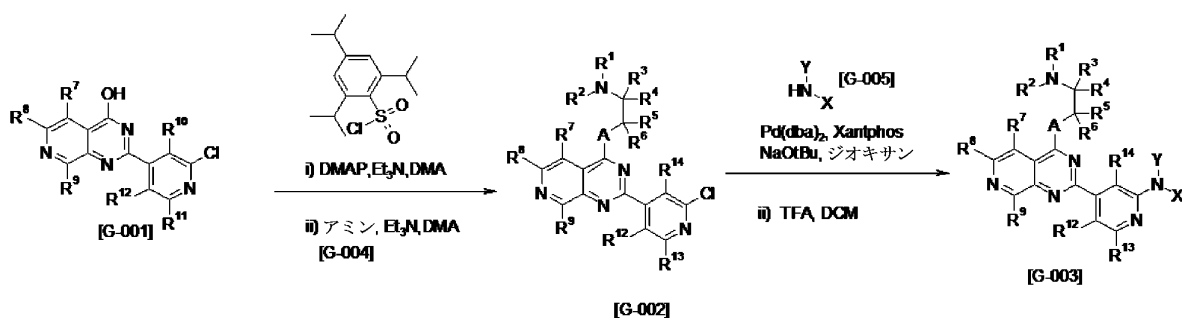
一般式[G-003]の置換された2-アミノピリジル置換2-(2-アミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミン誘導体の一般的合成スキームB1

一般式[G-002]の2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミン誘導体を、極性非プロトン性溶媒(DMA、DMF、NMPなど)中、第三級アルキルアミン塩基(Et₃N、DIPEAまたはNMMなど)および触媒量のDMAPを用いる、一般式[G-001]の2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール誘導体の2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調製した。次いで、中間体6,7-置換-(2,4,6-トリイソプロピル-ベンゼンスルホン酸)-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルエステルを、極性非プロトン性溶媒(DMA、DMF、NMPなど)中、第三級アミン塩基(Et₃N、DIPEAまたはNMMなど)の存在下で周囲温度で一般式[G-004]の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。一般式[G-002]の2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミン誘導体は、極性溶媒(ジオキサンまたはジオキサンとDMAの組み合わせなど)中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式[G-005]の適切なアミン、パラジウム触媒(Pd(dba)₂またはPd(OAc)₂など)、配位子(Xantphosなど)および塩基(NaOtBuまたはCs₂CO₃など)を利用して、一般式[G-003]の置換された2-アミノピリジル置換2-(2-アミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミン誘導体を得るバックウォルド型反応を伴っていた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製し、強酸(TFA、HClなど)を用いる酸性条件下に、溶媒(DCM、DCEまたは1,4-ジオキサン)中またはスルホン酸樹脂(高分子で支持したトルエンスルホン酸など)のキャッチ&リリースによってN-Boc誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取HPLCによって精製した。

【1064】

スキームB1

【化 8 8】

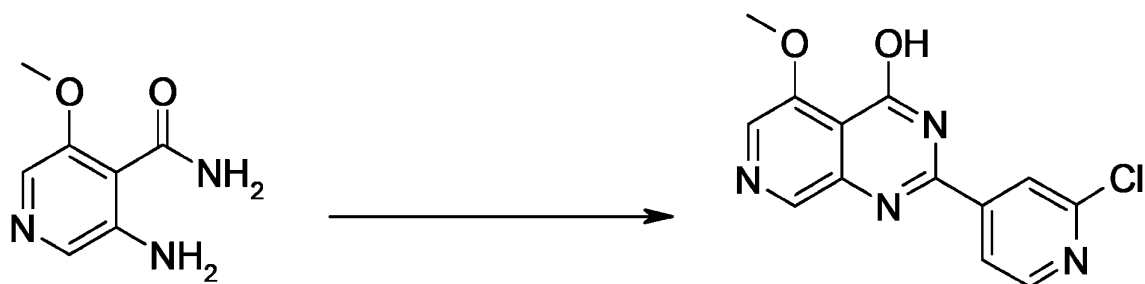


10

【 1 0 6 5】

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル - アミン [2 0 0] の合成

【化 8 9】



20

[B001]

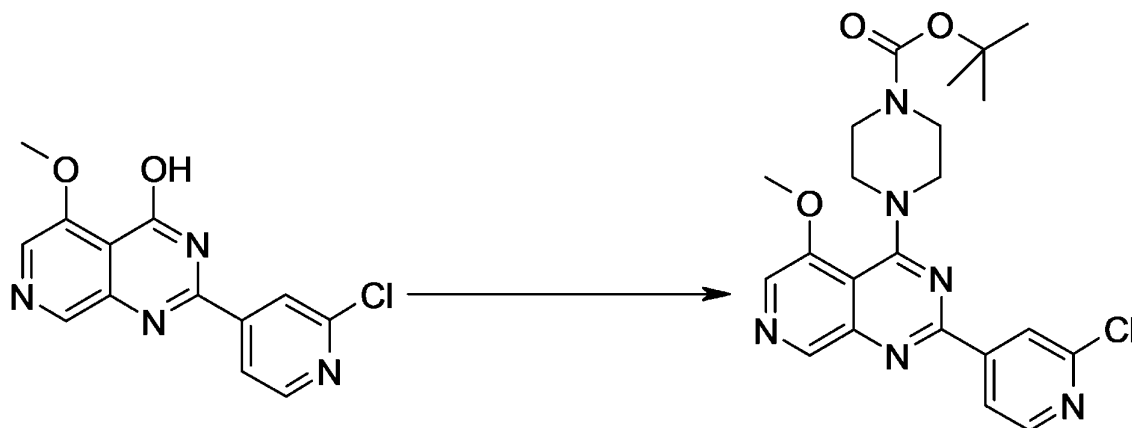
【 1 0 6 6】

2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [B 0 0 1]

30

室温で窒素下の MeOH (35 mL) 中の 2 - クロロ - 4 - ピリジンカルボニトリル (0.97 g、7.03 mmol) の溶液に NaOMe (0.08 g、1.46 mmol) を加え、60 分間攪拌し続けた。次いで、MeOH (15 mL) 中の 3 - アミノ - 5 - メトキシ - イソニコチン酸 (1 g、5.86 mmol) の溶液を 5 - 10 分にわたって暗褐色混合物に滴下して加えた (注射器によって)。その溶液を室温で 2 時間、次いで 85 で終夜攪拌した。冷却した後、固体を濾過し、メタノールで洗浄し、さらに精製することなく使用して標記化合物 [B 0 0 1] を得た (0.97 g、57% の収率 : LCMS : 方法 : 5、RT : 6.32 分、MI 287.34 [M + H]。)

【化90】



10

[B001]

[B002]

【1067】

4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d]
]ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B
002] 。

20

【1068】

2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリ
ミジン - 4 - オール [B001] (0 . 58 g、2 mmol)、無水DMA (5 mL)、
トリエチルアミン (0 . 58 mL、4 mmol) およびDMAP (20 mg、0 . 16 m
mol) の混合物を10分間超音波で処理し、次いで室温で10分間撹拌した。2, 4,
6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホニルクロリド (0 . 67 g、2 . 2 mmol) を
加え、混合物を5分間超音波で処理し、次いで室温で2時間撹拌し続けた。この時間中、
物質は溶解して粘性のある溶液を形成した。無水DMA (1 mL) 中のBocピペラジン
(0 . 56 g、3 mmol) の溶液を加え、反応混合物を終夜室温で撹拌し続けた。水 (30
20 mL) を加え、反応混合物をDCM (2 × 30 mL) を用いて抽出し、抽出物を合わ
せ、水 (20 mL)、飽和重炭酸塩溶液 (2 × 20 mL) および水 (20 mL) で洗浄し
、乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、減圧下で蒸発させて薄い黄色の油を得、これを、フラ
ッシュカラムクロマトグラフィ (SP1、50 gのSiO₂カートリッジ、100% Et
OAcから95% EtOAc : 5% MeOHの勾配) によって精製して標記化合物 [B0
02] を無色の固体として得た (0 . 22 g、24%の収率) 。LCMS : 方法 : 5、R
T : 10 . 86分、MI 457 [M + H]

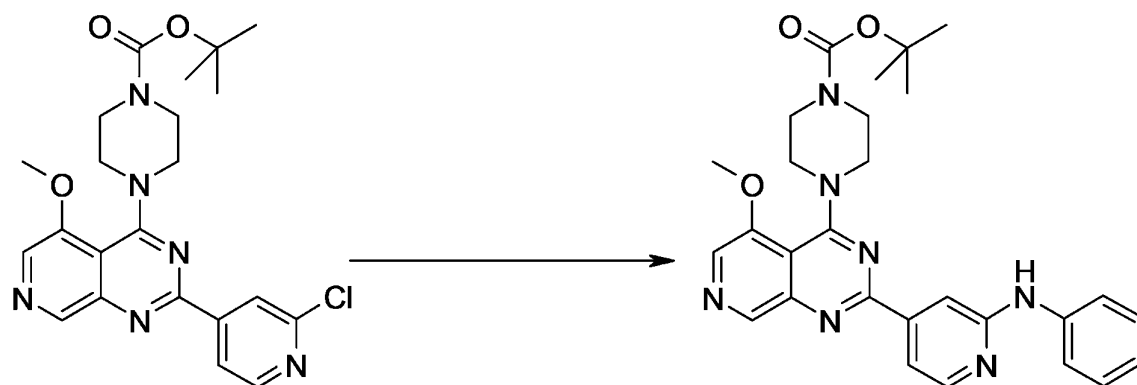
30

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃); 9.0 (1H, s), 8.53 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.28 (1H, 1
H, d), 8.23 (1H, s), 3.70 (4H, br s), 3.64 (4H, br s), 1.50 (9H, s)

【1069】

40

【化 9 1】



[B002]

[B003]

【 1 0 7 0 】

4 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 0 3]

4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 0 2] (0 . 1 0 0 g 、 0 . 2 2 m m o l) 、 Pd (d b a) ₂ (1 0 m g 、 0 . 0 1 3 m m o l) 、 X a n t p h o s (1 7 . 5 m g 、 0 . 0 2 5 m m o l) 、 Na O t B u (4 3 m g 、 0 . 4 4 0 m m o l) および無水ジオキサン (4 m l) の混合物を、マイクロ波バイアルに加えた。次いでアニリンを加え、バイアルを密封し、150 で20分間加熱した。水 (1 0 m l) を加え、反応混合物をDCM (2 × 1 0 m l) を用いて抽出し、抽出物を合わせ、水 (1 0 m l) 、飽和重炭酸塩 (2 × 1 0 m l) および水 (1 0 m l) で洗浄し、MgSO₄で乾燥し、濾過し、蒸発させて薄い黄色の油を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィ (SP 1 、 2 5 g の Si O 2 カートリッジ、100% EtOAc から95% EtOAc : 5% MeOHの勾配) によって精製して標記化合物 [B 0 0 3] を無色の固体として得た (0 . 0 4 g 、 3 6 % の収率) 。 LCMS : 方法 : 5 、 RT : 7 . 8 0 分、M I 5 1 4 [M + H]

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃); 8.93 (1H, s), 8.65 (1H, d), 8.41 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.58 (5H, m), 6.55 (1H, br s), 3.63 (4H, m), 3.57 (4H, m), 1.49 (9H, s).

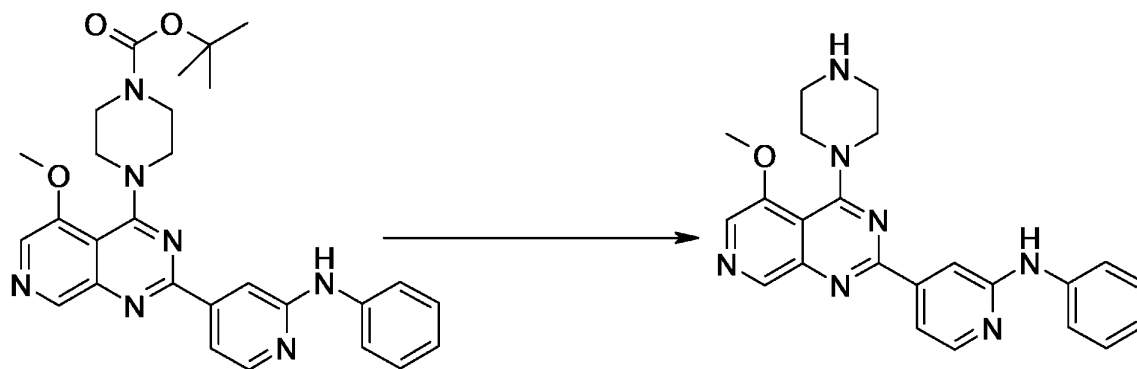
【 1 0 7 1 】

10

20

30

【化 9 2】



[B003]

[200]

10

【1072】

[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-フェニル-アミン[200]

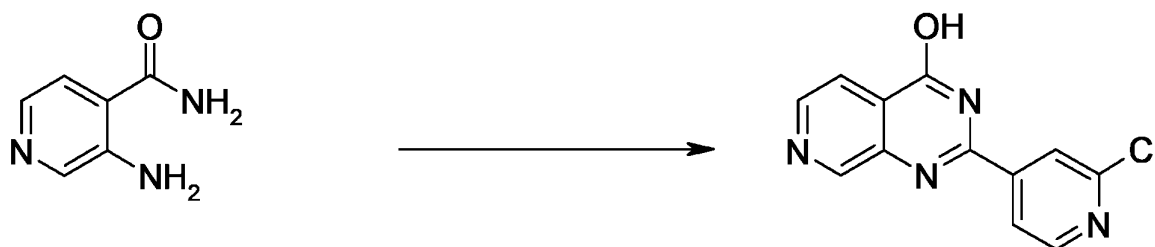
DCM(1ml)中の4-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル[B003](0.040g, 0.080mmol)の混合物にTFA(1ml)を加え、混合物を室温で2時間攪拌し続けた。完了後、粗反応混合物をDCM(5mL)を用いて希釈し、1gのSCX-2カートリッジに注ぎ、DCMおよびMeOHで洗浄し、その後、2N NH₃/MeOHを用いて溶離しそれを蒸発させて薄い黄色の油を得、これをgenevac中で蒸発させて、薄い黄色の固体を得た(25mg)。LCMS:方法:5、RT:3.12分、MI:414.22[M+H]

20

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO); 9.32 (1H, br s), 8.8 (1H, s), 8.29 (2H, m), 7.88 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.64 (1H, d), 7.29 (2H, m), 6.88 (2H, m), 4.04 (3H, s), 3.64 (4H, m), 2.88 (4H, m).

【1073】

【化 9 3】



[B004]

30

40

【1074】

2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[B004]

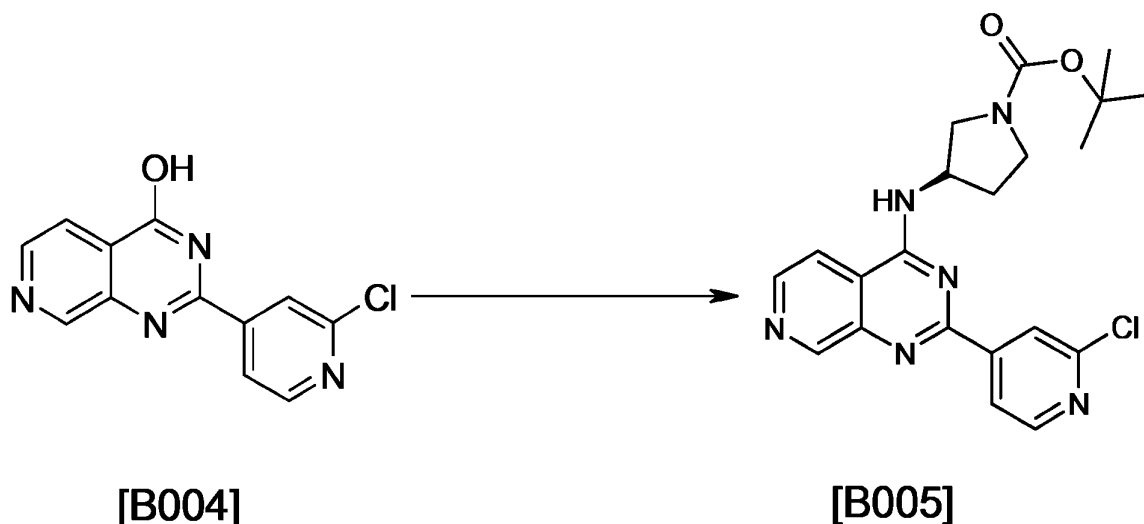
乾燥したTHF(20mL)中の2-クロロ-4-ピリジンカルボニトリル(2.18g, 15.77mmol)の溶液に3-アミノイソニコチン酸メチルエステル(2g, 13.1mmol)、続いてカリウムtert-ペントキッド(15.5mL, 26.3mmol、トルエン中1.7M)を加えた。反応物を室温で終夜攪拌した。沈殿物を濾過によって収集して標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS:方

50

法：5、RT：4.05分、MI 259 [M+H]

【1075】

【化94】



10

【1076】

(R)-3-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [B005]

20

2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール [B003] (1g、3.86mmol)、無水DMA (10mL)、トリエチルアミン (1.1mL、7.73mmol)、2,4,6-トリスプロピルベンゼンスルホンクロリド (1.29g、3.25mmol)、およびDMA P (47mg、0.386mmol)の混合物を室温で1時間攪拌し、(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (940mg、5.02mmol)を加えた。反応混合物を終夜攪拌し、溶媒を減圧下で蒸発させた。DCMおよびEt₂Oを加え、得られた固体を収集し、次の工程にさらに精製することなく使用した。LCMS：方法：5、RT

30

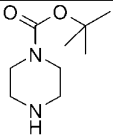
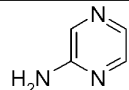
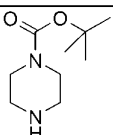
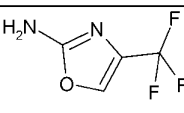
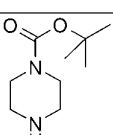
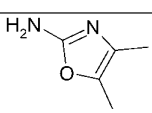
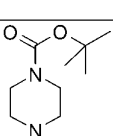
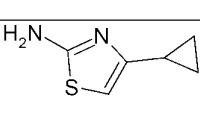
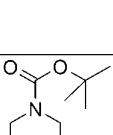
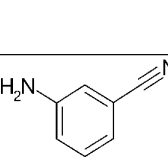
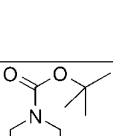
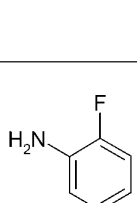
：6.19分、MI 427 [M+H]

【1077】

以下の化合物をスキーム [B1] に示す一般的合成に従って合成した (実施例 1)。

【1078】

【表 8】

実施例	SM [G-002]	アミン	アニリン	分析		名称
				LCMS	NMR	
201	[B003]			方法 1: RT: 1.91 分, MI: 416.17 [M+H]	(1H, 300MHz, CDCl ₃) 10.22 (1H, m), 9.16 (1H, m), 8.82 (1H, m), 7.72 (1H, m), 8.43 (1H, m), 8.33 (1H, m), 8.30 (1H, m), 8.26 (1H, m), 7.85 (1H, m), 4.10 (3H, s), 3.71 (4H, m), 2.96 (4H, m)	[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピラジン-2-イル-アミン
202	[B003]			方法 1: RT: 3.27 分, MI: 473.2 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.35 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.53 (1H, m), 8.46 (1H, d), 8.42 (1H, s), 7.99 (1H, dd), 4.09 (3H, s), 3.93 (4H, m, br), 3.27 (4H, m, br)	[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-4-トリフルオロメチル-オキサゾール-2-イル)-アミン
203	[B003]			方法 1: RT: 2.40 分, MI: 433.1 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.55 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.31 (1H, s), 7.84 (1H, d), 4.06 (3H, s), 3.68 (4H, m), 2.90 (4H, m), 2.19 (3H, s), 2.01 (3H, s)	(4,5-ジメチル-オキサゾール-2-イル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
204	[B003]			方法 1: RT: 3.73 分, MI: 461.20 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.68 (1H, s, br), 9.56 (2H, s, br), 8.96 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.42 (1H, s), 8.23 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 4.10 (3H, s), 3.96 (4H, m), 3.32 (1H, m), 3.27 (4H, m), 0.86 (2H, m), 0.80 (2H, m)	(4-シクロプロピルチアゾール-2-イル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
205	[B003]			方法 1: RT: 3.47 分, MI: 439.2 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.82 (1H, s), 9.10 (1H, s, br), 8.89 (1H, s), 8.41 (2H, s, br), 8.40 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.78 (1H, d), 7.48 (1H, t), 7.32 (1H, d), 4.09 (3H, s), 3.90 (4H, m), 3.31 (4H, m)	3-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]ベンゼニトリル
206	[B003]			方法 1: RT: 2.69 分, MI: 482.03 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.95 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.20 (1H, dt), 8.01 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.21 (1H, ddd), 7.14 (1H, td), 7.01-6.99 (1H, m), 4.06 (3H, s), 3.65 (4H, m, br), 2.87 (4H, m, br)	(2-フルオロ-フェニル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

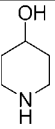
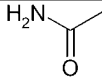
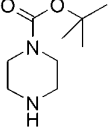
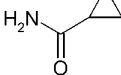
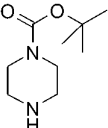
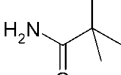
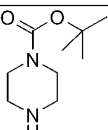
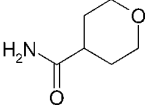
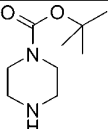
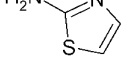
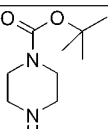
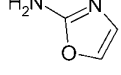
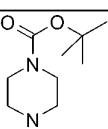
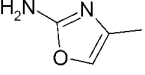
207	[B003]				(1H, 300MHz, d6-dmso) 9.83 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.36 (1H, s), 7.98 (2H, s), 7.96 (1H, s), 7.76 (1H, d), 7.61 (2H, d), 4.07 (3H, s), 3.79 (4H, m, br), 3.11 (4H, m, br)	[4-(5-メトキシ-4- ピペラジン-1-イル- ピリド[3,4-d]ピリ ミジン-2-イル)-ピ リジン-2-イル]- (4- トリフルオロメチル -フェニル)-アミン
208	[B003]			方法 1: RT: 3.51 分, MI: 338.2 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmso) 8.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.27 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.41 (1H, d), 6.10 (2H, s, br), 4.06 (3H, s), 3.66 (4H, m, br), 2.95 (4H, m, br)	4-(5-メトキシ-4-ピ ペラジン-1-イル-ピ リド[3,4-d]ピリミ ジン-2-イル)-ピリ ジン-2-イルアミン
209	[B003]			方法 1: RT: 1.80 分, MI: 465.2 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmso) 10.11 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.37 (1H, s), 8.05 (1H, d), 4.08 (3H, s), 3.80 (4H, m, br), 3.64 (4H, t, br), 3.23 (2H, s), 3.15 (4H, m, br), 2.55 (4H, m, br)	N-[4-(5-メトキシ -4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-2-イル)- ピリジン-2-イ ル]-2-モルホリン -4-イル-アセトアミ ド
210	[B003]			方法 1: RT: 1.51 分, MI: 463.2 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmso) 9.19 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.21 (1H, s), 8.10 (1H, d), 4.11 (3H, s), 3.77 (4H, m), 3.19 (2H, s), 3.01 (4H, m), 2.59 (4H, m), 1.73-1.69 (4H, m), 1.52 (2H, m)	N-[4-(5-メトキシ -4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-2-イル)- ピリジン-2-イ ル]-2-ピペリジン -1-イルアセトアミ ド
211	[B003]			方法 1: RT: 2.05 分, MI: 416.14 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmso) 10.42 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.75 (2H, s), 8.45 (2H, d), 8.35 (1H, s), 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, dd), 4.08 (3H, s), 3.73 (4H, m), 2.98 (4H, m)	[4-(5-メトキシ-4- ピペラジン-1-イル- ピリド[3,4-d]ピリ ミジン-2-イル)-ピ リジン-2-イル]-ピ リミジン-4-イル-ア ミン
212	[B003]			方法 1: RT: 2.69 分, MI: 442.13	(1H, 300MHz, d6-dmso) 9.17 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.54 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.09-8.05 (3H, m), 7.62-7.59 (1H, m), 7.54-7.51 (2H, m)	N-[4-(5-メトキシ -4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-2-イル)- ピリジン-2-イル]- ベンズアミド
213	[B003]			方法 1: RT: 3.98 分, MI: 352.3 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmso) 8.80 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.47 (1H, s), 7.39 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.05 (3H, s), 3.71 (4H, m), 3.03 (4H, m), 2.81 (3H, d)	[4-(5-メトキシ-4- ピペラジン-1-イル- ピリド[3,4-d]ピリ ミジン-2-イル)-ピ リジン-2-イル]-メ チル-アミン
214	[B003]			方法 1: RT: 2.33 分, MI: 380.18 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmso) 10.58 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.29 (1H, s), 7.97 (1H, d), 4.05 (3H, s), 3.63 (4H,	N-[4-(5-メトキシ -4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-

10

20

30

40

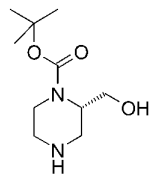
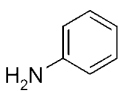
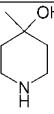
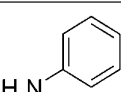
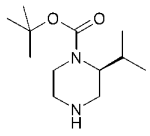
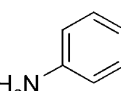
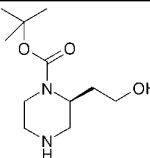
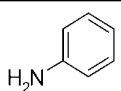
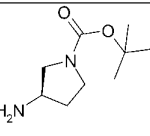
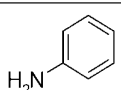
					m), 3.15 (1H, d, br), 2.87 (4H, m), 2.12 (3H, s)	アセトアミド
215	[B003]			方法 1: RT: 3.87 分, MI: 395.11 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 10.58 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.32 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 4.79 (1H, d), 4.06 (3H, s), 4.00 (1H, m, br), 3.81 (1H, m, br), 3.39 (3H, m, br), 2.12 (3H, s), 1.89 (2H, d, br), 1.56 (2H, m, br).	N-[4-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピペリジン-2-イル]-アセトアミド
216	[B003]			方法 1: RT: 2.66 分, MI: 406.13 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.28 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.42 (1H, s), 7.26 (1H, dd), 3.32 (3H, s), 2.99 (4H, m), 2.27 (4H, m), 1.13 (1H, m), 0.22 (2H, m), 0.12 (2H, m)	シクロプロパン-カルボン酸[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミド
217	[B003]			方法 1: RT: 3.13 分, MI: 422.2 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.89 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.33 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 4.06 (3H, s), 3.68 (4H, m, br), 2.95 (4H, m, br), 1.27 (9H, s)	N-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2,2-ジメチルプロピオンアミド
218	[B003]			方法 1: RT: 2.82 分, MI: 450.20 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 10.59 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.36 (1H, s), 8.01 (1H, dd), 4.07 (3H, s), 3.90 (2H, dd, br), 3.78 (4H, m, br), 3.35 (2H, m), 3.13 (4H, m, br), 2.79 (1H, m), 1.74-1.66 (4H, m)	テトラヒドロ-ピラジン-4-カルボン酸[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミド
219	[B003]			方法 1: RT: 3.12 分, MI: 241.09 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.84 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.35 (1H, s), 8.15 (1H, s), 7.82 (1H, dd), 7.40 (1H, d), 7.01 (1H, s), 4.07 (3H, s), 3.75 (4H, m), 3.04 (4H, m)	[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-チアゾール-2-イル-アミン
220	[B003]			方法 1: RT: 2.28 分, MI: 405.10 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.82 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.84 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.34 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.09 (1H, s), 4.07 (3H, s), 3.74 (4H, m), 3.01 (4H, m)	[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-オキサゾール-2-イル-アミン
221	[B003]			方法 1: RT: 2.44 分, MI: 419.18 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.77 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.40 (1H, s), 8.39 (1H, d), 7.88 (1H, d), 7.44 (1H, s), 4.09 (3H,	[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-4-

10

20

30

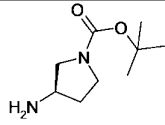
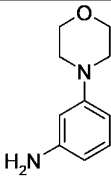
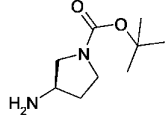
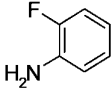
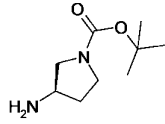
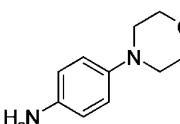
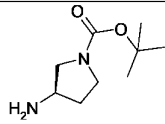
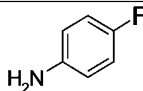
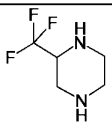
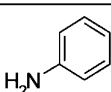
40

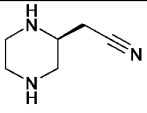
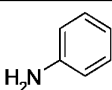
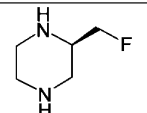
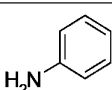
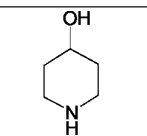
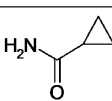
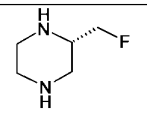
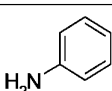
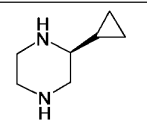
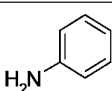
					s), 3.92 (4H, m), 3.29 (4H, m), 2.10 (3H, s)	メチル-オキサゾール-2-イル)-アミン
222	[B003]			方法 1: RT: 2.38 分, MI: 444.2 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.39 (1H, s), 8.88 (1H, s), 8.39 (1H, s), 8.31 (1H, d), 7.94 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.68 (1H, d), 7.27 (2H, t), 6.89 (1H, t), 4.30 (2H, m), 4.09 (3H, s), 3.70 (2H, m), 3.48-3.36 (5H, m)	{(S)-4-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-2-イル}-メタノール
223	[B003]			方法 5: RT: 4.34 分, MI: 443.19 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.29 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.28 (1H, d), 7.89 (1H, d), 7.73 (2H, d), 7.65 (1H, dd), 7.27 (2H, t), 6.88 (1H, t), 4.47 (1H, s), 4.06 (3H, s), 3.94 (2H, m, br), 3.53 (2H, m), 1.64 (4H, m), 1.19 (3H, s)	1-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペラジン-4-オール
224	[B003]			方法 5: RT: 2.87 分, MI: 456.23 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.30 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.64 (1H, dd), 7.27 (2H, t), 6.89 (1H, t), 4.24-4.12 (2H, m), 4.06 (3H, s), 3.15-3.06 (2H, m), 2.82 (2H, m), 2.59 (1H, m), 1.66 (1H, m), 0.96 (6H, dd)	{4-[4-(S)-3-イソプロピル-ピペラジン-1-イル]-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-フェニル-アミン
225	[B003]			方法 5: RT: 2.49 分, MI: 458.18 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.30 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.27 (2H, t), 6.89 (1H, t), 4.21 (2H, m, br), 4.06 (3H, s), 3.58 (2H, t), 3.22 (1H, t, br), 3.16-3.14 (2H, m), 2.95 (2H, m), 1.63 (2H, m)	2-{(S)-4-アミノ[5-メトキシ-2-(2-フェニル-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-2-イル}-エタノール
226	[B003]			方法 5: RT: 2.11 分, MI: 457.20 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.90 (1H, s, br), 8.75 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.19 (1H, d), 8.07 (1H, d), 7.78 (1H, s), 7.55 (1H, d), 7.47 (2H, d), 6.72 (2H, d), 4.76-4.70 (1H, m), 4.12 (3H, s), 3.29 (1H, dd), 3.10-3.02 (1H, m), 2.93-2.87 (1H, m), 2.83 (6H, s), 2.32-2.23 (1H, m), 1.90-1.76 (1H, m)	N-{4-[5-メトキシ-4-((R)-ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-N',N'-ジメチル-ベンゼン-1,4-ジアミン

10

20

30

227	[B003]			方法 5: RT: 2.53 分, MI: 499.26 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.23 (1H, s, br), 8.75 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.65 (1H, d), 7.36 (1H, s), 7.22 (1H, s), 7.12 (1H, t), 6.53 (1H, dd), 4.81-4.75 (1H, m), 4.12 (3H, s), 3.75 (4H, m), 3.37-3.31 (1H, dd), 3.08 (4H, m), 2.95-2.90 (1H, m), 2.35-2.26 (1H, m), 1.88-1.82 (1H, m)	{5-メトキシ -2-[2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン	10
228	[B003]			方法 5: RT: 2.63 分, MI: 432.14 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.00 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.16 (1H, t), 8.10 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.23 (1H, t), 7.14 (1H, t), 7.01 (1H, t), 4.82-4.74 (1H, m), 4.13 (3H, s), 3.37-3.31 (1H, m), 3.12-3.04 (1H, m), 2.97-2.89 (1H, m), 2.35-2.25 (1H, m), 1.89-1.82 (1H, m)	{2-[2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-メトキシ-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン	20
229	[B003]			方法 5: RT: 2.34 分, MI: 499.25 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.06 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.83 (1H, s), 7.60 (1H, s), 7.58 (2H, d), 6.90 (2H, d), 4.81-4.74 (1H, m), 4.13 (3H, s), 3.73 (4H, t), 3.02 (4H, t), 2.96-2.93 (2H, m), 2.33-2.25 (1H, m), 1.89-1.82 (1H, m)	{5-メトキシ -2-[2-(4-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン	30
230	[B003]			方法 5: RT: 2.48 分, MI: 432.14 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.46 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.15 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.75 (2H, dd), 7.67 (1H, d), 7.11 (2H, t), 4.88-4.84 (1H, m), 4.14 (3H, s), 3.49-3.44 (1H, m), 3.21-3.16 (1H, m), 3.07-3.02 (1H, m), 2.35-2.32 (1H, m), 1.99-1.94 (1H, m)	{2-[2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-メトキシ-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン	40
231	[B003]			方法 5: RT: 5.08 分, MI: 482.2 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.34 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.31 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.64 (1H, dd), 7.28 (1H, d), 7.24 (1H, s), 6.89 (1H, t), 4.23 (1H, d), 4.07 (3H,	{4-[5-メトキシ -4-(3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル	

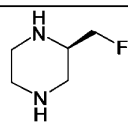
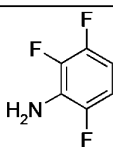
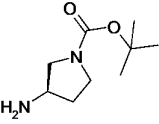
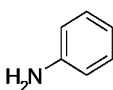
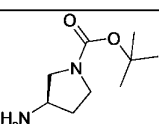
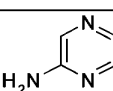
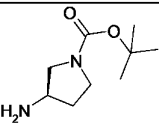
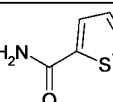
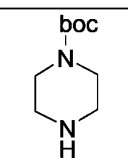
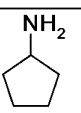
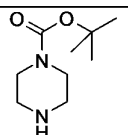

					s), 3.71-3.62 (1H, m), 3.22 (2H, dd), 3.08 (2H, d), 2.89-2.81 (1H, m)	アミン
232	[B003]			方法 5: RT: 2.68 分, MI: 453.17 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.28 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.67 (1H, d), 7.27 (2H, t), 6.89 (1H, t), 4.18 (1H, dd), 4.07 (3H, s), 3.29 (1H, m), 3.12-3.02 (3H, m), 2.93 (1H, t), 2.82 (1H, t), 2.71 (2H, d)	{(S)-4-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-2-イル}-アセトニトリル
233	[B003]			方法 5: RT: 2.43 分, MI: 446.18 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.30 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.27 (1H, t), 6.89 (1H, t), 4.49 (1H, dd), 4.39 (1H, dd), 4.15 (2H, t, br), 4.06 (3H, s), 3.15-3.11 (2H, m), 3.04 (1H, dd), 2.97 (1H, dd), 2.83 (1H, t, br), 2.60 (1H, m, br)	{4-[4-(R)-3-フルオロメチル-ピペラジン-1-イル]-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニルアミン
234	[B003]			方法 5: RT: 4.39 分, MI: 421.20 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.89 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.31 (1H, s), 7.98 (1H, d), 4.79 (1H, d), 4.06 (1H, s), 3.99 (2H, d, br), 3.80 (1H, m), 3.38 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.89 (2H, d, br), 1.56 (2H, d, br), 0.86-0.81 (4H, m)	シクロプロパン-カルボン酸{4-[4-(4-ヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アミド
235	[B003]			方法 5: RT: 2.43 分, MI: 446.18 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.30 (1H, s), 8.81 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.27 (2H, t), 6.89 (1H, t), 4.49 (1H, d, br), 4.39 (1H, d, br), 4.15 (2H, t, br), 4.06 (3H, s), 3.13 (2H, m, br), 3.03 (1H, d, br), 2.97 (1H, t, br), 2.83 (1H, t, br)	{4-[4-(S)-3-フルオロメチル-ピペラジン-1-イル]-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニルアミン
236	[B003]			方法 5: RT: 5.50 分, MI: 454.40 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.31 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.32 (1H, s), 8.30 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.63 (1H, dd), 7.27 (2H, t), 6.89 (1H, t), 4.20 (1H, d, br), 4.09 (1H, d, br), 4.04 (3H, s), 3.12 (1H, t), 3.00 (1H, d), 2.93 (1H, t), 2.73	{4-[4-(S)-3-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル]-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニルアミン

10

20

30

40

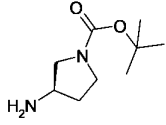
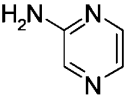
					(1H, t), 2.05 (1H, t), 0.76 (1H, m), 0.42 (2H, d, br), 0.28 (2H, m)	
237	[B003]			方法 5: RT: 3.15 分, MI: 500.18 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.02 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.18 (1H, d), 7.84 (1H, s), 7.68 (1H, dd), 7.30 (1H, m), 7.19 (1H, m), 4.48 (1H, d), 4.39 (1H, d), 4.18 (1H, d, br), 4.12 (1H, m), 4.06 (3H, s), 3.13 (2H, m), 2.98 (2H, m), 2.84 (1H, t, br)	{4-[4-(R)-3-フルオロメチル-ピペラジン-1-イル]-5-メトキシ-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル-(2,3,6-トリフルオロ-フェニル)-アミン
238	[B003]			方法 5: RT: 2.41 分, MI: 414 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 2.03 (m, 1H), water peak very broad!!, 4.13 (s, 3H), 4.87 (brs, 1H), 6.89 (t, 1H), 7.27 (t, 2H), 7.68 (d, 1H), 7.76 (d, 2H), 7.93 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 9.44 (s, 1H)	{5-メトキシ-2-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル}- (R)-ピロリジン-3-イル-アミン
239	[B003]			方法 5: RT: 2.10 分, MI: 416 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) large water peak 4.84 (brs, 1H), 6.60 (brs, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.12 (d, 2H), 8.26 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.44 (d, 1H), 8.78 (d, 1H), 8.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 10.30 (s, 1H)	{5-メトキシ-2-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル}- (R)-ピロリジン-3-イル-アミン
240	[B003]			方法 5: RT: 3.23 分, MI: 448 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 1.92-2.05 (m, 2H), huge water peak, 3.81 (s, 3H), 4.87 (brs, 1H), 7.22 (dd, 1H), 7.91 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.19 (d, 1H), 8.26-8.29 (m, 2H), 8.37 (s, 1H), 8.55 (d, 1H), 8.83 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 11.07 (br s, 1H)	チオフェン-2-カルボン酸 {4-[5-メトキシ-4-(R)-ピロリジン-3-イルアミノ]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル}-アミド
241	[B003]			方法 5: RT: 2.05 分, MI: 406.20 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.84 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.09 (1H, d), 7.52 (1H, s), 7.37 (1H, dd), 6.79 (1H, s), 4.18 (1H, m), 4.07 (3H, s), 3.87 (4H, m, br), 3.27 (4H, m, br), 1.92 (2H, m, br), 1.69 (2H, m, br), 1.55-1.45 (4H, m)	シクロペンチル-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
242	[B003]			方法 5: RT: 2.18 分, MI: 420.23 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.79 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.49 (1H, s), 7.34 (1H, dd), 6.62 (1H, d), 4.06 (3H, s), 3.74 (1H,	シクロヘキシル-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピ

10

20

30

40

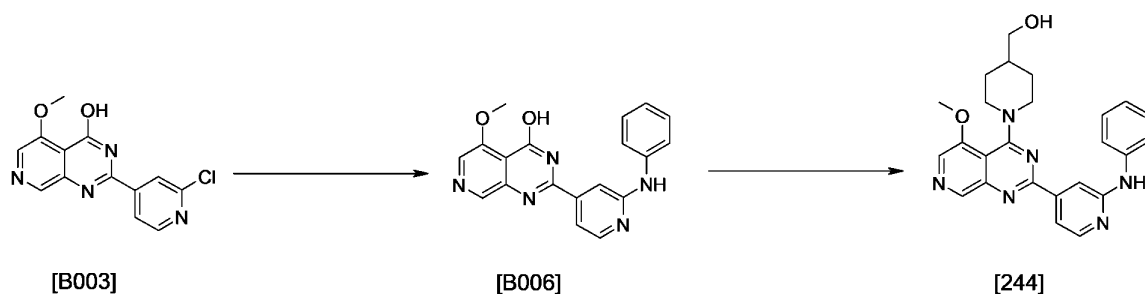
					m), 3.70 (4H, m), 3.01 (4H, m), 1.93 (2H, d, br), 1.71 (2H, m), 1.58 (1H, m), 1.33-1.28 (2H, m), 1.20-1.16 (3H, m)	リジン-2-イル]-アミン
243	[B005]			方法 5: RT: 1.84 分, MI: 386.0 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO): 10.32 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.15 (1H, d), 8.79 (1H, d), 8.66 (1H, d), 8.35-8.44 (2H, m), 8.29 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.92 (1H, d), 4.95 (1H, br s), 3.58 (1H, dd), 3.26 (3H, m), 2.35 (1H, m), 2.17 (1H, m).	{2-[2-(ピラジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(R)-ピロリジン-3-イル}-アミン

10

【1086】

{ 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール [2 4 4] の合成

【化95】



20

【1087】

5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [B 0 0 6]

4 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [B 0 0 3] (0 . 1 0 0 g 、 0 . 3 4 6 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ (4 m g 、 0 . 0 1 8 m m o l) 、 X a n t p h o s (2 1 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) 、 炭酸セシウム (2 2 5 m g 、 0 . 6 9 5 m m o l) および無水ジオキサン (1 m l) の混合物を、90 ° で終夜加熱した。水 (5 m l) を加え、反応混合物を30分間研和し、その後、黄色の固体を濾過によって収集し、水 (2 0 m l) およびDCM (2 0 m l) で洗浄して、黄色の固体として標記化合物を得 (0 . 0 7 g 、 5 9 % の収率) 、これを次の工程にさらに精製することなく使用した。LCMS法: 1、RT: 2.23分、MI 346.24 [M+H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.30 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.25 (1H, d), 7.71 (2H, d), 7.65 (1H, s), 7.45 (1H, dd), 7.26 (2H, t), 6.89 (1H, t), 3.96 (3H, s).

40

【1088】

{ 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - イル } - メタノール [2 4 4]

5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [B 0 0 3] (7 0 m g 、 0 . 2 0 3 m m o l) 、 T E A (8 4 μ l 、 0 . 6 0 9 m m o l) およびDMAP (2 5 m g 、 0 . 2 0 3 m m o l) を30分間DMF (1 . 5 m l) 中で超音波処理した。次いで2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (7 4 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) を加え、室温で3時間反応混合物を撹拌した。次いで4 - ピペリジンメタノール (2 8 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) を加え、室温で終夜反応混合物を撹拌した。溶媒は減圧下で蒸発させて薄い黄色の固体

50

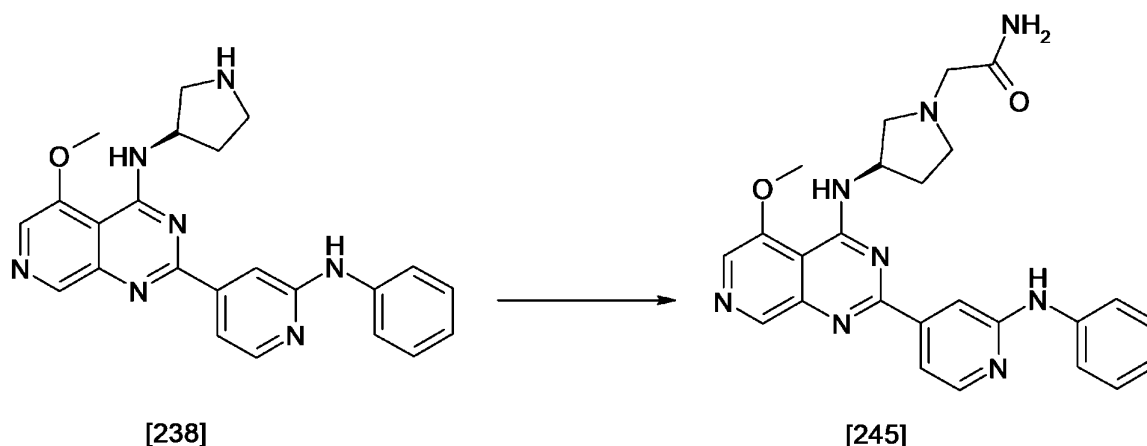
を得、これをフラッシュカラムクロマトグラフィ (S P 1、12 g の S i O₂ カートリッジ、100% D C M から 95% D C M : 5% M e O H の勾配) によって精製して黄色の固体として標記化合物を得た (38 mg、42% の収率)。L C M S 法: 1、R T: 5.26 分、M I 443.35 [M + H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dms0); 9.30 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.31 (1H, s), 8.28 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.65 (1H, d), 7.27 (2H, t), 6.88 (1H, t), 4.52 (1H, t), 4.30 (2H, d, br), 4.07 (3H, s), 3.16 (1H, d), 3.11 (2H, t, br), 1.83 (2H, d, br), 1.72 (1H, s, br), 1.33 (2H, q, br), 1.13 (2H, dd)

【1089】

2 - { 3 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - R - ピロリジン - 1 - イル } - アセトアミド [245] の合成

【化96】



【1090】

D M F (1 m L) 中の [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン [238] (50 mg、0.121 mmol) および K₂CO₃ (50 mg、0.363 mmol) の混合物に 2 - プロモアセトアミド (17 mg、0.121 mmol) を加えた。反応混合物を 80 で 4 時間加熱した。水 (10 mL) を加え、反応混合物を E t O A c (2 x 10 mL)、を用いて抽出し、抽出物を合わせ、ブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥 (M g S O₄) し、濾過し、減圧下で蒸発させて薄い黄色の油を得、これは M e O H (5 mL) を用いて希釈し、1 g の S C X - 2 カートリッジに注ぎ、M e O H で洗浄し、その後 2 N N H₃ / M e O H を用いて溶離し、これを蒸発させた。得られた油を E t₂O 中で研和して、白色の固体として標記化合物を得た (12 mg、17% の収率)。L C M S 法: 1、R T: 2.17 分、M I 471 [M + H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dms0); 9.32 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.35 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.23 (1H, d), 7.76 (2H, d), 7.70 (1H, d), 7.28 (2H, t), 7.13 (1H, s), 6.90 (1H, t), 4.82 (1H, s), 4.15 (3H, s), 3.10 (2H, d), 3.00 (1H, m), 2.89 (1H, m), 2.81 (1H, m), 2.57 (1H, m), 2.40 (1H, m), 1.88 (1H, m).

【1091】

一般式 [G - 008] の 5 - クロロ置換 2 - アミノピリジル置換 2 - (2 - アミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体の一般的合成 スキーム B 2

一般式 [G - 007] の 5 - クロロ 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (D M A、D M F、N M P など) 中、第三のアルキルアミン塩基 (E t₃N、D I P E A または N M M など) および触媒量の D M A P を用いる、一般式 [G - 006] の 5 - クロロ 2 - (2

10

20

30

40

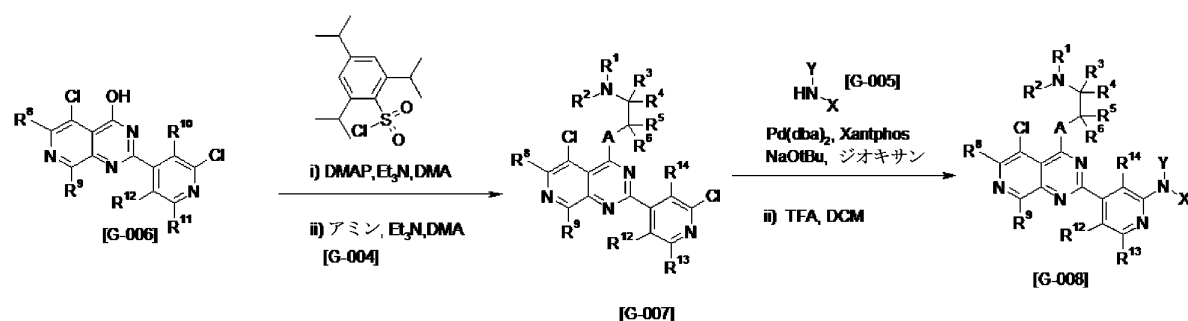
50

- クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調製した。次いで、中間体 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸) - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルエステルを、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下で周囲温度で一般式 [G - 004] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。一般式 [G - 007] の 5 - クロロ 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体は、極性溶媒 (ジオキサンまたはジオキサンと DMA の組み合わせなど) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で、一般式 [G - 005] の適切なアミン、パラジウム触媒 (Pd (dba)₂ または Pd (OAc)₂ など)、配位子 Xantphos および塩基 (NaOtBu または Cs₂CO₃ など) を利用するバックウォルド型反応を伴っていた。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製し、強酸 (TFA、HCl など) を用いる酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE または 1 , 4 - ジオキサンなど) 中でまたはスルホン酸樹脂 (高分子で支持したトルエンスルホン酸など) のキャッチ&リリースによって N - Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取 HPLC によって精製した。

【 1092 】

スキーム B 2

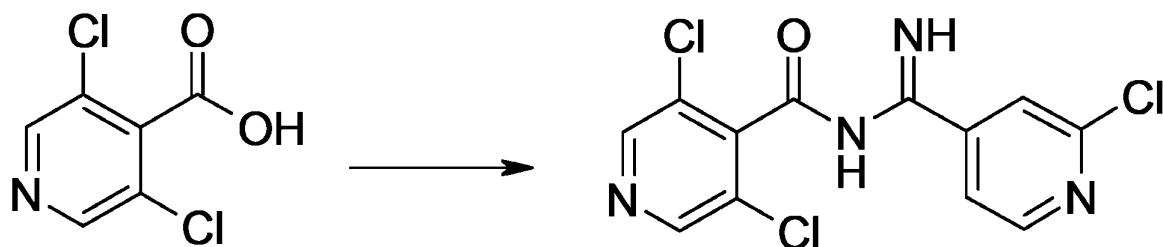
【 化 97 】



【 1093 】

[4 - (5 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル - アミン [246] の合成

【 化 98 】



[B007]

【 1094 】

3,5-ジクロロ-N-[(2-クロロピリジン-4-イル)-イミノ-メチル]-イソニコチンアミド [B007]

10

20

30

40

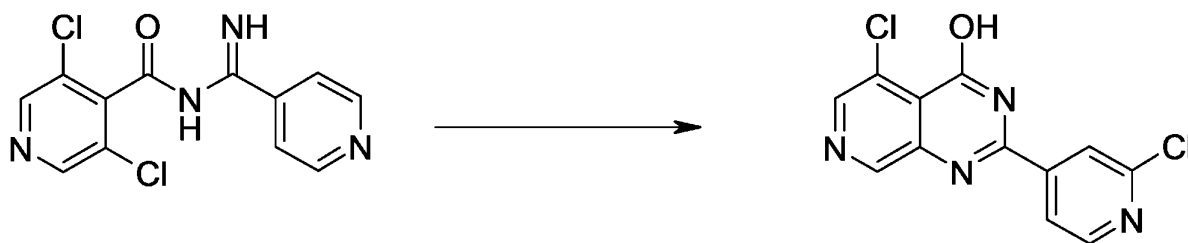
50

DMF (400 mL) 中の 3,5-ジクロロピリジン-4-カルボン酸 (15 g、78.12 mmol)、DIPEA (37.5 mL、214 mmol) の混合物を室温で攪拌し、次いで、HATU (29.7 g、78.12 mmol) を一度に加え、混合物を 45 分間攪拌し続けた。2-クロロ-イソニコチンアミド (14.25 g、74.2 mmol) を加え、さらに 2 時間混合物攪拌し続けた。次いで、粗反応混合物を水 (800 mL) に注ぎ、終夜攪拌し続けた。粗反応混合物を濾過し、固体を水で洗浄し、次いで、真空オーブン中で終夜乾燥して標記化合物 (22 g、85% の収率) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS 法: 1、RT: 4.89 分、MI 330 [M+H]

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmso); 10.25 (1H, br s), 10.10 (1H, br s), 8.70 (2H, s), 8.57 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.88 (1H, s).

【1095】

【化99】



[B007]

[B008]

【1096】

5-クロロ-2-((2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール [B008]

3,5-ジクロロ-N-[(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-イミノ-メチル]-イソニコチンアミド [B007] (10 g、30.34 mmol)、炭酸セシウム (19.8 g、60.69 mmol) および DMA (180 mL) を室温で攪拌した。混合物を窒素で洗い、次いで、塩化鉄 (III) (0.98 g、6.07 mmol) を加え、窒素雰囲気下に終夜 140 °C で混合物を加熱し、粗反応混合物を冷却し、次いで、氷水の混合物に注ぎ、次いで、混合物を氷酢酸の添加によって酸性化し、次いで混合物を室温で 2 時間攪拌し続けた。固体沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、次いで、真空オーブン中で終夜乾燥して標記化合物 (5.26 g、59% の収率) を薄褐色の固体として得た。

LCMS 法: 1、RT: 4.83 分、MI 293 [M+H]

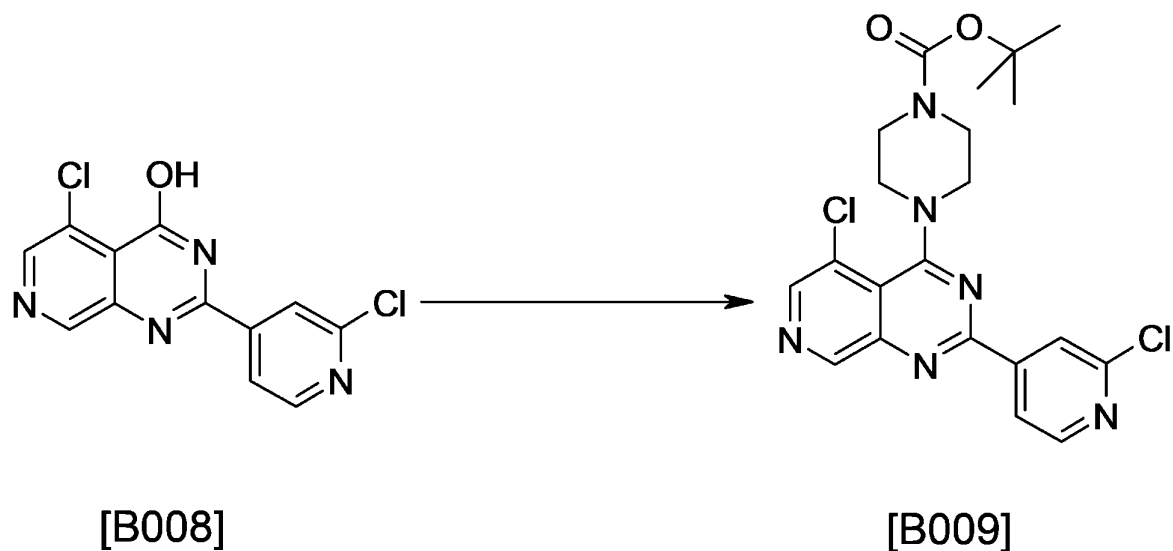
【1097】

10

20

30

【化100】



10

【1098】

4 - [5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]
 ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0
 0 9]

20

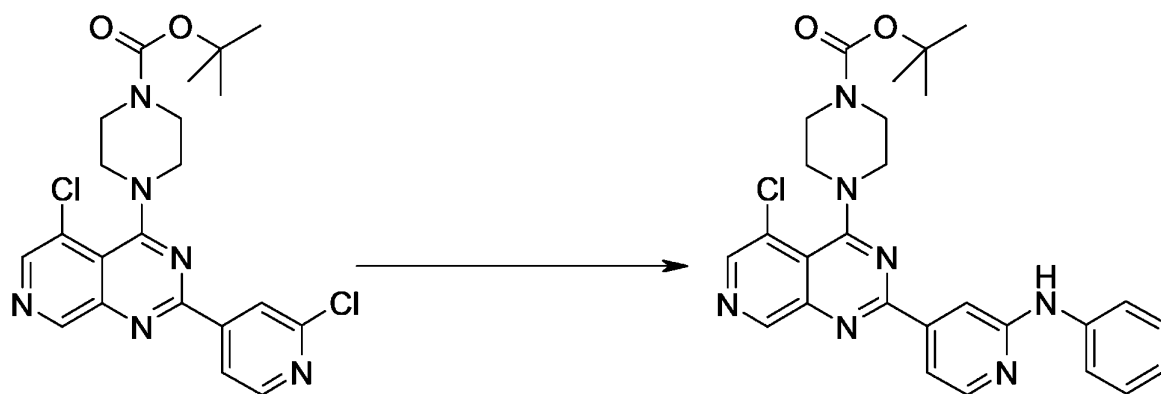
5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミ
 ジン - 4 - オール [B 0 0 8] (1 . 0 5 g 、 3 . 5 8 m m o l) 、 無水 D M F (4 0 m
 L) 、 トリエチルアミン (1 . 5 m L 、 1 0 . 7 m m o l) および D M A P (4 4 0 m g
 、 3 . 5 8 m m o l) の混合物を 4 5 分間超音波処理した。2, 4, 6 - トリイソプロピ
 ル - ベンゼンスルホニルクロリド (1 . 3 g 、 4 . 3 m m o l) を加え、室温で 2 時間反
 応混合物を攪拌し続けた。この間に、物質は溶解して粘性のある溶液を形成した。1 - B
 o c - ピペラジン (0 . 8 0 0 g 、 4 . 3 m m o l) を加え、反応混合物を室温で終夜攪
 拌し続けた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を D C M 中で研和して、褐色の固体を得、
 これをフラッシュカラムクロマトグラフィ (S P 1 、 2 0 g の S i O ₂ カートリッジ、1
 0 0 % D C M から 9 5 % D C M : 5 % M e O H の勾配) によって精製して、標記化合物 [
 B 0 0 9] をベージュ色の固体として得た (1 . 1 g 、 6 7 % の収率) 。 L C M S 法 : 1
 、 R T : 5 . 5 0 分、M I : 4 6 1 [M + H] ;

30

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.20 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.62 (1H, d), 8.33 (1H
 , d), 8.32 (1H, s), 7.94 (1H, s), 3.72 (4H, m, br), 3.53 (4H, m, br), 1.41 (9H,
 s).

【1099】

【化101】



[B009]

[B010]

10

【1100】

4 - [5 - クロロ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 1 0]

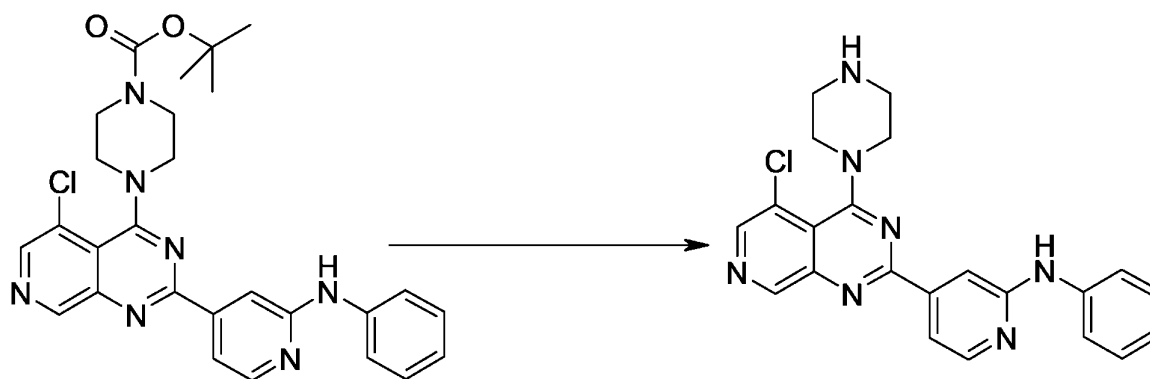
20

4 - [5 - クロロ - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 0 9] (0 . 1 5 0 g 、 0 . 3 2 5 m m o l) 、 アニリン (6 1 μ L 、 0 . 6 5 0 m m l) 、 Pd (O A c) ₂ (4 m g 、 0 . 0 1 7 m m o l) 、 X a n t p h o s (1 9 m g 、 0 . 0 3 3 m m o l) 、 炭酸セシウム (2 1 2 m g 、 0 . 6 5 0 m m o l) および無水ジオキサン (1 m l) の混合物を 9 0 ° で終夜加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (S P 1 、 2 0 g の S i O ₂ カートリッジ、100 % D C M から 9 7 % D C M : 3 % M e O H の勾配) によって精製して、標記化合物 [B 0 1 0] をベージュ色の固体として得た (6 5 m g 、 3 9 % の収率) 。 L C M S 法 : 1 、 R T : 4 . 3 4 分、M I : 5 1 8 . 3 1 [M + H] 。

30

【1101】

【化102】



[B010]

[246]

40

【1102】

[4 - (5 - クロロ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル - アミン [2 4 6]

ジオキサン (1 m l) 中 4 N H C l 中の 4 - [5 - クロロ - 2 - (2 - フェニルアミ

50

ノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 1 0] (6 0 m g 、 0 . 1 2 5 m m o l) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。完了後、溶媒を真空内で蒸発させ、残留物を Me OH (5 m L) を用いて希釈し、 1 g の S C X - 2 カートリッジに注ぎ、 D C M および M e O H で洗浄し、その後、 2 N N H 3 / M e O H を用いて溶離し、これを減圧下で蒸発させた。残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (S P 1 、 2 0 g の S i O 2 カートリッジ、 1 0 0 % D C M から 9 0 % D C M : 1 0 % M e O H の勾配) によって精製して標記化合物 [2 4 6] を黄色の固体として得た (2 3 m g 、 4 4 % の収率) 。 L C M S 法 : 1 、 R T : 5 . 4 8 分、 M I : 4 1 8 . 2 9 [M + H] ;

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 9.33 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.65 (1H, dd), 7.27 (2H, t), 6.89 (1H, t), 3.68 (4H, m), 3.15 (1H, d), 2.86 (4H, m).

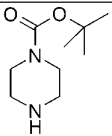
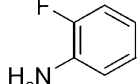
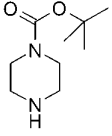
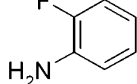
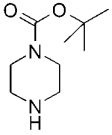
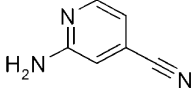
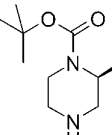
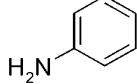
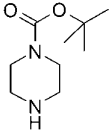

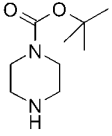
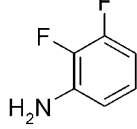
10

【 1 1 0 3 】

以下の化合物をスキーム [B 2] に示す一般的合成に従って合成した。

【 1 1 0 4 】

【表 9】

実施例	アミン	アニリン	分析		名称
			LCMS	NMR	
247			方法 5: RT: 3.18 分, MI: 436 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.99 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.19 (1H, m), 8.02 (1H, d), 7.69 (1H, d), 7.22 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.00 (1H, m), 3.68 (4H, br s), 2.86 (4H, br s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-フルオロ-フェニル-アミン
248			方法 5: RT: 3.37 分, MI: 511 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.97 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.22 (1H, t), 8.04 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.31 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.09 (2H, m), 7 (1H, m), 3.54 (4H, s), 2.83 (4H, s)	(2-フルオロ-フェニル)-[2-[2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-5-イル]-アミン
249			方法 5: RT: 2.58 分, MI: 444 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.51 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.50 (2H, dd), 7.91 (1H, d), 7.31 (1H, d), 3.91 (4H, br s), 3.33 (4H, br s)	4-{5-(4-シアノ-ピリジン-2-イルアミノ)-2-[2-(4-シアノ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン
250			方法 5: RT: 2.80 分, MI: 432.15 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.33 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.59 (1H, s), 8.31 (1H, d), 7.89 (1H, s), 7.73 (2H, d), 7.64 (1H, d), 7.27 (2H, t), 6.90 (1H, t), 4.09 (2H, m, br), 3.31 (2H, m, br), 3.16 (1H, d), 2.88 (2H, m, br), 1.01 (3H, s)	{4-[5-クロロ-4-(S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル}-フェニル-アミン
251			方法 5: RT: 2.64 分, MI: 384.08 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.64 (1H, s), 9.20 (1H, s), 9.09 (1H, s), 8.64 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.00 (1H, d), 3.77 (4H, m), 3.05 (4H, m), 2.13 (3H, s)	N-[4-(5-クロロ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド
252			方法 5: RT: 3.60 分, MI: 454 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.26 (1H, bs), 9.19 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.09 (2H, m), 7.75 (1H, dd), 7.14 (1H, m), 7.04 (1H, m), 3.79 (4H, s), 3.08 (4H, s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2,3-ジフルオロ-フェニル-アミン

10

20

30

【 1 1 0 5 】

253			方法 5: RT: 2.69 分, MI: 437 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.15 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.38 (1H, s), 7.82 (2H, s), 7.72 (1H, s), 6.58 (1H, s), 3.88 (4H, s), 3.25 (4H, s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラ ジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-ピリジン-2-イ ル]-(6-フルオロ-ピリジ ン-2-イル)-アミン
254			方法 5: RT: 2.17 分, MI: 454 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.24 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.82 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.17 (2H, m), 3.87 (4H, s), 3.31 (4H, s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラ ジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-ピリジン-2-イ ル]-(2,6-ジフルオロ-フ ェニル)-アミン
255			方法 5: RT: 3.29 分, MI: 454 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.15 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.62 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.13 (1H, m), 7.97 (1H, s), 7.70 (1H, dd), 7.30 (1H, m), 7.06 (1H, m), 3.72 (4H, s), 2.93 (4H, s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラ ジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-ピリジン-2-イ ル]-(2,4-ジフルオロ-フ ェニル)-アミン
256			方法 5: RT: 2.24 分, MI: 433 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmsO) 9.83 (1H, s), 9.16 (1H, s), 8.79 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.13 (1H, d), 7.78 (1H, dd), 7.64 (1H, s), 6.76 (1H, d), 3.71 (4H, s), 2.88 (4H, s), 2.29 (3H, s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラ ジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-ピリジン-2-イ ル]-(4-メチル-ピリジン -2-イル)-アミン
257			方法 5: RT: 3.42 分, MI: 472 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.19 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.22 (1H, d), 7.88 (1H, s), 7.71 (1H, d), 7.35-7.29 (1H, m), 7.23-7.14 (1H, m), 3.79(4H, s), 3.12 (4H, s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラ ジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-ピリジン-2-イ ル]-(2,3,6-トリフルオ ロ-フェニル)-アミン
258			方法 5: RT: 5.38 分, MI: 437 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.02 (1H, s), 9.25 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.28 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 7.82 (1H, dd), 7.69 (1H, m), 3.89 (4H, s), 3.27 (4H, s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラ ジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-ピリジン-2-イ ル]-(5-フルオロ-ピリジ ン-2-イル)-アミン
259			方法 5: RT: 5.92 分, MI: 487 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 10.40 (1H, s), 9.21 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.52 (1H, d), 8.47 (1H, d), 8.32 (1H, s), 7.88 (1H, d), 7.23 (1H, d), 3.81 (4H, s), 3.07 (4H, s)	[4-(5-クロロ-4-ピペラ ジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-ピリジン-2-イ ル]-(4-トリフルオロメ チル-ピリジン-2-イル)- アミン

10

20

30

260			方法 5: RT: 5.32 分, MI: 444 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dms0) 10.25 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.58 (1H, dd), 8.48 (1H, d), 8.03 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.89 (1H, d), 3.80 (4H, s), 3.08 (4H, s)	5-[4-(5-クロロ-4-ピペ ラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-ピリジン-2-イルア ミノ]-ピリジン-2-カル ボニトリル
261			方法 5: RT: 5.27 分, MI: 583 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dms0) 9.05 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.37 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.21 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.37-7.17 (4H, m), 3.62 (4H, s), 2.88 (4H, s)	{4-ピペラジン-1-イル -2-[2-(2,3,6-トリフル オロ-フェニルアミノ)- ピリジン-4-イル]-ピリ ド[3,4-d]ピリミジン-5- イル}-{2,3,6-トリフル オロ-フェニル}-アミン
262			方法 5: RT: 3.37 分, MI: 511 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dms0) 8.97 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.22 (1H, t), 8.04 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.31 (1H, m), 7.22 (1H, m), 7.14 (1H, m), 7.09 (2H, m), 7 (1H, m), 3.54 (4H, m), 2.83 (4H, s)	(2,6-ジフルオロ-フェニ ル)-{2-[2-(2,6-ジフル オロ-フェニルアミノ)- ピリジン-4-イル]-4-ピ ペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-5- イル}-アミン

10

【 1 1 0 7 】

20

一般式 [G - 0 0 3] の置換された 2 - アミノピリジル置換 2 - (2 - アミノ - ピリジ
ン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体の一般的合成
スキーム B 3

一般式 [G - 0 0 7] の 5 - クロロ 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド
[3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、
DMF、NMP など) 中、第三級アルキルアミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NM
M など) および触媒量の DMA P を用いて、一般式 [G - 0 0 6] の 5 - クロロ 2 - (2
- クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体
の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調製した
。次いで、中間体 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸
) - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
イルエステルを、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミ
ン塩基 (Et₃N、DIPEA または NM M など) の存在下で周囲温度で一般式 [G - 0
0 4] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。一般式 [G - 0 0 7] の 5 - ク
ロロ 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 -
イルアミン誘導体は、極性溶媒 (ジオキサンまたはジオキサンと DMA の組み合わせなど
) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式 [G - 0 0 5]
の適切なアミン、パラジウム触媒 (Pd (d b a)₂ または Pd (O A c)₂ など)、配
位子 X a n t p h o s および塩基 (Na O t B u または C s₂ C O₃ など) を利用するバ
ックウォルド型反応を伴っていた。一般式 [G - 0 0 8] の 5 - クロロ 2 - アミノ - ピ
リジル置換 2 - (2 - アミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン
- 4 - イルアミン誘導体を、一般式 [G - 0 0 9] の適切なボロン酸またはボロン酸エス
テル、パラジウム触媒 (Pd (P P h₃)₄ または Pd (P P h₃)₂ C l₂ など)、塩
基 (Et₃N、KOH、Na₂CO₃ または NaOH など) 極性溶媒 (EtOH、THF
、DMA またはジオキサンなど) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによ
る高温でを利用するスズキ型反応において反応させた。典型的には液 - 液抽出、または酸
性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムク
ロマトグラフィによって精製し、強酸 (T F A、H C l など) を用いる酸性条件下に溶媒
(D C M、D C E または 1 , 4 - ジオキサンなど) 中、またはスルホン酸樹脂 (高分子で
支持したトルエンスルホン酸など) のキャッチ&リリースによって N - B o c 誘導体を脱

30

40

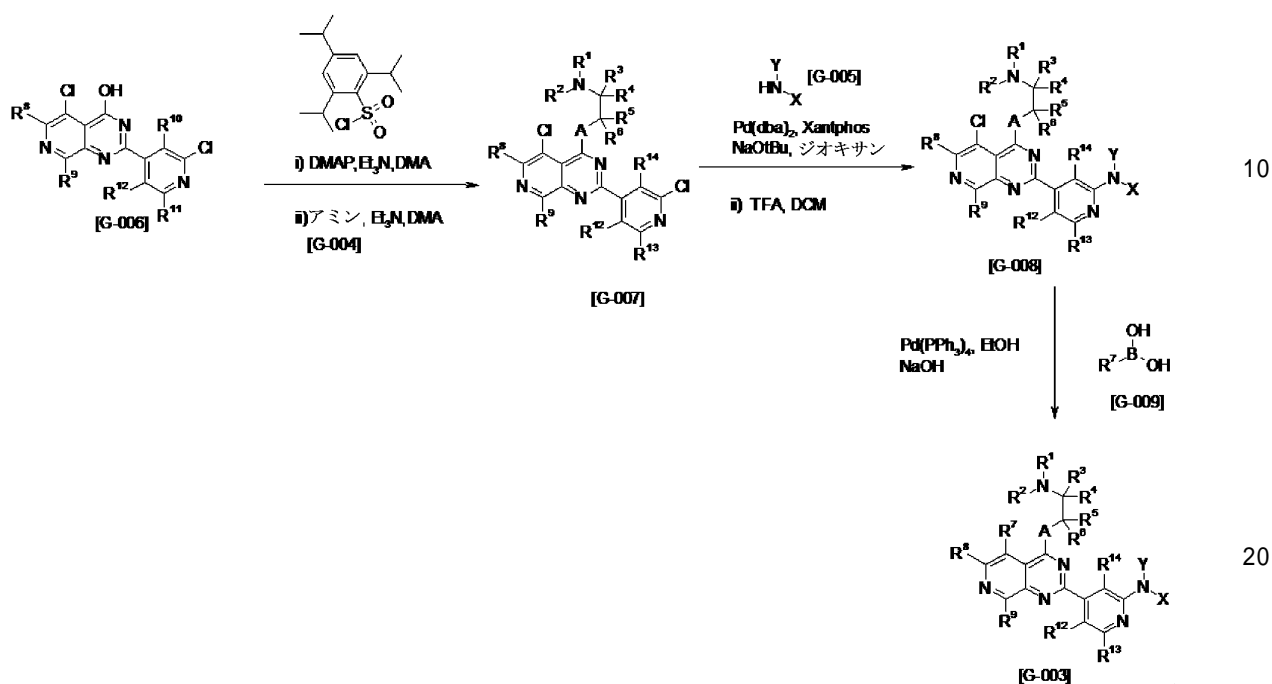
50

保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取HPLCによって精製した。

【1108】

スキームB3

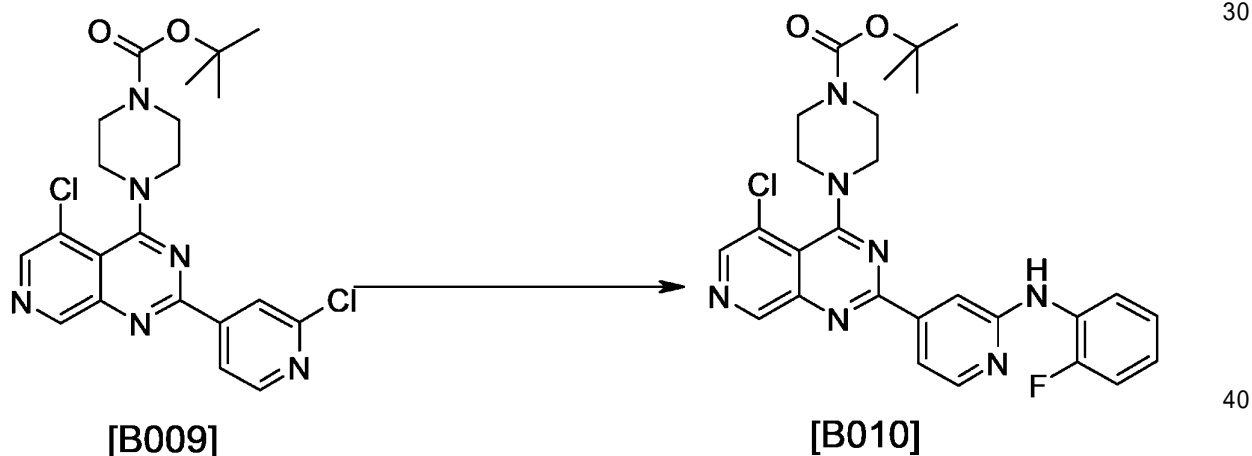
【化103】



【1109】

[4-(5-(シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2-フルオロ-フェニル)-アミン[263]]の合成

【化104】



【1110】

4-{5-クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [B010]

4-[5-クロロ-2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [B009] (3 g, 6.48 mmol)、2-フルオロアニリン (654 μL, 6.48 mmol)、Pd(OAc)₂ (79 mg, 0.324 mmol)、Xantphos (375

10

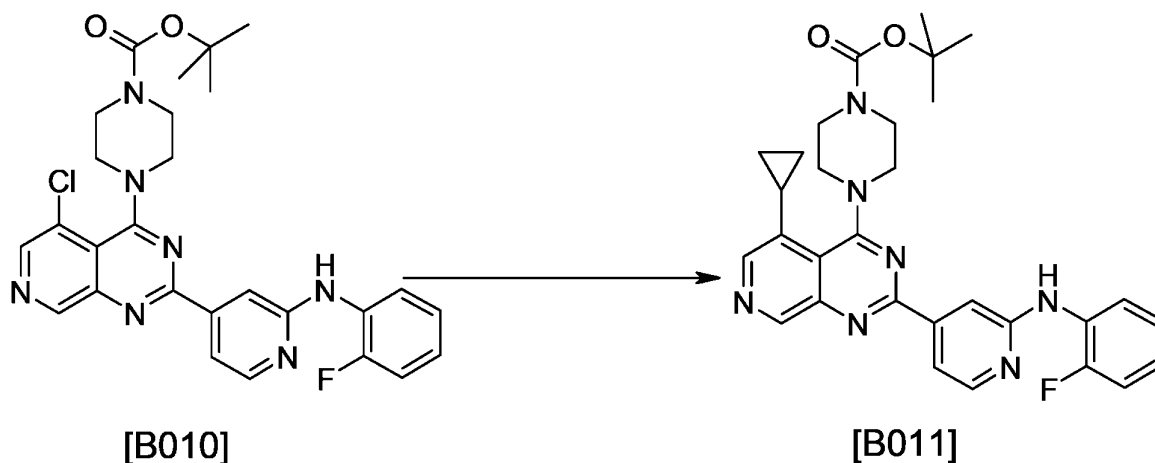
20

30

40

50

mg、0.648 mmol)、炭酸セシウム(4.11 g、12.6 mmol)および無水ジオキサン(20 ml)の混合物を終夜90°で加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(ISCO、120 gのSiO₂カートリッジ、100%シクロヘキサンから70%シクロヘキサン:30%酢酸エチルの勾配)によって精製して黄色の固体として標記化合物[B010]を得た(1.2 g、52%の収率)。LCMS法:5、RT:4.19分、MI 516.57[M+H]
【化105】



10

20

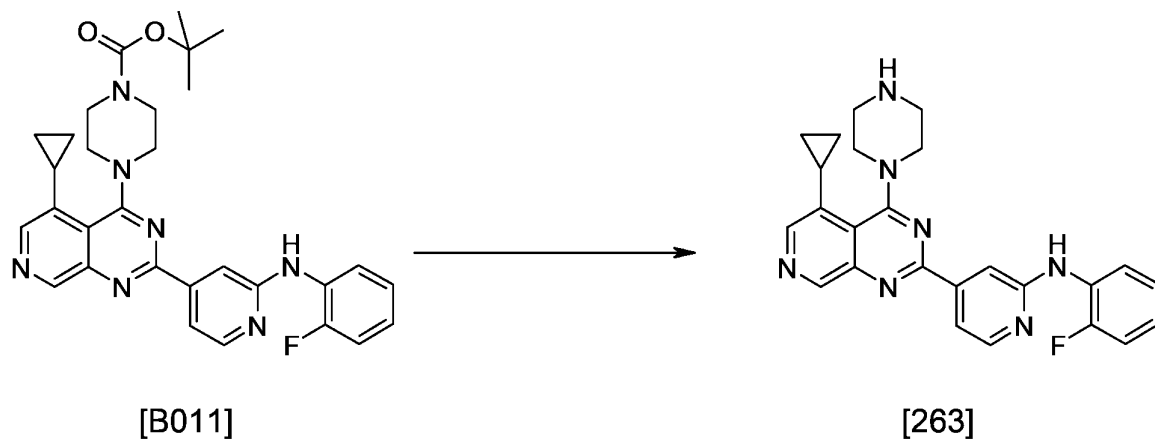
【1111】

4-{5-シクロプロピル-2-[2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル[B011]

4-{5-クロロ-2-[2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル[B010](1.8 g、3.36 mmol)、の混合物 Pd(dppf)Cl₂·CH₂Cl₂(137 mg、0.168 mmol)、K₃PO₄(2.14 g、10.075 mmol)、シクロプロピルボロン酸(578 mg、6.72 mmol)および少数滴のDMAを足した無水ジオキサン(30 ml)をマイクロ波バイアルに加えた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(ISCO、40 gのSiO₂カートリッジ、100%シクロヘキサンから70%シクロヘキサン:30%酢酸エチルの勾配)によって精製して黄色の固体として標記化合物[B011]を得た(950 mg、52%の収率)。LCMS法:5、RT:4.72分、MI 542[M+H]

30

【化106】



40

【1112】

50

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - フルオロ - フェニル) - アミン [263]

ジオキササン (1 . 5 m L) 中 4 N H C l 中の 4 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (2 - フルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル [B 0 1 1] (3 0 0 m g 、 0 . 5 5 4 m m o l) の混合物を室温で 2 時間攪拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を逆相フラッシュカラムクロマトグラフィ (I S C O 、 2 4 g の S i O ₂ カートリッジ、 1 0 0 % H ₂ O : 0 . 1 % ギ酸から 2 0 % H ₂ O : 0 . 1 % のギ酸 : 8 0 % M e O H : 0 . 1 % ギ酸の勾配) によって精製した。残留物を M e O H (5 m L) を用いて希釈し、 1 g の S C X - 2 カートリッジに注ぎ、 D C M および M e O H で洗浄し、その後、 2 N N H ₃ / M e O H を用いて溶離し、これを減圧下で蒸発させて黄色の固体として標記化合物 [2 6 3] を得た (1 1 0 m g 、 4 5 % の収率) 。 L C M S 法 : 1 、 R T : 4 . 0 3 分、 M I 4 4 2 [M + H] ;

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO); 8.95 (1H,s), 8.27 (1H,d), 8.21 (1H,m), 8.08 (1H,s), 8.03 (1H.s), 7.70-7.69 (1H,dd), 7.23 (1H,m), 7.14 (1H,m), 6.99 (1H,m), 3.78 - 3.62 (4H,m), 2.84 (4H,s), 2.61 (1H,m), 1.25-1.24 (2H,m), 1.02-1.01 (2H,m).

【 1 1 1 3 】

以下の化合物をスキーム [B 3] に示す一般的合成に従って合成した。

【 1 1 1 4 】

10

20

【表 10】

実施例	アミン	アニリン	分析		名称
			LCMS	NMR	
264			方法 5: RT: 3.01 分, MI: 460 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmso) 8.95 (1H, s), 8.14 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.79 (1H, s), 7.64 (1H, d), 7.26 (1H, m), 7.15 (2H, m), 3.68 (4H, br s), 2.83 (4H, s), 2.61 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.02 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペ ラジン-1-イル-ピリド[3,4-d] ピリミジン-2-イル)-ピリジン -2-イル]-(2,6-ジフルオロ-フ ェニル)-アミン
265			方法 5: RT: 2.62 分, MI: 450 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmso) 10.39 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.48 (2H, dd), 8.35 (1H, s), 7.91 (1H, d), 7.31 (1H, d), 3.91 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.67 (1H, s), 1.24-1.26 (2H, m), 1.07-1.09 (2H, m).	2-[4-(5-シクロプロピル-4-ピ ペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピ リジン-2-イルアミノ]-イソニ コチノニトリル
266			方法 5: RT: 2.60 分, MI: 478 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmso) 9.04 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.21 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.32 (1H, m), 7.20 (1H, m), 3.76 (4H, s), 3.02 (4H, s), 2.63 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.05 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペ ラジン-1-イル-ピリド[3,4-d] ピリミジン-2-イル)-ピリジン -2-イル]-(2,3,6-トリフルオロ -フェニル)-アミン
267			方法 5: RT: 9.34 分, MI: 439 [M+H]	(1H, 300MHz, d6-dmso) 9.80 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.10 (2H, m), 7.79 (1H, d), 7.66 (1H, s), 6.74 (1H, d), 3.73 (4H, bs), 2.92 (4H, s), 2.63 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.27 (2H, m), 1.04 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペ ラジン-1-イル-ピリド[3,4-d] ピリミジン-2-イル)-ピリジン -2-イル]-(4-メチル-ピリジン -2-イル)-アミン
268			方法 5: RT: 4.80 分, MI: 511 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmso) 10.19 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.72 (1H, s), 8.43 (1H, d), 7.86 (2H, m), 7.74 (1H, d), 7.62-7.53 (1H, m), 6.60 (1H, dd), 4.05 (1H, m), 3.61 (2H, m), 3.05 (4H, s), 2.63 (1H, t), 1.29 (2H, m), 1.08 (2H, m)	{4-[5-シクロプロピル-4-(3-ト リフルオロメチル-ピペラジン -1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミ ジン-2-イル]-ピリジン-2-イ ル}-(6-フルオロ-ピリジン-2- イル)-アミン
269			方法 5: RT: 3.21 分, MI: 493 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmso) 10.39 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.53 (d, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.23 (d, 1H), 3.93 (s, 4H), 3.32 (s, 4H), 2.69 (m, 1H),	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペ ラジン-1-イル-ピリド[3,4-d] ピリミジン-2-イル)-ピリジン -2-イル]-(4-トリフルオロメチ ル-ピリジン-2-イル)-アミン

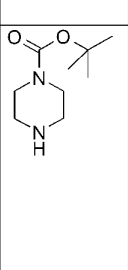
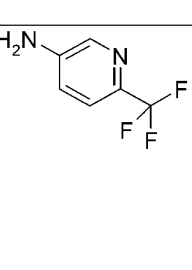
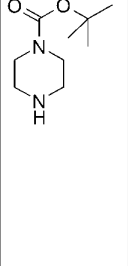
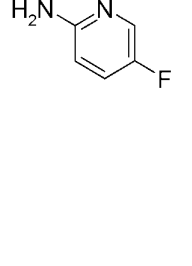
10

20

30

40

【 1 1 1 5 】

270			方法 5: RT: 5.71 分, MI: 493 [M+H]	1.27 (m, 2H), 1.078 (m, 2H) (III, 500MHz, d6-dmsO) 10.11 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96 (d, 1H), 8.62 (dd, 1H), 8.46 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.87 (dd, 1H), 7.82 (d, 1H), 3.85 (s, 4H), 3.28 (s, 4H), 2.68 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アミン
271			方法 5: RT: 5.25 分, MI: 443 [M+H]	(III, 500MHz, d6-dmsO) 9.99 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.27 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.94 (1H, dd), 7.83 (1H, dd), 7.68 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.27 (4H, s), 2.70 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.07 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(5-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン

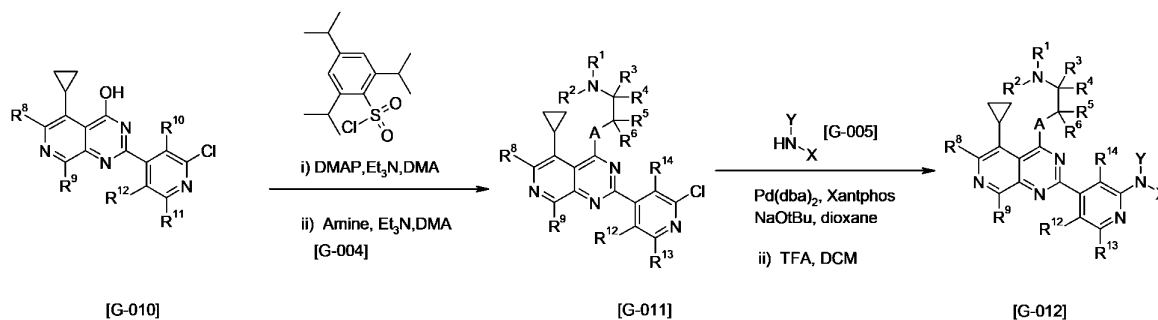
10

【 1 1 1 6 】

一般式 [G - 0 1 2] の 5 - シクロプロピル置換 2 - アミノピリジル置換 2 - (2 - アミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体の一般的合成

スキーム B 4

【 化 1 0 7 】



30

【 1 1 1 7 】

一般式 [G - 0 1 1] の 5 - シクロプロピル 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体を 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドとの極性非プロトン性溶媒 (DMA 、 DMF 、 NMP など) 中、第三級アルキルアミン塩基 (Et₃N 、 DIPEA または NMM など) および触媒量の DMAP を用いる、一般式 [G - 0 1 0] の 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の反応によって調製した。中間体 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸 - 次いで、第三級アミン塩基 (周囲温度で、Et₃N 、 DIPEA または NMM) の存在する状態中の極性の非プロトン性溶媒 (DMA 、 DMF 、 NMP) 中の一般式 [G - 0 0 4] 、の第一か第二のアミノ誘導体、を用いて 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルエステルを反応させた。一般式 [G - 0 1 1] の 5 - シクロプロピル 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体は、極性溶媒 (ジオキサンまたはジオキサンと DMA の組み合わせなど) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式 [G - 0 0 5] の適切なアミン、パラジウム触媒 (Pd (dba)₂ または Pd (OAc)₂ など) 、配位子 (Xantphos など) および塩基 (NaOtBu または Cs₂CO₃ など) を利用するバックウォルド型反応を伴っていた。典型的には液

40

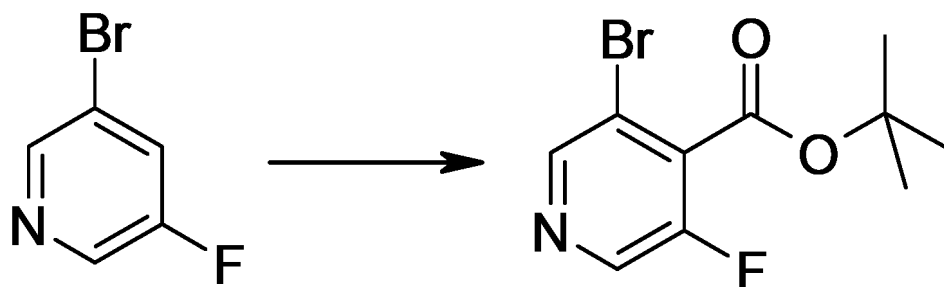
50

- 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製し、強酸（TFA、HClなど）を用いる酸性条件下に溶媒（DCM、DCEまたは1,4-ジオキサンなど）中、またはスルホン酸樹脂（高分子で支持したトルエンスルホン酸など）のキャッチ&リリースによってN-Boc誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取HPLCによって精製した。

【1118】

[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4,5-ジメチル-オキサゾール-2-イル)-アミン[272]の合成

【化108】



[B012]

【1119】

3-プロモ-5-フルオロ-イソニコチン酸tert-ブチルエステル[B012]の合成

およそ-70 に冷却したTHF(100mL)中のLDA(2M、72mL、144mmol)の溶液に、-70 に予備冷却した無水THF(50mL)中の3-プロモ-5-フルオロピリジン(21.12g、120mmol)の溶液をカニューレによって滴下して加えた。内部温度が-65 を超えないように添加速度を制御した。暗赤褐色の溶液を1時間攪拌した。THF(50mL)中の二炭酸ジ-tert-ブチル(52.4g、240mmol)をメタノール/氷浴で-10 に冷却した。次いで暗赤褐色の溶液にカニューレによって滴下して加えた。混合物を2時間攪拌し、次いで、室温に温め、さらに1時間攪拌した。飽和水性塩化アンモニウム(100mL)を徐々に、次いで、EtOAc(200mL)および水(200mL)を加え、混合物を45分間激しく攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水層をEtOAc(200mL)を用いて抽出した。THFおよびEtOAcの層を合わせ、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。回収した暗赤褐色の油を、カラムクロマトグラフィ(シクロヘキサン/AcOEt:1/0から97/3)によって精製した。所望の物質を含有する画分を真空内で濃縮して薄黄色の油として標記化合物[B012]を得た(14g、85%)。LCMS法: 1、RT: 5.44分、MI: 277[M+H];

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 1.62 (s, 9H).

【1120】

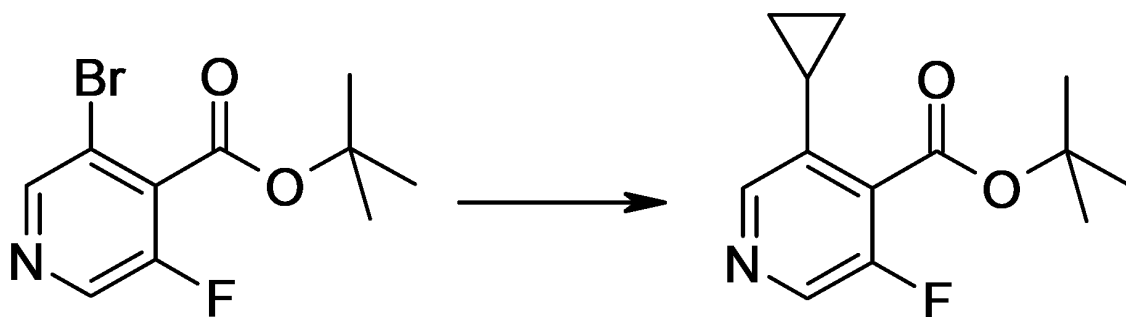
10

20

30

40

【化109】



10

[B012]**[B013]**

【1121】

3-シクロプロピル-5-フルオロ-イソニコチン酸 tert-ブチルエステル [B013] の合成

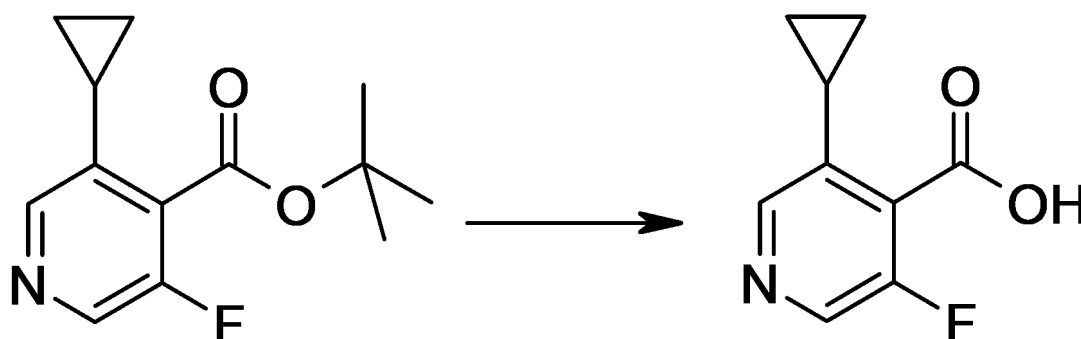
無水ジオキサン (100 mL) 中に 3-ブromo-5-フルオロ-イソニコチン酸 tert-ブチルエステル [B012] (5.52 g、20 mmol)、三塩基性リン酸カリウム (12.74 g、60 mmol) およびシクロプロピルボロン酸 (2.58 g、30 mmol) を含む溶液に真空/アルゴン風船 (3回) を施した。ジクロロ [1,1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (0.408 g、0.5 mmol) を加え、窒素の陽圧下に終夜 96 °C で反応物を加熱した。混合物を室温に冷却し、200 g のシリカのパッドに通して濾過し、EtOAc (1 L) で洗浄した。濾液を真空内で濃縮し、粗物質をカラムクロマトグラフィ (シクロヘキサン/AcOEt : 98 : 2 から 96 : 4) によって精製した。合わせた画分を減圧下で濃縮して無色の油として標記化合物 [B013] を得た (3.42 g、72%)。LCMS法 : 1、RT : 5.36分、MI 238 [M+H]。

20

30

【1122】

【化110】



40

[B013]**[B014]**

【1123】

3-シクロプロピル-5-フルオロ-イソニコチン酸 [B014] の合成

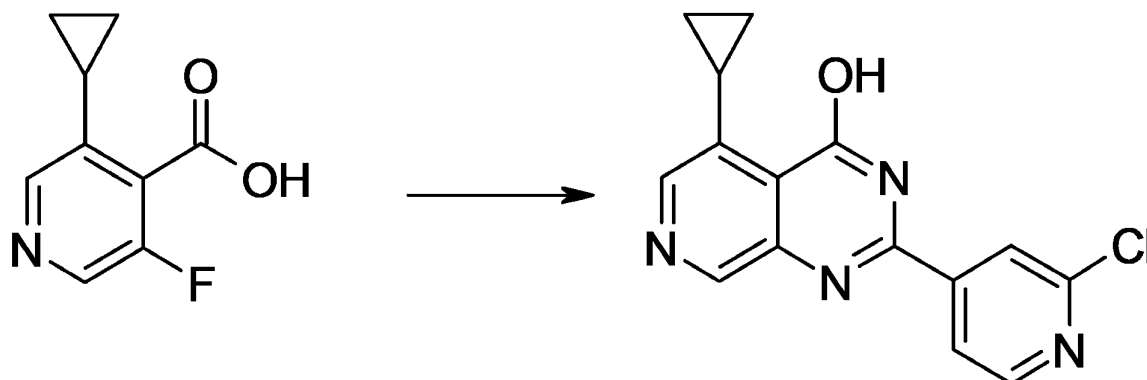
マイクロ波バイアル中で、3-シクロプロピル-5-フルオロ-イソニコチン酸 tert-

50

t - ブチルエステル [B 0 1 3] (1 . 1 8 6 g 、 5 m m o l) を無水メタノールに溶解し、次いで 1 時間 1 4 0 でマイクロ波中で加熱し、反応物を真空内で濃縮し、白色の結晶性固体として標記化合物 [B 0 1 4] 0 . 8 4 g (9 2 %) を得た。LCMS法：1、RT：1 . 5 1 分、MI 1 8 2 [M + H] 。

【 1 1 2 4 】

【 化 1 1 1 】



[B014]

[B015]

【 1 1 2 5 】

2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [B 0 1 5] の合成

3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 [B 0 1 4] (5 g 、 2 7 . 6 m m o l) および H A T U (1 0 . 5 g 、 8 2 . 8 6 m m o l) の混合物を DMF (3 5 m L) 中で攪拌し、DIPEA (1 4 . 5 m L 、 8 2 . 8 6 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し続け、次いで、2 - クロロ - イソニコチンアミジン塩酸塩 (5 . 3 g 、 2 7 . 5 2 m m o l) を一度に加え、混合物を室温で 1 8 時間攪拌し続けた。粗反応混合物を水 (1 8 0 m L) に注ぎ、2 時間攪拌し続け、次いで、ベージュ色の固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、真空オーブン中で乾燥して、N - [(2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミノ - メチル] - 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチンアミド (6 . 6 0 g 、 7 5 % の収率) を得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS法：1、RT：3 . 4 5 分、MI 3 1 9 [M + H] ；

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); 10.25 (s, br, 1H), 9.92 (s, br, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.92 (dd, 1H), 2.01 (m, 1H), 0.98 (m, 2H), 0.85 (m, 2H).

【 1 1 2 6 】

N - [(2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミノ - メチル] - 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチンアミド (6 . 6 0 g 、 2 0 . 7 0 m m o l) および Cs₂CO₃ (6 . 7 g 、 2 0 . 7 m m o l) および DMA (9 0 m L) の混合物を終夜 9 0 で加熱した。反応混合物を氷 / 水 (1 0 0 m L) に注ぎ、次いで、氷酢酸の滴下添加によって酸性化し、混合物を 1 時間 0 で攪拌し続けた。ベージュ色の沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、次いで、真空オーブン中で乾燥して標記化合物 [B 0 1 5] を得た (4 . 8 g 、 7 8 % の収率) 。LCMS法：1、RT：3 . 9 0 分、MI 2 9 9 [M + H] ；

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO); . 12.92 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.66 (d, 1H), 8.25 (dd, 2H), 8.16 (dd, 1H), 3.39 (m, 1H), 1.11 (m, 2H), 0.94 (m, 2H).

【 1 1 2 7 】

10

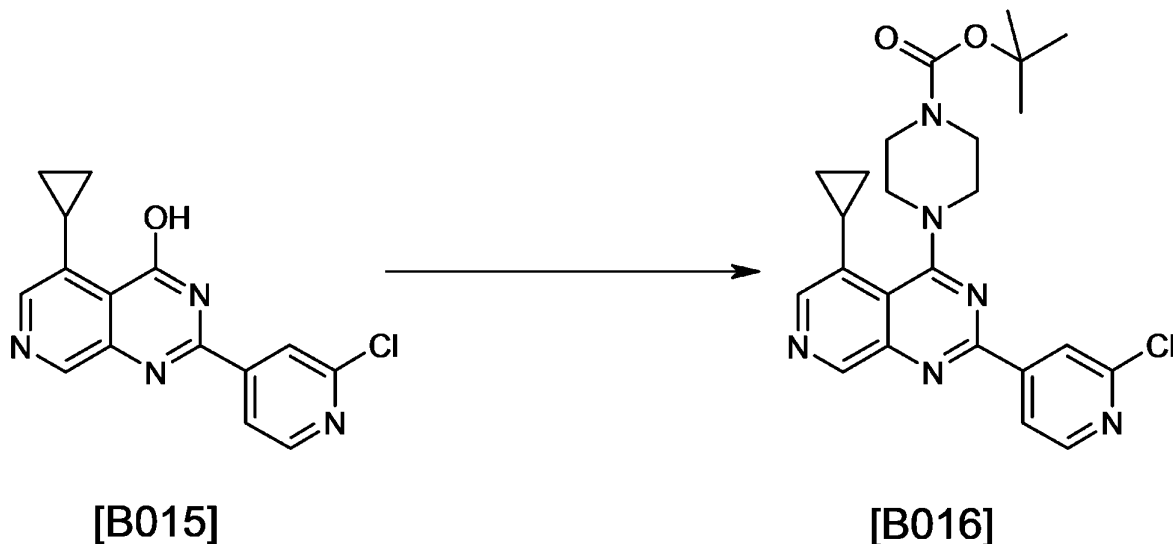
20

30

40

50

【化 1 1 2】



10

【 1 1 2 8】

4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 1 6]

20

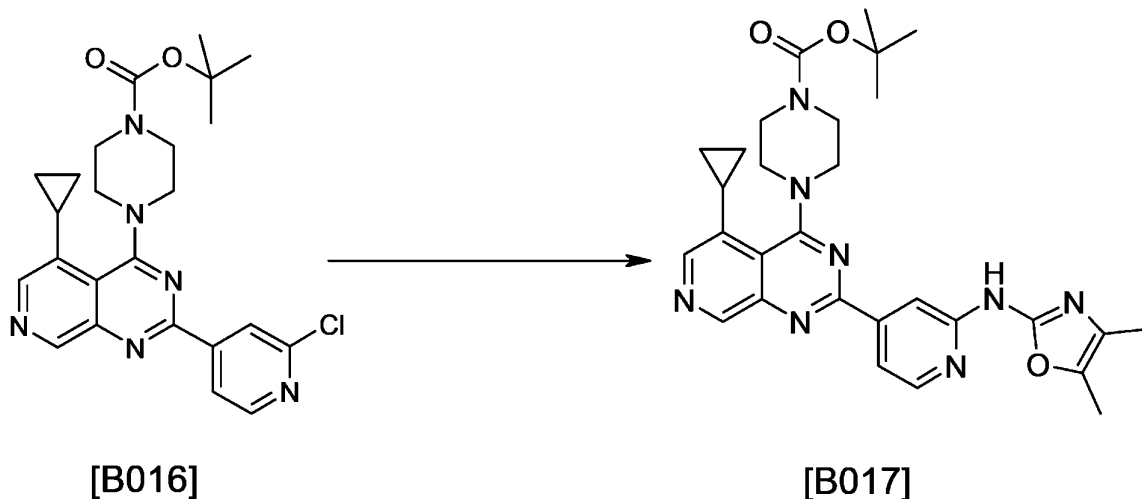
2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [B 0 1 5] (2 8 0 m g , 0 . 9 3 7 m m o l)、無水 D M F (9 m L)、トリエチルアミン (0 . 3 9 0 m L , 2 . 8 1 m m o l) および D M A P (1 1 5 m g , 0 . 9 3 7 m m o l) の混合物を 1 0 分間超音波処理し、次いで室温で 1 0 分間撹拌し、2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホニルクロリド (3 4 0 m g , 1 . 1 2 m m o l) を加え、混合物を 5 分間超音波処理し、次いで室温で 2 時間撹拌し続けた。この間、物質は溶解して粘性のある溶液を形成した。1 - B o c - ピペラジン (1 9 0 m g , 1 . 0 3 m m o l) を加え、反応混合物を室温で終夜撹拌し続けた。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (S P 1、2 0 g の S i O ₂ カートリッジ、1 0 0 % D C M から 9 5 % D C M : 5 % M e O H の勾配) によって精製して黄色の固体として標記化合物 [B 0 1 6] を得た (2 7 6 m g、6 3 % の収率)。L C M S 法 : 5、R T : 5 . 1 6 分、M I 4 6 7 [M + H] ;

30

NMR: (1H, 500MHz, d6-dms0); . 9.02 (1H, s), 8.61 (1H, dd), 8.34 (2H, m), 8.15 (1H, s), 3.68-3.83(4H, very broad s), 3.51 (4H, br s), 2.59 (1H, m), 1.24 (2H, m), 1.16 (2H, m).

【 1 1 2 9】

【化113】



10

【1130】

4 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4 , 5 - ジメチル - オキサゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 1 7]

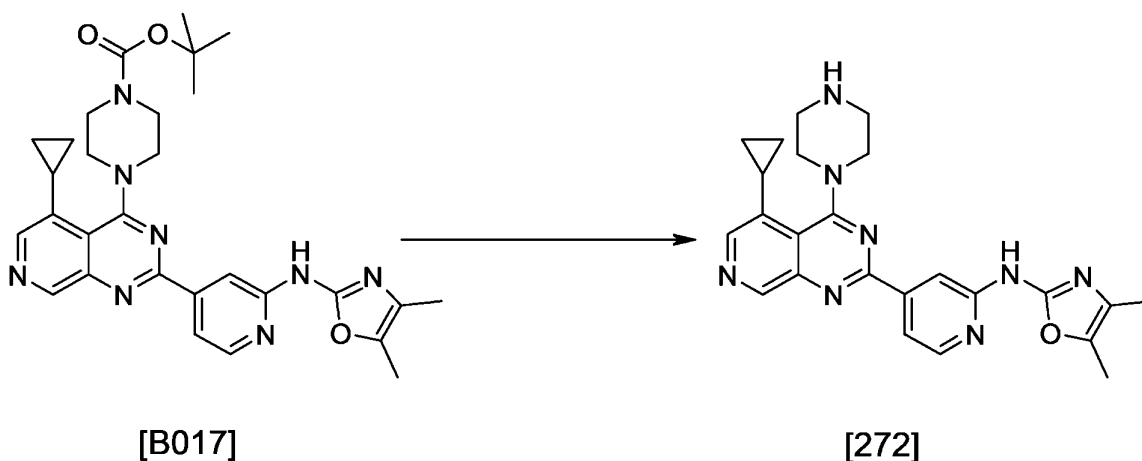
4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 1 6] (2 8 0 m g 、 0 . 5 9 1 m m o l) 、 4 , 5 - ジメチル - オキサゾール - 2 - イルアミン (1 3 2 m g 、 1 . 1 8 m m l) 、 P d (O A c) ₂ (7 m g 、 0 . 0 3 0 m m o l) 、 X a n t p h o s (3 5 m g 、 0 . 0 6 0 m m o l) 、 炭酸セシウム (3 8 4 m g 、 1 . 1 8 m m o l) および無水ジオキサン (1 . 5 m l) の混合物を終夜 9 0 ° で加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (S P 1 、 2 0 g の S i O ₂ カートリッジ、100% D C M から 9 6 % D C M : 4 % M e O H の勾配) によって精製してベージュ色の固体として標記化合物 [B 0 1 7] を得た (6 1 m g 、 1 9 % の収率) 。 L C M S 法 : 5 、 R T : 4 . 0 7 分、M I 5 4 3 [M + H]

20

30

【1131】

【化114】



40

【1132】

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 , 5 - ジメチル - オキサゾール - 2 - イル) - アミン [2 7 2]

ジオキサン (1 m l) 中 4 N H C l 中の 4 - { 5 - シクロプロピル - 2 - [2 - (4

50

, 5 - ジメチル - オキサゾール - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル} - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 1 7] (6 0 m g 、 0 . 1 1 2 m m o l) の混合物を室温で2時間攪拌した。完了後、溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物を Me O H (5 m L) を用いて希釈し、1 g の S C X - 2 カートリッジに注ぎ、DCMおよびMeOHで洗浄し、その後、2 N NH₃ / Me O H を用いて溶離し、こえを減圧下で蒸発させた。次いで、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (S P 1 、 1 0 g の S i O₂ カートリッジ、100% DCMから90% DCM : 10% Me O H の勾配) によって精製して黄色の固体として標記化合物 [2 7 2] を得た (2 2 m g 、 4 4 % の収率) 。 L C M S 法 : 5 、 R T : 2 . 7 0 分、M I 4 4 3 [M + H] ;

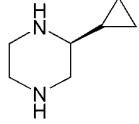
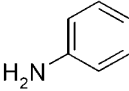
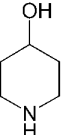
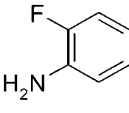
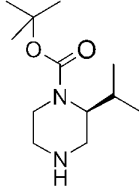
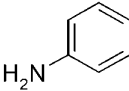
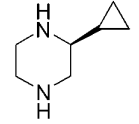
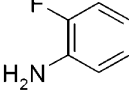
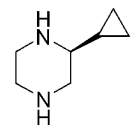
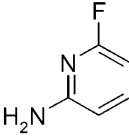
NMR: (1H, 500MHz, d6-dmso); 10.61 (1H, s), 9.17 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.87 (1H, d), 3.94 (1H, s, br), 3.26 (4H, m, br), 2.69 (2H, m), 2.19 (3H, s), 2.04 (3H, s), 1.25-1.22 (3H, m), 1.06-1.05 (2H, m).

【 1 1 3 3 】

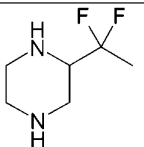
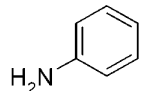
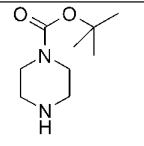
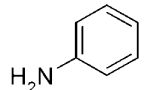
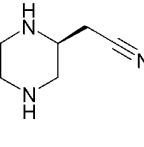
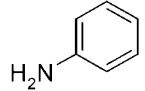
以下の化合物をスキーム [B 4] に示す一般的合成に従って合成した。

【 1 1 3 4 】

【表 1 1】

実施例	アミン	アニリン	分析		名称	
			LCMS	NMR		
273			方法 5: RT: 1.91 分, M1: 416.17 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.98 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.71-7.67 (3H, m), 7.29 (2H, t), 6.93 (1H, t), 4.28 (1H, d), 4.16 (1H, d), 3.28 (1H, t), 3.05 (1H, dd), 2.78 (1H, t), 2.63 (1H, m), 2.17 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.02-0.95 (2H, m), 0.77 (1H, m), 0.43 (2H, dd), 0.29-0.25 (2H, m)	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル-アミン	10
274			方法 5: RT: 4.93 分, M1: 457 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.97 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.20 (1H, t), 8.08 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.70 (1H, dd), 7.22 (1H, dd), 7.14 (1H, t), 7.00 (1H, m), 4.07 (2H, m, br), 3.78 (1H, m, br), 3.54-3.40 (2H, m, br), 3.15 (1H, d), 2.59 (1H, m, br), 1.86 (2H, d, br), 1.25 (2H, d, br), 1.02 (2H, m, br).	1-{5-シクロプロピル-2-[2-(2-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-4-オール	20
275			方法 5: RT: 3.24 分, M1: 466 [M+H]	(1H, 400MHz, d6-dmsO 90 °C) 8.98 (1H, s), 8.91 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.12 (1H, s), 7.92 (1H, s), 7.71-7.68 (3H, m), 7.29 (2H, t), 6.93 (1H, t), 4.31 (1H, d), 4.20 (1H, d), 3.70 (1H, s, br), 3.29 (1H, t), 3.22 (2H, s), 3.05 (1H, dd), 2.81 (1H, t), 2.68-1.63 (1H, m), 1.65 (1H, m), 1.27-1.25 (2H, m), 1.03 (1H, m), 0.96 (6H, dd)	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-イソプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル-アミン	30
276			方法 5: RT: 2.48 分, M1: 482.25 [M+H]	(1H, 400MHz, d6-dmsO, 90 °C) 8.97 (1H, s), 8.53 (1H, s), 8.29 (1H, dd), 8.13 (1H, s), 8.07 (1H, td), 7.95 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.23 (1H, dd), 7.21-7.14 (1H, m), 7.07-7.04 (1H, m), 4.28 (1H, d), 4.14 (1H, d), 3.27 (1H, t), 3.22 (1H, s), 3.04 (1H, m), 2.77 (1H, t), 2.62 (1H, m), 2.16 (1H, t), 1.24 (1H, m), 1.02-0.95 (2H, m), 0.78 (1H, m), 0.42 (2H, dd), 0.29-0.24 (2H, m)	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-2-(フルオロ-フェニル)-アミン	40
277			方法 5: RT: 3.20 分, M1: 483 [M+H]	(1H, 400MHz, d6-dmsO, 90 °C) 9.75 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.86 (1H, dd), 7.82 (1H, qd), 7.70 (1H, dd), 6.55 (1H, dd), 4.29 (1H, d), 4.20 (1H, d), 3.30 (1H, t), 3.09-3.05 (1H, m), 2.80 (1H, t), 2.68-2.63 (1H, m), 2.16 (1H, t), 1.26-1.24 (2H, m), 1.03-0.95 (2H, m)	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-6-(フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン	40

【 1 1 3 5 】

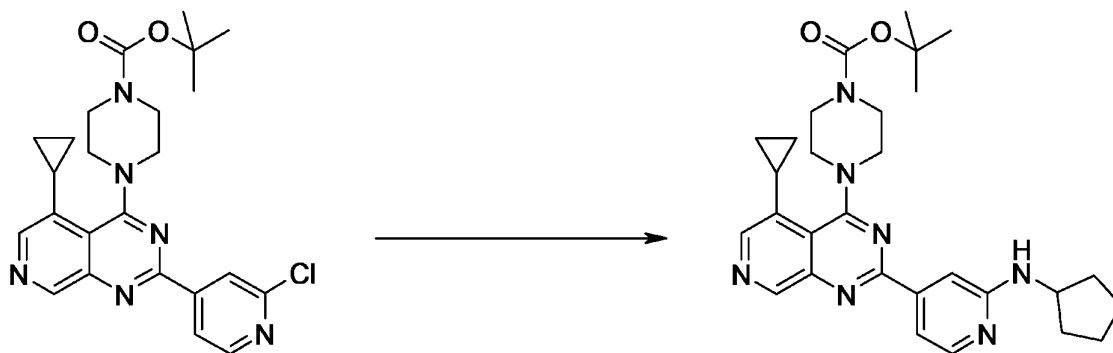
				m), 0.81-0.75 (1H, m), 0.42-0.40 (2H, m), 0.28-0.24 (2H, m)	
278			方法 5: RT: 5.65 分, M1: 488 [M+H] ⁺	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.52 (1H, s, br), 9.18 (1H, s, br), 8.51 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.09 (1H, s), 7.94 (2H, d, br), 7.86 (1H, s), 7.46 (2H, m, br), 7.09 (1H, t, br), 4.27 (2H, m, br), 3.34 (2H, m, br), 3.09 (2H, m, br), 2.82 (1H, m, br), 1.88-1.81 (3H, m, br), 1.48 (1H, s, br), 1.38 (3H, m, br), 1.24-1.19 (2H, m, br)	(4-[5-シクロプロピル -4-[3-(1,1-ジフルオロ エチル)-ピペラジン-1- イル]-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-2-イル)-ピ リジン-2-イル - フェ ニル -アミン
279			方法 5: RT: 5.48 分, M1: 424 [M+H] ⁺	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.10 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.04 (1h, s), 8.00 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.44 (2H, d), 7.36 (2H, t), 7.06 (1H, t), 6.77 (1H, s), 3.76 (4H, m, br), 3.01 (4H, m), 2.68 (1H, m), 1.26 (2H, m), 0.99 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル -4-ピペラジン-1-イル- ピリド[3,4-d]ピリミジ ン-2-イル)-ピリジン-2- イル]-フェニル-ア ミン
280			方法 5: RT: 3.26 分, M1: 463 [M+H] ⁺	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 9.28 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.75 (2H, d), 7.69 (1H, d), 7.27 (1H, t), 6.89 (1H, t), 4.12 (2H, m, br), 3.20 (1H, m, br), 2.94 (3H, m, br), 2.71 (4H, m, br), 1.25 (2H, m, br), 1.03 (2H, m, br)	{(S)-4-[5-シクロプロ ピル-2-(2-フェニルア ミノ -ピリジン-4-イル)-ピ リド[3,4-d]ピリミジ ン-4- イル]-ピペラジン-2- イ ル}-アセトニトリル

10

20

【 1 1 3 6 】

シクロペンチル - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン [2 8 1] の合成【化 1 1 5】



[B016]

[B018]

30

40

【 1 1 3 7 】

4 - [2 - (2 - シクロペンチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 1 8]

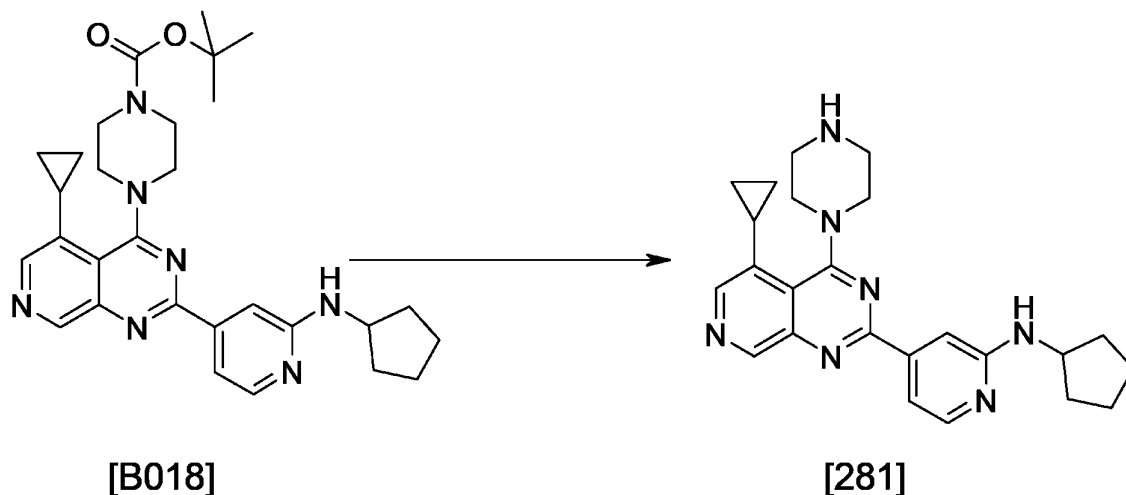
4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B 0 1 6] [スキーム B 4 に示す一般的合成に従って調製した] (1 7 0 m g 、 0 . 3 6 4 m m o l) 、 シクロペンチルアミン (7 3 μ L 、 0 . 7 2 8 m m o l) 、 Pd (t B u ₃ P) ₂ (3 8 m g 、 0 . 0 7 3 m m o l) 、 ナトリウム tert - ブトキシド (5 4 m g 、 0 . 5 4 6 m m o l) および無水ジオキサン (2 m l) の混合物を終夜 1 1 0

50

で加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（S P 1、20 gのSiO₂カートリッジ、100%DCMから96%DCM：4%MeOHの勾配）によって精製して、黄色の固体として標記化合物[B018]を得た（92 mg、48%の収率）。LCMS：方法：5、RT：4.19分、MI 516.57[M+H]。

【1138】

【化116】



10

20

【1139】

シクロペンチル - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン [281]

ジオキサン（2 mL）中4 N HCl中の4 - [2 - (2 - シクロペンチルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [B018]（90 mg、0.178 mmol）の混合物を室温で2時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、残留物をMeOH（5 mL）を用いて希釈し、1 gのSCX - 2カートリッジに注ぎ、DCMおよびMeOHで洗浄し、その後、2 N NH₃ / MeOHを用いて溶離しこれを減圧下で蒸発させた。次いで、残留物をフラッシュカラムクロマトグラフィ（S P 1、10 gのSiO₂カートリッジ、100%DCMから95%DCM：5%MeOHの勾配）によって精製して黄色の固体として標記化合物 [281] を得、黄色の固体として標記化合物を得た（26 mg、37%の収率）。LCMS：方法：5、RT：2.22分、MI 416.25 [M+H]；

30

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO); 8.95 (1H, s), 8.10 (2H, d), 8.08 (1H, s), 7.51 (1H, s), 7.38 (1H, dd), 6.75 (1H, d), 4.17 (1H, m), 3.84-3.65 (4H, m), 3.11 (4H, m), 2.91 (1H, m), 2.62 (2H, m), 1.98-1.92 (2H, m), 1.69 (2H, m), 1.55 (2H, m), 1.46 (2H, m), 1.24-1.22 (2H, m), 1.03 (2H, m).

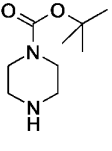
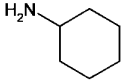
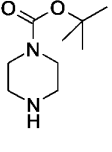
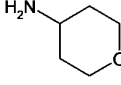
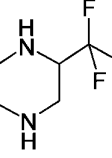
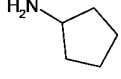
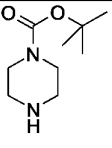
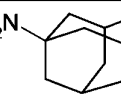
40

【1140】

以下の化合物をスキーム [B4] に示す一般的合成に従って合成した。

【1141】

【表 1 2】

実施例	アミン1	アミン2	分析		名称
			LCMS	NMR	
282			方法 5: RT: 2.43 分, MI: 430.28 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsd) 8.93 (1H, s), 8.07 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.50 (1H, s), 7.35 (1H, dd), 6.63 (1H, d), 3.76-3.58 (4H, m, br), 2.87 (4H, m, br), 2.67 (2H, m), 1.94 (2H, d, br), 1.72 (2H, dt, br), 1.59 (1H, d, br), 1.37-1.17 (7H, m), 1.02 (2H, m)	シクロヘキシル -[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
283			方法 5: RT: 1.93 分, MI: 432.23 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsd) 8.94 (1H, s), 8.10 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.40 (1H, d), 6.77 (1H, d), 4.09-3.97 (2H, m), 3.88-3.86 (2H, m), 3.75-3.57 (4H, m), 3.41 (2H, m), 3.15 (1H, d), 2.93 (4H, m), 2.62 (1H, m), 1.90 (2H, d, br), 1.48-1.40 (2H, m), 1.28-1.23 (2H, m), 1.03 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-（テトラヒドロ-ピラン-4-イル）-アミン
284			方法 5: RT: 3.75 分, MI: 484.21 [M+H]	(1H, 400MHz, d4-MeOH 50 °C) 9.01 (1H, s), 8.09 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.59 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 4.16-4.07 (1H, m), 3.71-3.66 (1H, m), 3.13-3.07 (1H, m), 2.75-2.68 (1H, m), 2.13-2.05 (2H, m), 1.82-1.76 (2H, m), 1.69-1.65 (2H, m), 1.60-1.52 (2H, m), 1.28-1.23 (3H, m), 1.06-0.96 (2H, m)	シクロペンチル -[4-(5-シクロプロピル-4-(3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル}-アミン
285			方法 5: RT: 3.05 分, MI: 482.25 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsd) 8.92 (1H, s), 8.05 (2H, m), 7.55 (1H, s), 7.33 (1H, d), 6.36 (1H, s), 3.80-3.52 (4H, m), 2.85 (4H, m, br), 2.62-2.60 (1H, m), 2.10 (6H, m, br), 2.05 (3H, m, br), 1.66 (6H, m, br), 1.24-1.23 (2H, m, br), 1.18-1.16 (1H, m), 1.10-1.08 (1H, m), 1.03-1.00 (2H, m)	アダマンタン-1-イル -[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

【 1 1 4 2】

実施例 303。2-アミノ-N-{4-[4-(R)-ピロリジン-3-イルアミノ]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル}-ベンズアミド

303a) 2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オールを、実施例 1a と類似した方式で 2-クロロイソニコチノニトリル (0.60 g、4.3 mmol) および 3-アミノイソニコチン酸 (0.50 g、3.6 mmol) から調製した。生成物を黄褐色の固体として単離した (0.479 g、51%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 13.13 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.74 (d, J=4.2 Hz, 1H), 8.66 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.02 (d, J=4.8 Hz, 1H). MS = 259, 261 (MH)+.

40

【 1 1 4 3】

303b) (R)-3-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール (1.50 g、5.80 mmol) および (R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (1.1 mL、6.6 mmol) から [B0161] と類似した方式で調製した。生成物を黄色発泡体として単離した (2.15 g、87%)。

50

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.22 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.69 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.61 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.37-8.29 (m, 3H), 4.94 (br s, 1H), 3.88-3.71 (m, 1H), 3.55-3.29 (m, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.19-2.04 (m, 1H), 1.46-1.39 (m, 9H) . MS = 427, 429(MH)+.

【 1 1 4 4 】

3 0 3 c) 管に、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) 、 2 - アミノベンズアミド (3 5 . 0 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l) 、 酢酸パラジウム (5 . 0 m g 、 0 . 0 2 2 m m o l) 、 4 , 5 - ビス - (ジ - t e r t - ブチル - ホスファニル) - 9 , 9 - ジメチル - 9 H - キサンテン (1 2 . 0 m g 、 0 . 0 2 4 1 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 1 5 . 0 m g 、 0 . 3 5 3 0 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (1 m L 、 1 0 m m o l) を窒素の雰囲気下で装入した。管を注意深く排気し、窒素を用いて一度逆流置換した。管を密封し、100 で加熱し、終夜攪拌した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (1 0 m L) を用いて希釈し、ケイソウ土の詰め物に通して濾過し、蒸発させて暗色の樹脂にした。残留物に、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) およびジクロロメタン (0 . 5 m L) を加えた。混合物を 1 時間を攪拌し、揮発分を蒸発させた。G i l s o n の装置を使用して、逆相クロマトグラフィ (1 0 % 3 0 % アセトニトリル : T F A 調節剤を含む水) によって残留物を精製した。トリフルオロ酢酸塩としての 2 - アミノ - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンズアミドを黄色の凍結乾燥物として単離した (0 . 0 0 9 g 、 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.28 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.75-8.70 (m, 2H), 8.55 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.13 (d, J=4.3 Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.24 (t, J=8.4 Hz, 1H), 6.80 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.60 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.93 (br s, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.52-3.35 (m, 3H), 2.53-2.40 (m, 2H), 2.32-2.24 (m, 1H) . MS = 427(MH)+.

【 1 1 4 5 】

実施例 3 0 4 。 4 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ベンズアミド 4 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ベンズアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 4 - アミノベンズアミド (3 5 . 0 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 0 8 g 、 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.67 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.74-8.69 (m, 1H), 8.40 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.84-7.74 (m, 6H), 7.13 (br s, 1H), 4.95 (br s, 1H), 3.80-3.30 (m, 3H), 2.52-2.38 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H) . MS = 427 (MH)+.

【 1 1 4 6 】

実施例 3 0 5 。 4 - アミノ - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンズアミド

4 - アミノ - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンズアミドは、オレンジ色 ~ 褐色の凍結乾燥物 (0 . 0 1 2 g 、 1 2 %) としてトリフルオロ酢酸塩として単離された、実施例 3 0 4 からの副生物であった。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.41 (s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8

10

20

30

40

50

.87 (br s, 2H), 8.75-8.70 (m, 2H), 8.54-8.50 (m, 1H), 8.27 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.10 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.61 (d, J=7.7 Hz, 2H), 4.95-4.88 (m, 1H), 3.82-3.30 (m, 3H), 2.55-2.40 (m, 2H), 2.33-2.25 (m, 1H). MS = 427(MH)+.

【 1 1 4 7 】

実施例 3 0 6。{ 4 - [(1 S , 4 S) - 4 - (2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - フェニル - アミン

3 0 6 a) (1 S , 4 S) - 5 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (2 5 0 . 0 m g 、 0 . 9 6 6 5 m m o l) および (1 S , 4 S) - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 1 5 . 0 m g 、 1 . 0 8 4 m m o l) から実施例 3 0 1 b と類似した方式で調製した。生成物を黄色の樹脂として単離した (0 . 1 1 0 g 、 2 6 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.22 (s, 1H), 8.62-8.55 (m, 2H), 8.37-8.32 (m, 2H), 8.07-8.03 (m, 1H), 5.53 (d, J=18.5 Hz, 1H), 4.62 (d, J=18.5 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 3.92 (br s, 1H), 3.62-3.44 (m, 2H), 2.08-2.00 (m, 2H), 1.45-1.30 (m, 9H) . MS = 439, 441(MH)+.

【 1 1 4 8 】

3 0 6 b) { 4 - [(1 S , 4 S) - 4 - (2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタ - 2 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - フェニル - アミンを、(1 S , 4 S) - 5 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 , 5 - ジアザ - ビシクロ [2 . 2 . 1] ヘプタン - 2 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 1 5 . 0 m g 、 0 . 2 6 2 0 m m o l) およびアニリン (2 7 . 0 μ L 、 0 . 2 9 6 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 3 3 g 、 1 2 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.49 (br s, 1H), 9.28 (s, 1H), 9.23 (br s, 1H), 8.65 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.45 (br s, 1H), 8.33-8.29 (m, 1H), 8.03 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.32 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 4.62 (s, 1H), 4.44 (d, J=10.8 Hz, 1H), 4.12 (d, J=11.1 Hz, 1H), 3.61-3.41 (m, 2H), 2.34 (d, J=10.4 Hz, 1H), 2.07 (d, J=10.9 Hz, 1H) . MS = 396(MH)+.

【 1 1 4 9 】

実施例 3 0 7。ピラジン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アミド

ピラジン - 2 - カルボン酸 { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) およびピラジン - 2 - カルボン酸アミド (3 2 . 0 m g 、 0 . 2 6 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 9 9 g 、 1 0 0 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.50 (s, 1H), 9.40 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.30 (s, 1H), 9.02-8.86 (m, 4H), 8.77 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.74 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.60 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.28 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.21 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 3.84-3.74 (m, 2H), 3.54-3.38 (m, 3H), 2.53-2.42 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H) . MS = 414(MH)+.

【 1 1 5 0 】

実施例 3 0 8。3 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ベンズアミド
3 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ベンズアミドを (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 3 - アミノベンズアミド (3 5 . 0 m g 、 0 . 2 5 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビス - トリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 0 5 g 、 5 %) 。

¹NMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.49 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.72 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 8.36 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.95-7.88 (m, 2H), 7.77 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.41 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 4.99-4.91 (m, 1H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.51-3.45 (m, 1H), 3.43-3.34 (m, 3H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.31-2.22 (m, 1H) . MS = 427(MH)+.

10

【 1 1 5 1 】

実施例 3 0 9。3 - アミノ - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンズアミド

3 - アミノ - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - ベンズアミドは、オフホワイト色の固体 (0 . 0 0 7 g 、 7 %) として遊離塩基として単離された実施例 3 0 9 からの副生物であった。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.53 (s, 1H), 9.21 (s, 2H), 8.66 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.53 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.35-8.30 (m, 1H), 8.12 (d, J=4.8 Hz, 1H), 7.24-7.19 (m, 2H), 7.15 (t, J=7.5 Hz, 1H), 6.77 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.77 (br s, 1H), 3.24 (br s, 1H), 3.05-2.80 (m, 3H), 2.23 (br s, 1H), 1.90 (br s, 1H) . MS = 427(MH)+.

20

【 1 1 5 2 】

実施例 3 1 0。2 - (4 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェノキシ) - アセトアミド

3 1 0 a) アセトン (2 0 m L 、 3 0 0 m m o l) 中の 4 - ニトロフェノール (2 . 0 0 g 、 1 4 . 4 m m o l) および炭酸カリウム (3 . 0 g 、 2 2 m m o l) を攪拌した。懸濁液に、プロモ酢酸エチル (1 . 6 0 m L 、 1 4 . 4 m m o l) を加えた。混合物を終夜 3 0 で加熱した。混合物を室温に冷却し、エーテル (5 0 m L) を用いて希釈し、ケイソウ土の詰め物に通して濾過し、蒸発させた。(4 - ニトロ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステルをオフホワイト色の固体として単離した (3 . 2 0 g 、 9 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, , ppm): 8.22 (d, J=7.8 Hz, 2H), 6.98 (d, J=7.8 Hz, 2H), 4.72 (s, 2H), 4.29 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.31 (t, J=7.1 Hz, 3H) . MS = 226 (MH)+.

30

40

【 1 1 5 3 】

3 1 0 b) P a a r 瓶 (5 0 0 m L) に、10%パラジウム炭素 (5 0 % 含湿) (5 : 4 5 : 5 0 、パラジウム : カーボンブラック : 水、3 . 0 g 、 1 . 4 m m o l) 、続いて 2 : 1 酢酸エチル : メタノール (2 : 1 、酢酸エチル : メタノール、7 5 m L 、 5 1 0 m m o l) 中の (4 - ニトロ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (3 . 2 0 g 、 1 4 . 2 m m o l) の溶液を装入した。混合物を脱気し、水素 (5 0 p s i) を装入した。水素の吸着が終了するまで、混合物を P a a r 装置で振盪した。混合物を脱気し窒素を用いて逆流置換した。混合物をケイソウ土の詰め物に通して濾過し、蒸発させた。(4 - アミノ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステルを黄褐色の固体として単離した (2 . 6 5 g 、 9 6 %

50

)。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, , ppm): 6.77 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.63 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 4.26 (q, J=7.1 Hz, 2H), 3.40 (br s, 2H), 1.29 (t, J=7.1 Hz, 3H). MS = 196 (MH)+.

【 1 1 5 4 】

3 1 0 c) (R) - 3 - { 2 - [2 - (4 - エトキシカルボニルメトキシ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 6 8 5 m m o l) および (4 - アミノ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 5 1 2 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。オレンジ色の残留物を、メタノール (1 m L 、 2 0 m m o l) および水 (1 m L 、 6 0 m m o l) 中で懸濁し、水酸化リチウム一水和物 (2 5 . 0 m g 、 0 . 5 9 6 m m o l) を加えた。混合物を終夜室温で攪拌した。揮発分を蒸発させてオレンジ色の固体を得た。オレンジ色の固体を 1 , 4 - ジオキサン (5 m L 、 6 0 m m o l) 中で懸濁した。ピリジン (0 . 1 m L 、 1 m m o l) 、続いて二炭酸ジ - tert - ブチル (1 0 5 . 0 m g 、 0 . 4 8 1 1 m m o l) および炭酸アンモニウム (7 0 . 0 m g 、 0 . 7 2 8 m m o l) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。混合物をジクロロメタン (2 5 m L) を用いて希釈し、ケイソウ土の詰め物を通して濾過し、濾液を蒸発させた。固体をジクロロメタン (1 m L) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0 . 5 m L) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、次いで、揮発分を蒸発させた。残留物を、G i l s o n の装置を使用して、逆相クロマトグラフィによって精製した (5 % 3 0 % アセトニトリル : 0 . 1 % T F A 調節剤を含む水) 。 2 - (4 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェノキシ) - アセトアミドを、オレンジ色 ~ 黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 1 8 g 、 5 5 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d₆-DMSO, , ppm): 9.62 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.98 (br s, 2H), 8.76 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.21 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.57 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.42 (s, 1H), 6.99 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.96-4.86 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 3H), 2.45-2.35 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H). MS = 457 (MH)+.

【 1 1 5 5 】

実施例 3 1 1 。 2 - (3 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェノキシ) - アセトアミド

3 1 1 a) (3 - ニトロ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステルを、m - ニトロフェノール (2 . 0 0 g 、 1 4 . 4 m m o l) およびプロモ酢酸エチル (1 . 6 0 m L 、 1 4 . 4 m m o l) から実施例 3 1 0 a と類似した方式で調製した。生成物を黄色油として単離した (3 . 2 0 g 、 9 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, , ppm): 7.88 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.46 (t, J=8.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.30 (q, J=7.1 Hz, 2H), 1.32 (t, J=7.1 Hz, 3H). LC/MS = 248 (M+Na)+.

【 1 1 5 6 】

3 1 1 b) (3 - アミノ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステルを、(3 - ニトロ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (3 . 2 0 g 、 1 4 . 2 m m o l) から実施例 3 1 0 b と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の油として単離した (2 . 6 0 g 、 9 4 %) 。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, , ppm): 7.05 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.35-6.26 (m, 3H), 4.5

10

20

30

40

50

7 (s, 2H), 4.27 (q, J=7.2 Hz, 2H), 3.67 (br s, 2H), 1.30 (t, J=7.1 Hz, 3H). MS = 196 (MH)+.

【 1 1 5 7 】

3 1 1 c) 2 - (3 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェノキシ) - アセトアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 6 8 5 m m o l) および (3 - アミノ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 5 1 2 2 m m o l) から実施例 3 1 0 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 1 1 g 、 5 %) 。

10

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.40 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.72 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.69 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.35 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.75 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.28 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.20 (t, J=7.9 Hz, 1H), 6.51 (d, J=8.3 Hz, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 3.76-3.70 (m, 1H), 3.52-3.33 (m, 3H), 2.45-2.38 (m, 1H), 2.30-2.23 (m, 1H). MS = 457(MH)+.

【 1 1 5 8 】

実施例 3 1 3 。 2 - (4 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - アセトアミド

20

3 1 3 a) 1 , 4 - ジオキサン (1 0 m L 、 1 0 0 m m o l) 中の [A] 4 - ニトロフェニル酢酸 (1 . 0 g 、 5 . 5 m m o l) およびピリジン (0 . 2 7 m L 、 3 . 3 m m o l) の攪拌した懸濁液に二炭酸ジ - t e r t - ブチル (1 . 3 g 、 6 . 1 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 0 分間攪拌し、次いで、炭酸アンモニウム (0 . 8 0 g 、 8 . 3 m m o l) を加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。揮発性分を蒸発させてオフホワイト色の固体が残った。固体をメタノールを用いて研和し、濾過し、メタノールを用いてすすいだ。メタノール性濾液を蒸発させた。2 - (4 - ニトロ - フェニル) - アセトアミドをオフホワイト色の固体として単離した (0 . 6 5 g 、 6 5 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.18 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.59 (br s, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 2H), 7.01 (br s, 1H), 3.55 (s, 2H). LC/MS = 181 (MH)+.

30

【 1 1 5 9 】

3 1 3 b) 2 - (4 - アミノ - フェニル) - アセトアミドを 2 - (4 - ニトロ - フェニル) - アセトアミド (0 . 6 5 g 、 3 . 6 m m o l) から実施例 3 1 0 b と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の固体として単離した (0 . 5 7 g 、 9 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.25 (br s, 1H), 6.89 (d, J=8.1 Hz, 2H), 6.74 (br s, 1H), 6.47 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.89 (br s, 2H), 3.14 (s, 2H). MS = 151 (MH)+.

【 1 1 6 0 】

3 1 3 c) 2 - (4 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - アセトアミドを、[A] (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 0 0 . 0 m g 、 0 . 4 6 8 5 m m o l) および 2 - (4 - アミノ - フェニル) - アセトアミド (8 5 . 0 m g 、 0 . 5 6 6 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 2 9 g 、 1 4 %) 。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.36 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.72 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.70-8.67 (m, 1H), 8.30 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.63 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.4

50

2 (br s, 1H), 7.20 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.86 (br s, 1H), 4.96-4.87 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.51-3.30 (m, 5H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H). MS = 441 (MH)+.

【 1 1 6 1 】

実施例 3 1 4。2 - (4 - アミノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

2 - (4 - アミノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドは実施例 3 1 3 からの副生物であった。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 1 8 g、8 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.84 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.71 (d, J=5.5 Hz, 2H), 8.50 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.09 (d, J=4.6 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.0 Hz, 2H), 7.08 (d, J=7.5 Hz, 2H), 4.95-4.87 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 3H), 3.51-3.33 (m, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H). MS = 441 (MH)+.

【 1 1 6 2 】

実施例 3 1 6。2 - (3 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - アセトアミド

3 1 6 a) 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - アセトアミドを (3 - ニトロ - フェニル) - 酢酸 (1 . 0 g、5 . 5 m m o l) から実施例 1 3 a と類似した方式で調製した。生成物を粗のオフホワイト色の固体 (1 . 2 g、5 0 %) として単離した。

【 1 1 6 3 】

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, J=8.2 Hz, 1H), 7.71 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.63-7.54 (m, 2H), 7.01 (br s, 1H), 3.56 (s, 2H). MS = 181 (MH)+.

【 1 1 6 4 】

3 1 6 b) 2 - (3 - アミノ - フェニル) - アセトアミドを 2 - (3 - ニトロ - フェニル) - アセトアミド (1 . 2 g、6 . 7 m m o l) から実施例 1 0 b と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体 (1 . 0 g、7 0 %) として単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.32 (br s, 1H), 6.90 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.79 (br s, 1H), 6.46 (s, 1H), 6.42-6.37 (m, 2H), 4.97 (br s, 2H), 3.18 (s, 2H). MS = 151 (MH)+.

【 1 1 6 5 】

3 1 6 c) 2 - (3 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - アセトアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (2 0 0 . 0 m g、0 . 4 6 8 5 m m o l) および 2 - (3 - アミノ - フェニル) - アセトアミド (8 5 . 0 m g、0 . 5 6 6 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として (0 . 0 5 5 g、2 6 %) 単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.50 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 8.91 (br s, 2H), 8.72 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.54 (s, 1H), 7.48 (br s, 1H), 7.25 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.93-6.86 (m, 2H), 4.97-4.87 (m, 1H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 5H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H). MS = 441 (MH)+.

【 1 1 6 6 】

実施例 3 1 7。2 - (3 - アミノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

2 - (3 - アミノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドは実施例 1 6 からの副生物であった。生成物を薄い黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として (0 . 0 4 7 g、2 3 %) 単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.90 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.75-8.70 (m, 2H), 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.26 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=5.1, 1.1 Hz, 1H), 7.28 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.10-7.02 (m, 3H), 6.94 (d, J=6.6 Hz, 1H), 6.40-4.00 (m, 3H), 3.76 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.52-3.32 (m, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H) . MS = 441(MH)+.

【 1 1 6 7 】

実施例 3 1 8。{ 2 - [2 - (5 - フェニル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

2 - [2 - (5 - フェニル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7 5 . 0 m g、0 . 1 7 6 m m o l) および 5 - フェニル - ピリジン - 2 - イルアミン (3 6 . 0 m g、0 . 2 1 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として (0 . 0 9 8 g、9 7 %) 単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.28 (s, 1H), 8.92 (br s, 2H), 8.78-8.74 (m, 2H), 8.66-8.63 (m, 2H), 8.49 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.24-8.18 (m, 1H), 8.04-8.01 (m, 1H), 7.80-7.71 (m, 3H), 7.55-7.49 (m, 2H), 7.44-7.39 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.34-2.25 (m, 1H) . MS = 461 (MH)+.

【 1 1 6 8 】

実施例 3 1 9。{ 2 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 2 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7 5 . 0 m g、0 . 1 7 6 m m o l) および 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミン (3 9 . 0 m g、0 . 2 1 8 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色 ~ 褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として (0 . 0 8 2 g、8 0 %) 単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.71 (br s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.01 (br s, 2H), 8.77 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.62 (br s, 1H), 8.29-8.24 (m, 2H), 8.01-7.95 (m, 2H), 7.78 (dd, J=5.5, 1.3 Hz, 1H), 7.15 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 3.78-3.67 (m, 5H), 3.55-3.34 (m, 8H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H) . MS = 470 (MH)+.

【 1 1 6 9 】

実施例 3 2 0。(2 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリジン - 4 - イル } - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

(2 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリジン - 4 - イル } - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (75 . 0 mg、0 . 176 mmol) および 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミン (41 . 0 mg、0 . 213 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として (0 . 094 g、90%) 単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.86 (br s, 1H), 9.45 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.04 (br s, 2H), 8.76 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.72 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.51 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.02 (dd, J=9.0, 2.6 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.73 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1H), 7.02 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 4.38-4.25 (m, 2H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.59-3.34 (m, 5H), 3.18-3.02 (m, 4H), 2.87 (s, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H). MS = 483 (MH)+

10

【 1 1 7 0 】

実施例 321。2 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

2 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリルを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (75 . 0 mg、0 . 176 mmol) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (25 . 0 mg、0 . 210 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 012 g、13%)。

20

【 1 1 7 1 】

実施例 322。{ 2 - [2 - (4 - イミダゾール - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

30

{ 2 - [2 - (4 - イミダゾール - 1 - イルメチル - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (75 . 0 mg、0 . 176 mmol) および 4 - イミダゾール - 1 - イルメチル - フェニルアミン (37 . 0 mg、0 . 214 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 097 g、95%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.56 (s, 1H), 9.24 (t, J=1.4 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.06 (br s, 2H), 8.77 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.71 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.33 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.83-7.76 (m, 4H), 7.70 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.38 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.01-4.92 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H). MS = 464 (MH)+.

40

【 1 1 7 2 】

実施例 323。2 - (3 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェノキシ) - アセトアミド

2 - (3 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェノキシ

50

) - アセトアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (150 . 0 mg、0 . 3283 mmol) および (3 - アミノ - フェノキシ) - 酢酸エチルエステル (75 . 0 mg、0 . 384 mmol) から実施例 303c および実施例 10c および実施例 1c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 082 g、41%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.42 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.89-8.80 (m, 2H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.72 (dd, J=5.4, 1.3 Hz, 1H), 7.54 (t, J=2.1 Hz, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.30-7.25 (m, 1H), 7.20 (t, J=8.2 Hz, 1H), 6.51 (dd, J=7.8, 1.7 Hz, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.41 (s, 2H), 4.16 (m, 3H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.52-3.30 (m, 3H), 2.53-2.45 (m, 1H), 2.27-2.16 (m, 1H) . MS = 487 (MH)+.

【 1 1 7 3 】

実施例 324。2 - (3 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - アセトアミド

2 - (3 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - アセトアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (150 . 0 mg、0 . 3283 mmol) および 2 - (3 - アミノ - フェニル) - アセトアミド (60 . 0 mg、0 . 400 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 043 g、22%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.36 (s, 1H), 9.00-8.77 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72-7.65 (m, 2H), 7.56 (s, 1H), 7.46 (s, 1H), 7.22 (t, J=7.7 Hz, 1H), 6.90-6.83 (m, 2H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.50-3.23 (m, 5H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H) . MS = 471(MH)+.

【 1 1 7 4 】

実施例 325。2 - (3 - アミノ - フェニル) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

2 - (3 - アミノ - フェニル) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドは、実施例 24 からの副生物であった。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 033 g、17%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.84 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.00-8.78 (m, 3H), 8.50 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.25-7.10 (m, 1H), 7.00-6.65 (m, 3H), 5.00-4.01 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.80-3.28 (m, 8H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H) . MS = 471 (MH)+

【 1 1 7 5 】

実施例 326。2 - (4 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - アセトアミド

2 - (4 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - フェニル) - アセトアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン

10

20

30

40

50

酸 tert - ブチルエステル (150 . 0 mg、0 . 3283 mmol) および 2 - (4 - アミノ - フェニル) - アセトアミド (60 . 0 mg、0 . 400 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 072 g、37%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.29 (s, 1H), 9.10-8.80 (m, 3H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.15 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.68 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.63 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.43-7.39 (m, 1H), 7.18 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.84 (s, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.50-3.20 (m, 5H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H) . MS = 471 (MH)+.

【 1 1 7 6 】

実施例 327。2 - (4 - アミノ - フェニル) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

2 - (4 - アミノ - フェニル) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドは実施例 26 からの副生物であった。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 025 g、13%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.81 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.02-8.83 (m, 3H), 8.49 (dd, J=5.2, 0.70 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.05 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 2H), 7.00-6.93 (m, 2H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.72-3.61 (m, 3H), 3.47-3.28 (m, 3H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H) . MS = 471 (MH)+.

【 1 1 7 7 】

実施例 328。1 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル

1 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリルを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (75 . 0 mg、0 . 176 mmol) および 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル (30 . 0 mg、0 . 210 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 068 g、71%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.83 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.79-8.75 (m, 4H), 8.72 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.37 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.30 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.87 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.04 (d, J=3.9 Hz, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.83-3.74 (m, 1H), 3.57-3.39 (m, 3H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.37-2.30 (m, 1H) . MS = 434 (MH)+.

【 1 1 7 8 】

実施例 329。{ 5 - メトキシ - 2 - [2 - (5 - フェニル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 5 - メトキシ - 2 - [2 - (5 - フェニル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (75 . 0 mg、0 . 164 mmol) および 5 - フェニル - ピリジン - 2 - イルアミン (31 . 0 mg、0 . 182 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として

10

20

30

40

50

単離した (0 . 0 4 3 g、 4 3 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.04-8.85 (m, 3H), 8.66-8.61 (m, 2H), 8.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.23-8.15 (m, 2H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.82-7.75 (m, 1H), 7.74-7.71 (m, 2H), 7.51 (t, J=7.6 Hz, 2H), 7.41 (t, J=7.1 Hz, 1H), 5.07-5.00 (m, 1H), 4.18 (s, 3H), 3.76-3.66 (m, 1H), 3.54-3.30 (m, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H) . MS = 491 (MH)+.

【 1 1 7 9 】

実施例 3 3 0。 { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

10

{ 5 - メトキシ - 2 - [2 - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7 5 . 0 m g、 0 . 1 6 4 m m o l) および 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミン (3 3 . 0 m g、 0 . 1 8 4 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 3 3 g、 3 3 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.02-8.82 (m, 3H), 8.60-8.52 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.26 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.17 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.00-7.95 (m, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 1H), 7.10-6.98 (m, 1H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.76-3.63 (m, 5H), 3.50-3.29 (m, 7H), 2.54-2.45 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H) . MS = 500 (MH)+.

20

【 1 1 8 0 】

実施例 3 3 1。 (5 - メトキシ - 2 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリジン - 4 - イル } - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

(5 - メトキシ - 2 - { 2 - [6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミノ] - ピリジン - 4 - イル } - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7 5 . 0 m g、 0 . 1 6 4 m m o l) および 6 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリジン - 3 - イルアミン (3 5 . 0 m g、 0 . 1 8 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を褐色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 3 6 g、 2 9 %)。

30

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.69 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 9.06-8.81 (m, 3H), 8.51 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=9.1, 2.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.67 (d, J=5.3 Hz, 1H), 6.98 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.04-4.98 (m, 1H), 4.32-4.26 (m, 2H), 4.16 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 1H), 3.55-3.50 (m, 2H), 3.50-3.30 (m, 3H), 3.16-3.01 (m, 4H), 2.86 (d, J=4.3 Hz, 3H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H) . MS = 513 (MH)+.

40

【 1 1 8 1 】

実施例 3 3 2。 2 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

2 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリルを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert

50

- ブチルエステル (75.0 mg、0.164 mmol) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (22.0 mg、0.185 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.014 g、15%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.42 (s, 1H), 8.98-8.80 (m, 3H), 8.60 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.32 (dd, J=5.0, 1.3 Hz, 1H), 5.03-4.95 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.75-3.66 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H). MS = 440 (MH)+.

【1182】

実施例 333。{2-[2-(4-イミダゾール-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン

{2-[2-(4-イミダゾール-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-(R)-ピロリジン-3-イル-アミンを、(R)-3-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (75.0 mg、0.164 mmol) および 4-イミダゾール-1-イルメチル-フェニルアミン (32.0 mg、0.185 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄色~オレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.037 g、37%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.53 (s, 1H), 9.24-9.22 (m, 1H), 9.18-8.92 (m, 2H), 8.82 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.18 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.81 (d, J=8.6 Hz, 2H), 7.78 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (t, J=1.7 Hz, 1H), 7.37 (d, J=8.7 Hz, 2H), 5.36 (s, 2H), 5.08-4.99 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.52-3.29 (m, 3H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H). MS = 494 (MH)+.

【1183】

実施例 334。2-フェニル-N-{4-[4-((R)-ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド

2-フェニル-N-{4-[4-((R)-ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミドを、(R)-3-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (75.0 mg、0.176 mmol) およびベンゼンアセトアミド (27.0 mg、0.200 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.036 g、38%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.89 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.73-8.69 (m, 2H), 8.50 (dd, J=5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.41-7.24 (m, 5H), 4.93-4.85 (m, 1H), 3.79 (s, 2H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.51-3.33 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H). MS = 426 (MH)+.

【1184】

実施例 335。2-(4-メトキシ-フェニル)-N-{4-[4-((R)-ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド

2-(4-メトキシ-フェニル)-N-{4-[4-((R)-ピロリジン-3-イルアミノ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミドを、(R)-3-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4

10

20

30

40

50

- d]ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (7 5 . 0 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l) および 4 - メトキシフェニルアセトアミド (3 3 . 0 m g 、 0 . 2 0 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 2 1 g 、 2 1 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.81 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.71 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.69 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.7 Hz, 2H), 6.91 (d, J=8.7 Hz, 2H), 4.93-4.85 (m, 1H), 3.75-3.65 (m, 6H), 3.49-3.34 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H) . MS = 456 (MH)+.

10

【 1 1 8 5 】

実施例 3 3 6 。 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

3 3 6 a) 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - アセトアミドを 2 - メトキシベンゼン酢酸 (1 . 0 g 、 6 . 0 m m o l) から実施例 1 3 a と類似した方式で調製した。生成物を白色の固体として単離した (0 . 6 4 g 、 6 4 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.24-7.18 (m, 2H), 7.15 (dd, J=7.5, 1.6 Hz, 1H), 6.95 (d, J=7.7 Hz, 1H), 6.90-6.84 (m, 1H), 6.81 (br s, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.35 (s, 2H) . MS = 166 (MH)+.

20

【 1 1 8 6 】

3 3 6 b) 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (7 5 . 0 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l ;) および 2 - (2 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド (3 2 . 0 m g 、 0 . 1 9 4 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 4 8 g 、 4 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.66 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.71 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.69-8.65 (m, 1H), 8.50 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.23 (m, 2H), 7.01 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.95-6.90 (m, 1H), 4.93-4.85 (m, 1H), 3.80-3.74 (m, 5H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.49-3.30 (m, 3H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H) . MS = 456 (MH)+.

30

【 1 1 8 7 】

実施例 3 3 7 。 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

2 - (3 - メトキシ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (7 5 . 0 m g 、 0 . 1 7 6 m m o l) および 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド (3 2 . 0 m g 、 0 . 1 9 4 m m o l) 実施例 3 0 3 c と類似した方式で。生成物を黄褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 9 9 g) 。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.86 (s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.73-8.68 (m, 2H), 8.50 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.25 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.09 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.26 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.98-6.94 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.77-3.65 (m, 6H), 3.51-3.34 (m, 3H), 2.47-2.3

50

7 (m, 1H), 2.31-2.21 (m, 1H) . MS = 456 (MH)+.

【 1 1 8 8 】

実施例 3 3 8。 { 2 - [2 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 2 - [2 - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 4 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミン (3 1 . 0 m g 、 0 . 2 8 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 7 g) 。

10

¹HNMR= 31550651 (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.28-9.27 (m, 1H), 8.99 (br s, 2H), 8.84-8.79 (m, 1H), 8.77-8.74 (m, 1H), 8.55 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.42-8.36 (m, 1H), 8.31-8.26 (m, 2H), 8.18-8.14 (m, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.16-7.12 (m, 1H), 5.04-4.94 (m, 1H), 3.78-3.68 (m, 1H), 3.54-3.34 (m, 3H), 2.48 (s, 3H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H) . MS = 399 (MH)+.

【 1 1 8 9 】

実施例 3 3 9。 { 2 - [2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 2 - [2 - (4 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 5 . 0 m g 、 0 . 2 4 6 0 m m o l) および 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミン (3 7 . 0 m g 、 0 . 2 8 8 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 4 g 、 9 6 %) 。

20

30

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.43 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.75-8.70 (m, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.30-8.25 (m, 2H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.07 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.97-4.89 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.53-3.35 (m, 3H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H) . MS = 419 (MH)+.

【 1 1 9 0 】

実施例 3 4 0。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピラジン - 2 - イル - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピラジン - 2 - イル - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (3 5 2 . 0 m g 、 0 . 7 7 0 4 m m o l) および 2 - アミノピラジン (8 1 m g 、 0 . 8 5 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体 (0 . 0 5 0 g 、 1 6 %) として遊離塩基として単離した。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.22 (s, 1H), 9.17 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.28 (dd, J=1.6, 2.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=2.7 Hz, 1H), 7.86 (dd, J=1.3, 5.2 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 4H) . MS = 416 (MH)+.

【 1 1 9 1 】

50

実施例 3 4 1。6 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ニコチノニトリル 6 - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ニコチノニトリルを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 6 - アミノ - ニコチノニトリル (3 3 . 0 m g 、 0 . 2 7 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 1 6 g 、 1 3 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.60 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.92-8.80 (m, 3 H), 8.75-8.72 (m, 2H), 8.69 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.28 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 8.00 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.90 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.94-4.89 (m, 1H), 3.78-3.70 (m, 1H), 3.51-3.35 (m, 3H), 2.46-2.40 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H) . MS = 410 (MH)+.

【 1 1 9 2 】

実施例 3 4 2。2 - [4 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - イソニコチノニトリル

3 4 2 a) 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (5 0 0 . 0 m g 、 1 . 9 3 3 m m o l) および 1 - ピペラジンカルボン酸 tert - ブチル (4 3 2 . 0 m g 、 2 . 3 2 0 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物を黄色発泡体 (0 . 8 1 7 g 、 9 9 %) として単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.30 (s, 1H), 8.64-8.60 (m, 2H), 8.38-8.35 (m, 2H), 8.01-7.98 (m, 1H), 4.06-4.01 (m, 4H), 3.67-3.62 (m, 4H), 3.32 (s, 3H), 1.45 (s, 9H) . MS = 427 (MH)+.

【 1 1 9 3 】

3 4 2 b) 2 - [4 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - イソニコチノニトリルを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (3 1 . 0 m g 、 0 . 2 6 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 1 5 g 、 1 2 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.44 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.69-8.66 (m, 2H), 8.53-8.48 (m, 2H), 8.36 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.95 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=5.1, 1.3 Hz, 1H), 4.18-4.13 (m, 4H), 3.42-3.37 (m, 4H) . MS = 410 (MH)+.

【 1 1 9 4 】

実施例 3 4 3。{ 2 - [2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 2 - [2 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 4 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルアミン (4 7 . 0 m g 、 0 . 2 6 2 m m o l) [国際公開第 2 0 0 6 / 0 4 0 5 2 0 号パンフレットに記載されているように調製した] から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物として遊離塩基として単離した

10

20

30

40

50

固体 (0 . 0 1 6 g、 1 4 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.51 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.67-8.52 (m, 2H), 8.35-8.27 (m, 2H), 7.95 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.81-7.78 (m, 1H), 7.30-7.27 (m, 1H), 6.52-6.47 (m, 1H), 4.97-4.75 (m, 1H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.35-3.30 (m, 1H), 3.26-3.22 (m, 4H), 3.06-2.98 (m, 1H), 2.92-2.84 (m, 2H), 2.31-2.21 (m, 1H), 1.93-1.83 (m, 1H) . MS = 470 (MH)+.

【 1 1 9 5 】

実施例 3 4 4。 6 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ニコチノニトリル

3 4 4 a) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オールを 2 - クロロ - イソニコチノニトリル (0 . 9 6 g、 6 . 9 m m o l) および 3 - アミノ - 5 - メトキシ - イソニコチン酸 (0 . 9 7 g、 5 . 8 m m o l) から実施例 1 5 0 1 a と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の固体 (0 . 7 7 4 g、 4 6 %) として単離した。

¹HNMR (400 MHz, d1-TFA, , ppm): 9.24 (s, 1H), 9.11 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.85 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.71 (s, 1H), 4.36 (s, 3H) . MS = 289 (MH)+.

【 1 1 9 6 】

3 4 4 b) R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステルを 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (0 . 5 0 g、 1 . 7 m m o l) および (R) - 3 - アミノ - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル (0 . 3 2 m L、 1 . 9 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物を淡褐色の固体 (0 . 5 0 g、 6 3 %) として単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.84 (s, 1H), 8.61 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 8.24-8.17 (m, 1H), 5.09-4.92 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 3.86-3.72 (m, 1H), 3.55-3.32 (m, 3H), 2.37-2.25 (m, 1H), 2.21-2.07 (m, 1H), 1.45-1.38 (m, 9H) . MS = 457(MH)+.

【 1 1 9 7 】

3 4 4 c) 6 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - ニコチノニトリルを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 t e r t - プチルエステル (1 6 0 . 0 m g、 0 . 3 5 0 2 m m o l) および 6 - アミノ - ニコチノニトリル (5 0 . 0 m g、 0 . 4 2 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 4 3 g、 2 2 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.60 (s, 1H), 9.00-8.80 (m, 4H), 8.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.97 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 1H), 7.90 (d, J=9.0 Hz, 1H), 5.01-4.93 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.75-3.65 (m, 1H), 3.52-3.30 (m, 3H), 2.55-2.45 (m, 1H), 2.29-2.19 (m, 1H) . MS = 440 (MH)+.

【 1 1 9 8 】

実施例 3 4 5。 { 2 - [2 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 2 - [2 - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリ

10

20

30

40

50

ミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2342 mmol) および 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミン (30 . 0 mg、0 . 277 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 033 g、27%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.27 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.81-8.77 (m, 1H), 8.76 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.52-8.45 (m, 2H), 8.29 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (br s, 1H), 7.87 (br s, 1H), 7.49 (br s, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 4H) . MS = 399 (MH)+.

10

【 1199 】

実施例 346。{ 2 - [2 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 2 - [2 - (5 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2342 mmol) および 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン (36 . 0 mg、0 . 280 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 081 g、65%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.36 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.74 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.71 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.42 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.34-8.32 (m, 1H), 8.27 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.93 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.88-7.82 (m, 2H), 4.97-4.87 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H) . MS = 419 (MH)+.

【 1200 】

実施例 347。2 - [2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 2 - [2 - (ピリミジン - 4 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2342 mmol) およびピリミジン - 4 - イルアミン (27 . 0 mg、0 . 284 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 033 g、28%)。

30

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 11.07 (br s, 1H), 9.26 (s, 1H), 9.07 (br s, 2H), 8.95 (s, 1H), 8.87 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.73 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.56-8.53 (m, 2H), 8.35 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.10 (d, J=5.2, 1.2 Hz, 1H), 7.97-7.90 (m, 1H), 5.00-4.92 (m, 1H), 3.79-3.69 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 3H), 2.49-2.39 (m, 1H), 2.35-2.25 (m, 1H) . MS = 386 (MH)+.

40

【 1201 】

実施例 348。2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

348a) 2 - (3 - シアノ - フェニル) - アセトアミドを (3 - シアノ - フェニル) - 酢酸 (1 . 0 g、6 . 2 mmol) から実施例 313a と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体 (0 . 50 g、50%) として単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 7.72-7.69 (m, 2H), 7.61-7.58 (m, 1H), 7.56-7.50 (m, 2H), 6.97 (br s, 1H), 3.47 (s, 2H) . MS = 161 (MH)+.

50

【 1 2 0 2 】

3 4 8 b) 2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 2 - (3 - シアノ - フェニル) - アセトアミド (4 5 . 0 m g 、 0 . 2 8 1 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 5 g 、 9 4 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.97 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.73-8.69 (m, 2H), 8.51 (dd, J=5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=5.6, 0.7 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.74-7.70 (m, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.90 (s, 2H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.51-3.33 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.30-2.20 (m, 1H) . MS = 451 (MH)+.

10

【 1 2 0 3 】

実施例 3 4 9 。 2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

3 4 9 a) 2 - (4 - シアノ - フェニル) - アセトアミドを (4 - シアノ - フェニル) - 酢酸 (1 . 0 g 、 6 . 2 m m o l) から実施例 3 1 3 a と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体 (0 . 7 1 g 、 7 1 %) として単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.77 (d, J=8.3 Hz, 2H), 7.55 (br s, 1H), 7.45 (d, J=8.3 Hz, 2H), 6.98 (br s, 1H), 3.49 (s, 2H) . MS = 161 (MH)+.

20

【 1 2 0 4 】

3 4 9 b) 2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 2 0 . 0 m g 、 0 . 2 8 1 1 m m o l) および 2 - (4 - シアノ - フェニル) - アセトアミド (4 5 . 0 m g 、 0 . 2 8 1 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄オレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 4 8 g 、 9 3 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.98 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.73-8.68 (m, 2H), 8.51 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.25 (dd, J=5.7, 0.6 Hz, 1H), 8.10 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.93-4.84 (m, 1H), 3.92 (s, 2H), 3.73-3.64 (m, 1H), 3.51-3.32 (m, 3H), 2.47-2.36 (m, 1H), 2.30-2.21 (m, 1H) . MS = 451 (MH)+.

30

【 1 2 0 5 】

実施例 3 5 0 。 (R) - ピロリジン - 3 - イル - { 2 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン

(R) - ピロリジン - 3 - イル - { 2 - [2 - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (4 6 . 0 m g 、 0 . 2 8 4 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 7 g 、 9 5 %) 。

40

50

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.57 (s, 1H), 9.26 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.75-8.72 (m, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.56 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=5.7, 0.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.97 (dd, J=5.4, 1.5 Hz, 1H), 7.25 (dd, J=5.9, 1.0 Hz, 1H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.80-3.71 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 3H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H) . MS = 453 (MH)+.

【 1 2 0 6 】

実施例 3 5 1。 (R) - ピロリジン - 3 - イル - { 2 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミン

(R) - ピロリジン - 3 - イル - { 2 - [2 - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - アミンを (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 3 4 2 m m o l) および 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (4 6 . 0 m g 、 0 . 2 8 4 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 2 g 、 7 6 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.64 (s, 1H), 9.27 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.75-7.73 (m, 3H), 8.66-8.63 (m, 1H), 8.48 (dd, J=5.2, 0.3 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=5.6, 0.7 Hz, 1H), 8.08 (dd, J=9.1, 2.5 Hz, 1H), 8.03-7.98 (m, 2H), 4.99-4.90 (m, 1H), 3.80-3.70 (m, 1H), 3.55-3.35 (m, 3H), 2.50-2.40 (m, 1H), 2.34-2.24 (m, 1H) . MS = 453 (MH)+.

【 1 2 0 7 】

実施例 3 5 2。 2 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - イソニコチノニトリル (3 5 2 a) 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (2 . 0 g 、 6 . 9 m m o l) および tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート (1 . 5 g 、 8 . 3 m m o l ; 供給業者 = A l d r i c h) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体 (1 . 3 5 g 、 4 3 %) として単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.88 (s, 1H), 8.61 (dd, J=4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.72-3.67 (m, 4H), 3.57-3.52 (m, 4H), 1.44 (s, 9H) . MS = 457, 459 (MH)+.

【 1 2 0 8 】

3 5 2 b) 2 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - イソニコチノニトリルを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (3 1 . 0 m g 、 0 . 2 6 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 5 g 、 8 6 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.49 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.48 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.92 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.34 (dd, J= 5.0, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H) . MS = 440 (MH)+.

【 1 2 0 9 】

実施例 3 5 3。 6 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 ,

4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ニコチノニトリル
 6 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ニコチノニトリルを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 6 - アミノ - ニコチノニトリル (3 1 . 0 m g 、 0 . 2 6 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 9 g 、 8 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.64 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.90-8.82 (m, 3 H), 8.72 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.11 (dd, J=8.9, 2.4 Hz, 1H), 7.96 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3 H), 3.93-3.88 (m, 4H), 3.37-3.31 (m, 4H) . MS = 440 (MH)+.

【 1 2 1 0 】

実施例 3 5 4 。 { 4 - [5 - メトキシ - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル} - フェニル - アミン

3 5 4 a) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジンを 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - オール (1 9 0 . 0 m g 、 0 . 6 5 8 1 m m o l) および 4 - ピペリジン - 4 - イル - モルホリン (1 3 4 . 0 m g 、 0 . 7 8 7 1 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物を赤色 ~ オレンジ色の固体として単離した (0 . 1 4 6 g 、 5 0 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.84 (s, 1H), 8.60 (dd, J=4.9, 0.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 4.28 (d, J=11.6 Hz, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.60-3.55 (m, 4H), 3.15 (t, J=11.6 Hz, 2H), 2.53-2.46 (m, 5H), 1.96 (d, J=11.3 Hz, 2H), 1.61-1.49 (m, 2H) . (400 MHz, CDCl₃, , ppm): 8.97 (s, 1H), 8.52 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.28 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 4.36 (d, J=13.2 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.06 (d, J=12.7 Hz, 2H), 1.74-1.63 (m, 2H) . MS = 441, 443 (MH)+.

【 1 2 1 1 】

3 5 4 b) { 4 - [5 - メトキシ - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル} - フェニル - アミンを 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - (4 - モルホリン - 4 - イル - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン (8 0 . 0 m g 、 0 . 1 8 1 m m o l) およびアニリン (1 8 . 6 μ L 、 0 . 2 0 4 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 8 g 、 9 7 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.74 (br s, 1H), 9.46 (br s, 1H), 8.87 (s, 1 H), 8.39 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.73 (m, 2H), 7.70 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (t, J=7.6 Hz, 2H), 6.95 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.42 (d, J=12.6 Hz, 2H), 4.12 (s, 3H), 4.04 (d, J=11.7 Hz, 2H), 3.67 (t, J=12.1 Hz, 2H), 3.62-3.54 (m, 1H), 3.51 (d, J=12.1 Hz, 2H), 3.22-3.10 (m, 4H), 2.25 (d, J=10.4 Hz, 2H), 1.85-1.72 (m, 2H) . MS = 498 (MH)+.

【 1 2 1 2 】

実施例 3 5 5 。 2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミド

2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イ

10

20

30

40

50

ル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミドを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2188 mmol) および 2 - (4 - シアノ - フェニル) - アセトアミド (45 . 0 mg、0 . 281 mmol) から実施例 303c および実施例 1c と類似した方式で調製した。生成物を薄オレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 102 g、78%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.99 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.83 (br s, 2H), 8.51 (dd, J=5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.83 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.58 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.31 (br s, 4H). MS = 481 (MH)+.

10

【 1 2 1 3 】

実施例 356。{ 2 - [2 - (5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミドを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2188 mmol) および 2 - (3 - シアノ - フェニル) - アセトアミド (45 . 0 mg、0 . 281 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてとして単離した (0 . 125 g、96%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.97 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.52 (dd, J=5.1, 0.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.78-7.74 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.57 (t, J=7.7 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.31 (br s, 4H). MS = 481 (MH)+.

【 1 2 1 4 】

実施例 357。{ 2 - [2 - (5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

30

{ 2 - [2 - (5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2342 mmol) および 5 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 2 - イルアミン (48 . 0 mg、0 . 268 mmol) [*Toogood, P. L.; et al. J. Med. Chem.* 2005, 48 (7), 2388 - 2406 に記載されているように調製した] から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 103 g、60%)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.27 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.83-8.79 (m, 1H), 8.76 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.14 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.07-8.01 (m, 1H), 7.94 (d, J=2.9 Hz, 1H), 7.87-7.86 (m, 1H), 7.49-7.40 (m, 1H), 5.00-4.91 (m, 1H), 3.81-3.77 (m, 4H), 3.76-3.69 (m, 1H), 3.55-3.36 (m, 3H), 3.17-3.13 (m, 4H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.33-2.23 (m, 1H). MS = 470 (MH)+.

【 1 2 1 5 】

実施例 358。{ 2 - [2 - (2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルア

50

ミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル} - (R)
- ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 2 - [2 - (2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル} - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (115 . 0 mg、0 . 2694 mmol) および 2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (58 . 0 mg、0 . 278 mmol) [国際公開第 2008 / 051547 号パンフレットに記載されているように調製した] から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ ~ 褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 155 g、93%)。

10

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.25 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.77 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.98 (d, J=6.5 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=6.6, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 4.94-4.85 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.73-3.63 (m, 1H), 3.55-3.33 (m, 3H), 3.25-3.20 (m, 4H), 2.43-2.34 (m, 1H), 2.31-2.22 (m, 1H) . MS = 499 (MH)+.

【 1 2 1 6 】

実施例 359。(2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

20

(2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (115 . 0 mg、0 . 2517 mmol) および 2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (55 . 0 mg、0 . 264 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ ~ 褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 150 g、92%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.25 (br s, 1H), 9.05 (br s, 2H), 8.93 (s, 1H), 8.47 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.00 (d, J=6.6 Hz, 1H), 7.76 (dd, J=6.5, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (d, J=8.5 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.4 Hz, 1H), 6.64 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.76 (m, 4H), 3.32 (br s, 4H), 3.25-3.21 (m, 4H) . MS = 529 (MH)+.

30

【 1 2 1 7 】

実施例 360。{ 5 - メトキシ - 2 - [2 - (2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル} - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 5 - メトキシ - 2 - [2 - (2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル} - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2188 mmol) および 2 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (55 . 0 mg、0 . 264 mmol ;) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ ~ 褐色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 057 g、40%)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.13 (br s, 1H), 9.21-9.00 (m, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.99 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=6.4, 1.2 Hz, 1H), 7.33 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.76 (d, J=2.4 Hz, 1H),

50

6.63 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 5.01-4.91 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.81 (s, 3H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.69-3.59 (m, 1H), 3.53-3.40 (m, 2H), 3.37-3.26 (m, 1H), 3.25-3.20 (m, 4H), 2.51-2.41 (m, 1H), 2.26-2.16 (m, 1H). MS = 529 (MH)+.

【 1 2 1 8 】

実施例 3 6 1。 (5 - メトキシ - 2 - { 2 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - フェニルアミノ] - ピリジン - 4 - イル } - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

(5 - メトキシ - 2 - { 2 - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - フェニルアミノ] - ピリジン - 4 - イル } - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - フェニルアミン (4 3 . 0 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 9 g 、 8 1 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.41 (br s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.16 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.69 (dd, J=5.5, 1.2 Hz, 1H), 7.64 d, J=8.5 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2H), 5.05-4.95 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.72-3.63 (m, 1H), 3.50-3.28 (m, 5H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.50-2.43 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.73-1.60 (m, 4H). MS = 498 (MH)+.

【 1 2 1 9 】

実施例 3 6 2。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - フェニル] - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - フェニル] - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 4 - (テトラヒドロ - ピラン - 4 - イル) - フェニルアミン (4 3 . 0 m g 、 0 . 2 4 3 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 9 9 g 、 7 4 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.43 (br s, 1H), 8.95-8.83 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.68 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1H), 7.64 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.20 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.98-3.92 (m, 2H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.44 (ddd, J=11.2, 11.2, 3.0 Hz, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H), 2.76-2.68 (m, 1H), 1.72-1.60 (m, 4H). MS = 498 (MH)+.

【 1 2 2 0 】

実施例 3 6 3。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 4 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミン (2 7 . 0 m g 、 0 . 2 5 0 m m o l) からおよび実施例 1 5 0 1 c 実施例 3 0 3 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離し

10

20

30

40

50

た (0 . 1 0 0 g、 8 4 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 11.72 (br s, 1H), 9.03-8.90 (m, 3H), 8.55 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.27 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.12 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.27 (s, 1H), 7.14 (d, J=4.5 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.47 (s, 3H) . MS = 429 (MH)+.

【 1 2 2 1 】

実施例 3 6 4。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 1 0 . 0 m g、 0 . 2 4 0 7 m m o l) および 5 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミン (2 7 . 0 m g、 0 . 2 5 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 2 g、 9 3 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 11.73 (br s, 1H), 8.98 (br s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 8.00-7.94 (m, 1H), 7.42 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H), 2.34 (s, 3H) . MS = 429 (MH)+.

【 1 2 2 2 】

実施例 3 6 5。(4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

(4 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 4 - クロロ - ピリジン - 2 - イルアミン (3 2 . 0 m g、 0 . 2 4 9 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸として単離した (0 . 1 0 7 g、 8 6 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.56 (br s, 1H), 9.00-8.85 (m, 3H), 8.63 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.92 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1H), 7.10 (dd, J=5.6, 1.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.37-3.29 (m, 4H) . MS = 449 (MH)+.

【 1 2 2 3 】

実施例 3 6 6。(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

(5 - クロロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 1 0 . 0 m g、 0 . 2 4 0 7 m m o l) および 2 - アミノ - 5 - クロロピリジン (3 2 . 0 m g、 0 . 2 4 9 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 3 4 g、 9 8 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.45 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.87 (br s,

2H), 8.67 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.34-8.32 (s, 1H), 7.90 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H). MS = 449 (MH)+.

【 1 2 2 4 】

実施例 3 6 7。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミンを 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 4 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (4 0 . 0 m g 、 0 . 2 4 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 1 6 g 、 8 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.49 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.70 (s, 1H), 8.54 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.91 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H). MS = 483 (MH)+.

【 1 2 2 5 】

実施例 3 6 8。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 5 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (4 0 . 0 m g 、 0 . 2 4 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 1 6 g 、 8 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.56 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.78 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.07 (dd, J=9.0, 2.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H). MS = 483 (MH)+.

【 1 2 2 6 】

実施例 3 6 9。2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミド

3 6 9 a) 2 - (4 - クロロ - フェニル) - アセトアミドを (4 - クロロ - フェニル) - 酢酸 (1 . 0 g 、 5 . 9 m m o l) から実施例 3 1 3 a と類似した方式で調製した。生成物を白色の固体として単離した (0 . 9 7 g 、 9 7 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.47 (br s, 1H), 7.35 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.27 (d, J=8.5 Hz, 2H), 6.90 (br s, 1H), 3.37 (s, 2H). MS = 170, 172 (MH)+.

【 1 2 2 7 】

3 6 9 b) 2 - (4 - クロロ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミドを 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 2 - (4 - クロロ - フェニル

) - アセトアミド (42.0 mg、0.248 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.101 g、76%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.92 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.51 (dd, J=5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.43-7.37 (m, 4H), 4.09 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.79 (s, 2H), 3.35-3.28 (m, 4H). MS = 490 (MH)+.

【1228】

実施例 370。2-(3-クロロ-フェニル)-N-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド

10

370a) 2-(3-クロロ-フェニル)-アセトアミドを(3-クロロ-フェニル)-酢酸(1.0 g、5.9 mmol) から実施例 313a と類似した方式で調製した。生成物を白色の固体として単離した (0.82 g、82%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 7.50 (br s, 1H), 7.35-7.27 (m, 3H), 7.23-7.19 (m, 1H), 6.93 (br s, 1H), 3.39 (s, 2H). MS = 170, 172 (MH)+.

【1229】

370b) 2-(3-クロロ-フェニル)-N-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミドを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0 mg、0.2188 mmol) および 2-(3-クロロ-フェニル)-アセトアミド(42.0 mg、0.248 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.103 g、77%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.94 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.51 (dd, J=5.0, 0.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.45 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.81 (s, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H). MS = 490 (MH)+.

【1230】

30

実施例 371。N-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミド N-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-フェニル-アセトアミドを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0 mg、0.2188 mmol) およびベンゼンアセトアミド(34.0 mg、0.252 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.120 g、96%)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.90 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.51 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (dd, J=5.0, 1.3 Hz, 1H), 7.40-7.32 (m, 4H), 7.29-7.23 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.78 (s, 2H), 3.35-3.28 (m, 4H). MS = 456 (MH)+.

【1231】

実施例 372。2-(3-メトキシ-フェニル)-N-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド

2-(3-メトキシ-フェニル)-N-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトア

50

ミドを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2188 mmol) および 2 - (3 - メトキシ - フェニル) - アセトアミド (43 . 0 mg、0 . 260 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 056 g、42%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.87 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.51 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.05 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.25 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.97-6.93 (m, 2H), 6.86-6.82 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.78 (s, 3H), 3.74 (s, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H) . MS = 486 (MH)+.

10

【 1 2 3 2 】

実施例 373。N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド

373a) 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミドを (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - 酢酸 (1 . 0 g、4 . 9 mmol) から実施例 313a と類似した方式で調製した。生成物を白色の固体として単離した (0 . 88 g、88%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.63-7.51 (m, 5H), 6.96 (br s, 1H), 3.50 (s, 2H) . MS = 204 (MH)+.

20

【 1 2 3 3 】

373b) N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミドを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2188 mmol) および 2 - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド (53 . 0 mg、0 . 261 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 037 g、26%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.98 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.52 (dd, J=5.1, 0.4 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70-7.57 (m, 3H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 4H) . MS = 524 (MH)+.

30

【 1 2 3 4 】

実施例 374。2 - (4 - メトキシ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミド

2 - (4 - メトキシ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミドを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2188 mmol) および 4 - メトキシフェニルアセトアミド (43 . 0 mg、0 . 260 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 067 g、50%)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.83 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.50 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.04 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.88-3.83 (m, 4H), 3.73 (s, 3H), 3.69 (s, 2H), 3.35-3.29 (m, 4H) . MS = 486 (MH)+.

【 1 2 3 5 】

50

実施例 375。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (106 . 0 mg、0 . 2320 mmol) および 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミン (48 . 0 mg、0 . 268 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 148 g、87%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.52 (br s, 1H), 8.98-8.85 (m, 3H), 8.59 (br s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.01-7.96 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.09 (br s, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.77-3.72 (m, 4H), 3.48-3.42 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H) . MS = 500 (MH)+.

【 1 2 3 6 】

実施例 376。{ 2 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン { 2 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (103 . 0 mg、0 . 2413 mmol) および 3 - アミノピリジン (27 . 0 mg、0 . 287 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 141 g、95%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.25 (br s, 1H), 9.39 (s, 1H), 9.24 (d, J=0.6 Hz, 1H), 8.97 (br s, 2H), 8.76 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.73 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.51-8.45 (m, 2H), 8.38 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.28 (dd, J=5.6, 0.7 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (dd, J=5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.81 (dd, J=8.2, 5.34 Hz, 1H), 5.02-4.93 (m, 1H), 3.78-3.69 (m, 1H), 3.55-3.34 (m, 3H), 2.47-2.37 (m, 1H), 2.32-2.22 (m, 1H) . MS = 385 (MH)+.

【 1 2 3 7 】

実施例 377。{ 5 - メトキシ - 2 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 5 - メトキシ - 2 - [2 - (ピリジン - 3 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミンを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (107 . 0 mg、0 . 2342 mmol) および 3 - アミノピリジン (25 . 0 mg、0 . 266 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 063 g、41%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.15 (br s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48-8.41 (m, 3H), 8.34 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.20 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.74-7.71 (m, 1H), 5.09-5.00 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.74-3.65 (m, 1H), 3.52-3.29 (m, 3H), 2.54-2.44 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H) . MS = 415 (MH)+.

【 1 2 3 8 】

10

20

30

40

50

実施例 378。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-3-イル-アミン [4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-3-イル-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0mg、0.2188mmol)および3-アミノピリジン(25.0mg、0.266mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した(0.123g、87%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.17 (br s, 1H), 9.33 (s, 1H), 9.02-8.88 (m, 3H), 8.49-8.42 (m, 3H), 8.34 (d, J=4.6 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.87 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=8.3, 5.2 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H). MS = 415 (MH)+.

【1239】

実施例 379。2-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-イソニコチンアミド 2-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-イソニコチンアミドを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0mg、0.2188mmol)および2-アミノ-イソニコチンアミド(36.0mg、0.262mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.004g、2%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 8.94 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.95-7.91 (m, 1H), 7.71 (br s, 1H), 7.36-7.33 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.89 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H). MS = 458 (MH)+.

【1240】

実施例 380。6-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ニコチンアミド 6-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ニコチンアミドを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0mg、0.2188mmol)および6-アミノニコチンアミド(36.0mg、0.262mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.047g、37%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.08 (br s, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.50 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.26 (br s, 1H), 8.10-7.99 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.47 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.96-3.92 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H). MS = 458 (MH)+.

【1241】

実施例 382。(3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン (3-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-フェニル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-

10

20

30

40

50

ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 1 0 . 0 m g 、 0 . 2 4 0 7 m m o l) および 3 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (5 5 . 0 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l) [国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 1 5 4 7 号パンフレットに記載されているように調製した] から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 4 7 g 、 9 5 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.71 (br s, 1H), 9.12-8.95 (m, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.72 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 7.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.82-3.76 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 4H), 3.17-3.00 (m, 4H) . MS = 529 (MH)+.

10

【 1 2 4 2 】

実施例 3 8 3 。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (5 0 . 0 m g 、 0 . 2 6 0 m m o l) [国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 1 5 4 7 号パンフレットに記載されているように調製した] から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 5 g 、 9 1 %) 。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.06 (br s, 1H), 9.07-8.95 (m, 2H), 8.92 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.01 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.74 (dd, J=6.3, 1.1 Hz, 1H), 7.27 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.00 (d, J=2.5 Hz, 1H), 6.92 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.79-3.75 (m, 4H), 3.34-3.27 (m, 4H), 3.20-3.16 (m, 4H), 2.20 (s, 3H) . MS = 513 (MH)+.

【 1 2 4 3 】

実施例 3 8 4 。 5 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - カルボニトリル

5 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ピリジン - 2 - カルボニトリルを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 5 - アミノ - ピリジン - 2 - カルボニトリル (3 2 . 0 m g 、 0 . 2 6 9 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 9 3 g 、 7 6 %) 。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.24 (s, 1H), 8.95 (d, J=2.4 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.56 (dd, J=8.7, 2.6 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.90 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H) . MS = 440 (MH)+.

【 1 2 4 4 】

実施例 3 8 5 。 { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (ピリミジン - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン

{ 5 - メトキシ - 2 - [2 - (ピリミジン - 5 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル]

50

-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}- (R)-ピロリジン-3-イル-アミンを、(R)-3-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(108.0mg、0.2364mmol)およびピリミジン-5-イルアミン(25.0mg、0.263mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.029g、22%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.77 (s, 1H), 9.22-9.21 (m, 2H), 9.00-8.80 (m, 3H), 8.74 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 8.18 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.83 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 5.08-4.98 (m, 1H), 4.17 (s, 3H), 3.74-3.64 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.52-2.44 (m, 1H), 2.28-2.18 (m, 1H). MS = 416 (MH)+.

10

【1245】

実施例386。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリミジン-5-イル-アミン[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリミジン-5-イル-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100.0mg、0.2188mmol)およびピリミジン-5-イルアミン(25.0mg、0.263mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.073g、62%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.79 (s, 1H), 9.22-9.21 (m, 2H), 8.98-8.95 (m, 3H), 8.74 (s, 1H), 8.43-8.40 (m, 2H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.37-3.29 (m, 4H). MS = 416 (MH)+.

【1246】

実施例387。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-2-イル-アミン[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-2-イル-アミンを、調製した。4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(102.0mg、0.2232mmol)および2-ピリジンアミン(25.0mg、0.266mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.056g、47%)。

30

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 11.54 (br s, 1H), 9.05-8.90 (m, 3H), 8.53 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.50-8.45 (m, 2H), 8.39 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.11-8.00 (m, 2H), 7.54 (s, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.12 (s, 3H), 3.94-3.89 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H). MS = 415 (MH)+.

【1247】

40

実施例388。2-[4-(5-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-イソニコチノニトリル388a)2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-4-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジンを2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(0.25g、0.86mmol)およびモルホリン(0.10mL、1.1mmol)から[B016]と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の固体として単離した(0.269g、87%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.87 (s, 1H), 8.60 (dd, J=5.0, 0.9 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.81-3.71 (m, 8H). MS = 358 (MH)+

50

【 1 2 4 8 】

3 8 8 b) 2 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - イソニコチノニトリルを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 7 9 5 m m o l) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (4 0 . 0 m g 、 0 . 3 3 6 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 1 4 g 、 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.63 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.29 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.35 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.82-3.74 (m, 8H) . MS = 441 (MH)+.

10

【 1 2 4 9 】

実施例 3 8 9 。 2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミド

2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミドを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (1 1 0 . 0 m g 、 0 . 3 0 7 4 m m o l) および 2 - (3 - シアノ - フェニル) - アセトアミド (5 4 . 0 m g 、 0 . 3 3 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 8 2 g 、 4 4 %) 。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.96 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.04 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.79-3.69 (m, 8H) . MS = 482 (MH)+.

【 1 2 5 0 】

実施例 3 9 0 。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミン

4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 , 4 , 5 - トリメトキシ - フェニル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 6 . 0 m g 、 0 . 2 3 2 0 m m o l) および 3 , 4 , 5 - トリメトキシアニン (4 8 . 0 m g 、 0 . 2 6 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 7 4 g 、 5 2 %) 。

30

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.45 (br s, 1H), 8.98-8.84 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.13-7.10 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.79 (s, 6H), 3.64 (s, 3H), 3.36-3.29 (m, 4H) . MS = 504 (MH)+.

【 1 2 5 1 】

実施例 3 9 1 。 N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミド

3 9 1 a) 2 - (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - アセトアミドを (4 - トリフルオロメチル - フェニル) - 酢酸 (1 . 0 g 、 4 . 9 m m o l) から実施例 3 1 3 a と類

50

似した方式で調製した。生成物を白色の固体として単離した(0.92 g、92%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.66 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.54 (br s, 1H), 7.47 (d, J=8.0 Hz, 2H), 6.96 (br s, 1H), 3.49 (s, 2H) . MS = 204 (MH)+.

391b) N-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミドを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0 mg、0.2188 mmol)および2-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アセトアミド(54.0 mg、0.266 mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.051 g、36%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.99 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.52 (dd, J=5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.06 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.72 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.60 (d, J=8.0 Hz, 2H), 4.09 (s, 3H), 3.92 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H) . MS = 524 (MH)+.

【1252】

実施例392。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-6-フェニル-ピリジン-3-イル)-アミン

[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-6-フェニル-ピリジン-3-イル)-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0 mg、0.2188 mmol)および6-フェニル-ピリジン-3-イルアミン(45.0 mg、0.264 mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.086 g、65%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.82 (s, 1H), 9.01 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.95-8.85 (m, 3H), 8.46-8.40 (m, 3H), 8.06-7.95 (m, 4H), 7.80 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.42-7.37 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H) . MS = 491 (MH)+.

【1253】

実施例393。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン

[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0 mg、0.2188 mmol)および6-メチル-ピリジン-3-イルアミン(29.0 mg、0.268 mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.068 g、56%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.22 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.38 (dd, J=8.8, 2.4 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.88 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.73 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H), 2.61 (s, 3H) . MS = 429 (MH)+.

【1254】

実施例394。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-6-メトキシ-ピリジン-3-

10

20

30

40

50

イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、 0 . 2188 mmol) および 5 - アミノ - 2 - メトキシピリジン (33 . 0 mg、 0 . 266 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 091 g、 74%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.43 (s, 1H), 9.00-8.85 (m, 3H), 8.48 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.06 (dd, J=8.8, 2.7 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.69 (dd, J=5.3, 1.1 Hz, 1H), 6.83 (d, J=8.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.84 (s, 3H), 3.35-3.29 (m, 4H) . MS = 445 (MH)+.

【 1 2 5 5 】

実施例 395。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イル) - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、 0 . 2188 mmol) および 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 3 - イルアミン (43 . 0 mg、 0 . 265 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 084 g、 64%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.09 (s, 1H), 8.96 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.94-8.84 (m, 3H), 8.61 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 8.46-8.42 (m, 2H), 8.04 (s, 1H), 7.86 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.81 (d, J=8.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.86 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H) . MS = 483 (MH)+.

【 1 2 5 6 】

実施例 396。 N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド

N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミドを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100 . 0 mg、 0 . 2188 mmol) および 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (35 . 0 mg、 0 . 257 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 008 g、 6%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.99 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.95-8.75 (m, 3H), 8.64 (s, 1H), 8.56 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.51 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.1 Hz, 1H), 8.07 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.93 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.54-7.48 (m, 1H), 4.98-4.90 (m, 1H), 4.15 (s, 3H), 3.49 (s, 2H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.48-3.28 (m, 3H), 2.53-2.43 (m, 1H), 2.25-2.15 (m, 1H) . MS = 457 (MH)+.

【 1 2 5 7 】

実施例 397。 2 - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

10

20

30

40

50

397a) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン を、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (0.25 g、0.86 mmol) および 1 - メチルピペラジン (0.12 mL、1.0 mmol) から [B016] と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の針状物として単離した (0.283 g、88%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 8.85 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.33-8.29 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.24 (s, 3H). MS = 371, 373 (MH)+.

【1258】

397b) 2 - {4 - [5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ} - イソニコチノニトリル を、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン (100.0 mg、0.2697 mmol) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (39.0 mg、0.327 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.123 g、80%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.46 (s, 1H), 9.83 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.51 (dd, J=5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.49 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 7.93 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 4.43 (d, J=13.4, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.60 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.46 (t, J=12.9 Hz, 2H), 3.30-3.20 (m, 2H), 2.97-2.85 (m, 3H). MS = 454 (MH)+.

【1259】

実施例 398。2 - (3 - クロロ - フェニル) - N - {4 - [5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル} - アセトアミド

2 - (3 - クロロ - フェニル) - N - {4 - [5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル} - アセトアミド を、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン (100.0 mg、0.2697 mmol) および 2 - (3 - クロロ - フェニル) - アセトアミド (55.1 mg、0.325 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.050 g、29%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.94 (s, 1H), 9.89 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.07 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.75 (m, 1H), 7.41-7.32 (m, 3H), 4.37 (d, J=13.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.81 (s, 2H), 3.59 (d, J=11.8 Hz, 2H), 3.41 (t, J=13.1 Hz, 2H), 3.29-3.17 (m, 2H), 2.89 (s, 3H). MS = 504, 506 (MH)+.

【1260】

実施例 399。N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド

N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド を、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100.0 mg、0.2188 mmol) および 2 - ピリジン - 3 - イル - アセトアミド (36.0 mg、0.264 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似し

10

20

30

40

50

た方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 1 5 g、9 1 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 11.03 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.92-8.83 (m, 3H), 8.71 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.64 (dd, J=5.1, 1.2 Hz, 1H), 8.52 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 2H), 7.68-7.63 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.96 (s, 2H), 3.87-3.82 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H) . MS = 457 (MH)+.

【 1 2 6 1 】

実施例 4 0 0。N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - ピリジン - 4 - イル - アセトアミド

N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - ピリジン - 4 - イル - アセトアミドを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g、0 . 2 1 8 8 m m o l) および 2 - ピリジン - 4 - イル - アセトアミド (3 5 . 0 m g、0 . 2 5 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥樹脂としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 1 3 g、9 0 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 11.06 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.71 (s, 2H), 8.53 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.08 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.71 (br s, 2H), 4.09 (s, 3H), 4.03 (s, 2H), 3.87-3.83 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H) . MS = 457 (MH)+.

【 1 2 6 2 】

実施例 4 0 1。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g、0 . 2 1 8 8 m m o l) および 4 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミン (3 3 . 0 m g、0 . 2 6 6 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 9 8 g、7 9 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.00-8.90 (m, 3H), 8.55 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.24 (d, J=6.9 Hz, 1H), 8.12-8.08 (m, 1H), 6.92 (br s, 2H), 4.11 (s, 3H), 4.00 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H) . MS = 445 (MH)+.

【 1 2 6 3 】

実施例 4 0 2。2 - { 4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

4 0 2 a) 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 4 - オールを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (0 . 4 0 g、1 . 4 m m o l) およびピペリジン - 4 - オール (0 . 1 7 g、1 . 7 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の固体として単離した (0 . 3 1 7 g、6 2 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.84 (s, 1H), 8.60 (dd, J=4.9, 0.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 4.81 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05-3.97

10

20

30

40

50

(m, 2H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.45-3.37 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.61-1.51 (m, 2H). MS = 372, 374 (MH)+.

【 1 2 6 4 】

4 0 2 b) 2 - { 4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリルを、1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オール (1 0 0 . 0 m g、0 . 2 6 8 9 m m o l) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (3 9 . 0 m g、0 . 3 2 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 8 2 g、5 3 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.76 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.47 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 7.93 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.37 (d, J=4.3 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.08-4.00 (m, 2H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.50-3.40 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H). MS = 455 (MH)+.

【 1 2 6 5 】

実施例 4 0 3。2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - { 4 - [4 - (4 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドを、1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オール (1 0 0 . 0 m g、0 . 2 6 8 9 m m o l) および 2 - (3 - シアノ - フェニル) - アセトアミド (5 2 . 0 m g、0 . 3 2 5 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 7 2 g、4 3 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.95 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.49 (dd, J=5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.03 (dd, J=5.2, 1.6 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.77-7.74 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.57 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.03-3.95 (m, 2H), 3.89 (s, 2H), 3.85-3.77 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 2H), 1.94-1.86 (m, 2H), 1.60-1.50 (m, 2H). MS = 496 (MH)+.

【 1 2 6 6 】

実施例 4 0 4。2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミド

2 - (3 - シアノ - フェニル) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - アセトアミドを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (1 0 0 . 0 m g、0 . 2 6 9 7 m m o l) および 2 - (3 - シアノ - フェニル) - アセトアミド (5 2 . 0 m g、0 . 3 2 5 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 4 4 g、2 6 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.97 (s, 1H), 9.79 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.52 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.08 (dd, J=5.1, 1.5 Hz, 1H), 7.84-7.82 (m, 1H), 7.78-7.75 (m, 1H), 7.73-7.70 (m, 1H), 7.58 (t, J=7.8 Hz, 1H), 4.37 (d, J=13.9 Hz, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.89 (s, 2H), 3.59 (d, J=11.0 Hz, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.28-3.18 (m, 2H), 2.91-2.87 (m, 3H). MS = 495 (MH)+

10

20

30

40

50

【 1 2 6 7 】

実施例 4 0 5。(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

(6 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 6 - クロロ - ピリジン - 3 - イルアミン (3 4 . 0 m g 、 0 . 2 6 4 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として分離した (0 . 0 1 0 g 、 9 %) 。融点 = 2 0 6 ~ 2 0 8 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.71 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.74 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.37-8.32 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.75 (dd, J=5.4, 1.1 Hz, 1H), 7.42 (d, J=8.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 4H) . MS = 449, 451 (MH)+.

【 1 2 6 8 】

実施例 4 0 6。(R) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - フェニル - プロピオンアミド

4 0 6 a) (R) - 2 - フェニル - プロピオンアミドを (R) - 2 - フェニル - プロピオン酸 (0 . 9 4 1 g 、 6 . 2 7 m m o l) から実施例 3 1 3 a と類似した方式で調製した。生成物を白色の固体として分離した (0 . 4 5 7 g 、 4 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.35 (s, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 3.55 (q, J=7.0 Hz, 1H), 1.30 (d, J=7.0 Hz, 3H) . MS = 150 (MH)+.

【 1 2 6 9 】

4 0 6 b) (R) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - フェニル - プロピオンアミドを、(R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および (R) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (4 5 . 0 m g 、 0 . 3 0 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 4 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 0 g 、 7 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.79 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.97-8.77 (m, 3H), 8.47 (dd, J=5.3, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.0 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (q, J=6.9 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.46 (d, J=7.0, 3H) . MS = 470 (MH)+.

【 1 2 7 0 】

実施例 4 0 7。(S) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - フェニル - プロピオンアミド

4 0 7 a) (S) - 2 - フェニル - プロピオンアミドを (S) - 2 - フェニル - プロピオン酸 (1 . 2 5 g 、 8 . 3 2 m m o l) から実施例 3 1 3 a と類似した方式で調製した。生成物を白色の固体として分離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.35 (s, 1H), 7.33-7.18 (m, 5H), 6.79 (s, 1H), 3.55 (q, J=7.1 Hz, 1H), 1.30 (d, J=7.1 Hz, 3H).

【 1 2 7 1 】

4 0 7 b) (S) - N - { 4 - [5 - メトキシ - 4 - ((R) - ピロリジン - 3 - イルアミノ) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - 2 - フェニル - プロピオンアミドを、 (R) - 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および (S) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (4 5 . 0 m g 、 0 . 3 0 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 0 g 、 7 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.79 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.99-8.79 (m, 3 H), 8.47 (dd, J=5.2, 0.6 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.9 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 5.00-4.90 (m, 1H), 4.16 (s, 3H), 4.09 (q, J=6.8 Hz, 1H), 3.72-3.62 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 3H), 2.53-2.47 (m, 1H), 2.27-2.17 (m, 1H), 1.46 (d, J=7.0 Hz, 3H) . MS = 470 (MH)+.

10

【 1 2 7 2 】

実施例 4 0 8 。 (R) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - フェニル - プロピオンアミド

(R) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - フェニル - プロピオンアミドを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および (R) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (4 5 . 0 m g 、 0 . 3 0 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 1 5 g 、 8 9 %) 。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.82 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.48 (dd, J=5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.46-7.43 (m, 2H), 7.37-7.33 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.90-3.86 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H) . MS = 470 (MH)+.

30

【 1 2 7 3 】

実施例 4 0 9 。 (S) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - フェニル - プロピオンアミド

(S) - N - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - 2 - フェニル - プロピオンアミドを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および (S) - 2 - フェニル - プロピオンアミド (4 5 . 0 m g 、 0 . 3 0 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 4 g 、 8 1 %) 。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.81 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.48 (dd, J=5.1, 0.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.04 (d, J=5.1, 1.4 Hz, 1H), 7.47-7.41 (m, 2H), 7.37-7.32 (m, 2H), 7.27-7.22 (m, 1H), 4.12-4.05 (m, 4H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H), 1.45 (d, J=7.0 Hz, 3H) . MS = 470 (MH)+.

【 1 2 7 4 】

50

実施例 410。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-アミン

[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-メチル-ピリジン-2-イル)-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(90.0 mg、0.197 mmol) および 3-メチル-ピリジン-2-イルアミン(30.0 mg、0.277 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として遊離塩基として単離した(0.062 g、73%)。

10

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 8.97 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.35 (dd, J=5.2, 0.5 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (dd, J=4.7, 1.4 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 1H), 6.94 (dd, J=7.3, 5.0 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.68-3.64 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 4H), 2.32 (s, 3H). MS = 429 (MH)+.

【1275】

実施例 411。(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(90.0 mg、0.197 mmol) および 3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミン(31.0 mg、0.276 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した(0.110 g、84%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 10.34 (br s, 1H), 8.97-8.79 (m, 4H), 8.48-8.44 (m, 2H), 8.27 (d, J=4.8 Hz, 1H), 8.04 (dd, J=5.6, 1.2 Hz, 1H), 7.86-7.80 (m, 1H), 7.21-7.16 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.94-3.88 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H). MS = 433 (MH)+.

30

【1276】

実施例 412。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-ピペラジン-1-イルピリジン-3-イル)-アミン

4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-ピペラジン-1-イル-ピリジン-3-イル)-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(106 mg、0.232 mmol) および 4-(5-アミノ-ピリジン-2-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル(73.0 mg、0.262 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を褐色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した(0.107 g、63%)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.28 (s, 1H), 8.95-8.85 (m, 3H), 8.73 (br s, 2H), 8.51 (d, J=2.8 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.03 (dd, J=9.1, 2.8 Hz, 1H), 7.59 (s, 1H), 7.66 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1H), 6.97 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.65-3.60 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H), 3.25-3.19 (m, 4H). MS = 499 (MH)+.

【1277】

50

実施例 4 1 3。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [2 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - [2 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 2 . 0 m g 、 0 . 2 2 3 2 m m o l) および 2 - メチル - 4 - (4 - メチル - ピペラジン - 1 - イル) - フェニルアミン (5 4 . 0 m g 、 0 . 2 6 3 m m o l) [国際公開第 2 0 0 8 / 0 5 1 5 4 7 号パンフレットに記載されているように調製した] から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を褐色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 8 g 、 7 5 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.00-9.30 (m, 2H), 9.07 (br s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.44 (s, 1H), 8.06 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.70 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.34 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.02 (d, J=2.3 Hz, 1H), 6.94 (dd, J=8.7, 2.4 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.95-3.80 (m, 6H), 3.55 (d, J=11.5 Hz, 2H), 3.35-3.28 (m, 4H), 3.23-3.12 (m, 2H), 2.99 (t, J=13.8 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.21 (s, 3H) . MS = 526 (MH)+.

【 1 2 7 8 】

実施例 4 1 4。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (1 - ピペリジン - 4 - イル - 1 H - ピラゾール - 4 - イル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 4 - (4 - アミノ - ピラゾール - 1 - イル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (7 0 . 0 m g 、 0 . 2 6 3 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を褐色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 3 g 、 7 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.40 (br s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.75-8.65 (m, 1H), 8.50-8.37 (m, 2H), 8.25 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.62 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.55 (s, 1H), 4.54-4.44 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.47-3.40 (m, 2H), 3.36-3.30 (m, 4H), 3.15-3.02 (m, 2H), 2.23-2.06 (m, 4H) . MS = 487 (MH)+.

【 1 2 7 9 】

実施例 4 1 5。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 6 - メチル - ピリジン - 2 - イルアミン (3 0 . 0 m g 、 0 . 2 7 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 9 5 g 、 8 0 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.96-8.87 (m, 3H), 8.56 (br s, 1H), 8.53 (d,

10

20

30

40

50

J=5.6 Hz, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.05-8.00 (m, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.45-7.39 (m, 1H), 7.04-6.99 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.88 (m, 4H), 3.37-3.30 (m, 4H). MS = 429 (MH)+.

【 1 2 8 0 】

実施例 4 1 6。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 4 . 0 m g 、 0 . 2 2 7 6 m m o l) および 5 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミン (3 0 . 0 m g 、 0 . 2 7 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 3 g 、 9 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.13 (br s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.95-8.85 (m, 3H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.43 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.87 (dd, J=5.4, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H), 2.43 (s, 3H). MS = 429 (MH)+.

【 1 2 8 1 】

実施例 4 1 7。(5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

(5 - クロロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 5 - クロロ - ピリジン - 3 - イルアミン (3 5 . 0 m g 、 0 . 2 7 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 1 2 g 、 9 0 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.88 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.69 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.64 (t, J=2.2 Hz, 1H), 8.45-8.42 (m, 2H), 8.13 (d, J=2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H). MS = 406, 408 (MH)+.

【 1 2 8 2 】

実施例 4 1 8。(2 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

4 1 8 a) 2 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミンを、4 - (3 - フルオロ - 4 - ニトロ - フェニル) - モルホリン (0 . 5 2 g 、 2 . 3 m m o l) [Q u a n , M . L . ; e t . a l . J . M e d . C h e m . 2 0 0 5 , 4 8 , 1 7 2 9 - 1 7 4 4 . に記載されているように調製した] から実施例 1 0 b と類似した方式で調製した。生成物を薄いピンク色の固体として単離した (0 . 4 0 g 、 8 8 %) 。

¹HNMR 400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 6.71-6.63 (m, 2H), 6.53 (dd, J=8.5, 2.3 Hz, 1H), 4.56 (br s, 2H), 3.71-3.67 (m, 4H), 2.93-2.89 (m, 4H). MS =197 (MH)+.

【 1 2 8 3 】

4 1 8 b) (2 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 -

メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (105 . 0 mg、0 . 2298 mmol) および 2 - フルオロ - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (52 . 0 mg、0 . 265 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の凍結乾燥物としてビス - トリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 120 g、70 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.27 (br s, 1H), 8.96-8.89 (m, 3H), 8.43 (s, 1H), 8.16 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.70 (dd, J=5.6, 1.1 Hz, 1H), 7.61 (t, J=9.2 Hz, 1H), 6.93 (dd, J=14.1, 2.5 Hz, 1H), 6.82 (dd, J=8.9, 2.3 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.77-3.73 (m, 4H), 3.34-3.28 (m, 4H), 3.17-3.08 (m, 4H) . MS = 517 (MH)+.

10

【 1 2 8 4 】

実施例 419。3 - フルオロ - 4 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ベンゾニトリル

3 - フルオロ - 4 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ベンゾニトリルを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 . 0 mg、0 . 2188 mmol) および 4 - アミノ - 3 - フルオロ - ベンゾニトリル (36 . 0 mg、0 . 264 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 019 g、19 %)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.58 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.85-8.70 (m, 2H), 8.45 (m, 2H), 8.30 (s, 1H), 7.89 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.83 (dd, J=11.7, 1.9 Hz, 1H), 7.66-7.62 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91-3.87 (m, 4H), 3.33-3.30 (m, 4H) . MS = 457 (MH)+.

【 1 2 8 5 】

実施例 420。4 - フルオロ - 3 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ベンゾニトリル

30

420a) 大きな磁気攪拌子、還流凝縮器および窒素入口アダプターを備える 100 mL 丸底フラスコに、4 - フルオロ - 3 - ニトロ - ベンゾニトリル (1 . 0 g、6 . 0 mmol)、塩化アンモニウム (1 . 6 g、30 mmol)、エタノール (20 mL、300 mmol) および水 (10 mL、600 mmol) を装入した。懸濁液に粉末化した鉄 (1 . 1 g、20 mmol) を加えた。懸濁液を激しくを攪拌して鉄が攪拌子にはりつかずに懸濁液へ分散させようとした。混合物を窒素の雰囲気下に維持した。誘導期 (~ 20 分) が観察され、その後、反応物がさびた褐色に暗くなり始め、3時間の経過にわたって 23 から 26 の穏やかな発熱を維持した。3時間後に反応は HPLC によると完了した。反応物をケイソウ土の詰め物に通して濾過した。フィルターパッドをメタノール (~ 100 mL) を用いてすすいだ。濾液を蒸発乾固させた。固体をジクロロメタン (~ 100 mL) を用いて研和し濾過した。濾液を蒸発させた。3 - アミノ - 4 - フルオロ - ベンゾニトリルを褐色の固体として単離した (0 . 78 g、95 %)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.19 (dd, J=11.5, 8.3 Hz, 1H), 7.09 (dd, J=8.3, 2.1 Hz, 1H), 6.96 (ddd, J=8.3, 4.3, 2.1 Hz, 1H), 5.69 (br s, 2H) . MS = 137 (MH)+.

【 1 2 8 6 】

420b) 4 - フルオロ - 3 - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イルアミノ] - ベンゾニトリルを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 ,

50

4 - d]ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100.0 mg、0.2188 mmol) および 3 - アミノ - 4 - フルオロ - ベンゾニトリル (36.0 mg、0.264 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0.096 g)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.41 (d, J=2.0 Hz, 1H), 8.99-8.85 (m, 1H), 8.93-8.84 (m, 3H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.22 (s, 1H), 7.84 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.53-7.46 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H). MS = 457 (MH)+.

【 1 2 8 7 】

実施例 421。(2,6-ジフルオロ-フェニル) - [4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル) - ピリジン-2-イル] - アミン

(2,6-ジフルオロ-フェニル) - [4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル) - ピリジン-2-イル] - アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル) - 5-メトキシ-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル] - ピペラジン-1-カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100.0 mg、0.2188 mmol) および 2,6-ジフルオロ-フェニルアミン (30.0 μL、0.279 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0.132 g、88%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.91-8.80 (m, 4H), 8.41 (s, 1H), 8.18 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H), 7.69-7.66 (m, 1H), 7.33-7.25 (m, 1H), 7.21-7.12 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.35-3.27 (m, 4H). MS = 450 (MH)+.

【 1 2 8 8 】

実施例 422。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル) - ピリジン-2-イル] - ピリミジン-2-イル-アミン

(2-フルオロ-6-メチル-フェニル) - [4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル) - ピリジン-2-イル] - アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル) - 5-メトキシ-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル] - ピペラジン-1-カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100.0 mg、0.2188 mmol) および 2-フルオロ-6-メチル-フェニルアミン (33.0 mg、0.264 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した (0.099 g、67%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.98-8.83 (m, 4H), 8.42 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.65 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.26-7.10 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.88-3.82 (m, 4H), 3.36-3.27 (m, 4H), 2.25 (s, 3H). MS = 446 (MH)+.

【 1 2 8 9 】

実施例 423。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル) - ピリジン-2-イル] - ピリミジン-2-イル-アミン

[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル) - ピリジン-2-イル] - ピリミジン-2-イル-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル) - 5-メトキシ-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル] - ピペラジン-1-カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (100.0 mg、0.2188 mmol) および 2-アミノ-ピリミジン (25.0 mg、0.263 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として単離した (0.009 g、10%)。融点 = 200 ~ 203。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.94 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.

10

20

30

40

50

59 (d, J=4.8 Hz, 2H), 8.44-8.41 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 7.90 (dd, J=5.2, 1.5 Hz, 1H), 7.00 (t, J=4.8 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 4H), 2.92-2.87 (m, 4H). MS = 416 (MH)+.

【 1 2 9 0 】

実施例 4 2 4。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 8 . 0 m g 、 0 . 2 3 6 4 m m o l) および 5 - メトキシ - ピリジン - 3 - イルアミン (3 3 . 0 m g 、 0 . 2 6 6 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 4 g 、 9 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.84 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.44-8.41 (m, 2H), 8.10 (t, J=2.2 Hz, 1H), 7.99 (s, 2H), 7.81 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 7H), 3.36-3.30 (m, 4H). MS = 445 (MH)+.

【 1 2 9 1 】

実施例 4 2 5。(S) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - オール 4 2 5 a) (S) - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - オールを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1 0 0 0 . 0 m g 、 3 . 4 6 3 9 m m o l) および (S) - ピペリジン - 3 - オール ; 塩酸塩 (5 7 0 . 0 m g 、 4 . 1 4 2 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として単離した (0 . 7 4 7 g 、 5 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.83 (s, 1H), 8.60 (dd, J=5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 4.88 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.14-4.05 (m, 4H), 3.95 - 3.89 (m, 1H), 3.69-3.61 (m, 1H), 3.48-3.38 (m, 1H), 3.09 (dd, J=12.4, 8.3 Hz, 1 H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.62-1.40 (m, 2H). MS = 372, 374 (MH)+.

【 1 2 9 2 】

4 2 5 b) (S) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - オールを、(S) - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - オール (1 0 1 . 0 m g 、 0 . 2 7 1 6 m m o l) およびアニリン (3 0 . 0 μ L 、 0 . 3 2 9 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 0 2 g 、 6 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.60 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.72-7.68 (m, 3H), 7.33 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.99 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.11-4.04 (m, 5H), 3.97-3.90 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.49-3.40 (m, 1H), 3.11 (dd, J=12.8, 8.3 Hz, 1H), 1.98-1.85 (m, 2H), 1.65-1.4 3 (m, 2H). MS = 429 (MH)+.

【 1 2 9 3 】

実施例 4 2 6。2 - { 4 - [4 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

2 - { 4 - [4 - ((S) - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ

10

20

30

40

50

- ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリルを、(S) - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - オール (1 0 9 . 0 m g 、 0 . 2 9 3 2 m m o l) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (3 9 . 0 m g 、 0 . 3 2 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 2 1 g 、 7 2 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.60 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.34 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 5H), 4.00-3.92 (m, 1 H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.52-3.40 (m, 1H), 3.11 (dd, J=12.7, 8.3 Hz, 1H), 1.98-1.87 (m, 2H), 1.67-1.43 (m, 2H) . MS = 455 (MH)+.

【 1 2 9 4 】

実施例 4 2 7。1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オール

1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オールを、1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オール (1 0 4 . 0 m g 、 0 . 2 7 9 7 m m o l) およびアニリン (3 0 . 0 μ L 、 0 . 3 2 9 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 9 3 g 、 6 1 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.66 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.02 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.05-3.97 (m, 2H), 3.87-3.79 (m, 1H), 3.47-3.39 (m, 2H), 1.96-1.88 (m, 2H), 1.63-1.52 (m, 2H) . MS = 429 (MH)+.

【 1 2 9 5 】

実施例 4 2 8。(R) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - オール

4 2 8 a) (R) - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - オールを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1 0 0 0 . 0 m g 、 3 . 4 6 3 9 m m o l) および (R) - ピペリジン - 3 - オール ; 塩酸塩 (5 7 0 . 0 m g 、 4 . 1 4 2 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の固体として単離した (0 . 5 6 1 g 、 4 4 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.83 (s, 1H), 8.60 (dd, J=5.0, 0.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 4.88 (d, J=3.9 Hz, 1H), 4.15-4.05 (m, 4H), 3.95-3.88 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.47-3.37 (m, 1H), 3.09 (dd, J=12.7, 8.3 Hz, 1 H), 1.96-1.84 (m, 2H), 1.60-1.40 (m, 2H) . MS = 372, 374 (MH)+.

【 1 2 9 6 】

実施例 4 2 9。2 - { 4 - [4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

2 - { 4 - [4 - ((R) - 3 - ヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリルを、(R) - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 - オール (1 0 5 . 0 m g 、 0 . 2 8 2 4 m m o l) および 2 - アミノ - イソニコチノニトリル (3 9 . 0 m g 、 0 . 3 2 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 .

10

20

30

40

50

0.13 g、8%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.60 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.52 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.46 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.34 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.14-4.04 (m, 4H), 4.00-3.92 (m, 1H), 3.70-3.62 (m, 1H), 3.51-3.41 (m, 1H), 3.12 (dd, J=12.9, 8.2 Hz, 1H), 1.98-1.88 (m, 2H), 1.65-1.43 (m, 2H). MS= 455 (MH)+.

【1297】

実施例430。[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-アミン

430a) (S)-2-{[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(1000.0 mg、3.4639 mmol)および(S)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(840.0 mg、4.194 mmol)から[B016]と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として単離した(0.817 g、50%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.87-8.25 (m, 6H), 4.30-4.22 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.01-3.91 (m, 1H), 3.72-3.50 (m, 1H), 3.37-3.27 (m, 1H), 2.03-1.78 (m, 5H), 1.45-1.10 (m, 9H). MS = 471, 473 (MH)+.

【1298】

430b) [5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(S)-1-ピロリジン-2-イルメチル-アミンを、(S)-2-{[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(108.0 mg、0.2293 mmol)およびアニリン(25.0 μL、0.274 mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.109 g、87%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.42 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (t, J=5.7 Hz, 1H), 8.54 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.7 Hz, 2H), 6.95 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.12-3.85 (m, 3H), 3.34-3.14 (m, 2H), 2.20-1.74 (m, 4H). MS = 428 (MH)+.

【1299】

実施例431。[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-1-ピロリジン-2-イルメチル-アミン

431a) (R)-2-{[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-メチル}-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(1000.0 mg、3.4639 mmol)および(R)-2-アミノメチル-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(840.0 mg、4.194 mmol)から[B016]と類似した方式で調製した。生成物を白色の発泡体として単離した(0.869 g、53%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.86-8.25 (m, 6H), 4.31-4.21 (m, 1H), 4.14 (s, 3H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.72-3.50 (m, 1H), 3.36-3.28 (m, 1H), 2.02-1.78 (m, 5H), 1.45-1.10 (m, 9H). LC/MS = 471, 473 (MH)+.

【1300】

431b) [5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリ

10

20

30

40

50

ド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (R) - 1 - ピロリジン - 2 - イルメチル - アミンを、(R) - 2 - { [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - メチル } - ピロリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (105 . 0 mg、0 . 2230 mmol) およびアニリン (25 . 0 μ L、0 . 274 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 117 g、97%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.42 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.64 (t, J=5.9 Hz, 1H), 8.53 (br s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.31 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.95 (t, J=7.4 Hz, 1H), 4.15 (s, 3H), 4.12-3.85 (m, 3H), 3.34-3.15 (m, 2H), 2.20-1.74 (m, 4H). MS = 428 (MH)+.

10

【 1301 】

実施例 432。2 - { 4 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノール

432a) 2 - { 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - イル } - エタノールを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1000 . 0 mg、3 . 4639 mmol) および 2 - ピペラジン - 1 - イル - エタノール (550 . 0 mg、4 . 225 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として単離した (0 . 414 g、30%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.84 (s, 1H), 8.60 (dd, J=5.1, 0.7 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 4.46 (t, J=5.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.75-3.70 (m, 4H), 3.58-3.52 (m, 2H), 2.63-2.58 (m, 4H), 2.46 (t, J=6.2 Hz, 2H). LC/MS = 401, 403 (MH)+.

【 1302 】

実施例 433。{ 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタノール

30

433a) { 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタノールを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1000 . 0 mg、3 . 4639 mmol) およびアゼチジン - 3 - イル - メタノール; 塩酸塩 (550 . 0 mg、4 . 450 mmol) から [B016] と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の固体として単離した (0 . 925 g、75%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.80 (s, 1H), 8.59 (dd, J=4.8, 1.1 Hz, 1H), 8.33-8.29 (m, 3H), 4.83 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.60-4.53 (m, 1H), 4.41-4.34 (m, 1H), 4.27-4.21 (m, 1H), 4.16-4.10 (m, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 (t, J=5.7 Hz, 2H), 2.85-2.75 (m, 1H). MS = 358, 360 (MH)+.

40

【 1303 】

433b) { 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アゼチジン - 3 - イル } - メタノールを、{ 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - azetidino - 3 - yl } - メタノール (114 . 0 mg、0 . 3186 mmol) およびアニリン (31 . 0 μ L、0 . 340 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 117 g、69%)。

50

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.65 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.25 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72-7.67 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.8 Hz, 2H), 7.01 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.61-4.11 (m, 4H), 4.07 (s, 3H), 3.60 (d, J=6.2 Hz, 2H), 2.87-2.76 (m, 1H). MS = 415 (MH)+.

【 1 3 0 4 】

実施例 4 3 4。{ (R) - 4 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 2 - イル } - メタノール

4 3 4 a) (R) - 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1 . 0 0 g、3 . 4 6 m m o l) および (R) - 2 - ヒドロキシメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 9 0 g、4 . 2 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体として単離した (1 . 2 3 g、7 2 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.86 (s, 1H), 8.60 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.36-8.32 (m, 2H), 4.78 (t, J=5.2 Hz, 1H), 4.48 (d, J=12.7 Hz, 1H), 4.17-4.11 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 4.06-3.99 (m, 1H), 3.88-3.80 (m, 1H), 3.47-3.35 (m, 3H), 3.29-3.21 (m, 2H), 1.42 (s, 9H). LC/MS = 487, 489 (MH)+.

【 1 3 0 5 】

4 3 4 b) { (R) - 4 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 2 - イル } - メタノールを、(R) - 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 4 . 0 m g、0 . 2 1 3 6 m m o l) およびアニリン (2 3 . 0 μ L、0 . 2 5 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 0 3 3 g、3 4 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.31 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.66 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.71 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.24-4.15 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.44-3.36 (m, 2H), 3.16-3.02 (m, 2H), 2.88-2.78 (m, 3H). MS = 444 (MH)+.

【 1 3 0 6 】

実施例 4 3 5。(R) - 7 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ヘキサヒドロ - オキサゾロ [3 , 4 - a] ピラジン - 3 - オン

(R) - 7 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ヘキサヒドロ - オキサゾロ [3 , 4 - a] ピラジン - 3 -オンは実施例 4 3 4 からの副生物であった。生成物を黄色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 0 2 3 g、2 3 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.31 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.69 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 2H), 4.29 (d, J=13.1 Hz, 1H), 4.12-4.03 (m, 6H), 3.77 (dd, J=13.2, 2.1 Hz, 1H), 3.17-3.06 (m, 2H). MS = 470 (MH)+.

【 1 3 0 7 】

実施例 4 3 6。(±) - c i s - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 3 , 4 - ジオール

10

20

30

40

50

436a) アセトン (4 mL) および水 (4 mL) 中の 3, 6 - ジヒドロ - 2H - ピリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1.16 g, 5.34 mmol) [Solaris, F. L.; et al. Tetrahedron 2006, 62, 3284-3291 に記載されているように調製した] の溶液に N - メチルモルホリン N - オキシド (0.88 g, 7.5 mmol)、続いて t - BuOH 中の 2.5 wt% (w/v) OsO₄ (2.5 : 97.5、四酸化オスミウム : tert - ブチルアルコール、0.8 mL、0.06 mmol) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌した。反応物は LC / MS によると完了した。飽和水性チオ硫酸ナトリウム (50 mL) を加え、混合物を 5 分間攪拌し、次いで、酢酸エチル (3 x 50 mL) を用いて抽出した。合わせた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、赤褐色の油に蒸発させた。回収した油を、クロマトグラフィによって ISCO 装置を使用して精製した (シリカゲルカラム (24 g) および 2 : 1 酢酸エチル : ヘキサン)。(±) - cis - 3, 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステルを薄黄色の油として単離した (1.13 g, 84%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 7.43-7.27 (m, 5H), 5.05 (s, 2H), 4.66 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.55 (d, J=3.7 Hz, 1H), 3.75-3.64 (m, 1H), 3.51-3.18 (m, 5H), 1.69-1.60 (m, 1H), 1.52-1.43 (m, 1H). MS = 274 (M+Na)+.

【1308】

436b) Paar 瓶 (500 mL) に、10%パラジウム炭素 (50%含湿) (5 : 45 : 50、パラジウム : カーボンブラック : 水、1.0 g, 0.47 mmol)、続いて 2 : 1 酢酸エチル : メタノール (50 mL) 中の (±) - cis - 3, 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1.13 g, 4.50 mmol) の溶液を装入した。反応混合物を脱気し、水素 (50 psi) を装入した。混合物を Paar 装置で 4 時間振盪した。反応混合物を脱気し窒素の雰囲気下に維持した。混合物をケイソウ土の詰め物に通して濾過し、ジクロロメタンを用いてすすいだ。濾液を蒸発させた。(±) - cis - ピペリジン - 3, 4 - ジオールを薄黄色の油 (0.569 g, 100%) として単離した。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 4.11 (br s, 3H), 3.57-3.53 (m, 1H), 3.46-3.42 (m, 1H), 2.79-2.67 (m, 2H), 2.57-2.49 (m, 1H), 2.47-2.37 (m, 1H), 1.61-1.51 (m, 1H), 1.47-1.39 (m, 1H). MS = 118 (MH)+.

【1309】

436c) (±) - cis - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオールを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1.00 g, 3.46 mmol) および (±) - cis - ピペリジン - 3, 4 - ジオール (0.56 g, 4.8 mmol) から [B016] と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の固体として単離した (0.927 g, 69%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 8.82 (s, 1H), 8.60 (dd, J=5.0, 0.5 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 4.65-4.61 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.94 (br s, 1H), 3.83-3.74 (m, 2H), 3.65-3.53 (m, 3H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.73-1.65 (m, 1H). MS = 388, 390 (MH)+.

【1310】

436d) (±) - cis - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオールを、(±) - cis - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオール (100.0 mg, 0.2578 mmol) およびアニリン (29.0 μL, 0.318 mmol) から実施例 303c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として単離した (0.039 g, 34%)。融点 = 241 ~ 243 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2

10

20

30

40

50

H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.64-4.60 (m, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.98-3.88 (m, 1H), 3.85-3.72 (m, 2H), 3.66-3.53 (m, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

【 1 3 1 1 】

実施例 4 3 7。(±) - t r a n s - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオール

4 3 7 a) (±) - トランス - ピペリジン - 3 , 4 - ジオールを、(±) - t r a n s - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - カルボン酸ベンジルエステル (1 . 0 g、4 . 0 m m o l) [S o l a r e s , F . L . ; e t . a l . T e t r a h e d r o n 2 0 0 6 , 6 2 , 3 2 8 4 - 3 2 9 1 に記載されているように調製した] から実施例 4 3 6 a と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の油として単離した (0 . 4 5 1 g、9 7 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 4.59 (br s, 2H), 4.09 (br s, 1H), 3.20-3.13 (m, 1H), 3.11-3.04 (m, 1H), 2.88 (ddd, J=4.4, 12.1, 1.2 Hz, 1H), 2.77 (dddd, J=12.6, 4.1, 4.1, 1.2 Hz, 1H), 2.35 (dddd, J=14.1, 11.3, 2.9 Hz, 1H), 2.15 (dd, J=12.2, 9.1 Hz, 1H), 1.71 (dddd, J=12.6, 3.8, 3.8, 3.8 Hz, 1H), 1.25-1.15 (m, 1H). MS = 118 (MH)+.

【 1 3 1 2 】

4 3 7 b) (±) - t r a n s - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジョールを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1 . 0 0 g、3 . 4 6 m m o l) および (±) - トランス - ピペリジン - 3 , 4 - ジョール (0 . 4 6 g、3 . 9 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の固体として単離した (0 . 7 0 0 g、5 2 %) 。融点 = 2 1 3 ~ 2 1 6 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.83 (s, 1H), 8.61 (dd, J=5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 5.00 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.11-4.03 (m, 4H), 4.00-3.90 (m, 1H), 3.59-3.47 (m, 2H), 3.44-3.37 (m, 1H), 3.16 (dd, J=13.1, 7.9 Hz, 1H), 2.07-1.99 (m, 1H), 1.54-1.44 (m, 1H). MS = 388, 390 (MH)+.

【 1 3 1 3 】

4 3 7 c) 所望の (±) - t r a n s - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジョールを、(±) - t r a n s - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジョール (1 0 0 . 0 m g、0 . 2 5 7 8 m m o l) およびアニリン (2 9 . 0 μ L、0 . 3 1 8 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 1 1 2 6 g、9 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.40-7.36 (m, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.00 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.94 (d, J=4.2 Hz, 1H), 4.10-4.04 (m, 4H), 3.98 (d, J=13.4 Hz, 1H), 3.55-3.46 (m, 1H), 3.40 (dddd, J=7.7, 7.7, 4.2, 4.2 Hz, 1H), 3.13 (dd, J=13.0, 7.7 Hz, 1H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.57-1.46 (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

【 1 3 1 4 】

実施例 4 3 8。4 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 2 - オン

4 3 8 a) 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [

10

20

30

40

50

3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-2-オンを、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-オール(1.0 g、3.5 mmol)およびピペラジン-2-オン(0.42 g、4.2 mmol)から[B016]と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の固体として単離した(1.12 g、87%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 8.89 (s, 1H), 8.63-8.60 (m, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 2H), 8.15 (s, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.95-3.90 (m, 2H), 3.43-3.39 (m, 2H). LC/MS = 371, 373 (MH)+.

【1315】

438b) 4-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-2-オンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-2-オン(100.0 mg、0.2697 mmol)およびアニリン(30.0 μL、0.329 mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.022 g、19%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.66 (br s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.40 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.34 (t, J=7.7 Hz, 2H), 7.00 (t, J=7.0 Hz, 1H), 4.23 (s, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 2H), 3.46-3.41 (m, 2H). MS = 428 (MH)+.

【1316】

実施例439。(2,3-ジフルオロ-フェニル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

(2,3-ジフルオロ-フェニル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100.0 mg、0.2188 mmol)および2,3-ジフルオロ-フェニルアミン(27.0 μL、0.266 mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した(0.125 g、84%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.24 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.33 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.07-8.03 (m, 1H), 7.78 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 1H), 7.06-6.98 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H). MS = 450 (MH)+.

【1317】

実施例440。(2,5-ジフルオロ-フェニル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

(2,5-ジフルオロ-フェニル)-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミンを、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(100.0 mg、0.2188 mmol)および2,5-ジフルオロ-フェニルアミン(27.0 μL、0.268 mmol)から実施例303cおよび実施例1501cと類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてピストリフルオロ酢酸塩として単離した(0.036 g、24%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.25 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.45-8.38 (m, 3H), 8.21 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.24 (m, 1H)

), 6.80-6.74 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H). MS = 450 (MH)+.

【 1 3 1 8 】

実施例 4 4 1. [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 , 4 , 6 - トリフルオロ - フェニル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 , 4 , 6 - トリフルオロ - フェニル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 2 , 4 , 6 - トリフルオロ - フェニルアミン (3 9 . 0 m g 、 0 . 2 6 5 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 9 2 g 、 6 0 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.93 (br s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.17 (dd, J=5.4, 0.5 Hz, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.68 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 4H). MS = 468 (MH)+.

【 1 3 1 9 】

実施例 4 4 2. ((R) - 4 - { 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペラジン - 2 - イル) - メタノール

((R) - 4 - { 2 - [2 - (2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペラジン - 2 - イル) - メタノールを、(R) - 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 2 - ヒドロキシメチル - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 0 5 4 m m o l) および 2 , 6 - ジフルオロ - フェニルアミン (3 2 . 0 m g 、 0 . 2 4 8 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 0 6 6 g 、 6 6 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.80 (s, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.15 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.77 (s, 1H), 7.64 (d, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.31-7.10 (m, 3H), 4.70 (t, J=5.5 Hz, 1H), 4.21-4.12 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.15-3.00 (m, 2H), 2.86-2.77 (m, 3H). MS = 480 (MH)+.

【 1 3 2 0 】

実施例 4 4 3. 3 - ヒドロキシメチル - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 4 - オール

4 4 3 a) 5 の水 (5 0 m L) 中の 4 - オキシ - ピペリジン - 3 - カルボン酸エチルエステル; 塩酸塩 (5 . 0 g 、 2 4 m m o l) および重炭酸ナトリウム (4 . 4 0 g 、 5 2 . 4 m m o l) の冷却した溶液に、クロロ蟻酸ベンジル (3 . 4 0 m L 、 2 3 . 8 m m o l) を滴下して加えた。混合物を室温で終夜攪拌した。飽和水性炭酸ナトリウム (1 0 m L) を加え、30分間攪拌した。反応混合物をジクロロメタン (3 × 3 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。粗物質をクロマトグラフィによってISCO装置 (シリカゲルカラム 1 2 0 g および 1 0 % 5 0 % 酢酸エチル : ヘキサン) を使用して精製した。4 - オキシ - ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル 3 - エチルエステルを透明な油として単離した (7 . 3 0 g 、 1 0 0 %) 。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, , ppm): 12.07 (s, 1H), 7.43-7.29 (m, 5H), 5.20-5.15 (m, 2H), 4.24 (q, J=7.2 Hz, 2H), 4.14 (br s, 2H), 3.65 (t, J=5.9 Hz, 2H), 2.39 (br

10

20

30

40

50

s, 2H), 1.31 (t, J=7.2 Hz, 3H). MS = 328 (M+Na)+.

【 1 3 2 1 】

4 4 3 b) 水素化ホウ素ナトリウム (4 . 5 g、 1 2 0 m m o l) を 1 時間 に わた っ て 0 . 5 g ず つ、メタノール (3 0 m L) 中 の 4 - オキソ - ピペリジン - 1 , 3 - ジカルボン酸 1 - ベンジルエステル 3 - エチルエステル (3 . 0 g、 9 . 8 m m o l) の 攪拌 した 溶液 に 室温 で 窒素 の 雰囲気 下 に 加 えた。ガス 発生 および 発熱 は 各 添加 中 に 認め られ な かった。ゆ っ くり 分割 して 添加 する こと に よ り、添加 中 に 2 5 未 満 の 反応 温度 を 維持 した。混合物 を 室温 で 1 時間 攪拌 し、次 い で 徐 々 に 温 め た。反応 物 を 4 時間 還 流 し、室温 に 冷却 し、終 夜 攪拌 した。水 : メタノール の 1 : 1 混合物 (1 0 0 m L) を 1 時間 に わた っ て 反応 物 へ 滴 下 して 加 えた。発熱 また は ガス 発生 は 認め られ な かった。混合物 を 4 時間 攪拌 した。メタノール を 減 圧 下 で 蒸 発 さ せ た。メタノール (5 0 m L) を 加 え、白色 の 懸濁液 を 加熱 し 3 0 分 間 還 流 した。メタノール を 減 圧 下 で 蒸 発 さ せ た。こ れ は 2 度 繰 り 返 した。混合物 を 白色 の 油 状 固体 に 蒸 発 さ せ た。固体 を ジクロロメタン (3 x 5 0 m L) を 用 い て 研 和 し、傾 瀉 した。合 わ せ た 有機 物 を 硫酸 マグネシウム で 乾燥 し、濾 過 し、蒸 発 さ せ た。4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル を 透明 な 油 と して 単 離 した (0 . 6 5 5 g、 2 5 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 7.41-7.28 (m, 5H), 5.13-5.00 (m, 2H), 4.70-4.56 (m, 1H), 4.50-4.39 (m, 1H), 4.09-3.60 (m, 3H), 3.47-2.58 (m, 4H), 1.80-1.20 (m, 3H). MS = 288 (M+Na)+.

【 1 3 2 2 】

4 4 3 c) 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オールを、4 - ヒドロキシ - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 1 - カルボン酸 ベンジルエステル (0 . 6 5 5 g、 2 . 4 7 m m o l) から 実施 例 4 3 6 b と 類似 した 方式 で 調 製 した。生成 物 を 粘性 の ある 油 と して 単 離 した (0 . 3 2 4 g、 1 0 0 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 4.60-3.18 (m, 7H), 3.3-2.78 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 1H), 2.43-2.10 (m, 1H), 1.74-1.18 (m, 3H).

【 1 3 2 3 】

4 4 3 d) 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オールを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (0 . 7 0 g、 2 . 4 m m o l) およ び 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール (0 . 3 2 4 g、 2 . 4 7 m m o l) から [B 0 1 6] と 類似 した 方式 で 調 製 した。調 製 した。生成 物 を 薄 黄色 の 発 泡 体 と して 単 離 した (0 . 3 4 2 g、 3 5 %)。

【 1 3 2 4 】

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.83 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.61-5.85 (m, 1H), 8.35 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.33-8.29 (m, 2H), 4.78-4.69 (m, 1H), 4.58-4.46 (m, 1H), 4.36-3.70 (m, 6H), 3.56-3.12 (m, 4H), 2.02-1.45 (m, 3H). MS = 402, 404 (MH)+.

【 1 3 2 5 】

4 4 3 e) 3 - ヒドロキシメチル - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オールを、1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - 3 - ヒドロキシメチル - ピペリジン - 4 - オール (1 0 0 . 0 m g、 0 . 2 4 8 8 m m o l) およ び アニリン (2 8 . 0 μ L、 0 . 3 0 7 m m o l) から 実施 例 3 0 3 c およ び 実施 例 1 5 0 1 c と 類似 した 方式 で 調 製 した。生成 物 を、黄色 の 発 泡 体 と して 鏡 像 異 性 体 の 混合物 と して の 遊 離 塩 基 と して 単 離 した (0 . 0 7 1 g、 6 2 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.31 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.80 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.34-8.29 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.75 (d, J=7.7 Hz, 2H), 7.68 (dd, J=5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.55-4.43 (m,

10

20

30

40

50

1H), 4.30-3.70 (m, 6H), 3.56-3.25 (m, 3H), 3.19-2.91 (m, 1H), 2.04-1.50 (m, 3H). MS = 459 (MH)+.

【 1 3 2 6 】

実施例 4 4 4。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェニル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェニル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 2 1 . 0 m g , 0 . 2 6 4 8 m m o l) および 2 , 3 , 6 - トリフルオロ - フェニルアミン (3 3 . 9 μ L , 0 . 3 2 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 5 5 g , 8 4 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.07 (s, 1H), 8.94-8.84 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.72 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.33 (ddd, J=9.7, 9.7, 9.7, 4.9 Hz, 1H), 7.21 (dddd, J=9.6, 4.7, 4.7, 2.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91-3.84 (m, 4H), 3.36-3.28 (m, 4H). MS = 468 (MH)+.

【 1 3 2 7 】

実施例 4 4 5。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 2 4 . 0 m g , 0 . 2 7 1 4 m m o l) および 2 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンアミン (4 0 . 0 μ L , 0 . 3 1 8 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビストリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 3 4 g , 6 9 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.00-8.85 (m, 4H), 8.42 (d, J=2.3 Hz, 1H), 8.19 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.80-7.66 (m, 4H), 7.44-7.37 (m, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.90-3.84 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 4H). MS = 482 (MH)+.

【 1 3 2 8 】

実施例 4 4 6。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 - トリフルオロメチル - フェニル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 4 0 . 0 m g , 0 . 3 0 6 4 m m o l) および 3 - (トリフルオロメチル) - ベンゼンアミン (4 6 . 2 μ L , 0 . 3 7 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 1 7 9 g , 9 8 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.76 (s, 1H), 8.93-8.83 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.92 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.78 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.52 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.23 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H). MS = 482 (MH)+.

【 1 3 2 9 】

10

20

30

40

50

実施例 4 4 7。 (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

(6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g , 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミン (3 0 . 0 m g , 0 . 2 6 8 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 0 0 3 g , 2 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.15 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.40 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 7.88-7.81 (m, 2H), 7.75 (dd, J=8.1, 2.6 Hz, 1H), 6.59 (dd, J=7.7, 2.3 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.71-3.66 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 4H) . MS = 433 (MH)+.

【 1 3 3 0 】

実施例 4 4 8。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イル) - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 2 4 . 0 m g , 0 . 2 7 1 4 m m o l) および 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミン (4 0 . 0 m g , 0 . 3 2 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 0 9 8 g , 8 0 %) 。融点 = 1 8 9 ~ 1 9 1 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.79 (s, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.37 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 7.79 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.58 (t, J=7.9 Hz, 1H), 7.16 (d, J=7.8 Hz, 1H), 6.30 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.67-3.62 (m, 4H), 2.89-2.84 (m, 4H) . MS = 445 (MH)+.

【 1 3 3 1 】

実施例 4 4 9。 [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イル) - アミンを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g , 0 . 2 1 8 8 m m o l) および 6 - トリフルオロメチル - ピリジン - 2 - イルアミン (4 3 . 0 m g , 0 . 2 6 5 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 0 0 5 g , 5 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.34 (s, 1H), 8.80-8.78 (m, 2H), 8.42 (d, J=4.7 Hz, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.89 (dd, J=5.1, 1.3 Hz, 1H), 7.36 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.68-3.63 (m, 4H), 2.90-2.85 (m, 4H) . MS = 483 (MH)+.

【 1 3 3 2 】

実施例 4 5 0。 (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 -

10

20

30

40

50

イル] - アミン

(2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (124.0 mg, 0.2714 mmol) および 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルアミン (40.0 mg, 0.357 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビストリフルオロ酢酸塩として単離した (0.156 g, 86%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.26 (s, 1H), 8.91 (br s, 3H), 8.86 (ddd, J=10.0, 8.0, 1.7 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (dd, J=5.5 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.77 (ddd, J=4.6, 1.5, 1.5 Hz, 1H), 7.32 (ddd, J=7.9, 4.8, 0.9 Hz, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.93-3.87 (m, 4H), 3.36-3.30 (m, 4H). MS = 433 (MH)+.

10

【1333】

実施例 451。(2 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

(2 - フルオロ - 3 - メチル - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (111.0 mg, 0.2429 mmol) および 2 - フルオロ - 3 - メチル - フェニルアミン (36.0 mg, 0.288 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリストリフルオロ酢酸塩として単離した (0.146 g, 76%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.04 (br s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.98 (t, J=7.8 Hz, 1H), 7.73 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.05 (t, J=7.8 Hz, 1H), 6.93 (t, J=7.2 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 4H), 2.28 (d, J=1.8 Hz, 3H). MS = 446 (MH)+.

30

【1334】

実施例 452。(2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

(2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (102.0 mg, 0.2232 mmol) および 2 - フルオロ - 3 - トリフルオロメチル - フェニルアミン (48.0 mg, 0.268 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビストリフルオロ酢酸塩として単離した (0.050 g, 30%)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.32 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.63 (ddd, J=7.8, 7.8, 2.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.81 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.39-7.30 (m, 2H), 4.11 (s, 3H), 3.92-3.86 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H). MS = 500 (MH)+.

【1335】

実施例 453。(2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル

50

] - アミン

(2, 4 - ジフルオロ - フェニル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100.0 mg、0.2188 mmol) および 2, 4 - ジフルオロ - フェニルアミン (27.0 μL、0.265 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.059 g、39%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.42 (s, 1H), 8.27 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.10 (ddd, J=9.3, 9.3, 6.3 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.72 (dd, J=5.4, 1.3 Hz, 1H), 7.31 (ddd, J=11.5, 9.0, 2.9 Hz, 1H), 7.11 - 7.04 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.90-3.85 (m, 4H), 3.35-3.29 (m, 4H). MS = 450 (MH)+.

10

【1336】

実施例 454。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2, 3, 4 - トリフルオロ - フェニル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2, 3, 4 - トリフルオロ - フェニル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100.0 mg、0.2188 mmol) および 2, 3, 4 - トリフルオロ - フェニルアミン (28.0 μL、0.265 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビストリフルオロ酢酸塩として単離した (0.104 g、68%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.21 (s, 1H), 8.95-8.85 (m, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.99-7.91 (m, 1H), 7.77 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.33-7.24 (m, 1H), 4.10 (s, 1H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H). MS = 468 (MH)+.

30

実施例 455。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2, 4, 5 - トリフルオロ - フェニル) - アミン

[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2, 4, 5 - トリフルオロ - フェニル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100.0 mg、0.2188 mmol) および 2, 4, 5 - トリフルオロ - フェニルアミン (39.0 mg、0.265 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてビストリフルオロ酢酸塩として単離した (0.027 g、17%)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.21 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.54 (ddd, J=13.6, 8.5, 8.5 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.79 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (ddd, J=10.9, 10.9, 7.7 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.91-3.86 (m, 4H), 3.36-3.29 (m, 4H). MS = 468 (MH)+.

【1337】

実施例 456。(3S, 4S) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 3, 4 - ジオールまたは (3R, 4R) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 3

50

, 4 - ジオール

(3S, 4S) - or (3R, 4R) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオールを、(±) - trans - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオール (67.52 mg) から Chiralcel OJ - H (10 × 250 mm) カラムを使用する超臨界流体キラルクロマトグラフィによって 30% MeOH (0.1% ジエチルアミン調節剤を含む) : 70% CO₂ 溶離液を 150 μL の 4 回注入で 6.0 mL / 分、T = 35、P = 120 パール、UV = 220 nm で使用して調製した。生成物を最初のピークとして黄色の固体として単離した (0.0166 g、2.4%)。純度 : >99% ee、純度 100%。RT : 8.6 分

10

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.01-4.98 (m, 1H), 4.94 (d, J=4.1 Hz, 1H), 4.11-3.94 (m, 5H), 3.55-3.38 (m, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

【1338】

実施例 457。(3R, 4R) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオールまたは (3S, 4S) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオール

20

(3R, 4R) - または (3S, 4S) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオールを、(±) - trans - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3, 4 - ジオール (67.52 mg) から Chiralcel OJ - H (10 × 250 mm) カラムを使用する超臨界流体キラルクロマトグラフィによって 30% MeOH (0.1% ジエチルアミン調整剤を含む) : 70% CO₂ 溶離液を 150 μL の 4 回注入で 6.0 mL / 分、T = 35、P = 120 パール、UV = 220 nm で使用して調製した。生成物を第 2 のピークとして黄色の固体として単離した (0.0209 g、3.1%)。純度 : >97.6% ee、純度 98%。RT : 12.98 分

30

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.32 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.4, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.02-4.98 (m, 2H), 4.11-3.93 (m, 5H), 3.55-3.37 (m, 3H), 3.16-3.10 (m, 1H), 2.08-2.00 (m, 1H), 1.57-1.47 (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

【1339】

実施例 458。3 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロピオンアミド

40

458a) 3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロピオンアミドを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1.00 g、3.46 mmol) および 3 - アミノ - プロピオンアミド; 塩酸塩 (0.52 g、4.2 mmol) から [B016] と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の固体として単離した (0.303 g、2.4%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 8.93 (t, J=5.5 Hz, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.61-8.58 (m, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.34-8.32 (m, 2H), 7.50 (br s, 1H), 7.00 (br s, 1H), 4.11 (s, 3H), 3.94-3.87 (m, 2H), 2.57-2.52 (m, 2H). MS = 359, 361 (MH)+.

【1340】

50

458b) 3 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロピオンアミドを、3 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ] - プロピオンアミド (100.0 mg、0.2787 mmol) およびアニリン (30.0 μ L、0.329 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0.043 g、28%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.55 (br s, 1H), 8.88 (t, J=5.4 Hz, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.74-7.69 (m, 3H), 7.50 (s, 1H), 7.33 (t, J=7.9 Hz, 2H), 7.04-6.95 (m, 2H), 4.12 (s, 3H), 3.95-3.89 (m, 2H), 2.58-2.53 (m, 2H). MS = 416 (MH)+.

10

【 1 3 4 1 】

実施例 459。[4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル - アミン

459a) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1.0 g、3.5 mmol) およびピペリジン (0.41 mL、4.2 mmol) から [B016] と類似した方式で調製した。生成物を黄色 ~ オレンジ色の固体として単離した (0.61 g、49%)。

20

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.83 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31-8.28 (m, 2H), 4.08 (s, 3H), 3.71-3.65 (m, 4H), 1.75-1.65 (m, 6H). MS = 356, 358 (MH)+.

【 1 3 4 2 】

459b) [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル - アミンを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - 4 - ピペリジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (100.0 mg、0.2810 mmol) およびアニリン (31.0 μ L、0.340 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として単離した (0.075 g、64%)。融点 = 221 ~ 223

30

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.31 (s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.30 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.66 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.08 (s, 3H), 3.70-3.65 (m, 4H), 1.75-1.67 (m, 6H). MS = 413 (MH)+.

【 1 3 4 3 】

実施例 460。{ 4 - [4 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - フェニル - アミン

460a) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンを、2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1.0 g、3.5 mmol) および 4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン ; 塩酸塩 (0.66 g、4.2 mmol) から [B016] と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の固体として単離した (0.806 g、59%)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.90 (s, 1H), 8.61 (dd, J=4.9, 0.8 Hz, 1H), 8.41 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.84-3.79 (m, 4H), 2.26-2.14 (m, 4H). MS = 392, 394 (MH)+.

【 1 3 4 4 】

460b) { 4 - [4 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキ

50

シ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル } - ピリジン - 2 - イル } - フェニル - アミンを、 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - (4 , 4 - ジフルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 5 5 2 m m o l) およびアニリン (2 8 . 0 μ L 、 0 . 3 0 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 0 2 7 g 、 2 3 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.32 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.32 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.68 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.82-3.78 (m, 4H), 2.27-2.15 (m, 4H) . MS = 449 (MH)+.

10

【 1 3 4 5 】

実施例 4 6 1 。 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボニトリル 4 6 1 a) 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボニトリルを、 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1 . 0 g 、 3 . 5 m m o l) およびピペリジン - 4 - カルボニトリル (0 . 4 6 g 、 4 . 2 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の固体として単離した (0 . 8 0 g 、 6 1 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.87 (s, 1H), 8.61 (dd, J=5.0, 0.7 Hz, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.34-8.31 (m, 2H), 4.10 (s, 3H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.57-3.49 (m, 2H), 3.25-3.17 (m, 1H), 2.14-2.05 (m, 2H), 1.96-1.86 (m, 2H) . MS = 381, 383 (MH)+.

20

【 1 3 4 6 】

4 6 1 b) 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボニトリルを、 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - カルボニトリル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 6 2 6 m m o l) およびアニリン (2 9 . 0 μ L 、 0 . 3 1 8 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 0 9 0 g 、 7 7 %) 。融点 = 2 4 2 ~ 2 4 4

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.32 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.31-7.26 (m, 2H), 6.93-6.88 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.96-3.88 (m, 2H), 3.56-3.48 (m, 2H), 3.26-3.19 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 2H), 1.98-1.88 (m, 2H) . MS = 438 (MH)+.

30

【 1 3 4 7 】

実施例 4 6 2 。 { 4 - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - フェニル - アミン

40

4 6 2 a) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンを、 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (1 . 0 g 、 3 . 5 m m o l) および 4 - フルオロ - ピペリジン ; 塩酸塩 (0 . 5 8 g 、 4 . 2 m m o l) から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の固体として単離した (0 . 6 1 g 、 4 7 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.87 (s, 1H), 8.61 (dd, J=4.9, 0.7 Hz, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.33-8.30 (m, 2H), 5.08-4.90 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.83-3.68 (m, 4H), 2.16-2.00 (m, 2H), 1.97-1.85 (m, 2H) . MS = 374, 376 (MH)+.

【 1 3 4 8 】

50

462b) { 4 - [4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イル } - フェニル - アミンを、 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 4 - (4 - フルオロ - ピペリジン - 1 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (100.0 mg、 0.2675 mmol) およびアニリン (30.0 μ L、 0.329 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として単離した (0.057 g、 49%)。融点 = 202 ~ 205

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.32 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 5.10-4.90 (m, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.84-3.67 (m, 4H), 2.17-2.02 (m, 2H), 1.98-1.85 (m, 2H). MS = 431 (MH)+.

【 1349 】

実施例 463。(3R, 4S) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオールまたは (3S , 4R) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオール

(3R、4S) - または (3S , 4R) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオールを、 (±) - c i s - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオールから Chiralpak AD - H (10 x 250 mm) カラムを使用する超臨界流体キラルクロマトグラフィによって 40% MeOH (0.1% ジエチルアミン調整剤を含む) : 60% CO₂ 溶離液を 400 μ L の 2 回注入で 6.0 mL / 分、 T = 35、 P = 120 バール、 UV = 220 nm で使用して調製した。生成物を最初のピークとして黄色の固体として単離した (0.0254 g、 38%)。純度 : >99% ee、純度 100%。RT : 9.4 分

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.73 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 4.00-3.88 (m, 1H), 3.84-3.72 (m, 2H), 3.65-3.52 (m, 3H), 1.97-1.88 (m, 1H), 1.75-1.68 (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

【 1350 】

実施例 464。(3S, 4R) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオールまたは (3R , 4S) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオール

(3S , 4R) - または (3R , 4S) - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオールを、 (±) - c i s - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 3 , 4 - ジオールから Chiralpak AD - H (10 x 250 mm) カラムを使用する超臨界流体キラルクロマトグラフィによって 40% MeOH (0.1% ジエチルアミン調整剤を含む) : 60% CO₂ 溶離液を 400 μ L の 2 回注入で 6.0 mL / 分、 T = 35、 P = 120 バール、 UV = 220 nm で使用して調製した。生成物を黄色の固体として第 2 のピークとして単離した (0.0255 g、 38%)。純度 : >99% ee、純度 100%。RT : 8.6 分

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.32 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m,

10

20

30

40

50

2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.64 (br s, 2H), 4.07 (s, 3H), 3.99-3.73 (m, 3H), 3.65-3.54 (m, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.76-1.66 (m, 1H). MS = 445 (MH)+.

【 1 3 5 1 】

実施例 4 6 5。{(R)-1-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノール

4 6 5 a {(R)-1-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノールを、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(0.50g、1.7mmol)および(R)-3-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.42g、2.1mmol)[添加前に1:1トリフルオロ酢酸:塩化メチレンを用いて脱保護した]から[B016]と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として単離した(0.186g、28%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 8.78 (s, 1H), 8.59 (dd, J=5.0, 0.6 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90-3.37 (m, 6H), 2.37 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.68 (br s, 1H). MS = 372, 374 (MH)+.

【 1 3 5 2 】

4 6 5 b) {(R)-1-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノールを、{(R)-1-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノール(186.0mg、0.5002mmol)およびアニリン(55.0μL、0.604mmol)から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として単離した(0.091g、42%)。融点 = 208 ~ 209

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 9.31 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.68 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.91-6.86 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.88-3.35 (m, 6H), 2.37 (br s, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.70 (br s, 1H). MS = 429 (MH)+.

【 1 3 5 3 】

実施例 4 6 6。{(S)-1-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノール

4 6 6 a) 所望の{(S)-1-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノールを、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(0.50g、1.7mmol)および(S)-3-ヒドロキシメチル-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.42g、2.1mmol)[添加前に1:1トリフルオロ酢酸:塩化メチレンを用いて脱保護した]から[B016]と類似した方式で調製した。生成物を黄色の樹脂として単離した(0.185g、29%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, ppm): 8.78 (s, 1H), 8.59 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.32-8.29 (m, 2H), 4.72 (br s, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.90-3.35 (m, 6H), 2.42 (br s, 1H), 1.99 (br s, 1H), 1.70 (br s, 1H). MS= 372, 374 (MH)+.

【 1 3 5 4 】

4 6 6 b) {(S)-1-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノールを、{(S)-1-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピロリジン-3-イル}-メタノール

(185.0 mg、0.4976 mmol) およびアニリン (55.0 μ L、0.604 mmol) から実施例 303c および実施例 1501c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として遊離塩基として単離した (0.093 g、43%)。融点 = 210 ~ 211

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.31 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.78-7.74 (m, 2H), 7.68 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92-6.86 (m, 1H), 4.73 (br s, 1H), 4.07 (s, 1H), 3.88-3.35 (m, 6H), 2.37 (br s, 1H), 2.00 (br s, 1H), 1.71 (br s, 1H). MS = 429 (MH)+.

【1355】

実施例 467。(meso)-cis-1-[5-メトキシ-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-アゼパン-4,5-ジオール

467a) ブタ-3-エニルアミン (0.58 g、8.1 mmol) およびテトラヒドロフラン (50 mL) を含有する、攪拌子および還流凝縮器を装備した丸底フラスコに 4-プロモブタ-1-エン (1.0 g、7.4 mmol) を加え、混合物を 60 で 18 時間加熱した。混合物を室温に冷却した。トリエチルアミン (1.1 mL、8.1 mmol)、続いて二炭酸ジ-tert-ブチル (1.8 g、8.1 mmol) を加えた。その懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。懸濁液をケイソウ土の詰め物に通して濾過し、濾液を黄色懸濁液に蒸発させた。残留物にメタノール (40 mL)、続いて 1 N 水性水酸化ナトリウム (5 mL) を加えた。混合物を 1 時間攪拌した。得られた懸濁液をケイソウ土の詰め物に通して濾過した。濾液を蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィによって ISCO 装置 (シリカゲルカラム 24 g、0% 5% 酢酸エチル:ヘキサン) を使用して精製した。ジ-ブタ-3-エニル-カルバミン酸 tert-ブチルエステルを透明な油として単離した (0.304 g、18%)。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, , ppm): 5.83-5.70 (m, 2H), 5.10-4.99 (m, 4H), 3.23 (br s, 4H), 2.31-2.24 (m, 4H), 1.46 (s, 9H). MS = 248 (M+Na)+.

【1356】

467b) 窒素雰囲気下の乾燥したトルエン (30 mL) 中のジ-ブタ-3-エニル-カルバミン酸 tert-ブチルエステル (0.30 g、1.3 mmol) の溶液に、(1,3-ビス-(2,4,6-トリメチルフェニル)-2-イミダゾリジニリデン)ジクロロ(o-イソプロポキシフェニルメチレン)ルテニウム (45.0 mg、0.0717 mmol) を加えた。混合物を 5 時間 50 で加熱した。混合物を室温に冷却し、終夜攪拌した。揮発分を蒸発させた。残留物をヘキサン (30 mL) を用いて研和し、その懸濁液をケイソウ土の詰め物に通して濾過した。濾液を蒸発させた。残留物を、クロマトグラフィによって ISCO 装置 (シリカゲルカラム 24 g、0% 5% 酢酸エチル:ヘキサンを用いて) を使用して精製した。2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを透明な油として単離した。(0.166 g、63%)。

¹HNMR (400 MHz, CDCl₃, , ppm): 5.79-5.66 (m, 2H), 3.50-3.38 (m, 4H), 2.28 (br s, 4H), 1.47 (s, 9H). MS = 220 (M+Na)+.

【1357】

467c) (meso)-cis-4,5-ジヒドロキシ-アゼパン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステルを、2,3,6,7-テトラヒドロ-アゼピン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (0.166 g、0.841 mmol) から実施例 436a と類似した方式で調製した。生成物をオフホワイト色の固体として単離した (0.151 g、77%)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 4.48 (d, J=4.3 Hz, 2H), 3.67-3.60 (m, 2H), 3.45-3.32 (m, 2H), 3.19-3.05 (m, 2H), 1.84-1.73 (m, 2H), 1.64-1.52 (m, 2H), 1.38 (s, 9H). MS = 254 (M+Na)+.

【1358】

467d) (meso)-cis-1-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-

10

20

30

40

50

5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アゼパン - 4 , 5 - ジオールを、 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (0 . 2 0 g、 0 . 6 9 m m o l)、および (m e s o) - c i s - 4 , 5 - D i h y d r o x y - アゼパン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (0 . 1 5 g、 0 . 6 5 m m o l) [添加前に 1 : 1 トリフルオロ酢酸 : 塩化メチレンを用いて脱保護した] から [B 0 1 6] と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の樹脂として単離した (0 . 1 1 5 g、 4 4 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.77 (s, 1H), 8.59 (dd, J=4.8, 1.0 Hz, 1H), 8.32-8.28 (m, 3H), 4.45-4.42 (m, 2H), 4.04 (s, 3H), 3.88-3.60 (m, 6H), 2.10-2.00 (m, 2H), 1.86-1.77 (m, 2H) . MS = 402, 404 (MH)+.

10

【 1 3 5 9 】

4 6 7 e) (m e s o) - c i s - 1 - [5 - メトキシ - 2 - (2 - フェニルアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アゼパン - 4 , 5 - ジオールを、 (m e s o) - c i s - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - アゼパン - 4 , 5 - ジオール (1 1 5 . 0 m g、 0 . 2 8 6 2 m m o l) およびアニリン (3 3 . 0 μ L、 0 . 3 6 2 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 0 3 3 g、 2 5 %)。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.29 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.29 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.77-7.74 (m, 2H), 7.67 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.30-7.25 (m, 2H), 6.92-6.87 (m, 1H), 4.45 (d, J=4.2 Hz, 2H), 4.05 (s, 3H), 3.87-3.60 (m, 6H), 2.12-2.02 (m, 2H), 1.87-1.78 (m, 2H) . MS = 459 (MH)+.

20

【 1 3 6 0 】

実施例 4 6 8 . 1 - { 2 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - オール

1 - { 2 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - オールを、 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オール (9 0 . 0 m g、 0 . 2 4 2 m m o l) および 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミン (3 3 . 0 m g、 0 . 2 9 4 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 0 4 8 g、 3 5 %)。

30

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.43 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.69-7.65 (m, 1H), 6.65 (dd, J=7.9, 2.2 Hz, 1H), 4.11-4.01 (m, 5H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.51-3.42 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.64-1.54 (m, 2H) . MS = 448 (MH)+.

【 1 3 6 1 】

実施例 4 6 9 . 1 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - オール

1 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペリジン - 4 - オールを、 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オール (9 0 . 0 m g、 0 . 2 4 2 m m o l) および 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミン (3 6 . 0 m g、 0 . 2 9 0 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 0 3 1 g、 2 7 %)。

40

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.45 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.90 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.69 (t, J=7.9 H

50

z, 1H), 7.05 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.10-3.98 (m, 8H), 3.87-3.80 (m, 1H), 3.48-3.39 (m, 2H), 1.97-1.89 (m, 2H), 1.63-1.53 (m, 2H). MS = 460 (MH)+.

【 1 3 6 2 】

実施例 470。((S) - 1 - { 2 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - メタノール

((S) - 1 - { 2 - [2 - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - メタノールを、 { (S) - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (90 . 0 m g 、 0 . 242 m m o l) および 6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イルアミン (40 . 0 m g 、 0 . 357 m m o l) から実施例 303 c および実施例 1501 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 026 g 、 19 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.43 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.92-7.85 (m, 2H), 7.68 (d, J=7.9 Hz, 1H), 6.65 (d, J=8.0 Hz, 1H), 4.09 (s, 3H), 3.92-3.40 (m, 6H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.08-1.98 (m, 1H), 1.80-1.65 (m, 1H). MS = 448 (MH)+.

【 1 3 6 3 】

実施例 471。((S) - 1 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - メタノール

((S) - 1 - { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピロリジン - 3 - イル) - メタノールを、 { (S) - 1 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピロリジン - 3 - イル } - メタノール (90 . 0 m g 、 0 . 242 m m o l) および 6 - メトキシ - ピリジン - 2 - イルアミン (45 . 0 m g 、 0 . 362 m m o l) から実施例 303 c および実施例 1501 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 044 g 、 31 %) 。

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 10.44 (br s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.36 (s, 1H), 7.91 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.68 (t, J=8.2 Hz, 1H), 7.03 (d, J=8.0 Hz, 1H), 6.44 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.08 (s, 3H), 4.04 (s, 3H), 3.90-3.35 (m, 6H), 2.45-2.30 (m, 1H), 2.05-1.95 (m, 1H), 1.77-1.64 (m, 1H). MS = 460 (MH)+.

【 1 3 6 4 】

実施例 473。2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミド

2 - (4 - シアノ - フェニル) - N - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アセトアミドを、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 . 0 m g 、 0 . 2141 m m o l) および 2 - (4 - シアノ - フェニル) - アセトアミド (50 . 0 m g 、 0 . 312 m m o l) から実施例 303 c および実施例 1501 c と類似した方式で調製した。生成物を黄褐色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 094 g 、 89 %) 。融点 = 200 ~ 203

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.05 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.49 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.84-7.81 (m, 2H), 7.6

0-7.57 (m, 2H), 3.91 (s, 2H), 3.85-3.45 (m, 4H), 2.83 (m, 4H), 2.63-2.55 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H). LC/MS = 491 (MH)+.

【 1 3 6 5 】

実施例 4 7 4。[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミン

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 4 1 m m o l) および 2 - メチル - 4 - モルホリン - 4 - イル - フェニルアミン (6 1 . 0 m g 、 0 . 3 1 7 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色 ~ 褐色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 0 8 5 g 、 7 5 %) 。融点 = 2 1 4 ~ 2 2 0

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.93 (s, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.52 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.28 (d, J=8.6 Hz, 1H), 6.86 (d, J=2.7 Hz, 1H), 6.79 (dd, J=8.6, 2.8 Hz, 1H), 3.80-3.50 (m, 8H), 3.10-3.06 (m, 4H), 2.81 (br s, 4H), 2.64-2.56 (m, 1H), 2.19 (s, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H). LC/MS = 523 (MH)+.

【 1 3 6 6 】

実施例 4 7 5。[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミン

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 7 . 0 m g 、 0 . 2 2 9 1 m m o l) および 6 - モルホリン - 4 - イル - ピリジン - 3 - イルアミン (5 7 . 0 m g 、 0 . 3 1 8 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を黄色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 1 0 3 g 、 8 7 %) 。融点 = 2 1 7 ~ 2 1 9

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.08 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.45 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.24 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (dd, J=9.1, 2.7 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.62 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 6.85 (d, J=9.1 Hz, 1H), 3.90-3.50 (m, 8H), 3.37-3.34 (m, 4H), 2.86 (br s, 4H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H). LC/MS = 510 (MH)+.

【 1 3 6 7 】

実施例 4 7 6。[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミン

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - ピリジン - 3 - イル - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 4 1 m m o l) および 3 - アミノピリジン (3 0 . 0 m g 、 0 . 3 1 9 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を淡黄色の固体として遊離塩基として単離した (0 . 0 6 7 g 、 7 4 %) 。融点 = 2 2 6 ~ 2 2 8

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 9.55 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (d, J=2.5 H

z, 1H), 8.35 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.32-8.28 (m, 1H), 8.12-8.09 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.75 (dd, J=5.3, 1.2 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=8.4, 4.7 Hz, 1H), 3.96-3.46 (m, 4H), 2.87 (br s, 4H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H). LC/MS = 425.0 (MH)+.

【 1 3 6 8 】

実施例 4 7 7. (2 - クロロ - フェニル) - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

(2 - クロロ - フェニル) - [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 4 1 m m o l) および o - クロロアニリン (5 2 . 0 u L 、 0 . 3 1 5 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物をオレンジ色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 0 8 6 g 、 8 8 %) 。

10

【 1 3 6 9 】

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.97 (s, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.26 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.04-8.00 (m, 2H), 7.72 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.48 (dd, J=8.0, 1.5 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 1H), 7.09-7.04 (m, 1H), 3.96-3.46 (m, 4H), 2.86 (br s, 4H), 2.65-2.57 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.05-1.00 (m, 2H). LC/MS = 458.0 (MH)+.

20

【 1 3 7 0 】

実施例 4 7 8. [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - アミン

[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (4 - メチル - ピリジン - 3 - イル) - アミンを、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 2 1 4 1 m m o l) および 4 - メチル - ピリジン - 3 - イルアミン (3 4 . 0 m g 、 0 . 3 1 4 m m o l) から実施例 3 0 3 c および実施例 1 5 0 1 c と類似した方式で調製した。生成物を薄黄色の発泡体として遊離塩基として単離した (0 . 0 7 0 g 、 7 4 %) 。

30

¹HNMR (400 MHz, d6-DMSO, , ppm): 8.98 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.22 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.16 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.87 (s, 1H), 7.67 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.25 (d, J=4.9 Hz, 1H), 3.95-3.45 (m, 4H), 2.93 (br s, 4H), 2.65-2.59 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.06-1.01 (m, 2H). LC/MS = 439.2 (MH)+.

【 1 3 7 1 】

40

実施例 4 8 1. [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル - アミン

4 8 1 a) 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル (1 . 9 g 、 6 . 9 m m o l) 、 シクロプロピルトリフルオロボラート (1 . 1 8 g 、 7 . 9 7 m m o l) 、 酢酸パラジウム (8 1 . 3 m g 、 0 . 3 6 m m o l) 、 ブチル - ジトリシクロ [3 . 3 . 1 . 1 (3 , 7)] デカン - 1 - イル - ホスファン (1 9 4 . 8 m g 、 0 . 5 4 m m o l) 、 および炭酸セシウム (7 g 、 2 1 . 7 m m o l) を、トルエン (3 5 m L) / 水 (4 m L) 中、85 で終夜窒素下で加熱した。冷却し、エーテルと水間で分配した。有機抽出物を乾燥 (M g S O ₄) し、濾過し、溶媒を蒸発させ；生成物をフラッシュクロマトグラフィによって単離した (I S C O 、 シリカゲル、 E t O A c / ヘキサン

50

0 ~ 10 % ; 第2の画分が生成物である。) : 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 *tert* - ブチルエステル (50 % の収率)。

【1372】

481b) 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 *tert* - ブチルエステル (700.0 mg, 2.95 mmol) を、25 で塩化メチレン (5 mL) 中のトリフルオロ酢酸 (2.0 mL, 26.0 mmol) を用いて終夜処理した。溶媒を蒸発させ、粗残留物を高真空で乾燥し、次いでこれをさらに精製することなく使用した。3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 ; トリフルオロ酢酸を含む化合物 (定量的)。

【1373】

481c) 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 ; トリフルオロ酢酸 (995 mg, 3.37 mmol) および 2 - クロロ - イソニコチンアミジン ; 塩酸塩 (1.3 g, 6.7 mmol) を含む化合物を、N, N - ジメチルホルムアミド (14 mL) 中の N, N, N', N' - テトラメチル - O - (7 - アザベンゾトリアゾール - 1 - イル) ウロニウムヘキサフルオロホスファート (1.35 g, 3.54 mmol) および N, N - ジイソプロピルエチルアミン (3.5 mL, 20.2 mmol) を用いて室温で終夜処理した。反応混合物を DCM と水間で分配し、有機層を水でよく洗浄し、乾燥 (MgSO₄) し、沈殿物が形成したら溶媒を蒸発させた。エーテルからの研和し、続いて濾過して N - [(2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミノ - メチル] - 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチンアミドを得、これをさらに精製することなく次の工程に使用した。

【1374】

481d) N - [(2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミノ - メチル] - 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチンアミド (工程 c からの生成物) および炭酸セシウム (1.4 g, 4.2 mmol) を N, N - ジメチルアセトアミド (17 mL) 中で混合した。反応物を 20 分間 300 ワット、120 でマイクロ波にかけた。反応混合物を氷/水を用いて希釈し、0 で pH 5 に AcOH を用いて中和し、沈殿物を濾過によって収集し、水で洗浄し、乾燥した : 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (2 工程で 33 % の収率)

【1375】

481e) N, N - ジメチルホルムアミド (10 mL, 100 mmol) 中の 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3H - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (0.85 g, 2.8 mmol)、トリエチルアミン (1.3 mL, 9.3 mmol) および 4 - ジメチルアミノピリジン (43.0 mg, 0.352 mmol) の懸濁液を、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (0.98 g, 3.2 mmol) を用いて処理し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。1 - ピペラジンカルボン酸 *tert* - ブチル (0.65 g, 3.5 mmol) を加え、混合物を室温で終夜攪拌した。水 (40 mL) を加え、混合物を 1 時間激しく攪拌した。懸濁液を濾過し、水を用いてすすぎ乾燥した。固体を DCM に溶解し、溶液を乾燥 (MgSO₄) し、濾過し、溶媒を真空下に蒸発させた。生成物をフラッシュクロマトグラフィによって単離した (Isco、シリカゲル、20 % 100 % 酢酸エチル/ヘキサン) : 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル、黄褐色の固体 (1.03 g)。

【1376】

481f) 反応管に、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (200 mg, 0.428 mmol)、アニリン (43.9 μL, 0.482 mmol)、酢酸パラジウム (16 mg, 0.07 mmol)、9, 9 - ジ

10

20

30

40

50

メチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (3 8 . 8 m g 、 0 . 0 6 7 m m o l) 、 および 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) 中の炭酸セシウム (3 6 6 m g 、 1 . 1 2 5 m m o l) を装入した。管を排気し、窒素を用いて 3 回逆充填し、次いで、アルゴンを用いて洗い、蓋をし、3 時間 1 0 0 ° で加熱した。反応混合物を室温に冷却し、エーテルと水間で分配した。有機抽出物を乾燥 (M g S O ₄) し、次いで、溶媒を蒸減圧下で発させた。生成物をさらに精製することなく次の工程に使用した。工程 1 で得られた粗生成物を、室温で塩化メチレン (5 . 9 2 m L) 中のトリフルオロ酢酸 (1 . 4 8 m L 、 1 9 . 2 m m o l) を用いて処理した反応が完了するまで (h p l c によって) ; およそ 1 時間。揮発性を減圧下で蒸発させ、逆相クロマトグラフィ (G i l s o n) 、続いて陽イオン交換カラム (P h e n o m e n e x からの S t r a t a) での中和、濾過、および、
10
メタノール性アンモニアを用いる放出によって生成物を単離した : [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - フェニル - アミン (1 3 3 m g 、 2 工程で 7 3 % の収率) ; 鮮黄色の固体 ; 融点 : 2 2 1 ~ 2 2 6 C ;

¹H-NMR (C D C l ₃) : 9.11 (s , 1H) , 8.36 (d , J = 5.2 Hz , 1H) , 8.04 (s , 1H) , 8.00 (s , 1H) , 7.80 (dd , J = 5.2 ; 1.3 Hz , 1H) , 7.45 (d , J = 8.3 Hz , 2H) , 7.37 (dd , J = 8.4 ; 8.4 Hz , 2H) , 7.07 (t , J = 8.4 Hz , 1H) , 6.68 (br s , 1H) , 3.75 (br s , 4H) , 3 . 01 (m , 4H) , 269 (m , 1H) , 1.59 (water and exchcangeable NH) , 1.26 (m , 2H) , 1.00 (m , 2H) ; LC/MS (ESI+) : 424.17 (M+H) .

【 1 3 7 7 】

実施例 4 8 2 。 2 - { 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (4 - ヒドロキシ - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

この生成物は、実施例 4 8 1 e 、 f と同様の処置に従って 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オンから調製した : 白色の固体 ;

¹H NMR (dmsO-d₆) : 10.40 (s , 1H) , 8.98 (s , 1H) , 8.64 (br s , 1H) , 8.49 (dd , J = 6.0 ; 0.4 Hz , 1H) , 8.45 (d , J = 5.2 Hz , 1H) , 8.37 (br s , 1H) , 8.10 (s , 1H) , 7 . 88 (dd , J = 5.2 ; 1.4 Hz , 1H) , 7.30 (dd , J = 6.0 ; 1.4 Hz , 1H) , 7.81 (br s , 1H) , 4 . 11 (m , 2H) , 3.80 (br s , 1H) , 3.50 (br s , 2H) , 2.60 (br s , 1H) , 1.90 (m , 2H) , 1 . 52 (br s , 1H) , 1.26 (m , 2H) , 1.04 (m , 2H) ; LC/MS (ESI+) : 465.2 (M+H) .

【 1 3 7 8 】

実施例 4 8 3 。 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (6 - フルオロ - ピリジン - 2 - イル) - アミン

この生成物を、実施例 4 8 1 e 、 f と同様の処置に従って 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オンから調製した : 黄色の凍結乾燥物 ;

¹H NMR (dmsO-d₆) : 10.40 (s , 1H) , 9.08 (s , 1H) , 9.03 (br s , 2H) , 8.81 (s , 1H) , 8.45 (d , J = 5.3 Hz , 1H) , 8.20 (s , 1H) , 7.92 (m , 1H) , 7.86 (m , 1H) , 7.69 (m , 1H) , 6.65 (m , 1H) , 3.97 (br s , 4H) , 3.34 (br s , 4H) , 2.69 (m , 1H) , 1.27 (m , 2H) , 1.09 (m , 2H) ; LC/MS (ESI+) : 443.2 (M+H) .

【 1 3 7 9 】

実施例 4 8 4 。 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - フルオロ - フェニル) - アミン

この生成物を、実施例 4 8 1 f に同様の処置に従って 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから調製した : オフホワイト色の発泡体 ;

10

20

30

40

50

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.12 (s, 1H), 8.39 (d, $J = 5.3$ Hz, 1H), 8.23 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.14 (m, 2H), 6.97 (m, 2H), 6.86 (br s, 1H), 3.76 (br s, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 1.93 (br s, water and exch. protons), 1.27 (m, 2H), 1.01 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 442.1 (M+H).

【 1 3 8 0 】

実施例 4 8 5。 (±) - 2 - { 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - c i s - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

この生成物を、実施例 4 8 1 e、 f と同様の処置に従って 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オンから調製した：黄褐色の固体；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.18 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.44 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.15 (m, 2H), 7.93 (m, 1H), 7.04 (m, 1H), 3.95 (m, 7H), 2.78 (br s, 1H), 2.60 (m, 1H), 1.87 (m, 2H), 1.63 (br s, water), 1.27 (m, 2H), 1.01 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 481.0 (M+H).

【 1 3 8 1 】

実施例 4 8 6。 [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - o - トリル - アミン

この生成物を、実施例 4 8 1 f に同様の処置に従って 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステルから調製した：黄色発泡体；

$^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) : 9.08 (s, 1H), 8.33 (d, $J = 5.2$ Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.60 (m, 1H), 7.24 (m, 2H), 7.08 (m, 1H), 6.54 (br s, 1H), 3.72 (br s, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 3.04 (s, 3H), 1.95 (br s, NH), 1.25 (m, 2H), 0.99 (m, 2H); LC/MS (ESI+): 438.1 (M+H).

【 1 3 8 2 】

実施例 4 8 7。 2 - { 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - ((3 R , 4 S) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

この生成物は、ラセミ体の実施例 4 8 5 の鏡像異性体の分離 (S C F キラルクロマトグラフィ) によって得られた。

【 1 3 8 3 】

実施例 4 8 8。 2 - { 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - ((3 S , 4 R) - 3 , 4 - ジヒドロキシ - ピペリジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - ピリジン - 2 - イルアミノ } - イソニコチノニトリル

この生成物は、ラセミ体の実施例 4 8 5 の鏡像異性体の分離 (S C F キラルクロマトグラフィ) によって得られた。これは実施例 4 8 7 の光学対掌体である。

【 1 3 8 4 】

実施例 4 8 9。 4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - N - (1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミン：管に、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 t e r t - ブチルエステル (1 3 1 . 4 m g 、 0 . 2 8 7 7 m m o l) 、 1 - フェニル - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン (5 5 . 0 m g 、 0 . 3 4 6 m m o l) 、 酢酸パラジウム (7 . 9 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (2 1 . 0 m g 、 0 . 0 3 6 4 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 4 4 . 6 m g 、 0 . 4 4 3 8 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサソ (1 m L) を装入した。管を排気し、窒素を用いて逆流置換した。管を密封し、反応混合物を 1 8 時間 9 0 で加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (1 0 m L) で希釈した。懸濁液を 1 5 分間攪拌し、濾過し、水を用いてすすぎ、吸引によって乾燥して暗色の固体を得た。

【 1 3 8 5 】

暗色の固体を塩化メチレン (3 m L) 中で懸濁し、室温で攪拌した。トリフルオロ酢酸 (1 m L 、 2 0 m m o l) を滴下して加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発分を蒸発させた。残留物を、逆相クロマトグラフィによって 5 % 3 0 % アセトニトリル : 水 (調節剤として 0 . 1 % T F A を含む) 溶媒の勾配を用い G i l s o n の装置を使用して精製した。所望の画分を合わせ、凍結し、凍結乾燥した。回収した凍結乾燥物は、所望の 4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - N - (1 - フェニルピラゾール - 4 - イル) ピリジン - 2 - アミンに一致した (1 4 m g 、 1 0 %) 。

¹H NMR (DMSO-d₆): -8.91 (bs, 1H), 8.71 (bs, 3H), 8.41 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J=5.43Hz), 7.88 (s, 1H), 7.84 (s, 1H), 7.83 (dd, 2H, JJ=1.09, 8.69Hz), 7.66 (dd, 1H, JJ= 1.30, 5.65), 7.47-7.53 (m, 2H), 7.25-7.31 (m, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.88 (bs, 4H), 3.33 (bs, 4H) . LCMS (ESI+) 480.3 (M+H).

10

【 1 3 8 6 】

実施例 4 9 0 。 (2 , 3 - ジメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン : 管に、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 3 1 . 4 m g 、 0 . 2 8 7 7 m m o l) 、 2 , 3 - ジメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イルアミン (5 5 . 7 m g 、 0 . 3 4 6 m m o l) 、 酢酸パラジウム (7 . 9 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (2 1 . 0 m g 、 0 . 0 3 6 4 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 4 4 . 6 m g 、 0 . 4 4 3 8 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) を装入した。管を排気し、窒素を用いて逆流置換した。管を密封し、反応混合物を 1 8 時間 9 0 で加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (1 0 m L) で希釈した。懸濁液を 1 5 分間攪拌し、濾過し、水を用いてすすぎ、吸引によって乾燥して暗色の固体を得た。

20

【 1 3 8 7 】

暗色の固体を塩化メチレン (3 m L 、 4 0 m m o l) 中で懸濁し、室温で攪拌した。トリフルオロ酢酸 (1 m L 、 2 0 m m o l) を滴下して加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発分を蒸発させた。残留物を、逆相クロマトグラフィによって 5 % 3 0 % アセトニトリル : 水 (調節剤として 0 . 1 % T F A を含む) 溶媒の勾配を用い G i l s o n の装置を使用して精製した。所望の画分を合わせ、凍結して凍結乾燥した。回収した凍結乾燥物は、所望の (2 , 3 - ジメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル) - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミンと一致した (3 8 m g 、 2 7 %) 。

30

¹H NMR (DMSO-d₆): -9.50 9bs, 1H), 8.91 (bs, 3H), 8.42 (s, 1H), 8.36 (d, 1H, J=5.19Hz), 8.24 (bs, 1H), 8.01 (bs, 1H), 7.72 (dd, 1H, J=1.20, 5.28Hz), 7.58 (d, 1H, J=9.07Hz), 7.06 (dd, 1H, JJ=1.65, 8.87Hz), 4.10 (s, 3H), 3.99 (s, 3H), 3.89 (bs, 4H), 3.33 (bs, 3H), 2.57 (s, 3H) . LCMS (ESI+) 482.1 (M+H).

40

【 1 3 8 8 】

実施例 4 9 1 。 [1 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イル] - [4 - (5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン

管に、 4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 3 1 . 4 m g 、 0 . 2 8 7 7 m m o l) 、 1 - (2 - フルオロ - フェニル) - 1 H - ピラゾール - 4 - イルアミン (6 1 . 2 m g 、 0 . 3 4 6 m m o l) 、 酢酸パラジウム (7 . 9 m g 、 0 . 0 3 5 m m o l) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (2 1 . 0 m g 、 0 . 0 3 6 4 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 4 4 . 6 m g 、 0 . 4 4 3 8 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (1 m L) を装入した。管

50

を排気し、窒素を用いて逆流置換した。管を密封し、反応混合物を18時間90℃で加熱した。混合物を室温に冷却し、水(10 mL)で希釈した。懸濁液を15分間攪拌し、濾過し、水を用いてすすぎ、吸引によって乾燥して暗色の固体を得た。暗色の固体を室温で塩化メチレン(3 mL)中で懸濁し、攪拌した。トリフルオロ酢酸(1 mL、20 mmol)を滴下して加え、混合物を室温で1時間攪拌した。揮発分を蒸発させた。残留物を、逆相クロマトグラフィによって5% 30%アセトニトリル：水(調節剤として0.1% TFAを含む)溶媒の勾配を用いGilsonの装置を使用して精製した。所望の画分を合わせ、凍結して凍結乾燥した。回収した凍結乾燥物は、所望の[1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミンと一致した。(12 mg、8.4%)

10

¹H NMR (DMSO-d₆): -9.51 (bs, 1H), 8.90 (bs, 3H), 8.59 (d, 1H, J=3.17Hz), 8.41 (s, 1H), 8.33 (d, 1H, J=5.50Hz), 7.83-7.88 (m, 3H), 7.69 (dd, 1H, J=1.33, 5.50 Hz), 7.33-7.51 (m, 3H), 4.10 (s, 3H), 3.88 (bs, 4H), 3.33 (bs, 4H). LCMS (ESI+) 490.1 (M+H). HPLC >95% pure (retention time =1.7 min. in G method).

【1389】

実施例492。[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]- (1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-アミン

管に、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(403.0 mg、0.8631 mmol)、1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イルアミン(165.0 mg、1.036 mmol)、酢酸パラジウム(24 mg、0.10 mmol)、9,9-ジメチル-4,5-ビス(ジフェニルホスフィノ)キサンテン(63.1 mg、0.109 mmol)、炭酸セシウム(433.8 mg、1.331 mmol)および1,4-ジオキサン(4 mL)を装入した。管を排気し、窒素を用いて逆流置換した。管を密封し、反応混合物を18時間90℃で加熱した。混合物を室温に冷却し、水(10 mL)で希釈した。懸濁液を15分間攪拌し、濾過し、水を用いてすすぎ、吸引によって乾燥して、暗色の固体を得た。

20

【1390】

暗色の固体を塩化メチレン(8 mL)中で懸濁し、室温で攪拌した。トリフルオロ酢酸(4 mL、50 mmol)を滴下して加え、混合物を室温で1時間攪拌した。揮発分を蒸発させた。残留物を、逆相クロマトグラフィによって5% 30%アセトニトリル：水(調節剤として0.1% TFAを含む)溶媒の勾配を用いGilsonの装置を使用して精製した。所望の画分を合わせ、凍結して凍結乾燥した。回収した凍結乾燥物は、所望の[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]- (1-フェニル-1H-ピラゾール-4-イル)-アミンと一致した(10 mg、4%)。

30

¹H NMR (DMSO-d₆): -9.40 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.7 (s, 1H), 8.35 (d, 1H, J=5.65Hz), 8.09 (s, 1H), 7.78-7.85 (m, 4H), 7.63 (dd, 1H, J=1.42, 5.34Hz), 7.49 (t, 2H, J=8.37Hz), 7.27 (t, 1H, J=7.48Hz), 3.52-3.88 (bm, 4H), 2.58-2.85 (bm, 5H), 1.20-1.32 (m, 2H), 1.00-1.06 (m, 2H). LCMS (ESI+) 490.19 (M+H). HPLC >95% pure (retention time =1.8 min. in G method).

40

【1391】

実施例493。[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]- (2,3-ジメチル-2H-インダゾール-6-イル)-アミン

管に、4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(241.2 mg、0.5166 mmol)、2,3-ジメチル-2H-インダ

50

ゾール - 6 - イルアミン (1 0 0 . 0 m g 、 0 . 6 2 0 3 m m o l) 、 酢酸パラジウム (1 4 m g 、 0 . 0 6 3 m m o l) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィン) キサンテン (3 7 . 8 m g 、 0 . 0 6 5 3 m m o l) 、 炭酸セシウム (2 5 9 . 6 m g 、 0 . 7 9 6 8 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (2 m L) を装入した。管を排気し、窒素を用いて逆流置換した。管を密封し、反応混合物を 1 8 時間 9 0 ° で加熱した。混合物を室温に冷却し、水 (1 0 m L) で希釈した。懸濁液を 1 5 分間攪拌し、濾過し、水を用いてすすぎ、吸引によって乾燥して褐色の固体を得た。

【 1 3 9 2 】

暗色の固体をジクロロメタン (5 m L 、 7 0 m m o l) 中で懸濁し、室温で攪拌した。トリフルオロ酢酸 (2 m L 、 3 0 m m o l) を滴下して加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。揮発分を蒸発させた。残留物を、逆相クロマトグラフィによって 5 % 3 0 % アセトニトリル : 水 (調節剤として 0 . 1 % T F A を含む) 溶媒の勾配を用い G i l s o n の装置を使用して精製した。所望の画分を合わせ、凍結して凍結乾燥した。回収した凍結乾燥物は、[4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 , 3 - ジメチル - 2 H - インダゾール - 6 - イル) - アミンと矛盾しなかった (6 0 m g 、 2 4 %) 。

¹H NMR (DMSO-d₆) : - 9 . 3 2 (s , 1 H) , 8 . 9 6 (s , 1 H) , 8 . 3 5 (d , 1 H , J = 5 . 2 5 H z) , 8 . 2 8 (b s , 1 H) , 8 . 0 8 (s , 1 H) , 7 . 9 5 (b s , 1 H) , 7 . 6 8 (d d , 1 H , J = 1 . 3 6 , 5 . 4 5 H z) , 7 . 5 2 (d , 1 H , J = 8 . 9 5 H z) , 7 . 0 4 (d d , 1 H , J = 1 . 5 6 , 8 . 9 5 H z) , 3 . 9 7 (s , 3 H) , 2 . 5 3 - 2 . 7 0 (m , 5 H) , 2 . 4 5 (b s , 4 H) , 2 . 4 5 (s , 3 H) , 1 . 2 1 - 1 . 2 9 (m , 2 H) , 1 . 0 0 - 1 . 0 6 (m , 2 H) . LCMS (ESI+) 492 . 20 (M+H) . HPLC > 9 5 % pure (retaintion time = 1 . 7 min . in G method) .

【 1 3 9 3 】

実施例 4 9 4 . フェニル - [4 - (4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - アミン。3 0 3 c と同様の処置に従って、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 8 0 m g 、 0 . 4 2 m m o l) 、 およびアニリン (5 1 . 1 μ L 、 0 . 5 6 1 m m o l) を、標記化合物に転換した (3 5 . 2 8 m g 、 2 2 % の収率) 。 LC / MS = 3 8 4 . 2 (M + H) +

【 1 3 9 4 】

実施例 4 9 5 . [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イル) - アミン : 管に、4 - [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 4 m m o l) 、 2 - フルオロ - ピリジン - 3 - イルアミン (4 6 . 2 m g 、 0 . 4 1 2 m m o l) 、 酢酸パラジウム (1 2 . 0 m g 、 0 . 0 5 3 m m o l) 、 9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィン) キサンテン (3 4 . 0 m g 、 0 . 0 5 8 m m o l) 、 炭酸セシウム (1 2 0 m g 、 0 . 3 6 8 m m o l) および 1 , 4 - ジオキサン (0 . 7 m L 、 8 m m o l) を装入した。管を排気し、窒素を用いて逆流置換した。管を密封し、反応混合物を 3 時間 1 0 0 ° で加熱した。混合物を室温に冷却し、ジクロロメタン (1 0 m L) で希釈し、セライトに通して濾過した。濾液を暗色の樹脂に蒸発させた。

【 1 3 9 5 】

褐色の樹脂を塩化メチレン (0 . 7 m L 、 1 0 m m o l) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (0 . 7 m L 、 9 m m o l) を加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、濃縮した。残留物を逆相クロマトグラフィによって G i l s o n の装置を使用して精製した。所望の画分を S C X カートリッジに装填し、メタノールを用いてすすぎ、生成物をメタノール中の 2 M アンモニアを用いて放出させた。アンモニア濾液を蒸発させ、2 時間高真空下に置いた。回収した黄色の固体 (3 5 m g 、 3 7 %) は、標記化合物と一致した。

¹H NMR (300MHz , DMSO-d₆) : 9 . 2 6 (s , 1 H) , 8 . 9 8 (s , 1 H) , 8 . 8 8 (t , J = 9 H z , 1 H) , 8 . 3 4 (d , J = 5 H z , 1 H) , 8 . 1 8 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (s , 1 H) , 7 . 7 9 (d , J = 5 H z , 1 H) , 7 . 7 5 (d , J = 4 H

10

20

30

40

50

z, 1H), 7.31 (m, 1H), 3.72 (m, 4H), 2.88 (br s, 4H), 2.62 (m, 1H), 1.26 (d, J=8Hz, 2H), 1.04 (d, J=5Hz, 2H), MS: 433 (M+H).

【1396】

実施例496。[4-(5-メトキシ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(5-メチル-イソオキサゾール-3-イル)-アミン

4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(75mg、0.16mmol)、5-メチル-イソオキサゾール-3-イルアミン(32.2mg、0.3283mmol)、ビス(ジベンジリデンアセトン)パラジウム(0)(55mg、0.0085mmol)、XANTPHOS(10mg、0.0171mmol)、および、リチウムヘキサメチルシラジド(55mg、0.328mmol)をテトラヒドロフラン(3mL)中で合わせ、アルゴンを用いて脱気し、120°Cでマイクロ波を6時間反応物に施す。追加のパラジウム、イソオキサゾールおよびシラジドを加え、マイクロ波温度をさらに6時間150°Cに上げた。反応物を濃縮し、精製を逆相クロマトグラフィーによって達成して標記化合物(2mg、3%)を得た。MS: 419.23 (M+H)

10

【1397】

実施例497。2-[2-(3-ピペラジン-1-イル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール。実施例303cと同様の処置に従って、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(67mg、0.26mmol)および4-(3-アミノ-フェニル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.1eq)をビスTFA塩(21mg、13%)として単離される標記化合物に転換した。LC/MS: M+H+=400.

20

【1398】

実施例498。2-[2-(3-ピペラジン-1-イルメチル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール。実施例303cと同様の処置に従って、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(143mg、0.56mmol)および4-(3-アミノ-ベンジル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.1eq)をビスTFA塩(51.4mg、14%)として単離される標記化合物に転換した。LC/MS: M+H+=414.

30

【1399】

実施例499。2-[2-(1-ピペリジン-4-イルメチル-1H-ピラゾール-4-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール。実施例303cと同様の処置に従って、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(145mg、0.56mmol)および4-(4-アミノ-ピラゾール-1-イルメチル)-ピペリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(1.1当量)を、ビスTFA塩(20.56mg、6%)として単離される標記化合物に転換した。LC/MS: M+H+=403.

40

【1400】

実施例500。{5-メトキシ-2-[2-(3-ピペラジン-1-イル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-アミン。実施例303bと同様の処置に従って、2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール(362mg、1.25mmol)およびメチルアミン・HCl(1.1当量)を、[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-アミンに転換し(64%の収率)、これは、実施例497と類似した処置を使用して、ビスTFA塩として単離される標記化合物に変換した(14mg、5%の収率)、M

50

+ H + = 4 4 3 . 2 5

【 1 4 0 1 】

実施例 5 0 1。 (5 - メトキシ - 2 - { 2 - [4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミノ] - ピリジン - 4 - イル } - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - メチル - アミン。 実施例 5 0 0 と類似した処置に従って、 4 - (2 - ピロリジン - 1 - イル - エトキシ) - フェニルアミン (4 4 m g 、 0 . 2 1 m m o l) をピス T F A 塩として単離される標記化合物に転換した (6 . 3 5 m g 、 5 % の収率) 。 L C / M S : M + H + = 4 7 2 .

【 1 4 0 2 】

実施例 5 0 2。 { 5 - メトキシ - 2 - [2 - (3 - ピペリジン - 4 - イル - フェニルアミノ) - ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - メチル - アミン。 実施例 5 0 0 と類似した処置に従って、 4 - (3 - アミノ - フェニル) - ピペリジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (0 . 1 4 6 8 g 、 0 . 5 3 1 2 m m o l) をピス T F A 塩として単離される標記化合物に転換した (2 3 . 6 1 m g 、 7 % の収率) 。 L C / M S : M + H + = 4 4 2 .

【 1 4 0 3 】

実施例 5 0 3。 [4 - (5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 2 - イル] - (3 - ピペラジン - 1 - イル - フェニル) - アミン

5 0 3 a) 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール (2 0 8 m g 、 0 . 7 2 0 m m o l) 、 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (2 2 1 . 1 m g 、 0 . 7 3 0 1 m m o l) 、 トリエチルアミン (0 . 3 1 m L 、 2 . 2 m m o l) 、 および、 N , N - ジメチルホルムアミド (2 m L 、 3 0 m m o l) 中の 4 - ジメチルアミノピリジン (8 . 8 m g 、 0 . 0 7 2 m m o l) を室温で 1 時間攪拌し、ヒドラジン水和物 (0 . 0 5 4 1 0 g 、 1 . 0 8 1 m m o l) を加え、反応物を終夜攪拌した。生成物を沈殿させ、エーテルから研和した。さらに精製することなく次に用いた。

【 1 4 0 4 】

5 0 3 b) [2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ヒドラジン (0 . 2 1 8 g 、 0 . 7 2 0 m m o l) を、 1 , 4 - ジオキサン (5 . 0 m L 、 6 5 m m o l) および水 (0 . 6 m L 、 3 0 m m o l) 、 次いで酸化銀 (I) (3 3 4 m g 、 1 . 4 4 m m o l) を用いて処理し、室温で攪拌した。 1 . 5 時間後、 L C / M S は主生成物 (M + H) + = 2 7 3 を示し、濾別し、銀塩を濃縮し、高真空に置いた。 I S C O クロマトグラフィ (1 2 g の S i O 2 、 1 3 分にわたる 0 % から 1 0 0 % の E A / ヘキサンの勾配溶出) によって精製して 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンを得た。

【 1 4 0 5 】

5 0 3 c) 実施例 4 9 7 と類似した処置を使用して、標記化合物 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (3 1 m g 、 0 . 1 1 m m o l) を標記化合物に転換した (6 . 3 7 m g 、 1 3 % の収率) 。 L C / M S : M + H + = 4 1 4 .

【 1 4 0 6 】

以下の化合物を、スキーム [B 4] で示す一般的合成に従って合成した。

【 1 4 0 7 】

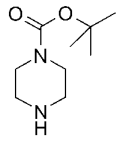
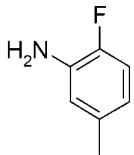
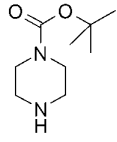
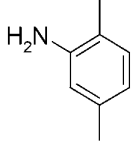
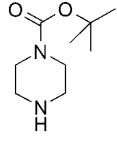
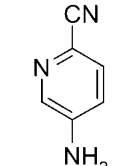
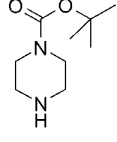
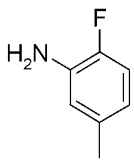
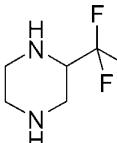
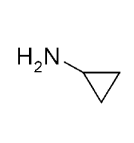
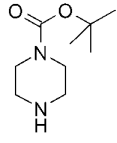
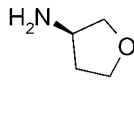
10

20

30

40

【表 1 3】

実施例	アミン 1	アミン 2	分析		名称	
			LCMS	NMR		
504			方法 5: RT: 2.87 分, M1: 456 [M+H]	(DMSO, 500 MHz) 9.04 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.73 (1H, d), 7.13 (1H, d), 6.87 (1H, m), 3.90 (4H, very broad s), 3.31 (4H, broad s), 2.68 (1H, m), 2.29 (3H, s), 1.25 (2H, m), 1.06 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)-アミン	10
505			方法 5: RT: 2.20 分, M1: 452 [M+H]	(DMSO, 500 MHz) 9.07 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.73 (1H, d), 7.33 (1H, s), 7.22 (1H, d), 7.03 (1H, d), 3.89 (4H, very broad s), 3.30 (4H, broad s), 2.48 (1H, m), 2.29 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.25 (2H, m), 1.07 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,5-ジメチルフェニル)-アミン	
506			方法 5: RT: 5.19 分, M1: 450 [M+H]	(DMSO) 10.27ppm (s, 1H), 9.06ppm (s, 1H), 8.95ppm (d, 1H), 8.58ppm (dd, 1H), 8.48ppm (d, 1H), 8.19ppm (s, 1H), 8.06ppm (s, 1H), 7.91ppm (m, 2H), 3.85ppm (s, 4H), 3.90ppm (broad s, 4H), 2.68ppm (m, 1H), 1.27ppm (m, 2H), 1.09ppm (m, 2H). A second set of piperazine 4H is suspected to be running under the DMSO water peak at 3.33ppm.	5-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-2-カルボニトリル	20
507			方法 5: RT: 2.10 分, M1: 426 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500 MHz) 9.08 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.31 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.94 (2H, dd), 3.93 (4H, very broad s), 3.31 (4H, br s), 2.68 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m).	4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル-アミン	30
508			方法 5: RT 3.28 分, M1: 456.17 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 8.99 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.64 (1H, s), 7.49 (1H, d), 6.98 (1H, s), 4.56-4.25 (1H, m, br), 3.95 (1H, d, br), 3.65 (s, br, 4H), 3.03 (4H, s, br), 1.28-1.22 (3H, m, br), 1.05-1.01 (2H, m, br), 0.73 (2H, d, br), 0.47 (2H, s, br).	シクロプロピル-{4-[5-シクロプロピル-4-(3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-オリジン-2-イル}-アミン	
509			方法 5: RT 1.73 分, M1: 418.19 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 8.99 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.12 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.45 (1H, d), 7.05 (1H, d), 4.43 (1H, m, br), 3.91-3.82 (2H, m), 3.80 (4H, m, br), 3.75-3.70 (1H, m), 3.54 (1H, dd), 3.20 (4H, m, br), 2.70-2.67 (1H, m), 2.21-2.14 (1H, m),	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(R)-テトラヒドロフラン-3-イル-アミン	40

【 1 4 0 8 】

				1.85-1.79 (1H, m), 1.24-1.22 (2H, m), 1.05-1.04 (2H, m).	
510			方法 5: RT: 2.37 分, M1: 466 .20 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 8.93 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.54 (1H, s), 7.41 (1H, d), 6.80 (1H, d), 4.02-3.97 (1H, m, br), 3.79-3.54 (4H, m, br), 2.84 (4H, m), 2.62-2.59 (1H, m), 2.10-1.89 (6H, m, br), 1.59-1.53 (2H, m, br), 1.26-1.22 (2H, m), 1.02-0.99 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4,4-ジフルオロ-シクロヘキシル-アミン
511			方法 5: RT: 2.31 分, M1: 525 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.00 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.50 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.11 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.85 (1H, m), 4.47 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.22 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.62 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.05-1.03 (2H, m)	{4-[5-シクロプロピル-4-(R-3-フルオロメチル-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アミン
512			方法 5: RT: 2.31 分, M1: 525 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.00 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.50 (1H, m), 8.45 (1H, m), 8.32 (1H, m), 8.11 (1H, s), 7.89 (1H, d), 7.85 (1H, m), 4.47 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.30 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.32 (1H, m), 3.22 (2H, m), 3.13 (2H, m), 2.62 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.05-1.03 (2H, m)	{4-[5-シクロプロピル-4-(R)-3-フルオロメチル-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-(6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
513			455.2 (M+H)	(CDCl ₃) 9.12 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 8.70 (dd, J = 8.0; 1.5 Hz, 1H), 8.40 (d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.83 (dd, J = 5.2; 1.3 Hz, 1H), 7.75 (m, 1H), 7.19 (s, 1H), 6.92 (m, 1H), 4.07 (s, 3H), 3.77 (br s, 4H), 3.04 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 1.84 (exch. protons), 1.27 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミン
514			459.1 (M+H)	(dmsO-d6) 10.24 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.41 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 7.74 (m, 1H), 6.97 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 3.75 (br m, 4H), 2.86 (br m, 4H), 2.62 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.03 (m, 2H)	(6-クロロ-ピリジン-2-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
515			454.2 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-メトキシ-フェニル)-アミン
516			492.1 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

517			468.2 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) 9.11 (s, 1H), 8.37 (dd, J = 5.3; 0.4 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.79 (dd, J = 5.3; 1.3 Hz, 1H), 7.72 (br s, 1H), 7.35 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.57 (s, 2H), 3.75 (br s, 4H), 3.43 (s, 3H), 3.01 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 2.04 (br s, exch. protons), 1.26 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-メトキシメチル-フェニル)-アミン
518			方法 5: RT:2.27 分, M1: 418.17 [M+H] ⁺	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.93 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.56 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 7.01 (1H, d), 4.45-4.39 (1H, m), 3.90-3.53 (4H, s, br), 3.89 (1H, dd), 3.85 (1H, q), 3.75-3.70 (1H, m), 3.55 (1H, dd), 3.15 (2H, d), 2.85 (4H, s, br), 2.62-2.61 (1H, m), 2.20-2.16 (1H, m), 1.85-1.80 (1H, m), 1.26-1.22 (2H, m), 1.02-1.01 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(S)-テトラヒドロフラン-3-イル-アミン
519			449.1 (M+H) ⁺	(CDCl ₃) 9.14 (m, 2H), 8.42 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.93 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 8.1; 5.9 Hz, 1H), 7.68 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 3.82 (m, 4H), 3.05 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 1.7 (br s, exch. H's), 1.28 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)	2-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]ベンゾニトリル
520			方法 5: RT: 3.73 分, M1:404 .30 [M+H] ⁺	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 8.92 (1H, s), 8.07 (2H, dd), 7.56 (1H, s), 7.35 (1H, s), 6.47 (1H, s), 3.75-3.54 (4H, m, br), 2.83 (4H, m, br), 2.62 (1H, m, br), 1.41 (9H, s), 1.24 (2H, m, br), 1.00 (2H, m, br).	tert-ブチル-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
521			方法 5: RT: 3.90 分, M1: 460 [M+H] ⁺	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.25 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.97 (1H, s, br), 8.39 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.17 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.28 (1H, m), 6.76 (1H, m), 3.96-3.88 (4H, s, br), 3.31 (4H, s, br), 2.65 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,5-ジフルオロフェニル)-アミン
522			方法 5: RT:4.02 分, M1: 510 [M+H] ⁺	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.37 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.97 (1H, s, br), 8.41 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.47 (1H, m), 7.32 (1H, m), 3.96-3.88 (4H, s, br), 3.31 (4H, s, br), 2.65 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン
523			方法 5: RT:3.80 分, M1: 466 [M+H] ⁺	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (1H, s), 8.97 (1H, s, br), 8.28 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.81 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.23 (1H, d), 6.81 (1H, d), 3.96-3.88 (4H, s, br), 3.31 (4H, s, br), 2.66 (1H, m), 2.27 (3H, s), 1.28-1.25 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(5-フルオロ-2-メチル-フェニル)-アミン

10

20

30

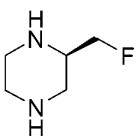
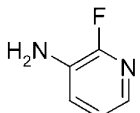
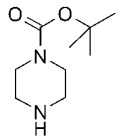
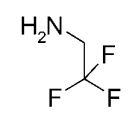
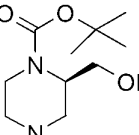
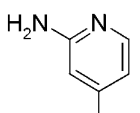
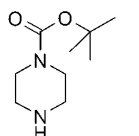
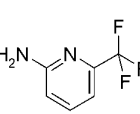
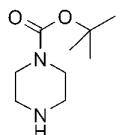
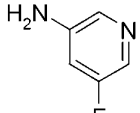
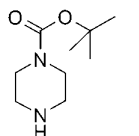
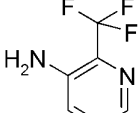
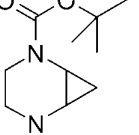
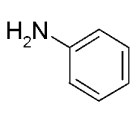
40

524				¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.06 (1H, s), 8.96 (1H, s br), 8.78 (1H, s), 8.36 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.43 (1H, m), 3.96-3.88 (4H, s br), 3.31 (4H, s br), 2.68 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.28-1.25 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m)	3-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イルアミノ]-4-メチルベンゾニトリル
525			方法 5: RT: 3.20 分, M1: 480 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.30 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.70 (1H, d), 7.28 (2H, m), 6.90 (1H, m), 4.43 (4H, m), 4.05 (2H, m), 3.67 (1H, m), 3.48 (1H, m), 3.21 (1H, m), 2.53 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.3-1.01 (2H, m)	7-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ヘキサヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-3-オン
526			方法 5: RT: 2.33 分, M1:443 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 11.53 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.92 (1H, s), 8.55 (1H, d), 8.30 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.21 (1H, dd), 7.98 (1H, m), 7.31 (1H, m), 4.01 (4H, s), 3.30 (4H, s), 2.68 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.10 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-3-フルオロピリジン-2-イル)-アミン
527			方法 5: RT: 5.3 分, M1: 472 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (1H, s), 9.02-8.90 (2H, broad s), 8.19 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.75 (1H, s), 7.69 (1H, d), 7.45 (1H, d), 7.34 (1H, d), 7.27 (1H, m), 3.89 (4H, s), 3.31 (4H, s), 2.67 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.07 (2H, m).	(2-クロロ-6-メチル-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
528			方法 5: RT: 3.68 分, M1:467 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.41 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.98 (1H, d), 8.43 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.86 (1H, d), 7.49 (1H, m), 3.94 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.08 (2H, m).	3-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-4-フルオロベンゾニトリル
529			方法 5: RT: 4.21 分, M1:514 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.06 (1H, s), 9.01-8.90 (2H, broad s), 8.24 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.48 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 3.91 (4H, s), 3.32 (4H, s), 2.68 (1H, m), 1.31 (9H, s), 1.24 (2H, m), 1.08 (2H, m).	(4-tert-ブチル-2-クロロフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
530			方法 5: RT: 2.13 分, M1: 482 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10.00 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.48 (2H, m), 8.31 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.26 (1H, d), 4.44 (2H, m), 4.06 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.35 (4H, m), 2.68 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.02-0.99 (2H, m)	2-(4-[5-シクロプロピル-4-(R)-3-フルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ)-イソニコチノニトリル

10

20

30

531			方法 5: RT: 2.54 分, M1: 175 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.22 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.86 (1H, m), 8.33 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.13 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.74 (1H, d), 7.30 (1H, m), 4.50 (1H, d), 4.40 (1H, d), 4.17 (1H, m), 3.34 (2H, m), 3.21 (2H, m), 2.99 (2H, m), 2.53 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.05-1.03 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-(R)-3-フルオロメチル-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル}(2)-フルオロ-ピリジン-3-イル)-アミン
532			方法 5: RT: 2.75 分, M1:430 .26 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 8.94 (1H, s), 8.16 (1H, d), 8.07 (1H, s), 7.8 (1H, s), 7.54 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 4.24-4.20 (2H, m), 3.86-3.51 (4H, m, br), 2.84 (4H, m, br), 2.63-2.57 (1H, m), 1.25-1.23 (2H, m), 1.02-1.01 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-アミン
533			方法 5: RT: 2.99 分, M1:506 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10.00 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.48 (2H, m), 8.31 (1H, s), 7.93 (1H, d), 7.26 (1H, d), 4.44 (2H, m), 4.06 (2H, m), 3.77 (1H, m), 3.35 (4H, m), 2.68 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.02-0.99 (2H, m)	2-(4-[5-シクロプロピル-4-(3-オキソ-テトラヒドロ-オキサゾロ[3,4-a]ピラジン-7-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ}-イソニコチノニトリル
534			方法 5: RT: 3.4 分, M1:493 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10.53 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.43 (1H, m), 8.10 (2H, m), 7.38 (3H, m), 3.81 (4H, m), 2.89 (4H, m), 2.54 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.04 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(6-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アミン
535			方法 5: RT: 3.81 分, M1:443 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.90 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.59 (1H, t), 8.48-8.44 (1H, td), 8.42 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.98 (1H, s), 7.82 (1H, dd), 2.89 (4H, s), 2.63 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.40 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(5-フルオロ-ピリジン-3-イル)-アミン
536			方法 5: RT: 3.31 分, M1:493 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 8.98 (1H, s), 8.83 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.28 (1H, d), 8.20 (1H, d), 8.10 (1H, s), 8.04 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.69-7.66 (1H, q), 3.42 (4H, broad s), 2.87 (1H, s), 2.62 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.04 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2-トリフルオロメチル-ピリジン-3-イル)-アミン
537			436.1		[4-[5-シクロプロピル-4-(2,5-ジアザ-ピシクロ[4.1.0]ヘプタ-2-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-フェニル-アミン

10

20

30

40

538			472.1		{4-[5-シクロプロピル-4-(2,5-ジアザ-ピシクロ[4.1.0]ヘプタ-2-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
539			492.1 (M+)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジクロロフェニル)-アミン
540			452.2 (M+)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,3-ジメチルフェニル)-アミン
541			452.2 (M+)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジメチルフェニル)-アミン
542			492.1 (M+)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,3-ジクロロフェニル)-アミン
543			466.30 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,3-ジクロロフェニル)-アミン
544			439.20 (M+ H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-メチルピリジン-3-イル)-アミン
545			426.15 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリダジン-3-イル-アミン

10

20

30

【 1 4 1 3 】

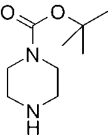
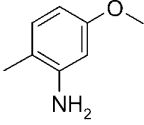
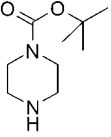
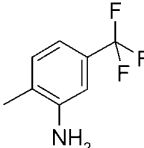
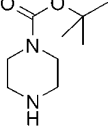
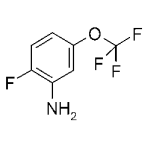
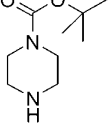
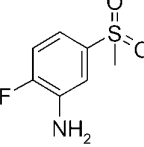
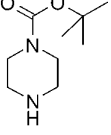

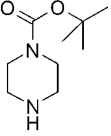
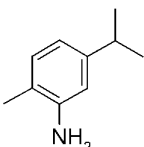
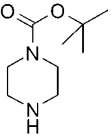
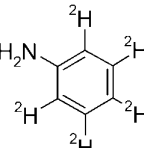
546			439.20 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-アミン
547			455.20 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(6-メトキシ-ピリジン-3-イル)-アミン
548			461.20 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
549			500.20 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[4-(ジメチル-ホスフィノイル)-フェニル]-アミン
550			528.20 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[4-(ジエチル-ホスフィノイル)-フェニル]-アミン
551			468.25 (M+H)		N ⁶ -[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-N ² ,N ² -ジメチル-ピリジン-2,5-ジアミン
552			方法 5: RT: 2.16 分, MI: 456 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.30 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.66 (1H, d), 7.27 (2H, m), 6.89 (1H, m), 4.46 (1H, d), 4.38 (1H, d), 4.13 (2H, m), 3.34 (2H, m), 3.00 (3H, m), 2.68 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m)	{4-[5-シクロプロピル-4-(R)-3-フルオロメチル-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル-アミン

10

20

30

40

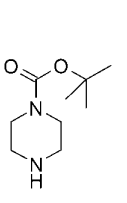
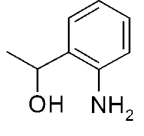
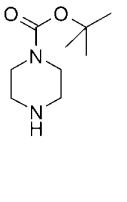
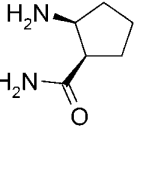
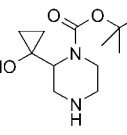
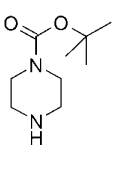
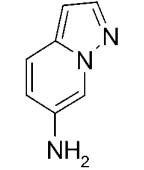
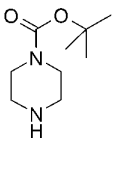
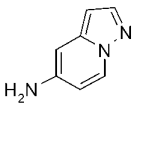
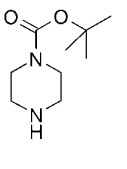
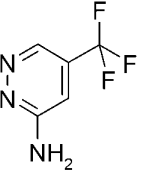
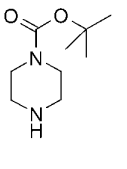
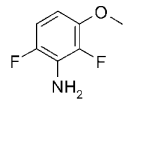
553			方法 5: RT: 3.74 分, M1: 468 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (1H, s), 8.91 (1H, s br), 8.19 (2H, dd), 7.97 (1H, s), 7.72 (1H, d), 7.26 (1H, s), 7.21 (1H, dd), 6.73 (1H, d), 3.99-3.88 (4H, s br), 3.73 (3H, s), 3.30 (4H, s br), 2.62 (1H, m, br), 2.19 (3H, s), 2.20 (3H, s), 1.25-1.23 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-メトキシ-2-メチル-フェニル]-アミン
554			方法 5: RT: 2.92 分, M1: 506 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (1H, s), 8.98 (1H, s br), 8.28 (1H, dd), 8.22 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.78 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36 (1H, d), 3.96-3.88 (4H, s br), 3.30 (4H, s br), 2.68 (1H, m), 2.37 (3H, s), 1.26-1.23 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-メチル-5-トリフルオロメチル-フェニル]-アミン
555			方法 5: RT: 3.30 分, M1: 526 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.32 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.92 (1H, s br), 8.62 (1H, m), 8.40 (1H, d), 8.23 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.83 (1H, d), 7.49 (1H, d), 7.36 (1H, m), 3.96-3.88 (4H, s br), 3.33 (4H, s br), 2.68 (1H, m), 1.26-1.23 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-フルオロ-5-トリフルオロメトキシ-フェニル]-アミン
556			方法 5: RT: 2.35 分, M1: 520 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.44 (1H, s), 9.08 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.97 (1H, s br), 8.43 (1H, dd), 8.24 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.87 (1H, d), 7.56 (1H, d), 3.96-3.88 (4H, s br), 3.35 (4H, s br), 3.24 (3H, s), 2.69 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.08-1.05 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-2-フルオロ-5-メタンсульホニルフェニル]-アミン
557			方法 5: RT: 2.37 分, M1: 474 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (1H, s), 8.93 (1H, s br), 8.83 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.06 (1H, m), 3.87 (4H, s br), 3.31 (4H, s br), 2.69 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.26-1.24 (2H, m), 1.07-1.05 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-2,6-ジフルオロ-3-メチル-フェニル]-アミン
558			方法 5: RT: 4.08 分, M1: 480 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.02 (1H, s), 8.93 (1H, s br), 8.17 (2H, dd), 7.90 (1H, s), 7.71 (1H, s), 7.38 (1H, s), 7.23 (1H, dd), 7.02 (1H, m), 4.02-3.88 (4H, s br), 3.30 (4H, s br), 2.87 (1H, m, br), 2.63-2.57 (1H, m), 2.20 (3H, s), 1.25-1.23 (2H, m), 1.20 (6H, m), 1.06-1.02 (2H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-5-イソプロピル-2-メチル-フェニル]-アミン
559			方法 5: RT: 2.01 分, M1: 429 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.45 (1H, s, br), 9.05 (1H, s), 8.90 (1H, s, br), 8.32 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.15 (1H, m), 7.06 (1H, m), 3.87 (4H, s, br), 3.31 (4H, s, br), 2.69 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.26-1.24 (2H, m), 1.07-1.05 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-ペンタ-ジユウテリオ-フェニル]-アミン

10

20

30

40

560			150.2 (M-OH) ⁺	(CDCl ₃) 9.07 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.00 (br s, 2H), 7.91 (s, 1H), 7.80 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (dd, J = 5.3; 1.2 Hz, 1H), 7.30 (m, 2H), 7.05 (m, 1H), 5.09 (q, J = 6.6 Hz, 1H), 3.73 (br s, 4H), 2.97 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.17 (br s, 9H, exch. 1H), 1.61 (d, J = 6.6 Hz, 3H), 1.24 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)	1-(2-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-フェニル)-エタノール
561			459.25 (M+H) ⁺	(dmsO-d6; note: a 分 or rotamer also observed) 10.85 (s, 1H), 9.17 (br s, exch. 3H), 9.08 (s, 1H), 8.53 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.10 (dd, J = 5.2; 1.4 Hz, 1H), 8.04 (br s, 3H), 4.19 (br s, large exch. 1H's signal), 3.91 (m, 4H), 3.35 (br s, 4H), 3.08 (m, 1H), 2.70 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 2.08 (m, 2H), 1.73 (m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	(1R,2S)-2-アミノ-シクロペンタンカルボン酸 [4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミド
562		--	423.00 (M+H)		1-{4-[2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-2-イル}-シクロプロパノール
563			464.20 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イル-アミン
564			464.15 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル-アミン
565			494.10 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-5-トリフルオロメチル-ピリダジン-3-イル-アミン
566			490	(dmsO-d6) 9.11 (br s, 3H, exch. 1H's), 9.07 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.88 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 5.3; 1.4 Hz, 1H), 7.09 (m, 2H), 3.92 (br s, 4H), 3.87 (s, 3H), 3.33 (br s, 4H), 2.69 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-(6-ジフルオロ-3-メトキシ-フェニル)-アミン

10

20

30

40

567			503.9	(dms0-d6) 9.06 (s, 1H), 9.05 (br s, 3H, exch. H' s), 8.20 (m, 2H), 7.87 (s, 1H), 7.72 (dd, J = 5.4; 1.3 Hz, 1H), 7.07 (m, 2H), 5.40 (br s, exch. H' s), 4.12 (q, J = 7.0 Hz, 2H), 3.93 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.68 (m, 1H), 1.36 (t, J = 7.0 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-エトキシ-2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
568			方法 5: RT: 3.46 分,MI: 472 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9.06 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.84 (1H, d), 7.75 (1H, dd), 7.24 (1H, t), 7.11 (1H, s), 3.91 (4H, s), 3.32 (4H, s), 2.68 (1H, m), 2.39 (3H, s), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	(2-クロロ-3-メチルフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
569			方法 5: RT: 4.22 分,MI: 438.28 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500 MHz) 9.59 (1H, br s), 9.05 (1H, s), 8.99 (1H, br s), 8.31 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.73-7.69 (2H, m), 7.32 (2H, t), 6.77 (1H, t), 4.96 (4H, br s), 4.32 (1H, br s), 3.37 (2H, br s), 1.34-1.23 (5H, m), 1.07 (2H, br s).	{4-[5-シクロプロピル-4-(S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル}-フェニルアミン
570			方法 5: RT:5.57 分,MI: 476 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9.07 (1H, s), 8.25 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.93 (1H, m), 7.76 (1H, d), 7.54 (1H, dd), 7.26 (1H, m), 3.92 (4H, s), 3.32 (4H, s), 2.68 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).	(2-クロロ-4-フルオロフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
571			方法 5: RT:5.27 分,MI: 454 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9.53 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.19 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.74 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.24 (2H, m), 6.56 (1H, d), 3.91 (4H, s), 3.76 (3H, s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,4-ジメチルフェニル)-アミン
572			方法 5: RT: 5.77 分,MI:472 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz,) 9.07 (1H, s), 8.22 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.03 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 7.46 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.40 (1H, s), 7.20 (1H, d), 3.93 (4H, s), 3.32 (4H, s), 2.66 (1H, m), 2.33 (3H, s), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	(2-クロロ-4-メチルフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
573			452.0 (MH)+		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,4-ジメチルフェニル)-アミン
574			455.9 (MH)+		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-3-メチルフェニル)-アミン

10

20

30

40

575			455.9 (M+)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-4-メチルフェニル)-アミン	
576			方法 5: RT: 4.02 分, MI: 476 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.07 (1H, s), 8.87 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.23 (2H, m), 8.19 (1H, s), 7.85 (1H, dd), 7.51 (1H, m), 6.88 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	(2-クロロ-5-フルオロフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン	
577			方法 5: RT: 3.48 分, MI:472 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.07 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.78 (2H, s), 7.41 (1H, dd), 6.98 (1H, d), 3.92 (4H, s), 3.32 (4H, s), 2.68 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	(2-クロロ-5-メチルフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン	
578			方法 5: RT: 5.25 分, MI: 476 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.07 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.14 (1H, s), 7.97 (1H, d), 7.82 (1H, dd), 7.37-7.32 (1H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.09 (2H, m).	(2-クロロ-3-フルオロフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン	
579			44		5-シクロプロピル-2-(6,7-ジメトキシキノリン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン	
580			471.9	(CDCl ₃) 9.12 (s, 1H), 8.41 (dd, J = 5.3; 0.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.98 (dd, J = 7.0; 3.1 Hz, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (dd, J = 5.3; 1.3 Hz, 1H), 7.02 (dd, J = 10.8; 8.9 Hz, 1H), 6.89 (m, 1H), 6.45 (m, 1H), 3.82 (s, 3H), 3.78 (br s, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 1.87 (br s, exch. H ² s), 1.27 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-5-メトキシフェニル)-アミン	
581			390.10 (M+H)		N-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アセトアミド	
582			348.05 (M+H)		4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミン	
583			418.15 (M+H)		N-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-イソブチルアミド	

10

20

30

40

584			416.10 (M+H)		シクロプロパン-カルボン酸[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミド
585			438		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3,3-ジフルオロシクロ-プロチル)-アミン
586			452.0 (M+H)	(dmsO-d6) 9.14 (br s, exch. H ⁺ s), 9.07 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.70 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.40 (m, 2H), 7.30 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.90 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.66 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(R)-1-フェニル-エチル)-アミン
587			452.0 (M+H)	(dmsO-d6) 9.12 (br s, exch. H ⁺ s), 9.06 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.680 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.39 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 5.10 (m, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.65 (m, 1H), 1.57 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.26 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(S)-1-フェニル-エチル)-アミン
588			455.0 (M+H)	(CDCl3) 9.05 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.40 (dd, J = 5.2; 0.3 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.89 (dd, J = 5.2; 1.4 Hz, 1H), 7.76 (s, 1H), 7.51 (m, 1H), 6.95 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 6.33 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 4.10 (s, 3H), 3.75 (br s, 4H), 3.03 (m, 4H), 2.71 (m, 1H), 1.96 (br s, exch. H ⁺ s), 1.27 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-アミン
589			472.0 (M+H) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-3-メトキシ-フェニル)-アミン
590			489.9 (M+H) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジフルオロ-4-メトキシ-フェニル)-アミン

10

20

30

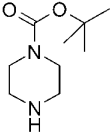

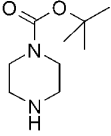
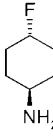
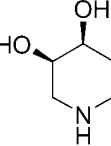
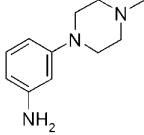
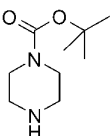
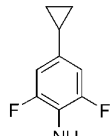
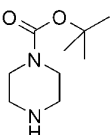
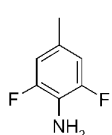
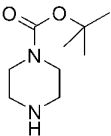
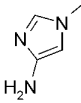
591			468.0 (M+)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-メトキシ-2-メチル-フェニル)-アミン
592			方法 5: RT: 2.59 分, M1: 488 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.06 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 7.76 (1H, d), 7.41 (1H, d), 6.72 (1H, dd), 3.92 (4H, s), 3.77 (3H, s), 3.33 (4H, s), 2.68 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.08 (2H, m).	(2-クロロ-5-メトキシ-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
591			方法 5: RT: 2.19 分, M1: 442 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.55 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.19 (1H, s), 7.93 (1H, s), 7.76-7.72 (3H, m), 7.16 (2H, t), 3.92 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-フルオロ-フェニル)-アミン
595			方法 5: RT: 3.33 分, M1: 492 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.86 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.19 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.99 (2H, d), 7.83 (1H, dd), 7.64 (2H, d), 3.94 (4H, s), 3.34 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン
596			方法 5: RT: 2.9 分, M1: 483 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.07 (2H, s), 8.71 (1H, d), 8.40 (1H, d), 8.24 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.88 (1H, dd), 7.72 (1H, d), 7.48 (1H, dd), 3.92 (4H, s), 3.34 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(4-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン
597			方法 5: RT: 3.41 分, M1: 526 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.07 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.39 (1H, d), 8.25 (1H, s), 8.19 (1H, s), 7.86 (1H, dd), 7.73 (1H, d), 7.36 (1H, dd), 3.94 (4H, s), 3.34 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.08 (2H, m).	(2-クロロ-5-トリフルオロメチル-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
598			方法 5: RT: 5.48 分, M1: [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.93 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.51 (1H, d), 6.87 (1H, s), 3.77 (4H, m, br), 2.83 (4H, m, br), 2.62-2.61 (1H, m), 1.66 (6H, s), 1.25-1.23 (2H, m), 1.02-1.01 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-アミン
599			方法 5: RT: 2.85 分, M1: 460 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.70 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 7.94 (1H, s), 7.77 (1H, d), 7.37 (2H, m), 3.94 (4H, s), 3.34 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3,4-ジフルオロ-フェニル)-アミン

10

20

30

40

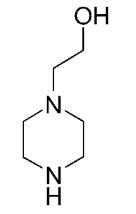
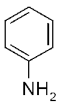
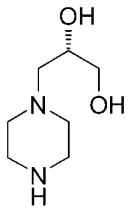
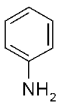
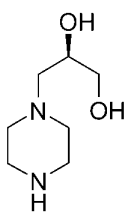
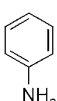
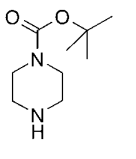
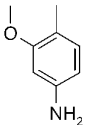
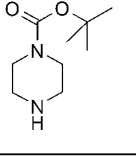
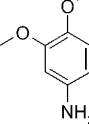
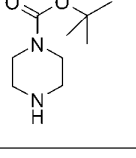
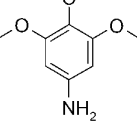
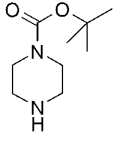
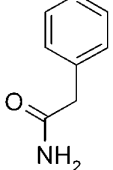
600			428	(dms0-d6) 9.39 (s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 8.25 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.63 (dd, J = 5.2; 1.4 Hz, 1H), 7.53 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.34 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.77 (s, 3H), 3.70 (br s, 4H), 3.30 - 3.32 (exch. H' s), 2.85 (br s, 4H), 2.63 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン
601			方法 5: RT: 2.29 分, M1: 448.35 [M+H]	1H NMR (500MHZ, DMSO) 9.16 (2H, s, br), 9.06 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.05 (1H, s), 4.85 (1H, d), 3.96 (4H, m, br), 3.80 (1H, s, br), 3.37-3.32 (4H, m), 2.66-2.62 (1H, m), 2.02-1.98 (2H, m), 1.87-1.85 (2H, m), 1.73 (1H, t), 1.65-1.61 (3H, m), 1.27-1.23 (2H, m), 1.09-1.06 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(4-フルオロシクロヘキシル)-アミン
602			553.1 (M+H)	(CDCl3) 9.07 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.82 (br d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4; 1.9 Hz, 1H), 3.95 (m, 5H), 3.55 (m, br s, 1H), 3.25 (br s, 5H), 2.60 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.7 br s (exch. H' s), 1.24 (m, 2H), 0.97 (m, 2H)	(+/-)-(cis)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-3,4-ジオール)
603			500.0 (M1)+		(4-シクロプロピル-2,6-ジフルオロ-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
604			473.9 (M1)+		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロ-4-メチル-フェニル)-アミン
605			428.0 (M+H)	(CDCl3) 9.13 (s, 1H), 8.37 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.73 (dd, J = 5.4; 1.3 Hz, 1H), 7.47 (br s, 1H), 7.37 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 7.26 (s, 1H, *"shoulder" under solvent's peak), 3.77 (br s, 4H), 3.71 (s, 3H), 3.03 (m, 4H), 2.70 (m, 1H), 2.93 (br s, exch. H' s), 1.26 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(1-メチル-1H-イミダゾール-4-イル)-アミン

10

20

30

40

606			468.0 (M+H)	(CDCl ₃) 9.11 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.2; 1.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.17 (br s, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.79 (br s, 4H), 3.68 (m, 2H), 3.14 (br s, exch. H's), 2.63 (m, 5H), 2.60 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.0 (m, 2H)	2-(4-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル)-エタノール
607			498.0 (M+H)	(CDCl ₃) 9.11 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.3; 1.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.06 (m, 1H), 6.98 (br s, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.79 (m, 5H), 3.54 (d, J = 11.5; 4.4 Hz, 1H), 3.40-2.10 (br signal, -OH's), 2.78 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 12.5 Hz; 3.7 Hz, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)	(S)-3-(4-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオール
608			498.0 (M+H)	(CDCl ₃) 9.11 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.04 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78 (dd, J = 5.3; 1.3 Hz, 1H), 7.45 (m, 2H), 7.35 (m, 2H), 7.09 (br s, 1H), 7.06 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.79 (m, 5H), 3.54 (d, J = 11.5; 4.4 Hz, 1H), 3.40-2.10 (br signal, -OH's), 2.78 (m, 2H), 2.64 (m, 2H), 2.58 (m, 2H), 2.40 (dd, J = 12.5 Hz; 3.7 Hz, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)	(R)-3-(4-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-イル)-プロパン-1,2-ジオール
609			468.0 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(3-メトキシ-4-メチル-フェニル)-アミン
610			484.0 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,4-ジメトキシ-フェニル)-アミン
611			514.0 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,4,5-トリメトキシ-フェニル)-アミン
612			466.15 (M+H)		N-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-フェニル-アセトアミド

10

20

30

40

613			458.15 (M+H)		N-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-3,3,3-トリフルオロ-プロピオンアミド
614			555.25 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[4-(1-メチル-4-オキソ-4λ ⁵ -[1,4]アザホスフィナン-4-イル)-フェニル]-アミン
615		--	449.10 (M+H)		2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-[3-(2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン
616			方法 5: RT: 3.25 分, M1: 476 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (2H, bs), 8.93 (1H, bs), 8.21 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.48 (1H, m), 7.25 (1H, m), 4.68 (4H, bs), 3.89 (4H, bs), 2.70 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.06-1.05 (2H, m).	(2-クロロ-6-フルオロ-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
617			方法 5: RT: 3.36 分, M1: 490 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.04 (1H, s), 8.80 (1H, bs), 8.17 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.80 (1H, s), 7.67 (1H, d), 7.30 (1H, dd), 7.19 (1H, m), 3.91 (4H, bs), 3.31 (4H, bs), 2.68 (1H, m), 2.24 (3H, s), 1.23 (2H, m), 1.08-1.07 (2H, m).	(6-クロロ-2-フルオロ-3-メチル-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
618			方法 5: RT: 2.62 分, M1: 494 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (1H, s), 8.86 (1H, bs), 8.20 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.88 (1H, s), 7.73 (1H, dd), 7.47 (1H, m), 7.25 (1H, m), 3.89 (4H, bs), 3.31 (4H, bs), 2.68 (1H, m), 1.28-1.25 (2H, m), 1.08-1.07 (2H, m).	(3-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
619			方法 5: RT: 3.04 分, M1: 438 [M+H]	(1H, d6-dmso, 500MHz) 9.30 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.29 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.74 (2H, d), 7.65 (1H, dd), 7.27 (2H, tr), 6.89 (1H, tr), 4.26-4.20 (1H, m), 3.67 (2H, br s), 3.46 (2H, br s), 2.93 (2H, br s), 2.83 (2H, br s), 2.46-2.43 (2H, m partially hidden by large DMSO peak), 2.21-2.14 (2H, m), 2.10-2.03 (1H, m), 1.92-1.86 (1H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-フェニルアミン

10

20

30

40

【 1 4 2 3 】

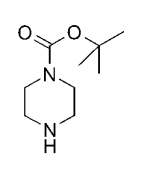
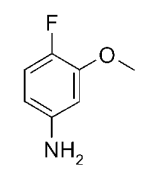
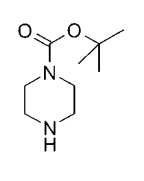
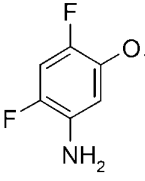
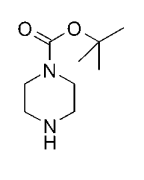
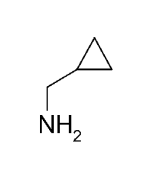
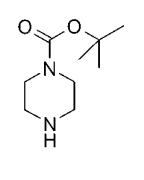
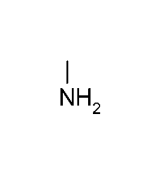
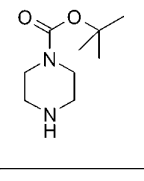
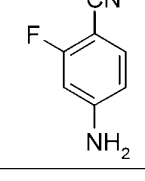
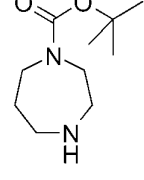
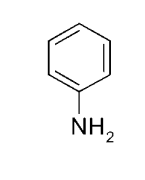
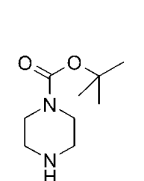
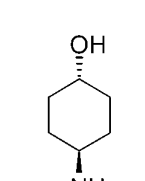
620			方法 5: RT: 3.39 分, MI: 474 [M+H]	¹ H NMR (1H, d6-dmsO, 500MHz) 9.02 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.77 (1H, s), 7.63 (1H, dd), 7.29-7.23 (1H, m), 7.15 (2H, t), 4.22 (1H, dq), 3.63 (2H, br s), 3.50 (2H, br s), 2.90 (2H, br s), 2.78 (2H, br s), 2.44-2.42 (2H, m, partially obscured by DMSO peak), 2.20-2.12 (2H, m), 2.10-2.01 (1H, m), 1.91-1.86 (1H, m)	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
621			方法 5: RT: 2.24 分, MI: 452.37 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.93 (1H, s), 8.13 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.53 (1H, s), 7.44 (1H, dd), 7.04 (1H, d), 4.42-4.38 (1H, m), 3.75-3.57 (4H, m, br), 2.84 (4H, m), 2.62-2.58 (2H, m), 2.27-1.97 (4H, m), 1.77-1.69 (1H, m), 1.26-1.22 (2H, m), 1.01-1.00 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,3-ジフルオロシクロペンチル)-アミン
622			466.30 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3-イソプロピルフェニル)-アミン
623			452.25 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3-エチルフェニル)-アミン
624		--	435.10 (M+H)		2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-(3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
625			599.20 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-[4-(1-エチル-4-オキソ-4λ ³ -[1,4]アザホスフィナン-4-イル)-2-メトキシフェニル]-アミン
626			472.00 (M+H)		N-(4-(5-シクロプロピル-4-[3-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-アセトアミド

10

20

30

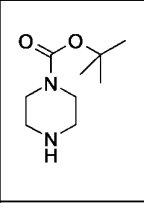
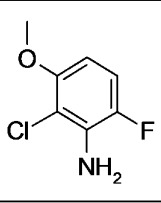
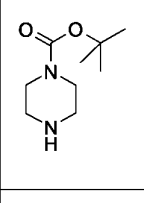
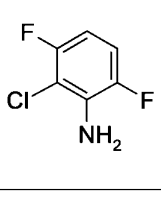
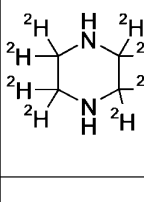
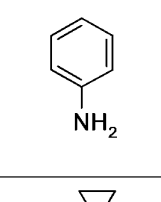
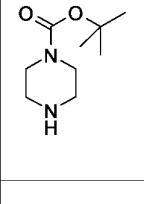
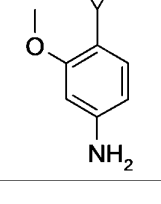
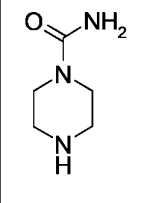
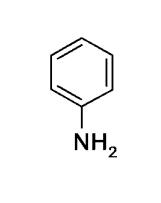
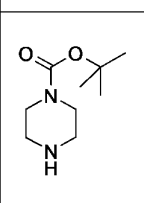

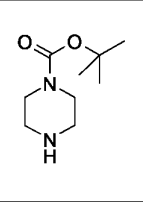
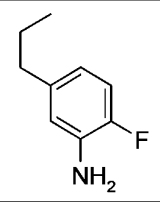
40

627			方法 5: RT: 0.48 分, MI: 472 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 9.62 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.32 (1H, d), 8.19 (1H, s), 7.96 (1H, s), 7.74 (1H, d), 7.62 (1H, dd), 7.28 (1H, m), 7.17-7.13 (1H, m), 3.85 (7H, m), 3.34 (4H, s), 2.68 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.09 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[4-フルオロ-3-メトキシ-フェニル]-アミン
628			方法 5: RT: 2.37 分, MI: 490 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.27 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.96 (1H, t), 7.78 (1H, dd), 7.39 (1H, t), 3.96 (4H, s), 3.84 (3H, s), 3.33 (4H, s), 2.68 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[2,4-ジフルオロ-5-メトキシ-フェニル]-アミン
629			方法 5: RT: 2.16 分, MI: 402.22 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, CDCl ₃) 9.07 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.04 (2H, d), 7.65 (1H, d), 4.10-3.74 (8H, m, br), 3.26 (2H, d), 2.66-2.62 (1H, m), 1.28-1.24 (2H, m), 1.15-1.13 (1H, m), 1.09-1.07 (2H, m), 0.57-0.56 (2H, m), 0.32-0.31 (2H, m).	シクロプロピルメチル-4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
630			方法 5: RT: 1.61 分, MI: 362.19 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.94 (1H, s), 8.12 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.41 (1H, dd), 6.72 (1H, d), 3.77-3.55 (4H, m), 2.85 (4H, m, br), 2.82 (3H, d), 2.63-2.59 (1H, m), 1.25-1.22 (2H, m), 1.02-1.00 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-メチルアミン
631			方法 5: RT: 3.04 分, MI: 467 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 10.30 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.50 (1H, d), 8.23 (1H, dd), 8.19 (1H, s), 8.05 (1H, s), 7.92 (1H, dd), 7.75 (1H, t), 7.52 (1H, dd), 3.94 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.68 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.09 (2H, m).	4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-2-フルオロ-ベンズニトリル
632			方法 5: RT: 1.96 分, MI: 438 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 8.99 (1H, s), 8.31 (1H, dd), 8.18 (1H, s), 7.95 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.70-7.67 (2H, dd), 7.32 (2H, t), 6.97 (1H, t), 4.22 (2H, t), 4.05 (2H, t), 3.50 (2H, t), 3.20 (2H, t), 2.44 (1H, m), 2.11 (2H, quin), 1.27-1.23 (2H, m), 0.97-0.93 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-[1,4]ジアゼパン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-フェニルアミン
633			方法 5: RT: 2.02 分, MI: 446.23 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.92 (1H, s), 8.08 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.49 (1H, s), 7.35 (1H, dd), 6.61 (1H, d), 4.53 (1H, d), 3.83-3.67 (5H, m, br), 3.51-3.42 (1H, m), 2.85 (4H, m), 2.61-2.60 (1H, m), 2.53 (2H, m), 1.97-1.95 (2H, m), 1.85-1.83 (2H, m), 1.24-1.20 (6H, m), 1.01-0.95 (6H, m).	4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-シクロヘキサノール

10

20

30

634			方法 5: RT: 2.29 分, MI: 506 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.06 (1H, s), 8.83 (1H, bs), 8.17 (1H, s), 8.16 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.67 (1H, dd), 7.25 (1H, t), 7.03 (1H, dd), 4.7 (4H, bs), 3.87 (3H, s), 3.31 (4H, m) 2.68 (1H, m), 1.26-1.23 (2H, m), 1.06-1.05 (2H, m).	(2-クロロ-6-フルオロ-3-メトキシフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
635			方法 5: RT: 2.53 分, MI: 494 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.86 (1H, bs), 8.18 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.35 (1H, m), 3.89 (4H, bs), 3.31 (4H, m) 2.68 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.25-1.23 (2H, m), 1.08-1.06 (2H, m).	(2-クロロ-3,6-ジフルオロフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
636			方法 5: RT: 1.36 分, MI: 432 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.05 (1H, s), 9.01 (1H, s), 8.86 (1H, bs), 8.18 (1H, s), 8.17 (1H, d), 7.87 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.35 (1H, m), 3.89 (4H, bs), 3.31 (4H, m) 2.68 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.25-1.23 (2H, m), 1.08-1.06 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-(2,2,3,3,5,5,6,6-オクタジュウテリオ-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル}-フェニル-アミン
637			494.0 (MH) ⁺		(4-シクロプロピル-3-メトキシフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
638			467.0 (M+H)	(dmsO-d6) 9.61 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.21 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.67 (dd, J = 5.6; 1.1 Hz, 1H), 7.63 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.29 (dd, J = 7.8; 8.0 Hz, 2H), 6.96 (t, J = 7.2 Hz, 1H), 6.06 (br s, 2H), 3.47-3.95 (br m, 4H), 3.47-3.37 (m, 5H), 2.55 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 0.99 (m, 2H)	4-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸アミド
639			502 (M+H)		N-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-(2,6-ジフルオロフェニル)-アセトアミド
640			484.20 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-フルオロ-5-プロピル-フェニル)-アミン

10

20

30

40

641			482.15 (M+H)		(4-シクロプロピル-2-フルオロ-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
642			542.10 (M+H)		(4-{5-シクロプロピル-4-[3-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン
643			506.20 (M+H)		(4-{5-シクロプロピル-4-[3-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル)-フェニル-アミン
644			470 (M+H)	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.92 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.55 (1H, s), 7.40 (1H, dd), 7.35-7.29 (2H, m), 7.24 (1H, d), 7.21 (1H, d), 6.99 (1H, td), 5.08 (1H, t), 4.09-4.08 (1H, m), 3.78-3.51 (4H, m, br), 2.62-2.58 (1H, m), 1.44 (3H, d), 1.24-1.22 (2H, m), 1.01-1.00 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[(R)-1-(3-フルオロ-フェニル)-エチル]-アミン
645			方法 5: RT: 3.83 分, M1: 149 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 9.98 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.44 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.97 (2H, d), 7.85 (1H, dd), 7.72 (2H, d), 3.92 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.68 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.07 (2H, m).	4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ベンズニトリル
646			方法 5: RT: 4.3 分, M1:492 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 9.79 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.34 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.99 (1H, s), 7.94 (1H, d), 7.80 (1H, dd), 7.52 (1H, t), 7.24 (1H, d), 3.92 (4H, s), 3.34 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.09 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3-トリフルオロメチル-フェニル)-アミン
649			方法 5: RT: 2.44 分, M1: 490 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.04 (1H, s), 8.79 (1H, bs), 8.17 (1H, s), 8.15 (1H, d), 7.80 (1H, s), 7.66 (1H, dd), 7.27 (1H, dd), 7.20 (1H, t), 3.88 (4H, bs), 3.31 (4H, m) 2.68 (1H, m), 2.35 (3H, s), 1.26-1.23 (2H, m), 1.08-1.06 (2H, m).	(3-クロロ-2,6-ジフルオロ-フェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

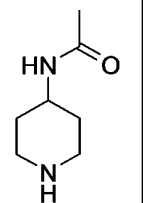

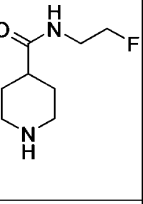

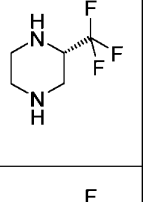

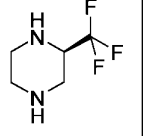
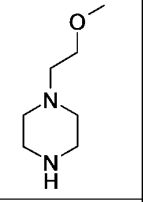
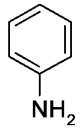
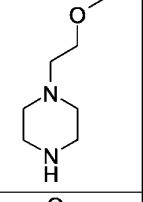
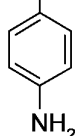
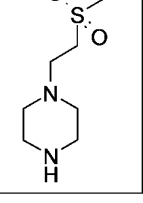
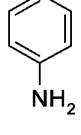
650			方法 5: RT: 3.26 分, MI: 478 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz,) 9.06 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.18 (2H, s), 7.84 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.29 (2H, t), 3.90 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-アミン
651			方法 5: RT: 3.22 分, MI: 460 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.13 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.12-8.07 (1H, m), 8.02 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.35-7.30 (1H, m), 7.11-7.06 (1H, m), 3.92 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,4-ジフルオロフェニル)-アミン
652			方法 5: RT: 2.71 分, MI: 470.37 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.92 (1H, s), 8.05 (1H, s), 8.03 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.42 (2H, dd), 7.39 (1H, dd), 7.26 (1H, d), 7.15 (1H, t), 7.10 (2H, t), 5.06 (1H, 0.77-3.52 (4H, m), 2.83 (4H, m), 2.62-2.58 (1H, m), 1.43 (3H, s), 1.30 (1H, d), 1.24-1.22 (2H, m), 1.01-1.00 (2H, m).	4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-[(R)-1-(4-フルオロフェニル)-エチル]-アミン
653			方法 5: RT: 5.46 分, MI: 488.35 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.92 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.04 (1H, d), 7.61 (1H, d), 7.39 (1H, dd), 7.27 (1H, dt), 7.24 (1H, d), 7.00 (2H, t), 5.47 (1H, t), 3.78-3.54 (4H, m), 2.86 (4H, m), 2.63-2.62 (2H, m), 2.37-2.35 (1H, m), 1.55 (3H, d), 1.24-1.22 (2H, m), 1.01-1.00 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-[(R)-1-(2,6-ジフルオロフェニル)-エチル]-アミン
654			方法 5: RT: 2.31 分, MI: 442.34 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.28 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.24 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.66 (1H, d), 7.62 (2H, d), 7.26 (2H, t), 6.89 (1H, t), 3.68 (4H, s, br), 3.15 (1H, d), 2.82 (4H, s, br), 2.59-2.57 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.03-1.02 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-フルオロピリジン-2-イル]-フェニルアミン
655			544 (M+H)		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸イソプロピルアミド
656			502 (M+H)		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸アミド

10

20

30

40

657			516 (M+H)		N-(1-(5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル)-アセトアミド
658			548 (M+H)		1-(5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-カルボン酸(2-フルオロ-エチル)-アミド
659			458		N-(4-[5-シクロプロピル-4-(S)-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-アセトアミド
660		—	435		2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-((R)-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
661			482		(4-[5-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-フェニル-アミン
662			500		(4-[5-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(4-フルオロフェニル)-アミン
663			530		(4-[5-シクロプロピル-4-[4-(2-メタンСуルホニルエチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-フェニル-アミン

664			548		(4-{5-シクロプロピル-4-[4-(2-メタンスルホニルエチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル)-(4-フルオロフェニル)-アミン
665			522		シクロプロパン-カルボン酸(4-{5-シクロプロピル-4-[4-(2-メタンスルホニルエチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル)-アミド
666			474		シクロプロパン-カルボン酸(4-{5-シクロプロピル-4-[4-(2-メトキシエチル)-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル)-アミド
667			482		(5-シクロプロピル-2-フルオロフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン
668			599 (M+H)		1-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-4-カルボン酸(2-ピロリジン-1-イルエチル)-アミド
669			516 (M+H)		1-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-4-カルボン酸メチルアミド
670			461.2 (MH) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,4-ジフルオロピリジン-3-イル)-アミン

10

20

30

40

671			461.0 (MH) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジフルオロ-ピリジン-3-イル)-アミン
672			443.1 (MH) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(6-フルオロ-ピリジン-3-イル)-アミン
673			方法 5: RT: 2.41 分, MI: 466.32 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 9.05 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.91 (1H, s, br), 7.64 (1H, d, br), 3.98-3.80 (5H, m), 3.31 (4H, m, br), 2.67-2.62 (1H, m), 2.03-2.01 (2H, m), 1.94-1.79 (3H, m), 1.54-1.51 (1H, m), 1.35-1.32 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.07-1.06 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3,3-ジフルオロ-シクロヘキシル)-アミン
674			514 (M+H)		1-[2-(2-シクロヘキシルアミノ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ペペリジン-4-カルボン酸イソプロピルアミド
675			455.1	(dms0-d6) 9.84 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.74 (dd, J = 5.7; 1.2 Hz, 1H), 7.67 (d, J = 7.8 Hz, 2H), 7.38 (app t, J = 8.00 Hz, 2H), 7.07 (app t, 6.8 Hz, 1H), 4.19 (large br s, exch. H' s), 3.77 (br s, 4H), 3.70-3.47 (m, 2H), 3.47-3.25 (m, 1H), 3.13-1.78 (m, 1H), 1.68 (br s, 1H), 1.47-1.13 (m, 2H), 1.13-0.87 (m, 2H)	(+/-)-(cis)-1-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3,4-ジオール

10

20

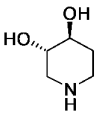

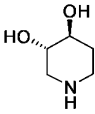
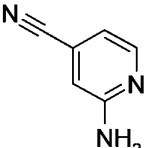
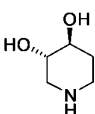
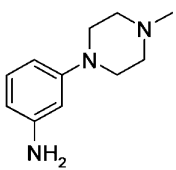
30

【 1 4 3 1 】

以下の化合物をスキーム [B 4] に示す一般的合成に従って合成した。

【 1 4 3 2 】

【表 1 4】

実施例	アミン 1	アミン 2	分析		名称
			LCMS	NMR	
676			455.1 (M+H)	NMR (dms _o -d ₆) 9.74 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.27 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 7.73 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.68 (d, J = 8.0 Hz, 2H), 7.36 (app t, J = 8.0 Hz, 2H), 7.04 (app t, J = 7.2 Hz, 1H), 3.80 (large br s, exch. H's - overlapping other signals), 3.52 (br s, 2H), 3.40-3.35 (m, 2H), 2.23-1.83 (m, 2H), 1.55 (br s, 1H), 1.49 (br s, 1H), 1.35 (br s, 1H), 1.12-0.92 (m, 2H)	(+/-)-(トランス)-1-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ペリジン-3,4-ジオール
677			481.1 (M+H)	(CDCl ₃) 10.39 (br s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.46 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.35 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.89 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 5.25-4.65 (m, 2H), 4.40-3.70 (m, 4H), 3.52 (br s, 1H), 2.25-1.85 (m, 1H), 1.65-1.50 (m, 1H), 1.50-1.15 (m, 3H), 1.10-0.90 (m, 2H)	(+/-)-2-{4-[5-シクロプロピル-4-((トランス)-3,4-ジヒドロキシ-ペリジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イルアミノ}-イソニコチノニトリル
678			553.26 (M+H)	(CDCl ₃) 9.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 5.2; 1.0 Hz, 1H), 7.34 (app t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0; 1.1 Hz, 1H), 7.11 (app t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.2; 1.8 Hz, 1H), 5.28-4.67 (m, 2H), 4.28-3.71 (m, 2H), 3.50 (br s, 1H), 3.15-3.11 (m, 4H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.18-1.73 (m, 2H), 1.44-1.11 (m, 3H), 1.10-0.90 (m, 2H)	(+/-)-(トランス)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチル-ペペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4d]ピリミジン-4-イル)-ペペラジン-3,4-ジオール

10

20

30

【 1 4 3 3】

40

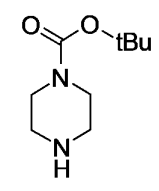
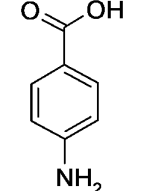
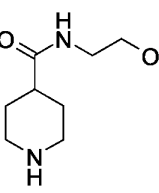
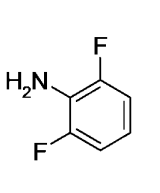
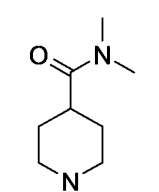
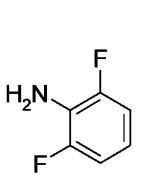
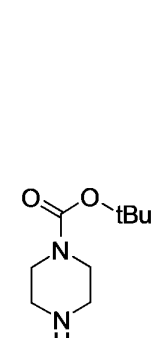
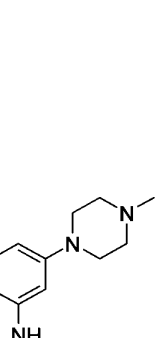
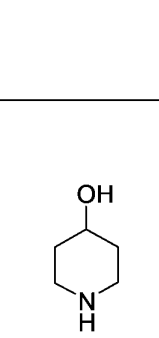
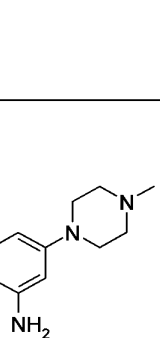
679			500 (M+H)		1-[2-(2-シクロペンチルアミノ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-4-カルボン酸イソプロピルアミド
680			479.1 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.69 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 8.81 (s, 1 H) 8.40 (dd, J=5.3, 0.8 Hz, 1 H) 8.21 - 8.30 (m, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.92 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1 H) 3.77 (d, J=11.3 Hz, 4 H) 2.85 (br. s., 4 H) 2.59 - 2.65 (m, 1 H) 1.21 - 1.31 (m, 3 H) 1.00 - 1.07 (m, 2 H)	4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
681			522.19 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.55 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 8.73 - 9.00 (2 H, m), 8.38 (1 H, d, J=5.5 Hz), 8.19 (1 H, s), 7.99 (1 H, s), 7.87 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.75 (1 H, dd, J=5.3, 1.3 Hz), 7.60 - 7.69 (4 H, m), 7.45 (2 H, t, J=7.7 Hz), 7.25 - 7.36 (1 H, m), 3.94 (4 H, br. s.), 3.34 (4 H, br. s.), 2.70 (1 H, br. s.), 1.21 - 1.31 (2 H, m), 1.09 (2 H, d, J=3.5 Hz)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン
682			479.1 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.82 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 8.69 - 8.99 (2 H, m), 8.43 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.19 (1 H, s), 8.03 (1 H, s), 7.88 (4 H, s), 7.82 (1 H, dd, J=5.3, 1.3 Hz), 3.94 (4 H, br. s.), 3.34 (4 H, br. s.), 2.67 - 2.75 (1 H, m), 1.26 (2 H, d, J=8.5 Hz), 1.09 (2 H, d, J=5.5 Hz)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,3,6-トリフルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン
683			500 (M+H)		ビフェニル-4-イル-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

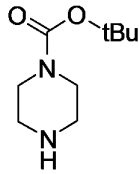
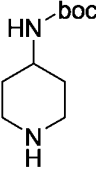
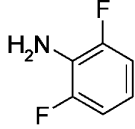
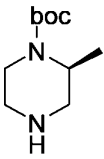
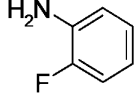
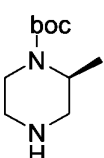
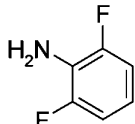
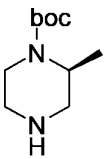
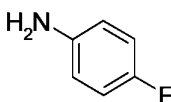
10

20

30

40

684			468 (M+H)		4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-安息香酸	
685			546 (M+H)		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-4-カルボン酸(2-ヒドロキシエチル)-アミド	10
686			530 (M+H)		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-4-カルボン酸ジメチルアミド	
687			565.18 (M+H)	(dms0-d6) 9.99 (br s, 1H), 9.87 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.26 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.76 (dd, J = 5.8; 1.4 Hz, 1H), 7.37 (s, 1H), 7.27 (app t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (dd, J = 8.2; 1.6 Hz, 1H), 6.13 (br s, 1H), 4.56 (br s, exchangeable H's), 3.87-3.81 (m, 4H), 3.67 (br s, 2H), 3.60-3.50 (m, 7H), 3.19 (br s, 2H), 3.01 (app t, J = 12.2 Hz, 2H), 2.89 (s, 3H), 2.65-2.60 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H)	4-(5-シクロプロピル-2-[2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸アミド	20 30
688			537.3 (M+H)	(dms0-d6) 9.17 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.92 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 5.3; 1.4 Hz, 1H), 7.34 (app t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0; 1.2 Hz, 1H), 7.11 (app t, J = 8.0 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.2 Hz; 1.8 Hz, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.1-4.06 (m, 2H),	1-(5-シクロプロピル-2-[2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-4-オール	40

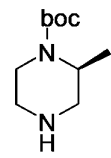
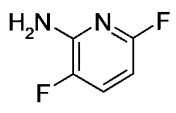
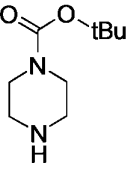

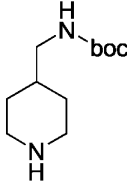

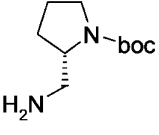
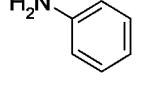
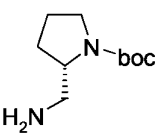
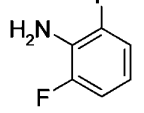
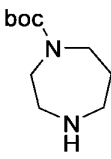
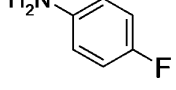
				3.79 (br s, 1H), 3.51 (br s, 2H), 3.15-3.11 (m, 4H), 2.50 (br s, 1H), 2.50-2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 1.91-1.87 (m, 2H), 1.54 (br s, 2H), 1.27-1.24 (m, 2H), 1.04 - 1.02 (m, 2H)	
689		—	方法 5: RT: 2.86 分, MI: 351.25 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 8.98 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.95 (1H, d), 3.79-3.61 (4H, m), 2.83 (4H, m), 2.65-2.57 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.03-1.01 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(2-フルオロ-ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
690			474 (M+H)		{4-[4-(4-アミノ-ピペラジン-1-イル)-5-シクロプロピル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン
691			方法 5: RT: 2.43 分, MI: 456 [M+H]	1H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9.06 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.22 (1H, s), 8.10 - 8.05 (1H, td), 7.98 (1H, s), 7.75 (1H, dd), 7.25 - 7.15 (2H, m), 7.09 - 7.03 (1H, m), 4.30 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.42 (1H, m), 3.36 - 3.23 (2H, m), 2.66 (1H, m), 1.32 (3H, d), 1.26 (2H, m), 1.05 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(2-フルオロ-フェニル)-アミン
692			方法 5: RT: 2.42 分, MI: 474 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.06 (1H, s), 8.22 (2H, m), 7.76 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.32 - 7.25 (1H, m), 7.16 (2H, m), 2.67 (1H, m), 1.31 (3H, d), 1.26 (2H, m), 1.05 (2H, m). [methyl piperazine side chain peaks not integrated).	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン
693			方法 5: RT: 2.27 分, MI: 456 [M+H]	1H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9.07 (1H, s), 8.32 (1H, dd), 8.22 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.70 (3H, m), 7.11 (2H, m), 4.34 (2H, m), 3.55 (2H, m), 3.43 (1H, m), 3.30 (2H, m), 2.67 (1H, m), 1.32 (3H, d), 1.24 (2H, m), 1.04 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(4-フルオロ-フェニル)-アミン

10

20

30

40

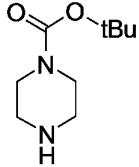

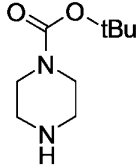
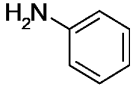
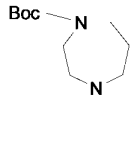
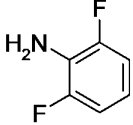
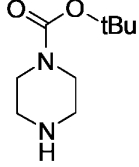
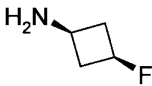
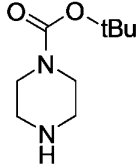
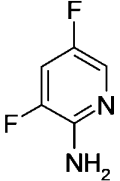
694			方法 5: RT:2.65 分,MI: 475 [M+H]	1H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9.08 (1H, s), 8.94 (1H, m), 8.46 (1H, dd), 8.23 (1H, s), 8.00 (1H, dd), 7.83 - 7.77 (1H, m), 6.69 - 6.65 (1H, m), 4.36 (2H, m), 3.58 (2H, m), 3.46 - 3.27 (3H, m), 2.67 (1H, m), 1.31 (3H, d), 1.27 (2H, m), 1.05 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル 4-((S)-3-メチル-ピ ペラジン-1-イル)-ピ リド[3,4-d]ピリミジ ン-2-イル]-ピリジン -2-イル)-(3,6-ジフ ルオロ-ピリジン-2- イル)-アミン
695			442 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.07 (1 H, s), 8.93 (2 H, br. s.), 8.22 (1 H, s), 8.07 (1 H, d, J=6.3 Hz), 7.80 - 8.03 (1 H, m), 7.65 (1 H, br. s.), 3.91 - 4.00 (2 H, m), 3.61 - 3.65 (4 H, m), 3.27 - 3.34 (4 H, m), 2.62 - 2.67 (1 H, m), 2.30 (1 H, br. s.), 1.85 (1 H, br. s.), 1.41 - 1.64 (4 H, m), 1.12 - 1.38 (6 H, m), 1.01 - 1.12 (2 H, m)	(+/-)-(1RS, 2RS, 4SR)- ピシクロ[2.2.1]ヘプ タ-2-イル-[4-(5-シク ロプロピル-4-ピペラ ジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2- イル]-ピリジン-2-イ ル]アミン
696			488 (M+H)		{4-[4-(4-アミノメチ ル-ペリジン-1-イル) -5-シクロプロピル -ピリド[3,4-d]ピリミ ジン-2-イル]-ピリジ ン-2-イル)-(2,6-ジフ ルオロ-フェニル)-ア ミン
697			438.1 (MH)+		[5-シクロプロピル -2-(2-フェニルアミノ -ピリジン-4-イル)-ピ リド[3,4-d]ピリミジ ン-4-イル)-(S)-1-ピ ロリジン-2-イルメチ ル-アミン
698			474.3 (MH)+		{5-シクロプロピル -2-[2-(2,6-ジフルオ ロ-フェニルアミノ)- ピリジン-4-イル]-ピ リド[3,4-d]ピリミジ ン-4-イル)-(S)-1-ピ ロリジン-2-イルメチ ル-アミン
699			方法 5: RT: 2.19 分,MI:456 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.49 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.30 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.76 (2H, m), 7.71 (1H, dd), 7.17 (2H, m), 4.17 (2H, m), 4.01 (2H, m), 3.49 (2H,	[4-(5-シクロプロピル 4-[1,4]ジアゼパン -1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2- イル)-ピリジン-2-イ ル]-[4-フルオロ-フェ ニル]-アミン

10

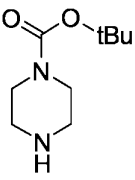
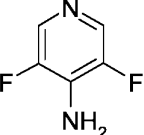
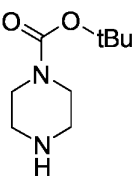
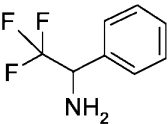
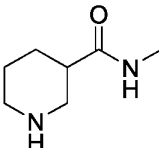
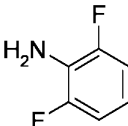
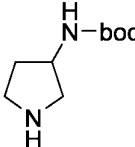
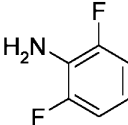
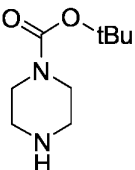
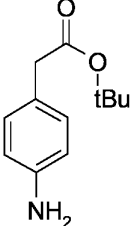
20

30

40

				m), 3.16 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.06 (2H, m), 1.24 (2H, m), 0.97 (2H, m).	
700			方法 5: RT: 2.59 分, MI: 414.29 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.94 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.58 (1H, s), 7.46 (1H, dd), 7.39 (1H, s), 3.74-3.63 (4H, m), 2.88 (4H, m), 2.62-2.60 (2H, m), 2.09 (6H, s), 1.24-1.22 (2H, m), 1.01-0.99 (4H, m).	ビスクロ[1.1.1]ペンタ-1-イル-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]アミン
701			方法 5: RT: 3.76 分, MI: 442.33 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.98 (1H, d), 8.94 (1H, s), 8.11 (1H, s), 8.06 (1H, d), 7.81 (2H, d), 7.42 (1H, t), 7.28 (2H, t), 6.95 (1H, t), 3.73 (4H, s, br), 2.82 (4H, s, br), 2.63-2.57 (1H, m), 1.27-1.25 (2H, m), 1.03-1.02 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3-フルオロ-ピリジン-2-イル]-フェニルアミン
702			方法 5: RT: 2.35 分, MI: 474 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.04 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.15 (1H, s), 7.84 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.31 (1H, m), 7.19 (2H, t), 4.18 (2H, m), 4.01 (2H, m), 3.47 (2H, m), 3.16 (2H, m), 2.35 (1H, m), 2.06 (2H, m), 1.26 (2H, m), 0.98 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-[1,4]ジアゼパン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
703			方法 5: RT: 2.19 分, MI: 420.29 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.93 (1H, s), 8.11 (1H, d), 9.06 (1H, s), 7.48 (1H, s), 7.44 (1H, dd), 7.14 (1H, d), 5.34-5.20 (1H, m), 4.85 (1H, m, br), 3.77-3.56 (5H, m, br), 2.84 (4H, s), 2.62-2.59 (2H, m), 2.36-2.27 (2H, m), 1.26-1.23 (2H, m), 1.03-1.00 (2H, m).	(+/-)cis-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-フルオロ-シクロブチル)-アミン
704			461.54	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 8.98 (s, 1 H) 8.67 (s, 1 H) 8.35 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.22 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.10 (s, 1 H) 7.94 (ddd, J=10.7, 8.3, 2.6 Hz, 1 H) 7.84 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1 H) 3.58-3.86 (m, 4 H) 2.85 (br. s., 4 H) 2.73-52 (m, 1 H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン

【 1 4 3 8 】

				1.22 - 1.31 (m, 2 H) 0.99 - 1.07 (m, 2 H)	
705			461.63		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-イル)-アミン
706			506.53 (M+H)	(dmsO-d6) 9.05 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.22-8.16 (m, 2H), 8.13 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 7.89 (s, 1H), 7.65 (app d, J = 7.2 Hz, 2H), 7.61 (dd, J = 5.4; 1.4 Hz, 1H), 7.48-7.35 (m, 3H), 6.23 (quint, J = 9.2 Hz, 1H), 4.51 (br s, exch. H' s), 3.91 (br s, 6H), 2.74-2.64 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.12-1.04 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,2,2-トリフルオロ-1-フェニル-エチル)-アミン
707			516 (M+H)		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-3-カルボン酸メチルアミド
708			460 (M+H)		{4-[4-(3-アミノ-ピロリジン-1-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン
709			482 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.52 (1 H, br. s.), 9.06 (1 H, s), 8.76 - 9.04 (2 H, m), 8.31 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.19 (1 H, s), 7.97 (1 H, s), 7.72 (1 H, dd, J=5.5, 1.3 Hz), 7.65 (2 H, d, J=8.5 Hz), 7.21 (2 H, d, J=8.5 Hz), 3.78 - 3.99 (4 H, m), 3.52 (2 H, s), 3.33 (4 H, br. s.), 2.65 - 2.78 (1 H, m), 1.19 - 1.34 (2 H, m), 0.99 - 1.14 (2 H, m)	{4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-フェニル}-酢酸

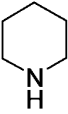
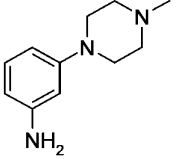
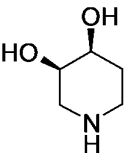
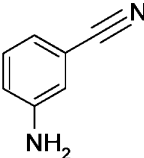
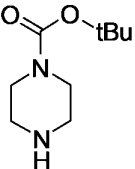
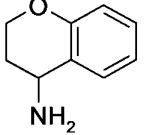
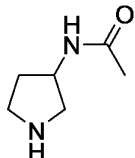
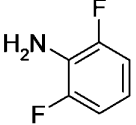
10

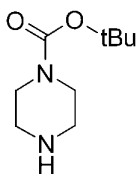
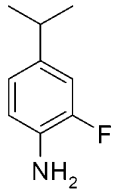
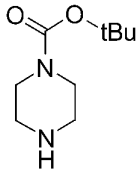
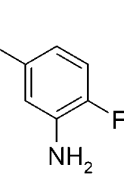
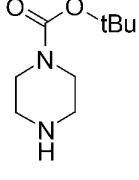
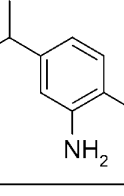
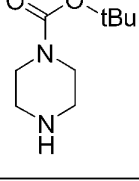
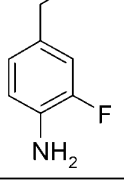
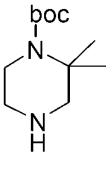
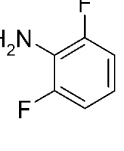
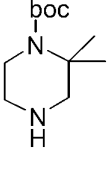
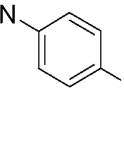
20

30

【 1 4 3 9 】

40

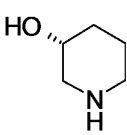
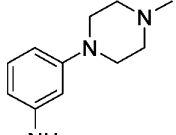
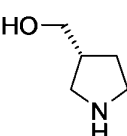
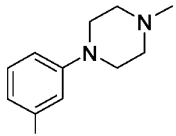
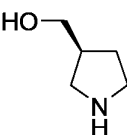
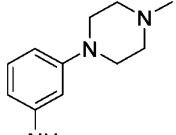
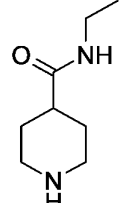

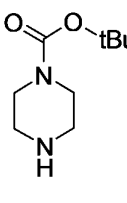
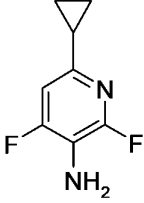
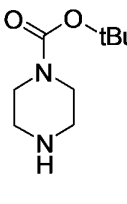

710			521.78	(CDCl ₃) 9.06 (s, 1H), 8.35 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.79 (dd, J = 5.2; 1.3 Hz, 1H), 7.23 (app t, J = 8.0 Hz, 1H), 7.05-7.02 (m, 1H), 7.00-6.98 (m, 1H), 6.93 (dd, J = 8.0; 1.6 Hz, 1H), 6.65 (dd, J = 8.0; 2.0 Hz, 1H), 3.70 (br s, 4H), 3.28-3.24 (m, 4H), 2.66-2.62 (m, 1H), 2.61-2.56 (m, 4H), 2.35 (s, 3H), 1.69 br s, 6H), 1.26-1.18 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペリジン-1-イル)-ピリド[3,4d]ピリミジン-2-イル]-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン	10
711			480.59		3-{4-[5-シクロプロピル-4-((3R,4S)-3,4-ジヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}ベンズニトリル	20
712			480 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.06 (1 H, s), 8.88 (2 H, br. s.), 8.13 - 8.25 (2 H, m), 7.89 (1 H, br. s.), 7.63 (1 H, br. s.), 7.33 (1 H, d, J=7.3 Hz), 7.23 (1 H, t, J=7.5 Hz), 6.92 (1 H, t, J=7.3 Hz), 6.86 (1 H, d, J=8.3 Hz), 5.21 (1 H, br. s.), 4.18 - 4.31 (3 H, m), 3.83 - 3.94 (4 H, m), 3.31 (4 H, br. s.), 2.64 - 2.72 (1 H, m), 2.13 - 2.26 (1 H, m), 2.00 - 2.13 (1 H, m), 1.20 - 1.33 (2 H, m), 1.01 - 1.12 (2 H, m)	クロマン-4-イル -[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]アミン	30
713			502 (M+H)		N-(1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)アミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル-アセトアミド	

714			484.25		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2-フルオロ-4-イソプロピルフェニル)-アミン
715			470		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(5-エチル-2-フルオロフェニル)-アミン
716			484.2		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2-フルオロ-5-イソプロピルフェニル)-アミン
717			470.2		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(4-エチル-2-フルオロフェニル)-アミン
718			488 (M+H)	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 8.92 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.15 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.74 (1H, s), 7.64 (1H, dd), 7.34-7.24 (1H, m), 7.16 (2H, t), 3.91-3.52 (4H, m, br), 2.85 (2H, s), 2.50-2.45 (1H, m), 1.23-1.22 (2H, m), 1.08-0.98 (6H, m), 0.78 (2H, s, br).	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
719			470 (M+H)	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.32 (1H, s), 8.93 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.85 (1H, s), 7.76-7.73 (2H, m), 7.66 (1H, d), 7.11 (2H, t), 3.95-3.55 (4H, m), 2.87 (2H, m, br), 2.53 (1H, m), 1.24-1.22 (2H, m), 1.06-0.78 (9H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(4-フルオロフェニル)-アミン

10

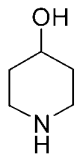
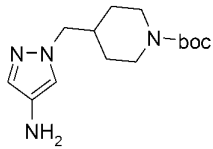
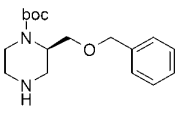
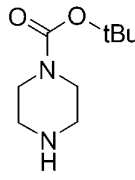
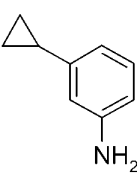
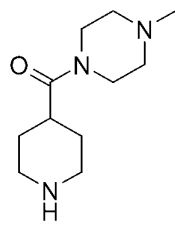
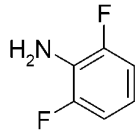
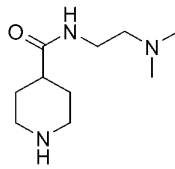
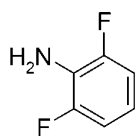
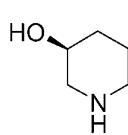
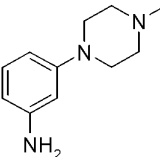
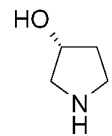
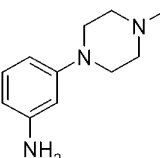
20

30

720			537.67		(R)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-3-オール	
721			537.71		[(R)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-メタノール	10
722			537.7		[(S)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-イル]-メタノール	20
723			530 (M+H)		1-(5-シクロプロピル-2-[[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸エチルアミド	
724			501.57 (MH) ⁺		(6-シクロプロピル-2,4-ジフルオロピリジン-3-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン;ビス-トリフルオロ酢酸塩	30
725			483.61 (MH) ⁺		(6-シクロプロピル-2-フルオロピリジン-3-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン;ビス-トリフルオロ酢酸塩	40

【 1 4 4 2 】

726			502 (M+H)		1-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピロリジン-3-カルボン酸メチルアミド	
727			523.66 (M+H)+		(S)-1-(5-シクロプロピル-2-[2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3-オール	10
728			537.73 (M+H)+		1-(3-[4-[5-シクロプロピル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イルアミノ]-フェニル)-ピペリジン-4-オール	
729			523.70 (M+H)+		1-{5-シクロプロピル-2-[2-(3-ピペラジン-1-イル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペリジン-4-オール	20
730			456 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.08 (4 H, s), 8.22 (1 H, s), 8.08 (1 H, d, J=6.5 Hz), 8.04 (1 H, br. s.), 7.75 (1 H, s), 7.70 (1 H, dd, J=6.5, 1.3 Hz), 7.49 (1 H, s), 5.06 (1 H, br. s.), 3.6-3.9 (8 H, m), 3.32 (4 H, br. s.), 2.62-2.68 (1 H, m), 1.55 (3 H, d, J=6.8 Hz), 1.21-1.31 (2 H, m), 1.05-1.12 (2 H, m)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-[1-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-エチル]-アミン	30
731			528.63 (MH)+		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2-フルオロ-6-モルホリン-4-イル)-ピリジン-3-イル)-アミン	40

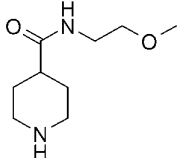
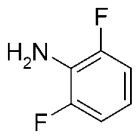
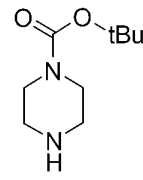
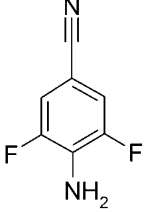
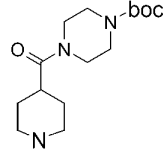
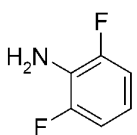
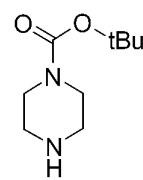
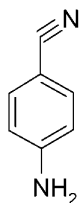
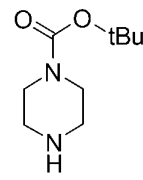
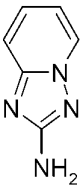
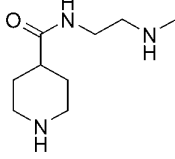
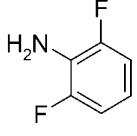
732			526		1-{5-シクロプロピル-2-[2-(1-ピペリジン-4-イルメチル-III-ピラゾール-4-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペリジン-4-オール
733		—	487.15		4-((R)-3-ベンジルオキシメチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-クロロピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
734			464.2		(3-シクロプロピルフェニル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
735			585 (M+H)		(1-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペリジン-4-イル-(4-メチルピペラジン-1-イル)-メタノン
736			573 (M+H)		1-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペリジン-4-カルボン酸(2-ジメチルアミノエチル)-アミド
737			537.72 (M+H)		(S)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-3-オール
738			523.68 (M+H)+		(R)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジ

10

20

30

40

					ン-4-イル)-ピロリジン-3-オール
739			560 (M+H)		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-メトキシ-エチル)-アミド
740			485 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.13 (1 H, s), 9.02 - 9.09 (1 H, m), 8.75 - 8.98 (2 H, m), 8.39 (1 H, br. s.), 8.17 - 8.31 (2 H, m), 7.74 - 8.06 (2 H, m), 3.84 - 4.04 (4 H, m), 3.36 (4 H, br. s.), 2.71 (1 H, br. s.), 1.19 - 1.33 (2 H, m), 1.04 - 1.16 (2 H, m)	4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3,5-ジフルオロベンゾニトリル
741			571 (M+H)		(1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-4-イル-ピペラジン-1-イル-メタノン
742			467 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.72 (1 H, s), 9.07 (1 H, s), 8.78 - 9.03 (2 H, m), 8.41 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.19 (1 H, s), 8.01 (1 H, s), 7.69 - 7.89 (6 H, m), 7.14 (1 H, br. s.), 3.94 (4 H, br. s.), 3.34 (4 H, br. s.), 2.64 - 2.77 (1 H, m), 1.20 - 1.32 (2 H, m), 1.01 - 1.13 (2 H, m)	4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]ベンズアミド
743			465.56 (M+H)+		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル-アミン
744			559 (M+H)		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-カルボン酸(2-メ

10

20

30

40

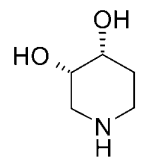
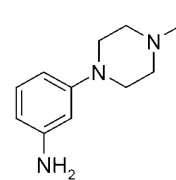
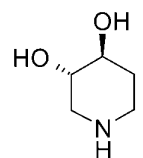
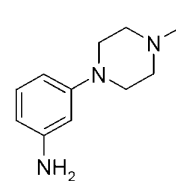
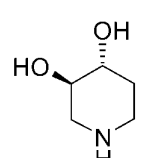
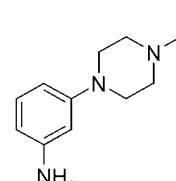
					チルアミノ-エチル)- アミド
745			481.53		6-{4-[5-シクロプロピル-4-((cis)-3,4-ジヒドロキシ-ピペリジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イルアミノ}-ピリジン-2-カルボニトリル
746			450.55 (M+H) ⁺		6-{4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ}-ピリジン-2-カルボニトリル
747			589.70 (M+H) ⁺		1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-3,3-ジフルオロ-ピペリジン-4,4-ジオール
748			461.51 (M+H) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(4,6-ジフルオロ-ピリジン-3-イル)-アミン
749			461.50 (M+H) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,5-ジフルオロ-ピリジン-3-イル)-アミン
750			425.54 (M+H) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピリジン-2-イル-アミン
751	 または鏡像異性体		553.28	(CDCl ₃) 9.07 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.82 (br d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.69 (dd, J	(3R,4Sまたは3R,4S)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジ

10

20

30

40

				= 8.4; 1.9 Hz, 1H), 3.95 (m, 5H), 3.55 (m, br s, 1H), 3.25 (br s, 5H), 2.60 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.7 br s (exch. H ¹ s), 1.24 (m, 2H), 0.97 (m, 2H)	ン-3,4-ジオール)単一鏡像異性体、帰属せず
752	 または鏡像異性体	 NH ₂	553.29	(CDCl ₃) 9.07 (s, 1H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (br s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.79 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (dd, J = 8.4 Hz, 1H), 7.06 (br s, 1H), 6.98 (br s, 1H), 6.82 (br d, J = 7.08 Hz, 1H), 6.69 (dd, J = 8.4; 1.9 Hz, 1H), 3.95 (m, 5H), 3.55 (m, br s, 1H), 3.25 (br s, 5H), 2.60 (m, 5H), 2.34 (s, 3H), 1.91 (m, 1H), 1.7 br s (exch. H ¹ s), 1.24 (m, 2H), 0.97 (m, 2H)	(3R,4S または 3R,4S)-1-(5-シクロプロピル-2-(2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル)-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-3,4-ジオール)単一鏡像異性体、帰属せず
753	 または鏡像異性体	 NH ₂	553.3	(CDCl ₃) 9.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 5.2; 1.0 Hz, 1H), 7.34 (app t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0; 1.1 Hz, 1H), 7.11 (app t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.2; 1.8 Hz, 1H), 5.28-4.67 (m, 2H), 4.28-3.71 (m, 2H), 3.50 (br s, 1H), 3.15-3.11 (m, 4H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.18-1.73 (m, 2H), 1.44-1.11 (m, 3H), 1.10-0.90 (m, 2H)	(3S,4S または 3R,4R)-1-(5-シクロプロピル-2-(2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル)-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-3,4-ジオール)単一鏡像異性体、帰属せず
754	 または鏡像異性体	 NH ₂	553.3	(CDCl ₃) 9.16 (s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.66 (dd, J = 5.2; 1.0 Hz, 1H), 7.34 (app t, J = 2.0 Hz, 1H), 7.22 (dd, J = 8.0; 1.1 Hz, 1H), 7.11 (app t, J = 8.1 Hz, 1H), 6.52 (dd, J = 8.2; 1.8 Hz, 1H), 5.28-4.67 (m, 2H), 4.28-3.71 (m, 2H), 3.50 (br s, 1H), 3.15-3.11 (m, 4H), 2.61-2.53 (m, 1H), 2.49-2.45 (m, 4H), 2.23 (s, 3H), 2.18-1.73 (m, 2H), 1.44-1.11 (m, 3H), 1.10-0.90 (m, 2H)	(3S,4S または 3R,4R)-1-(5-シクロプロピル-2-(2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル)-ピリジン-4-イル)-ピペリジン-3,4-ジオール)単一鏡像異性体、帰属せず

10

20

30

40


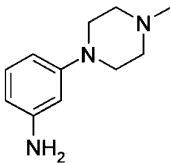
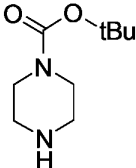
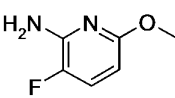
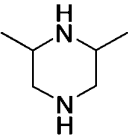
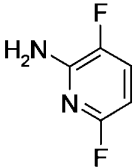
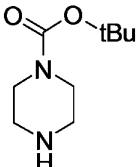
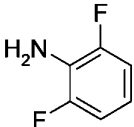
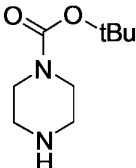
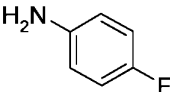
				2.23 (s, 3H), 2.18-1.73 (m, 2H), 1.44-1.11 (m, 3H), 1.10-0.90 (m, 2H)	
755			449 (M+H)		{4-[5-シクロプロピル-4-(2-メチルアミノ-エトキシ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
756			443 (M+H)+		{4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
757			475 (M+H)		{4-[5-シクロプロピル-4-(ピペリジン-4-イルオキシ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
758			442 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.08 (1H, s), 8.78 - 9.01 (2H, m), 8.22 (1H, s), 8.11 (1H, d, J=6.3 Hz), 7.90 - 8.05 (1H, m), 7.76 (1H, s), 7.68 (1H, d, J=6.8 Hz), 7.50 (1H, s), 4.45 (2H, br. s.), 3.88 (4H, br. s.), 3.83 (3H, s), 3.31 (4H, br. s.), 2.63 - 2.70 (1H, m), 1.19 - 1.34 (2H, m), 1.02 - 1.15 (2H, m)	{4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イルメチル)-アミン
759			方法 5: RT: 2.56 分, MI: 452 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 8.99 (1H, s), 8.17 (4H, m), 7.55 (1H, m), 7.44 (1H, m), 7.28 (4H, m), 7.20 (1H, m), 6.89 (1H, m), 3.75 (4H, s), 3.56 (6H, m), 2.88 (2H, m), 2.66 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.03 (2H, m).	{4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-フェネチル-アミン
760			507.35 (M+H)		{4-(5-シクロプロピル-4-ピロリジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン

10

20

30


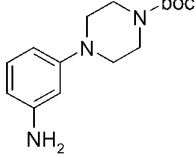

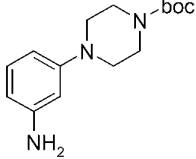
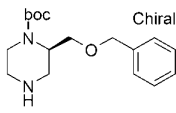
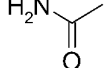
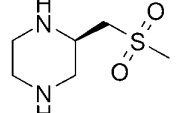
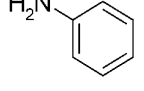
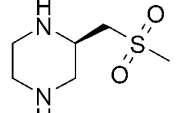
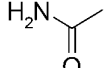
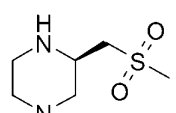
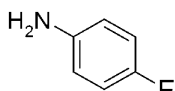
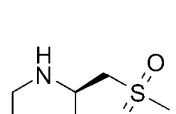
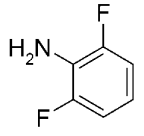
40

761			493.39 (M+H)		[4-(4-アゼチジン-1-イル-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン
762			方法 5: RT: 3.12 分, MI: 473 [M+H]	1H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9.14 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.44 (1H, dd), 8.22 (1H, s), 7.96 (1H, dd), 7.62 (1H, m), 6.41 (1H, dd), 4.06 (3H, s), 3.97 (4H, t), 3.35 (4H, t), 2.68 (1H, m), 1.28 (2H, m), 1.03 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3-(フルオロ-6-メトキシ-ピリジン-2-イル)-アミン
763			方法 5: RT: 3.03 分, MI:489 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.72 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.64 (1H, m), 8.48 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.88 (1H, m), 6.94 (1H, s), 6.73 (1H, m), 2.94 (2H, m), 2.78 (2H, m), 1.95 (1H, m). [Much of the piperazine side chain peaks had poor signalling therefore not integrated].	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-[3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル]-アミン
764			方法 5: RT:4.20 分, MI:478 .39 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 8.93 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.50 (1H, d), 7.26-7.23 (1H, m), 7.15 (2H, t), 4.09-4.08 (2H, m), 3.67 (4H, s, br), 2.80 (4H, s, br), 2.58-2.54 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.03-1.01 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-ピリジン-2-イル]-[2,6-ジフルオロ-フェニル]-アミン
765			方法 5: RT: 4.58 分, MI:460 .40 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 9.31 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.23 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.12 (1H, s), 7.67 (2H, dd), 7.58 (1H, 7.11 (2H, t), 3.69 (4H, s, br), 2.88 (4H, s, br), 2.60-2.56 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.03-1.02 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-ピリジン-2-イル]-[4-フルオロ-フェニル]-アミン

10

20

30

766			493.39 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピロリジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3-フェニラジン-1-イル-フェニル)-アミン
767			479.29 (M+H)		[4-(4-アゼチジン-1-イル-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3-ピペラジン-1-イル-フェニル)-アミン
768			510.25		N-{4-[4-((R)-3-ベンジルオキシメチル-ピペラジン-1-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド
769			516		{4-[5-シクロプロピル-4-((R)-3-メタンスルホニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニルアミン
770			482		N-{4-[5-シクロプロピル-4-((R)-3-メタンスルホニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アセトアミド
771			534.2		{4-[5-シクロプロピル-4-((R)-3-メタンスルホニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-4-フルオロ-フェニル)-アミン
772			552.2		{4-[5-シクロプロピル-4-((R)-3-メタンスルホニルメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン

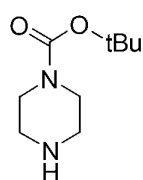
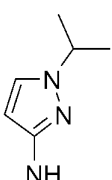
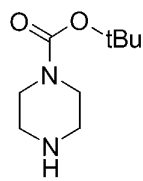
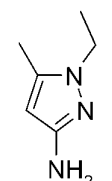
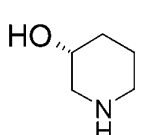
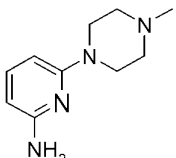
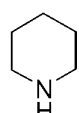
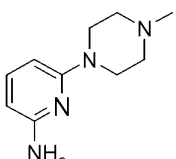
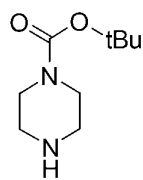
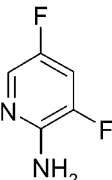
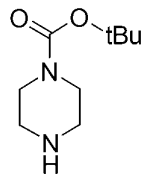
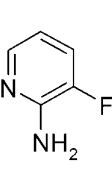
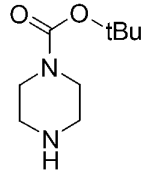
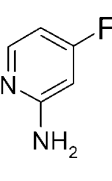
10

20

30

40

773			508.2		シクロプロパンカルボン酸{4-[5-シクロプロピル-1-(R)-3-メタンシルホニルメチル-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル}-アミド
774			479 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.08 (s, 1 H) 8.96 - 9.02 (m, 1 H) 8.89 - 9.13 (m, 3 H) 8.43 - 8.53 (m, 1 H) 8.19 (s, 1 H) 8.00 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1 H) 7.01 (dt, J=9.3, 3.0 Hz, 1 H) 3.77 - 4.13 (m, 4 H) 3.28 - 3.41 (m, 4 H) 2.63 - 2.74 (m, 1 H) 1.20 - 1.33 (m, 2 H) 1.04 - 1.13 (m, 2 H)	[4-(5-シクロプロピル-1-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(3,4,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
775			448 (M+H)		N-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-N'-メチル-エタン-1,2-ジアミン
776			462 (M+H)		N-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-N',N'-ジメチル-エタン-1,2-ジアミン
777			509.26 (M+H)		1-(5-シクロプロピル-2-[2-[3-(1-メチルピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-アゼチジン-3-オール
778			495.29 (M+H)		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(3-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-アゼチジン-3-オール

779			456.22 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(1-イソプロピル-III-ピラゾール-3-イル)-アミン
780			456.24 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(1-エチル-5-メチル-III-ピラゾール-3-イル)-アミン
781			538.36 (M+H)		(R)-1-(5-シクロプロピル-2-{2-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-4-イル}-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-3-オール
782			523.66 (M+H)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[6-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
783			475.19 (MH)+		[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
784			457.25 (MH)+		[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
785			457.29 (M+H)+		[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(4-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン

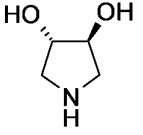
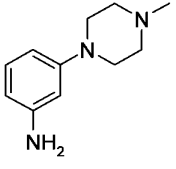
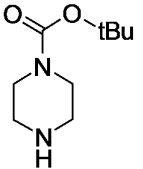
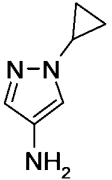
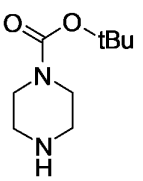
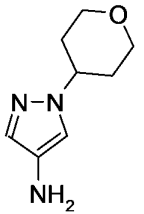
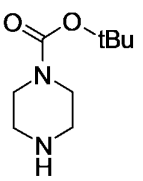
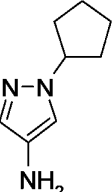
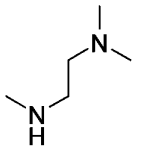
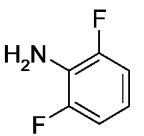
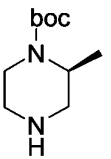
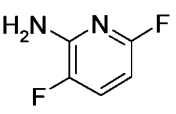
10

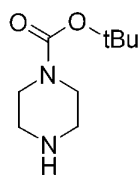
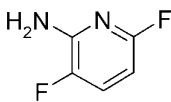
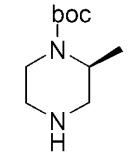

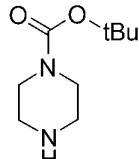
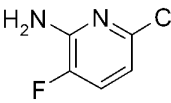
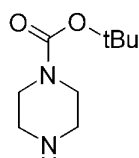
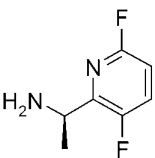
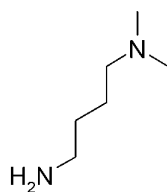
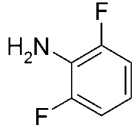
20

30

40

786			593.28 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.09 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 8.79 - 8.96 (m, 3 H) 8.48 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.00 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1 H) 7.02 (dt, J=9.5, 3.0 Hz, 1 H) 4.17 - 4.32 (m, 1 H) 3.81 - 3.92 (m, 4 H) 3.19 - 3.39 (m, 4 H) 1.86 - 2.44 (m, 6 H)	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(3,4,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン	
787			方法 5: RT: 3.09 分, MI: 488 [M+H] ⁺	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 9.06 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.20 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.72 (1H, dd), 7.30 (1H, m), 7.19 (2H, t), 4.33 (2H, m), 3.74 (1H, m), 3.35 (2H, m), 2.87 (1H, m), 1.23 (7H, m), 1.15 (2H, m), 1.09 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン	10
788			方法 5: RT: 4.07 分, MI: 485 [M+H] ⁺		(R)-4-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-2-カルボニトリル	20
789			457 (M+H) ⁺		{4-[5-シクロプロピル-4-(1,2,3,6-テトラヒドロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン	
790			474 (M+H) ⁺		{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-4-イルアミン	30
791			491 (M+H) ⁺		{4-[5-シクロプロピル-4-(ピペリジン-4-イルスルファニル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン	
792			491 (M+H) ⁺		{4-[5-シクロプロピル-4-(ピペリジン-4-イルスルファニル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン	40

					-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン	
793			539.5 (M+H)		(3S,4S)-1-(5-シクロプロピル-2-[2-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピロリジン-3,4-ジオール	10
794			454.25		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(シクロプロピル-1H-ピラゾール-4-イル)-アミン	
795			498.25		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミン	20
796			482.2		(1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン	
797			476 (M+H)		N-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-N,N',N'-トリメチル-エタン-1,2-ジアミン	30
798			方法: 5, RT: 2.78 分, MI: 489 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.70 (1H, s), 9.17 (1H, s, br), 9.11 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.46 (1H, m), 7.98 (1H, m), 7.85 (1H, m), 6.71 (1H, m), 4.28 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.52	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン	40

				(3H, s), 2.16 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.09 (1H, m), 1.91 (1H, m).	
799			方法 5: RT: 2.72 分, MI: 175 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.70 (1H, s), 9.14 (1H, s, br), 9.02 (1H, s), 8.80 (1H, d), 8.46 (1H, m), 7.97 (1H, m), 7.86 (1H, m), 6.71 (1H, m), 4.25 (1H, m), 3.86 (4H, m), 3.58 (4H, m), 2.80 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.08 (1H, m), 1.93 (1H, m).	[4-(5-シクロプロチル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
800			方法 5: RT: 1.62 分, MI: 157 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.10 (2H, s), 8.88 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 8.24 (1H, s), 8.16 (1H, dd), 7.92 (1H, m), 7.27 (1H, m), 4.35 (2H, s), 3.51 (5H, m), 2.54 (1H, m), 1.29 (3H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
801			方法 5: RT: 2.59 分, MI: 177 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.76 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.47 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.74 (1H, m), 7.11 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.34 (4H, s), 2.70 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.09 (2H, m).	(6-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-アミン
802		Chiral 	方法 5: RT: 2.57 分, MI: 189.49 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 8.93 (1H, s), 8.06 (1H, s), 8.01 (1H, d), 7.92-7.84 (1H, m), 7.66 (1H, s), 7.39 (1H, d), 7.33 (1H, d), 7.12-7.07 (1H, m), 5.42 (1H, t, br), 3.83-3.57 (4H, m, br), 3.16 (1H, s, br), 2.84 (4H, s, br), 2.61 (1H, m, br), 1.45 (3H, d), 1.25-1.22 (2H, m), 1.03-1.01 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[(R)-1-(3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-エチル]アミン
803			490 (M+H)		N-(5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-N',N'-ジメチル-ブタン-1,4-ジアミン

10

20

30

40

804			535.50 (M+H)		[4-(4-アゼパン-1-イル-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン
805			458.36 (M+H)		1-{5-シクロプロピル-2-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ペリジン-4-オール
806			458.20 (M+H)		(R)-1-{5-シクロプロピル-2-[2-(6-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ペリジン-3-オール
807			方法 5: RT: 2.88 分, MI: 493 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.74 (1H, s), 9.13 (1H, s br), 8.80 (2H, dd), 8.42 (1H, d), 8.26 (1H, m), 7.94 (1H, d), 4.23 (1H, m), 3.84 (4H, m), 3.25 (4H, m), 2.38 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.10 (1H, m), 1.89 (1H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル]-アミン
808			方法 5: RT: 2.90 分, MI: 506 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.76 (1H, s), 9.17 (1H, s br), 9.11 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.44 (1H, m), 8.28 (1H, m), 7.95 (1H, m), 4.27 (1H, m), 4.26 (1H, m), 4.06 (1H, m), 3.91 (1H, m), 3.79 (1H, m), 3.65 (1H, m), 3.23 (1H, m), 3.06 (1H, m), 2.53 (3H, s), 2.16 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.07 (1H, m), 1.89 (1H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-(S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル]-[3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル]-アミン
809			507.19 (MH)+		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

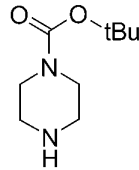
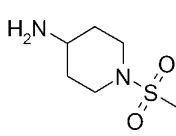
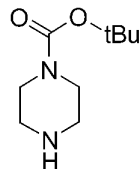
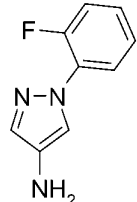
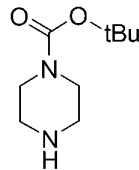
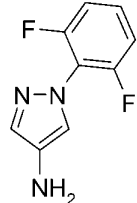
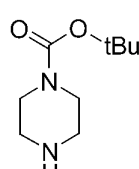

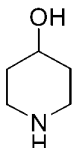
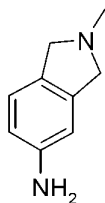
810			416.26 (M+H)		((R)-1-シクロプロピル-エチル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]アミン
811			458.29 (M+H)		((R)-1-シクロヘキシル-エチル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]アミン
812			483.21 (M+H) ⁺		(5-シクロプロピル-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]アミン
813			方法 5: RT: 2.60 分, M1: 515.51 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9.07 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.57 (1H, dd), 4.22-4.19 (2H, m), 4.11-4.06 (1H, m), 3.97 (4H, t, br), 3.35 (4H, t, br), 3.15-3.08 (2H, m), 2.70-2.66 (1H, m), 2.05-2.03 (2H, m), 1.52-1.42 (2H, m), 1.29-1.27 (2H, m), 1.26 (9H, s), 1.05-1.03 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミン
814			方法 5: RT: 2.43 分, M1: 513.41 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9.07 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.81 (1H, s), 7.58 (1H, dd), 3.97 (4H, t, br), 3.86-3.81 (1H, m), 3.34 (4H, t, br), 3.20 (2H, q), 3.01-2.98 (2H, m), 2.70-2.67 (1H, m), 2.61 (2H, t), 2.00-1.97 (2H, m), 1.66-1.57 (2H, m), 1.30-1.25 (2H, m), 1.05-1.03 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミン
815			方法 5: RT: 3.71 分, M1: 507.41 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9.07 (1H, s), 8.71 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.26 (1H, s), 8.12 (1H, q), 7.98 (1H, dd), 4.02	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]

10

20

30

40

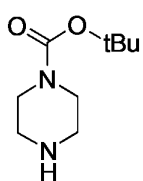
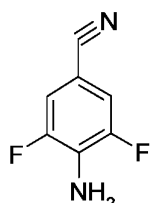
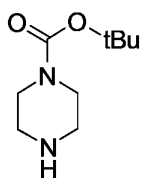
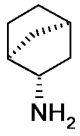
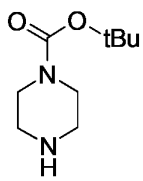

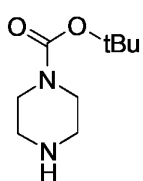
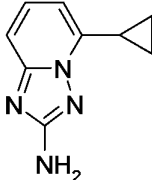
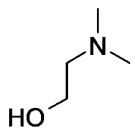

				(2H, t, br), 3.95 (2H, s), 3.38 (2H, t), 2.56-2.54 (1H, m), 1.31 (6H, s), 1.30-1.27 (2H, m), 1.02 (2H, dd).	ル]-[1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミン
816			方法 5: RT: 2.06 分, M1: 509.44 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9.07 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.14 (1H, d), 7.74 (1H, s), 7.57 (1H, dd), 3.97 (4H, t, br), 3.65-3.60 (2H, m), 3.35 (4H, t, br), 3.04-2.97 (2H, m), 2.90 (3H, s), 2.71-2.65 (1H, m), 2.12-2.07 (2H, m), 1.68-1.59 (2H, m), 1.29-1.26 (2H, m), 1.05-1.03 (2H, m).	1-(5-シクロプロピル-2-[2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ペリジン-4-オール
817			508.05		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(2-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミン
818			526.2		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミン
820			544.2		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(2,4,6-トリフルオロフェニル)-1H-ピラゾール-4-イル]-アミン
821			494.25 (M+H)		1-(5-シクロプロピル-2-[2-(2-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-イソインドル-5-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ペリジン-4-オール

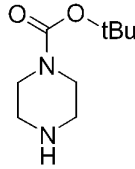
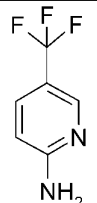
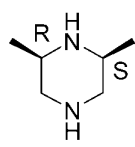
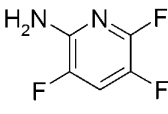
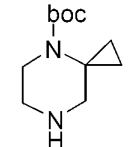
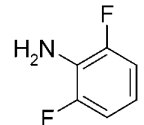
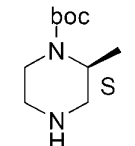
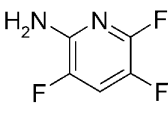
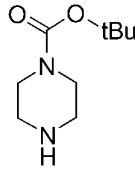
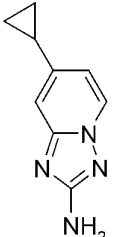
10

20

30

40

822			486 (M+H-NH3)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.10 (1 H, s), 8.93 (3 H, d, J=7.8 Hz), 8.45 - 8.51 (1 H, m), 8.22 (1 H, s), 8.03 (1 H, dd, J=7.7, 1.9 Hz), 7.97 (1 H, ddd, J=10.6, 8.8, 2.9 Hz), 7.86 (1 H, dt, J=8.5, 1.5 Hz), 4.00 (4 H, br. s.), 3.40 (4 H, br. s.), 2.65 - 2.78 (1 H, m), 1.26 - 1.36 (2 H, m), 1.07 - 1.16 (2 H, m)	4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-3,5-ジフルオロ-ベンズアミド	10
823			442 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.10 (1 H, s), 8.97 (2 H, br. s.), 8.25 (1 H, s), 8.08 (2 H, d, J=6.3 Hz), 7.70 (1 H, d, J=5.8 Hz), 4.19 - 4.47 (4 H, m), 3.66 (2 H, br. s.), 3.34 (4 H, br. s.), 2.65 - 2.76 (1 H, m), 2.32 - 2.39 (2 H, m), 1.85 - 1.96 (1 H, m), 1.43 - 1.69 (4 H, m), 1.05 - 1.41 (8 H, m)	(1S,2S,4R)-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]アミン	20
824			442 (M+H)	1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.09 (1 H, s), 8.82 - 9.05 (2 H, m), 8.24 (1 H, s), 8.08 (2 H, d, J=6.8 Hz), 7.63 - 7.74 (1 H, m), 4.02 - 4.30 (4 H, m), 3.63 - 3.67 (2 H, m), 3.34 (4 H, br. s.), 2.66 - 2.71 (1 H, m), 2.26 - 2.41 (2 H, m), 1.90 (1 H, m), 1.54 (4 H, br. s.), 1.06 - 1.42 (8 H, m)	(1R,2R,4S)-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]アミン	20
825			505.24 (MH) ⁺		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(5-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミン	30
826			463 (M+H)		{4-[5-シクロプロピル-4-(2-ジメチルアミノ-エトキシ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン	40

827			493.19 (M+)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アミン
828			方法 5: RT: 2.69 分, M1: 507 [M+H]	1H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9.08 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.43 (1H, dd), 8.23 (1H, s), 8.12 (1H, m), 7.97 (1H, m), 4.39 (2H, m), 3.23 (2H, m), 2.67 (1H, m), 1.34 (6H, m), 1.26 (2H, m), 1.15 (2H, m), 1.06 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
829			方法 5; RT: 3.32 分, M1: 486.42 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9.05 (1H, s), 8.23 (1H, s), 8.20 (1H, d), 7.76 (1H, s), 7.69 (1H, dd), 7.32-7.27 (2H, m), 7.14 (2H, t), 4.04 (2H, t), 3.96 (2H, s), 3.67-3.60 (1H, m), 3.42 (2H, t), 2.64-2.60 (1H, m), 1.28-1.24 (2H, m), 1.03-1.00 (4H, m), 0.82 (2H, t).	{4-[5-シクロプロピル-4-(4,7-ジアザ-スピロ[2.5]オクタ-7-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン
830			方法 5: RT: 2.66 分, M1: 493 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 9.81 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.28 (1H, m), 8.20 (1H, s), 7.97 (1H, m), 4.25 (2H, m), 2.54 (1H, m), 1.23 (3H, m), 1.16 (2H, m), 1.09 (3H, m). (Piperazine aliphatic protons under the water peak at 3.33ppm, therefore not integrated).	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
831			505.27 (M+)		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(7-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミン

10

20

30

832			456.27 (M+H)		{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル};-(1-メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン
833			488 (M+H)		{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ペリジン-4-イル-アミン
834			524.26		1-[5-シクロプロピル-2-[2-(3-モルホリン-4-イル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ペリジン-4-オール
835			486.33		((R)-1-シクロヘキシル-コチル)-{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アミン
836			461.18 (M+H)+		{4-[5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル-(4,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
837			460 (M+H)		{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピロリジン-3-イル-アミン
838			方法 5: RT: 3.52 分, M1: 489.41 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 8.97 (1H, s), 8.90 (1H, s), 8.42 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.97 (1H, dd), 7.81-7.75 (1H, m), 6.67-6.63 (1H, m), 3.81 (2H, s, br), 3.68 (2H, s), 2.95 (2H, s), 1.25 (2H, dd), 0.99-0.96 (8H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル};-(3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン

10

20

30

40

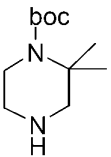
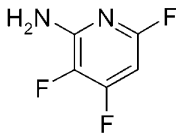
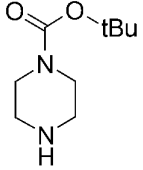
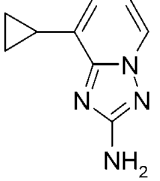
839			方法 5: RT: 2.39 分, MI: 507 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 10.91 (1H, s), 9.09 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.49 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.09 (1H, dd), 7.99 (1H, dd), 7.92 (1H, m), 4.34 (2H, m), 3.71 (1H, m), 3.42 (4H, m), 3.06 (1H, m), 1.30 (5H, m), 1.08 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル-アミン
840			方法 5: RT: 2.50 分, MI: 471.42 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 8.97 (2H, s), 8.64 (1H, s, br), 8.39 (1H, dd), 8.15 (1H, dd), 8.13 (1H, s), 7.89 (1H, dd), 7.65-7.60 (1H, m), 7.07-7.02 (1H, m), 3.79 (2H, t, br), 3.67 (2H, s), 2.95 (2H, s), 1.25 (2H, dd), 0.99-0.96 (8H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-3-フルオロ-ピリジン-2-イル-アミン
841			方法 5: RT: 3.13 分, MI: 481.47 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO, 90°C) 9.08 (1H, s), 8.40 (1H, dd), 8.23 (1H, s), 8.01 (1H, s), 7.85 (1H, s, br), 7.79-7.78 (5H, m), 3.99-3.97 (4H, m), 3.37-3.35 (4H, m), 2.82 (3H, s), 2.72-2.68 (1H, m), 1.29-1.27 (2H, m), 1.06-1.04 (2H, m).	-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]アミノ-N-メチル-ベンズアミド
842			474 (M+H)		{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-3-イル-アミン
843			方法 5: RT: 2.36 分, MI: 488 [M+H]	1H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 9.06 (1H, s), 8.22 (2H, m), 7.74 (1H, s), 7.71 (1H, dd), 7.29 (1H, m), 7.13 (2H, t), 4.30 (2H, m), 3.53 (2H, m), 3.21 (2H, m), 2.66 (1H, m), 1.33 (6H, d), 1.93 (2H, m), 1.04 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-((3R,5S)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-2-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン
844				1H NMR (500MHz, DMSO) 9.09 (1H, s), 8.83 (1H, d), 8.64 (1H, s), 8.51 (1H, d), 8.29 (1H, dd), 8.21 (1H, s), 8.12 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.63 (1H, d), 7.54 (1H, s), 3.96	6-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]アミノ]ニコチンアミド

10

20

30

40

				(4H, s, br), 3.34 (4H, s), 2.72-2.67 (1H, m), 1.27-1.24 (2H, m), 1.09-1.08 (2H, m).	
845			方法 5: RT: 3.87 分, M1: 507.41 [M+H]	1H NMR (500MH, DMSO) 10.07 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.01 (1H, dd), 3.91 (4H, s, br), 3.35 (2H, s, br), 2.55 (2H, s, br), 1.32-1.02 (13H, m).	{4-[5-シクロプロピル -4-(3,3-ジメチル- ペラジン-1-イル)-ピ リド[3,4-d]ピリミ ジン-2-イル]-ピリジ ン-2-イル}-(3,4,6-トリ フルオロ-ピリジン-2- イル-アミン
846			505.25 (MH)+		[4-(5-シクロプロピル -4-ピペラジン-1-イル -ピリド[3,4-d]ピリミ ジン-2-イル)-ピリジ ン-2-イル}-(8-シクロ プロピル-[1,2,4]トリ アゾロ[1,5-a]ピリジ ン-2-イル-アミン

10

【 1 4 6 3 】

一般式 [H - 0 0 6] の置換された置換された 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の一般的合成スキーム C 1

20

一般式 [H - 0 0 2] のアミノイソニコチンアミドの誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、塩基ピリジンを用いる、一般式 [H - 0 0 1] の置換されたアミノイソニコチンアミド誘導体の二炭酸ジ tert - ブチルおよび炭酸アンモニウムとの反応によって調製した。一般式 [H - 0 0 3] の置換された 2 - メルカプト - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、ヒンダード塩基 (DBU) を用いる、一般式 [H - 0 0 2] のアミノイソニコチンアミド誘導体の二硫化炭素との環化によって調製した。一般式 [H - 0 0 4] の 2 - クロロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (1 , 4 - ジオキサンなど) 中での一般式 [H - 0 0 3] の置換された 2 - メルカプト - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン誘導体のチオホスゲンとの反応によって調製した。一般式 [H - 0 0 5] の 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - オール誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式 [H - 0 0 4] の 2 - クロロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の一般式 [H - 0 0 7] の置換されたモルホリン誘導体との反応によって調製した。一般式 [H - 0 0 6] の 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アルキルアミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) および触媒量の DMA P を用いる、一般式 [H - 0 0 5] の 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - オール誘導体の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調製した。次いで、中間体 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルエステルを、一般式 [H - 0 0 8] の第一級または第二級アミノ誘導体と極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下で周囲温度で反応させた。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H₂SO₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中、N - Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を逆相分取 HPLC によって精製した。

30

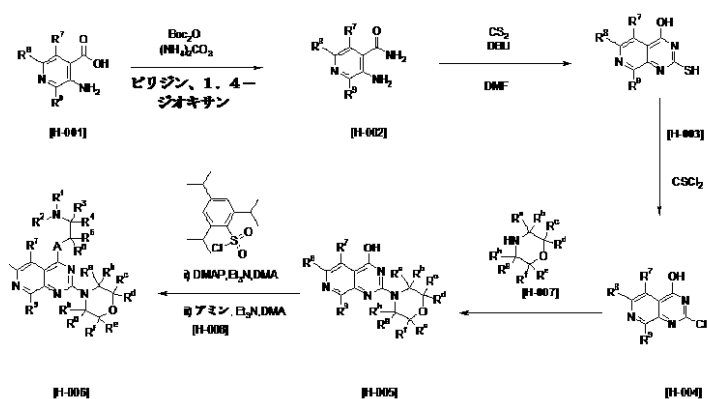
40

【 1 4 6 4 】

50

スキーム C 1

【化 1 1 7】

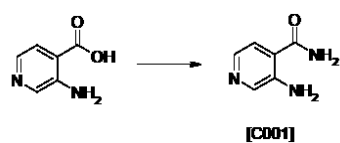


10

【 1 4 6 5】

4 - ((S) - 3 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 0 0 0] の合成

【化 1 1 8】



20

【 1 4 6 6】

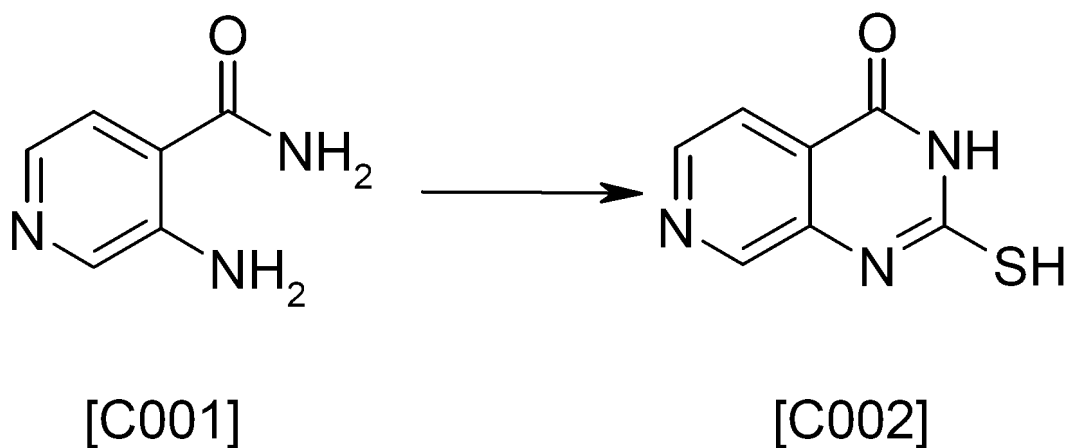
3 - アミノ - イソニコチンアミド [C 0 0 1]

DMF (1 5 m L) 中の 3 - アミノイソニコチン酸 (1 . 0 0 g 、 7 . 2 4 m m o l) および CDI (1 . 7 6 g 、 1 0 . 8 5 m m o l) のスラリーを 4 0 に 0 . 5 時間加熱し、次いで冷却した。濃アンモニア水 (5 0 m L) を加え、混合物を 1 5 分間攪拌し、次いで、酢酸エチルで抽出した。溶媒の除去によって固体を得、これを E t O A c に溶解し、有機相を水およびブラインで洗浄し、M g S O ₄ で乾燥し、濾過し、次いで、減圧下で濃縮して標記化合物 [C 0 0 1] (7 8 0 m g 、 7 9 %) を得た。LCMS法：5、RT：0.54分、MI 138 [M + H]

30

【 1 4 6 7】

【化 1 1 9】



40

【 1 4 6 8】

2 - メルカプト - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン塩酸塩 [C 0 0 2]

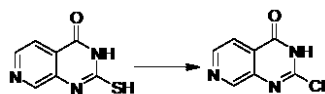
3 - アミノ - イソニコチンアミド [C 0 0 1] (5 g 、 3 6 . 4 6 m m o l) を DMF

50

(40 mL) に溶解した。二硫化炭素 (11 mL、183 mmol) および DBU (10.9 mL、73 mmol) 加え、反応物を 2 時間 60 に加熱した。2 M HCl (40 mL) を加え、沈殿物を収集し、水で洗浄し、真空下に乾燥して、白色の固体として標記化合物 [C002] を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法: 5、RT: 1.55 分、MI 180 [M+H]

【1469】

【化120】



[C002]

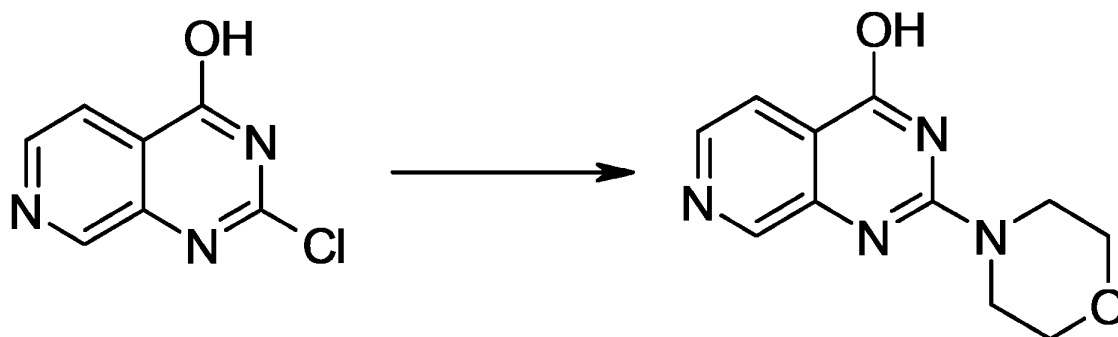
[C003]

【1470】

2-クロロ-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン塩酸塩 [C003] ダイオキシソ (100 mL) 中の 2-メルカプト-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール [C002] (5.45 g、30.41 mmol) の混合物にチオホスゲン (3.5 mL、45.6 mmol) を滴下して加え、混合物を 3 時間 100 で加熱した。室温に混合物を冷却し、得られた固体を Et₂O (100 mL) で希釈し、沈殿物を濾過によって収集し、固体を Et₂O で洗浄し、標記化合物を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法: 5、RT: 2.61 分、MI 182 [M+H]

【1471】

【化121】



[C003]

[C004]

【1472】

2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール [C004] マイクロ波バイアル中で、DMA (4 mL) 中の 2-クロロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール塩酸塩 (300 mg、1.38 mmol) およびモルホリン (0.22 mL、2.48 mmol) の溶液を、マイクロ波照射下で 20 分間 150 に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、得られた固体をエーテルで洗浄し、収集して標記化合物 [C004] を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法: 5、RT: 2.20 分、MI 232 [M+H];

【1473】

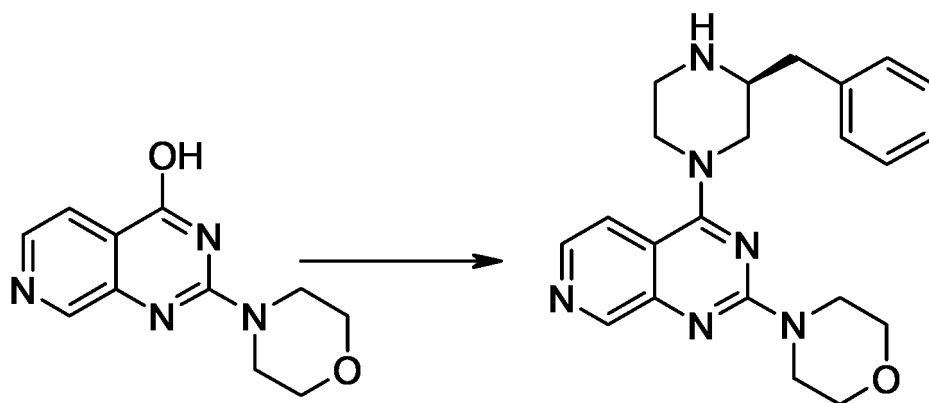
10

20

30

40

【化122】



[C004]

[1000]

10

【1474】

4 - ((S) - 3 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1000]

DMA (3 mL) 中の 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [C004] (100 mg、0.43 mmol) の溶液に、2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (143 mg、0.47 mmol)、NEt₃ (0.12 mL、0.86 mmol) および DMA P (10 mg) を連続的に加えた。混合物を室温で 1 時間攪拌し、(S) - 1 - Boc - 2 - ベンジルピペラジン (154 mg、0.56 mmol) を加えた。反応物を終夜攪拌し、溶媒を減圧下で除去した。混合物を、カラムクロマトグラフィによってシリカゲルで 0 ~ 10 % MeOH を含む CH₂Cl₂ で溶離して精製した。好適な画分を合わせ、溶媒を回転式蒸発によって除去した。残留物を CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) を加えた。溶液を 3 時間攪拌し、次いで、SCX - 2 カートリッジに装填し、MeOH (6 mL) で洗浄し、MeOH 中の 2 M アンモニアで溶離した。溶媒をアンモニア画分から除去して標記化合物 [1000] を得た。LCMS 法：5、RT：2.33 分、MI 391 [M + H] ;

20

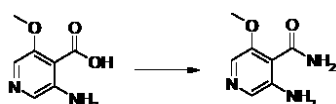
NMR: (1H, 300MHz, CDCl₃); 8.88 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.35 - 7.21 (7H, m), 4.31 - 4.21 (2H, m), 3.78 - 3.71 (8H, m), 3.39 - 3.30 (1H, m), 3.18 - 3.08 (2H, m), 2.98 - 2.90 (2H, m), 2.76 (2H, d).

30

【1475】

2 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール塩酸塩 [C - 005] の合成

【化123】



[C-005]

40

【1476】

3 - アミノ - 5 - メトキシ - イソニコチンアミド [C - 006]

無水ジオキサン (10 mL) 中の 3 - アミノ - 5 - メトキシ - イソニコチン酸 (1.00 g、5.947 mmol) の攪拌した懸濁液を室温で窒素下に調製した。ピリジン (0.53 mL、6.542 mmol)、続いて二炭酸ジtert-ブチル (1.43 g、6.542 mmol) および炭酸アンモニウム (1.26 g、13.083 mmol) を加えた。反応混合物を室温で 5 時間攪拌し、次いでジエチルエーテル (50 mL) で希釈し

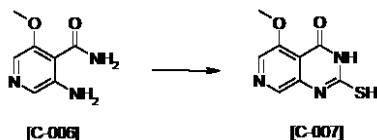
50

、室温で18時間懸濁液を攪拌した。懸濁液を濾過し、固体をジエチルエーテル(50 mL)で洗浄し、次いでメタノールに溶解し、濾過して無機塩を除去した。濾液を回転式蒸発によって濃縮して、クリーム色の固体として標記化合物[C-006](690 mg、70%)を得た。LCMS法: 5、RT: 1.27分、MI 168 [M+H];

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO) 7.77 (s, 1H), 7.65 (br. s, 1H), 7.58 (br. s, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.30 (s, 2H), 3.85 (s, 3H).

【1477】

【化124】



10

【1478】

2-メルカプト-5-メトキシ-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン [C-007]

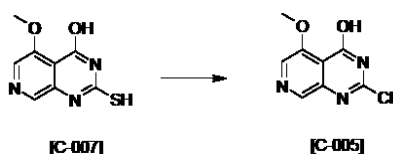
無水DMF(10 mL)中の3-アミノ-5-メトキシ-イソニコチンアミド[C-006](1.10 g、6.58 mmol)の懸濁液を窒素下に調製した。二硫化炭素(1.97 mL、32.90 mmol)を加え、続いてDBU(1.96 mL、13.16 mmol)を滴下添加し、2.5時間60 に反応混合物を加熱した。反応混合物を室温に冷却し、2M HClで希釈し、沈殿物を濾過し、水で洗浄した。沈殿物をトルエン(40 mL)中で懸濁し、トルエンを傾瀉し、これをもう一度繰り返した。次いで、沈殿物をトルエン(30 mL)中で懸濁し、回転式蒸発によって濃縮して、黄色の固体として標記化合物[C-007](1.05 g、65%)を得た。LCMS法: 5、RT: 2.33分、MI 210 [M+H];

20

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 12.71 (1H, s), 12.38 (1H, s), 8.30 (1H, s), 8.22 (1H, s), 3.95 (3H, s).

【1479】

【化125】



30

【1480】

2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール塩酸塩 [C-005]

無水ジオキサン(20 mL)中の2-メルカプト-5-メトキシ-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン塩酸塩[C-007](1.145 g、4.660 mmol)の懸濁液を窒素下に調製した。チオホスゲン(0.54 mL、6.990 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を室温で10分間攪拌し、次いで、4時間95 に加熱した。チオホスゲン(0.09 mL、1.165 mmol)のさらに一部を加え、さらに1.5時間加熱を継続し、その後、室温で終夜攪拌した。反応混合物をジエチルエーテルで希釈し、沈殿物を濾過し、ジエチルエーテルで洗浄し、真空下に乾燥して、薄黄色の固体として標記化合物[C-003](1.16 g、100%)を得た。LCMS法: 5、RT: 2.71分、MI 212 [M+H];

40

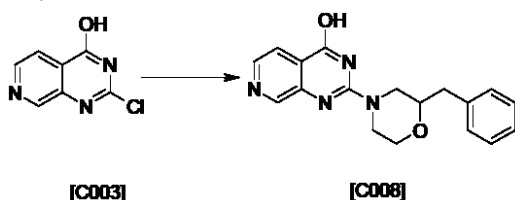
NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.53 (1H, s), 8.40 (1H, s), 3.98 (3H, s).

【1481】

[2-(2-ベンジル-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン[1001]の合成

50

【化126】



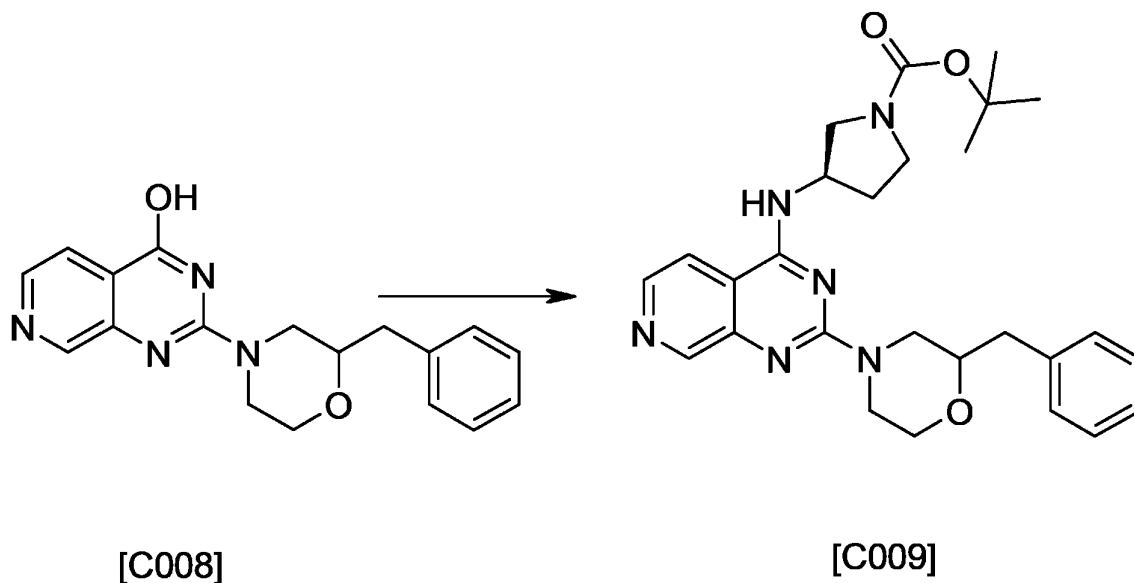
【1482】

2-(2-ベンジル-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール [C008]

スキームC1に記載した処置に従って、2-クロロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール塩酸塩(100mg、0.459mmol)を2-ベンジル-モルホリン(146mg、0.825mmol)と反応させて、標記化合物[C008](114mg、64%)を得、続いてシリカのカラムクロマトグラフィで0~10%MeOHを含有するCH₂Cl₂を用いて溶離した。LCMS法:5、RT:2.37分、MI 323.24 [M+H];

【1483】

【化127】



【1484】

(R)-3-[[2-(2-ベンジル-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル [C009]

DMA(1mL)中の2-(2-ベンジル-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[C008](70mg、0.21mmol)、NEt₃(90mL、0.63mmol)およびDMAp(3mg、0.02mmol)の攪拌した溶液に、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド(77mg、0.25mmol)を加えた。4時間後、(R)-(+)-1-Boc-3-アミノピロリジン(43mL、0.25mmol)を加え、室温で終夜攪拌した。反応混合物をCH₂Cl₂とH₂O間で分配し、有機相を分離し蒸発させた。残留物をシリカのカラムクロマトグラフィで0~5%MeOHを含有するCH₂Cl₂を用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ蒸発させてオフホワイト色の固体として標記化合物[C009](43mg、33%)を得た。LCMS法:5、RT:3.59分、MI 491.33 [M+H];

【1485】

10

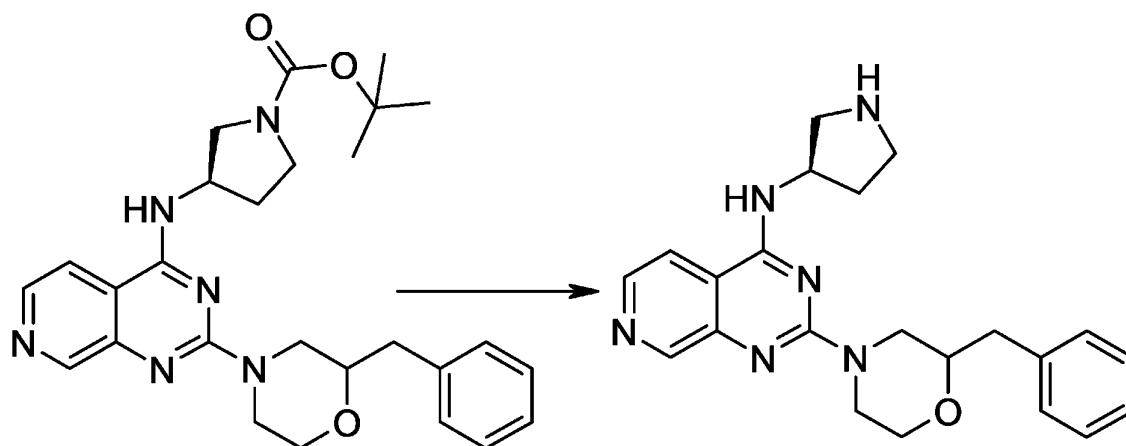
20

30

40

50

【化128】



[C009]

[1001]

10

【1486】

[2-(2-ベンジル-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン[1001]

20

(R)-3-[2-(2-ベンジル-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル[C009] (34 mg, 0.069 mmol) をジオキサン (2 mL) 中の 4 N HCl 中で 1 時間撹拌した。反応混合物を MeOH で希釈し、SCX カートリッジに装填し、MeOH で洗浄し、メタノール中のアンモニアを用いて溶離した。アンモニア相を蒸発させて、標記化合物 [1001] (21 mg, 78%) を得た。LCMS 法: 5、RT: 1.97 分、MI 391.21 [M+H];

NMR: (1H, 300MHz, d4-MeOD) 8.66 (1H, s), 8.14 (1H, dd), 7.83 (1H, ddd), 7.35-7.22 (5H, m), 4.66-4.59 (2H, m), 4.50-4.48 (1H, m), 3.98 (1H, dd), 3.71-3.55 (2H, m), 3.44-3.41 (1H, m), 3.16-3.07 (2H, m), 2.99-2.91 (1H, m), 2.85-2.74 (3H, m), 2.34-2.13 (3H, m).

30

【1487】

一般式 [H-006] の置換された置換された 2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体の一般的合成 スキーム C2

一般式 [H-009] の 2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル誘導体を、一般式 [H-004] の 2-クロロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール誘導体の塩素化剤 (オキシ塩化リンなど) との反応によって調製した。次いで、一般式 [H-008] の第一級または第二級アミノ誘導体と極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et₃N、DIPEA または NMM など) の存在下で周囲温度で反応させた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、一般式 [H-009] の 2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン誘導体を一般式 [H-007] の置換されたモルホリン誘導体と、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で反応させた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (TFA、TCA、メタンサルホン酸、HCl または H₂SO₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中、N-Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を逆相分取 HPLC によって精製した。

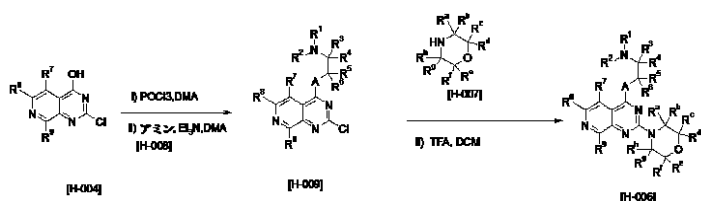
40

【1488】

スキーム C2

50

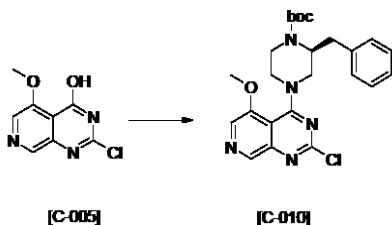
【化129】



【1489】

(S)-N¹-(5-メトキシ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-3-フェニル-プロパン-1,2-ジアミン[1002]の合成
【化130】

10



【1490】

(S)-2-ベンジル-4-(2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[C010]

20

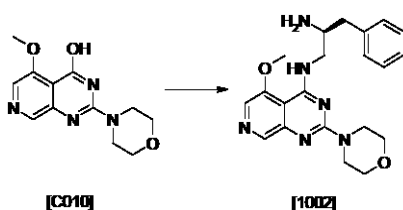
DCE (50 mL) 中の 2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[C005] (1.04 g、4.911 mmol) の溶液を窒素下に調製した。DIPEA (1.72 mL、9.822 mmol) および POC1₃ (0.46 mL、4.911 mmol) を加え、室温で 2 時間反応混合物を撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を次の工程で直接使用した。DCM (15 mL) 中の 2,4-ジクロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン (280 mg の粗残留物、完全転換を仮定すると 1.228 mmol) の溶液を窒素下に調製した。トリエチルアミン (0.34 mL、2.456 mmol)、続いて (S)-2-ベンジル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (170 mg、0.614 mmol) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカのカラムクロマトグラフィで 0~10% MeOH を含有する DCM を用いて溶離して精製して、標記化合物 [C-010] (110 mg、19%) を得た。LCMS 法: 5、RT: 2.55 分、MI 263 [M+H];

30

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.69 (1H, d, J = 3.7 Hz), 8.39 (1H, d, J = 3.7 Hz), 4.10 (3H, s), 3.63 (4H, broad s), 3.54 (4H, broad s), 1.47 (9H, s).

【1491】

【化131】



40

【1492】

(S)-N¹-(5-メトキシ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-3-フェニル-プロパン-1,2-ジアミン[1002]

無水DMA (2 mL) 中の (S)-2-ベンジル-4-(2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-

50

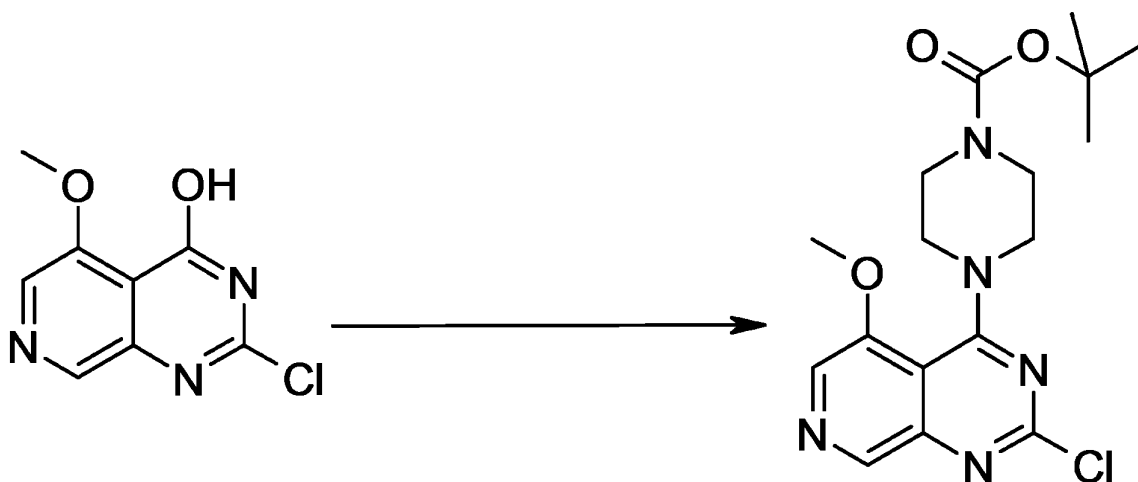
ブチルエステル [C 0 1 0] (1 0 0 m g 、 0 . 2 1 3 m m o l) の溶液を調製した。モルホリン (1 9 m g 、 0 . 2 1 3 m m o l) および D I P E A (0 . 0 4 m L 、 0 . 2 1 3 m m o l) を加え、混合物をマイクロ波中で 2 0 分間 1 5 0 に加熱した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、粗残留物をシリカのカラムクロマトグラフィで 0 ~ 1 0 % M e O H を含有する D C M を用いて溶離して精製した。生成物をジオキサン中の 4 M H C l 中で室温で 1 時間攪拌し、反応混合物を減圧下で蒸発させ、S C X カートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、メタノール中の 7 N アンモニアで溶離した。アンモニア溶離液を減圧下で黄色の固体としての標記化合物 [1 0 0 1] (4 6 m g 、 5 1 %) に蒸発させた。L C M S 法 : 5 、 R T : 2 . 5 1 分、M I 4 2 1 [M + H] ;

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.34 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.35 - 7.32 (2H, m), 7.28 - 7.25 (3H, m), 4.0 - 3.97 (1H, m), 3.80 (4H, broad s), 3.62 - 3.61 (8H, broad m), 3.08 - 3.03 (1H, m), 2.98 - 2.91 (1H, m), 2.76 - 2.57 (6H, m).

【 1 4 9 3 】

5 - メトキシ - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 0 0 3] の合成

【 化 1 3 2 】



[C005]

[C011]

【 1 4 9 4 】

4 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [C 0 1 1]

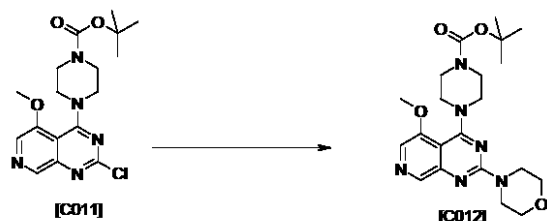
D C E (1 0 m L) 中の 2 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール塩酸塩 [C 0 0 5] (2 0 0 m g 、 0 . 8 0 6 m m o l) の攪拌した懸濁液を窒素下に調製した。D I P E A (0 . 3 1 m L 、 1 . 7 7 3 m m o l) を加え、続いて P O C l ₃ (0 . 0 8 m L 、 0 . 8 8 7 m m o l) を滴下添加した。反応混合物を室温で 2 時間攪拌した。D I P E A (0 . 3 1 m L 、 1 . 7 7 3 m m o l) のさらに一部および P O C l ₃ (0 . 0 8 m L 、 0 . 8 8 7 m m o l) を加え、攪拌を室温で 3 時間継続した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物を C H ₂ C l ₂ (3 0 m L) と飽和 N a H C O ₃ (水性) (3 0 m L) との間で分配した。有機相を分離し水相を C H ₂ C l ₂ (2 × 1 0 m L) で抽出した。合わせた有機部分を乾燥し (相分離器) 、減圧下で蒸発させて、2 , 4 - ジクロロ - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン (推定 1 8 5 m g 、 1 0 0 %) を含んでいる粗残留物を得、これをさらに精製することなく使用した。C H ₂ C l ₂ (1 0 m L) 中に粗の 2 , 4 - ジクロロ - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンを含有する溶液 (推定 1 8 5 m g 、 0 . 8 0 6 m m o l) を窒素下に調製した。ト

リエチルアミン (0.17 mL、1.209 mmol)、続いてピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル (120 mg、0.645 mmol) を加え、室温で終夜、反応混合物を撹拌した。反応混合物を減圧下で蒸発させ、残留物をシリカのカラムクロマトグラフィで 0 ~ 10% MeOH を含有する CH₂Cl₂ を用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ、濃縮して黄色の固体として標記化合物 [1003] (177 mg、58%) を得た。LCMS法: 5、RT: 5.44分、MI 380 [M+H];

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.65 (s, 1H), 8.34 (s, 1H), 4.06 (s, 3H), 3.59 (br. m, 4H), 3.49 (br. m, 4H), 1.42 (s, 9H).

【1495】

【化133】



10

【1496】

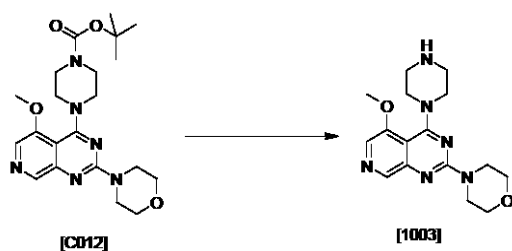
5-メトキシ-2-モルホリン-4-イル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン [C012]

20

DMA (2 mL) 中の 2, 4-ジクロロ-5-メトキシ-ピリド[3, 4-d]ピリミジン [C011] (70 mg、0.19 mmol) の溶液にモルホリン (20 mg、0.228 mmol) および DIPEA (0.04 mL、0.228 mmol) を加えた。反応混合物をマイクロ波中で 20 分間 150 に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗残留物をシリカのカラムクロマトグラフィで (0 ~ 10% MeOH を含有する CH₂Cl₂ を用いて溶離して) 精製して標記化合物 [C012] を得た。LCMS法: 5、RT: 4.01分、MI 431 [M+H];

【1497】

【化134】



30

【1498】

5-メトキシ-2-モルホリン-4-イル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン [1003]

40

5-メトキシ-2-モルホリン-4-イル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3, 4-d]ピリミジン [C012] を室温で 2 時間ジオキササン (2 mL) 中の 4 M HCl 中で撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈し (沈殿物の溶解)、SCX カートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、メタノール中の 7 M アンモニアで溶離した。アンモニア画分を減圧下で蒸発させ、真空下に乾燥して標記化合物 [1003] (48 mg、83%) を得た。LCMS法: 5、RT: 3.54分、MI 331 [M+H];

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.33 (1H, broad d, J = 0.9 Hz), 7.88 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.73 - 3.71 (4H, m), 3.64 - 3.62 (4H, m), 3.38 (4H, broad m), 2.82 - 2.80 (4H, broad t, J = 4.5 Hz).

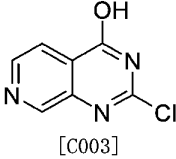
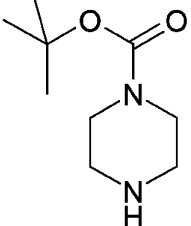
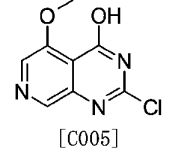
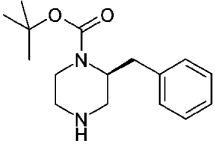
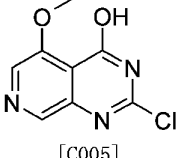
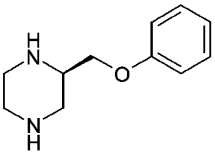
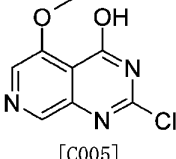
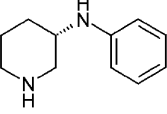
【1499】

以下の中間化合物をスキーム [C2] に示す一般的合成に従って合成した。

50

【 1 5 0 0 】

【 表 1 5 】

中間体	SM	アミン	分析		名称
			LCMS	NMR	
[C013]	 [C003]		方法 5: RT: 5.22 分, MI: 350 [M+H]		4-(2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
[C014]	 [C005]		方法 5: RT: 6.18 分, MI: 470 [M+H]		(S)-2-ベンジル-4-(2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル
[C015]	 [C005]		方法 5: RT: 2.99 分, MI: 386 [M+H]	(1H, 500MHz, CDCl ₃) 8.82 (1H, s), 8.18 (1H, s), 7.31 - 7.28 (2H, m), 6.98 (1H, t, J = 7.4), 6.90 (2H, d, J = 7.9 Hz), 4.27 - 4.24 (1H, br. d, J = 12.1 Hz), 4.15 - 4.10 (1H, m), 4.06 (3H, s), 4.03 - 4.00 (1H, m), 3.98 - 3.94 (1H, m), 3.39 - 3.34 (1H, br. s), 3.27 - 3.18 (2H, m), 3.11 - 3.02 (2H, m).	2-クロロ-5-メトキシ-4-((R)-3-フェノキシメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
[C016]	 [C005]		方法 5: RT: 5.40 分, MI: 370 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.61 (1H, s), 8.29 (1H, s), 7.06 (2H, t, J = 7.6 Hz), 6.77 (1H, br. d, J = 7.3 Hz), 6.51 (1H, t, J = 7.3 Hz), 5.61 (1H, d, J = 7.2 Hz), 4.48 (1H, br. s), 4.03 (3H, s), 3.85 (1H, br. d, J = 12.7 Hz), 3.46 - 3.40 (1H, br. m), 3.55 - 3.30 (1H, br. m), 2.83 (1H, t, J = 10.7 Hz), 1.99 (1H, br. s), 1.79 - 1.78 (1H, br. m), 1.57 - 1.49 (2H, br. m).	[(S)-1-(2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-3-イル]-フェニルアミン

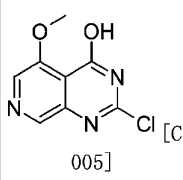
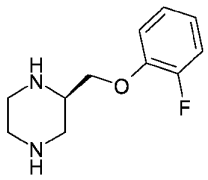
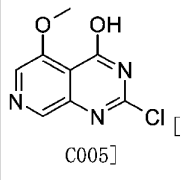
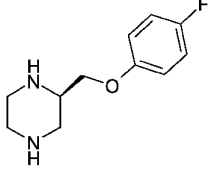
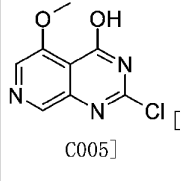
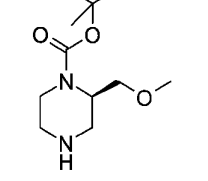
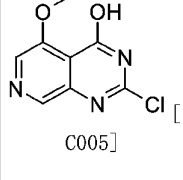
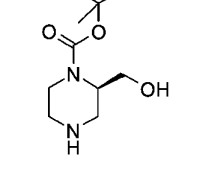
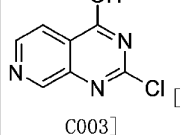
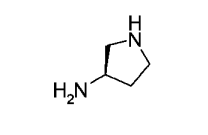
10

20

30

40

【 1 5 0 1 】

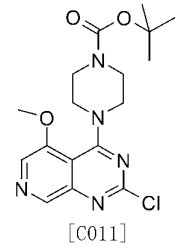
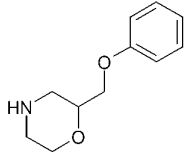
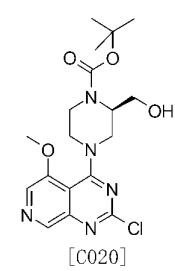
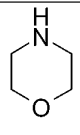
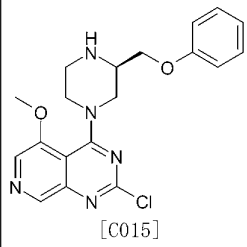
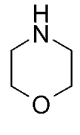
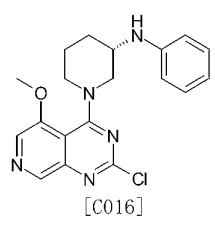
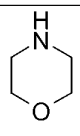
[C017]			方法 5: RT: 3.00 分, MI: 404 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.62 (1H, s), 8.32 (1H, s), 7.21 - 7.16 (2H, m), 7.11 (1H, t, J = 7.9 Hz), 6.96 - 6.93 (1H, m), 4.15 - 4.13 (1H, br. m), 4.05 - 3.97 (3H, m), 4.02 (3H, s), 3.19 - 3.18 (1H, br. m), 3.12 - 3.03 (2H, m), 2.99 - 2.95 (1H, m), 2.84 - 2.79 (1H, br. m).	2-クロロ -4-[(R)-3-(2-フルオロフェノキシメチル)-ピペラジン-1-イル]-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン	10
[C018]			方法 5: RT: 3.13 分, MI: 404 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.63 (1H, s), 8.34 (1H, s), 7.14 - 7.10 (2H, m), 6.98 - 6.95 (2H, m), 4.16 - 4.12 (1H, br. m), 4.04 (3H, s), 4.04 - 3.99 (1H, br. m), 3.93 (2H, d), 3.16 - 3.09 (3H, m), 2.98 - 2.94 (1H, m), 2.84 - 2.79 (1H, m).	2-クロロ -4-[(R)-3-(4-フルオロフェノキシメチル)-ピペラジン-1-イル]-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン	20
[C019]			方法 5: RT: 5.45 分, MI: 423 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.64 (1H, s), 8.34 (1H, s), 4.26 (1H, br. s), 4.20 (1H, br. d, J = 13.2 Hz), 4.06 (3H, s), 3.92 (1H, br. d, J = 8 Hz), 3.82 - 3.80 (1H, br. m), 3.39 - 3.35 (1H, br. m), 3.31 - 3.24 (2H, m), 3.21 - 3.19 (2H, m), 3.10 (3H, br. s), 1.40 (9H, s).	(R)-4-(2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-2-メトキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	30
[C020]			方法 5: RT: 4.89 分, MI: 410 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 1.40 (s, 9H), 3.17 (t, 1H), 3.22-3.33 (m, 1H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.72-3.82 (m, 1H), 3.87-3.92 (m, 1H), 4.05n (s, 3H), 4.02-4.10 (m, 1H), 4.18-4.24 (m, 1H), 4.76-4.78 (m, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.63 (s, 1H).	(R)-4-(2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-2-ヒドロキシメチル-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル	40
[C021]			方法 5: RT: 4.10 分, MI: 350 [M+H]		(2-クロロ-5-メトキシ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン	

【 1 5 0 2 】

以下の化合物をスキーム [C 2] に示す一般的合成に従って合成した。

【 1 5 0 3 】

【表 16】

実施例	前駆体	アミン	分析		名称
			LCMS	NMR	
1004	 [C011]		方法 5: RT: 2.74 分, MI: 437 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.39 (1H, s), 7.94 (1H, s), 7.36 - 7.32 (2H, m), 7.03 - 6.97 (3H, m), 4.70 (1H, broad d, J = 12.8 Hz), 4.53 (1H, broad d, J = 13.1 Hz), 4.16 - 4.10 (2H, m), 4.04 - 4.00 (1H, m), 4.00 (3H, s), 3.86 - 3.81 (1H, m), 3.63 - 3.57 (1H, m), 3.44 - 3.43 (4H, broad m), 3.20 (1H, d, J = 6 Hz), 3.11 - 3.06+ (1H, m), 2.99 - 2.94 (1H, m), 2.86 (4H, broad t, J = 4.7 Hz)	5-メトキシ-2-(2-フェノキシメチル-モルホリン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリミジン
1005	 [C020]		方法 5: RT: 3.49 分, MI: 361 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.34 (1H, s), 7.90 (1H, s), 4.66 (1H, br t, J = 5.1Hz), 3.98 - 3.94 (1H, m), 3.95 (3H, s), 3.86 (1H, br d, J = 11.8 Hz), 3.74 - 3.73 (4H, m), 3.66 - 3.44 (4H, m), 3.40 - 3.33 (2H, m), 2.97 - 2.88 (2H, m), 2.81 - 2.75 (2H, m), 2.62 - 2.57 (1H, m).	[(R)-4-(5-メトキシ-2-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ペラジン-2-イル]-メタノール
1006	 [C015]		方法 5: RT: 5.02 分, MI: 437 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.34 (1H, s), 7.90 (1H, s), 7.30 - 7.27 (2H, m), 6.94 - 6.93 (3H, m), 4.90 (1H, br. d, J = 11.9 Hz), 3.96 - 3.90 (2H, m), 3.94 (3H, s), 3.84 (1H, br. d, J = 11.8 Hz), 3.72 - 3.70 (4H, m), 3.63 - 3.61 (4H, m), 3.19 (1H, br. s), 3.02 - 2.98 (2H, br. m), 2.81 - 2.74 (2H, br. m).	5-メトキシ-2-モルホリン-4-イル-4-((R)-3-フェノキシメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1007	 [C016]		方法 5: RT: 3.12 分, MI: 421 [M+H]	(1H, 500MHz, CDCl ₃) 8.54 (1H, s), 7.83 (1H, s), 7.17 - 7.14 (2H, m), 6.69 (1H, br. t, J = 7.3 Hz), 6.62 (2H, br. d, J = 7.5 Hz), 4.02 - 3.97 (1H, br. m), 4.00 (3H, s), 3.87 - 3.86 (4H, m), 3.77 - 3.75 (4H, m), 3.69 (1H, br. s), 3.59 -	[(S)-1-(5-メトキシ-2-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ペラジン-3-イル]-フェニル-アミン

10

20

30

40

【 1 5 0 4 】

				3.55 (1H, br. m), 3.36 - 3.27 (2H, br. m), 2.04 - 1.97 (1H, br. m), 1.89 - 1.84 (1H, br. m), 1.71 - 1.65 (2H, br. m).	
1008			方法 5: RT: 2.54 分, MI: 455 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO): 8.33 (1H, s), 7.89 (1H, s), 7.22 - 7.16 (2H, m), 7.11 (1H, br. t, J = 7.5 Hz), 6.96 - 6.92 (1H, m), 4.14 (1H, br. d, J = 12.3 Hz), 4.05 - 4.02 (1H, m), 3.97 - 3.93 (1H, m), 3.93 (3H, s), 3.83 - 3.80 (1H, m), 3.72 - 3.70 (4H, m), 3.63 - 3.61 (4H, m), 3.20 (1H, br. s), 3.03 - 2.96 (2H, m), 2.78 - 2.73 (2H, m).	4-[(R)-3-(2-フルオ ロ-フェノキシメチ ル)-ピペラジン-1-イ ル]-5-メトキシ-2-モ ルホリン-4-イル-ピ リド[3,4-d]ピリミジ ン
1009			方法 5: RT: 1.26 分, MI: 375 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO): 8.34 (1H, s), 7.90 (1H, s), 3.95 (3H, s), 3.91 (1H, br. d., J = 12.4 Hz), 3.84 (1H, br. d., J = 12.5 Hz), 3.74 - 3.72 (4H, m), 3.66 - 3.64 (4H, m), 3.28 (2H, d, J = 5.9 Hz), 3.26 (3H, s), 2.98 - 2.93 (3H, m), 2.78 - 2.74 (1H, m), 2.66 - 2.61 (1H, m).	5-メトキシ -4-((R)-3-メトキシ メチル-ピペラジン -1-イル)-2-モルホ リン-4-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
1010			方法 5: RT: 2.62 分, MI: 455 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO): 8.35 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.14 - 7.10 (2H, m), 6.97 - 6.95 (2H, m), 4.07 (1H, br. d, J = 12.2 Hz), 3.95 (3H, s), 3.92 - 3.90 (2H, m), 3.84 (1H, br. d, J = 12.2 Hz), 3.73 - 3.71 (4H, m), 3.64 - 3.62 (4H, m), 3.17 - 3.16 (1H, br. m), 3.01 - 2.97 (2H, br. m), 2.80 - 2.73 (2H, br. m).	4-[(R)-3-(4-フルオ ロ-フェノキシメチ ル)-ピペラジン-1-イ ル]-5-メトキシ-2-モ ルホリン-4-イル-ピ リド[3,4-d]ピリミジ ン
1011			方法 5: RT: 0.54 分, MI: 301 [M+H]	¹ H NMR (CDCl ₃ , 500MHz) 8.83 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 6.74 (d, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 3.92-3.87 (m, 4H), 3.80-3.75 (m, 4H), 3.31-3.06 (m, 4H), 2.38-2.22 (m, 2H).	(2-モルホリン-4-イ ル-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-4-イル)- (R)-ピロリジン -3-イル-アミン

10

20

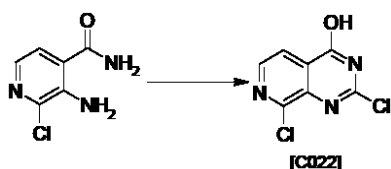
30

40

【 1 5 0 5 】

[2 - モルホリン - 4 - イル - 8 - (2 H - ピラゾール - 3 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - (R) - ピロリジン - 3 - イル - アミン [1 0 1 2] の合成

【化135】



【1506】

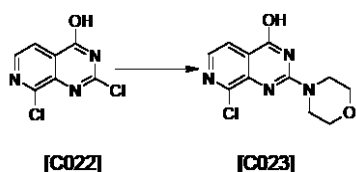
2,8-ジクロロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[C022]

ジオキサン(30 mL)中の3-アミノ-2-クロロ-イソニコチンアミド(2.00 g、11.65 mmol)の懸濁液にチオホスゲン(2.25 mL、29.13 mmol)を滴下して加え、懸濁液を15分撹拌した。次いで、反応物を3時間100 で加熱し、次いで、室温に冷却し、Et₂Oで希釈した。得られた固体を収集し、乾燥して標記化合物[C022](2.41 g、96%)を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS法:5、RT:3.51分、MI 216 [M+H]

10

【1507】

【化136】



20

【1508】

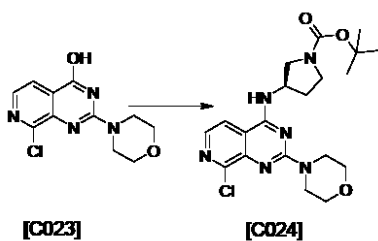
8-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[C023]

DMA(2 mL)中の2,8-ジクロロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[C022](200 mg、0.926 mmol)の溶液にモルホリン(0.1 mL、1.20 mmol)を加えた。溶液を室温で30分間撹拌し、次いで、3時間40 に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、最小限の量のCH₂Cl₂を加えて粗残留物を溶解し、Et₂Oを加えた。得られた固体を収集し乾燥して標記化合物[C022](200 mg、80%)を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS法:5、RT:3.95分、MI 267 [M+H]

30

【1509】

【化137】



40

【1510】

(R)-3-(8-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[C024]

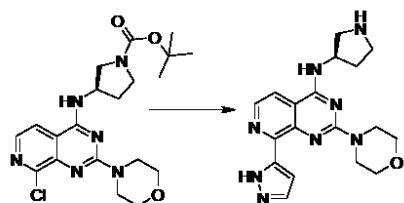
DMA(10 mL)中の8-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[C022](500 mg、1.87 mmol)の溶液に2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド(690 mg、2.25 mmol)、NEt₃(0.52 mL、3.75 mmol)およびDMAP(50 mg、0.41 mmol)を連続的に加えた。混合物を1時間40 で撹拌し、次いで(R)-3-アミノ-ピロリジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(460 mg、2.44 mmol)

50

o 1) を加えた。反応物を室温で終夜攪拌し、次いで、溶媒を減圧下で除去した。混合物をシリカのカラムクロマトグラフィで 0 ~ 10 % MeOH を含有する CH₂Cl₂ を用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ、減圧下で蒸発させて標記化合物 [C023] (310 mg, 38 %) を得た。LCMS 法: 5、RT: 5.77 分、MI 435 [M + H]

【1511】

【化138】



[C024]

[1012]

10

【1512】

[2-モルホリン-4-イル-8-(2H-ピラゾール-3-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン[1012]

マイクロ波バイアルに、(R)-3-(8-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-ピロリジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル [C024] (100 mg, 0.23 mmol)、1H-ピラゾール-5-ボロン酸 (38 mg, 0.35 mmol)、Pd(PPh₃)₄ (27 mg, 0.023 mmol)、K₃PO₄ (H₂O 中の 0.5 M 溶液 0.92 mL, 0.46 mmol) および DMA (3.5 mL) を装入した。混合物を、マイクロ波の照射下に 10 分間 150 に加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物をシリカのカラムクロマトグラフィで 0 ~ 10 % MeOH を含有する CH₂Cl₂ を用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ、溶媒を減圧下で蒸発させて Boc 保護中間体を得、これを CH₂Cl₂ (2 mL) に溶解し、TFA (0.5 mL) を加えた。溶液を 3 時間攪拌し、次いで、SCX-2 カートリッジに装填し、MeOH で洗浄し、MeOH 溶液中の 2 N アンモニアを用いて溶離した。溶媒をアンモニア画分から減圧下で除去して標記化合物 [1012] を得た。LCMS 法: 5、RT: 4.39 分、MI 367 [M + H]

20

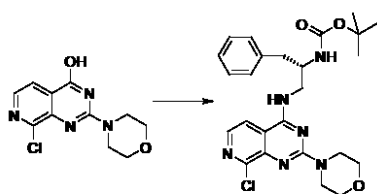
30

NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.28 (d, 1H), 7.96 (d, 1H), 7.60 (d, 1H), 7.33 (d, 1H), 4.61-4.68 (m, 1H), 3.78-3.81 (m, 4H), 3.68-3.74 (m, 4H), 3.33-3.40 (m, 2H), 3.18-3.23 (m, 1H), 3.02-3.07 (m, 1H), 2.15-2.24 (m, 1H), 1.98-2.04 (m, 1H).

【1513】

N⁴-(S)-2-アミノ-3-フェニル-プロピル)-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4,8-ジアミン[1013] の合成

【化139】



[C023]

[C025]

40

【1514】

[(S)-1-ベンジル-2-(8-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ)-エチル]-カルバミン酸 tert-ブチルエステル [C025]

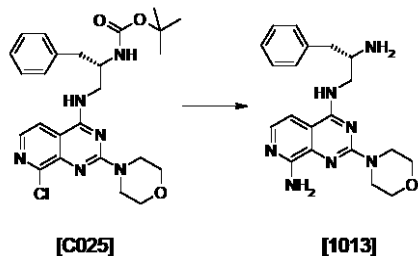
上記処置に従って、8-クロロ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピ

50

リミジン - 4 - o [C 0 2 3] 1 (5 0 0 m g 、 1 . 8 7 m m o l) を ((S) - 1 - アミノメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (6 0 0 m g 、 2 . 4 4 m m o l) と反応させて標記化合物 [C 0 2 4] (3 5 0 m g 、 3 8 %) を得た。LCMS法：5、RT：5.90分、MI 499 [M + H]

【 1 5 1 5 】

【 化 1 4 0 】



10

【 1 5 1 6 】

N⁴ - ((S) - 2 - アミノ - 3 - フェニル - プロピル) - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 , 8 - ジアミン [1 0 1 3]

マイクロ波バイアルに、[(S) - 1 - ベンジル - 2 - (8 - クロロ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミノ) - エチル] - カルバミン酸 tert - ブチルエステル [C 0 2 5] (1 0 0 m g 、 0 . 2 0 m m o l) 、 EtOH (2 m L) および NH₄OH (2 m L) を装入した。反応混合物を1時間150 にマイクロ波の照射下で加熱した。所望の生成物への妥当な変換がLCMS分析によって確認されるまで、これを繰り返した。次いで溶媒を減圧下で除去し、BOC保護化合物をCH₂Cl₂ (2 m L) 中に希釈し、TFA (0 . 5 m L) を加えた。溶液を3時間を撹拌し、次いで、SCX - 2カートリッジに装填し、MeOHで洗浄し、MeOH溶液中の2Mアンモニアを用いて溶離した。溶媒をアンモニア画分から除去し、残留物を分取HPLC (方法 A) によって精製して標記化合物 [1 0 1 3] を得た。LCMS法：5、RT：2.11分、MI 380 [M + H] ;

20

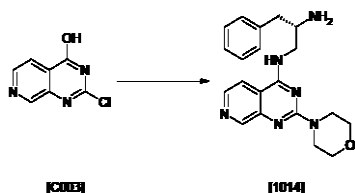
NMR: (1H, 300MHz, d6-dmsO) 8.30-8.35 (m, 1H), 8.27 (br s, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.22-7.33 (m, 4H), 6.97 (d, 1H), 6.34 (br s, 2H), 3.68-3.78 (m, 1H), 3.61-3.65 (m, 1H), 3.37-3.54 (m, 8H), 3.25-3.35 (m, 2H), 2.91 (dd, 1H), 2.73 (dd, 1H).

30

【 1 5 1 7 】

(S) - N¹ - (2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - 3 - フェニル - プロパン - 1 , 2 - ジアミン [1 0 1 4] の合成

【 化 1 4 1 】



40

【 1 5 1 8 】

2 - クロロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [C 0 0 3] (1 . 5 0 g 、 8 . 2 6 m m o l) を DMA (3 0 m L) 中で懸濁した。トリエチルアミン (2 . 3 m L 、 1 6 . 5 2 m m o l) を加え、室温で反応混合物を撹拌した。2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (2 . 7 5 g 、 9 . 0 9 m m o l) および DMA P (5 0 m g 、 0 . 4 1 m m o l) の両方を加え、混合物を室温で6時間撹拌した。((S) - 1 - アミノメチル - 2 - フェニル - エチル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (3 . 1 0 g 、 1 2 . 3 9 m m o l) を反応混合物に加え、室温で18時間撹拌を継続した。粗の溶液にモルホリン (1 m L) を加え、混合物を密封し、20分間150 にマイクロ波の照射下に加熱した。混合物をDCMに取り、水およびブラインで洗浄した。層

50

を分離し、有機層を $MgSO_4$ で乾燥した。溶媒を減圧下で除去し、粗混合物をフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製し、 CH_2Cl_2 中の 5%メタノールを用いて溶離した。好適な画分を合わせ、濃縮し、残留物をジオキササン中の 4M HCl 中で 18 時間攪拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残留物を SCX カートリッジに装填し、MeOH で洗浄し、メタノール中の 2M アンモニアを用いて溶離した。溶媒をアンモニア画分から減圧下で除去して標記化合物 [1014] (150 mg, 22%) を得た。LCMS 法: 5、RT: 1.79 分、MI 365 [M+H];

NMR: (1H, 300MHz, d_6 -dmsO) 8.73 (1H, br s), 8.64 (1H, s), 8.29 (2H, br s), 8.20 (1H, d), 8.00 (1H, d), 7.38 - 7.28 (5H, m), 3.90 - 3.83 (1H, m), 3.62 - 3.34 (10H overlapping br m), 3.13 - 3.07 (1H, m), 2.88 - 2.81 (1H, m).

10

【1519】

一般式 [H-006] の置換された置換された 2-モルホリン-4-イル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン誘導体の一般的合成 スキーム C3

一般式 [H-011] の 3-ハロ-N-(イミノ-モルホリン-4-イル-メチル)-イソニコチンアミド誘導体を、適切なカップリング剤 (O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルユーロニウムヘキサフルオロホスファート (HATU) など) を用いて極性非プロトン性溶媒 (DMA または DMF など) 中、一般式 [H-010] の オルト-ハロイソニコチン酸誘導体を一般式 [H-004] の適切に置換された 4-カルバムイミドイル-モルホリンとカップリングすることによって調製した。一般式 [H-011] のイソニコチノイル-アミジン誘導体を環化して関係するハロゲン基を置き換えて一般式 [H-005] の所望のモルホリン-4-イル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-オール誘導体を得た。一般式 [H-006] の 2-モルホリン-4-イル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-イル誘導体を、一般式 [H-005] のモルホリン-4-イル-ピリド [3, 4-d] ピリミジン-4-オール誘導体の塩素化剤 (オキシ塩化リンなど) またはトリフレート化剤 (N-フェニル-ビス(トリフルオロメタン)スルホンイミドなど) との反応によって調製し、次いで、極性非プロトン性溶媒 (DMA、DMF、NMP など) 中、第三級アミン塩基 (Et_3N 、DIPEA または NMM など) の存在下で周囲温度で一般式 [H-008] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸 (TFA、TCA、メタンスルホン酸、HCl または H_2SO_4 など) を含む酸性条件下に溶媒 (DCM、DCE、THF、EtOH または MeOH など) 中、N-Boc 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を逆相分取 HPLC によって精製した。

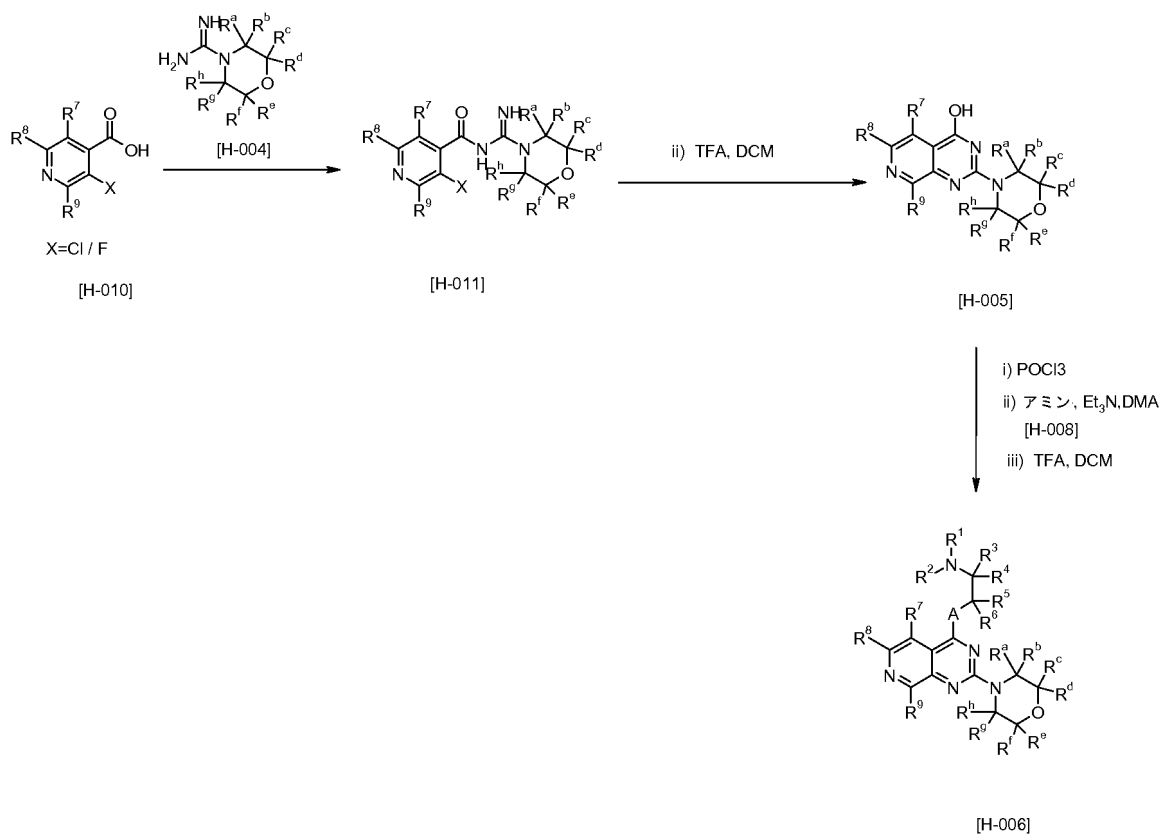
20

30

【1520】

スキーム C3

【化 1 4 2】



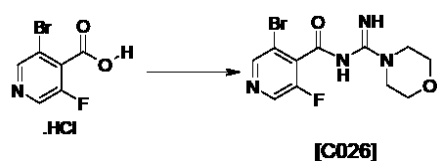
10

20

【 1 5 2 1】

5 - プロモ - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 0 1 5] の合成

【化 1 4 3】



30

【 1 5 2 2】

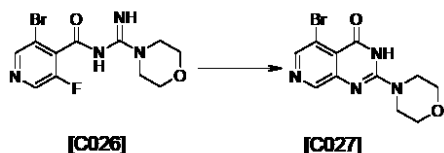
3 - プロモ - 5 - フルオロ - N - (イミノ - モルホリン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミド [C 0 2 6]

DMF (1 1 m L) 中の 3 - プロモ - 5 - フルオロ - イソニコチン酸塩酸塩 (8 0 0 m g 、 3 . 1 1 9 m m o l) および D I P E A (1 . 9 1 m L 、 1 0 . 9 1 7 m m o l) の 攪拌した溶液を調製した。H A T U (1 . 1 8 6 g 、 3 . 1 1 9 m m o l) を加え、室温で 1 時間反応混合物を攪拌し、その間反応混合物は徐々に褐色になった。4 - モルホリルホルムアミジン臭化水素酸塩 (6 5 5 m g 、 3 . 1 1 9 m m o l) を加え、攪拌を室温で 2 時間継続した。反応混合物を水 (3 0 m L) で希釈し室温で 1 0 分間攪拌した。反応混合物を E t O A c (3 × 2 0 m L) で抽出し、合わせた有機物を乾燥し、減圧下で蒸発させて褐色ゴムの標記化合物 [C 0 2 6] (1 . 1 5 g 、 8 7 %) を得、これを精製することなく次の工程に使用した。L C M S 法 : 5 、 R T : 2 . 8 6 分、M I 3 3 1 [M + H]

40

【 1 5 2 3】

【化144】



【1524】

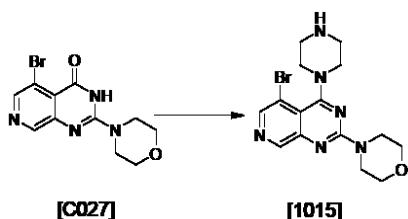
5 - ブロモ - 2 - モルホリン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン [C 0 2 7]

無水DMA (1 0 m L) 中の 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - N - (イミノ - モルホリン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミド [C 0 2 5] の溶液 (1 0 0 % の変換を仮定すると 1 . 0 3 g 、 3 . 1 1 9 m m o l の出発物質を含む粗生成物) を調製し、炭酸カリウム (4 5 3 m g 、 3 . 2 7 5 m m o l) を加えた。反応混合物をマイクロ波中で 1 時間 1 5 0 に加熱した。反応混合物を水 (2 0 m L) に注ぎ、酢酸を用いて酸性化した。得られたベージュ色の沈殿物を濾過し、水で洗浄し、真空オープン中で終夜乾燥して標記化合物 [C 0 2 7] (4 0 0 m g 、 4 1 %) を得た。LCMS法 : 5、RT : 1 . 4 2 分、MI 3 1 3 [M + H]

10

【1525】

【化145】



20

【1526】

5 - ブロモ - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 0 1 5]

無水DMF (2 m L) 中の 5 - ブロモ - 2 - モルホリン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (5 0 m g 、 0 . 1 6 1 m m o l) の溶液を窒素下に調製した。N - フェニル - ビス (トリフルオロメタンスルホンイミド (6 0 m g 、 0 . 1 6 9 m m o l)) 、続いて DIPEA (0 . 0 6 m L 、 0 . 3 5 4 m m o l) を加え、室温で終夜反応混合物を撈拌した。ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (6 0 m g 、 0 . 3 2 2 m m o l) を加え、室温で終夜撈拌を継続した。反応混合物を減圧下で濃縮し、EtOAc (1 0 m L) で残留物を希釈し、水 (3 × 5 m L) で洗浄した。有機相を乾燥し、濾過し、回転式蒸発によって濃縮した。残留物をシリカのカラムクロマトグラフィで 5 ~ 5 0 % EtOAc を含有するシクロヘキサンを用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ、濃縮して黄色の固体として 4 - (5 - ブロモ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [C 0 2 7] (3 5 m g 、 4 5 %) を得た。LCMS法 : 5、RT : 5 . 9 2 分、MI 4 7 9 [M + H]

30

40

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.67 (1H, s) , 8.29 (1H, s) , 3.78 - 3.76 (4H, m) , 3.66 - 3.62 (4H, m) , 3.62 (2H, very broad s) , 3.52 - 3.47 (4H, very broad m) , 3.24 (2H, very broad s) , 1.40 (9H, s) .

【1527】

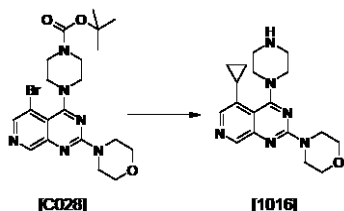
Boc 保護中間体 [C 0 2 6] をジオキサン中の 4 M HCl (2 m L) に取り、室温で 2 時間撈拌した。反応混合物を回転式蒸発によって濃縮し、残留物を SCX - 2 カートリッジに装填し、MeOH で洗浄し、MeOH 中の 7 N アンモニアを用いて溶離した。アンモニア画分を減圧下で濃縮して黄色の固体として標記化合物 [1 0 1 5] (2 4 m g 、 8 6 %) を得た。LCMS法 : 5、RT : 2 . 2 4 分、MI 3 7 9 [M + H] ;

50

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.76 (1H, s), 8.28 (s, 1H), 3.89 - 3.87 (4H, m), 3.78 - 3.76 (4H, m), 3.70 (2H, br . s), 3.33 (2H, br . s), 3.09 (2H, br . s), 3.00 (2H, br . s).

【 1 5 2 8 】

5 - シクロプロピル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 0 1 6] の合成
【 化 1 4 6 】



10

【 1 5 2 9 】

無水ジオキサン (2 . 5 m L) 中の 4 - (5 - ブロモ - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [C 0 2 8] (1 1 0 m g , 0 . 2 2 9 m m o l) の溶液をマイクロ波バイアル中で調製した。リン酸カリウム (三塩基性) (粉碎物、1 4 5 m g , 0 . 6 8 7 m m o l) およびシクロプロピルボロン酸 (3 0 m g , 0 . 3 4 4 m m o l) を加えた。反応混合物をアルゴン (真空 / アルゴン風船) を用いて 3 回パーズし、次いで、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 (9 m g , 0 . 0 1 1 m m o l) を加え、バイアルを密封し 5 時間 9 5 に加熱した。反応混合物を室温に冷却し、終夜静置した。反応混合物をシリカ上で蒸発させ、シリカのカラムクロマトグラフィで 0 ~ 8 % の Me O H を含有する CH₂Cl₂ を用いて溶離して精製した。生成物はこの溶媒系を用いても精製されなかったため、好適な画分を濃縮し、精製を繰り返し、5 0 ~ 1 0 0 % の Et O A c を含有するシクロヘキサンを用いて溶離した。好適な画分を合わせ、濃縮して黄色のガラス質固体として 4 - (5 - シクロプロピル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (5 3 m g , 5 2 %) を得た。LCMS法: 5、RT: 4 . 0 9 分、MI 4 4 1 [M + H] ;

20

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.50 (1H, s), 7.68 (1H, s), 3.79 - 3.19 (8H, very broad set of signals), 3.79 - 3.74 (4H, m), 3.66 - 3.64 (4H, m), 2.62 - 2.59 (1H, m), 1.40 (9H, s), 1.18 - 1.14 (2H, m), 0.93 - 0.90 (2H, m).

【 1 5 3 0 】

Boc 保護中間体を、ジオキサン (2 m L) 中の 4 M H C l 中で室温で 2 時間攪拌した。反応混合物を回転式蒸発によって濃縮し、S C X カートリッジに装填し、Me O H で洗浄し、Me O H 中の 7 N アンモニアを用いて溶離した。アンモニア画分を回転式蒸発によって濃縮して薄黄色の固体として標記化合物 [1 0 1 6] (3 7 m g , 9 0 %) を得た。LCMS法: 5、RT: 4 . 4 1 分、MI 3 4 1 [M + H] ;

30

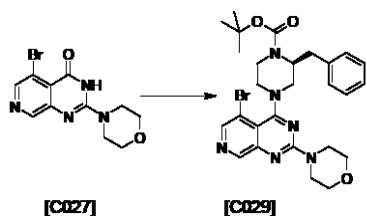
NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.48 (1H, s), 7.65 (1H, s), 3.75 - 3.73 (4H, m), 3.66 - 3.62 (overlapping 4H m and 2H very broad s), 3.19 (2H, very broad s), 2.80 (4H, br . m), 2.63 - 2.58 (1H, m), 1.17 - 1.14 (2H, m), 0.93 - 0.90 (2H, m).

40

【 1 5 3 1 】

4 - ((S) - 3 - ベンジル - ピペラジン - 1 - イル) - 5 - シクロプロピル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 0 1 7] の合成

【化147】



【1532】

(S)-2-ベンジル-4-(5-プロモ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル [C029]

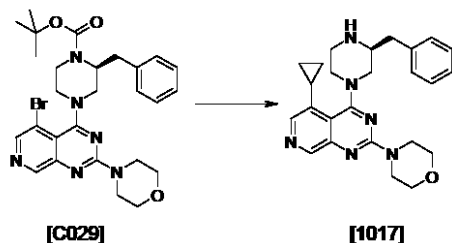
10

スキームC3に記載した処置に従って、5-プロモ-2-モルホリン-4-イル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン [C027] (200mg、0.64mmol) を (S)-2-ベンジル-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル (355mg、1.28mmol) と反応させて (S)-2-ベンジル-4-(5-プロモ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル [C028] (139mg、38%) を得た。LCMS法：5、RT：5.64分、MI 569/571 [M+1]

【1533】

【化148】

20



【1534】

4-((S)-3-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-5-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

30

スキームC3に記載した処置に従って、(S)-2-ベンジル-4-(5-プロモ-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル [C029] (135mg、0.24mmol) をシクロプロピルボロン酸 (31mg、0.36mmol) と反応させて黄色の固体の 4-((S)-3-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-5-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン [1017] (62mg、61%) を得た。LCMS法：5、RT：2.74分、MI 431 [M+H]；

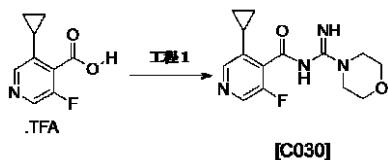
NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.66 (1H, s), 7.65 (1H, s), 7.33 - 7.19 (5H, m), 4.35 - 2.42 (18H, very broad overlapping multiplets), 1.16 - 1.08 (2H, br m), 0.90 - 0.82 (2H, br m).

40

【1535】

[(S)-4-(5-シクロプロピル-2-モルホリン-4-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-2-イル]-アセトニトリル [1018] の合成

【化149】



50

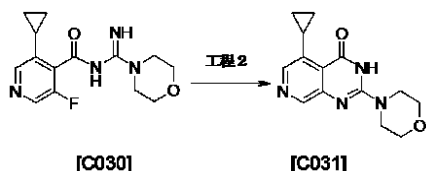
【 1 5 3 6 】

3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - N - (イミノ - モルホリン - 4 - イル - メチル)
- イソニコチンアミド [C 0 3 0]

スキーム C 3 に記載した処置に従って、トリフルオロ - アセタート 4 - カルボキシ - 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - ピリジニウム (1 . 5 1 g 、 5 . 1 0 m m o l) を 4 - モルホリニルホルムアミジン臭化水素酸塩 (1 . 5 6 g 、 5 . 1 0 m m o l) と反応させて 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - N - (イミノ - モルホリン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミド [C 0 2 9] (1 . 2 3 g 、 8 4 %) を得、これを精製することなく次の工程に使用した。LCMS法：5、RT：2.35分、MI 293 [M+H]

【 1 5 3 7 】

【 化 1 5 0 】



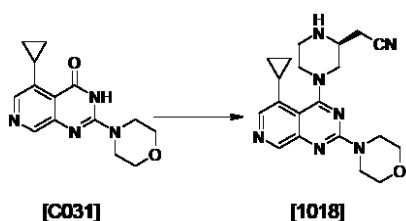
【 1 5 3 8 】

工程 2 : 5 - シクロプロピル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d]
]ピリミジン - 4 - オン [C 0 3 1]

スキーム C 3 に記載した処置に従って、3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - N - (イ
ミノ - モルホリン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミド (1 . 2 6 g 、 4 . 3 0 m
m o l) をマイクロ波の照射下で K_2CO_3 を用いて処理して、5 - シクロプロピル - 2 -
- モルホリン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d]ピリミジン - 4 - オン [C 0 3 0
] (4 0 2 m g 、 3 4 %) にした。LCMS法：5、RT：3.41分、MI 273 [M+H]

【 1 5 3 9 】

【 化 1 5 1 】



【 1 5 4 0 】

[(S) - 4 - ((5 - シクロプロピル - 2 - モルホリン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 -
d]ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 2 - イル) - アセトニトリル [1 0 1 8]
DMF (5 m L) 中の 5 - シクロプロピル - 2 - モルホリン - 4 - イル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d]
]ピリミジン - 4 - オン [C 0 3 1] (5 0 m g 、 0 . 1 8 4 m m o l) の攪
拌した溶液を窒素下で室温で調製した。トリエチルアミン (0 . 0 3 m L 、 0 . 1 9 3 m
m o l) 続いて 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (5 6 m g 、
0 . 1 8 6 m m o l) を加えた。反応混合物を室温で 2 時間攪拌し、次いで、(S) - ピ
ペラジン - 2 - イル - アセトニトリル (2 3 m g 、 0 . 1 8 4 m m o l) を加えた。反応
混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残留物をシリカのカラムク
ロマトグラフィで 0 ~ 1 0 % MeOH を含有する CH_2Cl_2 を用いて溶離して精製した。
好適な画分を合わせ、濃縮して黄色の固体として標記化合物 [1 0 1 8] (3 0 m g 、
4 3 %) を得た。LCMS法：5、RT：5.76分、MI 380 [M+H] ;

NMR: (1H, 500MHz, $CDCl_3$) 8.69 (1H, s), 7.70 (1H, s), 4.46 - 4.29 (1H, br s), 3.95 - 3.93 (1H, br m), 3.88 (4H, t), 3.78 (4H, t), 3.32 - 3.27 (1H, m), 3.20 - 2.66 (5H, br m), 2.50 (2H, br s), 1.80 (1H, br s), 1.16 (2H, br s), 0.95 (2H, br s).

10

20

30

40

50

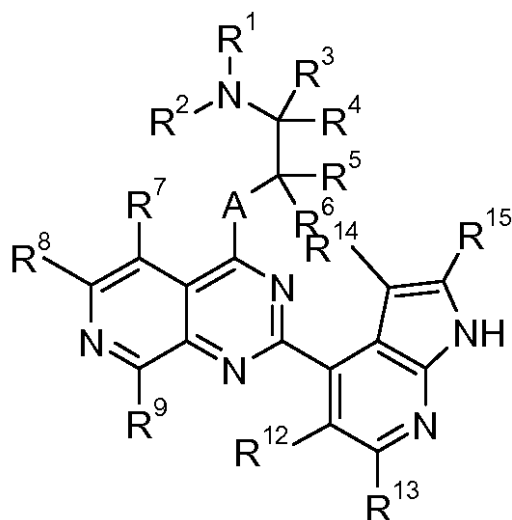
【 1 5 4 1 】

4 P P A Z 化合物

一般式 [I - 0 0 1] の本発明の 4 - 置換 - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アザキナゾリン化合物 (便宜上、本明細書においては総体として「 4 P P A Z 化合物」と呼ぶ) の化学合成のためのいくつかの方法を本明細書に記載する。これらおよび / または他の周知の方法は、本発明の範囲内の追加の化合物の合成を容易にするために公知の方法に修正および / または適合させることができる。

【 1 5 4 2 】

【 化 1 5 2 】



[I-001]

【 1 5 4 3 】

一般式 [I - 0 0 1] の置換された置換された 4 - 置換 - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アザキナゾリン誘導体の一般的合成 スキーム D 1

一般式 [I - 0 0 3] の 4 - 置換 - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アザキナゾリン誘導体を、一般式 [I - 0 0 4] のボロン酸またはボロン酸エステル誘導体、パラジウム触媒 (P d (P P h ₃) ₄ など)、塩基 (K ₂ P O ₄ など) を用いて、極性非プロトン性溶媒 (D M A または D M F など) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式 [I - 0 0 3] の 4 P P A Z 誘導体を得るスズキ型パラジウム触媒クロスカップリング反応において、スキーム C 2 で調製した一般式 [I - 0 0 2] の 2 - クロロ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン誘導体の反応によって調製した。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製した。次いで、一般式 [I - 0 0 3] の中間体のアリールスルホナート保護された誘導体を、塩基 (水酸化ナトリウムなど) の存在下で極性プロトン性溶媒 (エタノールなど) 中、脱保護反応にかけた。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製し、強酸 (T F A、H C l など) を用いる酸性条件下に溶媒 (D C M、D C E または 1 , 4 - ジオキサンなど) 中、またはスルホン酸樹脂 (高分子で支持したトルエンスルホン酸など) のキャッチ&リリースによって N - B o c 誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取 H P L C によって精製した。

【 1 5 4 4 】

スキーム D 1

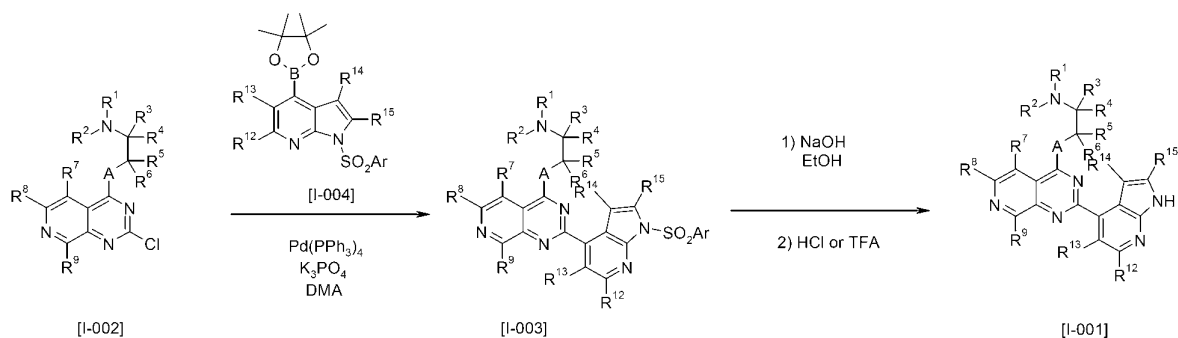
10

20

30

40

【化153】

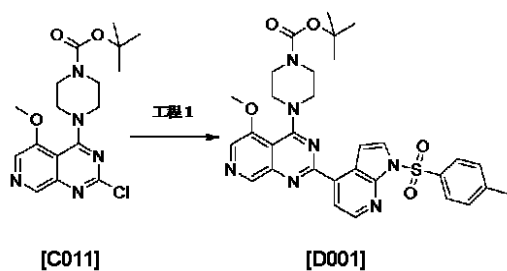


10

【1545】

5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 2 0 0] の合成

【化154】



20

【1546】

4 - { 5 - メトキシ - 2 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [D 0 0 1]

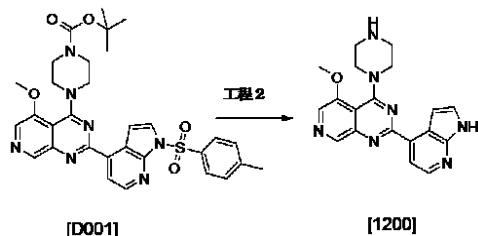
DMA (7 . 5 mL) 中の 4 - (2 - クロロ - 5 - メトキシ - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル) - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルの溶液 [スキーム C 2 で調製した C 0 1 1] (2 5 0 mg 、 0 . 6 7 1 mmol) を調製した。4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 2] (3 7 4 mg 、 0 . 9 4 0 mmol) 、 Pd (P Ph ₃) ₄ (7 7 mg 、 0 . 0 6 7 mmol) および K ₃ P O ₄ (水中の 0 . 5 M 溶液 2 . 6 8 mL) を加えた。反応混合物をマイクロ波中 1 0 分間 1 5 0 に加熱した。反応混合物を回転蒸留器によって濃縮し、シリカのカラムクロマトグラフィで 0 ~ 1 0 0 % Et O A c を含有するシクロヘキサンを用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ、濃縮して標記化合物 [D 0 0 1] を黄色の固体として得た (1 1 5 mg 、 2 8 %) 。 L C M S 法 : 5 、 R T : 5 . 1 3 分、M I 6 1 6 [M + H] ;

30

NMR: (1H , 500MHz , d6-dmso) 8.92 (s , 1H) , 8.53 (d , 1H) , 8.37 (s , 1H) , 8.26 (d , 1H) , 8.05 (d , 1H) , 8.02 (d , 1H) , 7.77 (d , 1H) , 7.64 - 7.60 (m , 1H) , 7.57 - 7.53 (m , 1H) , 7.43 (d , 2H) , 4.09 (s , 3H) , 3.67 (br . m , 4H) , 3.56 (br . m , 4H) , 1.43 (s , 9H) .

40

【化155】



【1547】

5 - メトキシ - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 2 0 0] 10

エタノール (4 m L) 中の 4 - { 5 - メトキシ - 2 - [1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル] - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル } - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [D 0 0 1] (1 0 0 m g , 0 . 1 6 2 m m o l) の溶液を調製し、NaOH (5 M 溶液 1 m L) を加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を回転式蒸発によって濃縮し、および残留物を D C M (1 0 m L) および水 (1 0 m L) に溶解した。pH を塩化アンモニウムの添加によっておよそ 7 に調節し、混合物を D C M (3 × 1 0 m L) を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥し (相分離器) 、回転式蒸発によって濃縮した。残留物をシリカのカラムクロマトグラフィで 7 5 ~ 1 0 0 % E t O A c を含有するシクロヘキサンを用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ、濃縮して中間体 4 - [5 - メトキシ - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを得、これを室温で 1 時間ジオキサン (2 m L) 中 4 M H C l 中で撹拌した。反応混合物を回転式蒸発によって濃縮し、S C X カートリッジに装填し、メタノールで洗浄し、メタノール中の 7 N アンモニアを用いて溶離した。アンモニア画分を回転式蒸発によって濃縮して黄色の固体として標記化合物 [1 2 0 0] (2 9 m g , 4 9 %) を得た。L C M S 法 : 5 、 R T : 2 . 2 3 分、M I 3 6 2 [M + H] ; 20

NMR: (1 H , 5 0 0 M H z , d 6 - d m s o) 1 1 . 8 1 (1 H , s) , 8 . 8 9 (1 H , s) , 8 . 3 7 (1 H , d , J = 5 . 0 H z) , 8 . 3 1 (1 H , s) , 8 . 0 9 (1 H , d , J = 5 . 0 H z) , 7 . 6 3 - 7 . 6 2 (1 H , m) , 7 . 4 3 (1 H , d d , J = 3 . 3 , 1 . 8 H z) , 4 . 0 7 (3 H , s) , 3 . 6 6 - 3 . 6 4 (4 H , m) , 2 . 9 1 - 2 . 8 9 (4 H , m) . 30

【1548】

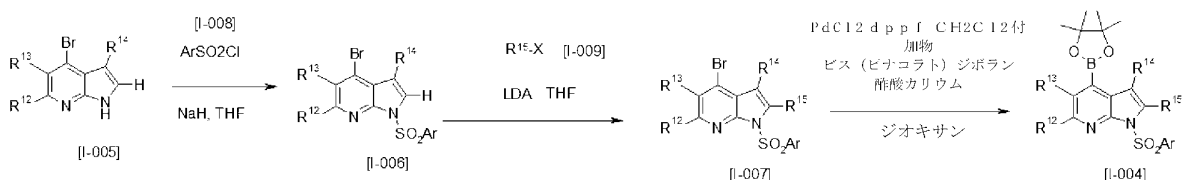
一般式 [I - 0 0 4] の置換されたボロン酸またはボロン酸エステル誘導体の一般的合成 スキーム D 2

一般式 [I - 0 0 4] の置換されたボロン酸またはボロン酸エステル誘導体を、塩基 (Na H) を用い、極性非プロトン性溶媒 (T H F など) 中、低温での一般式 [I - 0 0 5] の 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン誘導体の一般式 [I - 0 0 8] のアリールスルホニルクロリド誘導体との反応によって調製した。次いで、一般式 [I - 0 0 6] の 1 - アリールスルホニル - 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン誘導体を、強塩基 (L D A など) を用いて極性非プロトン性溶媒 (T H F など) 中で低温で一般式 [I - 0 0 9] のハロゲン化アルキル誘導体と反応させた。次いで、一般式 [I - 0 0 7] の C 2 置換された 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン誘導体をパラジウム触媒クロスカップリング反応においてパラジウム触媒 (P d C l 2 d p p f など) 、ホウ素剤 (ビスピナコラトジボロンなど) 、酢酸カリウムを用いて極性非プロトン性溶媒 (ジオキサンなど) 中で加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で反応させて一般式 [I - 0 0 4] の置換されたボロン酸エステル誘導体を得、これを、反応の後処理の後、液 - 液抽出によって典型的にはカラムクロマトグラフィによって精製した。 40

【1549】

スキーム D 2

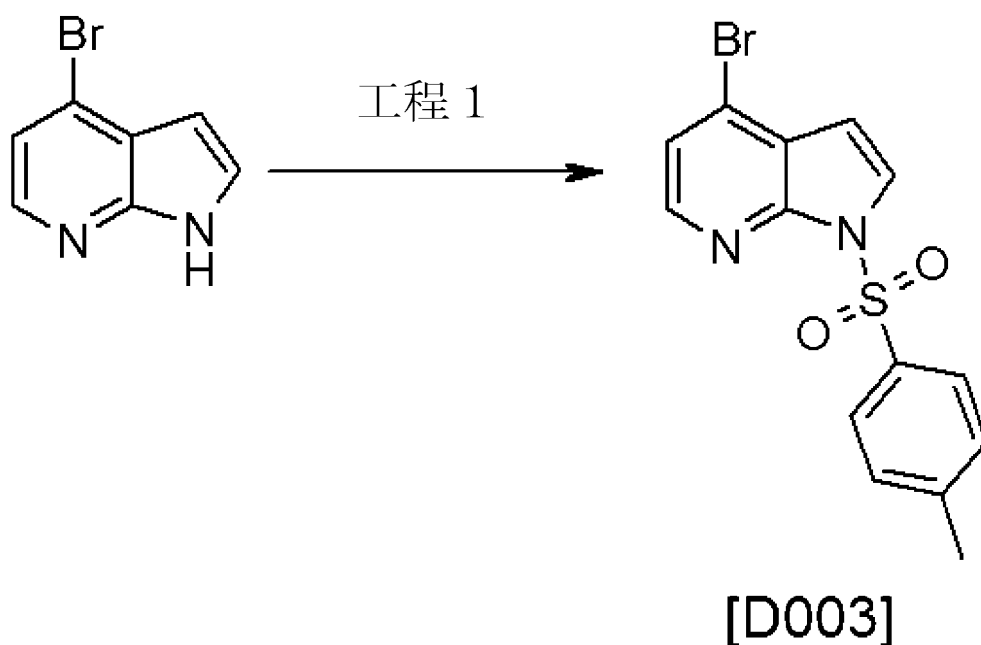
【化 1 5 6】



【 1 5 5 0】

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 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 2]
] の合成

【化 1 5 7】



【 1 5 5 1】

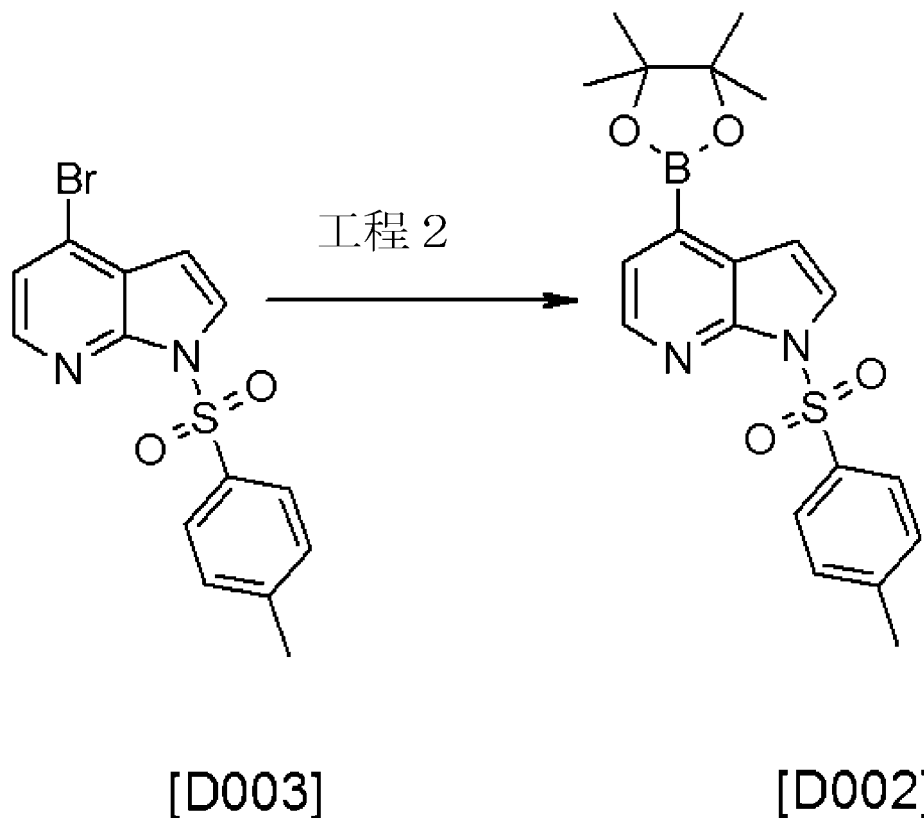
4 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 3]

4 - ブロモ - 7 - アザインドール (3 g、15.22 mmol) を丸底フラスコに秤量し、窒素下で THF (50 mL) に溶解した。反応混合物を 0 に冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中 60%、0.67 g、16.75 mmol) を用いて分割して処理し、添加にはしゅっという音を伴った。添加後、室温で 30 分間反応混合物を攪拌し、次いで、ベンゼンスルホニルクロリド (2.14 mL、16.75 mmol) を用いて処理した。室温に反応混合物を温め 2 時間攪拌し続けた。反応混合物を減圧下で蒸発させ、DCM 30 mL に溶解し、有機物を 2 M 炭酸ナトリウム 30 mL ずつで 2 回洗浄し、MgSO₄ で乾燥し濾過し、オレンジ色の油に蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィによって 1 : 9 酢酸エチル : シクロヘキサンを用いて溶離して精製してオフホワイト色の固体として標記化合物を得た (92%)。LCMS 法 : 5、RT : 5.36 分、MI 337 [M + H] ;

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.22 (d, 1H), 8.18 (d, 2H), 7.78 (d, 1H), 7.58 (t, 1H), 7.48 (t, 2H), 7.35 (d, 1H), 6.63 (d, 1H).

【 1 5 5 2】

【化 1 5 8】



10

20

【 1 5 5 3】

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 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 2]

4 - ブロモ - 1 - (トルエン - 4 - スルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1 . 5 7 g , 4 . 4 7 m m o l)、ビス (ピナコラト) ジボロン [D 0 0 3] (2 . 7 1 g , 1 0 . 7 2 m m o l)、PdCl₂ . dppf CH₂Cl₂ 付加物 (0 . 3 6 5 g , 0 . 4 5 m m o l) および酢酸カリウム (0 . 8 7 6 g , 8 . 9 4 m m o l) をマイクロ波バイアルに秤量した。ジオキサン (3 0 m L) を加え、反応混合物を密封し、30 分間マイクロ波反応器中 1 3 0 ° で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残留物を、塩化アンモニウム 2 0 m L と酢酸エチル 2 0 m L 間で分配した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、濾過し、褐色の油に減圧下で蒸発させた。これをシリカの短いカラムに通し、1 : 4 酢酸エチル : シクロヘキサンを用いて溶離した。画分を貯め蒸発させて薄黄色の固体として標記化合物 [D 0 0 2] を得た。LCMS法 : 5、RT 4 . 7 7 分、MI 3 1 7 [ボロン酸中間体に対して M + H]

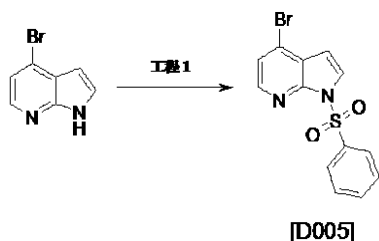
30

【 1 5 5 4】

ベンゼンスルホニル - 2 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 4] の合成

40

【化159】



【1555】

1 - ベンゼンスルホニル - 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 5] 10

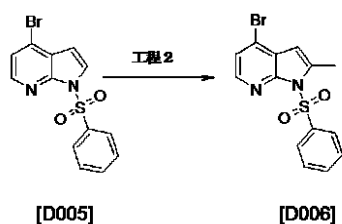
4 - ブロモ - 7 - アザインドール (3 g 、 1 5 . 2 2 m m o l) を丸底フラスコに秤量し室素下で T H F (5 0 m L) に溶解した。反応混合物を 0 に冷却し、水素化ナトリウム (鉱油中 6 0 % 、 0 . 6 7 g 、 1 6 . 7 5 m m o l) を用いて分割して処理し、添加にはしゅっという音を伴った。添加後、室温で 3 0 分間反応混合物を攪拌し、次いで、ベンゼンスルホニルクロリド (2 . 1 4 m L 、 1 6 . 7 5 m m o l) を用いて処理した。室温に反応混合物を温め 2 時間攪拌し続けた。反応混合物を減圧下で蒸発させ、 D C M 3 0 m L に溶解し、有機物を 2 M 炭酸ナトリウム 3 0 m l ずつで 2 回洗浄し、 M g S O 4 で乾燥し濾過し、オレンジ色の油に蒸発させた。フラッシュカラムクロマトグラフィによって 1 : 9 酢酸エチル : シクロヘキサンを用いて溶離して精製してオフホワイト色の固体として 20

標記化合物 [D 0 0 5] を得た (9 2 %) 。 L C M S 法 : 5 、 R T : 5 . 3 6 分、 M I 3 3 7 [M + H] ;

NMR: (1 H , 5 0 0 M H z , C D C l 3) 8.22 (d , 1 H) , 8.18 (d , 2 H) , 7.78 (d , 1 H) , 7.58 (t , 1 H) , 7.48 (t , 2 H) , 7.35 (d , 1 H) , 6.63 (d , 1 H) .

【1556】

【化160】



30

【1557】

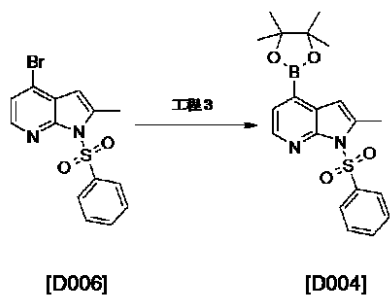
1 - ベンゼンスルホニル - 4 - ブロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 6]

- 7 8 の T H F (5 0 m L) 中の 1 - ベンゼンスルホニル - 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 5] (2 g 、 5 . 9 3 m m o l) の溶液に、 L D A (2 M 、 5 . 9 m L 、 1 1 . 8 6 m m o l) を滴下して加えた。その溶液を 3 0 分攪拌した。 0 に温度を温め、次いでヨウ化メチル (3 . 6 7 m L 、 5 9 m m o l) を滴下して加え、溶液を 0 で 3 時間攪拌し、室温で終夜攪拌し続けた。反応物を塩化アンモニウム水溶液を用いてクエンチし、 D C M を用いて抽出した。合わせた有機層を M g S O 4 で乾燥し、真空内で濃縮した。粗物質を S P 1 によって精製した。(溶離液、勾配: シクロヘキサン / A c O E t : 1 / 0 から 8 / 2) 。画分を収集し、減圧下で濃縮して白色の固体の標記化合物 [D 0 0 6] を得た (8 7 %) 。 L C M S 法 : 5 、 R T : 5 . 8 0 分、 M I 3 5 1 [M + H] ; 40

NMR: (1 H , 5 0 0 M H z , C D C l 3) 8.12-8.15 (m , 3 H) , 7.56 (t , 1 H) , 7.47 (t , 2 H) , 7.29 (d , 1 H) , 6.34 (s , 1 H) , 2.74 (s , 3 H) .

【1558】

【化161】



【1559】

10

ベンゼンスルホニル - 2 - メチル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 4]
 スキーム D 2 に記載した処置に従って、1 - ベンゼンスルホニル - 4 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンに 1 - ベンゼンスルホニル - 4 - プロモ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンを置き換えることによって、薄黄色の固体として標記化合物 [D 0 0 4] (7 2 %) を得た。LCMS法：5、RT：6.19分、MI 399 [M + H] ;

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.34 (d, 1H), 8.07 (d, 2H), 7.50 (t, 1H), 7.46 (d, 1H), 7.41 (t, 2H), 6.70 (s, 1H), 2.73 (s, 3H), 1.33 (s, 12H).

【1560】

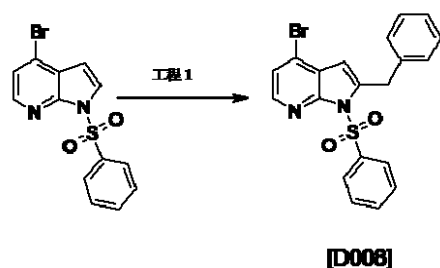
20

スキーム D 2 に従って以下の化合物を調製した。

【1561】

1 - ベンゼンスルホニル - 2 - ベンジル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 7]

【化162】



30

【1562】

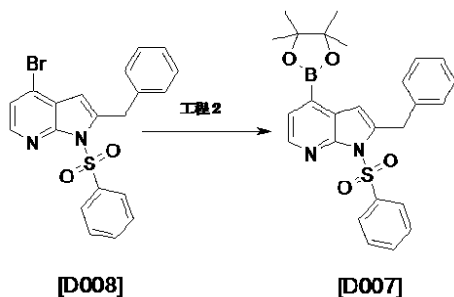
1 - ベンゼンスルホニル - 2 - ベンジル - 4 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 8]

スキーム D 2 に記載した処置に従って、1 - ベンゼンスルホニル - 4 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンを臭化ベンジルと反応させて標記化合物 [D 0 0 8] を得、これを粗のままで次の工程に使用した。LCMS法：5、RT：6.62分、MI 427 [M + H] ;

40

【1563】

【化163】



【1564】

10

1 - ベンゼンスルホニル - 2 - ベンジル - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 7]

スキーム D 2 に記載した処置に従って、1 - ベンゼンスルホニル - 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンに 1 - ベンゼンスルホニル - 2 - ベンジル - 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンを置き換えることによって薄黄色の固体として標記化合物 [D 0 0 7] を得た。LCMS法：5、RT 5.59分、MI 392 [M + H 、ボロン酸エステルが LCMS 条件で対応するボロン酸へ加水分解した]

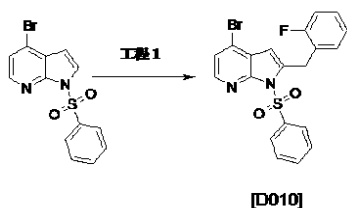
NMR: (1H, 500MHz, d6-dmso) 8.38 (d, 1H), 7.70 (dd, 1H), 7.49 (d, 1H), 7.42 (t, 1H), 7.23-7.30 (m, 7H), 6.75 (s, 1H), 4.54 (d, 2H), 1.34 (s, 12H).

20

【1565】

1 - ベンゼンスルホニル - 2 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (4 , 4 , 5 , 5 - テトラメチル - [1 , 3 , 2] ジオキサボロラン - 2 - イル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 0 9] の合成

【化164】



30

【1566】

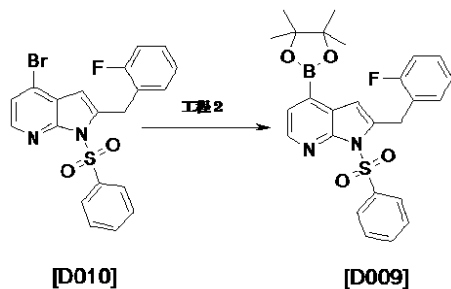
工程 1 : 1 - ベンゼンスルホニル - 4 - ブロモ - 2 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 1 0]

スキーム D 2 に記載した処置に従って、1 - ベンゼンスルホニル - 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジンを 2 - フルオロベンジルブロミドと反応させて標記化合物 [D 0 1 0] (7 5 %) を得た。LCMS法：5、RT：6.45分、MI 445 [M + H] ;

【1567】

【化165】

40



【1568】

工程 2 : 1 - ベンゼンスルホニル - 2 - (2 - フルオロ - ベンジル) - 4 - (4 , 4 ,

50

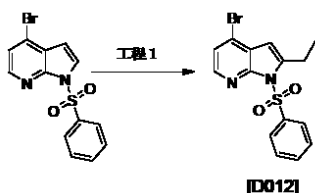
5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン[D009]

スキームD2に記載した処置に従って、1-ベンゼンスルホニル-4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンに1-ベンゼンスルホニル-4-ブromo-2-(2-フルオロ-ベンジル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを置き換えることによって、白色の固体として標記化合物[D009]を得た。LCMS法: 5、RT 5.50分、MI 411 [M+1、ボロン酸エステルは対応するボロン酸に加水分解した]。

【1569】

1-ベンゼンスルホニル-2-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン[D011]の合成

【化166】



【1570】

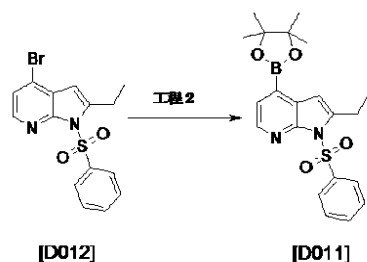
1-ベンゼンスルホニル-4-ブromo-2-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン[D012]

スキームD2に記載した処置に従って、1-ベンゼンスルホニル-4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンをヨードエタンと反応させて白色の固体として標記化合物[D012]を得た。LCMS法: 5、RT: 6.01分、MI 351 [M+H];

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.11-8.15 (m, 3H), 7.56 (d, 1H), 7.45-7.48 (m, 2H), 7.30 (d, 1H), 6.39 (s, 1H), 3.19 (q, 2H), 1.42 (t, 3H).

【1571】

【化167】



【1572】

1-ベンゼンスルホニル-2-エチル-4-(4,4,5,5-テトラメチル-[1,3,2]ジオキサボロラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン[D011]

スキームD2に記載した処置に従って、1-ベンゼンスルホニル-4-ブromo-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンに1-ベンゼンスルホニル-4-ブromo-2-エチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジンを置き換えることによって、薄黄色の固体として標記化合物[D011]を得た。LCMS法: 5、RT: 6.42分、MI 413 [M+H]; LCMS法 1 LCMS 5、6.42分、MI: 413 [M+1]

【1573】

以下の化合物をスキーム[D1]に示す一般的合成に従って合成した。

【1574】

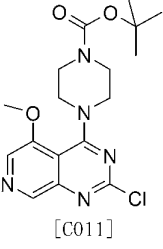
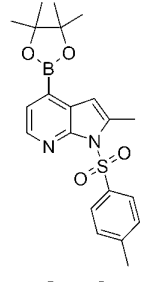
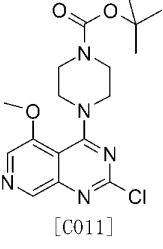
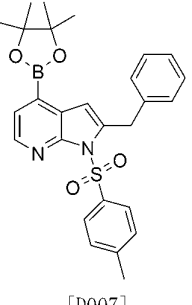
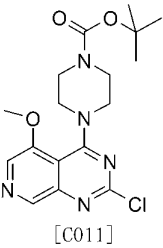
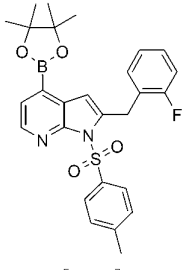
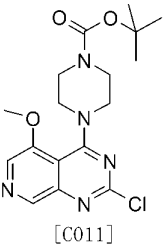
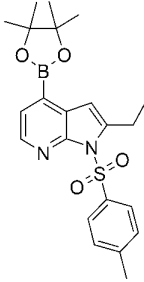
10

20

30

40

【表 17】

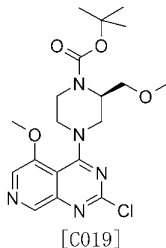
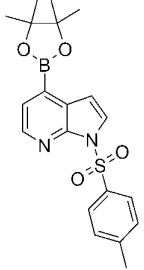
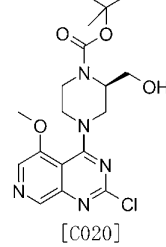
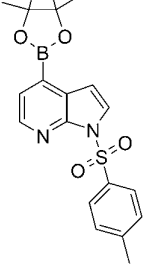
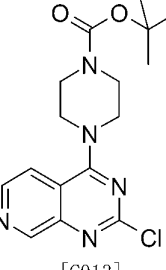
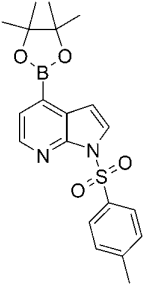
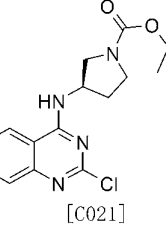
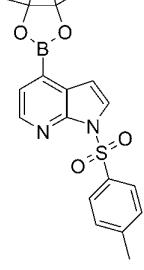
実施例	前駆体	ボロン酸エステル	分析		名称
			LCMS	NMR	
1201	 [C011]	 [D004]	方法 5: RT: 2.39 分, MI: 376 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 3.44 (brs, 4H), 3.86 (brs, 4H), 4.10 (s, 3H), 7.16 (s, 1H), 8.06 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.39 (s, 1H), 8.92 (brs, 2H), 8.98 (s, 1H), 11.77 (brs, 1H).	5-メトキシ-2-(2-メ チル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4- イル)-4-ピペラジン -1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
1202	 [C011]	 [D007]	方法 5: RT: 3.49 分, MI: 452 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 3.19-3.39 (m, 3H, +H ₂ O), 3.77-3.83 (m, 4H), 4.08 (s, 3H), 4.16 (s, 2H), 7.08 (s, 1H), 7.24 (t, 1H), 7.32-7.40 (m, 4H), 8.05 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.36 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.97 (brs, 2H), 11.86 (s, 1H).	2-(2-ベンジル-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン -4-イル)-5-メトキシ -4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピ リミジン
1203	 [C011]	 [D009]	方法 5: RT: 3.39 分, MI: 470 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 2.96 (brs, 4H), 3.60 (brs, 4H), 4.05 (s, 3H), 4.18 (s, 2H), 6.96 (s, 1H), 7.19-7.23 (m, 2H), 7.32-7.44 (m, 2H), 8.03 (s, 1H), 8.27 (d, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 11.87 (brs, 1H).	2-[2-(2-フルオロ-ベ ンジル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4- イル]-5-メトキシ-4- ピペラジン-1-イル ピリド[3,4-d]ピリ ミジン
1204	 [C011]	 [D011]			2-(2-エチル-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン -4-イル)-5-メトキシ -4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピ リミジン

10

20

30

【 1 5 7 5 】

1205	 [C019]	 [D002]	方法 5: RT: 2.53 分, MI: 406 [M+H]		5-メトキシ -4-(R)-3-メトキシ メチル-ピペラジン -1-イル)-2-(1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン -4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン
1206	 [C020]	 [D002]	方法 5: RT: 2.36 分, MI: 392 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 2.86-2.96 (m, 3H), 3.10 (d, 1H), 3.15-3.19 (m, 1H), 3.39-3.45 (m, 2H), 4.06 (s, 3H), 4.15-4.24 (m, 2H), 7.43-7.44 (m, 1H), 7.60-7.61 (m, 1H), 8.08 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.32 (s, 1H), 8.35 (d, 1H), 8.89 (s, 1H), 11.89 (brs, 1H).	{(R)-4-[5-メトキシ -2-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4- イル)-ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-イル]- ピペラジン -2-イ ル)-メタノール
1207	 [C013]	 [D002]	方法 5: RT: 1.99 分, MI: 332 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 2.94-2.97 (m, 4H), 3.89-3.93 (m, 4H), 7.45 (t, 1H), 7.63 (t, 1H), 7.90 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 8.37 (d, 1H), 8.57 (d, 1H), 9.32 (s, 1H), 11.83 (brs, 1H).	4-ピペラジン-1-イル -2-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4- イル)-ピリド[3,4-d] ピリミジン
1208	 [C021]	 [D002]	方法 5: RT: 1.91 分, MI: 332 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 2.21-2.28 (m, 1H), 2.34-2.44 (m, 1H), 3.33-3.50 (m, 3H), 3.67-3.74 (m, 2H), 4.95-5.04 (m, 1H), 7.50 (d, 1H), 7.63 (t, 1H), 8.15 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.38 (d, 1H), 8.64 (d, 1H), 8.70 (d, 1H), 9.30 (s, 1H), 11.86 (s, 1H)	(R)-ピロリジン-3-イ ル-[2-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4- イル)-ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-イル]- アミン

【 1 5 7 6 】

一般式 [I - 0 0 1] の置換された置換された 4 - 置換 - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アザキナゾリン誘導体の一般的合成 スキーム D 3

極性非プロトン性溶媒 (THF など) 中で、強塩基 (LDA など) 、対称的無水物 (二炭酸ジ tert - ブチル など) を用いて低温での一般式 [I - 0 1 0] のハロゲン化ピリジン誘導体の反応によって一般式 [I - 0 1 1] のハロ置換されたイソニコチン酸 tert - ブチルエステル誘導体を得て、一般式 [I - 0 0 1] の 4 - 置換 - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - アザキナゾリン誘導体を調製した。典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製した。次いで、一般式 [I - 0 1 1] のハロ置換されたイソニコチン酸 tert - ブチルエステル誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (DMA または DMF など) 中、一般式 [I - 0 1 8] のボロン酸またはボロン酸エステル誘導体、パラジウム触媒 (Pd (PPh₃)₄ など) 、塩基 (K₂PO₄ など) を用いる、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温でのスズキ型パラジウム触媒クロスカップリング反応にかけて、一般式 [I -

10

20

30

40

50

012]の置換されたイソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル誘導体を得た。典型的には液-液抽出による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製した。次いで、*t*-ブチルエステル中間体 [I-012]を、塩基(水酸化ナトリウムなど)の存在下で極性プロトン性溶媒(エタノールなど)中で脱保護反応にかけて一般式 [I-013]の置換されたイソニコチン酸誘導体を得、次いで、これを適切なカップリング剤(O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)-N,N,N',N'-テトラメチルユーロニウムヘキサフルオロホスファート(HATU)など)を用いて極性非プロトン性溶媒(DMAまたはDMFなど)中、一般式 [I-014]の置換された1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジン誘導体とカップリング反応にかけた。次いで、一般式 [I-015]のイソニコチノイル-アミジン誘導体を環化して関係するハロゲン基に置き換えて、一般式 [I-016]の所望の2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール誘導体を得た。塩素化剤(オキシ塩化リンなど)を用いる、一般式 [I-016]の2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール誘導体の反応によって一般式の化合物を得、次いで、中間体4-クロロ誘導体を、極性非プロトン性溶媒(DMA、DMF、NMPなど)中、第三級アミン塩基(Et₃N、DIEP E AまたはNMMなど)の存在下で周囲温度で一般式 [I-017]の第一級または第二級アミノ誘導体とさらに反応させて、一般式 [I-001]の4-置換-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アザキナゾリン誘導体を調製した [方法A]。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸(TFA、TCA、メタンスルホン酸、HClまたはH₂SO₄など)を含む酸性条件下に溶媒(DCM、DCE、THF、EtOHまたはMeOHなど)中、N-Boc誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相シリカゲルクロマトグラフィまたは逆相分取HPLCによって精製した。一般式 [I-001]の4-置換-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-アザキナゾリン誘導体を、極性非プロトン性溶媒(DMA、DMF、NMPなど)中、第三級アルキルアミン塩基(Et₃N、DIEP E AまたはNMMなど)および触媒量のDMA Pを用いて、一般式 [I-016]の-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール誘導体の2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドとの反応によって調製した。 [方法B]。次いで、中間体6,7-置換-(2,4,6-トリイソプロピル-ベンゼンスルホン酸)-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルエステルを、極性非プロトン性溶媒(DMA、DMF、NMPなど)中、第三級アミン塩基(Et₃N、DIEP E AまたはNMMなど)の存在下で周囲温度で一般式 [G-117]の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸(TFA、TCA、メタンスルホン酸、HClまたはH₂SO₄など)を含む酸性条件下に溶媒(DCM、DCE、THF、EtOHまたはMeOHなど)中、N-Boc誘導体を脱保護し、粗反応生成物を逆相分取HPLCによって精製した。

【1577】

スキームD3

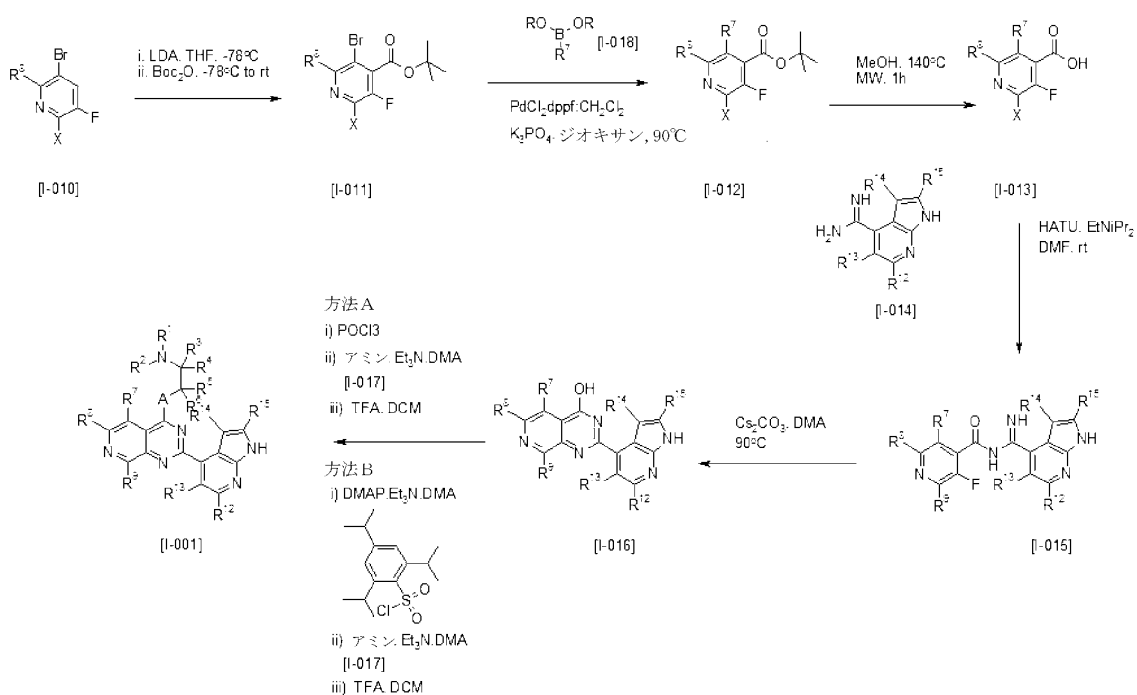
10

20

30

40

【化168】



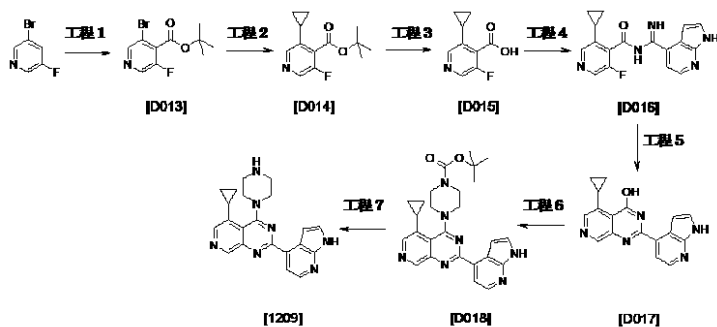
10

20

【1578】

5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b]
 ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 2 0 9] の合成

【化169】



30

【1579】

3 - プロモ - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル [D 0 1 3]
 - 7 8 の THF (1 0 0 m L) 中の LDA (2 M , 7 2 m L , 1 4 4 m m o l) の溶
 液に THF (5 0 m L) 中の 3 - プロモ - 5 - フルオロピリジン (2 1 . 1 2 g , 1 2 0
 m m o l) の - 7 8 に予備冷却した溶液をカニューレによって滴下して加えた。添加中
 に、内部温度は - 6 5 を超えなかった。暗赤褐色の溶液を 1 時間攪拌した。THF (5
 0 m L) 中の二炭酸ジ - tert - ブチル (5 2 . 4 g , 2 4 0 m m o l) をメタノール
 / 氷浴で - 1 0 に冷却し、次いで暗赤褐色の溶液にカニューレによって滴下して加えた
 。混合物を 2 時間攪拌し、次いで、室温に温め、1 時間攪拌した。飽和水性塩化アンモ
 ニウム (1 0 0 m L) 、次いで水 (2 0 0 m L) および Et O A c (2 0 0 m L) を徐々に
 加え、混合物を 4 5 分間激しく攪拌した。混合物を分液漏斗に移し、層を分離した。水層
 を Et O A c (2 0 0 m L) を用いて抽出し、THF および Et O A c の層を合わせ、硫酸
 マグネシウムで乾燥し、濾過し、蒸発させた。回収した暗赤褐色の油を、カラムクロマ
 トグラフィ (シクロヘキサン / A c O E t : 1 / 0 から 9 7 / 3) によって精製した。所
 望の物質を含有する画分を真空内で濃縮した (1 4 g , 8 5 %) 。LCMS 法 : 5、RT
 : 5 . 4 4 分、MI 2 7 7 [M + H] ;

40

50

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.56 (s, 1H), 8.43 (s, 1H), 1.62 (s, 9H).

【 1 5 8 0 】

3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル [D 0 1 4]

ジオキサン (1 0 0 m L) 中の 3 - ブロモ - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル [D 0 1 3] (5 . 5 2 g 、 2 0 m m o l) 、 三塩基性リン酸カリウム (1 2 . 7 4 g 、 6 0 m m o l) およびシクロプロピルボロン酸 (2 . 5 8 g 、 3 0 m m o l) を含む溶液を真空 / アルゴン風船 (3 回) に施した。ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 (0 . 4 0 8 g 、 0 . 5 m m o l) を加え、窒素陽圧下に 9 6 ° で終夜、反応物を加熱した。混合物を室温に冷却し、濾過し、200 g のシリカのパッドに通し、EtOAc (1 L) で洗浄した。濾液を真空内で濃縮し、粗物質をカラムクロマトグラフィ (シクロヘキサン / AcOEt : 9 8 : 2 から 9 6 : 4) によって精製した。合わせた画分を減圧下で濃縮して無色の油として標記化合物 [D 0 1 4] を得た (3 . 4 2 g 、 7 2 %) 。 LCMS 法 : 5 、 RT : 5 . 3 6 分、MI 238 [M + H] ;

10

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.33 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 2.05-2.00 (m, 1H), 1.62 (s, 9H), 1.04-1.00 (m, 2H), 0.82-0.78 (m, 2H).

【 1 5 8 1 】

3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 [D 0 1 5]

マイクロ波バイアル中、3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル [D 0 1 4] (1 . 1 8 6 g 、 5 m m o l) をメタノールに溶解し、次いでマイクロ波中で 1 時間 1 4 0 ° で加熱した。反応物を真空内で濃縮して白色の結晶性固体の標記化合物 [D 0 1 5] 0 . 8 4 g (9 2 %) を得た。LC-MS : 1 N J M 4 0 6 _ 1 _ 2 8 J u l 2 0 1 1 ; 1 . 5 1 分、87% ; 1 8 2 + ; 1 LCMS 5

20

【 1 5 8 2 】

3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - N - [イミノ - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - メチル] - イソニコチンアミド [D 0 1 6]

3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸 [D 0 1 5] (0 . 6 8 1 g 、 3 . 7 6 m m o l) 、 H A T U (1 . 4 3 g 、 3 . 7 6 m m o l) およびジイソプロピルエチルアミン (2 . 2 9 m L 、 1 3 . 1 6 m m o l) を DMF (5 m L) 中で攪拌した。1 時間後、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン ; 酢酸塩 (0 . 9 2 g 、 3 . 7 6 m m o l) を加えた。1 8 時間攪拌したら、混合物を水 (1 8 0 m L) に注ぎ、2 時間攪拌し、次いで、白色の固体を濾過によって収集し、H₂O で洗浄して、白色の固体 (1 . 1 7 g) として標記化合物 [D 0 1 6] を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法 : 5 、 RT : 3 . 2 2 分、MI 324 [M + H] .

30

【 1 5 8 3 】

5 - シクロプロピル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [D 0 1 7]

DMA (1 2 m L) 中の N - [(2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - イミノ - メチル] - 3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチンアミド [D 0 1 6] (1 . 1 6 4 g 、 3 . 6 m m o l) および Cs₂CO₃ (1 . 1 8 g 、 3 . 6 0 m m o l) の混合物を 9 0 ° で終夜加熱した。反応混合物を H₂O (2 0 m L) へ注ぎ、0 ° で酢酸の滴下を用いて酸性化した。ベージュ色の沈殿物 (0 . 4 7 4 、 4 3 、 %) を濾過によって収集し、H₂O で洗浄し、標記化合物 [D 0 1 7] を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法 : 5 、 RT : 4 . 5 8 分、MI 304 [M + H] ;

40

NMR: (1H, 500MHz, d₆-dms_o) 12.12 (brs, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.54 (d, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.90 (d, 1H), 7.83 (s, 1H), 7.36 (s, 1H), 3.56-3.64 (m, 1H), 1.24-1.30 (m, 2H), 1.08-1.14 (m, 2H).

【 1 5 8 4 】

4 - [5 - シクロプロピル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル)

50

- ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [D 0 1 8]

DMF (2 5 m L) 中の 5 - シクロプロピル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [D 0 1 7] (0 . 4 7 g , 1 . 5 5 m m o l) の溶液に DIPEA (0 . 8 0 9 m L , 4 . 6 5 m m o l) および DMAP (5 m g) を加えた。次いで 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (0 . 5 6 3 g , 1 . 8 6 m m o l) を加え、混合物を 2 時間攪拌した。次いで N - Boc - ピペラジン (0 . 3 1 8 g , 1 . 7 0 5 m m o l) を加え、混合物を終夜攪拌した。水 (6 0 - 7 0 m L) を加え、溶液を室温で 1 5 分間攪拌した。得られた固体を収集し、水で 2 度洗浄した。固体を DCM に溶解し、カラムクロマトグラフィによって精製した (溶離液 : DCM / MeOH の勾配 0 % から 1 0 % の MeOH) 暗褐色ゴムとして標記化合物 [D 0 1 8] を得 (0 . 6 g , 8 2 %) 、次の工程にさらに精製することなく使用した。LCMS 法 : 5、RT : 5 . 8 5 分、MI 4 7 2 [M + H] .

【 1 5 8 5 】

5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 2 0 9]

DCM (1 5 m L) 中の 4 - [5 - シクロプロピル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [D 0 1 8] (0 . 6 g , 1 . 2 7 m m o l) の溶液に HCl (4 N , ジオキサン , 2 m L) を加え、結果として生じた鮮黄色懸濁液を室温で 9 0 分間攪拌した。溶液を減圧下で濃縮し、MeOH に溶解し、SCX - 2 カートリッジ (1 0 g) に加え、MeOH / DCM (1 : 1 , 4 0 m L) および MeOH (2 0 m L) で洗浄した。次いで、SCX - 2 カートリッジをアンモニア (MeOH 中 7 N , 3 0 m L) で洗浄した。アンモニア洗浄液を真空内で濃縮し、カラムクロマトグラフィ (溶離液 DCM / MeOH 勾配、0 ~ 2 0 % MeOH / DCM) で物質を精製した。画分を合わせて減圧下で濃縮して標記化合物 [1 0 0 9] を得た。LCMS 法 : 5、RT : 2 . 6 5 分、MI 3 7 2 [M + H] ;

NMR: (1H , 500MHz , d6-dmsO) 11.82 (brs , 1H) , 9.13 (s , 1H) , 8.36 (d , 1H) , 8.10 (d , 1H) , 7.62 (t , 1H) , 7.45 (dd , 1H) , 3.50-3.90 (m , 4H) , 2.88-2.91 (m , 4H) , 2.66-2.69 (m , 1H) , 1.22-1.27 (m , 2H) , 1.02-1.06

【 1 5 8 6 】

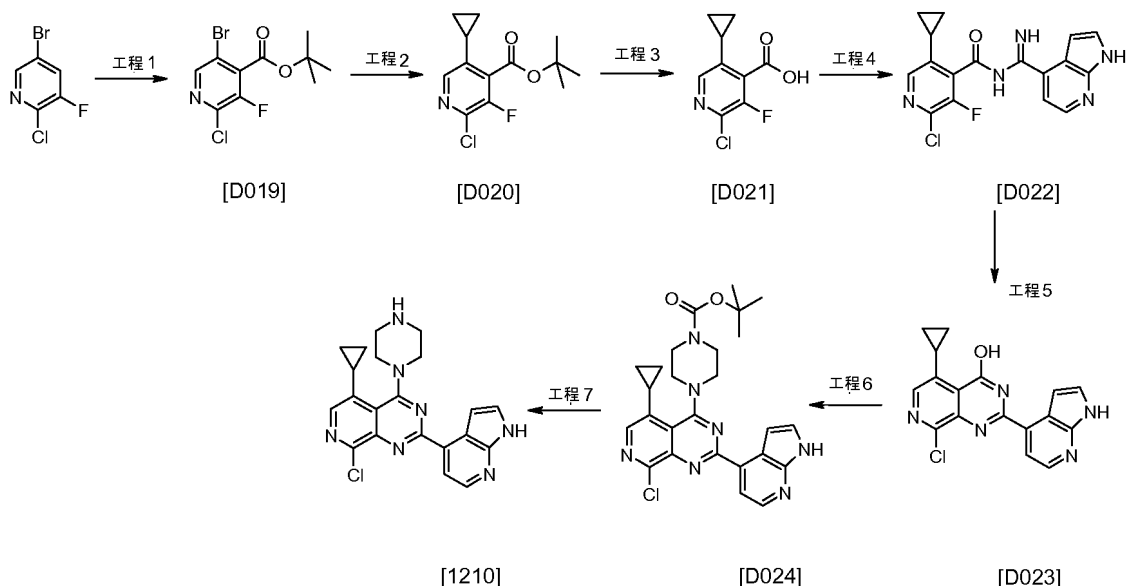
8 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 2 1 0] の合成

10

20

30

【化170】



10

【1587】

5 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル [D019]

20

スキーム D31 に記載した処置に従って、5 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステルを、5 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロピリジン、LDA (2 M)、二炭酸ジ - tert - ブチル、および THF の反応によって無色の油として調製した [D019]。LCMS 法：5、RT：6.25 分、MI 311 [M+H]。

【1588】

5 - プロモ - 2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル [D020]

スキーム D3 に記載した処置に従って、5 - プロモ - 2 - クロロ - 3 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステルをシクロプロピルボロン酸と反応させて、2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル [D020] を得た。LCMS 法：5、RT：6.19 分、MI 272 [M+H]。

30

【1589】

2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - イソニコチン酸 [D021]

2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - イソニコチン酸 tert - ブチルエステル [D020] (815 mg, 3.00 mmol) を 2 - プロパノール (9 mL) 中で懸濁し、HCl (ジオキサン中の 4 M 溶液 5 mL) を加えた。反応混合物を 50 に終夜加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して白色の結晶性固体として標記化合物 [D021] (530 mg, 82%) にし、これを精製することなく使用した。LCMS 法：5、RT：0.91 分、MI 216 [M+H]。

40

【1590】

2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - N - [イミノ - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - メチル] - イソニコチンアミド [D022]

スキーム D3 に記載した処置に従って、2 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 3 - フルオロ - イソニコチン酸 [D021] を 1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジンと反応させて標記化合物 [D022] を得た。LCMS 法：5、RT：4.45 分、MI 358 [M+H]。

【1591】

8 - クロロ - 5 - シクロプロピル - 2 - (1H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3, 4 - d] ピリミジン - 4 - オール [D023]

50

スキームD3に記載した処置に従って、2-クロロ-5-シクロプロピル-3-フルオロ-N-[イミノ-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-メチル]-イソニコチンアミド[D022]を Cs_2CO_3 と反応させて標記化合物[D023]を得た。LCMS法: 5、RT: 4.87分、MI 306 [M+H]。

【1592】

4-[8-クロロ-5-シクロプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[D024]

スキームD3に記載した処置に従って、8-クロロ-5-シクロプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[D023]を1-Boc-ピペラジンと反応させて標記化合物[D024]を得た。LCMS法: 5、RT: 6.05分、MI 506 [M+H]。

10

【1593】

8-クロロ-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン[1210]

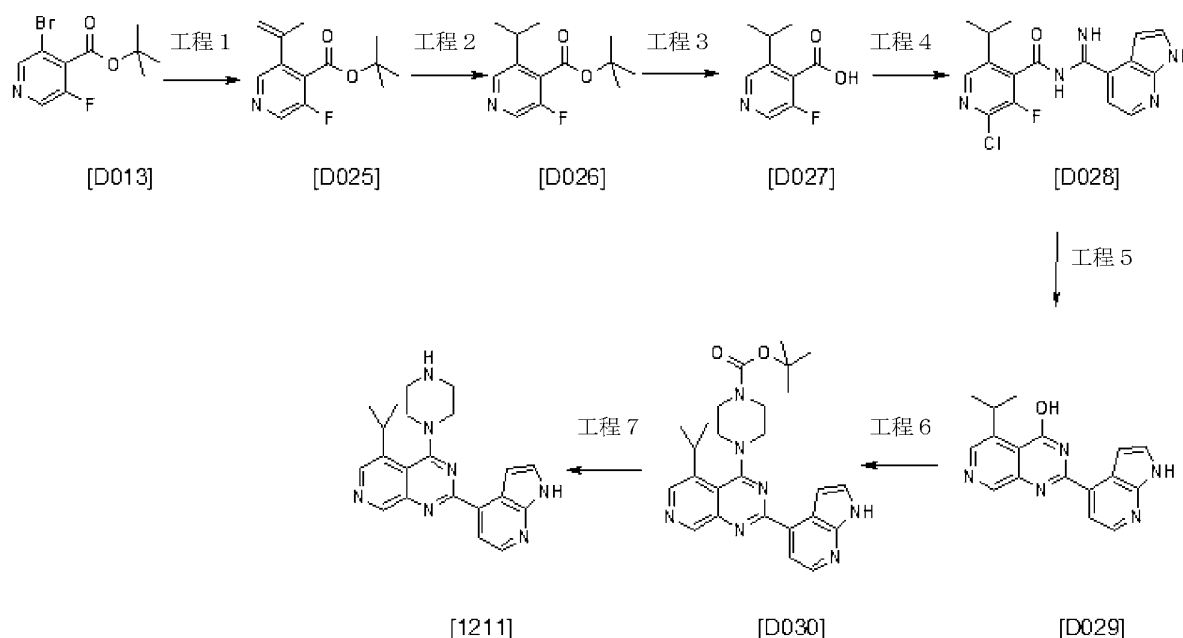
スキームD3に記載した処置に従って、8-4-[8-クロロ-5-シクロプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル[D024]をジオキサン中の4N HClと反応させて標記化合物[1210]を得た。LCMS法: 5、RT: 3.22分、MI 406 [M+H]。

20

【1594】

-イソプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン[1211]の合成

【化171】



30

40

【1595】

3-フルオロ-5-イソプロペニル-イソニコチン酸tert-ブチルエステル[D025]

スキームD3に記載した処置に従って、3-ブromo-5-フルオロ-イソニコチン酸tert-ブチルエステル[D013]をイソプロペニルボロン酸ピナコールエステル(安定剤としてフェノチアジンを含む)と、触媒としてジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物を用いて反応させ

50

て3-フルオロ-5-イソプロペニル-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル [D025] を得た。LCMS法: 5、RT: 5.41分、MI 238 [M+H];

【1596】

3-フルオロ-5-イソプロピル-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル [D026]

EtOH中の3-フルオロ-5-イソプロペニル-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル [D025] の溶液にギ酸アンモニウムおよびパラジウムチャーコール (5% w/w) を加え、混合物を60 で終夜加熱した。さらにギ酸アンモニウムを加え、混合物を60 でさらに45分間攪拌し、次いで、室温に冷却し、終夜攪拌した。混合物をセライトパッドに通して濾過し、EtOAcで洗浄した。水を濾液に加え、層を分離した。有機物をMgSO₄で乾燥し、真空内で濃縮した。粗物質をカラムクロマトグラフィ (勾配のシクロヘキサン/AcOEt: 1:0から92:8) によって精製した。合わせた画分を減圧下で濃縮して薄黄色の油として標記化合物 [D026] を得た (0.34g, 37%)。LCMS法: 5、RT: 5.55分、MI 240 [M+H];

NMR: (1H, 500MHz, CDCl₃) 8.42 (1H, s), 8.35 (1H, s), 3.09 (1H, sept), 1.60 (9H, s), 1.33 (6H, d).

【1597】

3-フルオロ-5-イソプロピル-イソニコチン酸 [D027]

イソプロピルアルコール (5 mL) 中の3-フルオロ-5-イソプロピル-イソニコチン酸 *tert*-ブチルエステル [D026] (0.335g, 1.4 mmol) の溶液にHCl (ジオキサン中4N, 1 mL) の溶液を加え、溶液を50 に終夜温めた。LCMSは若干の進行を暗示するが、完了していないので、HCl (ジオキサン中4N, 1 mL) をもう一度加え、50 で終夜放置した。反応はなお完了しないので、さらにHCl (ジオキサン中4N, 1 mL) を加え、その日中 (約6~7時間) 放置した。溶液を真空内で濃縮して、オフホワイト色の固体の標記化合物 [D027] を得、これをさらに精製および分析することなく使用した。

【1598】

3-フルオロ-N-[イミノ-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-メチル]-5-イソプロピル-イソニコチンアミド [D028]

スキームD3に記載した処置に従って、3-フルオロ-5-イソプロピル-イソニコチン酸 [D027] を、1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジンと反応させて3-フルオロ-N-[イミノ-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-メチル]-5-イソプロピル-イソニコチンアミド [D028] を得た。LCMS法: 5、RT: 3.67分、MI 326 [M+H].

【1599】

5-イソプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール [D029]

スキームD3に記載した処置に従って、3-フルオロ-N-[イミノ-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-メチル]-5-イソプロピル-イソニコチンアミド [D028] をCs₂CO₃を用いて処理して、褐色の固体として5-イソプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール [D029] を得た。LCMS法: 5、RT: 4.87分、MI 306 [M+H].

【1600】

4-[5-イソプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 *tert*-ブチルエステル [D030]

スキームD3に記載した処置に従って、5-イソプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール [D029] を1-Boc-ピペラジンを用いて処理して褐色の固体として標記化合物 [D030]

10

20

30

40

50

]を得た。LCMS法：5、RT：5.78分、MI 474 [M+H]。

【1601】

5 - イソプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [1 2 1 1]

スキーム D 3 に記載した処置に従って、4 - [5 - イソプロピル - 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル [D 0 3 0] を 4 N H C l を用いて処理して褐色の固体として標記化合物 [1 2 1 1] を得た。LCMS法：5、RT：2.82分、MI 374 [M+H]

NMR: (1H, 500MHz, CDCl3) 9.28 (1H, s), 9.0 (1H, br s), 8.61 (1H, s), 8.46 (1H, s), 8.23 (1H, d), 7.63 (1H, s), 7.47 (1H, s), 4.07 (1H, m), 3.86 (2H, m), 3.49 (2H, m), 3.11 (4H, m), 1.25 (6H, d).

【1602】

一般式 [I - 0 1 2] の置換された 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン誘導体の一般的合成 スキーム D 4

極性非プロトン性溶媒 (T H F など) 中での一般式 [I - 0 1 9] の 2 - メチルピリジン - 2 - イルカルバミン酸 tert - ブチルエステル誘導体の強塩基 (n B u L i など) との、および低温での一般式 [I - 0 2 5] の置換されたワインレブアミド誘導体との反応、続いて高温での鉱酸 (塩酸など) との反応によって一般式 [I - 0 2 0] の 1 - H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン誘導体を得、典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製して、一般式 [I - 0 1 2] の置換された 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン誘導体を調製した。次いで、一般式 [I - 0 2 0] の 1 - H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン誘導体を、溶媒 (D C M など) 中で酸化試薬 (m C P B A など) を用いるピリジン N - 酸化反応にかけた。次いで、一般式 [I - 0 2 1] の中間体 1 - H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 7 - オキシド誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (D M F など) 中で高温で塩素化剤 (メタンスルホニルクロリドなど) と反応させ、典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製した。次いで、一般式 [I - 0 2 2] の中間体 4 - クロロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (D M F) 中高温でシアニド種 (シアン化亜鉛など) 、パラジウム触媒 (ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物) 、亜鉛末とのパラジウム触媒クロスカップリング反応にかけ、典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製した。次いで、一般式 [I - 0 2 3] の中間体 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル誘導体をヒドロキシルアミン (水中の 5 0 % w t / w t) および極性プロトン性溶媒 (E t O H など) と高温で反応させた。次いで、一般式 [I - 0 2 4] の中間体 N - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミドを、極性プロトン性溶媒 (メタノールなど) 中の無水酢酸、水素ガスの雰囲気下のパラジウム触媒 (パラジウム活性炭など) を用いる水素化分解反応物にかけて一般式 [I - 0 1 2] スキーム D 4 の置換された 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン誘導体を得た。

【1603】

スキーム D 4

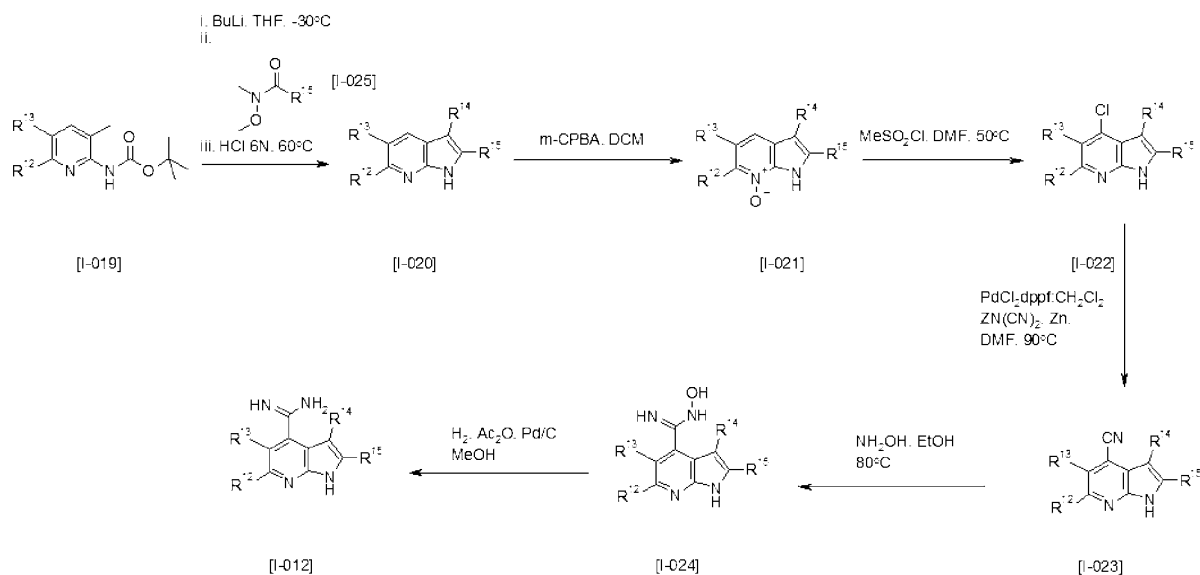
10

20

30

40

【化172】



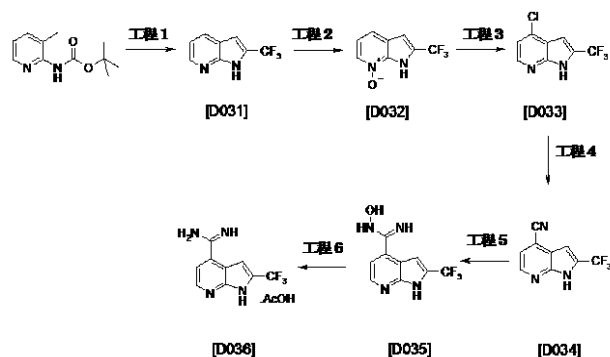
10

【1604】

2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン ; 酢酸塩 [D 0 3 6] の合成

20

【化173】



30

【1605】

工程1: 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 3 1] - 30 の THF (50 mL) 中の (3 - メチル - ピリジン - 2 - イル) - カルバミン酸 tert - ブチルエステル (5 g , 24 mmol) の溶液に BuLi (2.5 M , 28.5 mL , 72 mmol) を加え、反応混合物を 0 に温め、90 分間攪拌した。THF (10 mL) 中の 2, 2, 2 - トリフルオロ - N - メトキシ - N - メチル - アセトアミド (2.9 mL , 24 mmol) の溶液を徐々に加え、反応物は 3 時間 0 で攪拌した。反応混合物を HCl (30 mL , 6 M) を用いて徐々に処理し、続いて 18 時間 60 で加熱した。反応混合物を冷却し、層を分離し、水層は NaOH (5 M) を用いて塩基性にし、AcOEt を用いて 2 度抽出した。合わせた有機層 (第 1 の抽出からのものを加えて) を MgSO_4 で乾燥し、濃縮し、残留物をカラムクロマトグラフィ (溶離液シクロヘキサン / AcOEt 1 / 0 から 8 / 2) によって精製して黄色の固体として標記化合物 [D 0 3 1] を得た (1.2 g , 27%) : LCMS 法 : 5、RT : 4.44 分、MI 187 [M + H]

40

NMR: (1H, 500MHz, $d_6\text{-dmsO}$) 14.33 (brs, 1H), 8.49 (d, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.27 (dd, 1H), 6.90 (s, 1H).

【1606】

2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 7 - オキシド [D 0 3 2]

50

DCM (10 mL) 中の 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 3 1] (1 . 2 g , 6 . 4 5 m m o l) の溶液に 3 - クロロ過安息香酸 (1 . 2 g , 7 . 0 9 m m o l) を加え、混合物を終夜撹拌した。NaHCO₃ の飽和溶液を加え、層を分離した。有機物を MgSO₄ で乾燥し、減圧下で濃縮して黄色の固体として標記化合物 [D 0 3 2] を得 (0 . 8 2 g , 6 3 %) 、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法 : 5、RT : 3 . 4 3 分、MI 2 0 3 [M + H]

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.34 (d, 1H), 7.76 (d, 1H), 7.19 (d, 1H), 7.18 (s, 1H),

【 1 6 0 7 】

4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 3 3] 10

50 の DMF (1 0 m L) 中の 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン 7 - オキシド [D 0 3 2] (0 . 8 2 g , 4 . 0 5 m m o l) の溶液にメタン スルホニルクロリド (1 . 5 7 m L , 2 0 . 2 8 m m o l) を滴下して加えた。溶液を 50 で 3 時間撹拌した。次いで、反応物を室温に冷却し、水 (5 m L) を加えた。5 M NaOH の溶液を加え、固体を収集し、トルエンとの共沸を使用して乾燥して標記化合物 [D 0 3 2] を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS : 1 LCMS 5 5 . 7 7 分、2 2 1 - 2 2 3 [M + 1、C 1 パターン]。

【 1 6 0 8 】

2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル [D 0 3 4] 20

密封可能なバイアルに、4 - クロロ - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 3 3] (0 . 6 g , 2 . 7 2 m m o l)、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 (0 . 2 2 2 g , 0 . 2 7 m m o l)、シアン化亜鉛 (0 . 9 5 8 g , 8 . 1 6 m m o l)、亜鉛 (粉末、0 . 0 3 6 g、0 . 5 4 m m o l) および DMF (1 5 m L) を装入した。バイアルに蓋をし 90 で終夜加熱した。反応物を水に注ぎ、AcOEt を用いて抽出した。水層を、AcOEt を用いてもう一度抽出し、有機物を合わせ、水およびブラインで洗浄し、MgSO₄ で乾燥して標記化合物 [D 0 4 3] を得、これをさらに精製することなく使用した。LCMS 法 : 5、RT : 4 . 9 8 分、MI 2 1 2 [M + H] ;

【 1 6 0 9 】

N - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 3 5]

2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル [D 0 3 4] (0 . 6 8 g , 3 . 2 2 m m o l) およびヒドロキシルアミン (水中の 50 % w t / w t、0 . 2 0 5 m L、6 . 4 4 m m o l) および EtOH (5 m L) の混合物を 80 で終夜加熱した。次いで、溶媒を蒸発させ、混合物を真空下でトルエンと 2 度共沸させて黄色の固体として標記化合物 [D 0 3 5] を得 (0 . 7 8 g , 9 9 %)、これはさらに精製することなく次の工程に使用した。LCMS 法 : 5、RT : 2 . 2 2 分、MI 2 4 5 [M + H]

NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO): 13.14 (brs, 1H), 10.40 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 7.70 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 6.27 (s, 2H).

【 1 6 1 0 】

2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン ; 酢酸を含む化合物 [D 0 3 6]

MeOH (1 0 m L) 中の N - ヒドロキシ - 2 - トリフルオロメチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 3 5] (0 . 4 3 g、1 . 7 6 m m o l) の懸濁液に無水酢酸 (0 . 1 7 5 m L、1 . 8 5 m m o l) を室温で滴下して加えた。懸濁液を 1 5 分撹拌し、パラジウム木炭 (5 % w t / w t、0 . 1 g) を加えた。容器を密封し、水素 (風船) を 1 0 分間混合物に泡立て、水素雰囲気下で室温で終夜撹拌し

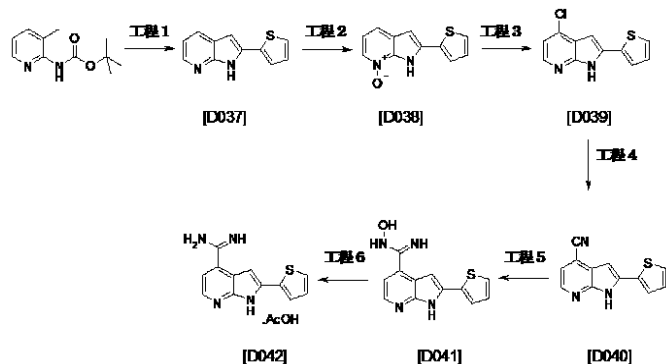
50

続けた。混合物をセライトに通して濾過し真空内で濃縮して黄色の固体 (0.51 g、100%) として標記化合物 [D036] を得 (0.51 g、100%)、これをさらに精製することなく使用した。LCMS法: 5、RT: 4.45分、MI 229 [M+H]
NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 1.79 (s, 3H, CH₃CO₂H), 8.50 (s, 1H), 7.35 (s, 1H), 7.03 (s, 1H).

【1611】

2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジン酢酸塩 [D042] の合成

【化174】



10

【1612】

2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン [D037]
スキームD4、工程1に記載した処置に従って、(3-メチル-ピリジン-2-イル)-カルバミン酸 tert-ブチルエステル、チオフェン-2-カルボン酸メトキシ-メチル-アミド、BuLiおよびTHFの反応によって調製して黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS法: 5、RT: 4.79分、MI 201 [M+H] .

【1613】

2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシド [D038]
スキームD4、工程2に記載した処置に従って、2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン [D037]、m-CPBAおよびDCMの反応によって調製して、黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS法: 5、RT: 3.38分、MI 217 [M+H] .

30

【1614】

4-クロロ-2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン [D039]
スキームD4、工程3に記載した処置に従って、2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン7-オキシド [D038]、メタンサルホニルクロリドおよびDMFの反応によって調製して黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS法: 5、RT: 6.05分、MI 235 [M+H] .

【1615】

2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル [D040]
スキームD4、工程4に記載した処置に従って、4-クロロ-2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン [D039]、PdCl₂dppf: CH₂Cl₂、シアン化亜鉛、亜鉛末およびDMAの反応によって調製して、黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS法: 5、RT: 5.28分、MI 226 [M+H] .

40

【1616】

N-ヒドロキシ-2-チオフェン-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジン ([D041])
スキームD4、工程5に記載した処置に従って、2-チオフェン-2-イル-1H-ピ

50

ロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル [D 0 4 0]、ヒドロキシルアミンおよび EtOH の反応によって調製して黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS 法：5、RT：2.38 分、MI 259 [M + H] .

【 1 6 1 7 】

2 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン酢酸塩 [D 0 4 2]

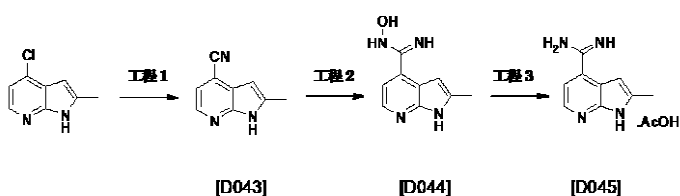
スキーム D 4、工程 6 に記載した処置に従って、N - ヒドロキシ - 2 - チオフェン - 2 - イル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン酢酸無水物 [D 0 4 1]、Pd/C、水素および MeOH の反応によって調製して黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS 法：5、RT：4.45 分、MI 243 [M + H] .

10

【 1 6 1 8 】

2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン酢酸塩 [D 0 4 5] の合成

【 化 1 7 5 】



20

【 1 6 1 9 】

2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル [D 0 4 3]

スキーム D 4、工程 4 に記載した処置に従って、4 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン、PdCl₂dppf：CH₂Cl₂、シアン化亜鉛、亜鉛末および DMA の反応によって調製して白色の固体として標記化合物を得た。LCMS 法：5、RT：4.17 分、MI 158 [M + H] .

【 1 6 2 0 】

N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 4 4]

スキーム D 4、工程 5 に記載した処置に従って、2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル [D 0 4 3]、ヒドロキシルアミンおよび EtOH の反応によって調製して黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS 法：5、RT：1.92 分、MI 191 [M + H] .

30

【 1 6 2 1 】

2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン酢酸塩 [D 0 4 5]

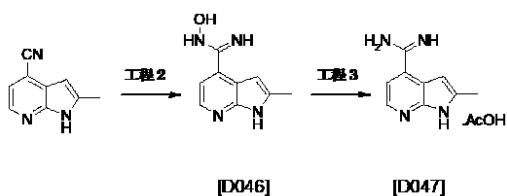
スキーム D 4、工程 6 に記載した処置に従って、N - ヒドロキシ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 4 4]、無水酢酸、Pd/C、水素および MeOH の反応によって調製して黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS 法：5、RT：2.44 分、MI 175 [M + H] .

40

【 1 6 2 2 】

例えば 2 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン酢酸塩 [D 0 4 7] の合成

【 化 1 7 6 】



50

【 1 6 2 3 】

N - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 4 7]

スキーム D 4、工程 5 に記載した処置に従って、1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル、ヒドロキシルアミンおよび EtOH の反応によって調製して黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS 法：5、RT：1.24 分、MI 162 [M + H] .

【 1 6 2 4 】

2 - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン酢酸塩 [D 0 4 7]

スキーム D 4、工程 6 に記載した処置に従って、N - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 4 7]、無水酢酸、Pd / C、水素および MeOH の反応によって調製して黄色の固体として標記化合物を得た。LCMS 法：5、RT：1.23 分、MI 161 [M + H]

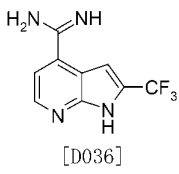
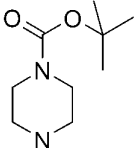
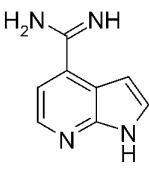
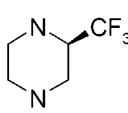
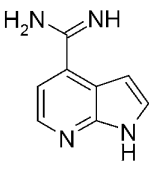
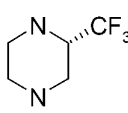
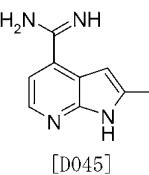
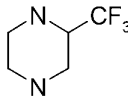
NMR: (1H, 500MHz, d6-dmsO) 8.38 (1H, d), 7.71 (1H, d), 7.30 (1H, d), 6.58 (1H, d), 1.80 (8H, s)

【 1 6 2 5 】

実施例 A Z A - 9 に記載した手順に従って、3 - シクロプロピル - 5 - フルオロ - イソニコチン酸から以下の化合物を調製した。

【 1 6 2 6 】

【表 18】

実施例	SM [I-013]	アミジン [I-014]	アミン [I-017]	分析		名称
				LCMS	NMR	
1212	[D015]	 [D036]		方法 5: RT: 3.59 分, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500 MHz) 13.17 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.10-3.77 (m, 8H), 2.75-2.69 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H).	[5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1213	[D015]	 [D047]		方法 5: RT: 5.02 分, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 11.49 (1H, br. s), 9.10 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 5 Hz), 7.57 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 3.3, 1.9 Hz) 4.43 (1H, br. d, J = 12.8 Hz), 4.01 - 3.96 (1H, m), 3.77 - 3.72 (1H, m), 3.48 - 3.38 (2H, m), 3.10 - 3.07 (1H, m), 2.93 - 2.85 (1H, m), 2.75 - 2.70 (1H, m), 1.34 - 1.20 (2H, m), 1.08 - 0.96 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-((R)-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1214	[D015]	 [D047]		方法 5: RT: 5.03 分, MI: 440 [M+H]	(1H, 400MHz, d6-dmsO 90 °C) 11.49 (1H, brs), 9.10 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.16 (1H, s), 8.10 (1H, d), 7.57 (1H, t), 7.46 (1H, dd) 4.43 (1H, br. d), 4.01 - 3.96 (1H, m), 3.77 - 3.72 (1H, m), 3.48 - 3.38 (2H, m), 3.10 - 3.07 (1H, m), 2.93 - 2.85 (1H, m), 2.75 - 2.70 (1H, m), 1.34 - 1.20 (2H, m), 1.08 - 0.96 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-((S)-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1215	[D015]	 [D045]		方法 5: RT: 5.27 分, MI: 454 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz), 11.67 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.16 (s, 1H), 4.72-4.18 (m, 1H), 4.05-3.88 (m, 1H), 3.85-3.61 (m, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.18-2.72 (m, 4H), 1.33-1.14 (m, 2H), 1.06-0.95 (m, 1H).	5-シクロプロピル-2-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

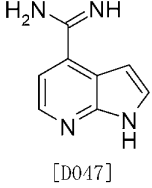
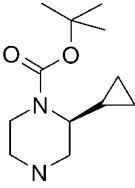
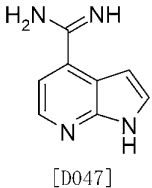
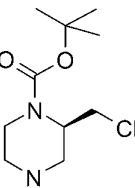
【 1 6 2 7 】

1216	[D015]			方法 5: RT: 3.20 分, MI: 426 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 11.68 (brs, 1H), 9.07 (brs, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (d, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.17 (s, 1H), 4.34-4.08 (m, 2H), 3.60-3.46 (m, 2H), 3.18-2.84 (m, 2H), 3.01 (s, 3H), 1.04-0.88 (m, 3H), 0.60-0.25 (m, 5H).	5-シクロプロピル-4-((S)-3-シクロプロピル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1217	[D015]			方法 5: RT: 2.80 分, MI: 386 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 11.64 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 7.15 (s, 1H), 3.08 (very broad m, 4H), 2.87-2.92 (m, 4H), 2.65-2.70 (m, 1H), 2.47 (s, 3H), 1.22-1.26 (m, 2H), 1.02-1.07 (m, 2H),	5-シクロプロピル-2-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1218	[D015]			方法 5: RT: 5.03 分, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 11.49 (1H, br. s), 9.10 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.16 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 5 Hz), 7.57 (1H, t, J = 2.9 Hz), 7.46 (1H, dd, J = 3.3, 1.9 Hz) 4.43 (1H, br. d, J = 12.8 Hz), 4.01 - 3.96 (1H, m), 3.77 - 3.72 (1H, m), 3.48 - 3.38 (2H, m), 3.10 - 3.07 (1H, m), 2.93 - 2.85 (1H, m), 2.75 - 2.70 (1H, m), 1.34 - 1.20 (2H, m), 1.08 - 0.96 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-(3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1219	[D015]			方法 5: RT: 3.53 分, MI: 462 [M+H]	(1H, 500MHz, d6-dmsO) 11.47 (1H, brs), 9.05 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.06 (1H, s), 7.95 (1H, d), 7.56 - 7.55 (1H, br. m), 7.43 (1H, d), 7.34 - 7.30 (2H, m), 7.27 - 7.24 (3H, m), 4.27 (1H, dr. d), 4.20 - 4.17 (1H, m), 3.39 - 3.33 (1H, m), 3.21 - 3.17 (1H, m), 3.14 - 3.04 (2H, m), 2.96 - 2.82 (2H, m), 2.77 - 2.72 (1H, m), 2.63 - 2.56 (1H, m), 1.23 - 1.15 (2H, m), 0.94 - 0.87 (2H, m).	4-((S)-3-ベンジル-ピペラジン-1-イル)-5-シクロプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

1220	[D015]	 <p>[D047]</p>	 <p>[D047]</p>	<p>方法 5: RT: 3.09 分, MI: 412 [M+H]</p>	<p>(1H, 500MHz, d6-dmsO) 11.52 (1H, s, brs), 9.13 (1H, s), 8.41 (1H, d), 8.20 (1H, s), 8.11 (1H, d), 7.60 (1H, d), 7.47 (1H, d), 4.44 - 4.41 (1H, br. m), 4.28 - 4.24 (1H, br. m), 3.74 - 3.68 (1H, br. m), 3.60 - 3.53 (1H, m), 3.36 - 3.33 (1H, m), 3.14 - 3.07 (1H, m), 2.80 - 2.68 (2H, m), 1.30 - 1.24 (2H, m), 1.12 - 1.04 (2H, m), 1.02 - 0.97 (1H, m), 0.66 - 0.59 (3H, m), 0.46 - 0.41 (1H, m).</p>	<p>5-シクロプロピル -4-((S)-3-シクロブ ロピル-ピペラジン -1-イル)-2-(1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン -4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン</p>
1221	[D015]	 <p>[D047]</p>	 <p>[D047]</p>	<p>方法 5: RT: 2.94 分, MI: 411 [M+H]</p>	<p>(1H, 400MHz, d6-dmsO 90 °C) 11.46 (1H, brs), 9.08 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.15 (1H, s), 8.13 (1H, d), 7.57 - 7.55 (1H, m), 7.48 (1H, dd), 4.34 - 4.32 (1H, m), 4.13 - 4.10 (1H, m), 3.31 - 3.25 (1H, m), 3.21 - 3.16 (1H, m), 3.11 - 3.01 (2H, m), 2.95 - 2.86 (2H, m), 2.72 - 2.69 (1H, m), 2.61 - 2.58 (1H, m), 1.30 - 1.23 (2H, m), 1.03 - 0.98 (2H, m).</p>	<p>{(S)-4-[5-シクロブ ロピル-2-(1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4- イル)-ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-イル]- ピペラジン-2-イル}- アセトニトリル</p>

10

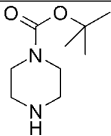
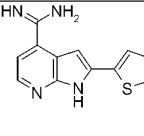
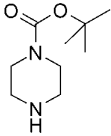
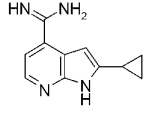
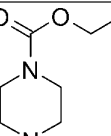
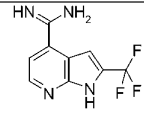
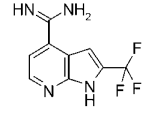
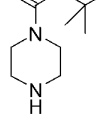
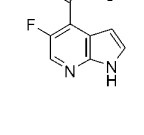

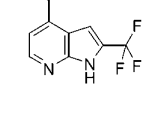
20

【 1 6 2 9 】

以下の化合物をスキーム [B 4] に示す一般的合成に従って合成した。

【 1 6 3 0 】

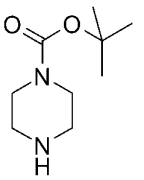
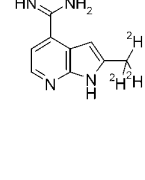
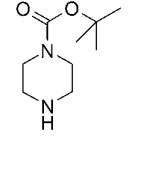
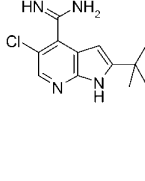
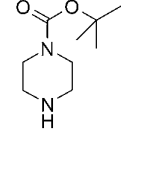
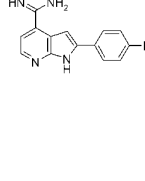
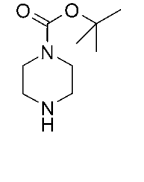
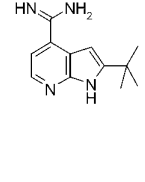
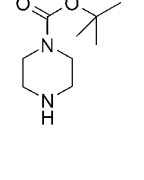
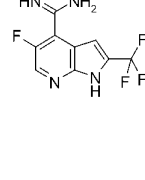
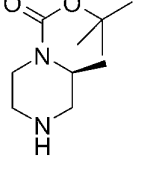
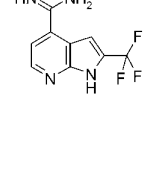
【表 19】

実施例	アミン1	アミジン2	分析		名称
			LCMS	NMR	
1222			方法 5: RT 3.59 分, MI: 454 [MH+]	(CDCl ₃ , 500MHz), 12.06 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.47 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.57 (d, 1H), 7.39 (d, 1H), 7.19 (dd, 1H), 4.02 -3.61 (m, 4H), 3.12-3.06 (m, 4H), 2.80-2.74 (m, 1H), 1.30-1.26 (m, 2H), 1.05-1.01	5-シクロプロピル-4-ピ ペラジン-1-イル-2-(2- チオフェン-2-イル-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -4-イル)-ピリド[3,4-d] ピリミジン
1223			方法 5: RT 3.21 分, MI: 412 [MH+]	1H NMR (400 MHz, 90 °C, d6-DMSO) 11.27 (1H, br s), 9.04 (1H, s), 8.23 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.11 (1H, s), 8.02 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.10 (1H, s), 3.74 - 3.72 (4H, m), 2.95 - 2.92 (4H, m, overlapping with water signal), 2.74 - 2.67 (1H, m), 2.18 - 2.12 (1H, m), 1.28 - 1.23 (2H, m), 1.09 - 1.04 (2H, m), 1.00 - 0.96 (2H, m), 0.95 - 0.91 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(2- シクロプロピル-1H-ピロ ロ[2,3-b]ピリジン-4-イ ル)-4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピリミ ジン
1224			方法 5: RT 4.98 分, MI: 512 [MH+]	(DMSO) 13.11 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.08-4.05 (m, 1H), 3.95-3.55 (m, 8H), 1.26- 1.17 (m, 2H), 1.56-1.00 (m, 2H).	4-[5-シクロプロピル -2-(2-トリフルオロメチ ル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イ ル]-ピペラジン-1-カル ボン酸エチルエステル
1225	—		方法 5: RT 5.77 分, MI: 372 [MH+]	(DMSO) 8.97 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.24 (s, 1H), 7.88 (d, 1H), 7.67 (s, 1H), 3.45-3.39 (m, 1H), 1.12-1.08 (m, 2H), 0.97-0.92 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-(2- トリフルオロメチル-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -4-イル)-ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-オール
1226			方法 5: RT 2.10 分, MI: 390 [MH+]	1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.92 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 3.5 Hz), 8.12 (1H, s), 7.65 (1H, t, J = 2.9 Hz), 6.94 (1H, dd, J = 3.4, 2.0 Hz), 3.84 - 3.49 (4H, br m), 2.85 (4H, br s), 2.67 - 2.62 (1H, m), 1.29 - 1.26 (2H, m), 1.07 - 1.04 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(5- フルオロ-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イ ル)-4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピリミ ジン
1227			方法 5: RT 6.01 分, MI: 441 [MH+]	(DMSO) 13.11 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 3.80-3.60 (m, 8H), 2.72-2.67 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.06-1.03 (m, 2H).	5-シクロプロピル-4-モ ルホリン-4-イル-2-(2- トリフルオロメチル-1H- ピロロ[2,3-b]ピリジン -4-イル)-ピリド[3,4-d] ピリミジン

10

20

30

1228			方法 5: RT 2.16 分, MI: 389 [MH+]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 11.28 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.24 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.11 (1H, s), 8.03 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.16 (1H, d, J = 1.5 Hz), 3.74 - 3.72 (4H, m), 2.95 - 2.93 (4H, m, overlapping with water signal), 2.74 - 2.69 (1H, m), 1.28 - 1.23 (2H, m), 1.01 - 0.97 (2H, m).	5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-(2-トリジュウテリオメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1229			方法 5: RT 3.44 分, MI: 462 [MH+]	¹ H NMR (d6-DMSO, 500MHz), 11.87 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.11 (1H, s), 3.75-3.55 (4H, m), 2.82 (4H, br s), 2.64-2.59 (1H, m), 1.27 (2H, ddd), 1.05 (2H, ddd)	2-(2-tert-ブチル-5-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1230			方法 5: RT: 4.02 分, MI: 466 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 9.13 (1H, s), 8.38 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.14 (1H, s), 8.11 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.07 - 8.03 (2H, m), 7.84 (1H, s), 7.32 (2H, t, J = 8.9 Hz), 3.78 - 3.76 (4H, m), 2.97 - 2.94 (4H, m, overlapping with water signal), 2.77 - 2.70 (1H, m), 1.30 - 1.25 (2H, m), 1.02 - 0.98 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-[2-(4-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1231			方法 5: RT: 3.51 分, MI: 428 [M+H]	¹ H NMR (d6-DMSO, 500MHz) 11.71 (1H, br s), 9.03 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.07 (1H, s), 8.02 (1H, d), 7.18 (1H, d), 3.81 (2H, v br s), 3.62 (2H, v br s), 2.90 (4H, br s), 2.70-2.65 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.28-1.22 (2H, m), 1.04-1.01 (2H, dt).	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1232			方法 5: RT 2.48 分, MI: 458 [MH+]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 9.02 (1H, s), 8.54 (1H, d, J = 3.6 Hz), 8.18 (1H, s), 7.51 - 7.49 (1H, m), 3.74 - 3.72 (4H, m), 2.92 - 2.89 (4H, m), 2.68 - 2.62 (1H, m), 1.31 - 1.26 (2H, m), 1.04 - 1.01 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(5-フルオロ-2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1233			方法 5: RT: 3.63 分, MI=454 [M+H]		5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

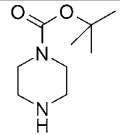
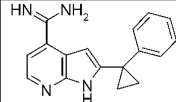
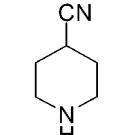
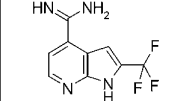
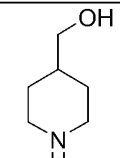
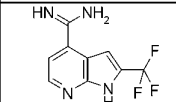
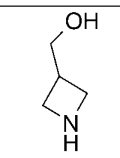
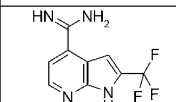
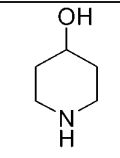
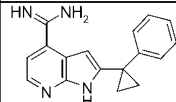
1234			471.1 (M+H)	(CDCl ₃) 13.11 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.09-4.67 (m, 1H), 4.67-4.17 (m, 2H), 4.03-3.68 (m, 4H), 3.68-3.38 (m, 2H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.06 (br s, 1H), 1.70 (br s, water), 1.49-0.80 (m, 4H)	(+/-)-(cis)-1-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3,4-ジオール
1235			471.1 (M+H)	(CDCl ₃): 13.09 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.98 (d, J = 1.0 Hz, 1H), 5.22-4.71 (m, 2H), 4.22-3.74 (m, 3H), 3.62-3.34 (m, 3H), 2.60-2.53 (m, 1H), 2.30-1.81 (m, 1H), 1.71-1.13 (m, 3H), 1.12-0.95 (m, 2H)	(+/-)-(trans)-1-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3,4-ジオール
1236			方法 5: RT: 4.74 分, MI 508 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 13.14 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 4.70-4.21 (m, 1H), 4.04-3.96 (m, 1H), 3.87-3.46 (m, 2H), 3.19-2.96 (m, 3H), 1.37-1.17 (m, 2H), 1.14-0.96 (m, 2H).	5-シクロプロピル-4-(3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1237			439.49		5-シクロプロピル-4-ピペリジン-1-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1238			方法 5: RT: 5.31 分, MI 480 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 11.66 (1H, br s), 9.04 (1H, s), 8.39 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.13 (1H, s), 8.10 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.55 (1H, s), 3.76 - 3.73 (4H, m), 2.94 - 2.91 (4H, m, partly obscured by water signal), 2.73 - 2.66 (1H, m), 1.49 - 1.48 (2H, m), 1.47 - 1.46 (2H, m), 1.29 - 1.24 (2H, m), 1.01 - 0.97 (2H, m).	5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(1-トリフルオロメチル-シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン
1239			方法 5: RT 6.34分, MI=455 [M+H]	(DMSO), 13.12 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.10 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.84-4.70 (m, 1H), 4.14-4.04 (m, 1H), 3.88-3.75 (m, 1H), 3.68-3.40 (m, 2H), 1.95-1.84 (m, 1H), 1.67-1.39 (m, 2H), 1.31-1.20 (m, 2H), 1.17-0.99 (m, 4H).	1-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-オール

10

20

30

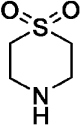

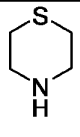
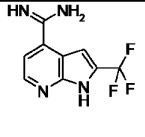
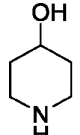
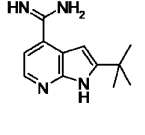

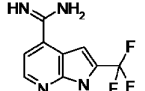
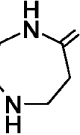
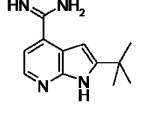

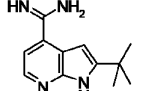
40

1240			方法 5: RT: 3.82 分, MI: 488 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °) 11.28 (1H, br s), 8.96 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.09 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.45 - 7.43 (2H, m), 7.38 - 7.34 (2H, m), 7.29 - 7.26 (1H, m), 7.02 (1H, m), 3.63 - 3.60 (4H, m), 2.88 - 2.85 (4H, m), 2.70 - 2.64 (1H, m), 1.60 - 1.57 (2H, m), 1.40 - 1.37 (2H, m), 1.27 - 1.22 (2H, m), 1.00 - 0.96 (2H, m).	5-シクロプロピル -2-[2-(1-フェニル-シク ロプロピル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イ ル]-4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピリミ ジン
1241			方法 5: RT 5.38分, MI= 464 [M+H]	(DMSO, 90 °), 12.78 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.62 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (d, 1H), 4.04-3.98 (m, 2H), 3.72-3.66 (m, 2H), 3.22-3.15 (m, 1H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 2H), 2.00-1.91 (m, 2H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.03-0.99 (m, 2H).	1-[5-シクロプロピル -2-(2-トリフルオロメチ ル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イ ル]-ピペリジン-4-カル ボニトリル
1242			方法 5: RT: 5.29 分, MI=469 [M+H]	(DMSO, 90 °), 12.76 (brs, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.38-4.35 (m, 2H), 4.12 (t, 1H), 3.37-3.28 (m, 4H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.91-1.73 (m, 3H), 1.46-1.34 (m, 2H), 1.29-1.25 (m, 2H), 1.02-0.98 (m, 2H).	{1-[5-シクロプロピル -2-(2-トリフルオロメチ ル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イ ル]-ピペリジン-4-イ ル}-メタノール
1243			方法 5: RT 4.57分, MI: 441 [M+H]	(DMSO, 90 °), 9.03 (s, 1H), 8.60 (d, 1H), 8.26 (d, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.96 (d, 1H), 4.53 (t, 2H), 4.26 (dd, 2H), 3.62 (d, 2H), 3.00-2.87 (m, 2H), 1.32-1.28 (m, 2H), 0.97-0.93 (m, 2H).	{1-[5-シクロプロピル -2-(2-トリフルオロメチ ル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イ ル]-アゼチジン-3-イ ル}-メタノール
1244			方法 5: RT = 5.05 分, MI: 503 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °) 11.27 (1H, s), 8.95 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.09 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.45 - 7.42 (2H, m), 7.37 - 7.34 (2H, m), 7.29 - 7.25 (1H, m), 7.05 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.40 (1H, d, J = 4.3 Hz), 4.01 - 3.95 (2H, m), 3.83 - 3.77 (1H, m), 3.45 - 3.38 (2H, m), 2.66 - 2.61 (1H, m), 1.90 - 1.83 (2H, m), 1.59 - 1.49 (4H, q and m overlapping), 1.39 - 1.37 (2H, m), 1.26 - 1.21 (2H, m), 0.99 - 0.95 (2H, m).	1-[5-シクロプロピル -2-[2-(1-フェニル-シク ロプロピル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イ ル]-ピリド[3,4-d]ピリ ミジン-4-イル]-ピペリ ジン-4-オール

10

20

30

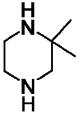
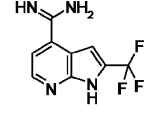
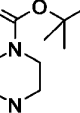
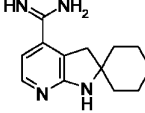
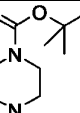
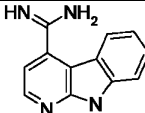
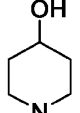
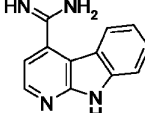
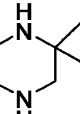
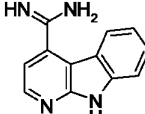
1245			方法 5: RT 4.51分, MI: 489 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 13.15 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.63 (d, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.41-4.01 (m, 4H), 3.41-3.34 (m, 4H), 2.73-2.66 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.09-1.02 (m, 2H).	5-シクロプロピル -4-(1,1-ジオキソ-1λ ⁶ - チオモルホリン-4-イル ル)-2-(2-トリフルオロ メチル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル)- ピリド[3,4-d]ピリ ミジン
1246			方法 5: RT 5.95分, MI=457 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 13.12 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.22 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 4.09-4.01 (m, 4H), 2.83-2.73 (m, 4H), 2.63-2.57 (m, 1H), 1.31-1.23 (m, 2H), 1.06-0.98 (m, 2H).	5-シクロプロピル-4-チ オモルホリン-4-イル -2-(2-トリフルオロメチ ル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン
1247			方法 5: RT: 5.61 分, MI: 443 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 11.31 (1H, br s), 9.03 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.11 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.24 - 7.23 (1H, m), 4.42 (1H, d, J = 4.1 Hz), 4.18 - 4.08 (2H, m), 3.88 - 3.83 (1H, m), 3.60 - 3.53 (2H, m), 2.71 - 2.65 (1H, m), 1.95 - 1.91 (2H, m), 1.65 - 1.57 (2H, m), 1.46 (9H, s), 1.28 - 1.23 (2H, m), 1.00 - 0.96 (2H, m).	1-[2-(2-tert-ブチル -1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-4-イル)-5-シクロ プロピル-ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-イル]-ピ ペリジン-4-オール
1248			方法 5: RT: 5.62 分, MI: 411 [M+H]	1H NMR (DMSO, 500MHz) 13.09 (brs, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.59 (d, 1H), 8.24 (d, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.47 (t, 4H), 2.43-2.33 (m, 3H), 1.31-1.24 (m, 2H), 0.99-0.92 (m, 2H).	4-アゼチジン-1-イル-5- シクロプロピル-2-(2-ト リフルオロメチル-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-4- イル)-ピリド[3,4-d]ピ リミジン
1249			方法 5: RT: 1.76 分, MI: 456 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 11.31 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.28 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.15 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.29 - 7.26 (1H, m), 7.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.03 - 4.00 (2H, m), 3.96 - 3.94 (2H, m), 3.39 - 3.35 (2H, m), 2.77 - 2.74 (2H, m), 2.65 - 2.58 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.28 - 1.23 (2H, m), 0.99 - 0.95 (2H, m).	1-[2-(2-tert-ブチル -1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-4-イル)-5-シクロ プロピル-ピリド[3,4-d] ピリミジン-4-イ ル]-[1,4]ジアゼパン-5- オン
1250			方法 5: RT: 4.78 分, MI: 429 [M+H]	1H NMR (500MHz, d6-DMSO), 11.67 (1H, br d, J = 1.8 Hz), 8.92 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.07 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.22 (1H, d, J = 2.3 Hz), 4.95 (1H, br , J = 2.9 Hz), 4.35 (1H, br s), 4.19 - 4.13 (1H, m), 4.09 - 4.04 (1H, s), 3.77 - 3.72 (1H, m), 3.48 (1H, d, J = 11.3 Hz), 2.35 - 2.28 (1H, m), 2.05	(R)-1-[2-(2-tert-ブチ ル-1H-ピロロ[2,3-b]ピ リジン-4-イル)-5-シク ロプロピル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イ ル]-ピロリジン-3-オー ル

10

20

30

40

				- 1.98 (1H, m), 1.90 - 1.86 (1H, m), 1.34 - 1.29 (1H, m), 1.20 - 1.14 (1H, m), 1.20 - 1.14 (1H, m), 1.04 - 0.99 (1H, m), 0.94 - 0.89 (1H, m).	
1251			方法 5: RT: 3.79 分, MI: 468 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 13.10 (brs, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.61 (d, 1H), 8.23 (d, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.02-3.75 (m, 1H), 3.70-3.53 (m, 2H), 3.38-3.25 (m, 2H), 2.98-2.85 (m, 2H), 1.29-0.70 (m, 10H).	5-シクロプロピル -4-(3,3-ジメチル-ピペ ラジン-1-イル)-2-(2-ト リフルオロメチル-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-4- イル)-ピリド[3,4-d]ピ リミジン
1252			442	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 8.96 (1H, s), 8.10 (1H, s), 7.82 (1H, d, J = 5.5 Hz), 7.34 (1H, d, J = 5.5 Hz), 6.42 (1H, s), 3.70 - 3.67 (2H, m), 3.09 - 3.106 (2H, m), 2.90 - 2.88 (2H, m), 2.70 - 2.66 (3H, m), 1.73 - 1.58 (7H, m), 1.55 - 1.45 (4H, m), 1.28 - 1.20 (3H, m), 0.99 - 0.95 (2H, m).	4-(5-シクロプロピル-4- ピペラジン-1-イル)-ピリ ド[3,4-d]ピリミジン-2- イル)スピロ[1,3-ジヒド ロピロロ[2,3-b]ピリジ ン-2,1'-シクロヘキサ ン]
1253			422 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 12.08 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.77 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).	4-(5-シクロプロピル-4- ピペラジン-1-イル)-ピリ ド[3,4-d]ピリミジン-2- イル)-9H-ピリド[2,3-b] インドール
1254			437 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 12.12 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.54 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.58 (br s, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).	1-[5-シクロプロピル -2-(9H-ピリド[2,3-b]イ ンドール-4-イル)-ピリ ド[3,4-d]ピリミジン-4- イル]-ピペラジン-4-オ ール
1255			450 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): δ 12.09 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.05 (br s, 2H), 8.67 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.01-1.48 (m, 10H).	4-[5-シクロプロピル -4-(3,3-ジメチル-ピペ ラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル]-9H-ピリド [2,3-b] インドール

10

20

30

40

【 1 6 3 6 】

実施例 1 2 5 3。4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドールトリフルオロ酢酸塩

1 2 5 3 a) 共沸で乾燥 (キシレン) した N , N - ジメチルホルムアミド (2 7 m L) 中の 4 - クロロ - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール (1 . 3 1 g 、 6 . 4 6 m m o l) 、 シアン化亜鉛 (1 . 2 1 g 、 1 0 . 3 m m o l) 、 亜鉛 (0 . 1 4 5 g 、 2 . 2 2 m m o l) 、 トリス (ジベンジリデンアセトン) ジパラジウム (0) (0 . 4 7 9 g 、 0 . 5 2 3 m m o l) および 1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (0 . 3 7 5 g 、 0 . 6 7 6 m m o l) の混合物を真空脱気し、次いで、アルゴンの雰囲気下で 1

50

00 で終夜加熱した。混合物を冷却し水：酢酸エチル（2：1、150 mL）へ注いだ。層を分離し、水層を酢酸エチル（2 X 50 mL）を用いて抽出し、合わせた有機抽出物をヘキサン（15 mL）およびブライン（100 mL）を用いて希釈した。固体の微細な懸濁液をセライトを通して水層の濾過によって除去し、メタノールおよび酢酸エチルで洗浄した。有機抽出物および水性／有機リンス液を合わせ、分離し、有機層を追加のブライン（100 mL）で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、シリカゲル（12 g）上で真空内で濃縮し、次にシリカゲル（80 g、5～35%酢酸エチル：ヘキサン）上で精製した。9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボニトリルを黄色の固体として単離した（0.830 g、66%の収率）。LCMS（ESI）：194（M+H）⁺；

¹H-NMR（DMSO-d₆, 400 MHz）： 12.45（s, 1H）, 8.63（d, 1H, J = 5.0 Hz）, 8.32（d, 1H, J = 8.0 Hz）, 7.68（d, 1H, J = 5.0 Hz）, 7.64（m, 2H）, 7.40（m, 1H）；¹³C-NMR（DMSO-d₆, 100 MHz）： 151.6, 146.2, 139.7, 128.6, 121.1, 120.5, 117.9, 116.9, 116.7, 114.1, 112.0, 109.8.

【1637】

1253b) テトラヒドロフラン（1.0 M、7.0 mL、7.0 mmol）中のリチウムヘキサメチルジシラジドを、テトラヒドロフラン（12.0 mL、148 mmol）中の9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボニトリル（0.422 g、2.18 mmol）の懸濁液に窒素の雰囲気下で室温に加えた。反応を完了まで推進するためにテトラヒドロフラン（1.0 M、7 mL）中の追加のリチウムヘキサメチルジシラジドを48時間目で加えた。合計72時間攪拌した後、混合物を水（50 mL）を用いて希釈し、結果として生じた固体を濾過によって収集し、水で洗浄し、ブフナー漏斗上で真空内で乾燥した。9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボキサミジンをベージュ色の固体として単離（0.297 g、65%の収率）し、これをさらに精製することなく使用した。LCMS（ESI）：211（M+H）⁺。

【1638】

1253c) 9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボキサミジン（0.295 g、1.40 mmol）、N,N,N',N'-テトラメチル-O-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート（0.806 g、2.12 mmol）、3-シクロプロピル-5-フルオロ-イソニコチン酸（0.320 g、1.76 mmol）およびN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.750 mL、4.30 mmol）を、N,N-ジメチルホルムアミド（8.0 mL）中で合わせ、90分間攪拌した。混合物を酢酸エチル（50 mL）に注ぎ、水（2 X 5 mL）で洗浄した。合わせた水性洗浄液を酢酸エチル（3 X 15 mL）を用いて抽出し、これを第1の有機抽出物と合わせ、ブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。粗の3-シクロプロピル-5-フルオロ-N-[イミノ-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-メチル]-イソニコチンアミドをN,N-ジメチルホルムアミド（14.0 mL）中の炭酸セシウム（0.914 g、2.81 mmol）と合わせ、窒素の雰囲気下で90 で終夜加熱した。混合物をシリカゲル（4.5 g）上で真空内で濃縮し、次いで、精製（シリカゲル40 g、0～10% MeOH：DCM）して5-シクロプロピル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オンを得た（0.230 g；収率=46.4%）。LCMS（ESI）：354（M+H）⁺。

【1639】

1253d) N,N-ジメチルホルムアミド（1.00 mL）中の5-シクロプロピル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン（18 mg、0.051 mmol）、2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリド（17.5 mg、0.0578 mmol）、4-ジメチルアミノピリジン（1.0 mg、0.0082 mmol）およびトリエチルアミン（35.0 μL、0.251 mmol）を、室温で1時間窒素の雰囲気下で攪拌し、次いで、

10

20

30

40

50

N, N - ジメチルホルムアミド (1 . 0 m L) 中のピペラジン (7 4 . 0 m g 、 0 . 8 5 9 m m o l) の溶液を加え、攪拌を 3 時間継続した。混合物を真空内で濃縮し、分取 H P L C (0 ~ 4 5 % アセトニトリル : 水、 0 . 1 % トリフルオロ酢酸) によって精製して 4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドールトリフルオロ酢酸塩 (1 0 . 0 m g ; 収率 = 3 7 % ;) を黄色の凍結乾燥物として得た。L C M S (E S I) : 4 2 2 (M + H) ⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.08 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.68 (d, 1H, J = 8.4 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.26 (s, 1H), 7.89 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.68 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.77 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.14 (m, 2H).

10

【 1 6 4 0 】

実施例 1 2 5 4。1 - [5 - シクロプロピル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オールトリフルオロ酢酸塩

実施例 1 2 5 3 d と同様に、5 - シクロプロピル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (4 4 . 0 m g 、 0 . 1 2 4 m m o l) をピペリジン - 4 - オール (3 4 . 0 m g 、 0 . 3 3 6 m m o l) と反応させて 1 - [5 - シクロプロピル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペリジン - 4 - オールトリフルオロ酢酸塩 (3 2 m g ; 収率 = 4 7 %) を黄色の凍結乾燥物として得た。L C M S (E S I) : 4 3 7 (M + H) ⁺ ;

20

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.12 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.60 (d, 1H, J = 5.0 Hz) 8.54 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.22 (s, 1H), 7.84 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.56 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.11 (m, 3H), 3.58 (br s, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.89 (m, 2H), 1.55 (m, 2H), 1.92 (m, 2H), 1.21 (m, 2H).

【 1 6 4 1 】

実施例 1 2 5 5。4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドールトリフルオロ酢酸塩

30

実施例 1 2 5 3 d と同様に、5 - シクロプロピル - 2 - (9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - イル) - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (5 2 . 5 m g 、 0 . 1 4 8 m m o l) を 2 , 2 - ジメチルピペラジン (3 1 . 4 m g 、 0 . 2 7 5 m m o l) と反応させて 4 - [5 - シクロプロピル - 4 - (3 , 3 - ジメチル - ピペラジン - 1 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル] - 9 H - ピリド [2 , 3 - b] インドールトリフルオロ酢酸塩 (1 7 . 5 m g ; 収率 = 2 1 %) を黄色の凍結乾燥物として得た。L C M S (E S I) : 4 5 0 (M + H) ⁺ ;

¹H-NMR (DMSO-d₆, 400 MHz): 12.09 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.05 (br s, 2H), 8.67 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.60 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.29 (s, 1H), 7.93 (d, 1H, J = 5.1 Hz) 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 3.93 (m, 4H), 3.39 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.01-1.48 (m, 10H).

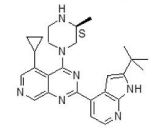
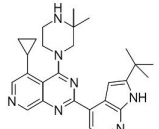
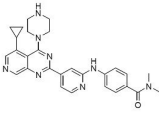
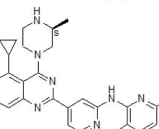
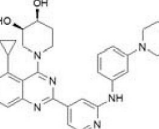
40

【 1 6 4 2 】

類似した処置、出発物質および中間体を使用する、上に提供したスキーム (複数可) のいずれかに示す一般的合成に従って以下の化合物を合成した。

【 1 6 4 3 】

【表 20】

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2001	キラル 	[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.66分, MI: 442 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO, 90 °C) 11.32 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.11 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.21 (1H, d, J = 2.2 Hz), 4.21 - 4.16 (2H, m), 3.23 - 3.16 (1H, m), 3.06 - 3.01 (1H, m), 2.94 - 2.82 (3H, m), 2.74 - 7.66 (1H, m), 1.28 - 1.23 (2H, m), 1.07 (3H, d, J = 6.0 Hz), 1.02 - 0.98 (2H, m).	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2002		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.75分, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO, 90 °C) 11.38 (1H, br s), 9.11 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.21 (1H, s), 8.07 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.19 (1H, d, J = 2.3 Hz), 3.97 - 3.94 (2H, m), 3.89 (2H, s), 3.35 - 3.32 (2H, m), 2.67 - 2.60 (1H, m), 1.31 - 1.26 (8 H, m), 1.05 - 1.00 (2H, m).	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2003		[B4]	方法 5: RT: 3.05分, MI: 495.42 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.06 (1H, s), 8.37 (1H, d), 8.17 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.82 (1H, s), 7.80 (1H, s), 7.76 (1H, dd), 7.38 (2H, d), 3.92 (4H, s, br), 3.32 (4H, s, br), 2.97 (6H, s), 2.70-2.66 (1H, m), 1.26-1.24 (2H, m), 1.08-1.07 (2H, m).	4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-N,N-ジメチル-ベンズアミド
2004	キラル 	[B4]	方法 5: RT: 2.74分, MI: 493 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz) 10.13 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.93 (2H, s), 8.48 (1H, s), 8.19 (1H, s), 8.02 (1H, s), 7.02 (1H, m), 4.34 (2H, m), 3.72 (1H, m), 3.48 (4H, m), 3.09 (1H, m), 1.25 (5H, m), 1.09 (2H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}- (3,4,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2005	及び 鏡像異性体 	[B4]	LCMS: Purity: 90%, RT: 540.289978分, MI: 540.289978	(CDCl ₃) d: 9.06 (s, 1H), 8.31 (br d, J = 4.4 Hz, 1H), 8.03 (br s, 2H), 7.76 (dd, J = 5.3; 1.3 Hz, 1H), 7.06 (app t, J = 2.0 Hz, 1H), 6.91 (br s, 2H), 6.65 (dd, J = 8.2; 2.0 Hz, 1H), 4.59-3.90 (br m, 4H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.84-3.51 (br s, 2H), 3.22-3.16 (m, 4H), 2.62-2.51 (m, 1H), 1.90-1.50 (br m, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H), 0.99-0.95 (m, 2H)	(+/-)-cis-1-((3-シクロプロピル-2-[2-(3-モルホリン-4-イル)-フェニルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-3,4-ジオール

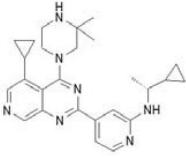
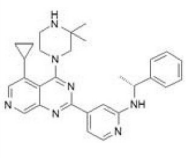
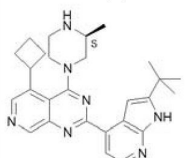
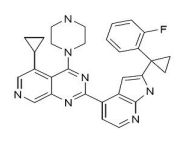
10

20

30

40

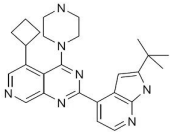
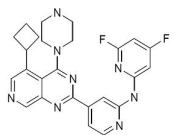
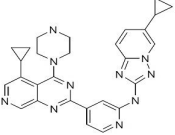
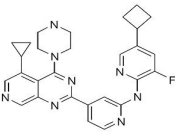
【 1 6 4 4 】

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	1H-NMR	
2006	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 92%, RT: 分, MI: 444.28 (M+H)	(dms _o -d ₆) 9.08 (br s, 2H), 8.83 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.77 (d, J = 6.7 Hz, 1H), 7.47 (dd, J = 6.7; 1.5 Hz, 1H), 5.98 (br s, exch. H's), 3.69 (br s, 4H), 3.26 (br s, 1H), 3.09 (br s, 2H), 2.25-2.17 (m, 1H), 1.12 (br s, 2H), 1.05 (d, J = 6.4 Hz, 3H), 1.05-0.95 (m, 4H), 0.94-0.70 (m, 5H), 0.40-0.35 (m, 3H), 0.05-(-0.03) (m, 1H)	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル}-((R)-1-シクロプロピル-エチル)-アミン
2007	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 94%, RT: 分, MI: 480.28 (M+H)	(dms _o -d ₆) 9.39 (br s, 3H), 9.09 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.13 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 8.10 (br s, 1H), 7.79 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 7.51 (d, J = 7.4 Hz, 2H), 7.44 (app t, J = 7.4 Hz, 2H), 7.33 (app t, J = 7.4 Hz, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.20-3.80 (m, 4H), 3.38 (br s, 2H), 2.52-2.47 (m, 1H), 1.63 (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.60-1.00 (m, 10H)	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル}-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン
2008	キラル 	[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.98分, MI: 456.43 [M+H]	1H NMR (d ₆ -DMSO, 400MHz, 90°C) 11.34 (1H, s), 9.11 (1H, s), 8.67 (1H, s), 8.28 (1H, d), 8.05 (1H, d), 7.20 (1H, s), 4.36 (1H, m), 3.98 (2H, m), 3.10 (1H, m), 3.02 (2H, m), 2.96 (2H, m), 2.54 (2H, s), 2.22 (2H, m), 2.17 (1H, m), 1.97 (1H, m), 1.47 (9H, s), 1.07 (3H, d).	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロブチル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2009		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.99分, MI: 506 [M+H]	1H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO, 90 °C) 11.18 (1H, br s), 8.90 (1H, s), 8.25 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.08 (1H, s), 8.04 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.61 (1H, dt, J = 7.7, 1.8 Hz), 7.43 - 7.38 (1H, m), 7.25 (1H, dt, J = 7.5, 1.2 Hz), 7.21 - 7.16 (1H, m), 6.88 (1H, s), 3.60 - 3.57 (4H, m), 2.89 - 2.86 (4H, m), 2.68 - 2.64 (1H, m), 1.69 - 1.66 (2H, m), 1.40 - 1.37 (2H, m), 1.26 - 1.21 (2H, m), 0.98 - 0.95 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-{2-[1-(2-フルオロ-フェニル)-シクロプロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

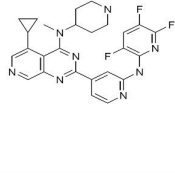
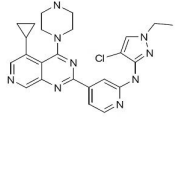
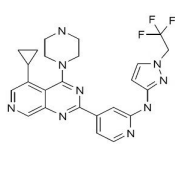
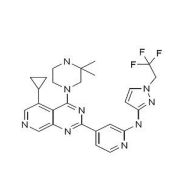
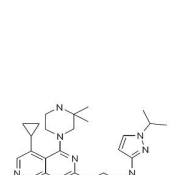
30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2010		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.90分, MI: 442.48 [M+H]	¹ H NMR (d ₆ -DMSO, 500MHz) 11.71 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.17 (1H, s), 4.24 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.94 (2H, s), 2.41 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.10 (3H, s), 0.75 (3H, s).	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2011		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 475.19 (MH)+,	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 10.45 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.90-8.75 (m, 3H), 8.62 (s, 1H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.92 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.80 (dd, J=11.2, 1.6 Hz, 1H), 6.69 (dt, J=8.5, 1.6 Hz, 1H), 4.25 (pent, J=8.8 Hz, 1H), 3.89-3.84 (m, 4H), 3.40-3.17 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.28-2.03 (m, 3H), 1.97-1.87 (m, 1H).	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-4,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2012		[B4]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 505.25 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 10.63 (br s, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.68 (s, 1H), 8.45 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.60 (d, J=5.4, 1.3 Hz, 1H), 7.60 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.42 (dd, J=9.2, 1.7 Hz, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.76-2.68 (m, 1H), 2.12-2.05 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H), 0.85-0.80 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-6-シクロプロピル-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミン
2013		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 497.24 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 10.26 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.83 (s, 1H), 8.44 (d, J=5.7 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.07 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.01 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.83 (d, J=11.2 Hz, 1H), 3.94 (br s, 4H), 3.61 (pent, J=8.7 Hz, 1H), 3.34 (br s, 4H), 2.72-2.65 (m, 1H), 2.37-2.28 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.08-1.95 (m, 1H), 1.91-1.82 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	(5-シクロブチル-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2014		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 507 (M+H)	¹ H-NMR DMSO 9.69 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.91 (m, 1H), 4.62 (br m, 1H), 3.13 (s, 3H), 3.08 (m, 2H), 2.66 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 1.79 (br m, 4H), 1.22 (m, 3H), 0.96 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5,6-トリフルオロピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2015		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 476.21 (M+H)	(dms0-d6) 9.91 (br s, 1H), 9.13 (br s, 1H), 9.10 (s, 2H), 8.38-8.32 (m, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (dd, J = 5.8; 1.1 Hz, 1H), 5.25 (br s, exch. H' s), 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (br s, 4H), 3.67 (br s, 4H), 2.90-2.60 (m, 1H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.34-1.25 (m, 2H), 1.41-1.08 (m, 2H)	(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
2016		[B4]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 496.20 (M+H)	(dms0-d6) 10.68 (br s, 1H), 9.09 (br s, 3H), 8.44 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.87 (d, J = 5.5 Hz, 2H), 6.50 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 5.86 (br s, exch. H' s), 5.12 (q, J (CH2-CF3) = 9.0 Hz, 2H), 3.96 (br s, 4H), 3.35 (br s, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.32-1.23 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミン
2017		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 524.24 (M+H)	(dms0-d6) 10.79 (br s, 1H), 9.32 (br s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.42-8.36 (m, 2H), 8.26 (s, 1H), 7.93-7.87 (m, 2H), 6.58 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 5.56 (br s, exch. H' s), 5.14 (q, J (CH2CF3) = 9.0 Hz, 2H), 3.99 (br s, 4H), 3.38 (br s, 2H), 2.58-2.50 (m, overlapping solvent signal, 1H), 1.70-1.00 (m, 10H)	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-アミン
2018		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 484.28 (M+H)	(dms0-d6) 11.37 (br s, 1H), 9.34 (br s, 2H), 9.10 (s, 1H), 8.44 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 8.42 (s, 1H), 8.28 (s, 1H), 7.97 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.88 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 6.32 (d, J = 2.3 Hz, 1H), 4.94 (br s, exch. H' s), 4.59 (hept, J = 6.6 Hz, 1H), 3.99 (br s, 4H), 3.38 (br s, 2H), 2.55-2.48 (m, partially overlapped by solvent peak, 1H), 1.53 (d, J = 6.6 Hz, 6H), 1.52-1.00 (m, 10H)	{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(1-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン

10

20

30

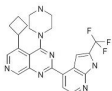
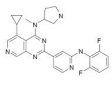
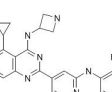
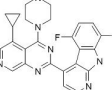
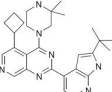
40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2019		[B4]	LCMS: Purity: 92%, RT: 分, MI: 507 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.03 (br s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.97 (m, 1H), 7.01 (m, 1H), 4.59 (br m, 1H), 3.12 (s, 3H), 3.00 (m, 2H), 2.67 (m, 2H), 2.42 (m, 1H), 1.72 (br m, 4H), 1.23 (m, 3H), 0.96 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,4,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2020		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 479 (M+H) :	¹ H-NMR: DMSO 9.66 (br s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.26 (m, 1H), 7.95 (m, 2H), 4.85 (m, 1H), 3.20 (m, 1H), 3.04 (m, 1H), 2.95 (m, 1H), 2.87 (m, 1H), 2.56 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.85 (m, 1H), 1.19 (m, 3H), 1.08 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピロリジン-3-イル-アミン
2021		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 479 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.07 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.48 (m, 2H), 8.03 (m, 1H), 7.89 (m, 1H), 7.00 (m, 1H), 5.03 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.34 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.52 (m, 2H), 2.26 (m, 1H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,4,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピロリジン-3-イル-アミン
2022		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 479.25 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.50 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.95-8.75 (m, 4H), 8.44 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.91 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.71-7.63 (m, 2H), 7.14 (dt, J=6.5, 2.0 Hz, 1H), 4.32-4.23 (m, 1H), 3.87 (br s, 4H), 3.41-3.23 (m, 4H), 2.51-2.43 (m, 2H), 2.29-2.05 (m, 3H), 1.98-1.88 (m, 1H).	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル-アミン
2023		[B4]	LCMS: Purity: 93%, RT: 分, MI: 509.3 (M+H)	(dmsO-d6) 9.93 (br s, 1H), 9.50-8.5 (broad signal -in the noise), 9.12 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.80 (dd, J = 5.8; 1.3 Hz, 1H), 7.33 (br s, 1H), 7.28 (app t, J = 8.1 Hz, 1H), 7.15 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 6.75 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 3.97 (br s, 4H), 3.82-3.78 (m, 4H), 3.37 (br s, 4H), 3.21-3.16 (m, 4H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.33-1.26 (m, 2H), 1.16-1.10 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3-モルホリン-4-イル-フェニル]-アミン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2024		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.93 分, MI: 455.38 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 13.20 (1H, s), 8.99 (1H, s, br), 8.88 (1H, s, br), 8.81 (1H, s), 8.69 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.95 (1H, s), 4.30-4.24 (1H, 3.86-3.81 (4H, m), 3.35-3.29 (4H, m), 2.50.2.45 (2H, m), 2.26-2.08 (3H, m), 1.96-1.90 (1H, m).	5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2025		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 474 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.02 (s, 1H), 8.93 (br m, 2H), 8.89 (s, 1H), 8.21 (m, 2H), 7.84 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.16 (m, 2H), 5.13 (br m, 1H), 3.79 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.29 (br m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (br m, 1H), 1.26 (br m, 2H), 1.01 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピロリジン-3-イル-アミン
2026		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 446 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.07 (s, 1H), 8.90 (br s, 3H), 8.51 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 4.6 Hz), 8.17 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 5.11 (m, 1H), 4.44 (m, 2H), 4.25 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)	アゼチジン-3-イル-5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル-アミン
2027		[D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 458 (M+H)+	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 9.05 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.69 (d, 1H, J = 4.1 Hz), 8.24 (s, 1H), 7.53 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.34 (m, 1H), 6.78 (m, 1H), 3.73 (m, 4H), 3.25 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.14 (m, 2H)	4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル-5,8-ジフルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール
2028		[D4], [D3]	方法 5: RT: 4.03 分, MI: 470.45 [M+H]	¹ H NMR (d6-DMSO, 500MHz) 11.71 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.65 (1H, s), 8.26 (1H, d), 8.04 (1H, d), 7.17 (1H, s), 4.24 (1H, m), 3.84 (1H, m), 3.56 (1H, m), 3.38 (1H, m), 3.36 (1H, m), 2.94 (2H, s), 2.41 (2H, m), 2.15 (2H, m), 2.12 (1H, m), 2.04 (1H, m), 1.41 (9H, s), 1.10 (3H, s), 0.75 (3H, s).	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロブチル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

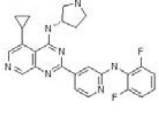
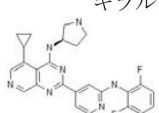
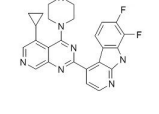
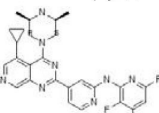
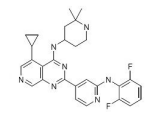
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2029		[B4]	LCMS: Purity: >90%, RT: 分, MI: 460 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.04 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.24 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.74 (m, 1H), 4.24-4.35 (br m, 4H), 3.11 (s, 3H), 2.70 (m, 1H), 1.30 (br m, 2H), 1.07 (m, 2H)	アゼチジン-3-イル-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-アミン
2030		[B4]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 530.15 (M+H)	(dmsO-d6) 9.36 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.02 (br s, 2H), 8.35 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.85 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 5.16 (q, J(H,F) = 9.0 Hz, 2H), 3.94 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.77-2.66 (m, 1H), 1.33-1.25 (m, 2H), 1.15-1.07 (m, 2H)	[4-クロロ-1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1H-ピラゾール-3-イル]-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
2031		[D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 440 (M+H)+	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12.60 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.66 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.53 (d, 1H, J = 8.1 Hz), 8.27 (s, 1H), 7.95 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.38 (m, 1H), 7.16 (ddd, 1H, J = 5.1, 8.1, 8.1 Hz), 3.92 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.76 (m, 1H), 1.30 (m, 2H), 1.14 (m, 2H)	4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-8-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール
2032		[B4]	LCMS: Purity: 99%, RT: 分, MI: 483.21 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.62 (s, 1H), 9.27 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.76 (dd, J=6.7, 0.7 Hz, 1H), 8.46 (dd, J=5.2, 0.4 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.94 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.65-7.59 (m, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 3.97 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.75-2.68 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-8-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミン
2033		[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 483.19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.50 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.93 (dd, J=7.4, 5.5 Hz, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.45 (dd, J=5.2, 0.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (dd, J=9.4, 2.7 Hz, 1H), 7.15 (dt, J=7.6, 2.8 Hz, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.75-2.69 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-7-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミン

10

20

30

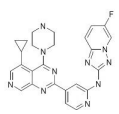
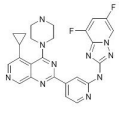
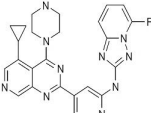
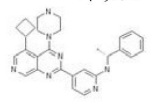
40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	1H-NMR	
2034	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 460 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9.07 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.90 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.85 (m, 2H), 7.72 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.98 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.45 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	{5-シクロプロピル -2-[2-(2,6-ジフルオロ- フェニルアミノ)-ピリジン -4-イル]-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-4-イル)-(S)-ピ ロリジン-3-イル-アミン
2035	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 460 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9.07 (s, 1H), 9.01 (br m, 2H), 8.94 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.2Hz), 7.85 (m, 2H), 7.73 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.97 (m, 1H), 3.70 (m, 1H), 3.44 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 2.47 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	{5-シクロプロピル -2-[2-(2,6-ジフルオロ- フェニルアミノ)-ピリジン -4-イル]-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-4-イル)-(R)-ピ ロリジン-3-イル-アミン
2036		[D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 458 (M+H)+	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12.84 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.70 (dd, 1H, J = 4.4, 8.8 Hz), 8.65 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.26 (s, 1H), 8.01 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.23 (m, 1H), 3.90 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 1.29 (m, 2H), 1.13 (m, 2H)	4-(5-シクロプロピル-4-ピ ペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル)-7,8-ジフルオロ-9H-ピ リド[2,3-b]インドール
2037	キラル 	[B4]	方法 5: RT: 2.76 分, MI: 507 [M+H]	1H-NMR (DMSO, 500MHz) 10.02 (1H, s), 8.98 (1H, s), 8.89 (1H, m), 8.45 (1H, d), 8.10 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.01 (1H, m), 4.09 (2H, m), 3.04 (2H, m), 2.69 (1H, m), 1.22 (4H, m), 1.06 (6H, m), unidentified 2 x CH protons. Peaks are too broad.	{4-[5-シクロプロピル -4-(cis)-3,5-ジメチル- ピペラジン-1-イル)-ピリ ド[3,4-d]ピリミジン-2-イ ル]-ピリジン-2-イ ル)-(3,4,6-トリフルオロ- ピリジン-2-イル)-アミン
2038		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT: 2.76 分, MI: 507 (MH)+	1H-NMR: DMSO 9.04 (s, 1H), 8.81 (br s, 2H), 8.54 (m, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.78 (s, 1H), 7.72 (m, 2H), 7.29 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.71 (m, 1H), 3.35 (m, 2H), 2.62 (m, 1H), 2.32 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.72 (m, 2H), 1.48 (s, 3H), 1.39 (s, 3H), 1.16 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)	{5-シクロプロピル -2-[2-(2,6-ジフルオロ- フェニルアミノ)-ピリジン -4-イル]-ピリド[3,4-d]ピ リミジン-4-イル)-(2,2-ジ メチル-ピペラジン-4-イ ル)-アミン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2039		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT:2.76分, MI: 507 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.51 (br s, 1H), 9.23-9.20 (m, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.45 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.92 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.80-7.70 (m, 2H), 3.96 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.76-2.67 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-6-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミン
2040		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT:2.76分, MI: 507 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.61 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.20-9.17 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.46 (dd, J=5.1, 0.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04-7.97 (m, 1H), 7.93 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.35 (br s, 4H), 2.75-2.67 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-6,8-ジフルオロ-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミン
2041		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT:2.76分, MI: 507 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.61 (s, 1H), 9.31 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.46 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.95 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.77-7.70 (m, 1H), 7.56 (dd, J=8.8, 0.6 Hz, 1H), 7.10-7.05 (m, 1H), 3.97 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.76-2.67 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-[1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-2-イル)-アミン
2042	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT:2.76分, MI: 507 (MH) ⁺	(dms0-d6) 9.17 (s, 1H), 9.10 (br s, 3H), 8.86 (s, 1H), 8.12 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.69 (d, J = 6.3 Hz, 1H), 7.50 (app d, J = 7.3 Hz, 2H), 7.42 (app t, J = 7.3 Hz, 2H), 7.32 (app t, J = 7.3 Hz, 1H), 5.17-5.12 (m, 1H), 4.32-4.20 (m, 1H), 3.90-3.78 (m, 4H), 3.38 (br s, 2H), 3.26 (br s, 2H), 2.51-2.44 (m, 2H), 2.35-2.05 (m, 3H), 2.00-1.92 (m, 1H), 1.60 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-((R)-1-フェニル-エチル)-アミン

10

20

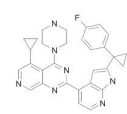
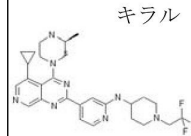
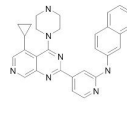
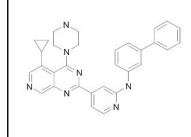
30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2043		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT:2.76分, MI: 507 (MH) ⁺	(dms _o -d ₆) 9.83 (br s, 1H), 9.26 (br s, 2H), 9.08 (s, 1H), 8.34 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.90 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.18 (q, J = 7.2 Hz, 2H), 3.96 (br s, 4H), 3.38 (br s, 2H), 2.58-2.49 (m, overlapped w/ solvent signals, 1H), 1.47 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 1.49-1.06 (m, 10H)	(4-クロロ-1-エチル-1H-ピラゾール-3-イル)-(4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-アミン
2044		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT:2.76分, MI: 507 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 11.50 (br s, 1H), 9.38 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.53 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.03 (dd, J=5.2, 1.4 Hz, 1H), 7.59-7.55 (m, 2H), 7.30 (dt, J=7.6, 1.1 Hz, 1H), 7.21 (dt, J=7.8, 1.1 Hz, 1H), 3.98 (br s, 4H), 3.38 (br s, 4H), 2.76-2.68 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	ベンゾオキサゾール-2-イル-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン
2045		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT:2.76分, MI: 507 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 11.75 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.55 (d, J=5.8 Hz, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (dd, J=5.3, 1.4 Hz, 1H), 7.92 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.66 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.42-7.37 (m, 1H), 7.25-7.20 (m, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H).	ベンゾチアゾール-2-イル-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン
2046		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT:2.76分, MI: 507 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 13.68 (br s, 1H), 11.71 (br s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.75-8.62 (m, 1H), 8.60-8.45 (m, 1H), 8.27-8.20 (m, 2H), 7.85-7.65 (m, 2H), 4.15-3.80 (m, 7H), 3.35 (m, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.13-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(1-メチル-1H-ベンゾイミダゾール-2-イル)-アミン
2047		[B4]	方法 5: RT: 2.77分, MI: 501 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90° C, 11G0667) 8.98 (1H, s), 8.85 (1H, s), 8.38 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.91 (1H, dd), 7.46 (1H, m), 3.77 (4H, t), 2.91 (4H, t), 2.66 (1H, m), 1.96 (1H, m), 1.27 (2H, m), 0.98 (4H, m), 0.79 (2H, m).	(5-シクロプロピル-3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

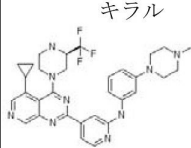
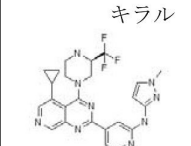
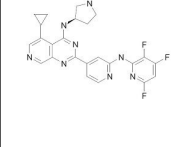
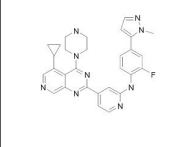
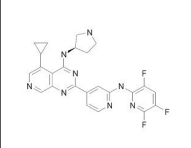
30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2048		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.03 分, MI: 506 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d ₆ -DMSO, 90 ° C) 11.30 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.27 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.09 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.50 - 7.46 (2H, m), 7.17 - 7.13 (2H, m), 7.00 (1H, s), 3.62 (4H, m), 2.88 - 2.85 (4H, m), 2.70 - 2.67 (1H, m), 1.60 - 1.57 (2H, m), 1.39 - 1.36 (2H, m), 1.28 - 1.23 (2H, m), 1.00 - 0.96 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-({2-[1-(4-フルオロフェニル)-シクロプロピル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル}-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2049		キラル [B4]	方法 5: RT: 1.68 分, MI: 527 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 500MHz, 11G0672) 8.95 (1H, s), 8.11 (1H, d), 8.08 (1H, s), 7.52 (1H, s), 7.40 (1H, d), 6.72 (1H, d), 4.17 (2H, s), 3.76 (1H, m), 3.32 (2H, s), 3.16 (3H, m), 2.91 (3H, m), 2.86 (2H, m), 2.46 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.48 (2H, m), 1.23 (2H, m), 1.10 (2H, m), 1.08 (4H, m).	{4-([5-シクロプロピル]-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル}-[1-(2,2,2-トリフルオロエチル)-ピペリジン-4-イル]-アミン
2050		[B4]	LCMS: Purity: 100%, RT: 1.68分, MI: 527 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.67 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.53 (d, J=1.6 Hz, 1H), 8.44 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.05 (s, 1H), 7.86-7.76 (m, 4H), 7.67 (dd, J=8.9, 2.1 Hz, 1H), 7.47-7.42 (m, 1H), 7.36-7.31 (m, 1H), 3.93 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.74-2.66 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H).	[4-({5-シクロプロピル}-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ナフタレン-2-イル-アミン
2051		[B4]	LCMS: Purity: 100%, RT: 1.68分, MI: 527 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.52 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.37 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.06 (t, J=1.8 Hz, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.78-7.73 (m, 2H), 7.67-7.64 (m, 2H), 7.52-7.47 (m, 2H), 7.42-7.36 (m, 2H), 7.22 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.94 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	ビフェニル-3-イル-[4-({5-シクロプロピル}-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2052	 キラル	[B4]	LCMS: Purity: 100%, RT: 1.68分, MI: 527 (MH) ⁺	(dms _o -d ₆) 9.86 (br s, 1H), 9.57 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.33 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.72 (br d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.44 (s, 1H), 7.24-7.21 (m, 2H), 6.70-6.66 (m, 1H), 5.25 (br signal, exchangeable protons), 4.80-4.20 (m, 2H), 4.20-3.90 (m, 2H), 3.85-3.79 (m, 2H), 3.59-3.54 (m, 2H), 3.40-3.10 (m, 4H), 3.00 (app t, J = 12.5 Hz, 2H), 2.90 (s, 3H), 2.70 (br s, 1H), 1.33-1.22 (m, 2H), 1.14-1.06 (m, 2H)	{4-[5-シクロプロピル-4-((R)-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-[3-(4-メチル-ピペラジン-1-イル)-フェニル]-アミン
2053	 キラル	[B4]	LCMS: Purity: 100%, RT: 1.68分, MI: 527 (MH) ⁺	(dms _o -d ₆) 11.25 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.37 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 8.34 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.88 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.78 (d, J = 2.0 Hz, 1H), 6.23 (d, J = 2.4 Hz, 1H), 4.70-3.95 (m, 3H), 3.89 (s, 3H), 3.89 (overlapped m, 1H), 3.72 (br s, 1H), 3.25 (br s, 3H), 2.73 (br s, 1H), 1.35-1.20 (m, 2H), 1.15-1.00 (m, 2H)	{4-[5-シクロプロピル-4-((R)-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル} (1)--メチル-1H-ピラゾール-3-イル)-アミン
2054		[B4]	LCMS: Purity: 95%, MI: 479 (MH) ⁺	¹ H-NMR: DMSO 10.08 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 9.00 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.03 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 7.02 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.69 (m, 1H), 3.49 (m, 2H), 3.36 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,4,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン
2055		[B4]	LCMS: Purity: 99.739998%, RT: 分, MI: 522		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[2-フルオロ-4-(2-メチル-2H-ピラゾール-3-イル)-フェニル]-アミン
2056		[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 465.19 (MH) ⁺	¹ H-NMR: DMSO 9.78 (s, 1H), 9.08 (br s, 2H), 8.97 (br s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.29 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.90 (m, 1H), 5.04 (m, 1H), 3.72 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.37 (m, 1H), 2.62 (m, 1H), 2.52 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン

10

20

30

40

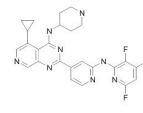
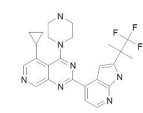
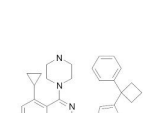
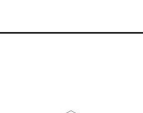

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2057		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 474 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9.02 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.84 (s, 1H), 8.20 (m, 2H), 7.83 (s, 1H), 7.70 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.29 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 5.12 (br m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.25 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン
2058		[B4]	LCMS: Purity: 100%, RT: 分, MI: 465.19 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9.03 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.69 (br s, 2H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.86 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.33 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.58 (m, 1H), 3.35 (m, 4H), 2.60 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.11 (m, 1H), 1.05 (m, 1H)	アゼパン-4-イル-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-アミン
2059		[B4]	LCMS: Purity: 101%, RT: 分, MI: 465.19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.72 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.23-8.16 (m, 3H), 8.08 (s, 1H), 8.02-7.98 (m, 1H), 7.90 (d, J=7.3 Hz, 1H), 7.80 (d, J=7.5 Hz, 1H), 7.76 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.61-7.53 (m, 3H), 3.88 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 2.71-2.63 (m, 1H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ナフタレン-1-イルアミン
2060		[B4]	LCMS: Purity: 102%, RT: 分, MI: 465.19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.69 (br s, 1H), 9.19 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.49 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.09 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.94-7.87 (m, 2H), 7.71 (t, J=7.5 Hz, 1H), 7.49 (t, J=7.4 Hz, 1H), 3.97 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-イソ[D4],[D3]quinolin-3-イル-アミン
2061		[B4]	LCMS: Purity: 103%, RT: 分, MI: 465.19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.60 (br s, 1H), 9.11 (s, 1H), 9.05-8.80 (m, 3H), 8.41 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.07 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.91 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.49-7.44 (m, 1H), 7.13 (t, J=7.5 Hz, 1H), 4.05 (s, 3H), 3.95 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.75-2.67 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-1-メチル-1H-インダゾール-3-イル-アミン

10

20

30

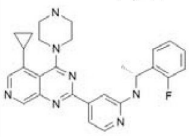
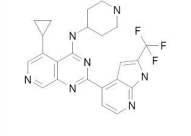
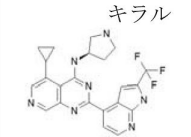
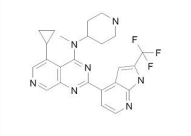
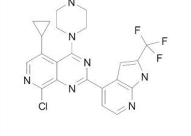
40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2062		[B4]	LCMS: Purity: 104%, RT: 分, MI: 465.19 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 10.06 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.70 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.37 (br m, 1H), 8.02 (m, 1H), 7.82 (m, 1H), 6.99 (m, 1H), 4.59 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.13 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.34 (m, 2H), 1.90 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,4,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-4-イル-アミン
2063		[D4], [D3]	方法 5: RT: 2.75 分, MI:482 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12.09 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.42 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.13 (d, 1H), 7.48 (d, 1H), 4.10-3.71 (m, 4H), 3.41-3.31 (m, 4H), 2.77-2.71 (m, 1H), 1.69 (s, 6H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).	5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2064		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.05 分, MI:502 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.88 (brs, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.29 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.44 (dd, 2H), 7.33 (t, 2H), 7.23 (d, 1H), 7.19 (t, 1H), 4.08-3.66 (m, 4H), 3.36-3.27 (m, 4H), 2.94-2.86 (m, 2H), 2.75-2.68 (m, 3H), 2.10-2.00 (m, 1H), 1.96-1.86 (m, 1H), 1.28-1.21 (m, 2H), 1.11-1.03 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-[2-(1-フェニル-シクロブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2065		[B4]	LCMS: Purity: 105%, RT: 分, MI: 465.19 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9.76 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.76 (br m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.40 (br m, 2H), 8.29 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.80 (m, 1H), 4.60 (m, 1H), 3.38 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.32 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.19 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ピペラジン-4-イル-アミン
2066		[B4]	LCMS: Purity: >90%, RT: 分, MI: 465.19 (MH)+	(dms0-d6) 9.16 (br s, 3H), 9.10 (s, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.10-8.07 (m, 2H), 7.72 (dd, J = 6.7; 1.3 Hz, 1H), 4.10-3.85 (m, 5H), 3.85-3.75 (m, 1H), 3.70-3.60 (m, 1H), 3.55-3.20 (m, 2H), 3.34 (br s, 4H), 2.67 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 1H), 1.95-1.75 (m, 4H), 1.55-1.45 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.20-1.05 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(テトラヒドロフラン-2-イル)-エチル]-アミン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2067	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 107%, RT: 分, MI: 465.19 (MH) ⁺	(dmsO-d6) 9.18 (br s, 2H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.10 (d, J = 6.4 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.68 (d, J = 5.4 Hz, 1H), 7.51-7.46 (m, 1H), 7.38-7.30 (m, 1H), 7.30-7.17 (m, 2H), 5.33 (br s, 2H), 3.91 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.58 (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[(R)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-アミン
2068		[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 454 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.13 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.70 (br m, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.51 (s, 1H), 8.37 (br m, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-4-イル-アミン
2069	キラル 	[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 440 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.15 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.99 (br m, 2H), 8.64 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.52 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(R)-ピロリジン-3-イル-アミン
2070		[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 468 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.14 (s, 1H), 9.11 (s, 1H), 8.69 (br m, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.32 (br m, 1H), 8.28 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.97 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.46 (m, 2H), 3.12 (m, 5H), 2.07-2.32 (br m, 5H), 1.23 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2071		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 99%, RT: 分, MI: 474 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 13.21 (s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.82 (br s, 1H), 8.67 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.32 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.20 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 3.99 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.64 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)	8-クロロ-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

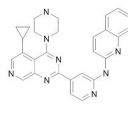
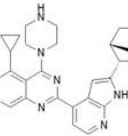
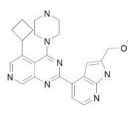
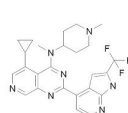
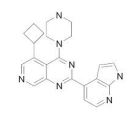
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2072		[B4]	LCMS: Purity: >90%, RT: 分, MI: 464 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 10.48 (br. s, 1 H) 9.11 (s, 1 H) 8.94 (br. s, 2 H) 8.54 (dd, J=6.8, 0.8 Hz, 1 H) 8.46 (s, 1 H) 8.41 (d, J=5.5 Hz, 1 H) 8.20 (s, 1 H) 7.84 (d, J=5.5 Hz, 1 H) 7.58 (d, J=8.8 Hz, 1 H) 7.12 - 7.30 (m, 1 H) 6.68 - 6.85 (m, 2 H) 3.95 (br. s., 4 H) 3.35 (br. s., 4 H) 2.60 - 2.79 (m, 1 H) 1.21 - 1.32 (m, 2 H) 0.98 - 1.16 (m, 2 H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イル-アミン
2073		[B4]	方法 5: RT: 1.7 分, MI: 541 [M+H]	¹ H NMR (DMSO, 400MHz, 90°C) 8.96 (1H, s), 8.12 (2H, m), 7.51 (1H, s), 7.43 (1H, dd), 4.26 (2H, m), 3.76 (1H, m), 3.16 (3H, m), 2.92 (2H, m), 2.71 (1H, m), 2.46 (1H, m), 1.90 (2H, m), 1.49 (3H, m), 1.08 (9H, m).	{4-[5-シクロプロピル-4-((cis)-3,5-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イル]-アミン
2074		[D4], [D3], [D5]	方法 5: RT: 3.29 分, MI: 406 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90 °C) 9.06 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.13 - 8.11 (2H, m), 7.42 (1H, s), 3.74 - 3.71 (4H, m), 2.94 - 2.91 (4H, m), 2.72 - 2.66 (1H, m), 1.28 - 1.24 (2H, m), 1.01 - 0.97 (2H, m).	2-(2-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2075		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 93%, RT: 分, MI: 416.22 (M+H)	(dmsO-d6) 12.00 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.92 (br s, 2H), 8.40 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.44 (br s, 1H), 4.66 (s, 2H), 3.92 (br s, 4H), 3.39 (br s, 7H), 2.80-2.70 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.12-1.10 (m, 2H)	5-シクロプロピル-2-(2-メトキシメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2076		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 488 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.13 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.70 (br m, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.51 (s, 1H), 8.37 (br m, 1H), 8.30 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.83 (m, 1H), 4.62 (m, 1H), 3.43 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 2.67 (m, 1H), 2.35 (m, 2H), 1.94 (m, 2H), 1.20 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	4-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-ピペリジン-2-オン
2077		キラル [D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 454 (MH) ⁺	¹ H-NMR: DMSO 13.15 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.99 (br m, 2H), 8.64 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.52 (s, 1H), 8.28 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.89 (m, 1H), 5.08 (m, 1H), 3.73 (m, 1H), 3.45 (m, 4H), 2.63 (m, 1H), 2.26 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)	[5-シクロプロピル-2-(1-メチル-2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-[R]-ピロリジン-3-イル-アミン

10

20

30

40

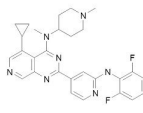
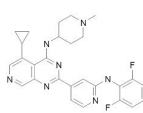
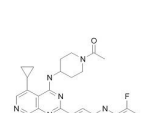
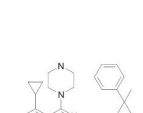
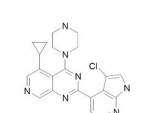
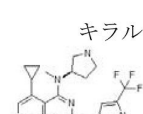
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2078		[B4]	LCMS: Purity: 94%, RT: 分, MI: 475.23 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.13 (s, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.69-8.64 (m, 1H), 8.51-8.45 (m, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.21-8.07 (m, 2H), 7.99 (d, J=8.3 Hz, 1H), 7.85 (t, J=8.0 Hz, 1H), 7.60-7.53 (m, 2H), 3.99 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.75-2.67 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.14-1.07 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[D4], [D3]uinolin-2-イル-アミン
2079	及び鏡像異性体 	[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 466.28 (M+H)	(dms0-d6) 11.76 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 5.08 (very br signal, exch. H's), 3.97 (br s, 4H), 3.40 (br s, 5H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 4H), 1.15-1.11 (m, 3H)	(±)-2-((エンド)-2-ピシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2080		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 92%, RT: 分, MI: 430.24 (M+H)	(dms0-d6) 11.92 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.90 (br s, 1H), 8.78 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.05 (d, J = 5.0 Hz, 1H); 7.34 (br s, 1H), 4.57 (s, 2H), 4.25-4.14 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 4H), 3.40-3.10 (m, 4H), 3.28 (s, 3H), 2.50-2.30 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.10-1.90 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H)	5-シクロプロチル-2-(2-メトキシメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2081		[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 482 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.14 (s, 1H), 9.38 (br m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.25 (m, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.99 (s, 1H), 4.83 (m, 1H), 3.58 (m, 2H), 3.26 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.84 (d, 3H, J = 4.6 Hz), 2.46 (m, 1H), 2.12 (br m, 4H), 1.23 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2082		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.10 分, MI: 386 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.88 (brs, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.99 (brs, 1H), 8.86 (brs, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.38 (s, 1H), 8.12 (s, 1H), 7.65 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.32-4.24 (m, 1H), 3.93-3.84 (m, 2H), 3.78-3.69 (m, 2H), 3.41-3.34 (m, 2H), 3.32-3.24 (m, 2H), 2.27-2.18 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.96-1.87 (m, 1H).	5-シクロプロチル-4-ピペラジン-1-イル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2083		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 454 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.47 (br m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.18 (d, 2H, J = 4.8 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.79 (m, 1H), 3.56 (m, 2H), 3.24 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 2.84 (d, 3H, J = 4.4 Hz), 2.44 (m, 1H), 2.10 (br m, 4H), 1.23 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2084		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 488 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.45 (br m, 1H), 9.04 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.78 (m, 2H), 7.71 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.49 (m, 1H), 3.59 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 2.85 (s, 3H), 2.32 (br m, 3H), 1.90 (m, 2H), 1.17 (m, 2H), 1.04 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2085		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 516 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.03 (br s, 2H), 8.46 (s, 1H), 8.19 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 7.85 (m, 1H), 7.80 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.21 (m, 2H), 4.52 (m, 1H), 4.35 (m, 1H), 3.87 (m, 1H), 3.26 (m, 1H), 2.84 (m, 1H), 2.58 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 2.05 (s, 3H), 1.78 (br m, 2H), 1.18 (br m, 2H), 1.04 (m, 2H)	1-(4-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ}-ピペリジン-1-イル)-エタンオン
2086		[D4], [D3]	方法 5: RT: 4.06 分, MI: 490 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.72 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.30 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.09 (d, 1H), 7.34-7.28 (m, 4H), 7.25-7.19 (m, 2H), 4.12-3.67 (m, 4H), 3.38-3.28 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 1H), 1.81 (s, 6H), 1.28-1.20 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-[2-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2087		[D3], [D7]			2-(3-クロロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2088	キララル 	[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 454 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.17 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.92 (br m, 2H), 8.64 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.23 (m, 2H), 8.00 (s, 1H), 5.20 (m, 1H), 3.78 (m, 1H), 3.27-3.45 (br m, 3H), 3.14 (s, 3H), 2.42 (m, 1H), 2.26 (br m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.02 (m, 2H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-R)-ピロリジン-3-イル)-アミン

10

20

30

40

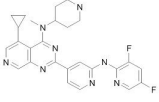
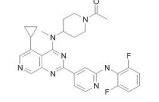
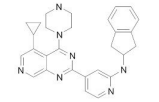
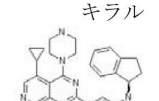
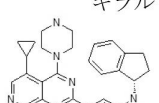
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2089		[B4]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 475.21 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.13 (s, 1H), 9.05-8.85 (m, 4H), 8.71 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.35-8.29 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.22-8.05 (m, 3H), 8.01-7.94 (m, 1H), 7.74-7.68 (m, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.72-2.65 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-イゾ[D4],[D3]uinolin-1-イル-アミン
2090		[D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 436 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12.09 (s, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.8-9.0 (m, 3H), 8.69 (d, 1H, J = 8.2 Hz), 8.59 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.89 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 7.9 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.19 (m, 1H), 4.32 (m, 1H), 3.83 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.57 (m, 2H), 2.28 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.95 (m, 1H).	4-(5-シクロプロチル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドル
2091		[B01]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 382 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12.07 (s, 1H), 9.43 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.73 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.58 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.81 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.55 (d, 1H, J = 8.0 Hz), 7.49 (m, 1H), 7.17 (m, 1H), 4.14 (m, 4H), 3.38 (m, 4H).	4-(4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-9H-ピリド [2,3-b]インドル
2092		[D4],[D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 420 (M+H)	¹ H-NMR (CD3CN, 400 MHz): 12.80 (s, 1H), 8.38 (d, 1H, J = 5.8) 8.25 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 7.87 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 3.99 (m, 4H), 3.24 (m, 4H), 2.55 (m, 4H), 1.20 (m, 2H), 0.94 (m, 2H).	8-クロロ-5-シクロプロピル-2-(2-メチル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2093	及び鏡像異性体 	[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 444 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 9.07 (s, 1H), 9.00 (br s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 8.02 (br s, 1H), 7.68 (d, 1H, J = 6.4 Hz), 4.67 (m, 1H), 4.48 (m, 1H), 3.8-4.0 (m, 5H), 3.32 (m, 4H), 2.66 (m, 1H), 2.10 (m, 1H), 1.5-1.7 (m, 4H), 1.47 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.08 (m, 2H);	(±)-exo-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-7-オキサ-ビシクロ [2.2.1]ヘプタ-2-イル-アミン
2094		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 446 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.22 (s, 1H), 8.86 (br m, 3H), 8.81 (s, 1H), 8.20 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.84 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.38 (m, 1H), 7.27 (m, 1H), 7.17 (m, 2H), 6.11 (br d, 1H, J = 17.8 Hz), 5.64 (d, 1H, 11.8 Hz), 3.74 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H)	(2,6-ジフルオロ-フェニル)-[4-(4-ピペラジン-1-イル)-5-ピニル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

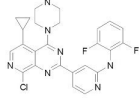
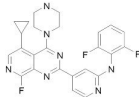
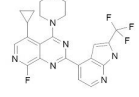
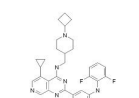
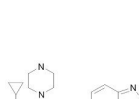
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2095		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 446 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.35 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.82 (br m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.41 (m, 2H), 8.30 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.08 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.07 (br m, 4H), 1.24 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2096		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 489 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 8.99 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.19 (m, 2H), 7.75 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.20 (m, 2H), 4.77 (m, 1H), 4.56 (m, 1H), 3.94 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.40 (m, 1H), 2.04 (s, 3H), 1.88 (br m, 4H), 1.23 (m, 2H), 0.97 (m, 2H)	1-[4-((5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタノン
2097		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 530 (M+H)	400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.06 (s, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.13 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.67 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.33-7.28 (m, 2H), 7.23-7.18 (m, 2H), 4.67-4.60 (m, 1H), 3.90 (br s, 4H), 3.42 (dd, J=16.1, 7.2 Hz, 2H), 3.31 (br s, 4H), 2.96 (dd, J=16.2, 4.7 Hz, 2H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H).	1-[4-((5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-ピペリジン-1-イル]-エタノン
2098	 キラル	[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 464.30 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.07 (s, 1H), 8.90 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.70-7.64 (m, 1H), 7.39-7.21 (m, 4H), 5.53-5.45 (m, 1H), 3.86 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.09-3.00 (m, 1H), 2.95-2.86 (m, 1H), 2.70-2.56 (m, 2H), 1.99-1.90 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]- (R)-インダン-1-イル-アミン
2099	 キラル	[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 464.29 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.07 (s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.03-7.95 (m, 1H), 7.71-7.66 (m, 1H), 7.40-7.22 (m, 4H), 5.52-5.44 (m, 1H), 3.91 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.09-3.01 (m, 1H), 2.96-2.86 (m, 1H), 2.70-2.57 (m, 2H), 2.01-1.90 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]- (S)-インダン-1-イル-アミン

10

20

30

40

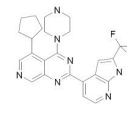
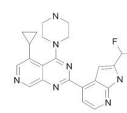
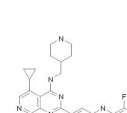
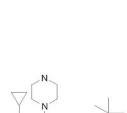

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	1H-NMR	
2100		[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 464.27 (MH)+	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 9.00 (br s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.21 (d, 1H, J =), 7.95 (s, 1H), 7.85 (s, 1H), 7.71 (dd, 1H, J =), 7.29 (m, 1H), 7.14-7.21 (m, 2H), 3.94 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 2.61 (m, 1H), 1.24 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)	[4-(8-クロロ-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
2101		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 494 (M+H)+	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 8.83 (s, 1H), 8.80 (br s, 2H), 8.20 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.74 (s, 1H), 7.67 (dd, 1H, J = 1.4, 5.3 Hz), 7.27 (m, 1H), 7.11-7.19 (m, 2H), 3.91 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.58 (m, 1H), 1.20 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)	[4-(5-シクロプロピル-8-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン
2102		[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 458 (M+H)	1H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 13.22 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.66 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.94 (s, 1H), 7.78 (s, 1H), 3.96 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.61 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.03 (m, 2H)	5-シクロプロピル-8-フルオロ-4-ピペラジン-1-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2103		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 542 (M+H)	1H-NMR: DMSO 9.23 (br m, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.12 (m, 1H), 7.84 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 3.73 (m, 2H), 3.58 (m, 1H), 3.36 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.17 (m, 5H), 1.98 (m, 2H), 1.73 (m, 3H), 1.48 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)	(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イルメチル)-{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-アミン
2104		[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 466.19 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.18 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.54-8.46 (m, 3H), 8.19 (s, 1H), 7.92 (dd, J=5.2, 1.3 Hz, 1H), 7.59 (dd, J=8.9, 7.5 Hz, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 3.94 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-4-イル-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

【 1 6 6 4 】

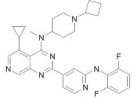
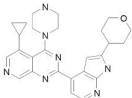
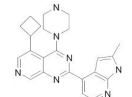
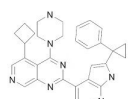
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2105		[D4], [D3]	方法 5: RT: 4.08 分, MI: 468.53 [M+H]	¹ H-NMR (500MHz, DMSO) 13.18 (1H, s), 9.27 (1H, s), 8.99 (1H, s, br), 8.88 (1H, s, br), 8.74 (1H, s), 8.63 (1H, d), 8.25 (1H, d), 7.96 (1H, s), 4.31 (4H, s, br), 3.96-3.93 (2H, m, br), 3.89-3.84 (1H, m), 3.77-3.74 (2H, m), 3.61-3.56 (1H, m), 2.13-2.12 (2H, m), 1.89-1.67 (6H, m).	5-シクロペンチル-4-ピペラジン-1-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2106		[D4], [D3], [D8]	方法 5: RT: 3.19 分, MI: 422 [M+H]	¹ H-NMR (400 MHz, d6-DMSO 90 °C) 12.58 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.53 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.18 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.11 (1H, s), 7.78 (1H, br m), 7.33 (1H, t, J = 54.2 Hz), 3.93 - 3.47 (4H, br m), 2.89 (4H, br s), 2.70 - 2.65 (1H, m), 1.29 - 1.25 (2H, m), 1.06 - 1.03 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(2-ジフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2107		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 488 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.02 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.55 (m, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.26 (m, 1H), 8.18 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.09 (m, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.71 (m, 1H), 7.31 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 3.72 (m, 2H), 3.32 (m, 2H), 2.88 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.90 (m, 2H), 1.47 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-ビペリジン-4-イルメチル-アミン
2108		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 93%, RT: 分, MI: 458.27 (M+H)	(dmsO-d6) 11.74 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.32 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 3.93 (br s, 4H), 3.55 (s, 2H), 3.37 (br s, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.80-2.71 (m, 1H), 1.40 (s, 6H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.12-1.05 (m, 2H)	5-シクロプロピル-2-[2-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2109		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 472.29 (M+H)	(dmsO-d6) 11.74 (br s, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.31 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.19 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 4.29 (quint, 1H), 3.90-3.70 (m, 4H), 3.54 (s, 2H), 3.40-3.25 (m, 4H), 3.26 (s, 3H), 2.47 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.95-1.85 (m, 1H), 1.40 (s, 6H)	5-シクロブチル-2-[2-(2-メトキシ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

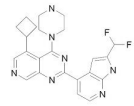
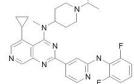
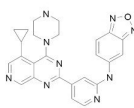
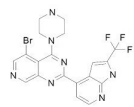
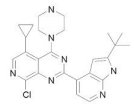
40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2110		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 461 [M+H] ⁺	¹ H-NMR: DMSO 9.60 (br m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.90 (s, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.81 (s, 1H), 7.69 (m, 1H), 7.28 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.84 (m, 1H), 3.64 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.09 (s, 3H), 3.05 (m, 2H), 2.45 (m, 1H), 2.07-2.25 (br m, 8H), 1.77 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 0.99 (m, 2H)	(1-シクロブチル-ピペリジン-4-イル)-[5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチルアミン
2111		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.20 分, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.87 (brs, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.31 (d, 1H), 8.16 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 7.21 (s, 1H), 4.11-3.73 (m, 4H), 4.00 (dd, 2H), 3.49 (t, 2H), 3.41-3.32 (m, 4H), 3.12-3.04 (m, 1H), 2.78-2.70 (m, 1H), 2.02-1.97 (m, 2H), 1.87-1.76 (m, 2H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).	5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(テトラヒドロピラン-4-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2112		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.25 分, MI: 400 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.99 (1H, s), 9.25 (1H, s), 9.11 (1H, brs), 8.96 (1H, brs), 8.79 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.13-8.12 (1H, m), 7.22 (1H, s), 4.31-4.24 (1H, m), 3.93-3.85 (2H, m), 3.83-3.72 (2H, m), 3.43-3.34 (2H, m), 3.32-3.21 (2H, m), 2.51 (3H, s), 2.47-2.42 (1H, m), 2.26-2.17 (2H, m), 2.15-2.06 (1H, m), 1.94-1.87 (1H, m).	5-シクロブチル-2-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2113		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.18 分, MI: 502 [M+H]	¹ H NMR (400 MHz, d6-DMSO 90 °C) 11.25 (1H, s), 9.02 (1H, s), 8.63 (1H, s), 8.26 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.45 - 7.42 (2H, m), 7.37 - 7.34 (2H, m), 7.29 - 7.25 (1H, m), 7.01 (1H, s), 4.34 - 4.30 (1H, m), 3.48 (4H, br s), 2.88 - 2.85 (4H, br. m), 2.55 - 2.50 (2H, m largely obscured by DMSO peak - visible but broad at lower T), 2.20 - 2.05 (3H, m), 1.97 - 1.92 (1H, m), 1.59 - 1.56 (2H, m), 1.39 - 1.36 (2H, m).	5-シクロブチル-2-[2-(1-フェニル-シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

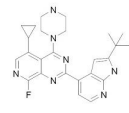
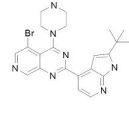
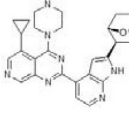
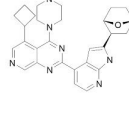
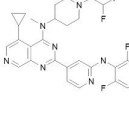
30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2114		[D4], [D3], [D8]	方法 5: RT: 2.55 分, MI: 436 [M+H]	¹ H-NMR (400 MHz, d6-DMSO, 90°C) 9.13 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.51 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.16 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.75 (1H, s), 7.23 (1H, t, J = 54.7 Hz), 4.36 - 4.32 (1H, m), 3.64 - 3.61 (4H, br m), 2.95 - 2.93 (4H, br. m), 2.56 - 2.49 (2H, m overlapping with DMSO signal), 2.22 - 2.07 (3H, m), 1.99 - 1.94 (1H, m).	5-シクロプロチル-2-(2-ジフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ビペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2115		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 542 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.20 (br m, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 4.5 Hz), 7.83 (s, 1H), 7.73 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.54 (m, 3H), 3.25 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.15 (br m, 4H), 1.31 (d, 6H, J = 6.6 Hz), 1.26 (m, 2H), 0.99 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(1-イソプロピル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2116		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 530 (M+H)	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.19 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.76 (s, 1H), 8.57 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 7.94 (dd, J=5.4, 1.2 Hz, 1H), 7.56 (dd, J=9.6, 1.8 Hz, 1H), 3.93 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.72-2.65 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H).	ベンゾ[1,2,5]オキサジアゾール-5-イル-[4-(5-シクロプロピル-4-ビペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
2117		[B1]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 478 (M+H)+	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 13.23 (s, 1H), 9.44 (s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.66 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.97 (s, 1H), 3.7-4.0 (m, 8H)	5-ブromo-4-ビペラジン-1-イル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2118		[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 462 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 11.80 (s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.77 (br s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.11 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.95 (s, 1H), 7.49 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 3.9-4.0 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-8-クロロ-5-シクロプロピル-4-ビペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2119		[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 446 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 11.80 (s, 1H), 8.88 (br s, 2H), 8.32 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.73 (s, 1H), 7.21 (d, 1H, J = 2.3 Hz), 3.9-4.0 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 1.43 (s, 9H), 1.21 (m, 2H), 1.01 (m, 2H)	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-8-フルオロ-4-ペペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2120		[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 466 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz): 11.82 (s, 1H), 9.35 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.32 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.08 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 7.16 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 3.7-4.0 (m, 4H), 3.37 (m, 4H), 1.44 (s, 9H)	5-ブromo-2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2121	及び鏡像異性体 	[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 468.26	(dmsO-d ₆) 11.70 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (s, 1H), 4.74-4.70 (m, 1H), 4.63 (app d, J = 3.7 Hz, 1H), 3.93 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 3.24 (dd, J = 8.8; 4.8 Hz, 1H), 2.80-2.70 (m, 1H), 2.10-1.95 (m, 2H), 1.67-1.50 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 2H)	(±)-exo-5-シクロプロピル-2-[2-(7-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2122		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 482.24 (M+H)	(dmsO-d ₆) 11.70 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.18 (s, 1H), 4.73-4.70 (m, 1H), 4.63 (d, J = 3.6 Hz, 1H), 4.28 (app quint, 1H), 3.95-3.75 (m, 4H), 3.45-3.30 (m, 4H), 3.23 (dd, J = 8.8; 4.8 Hz, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.30-2.15 (m, 2H), 2.15-2.00 (m, 2H), 2.00-1.85 (m, 2H), 1.75-1.55 (m, 4H)	(±)-exo-5-シクロプロピル-2-[2-(7-オキサ-ビシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2123		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 552 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 8.98 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.19 (d, 2H, J = 4.2 Hz), 7.81 (s, 1H), 7.68 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.18 (m, 2H), 6.55 (br m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.63 (br m, 4H), 3.31 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.08 (br m, 4H), 1.24 (m, 2H), 0.99 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-1H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-[1-(2,2-ジフルオロ-エチル)-ピペラジン-4-イル]-メチルアミン

10

20

30

40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2124		[B4]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 464.28 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.35 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.26 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.94 (s, 1H), 7.68 (dd, J=5.4, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.39 (dd, J=8.0, 1.7 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 3.92 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.89-2.79 (m, 4H), 2.73-2.65 (m, 1H), 2.07-1.98 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-インダール-5-イル-アミン
2125		[B4]	方法 5: RT: 2.88 分, MI: 529 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 9.69 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.82 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.98 (1H, dd), 7.56 (1H, m), 3.93 (4H, s), 3.36 (2H, s), 1.95 (1H, m), 1.39 (3H, m), 1.28 (3H, m), 1.06 (2H, m), 0.98 (2H, m), 0.79 (2H, m).	(5-シクロプロピル-3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-{4-[5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-アミン
2126		[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 502.1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.53 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.61 (dd, J=5.2, 0.5 Hz, 1H), 8.21-8.18 (m, 2H), 7.79-7.75 (m, 2H), 7.64-7.55 (m, 3H), 3.92 (br s, 4H), 3.37-3.28 (m, 4H), 2.72-2.64 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H).	N-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-2,2-ジフルオロ-2-フェニル-アセトアミド
2127		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.40 分, MI: 430 [M+H]	¹ H NMR (600 MHz, d6-DMSO) 12.06 (1H, s), 9.08 (1H, s), 8.37 (1H, d, J = 5.0 Hz), 9.11 - 8.10 (2H, m), 7.45 (1H, br d, J = 1.6 Hz), 3.96 - 3.51 (4H, very broad m), 2.94 (4H, br s), 2.70 - 2.66 (1H, m), 1.58 - 1.54 (2H, m), 1.36 - 1.34 (2H, m), 1.27 - 1.24 (2H, m), 1.05 - 1.04 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-[2-(1-フルオロ-シクロプロピル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2128		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 505 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 9.65 (br s, 1H), 9.27 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 7.85 (s, 1H), 7.72 (m, 1H), 7.30 (m, 1H), 7.19 (m, 2H), 4.35 (m, 1H), 3.61 (m, 2H), 3.30 (m, 2H), 2.88 (s, 3H), 2.46 (m, 1H), 2.27 (m, 2H), 1.93 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)	{4-[5-シクロプロピル-4-(1-メチル-ピペラジン-4-イル)スルファニル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-{2,6-ジフルオロ-フェニル}-アミン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2129		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 503 (MH)+	1H-NMR: DMSO 10.33 (br s, 1H), 9.62 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.31 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 3.57 (m, 2H), 3.20 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.82 (m, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.07 (br m, 4H), 1.25 (m, 2H), 0.99 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-(1-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2130		[B4]	LCMS: Purity: 90.012%, RT: 分, MI: 522		[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[2-フルオロ-4-(1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-フェニル]-アミン
2131		[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 450.0 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.52 (s, 1H), 8.96 (s, 1H), 8.83 (br s, 2H), 8.31 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.75-7.70 (m, 3H), 7.34-7.29 (m, 2H), 6.96 (t, J=8.0 Hz, 1H), 4.12-4.06 (m, 2H), 3.88-3.82 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.45-2.37 (m, 1H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.04-0.98 (m, 2H).	{4-[5-シクロプロピル-4-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニルアミン
2132		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 487.0 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.27 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.41 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.29 (d, J=2.6 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10-8.04 (m, 1H), 7.99 (dd, J=5.7, 1.4 Hz, 1H), 4.14-4.08 (m, 2H), 3.89-3.83 (m, 2H), 3.45-3.35 (m, 2H), 3.15-2.95 (m, 4H), 2.44-2.36 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H).	{4-[5-シクロプロピル-4-(ヘキサヒドロ-ピロロ[3,4-c]ピロール-2-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2133		[B4]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 533.18 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.76 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.87 (br s, 2H), 8.67 (d, J=2.1 Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.00 (s, 1H), 7.88 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.80-7.76 (m, 2H), 3.92 (br s, 4H), 3.34 (br s, 4H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[2-トリフルオロメチル-ベンゾオキサゾール-5-イル]-アミン

10

20

30

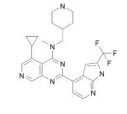
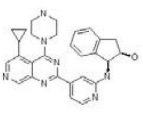
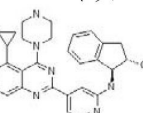
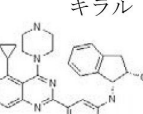
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2134		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 471 (MH) ⁺	¹ H-NMR: DMSO 13.25 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.70 (m, 2H), 8.59 (s, 1H), 8.49 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.05 (s, 1H), 4.58 (m, 1H), 3.40 (m, 2H), 3.28 (m, 2H), 2.56 (m, 1H), 2.40 (m, 2H), 1.97 (m, 2H), 1.24 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	5-シクロプロピル-4-(ピペリジン-4-イルスルファニル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2135		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 480.1 (M+H)	(dms0-d6) ¹ H-NMR (dms0-d6): 11.76 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.03 (br s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.25 (s, 1H), 4.29 (quint, J = 8.8 Hz, 1H), 3.88 (br s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.40-3.20 (m, 5H), 2.69 (br s, 1H), 2.50-2.40 (m, 2H), 2.36 (br s, 1H), 2.30-1.80 (m, 5H), 1.70-1.40 (m, 4H), 1.30-1.20 (m, 2H), 1.15-1.05 (m, 1H)	(±)-endo-2-(2-ビスシクロ[2.2.1]ヘプタ-2-イル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2136		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 502 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.16 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.37 (m, 1H), 8.32 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.95 (m, 1H), 3.47 (m, 2H), 3.21 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.91-2.18 (br m, 4H), 1.14-1.33 (br m, 2H), 0.96 (m, 2H)	[8-クロロ-5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2137		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 478.27 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.07 (s, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J=6.2 Hz, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.69-7.64 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 4H), 4.21-4.13 (m, 1H), 3.93 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 3.20 (dd, J=16.5, 5.2 Hz, 1H), 2.94 (t, J=6.3 Hz, 2H), 2.80 (dd, J=16.4, 8.4 Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 2.20-2.13 (m, 1H), 1.89-1.77 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(1,2,3,4-テトラヒドロ-ナフタレン-2-イル)-アミン
2138		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 12.20 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.69 (d, 2H, J = 5.7 Hz), 8.57 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.22 (m, 3H), 8.04 (m, 1H), 7.88 (m, 1H), 7.61 (m, 1H), 7.56 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.19 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.45 (m, 1H), 2.07 (br m, 4H), 1.26 (m, 2H), 1.00 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-([D4], [D3]uinolin-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン

10

20

30

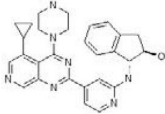
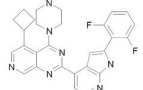
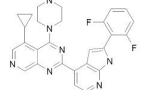
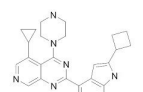
40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2139		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 482 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.15 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.63 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.48 (m, 1H), 8.25 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.31 (s, 3H), 3.17 (m, 2H), 2.78 (m, 2H), 2.43 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.50-1.75 (br m, 2H), 1.30 (br m, 2H), 1.03 (br m, 6H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン
2140	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 480.1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.08 (s, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.29-8.17 (m, 2H), 8.12 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.70 (d, J=6.9 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.71-4.66 (m, 1H), 3.92 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.15 (dd, J=16.3, 5.7 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=16.3, 2.5 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	(1S, 2R)-1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-インダン-2-オール
2141	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 480.1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.08 (s, 1H), 8.98 (br s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.4 Hz, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.72 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.32-7.22 (m, 4H), 5.30-5.24 (m, 1H), 4.39 (dd, J=13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.92 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 3.25 (dd, J=15.7, 7.2 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=15.4, 7.5 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	(1S, 2S)-1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-インダン-2-オール
2142	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 480.1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.08 (s, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.29-8.17 (m, 2H), 8.13 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.71 (d, J=5.6 Hz, 1H), 7.36-7.23 (m, 4H), 5.41-5.35 (m, 1H), 4.70-4.65 (m, 1H), 3.92 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 3.15 (dd, J=16.1, 5.4 Hz, 1H), 2.93 (dd, J=16.1, 2.6 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	(1R, 2S)-1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-インダン-2-オール

10

20

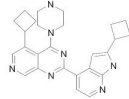
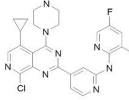
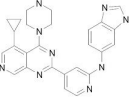
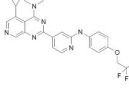
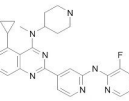
30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2143	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 99%, RT: 分, MI: 480.1 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.09 (s, 1H), 9.04 (br s, 2H), 8.23 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.13 (br s, 1H), 7.74 (d, J=6.2 Hz, 1H), 7.34-7.23 (m, 4H), 5.27 (t, J=6.8 Hz, 1H), 4.39 (dd, J=13.9, 7.1 Hz, 1H), 3.91 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 3.25 (dd, J=15.6, 7.1 Hz, 1H), 2.83 (dd, J=15.5, 7.6 Hz, 1H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	(1R, 2R)-1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-インダノ-2-オール
2144		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 83%, RT: 分, MI: 498.0 (M+H)	(dmsO-d6) 9.16 (br s, 1H), 8.83 (br s, 1H), 8.74 (br s, 2H), 8.41 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.70 (br s, 1H), 7.55-7.46 (m, 1H), 7.30-7.22 (m, 2H), 4.30-4.15 (m, 1H), 3.90-3.60 (m, 4H), 3.40-3.15 (m, 4H), 2.45-2.35 (m, 2H), 2.20-2.10 (m, 2H), 2.10-1.98 (m, 1H), 1.90-1.80 (m, 1H)	5-シクロブチル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2145		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 484.2 (M+H)	(dmsO-d6) 12.23 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.91 (br s, 2H), 8.49 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.78 (br s, 1H), 7.56 (m, 1H), 7.33 (m, 2H), 3.93 (br s, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.75 (m, 1H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.12-1.06 (m, 2H)	5-シクロプロピル-2-[2-(2,6-ジフルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2146		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 426.1 (M+H)	(dmsO-d6) 11.82 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.24 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.91 (br s, 4H), 3.74 (quint, J = 8.4 Hz, 1H), 3.37 (br s, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.45-2.75 (m, 4H), 2.35-1.98 (m, 1H), 1.96-1.85 (m, 1H), 1.30-1.22 (m, 2H), 1.12-1.08 (m, 2H)	2-(2-シクロブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

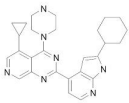
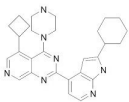
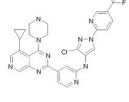
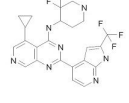
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2147		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 92%, RT: 分, MI: 440.28 (M+H)	(dms _o -d ₆) 11.89 (br s, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 8.94 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.29 (quint, 1H), 3.88 (br s, 2H), 3.79 (br s, 2H), 3.75 (quint, J = 8.8 Hz, 1H), 3.50-3.20 (m, 4H), 2.50-2.43 (m, 2H), 2.43-2.31 (m, 4H), 2.31-2.16 (m, 2H), 2.16-1.97 (m, 2H), 1.97-1.07 (m, 2H)	5-(シクロプロチル-2-(2-シクロプロチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン
2148		[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 495 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.80 - 10.03 (1 H, m), 8.83 - 9.14 (2 H, m), 8.81 (1 H, s), 8.43 (1 H, d, J=5.5 Hz), 8.26 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.90 - 8.08 (3 H, m), 3.97 (4 H, br. s.), 3.32 (4 H, br. s.), 2.57 - 2.64 (1 H, m), 1.18 - 1.30 (2 H, m), 1.01 - 1.11 (2 H, m)	[4-(8-クロロ-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2149		[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 478.24 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.91 (s, 1H), 9.34 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.97 (br s, 2H), 8.68 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.04 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1H), 7.78 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.65 (dd, J=9.0, 1.8 Hz, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.93 (br s, 4H), 3.35 (br s, 4H), 2.74-2.65 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3-メチル-3H-ベンゾイミダゾール-5-イル)-アミン
2150		[B4]	方法 5: RT: 2.34 分, MI:522 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.43 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.68 (3H, m), 7.05 (2H, d), 4.72 (2H, m), 3.91 (4H, s, broad), 3.33 (4H, s.), 2.69 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[4-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)フェニル]-アミン
2151		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 506 (MH)+	¹ H-NMR: DMSO 10.29 (br s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.80 (br m, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.38 (br m, 1H), 8.27 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.03 (m, 1H), 4.84 (m, 1H), 3.44 (m, 2H), 3.15 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.44 (m, 1H), 2.07 (br m, 4H), 1.25 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)	{2-[2-(5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)アミノ]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペラジン-4-イル)-アミン

10

20

30

40

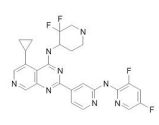
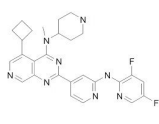
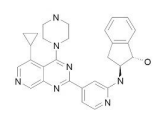
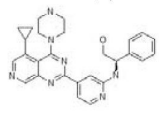
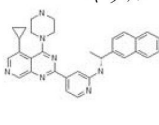
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2152		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 454.23 (M+H)	(dms _o -d ₆) 11.71 (d, J = 1.3 Hz, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.23 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.02 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.11 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 3.84 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 2.76 (m, 1H), 2.68 (m, 1H), 2.15 (m, 2H), 1.77 (m, 2H), 1.67 (m, 1H), 1.51 (m, 2H), 1.36 (m, 2H), 1.28-1.13 (m, 3H), 1.06-0.80 (m, 2H)	5-シクロプロピル-2-(2-シクロヘキシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2153		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 94%, RT: 分, MI: 468.28	(dms _o -d ₆) 11.72 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.84 (br s, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.22 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 7.1 (d, J = 1.8 Hz, 1H), 6.28 (br s, exch. protons), 4.11 (m, 1H), 3.76 (m, 4H), 3.17 (m, 4H), 2.75 (m, 1H), 2.42 (m, 2H), 2.15 (m, 2H), 2.58-1.95 (m, 3H), 1.77 (m, 4H), 1.50 (m, 2H), 1.35 (m, 2H), 1.24 (m, 1H)	5-シクロブチル-2-(2-シクロヘキシル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2154		[B4]	LCMS: Purity: 94%, RT: 分, MI: 593.17 (M+H)	(dms _o -d ₆) 9.10 (s, 1H), 9.05 (br s, 1H), 9.02 (br s, 1H), 8.92 (br s, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.49 (dd, J = 8.3, 2.3 Hz, 1H), 8.36 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.10 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.06 (s, 1H), 7.77 (dd, J = 5.3, 1.3 Hz, 1H), 3.88 (br s, 4H), 3.37 (br s, 4H), 2.71 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.12 (m, 2H)	[3-クロロ-1-(5-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-1H-ピラゾール-4-イル]-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
2155		[D4], [D3]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 490 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 13.14 (s, 1H), 9.73 (br m, 1H), 9.35 (br m, 1H), 9.26 (s, 1H), 8.64 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 8.56 (s, 1H), 8.34 (d, 1H, J = 4.9 Hz), 7.97 (m, 2H), 5.50 (m, 1H), 4.02 (m, 1H), 3.82-3.90 (br m, 1H), 3.45 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.54 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 1.21 (m, 3H), 1.05 (m, 1H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-[3,3-ジフルオロ-ピペラジン-4-イル]-アミン

10

20

30

【 1 6 7 5 】

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2156		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 511 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.06 (br s, 1H), 9.84 (br m, 1H), 9.37 (br m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.28 (m, 1H), 8.06 (m, 3H), 5.50 (m, 1H), 4.01 (m, 1H), 3.76-3.87 (br m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.35 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.20 (m, 3H), 1.03 (m, 1H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジフルオロ-ピペリジン-4-イル)-アミン
2157		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.17 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.81 (br m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.35 (m, 1H), 8.29 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.05 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.51 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 2.22-2.37 (br m, 4H), 1.84-2.11 (br m, 5H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2158		[B4]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 480.26 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.08 (s, 1H), 8.97 (br s, 2H), 8.22 (s, 1H), 8.15 (d, J=6.5 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.71 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.40-7.27 (m, 4H), 5.10 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.40-4.30 (m, 1H), 3.93 (br s, 4H), 3.44 (dd, J=15.6, 7.7 Hz, 1H), 3.32 (br s, 4H), 2.82 (dd, J=15.1, 8.1 Hz, 1H), 2.70-2.63 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	trans-2-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-インダン-1-オール
2159	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 468.1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.10-8.90 (m, 3H), 8.21 (d, J=2.7 Hz, 1H), 8.15-7.95 (m, 2H), 7.67 (d, J=5.2 Hz, 1H), 7.47-7.27 (m, 5H), 5.04 (s, 1H), 4.10-3.65 (m, 6H), 3.32 (br s, 4H), 2.70-2.60 (m, 1H), 1.29-1.22 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).	(R)-2-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-2-フェニルエタノール
2160	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 502.1 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.04 (s, 1H), 8.82 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.07 (d, J=5.7 Hz, 1H), 7.95-7.87 (m, 4H), 7.62 (dd, J=8.6, 1.7 Hz, 1H), 7.58 (br s, 1H), 7.52-7.46 (m, 2H), 5.27-5.22 (m, 1H), 3.83 (br s, 4H), 3.30 (br s, 4H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.63 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-((R)-1-ナフタレン-2-イル-エチル)-アミン

10

20

30

40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2161	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: >90%, RT: 分, MI: 484.1 (M+H)	(dms _o -d ₆) 9.13 (s, 1H), 9.03 (br signal, 2H), 8.81 (s, 1H), 8.08 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.62 (d, J = 6.0 Hz, 1H), 7.47 (m, 1H), 7.32 (m, 1H), 7.28-7.13 (m, 2H), 5.33 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.80 (m, 4H), 3.30 (m, 4H), 2.45 (m, 2H), 2.24-2.00 (m, 3H), 1.92 (m, 1H), 1.55 (d, J = 6.8 Hz, 3H)	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[(R)-1-(2-フルオロフェニル)-エチル]-アミン
2162		[B4]	方法 5: RT: 3.11 分, MI: 508 [M+H]	¹ H NMR (500MH, d ₆ -DMSO) 9.68 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.18 (1H, s), 7.97 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.76 (1H, d), 7.30 (2H, d), 3.92 (4H, s, broad), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[4-トリフルオロメトキシフェニル]-アミン
2163		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 521 (M+H)	¹ H-NMR: 9.80 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.30 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 4.79 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.23-2.37 (br m, 4H), 1.84-2.10 (br m, 5H)	{5-シクロブチル-2-[2-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペラジン-4-イル-アミン
2164	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 90%, RT: 分, MI: 468.24 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.06 (s, 1H), 8.99 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.12-7.95 (m, 2H), 7.67 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.49-7.27 (m, 5H), 5.08-5.00 (m, 1H), 4.10-3.65 (m, 6H), 3.33 (br s, 4H), 2.70-2.61 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.05 (m, 2H).	(S)-2-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イルアミノ]-2-フェニル-エタノール
2165	キラル 	[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 502.24 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.00 (s, 1H), 8.86 (br s, 2H), 8.27-8.22 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.07 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.85 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.66-7.47 (m, 4H), 5.91-5.85 (m, 1H), 3.80 (br s, 4H), 3.24 (br s, 4H), 2.66-2.59 (m, 1H), 1.67 (d, J=6.4 Hz, 3H), 1.27-1.21 (m, 2H), 1.09-1.04 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[(R)-1-ナフタレン-1-イル-エチル]-アミン

10

20

30

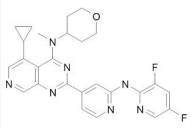
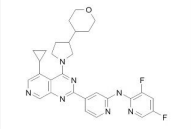
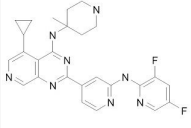
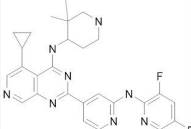
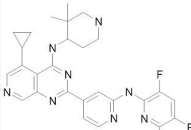
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2166		[B4]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 488.23 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.05 (d, J=2.2 Hz, 1H), 8.89 (br s, 2H), 8.19 (s, 1H), 8.12 (d, J=5.8 Hz, 1H), 7.85 (br s, 1H), 7.64-7.49 (m, 6H), 4.30-4.19 (m, 2H), 3.92 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 2.74-2.64 (m, 1H), 1.28-1.22 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(2,2-ジフルオロ-2-フェニル-エチル)-アミン
2167		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.33 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.17 (s, 1H), 8.08 (m, 2H), 7.99 (m, 1H), 3.30 (s, 3H), 3.16 (m, 2H), 2.80 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.57 (br m, 2H), 1.29 (m, 2H), 1.03 (m, 6H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イルメチル-アミン
2168		[B4]	LCMS: Purity: >95%, RT: 分, MI: 477 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.17 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.06 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.87 (m, 1H), 4.53 (m, 1H), 3.95 (m, 2H), 3.53 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.13 (m, 2H), 1.79 (m, 2H), 1.22 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミン
2169		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 541 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.76 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.71 (m, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 5.2 Hz), 8.29 (m, 2H), 7.95 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.98 (m, 2H), 2.38 (m, 1H), 1.90-2.28 (br m, 4H), 1.14-1.29 (br m, 2H), 0.95 (m, 2H)	{8-クロロ-5-シクロプロピル-2-[2-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2170		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 523 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.02 (br s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.39 (m, 2H), 8.26 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.03 (m, 1H), 7.96 (2H), 4.89 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.90-2.15 (br m, 4H), 1.14-1.29 (br m, 2H), 0.95 (m, 2H)	{8-クロロ-5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2171		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 477 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.16 (s, 1H), 9.05-9.10 (m, 3H), 8.88 (s, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.26 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.10 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 3.94 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.69 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)	{5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

40

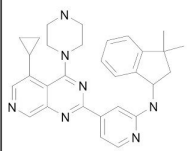
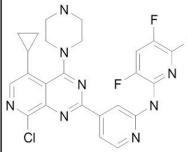
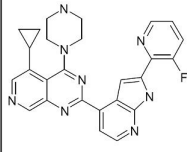
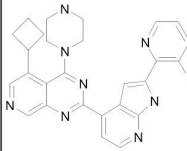
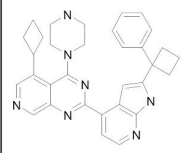
実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2172		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 490 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.48 (br s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.8 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.09 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 4.81 (m, 1H), 3.97 (m, 2H), 3.48 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.40 (m, 1H), 1.75-2.07 (br m, 4H), 1.23 (m, 2H), 0.98 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミン
2173		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 530 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.73 (br s, 1H), 8.94 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 5.9 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.13 (m, 1H), 8.04 (m, 1H), 4.03 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.67 (m, 1H), 3.29 (m, 2H), 2.28 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.53 (m, 4H), 1.16-1.37 (br m, 4H), 1.03 (m, 1H), 0.94 (m, 1H)	(4-{5-シクロプロピル-4-[3-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-ピロリジン-1-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル}-ピリジン-2-イル)-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2174		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 489 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.09 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.59 (m, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (m, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.24 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.05 (m, 1H), 7.95 (m, 1H), 7.69 (s, 1H), 3.24 (m, 2H), 3.17 (m, 2H), 2.74 (m, 2H), 2.64 (m, 1H), 2.06 (m, 2H), 1.75 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.16 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2175		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.15 (br s, 1H), 9.09 (s, 1H), 9.07 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.35 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.05 (m, 2H), 7.67 (d, 1H, J = 8.7 Hz), 4.82 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.06 (m, 1H), 2.60 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.26 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.16 (m, 3H), 1.11 (s, 3H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2176		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 521 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.72 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.58 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.27 (m, 2H), 8.00 (m, 1H), 7.64 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 4.81 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.19 (m, 1H), 3.01 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.14 (m, 1H), 1.95 (m, 1H), 1.25 (m, 1H), 1.19 (s, 3H), 1.14 (m, 3H), 1.09 (s, 3H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン

10

20

30

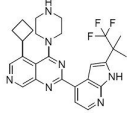
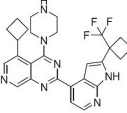
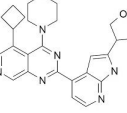
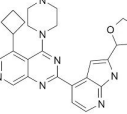
40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2177		[B4]	LCMS: Purity: 92%, RT: 分, MI: 492.26 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.06 (s, 1H), 8.85 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.16 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.61 (br s, 1H), 7.34-7.20 (m, 4H), 5.62-5.55 (m, 1H), 3.88 (br s, 4H), 3.31 (br s, 4H), 2.70-2.63 (m, 1H), 1.85-1.79 (m, 1H), 1.40 (s, 3H), 1.28-1.23 (m, 6H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3,3-ジメチル-インダエン-1-イル)-アミン
2178		[B4]	LCMS: Purity: 99%, RT: 分, MI: 513 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 9.79 (1 H, s), 8.65 - 9.06 (3 H, m), 8.41 - 8.51 (1 H, m), 8.20 - 8.36 (1 H, m), 7.90 - 8.04 (2 H, m), 3.98 (4 H, br. s.), 3.30 (4 H, br. s.), 2.56 - 2.65 (1 H, m), 1.19 - 1.28 (2 H, m), 1.00 - 1.10 (2 H, m)	[4-(8-クロロ-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2179		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 467.21	(dmsO-d ₆) 12.45 (d, J = 1.4 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (m, 3H), 7.93 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 3.98 (br s, 4H), 3.38 (br s, 4H), 2.76 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)	5-シクロプロピル-2-[2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2180		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 96%, RT: 分, MI: 481.22 (M+H)	(dmsO-d ₆) 12.45 (d, J = 1.5 Hz, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.61 (m, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 4.30 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.12 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)	5-シクロプロピル-2-[2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2181		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.27 分, MI: 516 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 11.86 (brs, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.97 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.28 (d, 1H), 8.06 (d, 1H), 7.53-7.40 (m, 2H), 7.38-7.30 (m, 2H), 7.25-7.15 (m, 2H), 4.27 (q, 1H), 3.90-3.56 (m, 5H), 3.40-3.20 (m, 4H), 3.08 (m, 1H), 2.97-2.85 (m, 2H), 2.78-2.67 (m, 2H), 2.27-2.16 (m, 2H), 2.14-2.03 (m, 2H), 1.95-1.87 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-[2-(1-フェニル-シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2182		[D4], [D3]	方法 5: RT: 2.98 分, MI: 496 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12.11 (brs, 1H), 9.25 (s, 1H), 9.07 (brs, 1H), 8.92 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.12 (d, 1H), 7.46 (d, 1H), 4.28 (q, 1H), 3.99-3.70 (m, 4H), 3.45-3.20 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.10 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.69 (s, 6H).	5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(2,2,2-トリフルオロ-1,1-ジメチルエチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2183		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.06分, MI: 508 [M+H]	¹ H NMR (d6-DMSO, 600MHz) 12.20 (brs, 1H), 9.25 (s, 1H), 8.98 (brs, 1H), 8.84 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.43 (d, 1H), 8.14 (d, 1H), 7.49 (d, 1H), 4.29 (q, 1H), 3.98-3.71 (m, 4H), 3.46-3.21 (m, 4H), 2.84-2.59 (m, 4H), 2.50-2.41 (m, 2H), 2.30-2.18 (m, 2H), 2.18-2.00 (m, 3H), 1.93 (m, 1H).	5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(1-トリフルオロメチル-シクロブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2184		[D4], [D3]	方法 5: RT: 5.02分, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.80 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.08 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.3 Hz), 4.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.98 - 3.93 (1H, m), 8.89 - 8.84 (1H, m), 3.80 - 3.77 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.68 - 3.61 (1H, m), 3.92 - 3.50 (4H very broad s), 2.89 (4H, s), 2.71 - 2.65 (1H, m), 2.42 - 2.35 (1H, m), 2.21 - 2.14 (1H, m), 1.28 - 1.24 (2H, m), 1.05 - 1.02 (2H, m).	5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2185		[D4], [D3]	方法 5: RT: 2.51分, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.82 (1H, s), 9.13 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.06 (1H, d, J = 4.9 Hz), 7.33 (1H, d, J = 1.7 Hz), 5.09 (1H, t, J = 6.8 Hz), 4.32 - 4.25 (1H, m), 4.03 - 3.98 (1H, m), 3.87 - 3.82 (1H, m), 3.68 (2H, br s), 3.51 (2H, br s), 2.94 (2H, br s), 2.87 (2H, br s), 2.38 - 2.28 (1H, m), 2.23 - 2.15 (2H, m), 2.12 - 1.96 (5H, m), 1.93 - 1.89 (1H, m).	5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

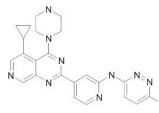
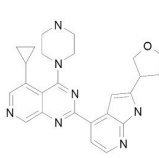
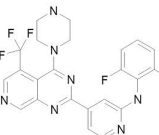
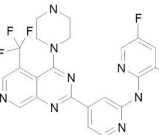
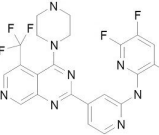
30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2186		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 493 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 9.97 (br s, 1H), 9.21 (m, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.79 (m, 1H), 8.62 (s, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.39 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.28 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.02 (m, 3H), 5.37-5.44 (br m, 1H), 4.85-4.96 (br m, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.40-3.63 (br m, 2H), 3.27 (m, 1H), 2.59 (m, 1H), 2.33 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.21 (m, 2H), 1.13 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3-フルオロ-ピペリジン-4-イル)-アミン
2187		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 519 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.76 (1 H, s), 9.05 (1 H, s), 8.86 (2 H, br. s.), 8.46 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.20 - 8.35 (1 H, m), 7.95 - 8.05 (2 H, m), 3.74 - 4.06 (4 H, m), 3.49 - 3.63 (1 H, m), 3.31 (4 H, br. s.), 2.57 - 2.70 (1 H, m), 1.05 - 1.25 (6 H, m), 0.90 - 1.03 (2 H, m)	[4-(5,8-ジシクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2188		[B4]	LCMS: Purity: 90%, RT: 分, MI: 501 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 9.84 (1 H, br. s.), 8.63 - 9.04 (3 H, m), 8.41 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.25 (1 H, d, J=2.5 Hz), 7.92 - 8.09 (3 H, m), 3.90 (4 H, br. s.), 3.47 - 3.58 (1 H, m), 3.32 (4 H, br. s.), 2.57 - 2.65 (1 H, m), 1.05 - 1.26 (6 H, m), 0.90 - 1.00 (2 H, m)	[4-(5,8-ジシクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2189		[B4]	LCMS: Purity: 90%, RT: 分, MI: 500 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 8.83 (2 H, s), 8.19 (1 H, d, J=5.3 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.88 (1 H, s), 7.73 (1 H, dd, J=5.4, 1.4 Hz), 7.23 - 7.34 (1 H, m), 7.11 - 7.21 (2 H, m), 3.85 - 3.96 (4 H, m), 3.46 - 3.49 (1 H, m), 3.30 (4 H, br. s.), 2.57 - 2.65 (1 H, m), 1.05 - 1.23 (6 H, m), 0.96 (2 H, m)	[4-(5,8-ジシクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル)-(2,6-ジフルオロ-フェニル)-アミン
2190		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 468 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 11.80 (1 H, d, J=1.8 Hz), 8.48 - 9.20 (2 H, m), 8.32 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.12 (1 H, d, J=5.0 Hz), 8.00 (1 H, s), 7.24 (1 H, d, J=2.3 Hz), 3.71 - 4.20 (4 H, m), 3.47 - 3.59 (1 H, m), 3.34 (4 H, br. s.), 2.63 - 2.76 (1 H, m), 1.41 (9 H, s), 1.10 - 1.28 (6 H, m), 0.89 - 1.00 (2 H, m)	2-(2-tert-ブチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5,8-ジシクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

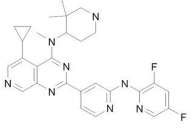
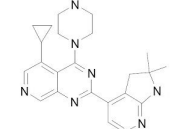
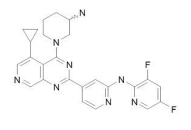
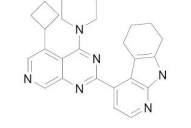
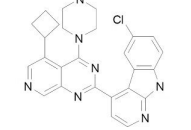
30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	1H-NMR	
2191		[B4]	方法 5: RT: 1.86 分, MI: 444 [M+H]	1H NMR (500MHz, DMSO) 9.08 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.76 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.35 (1H, m), 8.19 (1H, s), 7.93 (1H, dd), 7.63 (1H, dd), 7.43 (2H, dd), 7.17 (2H, m), 3.95 (4H, br s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-6-フルオロ-ピリダジン-3-イル)-アミン
2192		[D4], [D3]	方法 5: RT: 3.08 分, MI: 442 [M+H]	1H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.80 (1H, s), 9.05 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.08 (1H, s), 8.06 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.28 (1H, d, J = 1.3 Hz), 4.13 (1H, t, J = 7.6 Hz), 3.98 - 3.93 (1H, m), 8.89 - 8.84 (1H, m), 3.80 - 3.77 (1H, t, J = 7.7 Hz), 3.68 - 3.61 (1H, m), 3.92 - 3.50 (4H very broad s), 2.89 (4H, s), 2.71 - 2.65 (1H, m), 2.42 - 2.35 (1H, m), 2.21 - 2.14 (1H, m), 1.28 - 1.24 (2H, m), 1.05 - 1.02 (2H, m).	5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(テトラヒドロフラン-3-イル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2193		[B1]	LCMS: Purity: 90%, RT: 分, MI: 488 (M+H)+	TFA Salt 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.55 (br. s, 1 H) 9.05 (br. s, 1 H) 8.79 - 8.87 (m, 2 H) 8.21 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.82 (s, 1 H) 7.69 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H) 7.23 - 7.35 (m, 1 H) 7.10 - 7.22 (m, 2 H) 3.51 - 4.03 (m, 9 H)	(2,6-ジフルオロ-フェニル)-[4-(4-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
2194		[B1]	LCMS: Purity: 90%, RT: 分, MI: 489 (M+H)+	TFA Salt 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.65 - 9.72 (m, 1 H) 9.58 (s, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 8.80 - 8.98 (m, 2 H) 8.76 (br. s., 1 H) 8.38 - 8.47 (m, 1 H) 8.27 (br. s., 1 H) 7.99 (t, J=8.4 Hz, 1 H) 7.87 - 7.94 (m, 1 H) 3.70 - 4.04 (m, 8 H)	(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-[4-(4-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-アミン
2195		[B1]	LCMS: Purity: 90%, RT: 分, MI: 507 (M+H)+	TFA Salt 1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.79 - 9.83 (m, 1 H) 9.56 (s, 1 H) 9.04 - 9.07 (m, 1 H) 8.82 - 8.93 (m, 2 H) 8.78 - 8.81 (m, 1 H) 8.47 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.23 - 8.33 (m, 1 H) 7.96 (dd, J=5.3, 1.5 Hz, 1 H) 3.70 - 4.12 (m, 9 H)	[4-(4-ピペラジン-1-イル-5-トリフルオロメチル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[3,5,6-トリフルオロ-ピリジン-2-イル]-アミン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2196		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 517 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.42 (br s, 1H), 9.14 (br m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.61 (br m, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.30 (br m, 1H), 8.28 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.07 (m, 2H), 5.56 (m, 1H), 3.45 (m, 1H), 3.30 (m, 2H), 3.16 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 0.98-1.47 (br m, 10H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2197		[D3]	LCMS: Purity: 90%, RT: 分, MI: 402 (M+H)+	NH protons coalesced with water. ¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.10 (s, 1 H) 8.04 (s, 1 H) 7.95 (d, J=4.5 Hz, 1 H) 7.53 (d, J=5.5 Hz, 1 H) 7.27 (s, 1 H) 4.83 (br. s., 1 H) 3.54 - 3.92 (m, 4 H) 3.48 (s, 2 H) 3.04 (t, J=4.8 Hz, 4 H) 2.73 (tt, J=8.5, 5.2 Hz, 1 H) 1.40 (s, 6 H) 0.98 - 1.05 (m, 2 H) 0.85 - 0.91 (m, 2 H)	5-シクロプロピル-2-(2,2-ジメチル-2,3-ジヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2198		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 475 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.23 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.08 (br m, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.07-4.23 (br m, 2H), 3.22-3.47 (br m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (m, 1H), 1.26 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)	{4-[4-(3-アミノ-ピペリジン-1-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル)-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2199		[D3], [D9]	方法 5: RT: 3.31 分, MI:440 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.59 (brs, 1H), 9.15 (s, 1H), 9.04 (brs, 1H), 8.91 (brs, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.11 (d, 1H), 7.58 (d, 1H), 4.32-4.21 (m, 1H), 3.89-3.63 (m, 4H), 3.39-3.19 (m, 4H), 2.78-2.70 (m, 2H), 2.64-2.52 (m, 2H), 2.28-2.16 (m, 2H), 2.15-2.02 (m, 1H), 1.97-1.87 (m, 1H), 1.85-1.72 (m, 2H), 1.70-1.54 (m, 2H).	4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール
2200		[D3]	LCMS: Purity: 98%, RT: 分, MI: 470 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12.30 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.06 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.90 (br s, 2H), 8.86 (s, 1H), 8.65 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.03 (s, 1H), 7.58 (d, 1H, J = 8.6 Hz), 7.54 (dd, 1H, J = 2.1, 8.6 Hz), 4.30 (pent, 1H, J = 8.6 Hz), 3.86 (m, 4H), 3.2-3.4 (m, 4H), 2.28 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 1.94 (m, 1H)	6-クロロ-4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール

10

20

30

40

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2201		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 410.0 (MH) ⁺	(dmsO-d6) 12.40 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.52-7.35 (m, 3H), 3.98 (br s, 4H), 3.38 (br s, 4H), 2.76 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)	5-シクロプロピル -2-[2-(2-フルオロ-フェニ ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-4-イル]-4-ピペラジ ン-1-イル-ピリド[3,4-d] ピリミジン
2202		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 466.22 (M+H)	(dmsO-d6) 12.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.94 (br s, 2H), 8.47 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.85 (dd, J = 7.7, 1.7 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 3.96 (br s, 4H), 3.37 (br s, 4H), 2.76 (m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)	2-[2-(2-クロロ-フェニ ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-4-イル]-5-シクロブ ロピル-4-ピペラジン-1-イ ル-ピリド[3,4-d]ピリミジ ン
2203		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 482.18 (M+H)	(dmsO-d6) 12.40 (s, 1H), 9.22 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.89 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.10 (m, 1H), 7.96 (m, 1H), 7.52-7.36 (m, 3H), 4.30 (m, 1H), 3.87 (m, 4H), 3.35 (m, 4H), 2.48 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)	5-シクロブチル-2-[2-(2- フルオロ-フェニル)-1H-ピ ロロ[2,3-b]ピリジン-4-イ ル]-4-ピペラジン-1-イル- ピリド[3,4-d]ピリミジン
2204		[D4], [D3]	LCMS: Purity: 97%, RT: 分, MI: 480.22 (M+H)	(dmsO-d6) 12.32 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.92 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.6, 1.8 Hz, 1H), 7.67 (dd, J = 7.9, 1.6 Hz, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 4.30 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.34 (m, 4H), 2.47 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.11 (m, 1H), 1.93 (m, 1H)	2-[2-(2-クロロ-フェニ ル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリ ジン-4-イル]-5-シクロブ チル-4-ピペラジン-1-イル -ピリド[3,4-d]ピリミジン
2205		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 489 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.08 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.70 (br m, 3H), 8.40 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.18 (s, 1H), 8.00 (m, 2H), 4.56 (br m, 1H), 4.18 (br m, 1H), 3.50 (m, 2H), 3.16 (m, 1H), 2.63 (s, 3H), 2.54 (m, 1H), 2.12 (m, 1H), 1.82 (m, 1H), 1.64 (m, 2H), 1.25 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)	{4-[5-シクロプロピル -4-(3-メチルアミノ-ピペ リジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イ ル]-ピリジン-2-イ ル)-(3,5-ジフルオロ-ピ リジン-2-イル)-アミン

10

20

30

実施例	構造	スキーム	分析		名称
			LCMS	¹ H-NMR	
2206		[B4]	LCMS: Purity: 95%, RT: 分, MI: 497 [M+H]	¹ H-NMR: DMSO 10.38 (br s, 1H), 9.66 (s, 1H), 9.09 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.22 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.10 (m, 1H), 7.94 (m, 1H), 7.76 (m, 2H), 6.77 (m, 2H), 2.79 (m, 1H), 2.76 (s, 3H), 1.30 (m, 2H), 1.14 (m, 2H)	N-[5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-N'-メチル-ベンゼン-1,4-ジアミン
2207		[D4], [D3]	方法 5: RT: 2.87 分, MI: 494 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12.17 (brs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.89 (brs, 2H), 8.42 (t, 1H), 8.17 (d, 1H), 8.14 (t, 1H), 7.49 (s, 1H), 4.21-3.56 (m, 6H), 2.82-2.64 (m, 6H), 2.17-1.98 (m, 3H), 1.34-1.20 (m, 2H), 1.14-1.03 (m, 2H).	5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-2-[2-(1-トリフルオロメチル-シクロブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2208		[D3], [D9]	方法 5: RT: 2.88 分, MI: 426 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.53 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.21 (d, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.09-3.61 (m, 4H), 3.35-3.28 (m, 4H), 2.78-2.68 (m, 3H), 2.64-2.58 (m, 2H), 1.85-1.77 (m, 2H), 1.69-1.61 (m, 2H), 1.30-1.23 (m, 2H), 1.12-1.07 (m, 2H).	4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール
2209		[D4], [D3], [D7]	方法 5: RT: 3.45 分, MI: 474 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 8.96 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.57 (1H, d), 3.89-3.46 (4H, m), 2.84 (4H, s), 2.71-2.59 (1H, m), 1.29-1.24 (2H, m), 1.06-1.01 (2H, m).	2-(3-クロロ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2210		[B4]	方法 5: RT: 1.44 分, MI: 446 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.07 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.54 (1H, s), 7.42 (1H, dd), 6.79 (1H, d), 4.24 (1H, m), 3.98 (1H, m), 3.89 (2H, m), 3.78-3.67 (4H, m), 3.42 (2H, m), 3.19 (2H, m), 3.09 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.19 (2H, m), 2.09 (1H, m), 1.90 (3H, m), 1.46 (2H, m).	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(テトラヒドロ-ピラン-4-イル)-アミン
2211		[D3], [D10]	方法 5: RT: 2.71 分, MI: 416 [M+H]	¹ H NMR (300 MHz, DMSO-d6) d 11.20 (s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.94 (bs, 2H), 8.25 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.5 Hz, 1H), 3.86 (bs, 4H), 3.32 (bs, 4H), 2.73-2.64 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.31-1.19 (m, 2H), 1.14 - 1.04 (m, 2H)	4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-3,3-ジメチル-1,3-ジヒドロ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン

【 1 6 8 6 】

一般式 [I - 0 3 4] の 2 - 置換 - アザインドール誘導体の一般的合成 スキーム D 5
 一般式 [I - 0 3 4] の 2 - 置換アザインドール誘導体を、極性非プロトン性溶媒 (D M F など) 中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温でパラジウム触媒 (P d C l ₂ d p p f : C H ₂ C l ₂ など)、シアニド試薬 (Z n (C N) ₂ など)、亜鉛末を用いる、パラジウム触媒クロスカップリング反応において一般式 [I - 0 3 0] の 1 - ベンゼンスルホニル - 4 - プロモ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン誘導体の反応によって調製した。粗生成物をカラムクロマトグラフィによって精製した。次いで、一般式 [I - 0 3 1] の 1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル誘導体を、強塩基 (L D A など) を用いて極性非プロトン性溶媒 (T H F) 中で低い反応温度 (- 7 8 など) で求電子試薬 (ケトン、ジスルフィドなど)

10

20

30

40

50

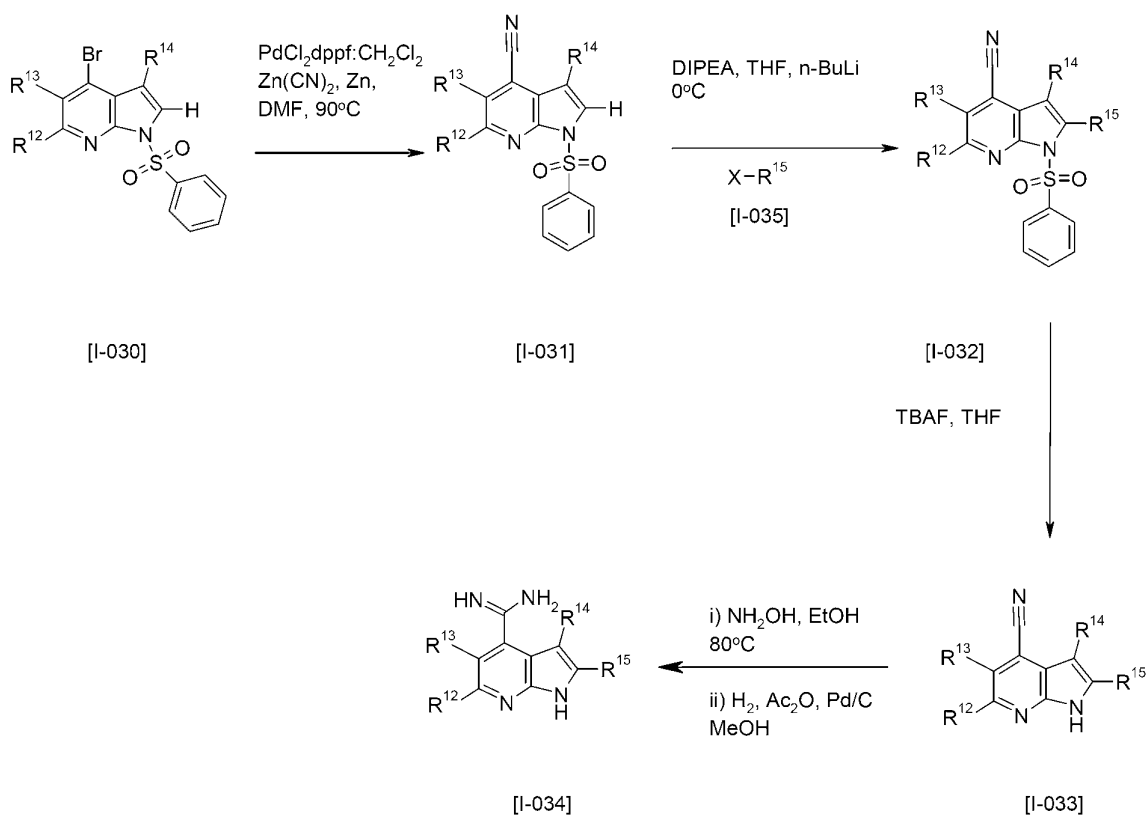
またはハロゲン化剤（一般式 [I - 0 3 5] の N I S または N C S など）と反応させて、一般式 [I - 0 3 2] の 2 - 置換 1 - ベンゼンスルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル誘導体を得、続いて典型的には液 - 液抽出およびカラムクロマトグラフィによる精製によって反応の後処理をした。一般式 [I - 0 3 2] の中間体を極性非プロトン性溶媒（THF など）中でフッ化物試薬（TBAF など）との反応によって脱保護して一般式 [I - 0 3 3] の反応中間体を得た。次いで、一般式 [I - 0 3 3] の反応中間体を、ヒドロキシルアミン（水中の 5 0 % w t / w t ）および極性プロトン性溶媒（EtOH など）を用いて高温で反応させた。次いで、中間体 N - ヒドロキシ - 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン、極性プロトン性溶媒（メタノールなど）中の無水酢酸、水素ガスの雰囲気下のパラジウム触媒（パラジウム活性炭など）を用いる水素化分解反応にかけて一般式 [I - 0 3 4] の 2 - 置換 1 H - ピラゾロ [3 , 4 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン誘導体を得た。

10

【 1 6 8 7 】

スキーム D 5

【 化 1 7 7 】



20

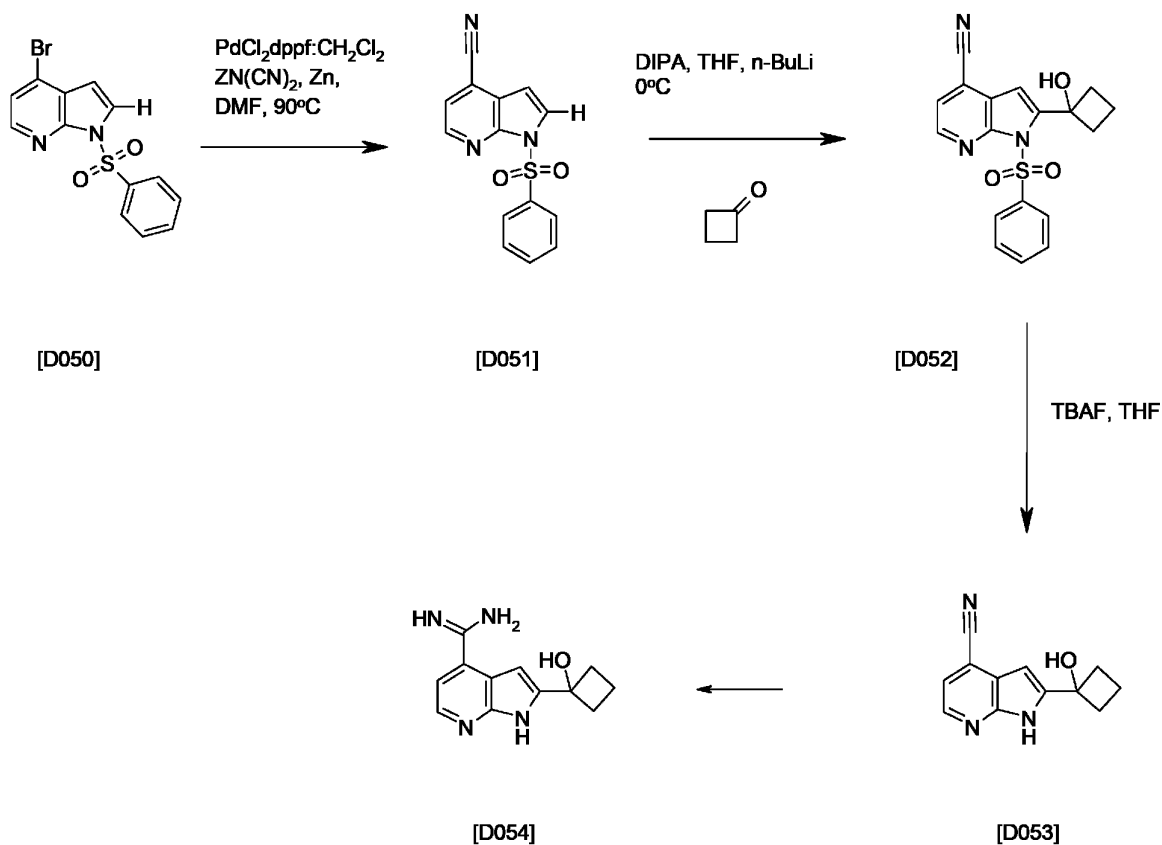
30

【 1 6 8 8 】

2 - (1 - ヒドロキシ - シクロブチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 5 4] の合成

40

【化178】



10

20

【1689】

1-(ベンゼンスルホニル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル [D051]

DMF (90 mL) 中の 1-(ベンゼンスルホニル)-4-ブromo-ピロロ[2,3-b]ピリジン [D050] (15.24 g, 45.2 mmol)、シアン化亜鉛 (7.96 g, 67.8 mmol)、ジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム (II) ジクロロメタン付加物 (1.85 g, 2.26 mmol)、および活性化亜鉛末 (0.59 g, 9.04 mmol) の懸濁液を、6つのマイクロ波バイアル間に均等に分けて調製し、これを密封し 85 に終夜 (熱的に) 加熱した。反応混合物を水を用いて希釈し、得られた沈殿物を濾過し、水で洗浄し、焼結器で乾燥した。次いで沈殿物を CH_2Cl_2 で洗浄し、濾液を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、回転式蒸発によって濃縮した。得られたオレンジ色の残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィによって 5~50% EtOAc を含有するシクロヘキサンを用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ、濃縮して 1-(ベンゼンスルホニル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル [D051] (9.159 g, 72%) をオフホワイト色の固体として得た。LCMS法: 6 RT = 3.62分、MI + 1 = 284.

30

40

【1690】

1-(ベンゼンスルホニル)-2-(1-ヒドロキシシクロプロチル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル [D052]

THF (20 mL) 中のジイソプロピルアミン (0.62 mL, 4.41 mmol) の攪拌した溶液を窒素下に調製し、-78 に冷却した。nBuLi (1.6 M) (2.65 mL, 4.24 mmol) を加え、反応混合物を 0 に温め、10分間この温度で攪拌し、次いで、-78 に冷却し戻した。溶液を、THF (20 mL) 中の 1-(ベンゼンスルホニル)ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル [D051] (1.0 g, 3.53 mmol) の -78 溶液に滴下して加え、45分間 -78 で反応混合物を攪拌した。シクロブタノン (0.4 mL, 5.29 mmol) を THF (5 mL) 中の

50

溶液として滴下して加えた。反応混合物を徐々に（ドライアイス/アセトン浴は取り除かず）2時間にわたって温めた。反応混合物を NH_4Cl （水性）（20 mL）を用いてクエンチし、室温に温め、 EtOAc （3 × 10 mL）を用いて抽出した。合わせた有機抽出物を合わせ、 MgSO_4 で乾燥し、濾過し、回転式蒸発によって濃縮した。粗残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィで5 ~ 40% EtOAc を含有するシクロヘキサンを用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ、濃縮して1 - (ベンゼンスルホニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボニトリル [D052] (0.835 g, 67%) をベージュ色の固体として得た。LCMS法: 6 RT = 3.81分、MI + 1 = 354

【1691】

2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボニトリル [D053]

THF (30 mL) 中の1 - (ベンゼンスルホニル) - 2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボニトリル [D052] (1.92 g, 5.44 mmol) の溶液を調製し、TBAF (THF中の1 M溶液 8.15 mL, 8.15 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜撹拌した。反応混合物を飽和 NH_4Cl （水性）（50 mL）に注ぎ、 EtOAc （3 × 20 mL）を用いて抽出した。有機相を MgSO_4 で乾燥し、濾過し、回転式蒸発によって濃縮した。残留物をシリカゲルのカラムクロマトグラフィで10 ~ 100%の EtOAc を含有するシクロヘキサンを用いて溶離して精製した。好適な画分を合わせ濃縮して2 - (1 - ヒドロキシシクロブチル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボニトリル [D052] (0.799 g, 69%) をベージュ色の固体として得た。LCMS法: 6 RT 3.32分、MI + 1 = 214.

【1692】

2 - (1 - ヒドロキシ - シクロブチル) - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D054]

アミジンをヒドロキシルアミン/水素添加経路（スキームD4）を介して調製した: LCMS: 方法5 RT = 0.67、MI + 1 = 231.

【1693】

一般式 [I - 041] の3 - 置換 - アザインドール誘導体の一般的合成 スキームD6
 一般式 [I - 041] の3 - 置換アザインドール誘導体を、一般式 [I - 036] の2 - (1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - オール誘導体のハロゲン化する試薬（NCSまたはNBSなど）との反応によって極性非プロトン性溶媒（DMFなど）中、一般式 [I - 037] の2 - (3 - ハロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - オール誘導体を得、典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製して調製した。一般式 [I - 038] の2 - (3 - ハロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体を、極性非プロトン性溶媒（DMA、DMF、NMPなど）中、第三級アミンアルキルアミン塩基（ Et_3N 、DIPEAまたはNMMなど）および触媒量のDMA Pを用いる、一般式 [I - 037] の2 - (3 - ハロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - オールの誘導体の2, 4, 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調製した。次いで、極性非プロトン性溶媒（DMA、DMF、NMPなど）中、第三級アミン塩基（ Et_3N 、DIPEAまたはNMMなど）の存在下で周囲温度で中間体を一般式 [I - 017] の第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、一般式 [I - 038] の2 - (3 - ハロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド[3, 4 - d]ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体をカラムクロマトグラフィによって精製した。一般式 [I - 039] の2 - (1 - ベンゼンスルホニル - 3 - ハロ - 1H - ピロロ[2, 3 - b]ピリジン - 4 - イル) - ピリド[3, 4 - d]

10

20

30

40

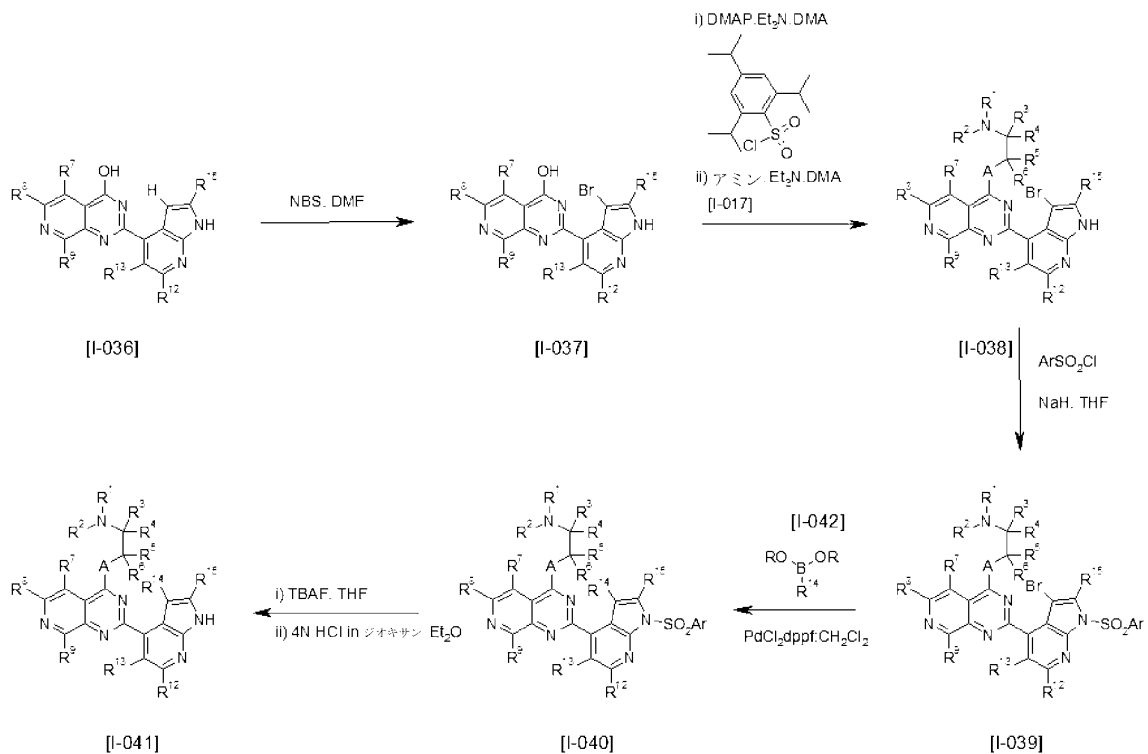
50

]ピリミジン-4-イルアミン誘導体を、強塩基(NaHなど)を用い極性非プロトン性溶媒(THFなど)中、低い反応温度(0 などで)の一般式[I-038]の2-(3-ハロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミン誘導体のベンゼンスルホニルクロリドとの反応によって調製し、続いて典型的には液-液抽出、およびカラムクロマトグラフィによる精製によって反応の後処理をした。一般式[I-039]の2-(1-ベンゼンスルホニル-3-ハロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミン誘導体を、極性溶媒(EtOH、THF、DMAまたはジオキサンなど)中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式[I-042]の適切なボロン酸またはボロン酸エステル、パラジウム触媒(Pd(PPh₃)₄またはPdCl₂dppf:CH₂Cl₂など)、塩基(Et₃N、KOH、Na₂CO₃またはNaOHなど)を利用するスズキ型反応において反応させた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、一般式[I-040]の中間誘導体を、2工程処置でまずフッ化物試薬(極性非プロトン性溶媒(THFなど)中のTBAF)との反応によって脱保護し、次いで強酸(TFA、TCA、メタンカルボン酸、HClまたはH₂SO₄など)を含む酸性条件下に溶媒(DCM、DCE、THF、EtOHまたはMeOHなど)中、N-Boc誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取HPLCによって精製した。

【1694】

スキームD6

【化179】



【1695】

5-シクロプロピル-2-(3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジンの合成

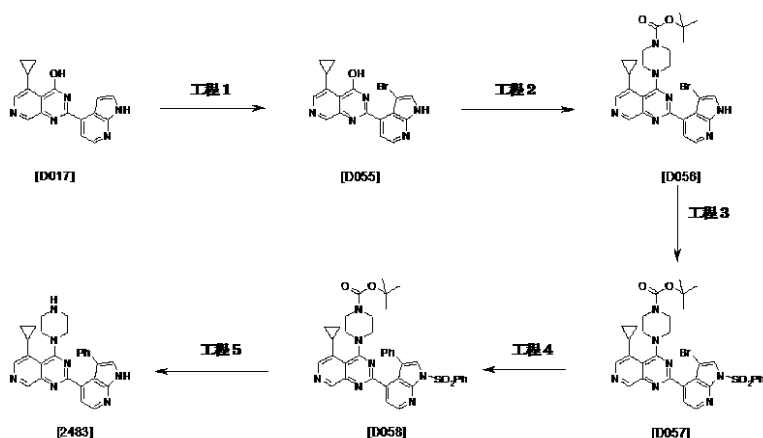
10

20

30

40

【化180】



10

【1696】

工程1：2-(3-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[D055]の合成

5-シクロプロピル-2-(1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オール[D017] (50 mg、0.160 mmol) および1-プロモピロリジン-2,5-ジオン(44.01 mg、0.250 mmol)をDMF(11 mL)中で合わせ、窒素下で室温で混合物を5時間撹拌した。水(15 mL)を混合物に加え、得られた淡褐色の沈殿物を濾過によって収集した。固体を水で洗浄し、40℃で真空下に乾燥して標記化合物(30 mg、48%)を得た。LCMS法：5 RT：4.55分、MI：384(MH)⁺。

20

【1697】

工程2：tert-ブチル4-[2-(3-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート[D056]の合成

DMA(20 mL)中の2-(3-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-3H-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-オン[D055](0.9 g、2.35 mmol)の懸濁液に、DIPEA(1.23 mL、7.06 mmol)、続いて2,4,6-トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリド(0.73 g、2.4 mmol)およびDMAP(14.38 mg、0.120 mmol)を加えた。反応混合物を室温で2時間撹拌し、次いで、ピペラジン-1-カルボン酸tert-ブチルエステル(0.53 g、2.83 mmol)を加え、撹拌を終夜継続した。混合物を水を用いて希釈し、得られた固体を濾過によって収集し、水、次いでジエチルエーテルで洗浄した。固体をクロマトグラフィによってシリカゲルで精製し、シクロヘキサン中の10~100% EtOAcを用いて溶離して暗褐色の固体として標記化合物を得た(200 mg、15%)。LCMS法：5 RT：5.53分、MI：552.35(MH)⁺。

30

¹H NMR (500MHz, d6-DMSO) 12.29 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.16 (1H, s), 7.75 (1H, d), 7.46 (1H, d), 3.93-3.64 (4H, br m), 3.49 (4H, br s), 2.73-2.66 (1H, m), 1.39 (9H, s), 1.31-1.24 (2H, m), 1.07-1.01 (2H, m)。

40

【1698】

工程3：tert-ブチル4-[2-[1-(ベンゼンスルホンイル)-3-プロモ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート[D057]の合成

無水THF(5 mL)中のtert-ブチル4-[2-(3-プロモ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシレート[D056](200 mg、0.360 mmol)の溶液を0℃に冷却し、NaH(鉱油中の60%分散液、0.02 mL、

50

0.400 mmol)を加えた。30分間0 で混合物を攪拌し、その後、ベンゼンスルホニルピロロ[2,3-b]ピリジン(0.05 mL、0.400 mmol)を添加した。室温に混合物を温め5時間攪拌した。反応物を水を用いてクエンチし、酢酸エチル(x3)を用いて抽出した。有機物をブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空内で濃縮した。残留物をシリカゲルのフラッシュクロマトグラフィによって精製して(5%~90%酢酸エチル/シクロヘキサンを用いて溶離)、暗いオレンジ色の固体として標記化合物を得た(128 mg、51%)。LCMS法:5 RT:6.26分、MI:692.53(MH)⁺。【1699】

工程4:tert-ブチル4-[2-[1-(ベンゼンスルホニル)-3-フェニル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート[D058]の合成

tert-ブチル4-[2-[1-(ベンゼンスルホニル)-3-プロモ-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート[D057](120 mg、0.170 mmol)、フェニルボロン酸(31.59 mg、0.260 mmol)、新たに粉碎した三塩基性リン酸カリウム(73.8 mg、0.350 mmol)およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(7.09 mg、0.010 mmol)をバイアル中で合わせ、窒素(x3)を用いてパージした。無水1,4-ジオキサン(0.55 mL)を加え、混合物を90 に終夜加熱した。混合物を酢酸エチルを用いて希釈し、水続いてブラインで洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、真空内で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによってシリカゲルで精製し(0~50%EtOAc/シクロヘキサンを用いて溶離)、黄色の固体として標記化合物を得た。(48 mg、40%)。LCMS法:5 RT:6.32分、MI:688.58(MH)⁺。

【1700】

工程5:5-シクロプロピル-2-(3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン[2483]の合成

THF(1 mL)中のtert-ブチル4-[2-[1-(ベンゼンスルホニル)-3-フェニル-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート[D058](45 mg、0.070 mmol)の溶液にTBAF(THF中の1 M溶液、0.1 mL、0.100 mmol)を滴下して加えた。反応混合物を室温で6時間攪拌した。反応混合物をNH₄Clの飽和水溶液を用いてクエンチし、EtOAcで希釈し、有機相を分離した。水相をEtOAcを用いて抽出した。合わせた有機相を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空内で濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィによってシリカゲルで精製(20%EtOAc/DCM~100%EtOAcを用いて溶離)して、tert-ブチル4-[5-シクロプロピル-2-(3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラートを得た(23 mg、64%)。LCMS法:5 RT:5.64分、MI:548.52(MH)⁺。

【1701】

ジエチルエーテル(2 mL)中のtert-ブチル4-[5-シクロプロピル-2-(3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート(15 mg、0.030 mmol)の溶液にジオキサン(0.14 mL、0.550 mmol)中の4 M HClを加え、室温で4時間混合物を攪拌し、その後真空内で濃縮した。残留物を水に溶解し、酢酸エチル、続いてシクロヘキサンで洗浄した。次いで炭酸ナトリウムの飽和溶液を塩基性になるまで水層に加え、生成物を酢酸エチル(x3)を用いて抽出した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濃縮して薄黄色の固体として標記化合物を得た(11 mg、

10

20

30

40

50

91%)。LCMS法：5 RT：2.97分、MI：448.4(MH)⁺。

¹H NMR (500MHz, d6-DMSO) 12.04 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.00-6.92 (1H, m), 6.84-6.77 (4H, m), 3.19-2.89 (4H, m), 2.71-2.59 (4H, m), 2.45-2.38 (1H, m), 1.32-1.23 (2H, m), 1.05-1.00 (2H, m)。

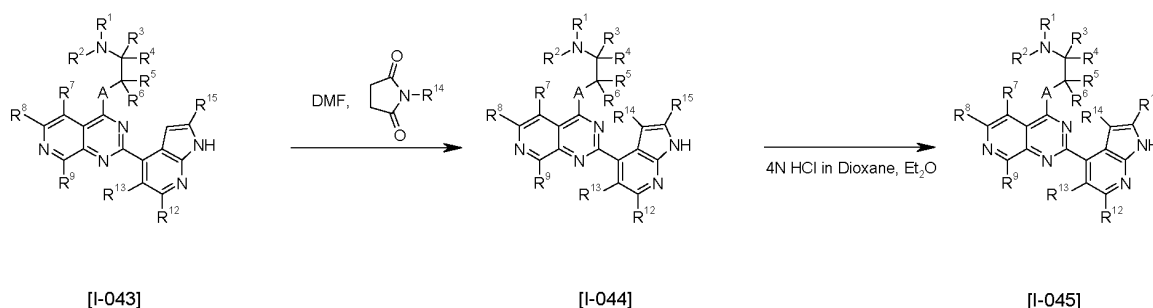
【1702】

一般式 [I - 0 4 5] の 3 - 置換 - アザインドール誘導体の一般的合成 スキーム D 7
 一般式 [I - 0 4 5] の 3 - 置換アザインドール誘導体を極性非プロトン性溶媒 (DM F など) 中、一般式 [I - 0 4 3] の 2 - (1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体のハロゲン化試薬 (N C S または N B S など) との反応によって一般式 [I - 0 4 4] の 2 - (3 - ハロ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体を得、典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製して調製した。強酸 (T F A 、 T C A 、 メタンスルホン酸、 H C l または H ₂ S O ₄ など) を含む酸性条件下に溶媒 (D C M 、 D C E 、 T H F 、 E t O H または M e O H など) 中、一般式 [I - 0 4 4] の中間誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取 H P L C によって精製した。

【1703】

スキーム D 7

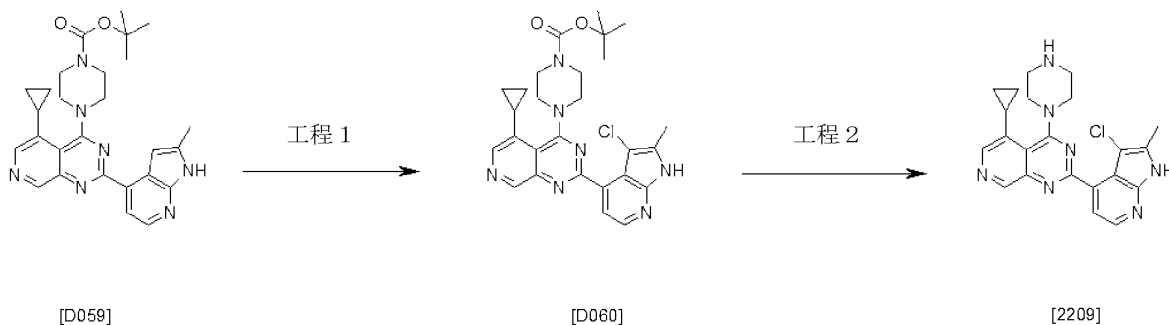
【化181】



【1704】

2 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [2 2 0 9] の合成

【化182】



【1705】

工程 1 : tert - ブチル 4 - [2 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート [D 0 6 0] の合成

10

20

30

40

50

DMF (4.53 mL) 中の tert - ブチル 4 - [5 - シクロプロピル - 2 - (2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート [D 0 5 9 、 スキーム D 4 に従って調製した] (3 1 7 mg 、 0 . 6 5 0 mmol) の溶液に、 1 - クロロピロリジン - 2 , 5 - ジオン (8 7 . 1 7 mg 、 0 . 6 5 0 mmol) を加え、混合物を窒素下で室温で overnight 攪拌した。混合物を酢酸エチルを用いて希釈し、水 (× 4) で洗浄した。有機物を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液を真空内で濃縮した。残留物をクロマトグラフィによってシリカゲルで精製し、 1 0 % ~ 1 0 0 % EtOAc / シクロヘキサンを用いて溶離して tert - ブチル 4 - [2 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレートをオレンジ色の固体として得た (2 0 1 mg 、 5 9 %) 。 LCMS 法 : 5 RT : 5 . 7 5 分、 MI : 5 2 0 . 2 5 (MH) ⁺ .

【 1 7 0 6 】

工程 2 : 2 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [2 2 0 9] の合成

tert - ブチル 4 - [2 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシレート [D 0 6 0] (1 8 8 mg 、 0 . 3 6 0 mmol) およびジオキサン溶液中の 4 M HCl (1 . 8 1 mL 、 7 . 2 3 mmol) を窒素下に合わせ、混合物を室温で 2 時間攪拌した。混合物を真空内で濃縮してオレンジ色の固体を得た。固体をメタノールに溶解し、SCXカラムに通し、メタノール、次いでメタノール溶液中の 7 N アンモニアを用いて溶離した。溶液を真空内で濃縮し、残留物をクロマトグラフィによってシリカゲルで精製し、 0 ~ 1 0 % MeOH / DCM を用いて溶離して黄色の固体を得た。固体をエーテルを用いて研和し、濾過し、真空下に乾燥して 2 - (3 - クロロ - 2 - メチル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンを得た (6 7 mg 、 4 4 %) 。 LCMS 法 : 5 RT : 3 . 0 0 分、 MI : 4 2 0 . 1 4 (MH) ⁺ .

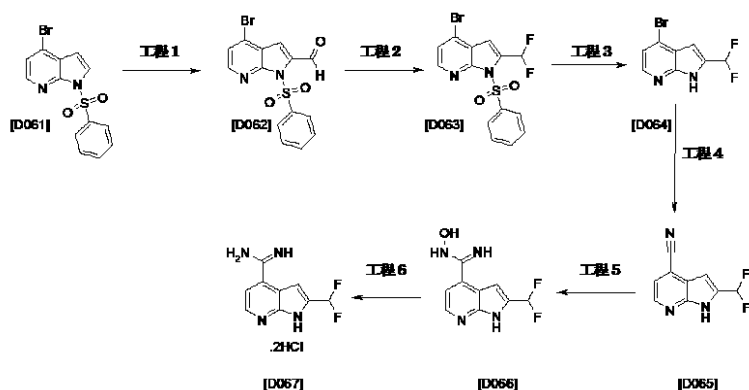
¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12.12 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.29 (1H, d), 8.11 (1H, s), 7.45 (1H, d), 3.88-3.41 (4H, m), 2.90 (4H, s), 2.71-2.64 (1H, m), 2.38 (3H, s), 1.31-1.23 (2H, m), 1.07-1.01 (2H, m) .

【 1 7 0 7 】

2 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン二塩酸塩 [D 0 6 7] の合成 スキーム D 8

スキーム D 8

【 化 1 8 3 】



【 1 7 0 8 】

工程 1 : 1 - (ベンゼンスルホニル) - 4 - プロモ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルバルデヒド [D 0 6 2] の合成

10

20

30

40

50

無水THF (10 mL) 中のN, N - ジイソプロピルアミン (0.36 g、3.56 mmol) の攪拌した溶液を窒素下に調製し、-78 に冷却した。n - BuLi (ヘキサン中の1.6 M) (2.22 mL、3.56 mmol) を加え、反応混合物を-78 2 ~ 3分間、次いで0 で10分間攪拌し次いで、-78 に再冷却した。1 - (ベンゼンスルホニル) - 4 - ブロモ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 6 1] (1.0 g、2.97 mmol) を無水THF (3 mL) 中の溶液として滴下して加え、2時間-78 で反応混合物を攪拌した。N, N - ジメチルホルムアミド (0.92 mL、11.86 mmol) を滴下して加え、さらに2時間-78 で反応混合物を攪拌した。次いで、飽和NH₄Cl (水性) (20 mL) を用いてクエンチした。混合物をEtOAc (10 mL) を用いて希釈し、有機相を分離した。水相をEtOAc (2 × 10 mL) を用いて抽出し、合わせた有機部分をMgSO₄ で乾燥し、濾過し、回転式蒸発によって濃縮した。残留物をカラムクロマトグラフィによってシリカゲルで精製し、50 ~ 100%ジクロロメタンを含有するシクロヘキサンを用いて溶離した。好適な画分を合わせ、濃縮して1 - (ベンゼンスルホニル) - 4 - ブロモ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルバルデヒド (798 mg、74%) を無色の固体として得た。LCMS法: 5 RT = 3.77分、MI + 1 = 365 / 367;

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 10.45 (1H, s), 8.45 (1H, d, J = 5.2 Hz), 8.24 - 8.22 (2H, m), 7.79 - 7.76 (1H, m), 7.75 (1H, d, J = 5.2 Hz), 7.68 - 7.64 (2H, m), 7.45 (1H, s).

【 1 7 0 9 】

工程2: 1 - (ベンゼンスルホニル) - 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 6 3] の合成

CH₂Cl₂ (50 mL) 中の1 - (ベンゼンスルホニル) - 4 - ブロモ - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 2 - カルバルデヒド [D 0 6 2] (3.82 g、10.47 mmol) の溶液を調製し、deoxyfluor (登録商標) (13.62 mL、31.41 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を、飽和NaHCO₃ (水性) に注意深く注ぎ、有機相を分離し、1M HClで洗浄した。有機相を相分離器に通して乾燥し、回転式蒸発によって濃縮した。粗残留物は第2のバッチの粗残留物 (0.5 g 規模で同一の処置に従って調製した) と合わせクロマトグラフィによってシリカで精製し、10 ~ 50%のEtOAcを含有するシクロヘキサンを用いて溶離した。好適な画分を合わせ、濃縮してオフホワイト色の固体として1 - (ベンゼンスルホニル) - 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (2.625 g、65%) を得た。LCMS法: 5 RT = 4.63分、MI + 1 = 387 / 389

【 1 7 1 0 】

工程3: 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 6 4] の合成

THF (50 mL) 中の1 - (ベンゼンスルホニル) - 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 6 3] (2.59 g、6.7 mmol) の溶液を調製し、TBAF (THF中の1M溶液10.05 mL、10.05 mmol) を滴下して加えた。反応混合物を室温で終夜攪拌した。反応混合物を回転式蒸発によって濃縮し、残留物をクロマトグラフィによってシリカで精製し、10 ~ 70% EtOAcを含有するシクロヘキサンを用いて溶離した。好適な画分を合わせ濃縮してオフホワイト色の固体として4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン (1.466 g、89%) を得た。LCMS法: 5. (RT = 5.14分、MI + 1 = 247 / 249)

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 12.82 (1H, s), 8.21 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.44 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.24 (1H, t, J = 54.0 Hz), 6.77 (1H, s).

【 1 7 1 1 】

工程4: 2 - (ジフルオロメチル) - 1H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カル

ボニトリル [D 0 6 5] の合成

D M F (2 0 m L) 中の 4 - ブロモ - 2 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン [D 0 6 4] (1 . 4 6 g , 5 . 9 1 m m o l) 、 シアン化亜鉛 (1 . 0 4 g , 8 . 8 7 m m o l) および、ジクロロ [1 , 1 ' - ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン] パラジウム (I I) ジクロロメタン付加物 (0 . 2 4 g , 0 . 3 0 0 m m o l) の溶液を調製した。活性化亜鉛末 (0 . 0 8 g , 1 . 1 8 m m o l) を加え、マイクロ波バイアルを密封し、85 に終夜加熱した。L C M S は所望の生成物への完全転換を示した。反応混合物を室温に冷却し、水に注ぎ、得られた沈殿物を濾過し、C H ₂ C l₂ および M e O H で洗浄した。濾液を相分離器に通して乾燥し、回転式蒸発によって濃縮した。粗の回収量は少なく (約 6 0 %) 、そのため、沈殿物を 1 時間 E t O A c 、 C H ₂ C l₂ および M e O H の混合物中で攪拌し、次いで濾過し、合わせた濾液を回転式蒸発によって濃縮して 1 . 0 4 g (9 1 %) の粗の量を取り戻した。粗残留物をクロマトグラフィによってシリカで精製し、シクロヘキサン中の 1 0 ~ 1 0 0 % E t O A c を用いて溶解した。好適な画分を合わせカラム処理して、ベージュ色の固体として 2 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル (0 . 7 7 4 g , 6 8 %) を得た。L C M S 法 : 5 . (R T = 3 . 2 1 分 , M I + 1 = 1 9 4)

【 1 7 1 2 】

工程 5 : 2 - (ジフルオロメチル) - N - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 6 6] の合成

エタノール (2 0 m L) 中の 2 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル [D 0 6 5] (0 . 7 7 g , 4 . 0 1 m m o l) の懸濁液をマイクロ波バイアル中で調製した。水中 5 0 % w / w のヒドロキシルアミン (0 . 4 9 m L , 8 . 0 1 m m o l) を加え、バイアルを密封し、3 時間 8 5 に加熱した (熱により) 。反応混合物を回転式蒸発によって濃縮して 2 - (ジフルオロメチル) - N - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン (0 . 9 0 6 g , 9 9 . 9 6 %) を含むと見なされる粗固体残留物を得、これは精製することなく次の工程に使用した。

【 1 7 1 3 】

工程 6 : 2 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン二塩酸塩 [D 0 6 7] の合成

メタノール (2 0 m L) 中の 2 - (ジフルオロメチル) - N - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D 0 6 6] (0 . 9 1 g , 4 . 0 1 m m o l) の懸濁液を調製した。無水酢酸 (0 . 4 5 m L , 4 . 8 1 m m o l) を加え、室温で 1 . 5 時間反応混合物を攪拌した。1 0 % P d / C (5 0 m g) を加え、3 時間水素 (風船) の雰囲気下で反応混合物を攪拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、M e O H で洗浄し、濾液を回転式蒸発によって濃縮した。残留物をジオキサン中 4 M H C l 中で攪拌し、得られた固体を濾過し、真空下に乾燥して 2 - (ジフルオロメチル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミジン二塩酸塩 (1 . 0 2 2 g , 9 0 %) を得た。L C M S 法 : 5 . (R T = 0 . 5 5 分 , M I + 1 = 2 1 1)

【 1 7 1 4 】

一般式 [I - 0 5 1] の 3 - 2 - 二置換 - アザインドール誘導体の一般的合成 スキーム D 9

一般式 [I - 0 5 1] の 3 - 2 - 二置換アザインドール誘導体を極性プロトン性溶媒 (E t O H など) 中での、一般式 [I - 0 4 6] の 2 - フルオロ - イソニコチノニトリル誘導体のヒドラジン水和物との反応によって調製した。次いで、粗反応中間体を極性プロトン性溶媒 (E t O H など) 中で一般式 [I - 0 4 7] のケトン誘導体と反応させ、典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製した。次いで、一般式 [I - 0 4 8] のヒドラゾン中間体を、2 5 0 でマイクロ波加熱しながら高沸点溶媒 (エチレングリコールなど) 中で加熱して典型的には液 - 液抽出、続いてカラムクロマトグラフィによる反応の後処理の後、一般式 [I - 0 4 9] の 3 , 2 -

10

20

30

40

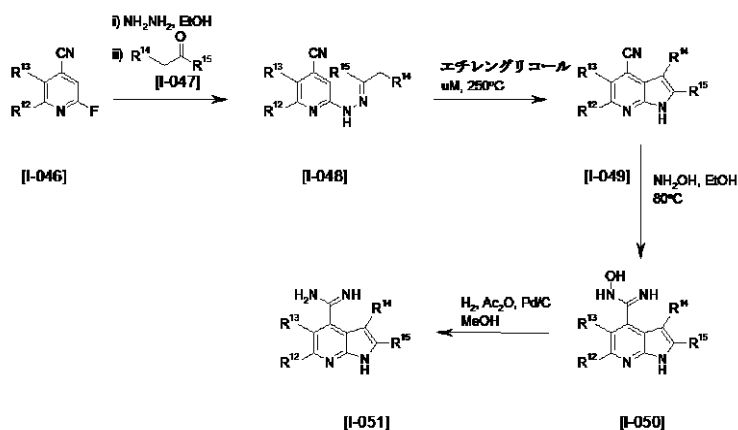
50

二置換 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル誘導体を得た。次いで、一般式 [I - 0 4 9] の中間体 3 , 2 - 二置換 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル誘導体を、ヒドロキシルアミン (水中の 5 0 % w t / w t) および極性プロトン性溶媒 (E t O H など) を用いて高温で反応させた。次いで、一般式 [I - 0 5 0] の中間体 3 , 2 - 二置換 N - ヒドロキシ - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボキサミドを、極性プロトン性溶媒 (メタノールなど) 中の無水酢酸、水素ガスの雰囲気下のパラジウム触媒 (パラジウム活性炭など) を用いる水素化分解反応にかけて一般式 [I - 0 5 1] スキーム D 9 の 3 - 2 - 二置換アザインドール誘導体を得た。

【 1 7 1 5 】

スキーム D 9

【 化 1 8 4 】



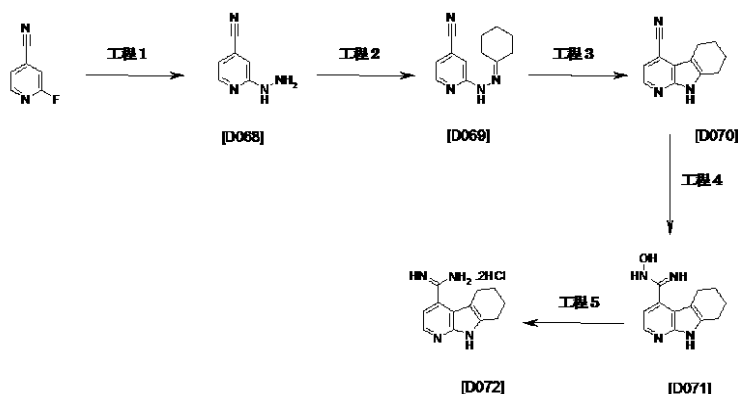
10

20

【 1 7 1 6 】

6 , 7 , 8 , 9 - テトラヒドロ - 5 H - ピリド [2 , 3 - b] インドール - 4 - カルボキサミジン二塩酸塩 [D 0 7 2] の合成 :

【 化 1 8 5 】



30

【 1 7 1 7 】

工程 1 : 2 - ヒドラジノ - イソニコチノニトリル [D 0 6 8] の合成

40

E t O H (2 5 m L) 中での 2 - フルオロ - イソニコチノニトリル (4 . 9 9 g 、 4 0 . 9 0 m m o l) の溶液にヒドラジン水和物 (5 0 % 、 3 m L 、 4 5 m m o l) を加えた。溶液を室温で終夜攪拌し、その間反応物から固体がはみ出した。固体を濾過によって収集し、E t O H で洗浄した。固体の別の収穫を濾液中で収集し E t O H で洗浄した。両方の固体を合わせ、2 - ヒドラジノ - イソニコチノニトリル得た (4 . 5 1 g 、 8 2 %) 。 L C M S 法 : 5 R T : 0 . 5 8 分、M I : 1 3 5 (M H) ⁺ .

¹H NMR (500 mHz, d6-DMSO) 8.13 (d, 1H), 8.05 (brs, 1H), 7.00 (s, 1H), 6.80 (d, 1H), 4.30 (brs, 2H) .

【 1 7 1 8 】

工程 2 : 2 - (N ' - シクロヘキシリデン - ヒドラジノ) - イソニコチノニトリル [D

50

069]の合成

EtOH (50 mL)中の2-ヒドラジノ-イソニコチノニトリル[D068] (2.80 g、20.87 mmol)の溶液にシクロヘキサノン(2.4 mL、22.96 mmol)を加えた。混合物を室温で1時間攪拌した。溶媒を減圧下で除去し粗残留物をカラムクロマトグラフィによって精製した(8:2から1:1のシクロヘキサノン/AcOEtを用いて溶離して)。対応する画分を合わせ、減圧下で濃縮して2-(N'-シクロヘキシリデン-ヒドラジノ)-イソニコチノニトリルを得た(3.0 g、67%)。LCMS法:5 RT:4.59分、MI:215 (MH)⁺。

【1719】

工程3:6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボニトリル[D070]の合成

エチレングリコール(5 mL)中の2-(N'-シクロヘキシリデン-ヒドラジノ)-イソニコチノニトリル[D069] (3.0 g、14.00 mmol)の懸濁液を250で40分間マイクロ波中で加熱した。この高粘度の溶液をAcOEt/H₂Oに溶解し、有機相を単離し、ブラインで洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下で濃縮した。粗残留物をカラムクロマトグラフィによって精製し(8:2から4:6のシクロヘキサノン/AcOEtを用いて溶離して)、対応する画分を合わせ減圧下で濃縮して6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボニトリルをベージュ色の固体として得た(0.49 g、18%)。LCMS法:5 RT:5.19分、MI:198 (MH)⁺。

【1720】

工程4:N-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボキサミジン[D071]の合成

6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボニトリル[D070] (0.49 g、2.48 mmol)、ヒドロキシルアミン(水中の50% wt/wt、0.25 mL)およびEtOH (10 mL)の混合物を終夜60で攪拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、混合物を真空下でトルエン(x2)と共沸させて、N-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボキサミジンを得た(0.57 g、100%)。LCMS法:5 RT:1.32分、MI:231 (MH)⁺。

¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.25 (s, 1H), 9.46 (s, 1H), 8.02 (d, 1H), 6.93 (d, 1H), 5.79 (s, 1H), 2.72-2.66 (m, 4H), 1.83-1.76 (m, 2H), 1.76-1.68 (m, 2H)。

【1721】

工程5:6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボキサミジン二塩酸塩D072]の合成

N-ヒドロキシ-6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボキサミジン[D071] (0.55 g、2.41 mmol)をメタノール中で室温で攪拌し、次いで無水酢酸(0.28 mL、2.90 mmol)を滴下して加えた。混合物を室温で30分間攪拌し、次いで、5%パラジウム木炭(55 mg)を加えた。水素を5分間混合物に通して泡立たせ、次いで、混合物を水素雰囲気下で室温で終夜攪拌し続けた。混合物をセライトに通して濾過し、真空内で濃縮して、薄いベージュ色の固体を得た。1,4-ジオキサン(5 mL)中の4N HClを加え、得られた固体を研和した。溶媒を減圧下で除去し、さらに4N HCl(5 mL)を加えた。固体を研和し、溶媒を減圧下で除去して6,7,8,9-テトラヒドロ-5H-ピリド[2,3-b]インドール-4-カルボキサミジン二塩酸塩を褐色の固体として得た(0.65 g、94%)。LCMS法:5 RT:1.00分、MI:215 (MH)⁺。

¹H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12.18 (s, 1H), 10.90 (brs, 1H), 9.61 (d, 4H), 8.27 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 2.83-2.73 (m, 2H), 2.64-2.54 (m, 2H), 1.89-1.75 (m, 4H)。

【1722】

3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキ

10

20

30

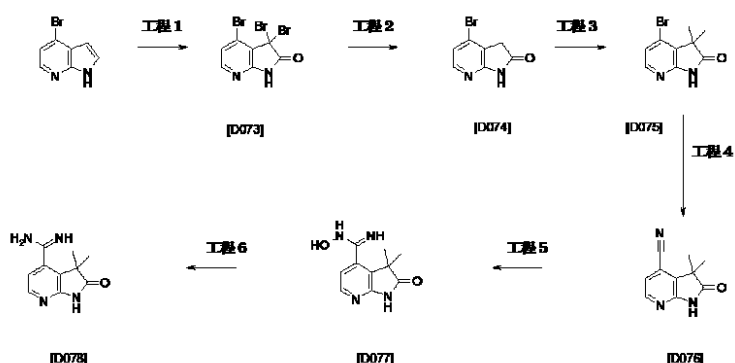
40

50

サミジン二塩酸塩 [D 0 7 8] の合成 スキーム D 1 0

スキーム D 1 0

【化 1 8 6】



10

【 1 7 2 3 】

工程 1 : 3, 3, 4 - トリブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン [D 0 7 3] の調製

tert - ブタノール (1 1 . 4 m L) 中の 4 - ブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン (5 g, 2 5 . 3 8 m m o l) の攪拌した溶液に、2 0 分にわたって分割ピリジニウムトリブロミド (9 0 %、7 . 2 4 g、2 2 . 6 m m o l) を加えた。反応物を室温で 5 6 時間攪拌した。溶媒を真空内で除去し、得られた残留物を酢酸エチル - 水 (1 : 1、1 6 0 m L) へ取った。得られた懸濁液を濾過した。濾過した有機層を水層から分離し、硫酸マグネシウムで乾燥し、真空内で濃縮した。オレンジ色の残留物を酢酸エチルに取り、3 0 時間超音波処理した。不溶性物質を濾過によって収集した。収集した固体を両方とも合わせ、室温で 2 4 時間真空下に乾燥して 3, 3, 4 - トリブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オンを得た (7 . 3 6 g、7 8 . 2 %)

20

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d6-DMSO) 12.25 (bs, 1H), 8.07 (d, 1H), 7.43 (d, 1H).

【 1 7 2 4 】

工程 2 : 4 - ブロモ - 1, 3 - ジヒドロピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン [D 0 7 4] の調製

亜鉛 (3 . 8 8 g、5 9 . 2 8 m m o l) を、酢酸 (3 9 . 5 m L) 中の粗の 3, 3, 4 - トリブロモ - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン [D 0 7 3] (7 . 3 3 g、1 9 . 7 6 m m o l) の溶液に 0 で窒素下に分割して加えた。室温まで反応混合物を温め、室温で 1 . 5 時間攪拌した。溶媒を真空下に除去した。水を用いて稀釈した後、粗混合物を酢酸エチルを用いて抽出した。有機相を分離した。水相をジクロロメタン / イソプロパノール混合物 (4 : 1、2 x 2 0 m L) を用いてさらに抽出し、合わせた有機相を、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、真空下に濃縮した。粗混合物をシリカ上に乾燥装填し、次いで、フラッシュカラムクロマトグラフィによってジクロロメタン中メタノール (0 から 5 %) を使用して精製して 4 - ブロモ - 1, 3 - ジヒドロピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オンを得た (2 . 2 g、5 2 . 2 %) :

30

$^1\text{H NMR}$ (500 MHz, d6-DMSO) 11.21 (s, 1H), 7.91 (d, 1H), 7.14 (d, 1H), 3.53 (s, 2H).

40

【 1 7 2 5 】

工程 3 : 4 - ブロモ - 3, 3 - ジメチル - 1 H - ピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン [D 0 7 5] の調製

2 - メチル - テトラヒドロフラン (4 7 m L) 中の 4 - ブロモ - 1, 3 - ジヒドロピロロ [2, 3 - b] ピリジン - 2 - オン [D 0 7 4] (1 g、4 . 6 9 m m o l) の攪拌した懸濁液に、水素化ナトリウム (0 . 4 7 g、1 1 . 7 4 m m o l) を分割して加えた。その溶液を室温で 2 時間攪拌した。ヨードメタン (0 . 5 8 m L、9 . 3 9 m m o l) を一度に加え、反応物を室温で 1 8 時間攪拌した。水 (2 0 m L) を注意深く加えた。溶媒を真空下に除去した。得られた沈殿物を濾過し、イソプロパノールを用いて迅速にすすぎ

50

、40 で真空下に乾燥して4-プロモ-3,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オンを得た(668 mg、59%):

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) 11.27 (bs, 1H), 7.93 (d, 1H), 7.17 (d, 1H), 1.37 (s, 6H).

【1726】

工程4: 3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル[D076]の調製

4-プロモ-3,3-ジメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-オン[D075](1 g、4.15 mmol)、シアン化亜鉛(0.58 g、4.98 mmol)、亜鉛末(0.05 g、0.83 mmol)、およびジクロロ[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]パラジウム(II)ジクロロメタン付加物(0.17 g、0.21 mmol)を、ジメチルホルムアミド(2.6 mL)中、5 mLマイクロ波バイアル中で合わせ、窒素で洗い、密封し、2時間90 に加熱した。室温に反応混合物を冷却し、次いで酢酸エチルを用いて希釈し、水で洗浄した。その懸濁液を湿潤硬質濾紙(等級114)に通して濾過した。有機相を水(2 x 15 mL)で洗浄し、硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、濾液をシリカ上に乾燥装填し、次いで、シリカのフラッシュカラムクロマトグラフィによって精製しシクロヘキサン中の酢酸エチル(0から30%)を用いて溶離して3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル(0.612 g、78.8%)を白色の固体として得た。

【1727】

¹H NMR (600 MHz, CDCl₃) 10.89 (bs, 1H), 7.97 (d, 1H), 6.81 (d, 1H), 1.27 (s, 6H).

【1728】

工程5: N-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジン[D077]の調製

密封可能なバイアル中で、エタノール(3.0 mL)中の3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル[D076](0.51 g、2.74 mmol)の懸濁液を調製した。水中の50% w/wヒドロキシルアミン(0.42 mL、6.84 mmol)を加えた。懸濁液は鮮黄色になり、次いで、オフホワイト色の懸濁液に戻った。反応物はさらにエタノール(5.0 mL)を用いて希釈し、室温で18時間撹拌した。懸濁液を10分間超音波処理し、次いで、10分間遠心分離機にかけた。上澄みを取り除いた。残りの固体を新鮮なエタノール(3 mL)に取り、10分間超音波処理し、次いで、10分間遠心分離機にかけた。上澄みを取り除き、得られたペーストを36 で真空下に乾燥してN-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジンを得た(0.585 g、97.1%):

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) 11.04 (bs, 1H), 9.77 (s, 1H), 8.08 (d, 1H), 6.97 (d, 1H), 5.89 (s, 2H), 1.36 (s, 6H).

【1729】

工程6: 3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジン二塩酸塩[D078]の調製

メタノール(6.3 mL)中のN-ヒドロキシ-3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジン[D077](0.7 g、3.16 mmol)の懸濁液を調製した。無水酢酸(0.36 mL、3.8 mmol)を加え、反応混合物を室温で2時間撹拌した。追加の無水酢酸(0.36 mL、3.8 mmol)を加え、反応物を室温で1.5時間撹拌した。さらに無水酢酸(0.36 mL、3.8 mmol)を加え、室温で2時間反応物を撹拌した。木炭上10%のパラジウム触媒量を加え、反応混合物を水素の雰囲気下で18時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を真空下に濃縮した。残留物をジエチルエーテル(6 mL)に取り、ジオキサン(2 mL)中の4 M塩酸を用いて処理した。得られた懸濁液を

5分間超音波処理し、次いで遠心分離機にかけた。上澄みを廃棄し、得られた生成物を真空下に乾燥して3,3-ジメチル-2-オキソ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボキサミジン二塩酸塩(0.758g、86.4%)を紫色粉末として得た。

¹H NMR (300 MHz, d6-DMSO) 11.46 (s, 1H), 9.68 (bs, 3H), 8.26 (d, 1H), 7.12 (d, 1H), 1.32 (s, 6H).

【1730】

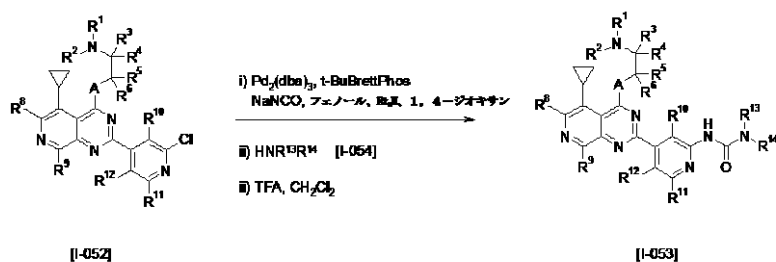
一般式[I-053]の[4-(4-アミノ-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-尿素誘導体の一般的合成スキームD11

一般式[I-053]の[4-(4-アミノ-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-尿素誘導体を、イソシアン酸ナトリウム、パラジウム触媒(Pd₂(dba)₃など)、配位子(t-BuBrettPhosなど)、塩基(Et₃Nなど)を用いるバックウォルド型反応において、極性溶媒(EtOH、THF、DMAまたはジオキサンなど)中、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温でスキームB4で調製した一般式[I-052]の2-(2-クロロ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミン誘導体の一般式[I-054]の適切なアミンとの反応によって調製した。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、強酸(TFA、TCA、メタンスルホン酸、HClまたはH₂SO₄など)を含む酸性条件下に溶媒(DCM、DCE、THF、EtOHまたはMeOHなど)中、N-Boc誘導体を脱保護し、粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取HPLCによって精製した。

【1731】

スキームD11

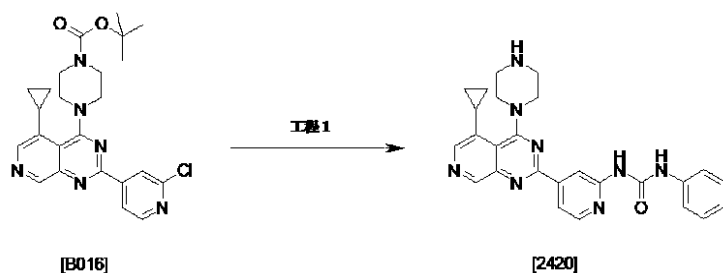
【化186】



【1732】

1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-ピリジル]-3-フェニル-尿素[2420]の合成

【化188】



【1733】

工程1: 1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-ピリジル]-3-フェニル-尿素[2420]の合成

磁気攪拌子を備えねじ蓋セプタムを取り付けたオープン乾燥したマイクロ波バイアルに

10

20

30

40

50

、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム(0)(24.5 mg、0.030 mmol)および *t*-BuBrettPhos(25.93 mg、0.050 mmol)を装入した。バイアルは排気し窒素で埋め戻し、続いて、1,4-ジオキサン(2.5 mL)を注射器によって加えた。得られた紫色のスラリーを3分間120 で加熱し、その時点で得られた混合物の色は暗いオレンジ色~褐色になった。磁気攪拌子を備えねじ蓋セプタムを取り付けた、第2のオープン乾燥したマイクロ波バイアルに、イソシアン酸ナトリウム(69.56 mg、1.07 mmol)、フェノール(0.09 mL、1.07 mmol)、スキームB4]に従って調製した *tert*-ブチル4-[2-(2-クロロ-4-ピリジル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]ピペラジン-1-カルボキシラート[B016](0.25 g、0.540 mmol)を装入し、窒素で埋め戻し、トリエチルアミン(0.02 mL、0.130 mmol)を注射器によって加えた次いで、予備混合した触媒溶液を窒素下でカニューレによってバイアルに移した。ねじ蓋セプタムを連続的な窒素流の下で刺されていないセプタムに置き換え、その溶液を16時間120 に加熱した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、その後、アニリン(0.06 mL、0.640 mmol)および1,4-ジオキサンを連続的な窒素流の下でバイアルに加え、得られた混合物を15時間80 で攪拌した。次いで、反応混合物を室温に冷却し、セライトのパッドに通して濾過した。溶媒を減圧下で除去し、粗生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製し、5~10%ジクロロメタン/メタノールを用いて溶離してN-boc保護した所望の生成物を得、これを室温で1時間50%TFADCM中で攪拌してBoc基を切り離した。化合物をSCX-2カートリッジに通して洗浄し、分取HPLCによって精製して1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-2-ピリジル]-3-フェニル-尿素を得た(15 mg、6%)。LCMS法:6 RT:2.95分、MI:467(MH)⁺。

¹H NMR (500MHz, d6-DMSO) 9.65 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.46 (1H, d), 8.12 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.56 (2H, d), 7.33 (2H, t), 7.04 (1H, t), 3.78 (4H, m), 2.92 (4H, s), 2.63 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.03 (2H, m).

【1734】

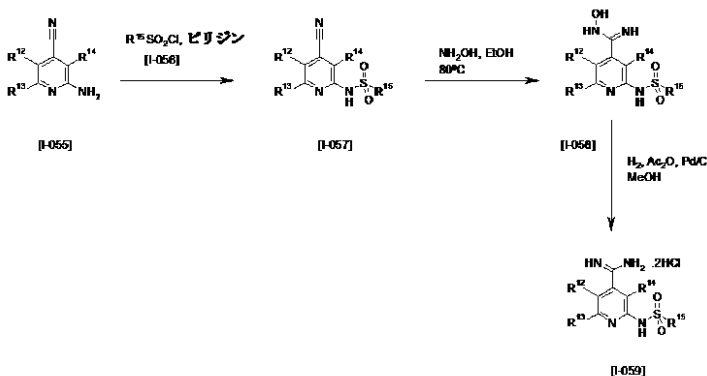
一般式[I-059]の2-アリアルスルホニルアミノ-イソニコチンアミジン誘導体の一般的合成 スキームD12

一般式[I-059]の2-アリアルスルホニルアミノ-イソニコチンアミジン誘導体を、塩基性溶媒(ピリジン)中、高温での、一般式[I-055]の2-アミノ-イソニコチノニトリル誘導体の一般式[I-056]の置換されたベンゼンスルホニルクロリド誘導体との反応によって調製した。次いで、一般式[I-057]の粗反応中間体を、ヒドロキシルアミン(水中50%wt/wt)および極性プロトン性溶媒(EtOHなど)を用いて高温で反応させた。次いで、一般式[I-058]の中間体2-アリアルスルホニルアミノ-イソニコチニミド酸を、極性プロトン性溶媒(メタノールなど)中の無水酢酸、水素ガスの雰囲気下のパラジウム触媒(パラジウム活性炭など)を用いる水素化分解反応にかけて一般式[I-059]の2-アリアルスルホニルアミノ-イソニコチンアミジン誘導体を得た。

【1735】

スキームD12

【化189】

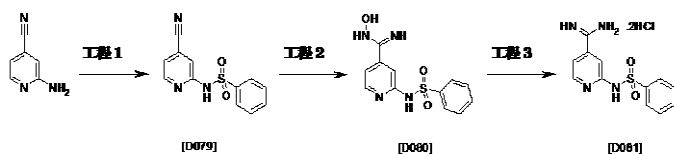


10

【1736】

2 - (ベンゼンスルホンアミド)ピリジン - 4 - カルボキサミジン二塩酸塩 [D081] の合成

【化190】



20

【1737】

工程1: N - (4 - シアノ - 2 - ピリジル) ベンゼンスルホンアミド [D079] の合成

磁気攪拌子、2 - アミノピリジン - 4 - カルボニトリル (2 g、16.79 mmol)、ベンゼンスルホニルクロリド (2.15 mL、16.79 mmol) およびピリジン (20 mL) を装入した丸底フラスコを攪拌し、48時間140 で還流条件下に加熱した。反応完了後、室温に溶液を冷却し、水で洗浄し、酢酸エチルを用いて抽出した。分離した有機層を無水硫酸マグネシウム塩で乾燥し、溶媒を減圧下で除去した。ジクロロメタンを得られた油へ加え、白色の固体沈殿物が形成され、これを、豊富な量のジクロロメタン、メタノールおよびジエチルエーテルで洗浄した。固体を吸引下に乾燥して、ふかふかした白色の固体としてN - (4 - シアノ - 2 - ピリジル) ベンゼンスルホンアミド (2.21 g、51%) を得た。LCMS法: 6 RT: 2.87分、MI: 260 (MH)⁺。

30

【1738】

工程2: 2 - (ベンゼンスルホンアミド) - N - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D080] の合成

エタノール (40 mL) 中のN - (4 - シアノ - 2 - ピリジル) ベンゼンスルホンアミド [D079] (2 g、7.71 mmol) の溶液にヒドロキシルアミン (水中50% w/w、0.94 mL、15.43 mmol) を滴下して加えた。次いで混合物を終夜80 で攪拌した。室温に反応混合物を冷却し、溶液を減圧下で蒸発させて完全乾固して2 - (ベンゼンスルホンアミド) - N - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - カルボキサミジンを得た (2.25 g、100%)。LCMS法: 5 RT: 1.79分、MI: 293 (MH)⁺。

40

【1739】

工程3: 2 - (ベンゼンスルホンアミド)ピリジン - 4 - カルボキサミジン二塩酸塩 [D081] の合成

無水酢酸 (0.47 mL、4.96 mmol) を、メタノール (40 mL) 中の2 - (ベンゼンスルホンアミド) - N - ヒドロキシ - ピリジン - 4 - カルボキサミジン [D080] (1.45 g、4.96 mmol) の攪拌した溶液に加えた。反応混合物を室温で2時間攪拌した。パラジウム (炭素上5%、263.9 mg、2.48 mmol) を混合物

50

に加え、フラスコを排気し水素を用いて充填し戻した。反応混合物を、水素（水素風船）の雰囲気下で室温で18時間攪拌した。混合物をセライトの詰め物で濾過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた粗油をトルエンと数回共沸させた。得られた粗物質を、1,4-ジオキサソラン溶液（10 mL）中の4 M HClに溶解し、溶媒を蒸発乾固させて、2-（ベンゼンスルホンアミド）ピリジン-4-カルボキサミジン二塩酸塩を得た（1.06 g、61%）。その期間（典型的には24時間）にわたるLC-MSによる分析では、化合物のゆっくりした分解を示した。LCMS法：5 RT：1.11分、MI：277（MH）⁺。

【1740】

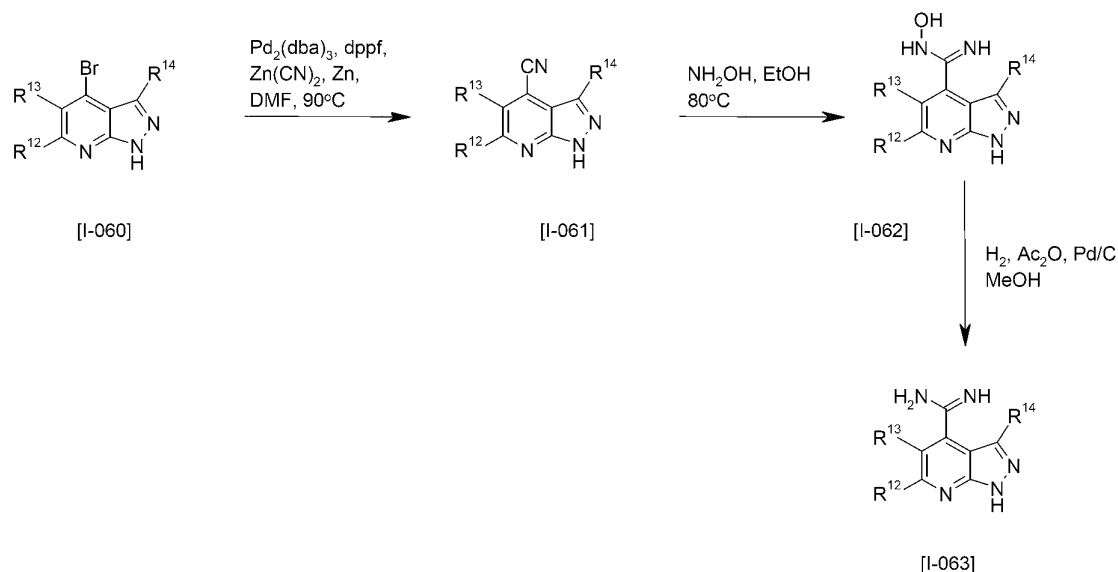
一般式 [I-063] の1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジン誘導体の一般的合成 スキームD13 10

一般式 [I-063] の1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジン誘導体を、極性非プロトン性溶媒（DMF）中で加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温でパラジウム触媒（Pd₂(dba)₃など）、配位子（dppfなど）、シアニド試薬（Zn(CN)₂など）、亜鉛末を用いるパラジウム触媒クロスカップリング反応において、一般式 [I-060] の4-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン誘導体の反応によって調製した。粗生成物を分取クロマトグラフィによって精製した。次いで、一般式 [I-061] の反応中間体を、ヒドロキシルアミン（水中50% w t / w t）、極性プロトン性溶媒（EtOHなど）を用いて高温で反応させた。次いで、一般式 [I-062] の中間体N-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジンを、極性プロトン性溶媒（メタノールなど）中の無水酢酸、水素ガスの雰囲気下のパラジウム触媒（パラジウム活性炭など）を用いる水素化分解反応にかけて一般式 [I-063] の1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジン誘導体を得た。 20

【1741】

スキームD13

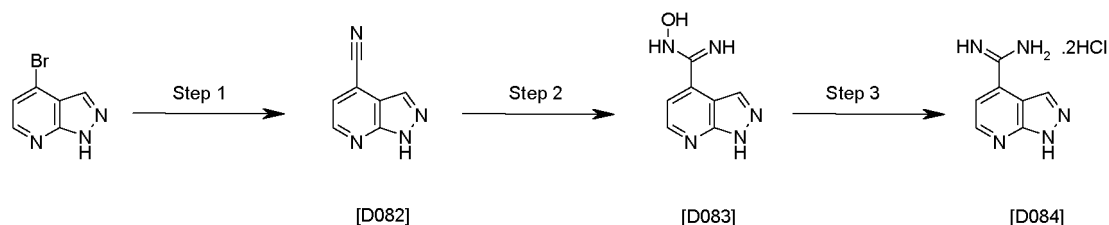
【化191】



【1742】

1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジン二塩酸塩 [D084] の合成 40

【化192】



10

【1743】

工程1：1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボニトリル[D081]の合成

マイクロ波バイアルに、4-ブロモ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン(1g、5.05mmol)、Zn(CN)₂(0.71g、6.06mmol)、Zn粉末(0.07g、1.01mmol)、Pd₂(dba)₃(0.46g、0.510mmol)、dppf(0.28g、0.510mmol)およびDMF(10mL)を装入した。バイアルを密封し90℃で終夜加熱した。混合物を冷却し、セライトパッドを通して濾過し、次いでセライトパッドはAcOEtで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗残留物をDCMに溶解し、ジエチルエーテルを加えた。得られた固体を収集し、さらに精製することなく使用した。濾液をカラムクロマトグラフィによって精製して(0から100%のシクロヘキサン/AcOEtを用いて溶離して)白色の固体として1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボニトリルを得た(0.500g、69%)。LCMS法：5 RT：2.90分、MI：145(MH)⁺。

20

【1744】

工程2：N-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジン[D083]の合成

1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボニトリル[D082](1.64g、11.38mmol)、ヒドロキシルアミン(水中50%wt/wt、1.11mL)およびEtOH(20mL)の混合物を終夜60℃で撹拌した。次いで、溶媒を蒸発させ、混合物を真空下でトルエン(x2)と共沸させてN-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジンを得た(2.00g、99%)。LCMS法：5 RT：0.91分、MI：178(MH)⁺。

30

【1745】

工程3：1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジン二塩酸塩[D084]の合成

N-ヒドロキシ-1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジン[D083](2.0g、11.40mmol)をメタノール(30mL)中で室温で撹拌し、次いで無水酢酸(1.7mL、17.10mmol)を滴下して加えた。混合物を室温で30分間撹拌し、次いで5%パラジウム木炭(0.20mg)を加えた。水素は、針出口を用いて5分間混合物に通して泡立たせ、次いで、混合物を終夜水素雰囲気下で室温で撹拌した。混合物をセライトに通して濾過し、真空内で濃縮して薄いベージュ色の固体を得た。1,4-ジオキサン(5mL)中の4N HClを加え、固体を研和した。溶媒を減圧下で除去し、さらに、1,4-ジオキサン(5mL)中の4N HClを加え、固体を研和し、溶媒を減圧下で除去して褐色の固体として1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-カルボキサミジン二塩酸塩を得た(2.60g、97%)。LCMS法：5 RT：0.52分、MI：162(MH)⁺。

40

【1746】

一般式[I-065]の2-置換-スルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-カルボニトリル誘導体の一般的合成 スキームD14

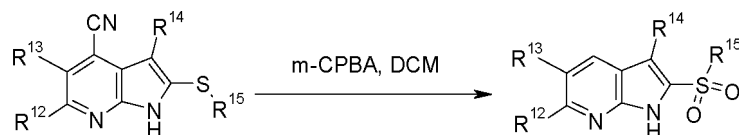
50

一般式 [I - 0 6 5] の 2 - 置換 - スルホニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル誘導体を、ハロゲン化溶媒 (D C M) 中の酸化剤 (m - C P B A) を用いる、スキーム D 5 で調製した一般式 [I - 0 6 4] の 2 - 置換スルファニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル誘導体の反応によって調製した。典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、粗反応混合物をカラムクロマトグラフィによって精製した。

【 1 7 4 7 】

スキーム D 1 4

【 化 1 9 3 】



[I-064]

[I-065]

【 1 7 4 8 】

2 - (ベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル [D 0 8 6] の合成

【 化 1 9 4 】



[D085]

[D086]

【 1 7 4 9 】

CH₂Cl₂ (2 0 m L) 中の 2 - フェニルスルファニル - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル [スキーム D 5 に従って調製した D 0 8 6] (0 . 5 g 、 1 . 9 9 m m o l) の溶液を調製し、0 に冷却した。mCPBA (0 . 4 6 g 、 1 . 9 9 m m o l) を加え、2 時間 0 で反応混合物を撹拌した。mCPBA (0 . 4 6 g 、 1 . 9 9 m m o l) の部分をさらに加え、撹拌をさらに 3 時間継続した。さらに 5 m o l % m C P B A を加え、室温で終夜反応混合物、続いてさらなる 5 m o l % m C P B A を撹拌した。反応混合物を室温で 2 時間撹拌し、次いで濾過し、沈殿物を CH₂Cl₂ で洗浄し、真空下に乾燥した。沈殿物をジエチルエーテル中で研和してオフホワイト色の固体として 2 - (ベンゼンスルホニル) - 1 H - ピロロ [2 , 3 - b] ピリジン - 4 - カルボニトリル (0 . 4 4 5 g 、 7 5 %) を得た。LCMS 法 : 6 . (R T = 3 . 6 7 分、M I + 1 = 2 8 4)

¹H NMR (500 MHz, d₆-DMSO) 13.81 (1H, s), 8.66 (1H, d, J = 4.8 Hz), 8.12 - 8.10 (2H, m), 7.76 - 7.74 (2H, m), 7.69 - 7.66 (2H, m), 7.37 (1H, s).

【 1 7 5 0 】

10

20

30

40

50

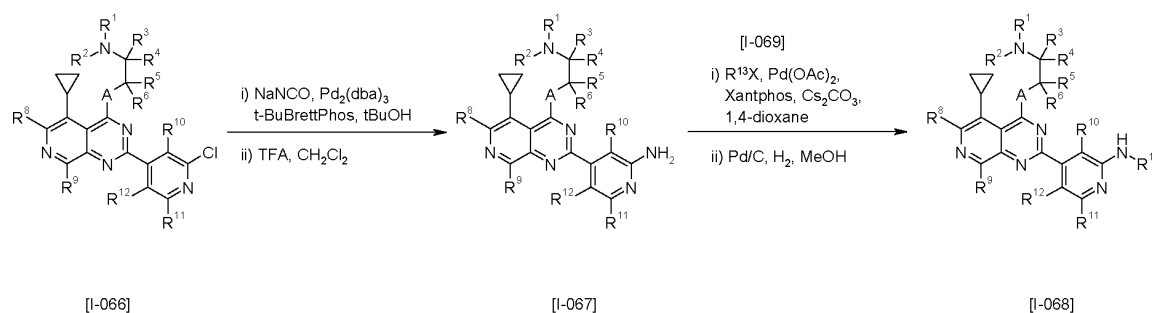
一般式 [I 0 6 8] の 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - アリールアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体の一般的合成 スキーム D 1 5

一般式 [I - 0 6 8] の 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - アリールアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体を、極性プロトン性溶媒 (t - B u O H) 中のイソシアン酸ナトリウム、パラジウム触媒 (P d ₂ (d b a) ₃ など)、配位子 (t - B u B r e t t P h o s など)、塩基 (E t ₃ N など) を用いる、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温でのバックウォルド型反応において、スキーム B 4 で調製した一般式 [I - 0 6 6] の 2 - (2 - クロロ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミン誘導体の反応によって調製した。典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、粗反応混合物をカラムクロマトグラフィによって精製し、溶媒 (D C M など) 中の強酸 (T F A など) を用いて中間体を反応させて一般式 [I - 0 6 7] の中間体を得た。これを、極性溶媒 (1 , 4 - ジオキサンなど) 中のパラジウム触媒 (P d (O A c) ₂ など)、配位子 (X a n t p h o s など)、塩基 (C s ₂ C O ₃ など) を用いるバックウォルド型反応において、加熱またはマイクロ波反応器の使用のいずれかによる高温で一般式 [I - 0 6 9] のハロ芳香族誘導体と反応させた。典型的には液 - 液抽出による反応の後処理の後、粗反応混合物をカラムクロマトグラフィによって精製し、反応生成物を、極性プロトン性溶媒 (メタノール) 中で水素ガスの雰囲気下のパラジウム触媒 (パラジウム活性炭) を用いる水素化分解反応にかけて一般式 [I - 0 6 8] の 5 - シクロプロピル - 2 - (2 - アリールアミノ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 のイルアミン誘導体を得た。

【 1 7 5 1 】

スキーム D 1 5

【 化 1 9 5 】



【 1 7 5 2 】

4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - N - [4 - (オキセタン - 3 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン [2 4 5 4] の合成

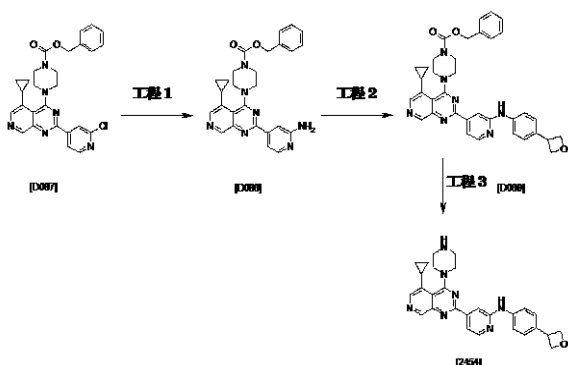
10

20

30

40

【化196】



【1753】

工程1：ベンジル4 - [2 - (2 - アミノ - 4 - ピリジル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート [D 0 8 8] の合成

磁気攪拌子を備え再密封可能なねじ蓋セプタムを取り付けたオープン乾燥したマイクロ波バイアルに、イソシアン酸ナトリウム (0 . 2 6 g 、 3 . 9 9 m m o l) 、ベンジル4 - [2 - (2 - クロロ - 4 - ピリジル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート [スキーム?? に従って調製した D 0 8 7] (1 g 、 2 m m o l) 、 P d ₂ (d b a) ₃ (9 1 . 4 m g 、 0 . 1 0 m m o l) 、および t B u B r e t t - p h o s (9 6 . 7 m g 、 0 . 2 0 m m o l) を装入した。管を排気し、窒素を用いて3回埋め戻し、tert - ブタノール (5 m L) を注射器によって加えた。再密封可能なねじ蓋セプタムを連続的な窒素流の下で刺されていないセプタムと置き換え、その溶液を18時間100 に加熱した。室温に反応混合物を冷却し、次いでセライトのパッドに通して濾過し、過剰EtOAcで洗浄した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィによって精製してBoc保護アミノ誘導体を得、これを、50% TFA / DCM 溶液中で室温で2時間攪拌した。遊離アミンをSCX - 2 イオン交換によって精製して薄黄色の固体としてベンジル4 - [2 - (2 - アミノ - 4 - ピリジル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラートを得た (0 . 8 2 1 g 、 8 5 %) 。 L C M S 法 : 6 R T : 2 . 7 4 分、M I : 4 8 2 (M H) ⁺ .

【1754】

工程2：ベンジル4 - [5 - シクロプロピル - 2 - [2 - [4 - (オキシタン - 3 - イル) アニリノ] - 4 - ピリジル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート [D 0 8 9] の合成

ベンジル4 - [2 - (2 - アミノ - 4 - ピリジル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート [D 0 8 8] (0 . 2 5 g 、 0 . 5 2 0 m m o l) 、 3 - (4 - プロモフェニル) オキシタン (0 . 2 2 g 、 1 . 0 4 m m o l) 、 P d (O A c) ₂ (5 . 8 3 m g 、 0 . 0 3 0 m m o l) 、 X a n t p h o s (3 0 . 0 4 m g 、 0 . 0 5 0 m m o l) および炭酸セシウム (0 . 3 4 g 、 1 . 0 4 m m o l) をすべて、2 . 5 m L バイオタージマイクロ波バイアル中に合わせ、これは窒素を用いて洗い、ねじ蓋セプタムを用いてしっかり蓋をした。1 , 4 - ジオキササン (1 . 2 5 m L) を加え、混合物を18時間95 で攪拌した。反応混合物をジクロロメタンに取り、ブラインで洗浄した。層を分離し、有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた粗の油をクロマトグラフィによって精製し5 ~ 10% ジクロロメタン / メタノールを用いて溶離してベンジル4 - [5 - シクロプロピル - 2 - [2 - [4 - (オキシタン - 3 - イル) アニリノ] - 4 - ピリジル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラートを得た (0 . 2 2 1 g 、 6 9 %) 。 L C M S 法 : 6 R T : 4 . 3 1 分、M I : 6 1 4 (M H) ⁺ .

【1755】

10

20

30

40

50

工程3：4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - N - [4 - (オキシタン - 3 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミン [2 4 5 4] の合成

メタノール (2 0 m L) に溶解したベンジル 4 - [5 - シクロプロピル - 2 - [2 - [4 - (オキシタン - 3 - イル) アニリノ] - 4 - ピリジル] ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] ピペラジン - 1 - カルボキシラート [D 0 8 9] (0 . 2 2 g 、 0 . 3 6 0 m m o l) の溶液を、5 0 、 8 0 パールで2時間 (連続流) H - C u b e 水素化反応器に通した。溶媒を減圧によって除去し、得られた油をクロマトグラフィによって精製して4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - N - [4 - (オキシタン - 3 - イル) フェニル] ピリジン - 2 - アミンを得た (0 . 0 5 1 g 、 2 9 . 7 %) 。 L C M S 法 : 6 R T : 2 . 0 2 分、M I : 4 8 0 (M H) ⁺ .

¹H NMR (500MHz, DMSO) 9.34 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.09 (1H, s), 7.91 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.33 (2H, m), 4.92 (2H, m), 4.61 (2H, m), 4.19 (1H, m), 3.17 (4H, m), 2.86 (4H, s), 2.62 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.03 (2H, m) .

【 1 7 5 6 】

2 - (3 - 置換 - ピリジン - 4 - イル) - 4 , 5 - 置換 - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンの一般的合成 ([I - 0 7 6] 、 [I - 0 7 7] 、 スキーム D 1 6)

置換された 2 - (3 - 置換 - ピリジン - 4 - イル) - 5 - 置換 - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジノン誘導体を極性非プロトン性溶媒 (T H F など) 中、およそ 5 0 の高温での、一般式 [I - 0 6 9] の 3 - ハロ - 4 - シアノピリジンの、好適なアミン求核試薬 (リチウムヘキサメチルジシラミドなど) との反応によって調製した。一般式 [I - 0 7 0] のイソニコチンアミジンを、第三級アミン塩基 (T E A または D I E A など) の存在下で極性非プロトン性溶媒 (D M F または D M A など) 中、周囲温度でアミドカップリング試薬 (H A T U または T B T U など) をの使用して一般式 [I - 0 7 1] の 3 - 置換 - 5 - フルオロ - イソニコチン酸とカップリングさせて一般式 [I - 0 7 2] の置換された N - (イミノ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミド誘導体を得た。一般式 [I - 0 7 3] の置換されたピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オンを、塩基 (C s ₂ C O ₃ など) の存在下で極性非プロトン性溶媒 (D M F または D M A など) 中、高温の 5 0 ~ 1 0 0 での、置換された N - (イミノ - ピリジン - 4 - イル - メチル) - イソニコチンアミドの分子内環化によって調製した。一般式 [I - 0 7 5] の 4 - 置換 - 1 - イル - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジンを、極性非プロトン性溶媒 (D M A 、 D M F 、 N M P など) 中、第三級アルキルアミン塩基 (E t ₃ N 、 D I P E A または N M M など) および触媒量の D M A P を用いる、2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オール誘導体の 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホンクロリドとの反応によって調製した。次いで、一般式 [I - 0 7 4] の中間体 6 , 7 - 置換 - (2 , 4 , 6 - トリイソプロピル - ベンゼンスルホン酸) - 2 - ピリジン - 4 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルエステルを、極性非プロトン性溶媒 (D M A 、 D M F 、 N M P など) 中、第三級アミン塩基 (E t ₃ N 、 D I P E A または N M M など) の存在下、周囲温度で第一級または第二級アミノ誘導体と反応させた。

【 1 7 5 7 】

一般式 [I - 0 7 5] の 2 - (3 - ハロ - ピリジン - 4 - イル) - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イルアミンの中間 N - B o c 誘導体を、適切なアミン、パラジウム触媒 (P d (d b a) ₂ または P d (O A c) ₂ など) 、配位子 (X a n t p h o s など) および塩基 (N a O ^t B u または C s ₂ C O ₃ など) を用いる、極性溶媒 (ジオキサン) 中、高温の 5 0 ~ 1 0 0 でのバックウォルド型カップリングにかけた。典型的には液 - 液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製し、溶媒 (D C M 、 D C E または 1 , 4 -

10

20

30

40

50

ジオキサンなど)中の強酸(TFA、HClなど)を用いる酸性条件下に、またはスルホン酸樹脂(高分子で支持したトルエンスルホン酸など)のキャッチ&リリースによってN-Boc誘導体を脱保護し、一般式[I-076]の粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取HPLCによって精製した。

【1758】

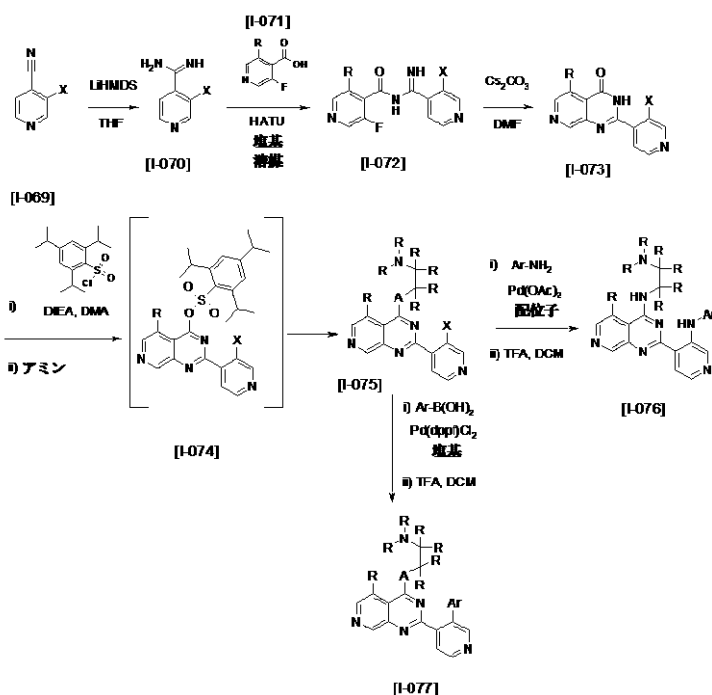
2-(3-ハロ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミンの中間N-Boc誘導体を、適切なボロン酸、パラジウム触媒(Pd(OAc)₂など)、配位子(Dppfなど)、および塩基(Cs₂CO₃またはK₃PO₄など)を用いて極性溶媒(ジオキサン)中、高温の50~100でスズキ型カップリングにかけた。典型的には液-液抽出、または酸性イオン交換キャッチ&リリースによる精製による反応の後処理の後、中間体をカラムクロマトグラフィによって精製し、溶媒(DCM、DCEまたは1,4-ジオキサンなど)中の強酸(TFA、HClなど)を用いる酸性条件下に、またはスルホン酸樹脂(高分子で支持したトルエンスルホン酸など)のキャッチ&リリースによってN-Boc誘導体を脱保護し、一般式[I-077]の粗反応生成物を順相クロマトグラフィまたは逆相分取HPLCによって精製した。

10

【1759】

スキームD16

【化197】



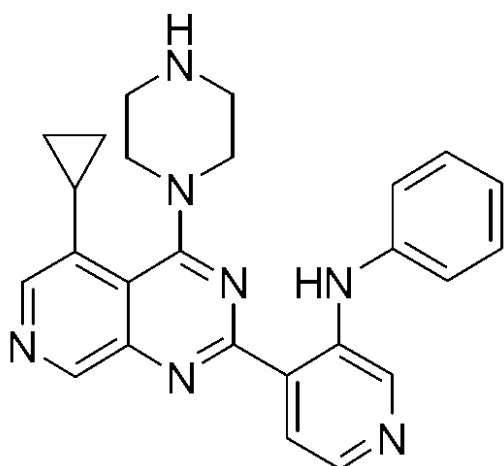
20

30

【1760】

[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-3-イル]-フェニル-アミン[2340]の合成

【化 1 9 8】



10

【 1 7 6 1】

工程 1) 攪拌子、還流凝縮器およびガス入口アダプターを有する 50 mL 丸底フラスコに、テトラヒドロフラン中の 1.0 M リチウムヘキサメチルジシラジド (30.0 mL、30.0 mmol)、および 3-ブロモ-イソニコチノニトリル (2.0 g、11 mmol) を加え、窒素の雰囲気下で攪拌した。混合物は直ちに紺色～緑色に暗色になった。混合物を 50 に温め、3 時間攪拌した。暗緑色の溶液を室温に冷却した。溶媒を蒸発させた。固体をメタノール (100 mL) に溶解し、より大きなフラスコに移し、蒸発させ反復した。回収した固体を高真空下に終夜置いた。3-ブロモ-イソニコチンアミジンを粗の緑色～褐色の固体として単離した (2.5 g)。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, D_2O ,): 8.69 (s, 1H), 8.46 (d, $J=5.0$ Hz, 1H), 7.40 (d, $J=5.0$ Hz, 1H). LC/MS = 199.94, 201.92 (MH)+.

【 1 7 6 2】

工程 2) N, N-ジメチルホルムアミド (30 mL) 中の 3-シクロプロピル-5-フルオロ-イソニコチン酸 (2.2 g、12 mmol)、N, N, N', N'-テトラメチル-0-(7-アザベンゾトリアゾール-1-イル)ウロニウムヘキサフルオロホスファート (5.0 g、13 mmol) および N, N-ジイソプロピルエチルアミン (9.6 mL、55 mmol) の溶液を室温で 1 時間攪拌した。3-ブロモ-イソニコチンアミジン (2.2 g、11 mmol) を加え、混合物を室温で 1 時間攪拌した。DMF を減圧下で蒸発させて高粘度のスラリーを得た。水 (100 mL) を加えた。混合物を酢酸エチル (250 mL) を用いて抽出した。有機層を水 (3 × 100 mL) および飽和水性塩化ナトリウムで洗浄した。有機層を硫酸マグネシウムで乾燥し、濾過し、暗褐色発泡体に蒸発させた。N, N-ジメチルアセトアミド (20 mL) 中の暗色の発泡体および炭酸セシウム (7.2 g、22 mmol) の懸濁液を窒素の雰囲気下に 90 で終夜加熱した。暗褐色の懸濁液を室温に冷却した。混合物を飽和水性塩化アンモニウムを用いて pH 7 に中和した。懸濁液を 30 分間攪拌し、濾過し、水を用いてすすいだ。湿った褐色の固体をエタノール (25 mL) を用いて研和し、濾過し、エタノールを用いてすすぎ、吸引によって乾燥した。2-(3-ブロモ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-3H-ピリド [3, 4-d]ピリミジン-4-オンを黄褐色の固体として単離した (1.57 g、41%)。

30

40

$^1\text{HNMR}$ (400 MHz, $\text{d}_6\text{-DMSO}$,): 12.95 (s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 7.73 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.40-3.32 (m, 1H), 1.13-1.07 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H). LC/MS = 343.06, 345.04 (MH)+.

【 1 7 6 3】

50

工程 3) N, N - ジメチルホルムアミド (5 mL) 中の 2 - (3 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 3 H - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - オン (0 . 5 8 g , 1 . 7 mmol)、4 - ジメチルアミノピリジン (20 . 0 mg , 0 . 1 6 4 mmol) およびトリエチルアミン (0 . 5 0 mL , 3 . 6 mmol) の攪拌した懸濁液に 2 , 4 , 6 - トリイソプロピルベンゼンスルホニルクロリド (0 . 6 1 g , 2 . 0 mmol) を加えた。懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。tert - ブチル 1 - ピペラジンカルボキシレート (0 . 3 8 g , 2 . 0 mmol) を加え、混合物は室温で 1 時間攪拌した。水 (20 mL) を加えた。得られた固体を濾過し、水を用いてすすぎ、吸引によって乾燥した。4 - [2 - (3 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステルを黄褐色の固体として単離した (0 . 7 9 g , 9 0 %)。

10

^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO,): 8.99 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.70 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 3.90-3.45 (m, 8H), 2.66-2.58 (m, 1H), 1.41 (s, 9H), 1.31-1.25 (m, 2H), 1.08-1.03 (m, 2H) . LC/MS = 511.12, 513.10 (MH)+

【 1 7 6 4 】

工程 4) 攪拌子を有する管に、4 - [2 - (3 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 tert - ブチルエステル (100 . 0 mg , 0 . 1 9 5 5 mmol)、アニリン (22 . 0 μ L , 0 . 2 4 1 mmol)、パラジウム酢酸 (5 . 0 mg , 0 . 0 2 2 mmol)、9 , 9 - ジメチル - 4 , 5 - ビス (ジフェニルホスフィノ) キサンテン (14 . 0 mg , 0 . 0 2 4 2 mmol)、炭酸セシウム (100 . 0 mg , 0 . 3 0 6 9 mmol) および 1 , 4 - ジオキサン (1 mL) を装入した。混合物を脱気しアルゴンを用いて逆流置換した。管を密封し、反応混合物を 90 で終夜加熱した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタン (10 mL) を用いて希釈し、ケイソウ土の詰め物を通して濾過し、濾液は蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ (12 g , 0 % 5 % メタノール : ジクロロメタン) によって精製した。所望の画分を合わせ蒸発させた。黄色の樹脂を塩化メチレン (1 mL) に溶解し、トリフルオロ酢酸 (1 mL , 10 mmol) を加えた。混合物を室温で 10 分間攪拌した。揮発分を蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィ (調節剤として 0 . 1 % TFA を含む 5 % 50 % アセトニトリル : 水) によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結し凍結乾燥してオレンジ色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として [4 - (5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 2 - イル) - ピリジン - 3 - イル] - フェニル - アミンを得た (0 . 0 8 1 1 g , 7 7 %)。

20

30

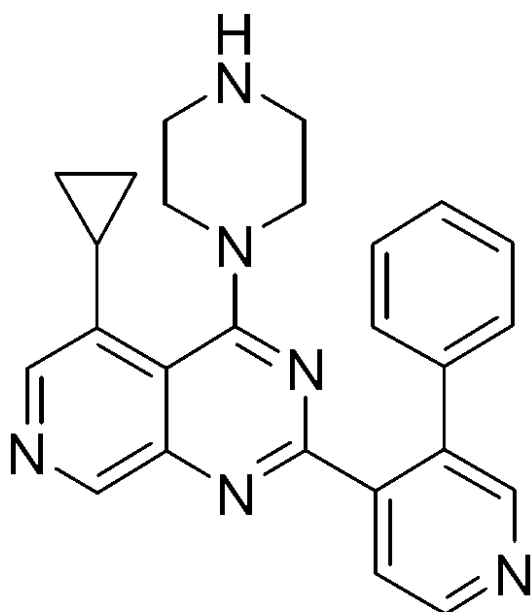
^1H NMR (400 MHz, d_6 -DMSO,): 11.18 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (d, $J=5.4$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, $J=5.5$ Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H) . LC/MS = 424.28 (MH)+

【 1 7 6 5 】

5 - シクロプロピル - 2 - (3 - フェニル - ピリジン - 4 - イル) - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン [2 3 4 1] の合成

40

【化199】



10

20

【1766】

工程1) 攪拌子を有する管に、4-[2-(3-ブromo-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-1-カルボン酸 tert-ブチルエステル(100.0mg、0.1955mmol)、フェニルボロン酸(36.0mg、0.295mmol)、[1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン]ジクロロパラジウム(II)(ジクロロメタンとの錯体)(1:1)(8.0mg、0.0098mmol)、リン酸カリウム(125.0mg、0.5889mmol)および1,4-ジオキサン(2mL)を装入した。混合物を脱気しアルゴンを用いて逆流置換した。管を密封し、反応混合物を90で3時間加熱した。反応物を室温に冷却し、ジクロロメタン(10mL)を用いて希釈し、ケイソウ土の詰め物を通して濾過し、濾液は蒸発させた。残留物をシリカゲルクロマトグラフィ(12g、0% 5%メタノール:ジクロロメタン)によって精製した。所望の画分を合わせ蒸発させた。所望の画分を合わせ、蒸発させて暗色の樹脂を得た。暗色の樹脂を塩化メチレン(1mL)に溶解し、トリフルオロ酢酸(1mL、10mmol)を加えた。混合物を室温で10分間攪拌した。揮発分を蒸発させた。残留物を逆相クロマトグラフィ(調節剤として0.1% TFAを含む5% 50%アセトニトリル:水)によって精製した。所望の画分を合わせ、凍結し凍結乾燥した。5-シクロプロピル-2-(3-フェニル-ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジンを黄色の凍結乾燥樹脂としてトリフルオロ酢酸塩として単離した(0.0691g、67%)。

30

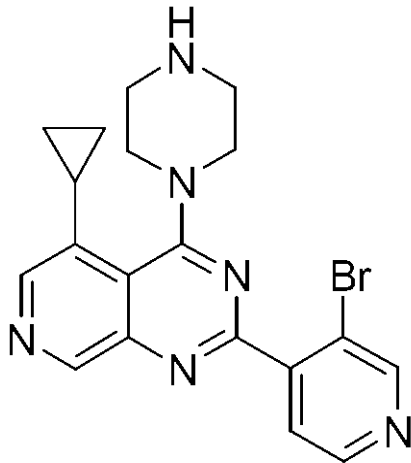
$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO,): 8.99 (s, 1H), 8.82-8.60 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, $J=5.1$ Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 3.33 (br s, 4H), 2.99 (br s, 4H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H). LC/MS = 409.25 (MH)+.

40

【1767】

2-(3-ブromo-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン[2349]の合成

【化 2 0 0】



10

【 1 7 6 8 】

工程 1) 2 - (3 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - 4 - ピペラジン - 1 - イル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン を塩化メチレン (0 . 2 5 m L) 中の 4 - [2 - (3 - ブロモ - ピリジン - 4 - イル) - 5 - シクロプロピル - ピリド [3 , 4 - d] ピリミジン - 4 - イル] - ピペラジン - 1 - カルボン酸 *tert* - ブチルエステル (5 7 . 5 m g 、 0 . 1 1 2 m m o l) およびトリフルオロ酢酸 (0 . 2 5 m L 、 3 . 2 m m o l) から調製した。生成物を薄黄色の凍結乾燥物としてトリフルオロ酢酸塩として単離した (0 . 0 1 8 9 g 、 3 2 %) 。

20

$^1\text{H NMR}$ (400 MHz, d_6 -DMSO,) : 9.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (br s, 2H), 8.73 (d, $J=4.9$ Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, $J=4.8$ Hz, 1H), 4.25-3.70 (m, 4H), 3.30 (br s, 4H), 2.71-2.64 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H) . LC/MS= 411.11, 413.08 (MH) $^+$.

【 1 7 6 9 】

示した特定のスキーム、または類似した処置、出発物質および/もしくは中間体を使用する上に提供した他のスキーム (複数可) のいずれかに従って、以下の化合物を合成した。

30

【 1 7 7 0 】

【表 2 1】

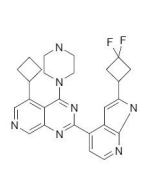
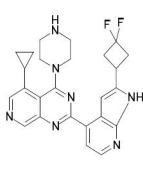
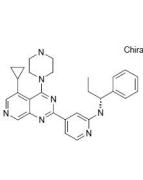
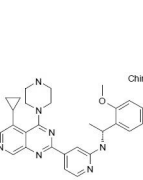
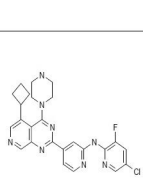
実施例	構造	スキーム	分析	名称
2301		[B4]	540 (M+H) 1H-NMR: DMSO 9.98 (br s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 5.3 Hz), 8.33 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.05 (m, 1H), 7.99 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 4.88 (m, 1H), 3.45 (m, 2H), 3.12 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.37 (m, 1H), 1.90-2.14 (br m, 4H), 1.09-1.30 (br m, 2H), 0.94 (m, 2H)	4-(8-クロロ-2-[2-(5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-ピペラジンジ-トリフルオロアセタート
2302		[B4]	512 (M+H) 1H-NMR: DMSO 9.88 (s, 1H), 9.00 (br m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.89 (br m, 1H), 8.47 (m, 1H), 8.22 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 8.04 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.96 (s, 1H), 3.96 (m, 4H), 3.31 (m, 4H), 2.61 (m, 1H), 1.23 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)	4-(8-クロロ-2-[2-(5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ジ-トリフルオロアセタート
2303		[B4]	453.26 (MH) ⁺ (400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.07 (s, 1H), 8.95 (br s, 2H), 8.62 (d, J=4.4 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.06 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.01 (s, 1H), 7.95 (t, J=8.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.45-7.41 (m, 1H), 5.23-5.17 (m, 1H), 3.90 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.60 (d, J=6.8 Hz, 3H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-((R)-1-ピリジン-2-イル-エチル)-アミン
2304		[D3], [D4]	440.27 (M+H) (dmsO-d6) 11.80 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.98 (br s, 2H), 8.29 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 8.09 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.37 (br s, 4H), 3.27 (m, 1H), 2.76 (m, 1H), 2.14 (m, 2H), 1.86-1.75 (m, 4H), 1.75-1.64 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.09 (m, 2H)	2-(2-シクロペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2305		[D3], [D4]	454.28 (M+H) (dmsO-d6) 11.84 (s, 1H), 9.24 (s, 1H), 9.11 (br s, 1H), 8.96 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.30 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 8.08 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 7.20 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.33 (m, 4H), 3.28 (m, 1H), 2.48 (m, 2H), 2.22 (m, 2H), 2.19-2.05 (m, 3H), 1.98-1.87 (m, 1H), 1.87-1.62 (m, 6H)	5-シクロペンチル-2-(2-シクロペンチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

【 1 7 7 1 】

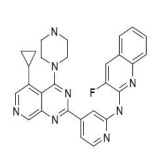
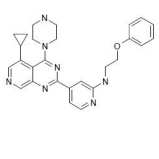
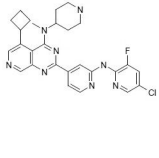
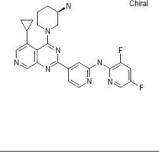
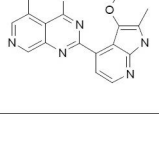
2306		[D3], [D4]	方法 6: RT: 2.78 分, MI: 476.19 [M+H] ¹ H NMR (500MHz, DMSO) 11.96 (1H, brs), 9.26 (1H, s), 9.00 (1H, brs), 8.87 (1H, brs), 8.78 (1H, s), 8.33 (1H, d), 8.10 (1H, d), 7.33 (1H, d), 4.28 (1H, q), 3.97-3.69 (4H, m), 3.65 (1H, m), 3.44-3.23 (4H, m), 3.15-3.00 (2H, m), 3.00-2.86 (2H, m), 2.28-2.16 (2H, m), 2.11 (1H, m), 1.90 (1H, m)	5-シクロブチル-2-[2-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イルピリド [3,4-d]ピリミジン
2307		[D3], [D4]	方法 6: RT: 2.57 分, MI: 462.2 [M+H] ¹ H NMR (500MHz, DMSO) 12.00 (1H, brs), 9.19 (1H, s), 9.21-8.80 (2H, brs), 8.35 (1H, d), 8.33 (1H, d), 8.17 (1H, s), 8.12 (1H, d), 7.35 (1H, d), 4.27-3.56 (5H, m), 3.47-3.28 (4H, m), 3.16-3.01 (2H, m), 3.01-2.86 (2H, m), 2.73 (1H, m), 1.35-1.20 (2H, m), 1.16-1.01 (2H, m)	5-シクロプロピル-2-[2-(3,3-ジフルオロ-シクロブチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イルピリド [3,4-d]ピリミジン
2308		[B4]	466.28 (MH) ⁺ (400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.06 (s, 1H), 8.99 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.08 (d, J=6.0 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 7.64 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.47-7.43 (m, 2H), 7.41-7.36 (m, 2H), 7.30-7.25 (m, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 3.89 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.69-2.61 (m, 1H), 1.97-1.80 (m, 2H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H), 0.95 (t, J=7.3 Hz, 3H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-((R)-1-フェニル-プロピル)-アミン
2309		[B4]	482.27 (MH) ⁺ (400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.05 (s, 1H), 8.92 (br s, 2H), 8.20 (s, 1H), 8.06 (d, J=6.4 Hz, 1H), 7.89 (br s, 1H), 7.61 (s, 1H), 7.35 (dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H), 7.29-7.23 (m, 1H), 7.05 (d, J=8.3 Hz, 1H), 6.93 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.35-5.27 (m, 1H), 4.50-3.50 (m, 7H), 3.31 (br s, 4H), 2.69-2.62 (m, 1H), 1.51 (d, J=6.3 Hz, 3H), 1.28-1.23 (m, 2H), 1.10-1.05 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-((R)-1-(2-メトキシフェニル)-エチル)-アミン
2310		[B4]	491 (M+H) 1H-NMR: DMSO 10.06 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 9.05 (br m, 1H), 8.95 (br m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.4 Hz), 8.26 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.09 (m, 1H), 8.00 (m, 1H), 4.25 (m, 1H), 3.84 (m, 4H), 3.25-3.34 (br m, 4H), 2.43 (m, 2H), 2.07-2.26 (m, 3H), 1.93 (m, 1H)	4-(2-[2-(5-クロロ-3-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-シクロブチル-ピリド [3, 4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン

10

20

30

【 1 7 7 2 】

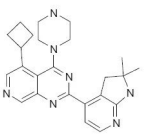
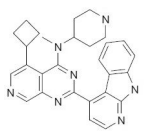
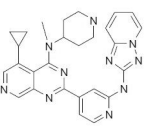
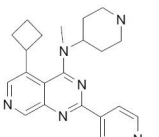
2311		[B4]	493.22 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.22 (br s, 1H), 9.49 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.91 (br s, 2H), 8.59 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.26 (d, J=11.6 Hz, 1H), 8.23 (s, 1H), 8.13 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.99 (d, J=7.7 Hz, 1H), 7.91 (d, J=8.1 Hz, 1H), 7.77-7.73 (m, 1H), 7.53 (t, J=7.6 Hz, 1H), 4.30-3.60 (m, 4H), 3.36 (br s, 4H), 2.76-2.68 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-フルオロ-キノリン-2-イル)-アミン
2312		[B4]	468.24 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.07 (s, 1H), 8.96 (br s, 2H), 8.21 (s, 1H), 8.12 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.67 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.34-7.28 (m, 2H), 7.00-6.93 (m, 3H), 4.22 (t, J=5.2 Hz, 2H), 3.92 (br s, 4H), 3.81 (br s, 2H), 3.32 (br s, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.29-1.23 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フェノキシ-エチル)-アミン
2313		[B4]	520 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.27 (br s, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.85 (br m, 1H), 8.72 (s, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.44 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.41 (m, 1H), 8.27 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 8.12 (m, 1H), 8.02 (m, 1H), 4.85 (m, 1H), 4.16 (m, 1H), 3.54 (m, 1H), 3.41 (m, 1H), 3.15 (m, 2H), 2.98 (s, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.23-2.37 (br m, 4H), 1.85-2.13 (br m, 5H)	4-(2-[2-(5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-アミノ)-ピペラジン
2314		[B4]	475 (M+H)	¹ H-NMF: DMSO 10.26 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.09 (m, 4H), 4.44 (m, 1H), 4.08-4.24 (br m, 1H), 3.27-3.49 (br m, 2H), 3.22 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.26 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)	((R)-1-[5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-3-イル
2315		[D3], [D9]	方法 5: RT: 2.86 分, MI: 430 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 11.46 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.90 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.23 (d, 1H), 7.56 (d, 1H), 4.30-4.23 (m, 1H), 3.86-3.63 (m, 4H), 3.29 (s, 3H), 3.3-3.18 (m, 4H), 2.25 (s, 3H), 2.25-2.06 (m, 4H), 1.95-1.85 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-(3-メトキシ-2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

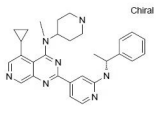
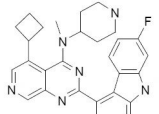
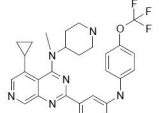
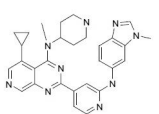
【 1 7 7 3 】

2316		[D3],	416 (M+H) ⁺	1H-NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 7.77 (s, 1H) 6.57 (d, J=5.5 Hz, 1H) 6.13 (d, J=5.8 Hz, 1H) 5.87 (s, 1H) 3.27 (br. s., 1H) 2.91 (quin, J=8.7 Hz, 1H) 2.29 (d, J=2.5 Hz, 2H) 2.09 (d, J=4.8 Hz, 5H) 1.65 (d, J=17.8 Hz, 5H) 1.05 - 1.20 (m, 2H) 0.53 - 0.89 (m, 6H) 0.39 - 0.51 (m, 3H)	5-(シクロプロチル-2-(2,2-ジメチル-3-ジ)-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジンヒドロ-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル
2317		[D3],	464 (M+H) ⁺	1H-NMR: DMSO 12.07 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.74 (m, 2H), 8.62 (m, 1H), 8.58 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.29 (m, 1H), 7.90 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.53 (m, 1H), 7.48 (m, 1H), 7.18 (m, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.46 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.12 (m, 1H), 3.01 (s, 3H), 2.98 (m, 1H), 2.67 (m, 1H), 2.22-2.42 (br m, 4H), 2.09 (m, 2H), 1.92 (m, 3H)	4-([5-(シクロプロチル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-ピベリジン
2318		[B4]	493.27 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ) : 10.75 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.91 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.70-8.63 (m, 1H), 8.45 (d, J=5.6 Hz, 1H), 8.35-8.19 (m, 2H), 7.95 (d, J=5.4 Hz, 1H), 7.74-7.65 (m, 2H), 7.16 (t, J=6.6 Hz, 1H), 4.90-4.82 (m, 1H), 3.48-3.40 (m, 2H), 3.18-3.05 (m, 5H), 2.51-2.43 (m, 1H), 2.09 (br s, 4H), 1.25 (br s, 2H), 0.99 (br s, 2H).	{5-(シクロプロチル-2-[2-(1,2,4)トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-ピベリジン-4-イル-アミン
2319		[D3],	482 (M+H) ⁺	1H-NMR (DMSO-d ₆ , 400 MHz) : 12.15 (s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.60-8.75 (m, 3H), 8.28 (m, 1H), 7.98 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.56 (dd, 1H, J = 4.8, 8.8 Hz), 7.38 (ddd, 1H, J = 2.7, 9.0, 9.0 Hz), 4.81 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.02 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.91 (m, 3H)	5-(シクロプロチル-2-(6-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-N-メチル-N-(4-ピベリジル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

20

【 1 7 7 4 】

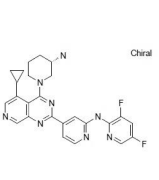
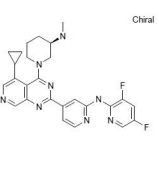
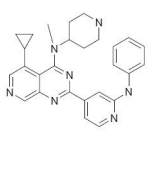
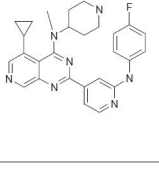
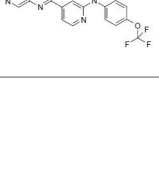
2320		[B4]	480.29 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8.98 (s, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.40-8.29 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.3 Hz, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.67 (d, J=5.3 Hz, 1H), 7.46 (d, J=7.4 Hz, 2H), 7.38 (t, J=7.4 Hz, 2H), 7.28 (t, J=7.4 Hz, 1H), 5.15-5.08 (m, 1H), 4.83-4.73 (m, 1H), 3.44 (br s, 2H), 3.18-3.05 (m, 5H), 2.46-2.37 (m, 1H), 2.03 (br s, 4H), 1.57 (d, J=6.7 Hz, 3H), 1.24 (br s, 2H), 0.98 (br s, 2H).	{5-シクロプロピル-2-[2-((R)-1-フェニル-エチルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2321		[D3],	482 (M+H)	¹ H-NMR (DMSO-d6, 400 MHz): 12.20 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.96 (dd, 1H, J = 5.9, 8.9 Hz), 8.74 (s, 1H), 8.62 (br m, 1H), 8.57 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.26 (br m, 1H), 7.99 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 7.28 (dd, 1H, J = 2.5, 9.6 Hz), 7.08 (ddd, 1H, J = 2.5, 9.5, 9.5 Hz), 4.81 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.16 (m, 1H), 3.05 (m, 1H), 3.00 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.42 (m, 1H), 2.15-2.30 (m, 3H), 2.09 (m, 2H), 1.91 (m, 3H)	[5-シクロプロピル-2-(7-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドル-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2322		[B4]	536.20 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.60 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.76-8.69 (m, 1H), 8.35 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.31 (br s, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.88-7.83 (m, 2H), 7.76 (dd, J=5.4, 1.3 Hz, 1H), 7.30 (d, J=8.5 Hz, 2H), 4.89-4.80 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.25-3.12 (m, 2H), 3.11 (s, 3H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.06 (br s, 4H), 1.24 (br s, 2H), 0.98 (br s, 2H).	{5-シクロプロピル-2-[2-(4-トリフルオロメトキシ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2323		[B4]	506.29 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.89 (s, 1H), 9.36 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.81-8.75 (m, 1H), 8.64 (d, J=1.5 Hz, 1H), 8.42 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.40-8.30 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.82 (dd, J=5.4, 1.3 Hz, 1H), 7.78 (d, J=9.0 Hz, 1H), 7.66 (dd, J=9.1, 1.9 Hz, 1H), 4.89-4.80 (m, 1H), 4.03 (s, 3H), 3.51-3.42 (m, 2H), 3.26-3.14 (m, 2H), 3.12 (s, 3H), 2.49-2.42 (m, 1H), 2.06 (br s, 4H), 1.24 (br s, 2H), 0.99 (br s, 2H).	{5-シクロプロピル-2-[2-(3-メチル-3H-ベンズイミダゾール-5-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン

【 1 7 7 5 】

10

20

30

2324		[B4]	475 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.32 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.73 (s, 1H), 8.43 (d, 1H, J = 5.6 Hz), 8.29 (d, 1H, J = 2.4 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.07 (m, 4H), 4.43 (m, 1H), 4.10-4.23 (br m, 1H), 3.48 (br m, 2H), 3.22 (br m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.84 (m, 1H), 1.61 (m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.05 (m, 2H)	((S)-1-[5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-イル
2325		[B4]	489 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.47 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.80 (br m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.42 (m, 1H), 8.30 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 4.40-4.59 (br m, 1H), 4.02-4.21 (br m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.63 (br m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	((R)-1-[5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-イル)-メチル
2326		[B4]	452.27 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.55 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.79-8.71 (m, 1H), 8.38-8.25 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 7.74 (dd, J=5.5, 1.3 Hz, 1H), 7.70 (d, J=7.6 Hz, 2H), 7.34 (t, J=7.5 Hz, 2H), 6.99 (t, J=7.3 Hz, 1H), 4.88-4.79 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.21-3.09 (m, 5H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.06 (br s, 4H), 1.25 (br s, 2H), 0.98 (br s, 2H).	[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2327		[B4]	470.25 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.57 (br s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.40-8.27 (m, 2H), 8.18 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.76-7.70 (m, 3H), 7.21-7.14 (m, 2H), 4.89-4.79 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.24-3.09 (m, 5H), 2.48-2.40 (m, 1H), 2.05 (br s, 4H), 1.24 (br s, 2H), 0.98 (br s, 2H).	(5-シクロプロピル-2-[2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2328		[B4]	方法 6: RT: 3.33 分, MI: 522 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.67 (1H, s), 9.14 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.35 (1H, d), 7.96 (1H, s), 7.85 (2H, d), 7.76 (1H, dd), 7.31 (2H, d), 4.25 (1H, m), 3.86 (4H, m), 3.35-3.25 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.11 (1H, m), 1.93 (1H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペリジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル-(4-トリフルオロメトキシ-フェニル)-アミン

10

20

【 1 7 7 6 】

30

2329		[D3],	454 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12.18 (1 H, s), 9.23 (1 H, s), 8.71 - 9.02 (3 H, m), 8.53 - 8.69 (2 H, m), 7.95 (1 H, d, J=5.0 Hz), 7.56 (1 H, dd, J=8.8, 4.8 Hz), 7.28 - 7.49 (1 H, m), 4.27 - 4.34 (1 H, m), 3.76 - 3.92 (4 H, m), 3.19 - 3.41 (4 H, m), 2.52 - 2.57 (2 H, m), 2.21 - 2.32 (2 H, m), 2.05 - 2.20 (1 H, m), 1.88 - 2.03 (1 H, m)	4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-6-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール
2330		[D3]	454 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12.23 (1 H, s), 9.28 (1 H, s), 8.73 - 9.02 (4 H, m), 8.57 (1 H, d, J=5.0 Hz), 7.96 (1 H, d, J=5.0 Hz), 7.29 (1 H, dd, J=9.8, 2.5 Hz), 7.07 (1 H, td, J=9.3, 2.5 Hz), 4.31 (1 H, quin, J=8.7 Hz), 3.69 - 3.94 (4 H, m), 3.19 - 3.46 (4 H, m), 2.51 - 2.56 (2 H, m), 2.21 - 2.36 (2 H, m), 2.07 - 2.19 (1 H, m), 1.89 - 2.02 (1 H, m)	4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-7-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール
2331		[B4]	489 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.44 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.80 (br m, 2H), 8.72 (s, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.19 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 4.41-4.59 (br m, 1H), 4.05-4.21 (br m, 1H), 3.52 (m, 2H), 3.18 (m, 1H), 2.64 (s, 3H), 2.57 (m, 1H), 2.13 (m, 1H), 1.83 (m, 1H), 1.65 (br m, 2H), 1.27 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	((S)-1-(5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-3-イル)-メチル
2332		[D3]	454 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12.39 (1 H, s), 9.12 (1 H, s), 8.65 - 8.93 (3 H, m), 8.61 (1 H, d, J=5.0 Hz), 7.22 - 7.62 (3 H, m), 6.78 (1 H, dd, J=10.8, 7.5 Hz), 4.29 - 4.34 (1 H, m), 3.71 - 3.83 (2 H, m), 3.61 - 3.71 (2 H, m), 3.21 - 3.38 (2 H, m), 3.04 - 3.21 (2 H, m), 2.52 - 2.59 (2 H, m), 2.20 - 2.32 (2 H, m), 2.05 - 2.20 (1 H, m), 1.91 - 2.02 (1 H, m)	4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5-フルオロ-9H-ピリド[2,3-b]インドール

10

20

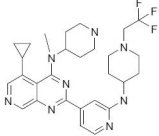
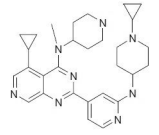
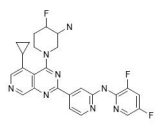
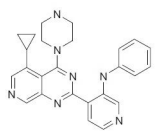
30

2333		[B4]	503 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.43 (br s, 1H), 9.00 (s, 1H), 8.93 (m, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.58 (m, 1H), 8.42 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.30 (d, 1H, J = 2.5 Hz), 8.16 (s, 1H), 8.05 (m, 2H), 4.72 (m, 1H), 3.49 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.15 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 2.87 (m, 1H), 2.33 (m, 2H), 2.14 (m, 1H), 2.07 (m, 1H), 1.39 (m, 1H), 1.09-1.22 (br m, 4H), 0.99 (m, 2H)	4-(5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ-3-メチル-ピペリジン
2334		[B4]	494.30 (M+H)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.35 (br s, 1H), 8.97 (s, 1H), 8.72-8.65 (m, 1H), 8.29-8.20 (m, 2H), 8.17 (s, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.69 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.5 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.87-4.78 (m, 1H), 3.50-3.42 (m, 2H), 3.24-3.12 (m, 2H), 3.10 (s, 3H), 2.86 (pent, J=6.9 Hz, 1H), 2.49-2.41 (m, 1H), 2.05 (br s, 4H), 1.30-1.16 (m, 7H), 1.01-0.95 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-[2-(4-イソプロピル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-ピペリジン-4-イルアミン
2335		[D3]	456 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.12 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.98 (d, J=5.5 Hz, 1H) 7.56 (d, J=5.5 Hz, 1H) 5.04 (br. s., 1H) 4.31 (br. s., 2H) 3.52 (s, 2H) 2.50 - 3.34 (m, 4H) 2.08 (br. s., 1H) 1.49 - 1.77 (complex series of m, 15H) 1.25 - 1.32 (m, 2H) 0.99 - 1.07 (m, 2H)	1-(5-シクロプロピル-2-スピロ[1,3-ジヒドロピロロ[2,3-b]ピリジン-2,1'-シクロヘキサン]-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペリジン-3-アミン
2336		[B4]	534 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.24 (br s, 1H), 9.08 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.69 (m, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.5 Hz), 8.28 (m, 1H), 8.24 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 8.15 (s, 1H), 8.12 (m, 1H), 8.05 (m, 1H), 5.55 (m, 1H), 3.43 (m, 1H), 3.25 (m, 2H), 3.15 (s, 3H), 2.78 (m, 1H), 2.41 (m, 1H), 2.22 (m, 1H), 1.91 (m, 1H), 1.46 (m, 1H), 1.09-1.21 (br m, 7H), 0.98 (m, 2H)	4-(2-[2-(5-クロロ-3-フルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-3,3-ジメチル-ピペリジン

10

20

【 1 7 7 8 】

2337		[B4]	541.30 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8.99 (s, 1H), 8.85-8.79 (m, 1H), 8.45-8.33 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.05 (d, J=6.7 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.71 (d, J=6.6 Hz, 1H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.79-3.70 (m, 1H), 3.51-3.40 (m, 2H), 3.33-3.23 (m, 2H), 3.20-3.08 (m, 5H), 3.04-2.97 (m, 2H), 2.59-2.51 (m, 2H), 2.46-2.38 (m, 1H), 2.25-1.80 (m, 6H), 1.63-1.52 (m, 2H), 1.25 (br s, 2H), 0.98 (br s, 2H).	(5-シクロプロピル-2-[2-[1-(2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペリジン-4-イルアミノ]-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2338		[B4]	499.35 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.02 (br s, 1H), 8.95 (s, 1H), 8.80-8.72 (m, 1H), 8.38-8.28 (m, 1H), 8.18 (s, 1H), 8.14 (d, J=5.9 Hz, 1H), 7.85-7.70 (m, 1H), 7.62-7.58 (m, 1H), 4.85-4.75 (m, 1H), 4.06-3.96 (m, 2H), 3.65-3.58 (m, 2H), 3.50-3.40 (m, 3H), 3.33-3.11 (m, 4H), 3.10 (s, 3H), 2.95-2.82 (m, 1H), 2.47-2.40 (m, 1H), 2.26-2.20 (m, 2H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.72-1.60 (m, 2H), 1.30-1.15 (m, 2H), 1.00-0.93 (m, 4H), 0.88-0.82 (m, 2H).	{5-シクロプロピル-2-[2-(1-シクロプロピル-ピペリジン-4-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2339		[B4]	493 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.45 (br s, 1H), 9.08 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.55 (m, 2H), 8.44 (d, 1H, J = 5.7 Hz), 8.31 (m, 1H), 8.21 (m, 1H), 8.09 (m, 2H), 4.80-5.15 (br m, 1H), 4.37-4.56 (br m, 1H), 3.94-4.26 (br m, 1H), 3.14-3.76 (br m, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.07-2.33 (br m, 1H), 1.75-1.95 (br m, 1H), 1.27 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)	(1-{5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-4-フルオロ-ピペリジン-3-イル
2340		[D16]	424.28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 11.18 (br s, 1H), 9.23 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.73 (s, 1H), 8.49 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.5 Hz, 1H), 7.46-7.39 (m, 4H), 7.16-7.11 (m, 1H), 3.95 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.29-1.24 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペリジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-3-イル]-フェニル-アミン

10

20

【 1 7 7 9 】

30

2341		[D16]	409.25 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8.99 (s, 1H), 8.82-8.60 (m, 4H), 8.18 (s, 1H), 8.09 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.36-7.30 (m, 3H), 7.22-7.17 (m, 2H), 3.33 (br s, 4H), 2.99 (br s, 4H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.22-1.17 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-(3-フェニルピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2342		[D3], [D4]	484.21 (M+H)	(dmsO-d6) 13.17 (s, 1H), 10.51 (br s, 1H), 10.39 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.23 (br s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 5.12 (br s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.18 (br s, 1H), 3.83 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.22 (s, 3H), 3.19 (br s, 1H), 2.94 (m, 3H), 2.61 (m, 1H), 1.36 (br s, 1H), 1.23 (br s, 1H), 1.10 (br s, 1H), 0.99 (m, 1H)	(±)-3,4-trans-4-((5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-1-メチルピロリジン-3-オール
2343		[B4]	505.24 (M+H)	(dmsO-d6) 10.45 (br m, 2H), 9.07 (s, 1H), 8.70 (m, 1H), 8.43 (d, J = 5.7 Hz, 1H), 8.30 (d, J = 2.5 Hz, 1H), 8.24 (br s, 1H), 8.07 (m, 2H), 6.73 (br s, exch. protons), 5.12 (br s, 1H), 4.80 (m, 1H), 4.20 (br s, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.48 (m, 1H), 3.21 (br s, 4H), 2.93 (br s, 3H), 2.58 (br s, 1H), 1.35 (br s, 1H), 1.23 (br s, 1H), 1.10 (br s, 1H), 0.98 (m, 1H)	(±)-3,4-trans-4-((5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-1-メチルピロリジン-3-オール
2344		[B4]	496.29 (M+H)	(dmsO-d6) 10.60 (m, 1H), 9.15 (br s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.06 (m, 2H), 7.72 (br s, 1H), 7.47 (m, 2H), 7.38 (m, 2H), 7.28 (m, 1H), 6.20 (br s, exch. protons), 5.13 (br s, 1H), 4.75 (m, 1H), 4.15 (br s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.47 (m, 1H), 3.18 (m, 4H), 2.93 (br s, 3H), 2.53 (m, 2H), 1.57 (d, J = 6.5 Hz, 3H), 1.35 (br s, 1H), 1.21 (br s, 1H), 1.08 (br s, 1H), 0.96 (br s, 1H)	(±)-3,4-trans-4-((5-シクロプロピル-2-((R)-1-フェニルエチルアミノ)-ピリジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-1-メチルピロリジン-3-オール (2種のジアステレオマーの混合物)
2345		[D16]	460.21 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.97 (s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.92 (br s, 2H), 8.47 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.20 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.06 (t, J=2.4 Hz, 1H), 7.34-7.27 (m, 3H), 3.96 (br s, 4H), 3.33 (br s, 4H), 2.70-2.62 (m, 1H), 1.30-1.24 (m, 2H), 1.11-1.06 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-3-イル)-(2,6-ジフルオロフェニル)-アミン

10

20

30

【 1 7 8 0 】

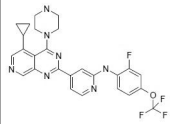
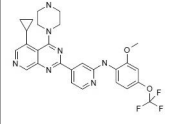
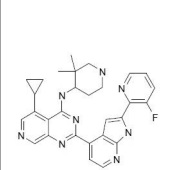
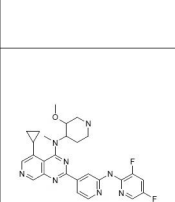
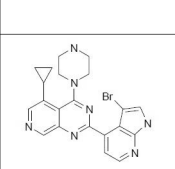
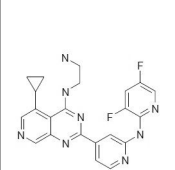
2346		[D16]	461.18 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 13.10 (s, 1H), 10.20 (s, 1H), 9.02 (d, J=0.9 Hz, 1H), 8.91 (br s, 2H), 8.56 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.39 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.26 (d, J=2.5 Hz, 1H), 8.25 (s, 1H), 8.11-8.05 (m, 1H), 3.98 (br s, 4H), 3.32 (br s, 4H), 2.68-2.60 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-3-イル]-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2347		[D3], [D4]	511.23 (M+H)	(dmsO-d6) 12.39 (d, J = 1.7 Hz, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.97 (br s, 1H), 8.42 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (s, 1H), 8.17 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.11 (s, 1H), 7.91 (d, J = 2.1 Hz, 1H), 3.82 (br s, 4H, overlapped on exch. protons), 3.38 (br s, 4H), 2.76 (m, 1H), 1.50 (s, 9H), 1.27 (m, 2H), 1.11 (m, 2H)	2-[2-(2-tert-ブチル-チアゾール-4-イル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2348		[B4]	496.26 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8.98 (s, 1H), 8.75-8.66 (m, 1H), 8.35-8.20 (m, 2H), 8.11 (d, J=6.3 Hz, 1H), 8.00-7.90 (m, 1H), 7.70-7.65 (m, 1H), 7.33-7.27 (m, 2H), 6.99-6.93 (m, 3H), 4.85-4.77 (m, 1H), 4.24-4.19 (m, 1H), 3.84-3.78 (m, 4H), 3.50-3.40 (m, 2H), 3.20-3.07 (m, 5H), 2.48-2.38 (m, 1H), 2.15-1.90 (m, 4H), 1.30-1.15 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H).	{5-シクロプロピル-2-[2-(2-フェノキシエチルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル}-メチル-ピペラジン-4-イル-アミン
2349		[D16]	413.08 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.06 (s, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.83 (br s, 2H), 8.73 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.98 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.25-3.70 (m, 4H), 3.30 (br s, 4H), 2.71-2.64 (m, 1H), 1.30-1.25 (m, 2H), 1.13-1.08 (m, 2H).	2-(3-ブロモ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2350		[D3], [D4]	方法 5: RT: 4.35 分, MI: 504 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 11.64 (brs, 1H), 9.07 (s, 1H), 8.65 (s, 1H), 8.25 (d, 1H), 8.03 (d, 1H), 7.37-7.16 (m, 7H), 4.31-4.22 (m, 1H), 3.67-3.55 (m, 2H), 3.50-3.37 (m, 2H), 2.95-2.75 (m, 4H), 2.47-2.38 (m, 2H), 2.22-2.11 (m, 2H), 2.09-2.00 (m, 1H), 1.78 (s, 6H).	5-シクロブチル-2-[2-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン

10

20

【 1 7 8 1 】

30

2351		[B4]	方法 6: RT: 3.14 分, MI: 526 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.18 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.40 (1H, t), 8.33 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.13 (1H, s), 7.80 (1H, dd), 7.45 (1H, dd), 7.23 (1H, d), 3.94 (8H, broad s), 2.69 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.09 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-フルオロ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-アミン
2352		[B4]	方法 6: RT: 2.80 分, MI: 538 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.07 (1H, s), 8.26 (2H, d), 8.19 (2H, d), 7.78 (1H, dd), 7.10 (1H, d), 6.98 (1H, d), 3.91 (7H, m), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.27 (2H, m), 1.09 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-メトキシ-4-トリフルオロメトキシフェニル)-アミン
2353		[D3], [D4]	509.24 (M+H)	(dms0-d6) 12.38 (d, J = 5.6 Hz, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.19 (M, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.63 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.54 (m, 1H), 4.89 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.23 (m, 1H), 3.13 (m, 2H), 2.63 (m, 1H), 2.18 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.22 (s, 3H), 1.20 (m, 1H), 1.15 (m, 2H), 1.13 (s, 3H)	(±)-[5-シクロプロピル-2-[2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(3,3-ジメチル-ピペラジン-4-イル)-アミン
2354		[B4]	519 (M+H)	¹ H-NMR: DMSO 10.31 (br m, 1H), 9.10 (br m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.65 (br m, 1H), 8.60 (s, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.00-8.19 (br m, 3H), 4.95 (m, 1H), 3.65-3.85 (br m, 1H), 3.12-3.49 (br m, 7H), 2.89 (br m, 1H), 2.07-2.33 (br m, 4H), 1.21-1.39 (br m, 1H), 1.17 (m, 2H), 0.99 (m, 2H)	4-[5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチルアミノ)-3-メトキシ-シクロヘキササン
2355		[D3], [D6]	方法 5: RT: 2.65 分, MI: 452.08 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 12.36 (1h, s), 9.06 (1H, s), 8.43 (1H, d), 8.21 (1H, s), 7.79 (1H, d), 7.50 (1H, d), 4.03-3.68 (4H, m), 3.30 (4H, s), 2.76-2.69 (1H, m), 1.31-1.21 (2H, m), 1.12-1.05 (2H, m).	2-(3-プロモ-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2356		[B4]	435 (M+H)+	¹ H NMR (400 MHz, CHLOROFORM-d) δ ppm 9.39 (s, 1 H) 9.19 (s, 1 H) 8.44 (d, J=0.8 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.24 - 8.29 (m, 1 H) 8.09 (d, J=2.5 Hz, 1 H) 8.02 (dd, J=5.1, 1.4 Hz, 1 H) 7.50 - 7.55 (m, 1 H) 7.22 - 7.28 (m, 1 H) 3.88 - 3.94 (m, 2 H) 3.19 (t, J=5.8 Hz, 2 H) 2.31 - 2.40 (m, 1 H) 1.33 - 1.40 (m, 2 H) 1.05 - 1.12 (m, 2 H). NH2 coalesced with water	N*1*-[5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル]-エタン-1,2-ジアミン

10

20

30

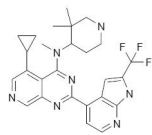
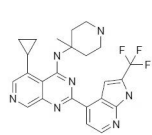
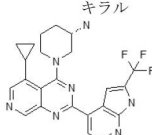
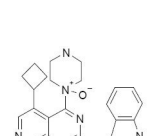

【 1 7 8 2 】

2357		[D3], [D4]	523.25 (M+H)	(dmsO-d6) 12.40 (s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.98 (br s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.50 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.20 (br s, 2H), 8.18 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 5.62 (m, 1H), 3.16 (br s, 6H), 2.78 (m, 1H), 2.23 (m, 2H), 1.92 (m, 1H), 1.45 (m, 1H), 1.22 (m, 7H), 1.00 (m, 2H)	(±)-[5-シクロプロピル -2-[2-(3-フルオロ-ピリジン -2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b] ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イ ル]-(3,3-ジメチル-ピペリジ ン-4-イル)-メチル-アミン
2358		[D3], [D4]	482.22 (M+H)	(dmsO-d6) 13.13 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.08 (m, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.36 (m, 1H), 8.32 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.63 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.22 (m, 1H), 3.12 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 2.15 (m, 1H), 1.97 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.21 (s, 3H), 1.8 (m, 2H), 1.13 (m, 1H), 1.12 (s, 3H)	(±)-[5-シクロプロピル -2-(2-トリフルオロメチル -1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン -4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリ ミジン-4-イル]-(3,3-ジメチ ル-ピペリジン-4-イル)-アミ ン
2359		[D3]	410 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 12.04 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 8.62 (1 H, d, J=8.0 Hz), 8.54 - 8.59 (2 H, m), 7.85 (1 H, d, J=5.0 Hz), 7.73 (3 H, br. s.), 7.52 - 7.57 (1 H, m), 7.44 - 7.51 (1 H, m), 7.39 (1 H, t, J=5.9 Hz), 7.17 (1 H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.1 Hz), 4.47 (1 H, quin, J=8.3 Hz), 3.97 (2 H, q, J=5.9 Hz), 3.19 (2 H, q, J=5.9 Hz), 2.59 (2 H, q, J=8.2 Hz), 2.26 - 2.40 (2 H, m), 2.06 - 2.19 (1 H, m), 1.82 - 1.94 (1 H, m)	N(1)-[5-シクロプロピル -2-(9H-ピリド[2,3-b]インド ール-4-イル)-ピリド[3, 4-d]ピリミジン-4-イル]-エ タン-1,2-ジアミン
2360		[B4], [D14]	477 (M+H)+	TFA Salt ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.78 - 9.88 (m, 1 H) 8.76 - 9.07 (m, 2 H) 8.73 (s, 1 H) 8.61 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 8.40 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.27 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.96 - 8.04 (m, 1 H) 7.86 - 7.91 (m, 1 H) 7.79 (d, J=1.8 Hz, 1 H) 3.84 - 4.01 (m, 4 H) 3.25 - 3.40 (m, 4 H) 2.57 - 2.69 (m, 2 H) 1.20 - 1.31 (m, 2 H) 1.04 - 1.12 (m, 2 H)	{4-[5-シクロプロピル-4-(1- オキシ-ピペラジン-1-イル)- ピリド[3,4-d]ピリミジン-2- イル]-ピリジン-2-イ ル}-(3,5-ジフルオロ-ピリ ジン-2-イル)-アミン

10

20

【 1 7 8 3 】

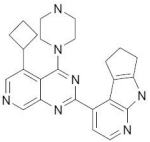
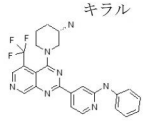
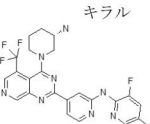
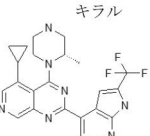
2361		[D3], [D4]	496.19 (M+H)	(dms0-d6) 13.15 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.29 (br s, 1H), 8.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.96 (s, 1H), 5.58 (br s, 1H), 3.33 (m, 2H), 3.16 (br s, 4H), 2.78 (m, 1H), 2.23 (m, 1H), 1.94 (m, 1H), 1.48 (br s, 1H), 1.35-1.05 (m, 7H), 1.00 (br s, 2H)	(±)-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2362		[D3], [D4]	468.18 (M+H)	(dms0-d6) 13.15 (s, 1H), 9.2 (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.60 (m, 2H), 8.53 (s, 1H), 8.12 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.68 (s, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.76 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.77 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.17 (m, 2H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2363		[D3], [D4]	454.18 (M+H)	(dms0-d6) 13.18 (br s, 1H), 9.20 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.32 (br s, 1H), 8.19 (br s, 4H), 8.00 (s, 1H), 4.10 (m, 3H), 3.65-2.85 (m, 3H), 2.63 (br s, 1H), 2.08 (br s, 1H), 1.86 (br s, 1H), 1.64 (br s, 1H), 1.29 (br s, 2H), 1.08 (m, 2H)	(S)-1-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-イルアミン
2364		[D3], [B14]	452 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 12.84 (1 H, s), 9.28 (1 H, s), 9.13 (1 H, d, J=8.0 Hz), 8.73 - 9.01 (3 H, m), 8.53 (1 H, d, J=6.8 Hz), 8.11 (1 H, d, J=6.8 Hz), 7.61 - 7.67 (1 H, m), 7.55 - 7.61 (1 H, m), 7.33 (1 H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.4 Hz), 4.25 - 4.36 (1 H, m), 3.72 - 3.94 (4 H, m), 3.14 - 3.42 (4 H, m), 2.47 (2 H, br. s.), 2.21 - 2.31 (2 H, m), 2.06 - 2.19 (1 H, m), 1.86 - 2.01 (1 H, m)	4-[5-シクロブチル-4-(1-オキシ-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-9H-ピリド[2,3-b]インドール
2365		[D3], [B14]	468 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) 12.83 (1 H, s), 8.95 (1 H, d, J=8.3 Hz), 8.85 (2 H, d, J=17.1 Hz), 8.77 (1 H, d, J=1.8 Hz), 8.52 (1 H, d, J=6.8 Hz), 8.38 (1 H, d, J=1.3 Hz), 8.06 (1 H, d, J=6.8 Hz), 7.51 - 7.68 (2 H, m), 7.33 (1 H, ddd, J=8.2, 6.9, 1.3 Hz), 4.16 - 4.22 (1 H, m), 3.80 - 3.85 (4 H, m), 3.23 - 3.39 (4 H, m), 2.37 - 2.48 (2 H, m), 2.15 - 2.30 (2 H, m), 2.00 - 2.14 (1 H, m), 1.81 - 1.94 (1 H, m)	4-[5-シクロブチル-7-オキシ-4-(1-オキシ-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-9H-ピリド[2,3-b]インドール

10

20

30

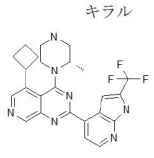
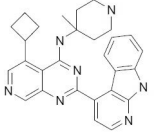
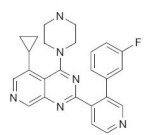
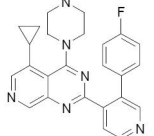
【 1 7 8 4 】

2366		[D3], [D9]	方法 5: RT: 3.44 分, MI: 426 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.69 (brs, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.97 (brs, 1H), 8.86 (brs, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.19 (d, 1H), 7.95 (d, 1H), 4.27 (qt, 1H), 3.91-3.66 (m, 4H), 3.40-3.22 (m, 6H), 2.96-2.89 (m, 2H), 2.49-2.33 (m, 4H), 2.28-2.17 (m, 2H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.95-1.87 (m, 1H).	4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-5,6,7,8-テトラヒドロシクロペンタ[4,5]ピロロ[2,3-b]ピリジン
2367	キラル 	[B4]	466.19 (M+H) ⁺	TFA Salt ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.75 - 9.87 (m, 1 H) 9.47 - 9.57 (m, 1 H) 8.99 - 9.04 (m, 1 H) 8.65 - 8.72 (m, 1 H) 8.41 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.24 - 8.31 (m, 1 H) 7.91 - 8.05 (m, 6 H) 3.63 (br. s., 1 H) 3.48 (br. s., 1 H) 3.28 (d, J=11.8 Hz, 3 H) 3.06 (br. s., 1 H) 2.07 (s, 1 H) 1.75 (br. s., 2 H) 1.52 - 1.69 (m, 2 H)	{4-[4-(S) (3-アミノピペラジン-1-イル) - 5-トリフルオロメチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-フェニル-アミン
2368	キラル 	[B4]	503.16 (M+H) ⁺		{4-[4-(S) (3-アミノピペラジン-1-イル) - 5-トリフルオロメチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル}-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2369	キラル 	[D3], [D4]	454.19 (M+H)	(dms0-d6; signals in aliphatic region at coalescence) 13.20 (br s, 1H), 9.52 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.88 (br s, 1H), 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.01 (br signal, 2H and water signal), 4.30-2.90 (m, 6H), 2.75 (br s, 1H), 1.59 (br s, 1H), 1.40-0.80 (m, 6H)	5-シクロブチル-4-((S)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

【 1 7 8 5 】

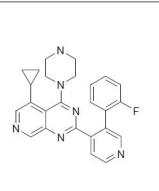
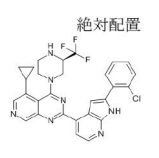
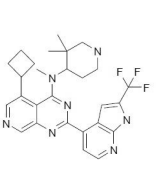
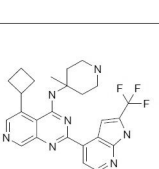
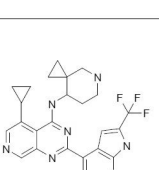
2370	 <p>キラル</p>	[D3], [D4]	468.20 (M+H)	(dms _o -d ₆ ; room temperature atropisomers observed in 1:1 ratio. "*" indicates H's with distinct signals in the two isomers.) 13.20 (br s, 1H), 9.52* (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.09* (br s, 1H), 9.01* (br s, 1H), 8.91* (s, 1H), 8.87* (br s, 1H), 8.77* (s, 1H), 8.65 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.26 (app t, J = 4.8 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.62 (br s, water), 4.96* (br s, 1H), 4.41* (br s, 1H), 4.34* (m, 1H), 4.26* (m, 1H), 3.98* (m, 1H), 3.85* (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 3H), 3.32 (br s, 1H), 3.16* (m, 1H), 2.99* (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.30-1.80 (m, 3H), 1.64* (d, J = 6.8 Hz, 3H), 1.08* (d, J = 6.8 Hz, 3H)	5-シクロブチル-4-((S)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2371		[D3]	464 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) 12.06 (1 H, s), 9.14 (1 H, s), 8.53 - 8.65 (3 H, m), 8.46 (2 H, br. s.), 7.74 (1 H, d, J=5.0 Hz), 7.51 - 7.58 (1 H, m), 7.43 - 7.51 (1 H, m), 7.15 (1 H, td, J=7.5, 1.3 Hz), 6.64 (1 H, s), 4.48 (1 H, d, J=8.5 Hz), 3.21 (4 H, br. s.), 2.54 - 2.63 (4 H, m), 2.28 - 2.44 (2 H, m), 2.05 - 2.20 (3 H, m), 1.84 - 1.98 (1 H, m), 1.65 (3 H, s)	[5-シクロブチル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペラジン-4-イル)-アミン
2372		[D16]	427.21 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8.87 (s, 1H), 8.76 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.68 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.99 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.37-7.31 (m, 1H), 7.19-7.13 (m, 1H), 7.11-7.06 (m, 1H), 7.02-6.98 (m, 1H), 3.40-3.00 (m, 4H), 2.56 (br s, 4H), 2.50-2.43 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 2H), 0.98-0.93 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-[3-(3-フルオロ-フェニル)-ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2373		[D16]	427.20 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8.87 (s, 1H), 8.73 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.65 (d, J=0.4 Hz, 1H), 8.09 (s, 1H), 7.97 (dd, J=5.0, 0.6 Hz, 1H), 7.25-7.12 (m, 4H), 3.40-3.00 (m, 4H), 2.60 (br s, 4H), 2.52-2.45 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 2H), 0.99-0.94 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-[3-(4-フルオロ-フェニル)-ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン

10

20

30

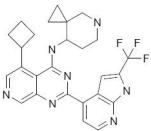
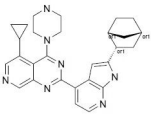
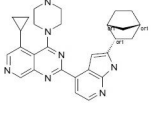
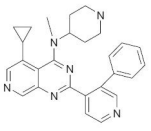
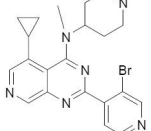
【 1 7 8 6 】

2374		[D16]	427.19 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8.81 (s, 1H), 8.79 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.20 (dd, J=5.0, 0.3 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.44-7.38 (m, 1H), 7.29-7.24 (m, 1H), 7.15-7.09 (m, 1H), 3.45-2.85 (m, 4H), 2.61 (br s, 4H), 2.52-2.44 (m, 1H), 1.24-1.18 (m, 2H), 1.00-0.95 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-[3-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イルピリド [3,4-d]ピリミジン
2375		[D3], [D4]	550.15	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.17 (m, 2H), 7.90 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.82 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 3.77 (m, 2H), 3.30 (m, 4H), 2.86 (m, 2H), 1.19 (m, 4H)	2-[2-(2-クロロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-4-(R)-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル]-3,4-ジヒドロ-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2376		[D3], [D4]	510.23 (M+H)	(dmsO-d6) 13.16 (s, 1H), 9.23 (s, 1H), 9.17 (m, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.40 (m, 1H), 8.27 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.94 (s, 1H), 5.58 (m, 1H), 4.33 (m, 1H), 3.50 (m, 1H), 3.40-3.09 (m, 4H), 2.97 (s, 3H), 2.69 (m, 2H), 2.25 (m, 2H), 2.04 (br s, 2H), 1.91 (m, 1H), 1.43 (s, 3H), 1.19 (s, 3H), 1.06 (br s, 1H)	(±)-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-3,3-ジメチル-ピペラジン-4-イル)-メチル-アミン
2377		[D3], [D4]	482.20 (M+H)	(dmsO-d6) 13.14 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.63 (br s, 2H), 8.54 (s, 1H), 8.11 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 6.62 (s, 1H), 4.43 (m, 1H), 3.26 (br s, 4H), 2.64-2.50 (m, 4H), 2.36-2.17 (m, 4H), 2.09 (m, 1H), 1.87 (m, 1H), 1.74 (s, 3H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-4-メチル-ピペラジン-4-イル)-アミン
2378		[D3], [D4]	480.18 (M+H)	(dmsO-d6) 13.14 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.83 (br s, 2H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.25 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.97 (s, 1H), 7.81 (d, J = 5.8 Hz, 1H), 4.33 (br s, 1H), 3.33 (br s, 3H), 3.03 (m, 1H), 2.73 (m, 1H), 2.46 (m, 1H), 2.24 (m, 1H), 1.24 (m, 3H), 1.05 (m, 1H), 0.85 (m, 2H), 0.75 (m, 1H), 0.71 (m, 1H)	(±)-[5-アザ-スピロ[2.5]オクタ-8-イル]-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-アミン

10

20

【 1 7 8 7 】

2379		[D3], [D4]	494.20 (M+H)	(dms0-d6) 13.15 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 8.84 (br s, 2H), 8.62 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.55 (s, 1H), 8.24 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 6.79 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.44 (br s, 1H), 3.39 (m, 2H), 3.30 (br s, 1H), 3.05 (m, 1H), 2.57 (m, 1H), 2.46-2.30 (m, 2H), 2.20 (m, 2H), 2.09 (m, 1H), 1.90 (m, 1H), 0.89 (m, 1H), 0.80-0.64 (m, 3H)	(±)-(5-アザ-スピロ[2.5]オクタ-8-イル)-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-アミン
2380		[D3], [D4]	466.27 (M+H)	(dms0-d6) 11.76 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 6.29 (very br signal, water exch. H' s), 3.97 (br s, 4H), 3.40 (br s, 5H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 4H), 1.15-1.11 (m, 3H)	5-シクロプロピル -2-[2-[(1R,2S,4S)-ノルボルナン-2-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2381		[D3], [D4]	466.27 (M+H)	(dms0-d6) 11.76 (s, 1H), 9.19 (s, 1H), 8.93 (br s, 2H), 8.33 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.11 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.29 (br s, 1H), 5.74 (very br signal, water exch. H' s), 3.97 (br s, 4H), 3.40 (br s, 5H), 2.84-2.75 (m, 1H), 2.72 (br s, 1H), 2.40 (br s, 1H), 2.11-2.04 (m, 1H), 1.66-1.46 (m, 4H), 1.33-1.27 (m, 4H), 1.15-1.11 (m, 3H)	5-シクロプロピル -2-[2-[(1S,2R,4R)-ノルボルナン-2-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2382		[D16]	437.24 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8.88 (s, 1H), 8.71 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.90 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.34-7.29 (m, 3H), 7.19-7.13 (m, 2H), 3.79-3.70 (m, 1H), 2.86 (br s, 2H), 2.71 (s, 3H), 2.44-2.00 (m, 4H), 1.74-0.75 (m, 8H).	[5-シクロプロピル-2-(3-フェニル-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-ピペラジン-4-イル-アミン
2383		[D16]	439.11 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8.91 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.9 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.87 (d, J=4.8 Hz, 1H), 4.60-4.51 (m, 1H), 3.11 (s, 3H), 3.06-2.96 (m, 2H), 2.60-2.48 (m, 2H), 2.45-2.37 (m, 1H), 2.00-0.95 (m, 9H).	[2-(3-プロモ-ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-ピペラジン-4-イル-アミン

10

20

30

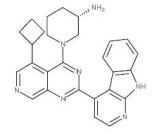
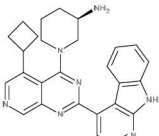
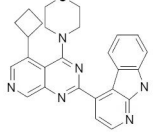
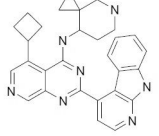
2384		[D3], [D4]	470.17 (M+H)	(dms0-d6) 13.17 (s, 1H), 9.29 (br s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.65 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.31 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.03 (s, 1H), 4.80 (br s, exch. protons), 4.73 (br s, 2H), 3.92 (br s, 1H), 3.50 (br s, 1H), 3.42 (br s, 1H), 3.18 (s, 3H), 3.16 (m, 1H), 2.61 (b, 1H), 1.36 (br s, 1H), 1.23 (br s, 1H), 1.11 (m, 1H), 0.99 (m, 1H)	(±)-3,4-trans-4-([5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチルアミノ)-ピロリジン-3-オール
2385		[D3], [D4]	484.20 (M+H)	(dms0-d6) 13.18 (s, 1H), 9.33 (br s, 1H), 9.26 (br s, 1H), 9.19 (br s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.03 (s, 1H), 5.07 (m, 1H), 4.82 (m, 1H), 4.29 (m, 1H), 3.89 (m, 1H), 3.53 (br s, 1H), 3.20 (m, 2H), 3.13 (br s, 1H), 3.04 (s, 3H), 2.67 (m, 1H), 2.55 (m, 1H), 2.39 (m, 1H), 2.10 (m, 2H), 1.89 (m, 2H)	(±)-(3,4-trans)-4-([5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチルアミノ)-ピロリジン-3-オール
2386		[D3], [D5]	方法 5: RT: 3.47 分, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.70 (1H, s), 9.19 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.07 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.37 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.78 (1H, s), 4.32 - 4.25 (1H, m), 3.87 - 3.80 (2H, br m), 3.75 - 3.68 (2H, br m), 3.26 - 3.12 (4H, br m), 2.58 - 2.51 (3H, m overlapping with DMSO), 2.36 - 2.31 (3H, m), 2.25 - 2.17 (2H, m), 2.14 - 2.05 (1H, m), 1.94 - 1.87 (2H, m), 1.76 - 1.67 (1H, m)	1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル]-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-シクロプロタノール
2387		[B4]	方法 6: RT: 3.17 分, MI: 508 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.76 (1H, s), 9.06 (1H, s), 8.40 (1H, d), 8.18 (1H, s), 8.06 (1H, s), 7.98 (1H, s), 7.78 (1H, dd), 7.61 (1H, dd), 7.40 (1H, t), 6.87 (1H, d), 3.92 (4H, s), 3.34 (4H, s.), 2.69 (1H, m), 1.25 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(3-トリフルオロメトキシフェニル)-アミン
2388		[B4]	方法 6: RT: 2.66 分, MI: 522 [M+H]	¹ H NMR (500MH, DMSO) 9.73 (1H, s), 9.13 (1H, s), 9.07 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.18 (1H, d), 8.05 (1H, s), 7.81 (1H, dd), 7.71 (1H, d), 7.37 (1H, s), 7.27 (1H, d), 3.91 (4H, s), 3.31 (4H, s.), 2.67 (1H, m), 2.32 (3H, s), 1.25 (2H, m), 1.09 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-(2-メチル-4-トリフルオロメトキシフェニル)-アミン

10

20

30

【 1 7 8 9 】

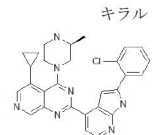
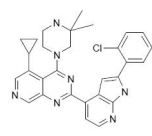

2389		[D3]	450 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.06 (1 H, s), 9.08 - 9.29 (1 H, m), 8.76 - 8.91 (1 H, m), 8.61 - 8.71 (1 H, m), 8.54 - 8.61 (1 H, m), 7.78 - 8.11 (4 H, m), 7.55 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.41 - 7.52 (1 H, m), 7.07 - 7.26 (1 H, m), 4.21 - 4.27 (2 H, m), 3.50 - 3.73 (2 H, m), 3.30 - 3.46 (2 H, m), 2.92 - 3.24 (2 H, m), 2.53 - 2.60 (1 H, m), 2.05 - 2.30 (3 H, m), 1.86 - 2.01 (2 H, m), 1.39 - 1.76 (2 H, m)	(S)-1-[5-(シクロプロチル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピベリジン-3-イルアミン
2390		[D3]	450 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.06 (1 H, s), 9.08 - 9.29 (1 H, m), 8.76 - 8.91 (1 H, m), 8.61 - 8.71 (1 H, m), 8.54 - 8.61 (1 H, m), 7.78 - 8.11 (4 H, m), 7.55 (1 H, d, J=7.8 Hz), 7.41 - 7.52 (1 H, m), 7.07 - 7.26 (1 H, m), 4.21 - 4.27 (2 H, m), 3.50 - 3.73 (2 H, m), 3.30 - 3.46 (2 H, m), 2.92 - 3.24 (2 H, m), 2.53 - 2.60 (1 H, m), 2.05 - 2.30 (3 H, m), 1.86 - 2.01 (2 H, m), 1.39 - 1.76 (2 H, m)	(R)-1-[5-(シクロプロチル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピベリジン-3-イルアミン
2391		[D3]	437 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.04 (1 H, s), 9.18 (1 H, s), 8.82 (1 H, s), 8.64 (1 H, d, J=8.0 Hz), 8.56 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.86 (1 H, d, J=5.0 Hz), 7.51 - 7.59 (1 H, m), 7.42 - 7.50 (1 H, m), 7.17 (1 H, ddd, J=8.2, 7.0, 1.1 Hz), 4.33 (1 H, quin, J=8.7 Hz), 3.48 - 3.88 (8 H, m), 2.52 - 2.57 (2 H, m), 2.07 - 2.31 (3 H, m), 1.87 - 1.98 (1 H, m)	4-(5-(シクロプロチル-4-モルホリン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-9H-ピリド[2,3-b]インドール
2392		[D3]	476 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆): 12.05 (1 H, s), 9.16 (1 H, s), 8.53 - 8.72 (5 H, m), 7.82 (1 H, d, J=5.3 Hz), 7.52 - 7.58 (1 H, m), 7.43 - 7.51 (1 H, m), 7.11 - 7.19 (1 H, m), 6.79 (1 H, d, J=6.5 Hz), 4.53 - 4.63 (1 H, m), 4.24 - 4.36 (1 H, m), 3.27 - 3.47 (2 H, m), 3.15 - 3.26 (1 H, m), 2.88 - 3.02 (1 H, m), 2.56 - 2.66 (1 H, m), 2.19 - 2.38 (2 H, m), 2.03 - 2.15 (2 H, m), 1.87 - 1.98 (1 H, m), 0.82 - 0.90 (1 H, m), 0.62 - 0.78 (3 H, m)	(5-アザ-スピロ[2.5]オクタ-8-イル)-[5-(シクロプロチル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-アミン

10

20

30


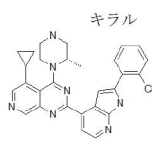
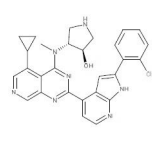
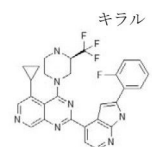
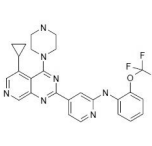
【 1 7 9 0 】

2393		[D3], [D4]	496.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.39 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.92 (br s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.19 (m, 2H), 7.88 (m, 2H), 7.68 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.33 (m, 2H), 3.12 (m, 6H), 1.19 (m, 7H)	2-[2-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2394		[D3], [D4]	510.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.32 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.14 (m, 3H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.21 (m, 2H), 7.93 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.84 (m, 1H), 7.67 (m, 2H), 7.50 (m, 2H), 3.92 (m, 4H), 3.41 (m, 2H), 2.60 (m, 1H), 1.23 (m, 10H)	2-[2-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-4-(3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2395		[B4]	489.3 (M+H) ⁺	Inseparable mixture of diastereomers, ca. 6:4 ratio of Diastereomer 1:2. Diastereomer 1: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.48 - 9.58 (m, 1 H) 9.06 (s, 1 H) 8.51 (s, 1 H) 8.29 - 8.33 (m, 1 H) 7.99 (s, 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 7.89 - 7.81 (m, 1H) 7.76 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 7.29 - 7.37 (m, 2H) 4.75 (br. s., 1 H) 3.40 (br. s., 1 H) 2.57 - 2.71 (m, 1 H) 2.03-0.97 (complex series of m, 12 H) Diastereomer 2: ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.53 (br. s., 1 H) 9.04 (s, 1 H) 8.48 (s, 1 H) 8.26 - 8.34 (m, 1 H) 7.97 (s, 1 H) 7.94 (br. s., 1 H) 7.68 - 7.78 (m, 2 H) 6.94 - 7.03 (m, 1 H) 4.41 (br. s., 1 H) 3.28 (br. s., 1 H) 2.58 - 2.70 (m, 1 H) 2.0-0.95 (complex series of m, 2 H)	N-[5-シクロプロピル-2-[2-(3,5-ジフルオロ-ピリジン-2-ylアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-シクロヘキササン-1,3-ジアミン

10

20

【 1 7 9 1 】

2396	 <p>混合物</p>	[B4]	452 (M+H) ⁺	<p>Inseparable mixture of diastereomers, ca. 6:4 ratio of Diastereomer 1:2. Diastereomer 1: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.07 (br. s., 1 H) 9.09 (s, 1 H) 8.75 (s, 1 H) 8.53 (s, 1 H) 8.37 - 8.43 (m, 1 H) 8.27 - 8.30 (m, 1 H) 8.09-7.77 (m, 6H) 4.76 (br. s., 1 H) 3.41 (br. s., 1 H) 2.60 - 2.70 (m, 1 H) 1.97-1.01 (complex series of m, 12 H). Diastereomer 2: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 10.07 (br. s., 1 H) 9.06 (s, 1 H) 8.63 (s, 1 H) 8.50 (s, 1 H) 8.37 - 8.43 (m, 1 H) 8.26 - 8.30 (m, 1 H) 8.09-4.77 (m, 6H) 4.45 (br. s., 1 H) 3.26 (br. s., 1 H) 2.59 - 2.70 (m, 1 H) 2.16-1.01 (complex series of m, 12H)</p>	N-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-シクロヘキサ-1,3-ジアミン
2397	 <p>キラル</p>	[D3], [D4]	496.18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.34 (s, 1H), 9.43 (br s, 1H), 9.17 (s, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.48 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.20 (m, 2H), 7.95 (s, 1H), 7.85 (m, 1H), 7.67 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.89 (m, 1H), 3.38 (m, 6H), 2.80 (m, 1H), 1.32 (m, 7H)	2-[2-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-4-((S)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2398	 <p>キラル</p>	[D3], [D4]	512.18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.30 (d, 1H, J = 1.7 Hz), 9.24 (m, 1H), 9.12 (m, 2H), 8.47 (d, 2H, J = 5.0 Hz), 8.20 (m, 2H), 7.97 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.85 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.87 (m, 2H), 3.49 (m, 3H), 3.18 (m, 4H), 2.64 (m, 1H), 1.16 (m, 4H)	(±)-(3,4-trans)-4-((2-[2-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチルアミノ)-ピロリジン-3-オール
2399	 <p>キラル</p>	[D3], [D4]	534.18	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.40 (s, 1H), 9.17 (br s, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.16 (m, 3H), 7.96 (m, 1H), 7.43 (m, 3H), 4.48 (m, 3H), 3.33 (m, 5H), 1.19 (m, 4H)	5-シクロプロピル-2-[2-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-((R)-3-トリフルオロメチル-ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン;トリフルオロ酢酸を含む化合物
2400		[B4]	方法 6: RT: 2.68 分, MI: 508 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO, 31G0079) 9.06 (1H, s), 8.99 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.27 (1H, dd), 8.17 (1H, s), 8.11 (1H, s), 7.78 (1H, dd), 7.36-7.32 (2H, m), 7.11-7.07 (1H, m), 3.92 (4H, s), 3.33 (4H, s), 2.69 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.08 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-2-トリフルオロメトキシフェニル)-アミン

10

20

30

【 1 7 9 2 】

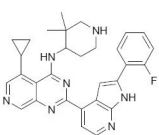
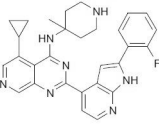
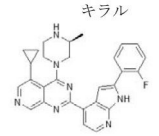
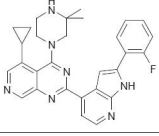
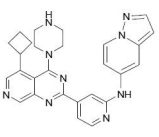
2401		[D3], [D4]	524.21 (M+H)	(dms _o -d ₆) 12.25 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 9.03 (br d, J = 6.8 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.45 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.31 (m, 1H), 8.22 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.84 (dd, J = 7.6, 1.7 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 8.0, 1.4 Hz, 1H), 7.60 (br d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.55-7.45 (m, 2H), 4.87 (m, 1H), 3.34 (m, 1H), 3.21 (m, 1H), 3.11 (m, 1H), 2.61 (m, 1H), 2.17 (m, 1H), 1.96 (m, 1H), 1.27 (m, 1H), 1.20 (s, 3H), 1.23-1.10 (m, 3H), 1.12 (s, 3H)	(±)-[2-[2-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2402		[D3], [D4]	510.19 (M+H)	(dms _o -d ₆) 12.26 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 8.51 (br s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.47 (br s, 1H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.01 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 2.2 Hz, 1H), 7.82 (dd, J = 7.8, 1.8 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.4 Hz, 1H), 7.64 (br s, 1H), 7.56-7.44 (m, 2H), 3.29-3.14 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.65 (m, 1H), 2.07 (m, 2H), 1.78 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.18 (m, 2H)	{2-[2-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2403		[D3], [D4]	538.23 (M+H)	(dms _o -d ₆) 12.28 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.46 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.19 (br s, 1H), 8.18 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.91 (br s, 1H), 7.84 (dd, J = 7.6, 1.3 Hz, 1H), 7.66 (dd, J = 7.8, 1.3 Hz, 1H), 7.55-7.44 (m, 2H), 5.58 (m, 1H), 4.17 (br s, exchangeable protons), 3.60-2.95 (m, 7H), 2.75 (br s, 1H), 2.23 (br s, 1H), 1.93 (br s, 1H), 1.60-0.80 (m, 8H)	(±)-[2-[2-(2-クロロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2404		[D3], [D4]	522.22 (M+H)	(dms _o -d ₆) d: 12.37 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.01 (br s, 1H), 8.45 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 8.18-8.06 (m, 3H), 7.92 (br s, 1H), 7.55-7.30 (m, 3H), 5.59 (m, 1H), 4.23 (m, 1H), 3.51 (br s, exch. protons), 3.15 (br s, 5H), 2.76 (m, 1H), 2.21 (m, 1H), 1.94 (br s, 1H), 1.55-0.80 (m, 10H)	(±)-[5-シクロプロピル-2-[2-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン

10

20

30

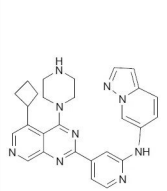
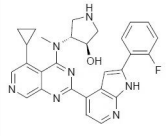
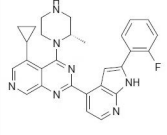
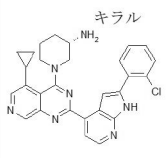
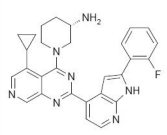
【 1 7 9 3 】

2405		[D3], [D4]	508.27 (M+H)	(dms _o -d ₆) 12.29 (s, 1H), 9.07 (s, 1H), 9.03 (m, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.38 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.29 (m, 1H), 8.14 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.04 (m, 1H), 7.92 (m, 1H), 7.56 (d, J = 8.9 Hz, 1H), 7.45-7.30 (m, 3H), 4.82 (m, 1H), 3.32 (m, 1H), 3.17 (m, 1H), 3.03 (m, 2H), 2.55 (m, 1H), 2.11 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.27-1.17 (m, 1H), 1.17-1.04 (m, 3H), 1.15 (s, 3H), 1.05 (s, 3H)	(±)-(5-シクロプロピル-2-[2-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2406		[D3], [D4]	494.23 (M+H)	(dms _o -d ₆) 12.36 (d, J = 1.6 Hz, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.59 (br s, 1H), 8.52 (s, 2H), 8.46 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.09 (m, 1H), 8.03 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.00 (m, 1H), 7.66 (s, 1H), 7.51-7.35 (m, 3H), 3.29-3.10 (m, 4H), 2.80 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.22 (m, 2H), 1.19 (m, 2H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2407		[D3], [D4]	480.22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.41 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 9.44 (br s, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.95 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.19 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.98 (br s, 1H), 7.44 (m, 3H), 3.47 (m, 7H), 2.82 (m, 1H), 1.21 (m, 7H)	5-シクロプロピル-2-[2-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-((S)-3-メチル-ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2408		[D3], [D4]	494.22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.42 (d, 1H, J = 1.4 Hz), 9.15 (m, 3H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.22 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.98 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 3.94 (m, 4H), 3.42 (m, 2H), 2.61 (m, 1H), 1.22 (m, 10H)	5-シクロプロピル-4-(3,3-ジメチル-ピペラジン-1-イル)-2-[2-(2-フルオロフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2409		[B4]	478 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.74 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 8.85 - 9.02 (m, 2 H) 8.80 (s, 1 H) 8.54 (d, J=7.5 Hz, 1 H) 8.42 - 8.48 (m, 2 H) 8.01 (s, 1 H) 7.86 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 7.81 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1 H) 6.93 (dd, J=7.5, 2.5 Hz, 1 H) 6.38 - 6.42 (m, 1 H) 4.20 - 4.31 (m, 1 H) 3.75 - 3.93 (m, 5 H) 3.14 - 3.48 (m, 4 H) 1.83 - 2.33 (m, 4 H)	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イル)-アミン

【 1 7 9 4 】

10

20

2410		[B4]	478 (M+H) ⁺	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 9.73 (s, 1 H) 9.59 (s, 1 H) 9.15 (s, 1 H) 8.85 - 9.06 (m, 2 H) 8.81 (s, 1 H) 8.44 (d, J=5.3 Hz, 1 H) 8.00 (s, 1 H) 7.88 (d, J=2.3 Hz, 1 H) 7.77 (dd, J=5.4, 1.4 Hz, 1 H) 7.67 (d, J=9.0 Hz, 1 H) 7.25 (dd, J=9.5, 1.8 Hz, 1 H) 6.55 (dd, J=2.1, 0.9 Hz, 1 H) 4.16 - 4.34 (m, 1 H) 3.73 - 3.93 (m, 4 H) 3.17 - 3.43 (m, 4 H) 2.22 (br. s., 3 H) 1.84 - 2.00 (m, 2 H)	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)- ピリジン-2-イル]-ピラゾロ [1,5-a]ピリジン-6-イル-ア ミン
2411		[D3], [D4]	496.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.43 (m, 1H), 9.17 (m, 2H), 8.50 (m, 1H), 8.20 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 8.01 (m, 1H), 7.44 (m, 3H), 4.72 (m, 1H), 3.94 (m, 3H), 3.50 (m, 2H), 3.20 (m, 3H), 2.64 (m, 1H), 1.12 (m, 4H)	(±)-(3,4-trans)-4-([5-シクロブチル-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-3,4-ジヒドロ-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)- メチル-アミノ]-ピロリジン-3-オール
2412		[D3], [D4]	480.22	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.42 (s, 1H), 9.48 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.84 (m, 1H), 8.47 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.19 (m, 2H), 8.10 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.44 (m, 3H), 4.92 (m, 2H), 3.42 (m, 6H), 1.33 (m, 7H)	5-シクロブチル-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-((S)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2413		[D3], [D4]	496.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.30 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.13 (m, 5H), 7.96 (d, 1H, J = 2.1 Hz), 7.84 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 4.43 (m, 1H), 3.27 (m, 4H), 2.65 (m, 1H), 1.87 (m, 4H), 1.27 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)	(S)-1-[2-[2-(2-クロロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロブチル-3,4-ジヒドロ-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)- ピペリジン-3-イルアミン
2414		[D3], [D4]	480.21	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 12.39 (br s, 1H), 9.12 (br s, 1H), 8.46 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.10 (m, 7H), 7.44 (m, 3H), 4.44 (m, 1H), 3.24 (m, 4H), 2.67 (m, 1H), 1.89 (m, 4H), 1.28 (m, 2H), 1.07 (m, 2H)	(S)-1-[5-シクロブチル-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)- ピペリジン-3-イルア ミン

10

20

【 1 7 9 5 】

2415		[D3], [D4]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.70 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.29 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.03 (1H, d, J = 5.0 Hz), 4.28 (1H, quintet, J = 8.7 Hz), 3.96 - 3.89 (2H, m), 3.65 (2H, br s), 3.51 (2H, br s), 2.92 (2H, br s), 2.83 (2H, br s), 2.54 - 2.51 (2H, m), 2.36 - 2.32 (1H, m), 2.22 - 2.14 (2H, m), 2.11 - 1.86 (5H, m), 1.62 (3H, s).	5-シクロブチル-2-[2-(2-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イルピリド [3,4-d]ピリミジン
2416		[D3], [D4]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 11.70 (1H, s), 9.03 (1H, s), 8.30 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.08 (1H, s), 8.05 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.29 (1H, d, J = 2.2 Hz), 3.94 - 3.91 (2H, m), 3.85 - 3.53 (4H, very broad d), 2.88 (4H, br s), 2.70 - 2.65 (1H, m), 2.36 - 2.33 (1H, m), 2.00 - 1.90 (3H, m), 1.62 (3H, m), 1.26 - 1.23 (2H, m), 1.04 - 1.01 (2H, m).	5-シクロブチル-2-[2-(2-メチル-テトラヒドロフラン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イルピリド [3,4-d]ピリミジン
2417		[D3], [D4]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11.97 (1H, brs), 9.23 (1H, s), 8.75 (1H, s), 8.35 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.36 (1H, s), 4.28 (q, 1H), 3.91-3.58 (3H, m), 3.42-3.07 (7H, m), 2.33 (1H, m), 2.26-2.14 (2H, m), 2.08 (1H, m), 1.90 (1H, m), 1.81 (1H, m), 1.66 (s, 3H)	5-シクロブチル-2-[2-(2,2-ジフルオロ-1-メチル-シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イルピリド [3,4-d]ピリミジン
2418		[D3], [D4]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11.93 (1H, brs), 9.08 (1H, s), 8.34 (1H, d), 8.08 (1H, s), 8.07 (1H, s), 7.37 (1H, d), 4.00-3.43 (5H, m), 2.96-2.79 (4H, m), 2.67 (1H, m), 2.30 (1H, m), 1.82 (1H, m), 1.65 (3H, s) 1.31-1.21 (2H, m), 1.05-0.99 (2H, m)	5-シクロブチル-2-[2-(2,2-ジフルオロ-1-メチル-シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イルピリド [3,4-d]ピリミジン
2419		[D3], [D5]	¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11.68 (1H, brs), 9.07 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.11 (1H, s), 8.07 (1H, d), 7.39 (1H, d), 5.77 (1H, s), 4.17-3.50 (5H, m), 3.19-2.94 (4H, m), 2.70 (1H, m), 2.40-2.28 (3H, m), 1.90 (1H, m), 1.71 (m, 1H), 1.31-1.23 (2H, m), 1.07-1.01 (2H, m)	1-[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-シクロプロタノール

【 1 7 9 6 】

10

20

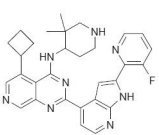
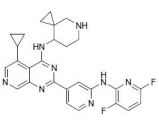
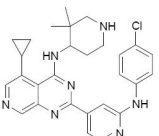
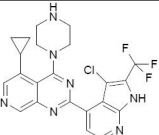
30

2420		[B4], [D11]	方法 6: RT: 2.95 分, MI: 467 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.65 (1H, s), 9.00 (1H, s), 8.56 (1H, s), 8.46 (1H, dd), 8.12 (1H, s), 7.95 (1H, dd), 7.56 (2H, d), 7.33 (2H, t), 7.04 (1H, t), 3.78 (4H, m), 2.92 (4H, s), 2.63 (1H, m), 1.23 (2H, m), 1.03 (2H, m).	1-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-3-フェニル-尿素
2421		[B4]	484.24 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.41 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 9.01-8.94 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.31 (d, J= 5.4 Hz, 1H), 8.25-8.14 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.80-7.72 (m, 3H), 7.61 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.19-7.11 (m, 2H), 4.86-4.78 (m, 1H), 3.38-3.31 (m, 2H), 3.25-3.06 (m, 3H), 2.63-2.55 (m, 1H), 2.15-2.08 (m, 1H), 1.99-1.86 (m, 1H), 1.30-1.07 (m, 10H).	5-シクロプロピル-2-[2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペラジン-4-イル)-アミン
2422		[B4]	507.27 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.93 (br s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.97 (d, J=10.9 Hz, 1H), 8.51 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.27 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.20 (d, J=9.1 Hz, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.76 (dd, J=5.3, 1.3 Hz, 1H), 7.63-7.60 (m, 3H), 7.20 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.85-4.79 (m, 1H), 3.35 (d, J=11.6 Hz, 1H), 3.22-3.07 (m, 3H), 2.91-2.82 (m, 1H), 2.63-2.54 (m, 1H), 2.15-2.06 (m, 1H), 1.98-1.89 (m, 1H), 1.28-1.09 (m, 16H).	{5-シクロプロピル-2-[2-(4-イソプロピル-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペラジン-4-イル)-アミン
2423		[B4]	507.27 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.69 (br s, 1H), 9.16 (s, 1H), 9.00-8.92 (m, 2H), 8.89 (d, J=6.8 Hz, 1H), 8.53 (d, J=0.5 Hz, 1H), 8.45 (d, J=5.3 Hz, 1H), 8.27-8.19 (m, 1H), 8.00 (dd, J=5.6, 0.9 Hz, 1H), 7.72-7.64 (m, 3H), 7.15 (dt, J=6.6, 1.9 Hz, 1H), 4.87-4.81 (m, 1H), 3.37-3.30 (m, 1H), 3.24-3.00 (m, 3H), 2.65-2.56 (m, 1H), 2.18-2.10 (m, 1H), 2.02-1.91 (m, 1H), 1.31-1.11 (m, 10H).	{5-シクロプロピル-2-[2-([1,2,4]トリアゾロ[1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペラジン-4-イル)-アミン

10

20

【 1 7 9 7 】

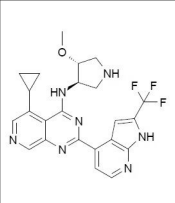
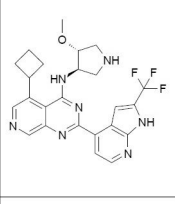
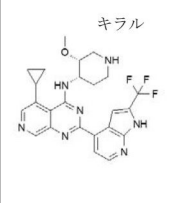
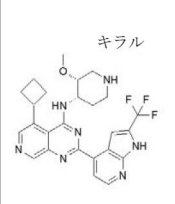
2424		[D3], [D4]	523.24 (M+H)	(dms _o -d ₆) 12.39 (s, 1H), 9.12 (s, 1H), 9.05 (m, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.57 (s, 1H), 8.50 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.33 (m, 1H), 8.20 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.18 (m, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 6.58 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 4.86 (m, 1H), 4.45 (m, 1H), 3.37 (m, 1H), 3.27 (m, 1H), 3.11 (m, 2H), 2.54 (m, 1H), 2.43-2.24 (m, 2H), 2.15-1.97 (m, 3H), 1.97-1.84 (m, 1H), 1.28 (s, 3H), 1.14 (s, 3H)	(±)-[5-シクロブチル-2-[2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2425		[B4]	501 (M+H)	¹ H NMR (CD ₃ OD) δ ppm 9.14 (1H, s), 8.94 (1H, s), 8.57 (1H, s), 8.49 (1H, d, J=6.3 Hz), 8.34 (1H, dd, J=6.3 Hz, J=1.4 Hz), 7.94-7.88 (1H, m), 6.88-6.85 (1H, m), 4.34 (1H, bs), 3.49 (1H, d, J=13.5 Hz), 3.44-3.41 (2H, m), 3.08-3.05 (1H, d, J=13.4 Hz), 2.72-2.62 (2H, m), 2.43-2.35 (1H, m), 1.41-1.33 (3H, m), 1.13-1.08 (1H, m), 0.95-0.80 (4H, m, 1H), 3.49 (d, J=13.5 Hz, 1H, 3.44-3.41 (m, 2H), 3.08-3.05 (d, J=13.4 Hz, 1H), 2.72-2.62 (m, 2H), 2.43-2.35 (m, 1H), 1.41-1.33 (m, 3H), 1.13-1.08 (m, 1H), 0.95-0.80 (m, 4H).	(5-アザ-スピロ[2.5]オクタ-8-イル)-[5-シクロブチル-2-[2-(3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-アミン
2426		[B4]	500.22 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.50 (s, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96 (d, J=10.2 Hz, 1H), 8.51 (d, J=7 Hz, 1H), 8.36 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.25-8.12 (m, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.83-7.77 (m, 3H), 7.61 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.36-7.31 (m, 2H), 4.87-4.79 (m, 1H), 3.35 (d, J=12.4 Hz, 1H), 3.25-3.01 (m, 3H), 2.63-2.53 (m, 1H), 2.15-2.05 (m, 1H), 1.98-1.88 (m, 1H), 1.31-1.07 (m, 10H).	2-[2-(4-クロロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-シクロブチル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2427		[D3], [D7]	方法 5: RT: 3.45 分, MI: 474 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, d ₆ -DMSO) 8.96 (1H, s), 8.59 (1H, d), 8.13 (1H, s), 7.57 (1H, d), 3.89-3.46 (4H, m), 2.84 (4H, s), 2.71-2.59 (1H, m), 1.29-1.24 (2H, m), 1.06-1.01 (2H, m).	2-(3-クロロ-2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

【 1 7 9 8 】

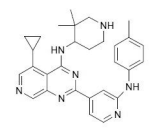
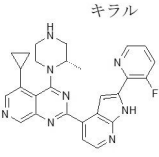
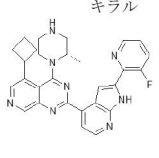
30

2429		[D3], [D4]	470.17 (M+H)	(dms0-d6) 13.15 (s, 1H), 9.41 (br s, 2H), 9.23 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.29 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.02 (s, 1H), 7.80 (d, J = 5.9 Hz, 1H), 5.09 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.82 (m, 1H), 3.60-3.51 (m, 3H), 3.50 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	(±)-[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-((3,4-トランス)-4-メトキシ-ピロリジン-3-イル)-アミン
2430		[D3], [D4]	484.18 (M+H)	(dms0-d6) 13.15 (s, 1H), 9.34 (br s, 2H), 9.23 (s, 1H), 8.64 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.03 (s, 1H), 7.18 (d, J = 6.5 Hz, 1H), 5.12 (m, 1H), 4.55 (m, 1H), 4.31 (m, 1H), 3.81 (m, 1H), 3.60-3.40 (m, 3H), 3.40 (s, 3H), 2.55 (m, 2H), 2.24 (m, 2H), 2.13 (m, 1H), 1.84 (m, 1H)	(±)-[5-シクロブチル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-((3,4-トランス)-4-メトキシ-ピロリジン-3-イル)-アミン
2431		[D3], [D4]	484.17 (M+H)	(dms0-d6) 13.14 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 8.99 (m, 1H), 8.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.39 (m, 1H), 8.32 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.26 (br d, J = 7.8 Hz, 1H), 7.96 (br s, 1H), 4.87 (m, 1H), 3.93 (s, 1H), 3.77 (m, 1H), 3.47 (s, 3H), 3.40-3.12 (m, 3H), 2.24 (m, 1H), 1.99 (m, 1H), 1.32-1.16 (m, 3H), 1.16-1.06 (m, 1H)	[5-シクロプロピル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-((3R,4S)-3-メトキシ-ピペリジン-4-イル)-アミン
2432		[D3], [D4]	498.21 (M+H)	(dms0-d6) 13.14 (s, 1H), 9.20 (s, 1H), 9.11 (m, 1H), 8.62 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.54 (s, 1H), 8.46 (m, 1H), 8.30 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.96 (s, 1H), 7.05 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.81 (m, 1H), 4.24 (m, 1H), 3.97 (br s, 1H), 3.80 (m, 1H), 3.58 (s, 1H), 3.40-3.20 (m, 3H), 2.58 (m, 2H), 2.65-2.50 (m, 2H), 2.48-2.31 (m, 2H), 2.31-2.20 (m, 1H), 2.08 (m, 1H), 2.02-1.86 (m, 2H)	[5-シクロブチル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-((3R,4S)-3-メトキシ-ピペリジン-4-イル)-アミン

10

20

【 1 7 9 9 】

2433		[B4]	480.26 (M ⁺)	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.32 (br s, 1H), 9.05 (s, 1H), 8.96 (d, J=14.9 Hz, 1H), 8.50 (d, J=0.7 Hz, 1H), 8.28 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.23-8.15 (m, 1H), 7.91 (s, 1H), 7.75 (dd, J=5.3, 1.1 Hz, 1H), 7.62-7.58 (m, 3H), 7.13 (d, J=8.4 Hz, 2H), 4.84-4.75 (m, 1H), 3.38-3.30 (m, 1H), 3.23-3.05 (m, 3H), 2.64-2.54 (m, 1H), 2.28 (s, 3H), 2.14-2.06 (m, 1H), 1.99-1.89 (m, 1H), 1.30-1.06 (m, 10H).	[5-シクロプロピル-2-(2- <i>p</i> -トリルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4- <i>d</i>]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2434	キララル 	[D3], [D4]	481.21 (M+H)	(dms ^o -d ₆ ; signals in aliphatic region at coalescence) 12.46 (s, 1H), 9.36 (m, 1H), 9.14 (s, 1H), 8.75 (br s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.52 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.21 (m, 2H), 8.20 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 7.93 (m, 1H), 7.53 (m, 1H), 5.25-4.60 (m, 1H), 4.40-2.95 (m, 6H), 2.79 (br s, 1H), 1.62 (br s, 1H), 1.40-0.90 (m, 6H)	5-シクロプロピル-2-[2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-4-イル]-4-((<i>S</i>)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4- <i>d</i>]ピリミジン
2435	キララル 	[D3], [D4]	495.21 (M+H)	(dms ^o -d ₆ ; room temperature atropisomers observed in ~1:1 ratio. "*" indicates H's with distinct signals in the two isomers.) 12.46 (s, 1H), 9.32* (m, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.94* (br s, 1H), 8.90* (s, 1H), 8.82* (br s, 1H), 8.76* (s, 1H), 8.74* (br s, 1H), 8.62 (m, 1H), 8.51 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.18 (m, 2H), 7.94 (m, 1H), 7.54 (m, 1H), 5.01 (m, 1H), 4.40-4.20 (m, 2H), 4.00* (m, 1H), 3.87* (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 3H), 3.13* (m, 1H), 3.01* (m, 1H), 2.65-2.50 (m, 1H), 2.50-2.35 (m, 2H), 2.30-1.80 (m, 3H), 1.66* (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.08* (d, J = 7.4 Hz, 3H)	5-シクロプロピル-2-[2-(3-フルオロ-ピリジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3- <i>b</i>]ピリジン-4-イル]-4-((<i>S</i>)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4- <i>d</i>]ピリミジン

10

20

【 1 8 0 0 】

2436		[B4]	503 (M+H)	<p>¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 9.12 (1 H, s) 9.01 (1 H, s) 8.54 (1 H, s) 8.48 (1 H, d, J=6.0 Hz) 8.33 (1 H, d, J=5.8 Hz) 7.81 - 7.92 (1 H, m) 6.80 (1 H, d, J=8.0 Hz) 5.05 (1 H, dd, J=11.7, 4.4 Hz) 3.43 - 3.59 (2 H, m) 3.07 - 3.23 (2 H, m) 2.54 (1 H, t, J=6.5 Hz) 2.29 (1 H, dd, J=14.2, 2.9 Hz) 2.10 (1 H, d, J=14.1 Hz) 1.36 - 1.47 (4 H, m) 1.22 (3 H, s) 1.14 (1 H, d, J=5.5 Hz)</p>	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2437		[B4]	506 (M+H)	<p>¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ ppm 9.70 (1 H, s) 9.07 (1 H, s) 8.98 (1 H, d, J=10.8 Hz) 8.49 - 8.57 (2 H, m) 8.42 - 8.48 (2 H, m) 8.22 (1 H, br. s.) 8.01 (1 H, s) 7.88 (1 H, dd, J=5.4, 1.4 Hz) 7.85 (1 H, d, J=2.0 Hz) 7.62 (1 H, d, J=8.8 Hz) 6.94 (1 H, dd, J=7.7, 2.4 Hz) 6.39 (1 H, d, J=2.0 Hz) 4.85 (2 H, d, J=8.0 Hz) 3.35 (1 H, d, J=11.5 Hz) 3.06 - 3.28 (3 H, m) 2.54 - 2.71 (1 H, m) 2.28 - 2.36 (1 H, m) 2.04 - 2.16 (1 H, m) 1.85 - 1.99 (1 H, m) 1.21 - 1.32 (1 H, m) 1.19 (5 H, s) 1.10 (3 H, s)</p>	{5-シクロプロピル-2-[2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2438		[B4]	504 (M+H)	<p>¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 9.17 (1 H, br. s.) 8.16 (3 H, br. s.) 8.01 (1 H, d, J=5.8 Hz) 7.83 (1 H, d, J=9.0 Hz) 7.28 (1 H, d, J=9.5 Hz) 6.77 (1 H, br. s.) 4.26 (1 H, br. s.) 3.32 - 3.57 (3 H, m) 3.02 (2 H, d, J=13.6 Hz) 2.48 - 2.70 (2 H, m) 2.19 - 2.36 (1 H, m) 1.33 (3 H, d, J=4.8 Hz) 0.66 - 0.93 (3 H, m)</p>	{5-アザ-スピロ[2.5]オクタ-8-イル)-[5-シクロプロピル-2-[2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-アミン
2439		[B4]	506 (M+H)	<p>¹H NMR (400 MHz, METHANOL-d₄) δ ppm 9.42 (1 H, s) 9.08 (1 H, br. s.) 8.50 (1 H, br. s.) 8.27 (1 H, d, J=5.8 Hz) 8.04 (1 H, s) 7.88 - 7.96 (2 H, m) 7.70 (1 H, d, J=9.5 Hz) 7.27 (1 H, dd, J=9.5, 1.8 Hz) 6.63 (1 H, d, J=1.8 Hz) 3.44 - 3.56 (2 H, m) 2.46 - 2.58 (1 H, m) 2.25 (1 H, d, J=14.8 Hz) 2.01 - 2.15 (1 H, m) 1.36 - 1.44 (1 H, m) 1.28 (6 H, s) 1.07 - 1.19 (4 H, m)</p>	{5-シクロプロピル-2-[2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン

10

20

30

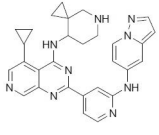
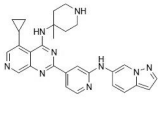
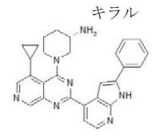
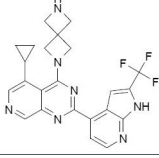
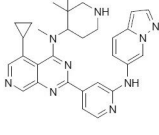
【 1 8 0 1 】

2440		[D3], [D4]	方法 6: RT: 2.76 分, MI: 504 [M+H] ¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11.93 (1H, brs), 9.08 (1H, s), 8.61 (1H, s), 8.33 (1H, s), 8.07 (1H, m), 7.36 (1H, d), 4.58 (1H, m), 4.16 (1H, m), 3.17 (1H, m), 3.00 (3H, s), 2.75-2.55 (3H, m), 2.44-2.17 (4H, m), 2.12-1.74 (6H, m), 1.65 (3H, s), 1.63-1.47 (2H, m)	[5-シクロブチル-2-[2-(2,2-ジフルオロ-1-メチル-シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-メチル-ピペリジン-4-イル-アミン
2441		[D3], [D4]	方法 6: RT: 2.61 分, MI: 458 [M+H] ¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11.63 (1H, brs), 9.12 (1H, s), 8.68 (1H, s), 8.27 (1H, d), 8.03 (1H, d), 7.35 (1H, s), 4.71 (2H, d, J = 50 Hz), 4.28 (1H, m), 3.76-3.43 (5H, m), 3.04-2.74 (5H, m), 2.26-2.14 (2H, m), 2.06 (1H, m), 1.89 (1H, m), 1.30-1.24 (2H, m) 1.16-1.10 (2H, m)	5-シクロブチル-2-[2-(1-フルオロメチル-シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ビペラジン-1-イルピリド [3,4-d]ピリミジン
2442		[D3], [D5]	方法 5: RT: 3.12 分, MI: 472 [M+H] ¹ H NMR (500MHz, d6-DMSO) 11.77 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.32 (1H, d, J = 5.1 Hz), 8.06 (1H, d, J = 5.1 Hz), 7.42 (1H, d, J = 2.2 Hz), 5.70 (1H, s), 4.32 - 4.26(1H, m), 4.08 - 4.00 (2H, m), 3.96 - 3.91 (2H, m), 3.70 (2H, br m), 3.50 (2H, br. m), 2.93 (2H, br. m), 2.84 (2H, br m), 2.50 - 2.40 (3H, m), 2.27 - 2.22 (1H, m), 2.21 - 2.15 (2H, m), 2.12 - 2.04 (1H, m), 1.93 - 1.88 (1H, m).	3-[4-(5-シクロブチル-4-ビペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-2-イル]-テトラヒドロフラン-3-オール
2443		[B4]	492 (M+H) ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.70 (1 H, s) 9.06 (1 H, s) 8.50 - 8.58 (2 H, m) 8.39 - 8.49 (2 H, m) 7.95 (1 H, s) 7.85 (1 H, d, J=2.3 Hz) 7.71 (2 H, dd, J=5.4, 1.4 Hz) 6.94 (1 H, dd, J=7.4, 2.4 Hz) 6.39 (1 H, d, J=2.8 Hz) 2.56 - 2.81 (6 H, m) 2.27 - 2.37 (2 H, m) 1.99 - 2.13 (2 H, m) 1.75 (3 H, s) 1.12 - 1.27 (6 H, m)	[5-シクロプロピル-2-[2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2444		[D3], [D4]	448.23 ¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.42 (m, 1H), 9.29 (s, 1H), 9.01 (br s, 2H), 8.41 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.20 (s, 1H), 8.15 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.08 (m, 2H), 7.94 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 3.98 (m, 4H), 3.39 (m, 4H), 2.77 (m, 1H), 1.28 (m, 2H), 1.10 (m, 2H)	5-シクロプロピル-2-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ビペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

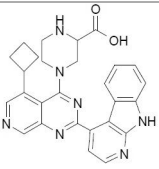
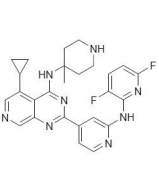
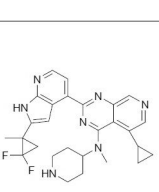
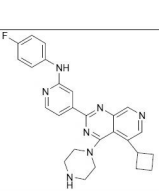
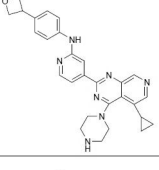
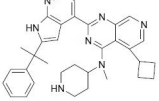
30

2445		[B4]	504 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.68 (1 H, s) 9.08 (1 H, s) 8.50 - 8.56 (2 H, m) 8.45 (2 H, d, J=4.5 Hz) 7.99 (1 H, s) 7.76 - 7.88 (2 H, m) 6.90 - 6.96 (1 H, m) 6.52 (2 H, br. s.) 6.39 (1 H, d, J=2.0 Hz) 4.15 (1 H, br. s.) 2.94 (1 H, d, J=13.1 Hz) 2.74 (1 H, s) 2.20 (1 H, s) 1.11 - 1.34 (6 H, m) 1.03 (1 H, s) 0.65 - 0.88 (4 H, m)	{5-シクロプロピル-2-[2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2446		[B4]	492 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.71 (1 H, s) 9.48 (1 H, s) 9.06 (1 H, s) 8.51 (1 H, s) 8.45 (3 H, d, J=5.3 Hz) 7.91 (1 H, s) 7.77 - 7.83 (1 H, m) 7.60 - 7.70 (3 H, m) 7.25 (1 H, dd, J=9.4, 1.9 Hz) 6.54 (1 H, dd, J=2.3, 1.0 Hz) 2.58 - 2.79 (4 H, m) 2.30 - 2.36 (1 H, m) 1.99 - 2.12 (2 H, m) 1.74 (3 H, s) 1.12 - 1.27 (6 H, m)	{5-シクロプロピル-2-[2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-5-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2447		[D3], [D4]	462.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 12.41 (br s, 1H), 9.27 (br s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.14 (m, 7H), 7.98 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 4.50 (m, 1H), 3.13 (m, 5H), 1.89 (m, 4H), 1.28 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	(S)-1-[5-シクロプロピル-2-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペリジン-3-イルアミン
2448		[D3], [D4]	方法 5: RT: 3.66 分, MI: 3.76 (4H, s), 2.39-2.31 (1H, m), 442 [M+H] 1.34-1.27 (2H, m), 1.03-0.93 (2H, m).	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 9.03 (1H, s), 8.61 (1H, d), 8.26 (1H, d), 8.14 (1H, s), 7.94 (1H, s), 4.55 (4H, s), 3.76 (4H, s), 2.39-2.31 (1H, m), 1.34-1.27 (2H, m), 1.03-0.93 (2H, m).	5-シクロプロピル-4-(2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタ-2-イル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2449		[B4]	520 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ ppm 9.75 (1 H, s) 9.50 (1 H, s) 8.98 (2 H, s) 8.45 (1 H, d, J=5.3 Hz) 8.13 (2 H, bs) 7.97 (1 H, s) 7.87 (1 H, d, J=2.3 Hz) 7.80 (1 H, d, J=5.5 Hz) 7.66 (1 H, d, J=9.5 Hz) 7.24 (1 H, dd, J=9.4, 1.9 Hz) 6.54 (1 H, dd, J=2.3, 0.8 Hz) 3.05 - 3.54 (11 H, m) 1.03 - 1.36 (9 H, m)	{5-シクロプロピル-2-[2-(ピラゾロ[1,5-a]ピリジン-6-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチルアミン

10

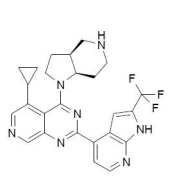
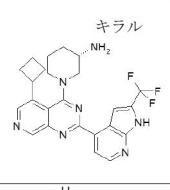
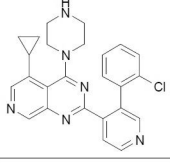
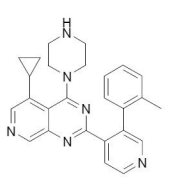
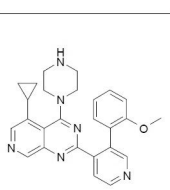
20

【 1 8 0 3 】

2450		[D3]	M+H = 480 m/z	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 9.04 - 9.66 (m, 1 H) 8.89 (br. s., 1 H) 8.45 - 8.70 (m, 2 H) 7.90 - 8.23 (m, 1 H) 7.46 - 7.73 (m, 2 H) 7.16 - 7.35 (m, 1 H) 4.11 - 4.75 (m, 3 H) 3.38 - 4.11 (m, 3 H) 1.98 - 2.90 (m, 5 H)	4-[5-(シクロプロピル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-ピペラジン-2-カルボン酸
2451		[B4]	489 (M+H)	¹ H NMR (400 MHz, METHANOL-d ₄) δ ppm 9.11 (1 H, br. s.) 8.96 (1 H, s) 8.54 (1 H, s) 8.47 (1 H, d, J=5.8 Hz) 8.23 (1 H, d, J=5.8 Hz) 7.82 (1 H, td, J=9.1, 6.1 Hz) 6.74 (1 H, d, J=8.5 Hz) 2.94 (2 H, d, J=14.8 Hz) 2.57 (1 H, t, J=5.5 Hz) 2.24 (2 H, ddd, J=14.9, 10.8, 4.1 Hz) 1.88 (3 H, s) 1.17 - 1.40 (8 H, m)	{5-シクロプロピル-2-[2-(3,6-ジフルオロ-ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-ピペラジン-4-イル)-アミン
2452		[D3], [D4]	方法 6: RT: 2.53 分, MI: 490 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 11.97 (1H, brs), 9.03 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.09 (2H, m), 7.39 (1H, s), 4.66 (1H, m), 3.18-2.92 (2H, m), 3.12 (3H, s), 2.76-2.64 (2H, m), 2.45 (1H, m), 2.33 (m, 1H), 2.03-1.81 (3H, m), 1.81-1.40 (2H, m), 1.66 (3H, s), 1.40-1.05 (2H, m), 1.06-0.89 (2H, m)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2,2-ジフルオロ-1-メチル-シクロプロピル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-メチル-ピペラジン-4-イル-アミン
2453		[B4]	方法 6: RT: 2.57 分, MI: 456 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.38 (1H, s), 9.12 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.32 (1H, d), 7.90 (1H, s), 7.77 (2H, m), 7.70 (1H, d), 7.13 (2H, t), 4.25 (1H, m), 3.86 (4H, m), 3.33 - 3.24 (4H, m), 2.45 (2H, m), 2.21 (2H, m), 2.11 (1H, m), 1.92 (1H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-(4-フルオロ-フェニル)-アミン
2454		[D15]	方法 6: RT: 2.02 分, MI: 480 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.34 (1H, s), 8.96 (1H, s), 8.31 (1H, d), 8.09 (1H, d), 7.91 (1H, s), 7.76 (2H, d), 7.67 (1H, dd), 7.33 (2H, m), 4.92 (2H, m), 4.61 (2H, m), 4.19 (1H, m), 3.17 (4H, m), 2.86 (4H, s), 2.62 (1H, m), 1.26 (2H, m), 1.03 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-(4-オキセタン-3-イル-フェニル)-アミン
2455		[D3], [D4]	方法 6: RT: 3.09 分, MI: 532 [M+H]		5-シクロプロピル-N-メチル-2-[2-(1-メチル-1-フェニル-エチル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-N-(4-ピペリジル)ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-アミン

10

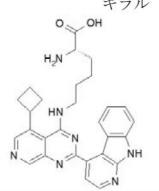
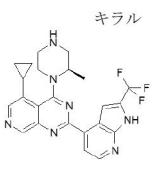
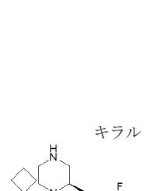
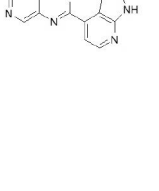
20

2456		[D3], [D4]	480.21 (M+H)	(dms _o -d ₆) 13.15 (s, 1H), 9.10 (s, 1H), 8.63 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.62 (m, 2H), 8.23 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 4.59 (m, 1H), 4.39 (m, 1H), 3.42 (m, 2H), 3.30 (m, 3H), 2.97 (m, 2H), 2.75 (m, 2H), 2.23 (m, 1H), 1.92 (m, 1H), 1.75 (m, 1H), 1.47 (m, 1H), 1.18 (m, 1H), 1.08 (m, 1H), 0.92 (m, 1H)	5-シクロプロピル-4-(オクタヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2457		[D3], [D4]	468.20 (M+H)	(dms _o -d ₆) 13.16 (br s, 1H), 9.26 (m, 1H), 8.77 (m, 1H), 8.64 (m, 1H), 8.30 (m, 1H), 8.15-8.06 (m, 3H), 8.00 (br s, 1H), 4.24 (br s, exch. protons), 3.75-3.50 (m, 1H), 3.50-3.30 (m, 1H), 3.30-3.10 (m, 1H), 3.01 (br s, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.40-1.30 (m, 8H)	(S)-1-[5-シクロプロチル-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピベラジン-3-イルアミン
2458		[D16]	443.14 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8.88 (s, 1H), 8.84 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.74 (br s, 2H), 8.57 (s, 1H), 8.35 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.50-7.36 (m, 4H), 3.70-2.96 (m, 8H), 2.56-2.48 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.04-0.99 (m, 2H).	2-[3-(2-クロロフェニル)-ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-4-ピベラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2459		[D16]	423.20 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8.95 (s, 1H), 8.81 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.77 (br s, 2H), 8.56 (s, 1H), 8.31 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.30-7.17 (m, 3H), 7.05 (d, J=7.4 Hz, 1H), 3.40-2.90 (m, 8H), 2.52-2.45 (m, 1H), 1.88 (s, 3H), 1.21-1.15 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H).	5-シクロプロピル-4-ピベラジン-1-イル-2-(3-トリル-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2460		[D16]	439.14 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8.96 (s, 1H), 8.90-8.64 (m, 2H), 8.62 (s, 1H), 8.21 (d, J=5.2 Hz, 1H), 8.18 (s, 1H), 7.36 (dt, J=8.2, 1.7 Hz, 1H), 7.30 (dd, J=7.5, 1.7 Hz, 1H), 7.05 (dt, J=7.5, 0.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J=7.9 Hz, 1H), 3.50-2.98 (m, 11H), 2.58-2.50 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.03-0.97 (m, 2H).	5-シクロプロピル-2-[3-(2-メトキシフェニル)-ピリジン-4-イル]-4-ピベラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

【 1 8 0 5 】

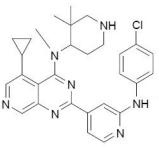
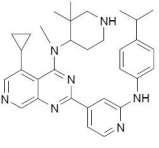
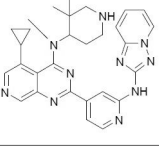
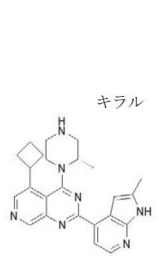
2461		[D3]	M+H = 496 m/z	1H NMR (400 MHz, METHANOL-d4) δ ppm 8.56 (br. s., 1H) 8.24 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.84 (br. s., 1H) 7.45 - 7.68 (m, 2H) 7.25 (t, J=7.3 Hz, 1H) 4.35 - 4.69 (m, 1H) 3.79 - 3.93 (m, 2H) 2.59 - 2.84 (m, 2H) 2.20 - 2.55 (m, 3H) 1.70 - 2.08 (m, 5H) 1.34 - 1.67 (m, 3H)	(S)-2-アミノ-6-[5-シクロブチル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドル-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イルアミノ]-ヘキサノ酸
2462		[D3], [D4]	454.13 (M+H)	(dmsd-d6; signals in aliphatic region at coalescence) 13.20 (br s, 1H), 9.51 (br s, 1H), 9.22 (s, 1H), 8.99 (br s, 1H), 8.66 (d, J = 4.9 Hz, 1H), 8.27 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.22 (br s, 1H), 7.98 (s, 1H), 5.05 (br s, water), 4.79 (br s, 1H), 4.40-2.90 (m, 6H), 2.75 (br s, 1H), 1.57 (br s, 1H), 1.33 (m, 1H), 1.40-0.90 (m, 5H)	5-シクロブチル-4-((R)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2463		[D3], [D4]	468.15 (M+H)	(dmsd-d6; room temperature atropisomers observed in ~1:1 ratio. "*" indicates H's with distinct signals in the two isomers.) 13.21 (br s, 1H), 9.62* (br s, 1H), 9.32 (s, 1H), 9.17* (br s, 1H), 9.08* (br s, 1H), 8.91* (br s, 1H), 8.90* (s, 1H), 8.77* (s, 1H), 8.66 (d, J = 5.0 Hz, 1H), 8.26 (app t, J = 5.0 Hz, 1H), 7.98 (s, 1H), 4.94 (br s, water), 4.96* (br s, 1H), 4.40* (br s, 1H), 4.35* (m, 1H), 4.26* (m, 1H), 3.98* (m, 1H), 3.86* (m, 1H), 3.70-3.40 (m, 3H), 3.33 (br s, 1H), 3.16* (m, 1H), 3.00* (m, 1H), 2.60-2.40 (m, 2H), 2.37 (m, 1H), 2.30-1.80 (m, 3H), 1.64* (d, J = 6.7 Hz, 3H), 1.09* (d, J = 6.7 Hz, 3H)	5-シクロブチル-4-((R)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-トリフルオロメチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2464		[B4]	498.22 (MH)+	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.45 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.34-8.09 (m, 3H), 7.89 (s, 1H), 7.74 (dd, J=9.2, 5.3 Hz, 3H), 7.15 (t, J=8.9 Hz, 2H), 3.52-3.42 (d, J=11.6 Hz, 2H), 3.14 (br s, 6H), 2.47-2.37 (m, 2H), 2.28-1.76 (m, 2H), 1.57-0.87 (m, 9H).	5-シクロブチル-2-[2-(4-フルオロ-フェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペラジン-4-イル)-メチル-アミン

10

20

【 1 8 0 6 】

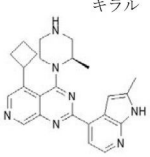
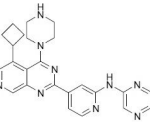
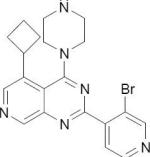
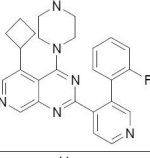
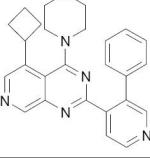
30

2465		[B4]	514.18 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.53 (s, 1H), 8.98 (s, 1H), 8.37-8.10 (m, 3H), 7.92 (s, 1H), 7.83-7.75 (m, 3H), 7.37-7.30 (m, 2H), 3.50-3.42 (d, J=10.1 Hz, 3H), 3.30-3.05 (m, 6H), 2.46-2.36 (m, 1H), 2.29-1.72 (m, 2H), 1.5-0.91 (m, 9H).	{2-[2-(4-クロロフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2466		[B4]	522.28 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.46-9.26 (m, 1H), 9.07-8.88 (m, 2H), 8.27 (d, J=5.5 Hz, 1H), 8.23-8.08 (m, 2H), 7.89 (s, 1H), 7.71 (d, J=4.1 Hz, 1H), 7.61 (d, J=8.2 Hz, 2H), 7.18 (d, J=8.2 Hz, 2H), 4.0-1.0 (m, 28H).	{5-シクロプロピル-2-[2-(4-インプロピルフェニルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2467		[B4]	521.22 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 10.65-10.54 (m, 1H), 9.06 (s, 1H), 8.96-881 (m, 2H), 8.44 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.25-8.10 (s, 2H), 7.94 (d, J=4.2 Hz, 1H), 7.66 (d, J=5.9 Hz, 2H), 7.17-7.12 (m, 1H), 4.0-1.0 (m, 21H).	{5-シクロプロピル-2-[2-([1,2,4]トリアゾロ [1,5-a]ピリジン-2-イルアミノ)-ピリジン-4-イル]-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2468		[D3], [D4]	414.3 (M+H)	(dmsO-d6; room temperature atropisomers observed in ~1:1 ratio. "*" indicates H's with distinct signals in the two isomers.) 11.69 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.18* (br s, overlapped, 1H), 8.85* (br s, 1H), 8.79 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.82 (br s, 1H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.75 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, overlapped with water signal, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.48-2.30 (m, 3H), 2.30-1.75 (m, 4H), 1.55* (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97* (d, J = 6.6 Hz, 3H)	5-シクロブチル-4-((S)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-メチル-1H-ピロロ [2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン

10

20

【 1 8 0 7 】

2469	 <p>キラル</p>	[D3], [D4]	414.4 (M+H)	(dms _o -d ₆ : room temperature atropisomers observed in ~1:1 ratio. "*" indicates H's with distinct signals in the two isomers.) 11.67 (s, 1H), 9.18 (s, 1H), 9.18* (br s, overlapped, 1H), 8.85* (br s, 1H), 8.80 (br s, 1H), 8.66 (br s, 1H), 8.21 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 5.1 Hz, 1H), 7.14 (s, 1H), 4.80 (br s, 1H), 4.29-4.10 (m, 2H), 3.91 (m, 1H), 3.74 (m, 1H), 3.60-3.20 (m, overlapped with water signal, 3H), 3.07 (m, 1H), 2.94 (br s, 1H), 2.48-2.30 (m, 3H), 2.30-1.75 (m, 4H), 1.55* (d, J = 6.6 Hz, 3H), 0.97* (d, J = 6.6 Hz, 3H)	5-シクロブチル-4-((R)-2-メチル-ピペラジン-1-イル)-2-(2-メチル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2470		[B4]	方法 6: RT: 1.95 分, MI: 440 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.16 (1H, s), 9.12 (1H, d), 8.80 (1H, s), 8.78 (1H, s), 8.47 (1H, d), 8.31 (1H, m), 8.16 (1H, d), 7.93 (1H, dd), 4.26 (1H, m), 3.86 (4H, m), 3.35 (2H, m), 3.26 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.11 (1H, m), 1.93 (1H, m).	[4-(5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ピペラジン-2-イル-アミン
2471		[D16]	427.00 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 9.02 (s, 1H), 8.88 (s, 1H), 8.75 (s, 1H), 8.68 (d, J=4.9 Hz, 1H), 7.87 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.27-4.17 (m, 1H), 3.65-3.45 (m, 4H), 2.91-2.69 (m, 4H), 2.52-2.42 (m, 2H), 2.25-2.02 (m, 3H), 1.95-1.86 (m, 1H).	2-(3-ブromo-ピリジン-4-イル)-5-シクロブチル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2472		[D16]	441.12 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8.99 (s, 1H), 8.87-8.65 (m, 5H), 8.27 (dd, J=5.1, 0.5 Hz, 1H), 7.47-7.37 (m, 2H), 7.27 (dt, J=7.5, 1.1 Hz, 1H), 7.14-7.08 (m, 1H), 4.16-4.06 (m, 1H), 3.41-2.88 (m, 8H), 2.44-2.34 (m, 2H), 2.18-1.84 (m, 4H).	5-シクロブチル-2-[3-(2-フルオロ-フェニル)-ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2473		[D16]	423.10 (MH)+	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 8.96 (s, 1H), 8.72 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.66 (s, 1H), 8.60 (s, 1H), 7.94 (d, J=5.0 Hz, 1H), 7.31-7.25 (m, 3H), 7.16-7.12 (m, 2H), 4.15-4.05 (m, 1H), 3.15-2.85 (m, 4H), 2.65-2.35 (m, 6H), 2.12-1.98 (m, 3H), 1.90-1.80 (m, 1H).	5-シクロブチル-2-(3-フェニル-ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

10

20

30

【 1 8 0 8 】

2474		[B4]	494.24 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 9.37-9.22 (m, 1H), 9.00-8.87 (m, 2H), 8.28 (d, J=5.4 Hz, 1H), 8.21-8.08 (m, 2H), 7.89 (br s, 1H), 7.71 (d, J=6.1 Hz, 1H), 7.60 (d, J=8.1 Hz, 2H), 7.12 (d, J=8.3 Hz, 2H), 4.0-1.0 (m, 24H).	[5-シクロプロピル-2-(2-p-トリルアミノ-ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2475		[D3]	520.16 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 12.38 (s, 1H), 9.16 (s, 1H), 8.99 (s, 1H), 8.95-8.75 (m, 3H), 8.67 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.07 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.65 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.52 (dd, J=8.7, 2.5 Hz, 1H), 4.35-4.25 (m, 1H), 3.90-3.80 (m, 4H), 3.40-3.20 (m, 4H), 2.52-2.46 (m, 2H), 2.33-2.21 (m, 2H), 2.20-2.09 (m, 1H), 2.00-1.89 (m, 1H).	4-[5-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-6-トリフルオロメトキシ-9H-ピリド[2,3-b]インドール
2476		[D3], [D4]	504.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.38 (s, 1H), 9.21 (s, 1H), 9.00 (br s, 1H), 8.40 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.25 (br s, 1H), 8.15 (m, 2H), 8.06 (d, 2H, J = 7.4 Hz), 7.93 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 3.16 (m, 8H), 1.98 (m, 4H), 1.21 (m, 9H)	[5-シクロプロピル-2-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-メチル-アミン
2477		[D3], [D4]	490.19	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.37 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.31 (s, 1H), 9.10 (m, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.40 (m, 2H), 8.20 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.08 (m, 2H), 7.98 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.61 (d, 1H, J = 8.8 Hz), 7.53 (m, 2H), 7.41 (m, 1H), 7.53 (m, 2H), 4.91 (m, 1H), 3.39 (m, 1H), 3.16 (m, 3H), 2.62 (m, 1H), 2.19 (m, 1H), 1.98 (m, 1H), 1.21 (m, 10H)	[5-シクロプロピル-2-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2478		[D16]	452.13 (MH) ⁺	(400 MHz, d6-DMSO, δ): 8.96 (s, 1H), 8.81 (d, J=5.0 Hz, 1H), 8.75-8.60 (m, 3H), 8.20 (d, J=5.1 Hz, 1H), 8.17 (s, 1H), 7.99 (br s, 1H), 7.82 (d, J=8.4 Hz, 2H), 7.41 (br s, 1H), 7.28 (d, J=8.3 Hz, 2H), 3.29 (br s, 4H), 3.03 (br s, 4H), 2.57-2.50 (m, 1H), 1.23-1.17 (m, 2H), 1.06-1.00 (m, 2H).	4-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-3-イル]-ベンズアミド

10

20

【 1 8 0 9 】

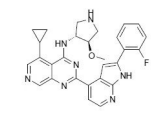
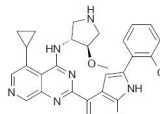
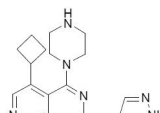
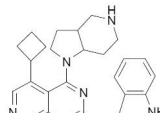
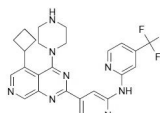
2479		[D3], [D4]	476.17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.36 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.32 (s, 1H), 8.53 (m, 3H), 8.40 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.08 (m, 2H), 8.01 (m, 2H), 7.63 (s, 1H), 7.52 (m, 2H), 7.40 (m, 1H), 3.22 (m, 4H), 2.79 (m, 2H), 2.66 (m, 1H), 2.09 (m, 2H), 1.80 (s, 3H), 1.20 (m, 4H)	[5-シクロプロピル-2-(2-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(4-メチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2480		[D3]	478.18 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12.04 (s, 1H), 9.15 (s, 1H), 8.88-8.80 (m, 1H), 8.64 (s, 1H), 8.58-8.54 (m, 2H), 8.20-8.10 (m, 1H), 7.82 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.17-7.11 (m, 1H), 6.60 (d, J=9.1 Hz, 1H), 4.80-4.70 (m, 1H), 4.52-4.42 (m, 1H), 3.31-3.24 (m, 1H), 3.18-3.12 (m, 1H), 3.03-2.93 (m, 2H), 2.63-2.28 (m, 4H), 2.12-1.88 (m, 4H), 1.26 (s, 3H), 1.09 (s, 3H).	[5-シクロブチル-2-(9H-ピリド[2,3-b]インドール-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル)-(3,3-ジメチル-ピペリジン-4-イル)-アミン
2481		[D3], [D5]	方法 5: RT: 4.32 分, MI: 494 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 12.39 (1H, s), 9.10 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.41 (1H, d, J = 5.0 Hz), 8.12 (1H, d, J = 5.0 Hz), 7.57 (1H, br. d, J = 1.1 Hz), 7.40 - 7.33 (4H, m), 7.31 - 7.28 (1H, m), 4.30 - 4.23 (1H, m), 3.66 - 3.59 (2H, br. m), 3.47 - 3.40 (2H, br. s), 2.92 - 2.86 (2H, br m), 2.38 - 2.75 (2H, br. m), 2.48 - 2.44 (2H, m), 2.20 - 2.14 (2H, m), 2.11 - 2.01 (1H, m), 1.93 - 1.89 (1H, m).	5-シクロブチル-2-(2-フェニルスルファニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド [3,4-d]ピリミジン
2482		[D3], [D12]	方法 6: RT: 2.25 分, MI: 488 [M+H]	¹ H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) 8.99 (1H, s), 8.22 (2H, m), 8.15 (1H, s), 7.97 (2H, d), 7.84 (1H, d), 7.57 (4H, m), 3.78 (4H, m), 2.97 (4H, m), 2.62 (1H, m), 1.26 (2H, m), 0.99 (2H, m).	N-[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド [3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド
2483		[D3], [D6]	方法 6: RT: 2.97 分, MI: 448 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d ₆ -DMSO) 12.04 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.39 (1H, d), 8.01 (1H, s), 7.61 (1H, d), 7.52 (1H, d), 7.00-6.92 (1H, m), 6.84-6.77 (4H, m), 3.19-2.89 (4H, m), 2.71-2.59 (4H, m), 2.45-2.38 (1H, m), 1.32-1.23 (2H, m), 1.05-1.00 (2H, m).	5-シクロプロピル-2-(3-フェニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン

【 1 8 1 0 】

10

20

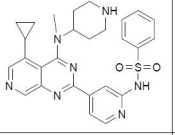
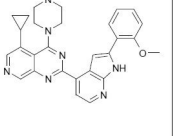
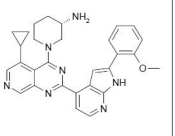
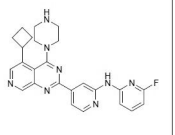
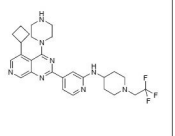
30

2484		[D3], [D4]	496.16	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ ppm 1.07 (d, J=3.51 Hz, 2 H) 1.21 - 1.31 (m, 2 H) 2.59 - 2.68 (m, 1 H) 3.43 (s, 3 H) 3.45 - 3.63 (m, 4 H) 4.35 - 4.40 (m, 1 H) 5.11 (m, 1 H) 7.36 - 7.50 (m, 3 H) 7.77 (d, J=5.8 Hz, 1 H) 7.97 - 8.01 (m, 1 H) 8.09 (td, J=7.91, 1.51 Hz, 1 H) 8.15 - 8.21 (m, 1 H) 8.46 (d, J=5.0 Hz, 1 H) 8.49 - 8.55 (m, 1 H) 9.17 (s, 1 H) 9.37 (br s, 2 H) 12.33 - 12.39 (m, 1H)	{5-シクロプロピル-2-[2-(2-フルオロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-((3R,4R)-4-メトキシ-ピロリジン-3-イル)-アミン
2485		[D3], [D4]	512.14	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d ₆) δ 12.27 (d, 1H, J = 1.3 Hz), 9.37 (m, 2H), 9.16 (s, 1H), 8.51 (s, 1H), 8.45 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 8.19 (d, 1H, J = 5.0 Hz), 7.93 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.83 (m, 1H), 7.76 (m, 1H), 7.66 (m, 1H), 7.50 (m, 2H), 5.10 (m, 1H), 4.36 (m, 1H), 3.54 (m, 4H), 3.37 (s, 3H), 2.64 (m, 1H), 1.25 (m, 2H), 1.06 (m, 2H)	{2-[2-(2-クロロ-フェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-5-シクロプロピル-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル}-((3R,4R)-4-メトキシ-ピロリジン-3-イル)-アミン
2486		[D3], [D13]	方法 5: RT: 3.37 分, MI: 387 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 13.82 (brs, 1H), 9.21 (s, 1H), 8.93 (s, 1H), 8.74 (s, 1H), 8.70 (d, 1H), 8.17 (d, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 3.79-3.51 (m, 4H), 3.06-2.83 (m, 2H), 2.24-2.15 (m, 2H), 2.12-2.02 (m, 1H), 1.94-1.85 (m, 1H), 1.32-1.03 (m, 2H).	5-シクロプロチル-4-ピペラジン-1-イル-2-(1H-ピラゾロ[3,4-b]ピリジン-4-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2487		[D3]	476.19 (MH) ⁺	(400 MHz, d ₆ -DMSO, δ): 12.06 (s, 1H), 9.13 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 8.72 (d, J=8.1 Hz, 1H), 8.65-8.50 (m, 3H), 7.87 (d, J=5.1 Hz, 1H), 7.54 (d, J=7.9 Hz, 1H), 7.50-7.45 (m, 1H), 7.20-7.15 (m, 1H), 4.54-4.48 (m, 1H), 4.32-4.22 (m, 1H), 4.13-4.03 (m, 1H), 3.45-3.36 (m, 1H), 3.29-3.15 (m, 1H), 3.10-2.88 (m, 3H), 2.80-2.58 (m, 2H), 2.50-2.38 (m, 2H), 2.18-1.65 (m, 7H).	4-[5-シクロプロチル-4-(オクタヒドロ-ピロロ[3,2-c]ピリジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-9H-ピリド[2,3-b]インドール
2488		[B4]	方法 6: RT: 2.78 分, MI: 507 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.16 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.70 (1H, s), 8.56 (1H, d), 8.48 (1H, d), 8.26 (1H, s), 7.93 (1H, dd), 7.27 (1H, d), 4.26 (1H, m), 3.87 (4H, s), 3.35 (2H, m), 3.26 (2H, m), 2.46 (2H, m), 2.22 (2H, m), 2.11 (1H, m), 1.93 (1H, m).	[4-(5-シクロプロチル-4-ピペラジン-1-イル)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-4-トリフルオロメチル-ピリジン-2-イル)-アミン

10

20

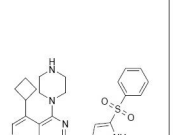
30

2489		[D3], [D12]	方法 6: RT: 2.29 分, MI: 516 [M+H]	¹ H NMR (400MHz, DMSO, 90°C) 8.94 (1H, s), 8.25 (1H, m), 8.15 (2H, m), 7.96 (2H, d), 7.78 (1H, d), 7.54 (3H, m), 4.61 (1H, m), 3.15 (4H, m), 2.75 (2H, m), 2.47 (1H, m), 1.81 (5H, m), 1.23 (2H, m), 0.94 (2H, m).	N-[4-[5-シクロプロピル-4-(メチル-ピペリジン-4-イル-アミノ)-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル]-ピリジン-2-イル]-ベンゼンスルホンアミド
2490		[D3], [D4]	478.17	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.08 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.21-8.91 (m, 3H), 8.41 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.20-8.17 (m, 2H), 8.00 (d, 1H, J = 2.2 Hz), 7.97-7.95 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.05 (m, 7H), 3.39 (m, 4H), 2.81-2.74 (m, 1H), 1.31-1.26 (m, 2H), 1.13-1.09 (m, 2H)	5-シクロプロピル-2-[2-(2-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-4-ピペラジン-1-イル-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン
2491		[D3], [D4]	492.2	¹ H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ 12.03 (d, 1H, J = 1.6 Hz), 9.16 (br s, 1H), 8.41 (d, 1H, J = 5.1 Hz), 8.18-8.04 (m, 6H), 7.97-7.94 (m, 1H), 7.44-7.40 (m, 1H), 7.23 (d, 1H, J = 7.8 Hz), 7.14-7.10 (m, 1H), 4.47-4.44 (m, 1H), 4.00 (s, 3H), 3.56-2.64 (m, 5H), 2.05-1.64 (m, 4H), 1.28 (m, 2H), 1.08 (m, 2H)	(S)-1-[5-シクロプロピル-2-[2-(2-メトキシフェニル)-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル]-3,4-ジヒドロ-ピリド[3,4-d]ピリミジン-4-イル]-ピペラジン-3-イルアミン
2492		[B4]	方法 6: RT: 2.41 分, MI: 457 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 10.14 (1H, s), 9.04 (1H, s), 8.74 (1H, s), 8.69 (1H, s), 8.40 (1H, d), 7.84 (2H, m), 7.75 (1H, dd), 6.59 (1H, dd), 4.23 (1H, m), 3.66 (2H, s), 3.54 (2H, s), 2.90 (2H, s), 2.79 (2H, s), 2.44 (2H, m), 2.16 (2H, m), 2.06 (1H, m), 1.89 (1H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-6-フルオロ-ピリジン-2-イル)-アミン
2493		[B4]	方法 6: RT: 2.02 分, MI: 527 [M+H]	¹ H NMR (500MHz, DMSO) 9.00 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.08 (1H, d), 7.50 (1H, s), 7.37 (1H, dd), 6.69 (1H, d), 4.23 (1H, m), 3.76 (1H, m), 3.62 (2H, s), 3.45 (2H, s), 3.30 (2H, s), 3.14 (2H, m), 2.90 (4H, m), 2.77 (2H, m), 2.45 (3H, m), 2.16 (2H, m), 2.05 (1H, m), 1.89 (3H, m), 1.46 (2H, m).	[4-(5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン-2-イル)-ピリジン-2-イル]-[1-(2,2,2-トリフルオロ-エチル)-ピペラジン-4-イル]-アミン

10

20

【 1 8 1 2 】

2494		[D3], [D5], [D14]	方法 5: RT: 3.95 分, MI: 526 [M+H]	¹ H NMR (500 MHz, d6-DMSO) 9.14 (1H, s), 8.73 (1H, s), 8.62 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.19 (1H, d, J = 4.9 Hz), 8.12 - 8.08 (3H, m), 7.75 - 7.71 (1H, m), 7.69 - 7.65 (2H, m), 4.30 - 4.23 (1H, m), 3.71 - 3.64 (2H, br. m), 3.58 - 3.52 (2H, br. m), 2.97 - 2.90 (2H, br. m), 2.85 - 2.76 (2H, br. m), 2.50 - 2.47 (2H, m), 2.23 - 2.15 (2H, m), 2.12 - 2.03 (1H, m), 1.93 - 1.88 (1H, m).	2-(2-ベンゼンスルホニル-1H-ピロロ[2,3-b]ピリジン-4-イル)-5-シクロプロピル-4-ピペラジン-1-イル-ピリド[3,4-d]ピリミジン
------	---	-------------------------	--	---	---

30

【 1 8 1 3 】

V I . 生物学

P K C I C ₅₀ アッセイ

アッセイは、インビトロで市販のペプチド基質をリン酸化する P K C の能力に基づく。前記ペプチド基質は F A M - P K C 擬似ペプチド由来のペプチドであり、アミノ酸配列 5 F A M - E R M R P R K R Q G S V R R R V - N H ₂ を有する。S f 2 1 昆虫細胞において発現させた組み換え全長ヒト P K C も市販されている。組み換えキナーゼ・ドメイン・ヒト P K C を社内で発現させ、精製する。

40

【 1 8 1 4 】

以下の手順は、どのようにして P K C の阻害薬に関する用量応答曲線が得られるかを説明する。記載のスクリーニングは、384 ウェル方式についてであるが、前記アッセイは、必要に応じて、1536 または他の方式を採用することができる。

【 1 8 1 5 】

試験する化合物を 100% D M S O に溶解する。必要に応じて、化合物を希釈し、前記

50

アッセイにおいて4% DMSO (v/v)の最終濃度とする。384ウェルの黒色低結合平底アッセイプレートに1 μ l入れ、直ぐに使用する。化合物の希釈およびアッセイプレートへの添加を、Matrix WellMate (登録商標)およびMatrix PlateMate (登録商標) Plus liquid handling systemを使用して行う。

【1816】

当日に、スクリーニングPKC / 基質作業溶液およびATP作業溶液を、20 mM tris-HCl pH7.5、10 mM MgCl₂、0.01% Triton X100、250 μ M EGTA、および1 mM DTTを含む緩衝剤中で調製する。使用するPKC の最終濃度は、タンパク質のバッチに応じて変動するが、典型的には15 pMとする。前記アッセイにおけるペプチド基質の最終濃度を100 nMとする。全長またはキナーゼドメインPKC をそれぞれ含む前記アッセイにおいて、ATPを150 μ Mまたは25 μ Mの最終濃度で使用し、これは、各酵素それぞれについてのATPに関して、K_M^{ATP}の5倍以上に相当する。前記アッセイでの緩衝剤の前記最終濃度は、18 mM tris-HCl pH7.5、9 mM MgCl₂、0.009% Triton X100、225 μ M EGTA、および0.9 mM DTTとする。関連する対照、すなわち、化合物を含まない対照、および酵素を含まない対照を含む。16チャンネルマトリックスピペットを使用して、全長またはキナーゼドメインPKC についてそれぞれ30 pMおよび200 nMのPKC / 基質作業溶液5 μ l、続いて、それぞれ375 μ Mまたは62.5 μ MのATP作業溶液4 μ lを前記ウェルに加える。前記反応を室温で60分間インキュベートし、その後、前記反応を停止し、IMAP (商標) 進行試薬 (Molecular Devices) 20 μ lの添加により進行させる。IMAP 進行試薬は、0.25% (v/v) IMAP 順次結合試薬、17% (v/v) IMAP 順次結合緩衝剤A、および3% (v/v) IMAP 順次結合緩衝剤Bから成る。次いで、前記プレートを室温で2時間インキュベートし、その後、適切なプレート読み取り機、例えば、Molecular Devices HT AnalystまたはBMG Pherastarを使用して読み取る。485 nmでの励起および530 nmでの発光、ならびに505 nmでの二色性ミラーを含む蛍光偏光プロトコルを使用してプレートを読み取る。

【1817】

パーセント阻害値を、蛍光偏光値から、前記化合物を含まない対照および酵素を含まない対照の値を、それぞれ0%および100%の阻害として使用して算出する。IC₅₀の決定を、曲線適合205を使用して、ExcelFitソフトウェア (IDBS) を用いて行う。Z' 因子を試験した各プレートについて決定し、全て0.5を超える。

【1818】

代替として、前記固定化金属イオン親和性粒子 (IMAP (登録商標)) の蛍光偏光検出システム (Molecular Devices, Sunnyvale, カリフォルニア州) を使用して組み換えヒトバキュロウイルスに発現されるPKC otaのキナーゼ活性を阻害する能力に関して化合物を試験した。PKC ota / IMAP (登録商標) 基質混合物 (2X) を、前記最終アッセイ濃度が15 pM PKC ota (EMD Millipore, Billerica, マサチューセッツ州) および100 nM 5-フルオレセイン-アミダイト (FAM) - PKC - 疑似基質 (5-FAM-ERM RPR KRQGSVRRRV-NH₂) (Molecular Devices) になるように1 mM DTTを含有する1X IMAPアッセイ緩衝剤 (Molecular Devices) 中で調製した。前記2X作業溶液を5 μ L / ウェルで、384ウェルの非結合黒色平底アッセイプレート (Corning, Corning, ニューヨーク州) に加えた化合物の連続希釈を100% DMSO中で実行し、次いで、BioMek NXピットール (Beckman Coulter, Indianapolis, インディアナ州) を使用して100 nLを2X酵素 / 基質溶液5 μ Lを含むアッセイプレートに移した。酵素反応を5 μ Lの2X ATPの添加によって開始し、その結果、前記最終アッセイ濃度は150 μ Mとなった。アッセイプレートを25 のインキュベーターで1時間インキュ

10

20

30

40

50

ベートし、続いて20 μ L IMA P (登録商標) 検出試薬を添加した。検出試薬は、85%の1X緩衝剤Aおよび15%の1X緩衝剤B、および1:400に希釈したIMA P (登録商標) 結合試薬で構成されていた。次いで、アッセイプレートを25 $^{\circ}$ Cのインキュベーターで2時間インキュベートした。インキュベーションに続いて、蛍光偏光を、480 nmの励起波長および535 nmの発光波長を用いてPerkinElmer Envision (商標) 2102プレート読取り機 (PerkinElmer、Waltham、マサチューセッツ州) を使用して測定した。

【1819】

結果

実施例化合物についての生物学的データを以下の表に提示する。活性は以下のように述べられる：

150 μ M ATPで全長PKCiに対するIMA PアッセイにおけるIC50：

++++ =<100 nM

+++ = 100 nMから1,000 nM

++ = 1,000 nMから10,000 nM

+ = 10,000 nMから40,000 nM

【表22】

実施例	活性度
1	+++
2	+++
3	+
4	++
5	+
6	+++
7	+++
8	+++
9	+++
10	+++
11	+++
12	+++
13	++
14	+++
15	++
16	+++
17	++
18	+
19	+
20	+
21	+
22	+
23	+
24	+
25	+++
26	+
27	+
28	+++
29	++
30	++
31	+++
32	+++
33	++
34	+
35	+
36	+
37	+++
38	+++
39	+
40	++
41	+++
42	+
43	++
44	+++

実施例	活性度
45	++
46	+++
47	+++
48	++
49	++
50	+
51	++
52	++
53	+++
54	++
55	++
56	+
57	+
58	+++
59	+
60	++
61	++
62	++
63	+++
64	+
65	+
66	+
67	+
68	+++
69	+
70	++
71	++
72	++
73	+
74	+++
75	++
76	+++
77	+++
78	++
79	+
80	+++
81	+++
82	++
83	+
84	+
85	+
86	++
87	+
88	+++

実施例	活性度
89	+++
90	+++
91	+++
92	++
93	+++
94	+++
95	+++
96	+++
97	+++
98	++
99	+++
100	+++
101	++
102	+++
103	+++
104	++
105	+++
106	++
107	++
108	+++
109	+++
110	+++
111	+++
112	+
113	+++
114	+++
115	+++
116	++
117	++
118	++
119	++
120	++
121	+++
122	+++
123	++
124	++
125	++
126	+++
127	+
128	++
129	+++
130	++
131	+++
132	+++

【1820】

10

20

30

40

実施例	活性度
133	++++
134	++++
135	++++
136	++++
137	++++
138	++++
139	++++
140	+++
141	++
142	+
143	++++
151	++
152	+
153	+
154	++
155	+
156	+
157	+
158	+
159	+
160	+
200	++++
201	++++
202	++++
203	++++
204	++++
205	+++
206	++++
207	++
208	++++
209	++
210	++
211	++++
212	++++
213	+++
214	++++
215	++
216	++++
217	++
218	++++
219	++
220	++++
221	++++
222	++++
223	++
224	++++
225	++
226	++++

実施例	活性度
227	++++
228	++++
229	++++
230	++++
231	+
232	++
233	++
234	++
235	++
236	++
237	++
238	++++
239	++++
240	++++
241	++++
242	++++
243	++
244	++
245	++
246	++
247	++
248	++++
249	++++
250	++
251	++
252	++
253	++++
254	++++
255	++
256	++++
257	++
258	++++
259	++++
260	+
261	++
262	++
263	++++
264	++++
265	++++
266	++++
267	++++
268	++
269	++++
270	++
271	++++
272	++++
273	++++
274	++

実施例	活性度
275	++++
276	++++
277	++++
278	+
279	++++
280	++++
281	++++
282	++++
283	++++
284	++
285	++++
303	++
304	++
305	++
306	+
307	++
308	++
309	++
310	++
311	++++
313	++++
314	++++
316	++
317	++
318	++++
319	++++
320	++++
321	++++
322	++
323	++++
324	++++
325	+
326	++
327	++++
328	++
329	++++
330	++++
331	++++
332	++++
333	++
334	++
335	++
336	++
337	++++
338	++
339	++++
341	++++
342	++

10

20

実施例	活性度
343	+++
344	++++
345	++++
346	++++
347	++++
348	++++
349	++++
350	++++
351	++++
352	++++
353	++++
354	++
355	++++
356	++++
357	++++
358	++
359	++
360	++
361	++++
362	++++
363	++++
364	++++
365	++++
366	++++
367	++++
368	++++
369	++++
370	++++
371	++++
372	++++
373	++++
374	++++
375	++++
376	++
377	++
378	++++
379	++++
380	++++
382	++++
383	++++
384	++
385	++
386	++
387	++++
388	+
389	++
390	++
391	++++

実施例	活性度
392	++++
393	++++
394	++++
395	+++
396	++++
397	+++
398	+++
399	++++
400	++++
401	++++
402	+++
403	+++
404	+++
405	++++
406	+++
407	+++
408	+++
409	+++
410	+++
411	++++
412	++++
413	++++
414	++++
415	++++
416	++++
417	+++
418	++++
419	+++
420	+++
421	++++
422	++++
423	+++
424	++++
425	++
426	++
427	++
428	++
429	++
430	+++
431	+++
432	+++
433	++
434	++++
435	+++
436	+++
437	+++
438	++
439	++++

実施例	活性度
440	++++
441	++++
442	++++
443	++
444	++++
445	+++
446	+++
447	++++
448	++++
449	++++
450	++++
451	++++
452	+++
453	++++
454	+++
455	+++
456	+++
457	+++
458	++
459	+
460	+
461	++
462	+
463	++
464	+++
465	++
466	++
467	++
468	+++
469	++
470	++
471	++
473	++++
474	++++
475	++++
476	++++
477	++++
478	++++
481	++++
482	+++
483	++++
484	++++
485	++++
486	++++
487	++++
488	+++
489	++++
490	++++

10

20

実施例	活性度
491	+++
492	+++
493	+++
494	++
495	+++
496	+
497	+
498	+
499	+
500	++
501	+
502	++
503	++
504	+++
505	+++
506	++
507	+++
508	+++
509	+++
510	+++
511	++
512	+++
513	+++
514	+++
515	+++
516	+++
517	++
518	+++
519	++
520	+++
521	+++
522	++
523	+++
524	+++
525	++
526	+++
527	+++
528	++
529	+++
530	+++
531	+++
532	+++
533	++
534	+++
535	++
536	+
537	+++
538	+++

実施例	活性度
539	+++
540	+++
541	+++
542	++
543	+++
544	+++
545	+++
546	+++
547	+++
548	+++
549	+++
550	+++
551	+++
552	+++
553	+++
554	++
555	++
556	+++
557	+++
558	++
559	+++
560	++
561	+++
562	++
563	+++
564	+++
565	+++
566	+++
567	+++
568	+++
569	+++
570	+++
571	+++
572	+++
573	+++
574	+++
575	+++
576	+++
577	+++
578	+++
579	+
580	+++
581	+++
582	+++
583	+++
584	+++
585	+++
586	+++

実施例	活性度
587	+++
588	+++
589	+++
590	+++
591	+++
592	+++
593	+
594	+++
595	+++
596	+
597	+
598	+++
599	+++
600	++
601	+++
602	+++
603	+++
604	+++
605	+++
606	++
607	++
608	++
609	+++
610	+++
611	++
612	+++
613	+++
614	+++
615	++
616	+++
617	+++
618	+++
619	+++
620	+++
621	+++
622	+++
623	+++
624	++
625	++
626	+++
627	+++
628	+++
629	+++
630	+++
631	++
632	+++
633	+++
634	+++

10

20

実施例	活性度
635	++++
636	++++
637	++++
638	+++
639	++++
640	++++
641	++++
642	++
643	++
644	++++
645	++++
646	++++
649	++++
650	++++
651	++++
652	++++
653	++++
654	++++
655	++
656	+++
657	+++
658	++
659	+++
660	+
661	++
662	++
663	+++
664	++
665	++
666	++
667	++++
668	++++
669	++
670	++++
671	++++
672	++++
673	++++
674	++
675	+++
676	+++
677	+++
678	++++
679	++
680	++++
681	++++
682	+++
683	++
684	+++

実施例	活性度
685	+++
686	+++
687	+++
688	++++
689	++++
690	++++
691	++++
692	++++
693	++++
694	++++
695	++++
696	++++
697	+++
698	+++
699	++++
700	++++
701	+
702	+++
703	++++
704	++++
705	++++
706	+++
707	+
708	+++
709	+++
710	+++
711	+++
712	++++
713	+++
714	++++
715	++++
716	++++
717	++++
718	++++
719	++++
720	++++
721	++++
722	++++
723	++
72A	++++
725	++++
726	+++
727	++++
728	+++
729	++++
730	++++
731	++++
732	++++

実施例	活性度
733	++
734	++++
735	+++
736	++++
737	++++
738	++++
739	+++
740	+++
741	+++
742	++++
743	++++
744	++++
745	+++
746	++++
747	++++
748	++++
749	++++
750	++++
751	++++
752	++++
753	++++
754	++++
756	++++
757	+++
758	++++
760	+++
761	+++
762	++++
763	++++
764	++++
765	++++
766	+++
767	+++
768	++++
769	++++
770	+++
771	++
772	+++
773	+++
77A	++++
775	++++
776	+++
777	+++
778	++++
779	++++
780	++++
781	+++
782	+++

10

20

実施例	活性度
783	+++
784	+++
785	+++
786	+++
787	+++
788	++
789	++
790	+++
791	+++
793	++
794	+++
795	+++
796	+++
797	++
798	+++
799	+++
800	+++
801	+++
802	+++
803	++
804	++
805	++
806	++
807	+++
808	+++
809	+++
810	+++
811	+++
812	+++
813	+++
814	+++
815	+++
816	+++
817	+++
818	+++
819	+
820	+++
821	+++
822	++
823	+++
824	+++
825	+++
826	++
827	+++
828	+++
829	+++
830	++
831	+++

実施例	活性度
832	+++
833	+++
834	+++
835	+++
836	+++
837	+++
838	+++
839	+++
840	+++
841	+++
842	+++
843	+++
844	+++
845	+++
846	+++
1000	++
1001	++
1002	+++
1003	++
1004	++
1005	++
1006	++
1007	++
1008	++
1009	++
1010	+++
1011	++
1012	++
1013	+++
1014	++
1015	++
1016	+++
1017	+++
1018	+++
1200	+++
1201	+++
1202	+++
1203	+++
1204	++
1205	++
1206	+++
1207	++
1208	++
1209	+++
1210	+++
1211	+++
1212	+++
1213	+++

実施例	活性度
1214	+++
1215	+++
1216	+++
1217	+++
1218	+++
1219	+++
1220	+++
1221	+++
1222	+++
1223	+++
1224	+
1226	+++
1227	+
1228	+++
1229	+++
1230	+++
1231	+++
1232	+++
1233	+++
1234	++
1235	++
1236	++
1237	+++
1238	+++
1239	+++
1240	+++
1241	++
1242	++
1243	++
1244	+++
1245	+
1246	+
1247	+++
1248	+
1249	+++
1250	+++
1251	+++
1252	+++
1253	+++
1254	++
1255	+++
2001	+++
2002	+++
2003	+++
2004	+++
2005	+++
2006	+++
2007	+++

10

20

実施例	活性度
2008	++++
2009	++++
2010	++++
2011	++++
2012	++++
2013	++++
2014	++++
2015	++++
2016	++++
2017	++++
2018	++++
2019	++++
2020	++++
2021	++++
2022	++++
2023	++++
2024	++++
2025	++++
2026	++++
2027	++++
2028	++++
2029	++++
2030	++++
2031	++++
2032	++++
2033	++++
2034	++++
2035	++++
2036	++++
2037	++++
2038	++++
2039	++++
2040	++++
2041	++++
2042	++++
2043	++++
2044	++++
2045	++++
2046	++++
2047	++++
2048	++++
2049	++++
2050	++++
2051	++++
2052	++++
2053	++++
2054	++++
2055	++++

実施例	活性度
2056	++++
2057	++++
2058	++++
2059	++++
2060	++++
2061	++++
2062	++++
2063	++++
2064	++++
2065	++++
2066	++++
2067	++++
2068	++++
2069	++++
2070	++++
2071	++++
2072	++++
2073	++++
2074	++++
2075	++++
2076	++
2077	+
2078	++++
2079	++++
2080	++++
2081	++++
2082	++++
2083	++++
2084	++++
2085	++
2086	++++
2087	++++
2088	++++
2089	++++
2090	++
2091	++++
2092	++++
2093	++++
2094	++++
2095	++++
2096	++
2097	++++
2098	++++
2099	++++
2100	++++
2101	++++
2102	++++
2103	++

実施例	活性度
2104	++++
2105	++++
2106	++++
2107	++++
2108	++++
2109	++++
2110	++
2111	++++
2112	++++
2113	++++
2114	++++
2115	++++
2116	++++
2117	++++
2118	++++
2119	++++
2120	++++
2121	++++
2122	++++
2123	++
2124	++++
2125	++++
2126	++++
2127	++++
2128	++
2129	++++
2130	++++
2131	++++
2132	++++
2133	++++
2134	++++
2135	++++
2136	++++
2137	++++
2138	++++
2139	++++
2140	++++
2141	++++
2142	++
2143	++++
2144	++++
2145	++++
2146	++++
2147	++++
2148	++++
2149	++++
2150	++++
2151	++++

10

20

実施例	活性度
2152	+++
2153	+++
2154	+++
2155	++
2156	++
2157	+++
2158	+++
2159	++
2160	+++
2161	+++
2162	+++
2163	+++
2164	+++
2165	+++
2166	+++
2167	+++
2168	+
2169	+++
2170	+++
2171	+++
2172	+
2173	+
2174	+++
2175	+++
2176	+++
2177	+++
2178	+++
2179	+++
2180	+++
2181	+++
2182	+++
2183	+++
2184	+++
2185	+++
2186	++
2187	++
2188	++
2189	++
2190	+++
2191	+++
2192	+++
2193	+++
2194	+++
2195	+++
2196	+++
2198	+++
2199	++
2200	+++

実施例	活性度
2201	+++
2202	+++
2203	+++
2204	+++
2205	+++
2206	+
2207	+++
2208	++
2209	+++
2210	+++
2211	++
2301	++
2302	+++
2303	+++
2304	+++
2305	+++
2306	+++
2307	+++
2308	+++
2309	+++
2310	+++
2311	+++
2312	+++
2313	+++
2314	+++
2315	+++
2316	+++
2317	+++
2318	+++
2319	+++
2320	+++
2321	+++
2322	+++
2323	+++
2324	+++
2325	+++
2326	+++
2327	+++
2328	+++
2329	+++
2330	+++
2331	+++
2332	+++
2333	+++
2334	+++
2335	+++
2336	+++
2337	+++

実施例	活性度
2338	+++
2339	++
2340	++
2341	+++
2342	+++
2343	++
2344	++
2345	++
2346	++
2347	+++
2348	+++
2349	+++
2350	+++
2351	+++
2352	++
2353	+++
2354	+++
2355	+++
2356	+++
2357	+++
2358	+++
2359	+++
2360	++
2361	+++
2362	+++
2363	+++
2364	++
2365	++
2366	++
2367	++
2368	++
2369	+++
2370	+++
2371	+++
2372	++
2373	++
2374	+++
2375	+++
2376	+++
2377	+++
2378	+++
2379	+++
2380	+++
2381	+++
2382	++
2383	++
2384	+++
2385	+++

10

20

【 1 8 2 7 】

実施例	活性度
2386	+++
2387	++
2388	++
2389	++
2390	++
2391	+
2392	+++
2393	+++
2394	+++
2395	++
2396	++
2397	+++
2398	+++
2399	++
2400	+
2401	+++
2402	++
2403	+++
2404	+++
2405	+++
2406	+++
2407	+++
2408	+++
2409	+++

実施例	活性度
2410	+++
2411	+++
2412	+++
2413	+++
2414	+++
2415	+++
2416	+++
2417	+++
2418	+++
2419	+++
2420	+++
2421	+++
2422	+++
2423	+++
2424	+++
2425	+++
2426	+++
2427	+
2429	+++
2430	+++
2431	++
2432	+++
2433	+++
2434	+++

実施例	活性度
2435	+++
2436	+++
2437	+++
2438	++
2439	++
2440	+++
2441	+++
2442	+++
2443	+++
2444	+++
2445	+
2446	+++
2447	+++
2448	++
2449	+++
2450	+
2451	+++
2452	+++
2453	+++
2454	+++
2455	+++
2456	+++
2457	+++

30

40

【 1 8 2 8 】

好ましくは、本発明の化合物（すなわち、式（I）の化合物またはその塩）は、150 μM ATPでの全長PKC に対するIMAPアッセイにおいて40 μM 未満のIC₅₀を有する。一実施形態において、本発明の化合物は、150 μM ATPでの全長PKC に対するIMAPアッセイにおいて40 μM から10 μM のIC₅₀を有する。より

50

好ましくは、本発明の化合物は、 $150\ \mu\text{M}$ ATPでの全長PKC に対するIMAPアッセイにおいて $10\ \mu\text{M}$ から $1\ \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。一実施形態において、本発明の化合物は、 $150\ \mu\text{M}$ ATPでの全長PKC に対するIMAPアッセイにおいて $1\ \mu\text{M}$ から $0.1\ \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。より好ましくは、本発明の化合物は、 $150\ \mu\text{M}$ ATPでの全長PKC に対するIMAPアッセイにおいて $0.1\ \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を有する。

【1829】

好ましくは、本発明の化合物（すなわち、式（I）の化合物またはその塩）は、 $25\ \mu\text{M}$ ATPでのキナーゼドメインPKC に対するIMAPアッセイにおいて $40\ \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を有する。一実施形態において、本発明の化合物は、 $25\ \mu\text{M}$ ATPでのキナーゼドメインPKC に対するIMAPアッセイにおいて $40\ \mu\text{M}$ から $10\ \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。より好ましくは、本発明の化合物は、 $25\ \mu\text{M}$ ATPでのキナーゼドメインPKC に対するIMAPアッセイにおいて $10\ \mu\text{M}$ から $1\ \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。一実施形態において、本発明の化合物は、 $25\ \mu\text{M}$ ATPでのキナーゼドメインPKC に対するIMAPアッセイにおいて $1\ \mu\text{M}$ から $0.1\ \mu\text{M}$ の IC_{50} を有する。より好ましくは、本発明の化合物は、 $25\ \mu\text{M}$ ATPでのキナーゼドメインPKC に対するIMAPアッセイにおいて $0.1\ \mu\text{M}$ 未満の IC_{50} を有する。

【1830】

当業者に理解されるであろうが、本発明の多数の改良および変更は、上記教示を考慮すれば可能である。したがって、本発明が、本明細書に具体的に記載した以外に実施され得ることは、添付の特許請求の範囲内であると理解され、本発明の範囲は、全てのこのような変更を包含することを意図する。

【1831】

本明細書において参照された各刊行物は、全ての目的について、参照によりその全体が本明細書に組み込まれる。

10

20

フロントページの続き

- | | | |
|--------------------------|--|------------------------|
| (51)Int.Cl. | | F I |
| A 6 1 K 31/541 (2006.01) | | A 6 1 K 31/541 |
| C 0 7 D 519/00 (2006.01) | | C 0 7 D 519/00 3 1 1 |
| A 6 1 K 31/55 (2006.01) | | C 0 7 D 519/00 3 0 1 |
| A 6 1 K 31/675 (2006.01) | | A 6 1 K 31/55 |
| C 0 7 F 9/6561 (2006.01) | | A 6 1 K 31/675 |
| C 0 7 F 9/6584 (2006.01) | | C 0 7 F 9/6561 C S P Z |
| | | C 0 7 F 9/6584 |
- (72)発明者 ブレスリン、ヘンリー、ジェイ。
アメリカ合衆国、19446 ペンシルバニア州、ランズデール、974 ミューレンバーグ ドライブ
- (72)発明者 ドーシー、ブルース、ディー。
アメリカ合衆国、19002 ペンシルバニア州、アンブラー、1213 ミーティングハウス ロード
- (72)発明者 デュガン、ベンジャミン、ジェイ。
アメリカ合衆国、19342 ペンシルバニア州、グレン ミルズ、437 コンコード ロード
- (72)発明者 ファウラー、キャサリン、エム。
イギリス、アールジー 8イーエフ パークシャー、キャバーシャム、129 クイーンズ ロード、フラット 3
- (72)発明者 ハドキンズ、ロバート、エル。
アメリカ合衆国、19425 ペンシルバニア州、チェスター スプリング、430 サウス サドルブルック サークル
- (72)発明者 メサロス、オイゲン、エフ。
アメリカ合衆国、19086 ペンシルバニア州、ウォーリングフォード 113 ロンバーディ ドライブ
- (72)発明者 モンク、ナサニエル、ジェイティー
イギリス、エスエル5 オーエーエックス バークス、アスコット、10 パーク クレセント
- (72)発明者 モリス、エマ、エル。
イギリス、エスジー18 8ジェイエル ベッドフォードシャー、ビッグルスウェイド、27 ブレイフィールド クローズ
- (72)発明者 オロウォーイ、イケオルワ
イギリス、エイチピー1 1イーゼット コッテレルズ、ヘメル ヘムステッド、14 ザ テラス
- (72)発明者 オット、グレゴリー、アール。
アメリカ合衆国、19063 ペンシルバニア州、メディア、117 ウィルトン ウッズ レーン
- (72)発明者 ペイヴ、グレゴアール、エー。
イギリス、エスイー1 2ピーピー ロンドン 2 クールー ストリート、カラウェイ アパートメント フラット 322
- (72)発明者 ルーフェイ、ジョナサン、アール、エー。
イギリス、アールジー1 3キューキュー バークシャー、レディング、18 ファイレイ ロード
- (72)発明者 サウディ、クリステル、エヌ。
イギリス、ダブリュー13 9イーティー ロンドン、64 ヘッセル ロード
- (72)発明者 タオ、ミン
アメリカ合衆国、19002 ペンシルバニア州、メイプル グレン、1704 ブリタニー ドライブ
- (72)発明者 ズィフィクサック、クレイグ、エー。

アメリカ合衆国、19335 ペンシルバニア州、ダウニングタウン、7 メイプル ストリート
(72)発明者 ズッリ、アリソン、エル。
アメリカ合衆国、19087 ペンシルバニア州、ウェイン、1020 ワシントン プレイス

審査官 石井 徹

(56)参考文献 特開2002-080423(JP,A)
特表2008-531538(JP,A)
特表2007-517904(JP,A)
特表2006-523238(JP,A)
特表2002-523502(JP,A)
特表2010-501535(JP,A)
特表2004-509116(JP,A)
VAN EIS,M.J. , 2,6-Naphthyridines as potent and selective inhibitors of the novel prote
in kinase C isozymes , Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters , 2011年 , 21(24) , 73
67-7372

(58)調査した分野(Int.Cl. , DB名)

C07D

CAplus/REGISTRY(STN)