(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-527565
(P2024-527565A)
(43)公表日　令和6年7月25日(2024.7.25)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
Ｃ０７Ｆ	*9/6558(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/6558	ＣＳＰ	４Ｃ０８６
Ａ６１Ｐ	*43/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	43/00 １１１		４Ｈ０５０
Ａ６１Ｐ	*35/00 (2006.01)*	Ａ６１Ｐ	35/00		
Ａ６１Ｋ	*31/675(2006.01)*	Ａ６１Ｋ	31/675		
Ｃ０７Ｆ	*9/6561(2006.01)*	Ｃ０７Ｆ	9/6561 Ｚ		

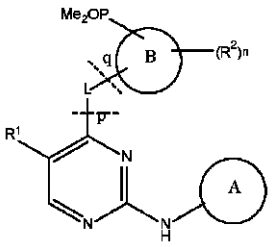
審査請求　未請求　予備審査請求　有　（全251頁）

(21)出願番号　特願2024-500151(P2024-500151)
(86)(22)出願日　令和4年7月6日(2022.7.6)
(85)翻訳文提出日　令和6年3月5日(2024.3.5)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/056248
(87)国際公開番号　WO2023/281417
(87)国際公開日　令和5年1月12日(2023.1.12)
(31)優先権主張番号　202121030204
(32)優先日　令和3年7月6日(2021.7.6)
(33)優先権主張国・地域又は機関
インド(IN)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　516114592
グレンマーク・スペシャルティー・エスエー
スイス・２３００・ラ・ショー－ド－フォン・アヴニュ・レオポルド－ロベール・３７
(74)代理人　100107766
弁理士　伊東 忠重
(74)代理人　100070150
弁理士　伊東 忠彦
(72)発明者　アイヤー，プラヴィン
インド共和国 ４００７０９ ナビ ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー インダストリアル エリア エー－６０７，グレンマーク リサー
最終頁に続く

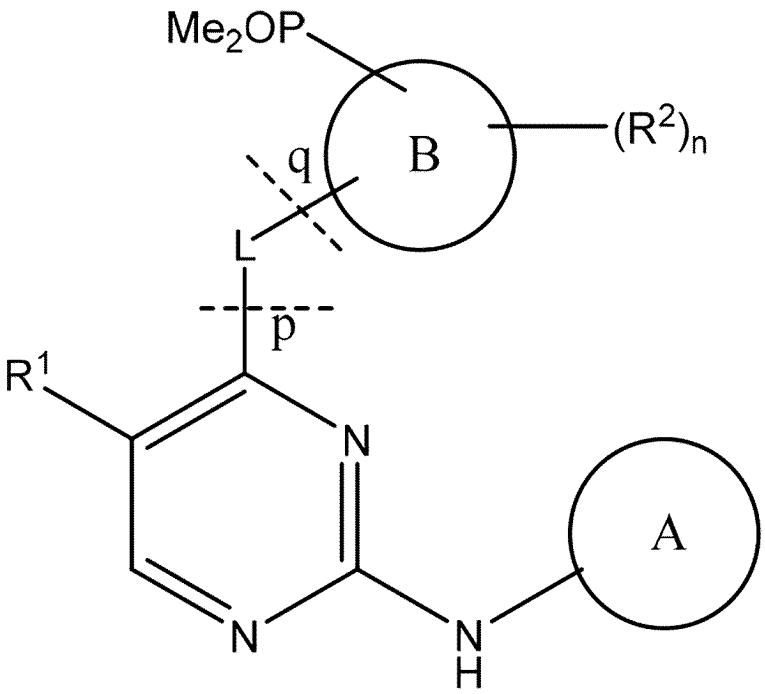
(54)【発明の名称】　ＭＡＰ４Ｋ１阻害物質として使用するためのピリミジン化合物

(57)【要約】
本開示は、ＭＡＰ４Ｋ１阻害物質として有用である式（Ｉ）の化合物及びその薬学的に許容される塩、それらを調製するためのプロセス、当該化合物を含む医薬組成物、並びに、ＭＡＰ４Ｋ１によって媒介される様々な疾患、状態、及び／又は障害の治療又は予防における当該化合物又は当該組成物の使用を対象にしている。
【化１】



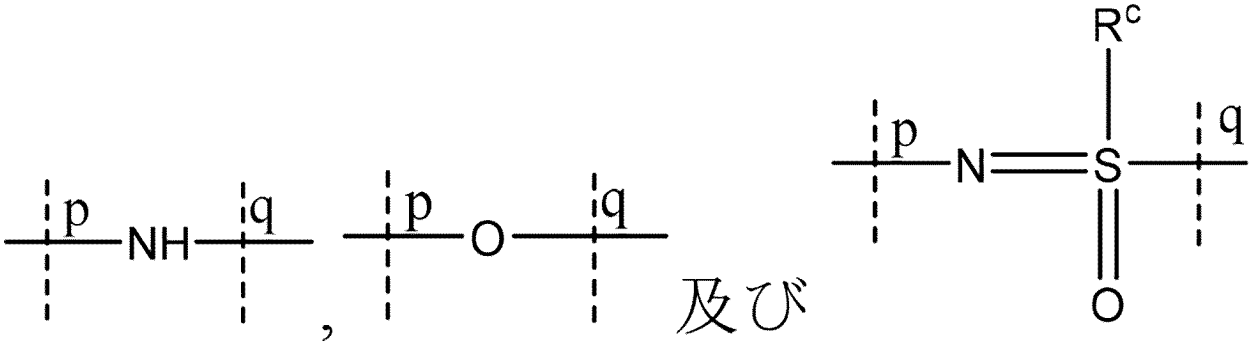
(I)

【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式（Ｉ）
【化１】



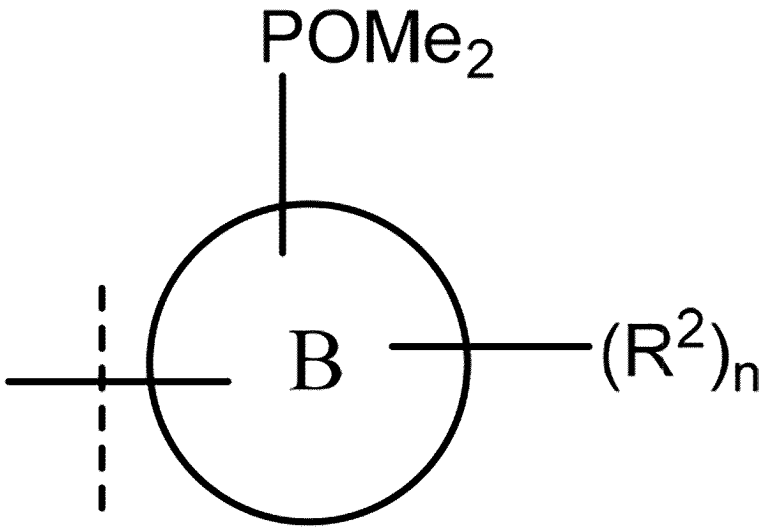
(I)

の化合物、又はその互変異性体、その立体異性体、又はその薬学的に許容される塩であって、
Ｒ１は、クロロ及び－ＣＯＮＨ２から選択され、
Ｌは
【化２】



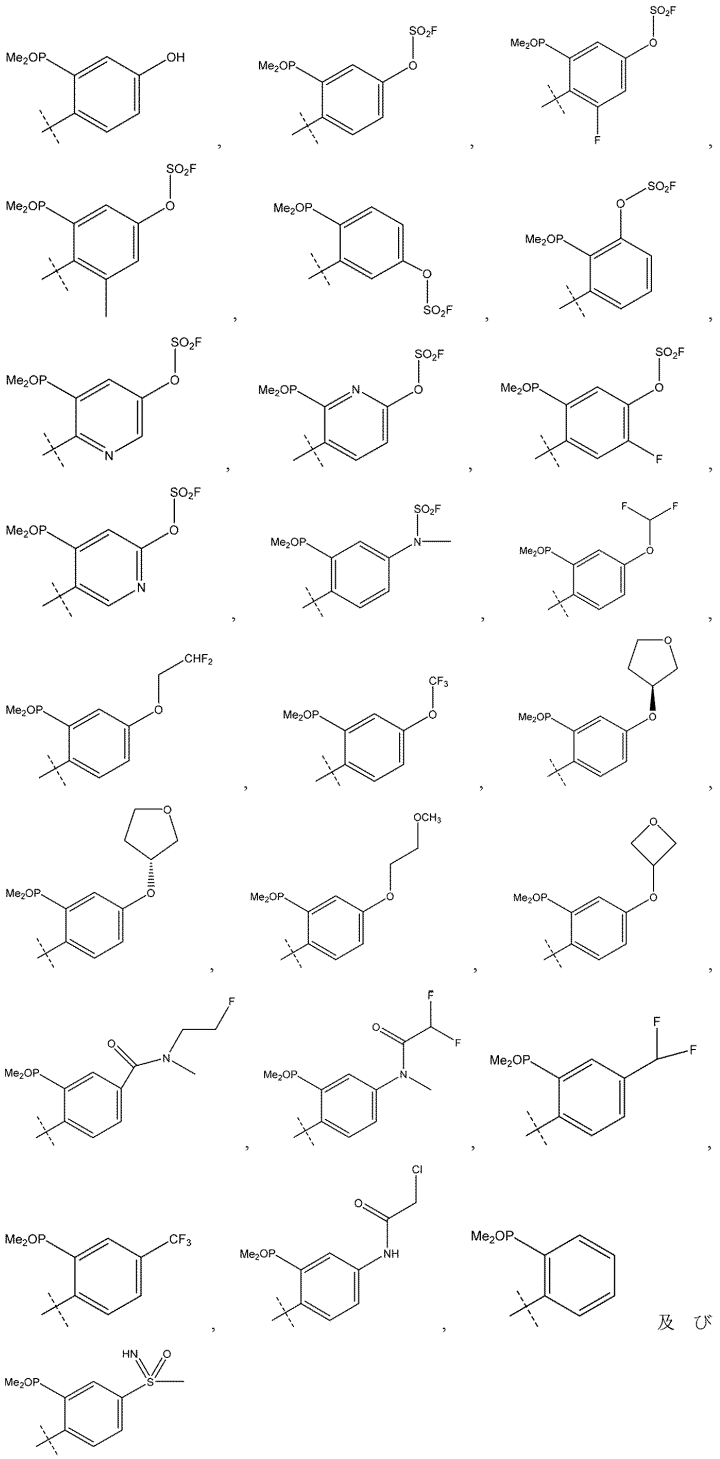
から選択され、
ｐ及びｑは結合点であり、
Ｒ^{c}はＣ１－８アルキルから選択され、

【化３】



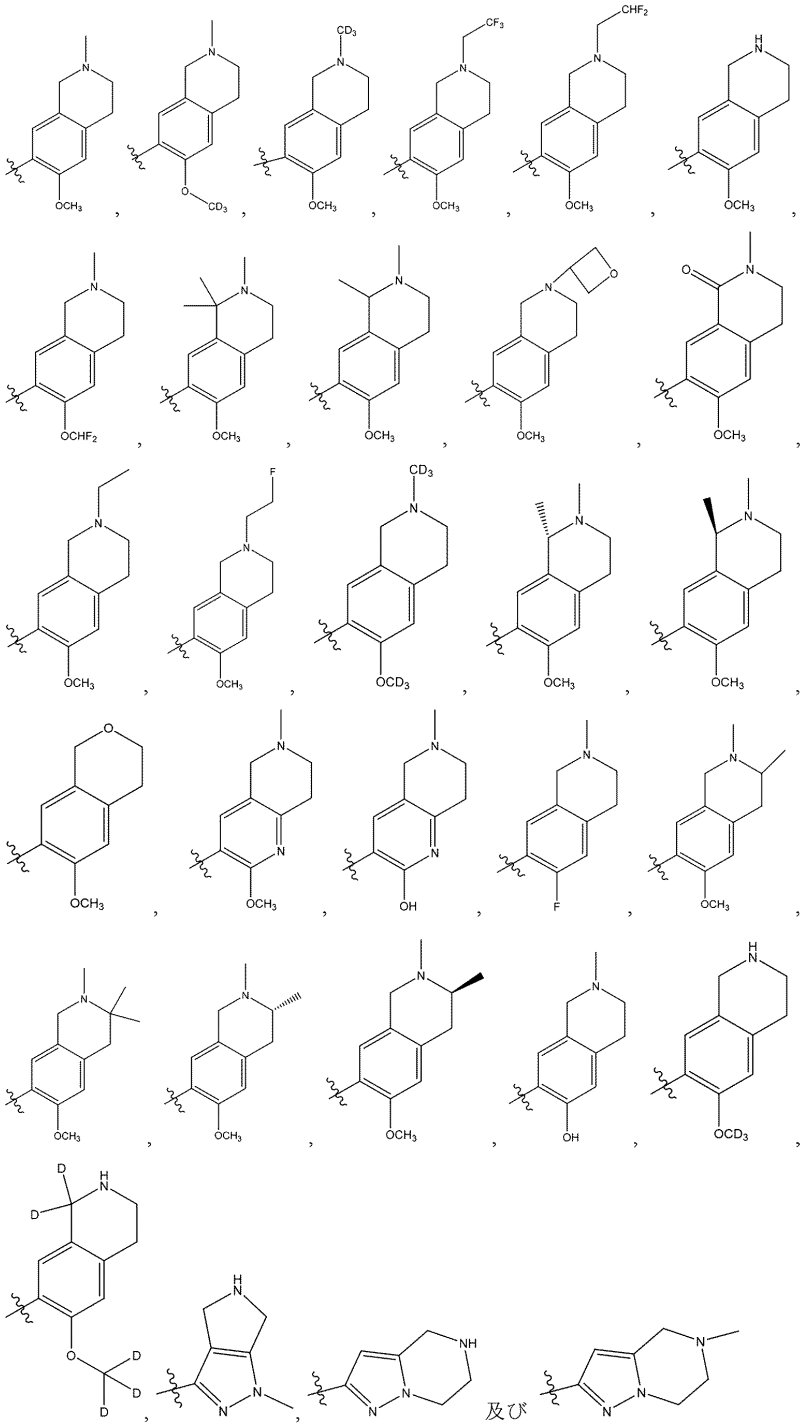
は

【化４】



から選択され、
環Ａは

【化５】



1.

から選択される、化合物。

【請求項２】

R^1はクロロである、請求項１に記載の化合物。

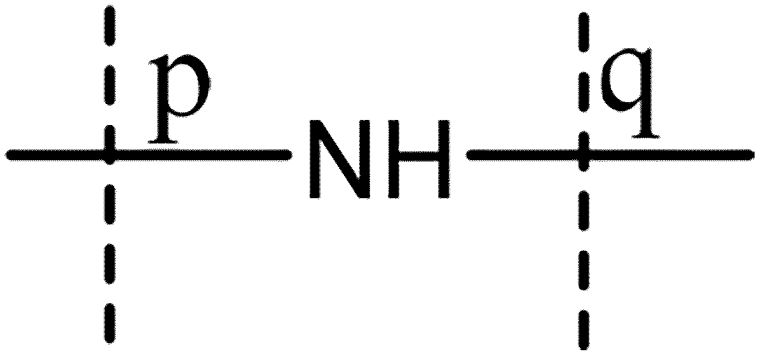
【請求項３】

R^1は－$CONH_2$である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

Ｌは

【化６】

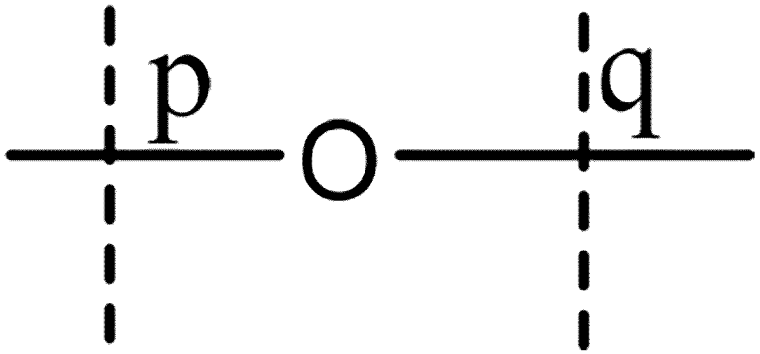


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

Ｌは

【化７】

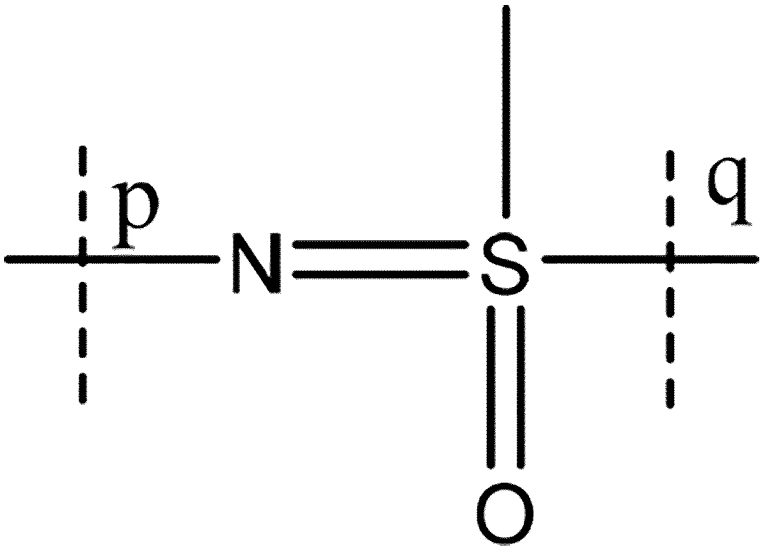


である、請求項１に記載の化合物。

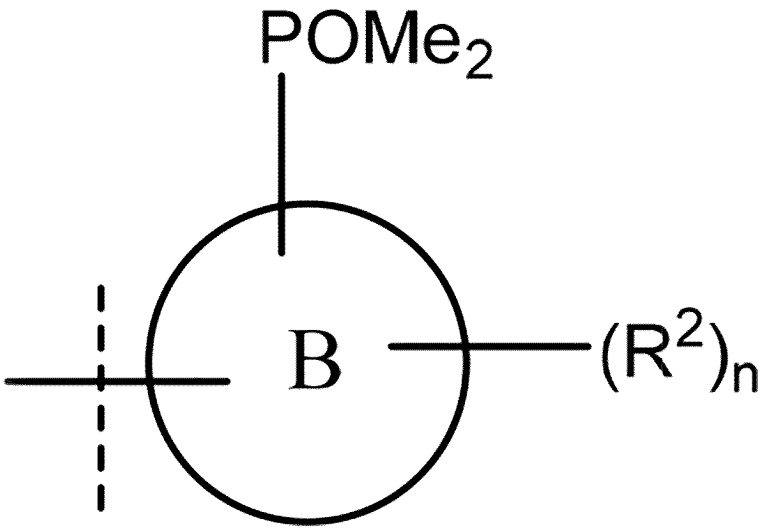
【請求項６】

Ｌは

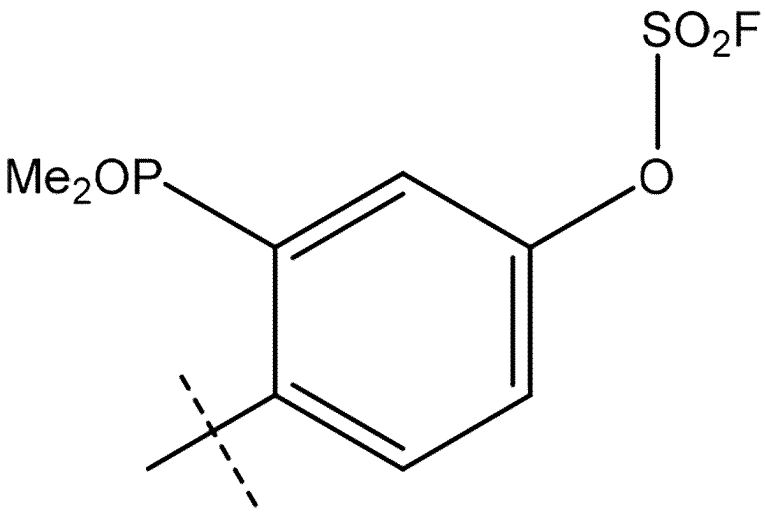
【化８】



である、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
【化９】

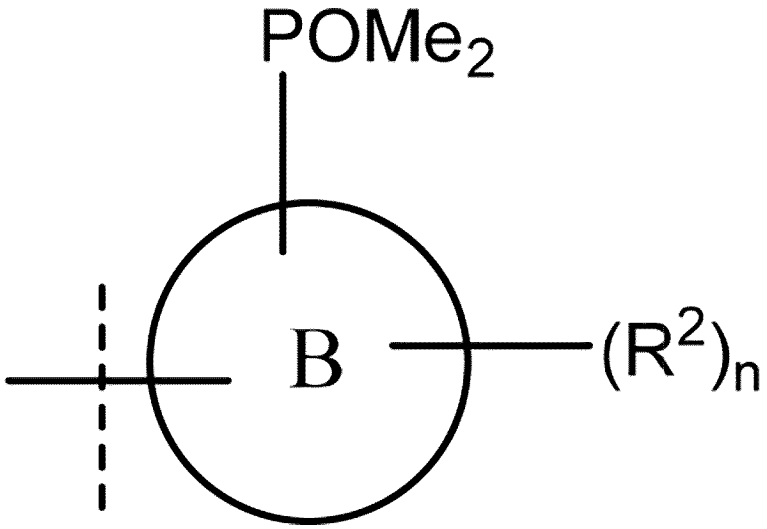


は
【化１０】



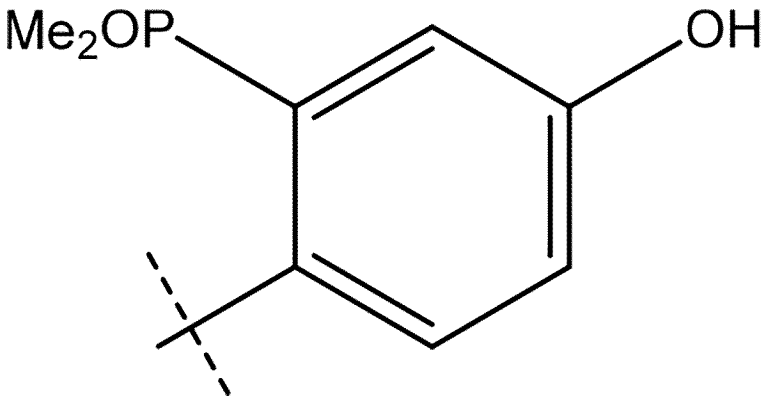
である、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】

【化１１】



は

【化１２】

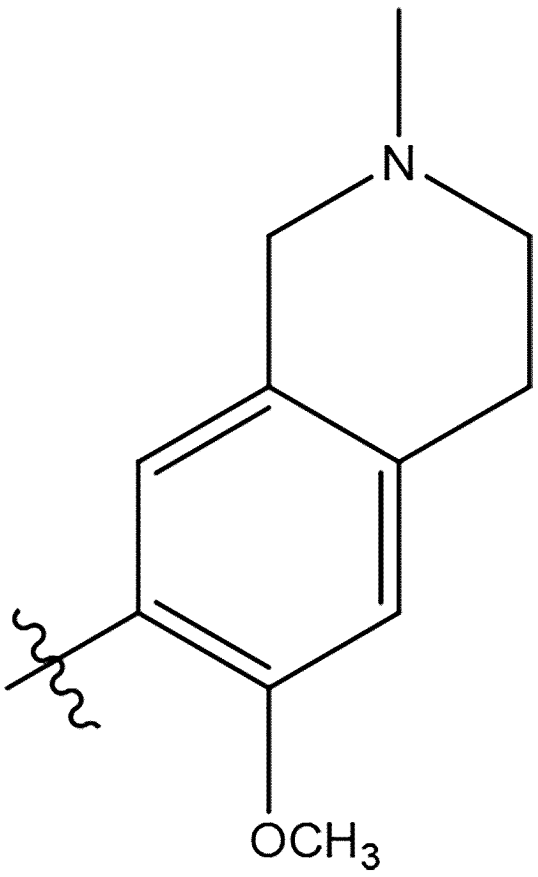


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

環Ａは

【化１３】

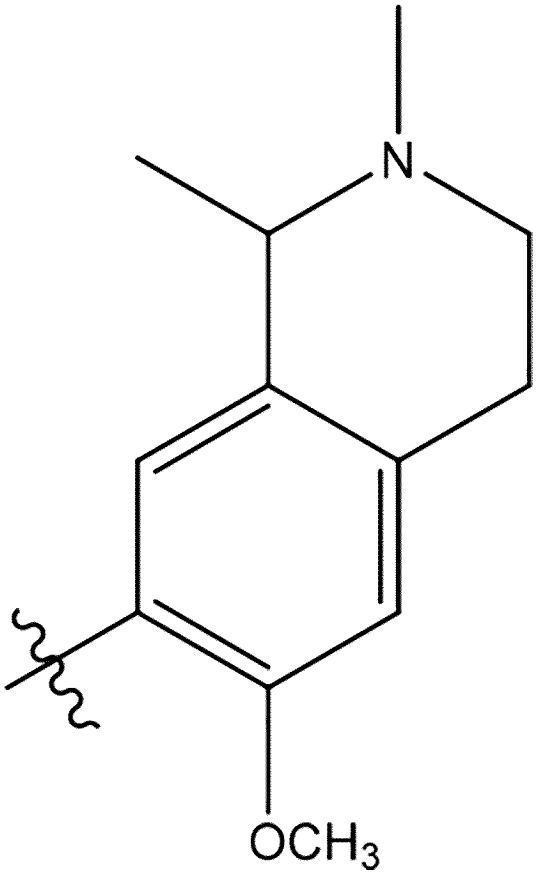


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

環Ａは

【化１４】



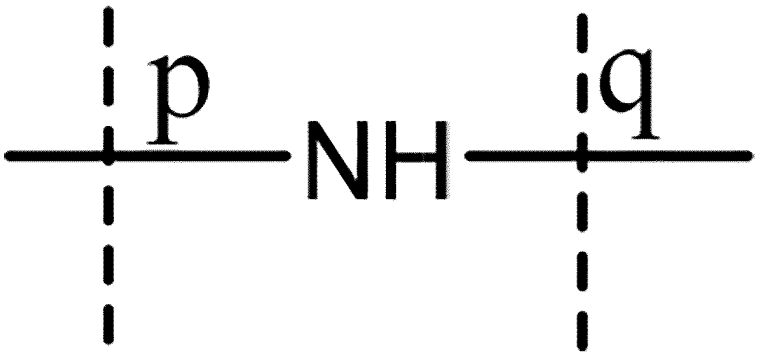
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

R^1はクロロであり、

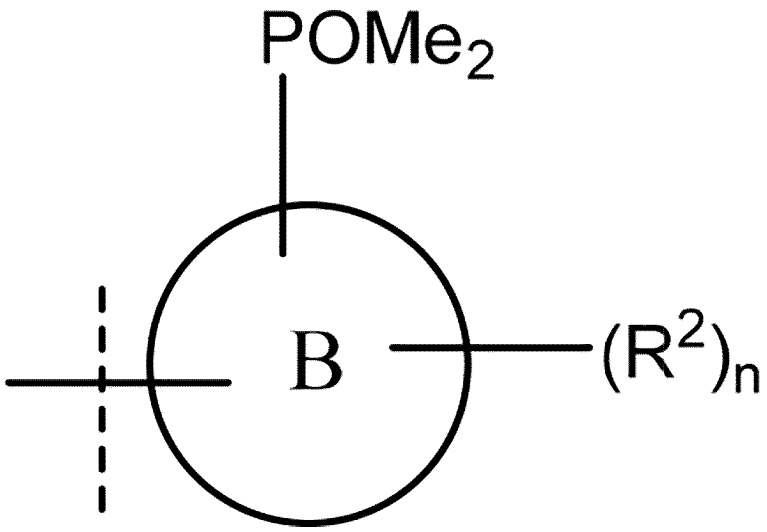
Ｌは

【化１５】



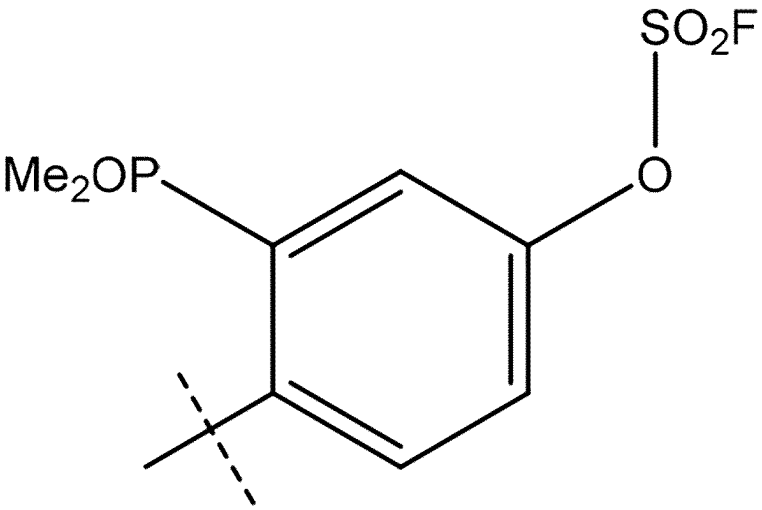
であり、

【化１６】



は

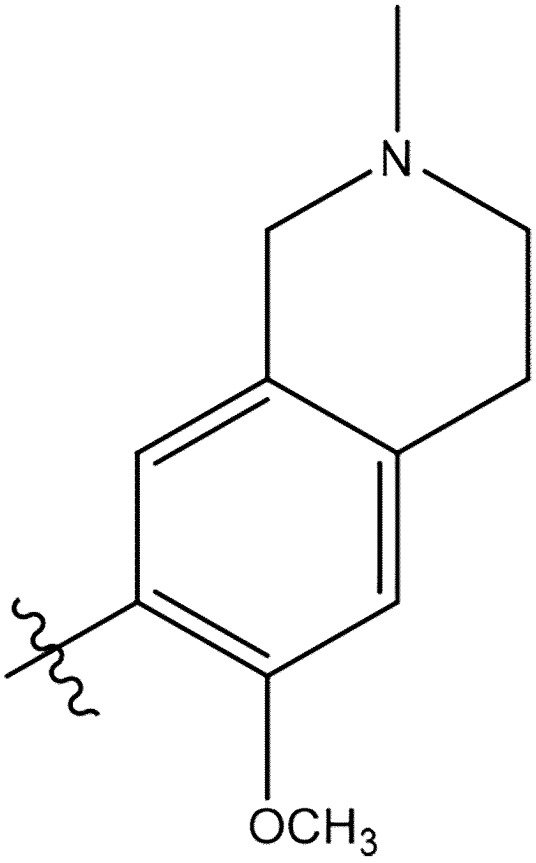
【化１７】



であり、

環Ａは

【化１８】



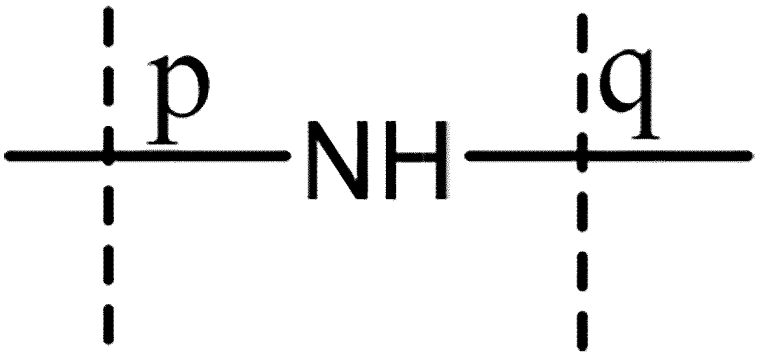
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

R^1はクロロであり、

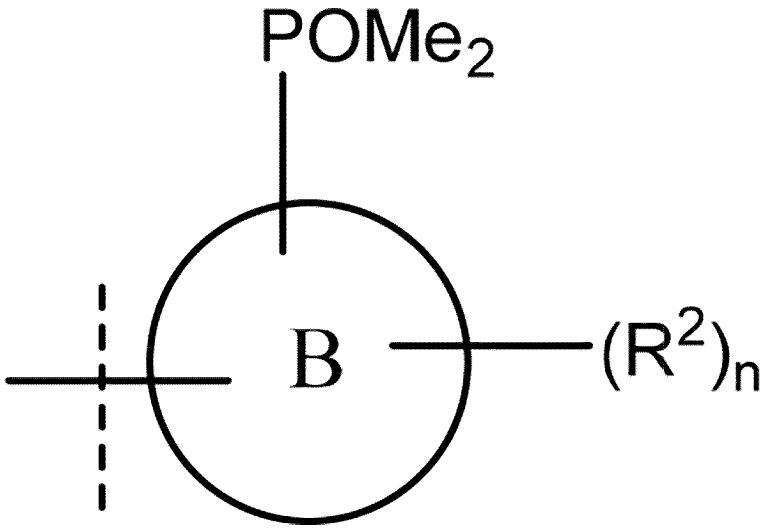
Ｌは

【化１９】



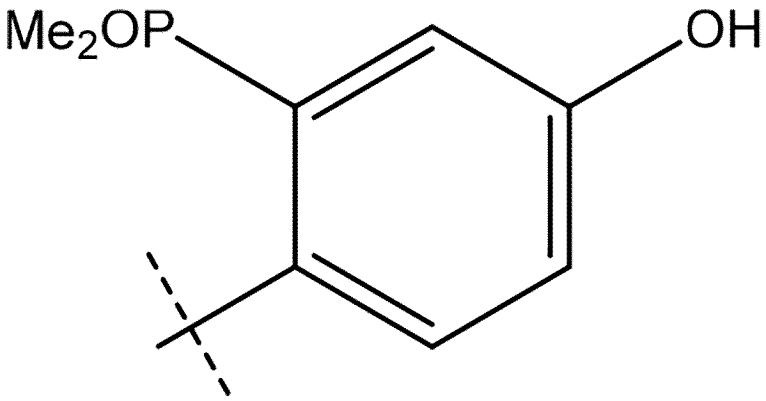
であり、

【化２０】



は

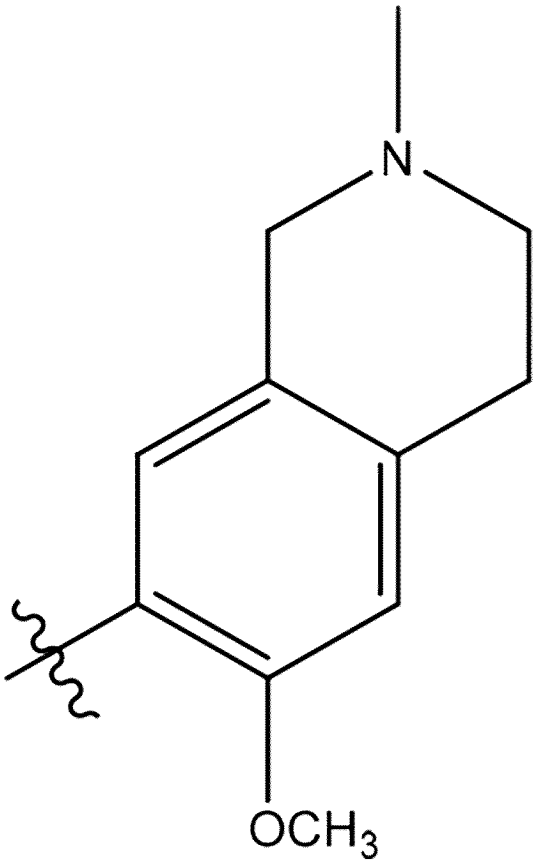
【化２１】



であり、

環Ａは

【化２２】



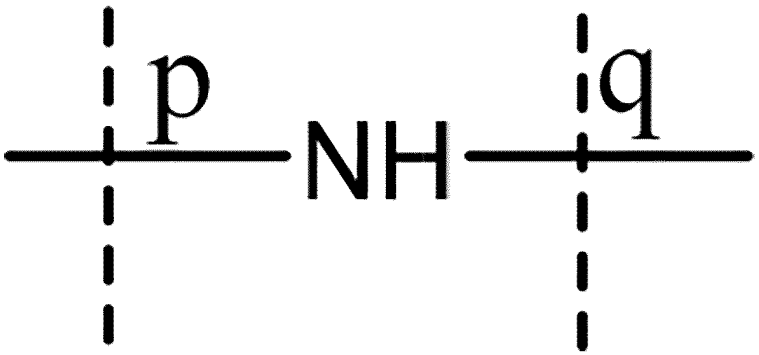
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

R^1はクロロであり、

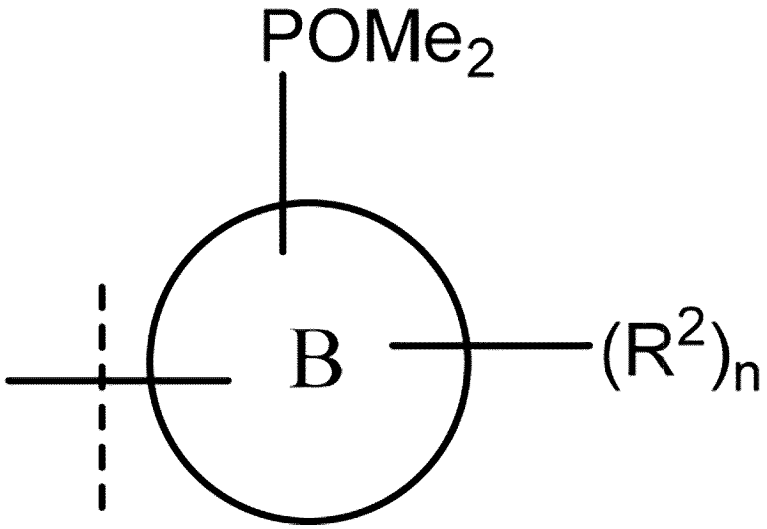
Ｌは

【化２３】



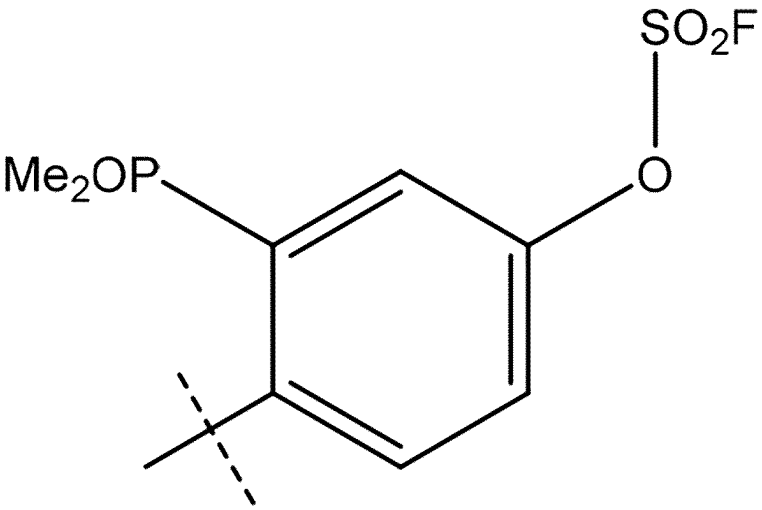
であり、

【化２４】



は

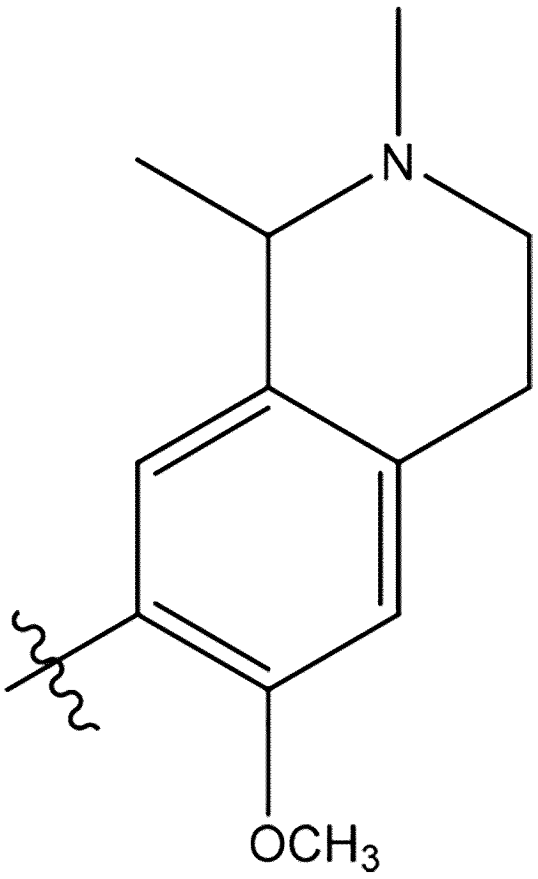
【化２５】



であり、

環Ａは

【化２６】

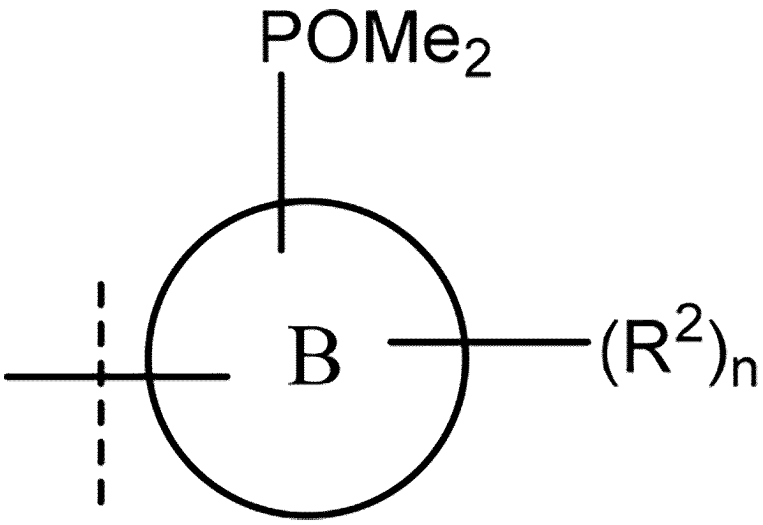


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

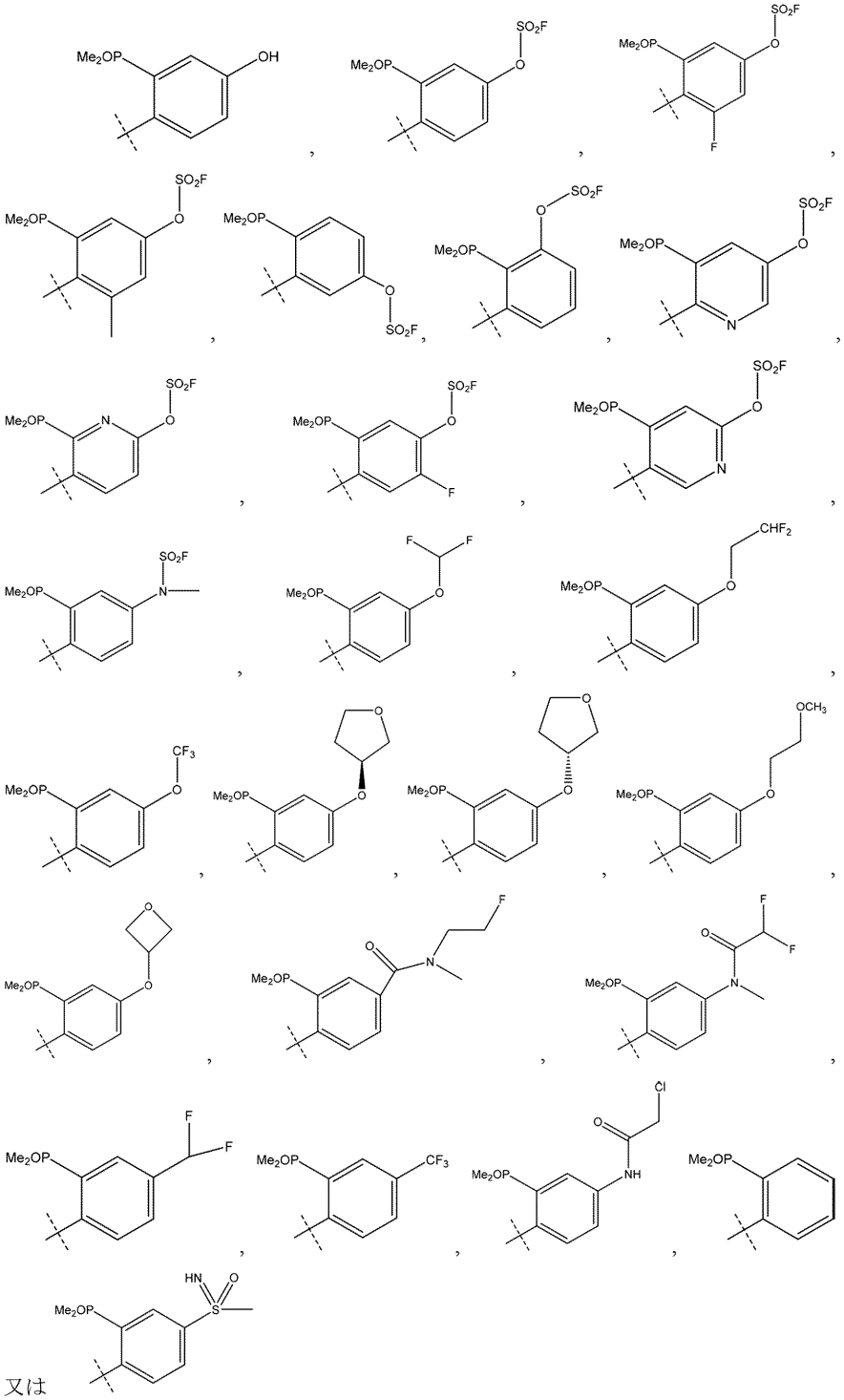
R^1はクロロであり、

【化２７】



は、

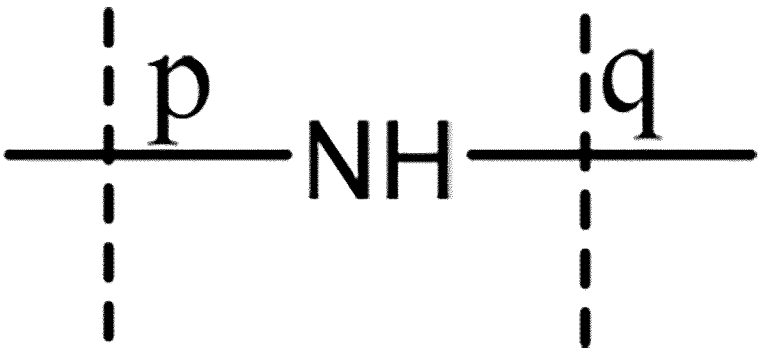
【化２８】



又は

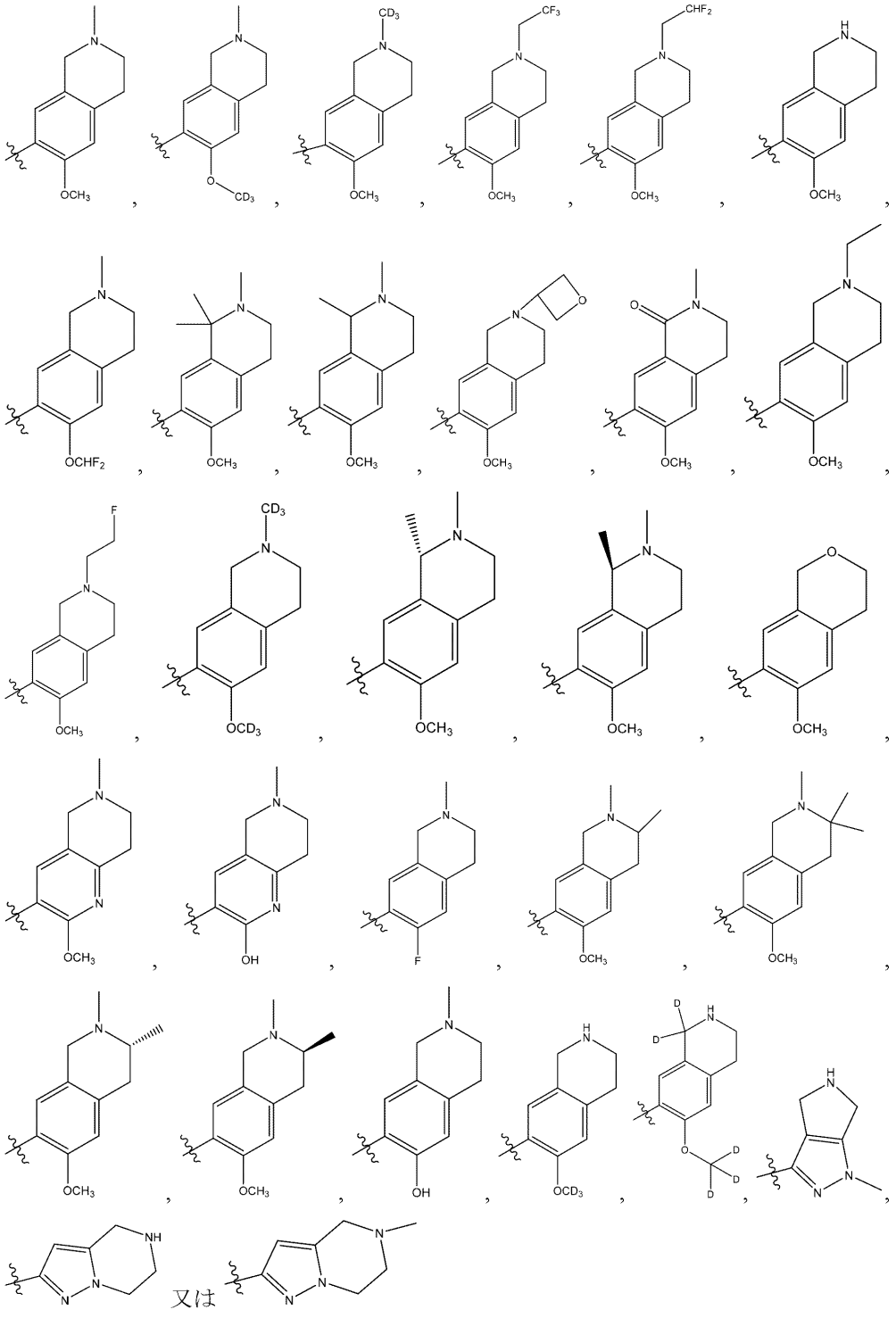
であり、
Ｌは

【化２９】



であり、
環Ａは

【化３０】



である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド、

４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、

４－（（５－カルバモイル－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テ

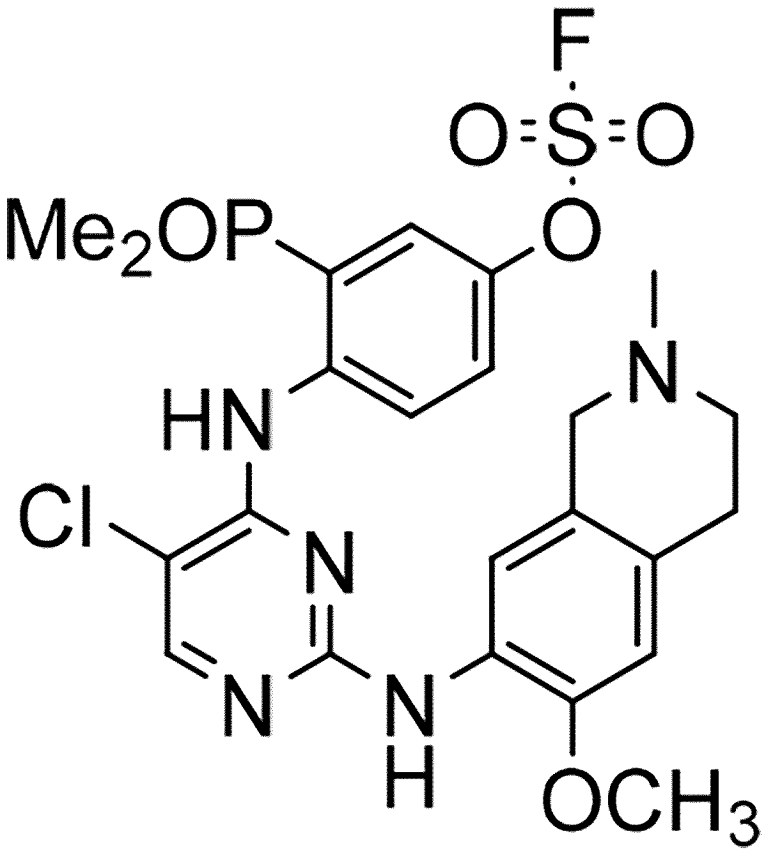
トラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－（メチル－d_3）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピラミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－（メトキシ－d_3）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－d_3）－２－（メチル－d_3）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（２－（２，２－ジフルオロエチル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（２－エチル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－（ジフルオロメトキシ）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（２－（２－フルオロエチル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）－５－フルオロフェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）－５－メチルフェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－（オキセタン－３－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、

６－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イルスルホフルオリデート、
５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－６－（ジメチルホスホリル）ピリジン－２－イルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
６－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イルスルホフルオリデート、
６－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３，３－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジメチルホスホリル）－２－フルオロフェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシイソクロマン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体１）、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体２）、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体１）、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体２）、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体１）、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体２）、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（

ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）ピリジン－２－イルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－ｄ３－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－d_3－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル－１，１－d_2）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（１－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）スルファモイルフルオリド、
（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）スルファモイルフルオリド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（Ｓ）－（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（Ｒ）－（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（２－メトキシエトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチ

ルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド、
Ｎ－（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
２－クロロ－Ｎ－（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）アセトアミド、
（２－（Ｎ－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４イル）アミノ）－５－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド、又は
４－（（５－クロロ－２－（（６－ヒドロキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート
から選択される化合物、及びその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
以下の式

【化３１】

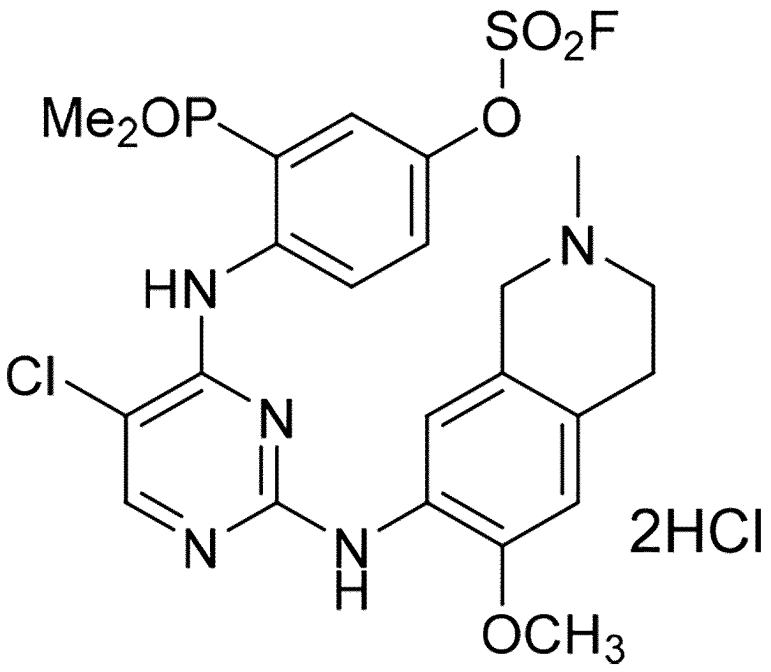


の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

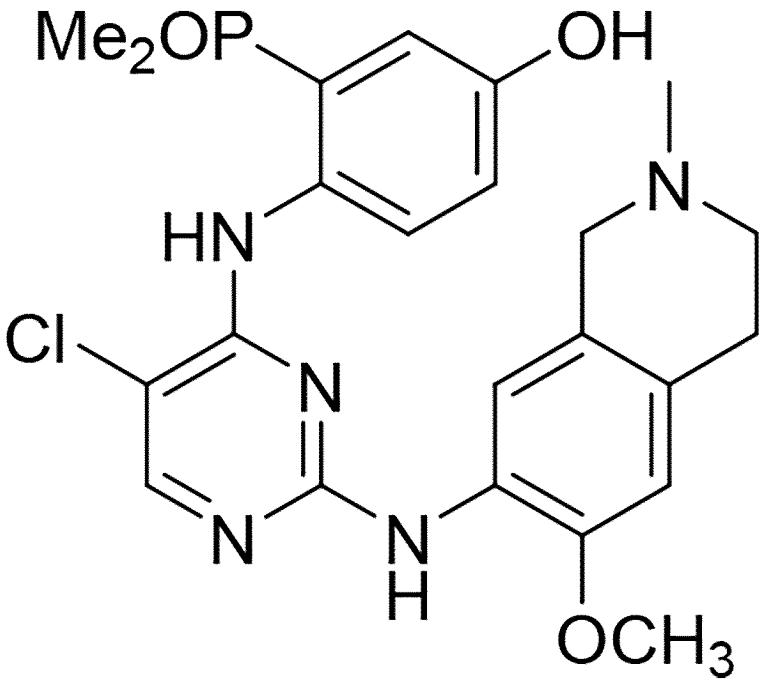
以下の式

【化３２】

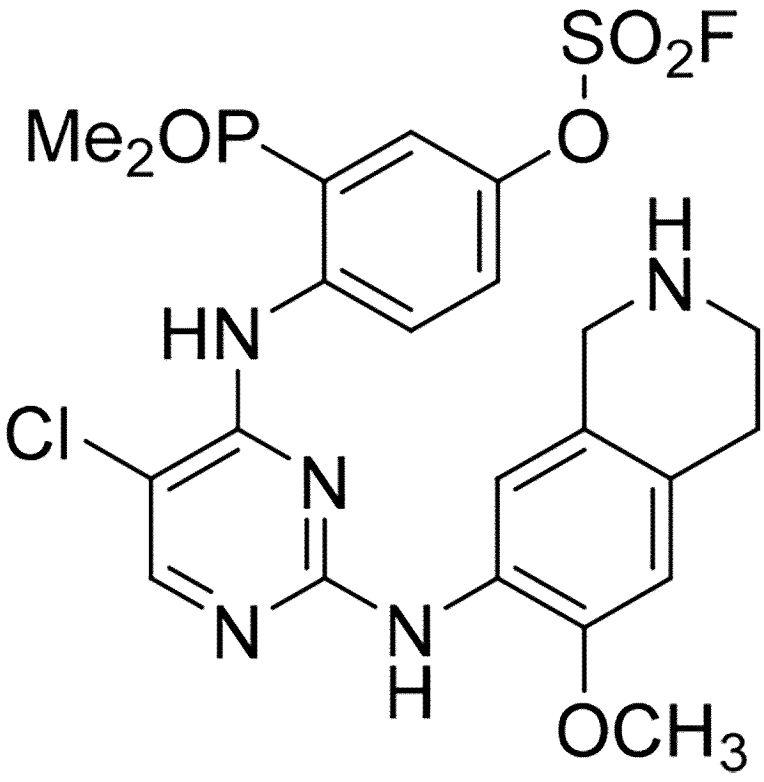


の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。

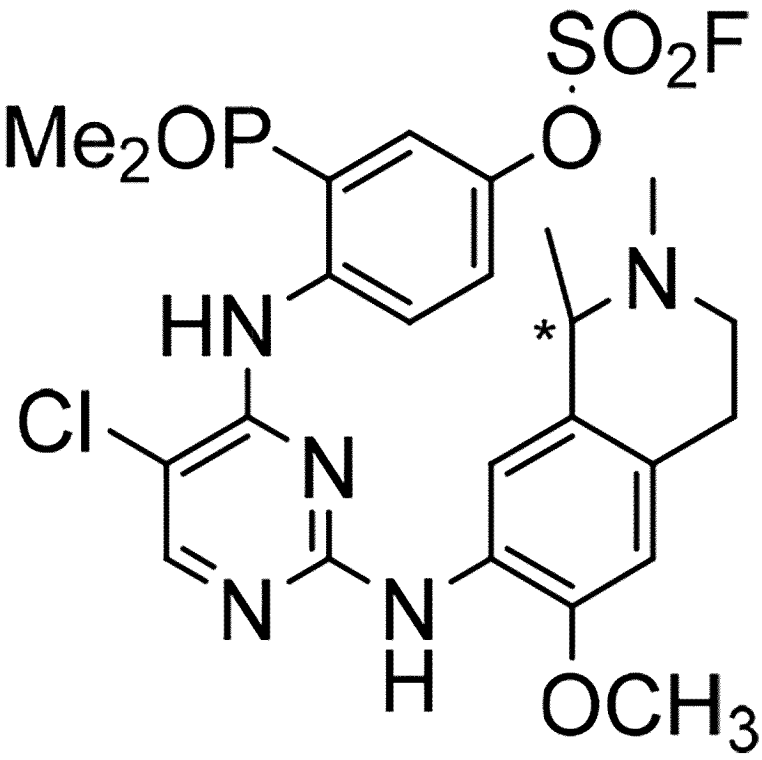
【請求項１８】
以下の式
【化３３】



の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】
以下の式
【化３４】

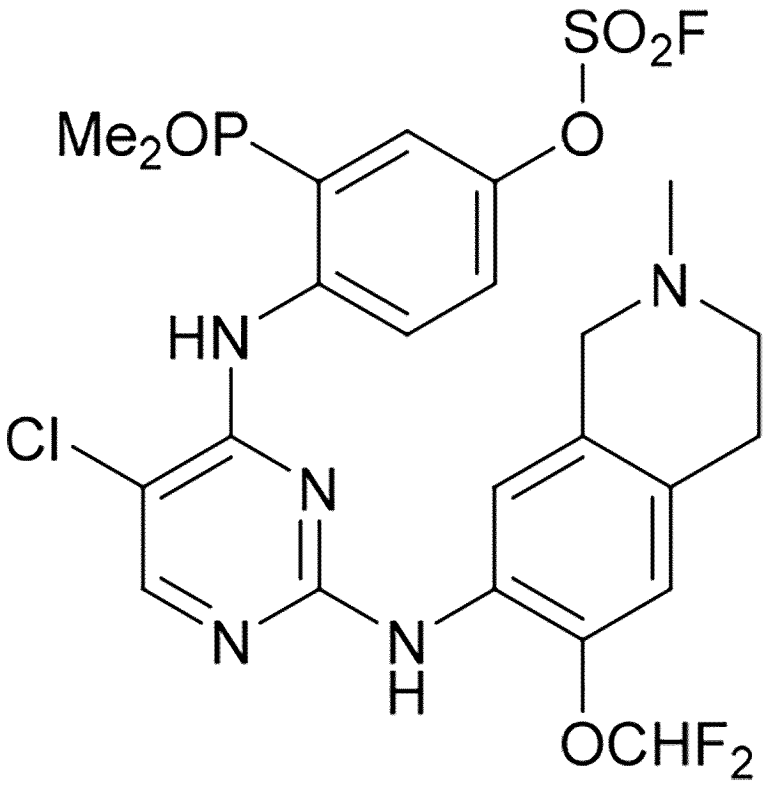


の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
以下の式
【化３５】



の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
以下の式

【化３６】

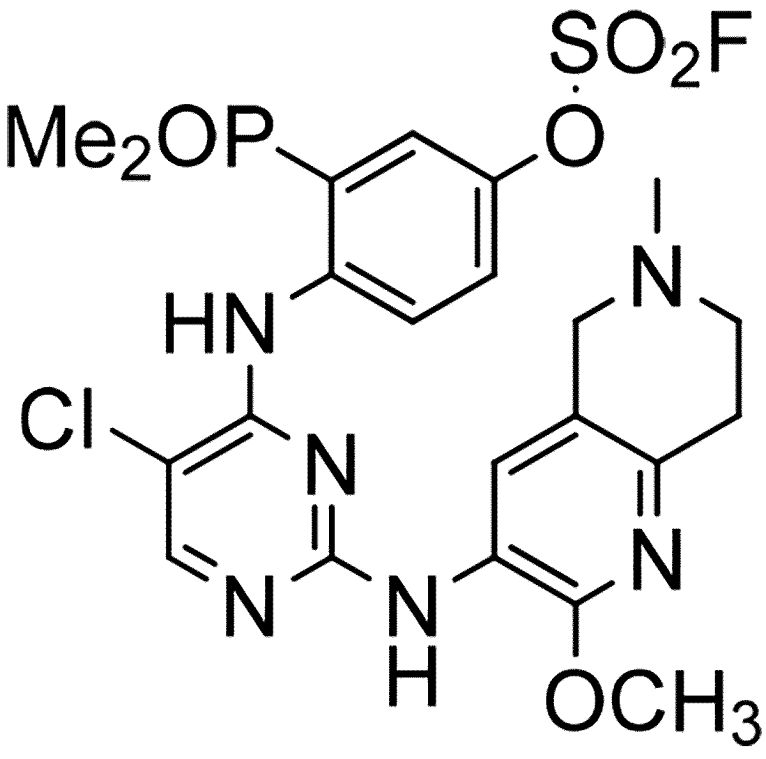


の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。

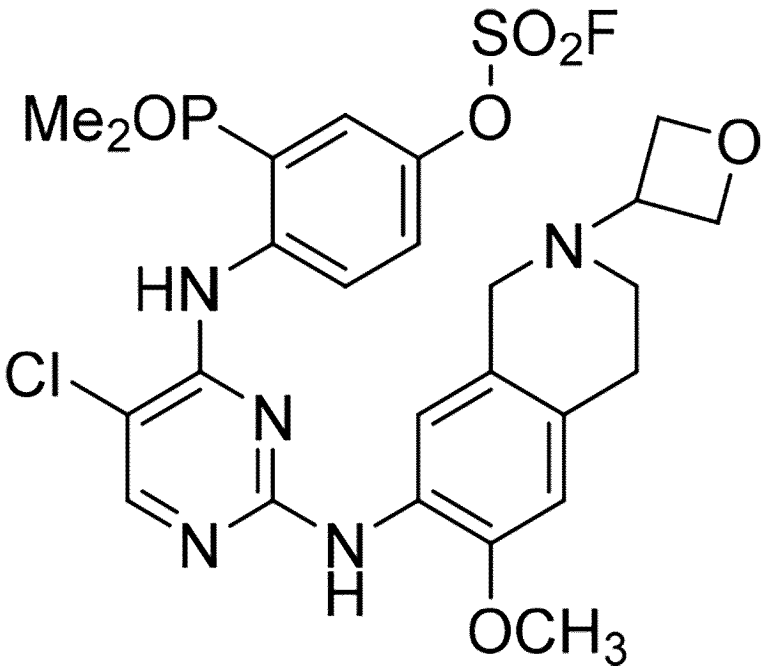
【請求項２２】

以下の式

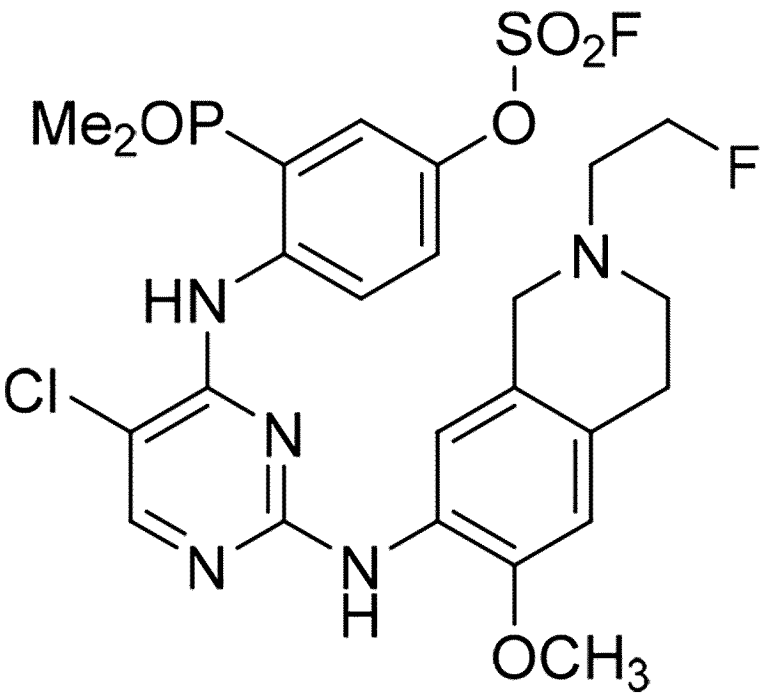
【化３７】



の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
以下の式
【化３８】

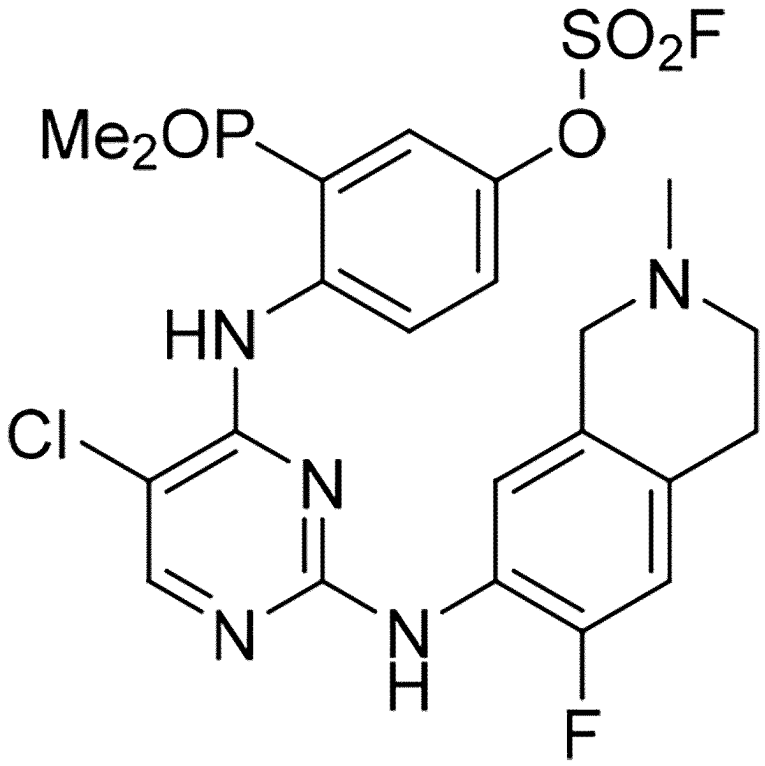


の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
以下の式
【化３９】

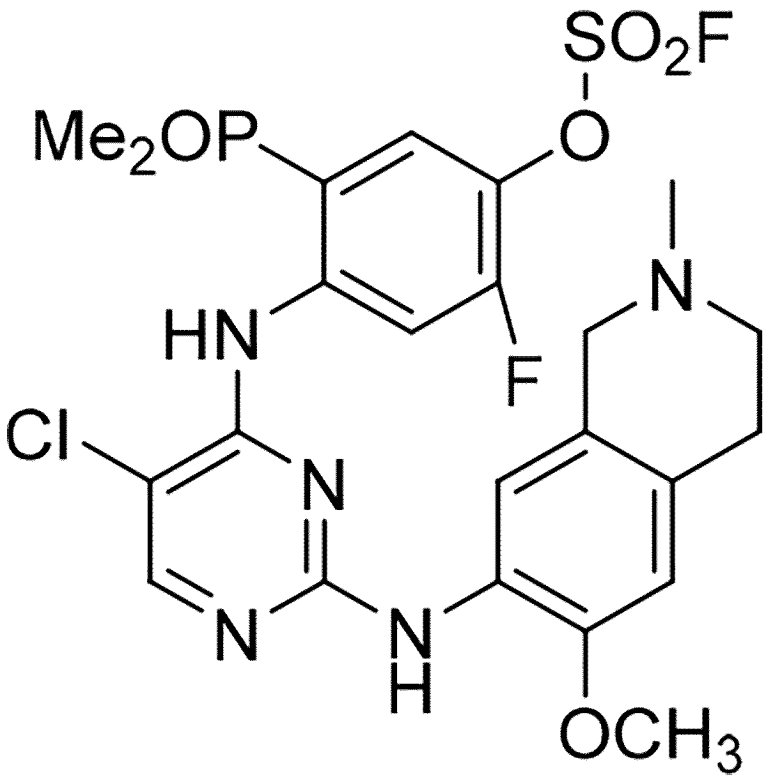


の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】

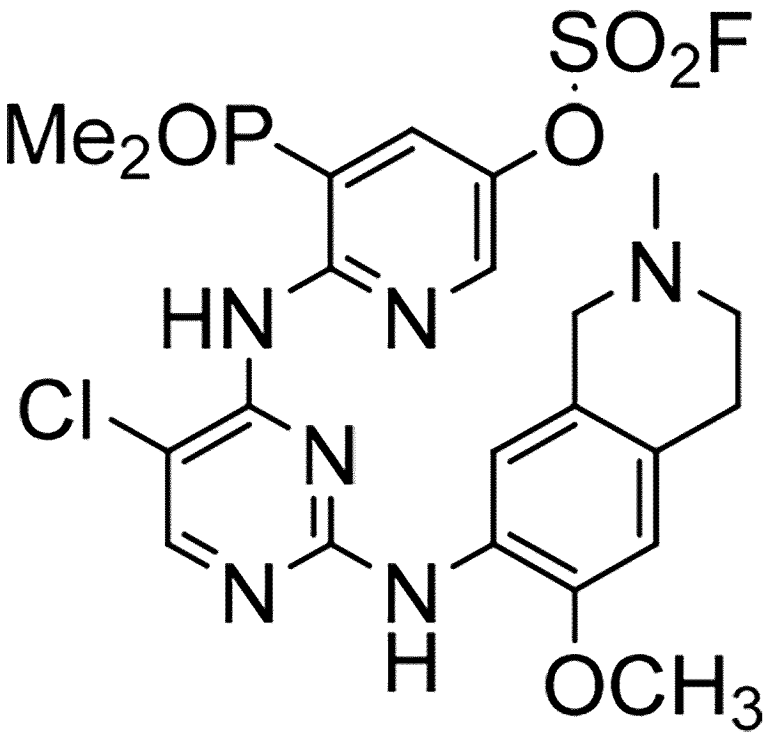
以下の式
【化４０】



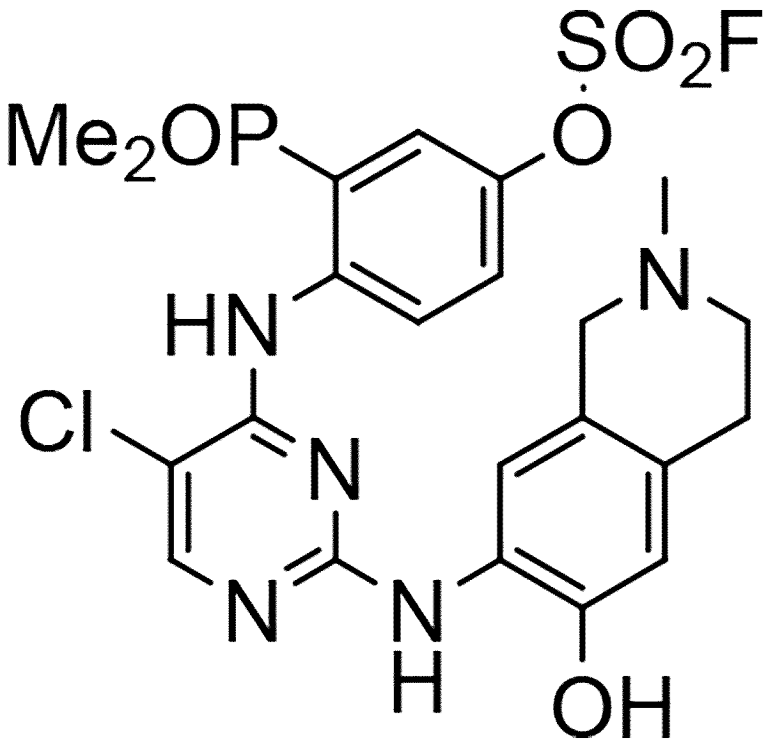
の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
以下の式
【化４１】



の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
以下の式
【化４２】



の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
以下の式
【化４３】



の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２９】
請求項１乃至２８のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項３０】
前記薬学的に許容される賦形剤は担体又は希釈剤である、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
有効量の請求項１乃至２８のいずれか一項に記載の化合物を投与することを含む、対象におけるＭＡＰ４Ｋ１（ＨＰＫ１）媒介性の疾患、障害、症候群、又は状態を治療する方法。
【請求項３２】
前記疾患、障害、症候群、又は状態はがんである、請求項３１に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願
本願は、２０２１年７月６日に出願されたインド仮特許出願第２０２１２１０３０２０４号の利益を主張し、その全体を参照により本明細書に援用する。
【０００２】
本特許出願は、ＭＡＰ４Ｋ１阻害物質として有用なピリミジンホスホ化合物（ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅ　ｐｈｏｓｐｈｏ　ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ）を対象としている。
【背景技術】
【０００３】
プロテインキナーゼは、広範囲の細胞プロセスの制御において種々の重大な役割を果たすタンパク質の大きなファミリーを代表している。そのようなキナーゼには、Ａｋｔ、Ａｘｌ、Ａｕｒｏｒａ　Ａ、Ａｕｒｏｒａ　Ｂ、ＤＹＲＫ２、ＥＰＨＡａ２、ＦＧＦＲ３、ＦＬＴ－３、ＶＥＧＦｒ３、ＩＧＦＬｒ、ＩＫＫ２、ＪＮＫ３、ＶＥＧＦｒ２、ＭＥＫ１、ＭＥＴ、Ｐ７０ｓ６Ｋ、Ｐｌｋ１、ＲＳＫ１、Ｓｒｃ、ＴｒｋＡ、Ｚａｐ７０、ｃＫｉｔ、ｂＲａｆ、ＥＧＦＲ、Ｊａｋ２、ＰＩ３Ｋ、ＮＰＭ－Ａｌｋ、ｃ－Ａｂｌ、ＢＴＫ、ＦＡＫ、ＰＤＧＦＲ、ＴＡＫ１、ＬｉｍＫ、Ｆｌｔ１、ＰＤＫ１、Ｅｒｋ、及びＲＯＮが含まれる。様々なプロテインキナーゼの阻害、特に選択的阻害は、多くの疾患及び障害の治療において重要な戦略となっている。
【０００４】
ＭＡＰ４Ｋ１は、Ｓｔｅ２０ファミリーのセリン／スレオニンキナーゼである。ＭＡＰ４Ｋ酵素（ＭＡＰキナーゼキナーゼ）は、一般的に、最高レベルのほぼ直線的なキナーゼ活性化経路に関与している。ＭＡＰ４Ｋは、ＭＡＰ３Ｋ（ＭＡＰキナーゼキナーゼ）である特定の基質をリン酸化及び活性化することになる。ＭＡＰ３Ｋは、次に、ＭＡＰ２Ｋ（ＭＡＰキナーゼキナーゼ）をリン酸化及び活性化する。ＭＡＰ２Ｋは、次に、ＭＡＰＫ（ＭＡＰキナーゼ）をリン酸化及び活性化する。ＭＡＰキナーゼは、経路の最後のエフェクターであり、次に、基質をリン酸化して、細胞増殖、細胞分化、遺伝子発現、転写制御、及びアポトーシス等の鍵となる細胞プロセスを制御する。ＭＡＰＫの基質は、一般的に、核因子カッパＢ（ＮＦ－κＢ）等の核タンパク質である。ＭＡＰ２ＫによるそのリンＭＡＰＫが活性化されると、カスケードにおけるこの最後の酵素が核内に移行する。
【０００５】
ＭＡＰ４Ｋ１はＨＰＫ１としても知られており、主に、免疫系の制御において重大な意味を持つ免疫系のＴ細胞及びＢ細胞において発現される。Ｔ細胞及びＢ細胞の活性化経路が過剰に刺激されると、自己免疫疾患が生じる可能性があり、これらの経路が十分に刺激されないと、免疫機能障害、ウイルス及び細菌感染に対する感受性、並びに、がんに対す

る感受性の増大が生じる可能性がある。ＭＡＰ４Ｋ１は、活性化されたＴ細胞受容体（ＴＣＲ）及びＢ細胞受容体（ＢＣＲ）とのその相互作用によって活性化され、従って、ＭＡＰ４Ｋ１の活性化は、Ｔ細胞又はＢ細胞の表面から核内のエフェクタータンパク質に細胞活性化シグナルを伝達するのに役立つ。ＭＡＰ４Ｋ１は、ＴＧＦ－β受容体、エリスロポエチン受容体、及びＦＡＳタンパク質（アポトーシスシグナル伝達に関与する）を介して活性化され得るというエビデンスもある。ＭＡＰ４Ｋ１の活性化は、最終的に、ＮＦ－κＢ１、ＡＰ－１、ＥＲＫ２、及びＦｏｓシグナル伝達経路に関与するものを含むいくつかの同定された核エフェクタータンパク質の活性化をもたらす。

【０００６】

ＭＡＰ４Ｋ１は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）活性化シグナルの負の制御因子と考えられており、プロスタグランジンＥ２（ＰＧＥ２）への曝露時のＴ細胞応答の免疫抑制を媒介するエフェクター分子の１つである。研究によって、ＭＡＰＫ１の活性はＴ細胞受容体シグナル伝達カスケードの強度を弱めることが示されており、従って、ＭＡＰ４Ｋ１の標的遺伝子破壊はＴＣＲ活性化シグナルの強化をもたらす。

【０００７】

ＭＡＰ４Ｋ１が関与すると考えられる特に重要な経路の１つはＪＮＫ経路である。ＭＡＰ４Ｋ１は、ＭＡＰ３ＫのＭＥＫＫ１、ＴＡＫ１、及びＭＬＫ３を制御する。これらは、次に、ＭＡＰ２ＫのＭＫＫ４及びＭＫＫ７を制御する。これらは、次に、ＭＡＰＫ　ＪＮＫを制御する。ＪＮＫは、その後、ｐ５３、ＳＭＡＤ４、ＮＦＡＴ－２、ＮＦＡＴ－４、ＥＬＫ１、ＡＴＦ２、ＨＳＦ１、ｃ－Ｊｕｎ、及びＪｕｎＤを含む重要な転写因子及び他のタンパク質を制御する。ＪＮＫは、アポトーシス、神経変性、細胞の分化及び増殖、炎症状態、及びサイトカイン産生に関わる。

【０００８】

ＪＮＫシグナル伝達経路は、環境ストレスに応答して、並びに、サイトカイン受容体、セルペンチン受容体、及び受容体チロシンキナーゼを含むいくつかのクラスの細胞表面受容体の関与によって活性化される。哺乳類細胞では、ＪＮＫ経路は、癌化及び環境ストレスに対する適応応答の媒介等の生物学的プロセスに関わる。ＪＮＫは、免疫細胞の成熟及び分化を含む免疫応答の調節、並びに、免疫系によって破壊されると同定された細胞におけるプログラム細胞死をもたらすことにも関連している。いくつかの神経学的障害の中で、ＪＮＫシグナル伝達は、特に、虚血性脳卒中及びパーキンソン病に関わっているが、以下にさらに述べるように他の疾患にも関わっている。

【０００９】

注目すべきは、ＭＡＰＫ　ｐ３８アルファが、ＪＮＫ－ｃ－Ｊｕｎ経路と拮抗することによって細胞増殖を阻害することが示されたことである。ｐ３８アルファは、正常細胞及びがん細胞の両方で増殖抑制において活性であると考えられ、これは、過剰増殖疾患におけるＪＮＫの関与を強く示唆している（例えば、Ｈｕｉ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｎａｔｕｒｅ　Ｇｅｎｅｔｉｃｓ，　Ｖｏｌ．　３９，　Ｎｏ．　６，　Ｊｕｎｅ　２００７参照）。ＪＮＫシグナル伝達は、海馬ニューロンの興奮毒性、肝虚血、再灌流、神経変性疾患、難聴、聴覚消失、神経管先天異常、がん、慢性炎症性疾患、肥満、糖尿病、特にインスリン抵抗性糖尿病等の疾患にも関わっており、選択的ＪＮＫ阻害物質は、高度の特異性及び毒性の欠如を伴う様々な疾患の治療に必要であることが提案されている。

【００１０】

ＭＡＰ４Ｋ１は、ＪＮＫの上流制御因子であるため、ＭＡＰ４Ｋ１の効果的な阻害物質は、ＪＮＫ阻害物質が示唆されているか又はＪＮＫ阻害物質に関わっている同じ疾患の治療に、特に、そのような疾患又は機能障害がＴ細胞及びＢ細胞等の造血細胞に現れる場合に、有用である。

【００１１】

ＭＡＰ４Ｋ１（ＨＰＫ１）対立遺伝子の標的破壊は、ＴＣＲの関与に応答して、Ｔｈ１サイトカイン産生の増加をＴ細胞に与えることが示されてきた。Ｂｕｒａｋｏｆｆ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃ　Ｒｅｓｅａｒｃｈ，　５４（１）：　２６２－２６

５　（２０１２）。ＨＰＫ１－／－Ｔ細胞は、ハプロタイプが一致した野生型の対応物よりも急速に増殖し、プロスタグランジンＥ２（ＰＧＥ２）媒介性の抑制に抵抗性であることがわかった。最も著しいのは、ＨＰＫ１－／－Ｔ細胞の養子移入を受けたマウスが、肺腫瘍の増殖に抵抗性となったことである。また、樹状細胞（ＤＣ）からのＨＰＫ１の喪失も、それらに優れた抗原提示能力を授け、がんワクチンとして使用された場合に、ＨＰＫ１－／－ＤＣがより強力な抗腫瘍免疫応答を誘発するのを可能にした。ＭＡＰ４Ｋ１キナーゼ活性を低分子阻害物質で遮断すると、両細胞型の優れた抗腫瘍活性を活性化することができ、抗腫瘍の潜在能力が相乗的に増幅される可能性が考えられた。ＭＡＰ４Ｋ１がいかなる主要な臓器においても発現していないことを考慮すると、ＭＡＰ４Ｋ１の選択的阻害物質がいかなる重大な副作用も引き起こす可能性は低い。

【００１２】

ＰＧＥ２は、肺がん細胞、結腸がん細胞、乳がん細胞を含むがん細胞によって放出される主なエイコサノイド産物であるため、ＭＡＰ４Ｋ１とＰＧＥ２との関係は特に注目すべきである。腫瘍により産生されるＰＧＥ２は、腫瘍媒介性の免疫抑制に大きく寄与することが知られている。

【００１３】

Ｚｈａｎｇ　ｅｔ　ａｌ．，　Ｊ．　Ａｕｔｏｉｍｍｕｎｉｔｙ，　３７：１８０－１８９　（２０１１）は、ＨＰＫ１遺伝子座に結合するＪＭＪＤ３ヒストン脱メチル化酵素の選択的喪失による、ループス患者のＣＤ４Ｔ細胞におけるＨＰＫ１発現の減少を記載している。これは、ＨＰＫ１が末梢性トレランスの維持に関与する鍵となる分子の１つであることを示唆している。末梢性トレランスは、効果的な抗腫瘍免疫の開発に対する主要な妨げの１つである。

【００１４】

ＭＡＰ４Ｋ１のいくつかの低分子阻害物質が報告されているが、それらは、ＭＡＰ４Ｋ１を選択的に又は優先的にさえ阻害しない。そのような阻害物質は、スタウロスポリン、ボスチニブ、スニチニブ、レスタウルチニブ、クリゾチニブ、フォレチニブ、ドビチニブ、及びＫＷ－２４４９を含む。例えば、スタウロスポリンは、セリン／スレオニン及びチロシンキナーゼファミリーの両方にわたる広範のプロテインキナーゼを広く阻害する。ボスチニブは、主に、チロシンキナーゼＢＣＲ－Ａｂｌの阻害物質であり、Ｓｒｃファミリーチロシンキナーゼに対してさらなる活性を有している。スニチニブは、広範なチロシンキナーゼ阻害物質である。レスタウルチニブは、主に、ＦＬＴ、ＪＡＫ、及びＴＲＫファミリーチロシンキナーゼの阻害物質である。クリゾチニブは、主に、ｃ－ｍｅｔ及びＡＬＫチロシンキナーゼの阻害物質である。フォレチニブは、ｃ－Ｍｅｔ及びＶＥＧＦＲチロシンキナーゼの阻害物質として研究中であった。ドビチニブは、主に、ＦＧＦＲ受容体チロシンキナーゼの阻害物質である。ＫＷ－２４４９は、主にＦＬＴ３チロシンキナーゼの実験的な阻害物質である。

【００１５】

スニチニブは、ＭＡＰ４Ｋ１をナノモル濃度で阻害するが、広域スペクトル受容体チロシンキナーゼ阻害物質である。Ｔ細胞をスニチニブで処理すると、ＨＰＫ１－／－Ｔ細胞で観察されるのと同様にサイトカイン産生が増強され、このことは、Ｔ細胞において選択的ＭＡＰ４Ｋ１阻害物質が、同じ増強される免疫応答の表現型を産生する可能性があることを示唆している。

【００１６】

現在、プロテインキナーゼシグナル伝達の破壊に関連する疾患及び障害を治療する効果的な方法に対するニーズはほとんど満たされていない。自己免疫疾患、炎症性疾患、神経学的疾患及び神経変性疾患、がん、心血管疾患、アレルギー、及び喘息は全て、機能障害性のプロテインキナーゼシグナル伝達により影響され得る疾患及び障害である。これらの疾患及び障害の治療のための改善された治療化合物、組成物、及び方法が緊急に必要とされている。ＭＡＰ４Ｋ１阻害は、がん免疫療法に対する特に魅力的な標的である。

【００１７】

この分野で現在直面している主要な課題は、ＭＡＰ４Ｋ１特異的阻害物質の欠如である。本開示は、ＭＡＰ４Ｋ１の新規で非常に効果的な低分子阻害物質を提供している。

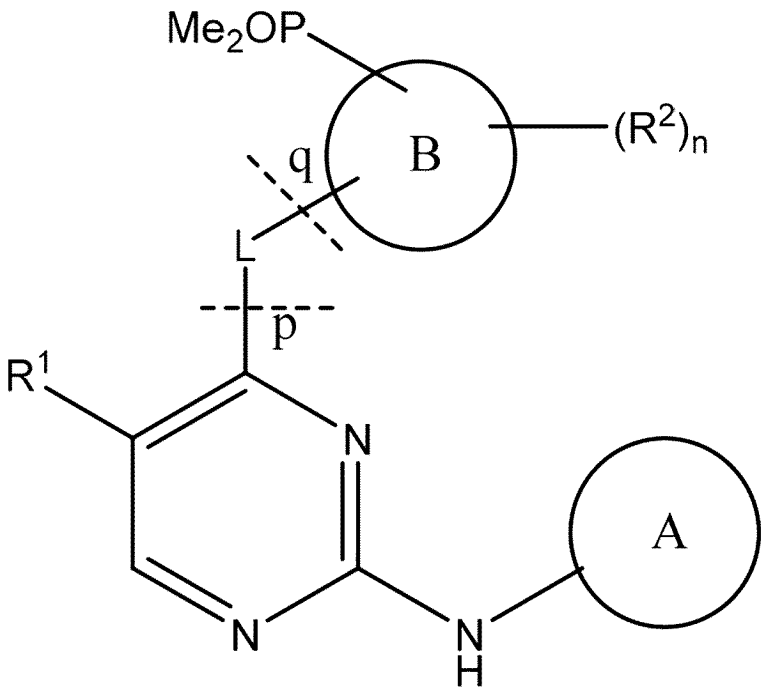
【発明の概要】

【００１８】

一態様において、本発明は、以下の式（Ｉ）

【００１９】

【化１】



(I)

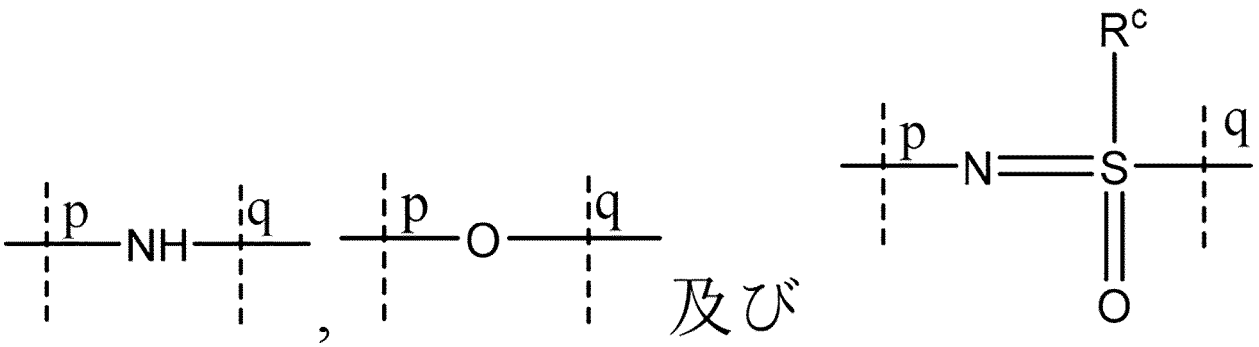
の化合物、又はその互変異性体、その立体異性体、又はその薬学的に許容される塩に関し、

Ｒ１は、クロロ及び－ＣＯＮＨ２から選択され、

Ｌは

【００２０】

【化２】

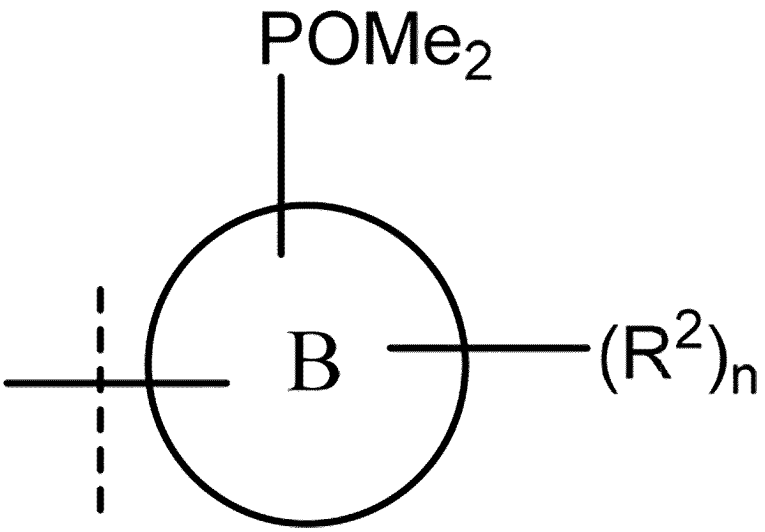


から選択され、

ｐ及びｑは結合点であり、

Ｒ^{c}はＣ$_{1-8}$アルキルから選択され、

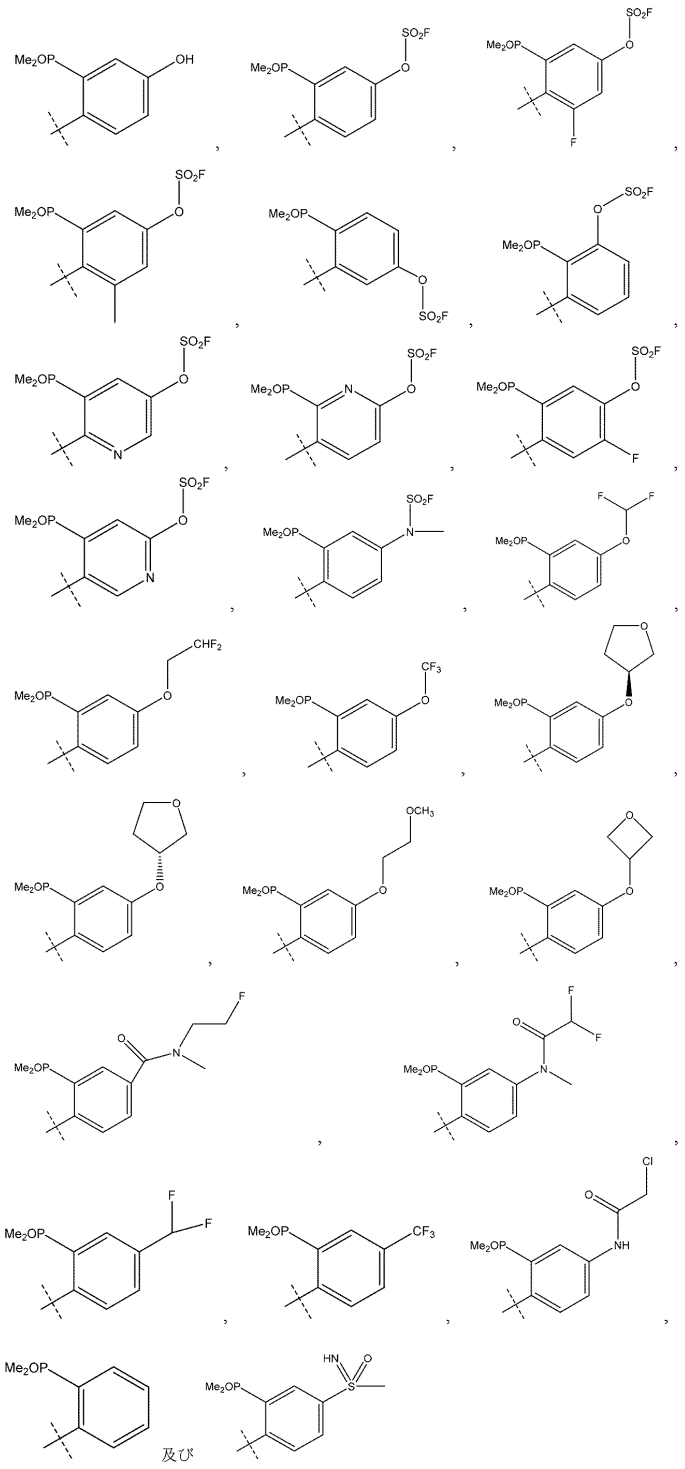
【００２１】
【化３】



は

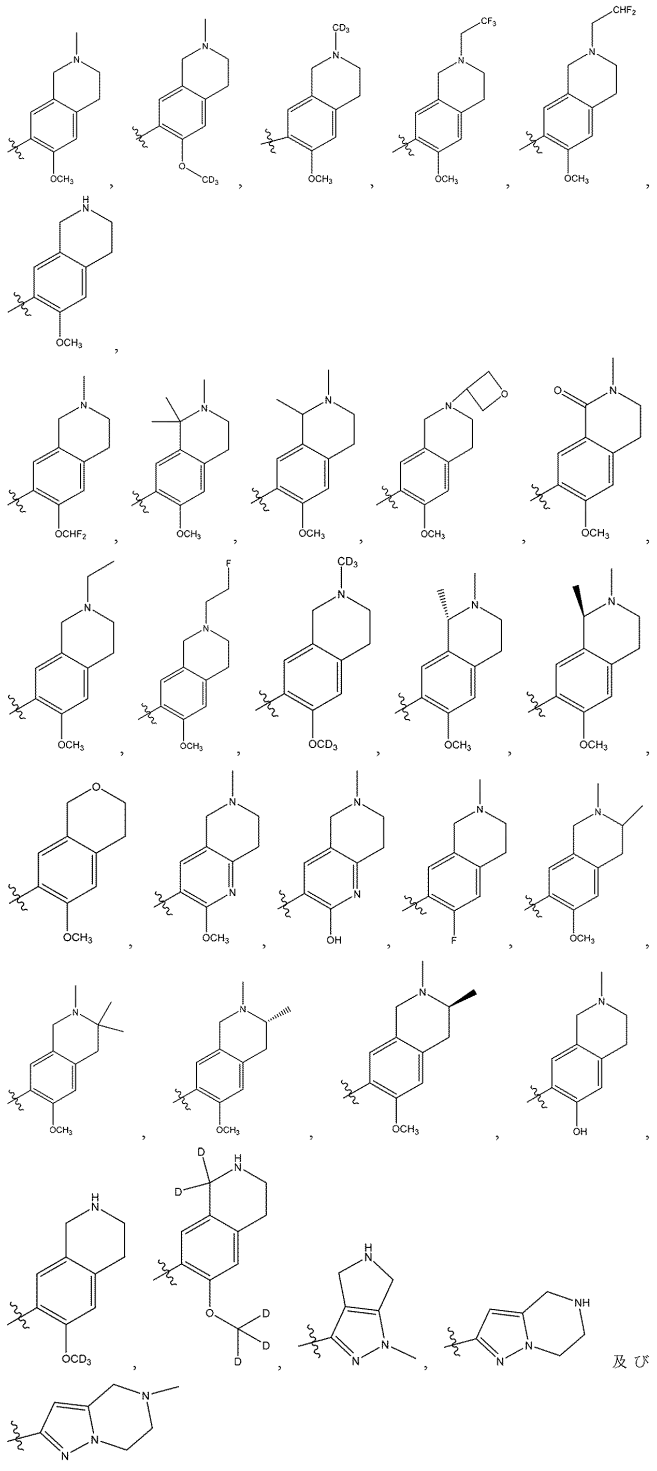
【００２２】

【化４】



から選択され、
環Ａは
【００２３】

【化５】



から選択される。

【００２４】

式（Ｉ）の化合物は、１つ以上の実施形態を含んでもよい。以下の実施形態は、本発明を例示するものであり、例証した特定の実施形態に特許請求の範囲を限定することを意図するものではないことが理解されたい。本明細書において定められる実施形態は、独立して、又は、任意の定義、本明細書において定められる任意の他の実施形態と組み合わせて使用することができることも理解されたい。従って、本発明は、様々な独立して記載される実施形態の全ての可能な組み合わせ及び並べ替えを熟考する。例えば、本発明は、上記の式（Ｉ）の化合物を提供し、式中、R^1は（以下に定められる一実施形態に従って）ク

クロロであり、R^1は（以下に定められる別の実施形態に従って）－$CONH_2$であり、R^cは（以下に定められるさらに別の実施形態に従って）メチルである。

【００２５】

一実施形態によると、具体的に提供されるのは、R^1がクロロである式（Ｉ）の化合物である。

【００２６】

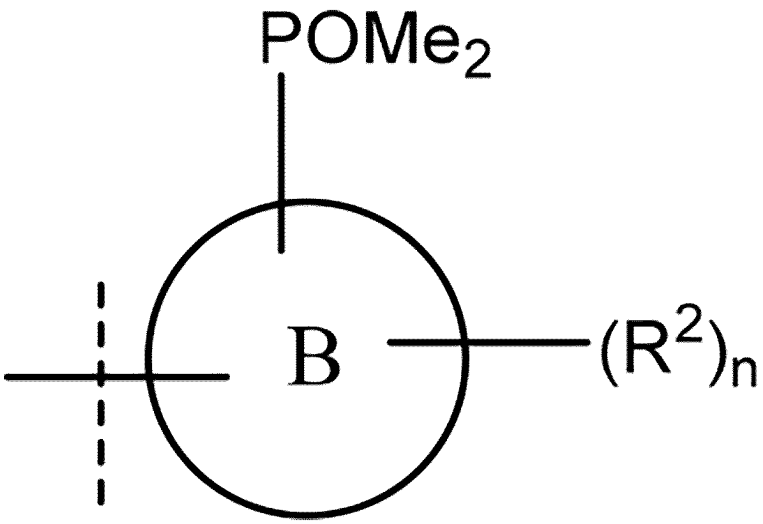
別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、R^1が－$CONH_2$である式（Ｉ）の化合物である。

【００２７】

さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、

【００２８】

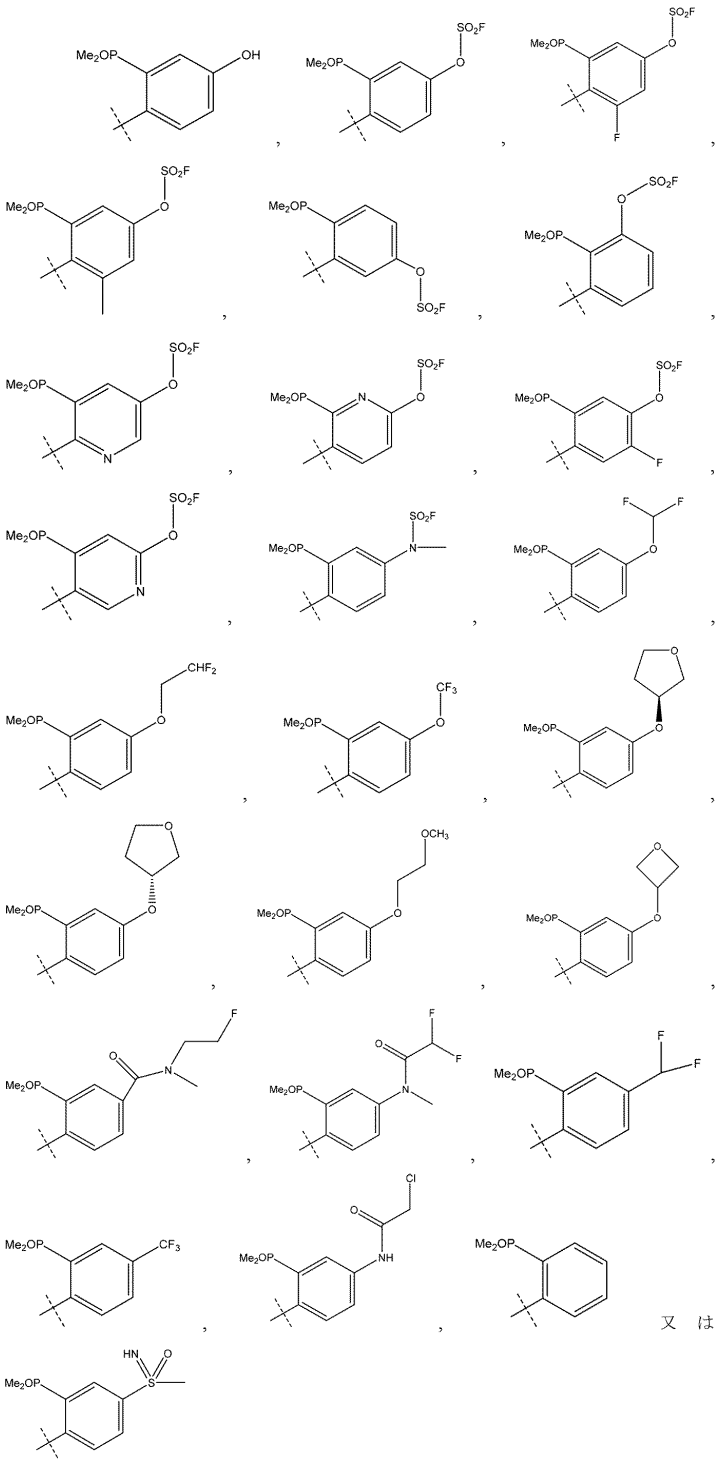
【化６】



が

【００２９】

【化７】



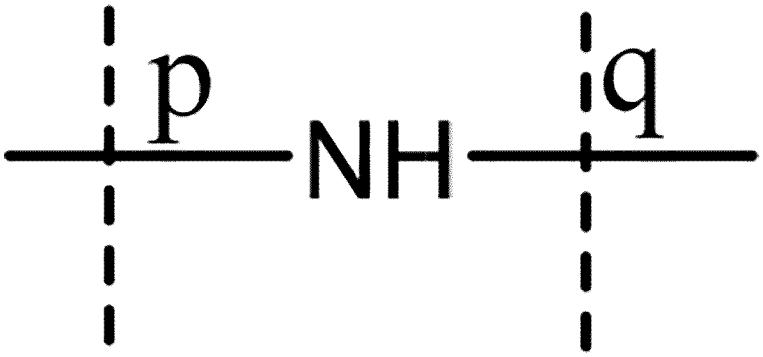
である式（Ｉ）の化合物である。

【００３０】

さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、Ｌが

【００３１】

【化８】



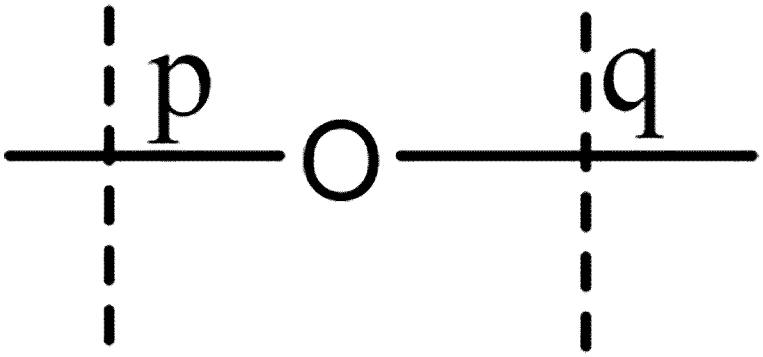
である式（Ｉ）の化合物である。

【００３２】

さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、Ｌが

【００３３】

【化９】



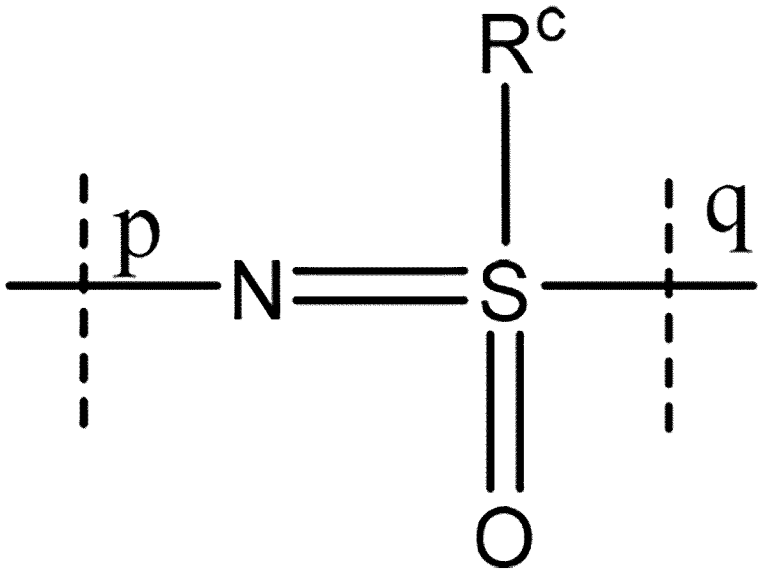
である式（Ｉ）の化合物である。

【００３４】

さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、Ｌが

【００３５】

【化１０】



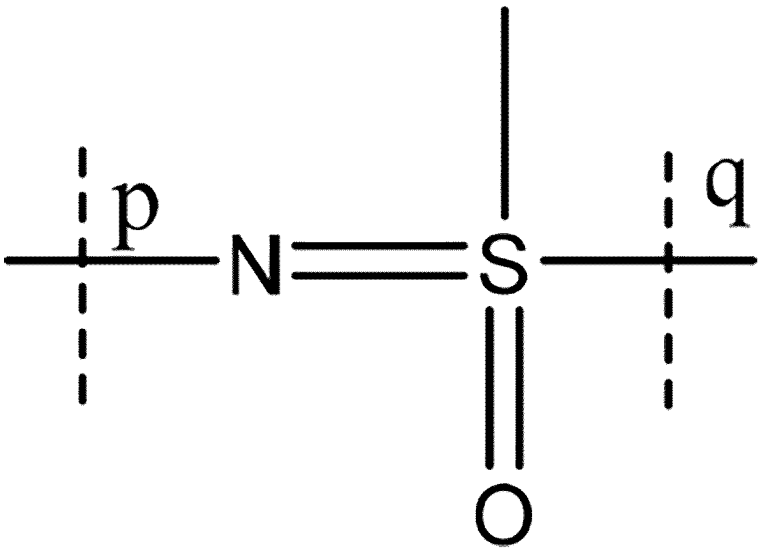
である式（Ｉ）の化合物である。この実施形態において、Ｒ^{c}はメチルである。

【００３６】

さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、Ｌが

【００３７】

【化１１】



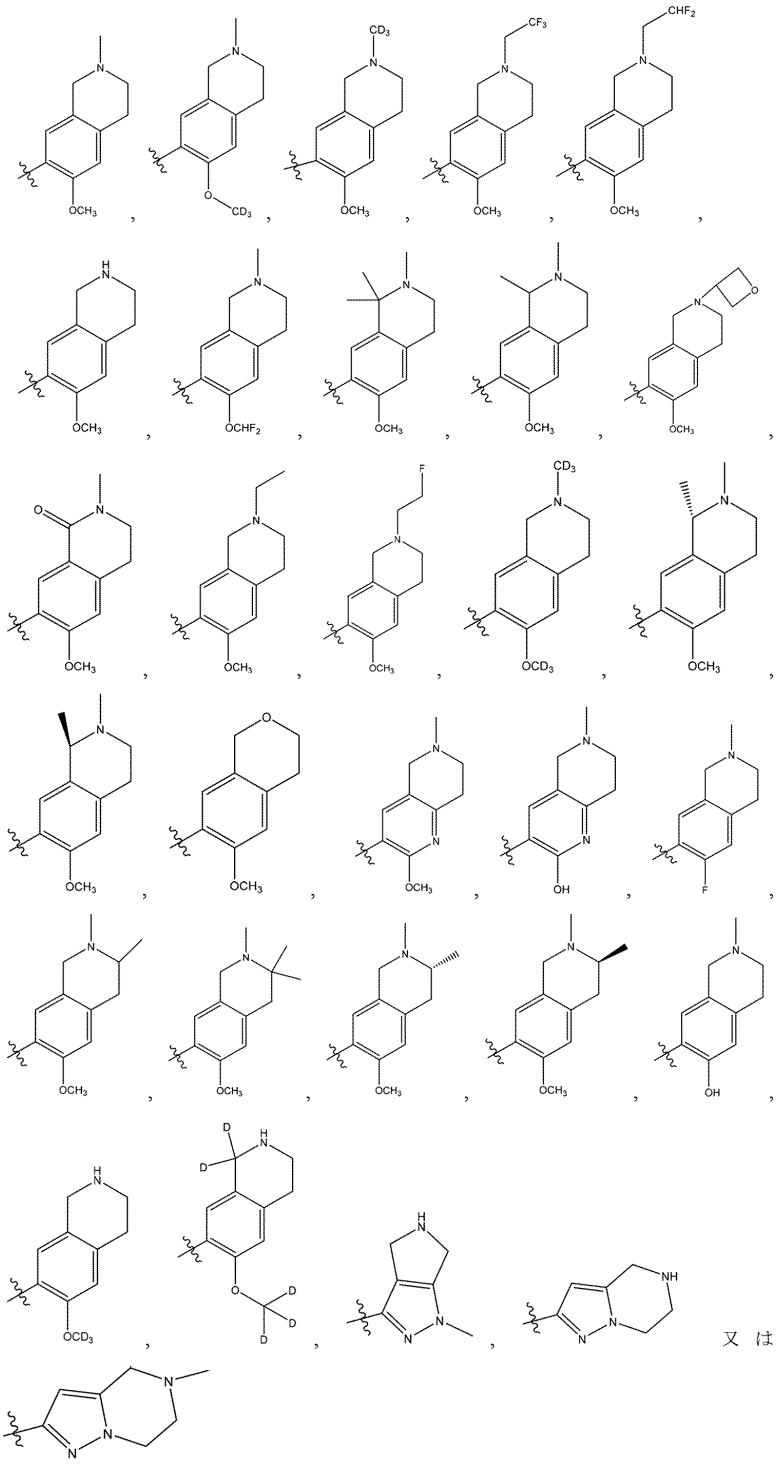
である式（Ｉ）の化合物である。

【００３８】

さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、環Ａが

【００３９】

【化１２】



である式（Ｉ）の化合物である。

【００４０】

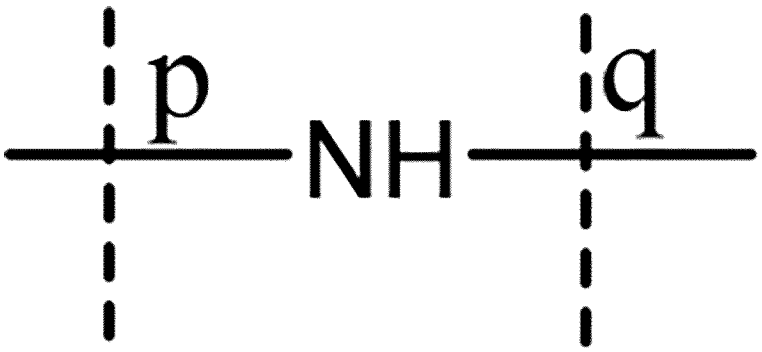
さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、

Ｒ^{1}がクロロであり、

Ｌが

【００４１】

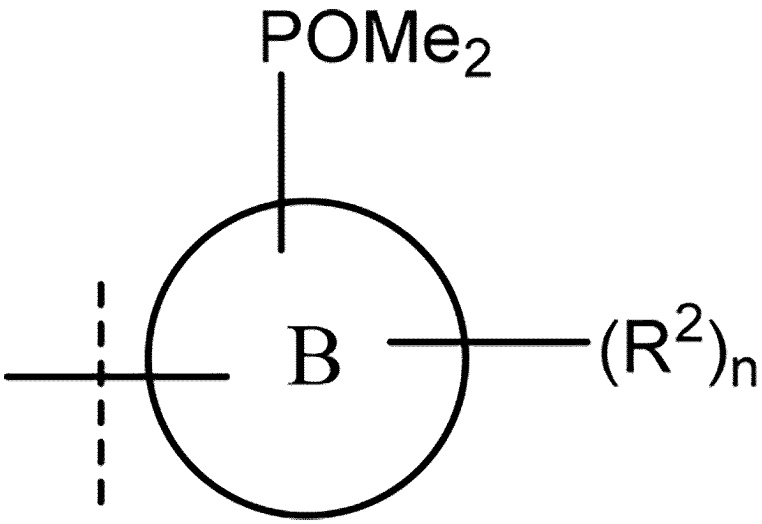
【化１３】



であり、

【００４２】

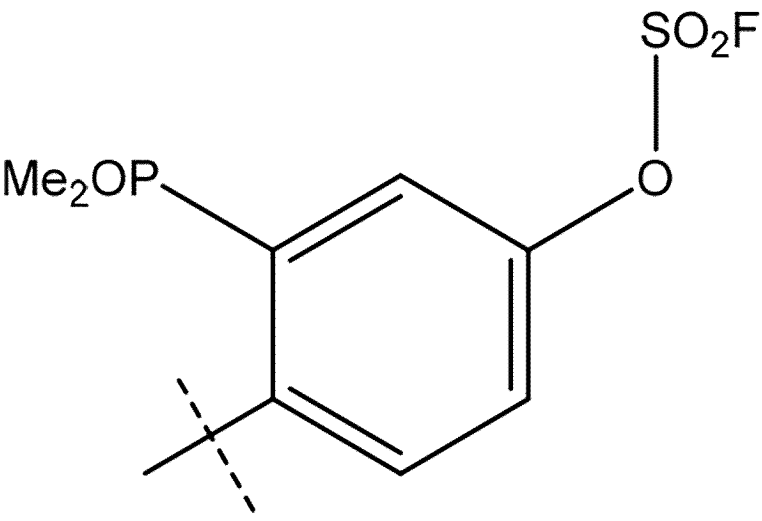
【化１４】



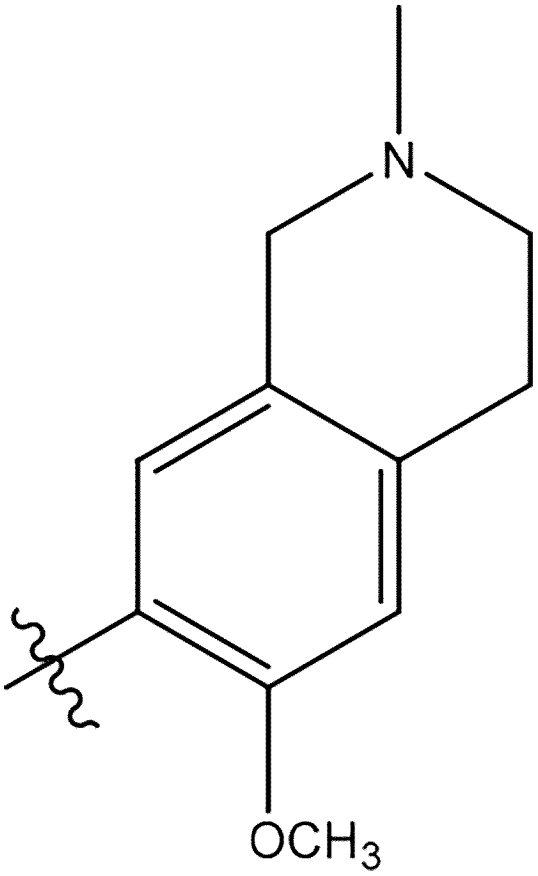
が

【００４３】

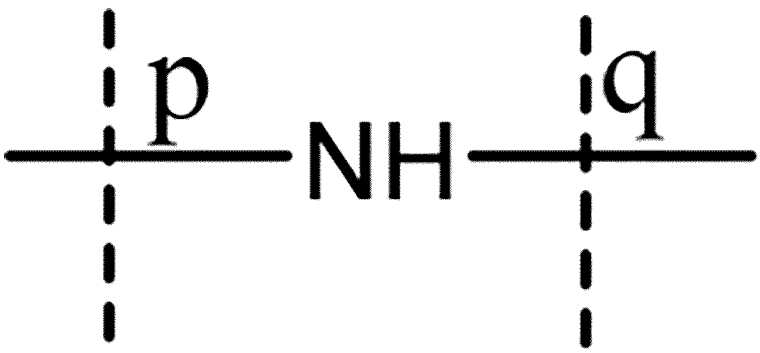
【化１５】



であり、
環Ａが
【００４４】
【化１６】

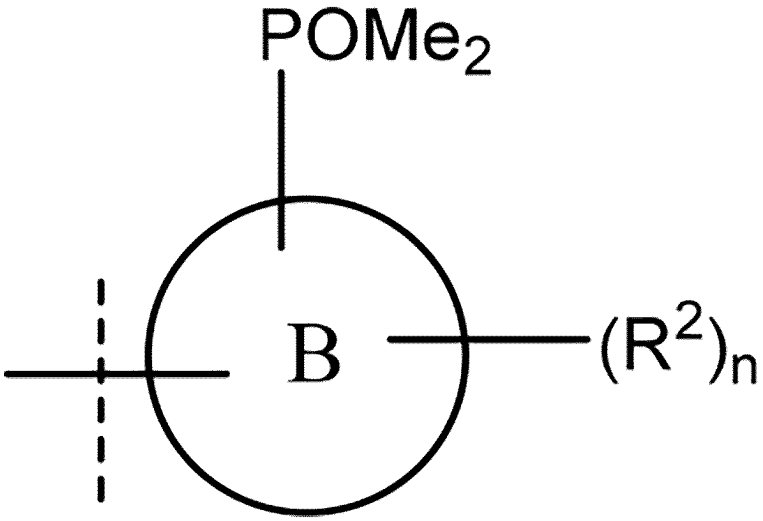


である式（Ｉ）の化合物である。
【００４５】
さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、
R^1がクロロであり、
Ｌが
【００４６】
【化１７】



であり
【００４７】

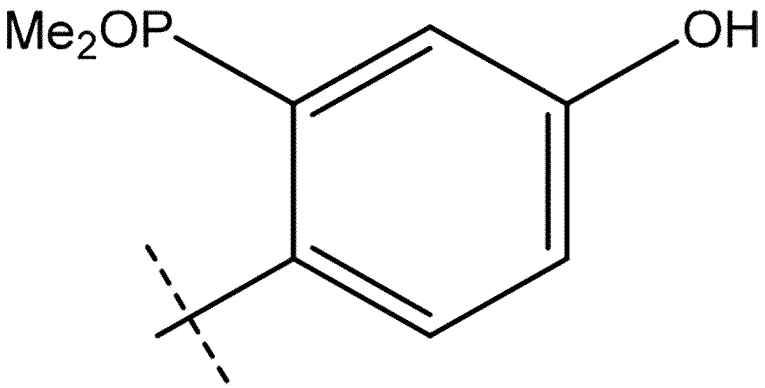
【化１８】



が

【００４８】

【化１９】

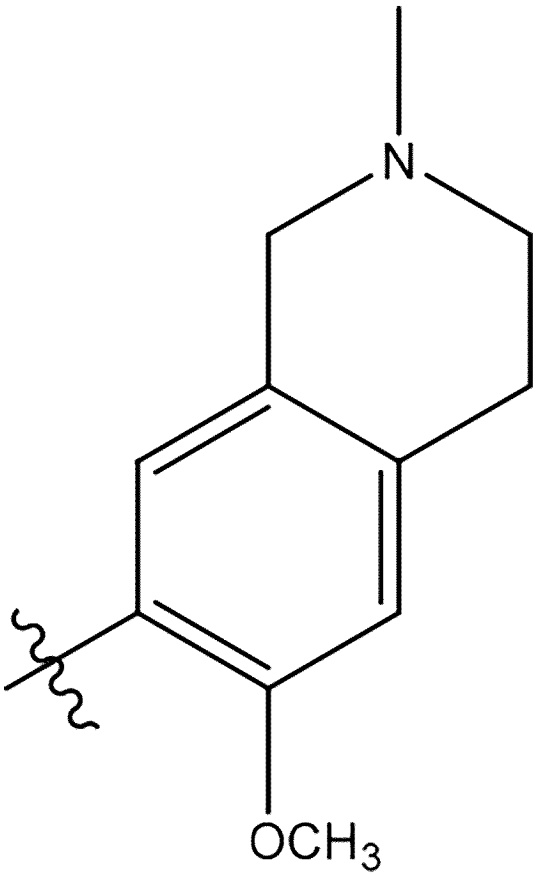


であり、

環Ａが

【００４９】

【化２０】



である式（Ｉ）の化合物である。

【００５０】

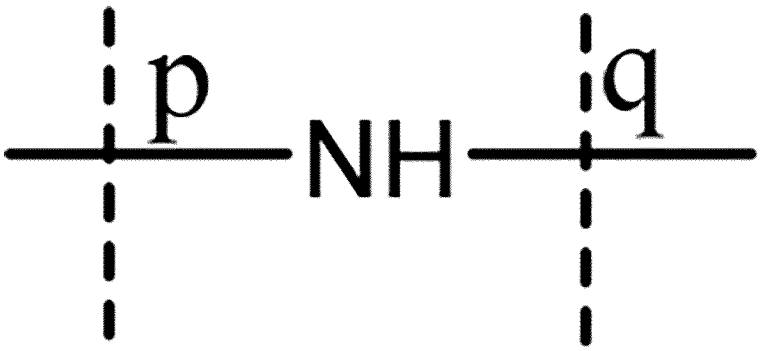
さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、

Ｒ^{1}がクロロであり、

Ｌが

【００５１】

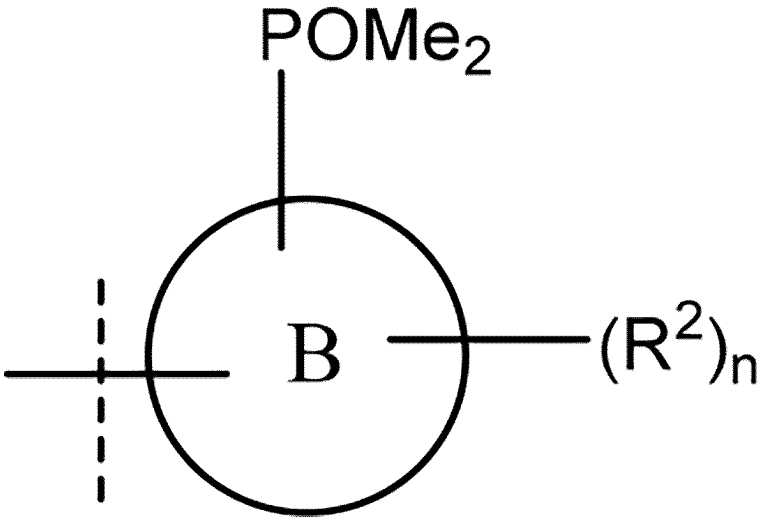
【化２１】



であり、

【００５２】

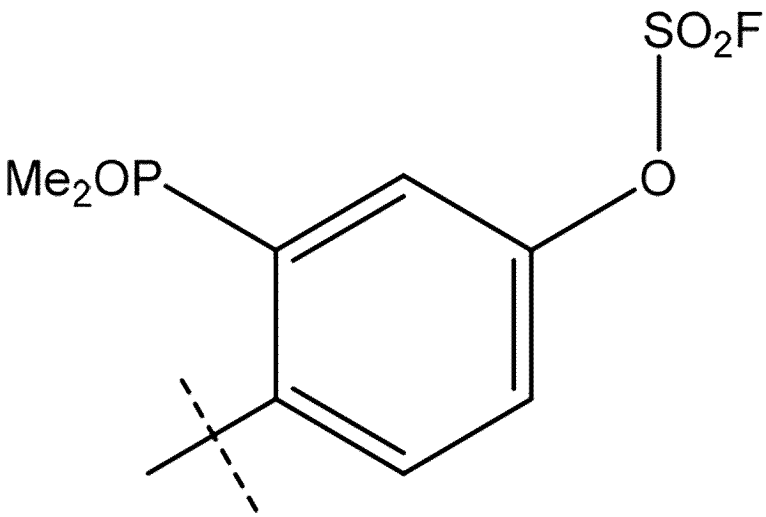
【化２２】



が

【００５３】

【化２３】

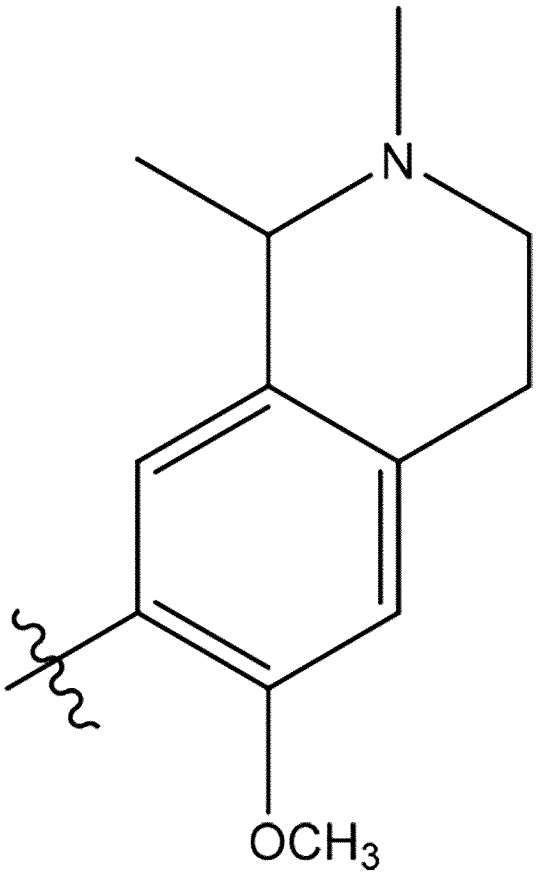


であり、

環Ａは

【００５４】

【化２４】



である式（Ｉ）の化合物である。

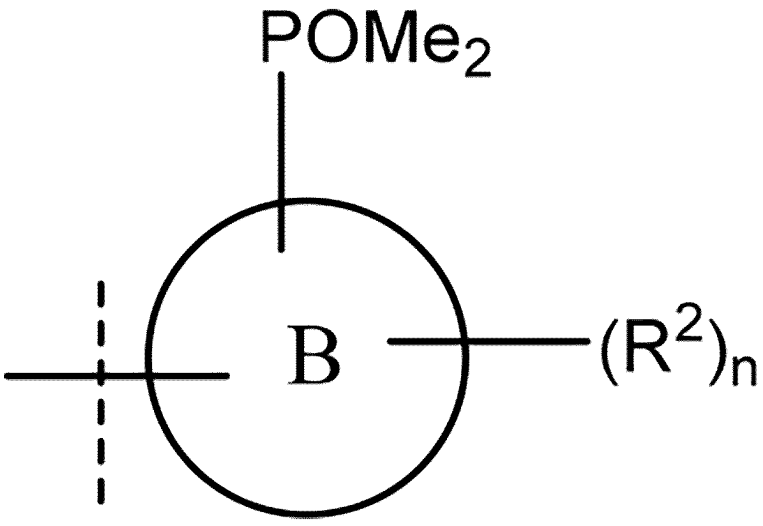
【００５５】

さらに別の実施形態によると、具体的に提供されるのは、

Ｒ^{1}がクロロであり、

【００５６】

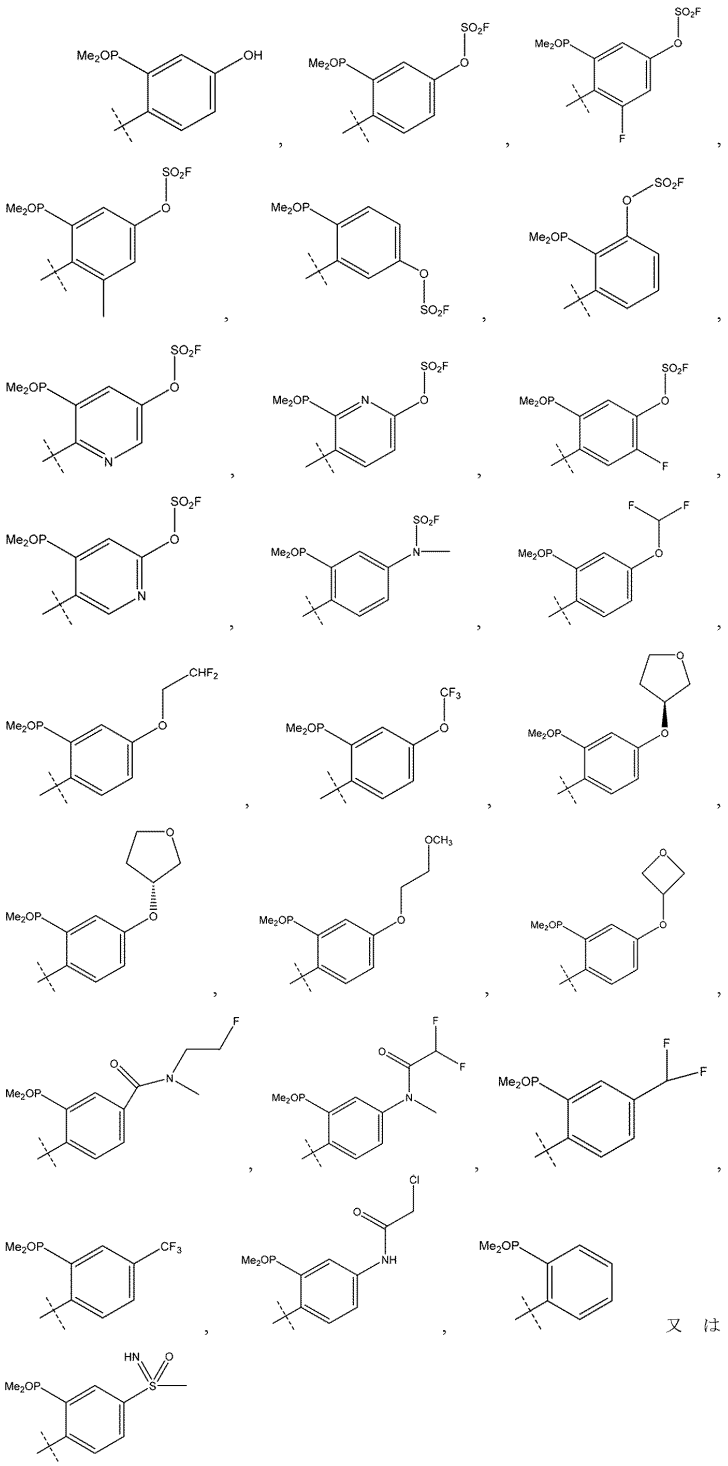
【化２５】



が、

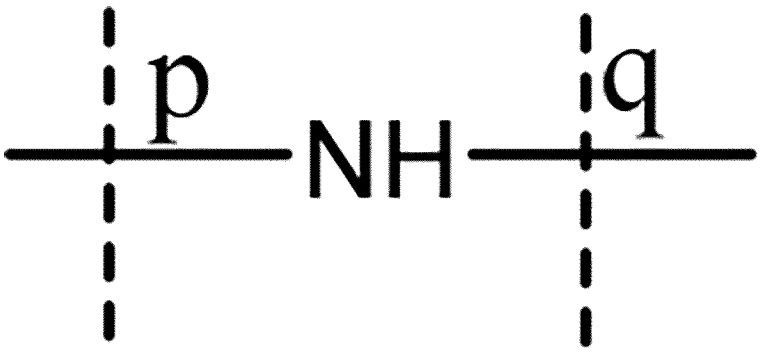
【００５７】

【化２６】



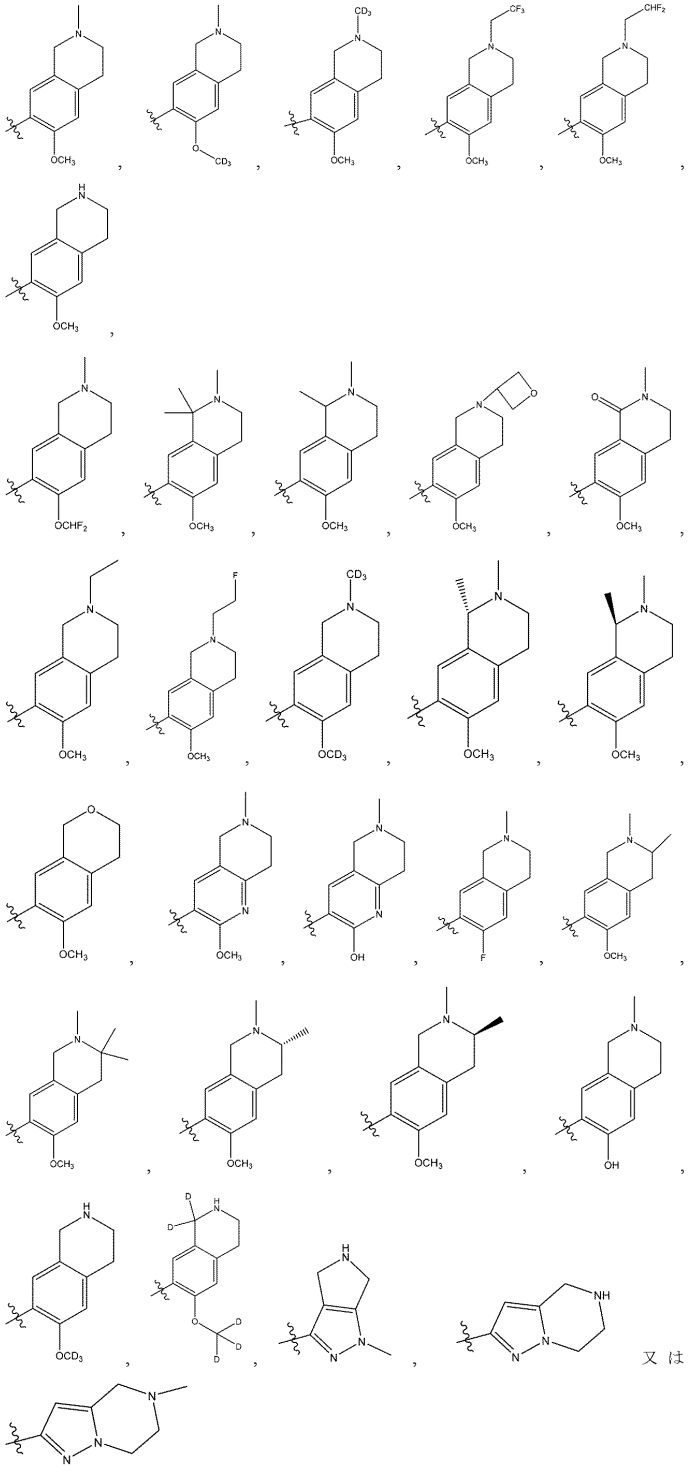
であり、
Ｌが、
【００５８】

【化２７】



であり、
環Ａが、
【００５９】

【化２８】



である式（Ｉ）の化合物である。

【００６０】

一実施形態によると、具体的に提供されるのは、ＭＡＰ４Ｋ１阻害に関して、５００ｎＭ未満、好ましくは１００ｎＭ未満、より好ましくは５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$値を有する式（Ｉ）の化合物である。

【００６１】

本発明の化合物は、実施例１～６１における化合物を含む。式（Ｉ）は、本明細書において記載される属の化学構造から熟考され得る全ての幾何学的な異性体、立体異性体、エナンチオマー、及びジアステレオマー、Ｎ－オキシド、並びに薬学的に許容される塩を構

造的に包含することが理解されるべきである。

【００６２】

本願は、本明細書において記載される少なくとも１つの化合物及び少なくとも１つの薬学的に許容される賦形剤（薬学的に許容される担体又は希釈剤等）を含む医薬組成物も提供する。好ましくは、医薬組成物は、治療有効量の本明細書において記載される少なくとも１つの化合物を含む。本明細書において記載される化合物は、薬学的に許容される賦形剤（担体又は希釈剤等）に関連していてもよく、又は担体によって希釈されていてもよく、又は錠剤、カプセル、サシェ、若しくは他の容器の形態であり得る担体内に封入されていてもよい。

【００６３】

本発明の化合物を含む医薬組成物は、従来の希釈剤又は賦形剤、及び当該分野において知られている技術を使用して調製することができる。

【図面の簡単な説明】

【００６４】

【図１】実施例２についての２４日目の腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）を示した図である。

【図２】実施例３０についての２５日目の腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）を示した図である。

【発明を実施するための形態】

【００６５】

定義：

「ハロゲン」又は「ハロ」という用語は、フッ素（フルオロ）、塩素（クロロ）、臭素（ブロモ）、又はヨウ素（ヨード）を意味する。

【００６６】

「アルキル」という用語は、骨格に炭素原子及び水素原子のみを含み、不飽和を有さず、１から８の炭素原子を有し（すなわち、C_{1-8}アルキルであり）、限定されることなく、メチル、エチル、ｎ－プロピル、１－メチルエチル（イソプロピル）、ｎ－ブチル、ｎ－ペンチル、及び１，１－ジメチルエチル（ｔ－ブチル）等、一重結合によって分子の残りの部分に結合している炭化水素鎖ラジカルを指す。「C_{1-6}アルキル」という用語は、１から６の炭素原子を有するアルキル鎖を指す。「C_{1-4}アルキル」という用語は、１から４の炭素原子を有するアルキル鎖を指す。特段の定めがない限り、本明細書又は特許請求の範囲において記載される全てのアルキル基は、直鎖又は分枝鎖であってもよい。

【００６７】

「ハロアルキル」という用語は、上記のアルキル基（すなわちハロC_{1-8}アルキル）に連結された（Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ、又はＩから選択される）少なくとも１つのハロ基を指す。そのようなハロアルキル部分の例として、トリフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、及びフルオロメチル基が挙げられるが、これらに限定されない。「ハロC_{1-4}アルキル」という用語は、１から４の炭素原子を有するアルキル鎖に連結された少なくとも１つのハロ基を指す。特段の定めがない限り、本明細書において記載される全てのハロアルキル基は、直鎖又は分枝鎖であってもよい。

【００６８】

「重水素化されたC_{1-8}アルキル」という用語は、炭素原子上の１から３の水素原子が１つ以上の重水素原子によって置換されている上記のC_{1-8}アルキル基を指す。

【００６９】

「アルコキシ」という用語は、酸素結合を介して分子の残りの部分に結合されたアルキル基（すなわちC_{1-8}アルコキシ）を意味する。そのような基の代表的な例は、－OCH_3及び－OC_2H_5である。特段の定めがない限り、本明細書又は特許請求の範囲において記載される全てのアルコキシ基は、直鎖又は分枝鎖であってもよい。

【００７０】

「ハロアルコキシ」という用語は、１つ以上のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基（すなわち、ハロC_{1-8}アルコキシ）を指す。「ハロアルコキシ」の例として、フルオ

ロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、２，２，２－トリフルオロエトキシ、ペンタフルオロエトキシ、ペンタクロロエトキシ、クロロメトキシ、ジクロロメトキシ、トリクロロメトキシ、及び１－ブロモエトキシが挙げられるが、これらに限定されない。特段の定めがない限り、本明細書において記載される全てのハロアルコキシ基は、直鎖又は分枝鎖であってもよい。

【００７１】

「アルコキシアルキル」又は「アルキルオキシアルキル」という用語は、上記のアルキル基に直接結合した上記のアルコキシ基又はアルキルオキシ基（すなわち、C_{1-8}アルコキシC_{1-8}アルキル又はC_{1-8}アルキルオキシC_{1-8}アルキル）を指す。そのようなアルコキシアルキル部分の例として、$-CH_2OCH_3$（メトキシメチル）及び$-CH_2OC_2H_5$（エトキシメチル）が挙げられるが、これらに限定されない。特段の定めがない限り、本明細書において記載される全てのアルコキシアルキル基は、直鎖又は分枝鎖であってもよい。

【００７２】

「重水素化されたC_{1-8}アルコキシ」という用語は、炭素原子上の１から３の水素原子が１つ以上の重水素原子によって置換されている上記のC_{1-8}アルコキシ基を指す。

【００７３】

「ヒドロキシC_{1-8}アルキル」という用語は、異なる炭素原子上の１から３の水素原子がヒドロキシル基によって置換されている上記のC_{1-8}アルキル基（すなわち、ヒドロキシC_{1-4}アルキル）を指す。ヒドロキシC_{1-4}アルキル部分の例として、$-CH_2OH$及び$-C_2H_4OH$が挙げられるが、これらに限定されない。

【００７４】

「シクロアルキル」という用語は、３から約１２の炭素原子を有する非芳香族の単環式又は多環式の環系（すなわち、C_{3-12}シクロアルキル）を意味する。単環式シクロアルキルの例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。多環式シクロアルキル基の例として、ペルヒドロナフチル基、アダマンチル基、及びノルボルニル基、架橋環基、又はスピロ二環式基、例えば、スピロ（４，４）ノン－２－イル等が挙げられるが、これらに限定されない。「C_{3-6}シクロアルキル」という用語は、３から６の炭素原子を有する環を指す。「C_{3-6}シクロアルキル」の例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、又はシクロヘキシルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００７５】

「シクロアルキルアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合した３から約６の炭素原子を有する環含有ラジカル（すなわち、C_{3-6}シクロアルキルC_{1-8}アルキル）を指す。シクロアルキルアルキル基は、アルキル基における任意の炭素原子において主構造に結合することができ、これによって、安定した構造の生成がもたらされる。そのような基の非限定的な例として、シクロプロピルメチル、シクロブチルエチル、及びシクロペンチルエチルが挙げられる。

【００７６】

「アリール」という用語は、フェニル、ナフチル、テトラヒドロナフチル、インダニル、及びビフェニル等の単環式、二環式、及び三環式の芳香族系を含む、６から１４の炭素原子を有する芳香族ラジカル（すなわち、C_{6-14}アリール）を指す。

【００７７】

「複素環」又は「ヘテロシクリル」という用語は、別段の定めがない限り、置換又は未置換の非芳香族の３から１５員環ラジカル（すなわち、３から１５員ヘテロシクリル）を指し、これは、炭素原子、並びに、窒素、リン、酸素、及び硫黄から選択される１から５のヘテロ原子から成る。複素環ラジカルは、縮合環系、架橋環系、又はスピロ環系を含み得る単環式、二環式、又は三環式の環系であってもよく、複素環ラジカルにおける窒素、リン、炭素、酸素、又は硫黄原子は、任意的に、様々な酸化状態まで酸化されてもよい。加えて、窒素原子は、任意的に、四級化されていてもよく；また、定義によって別段の制

約がない限り、複素環又はヘテロシクリルは、任意的に、１つ以上のオレフィン結合を有してもよい。そのような複素環ラジカルの例として、アゼピニル、アゼチジニル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキサニル、クロマニル、ジオキソラニル、ジオキサホスホラニル、デカヒドロイソキノリル、インダニル、インドリニル、イソインドリニル、イソクロマニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オキサゾリニル、オキサゾリジニル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、２－オキソアゼピニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、ペルヒドロアゼピニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピペリジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、キヌクリジニル、テトラヒドロイスキノリル、テトラヒドロフリル又はテトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、チアゾリニル、チアゾリジニル、チアモルホリニル、チアモルホリニルスルホキシド、及びチアモルホリニルスルホンが挙げられるが、これらに限定されない。複素環ラジカルは、任意のヘテロ原子又は炭素原子において主構造に結合することができ、これによって、安定した構造の生成がもたらされる。

【００７８】

「ヘテロシクリルアルキル」という用語は、アルキル基に直接結合した複素環ラジカル（すなわち、３から１５員ヘテロシクリルC_{1-8}アルキル）を指す。２０ヘテロシクリルアルキルラジカルは、アルキル基における任意の炭素原子において主構造に結合することができ、これによって、安定した構造の生成がもたらされる。

【００７９】

「ヘテロアリール」という用語は、別段の定めがない限り、Ｎ、Ｏ、又はＳから独立して選択される１つ以上のヘテロ原子を有する５から１４員の芳香族複素環ラジカル（すなわち、５から１４員ヘテロアリール）を指す。ヘテロアリールは、単環式、二環式、又は三環式の環系であってもよい。ヘテロアリール環ラジカルは、任意のヘテロ原子又は炭素原子において主構造に結合することができ、これによって、安定した構造の生成がもたらされる。そのようなヘテロアリール環ラジカルの例として、オキサゾリル、イソオキサゾリル、イミダゾリル、フリル、インドリル、イソインドリル、ピロリル、トリアゾリル、トリアジニル、テトラゾイル、チエニル、オキサジアゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、ピリジル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピラゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチエニル、ベンゾピラニル、カルバゾリル、キノリニル、イソキノリニル、キナゾリニル、シンノリニル、ナフチリジニル、プテリジニル、プリニル、キノキサリニル、キノリル、イソキノリル、チアジアゾリル、インドリジニル、アクリジニル、フェナジニル、及びフタラジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８０】

「薬学的に許容される塩」という用語は、無機又は有機塩基及び無機又は有機酸を含む薬学的に許容される塩基又は酸から調製された塩を含む。そのような塩の例として、酢酸塩、ベンゼンスルホン酸塩、安息香酸塩、炭酸水素塩、重硫酸塩、酒石酸水素塩、ホウ酸塩、臭化物、カンシル酸塩、炭酸塩、塩化物、クラブラン酸塩、クエン酸塩、二塩酸塩、エデト酸塩、エジシル酸塩、エストレート、エシレート、フマル酸塩、グルセプト酸塩、グルコン酸塩、グルタミン酸塩、グリコリルアルサニレート、ヘキシルレゾルシネート、ヒドラバミン、臭化水素酸塩、塩酸塩、ヒドロキシナフトエート、ヨウ化物、イソチオネート、乳酸塩、ラクトビオン酸塩、ラウリン酸塩、リンゴ酸塩、マレイン酸塩、マンデル酸塩、メシル酸塩、メチルブロミド、メチルナイトレート、メチルスルフェート、ムケート、ナプシレート、硝酸塩、Ｎ－メチルグルカミンアンモニウム塩、オレイン酸塩、シュウ酸塩、パモ酸塩（エンボネート）、パルミチン酸塩、パントテン酸塩、リン酸塩、二リン酸塩、ポリガラクツロネート、サリチル酸塩、ステアリン酸塩、硫酸塩、塩基性酢酸塩、コハク酸塩、タンニン酸塩、酒石酸塩、テオクル酸塩、トシル酸塩、トリエチオジド、及び吉草酸塩が挙げられるが、これらに限定されない。無機塩基に由来する塩の例として、アルミニウム、アンモニウム、カルシウム、銅、第二鉄、第一鉄、リチウム、マグネシ

ウム、第二マンガン（ｍａｎｇａｎｉｃ）、第一マンガン（ｍａｎｇａｍｏｕｓ）、カリウム、ナトリウム、及び亜鉛が挙げられるが、これらに限定されない。

【００８１】

状態、障害、又は状況を「治療する」又はその「治療」という用語には：（ａ）状態、障害、又は状況に苦しんでいるか又はかかりやすいが、その状態、障害、又は状況の臨床的若しくは不顕性の症状をまだ経験していないか又は示していない対象において発生している状態、障害、又は状況の臨床的症状の出現を予防又は遅延させること；（ｂ）状態、障害、又は状況を抑制すること、すなわち、疾患又はその少なくとも１つの臨床的若しくは不顕性の症状の発生を停止又は軽減すること；又は（ｃ）疾患を緩和すること、すなわち、状態、障害、若しくは状況、又はその臨床的若しくは不顕性の症状のうち少なくとも１つの後退を引き起こすこと；が含まれる。

【００８２】

「対象」という用語は、哺乳動物（特にヒト）、並びに、飼育動物（例えば、猫及び犬を含む家で飼うペット）及び非飼育動物（例えば、野生動物）等の他の動物を含む。

【００８３】

「治療有効量」とは、状態、障害、又は状況を治療するために対象に投与された場合、そのような治療をもたらすのに十分な化合物の量を意味する。「治療有効量」は、化合物、疾患及びその重症度、並びに、治療されることになる対象の年齢、体重、健康状態、及び反応性に応じて異なる。

【００８４】

式（Ｉ）の化合物は、不斉中心又はキラル中心を有してもよく、従って、異なる立体異性の形態で存在する。式（Ｉ）の化合物の全ての立体異性の形態、並びに、ラセミ体を含むその混合物が、本発明の一部を形成するということが意図される。加えて、本発明は、全ての幾何異性体及び位置異性体を包含する。当業者には良く知られている方法によって、例えばクロマトグラフィー及び／又は分別晶析等によって、ジアステレオマー混合物を、それらの物理的化学的相違に基づき個々のジアステレオマーに分けることができる。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコール又はモッシャー酸クロリド等のキラル補助剤等）との反応によりエナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分け、個々のジアステレオマーを対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分けることができる。エナンチオマーは、キラルＨＰＬＣカラムの使用によって分けることもできる。本発明のキラル中心は、ＩＵＰＡＣ１９７４によって定められたＳ又はＲの構成を有し得る。

【００８５】

「塩」又は「溶媒和化合物」等の用語は、本発明の化合物のエナンチオマー、立体異性体、回転異性体、互変異性体、位置異性体、又はラセミ体の塩、溶媒和化合物、及びプロドラッグに等しく適用されることを意図している。

【００８６】

医薬組成物

本発明の化合物は、典型的には、医薬組成物の形態で投与される。そのような組成物は、医薬分野において良く知られている手順を使用して調製することができ、本発明の少なくとも１つの化合物を含む。本明細書において記載される医薬組成物は、本明細書において記載される１つ以上の化合物及び１つ以上の薬学的に許容される賦形剤を含む。

【００８７】

治療方法

本明細書において記載される式（Ｉ）の化合物は、ＭＡＰ４Ｋ１キナーゼの非常に効果的な阻害物質であり、ナノモル濃度での阻害をもたらす。従って、本発明によるＭＡＰ４Ｋ１阻害物質は、プロテインキナーゼシグナル伝達機能障害に関連する疾患の治療及び予防に有用である。従って、いかなる理論にも拘束されることなく、ＭＡＰ４Ｋ１の阻害は、例えば、特にＴ細胞及びＢ細胞において、ＪＮＫシグナル伝達経路の撹乱に関連する細胞機能障害を覆す又は防ぐことができると考えられる。従って、本明細書において記載さ

れるＭＡＰ４Ｋ１阻害物質の投与は、ＭＡＰＫシグナル伝達経路、特にＪＮＫ経路を制御するための有望な手段を提供することができ、延いては、自己免疫性の、神経変性の、神経学的な、炎症性の、過剰増殖の、並びに心血管性の疾患及び障害を含む種々の疾患及び障害に対する治療を提供することができる。

【００８８】

加えて、理論に拘束されることなく、本発明の化合物によって提供される選択的ＭＡＰ４Ｋ１阻害は、がん治療の新規の手段を提供することができる。従来のシグナル伝達戦略は、腫瘍細胞の増殖又は転移を促進する経路への干渉に関するものである。本発明は、代わりに、例えば、多くのがんによって使用される免疫抑制戦略を克服するために、体内のＴ細胞の活性及び有効性を増強する手段を提供する。アメリカ食品医薬品局（ＦＤＡ）は、最近、ＴＣＲ活性の阻害を促進するＴ細胞表面受容体に干渉することによって同じ結果を達成するいくつかのモノクローナル抗体に基づく治療（例えば、それぞれイピリムマブ及びペムブロリズマブとして販売されている抗ＣＴＬＡ－４抗体及び抗ＰＤ－１抗体等）を承認した。これらの治療の成功は、ＴＣＲシグナル伝達を阻害する経路に干渉することによってがんを効果的に治療することができるという概念の証明を実証している。ＭＡＰ４Ｋ１の低分子阻害物質を使用してこれらの経路を標的とすることは、より患者に優しい投与技術を使用して改善された結果をもたらすはずである。

【００８９】

従って、第３の態様において、本発明は、ＪＮＫ経路を含むＭＡＰ４Ｋ１依存性シグナル伝達経路を調節（例えば、抑制）することによって寛解され得る疾患又は障害、例えば、自己免疫性の、神経変性の、神経学的な、炎症性の、過剰増殖の、並びに心血管性の疾患及び障害等を治療又は予防する方法であって、それを必要とする患者に、遊離の又は薬学的に許容される塩の形態の、本明細書において記載される式（Ｉ）の化合物を有効量投与するステップを含む方法を提供する。

【００９０】

特定の実施形態において、本発明の化合物の投与は、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）シグナル伝達の増強をもたらし、例えば、Ｔ細胞媒介性の免疫応答の増強（例えば、Ｔ細胞サイトカイン産生の増加等）をもたらす。

【００９１】

他の特定の実施形態において、本発明の化合物の投与は、ＰＧＥ２媒介性のＴ細胞抑制に対するＴ細胞抵抗性の増加をもたらす。

【００９２】

特定の実施形態において、治療されることになる疾患又は障害はまた、ＭＡＰ４Ｋ１依存性シグナル伝達の障害に関連してもよい。ＭＡＰ４Ｋ１シグナル伝達の障害は、免疫監視からの新生がん細胞の逃避を可能にするか又は増強し得る免疫細胞、例えばＴ細胞及びＢ細胞の機能低下につながり得る。従って、ＭＡＰ４Ｋ１阻害物質を用いた治療を介したＴ細胞及びＢ細胞の機能回復は、体内からの発がん性細胞及び前発がん性細胞のクリアランスを促進することができる。このように、特定の実施形態において、本発明は、がん等の過剰増殖性疾患を治療するか又は防ぐ方法を提供する。

【００９３】

一般的な調製方法

一般式（Ｉ）の化合物、中間体、及び特定の例を含む本明細書において記載される化合物は、合成スキーム１～１５において描かれている合成方法を介して調製される。さらに、特定の酸、塩基、試薬、カップリング試薬、溶媒等が言及される以下のスキームにおいて、他の適した酸、塩基、試薬、カップリング試薬、溶媒等が使用されてもよく、本発明の範囲に含まれることが理解される。反応条件、例えば、温度、反応の持続時間、又はそれらの組み合わせに対する修正は、本発明の一部として想定される。一般的な反応順序を使用して得られた化合物は、純度が不十分であり得る。これらの化合物は、例えば、異なる溶媒を適した比率で使用したシリカゲルカラムクロマトグラフィー若しくはアルミナカラムクロマトグラフィー又は晶析等、当業者に知られている有機化合物の精製方法のいず

れかを使用して精製することができる。全てのあり得る幾何異性体及び立体異性体が、本発明の範囲内にあると想定される。

【００９４】

一般的なスキーム

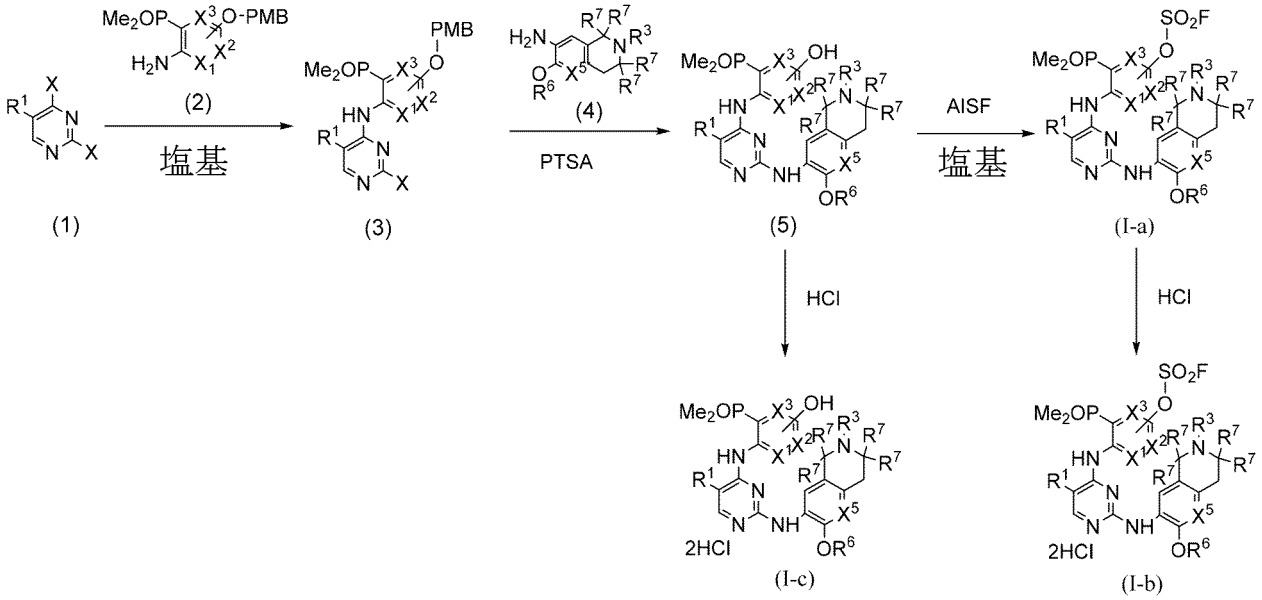
式（Ｉ（ａ～ｃ））の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、X^1、X^2、X^3はＣＨ又はＮであり；X^5はＣＨ又はＮであり；R^3は、水素、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、ハロC_{1-8}アルキル、又は３－１５員ヘテロシクリルであり；R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり；R^7は、水素、オキソ、重水素、又はC_{1-8}アルキルであり、さらに、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム１において描かれている。

【００９５】

合成スキーム１

【００９６】

【化２９】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（２）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基の存在下で式（３）の化合物が生じる。この反応は、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下及びイソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。式（３）の化合物を、高温で密封チューブにおいて、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の溶媒の存在下で式（４）の化合物の置換イソキノリンと反応させて、式（５）の化合物が得られる。式（５）の化合物は、ＤＢＵとしての塩基の存在下で、フルオロ硫酸化試薬としてのＡＩＳＦと反応して、式（Ｉ－ａ）のフルオロスルホン化誘導体が得られる。式（Ｉ－ａ）の化合物を塩酸等の無機酸で処理して、式（Ｉ－ｂ）の化合物が得られる。或いは、式（５）の化合物を塩酸等の無機酸で処理して、式（Ｉ－ｃ）の化合物が得られる。

【００９７】

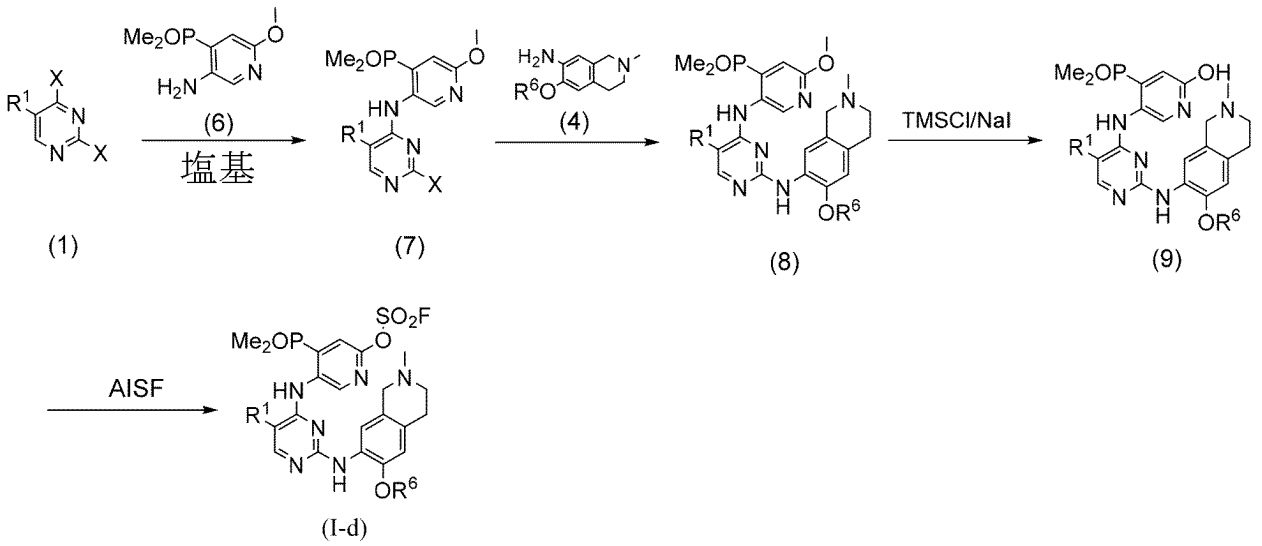
式（Ｉｄ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム２において描かれている。

【００９８】

合成スキーム２

【００９９】

【化３０】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（６）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基の存在下で式（７）の化合物が生じる。この反応は、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下及びイソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。式（７）の化合物を、高温で、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の溶媒の存在下で式（４）の化合物（式中、R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルである）の置換イソキノリンと反応させて、式（８）の化合物が得られる。式（８）の化合物を、クロロトリメチルシラン及びヨウ化ナトリウム、並びにアセトニトリル等の適した溶媒の存在下で選択的にＯ－脱メチル化することによって、式（９）の化合物が生じる。式（９）の化合物は、ＤＢＵとしての塩基の存在下で、フルオロ硫酸化試薬としてのＡＩＳＦと反応して、式（Ｉ－ｄ）の化合物が生じる。

【０１００】

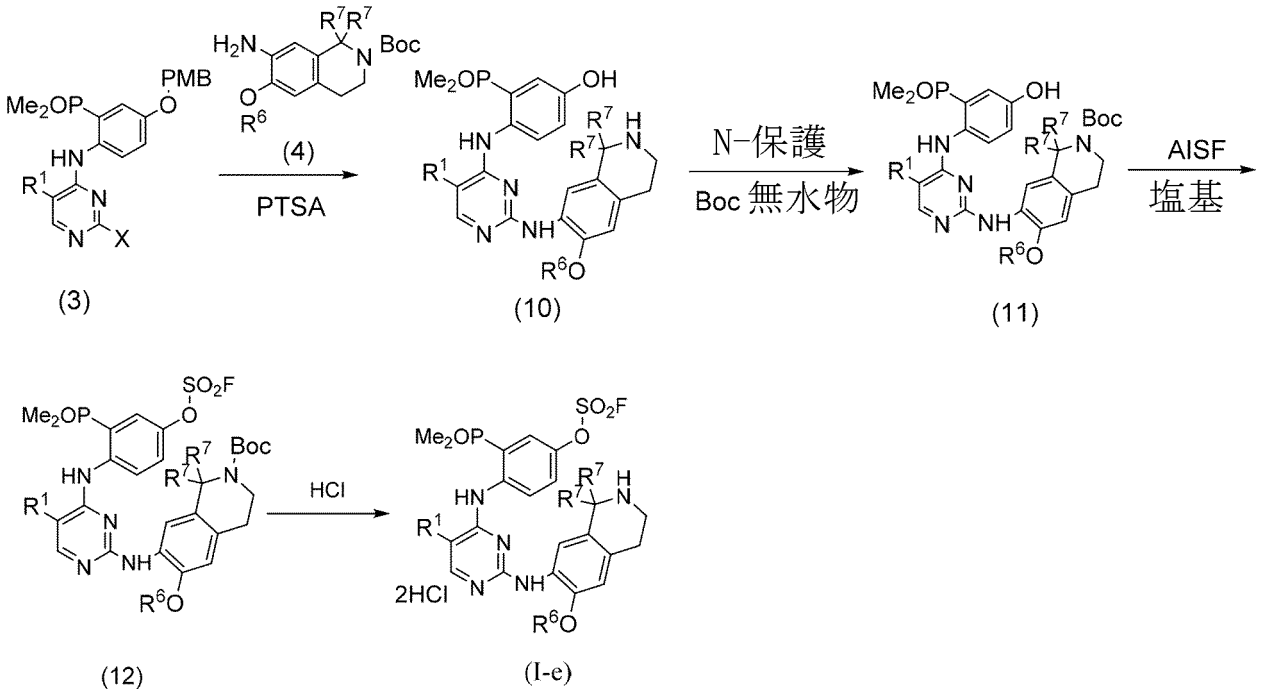
式（Ｉ－ｅ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり；R^7は、水素、オキソ、重水素、又はC_{1-8}アルキルであり、さらに、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム３において描かれている。

【０１０１】

合成スキーム３

【０１０２】

【化３１】



高温での、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下での、式（３）のハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（４）の化合物の置換イソキノリンとの置換反応によって、式（１１）の化合物が得られる。式（１０）の化合物のアミン保護は、適した塩基及び溶媒の存在下で、ジ－ｔｅｒｔ－ブチルジカルボネートで処理することによって実行され、式（１１）の化合物が生じる。この反応は、水酸化ナトリウム又は水酸化カリウム等の適した塩基の存在下、及びメタノール、エタノール、イソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。式（１２）の化合物を、ＤＢＵとしての塩基の存在下で、フルオロ硫酸化試薬としてのＡＩＳＦと反応させて、式（１２）のフルオロ硫酸化誘導体が得られる。式（１２）の化合物を塩酸等の無機酸で処理して、式（Ｉ－ｅ）の化合物が得られる。

【０１０３】

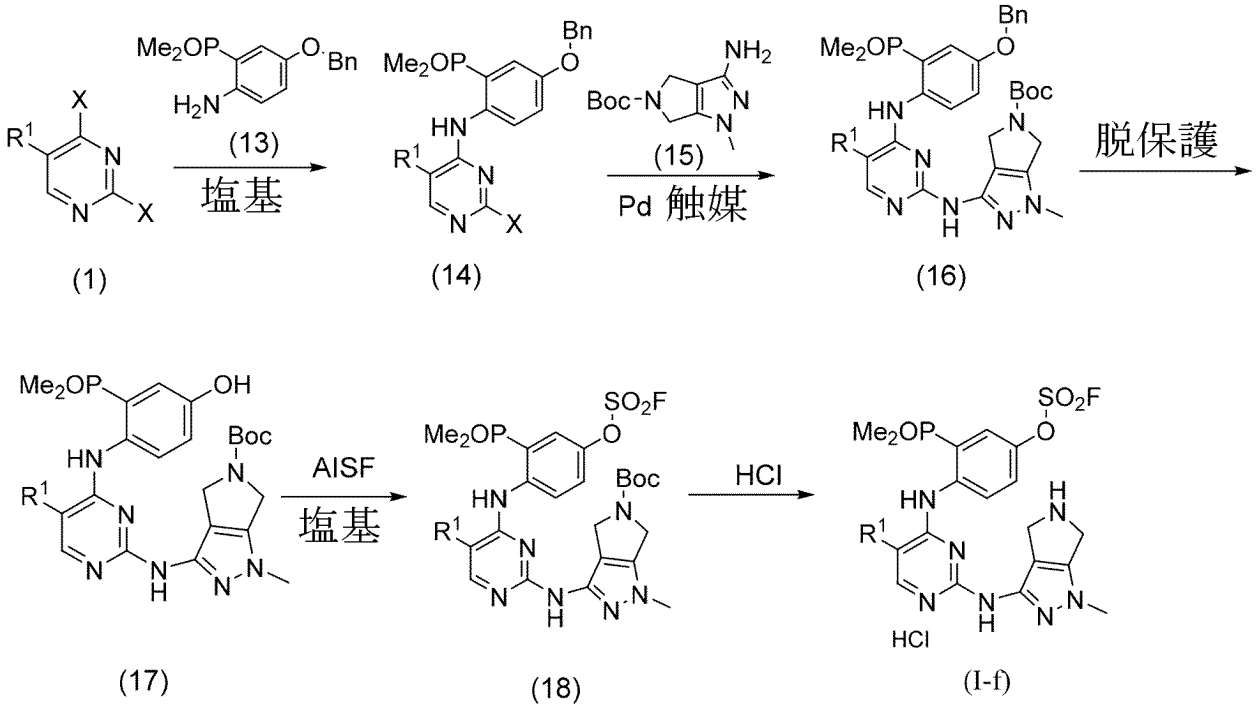
式（Ｉ－ｆ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、Ｒ^{1}は概要において定められる通りである）が、合成スキーム４において描かれている。

【０１０４】

合成スキーム４

【０１０５】

【化３２】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（１３）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（１４）の化合物が生じる。カップリング反応は、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下及びイソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。式（１４）の化合物は、適したジホスフィン配位子、塩基、触媒、及び溶媒の存在下での、式（１５）の適した置換アミノピロロピラゾールｂｏｃ保護化合物とのカップリング後に、式（１６）の化合物をもたらす。反応において使用される適した塩基は、酢酸カリウム、ナトリウム又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等であってもよく、キサントホス等の適したジホスフィン配位子であってもよい。反応において使用される適したパラジウム触媒は、酢酸パラジウムであってよい。カップリング反応は、適した極性溶媒又はその混合物において実行することができる。適した溶媒は、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、水、又はそれらの組み合わせから選択することができる。式（１６）の化合物の脱ベンジル化が、１０％パラジウム炭素を使用して実行されて、式（１７）の化合物が得られる。式（１７）の化合物を、ＤＢＵとしての塩基の存在下で、フルオロ硫酸化試薬としてのＡＩＳＦと反応させて、式（１８）のｂｏｃ保護フルオロスルホン化誘導体が得られ、これをＨＣｌジオキサンで脱保護すると、式（Ｉ－ｆ）の化合物が得られる。

【０１０６】

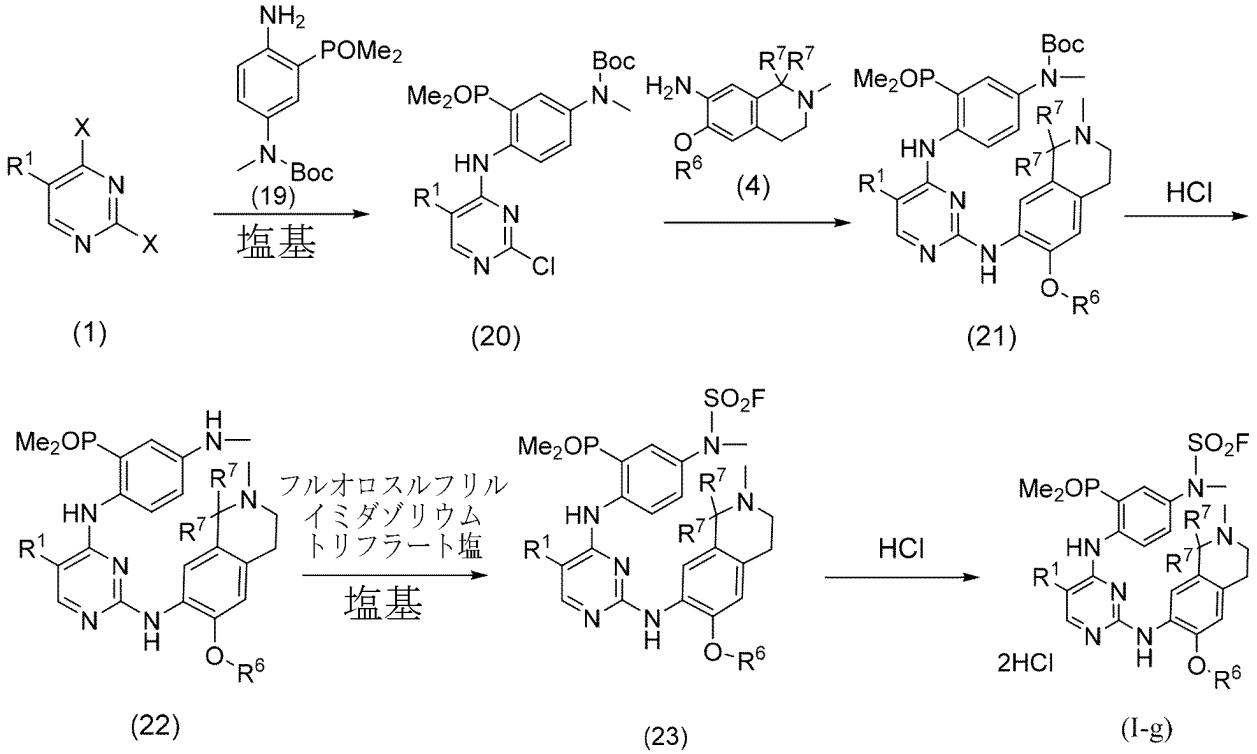
式（Ｉｇ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり；R^7は、水素、オキソ、重水素、又はC_{1-8}アルキルであり、さらに、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム５において描かれている。

【０１０７】

合成スキーム５

【０１０８】

【化３３】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（１９）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（２０）の化合物が生じる。この反応は、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下及びイソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。式（２０）の化合物は、適したジホスフィン配位子、塩基、触媒、及び溶媒の存在下での、式（４）の適した置換イソキノリン保護化合物とのカップリング後に、式（２１）の化合物をもたらす。反応において使用される適した塩基は、酢酸カリウム、ナトリウム又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等であってもよく、キサントホス等の適したジホスフィン配位子であってもよい。反応において使用される適したパラジウム触媒は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、酢酸パラジウムであってもよい。置換反応は、適した極性溶媒又はその混合物において実行することができる。適した溶媒は、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、水、又はそれらの組み合わせから選択することができる。式（２１）の化合物を塩酸等の無機酸で処理すると、脱保護された式（２２）の化合物が得られる。式（２２）の化合物を、トリエチルアミン等の塩基及びジクロロメタン等の溶媒の存在下で、１－（フルオロスルホニル）－２，３－ジメチル－１Ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホナートと反応させて、式（２３）の化合物が生じる。式（２３）の化合物を塩酸等の無機酸で処理すると、式（Ｉ－ｇ）の化合物が得られる。

【０１０９】

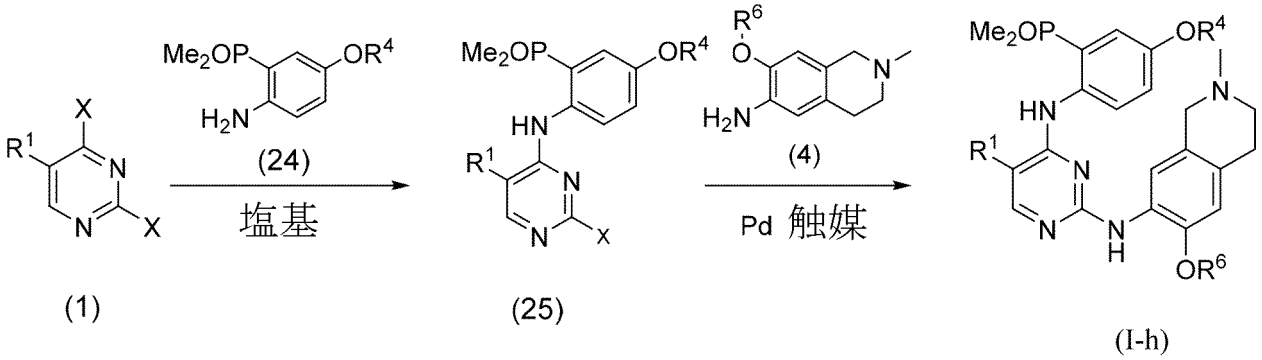
式（Ｉ－ｈ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^4は、水素、ハロ$C_{1\sim8}$アルキル、$C_{1\sim8}$アルキル$C_{1\sim8}$アルコキシ、又は３～１５員ヘテロシクリルであり；R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり、さらに、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム６において描かれている。

【０１１０】

合成スキーム６

【０１１１】

【化３４】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（２４）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（２５）の化合物が生じる。カップリングは、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下及びそのイソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。式（２５）の化合物は、適したジホスフィン配位子、塩基、触媒、及び溶媒の存在下での、式（４）の化合物の適した置換イソキノリンアミンとのカップリング後に、式（Ｉ－ｈ）の化合物をもたらす。反応において使用される適した塩基は、酢酸カリウム、ナトリウム又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等であってもよく、キサントホス等の適したジホスフィン配位子であってもよい。反応において使用される適したパラジウム触媒は、パラジウムトリアセテートであってもよい。カップリング反応は、適した極性溶媒又はその混合物において実行することができる。適した溶媒は、１，４－ジオキサン、ＤＭＳＯ、水、又はそれらの組み合わせから選択することができる。

【０１１２】

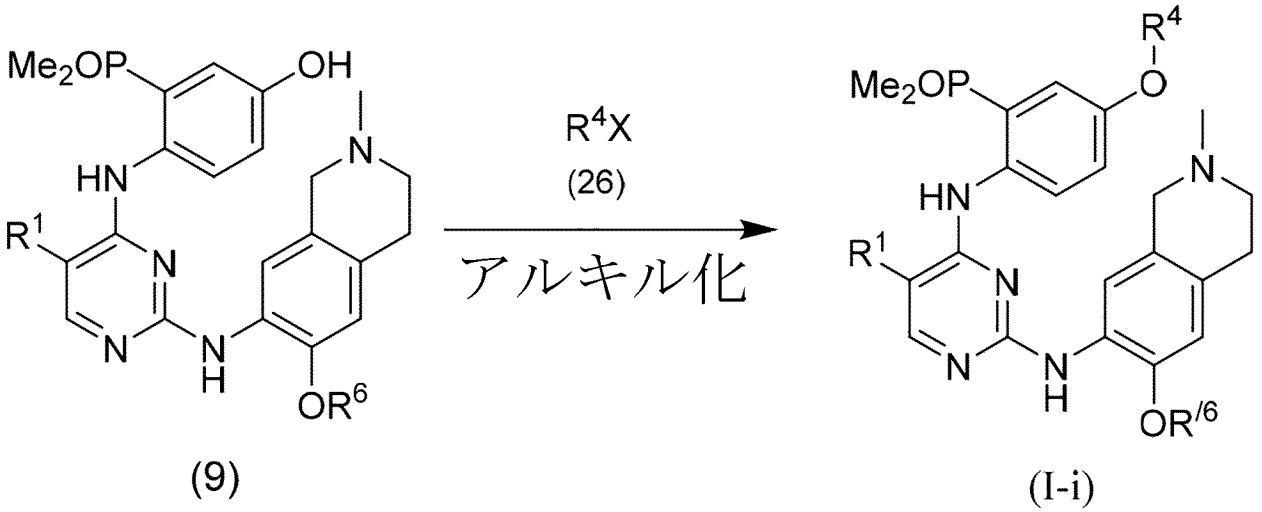
式（Ｉ－ｉ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^4は、水素、ハロＣ$_{1\sim8}$アルキル、Ｃ$_{1\sim8}$アルキルＣ$_{1\sim8}$アルコキシ、又は３～１５員ヘテロシクリルであり；R^6は、Ｃ$_{1-8}$アルキル、重水素化されたＣ$_{1-8}$アルキル、又はハロＣ$_{1-8}$アルキルであり、さらに、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム７において描かれている。

【０１１３】

合成スキーム７

【０１１４】

【化３５】



ＤＭＦ等の溶媒において、ナトリウム又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、水素化ナトリウム、炭酸セシウム等の塩基の存在下で、式（２６）の化合物の適したアルキル化試薬を用いて式（９）の化合物をＯ－アルキル化すると、式（Ｉ－ｉ）の化合物が生じる。

【０１１５】

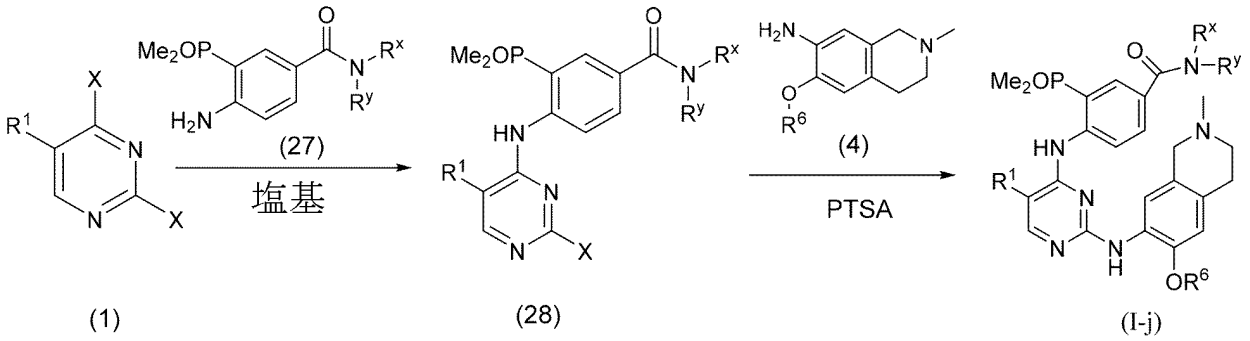
式（Ｉ－ｊ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり；R^xは、C_{1-8}アルキルであり；R^yは、ハロC_{1-8}アルキルであり、さらに、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム８において描かれている。

【０１１６】

合成スキーム８

【０１１７】

【化３６】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（２７）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（２８）の化合物が生じる。カップリング反応は、水素化ナトリウム（６０％）、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下、及びジメチルホルムアミド、イソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。密封チューブにおいて高温で、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の溶媒の存在下で式（４）の化合物の置換イソキノリン（式中、R^6は、－CH_3、－CD_3、又はCHF_2である）とカップリングされた式（２８）の化合物によって、式（Ｉ－ｊ）の化合物が得られる。

【０１１８】

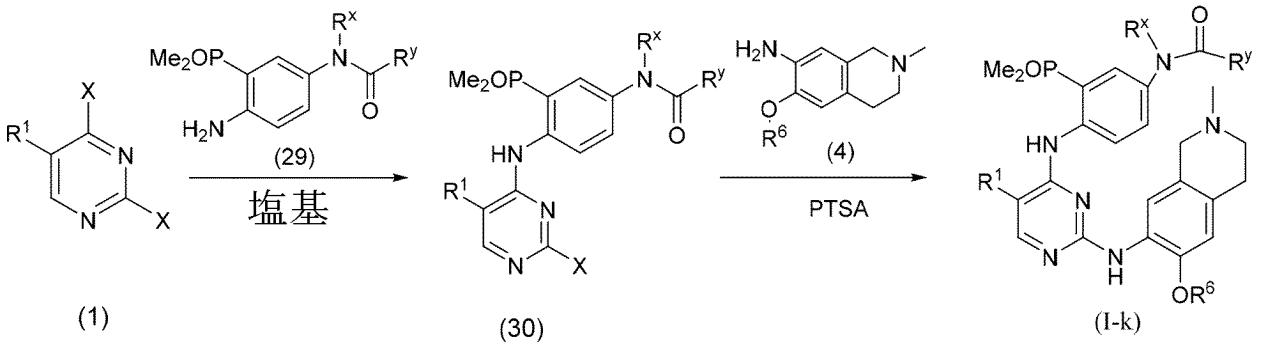
式（Ｉ－ｋ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり；R^xはC_{1-8}アルキルであり；R^yはハロC_{1-8}アルキルであり、さらに、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム９において描かれている。

【０１１９】

合成スキーム９

【０１２０】

【化３７】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（２９）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基及び触媒の存在下で、式（３０）の化合物が生じる。カップリング反応は、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下、及びジメチルホルムアミド、イソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。密封チューブにおいて高温で、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の溶媒の存在下で、式（４）の化合物の置換イソキノリンとカップリングした式（３０）の化合物によって、式（Ｉ－ｋ）の化合物が得られる。

【０１２１】

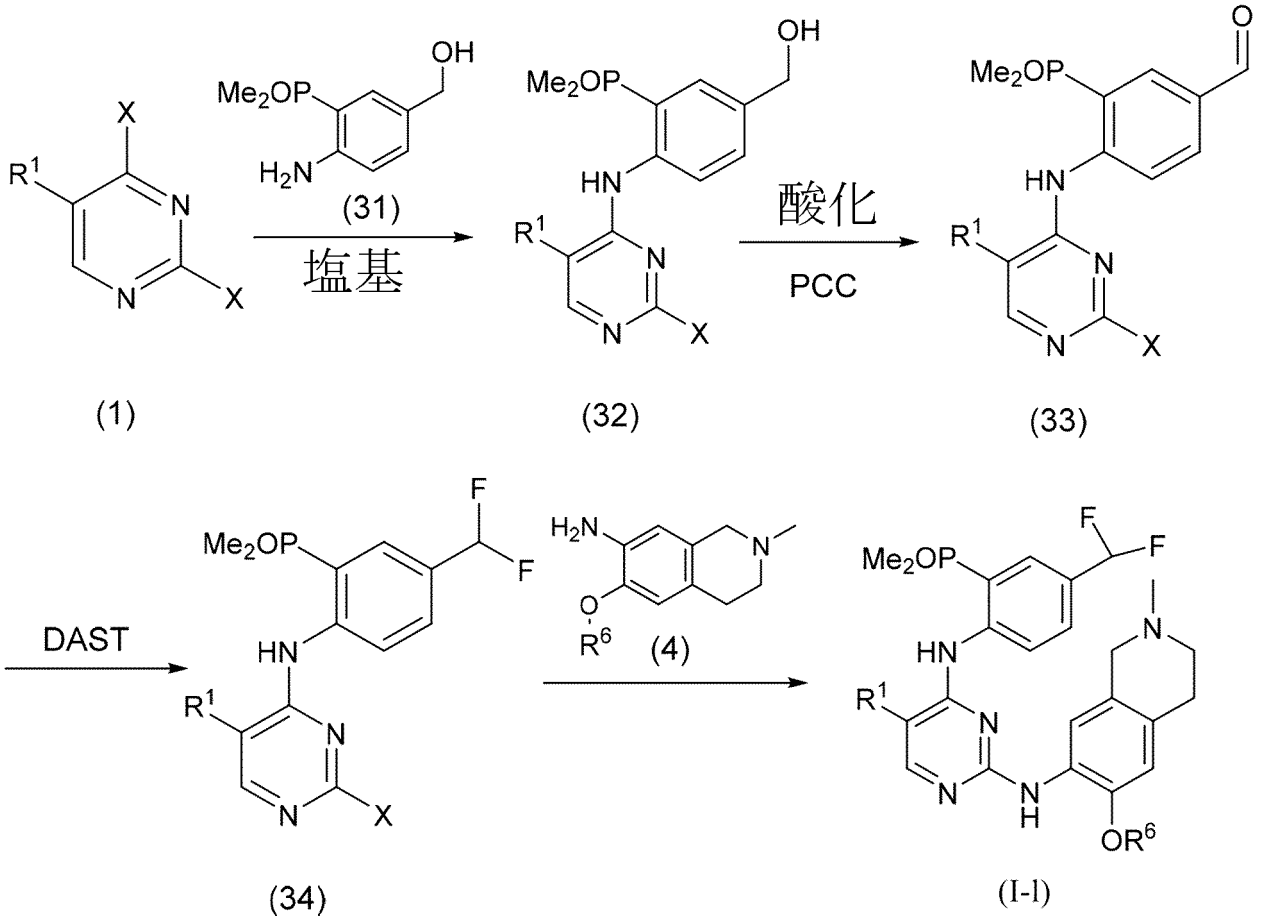
式（Ｉ－ｌ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム１０において描かれている。

【０１２２】

合成スキーム１０

【０１２３】

【化３８】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（３１）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（３２）の化合物が生じる。カップリング反応は、水素化ナトリウム（６０％）、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下、及びジメチルホルムアミド、イソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。酸化剤としてのＰＣＣ及びジクロロメタン、二塩化エチレン等の溶媒を使用した式（３２）の化合物の酸化によって、式（３３）のアルデヒド化合物が生じる。ジクロロメタン等の適した溶媒におけるフッ素化剤としてのＤＡＳＴを用いた式（３３）の化合物のフッ素化によって、式（３４）の化合物が生じる。式（３４）の化合物は、適したジホスフィン配位子、塩基、触媒、及び溶媒の存在下で、式（４）の適した置換イソキノリン保護化合物とカップリングすると、式（Ｉ－ｌ）の化合物をもたらす。反応において使用される適した塩基は、酢酸カリウム、ナトリウム又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等であってもよく、キサントホス等の適したジホスフィン配位子であってよい。反応において使用される適したパラジウム触媒は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、酢酸パラジウムであってもよい。

【０１２４】

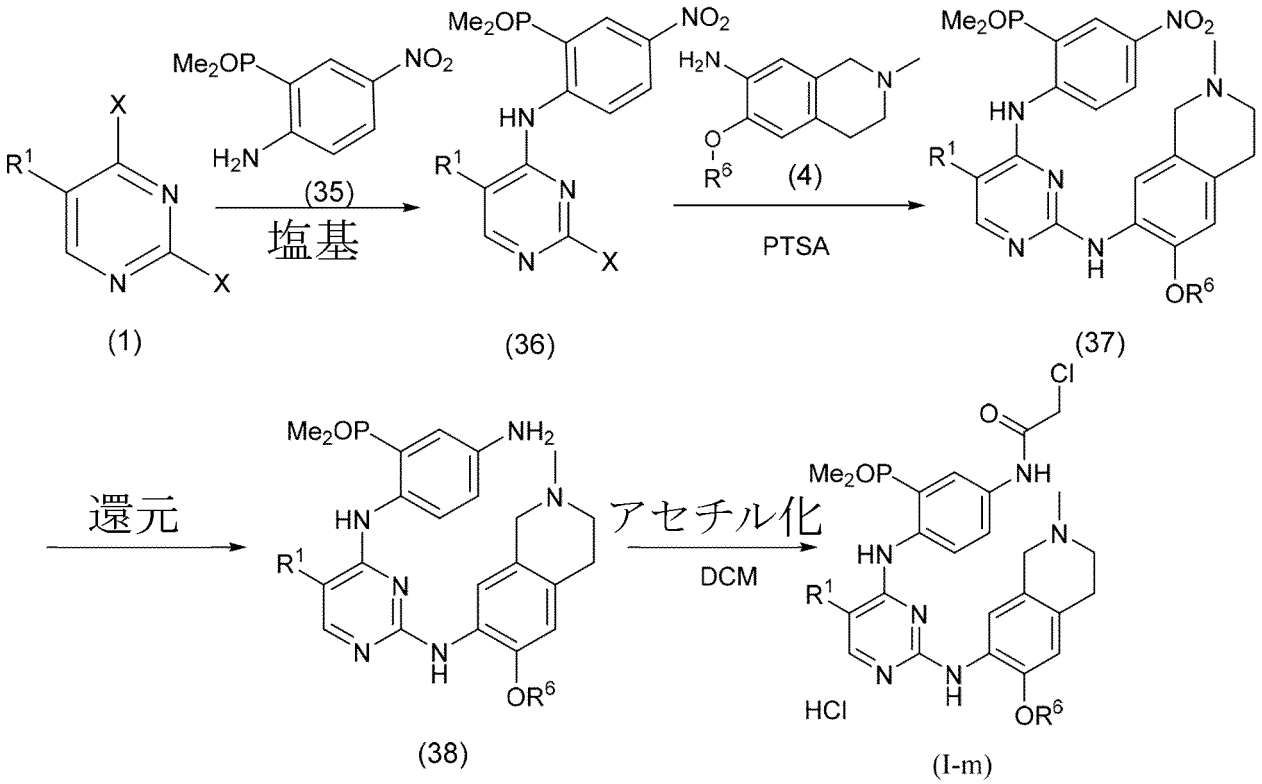
式（Ｉ－ｍ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム１１において描かれている。

【０１２５】

合成スキーム１１

【０１２６】

【化３９】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（３５）のアミノフェニルホスフィンオキシドとの置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（３６）の化合物が生じる。カップリング反応は、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、水素化ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下、及びジメチルホルムアミド、イソプロピルアルコール等の適した溶媒の存在下で実行することができる。密封チューブにおいて高温で、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の溶媒の存在下で、式（４）の化合物の置換イソキノリンとカップリングした式（３６）の化合物によって、式（３７）の化合物が得られ、式（３７）の化合物は、さらに、ニトロ還元、続いてＮ－アシル化によって、式（Ｉ－ｍ）の化合物をもたらす。

【０１２７】

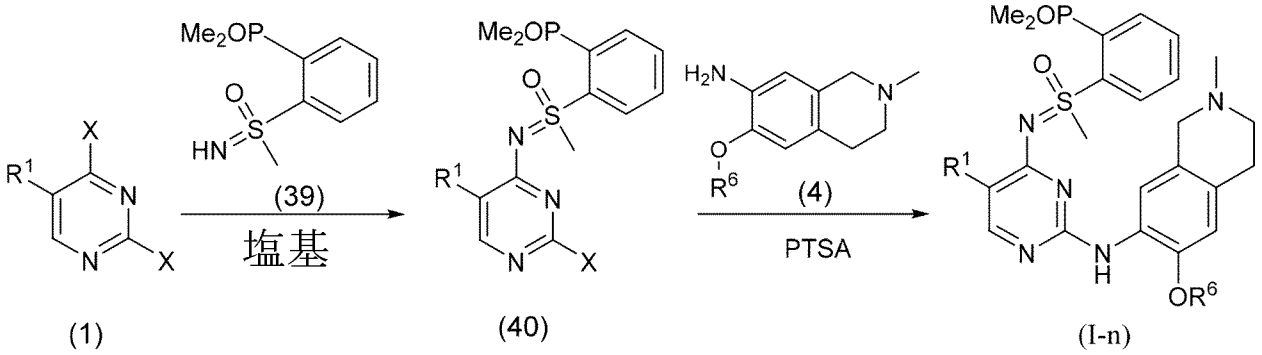
式（Ｉ－ｎ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、R^6は、C_{1-8}アルキル、重水素化されたC_{1-8}アルキル、又はハロC_{1-8}アルキルであり、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム１２において描かれている。

【０１２８】

合成スキーム１２

【０１２９】

【化４０】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（３９）のスルホキシイミン化合物との置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（４０）の化合物が生じる。カップリング反応は、水素化ナトリウム（６０％）、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム等の適した塩基の存在下で、ジメチルホルムアミド、ＴＨＦ等の適した溶媒を使用して実行することができる。密封チューブにおいて高温で、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の溶媒の存在下で、式（４）の化合物の置換イソキノリンとカップリングした式（４０）の化合物によって、式（Ｉ－ｎ）の化合物が得られる。

【０１３０】

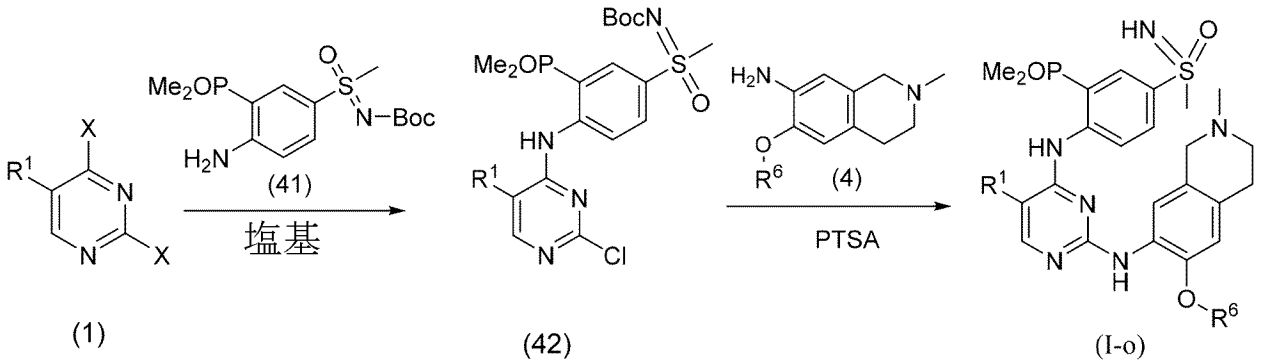
式（Ｉ－ｏ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1-8}$アルキル、重水素化されたＣ$_{1-8}$アルキル、又はハロＣ$_{1-8}$アルキルであり、Ｒ^{1}は概要において定められる通りである）が、合成スキーム１３において描かれている。

【０１３１】

合成スキーム１３

【０１３２】

【化４１】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（４１）の化合物との置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（４２）の化合物が生じる。カップリング反応は、水素化ナトリウム（６０％）、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム、ジイソプロピルエチルアミン等の適した塩基の存在下、及びジメチルホルムアミド、そのテトラヒドロフラン等の適した溶媒の存在下で実行することができる。密封チューブにおいて高温で、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の溶媒の存在下で、式（４）の化合物の置換イソキノリンとカップリングした式（４２）の化合物によって、式（Ｉ－ｏ）の化合物が得られる。

【０１３３】

式（Ｉ－ｐ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、Ｒ^{6}は、Ｃ$_{1-8}$

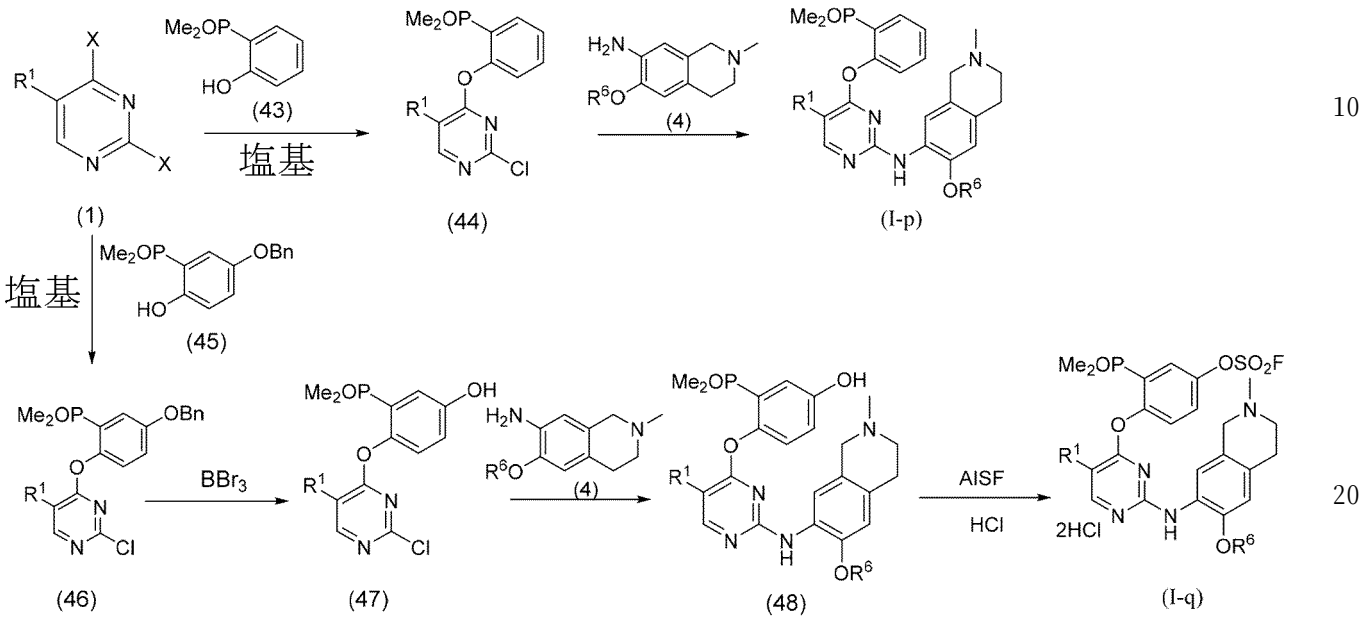
アルキル、重水素化されたＣ１－８アルキル、又はハロＣ１－８アルキルであり、Ｒ１は概要において定められる通りである）が、合成スキーム１４において描かれている。

【０１３４】

合成スキーム１４

【０１３５】

【化４２】



式（１）のジハロピリミジン（式中、Ｘはハロゲンである）と式（４３）の化合物との置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（４４）の化合物が生じる。カップリング反応は、水素化ナトリウム（６０％）、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム等の適した塩基の存在下で、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の適した溶媒を使用して実行することができる。高温で、触媒としてのｐ－トルエンスルホン酸及びイソプロピルアルコール等の溶媒の存在下で、式（４）の化合物の置換イソキノリンとカップリングした式（４４）の化合物によって、式（Ｉ－ｐ）の化合物が得られる。

【０１３６】

式（１）のジハロピリミジンと式（４５）の化合物との置換反応によって、適した塩基の存在下で、式（４６）の化合物が生じる。カップリング反応は、水素化ナトリウム（６０％）、炭酸セシウム、炭酸ナトリウム等の適した塩基の存在下で、ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン等の適した溶媒を使用して実行することができる。ＢＢｒ３を使用した式（４６）の化合物の脱ベンジル化によって、式（４７）の化合物フェノール化合物が生じる。式（４７）の化合物は、適したジホスフィン配位子、塩基、触媒、及び溶媒の存在下で、式（４）の適した置換イソキノリン保護化合物とカップリングすると、式（４８）の化合物をもたらす。反応において使用される適した塩基は、酢酸カリウム、ナトリウム又はカリウムｔｅｒｔ－ブトキシド、炭酸ナトリウム、炭酸セシウム等であってもよく、キサントホス等の適したジホスフィン配位子であってもよい。反応において使用される適したパラジウム触媒は、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）、酢酸パラジウムであってもよい。ＤＢＵとしての塩基の存在下で、フルオロ硫酸化試薬としてのＡＩＳＦと反応した式（４８）の化合物によって、フルオロサルフェート化合物が得られ、フルオロサルフェート化合物を塩酸等の無機酸で処理すると、式（Ｉ－ｑ）の化合物が得られる。

【０１３７】

式（Ｉ－ｒ）の化合物を調製するための一般的なアプローチ（式中、Ｒ３は、水素、Ｃ１～８アルキル、重水素化されたＣ１～８アルキル、ハロＣ１～８アルキル、又は３～１５

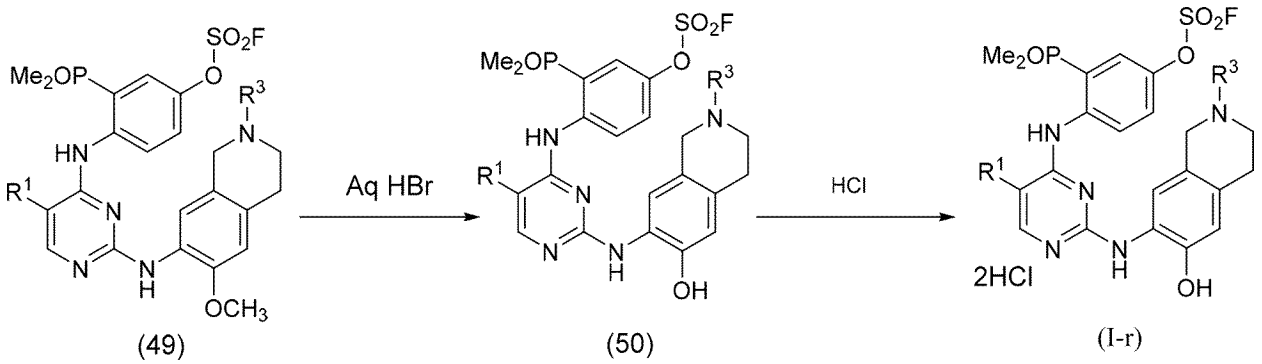
員ヘテロシクリルであり、さらに、R^1は概要において定められる通りである）が、合成スキーム１５において描かれている。

【０１３８】

合成スキーム１５

【０１３９】

【化４３】



(49) (50) (I-r)

高温での臭化水素酸の存在下での式（４９）の化合物の脱メチル反応によって、式（５０）の化合物が生じる。式（５０）の化合物を塩酸等の無機酸で処理して、式（Ｉ－ｒ）の化合物が得られる。

【０１４０】

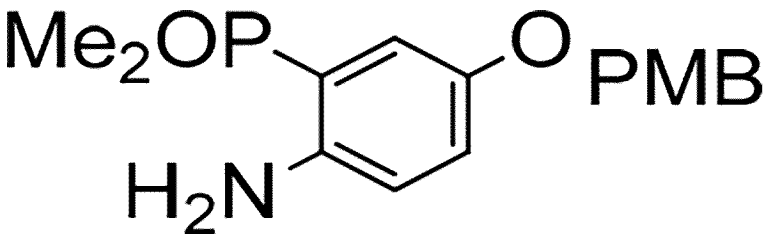
中間体

中間体Ａ１

（２－アミノ－５－（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１４１】

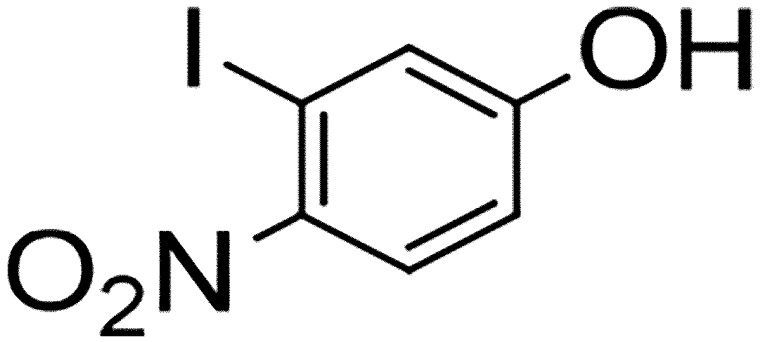
【化４４】



ステップ１：３－ヨード－４－ニトロフェノール

【０１４２】

【化４５】



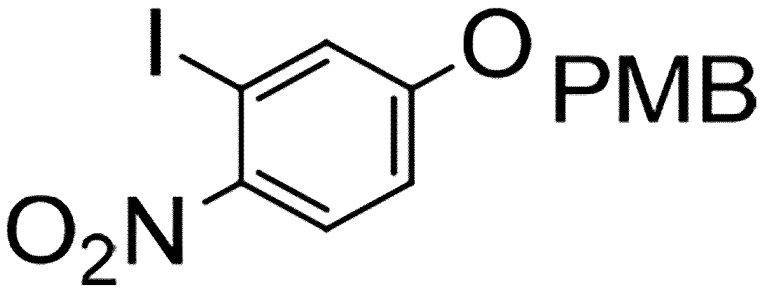
氷酢酸（２００ｍｌ）中の３－ヨードフェノール（４０．０ｇ、１８０ミリモル）の撹拌溶液に、酢酸（６０ｍｌ）中の発煙HNO_3（８．４ｍｌ、１００ミリモル）の溶液を－１０°Ｃで３０分以内に添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物をよく冷えた水においてクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗材料をシリカゲルカラムで精製し、得られた固体をＤＣＭにおいて１時間撹拌し、さらに濾過した。得られた固体を真空下で乾燥させて、所望の生成物が１４ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ６．９４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ　１Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ　１Ｈ）、１１．０７，（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）＝２６５．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０１４３】

ステップ２：２－ヨード－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－１－ニトロベンゼン

【０１４４】

【化４６】

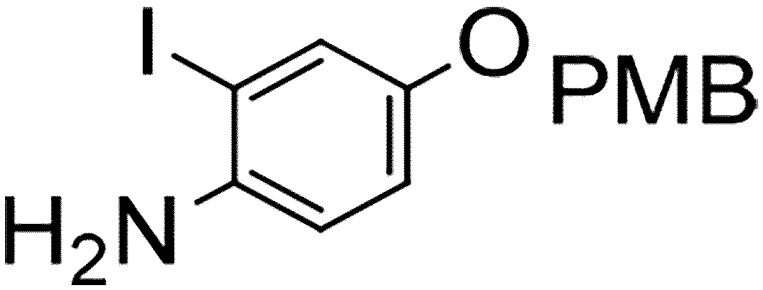


アセトニトリル（５００ｍｌ）中の３－ヨード－４－ニトロフェノール（ステップ１中間体）（１５ｇ、５６．６０ミリモル）及び炭酸カリウム（８．６０ｇ、６２．２６ミリモル）の撹拌懸濁液に、４－メトキシベンジルクロリド（９．７５ｇ、６２．２６ミリモル）を室温で添加した。反応混合物を一晩還流させた。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて３回抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１２ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ３．７６（ｓ，３Ｈ）、５．１５（ｓ，２Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．３８（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３８３（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０１４５】

ステップ３：２－ヨード－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）アニリン

【０１４６】
【化４７】



イソプロピルアルコール（２００ｍｌ）中の２－ヨード－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－１－ニトロベンゼン（１２ｇ、３１．１ミリモル）及び鉄粉末（５．５ｇ、９５．５ミリモル）の撹拌懸濁液に、塩化アンモニウム（１６．７ｇ、３１．１６ミリモル）及び水（２０ｍｌ）を室温で添加した。反応混合物を３時間還流させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルを用いて濾液を３回抽出した。有機体積を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１０ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７５（ｓ，３Ｈ）、４．７５（ｓ，２Ｈ）、４．８７（ｓ，２Ｈ）、６．６９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．２１（ｓ，１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３５５．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１４７】

ステップ４：（２－アミノ－５－（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ＤＭＦ（６０ｍｌ）中の２－ヨード－４－（（４－メトキシベンジル）オキシ）アニリン（ステップ３　中間体）（１０ｇ、２８．１６ミリモル）及びジメチルホスフィンオキシド（３．３ｇ、４２．２５ミリモル）の脱気溶液に、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（９ｇ、４２．２５ミリモル）、キサントホス（０．８１４ｇ、１．４０ミリモル）、及び［Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$］$_{3}$（１．９ｇ、２．８ミリモル）を室温で添加した。反応混合物を１１５°Ｃで３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。組み合わされた濾液を鹹水で洗浄した。有機体積を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１０ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６６（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、４．８９（ｓ，２Ｈ）、５．７３（ｓ，２Ｈ）、６．５２－６．６２（ｍ，１Ｈ）、６．８１－６．９４（ｍ，４Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

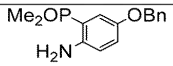
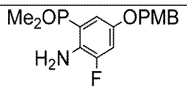
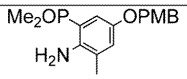
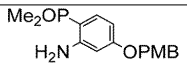
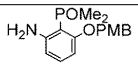
【０１４８】

上記の手順に従うことによって調製された中間体の分析データが以下の表１において示されている。

【０１４９】

【表１】

表１：中間体Ａ２からＡ６の構造、化学名、及び分析データ

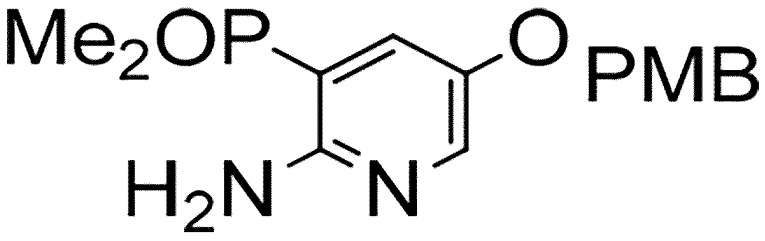
中間体番号	構造	化学名及び分析データ
中間体 A2		(2-アミノ-5-(ベンジルオキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド; ^{1}H NMR (400 MHz, $CDCl_3$) δ (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.66 (d, J = 13.2 Hz, 6H), 4.98 (s, 2H), 5.77 (br s, 2H), 6.62 (d, J = 3.2 Hz, 1H), 6.84 (s, 1H), 6.94 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 7.29 – 7.35 (m, 5H).
中間体 A3		(2-アミノ-3-フルオロ-5-((4-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.70 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 3.75 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.69 (brs, 2H), 6.73 (dd, J = 1.6 Hz, 14.4 Hz, 1H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.00 (dd, J = 2.8 Hz, 12.8 Hz, 1H), 7.36 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 324.10 $[M+H]^+$
中間体 A4		(2-アミノ-5-((4-メトキシベンジル)オキシ)-3-メチルフェニル)ジメチルホスフィンオキシド: ^{1}H NMR (400 MHz, CDCl) δ 1.74 (d, J = 12.8 Hz, 6H), 2.16 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.90 (s, 2H), 5.15 (br s, 2H), 6.85 – 6.95 (m, 3H), 7.30 – 7.35 (m, 3H) ; ESI-MS (m/z) 320.10 $[M+H]^+$
中間体 A5		(2-アミノ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.60 (d, J = Hz, 6H), 3.76 (s, 3H), 4.95 (s, 2H), 6.17 (br s, 2H), 6.20 – 6.30 (m, 2H), 6.94 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 7.03 – 7.15 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.8 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 306.1 $[M+H]^+$
中間体 A6		(2-アミノ-6-((4-メトキシベンジル)オキシ)フェニル)ジメチルホスフィンオキシド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.53 (d, J = 13.8 Hz, 6H), 3.72 (s, 3H), 4.92 (s, 2H), 5.77 (brs, 2H), 6.18-6.25 (m, 2H), 6.92 (d, J = 8.6 Hz, 2H), 7.06 – 7.10 (m, 1H), 7.35 (d, J = 8.6 Hz, 2H); ESI-MS (m/z) 306.21 $[M+H]^+$

中間体Ａ７

（２－アミノ－５－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリジン－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１５０】

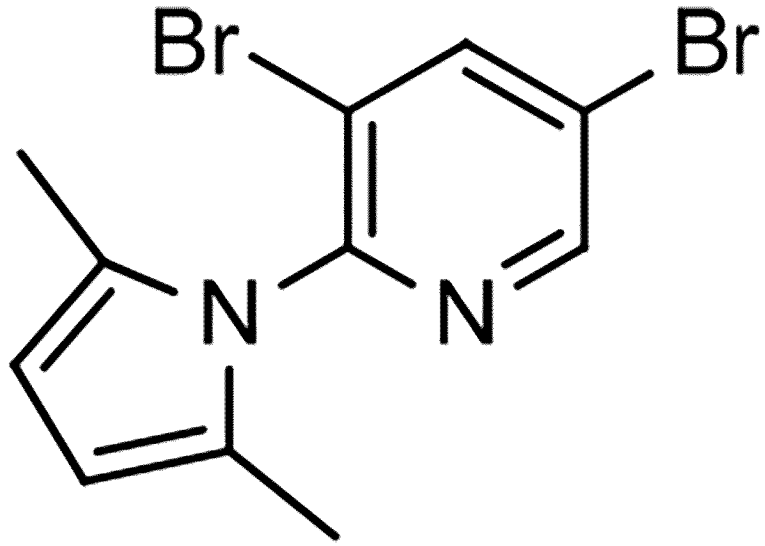
【化４８】



ステップ１：３，５－ジブロモ－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ピリジン

【０１５１】

【化４９】



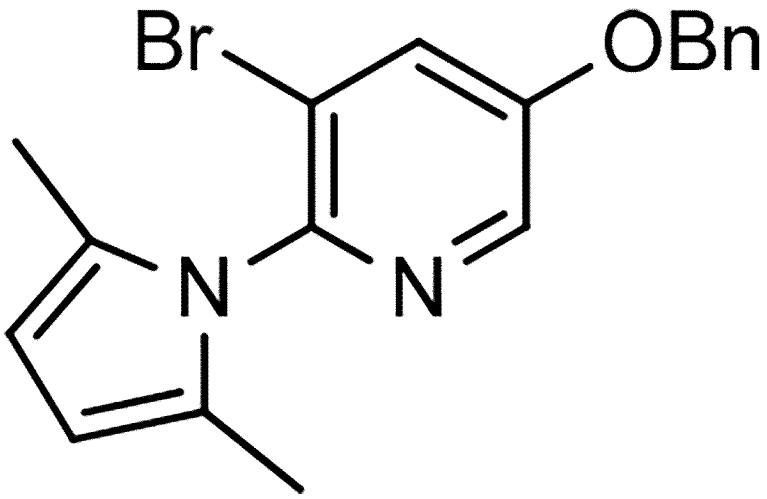
トルエン（５０ｍＬ）中の２－アミノ－３，５－ジブロモピリジン（３ｇ、１１．９０ミリモル）の撹拌溶液に、アセトニルアセトン（１．６２ｇ、１４．２８ミリモル）、ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（４５ｍｇ、０．２３８ｍｇ）をディーンスターク装置において６時間加熱して還流させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、重炭酸ナトリウム水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３．６ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．９０（ｓ，６Ｈ）、５．８１（ｓ，２Ｈ）、８．７６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．８０（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３２８．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１５２】

ステップ２：５－（ベンジルオキシ）－３－ブロモ－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ピリジン

【０１５３】

【化５０】



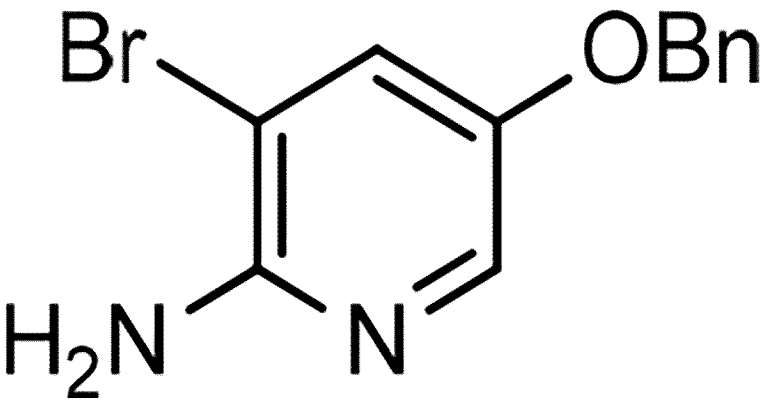
０°ＣのＤＭＦ（２５ｍＬ）中のベンジルアルコール（１．８７ｇ、１７．３７ミリモル）の撹拌溶液に、６０％水素化ナトリウム（６９５ｍｇ、１７．３７ミリモル）を添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物を０°Ｃまで冷却し、３，５－ジブロモ－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ピリジン（４．４１ｇ、１３．３６ミリモル）を添加した。反応混合物を３０分間撹拌し、１６時間８０～９０°Ｃまで加熱した。反応混合物を含水塩化アンモニウムでクエンチし、水で希釈し、ＤＣＭを用いて３回抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が２．６ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８８（ｓ，６Ｈ）、５．２８（ｓ，２Ｈ）、５．７８（ｓ，２Ｈ）、７．３７－７．５２（ｍ，５Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．４１（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３５７．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１５４】

ステップ３：５－（ベンジルオキシ）－３－ブロモピリジン－２－アミン

【０１５５】

【化５１】



イソプロピルアルコール（５０ｍＬ）中の５－（ベンジルオキシ）－３－ブロモ－２－（２，５－ジメチル－１Ｈ－ピロール－１－イル）ピリジン（２．６ｇ、７．２８ミリモル）及び塩酸ヒドロキシルアミン（１０．１２ｇ、１４５ミリモル）の撹拌懸濁液に、トリエチルアミン（１．８３ｇ、１８．２ミリモル）及び水（２５ｍＬ）を添加した。反応混合物を４８時間還流させた。反応混合物を含水重炭酸ナトリウムで塩基性化し、クロロ

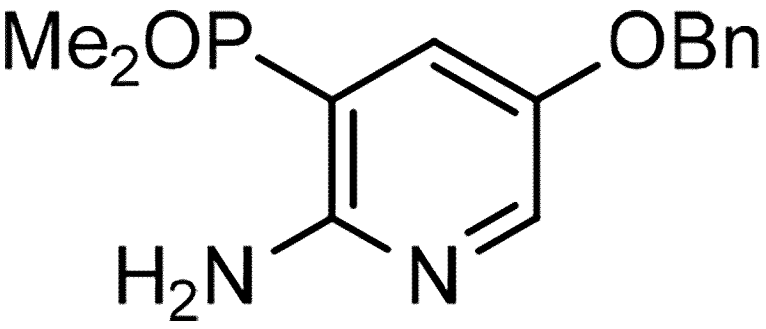
ホルムを用いて三度抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１．０５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ５．０４（ｓ，２Ｈ）、５．７６（ｂｒｓ，２Ｈ）、７．３１－７．４３（ｍ，５Ｈ）、７．６０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７９．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１５６】

ステップ４：（２－アミノ－５－（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１５７】

【化５２】



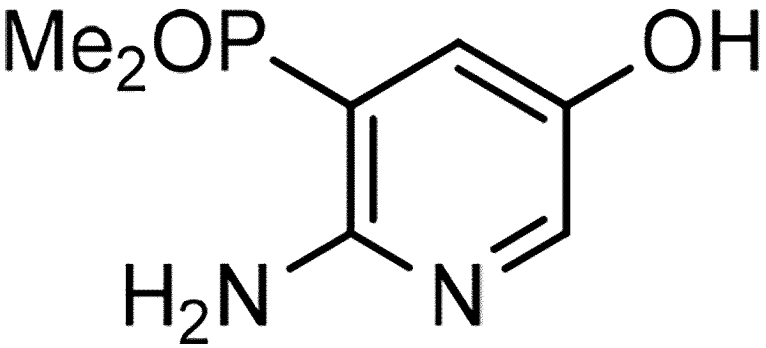
ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の５－（ベンジルオキシ）－３－ブロモピリジン－２－アミン（１．０５ｇ、３．７６ミリモル）及びジメチルホスフィンオキシド（４４０ｍｇ、５．６４ミリモル）の脱気溶液に、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（２．４ｇ、１１．２８ミリモル）、キサントホス（１０８ｍｇ、０．１８８ミリモル）、及び［Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$］$_{3}$（１２６ｍｇ、０．１８８ミリモル）を添加した。反応混合物を１１５°Ｃで４時間撹拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、セライトベッドに通して濾過し、クロロホルムで洗浄した。組み合わされた濾液を鹹水溶液で洗浄した。有機層を濾過し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物が５８０ｍｇ生じた。１Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、５．０５（ｓ，２Ｈ）、６．３９（ｓ，２Ｈ）、７．３３－７．４７（ｍ，６Ｈ）、７．９１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７７．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１５８】

ステップ５：（２－アミノ－５－ヒドロキシピリジン－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１５９】

【化５３】



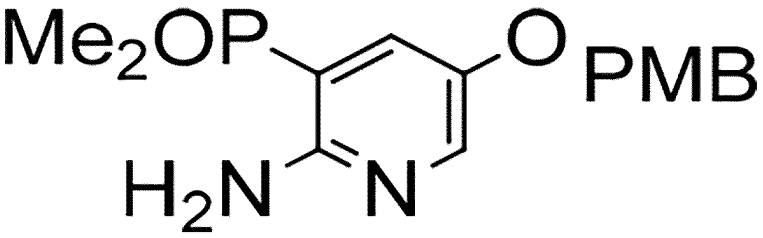
メタノール（３０ｍＬ）中の（２－アミノ－５－（ベンジルオキシ）ピリジン－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド（１．５ｇ、８．０６ミリモル）の撹拌懸濁液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（５０％　ｗｅｔ　１．５ｇ）を添加し、６時間Ｐａｒｒ　Ｓｈａｋｅｒにおいて５０ｐｓｉ水素圧で水素化に供した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、メタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が７６０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６４（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、６．１１（ｓ，２Ｈ）、７．１１（ｓ，Ｊ＝１４Ｈｚ，１Ｈ）、７．１９（ｓ，１Ｈ）、８．９８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１８７．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１６０】

ステップ６：（２－アミノ－５－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリジン－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１６１】

【化５４】



０°ＣでＤＭＦ（１５ｍＬ）中の（２－アミノ－５－ヒドロキシピリジン－３－イル）ジメチルホスフィンオキシド（７６０ｍｇ、４．０８ミリモル）の撹拌溶液に、カリウム－ｔ－ブトキシド（５７１ｍｇ、５．１ミリモル）を添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物を０°Ｃまで冷却し、４－メトキシベンジルクロリド（７３５ｍｇ、４．６９ミリモル）を添加し、室温で３時間撹拌した。反応混合物を含水塩化アンモニウムでクエンチし、水で希釈し、ＤＣＭを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が８００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６７（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、４．９６（ｓ，２Ｈ）、６．４２（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．３３－７．４２（ｍ，３Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３０７．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

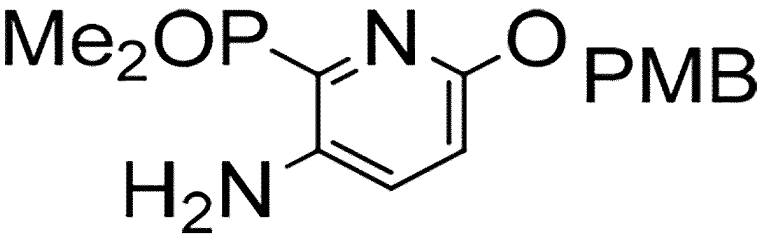
【０１６２】

中間体Ａ８

（３－アミノ－６－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１６３】

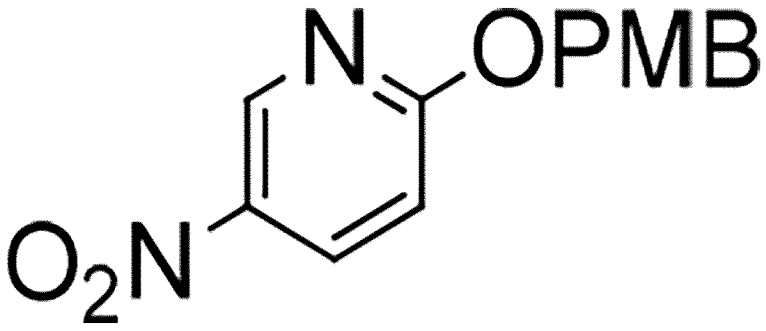
【化５５】



ステップ１：２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－５－ニトロピリジン

【０１６４】

【化５６】



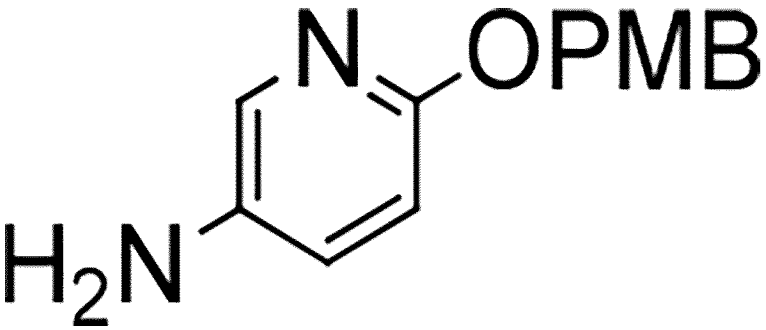
ＴＨＦ中の６０％ＮａＨ（６８０ｍｇ、２８．４ミリモル）の撹拌懸濁液に、２－クロロ－５－ニトロピリジン（３．０ｇ、１８．９３ミリモル）を０°Ｃで添加し、５分間撹拌した。この混合物に４－メトキシベンジルアルコール（３．２９ｇ、２８．４ミリモル）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて２回抽出した。有機層を分離し、鹹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに濃縮した。このようにして得た残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物が３．２２ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７６（ｓ，３Ｈ）、５．４２（ｓ，２Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、８．５０（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、９．１２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１６５】

ステップ２：６－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリジン－３－アミン

【０１６６】

【化５７】



イソプロピルアルコール（１２０ｍＬ）中の２－（（４－メトキシベンジル）オキシ）－５－ニトロピリジン（３．０ｇ、１１．５３ミリモル）及び鉄粉末（３．２２ｇ、５７．６４ミリモル）の撹拌懸濁液に、塩化アンモニウム（６．１６ｇ、１１５．３ミリモル）及び水（３０ｍＬ）を添加し、２時間還流させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッドに通して濾過した。得られた濾液を酢酸エチルで抽出し、鹹水で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が２．０２ｇ生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７５（ｓ，３Ｈ）、４．７６（ｓ，２Ｈ）、５．１１（ｓ，２Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，Ｊ＝８．８Ｈｚ　１Ｈ）、７

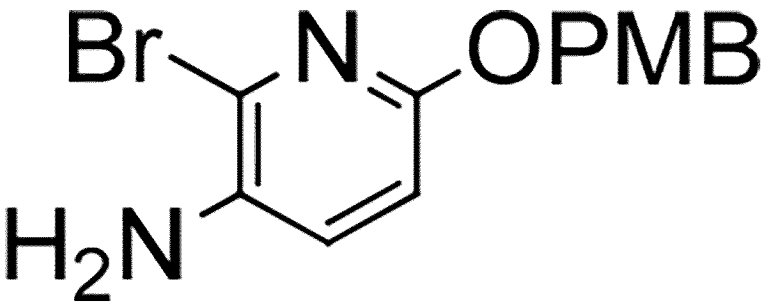
．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２３１．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１６７】

ステップ３：２－ブロモ－６－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリジン－３－アミン

【０１６８】

【化５８】



アセトニトリル（６０ｍＬ）中の６－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリジン－３－アミン（１．５ｇ、６．５１ミリモル）の撹拌溶液に、ＮＢＳ（１．１６ｇ、６．５１ミリモル）を０°Ｃで少しずつ添加し、１０分間撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈し、水及び鹹水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物が１．４ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７５（ｓ，３Ｈ）、４．９６（ｓ，２Ｈ）、５．０９（ｓ，２Ｈ）、６．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．９２（ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３１０．９（Ｍ＋２Ｈ）$^{+}$。

【０１６９】

ステップ４：（３－アミノ－６－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリジン－２－イル）ジメチルホスフィンオキシド

中間体Ａ１のステップ４において記載される手順に従って、ＤＭＦ（５ｍｌ）中のジメチルホスフィンオキシド（３８ｍｇ、０．４８５ミリモル）、ＣｕＩ（７ｍｇ、０．０３２ミリモル）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（２０６ｍｇ、０．９７ミリモル）、キサントホス（９．３ｇ、０．０１６ミリモル）、及び［Ｐｄ（ＯＡｃ）$_{2}$］$_{3}$（１１ｍｇ、０．０１６ミリモル）と２－ブロモ－６－（（４－メトキシベンジル）オキシ）ピリジン－３－アミン（１００ｍｇ、０．３２３ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が４４ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、５．１２（ｓ，２Ｈ）、５．８３（ｓ，２Ｈ）、６．７４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３０７．１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

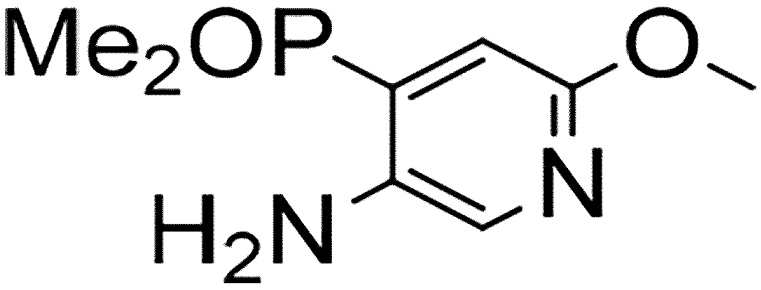
【０１７０】

中間体Ａ９

（５－アミノ－２－メトキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１７１】

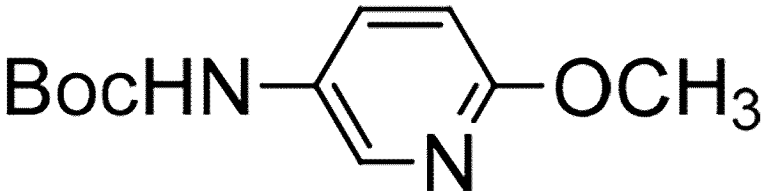
【化５９】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（６－メトキシピリジン－３－イル）カルバメート

【０１７２】

【化６０】



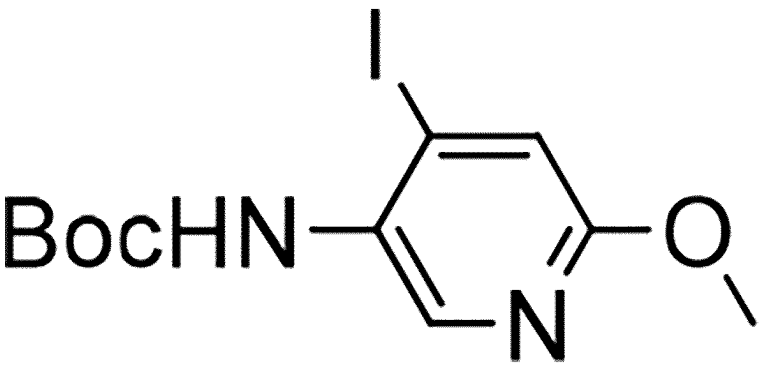
１，４－ジオキサン（２０ｍＬ）中の６－メトキシピリジン－３－アミン（３ｇ、２４．１７ミリモル）の撹拌溶液に、Ｂｏｃ無水物（７．３７ｇ、３３．８４ミリモル）を添加し、７０°Ｃまで１８時間加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が４．５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．５３（ｓ，９Ｈ）、３．９１（ｓ，３Ｈ）、６．３８（ｓ，１Ｈ）、６．７３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．８３（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２２５．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１７３】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバメート

【０１７４】

【化６１】



ＴＨＦ（１１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（６－メトキシピリジン－３－イル）カルバメート（４．０ｇ、１７．８５ミリモル）の撹拌溶液に、室温でテトラメチルエチレン

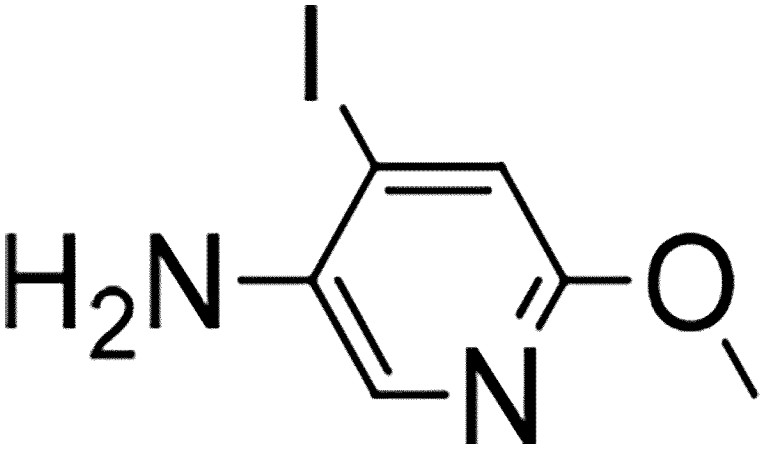
ジアミン（８．９３ｍＬ、５５．３５ミリモル）を添加した。反応混合物を－７８°Ｃまで冷却し、ｎ－ＢｕＬｉ（３８ｍＬ、６０．６９ミリモル）を１５分間かけて滴下し、３０分間撹拌した。混合物を－２０°Ｃまでゆっくりと温め、２０分間撹拌した。反応混合物を再び－７８°Ｃまで冷却し、ＴＨＦ（４０ｍＬ）中のヨウ素（４．５３ｇ、１７．８５ミリモル）の溶液を添加した。反応混合物を室温まで徐々に温め、室温で１８時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が２ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．５４（ｓ，９Ｈ）、３．９１（ｓ，３Ｈ）、６．３１（ｓ，１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、８．４６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３５１．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１７５】

ステップ３：４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－アミン

【０１７６】

【化６２】



ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－イル）カルバメート（２．０ｇ、５．７１ミリモル）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１０ｍＬ）を添加し、室温で１時間撹拌した。次に、溶媒を真空下で蒸発させ、ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液を用いて塩基性化し、生成物を酢酸エチルで抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮して、所望の生成物が１．３５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７１（ｓ，３Ｈ）、４．８４（ｂｓ，２Ｈ）、７．１２（ｓ，１Ｈ）、７．６０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２５０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１７７】

ステップ４：（５－アミノ－２－メトキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド

中間体Ａ１のステップ４において記載される手順に従って、ＤＭＦ（２０ｍＬ）中のジメチルホスフィンオキシド（６０９ｍｇ、７．８ミリモル）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（１．６ｇ、７．８ミリモル）、及びキサントホス（１５０ｍｇ、０．２６ミリモル）と４－ヨード－６－メトキシピリジン－３－アミン（１．３ｇ、５．２ミリモル）との反応によって、表題の中間体を調製して、所望の生成物が６０８ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７１（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，６Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、５．６４（ｂｓ，２Ｈ）、６．７３（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ、１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０１．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

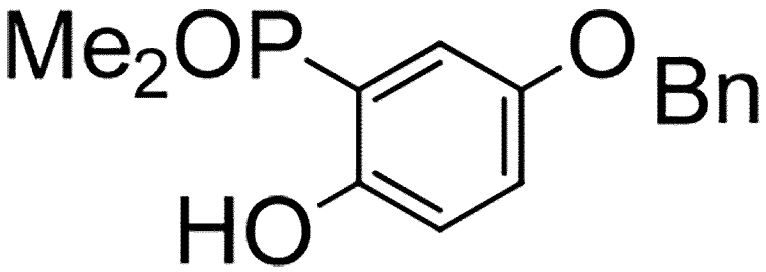
【０１７８】

中間体Ａ１０

（５－（ベンジルオキシ）－２－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１７９】

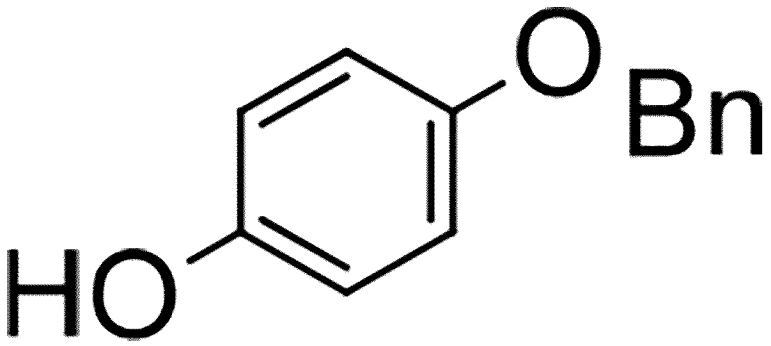
【化６３】



ステップ１：４－（ベンジルオキシ）フェノール

【０１８０】

【化６４】



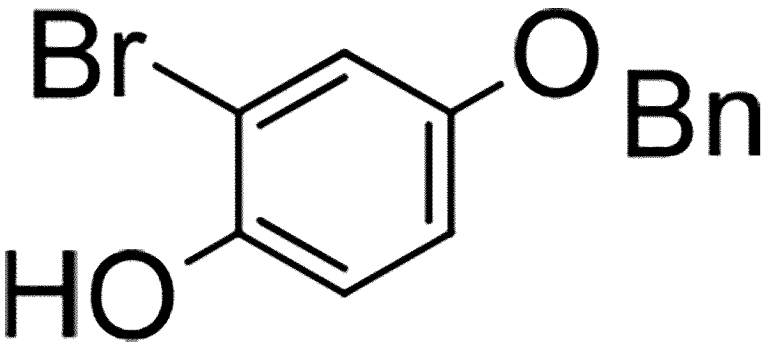
アセトン（４５ｍＬ）中のヒドロキノン（５ｇ、４５ミリモル）の撹拌溶液に、K_2CO_3（３．４５ｇ、２５ミリモル）、続けてベンジルブロミド（２．９７ｍＬ、２５ミリモル）を添加し、結果として生じる反応混合物を１８時間還流させた。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、生成物が２．６ｇ生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ４．９８（ｓ，２Ｈ，６．６８－６．６５（ｍ，２Ｈ），６．８３－６．８０（ｍ，２Ｈ）、７．４３－７．２９（ｍ，５Ｈ）、８．９３（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０１．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０１８１】

ステップ２：４－（ベンジルオキシ）－２－ブロモフェノール

【０１８２】

【化６５】



ＣＨＣｌ$_3$（５０ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）フェノール（２．３５ｇ、１１ミリモル）の撹拌溶液に、０°Ｃで臭素（９４７ｍｇ、１１ミリモル）を滴下し、室温で１８時間撹拌した。反応物をチオ硫酸ナトリウム溶液でクエンチし、酢酸エチルを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。粗材料をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物が１．１５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ４．９８（ｓ，２Ｈ）；６．８６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９２（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）；７．４１－７．３２（ｍ，５Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２８１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０１８３】

ステップ３：（５－（ベンジルオキシ）－２－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ＤＭＦ（１４ｍＬ）中の４－（ベンジルオキシ）－２－ブロモフェノール（９００ｍｇ、３．２２５ミリモル）及びジメチルホスフィンオキシドの脱気溶液に、密封チューブにおいてＫ$_3$ＰＯ$_4$（１．０２ｇ、４．８３ミリモル）及びキサントホス（１８６ｍｇ、０．３２２ミリモル）を添加した。混合物を再度１５分間脱気し、［Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$］$_3$（４９ｍｇ、０．３２２ミリモル）を添加した。結果として生じる混合物を１２０°Ｃで１８時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、生成物が２０１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６８（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，６Ｈ）；５．０３（ｓ，２Ｈ）、６．７８－６．８２（ｍ，１Ｈ）、７．０４－７．０７（ｍ，１Ｈ）、７．２０－７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．３２－７５（ｍ，５Ｈ）、１０．３０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

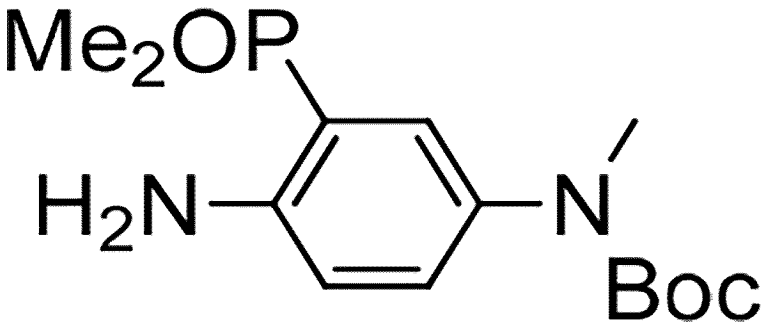
【０１８４】

中間体Ａ１１

ｔ－ブチル［４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）カルバメート

【０１８５】

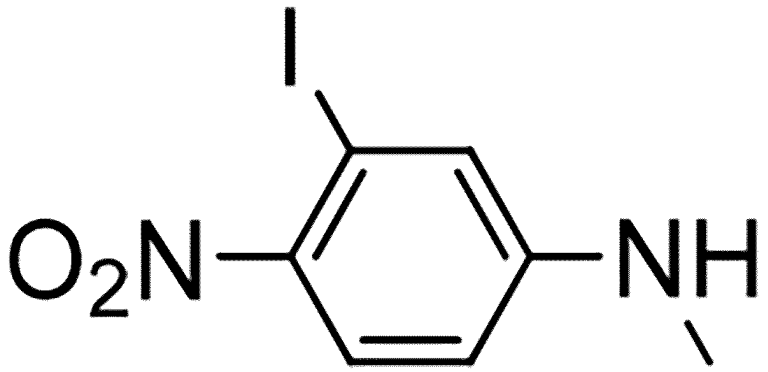
【化６６】



ステップ１：３－ヨード－Ｎ－メチル－４－ニトロアニリン

【０１８６】

【化６７】



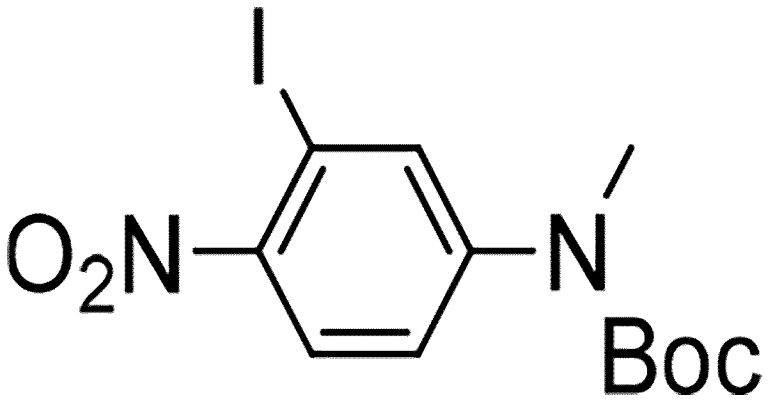
室温でＤＭＦ（２０ｍｌ）中の４－フルオロ－２－ヨード－１－ニトロベンゼン（４．５ｇ、１０．８６ミリモル）の撹拌溶液に、メチルアミン塩酸塩（１．５ｇ、２１．９ミリモル）及び炭酸カリウム（３ｇ、２１．９ミリモル）を添加し、８０°Ｃまで４時間加熱した。反応混合物をよく冷えた水でクエンチし、クロロホルムを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１．７ｇ生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）２．７５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）、６．６２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７，１８（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）、７．２４（ｂｒｓ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７９．１２（Ｍ＋Ｈ$^{+}$。

【０１８７】

ステップ２：ｔ－ブチル（３－ヨード－４－ニトロフェニル）（メチル）カルバメート

【０１８８】

【化６８】



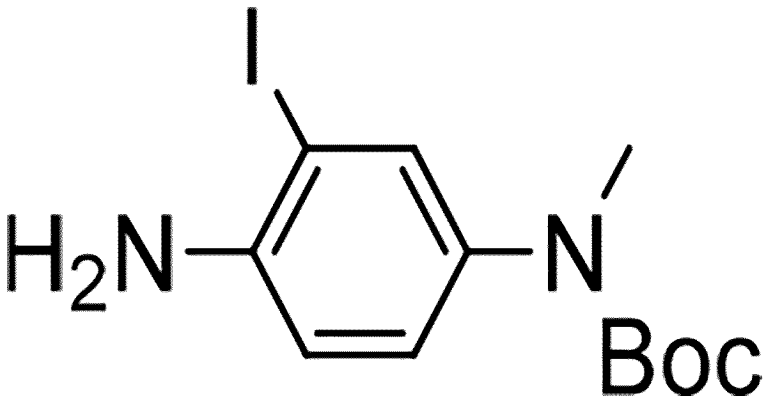
０°ＣでＴＨＦ（３０ｍＬ）中の３－ヨード－Ｎ－メチル－４－ニトロアニリン（１．７ｇ、６．１１５ミリモル）の撹拌溶液に、６０％水素化ナトリウム（２９３ｍｇ、７．３３ミリモル）を添加し、同じ温度で２０分間撹拌した。Ｂｏｃ無水物を滴下し、反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を塩化アンモニウム水溶液でクエンチし、水で希釈し、ＤＣＭを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１．４ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４４（ｓ，９Ｈ）、３．２４（ｓ，３Ｈ）、７．５４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．９５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．０６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）。

【０１８９】

ステップ３：ｔ－ブチル（４－アミノ－３－ヨードフェニル）（メチル）カルバメート

【０１９０】

【化６９】



イソプロピルアルコール（２５ｍＬ）中のｔ－ブチル（３－ヨード－４－ニトロフェニル）（メチル）カルバメート（１．４ｇ、５．６４ミリモル）及び鉄粉末（１．９ｇ、３３．８４ミリモル）の撹拌懸濁液に、塩化アンモニウム（１．５ｇ、２８．２ミリモル）及び水（８ｍＬ）を添加し、加熱して３時間還流させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッドに通して濾過し、得られた濾液を酢酸エチルで三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が９５０ｍｇ生じた。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３４８．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１９１】

ステップ４：ｔ－ブチル［４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）カルバメート

ＤＭＦ（１０ｍＬ）中のｔ－ブチル（４－アミノ－３－ヨードフェニル）（メチル）カルバメート（中間体－４）（９５０ｍｇ、２．７３ミリモル）及びジメチルホスフィンオキシド（３２０ｍｇ、４．１０ミリモル）の脱気溶液に、K_3PO_4（８７０ｍｇ、４．１０ミリモル）、キサントホス（０．７８ｇ、０．１３６ミリモル）、及び［Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$］$_3$（１８０ｍｇ、０．２７３ミリモル）を添加し、１１５°Ｃで１６時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。組み合わされた濾液を鹹水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このように得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が６９０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．３６（ｓ，９Ｈ）、１．６５（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、３．０８（ｓ，３Ｈ）、６．１４（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．５９－６．６２（ｍ，１Ｈ）、７．０３－７．０７（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２９９．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

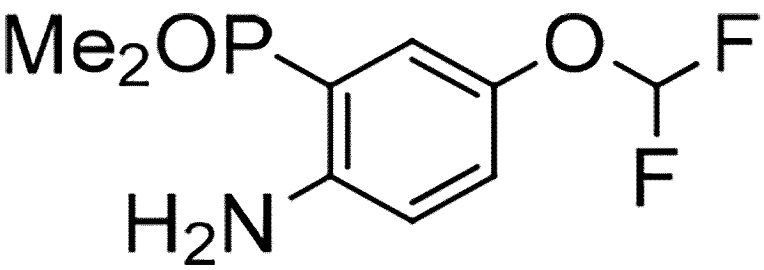
【０１９２】

中間体Ａ１２

（２－アミノ－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１９３】

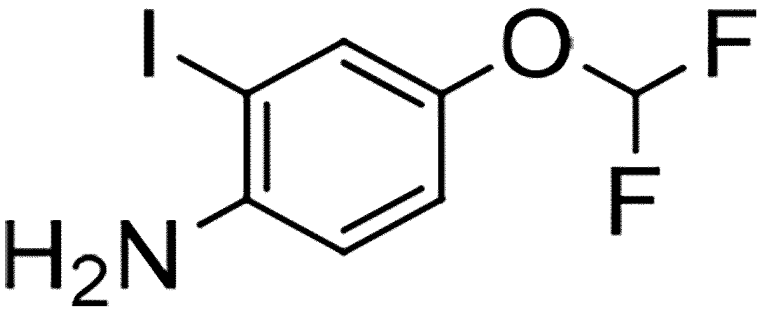
【化７０】



ステップ１：４－（ジフルオロメトキシ）－２－ヨードアニリン

【０１９４】

【化７１】



酢酸（２１ｍＬ）中の４－ジフルオロメトキシアニリン（１．０ｇ、６．２８ミリモル）の撹拌溶液に、６５°Ｃで一塩化ヨウ素（１．０７ｇ、６．６５ミリモル）を滴下した。反応混合物を６５°Ｃで１．５時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、$NaHCO_3$水溶液を用いて中和し、酢酸エチル溶液を用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、回収した粗生成物をカラムクロマトグラフィー（ｐｅｔエーテル中２５～３０％　酢酸エチル）によって精製して、所望の生成物が８００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ５．２２（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．７６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９７（ｄ，Ｊ＝２．８

Ｈｚ，８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．００（ｔ，Ｊ＝７４．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２８６．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０１９５】

ステップ２：（２－アミノ－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

ＤＭＦ（２ｍＬ）中の４－ジフルオロメトキシ－２－ヨードアニリン（２００ｍｇ、０．７０ミリモル）の撹拌溶液に、ジメチルホスフィンオキシド（８２ｍｇ、１．０５ミリモル）及びリン酸カリウム（２２３ｍｇ、１．０５ミリモル）、続いてキサントホス（４ｍｇ、０．００７０ミリモル）及び酢酸パラジウム三量体（４７ｍｇ、０．０７０ミリモル）を窒素雰囲気下で、室温で添加した。反応混合物を１２０°Ｃで１２時間撹拌した。反応混合物を室温で冷却し、セライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄し、濾液を減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１３０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６７（ｓ，３Ｈ）、１．７０（ｓ，３Ｈ）、６．１６（ｂｒｓ，２Ｈ））、６．６８（ｄｄ，Ｊ＝４．４＆８．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９９（ｔ，Ｊ＝７４．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．１０－７．００（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

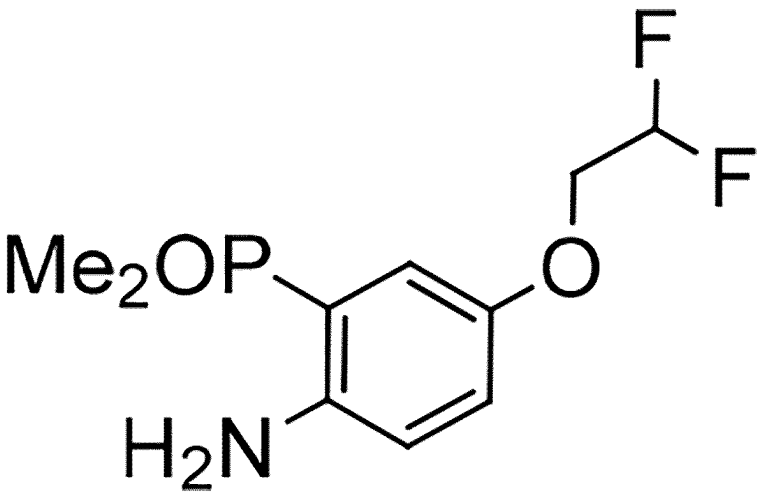
【０１９６】

中間体Ａ１３

（２－アミノ－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０１９７】

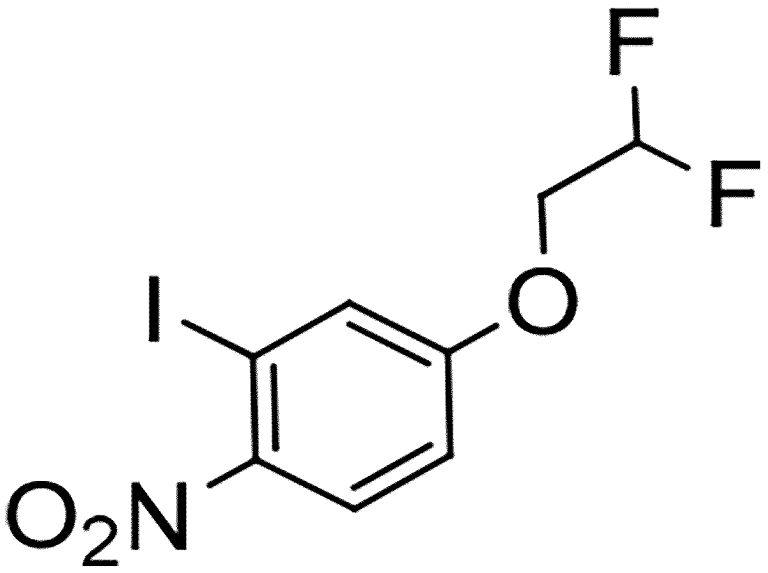
【化７２】



ステップ１：４－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－ヨード－１－ニトロベンゼン

【０１９８】

【化７３】



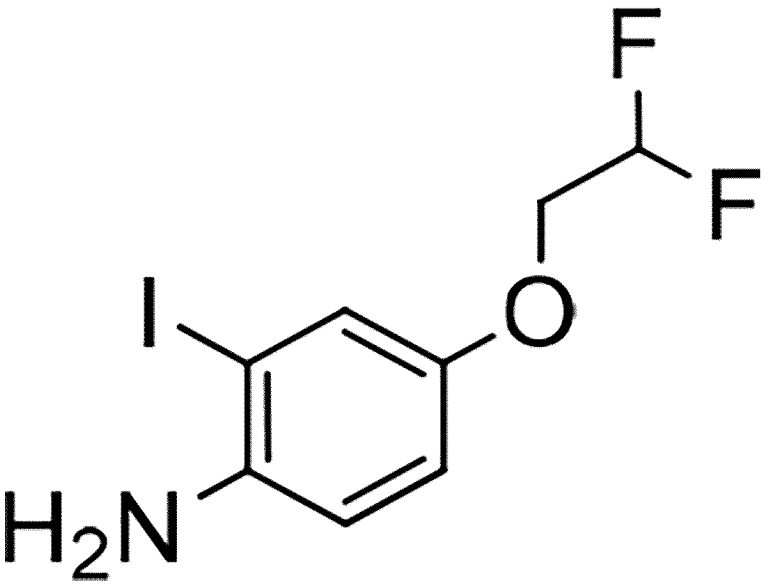
ＤＭＦ（４ｍＬ）中の３－ヨード－４－ニトロフェノール（０．３ｇ、１．１３ミリモル）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（０．４７０ｇ、３．９６ミリモル）、続いて２－ヨード－１，１－ジフルオロエタン（０．４３４ｇ、２．２６ミリモル）を添加した。反応混合物を８０°Ｃで一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルによって抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去し、回収した粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ４．４７－４．５２（ｍ，２Ｈ）、６．４２（ｔｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，５４Ｈｚ，１Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．７２（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３２８（Ｍ）$^{+}$。

【０１９９】

ステップ２：４－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－ヨードアニリン

【０２００】

【化７４】



ＩＰＡ（５ｍＬ）中の４－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－ヨード－１－ニトロベンゼン（ステップ１　中間体）（０．３ｇ、０．９１ミリモル）の撹拌化合物に、室温で鉄（０．１６１ｇ、２．７４ミリモル）及び塩化アンモニウム水溶液（０．４９２ｇ、１０ミリモル）を添加した。反応混合物を加熱して３時間還流させた。混合物をセライトに通して濾過し、濾液を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物が２５０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．３０－３．４１（ｍ，２Ｈ）、５．３８（ｔｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，５３．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．００－６．１５（ｍ，２Ｈ）、６．５２（ｔ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２９９（Ｍ）$^{+}$。

【０２０１】

ステップ３：（２－アミノ－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

中間体Ａ１のステップ４において記載される手順に従って、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のジメチルホスフィンオキシド（９８ｍｇ、１．２５ミリモル）、三リン酸カリウム（２６６ｍｇ、１．２５ミリモル）、及びキサントホス（５ｍｇ、０．００８ミリモル）、酢酸パラジウム三量体（５６ｍｇ、０．０８３ミリモル）と４－（２，２－ジフルオロエトキシ）－２－ヨードアニリン（２５０ｍｇ、０．８３ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が２５０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、４．１３－４．２４（ｍ，２Ｈ）、５．８５（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．３２（ｔｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，５４．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．６０－６．６７（ｍ，１Ｈ）、６．８３－６．９５（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）＝２４９．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

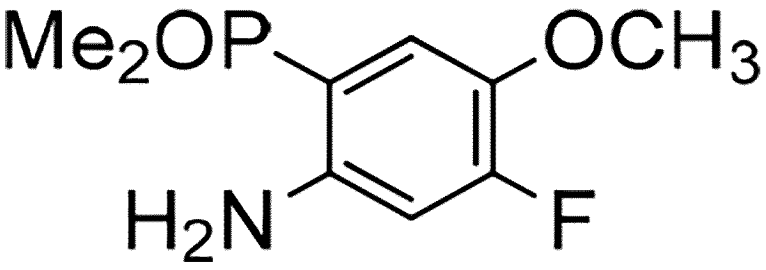
【０２０２】

中間体Ａ１４

（２－アミノ－４－フルオロ－５－メトキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０２０３】

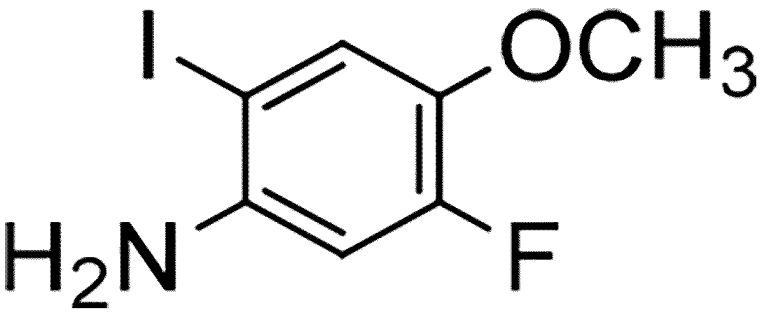
【化７５】



ステップ１：５－フルオロ－２－ヨード－４－メトキシアニリン

【０２０４】

【化７６】



メタノール（５ｍＬ）中の３－フルオロ－４－メトキシアニリン（１００ｍｇ、０．７

０９ミリモル）の撹拌溶液に、ピリジニウムヨードクロリド（２４１．４６ｍｇ、０．７０９ミリモル）を添加し、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を水で希釈し、酢酸エチルを用いて三度抽出した。有機層を分離し、さらに水及び鹹水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３２ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７１（ｓ，３Ｈ）、５．０（ｓ，２Ｈ）、６．６５（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２６８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２０５】

ステップ２：（２－アミノ－４－フルオロ－５－メトキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

密封チューブにおいて、５－フルオロ－２－ヨード－４－メトキシアニリン（２８ｍｇ、０．１０５ミリモル）及びジメチルホスフィン（１２．３ｍｇ、０．１５７ミリモル）をＤＭＦ（２ｍＬ）に溶解し、混合物を窒素で３０分間パージした。K_3PO_4（４４．５ｍｇ、０．２０９ミリモル）、キサントホス（３ｍｇ、０．００５２ミリモル）、及び$Pd(OAc)_2$（２．３５ｍｇ、０．０１０５ミリモル）を混合物に添加した。反応混合物を１１０°Ｃで１６時間加熱した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、さらに、濾過した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物１１ｍｇが得られた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、６．０１（ｓ，２Ｈ）、６．５１（ｄｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ、１４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１４Ｈｚ、１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２１８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

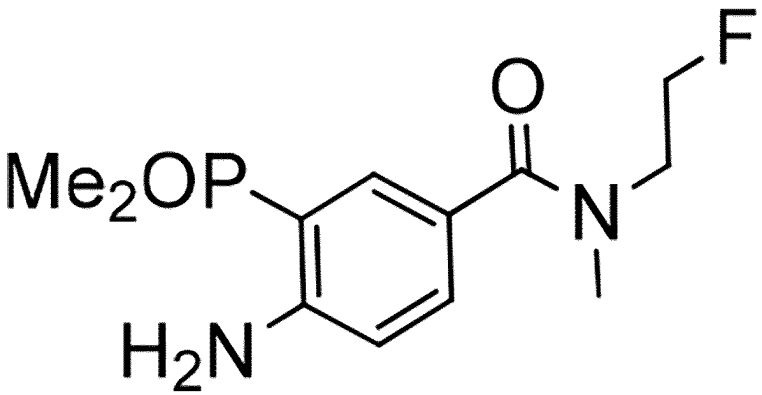
【０２０６】

中間体Ａ１５

４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド

【０２０７】

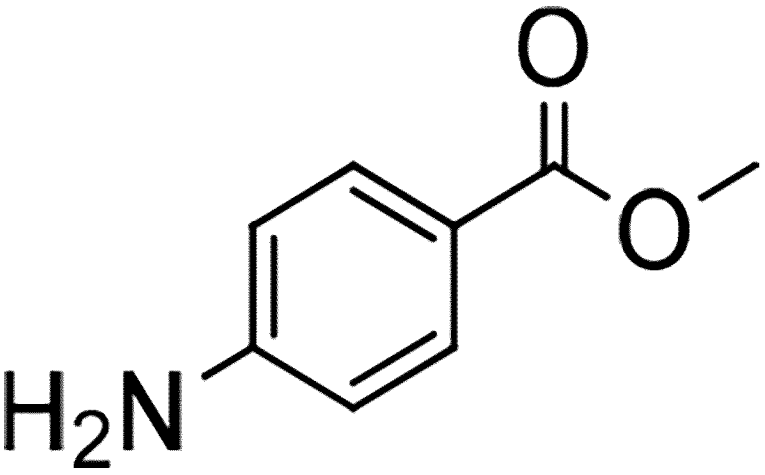
【化７７】



ステップ１：４－アミノ安息香酸メチル

【０２０８】

【化７８】



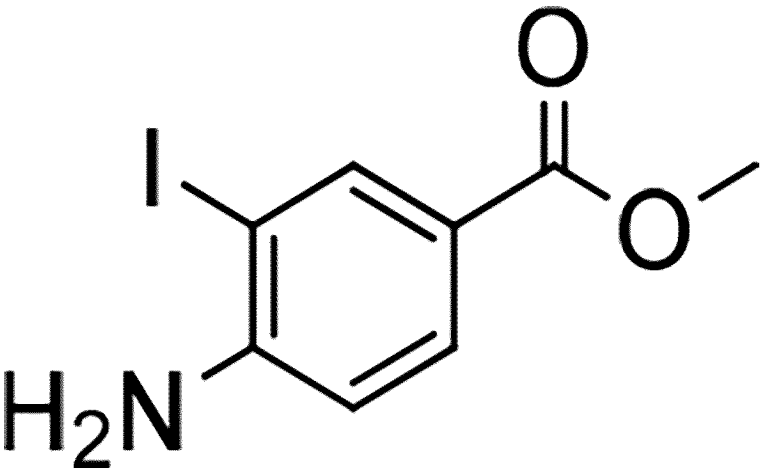
メタノール（４ｍｌ）中の４－アミノ安息香酸（２５０ｍｇ、１．６５５ミリモル）の撹拌溶液に、室温で濃硫酸を添加した。反応混合物を１８時間還流させた。溶媒を減圧下で除去し、反応生成物を重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化した。反応生成物を濾過し、得られた残渣を水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物が１７８ｍｇ生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７３（ｓ，３Ｈ）、５．９７（ｂｓ，２Ｈ）、７．５６（ｄｄ，Ｊ＝１．６，６．８Ｈｚ ２Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２０９】

ステップ２：４－アミノ－３－ヨード安息香酸メチル

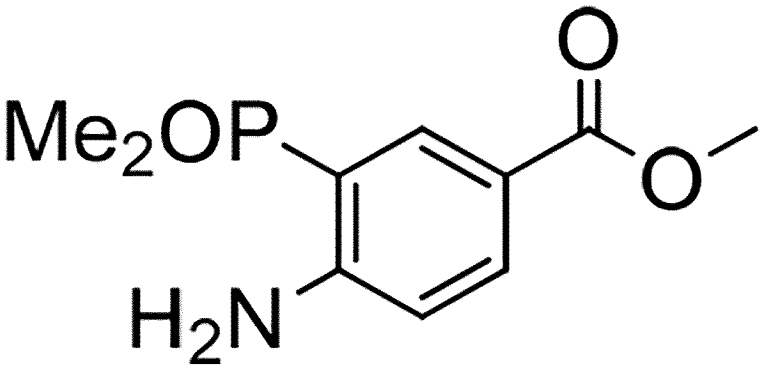
【０２１０】

【化７９】

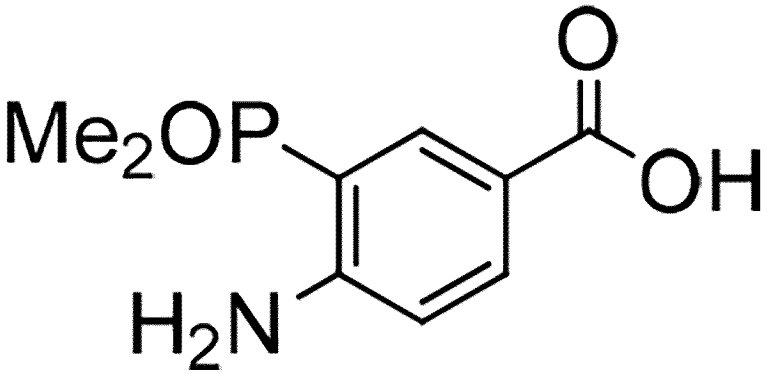


ＤＭＦ（１ｍｌ）中の４－アミノ安息香酸メチル（１００ｍｇ、０．６６２ミリモル）の撹拌溶液に、０°ＣでＮ－ヨードスクシンアミド（１４８ｍｇ、０．６６２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、５分間撹拌した。混合物を濾過し、得られた固体を水で洗浄し、さらに、乾燥し、所望の生成物として１５０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７５（ｓ，３Ｈ）、６．０８（ｂｓ，２Ｈ）、６．７７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．６７（ｄｄ，Ｊ＝２．０８．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７８．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２１１】
ステップ３：４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）安息香酸メチル
【０２１２】
【化８０】



中間体Ａ１のステップ４において記載される手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍｌ）中のジメチルホスフィンオキシド（３３８ｍｇ、４．３１ミリモル）、リン酸カリウム（９１３ｍｇ、４．３１ミリモル）、キサントホス（１７ｍｇ、０．２７８ミリモル）、及び酢酸パラジウム三量体（１９４ｍｇ、０．２８７ミリモル）と４－アミノ－３－ヨード安息香酸メチル（８００ｍｇ、２．８７ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が６０５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．７２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、６．６７－６．７１（ｍ，１Ｈ）、６．９８（ｂｒｓ，２Ｈ）、７．７１－７．８１（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２２８．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０２１３】
ステップ４：４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）安息香酸
【０２１４】
【化８１】



メタノール（１０ｍｌ）中の４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）安息香酸メチル（９００ｍｇ、３．９６ミリモル）の撹拌溶液に、水酸化カリウム（３３３ｍｇ、５．９４ミリモル）及び水（３ｍｌ）を添加した。反応物を７０°Ｃで１６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。反応生成物を１Ｎ　ＨＣｌによって酸性化した。水性混合物を酢酸エチルで２回抽出し、組み合わされた有機抽出物を水、続けて鹹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が４５０ｍｇ生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．７１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、６．６６－６．６９（ｍ，２Ｈ）、６．９０（ｂｒｓ，２Ｈ）、７．７０－７．７９（ｍ

，２Ｈ）、１２．３２（ｂｒｓ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２１４．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

【０２１５】

ステップ５：４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド

１，２－ジクロロエタン（１０ｍＬ）中の４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）安息香酸（３５０ｍｇ、１．６４ミリモル）及び２－フルオロ－Ｎ－メチルエタンアミン塩酸塩（１８６ｍｇ、１．６４ミリモル）の撹拌溶液に、ＥＤＣＩ．ＨＣｌ（４７０ｍｇ、２．４６ミリモル）、ＨＯＢＴ（２２２ｍｇ、１．６４３ミリモル）、続けてＮ－メチルモルホリン（０．５４８ｍｌ、４．９２９ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて２回抽出し、組み合わされた有機抽出物を水、続けて鹹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物として４１５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、２．９９（ｓ，３Ｈ）、３．５５－３．６８（ｍ，２Ｈ）、４．５５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、４．６７（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．５６（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．６６－６．６７（ｍ，１Ｈ）、７．２４－７．３０（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７３．１（Ｍ＋Ｈ）＋。

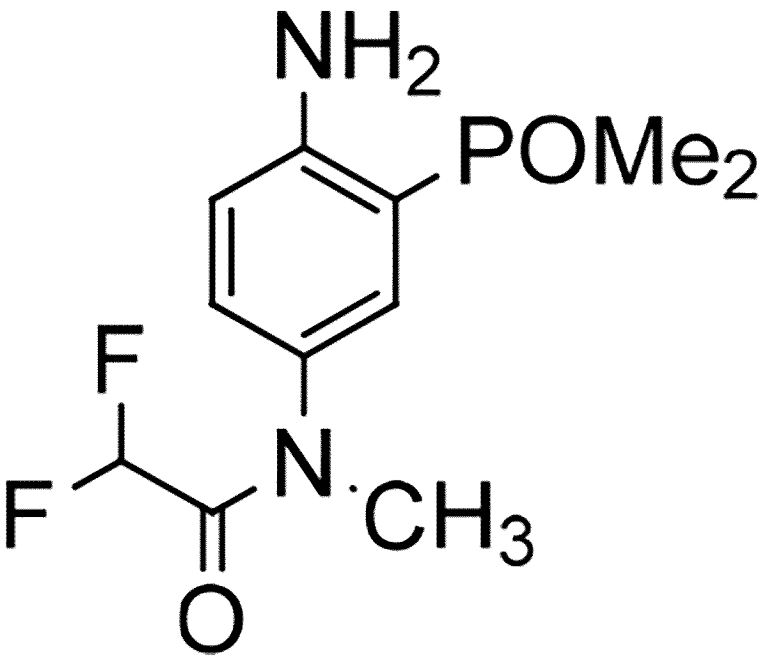
【０２１６】

中間体Ａ１６

Ｎ－（４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド

【０２１７】

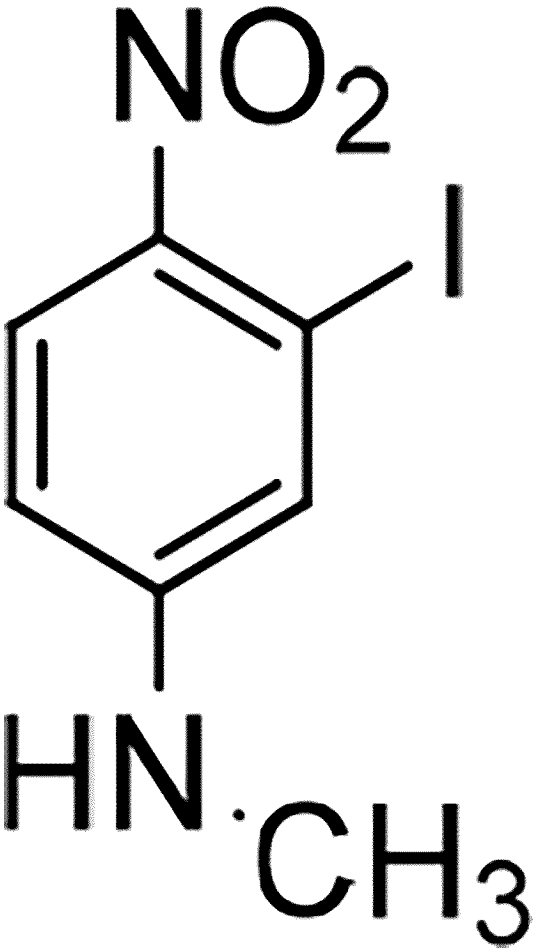
【化８２】



ステップ１：３－ヨード－Ｎ－メチル－４－ニトロアニリン

【０２１８】

【化８３】



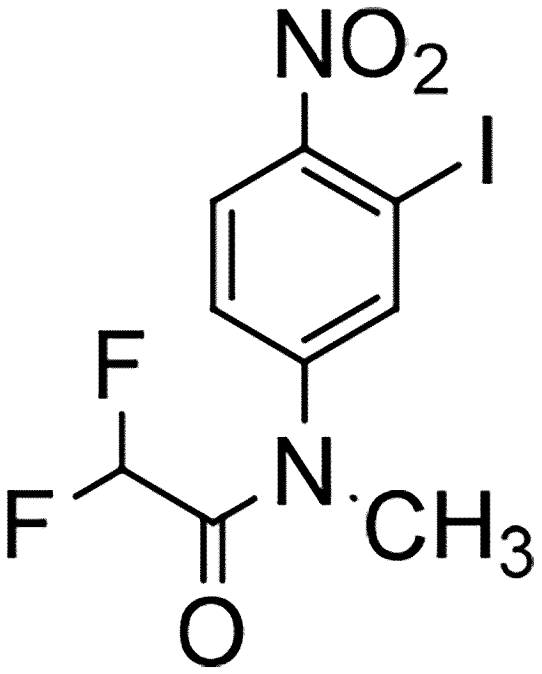
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の４－フルオロ－２－ヨード－１－ニトロベンゼン（１５０ｍｇ、０．５６３ミリモル）の撹拌溶液に、炭酸カリウム（３１１ｍｇ、２．２５ミリモル）及びメチルアミン塩酸塩（９１ｍｇ、１．１２６ミリモル）を添加した。反応混合物を８０℃で４～５時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水でクエンチした。水性混合物を酢酸エチルで２回抽出し、組み合わされた有機抽出物を水、続けて鹹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が８５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ２．９７（ｓ，３Ｈ）、６．５５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．０３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２１９】

ステップ２：２，２－ジフルオロ－Ｎ－（３－ヨード－４－ニトロフェニル）－Ｎ－メチルアセトアミド

【０２２０】

【化８４】



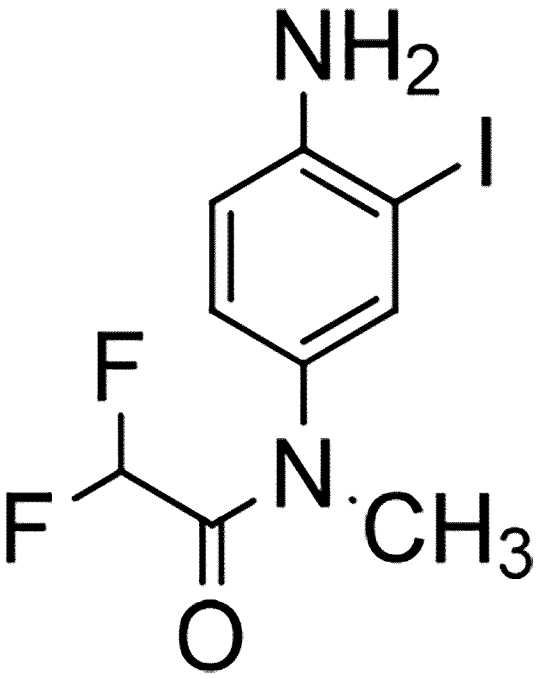
０°ＣでＴＨＦ（１０ｍＬ）中の３－ヨード－Ｎ－メチル－４－ニトロアニリン（４００ｍｇ、１．４４ミリモル）の撹拌溶液に、ＴＥＡ（４３６ｍｇ、４．３２ミリモル）及びジフルオロ酢酸無水物（３７６ｍｇ、２．１６ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌し、水でクエンチした。水性混合物を酢酸エチルで２回抽出し、組み合わされた有機抽出物を水、続けて鹹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ３．３４（ｓ，３Ｈ）、６．２７－６．４４（ｍ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．２１（ｂｒｓ，１Ｈ）。

【０２２１】

ステップ３：Ｎ－（４－アミノ－３－ヨードフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド

【０２２２】

【化８５】



ＩＰＡ／Ｈ$_2$Ｏ混合物（６ｍＬ／２ｍＬ）中の２，２－ジフルオロ－Ｎ－（３－ヨード－４－ニトロフェニル）－Ｎ－メチルアセトアミド（３００ｍｇ、０．８４５ミリモル）の撹拌溶液に、鉄粉末（１４７ｍｇ、２．５５ミリモル）及び塩化アンモニウム（４４７ｍｇ、８．４５ミリモル）を添加した。反応混合物を１１０°Ｃで３時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$で中和した。水性混合物を酢酸エチルで２回抽出し、組み合わされた有機抽出物を水、続けて鹹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物が２５５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ３．１３（ｓ，３Ｈ）、５．５２（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．０９（ｔ，Ｊ＝５３．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．０８（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．５９（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３２６．９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２２３】

ステップ４：Ｎ－（４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド

中間体Ａ１のステップ４において記載される手順に従って、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のジメチルホスフィンオキシド（８９ｍｇ、１．１５３ミリモル）、二酢酸パラジウム三量体（５１ｍｇ、０．０７６９ミリモル）、Ｋ$_3$ＰＯ$_4$（２４４ｍｇ、１．１５３ミリモル）、及びキサントホス（４．４ｍｇ、０．００７６９ミリモル）とＮ－（４－アミノ－３－ヨードフェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド（２５０ｍｇ、０．７６９ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が２００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ１．６７（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、３．１５（ｓ，３Ｈ）、６．０８（ｔ，Ｊ＝５２．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．４５（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．７０－６．７５（ｍ，１Ｈ）、７．１５（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．２６（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

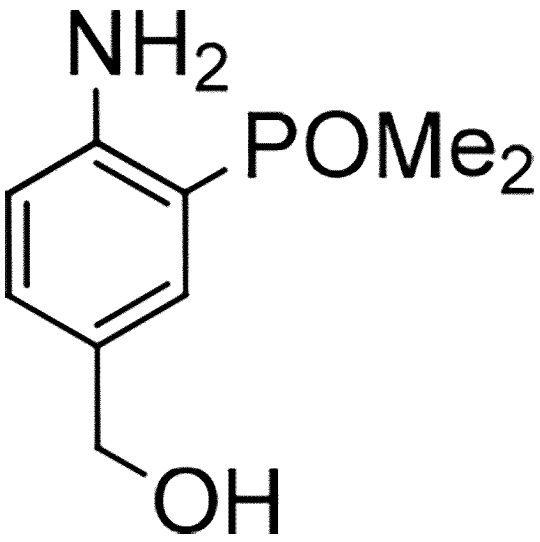
【０２２４】

中間体Ａ１７

（２－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０２２５】

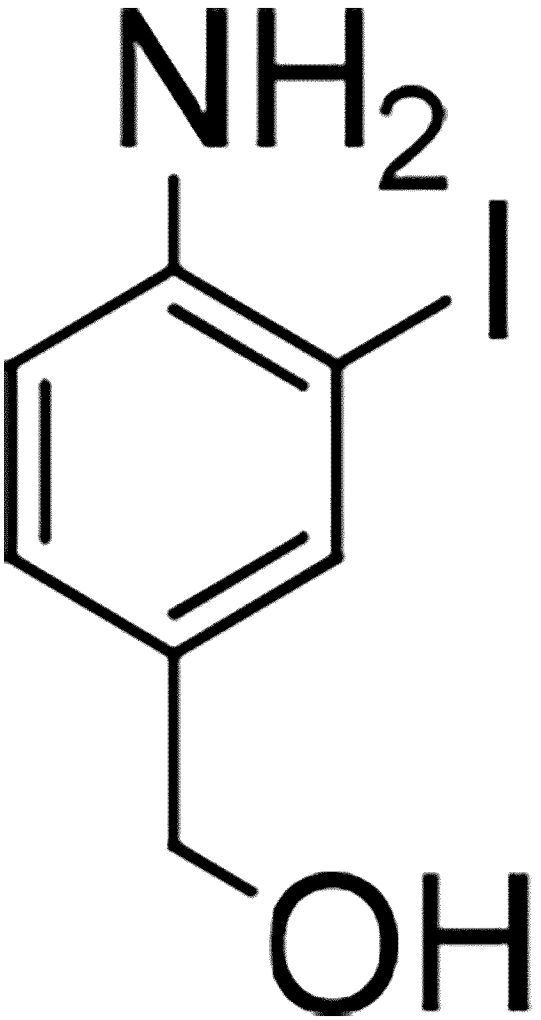
【化８６】



ステップ１：（４－アミノ－３－ヨードフェニル）メタノール

【０２２６】

【化８７】



メタノール（１２ｍＬ）中の（４－アミノフェニル）メタノール（２．０ｇ、１６．２６ミリモル）の撹拌溶液に、炭酸カルシウム（２．４３ｇ、２４．３９ミリモル）の水溶液を添加した。反応混合物を１０～１５分間撹拌した。ＩＣｌ（０．８ｍＬ、１６．２６ミリモル）を反応混合物に滴下した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をエーテルで希釈し、水でクエンチした。水性混合物を酢酸エチルで２回抽出し、組み合わされた有機抽出物を水、続けて鹹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１．３ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ４．２７（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、４．９５（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，１Ｈ）、５．１０（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．７０（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．００－７．０５（ｍ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）。

【０２２７】

ステップ２：（２－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

中間体Ａ１のステップ４に記載される手順に従って、ＤＭＦ（５ｍＬ）中のジメチルホスフィンオキシド（４０９ｍｇ、６．０２４ミリモル）、K_3PO_4（１．２８ｇ、１．１５３ミリモル４）、キサントホス（１１６ｍｇ、０．２００ミリモル）、二酢酸パラジウム三量体（２７０ｍｇ、０．４０１６ミリモル）と（４－アミノ－３－ヨードフェニル）メタノール（１．００ｇ、４．０１６ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、生成物が７９０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：

δ１．６６（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、４．３０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、４．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、６．０６（ｓ，２Ｈ）、６．６０－６．６３（ｍ，１Ｈ）、７．１０－７．１２（ｍ，１Ｈ）、７．１４（ｓ，１Ｈ）。

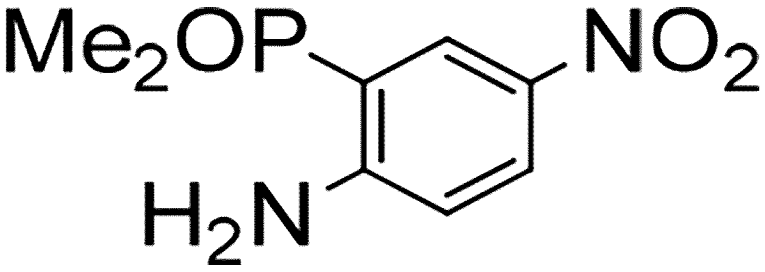
【０２２８】

中間体Ａ１８

（２－アミノ－５－ニトロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０２２９】

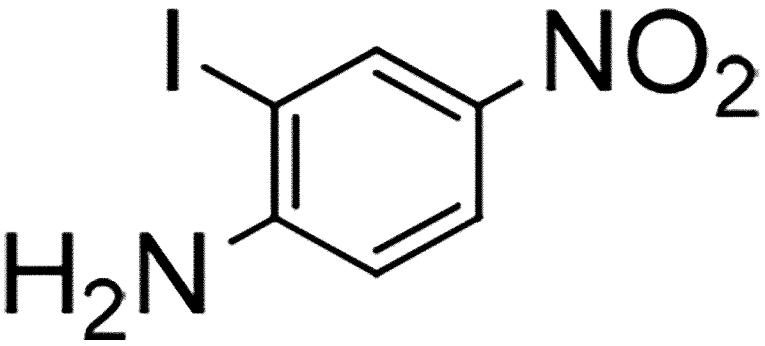
【化８８】



ステップ１：２－ヨード－４－ニトロアニリン

【０２３０】

【化８９】



アセトニトリル中の４－ニトロアニリン（５ｇｍ、３６．２３ミリモル）の撹拌溶液に、Ｎ－ヨードスクシンイミド（９ｇｍ、３９．８５ミリモル）を添加し、続いてＴＭＳクロリド（４６０μｌ、３．６２３ミリモル）を滴下した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈した。水性混合物を酢酸エチルで２回抽出し、組み合わされた有機抽出物を水、続けて鹹水で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が９．１ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ６．７６（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）、８．４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．７３（ｂｒｓ，２Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２３１】

ステップ２：（２－アミノ－５－ニトロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

中間体Ａ１のステップ４において記載される手順に従って、ＤＭＦ中のジメチルホスフィンオキシド（８９０ｍｇ、１１．４０６ミリモル）、Ｋ$_{3}$ＰＯ$_{4}$（２．４ｇｍ、１１．４０６）、キサントホス（２１９ｍｇ、０．３８０ミリモル）、及び酢酸パラジウム三量体（５１１ｍｇ、０．７６０ミリモル）と２－ヨード－４－ニトロアニリン（２ｇ、７．６０４ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が１．１ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７７（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）；６．７３－６．７７（ｍ，１Ｈ）、７．５９（ｂｒｓ，２Ｈ）、８．０１

－８．０５（ｍ，１Ｈ）、δ８．１４－８．２０（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２１５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

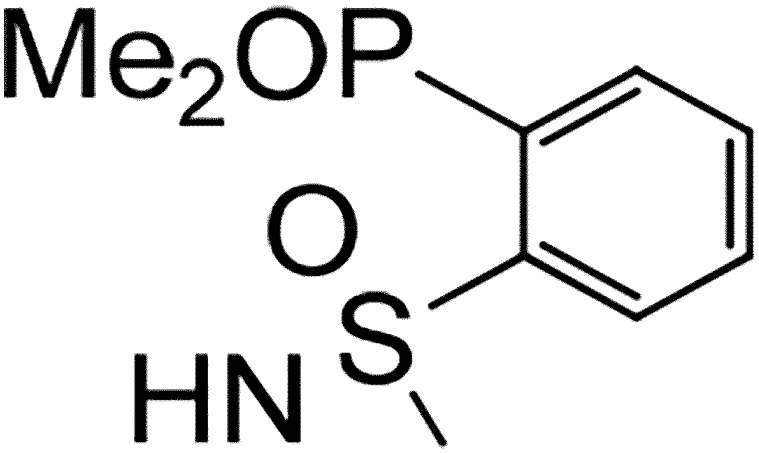
【０２３２】

中間体Ａ１９

ジメチル（２－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ホスフィンオキシド

【０２３３】

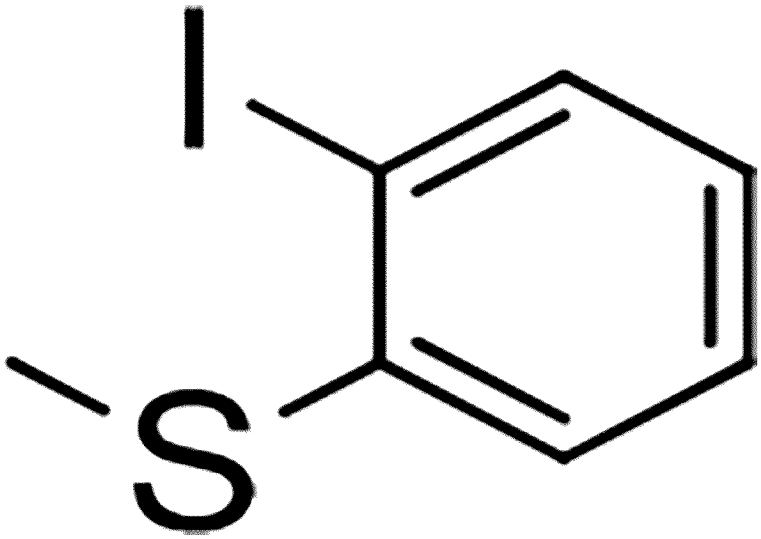
【化９０】



ステップ１：（２－ヨードフェニル）（メチル）スルファン

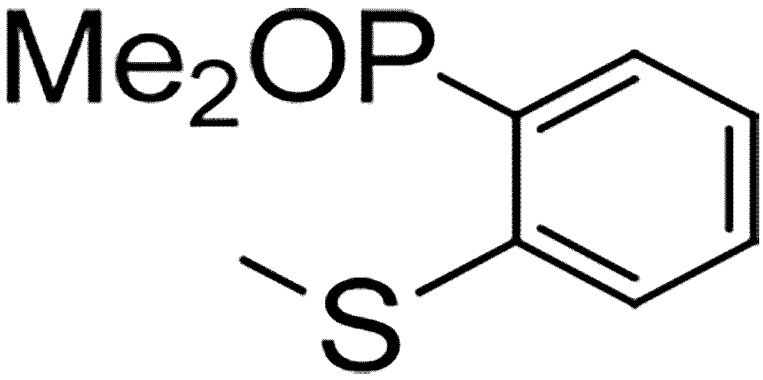
【０２３４】

【化９１】



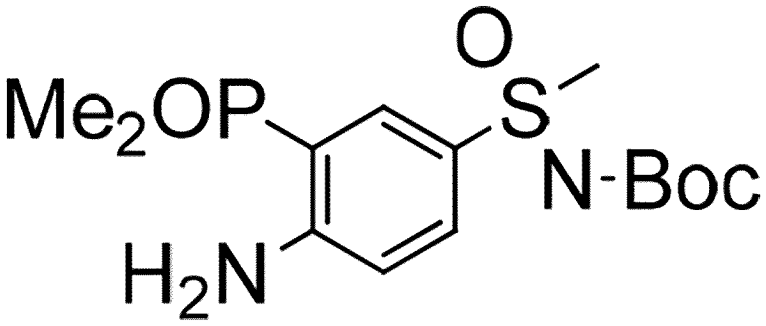
１０％H_2SO_4（１０ｍｌ）中の２－（メチルチオ）アニリン（１ｇ、７．１８ミリモル）の冷却溶液に、－１０°Ｃで３ｍｌのＮａNO_2（５４５ｍｇ、７．９ミリモル）水溶液を滴下した。反応混合物を０～１０℃で３０分間撹拌し、次に３ｍＬのＫＩ水溶液（２．１ｇ、１２．９２ミリモル）を反応混合物に添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、１Ｎ　ＨＣｌ、続けて水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮し、このようにして得た残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物１ｇが生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．４６（ｓ，３Ｈ）、６．８９－６．９４（ｍ，１Ｈ）、７．１９－７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．４０－７．４５（ｍ，１Ｈ）、７．７９－７．８２（ｍ，１Ｈ）。

【０２３５】
ステップ２：ジメチル（２－（メチルチオ）フェニル）ホスフィンオキシド
【０２３６】
【化９２】



中間体Ａ１のステップ４において記載される手順に従って、ＤＭＦ（２ｍＬ）中のジメチルホスフィンオキシド（２３４ｍｇ、１．５ミリモル）、K_3PO_4（６３６ｍｇ、１．５ミリモル）、キサントホス（５８ｍｇ、０．１ミリモル）、及び酢酸パラジウム三量体（１３８ｍｇ、０．２ｓ　ｍｍｏｌ）と（２－ヨードフェニル）（メチル）スルファン（５００ｍｇ、２ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が３２５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．７７ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．５５（ｓ，３Ｈ）、７．３１－７．３６（ｍ，１Ｈ）、７．４６－７．５８（ｍ，２Ｈ）、７．８０－７．８６（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２３７】
ステップ３：ジメチル（２－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ホスフィンオキシド
メタノール（１５ｍｌ）中のジメチル（２－（メチルチオ）フェニル）ホスフィンオキシド（３００ｍｇ、１．５ミリモル）の撹拌溶液に、炭酸アンモニウム（７２０ｍｇ、２．２５ミリモル）及びヨードベンゼンジアセテート（１．１ｇ、３．４５ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣をフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が２４５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．８４－１．９２（ｍ，６Ｈ）、３．３６（ｓ，３Ｈ）、４．５０（ｂｒｓ，１Ｈ）、７．７５－７．８０（ｍ，２Ｈ）、７．９５－８．０１（ｍ，１Ｈ）、８．１７－８．２１（ｍ，１Ｈ）。
【０２３８】
中間体Ａ２０
ｔｅｒｔ－ブチル（（４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）（オキソ）－λ^6－スルファニリデン）カルバメート
【０２３９】

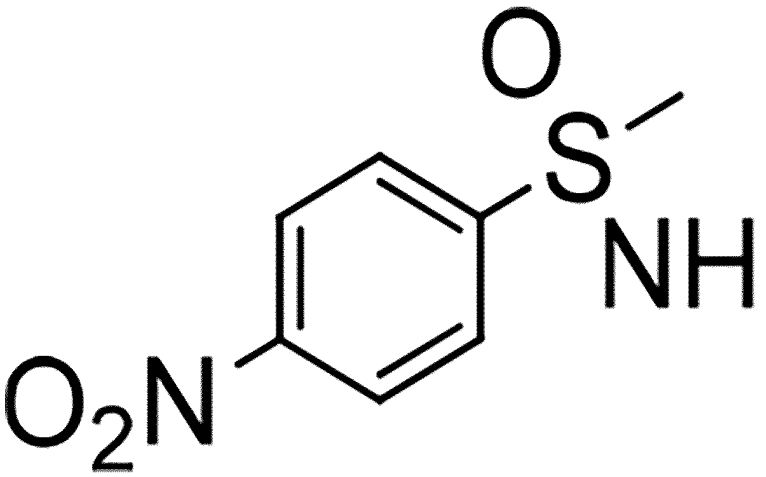
【化９３】



ステップ１：１－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）－４－ニトロベンゼン

【０２４０】

【化９４】



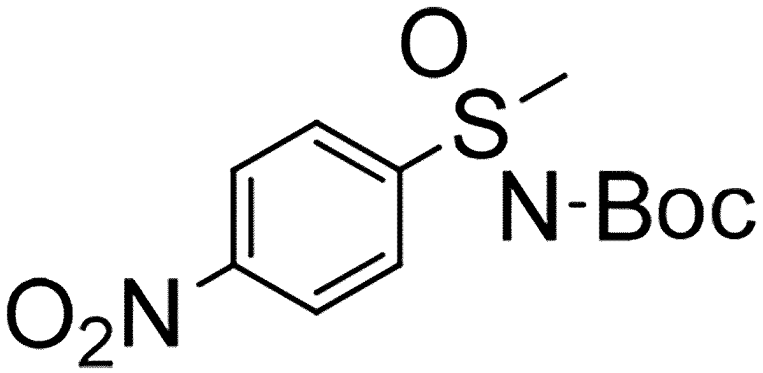
ＭｅＯＨ（３０ｍｌ）中の４－ニトロチオアニソール（５００ｍｇ、２．９５ミリモル）の撹拌溶液に、炭酸アンモニウム（５．６ｇ、４．４３ミリモル）、ヨードベンゼンジアセテート（９．１５ｇ、６．７９ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が５２１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．１７（ｓ，３Ｈ）、４．６１（ｓ，１Ｈ）、８．１９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、８．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２４１】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル（メチル（４－ニトロフェニル）（オキソ）－λ^{6}－スルファニリデン）カルバメート

【０２４２】

【化９５】



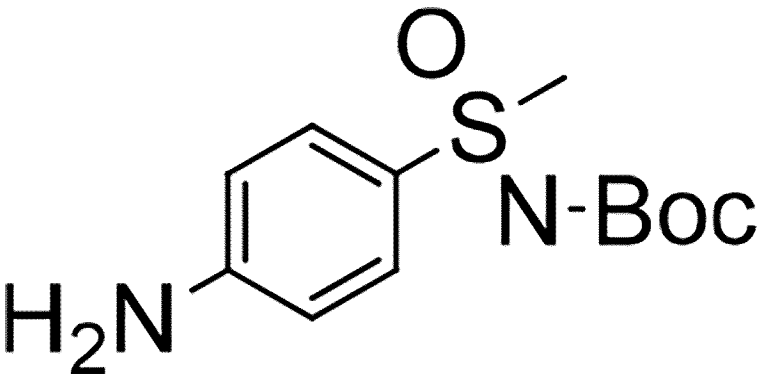
ＴＨＦ（８．０ｍｌ）中のＫＯｔＢｕ（７３ｍｇ、０．６５ミリモル）の撹拌溶液に、０°Ｃで１－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）－４－ニトロベンゼン（１００ｍｇ、０．５ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１５分間撹拌し、次にｂｏｃ無水物（２１８ｍｇ、１．０ミリモル）を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。溶媒を蒸発させ、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１２２ｍｇ生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．２４（ｓ，９Ｈ）３．５０（ｓ，３Ｈ）、８．２０－８．２３（ｍ，２Ｈ）、８．４８－８．５０（ｍ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２４３】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル（（４－アミノフェニル）（メチル）（オキソ）－λ^6－スルファニリデン）カルバメート

【０２４４】

【化９６】

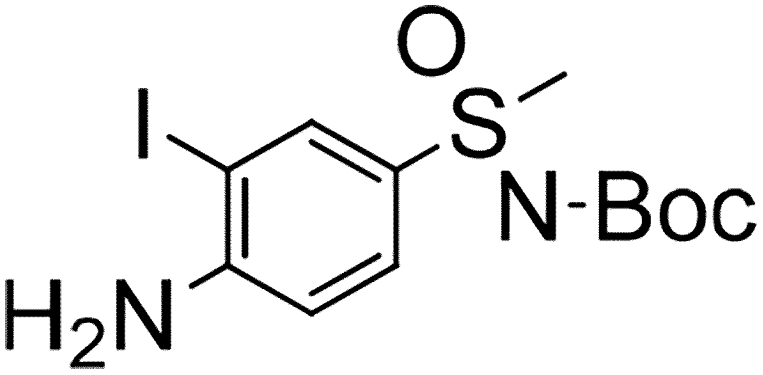


ＭｅＯＨ（２５ｍｌ）中のｔｅｒｔ－ブチル（メチル（４－ニトロフェニル）（オキソ）－λ^6－スルファニリデン）カルバメート（６５０ｍｇ）の撹拌溶液に、室温で１０％Ｐｄ／Ｃ（３００ｍｇ）を添加した。反応混合物を水素雰囲気（バルーン圧）下で室温にて２時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、得られた濾液を濃縮して、所望の生成物が５６３ｍｇ生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．２９（ｓ，９Ｈ）３．２５（ｓ，３Ｈ）、６．１６（ｓ，２Ｈ）、６．６７（ｄ，Ｊ＝８．８，２Ｈ）、７．５１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２４５】

ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル（（４－アミノ－３－ヨードフェニル）（メチル）（オキソ）－λ^6－スルファニリデン）カルバメート

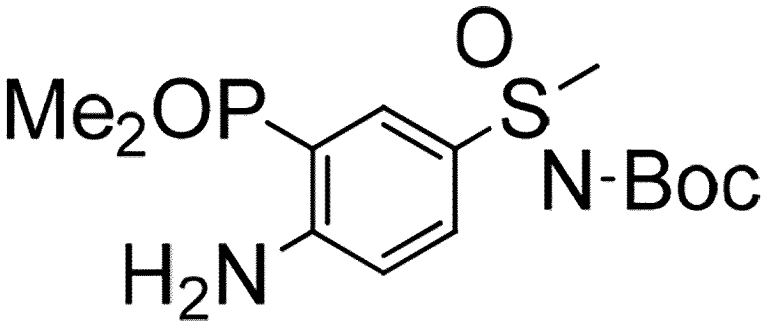
【０２４６】
【化９７】



エタノール（４．０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（４－アミノフェニル）（メチル）（オキソ）－λ^{6}－スルファニリデン）（１００ｍｇ、０．３６９ミリモル）の溶液に、硫酸銀（１１５ｍｇ、０．３６９ミリモル）、ヨウ素（９４ｍｇ、０．３６９ミリモル）の混合物を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、濾過し、濾液を濃縮した。得られた粗物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が６７ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２８（ｓ，９Ｈ）、３．３４（ｓ，３Ｈ）、６．２５２（ｓ，２Ｈ）、６．８３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝２Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

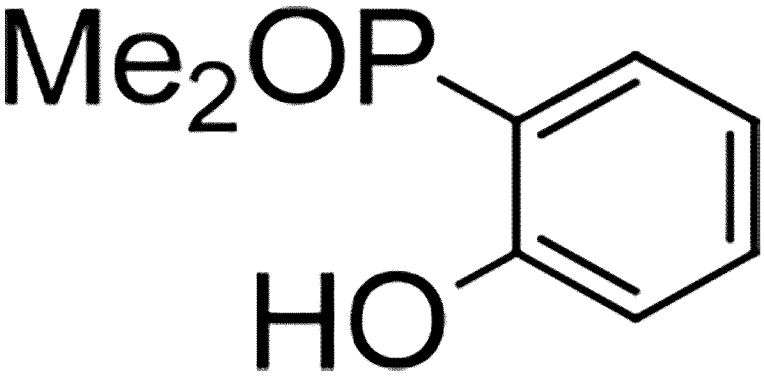
【０２４７】
ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル（（４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）（オキソ）－λ^{6}－スルファニリデン）カルバメート

【０２４８】
【化９８】

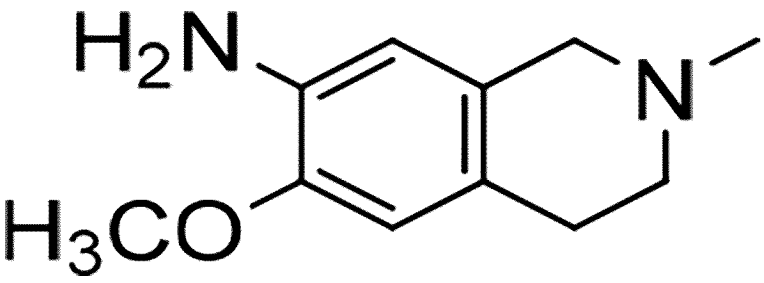


中間体Ａ１のステップ４において記載される手順に従って、ジメチルホスフィンオキシド（１５ｍｇ、０．１８９ミリモル）、ＤＭＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（４－アミノ－３－ヨードフェニル）（メチル）（オキソ）－λ^{6}－スルファニリデン）カルバメート（５０ｍｇ、０．１２６ミリモル）、キサントホス（７ｍｇ、０．０１２ミリモル）、リン酸カリウム（４０ｍｇ、０．１８９ミリモル）、ＤＭＦ中の酢酸パラジウム三量体（９．０ｍｇ　０．０１２ミリモル）の反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物２７ｍｇが生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２７（ｓ，９Ｈ）、１．７０－１．７４（ｍ，６Ｈ）、３．３０（ｓ，３Ｈ）、６．８０（ｄｄ，Ｊ＝４．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．６１（ｄｄ，Ｊ＝２．０，８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．６８（ｄｄ，Ｊ＝２．４０，１４．０Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２４９】
中間体Ａ２１
（２－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド
【０２５０】
【化９９】

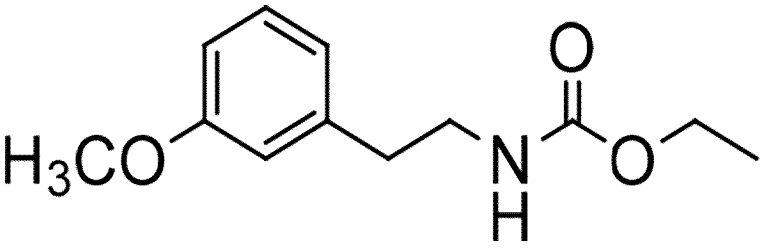


中間体Ａ１のステップ４に従って、ＤＭＦ（３ｍＬ）中のジメチルホスフィンオキシド（１０６ｍｇ、１．３６ミリモル）、２－ヨードフェノール（２００ｍｇ、０．９０９ミリモル）、キサントホス（５３ｍｇ、０．０９ミリモル）、K_3PO_4（２８９ｍｇ、１．３６ミリモル）、酢酸パラジウム三量体（６１ｍｇ、０．０９ミリモル）の反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が７５ｍｇ生じた。^{1}ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．６８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、６．８５－６．９５（ｍ，２Ｈ）、７．３６－７．４１（ｍ，１Ｈ）、７．５６－７．６１（ｍ，１Ｈ）、１０．７３（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１７１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０２５１】
中間体Ｂ１
６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン
【０２５２】
【化１００】



ステップ１：エチル３－メトキシフェネチルカルバメート
【０２５３】

【化１０１】



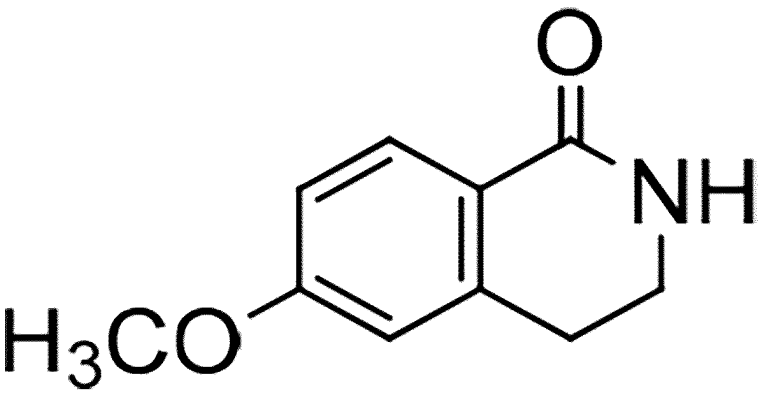
０°Ｃでジクロロメタン（３００ｍＬ）中の２－（３－メトキシフェニル）エチルアミン（５０ｇ、３３０．６ミリモル）の撹拌溶液に、クロロギ酸エチル（３４．８ｍＬ、３６３．７ミリモル）を添加した。混合物を室温まで徐々に温め、２時間撹拌した。混合物を$NaHCO_3$水溶液で塩基性化し、水で希釈した。水性層をＤＣＭで三度抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物が６７．５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．１５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）、２．６９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．２１－３．１６（ｍ，２Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、３．９９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、６．７５－６．７７（ｍ，３Ｈ）、７．１４－７．１７（ｍ，１Ｈ）、７．１８－７．２１（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２２４．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２５４】

ステップ２：６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン

【０２５５】

【化１０２】



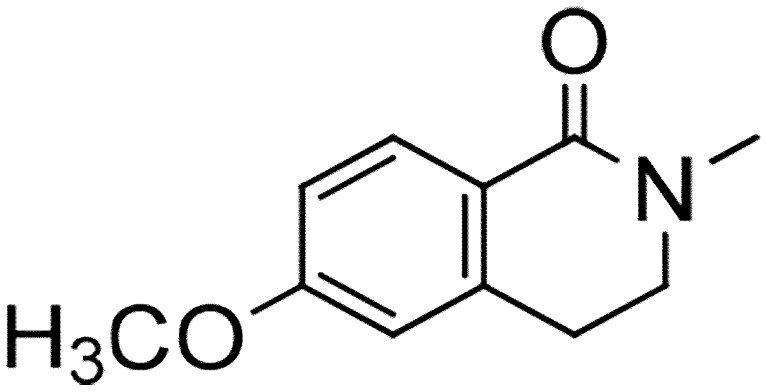
ポリホスホン酸（８０ｇ）中のエチル３－メトキシフェネチルカルバメート（６７ｇ、３００ミリモル）の撹拌溶液を、１２０°Ｃで２時間撹拌した。混合物を０°Ｃまで冷却し、アンモニア水溶液でゆっくりと塩基性化し、よく撹拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させて、所望の生成物が２６ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．８８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．３４－３．３６（ｍ，２Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、６．８５－６．８９（ｍ，２Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．７３（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１７７．０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２５６】

ステップ３：６－メトキシ－２－メチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン

【０２５７】

【化１０３】



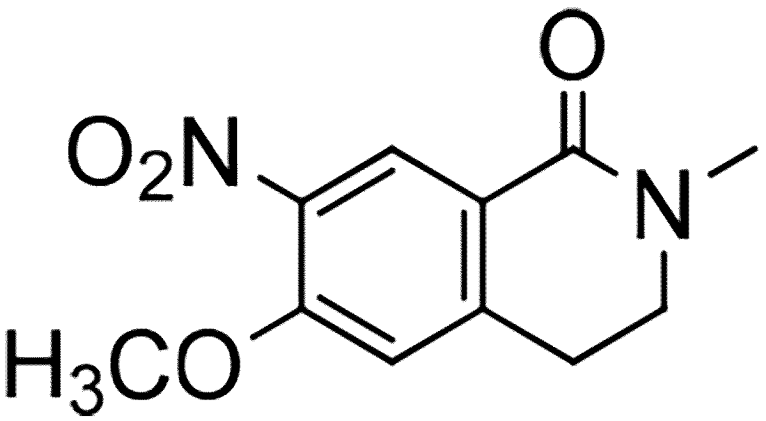
ＤＭＦ（２４０ｍＬ）中の６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（３３ｇ、１８６．４ミリモル）の溶液に、水素化ナトリウム（６０％Ｗ／Ｗ、１１．１８ｇ、２７９．６６ミリモル）を添加した。ヨウ化メチル（５２．９５ｇ、３７２．８９ミリモル）を混合物に添加し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濾過し、濃縮し、このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．９９（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）、３．５６（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、６．６７（ｓ，１Ｈ）、６．３５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，８．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．０４（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２５８】

ステップ４：６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン

【０２５９】

【化１０４】



冷却した硫酸（１００ｍＬ）に、発煙硝酸（２．４ｍＬ）を－２０°Ｃでゆっくりと滴下し、同じ温度で２０分間撹拌した。６－メトキシ－２－メチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１０ｇ、５２．３６ミリモル）を、－２０°Ｃで反応混合物に少しずつ添加し、混合物を－２０°Ｃで６０分間撹拌した。混合物をよく冷えた水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗物をジエチルエーテル／酢酸エチル（１：１，１００ｍＬ）において１６時間撹拌した。得られた固体を濾過して、所望の生成物が９

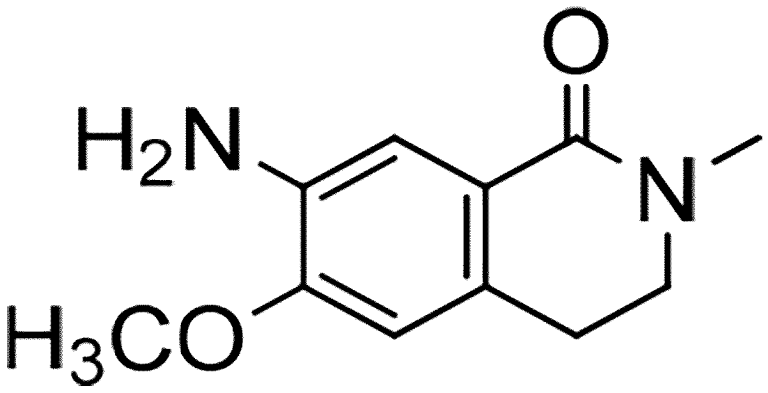
ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．０２（ｓ，３Ｈ）、３．０６（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．５８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．９８（ｓ，３Ｈ）、７．３３（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２６０】

ステップ５：７－アミノ－６－メトキシ－２－メチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（中間体Ｂ１－ａ）

【０２６１】

【化１０５】



メタノール（２００ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（９ｇ、３８．１４ミリモル）の溶液を、１０％パラジウム／炭素（３ｇ）の存在下で、５０ｐｓｉの水素圧下で、室温にて３時間水素化に供した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体をｎ－ペンタンでトリチュレートし、真空下で乾燥させて、所望の生成物が７ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．８３（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、２．９６（ｓ，３Ｈ）、３．４６（ｄ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ，２Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、５．６４（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．７３（ｓ，１Ｈ）、７．２７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２６２】

ステップ６：６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

０°ＣでＴＨＦ（８０ｍＬ）中の７－アミノ－６－メトキシ－２－メチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（７ｇ、３３．９８ミリモル）の撹拌溶液に、水素化アルミニウムリチウム（３．２ｇ、８４．９５ミリモル）を少しずつ添加し、室温で３０分間撹拌させた。反応混合物を７０°Ｃで２時間加熱した。混合物を０°Ｃまで冷却し、よく冷えた水及び１５％水酸化ナトリウム水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッドに通して濾過した。濾液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物が３．５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．２８（ｓ，３Ｈ）、２．４８－２．５１（ｍ，２Ｈ）、２．６５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．２７（ｓ，２Ｈ）、３．７０（ｓ，３Ｈ）、４．４５（ｓ，２Ｈ）、６．２７（ｓ，１Ｈ）、６．４９（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

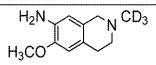
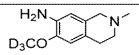
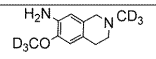
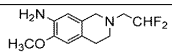
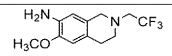
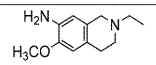
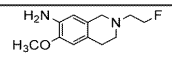
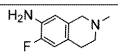
【０２６３】

上記の手順によって調製した中間体の化学構造、化学名、及び分析データが、以下の表２において示されている。

【０２６４】

【表２】

表２：中間体Ｂ２からＢ９の構造、化学名、及び分析データ

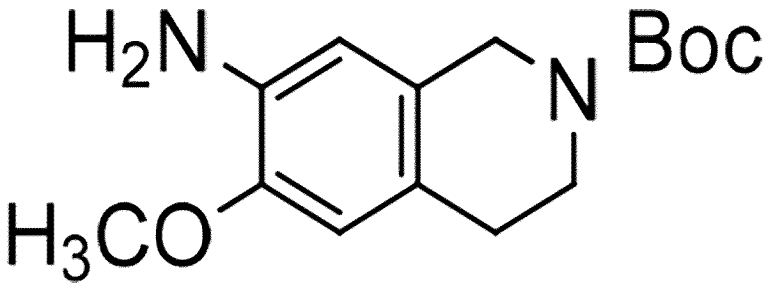
中間体番号	構造	IUPAC 名及び分析データ
中間体 B2		6-メトキシ-2-(メチル-d_3)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.45 -2.50 (m, 2H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H|), 3.27 (s, 2H) 3.70 (s, 3H), 4.45 (brs, 2H), 6.27 (s, 1H), 6.49 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 196 $(M+H)^+$
中間体 B3		6-(メトキシ-d_3)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.29 (s, 3H), 2.45 -2.52 (m, 2H), 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 4.45 (brs, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.49 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 196.2 $(M+H)^+$
中間体 B4		6-(メトキシ-d_3)-2-(メチル-d_3)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン: ^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6)) δ 2.48-2.50 (m, 2H), 2.63-2.66 (m, 2H), 3.25 – 3.26 (m, 2H), 4.45(brs, 2H), 6.48 (s, 1H), 6.27(s, 1H); ESI-MS (m/z) 199.3 $(M+H)^+$
中間体 B5		2-(2,2-ジフルオロエチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 2.65 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.74 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 2.85 (td, J = 4.4 Hz, 15.6 Hz, 2H), 3.51 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 6.05 -6.35 (m, 1H), 6.27 (s, 1H), 6.50 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 243.1$(M+H)^+$
中間体 B6		6-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : 2.64 - 2.68 (m, 2H), 2.82 - 2.85 (m, 2H), 3.24 - 3.40 (m, 2H), 3.61 (s, 2H), 3.71 (3, 3H), 4.49 (brs, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.51 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 261.1 $(M+H)^+$
中間体 B7		2-エチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.06 (t, J = 7.2 Hz, 3H), 2.40-2.42 (m, 2H), 2.44-2.51 (m, 2H), 2.56-2.65 (m, 2H), 3.32-3.35 (m, 2H), 3.70 (s, 3H), 4.45 (s, 2H), 6.28 (s, 1H), 6.48 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 207.3 $(M+H)^+$
中間体 B8		2-(2-フルオロエチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) : δ 2.65-2.68 (m, 4H), 2.70 -2.71(m, 1H), 2.76-2.78 (m, 1H), 3.43 (s, 2H), 3.71 (s, 3H), 4. 46 (bs, 2H), 4.52-4.54 (m, 1H), 4.64-4.66 (m, 1H), 6.28 (s, 1H), 6.49 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 224.5 $(M)^+$
中間体 B9		6-フルオロ-2-メチル-1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン-7-アミン; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 2.28 (s, 3H), 2.48-2.51 (m, 2H), 2.61-2.64 (m, 2H), 3.29 (s, 2H), 4.85 (bs, 2H), 6.72 (d, J= 12.4 Hz, 1H), 6.42(d, J=9.2 Hz, 1H); ESI-MS (m/z) 181 $(M+H)^+$

中間体Ｂ１０

ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

【０２６５】

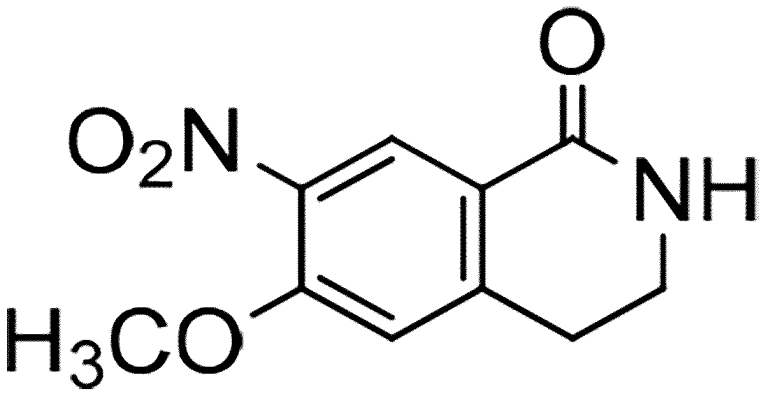
【化１０６】



ステップ１：６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン

【０２６６】

【化１０７】



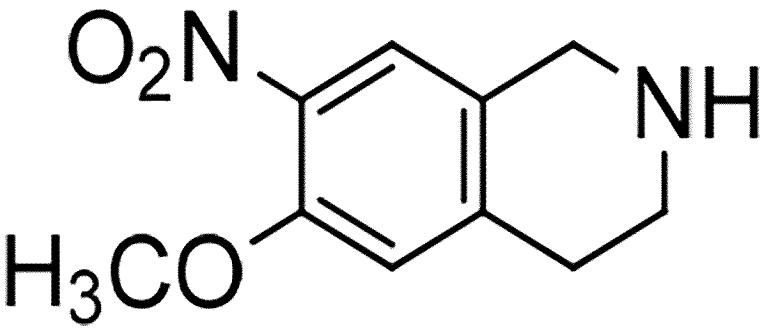
冷却した硫酸（２５６ｍＬ）に、発煙硝酸（６．６５ｍＬ）を－２０℃でゆっくり滴下し、同じ温度で２０分間撹拌した。－２０℃で６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（２５．６ｇ、５２．３６ミリモル）を反応混合物に添加し、６０分間撹拌した。反応混合物をよく冷えた水でクエンチした。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、さらに、乾燥させた。粗物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１８．０５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．０２（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．３９－３．４３（ｍ，２Ｈ）、３．９８（ｓ，３Ｈ）、７．３５（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２２２．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２６７】

ステップ２：６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０２６８】

【化１０８】



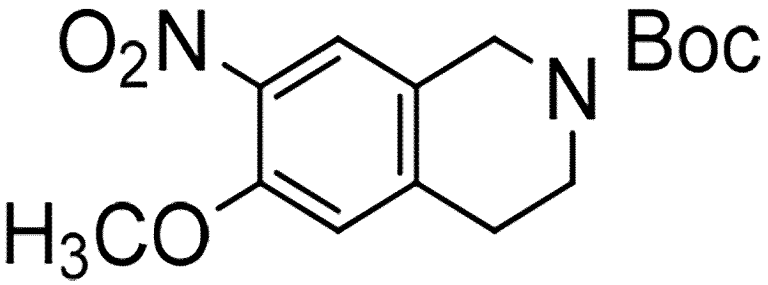
０°ＣでＴＨＦ（２５０ｍＬ）中の６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１８ｇ、８１．０８ミリモル）の溶液に、窒素雰囲気下でボラン－ＴＨＦ（１Ｍ）（３２４ｍＬ、３２４ミリモル）を添加した。反応混合物を６５°Ｃで１８時間加熱した。反応物を０°Ｃで６Ｎ　ＨＣｌ（１２０ｍＬ）を用いて処理し、８０°Ｃで６０分間加熱した。反応混合物を飽和K_2CO_3水溶液で塩基性化し、酢酸エチルを用いて三度抽出した。組み合わされた有機層を水、続けて鹹水で洗浄した。溶液を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が９．６５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．９１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．１３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．８９（ｓ，３Ｈ）、３．９９（ｓ，２Ｈ）、７．１５（ｓ，１Ｈ）、７．７１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０８．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２６９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

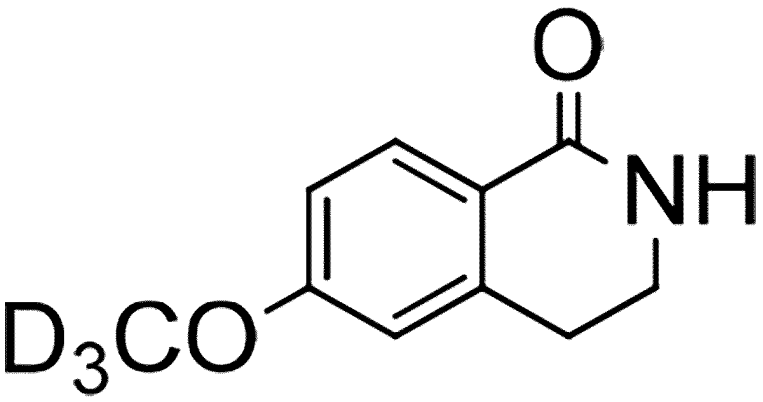
【０２７０】

【化１０９】

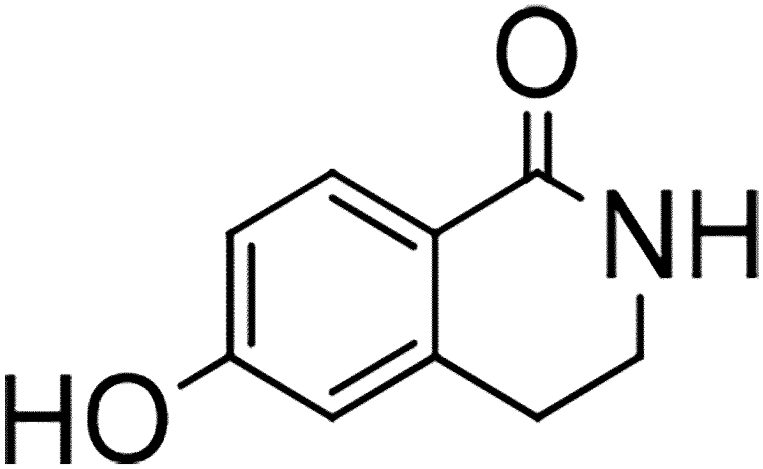


ジクロロメタン（１００ｍＬ）中の６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（９．６ｇ、４６．１５ミリモル）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（９．７ｍＬ、６９．２２ミリモル）、続けてジ－ｔｅｒｔ－ブチル重炭酸塩（１１．０６ｇ、５０．７６ミリモル）を添加し、混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈した。水性混合物をクロロホルムで２回抽出し、組み合わされた有機抽出物を鹹水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が８．６１ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．４３（ｓ，９Ｈ）、２．８５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．５７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．８９（ｓ，３Ｈ）、４．４８（ｓ，２Ｈ）、７．１８（ｓ，１Ｈ）、７．７９（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３０８．８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２７１】
ステップ４：ｔｅｒｔ－ブチル－７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート
メタノール（１２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（６．０ｇ、１９．４５ミリモル）の撹拌溶液を、１０％パラジウム／炭素（３ｇ）の存在下で、３５ｐｓｉの水素圧下で、室温にて３時間撹拌しながら水素化に供した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。固体をｎ－ペンタンでトリチュレートし、真空下で乾燥させて、所望の生成物が４．７５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４３（ｓ，９Ｈ）、２．６１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、３．５０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、４．２９（ｂｒｓ，２Ｈ）、４．５５（ｓ，２Ｈ）、６．３６（ｓ，１Ｈ）、６．５５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７９．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０２７２】
中間体Ｂ１１
６－（メトキシ－ｄ$_{3}$）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン
【０２７３】
【化１１０】



ステップ１：６－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン
【０２７４】
【化１１１】



４７％ＨＢｒ水溶液（１５０ｍＬ）中の６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１０ｇ、５６．４９ミリモル）の撹拌溶液を、１００°Ｃまで１８

時間加熱した。溶媒を真空下で蒸発させ、得られた残渣を０°Ｃで飽和重炭酸ナトリウム溶液を用いて塩基性化し、１０分間撹拌した。得られた固体を焼結漏斗に通して濾過し、水で洗浄し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物が６．０１ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．７９－２．８１（ｍ，２Ｈ）、３．２９－３．３１（ｍ，２Ｈ）、６．６２（ｓ，１Ｈ）、６．６８－６．７０（ｍ，１Ｈ）、７．６１（ｂｓ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、９．９９（ｂｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１６３．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２７５】

ステップ２：６－（メトキシ－ｄ$_{3}$）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン

ＤＭＦ（１２０ｍＬ）中の６－ヒドロキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（１２．０ｇ、７３．６１ミリモル）の撹拌溶液に、Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１１．２ｇ、８０．９７ミリモル）を添加し、室温で２０分間撹拌した。ヨウ化メチル－ｄ３（５．３ｍＬ、８０．９８ミリモル）を添加し、一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルにおいて撹拌し、濾過し、真空下で乾燥させ、所望の生成物が１１．５６ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．８６－２．８９（ｍ，２Ｈ）、３．３４－３．６５（ｍ，２Ｈ）、６．８４－６．８９（ｍ，２Ｈ）、７．７６（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ＋ＭＳ（ｍ／ｚ）１８１．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

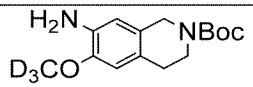
【０２７６】

上記の手順に従うことによって調製した中間体の分析データが、以下の表３において示されている。

【０２７７】

【表３】

表３：中間体Ｂ１２の構造、化学名、及び分析データ

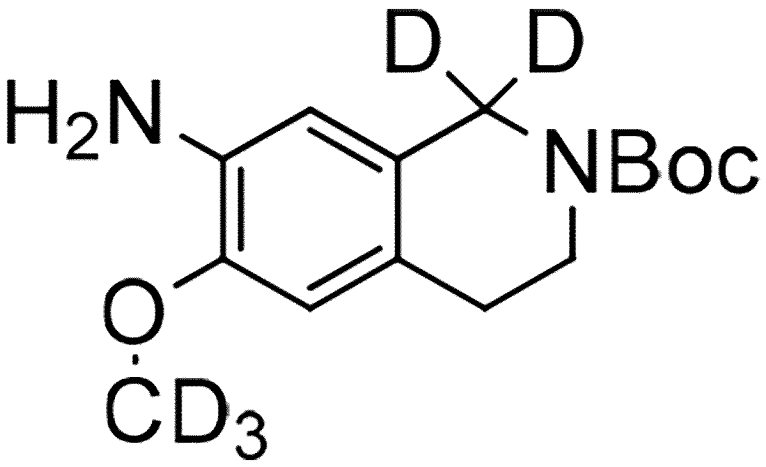
中間体番号	構造	化学名及び分析データ
中間体 B12		*tert*-ブチル 7-アミノ-6-(メトキシ-d_3)-3,4-ジヒドロイソキノリン-2(1*H*)- カルボキシレート; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.42 (s, 9H), 2.60-2.63 (m, 2H), 3.47-3.50 (m, 2H), 4.29 (s, 2H), 5.00 (bs, 2H), 6.40 (s, 1H), 6.57 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 282.1 $(M+H)^{+}$

中間体Ｂ１３

ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－（メトキシ－ｄ$_{3}$）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート－１，１－ｄ$_{2}$

【０２７８】

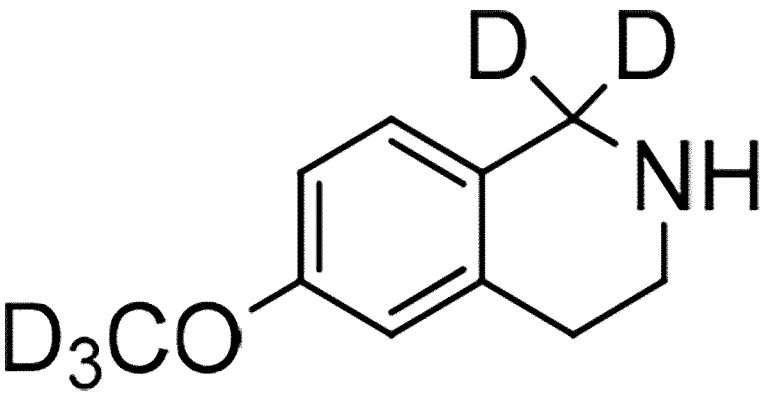
【化１１２】



ステップ１：６－（メトキシ－ｄ$_3$）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１，１－ｄ$_2$

【０２７９】

【化１１３】



ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の重水素化リチウムアルミニウム（４６５ｍｇ、１１．１１ミリモル）の撹拌懸濁液に、６－（メトキシ－ｄ$_3$）－３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オン（５００ｍｇ、２．７７ミリモル）を０°Ｃで添加し、密封チューブにおいて１２０°Ｃまで１６時間加熱した。反応混合物を５ｍｌの水、続いて０．５ｍＬの１５％ＮａＯＨ溶液及び１．５ｍＬの水でゆっくりとクエンチし、室温で３０分間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、セライトベッドに通して濾過した。得られた濾液を真空下で濃縮し、所望の生成物が４７６ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．６４（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）、２．８９（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）、６．６２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．７０－６．８０（ｍ，１Ｈ）、６．９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１６９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２８０】

ステップ２：２，２，２－トリフルオロ－１－（６－（メトキシ－ｄ$_3$）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル－１，１－ｄ$_2$）エタノン

【０２８１】

【化１１４】



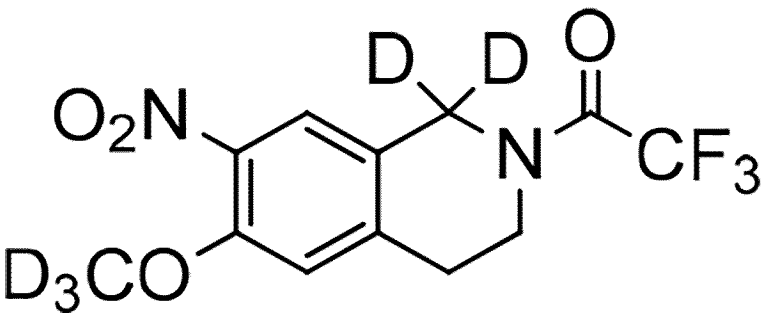
ＤＣＭ（２０ｍＬ）中の６－（メトキシ－ｄ$_3$）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１，１－ｄ$_2$（６００ｍｇ、３．６４ミリモル）の撹拌溶液に、ピリジン（８７５μＬ、１０．８４３ミリモル）、続けてＴＦＡＡ（１．５ｍＬ、１０．８４ミリモル）を０°Ｃで添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が４３５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．８０－２．９５（ｍ，２Ｈ）、３．７０－３．８５（ｍ，２Ｈ）、６．７０－６．８５（ｍ，２Ｈ）、７．１５－７．２５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２６５．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２８２】

ステップ３：２，２，２－トリフルオロ－１－（６－（メトキシ－ｄ$_3$）－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル－１，１－ｄ$_2$）エタン－１－オン

【０２８３】

【化１１５】



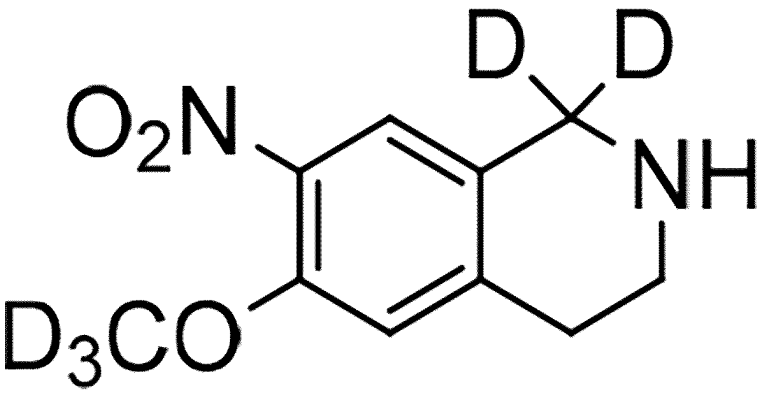
ＴＦＡ（１２ｍＬ）中の２，２，２－トリフルオロ－１－（６－（メトキシ－ｄ$_3$）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル－１，１－ｄ$_2$）エタノン（７００ｍｇ、２．６４ミリモル）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（３ｍＬ）中の９０％ＨＮＯ$_3$（２０３ｍｇ、２．９０５ミリモル）の溶液を０°Ｃで滴下し、１時間撹拌した。反応混合物を含水重炭酸ナトリウムで塩基性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物が３７２ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．９５－３．１０（ｍ，２Ｈ）、３．８０－３．９５（ｍ，２Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）。

【０２８４】

ステップ４：６－（メトキシ－ｄ$_3$）－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１，１－ｄ$_2$

【０２８５】

【化１１６】



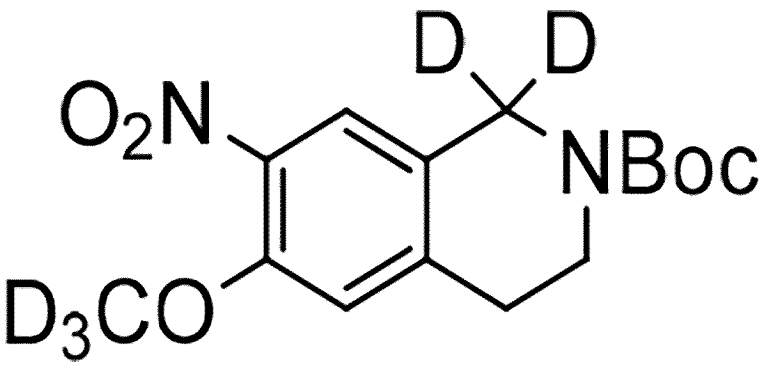
ＴＨＦ（７ｍＬ）中の２，２，２トリフルオロ－１－（６－（メトキシ－ｄ$_3$）－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル－１，１－ｄ$_2$）エタン－１－オン（３６０ｍｇ、１．１６５ミリモル）の撹拌溶液に、水（２ｍＬ）中のＮａＯＨ（７９ｍｇ、１．９８ミリモル）の溶液を添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を濾過し、減圧下で濃縮して、所望の生成物が２５７ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．７０－２．８０（ｍ，２Ｈ）、２．８５（ｂｒｓ，１Ｈ）、２．９０－３．００（ｍ，２Ｈ）、７．０５（ｓ，１Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）。

【０２８６】

ステップ５：ｔｅｒｔ－ブチル６－（メトキシ－ｄ$_3$）－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート－１，１－ｄ$_2$

【０２８７】

【化１１７】



ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（メトキシ－ｄ$_3$）－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－１，１－ｄ$_2$（２５０ｍｇ、１．１７３ミリモル）の撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（４０４μｌ、２．３４６ミリモル）、続けてＢｏｃ無水物（３８３ｍｇ、１．７６ミリモル）を添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物が２４７ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４２（ｓ，９Ｈ）、２．８０－２．９５（ｍ，２Ｈ）、３．５０－３．６５（ｍ，２Ｈ）、７．１７（ｓ，１Ｈ）、７．７９（ｓ，１Ｈ）。

【０２８８】

ステップ６：ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－（メトキシ－ｄ$_3$）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート－１，１－ｄ$_2$

ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－６－（メトキシ－ｄ$_3$）－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート－１，１－ｄ$_2$（２４０ｍｇ、０．７６６ミリモル）の撹拌溶液に、室温でＰｄ／Ｃ（１０％、１００ｍｇ）を添加した。反応混合物を水素雰囲気（バルーン圧）下で室温にて２時間撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、得られた濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物が１９５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４１（ｓ，９Ｈ）、２．６（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）、３．４０－３．５５（ｍ，２Ｈ）、４．６２（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．３７（ｓ，１Ｈ）、６．５５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２２８．１（Ｍ－５５）$^+$。

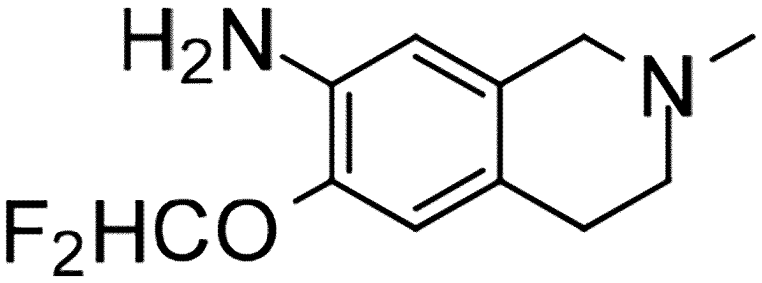
【０２８９】

中間体Ｂ１４

６－（ジフルオロメトキシ）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０２９０】

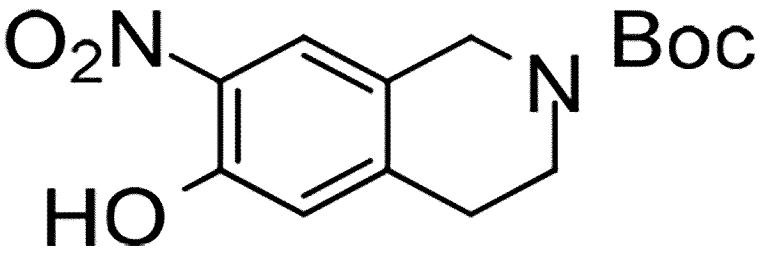
【化１１８】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－ヒドロキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

【０２９１】

【化１１９】



４７％ＨＢｒ水溶液（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（１．２ｇ）の撹拌溶液を、１２０～１３０°Ｃまで１８時間加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。得られた化合物７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－オール（１ｇ、３．６３ミリモル）をジクロロメタン（２０ｍＬ）において溶解し、ＤＩＰＥＡ（１．８ｇ、１４．５２ミリモル）、続けて二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（８０１ｍｇ、４ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１８時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が７００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．４２（ｓ，９Ｈ）、２．５０－２．５１（ｍ，２Ｈ）、３．３２－３．３４（ｍ，２Ｈ）、

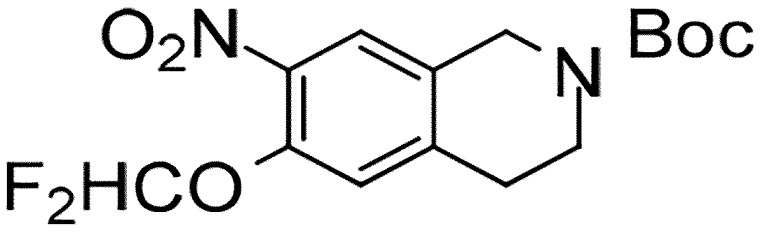
４．４６（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．９２（ｓ，１Ｈ）、７．８０（ｓ，１Ｈ）、１０．７３（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２９５．４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０２９２】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル６－（ジフルオロメトキシ）－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

【０２９３】

【化１２０】



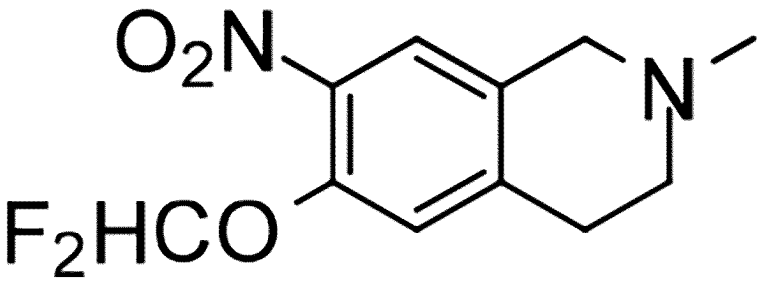
０°Ｃでアセトニトリル（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－ヒドロキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（２５ｍｇ、０．００８５ミリモル）の撹拌溶液に、ＫＯＨ水溶液（９５ｍｇ、１．７ミリモル）を添加し、続いて０°Ｃでブロモジフルオロメチルジエチルホスフェート（４５ｍｇ、０．１７０ミリモル）を添加し、０°Ｃで３０分間、さらに、室温で２時間撹拌した。混合物を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１９ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４３（ｓ，９Ｈ）、２．８７－２．９０（ｍ，２Ｈ）、３．５５－３．５８（ｍ，２Ｈ）、４．５７（ｂｓ，２Ｈ）、７．２９（ｔ，Ｊ＝７２．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．３５（ｓ，１Ｈ）、８．００（ｓ，１Ｈ）。

【０２９４】

ステップ３：６－（ジフルオロメトキシ）－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０２９５】

【化１２１】



ＤＣＭ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－（ジフルオロメトキシ）－７－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（３００ｍｇ）の撹拌溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$で中和した。水性層を１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨで三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。このようにして得た残渣を次のステップのために採取した。ＤＣＭ（５ｍＬ）中の６－（ジフルオロメトキシ）－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２５０ｍｇ、１．０２４ミリモル）の撹拌溶液に、３７％ホルムアルデヒド溶液（１ｍＬ）及び酢酸の液滴を添加し、室温

で３０分間撹拌した。シアノ水素化ホウ素ナトリウム（２４４ｍｇ、４．０９６）をこの混合物に０°Ｃで添加し、室温で１８時間撹拌した。混合物を飽和$NaHCO_3$でクエンチし、１０％ＤＣＭ／ＭｅＯＨを用いて三度抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１３０ｍｇ生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．３５（ｓ，３Ｈ）、２．５９－２．６２（ｍ，２Ｈ）、２．９０－２．９３（ｍ，２Ｈ）、３．５２（ｂｒｓ，２Ｈ）、７．２８（ｓ，１Ｈ）、７．２８（ｔ，Ｊ＝７２Ｈｚ，１Ｈ）、７．８５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２５９．２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０２９６】

ステップ４：６－（ジフルオロメトキシ）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

メタノール／ＤＣＭ（１３ｍＬ）中の６－（ジフルオロメトキシ）－２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１３０ｍｇ、０．５０３ミリモル）の撹拌溶液を、パラジウム／炭素（７５ｍｇ）の存在下で、Ｐａｒｒ　Ｓｈａｋｅｒにおいて５０～６０ｐｓｉの水素圧で２時間水素化に供した。反応混合物を濾過し、得られた濾液を減圧下で濃縮した。得られた固体をｎ－ペンタンでトリチュレートし、真空下で乾燥させて、所望の生成物が１１０ｍｇ生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．６８（ｓ，３Ｈ）、２．７９－２．８３（ｍ，２Ｈ）、３．１１－３．１６（ｍ，２Ｈ）、３．９２（ｂｓ，２Ｈ）、４．３８（ｂｓ，２Ｈ）、６．４８（ｓ，１Ｈ）、６．８２（ｓ，１Ｈ）７．００（ｔ，Ｊ＝７４．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２２９．１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

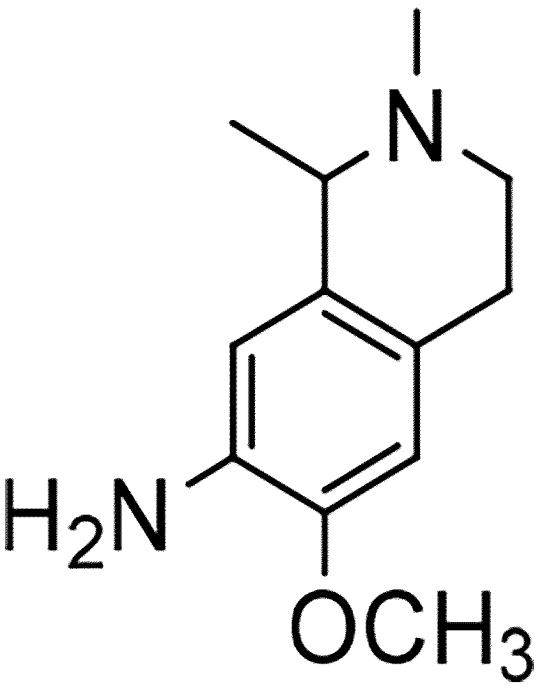
【０２９７】

中間体Ｂ１５

６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０２９８】

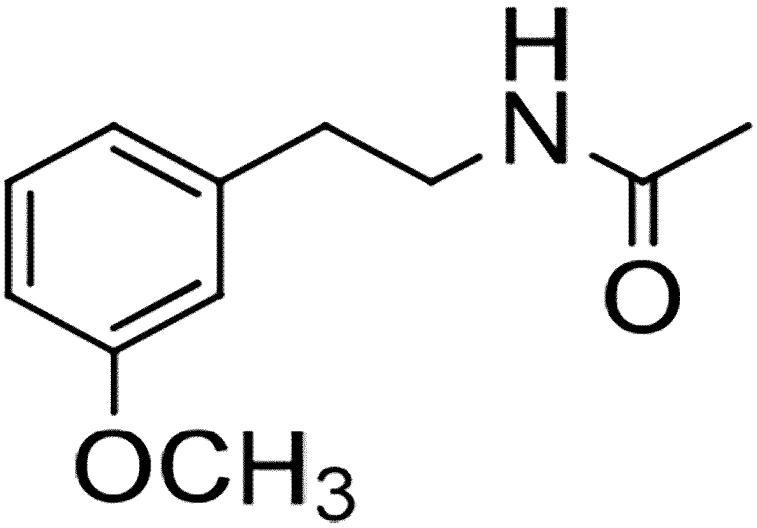
【化１２２】



ステップ１：Ｎ－（３－メトキシフェネチル）アセトアミド

【０２９９】

【化１２３】



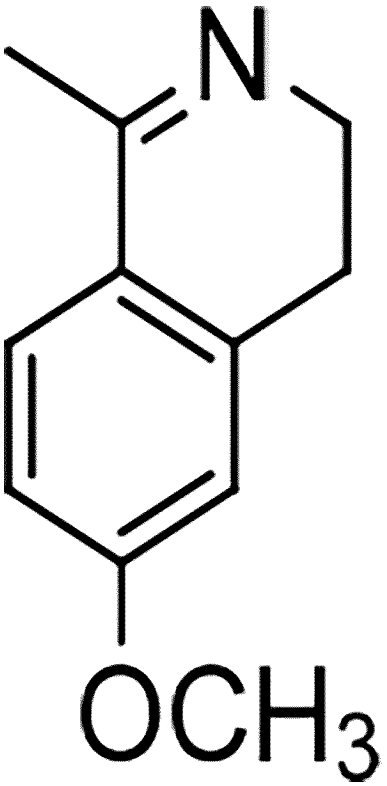
０°Ｃでジクロロメタン（１００ｍＬ）中の２－（３－メトキシフェニル）エタナミン（５ｇ、３３ミリモル）の撹拌溶液に、トリエチルアミン（１４ｍＬ、９９ミリモル）、続けて塩化アセチル（３．５３ｍＬ、４９．６０ミリモル）を添加した。混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を１Ｎ　ＨＣｌを使用して酸性化し、ＤＣＭを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物が６．７ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７８（ｓ，３Ｈ）、２．６９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．２７－３．２２（ｍ，２Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、６．７７－６．７６（ｍ，３Ｈ）、７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．９１（ｂｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３００】

ステップ２：６－メトキシ－１－メチル－３，４－ジヒドロイソキノリン

【０３０１】

【化１２４】



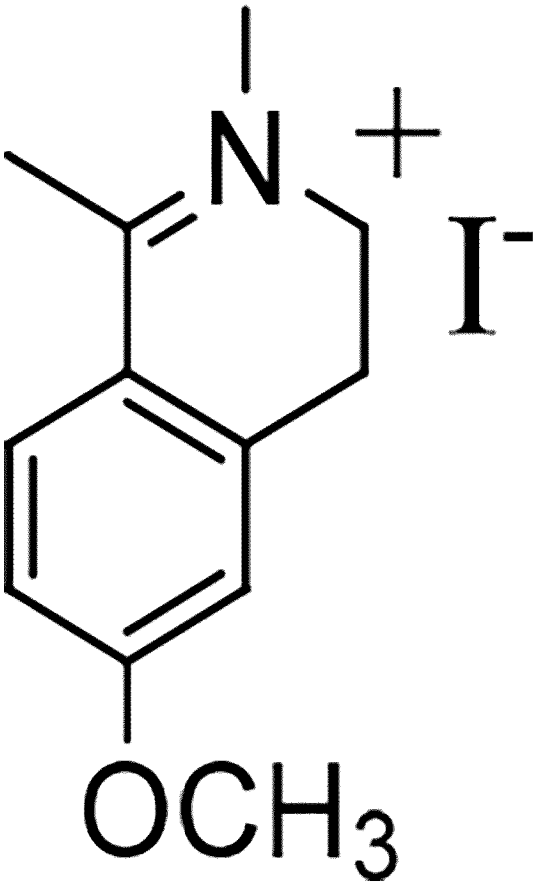
４０°Ｃでトルエン（８０ｍＬ）中のＮ－（３－メトキシフェネチル）アセトアミド（４．０ｇ、２０．７２ミリモル）の撹拌溶液に、$POCl_3$（３．８０ｍＬ、４１．４５ミリモル）を滴下し、２時間加熱して還流させた。反応混合物を０°Ｃまで冷却し、水でクエンチし、ＤＣＭで洗浄した。水性層を５０％ＮａＯＨ溶液で塩基性化し、ＤＣＭを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物が２．５１ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．２４（ｓ，３Ｈ）、２．６２（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．４９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．７９（ｓ，３Ｈ）、６．８６－６．８２（ｍ，２Ｈ）、７．４８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１７６．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０２】

ステップ３：６－メトキシ－１，２－ジメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イウムヨージド

【０３０３】

【化１２５】



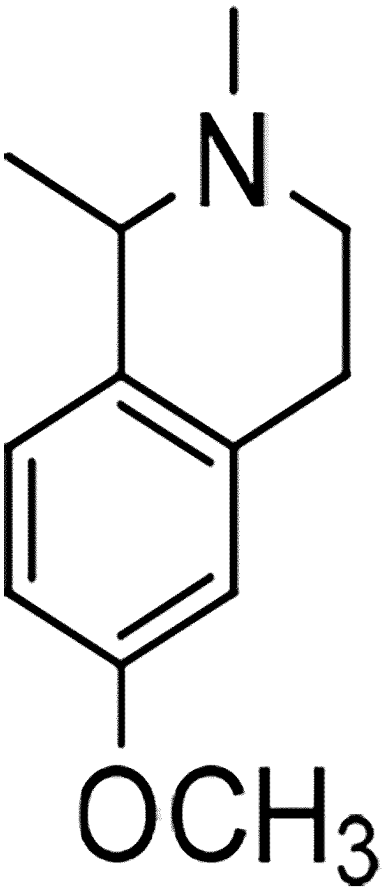
アセトン（３０ｍＬ）中の６－メトキシ－１－メチル－３，４－ジヒドロイソキノリン（１．５ｇ、８．５６ミリモル）の撹拌溶液に、ヨウ化メチル（０．５９０ｍＬ、９．４１ミリモル）を添加し、室温で１８時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物が２．３ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ２．７５（ｓ，３Ｈ）、３．１３（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、３．９１（ｓ，３Ｈ）、３．９９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）、７．０７（ｓ，１Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９０．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３０４】

ステップ４：６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３０５】

【化１２６】



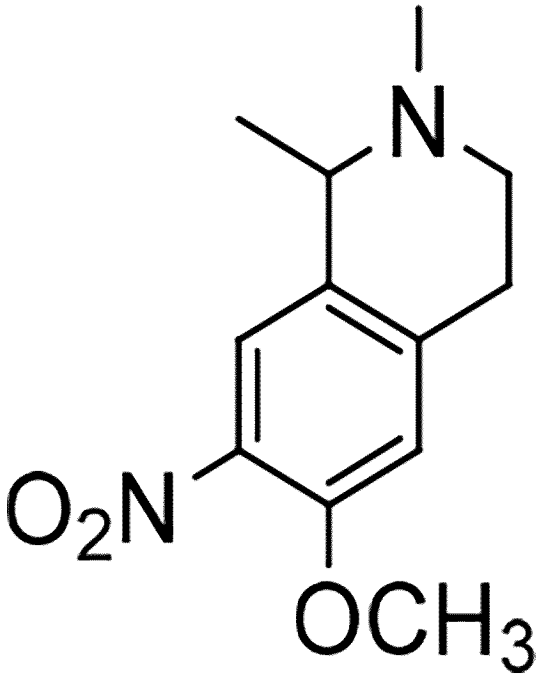
０°Ｃでメタノール（２０ｍＬ）中の６－メトキシ－１，２－ジメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イウムヨージド（１．０ｇ、３．１５４ミリモル）の撹拌溶液に、$NaBH_4$（２３９ｍｇ、６．３０９ミリモル）をゆっくり少しずつ添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物が６１５ｍｇ生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ１．４０（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）、２．４９（ｓ，３Ｈ）、２．６７－２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．９０－２．７９（ｍ，２Ｈ）、３．０７－３．０１（ｍ，１Ｈ）、３．５９－３．５５（ｍ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９２．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０６】

ステップ５：６－メトキシ－１，２－ジメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３０７】

【化１２７】



０°Ｃで濃H_2SO_4（９ｍＬ）中の６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（６００ｍｇ、３．１４ミリモル）の撹拌溶液に、硝酸グアニジン（３２６ｍｇ、２．６７ミリモル）を添加し、１時間撹拌した。反応混合物を飽和$NaHCO_3$溶液で塩基性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物が２０７ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．４１（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）、２．４９（ｓ，３Ｈ）、２．６９－２．６３（ｍ，１Ｈ）、３．０８－２．８５（ｍ，３Ｈ）、３．６１（ｍ，１Ｈ）、３．９５（ｓ，３Ｈ）、６．７８（ｓ，１Ｈ）、７．７１（ｓ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２３７．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３０８】

ステップ６：６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

メタノール（５ｍＬ）中の６－メトキシ－１，２－ジメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２２０ｍｇ、０．９３２ミリモル）の撹拌溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ）の存在下で、水素雰囲気下で、１時間水素化に供した。反応混合物をメタノールで希釈し、セライトベッドに通して濾過した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、所望の生成物が１９１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．４０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ）、２．４９（ｓ，３Ｈ）、２．７０－２．７５（ｍ，２Ｈ）、２．８１－２．９３（ｍ，２Ｈ）、３．０９－３．１０（ｍ，１Ｈ）、３．８６（ｓ，３Ｈ）、４．５０（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．４８（ｓ，１Ｈ）、６．５０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０７．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

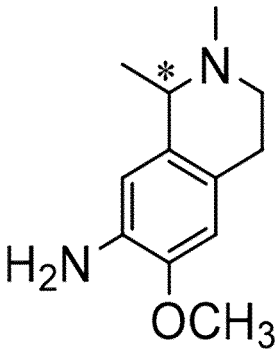
【０３０９】

中間体Ｂ１５（ａ－ｂ）

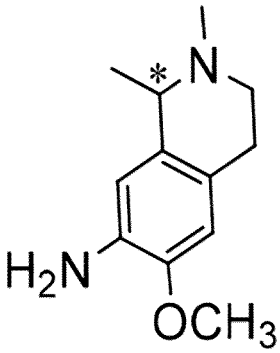
６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（異性体－１及び異性体－２）

【０３１０】

【化１２８】



B15-a (異性体-1)



B15-b (異性体-2)

ラセミ体メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（１．２ｇ）を、移動相として０．１％アンモニア／メタノールを用いた（Ｓ，Ｓ）－Ｗｈｅｌｋ－Ｏ　１（（４．６ｘ１５０）ｍｍ、５μ）カラムを使用した超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）（波長２１０～４００ｎｍ）によって精製し、異性体－１（４００ｍｇ）及び異性体－２（３２５ｍｇ）が生じた。

【０３１１】

Ｂ１５－ａ（異性体１）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）、２．５０（ｓ，３Ｈ）、２．７２－２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．８０－２．９３（ｍ，２Ｈ）、３．１５－３．２２（ｍ，１Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、４．５８（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．４２（ｓ，１Ｈ）、６．５２（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０７．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３１２】

Ｂ１５－ｂ（異性体２）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）、２．５０（ｓ，３Ｈ）、２．７６－２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．８５－２．９３（ｍ，２Ｈ）、３．１９－３．２２（ｍ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、４．５８（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．４０（ｓ，１Ｈ）、６．５２（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０７．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

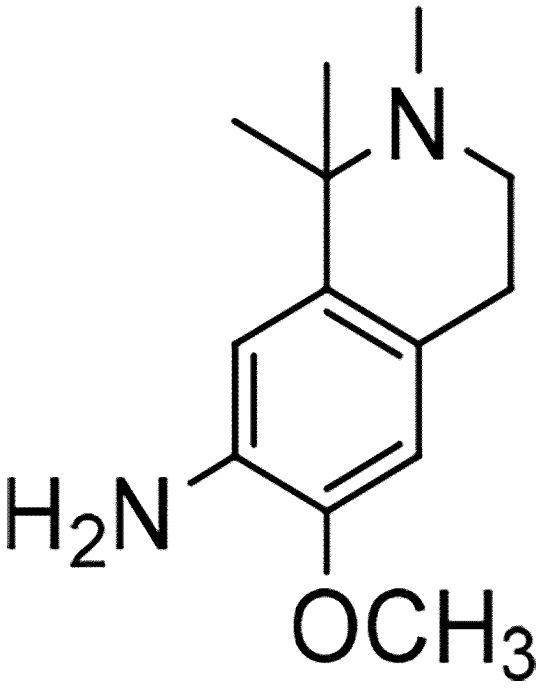
【０３１３】

中間体Ｂ１６

６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０３１４】

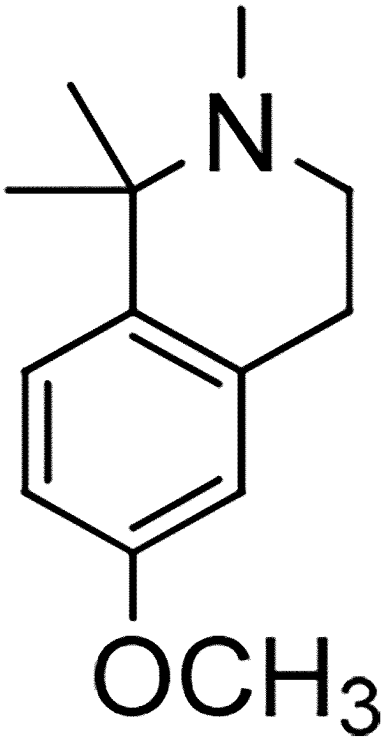
【化１２９】



ステップ１：６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３１５】

【化１３０】



－７８°Ｃで乾燥ＴＨＦ（８ｍＬ）中の６－メトキシ－１，２－ジメチル－３，４－ジヒドロイソキノリン－２－イウムヨージド（８００ｍｇ、２．５２ミリモル）の撹拌溶液に、メチルマグネシウムブロミド（ＴＨＦ中の１．５Ｍ溶液）（２３９ｍｇ、６．３０９

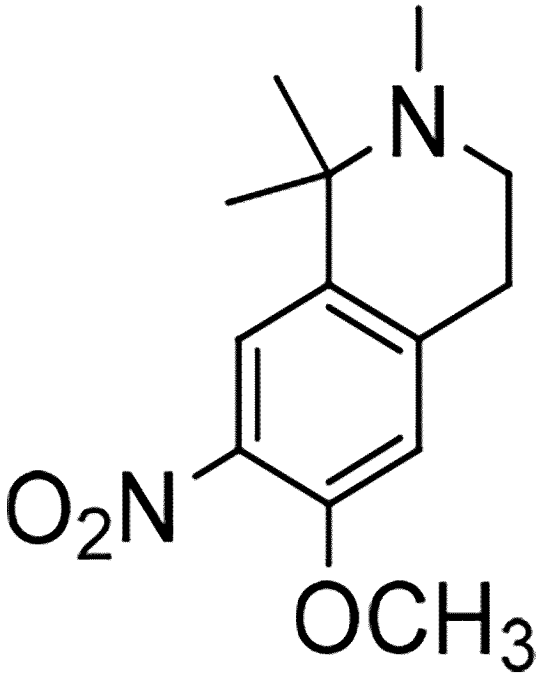
ミリモル）をゆっくり添加し、１時間撹拌した。反応混合物を室温までゆっくりと温め、次に室温で２日間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濾過した。溶媒を減圧下で除去して、所望の生成物が６９７ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４１（ｓ，６Ｈ）、２．４５（ｓ，３Ｈ）、２．９０－２．８６（ｍ，４Ｈ）、３．７９（ｓ，３Ｈ）、６．５９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．７７（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０６．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３１６】

ステップ２：６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３１７】

【化１３１】



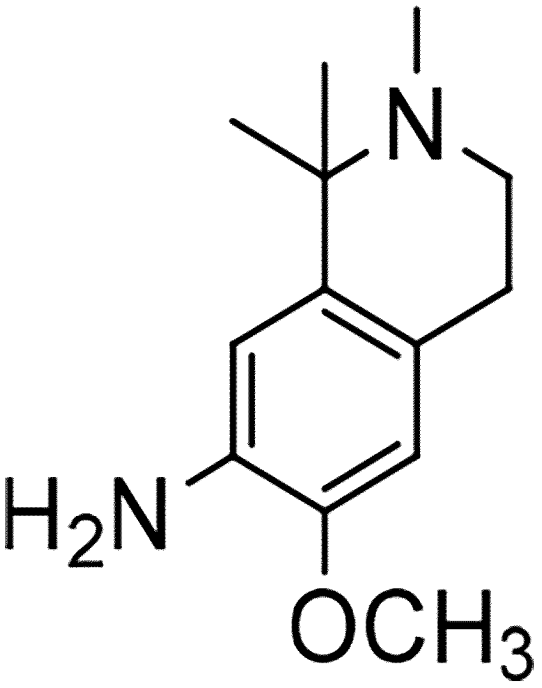
０°Ｃで濃Ｈ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（８ｍＬ）中の６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（５５０ｍｇ、２．６８ミリモル）の撹拌溶液に、硝酸グアニジン（２７８ｍｇ、２．２７ミリモル）を添加し、１時間撹拌した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液で塩基性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濾過した。溶媒を減圧下で除去し、所望の生成物が１１７ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４２（ｓ，３Ｈ）、２．４６（ｓ，２Ｈ）、２．９１（ｓ，２Ｈ）、３．９４（ｓ，３Ｈ）、６．７４（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｓ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２５１．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３１８】

ステップ３：６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０３１９】

【化１３２】



メタノール（５ｍＬ）中の６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１１０ｍｇ、０．４４ミリモル）の撹拌溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（２０ｍｇ）の存在下で水素化に供し、水素雰囲気下で１時間撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、セライトベッドに通して濾過した。得られた濾液を減圧下で濃縮し、所望の生成物が７９ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．４２（ｄ，Ｊ＝１４．８Ｈｚ，６Ｈ）、２．４５（ｓ，３Ｈ）、２．８０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ）、２．９１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．８３（ｓ，３Ｈ）、３．８６（ｓ，２Ｈ）、６．４６（ｓ，１Ｈ）、６．６２（ｓ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２２１．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

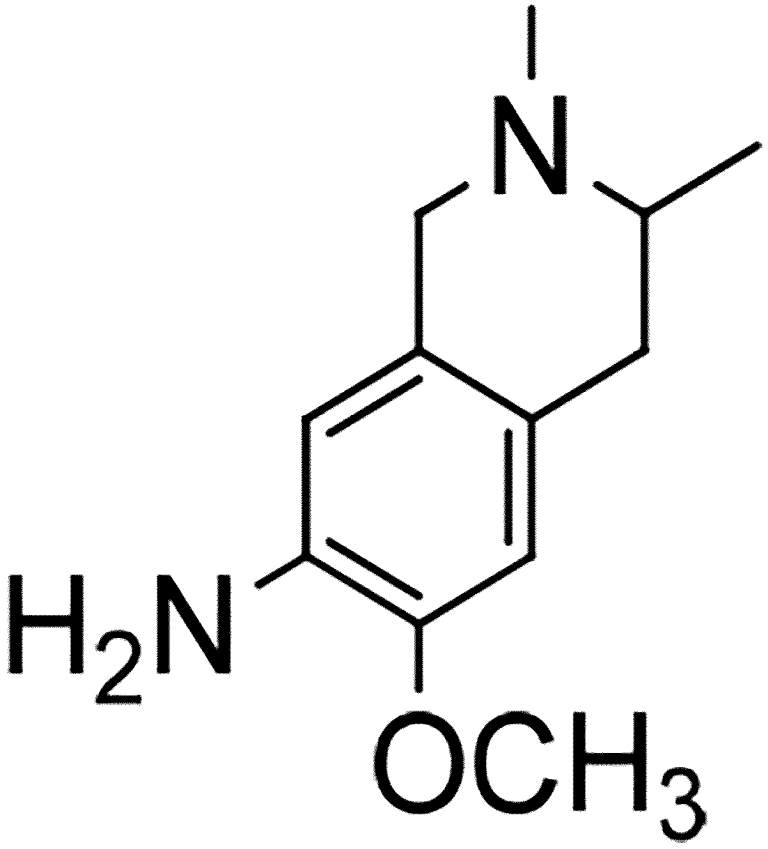
【０３２０】

中間体Ｂ１７

６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０３２１】

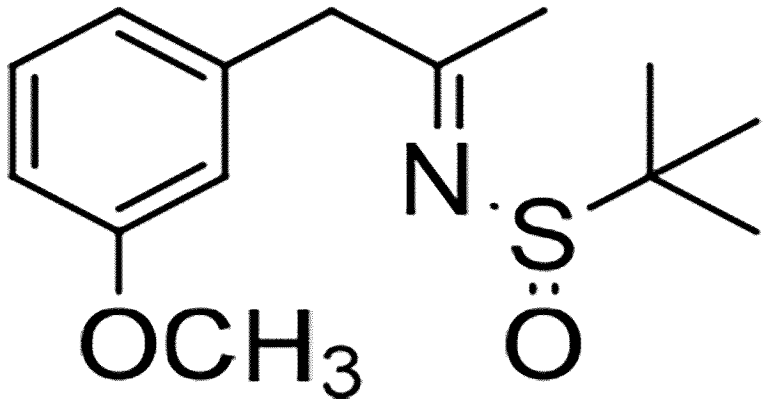
【化１３３】



ステップ１：（Ｅ）－Ｎ－（１－（３－メトキシフェニル）プロパン－２－イリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【０３２２】

【化１３４】

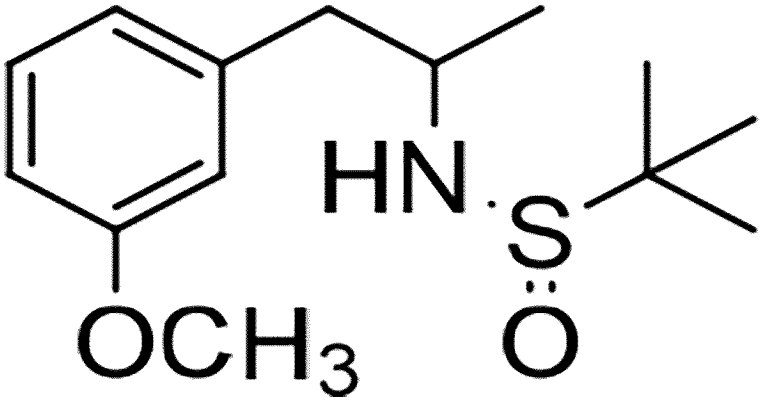


ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の１－（３－メトキシフェニル）プロパン－２－オン（２．０ｇ、１２．１８ミリモル）及び２－メチル－２－プロパンスルホンアミド（２．２ｇ、１８．２７ミリモル）の撹拌溶液に、チタン（ＩＶ）エトキシド（６．４ｍＬ、３０．４５ミリモル）を添加し、１８時間加熱して還流させた。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水でクエンチした。有機層を分離し、減圧下で濃縮して、所望の生成物が３．２６ｇ生じた。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２６７．１（Ｍ）$^{+}$。

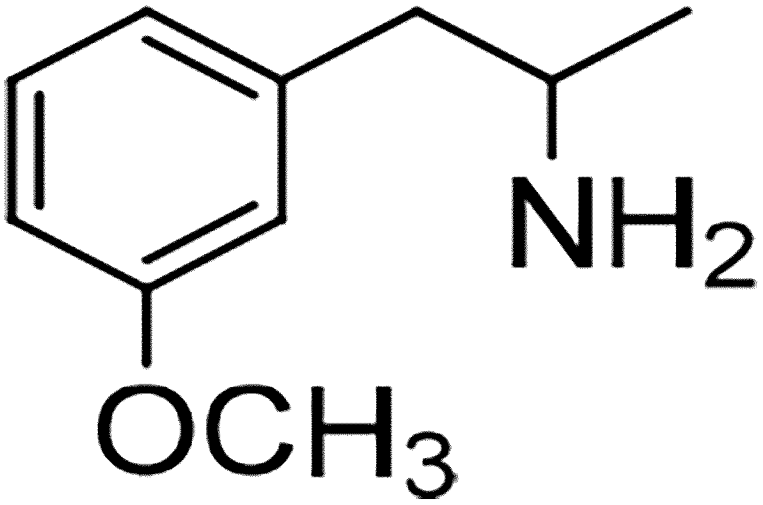
【０３２３】

ステップ２：（Ｅ）－Ｎ－（１－（３－メトキシフェニル）プロパン－２－イリデン）

－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド
【０３２４】
【化１３５】



ＴＨＦ（６０ｍＬ）中の（Ｅ）－Ｎ－（１－（３－メトキシフェニル）プロパン－２－イリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．２５ｇ、１２．１７ミリモル）の撹拌溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（９２０ｍｇ、２４．３４ミリモル）を添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物をメタノールでクエンチし、さらに、濃縮した。得られた残渣を酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物が３．２７ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．０３（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）、１．０９（ｓ，９Ｈ）、２．６１－２．６７（ｍ，１Ｈ）、２．９２－２．９６（ｍ，１Ｈ）、２．３０－２．３４（ｍ，１Ｈ）、３．７９（ｓ，３Ｈ）、４．９７（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．７６－６．７９（ｍ，１Ｈ）、７．１８－７．２２（ｍ，３Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２７０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０３２５】
ステップ３：１－（３－メトキシフェニル）プロパン－２－アミン
【０３２６】
【化１３６】



１－４－ジオキサン（２０ｍＬ）中のＮ－（１－（３－メトキシフェニル）プロパン－２－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（３．２６ｇ）の撹拌溶液に、

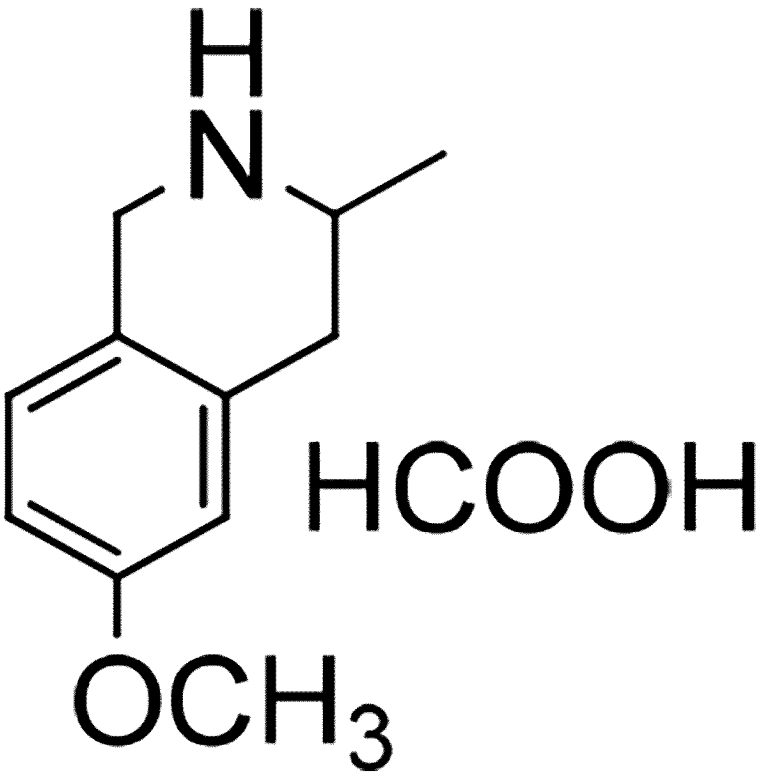
ジオキサン（１０ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮して、所望の生成物が１．９７ｇ生じた。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１６６．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３２７】

ステップ４：６－メトキシ－３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンホルメート

【０３２８】

【化１３７】



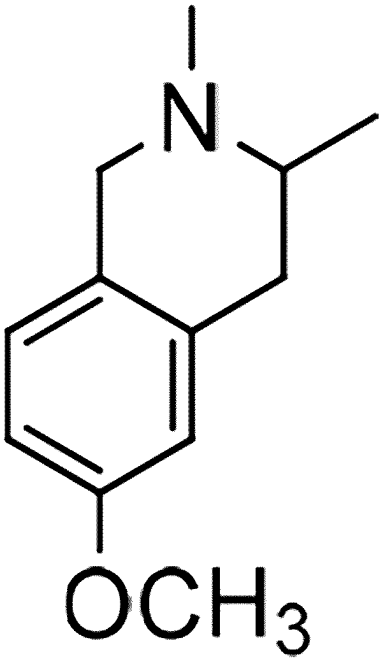
ギ酸（２０ｍＬ）中の１－（３－メトキシフェニル）プロパン－２－アミン（１．９６ｇ、１１．８７ミリモル）の撹拌溶液に、ホルムアルデヒド（４．８ｍＬ、５９．３９ミリモル）を添加し、室温で一晩撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、得られた残渣をメタノール（３０ｍＬ）で希釈し、塩化アセチル（２ｍＬ）を滴下し、室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた残渣を酢酸エチル及びジエチルエーテルで洗浄した。得られた固体を濾過し、乾燥させて、ギ酸塩として所望の生成物が１．６４ｇ生じた。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１７８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３２９】

ステップ５：６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３３０】

【化１３８】



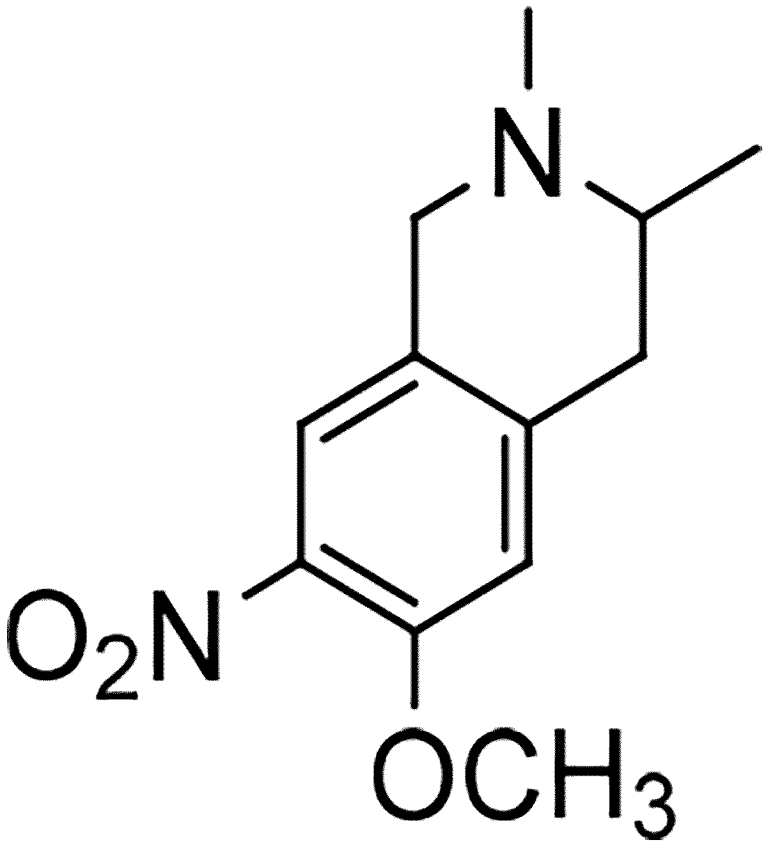
０°Ｃでメタノール（２０ｍＬ）中の６－メトキシ－３－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンホルメート（１．６ｇ、８．３７ミリモル）の撹拌溶液に、ホルムアルデヒド（４．８ｍＬ）、$NaBH_4$（１．１ｇ、２９．３ミリモル）を少しずつ添加し、室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、得られた残渣を$NaHCO_3$溶液を使用して塩基性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。溶媒を減圧下で除去して、所望の化合物が１．２ｇ生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ１．１８（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ、３Ｈ）、２．４２（ｓ，３Ｈ）、２．６１－２．７０（ｍ，２Ｈ）、２．８１－２．８３（ｍ，１Ｈ）、３．４９－３．５３（ｍ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、６．６２（ｓ，１Ｈ）、６．６９－６．７２（ｍ，１Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９２．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３３１】

ステップ６：６－メトキシ－２，３－ジメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３３２】

【化１３９】



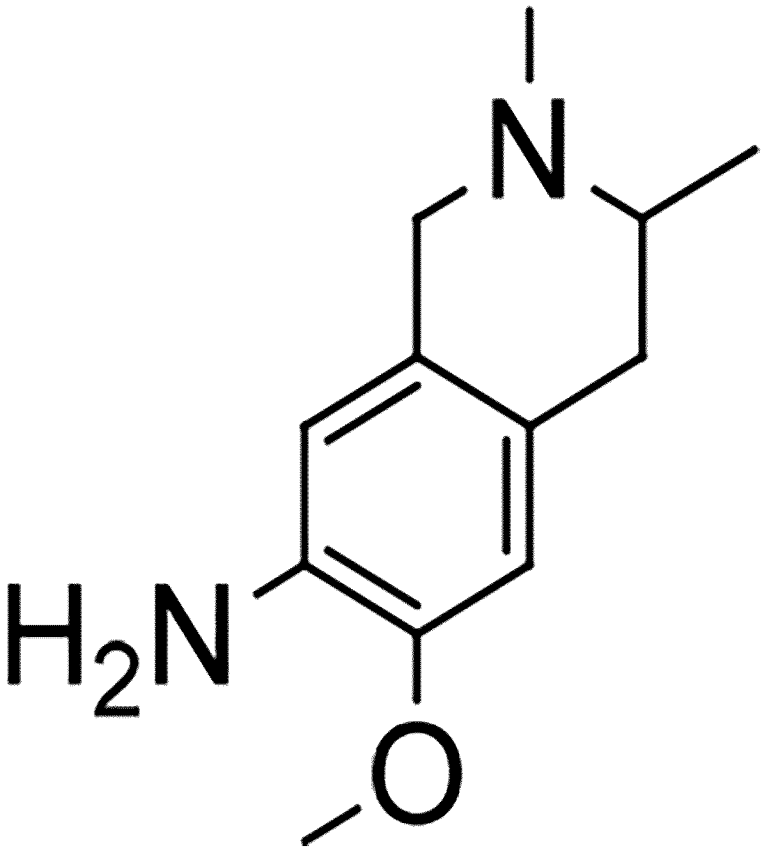
－１０°ＣでＴＦＡ（１０ｍＬ）中の６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１ｇ、５．２３ミリモル）の撹拌溶液に、濃HNO_3（０．２１８ｍＬ）を添加し、３０分間撹拌し、１時間室温まで温めた。反応混合物を０°Ｃにて１Ｎ　ＮａＯＨ溶液でゆっくりクエンチし、５分間撹拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄した。得られた固体をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物が４０５ｍｇ生じた。^1H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．０６（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ）、２．２８（ｓ，３Ｈ）、２．５６－２．６１（ｍ，２Ｈ）、２．８８－２．９４（ｍ，１Ｈ）、３．３８－３．４２（ｍ，１Ｈ）、３．６９－３．７２（ｍ，１Ｈ）、３．８７（ｓ，３Ｈ）、７．０７（ｓ，１Ｈ）、７．６３（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２３７．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３３３】

ステップ７：６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０３３４】

【化１４０】



メタノール（１０ｍＬ）中の６－メトキシ－２，３－ジメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（３９０ｍｇ、１６４ミリモル）の撹拌溶液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（１８０ｍｇ）の存在下で水素化に供し、水素雰囲気下で１時間撹拌した。反応混合物をメタノールで希釈し、セライトベッドに通して濾過し、メタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮して、所望の化合物が３０５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．０２（ｄ，Ｊ＝６Ｈｚ，３Ｈ）、２．２４（ｓ，３Ｈ）、２．４４－２．４７（ｍ，２Ｈ）、２．６０－２．６５（ｍ，１Ｈ）、３．２２－３．２６（ｍ，１Ｈ）、３．４８－３．５２（ｍ，１Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、４．４４（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．２７（ｓ，１Ｈ）、６．４６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０７．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

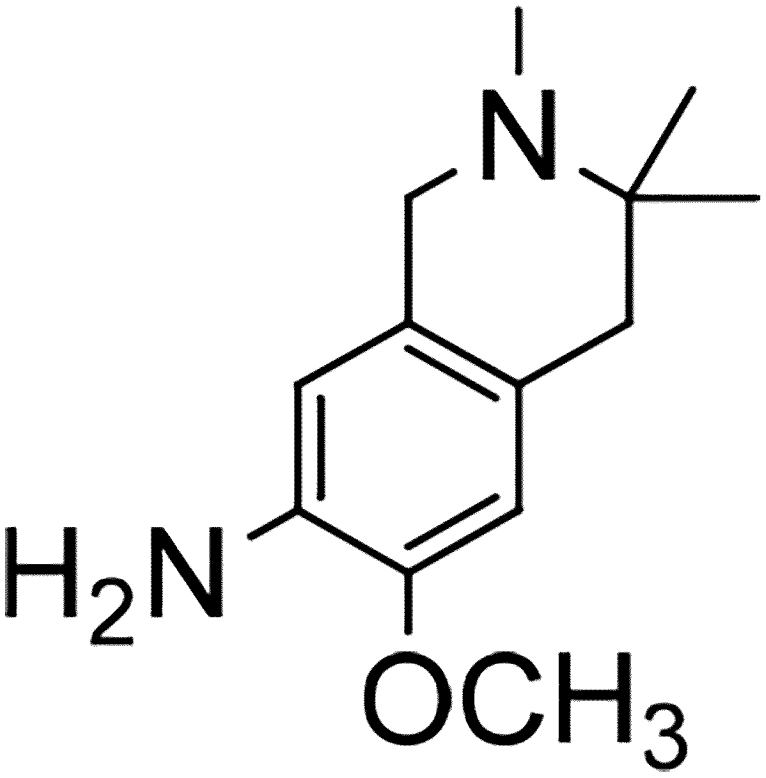
【０３３５】

中間体Ｂ１８

６－メトキシ－２，３，３－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０３３６】

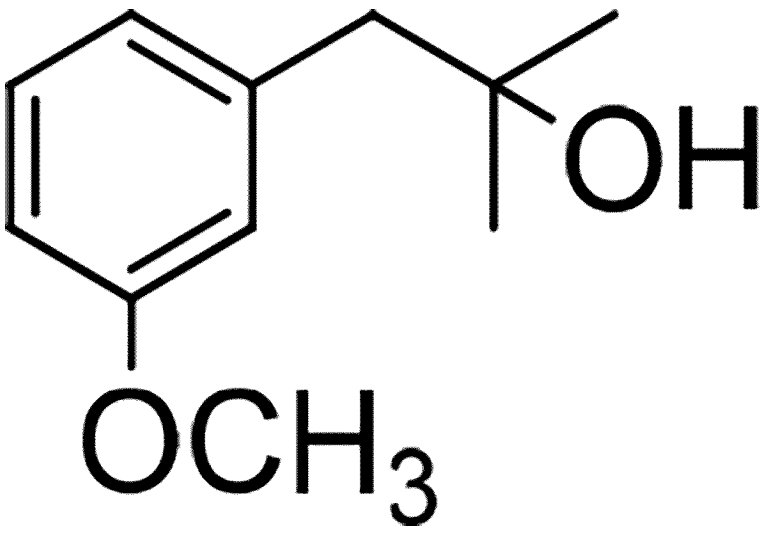
【化１４１】



ステップ１：１－（３－メトキシフェニル）－２－メチルプロパン－２－オール

【０３３７】

【化１４２】



乾燥ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の１－（３－メトキシフェニル）プロパン－２－オン（９ｇ、４９ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、１．５Ｍメチルマグネシウムブロミド（１００ｍＬ、１４３ミリモル）を０°Ｃで添加し、同じ温度で３時間、さらに室温で一晩撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液で希釈し、酢酸エチルを用いて三度抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。このようにして得た残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が５．１０ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２６（ｓ，６Ｈ）、２．７７（

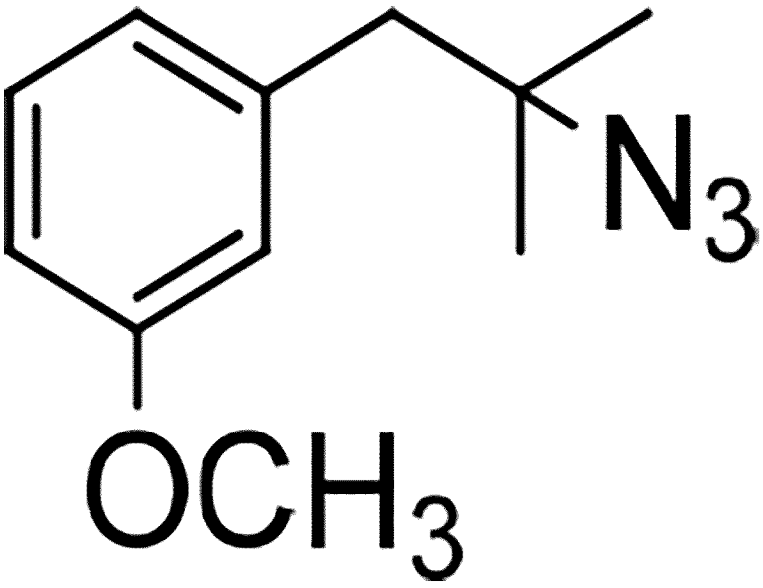
ｓ，２Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、６．７９－６．８４（ｍ，３Ｈ）、７．２３－７．２８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１８１．２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３３８】

ステップ－２：１－（２－アジド－２－メチルプロピル）－３－メトキシベンゼン

【０３３９】

【化１４３】



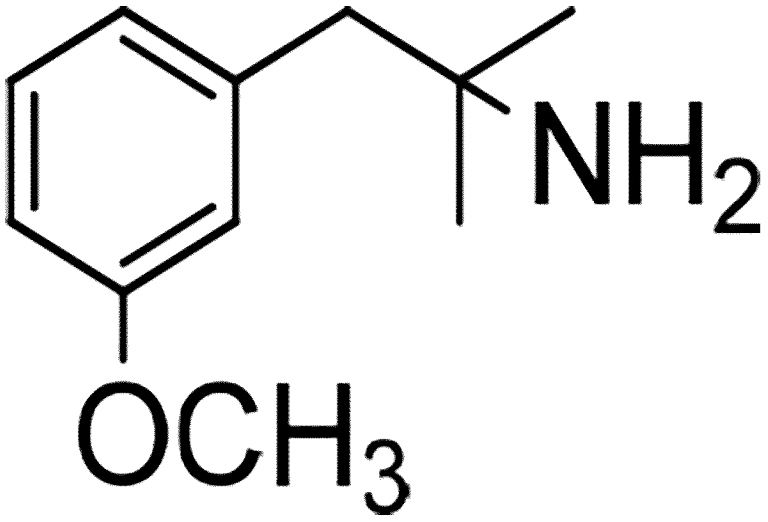
乾燥ＤＣＭ（１００ｍＬ）中の１－（３－メトキシフェニル）－２－メチルプロパン－２－オール（５．０ｇ、２７．０ｍｍｏｌ）の撹拌懸濁液に、アジ化ナトリウム（３．９７ｇ、６１．１１ミリモル）及びＴＦＡ（１１ｍＬ、１３５ミリモル）を０°Ｃで添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２４（ｓ，６Ｈ）、２．６１（ｓ，２Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、６．７５－６．７７（ｍ，３Ｈ）、７．１４－７．１８（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２０６．３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３４０】

ステップ３：１－（３－メトキシフェニル）－２－メチルプロパン－２－アミン

【０３４１】

【化１４４】



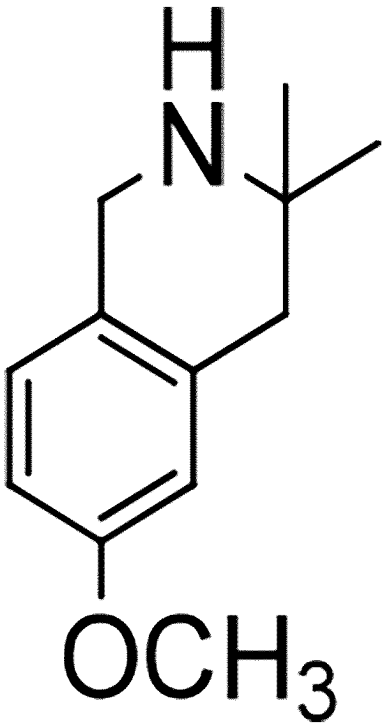
乾燥ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中の１－（２－アジド－２－メチルプロピル）－３－メトキシベンゼン（５．０ｇ、２４．３ミリモル）の撹拌懸濁液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（１ｇ）の存在下で水素化（バルーン）に供した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が２．５０ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．１２（ｓ，６Ｈ）、１．８７（ｂｒｓ，２Ｈ）、２．７１（ｓ，２Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、６．７９－６．８４（ｍ，３Ｈ）、７．２１－７．２５（ｍ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１８０．１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３４２】

ステップ４：６－メトキシ－３，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３４３】

【化１４５】



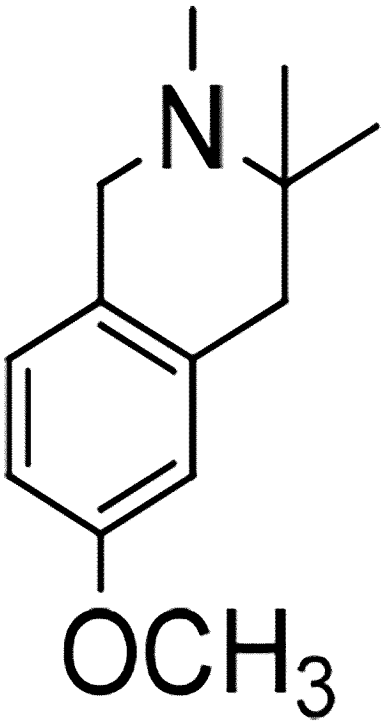
ギ酸（２５ｍＬ）中の１－（３－メトキシフェニル）－２－メチルプロパン－２－アミン（２．５ｇ、１３．８０ミリモル）の撹拌懸濁液に、０°Ｃで３７％ホルムアルデヒド溶液（６ｍＬ、６９．４０ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１．５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３４（ｓ，６Ｈ）、２．７２（ｓ，２Ｈ）、２．８８（ｓ，２Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、６．７５（ｓ，１Ｈ）、６．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９２．５６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３４４】

ステップ５：６－メトキシ－２，３，３－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３４５】

【化１４６】



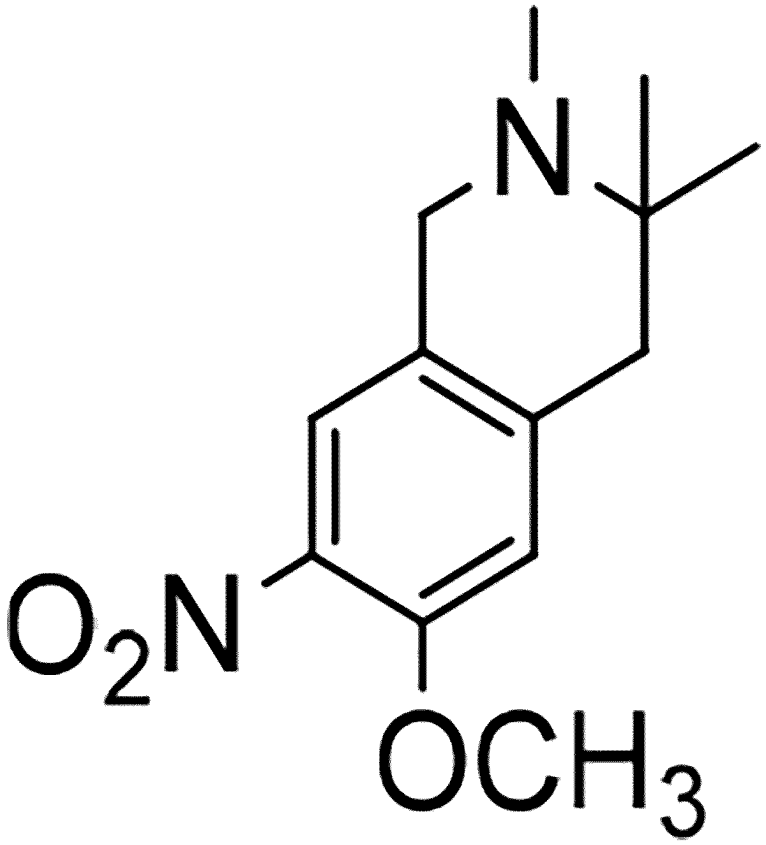
メタノール（１０ｍＬ）中の６－メトキシ－３，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．５ｇ、７．８０ミリモル）の撹拌懸濁液に、０°Ｃで３７％ホルムアルデヒド溶液（３ｍＬ、２３．４ミリモル）及び酢酸（０．２ｍＬ）を添加した。反応混合物を室温で５時間撹拌し、次に水素化ホウ素ナトリウム（０．５９ｇ、１５．７ミリモル）を添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、ＤＣＭを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１．２ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ０．９８（ｓ，６Ｈ）、２．２２（ｓ，２Ｈ）、２．５７（ｓ，２Ｈ）、３．５２（ｓ，３Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、６．６０（ｓ，１Ｈ）、６．６７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；（ｍ／ｚ）２０６．９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３４６】

ステップ６：６－メトキシ－２，３，３－トリメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

【０３４７】

【化１４７】



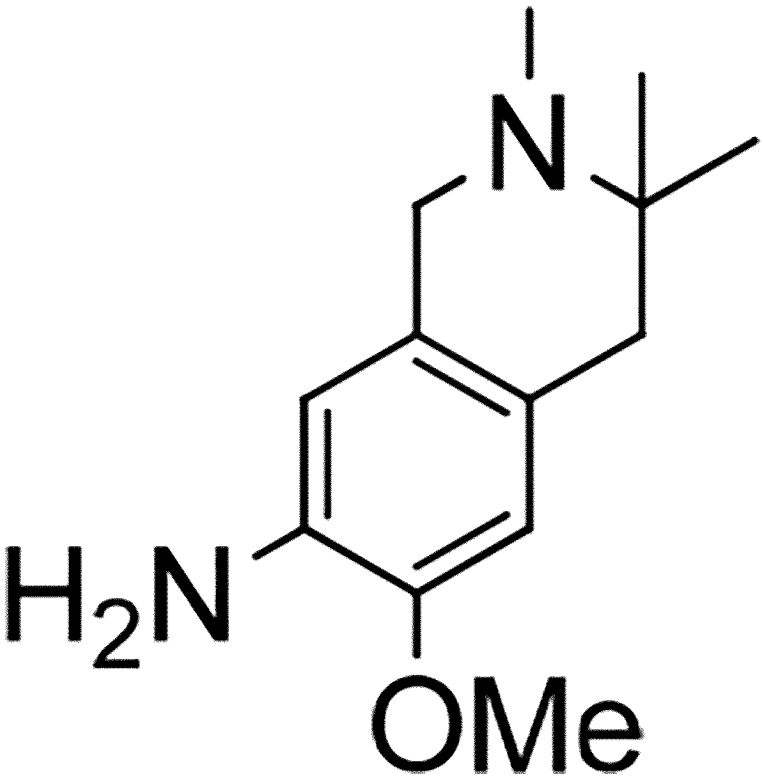
ＴＦＡ（１０ｍＬ）中の６－メトキシ－２，３，３－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．０ｇ、４８．０ミリモル）の撹拌懸濁液に、－１０°Ｃで硝酸カリウム（０．４４ｇ、４４．３０ミリモル）を少しずつ添加した。反応混合物を－１０°Ｃで３時間撹拌した。反応混合物を重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の生成物が０．６０ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．００（ｓ，６Ｈ）、２．２４（ｓ，２Ｈ）、２．５１（ｓ，２Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、３．８７（ｓ，３Ｈ）、７．７０（ｓ，１Ｈ）、７．６４（ｓ，１Ｈ）；（ｍ／ｚ）２５１．４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３４８】

ステップ７：６－メトキシ－２，３，３－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン。

【０３４９】

【化１４８】



乾燥ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）中の６－メトキシ－２，３，３－トリメチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．５ｇ、２０ミリモル）の撹拌懸濁液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．１ｇ）の存在下で水素化（バルーン）に供した。反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、メタノールで洗浄した。得られた濾液を減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が０．２５ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ）δ０．９６（ｓ，６Ｈ）、２．１９（ｓ，３Ｈ｜）、２．４５（ｓ，２Ｈ）、３．４０（ｓ，２Ｈ）、３．７０（ｓ，３Ｈ）、４．４２（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．２８（ｓ，１Ｈ）、６．４４（ｓ，１Ｈ；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２２１．３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

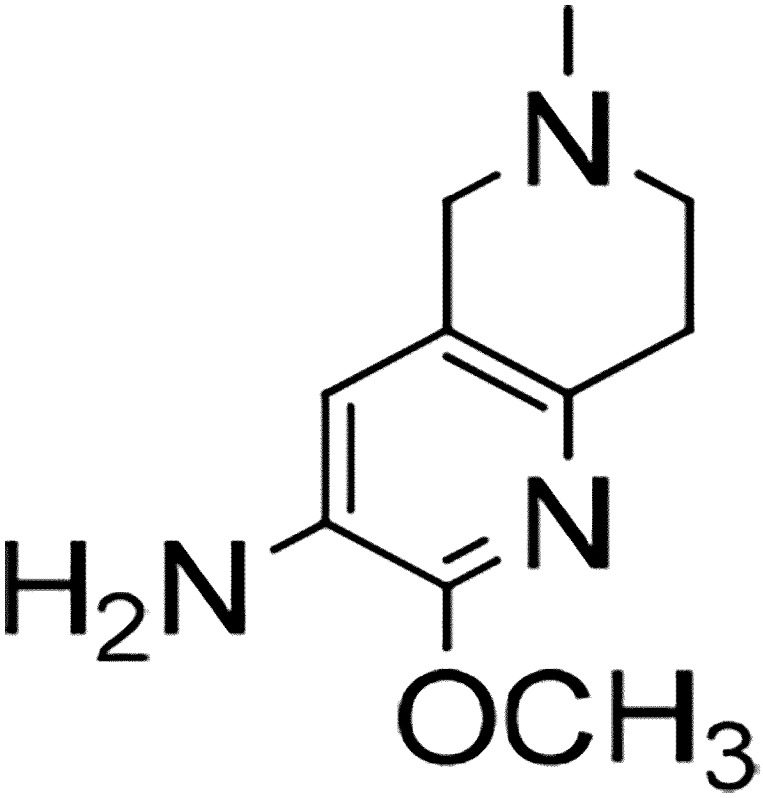
【０３５０】

中間体Ｂ１９

２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン

【０３５１】

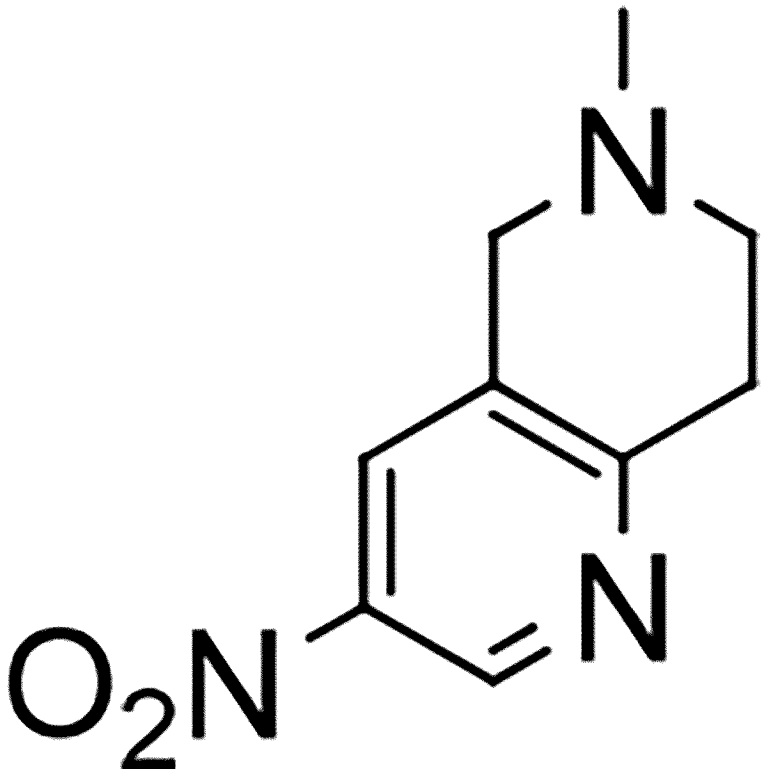
【化１４９】



ステップ１：６－メチル－３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン

【０３５２】

【化１５０】



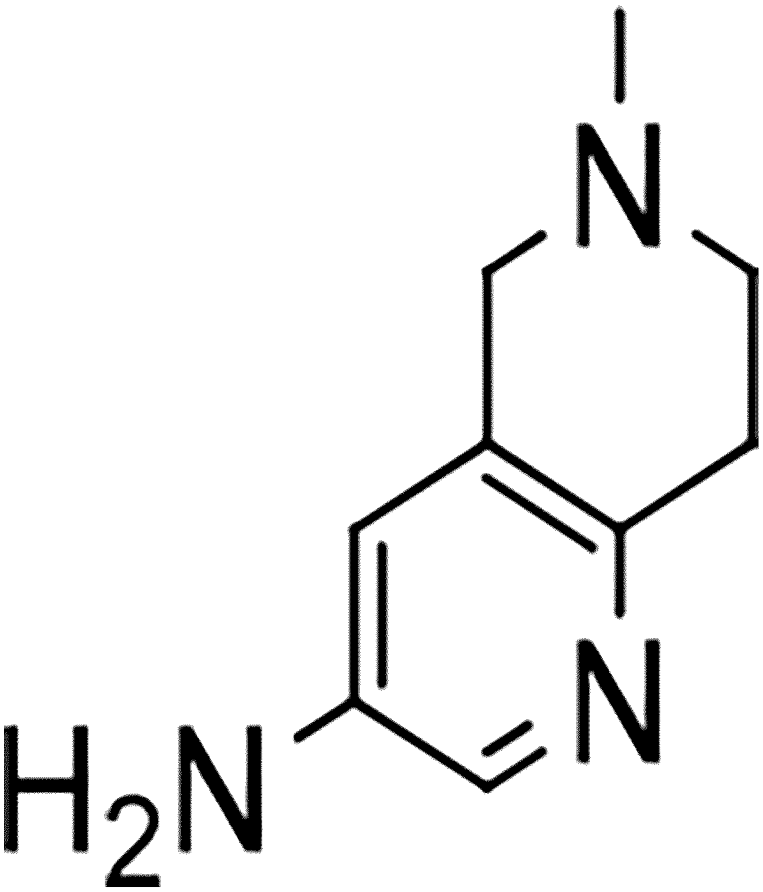
ジオキサン（３ｍＬ）中の７Ｍ　ＮＨ$_3$における１－メチル－３，５－ジニトロ－１Ｈ－ピリジン－２－オン（２００ｍｇ、１．００ミリモル）及び１－メチル－４－ピペリドン（１２５ｍｇ、１．１１ミリモル）の撹拌懸濁液を、密封チューブにおいて６０°Ｃで１６時間加熱した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭで希釈した。有機層を重炭酸ナトリウム水溶液、続いて鹹水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１１０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ２．５４（ｓ，３Ｈ）、２．８７（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）、３．１９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．７１（ｓ，２Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９４．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５３】

ステップ２：６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン

【０３５４】

【化１５１】



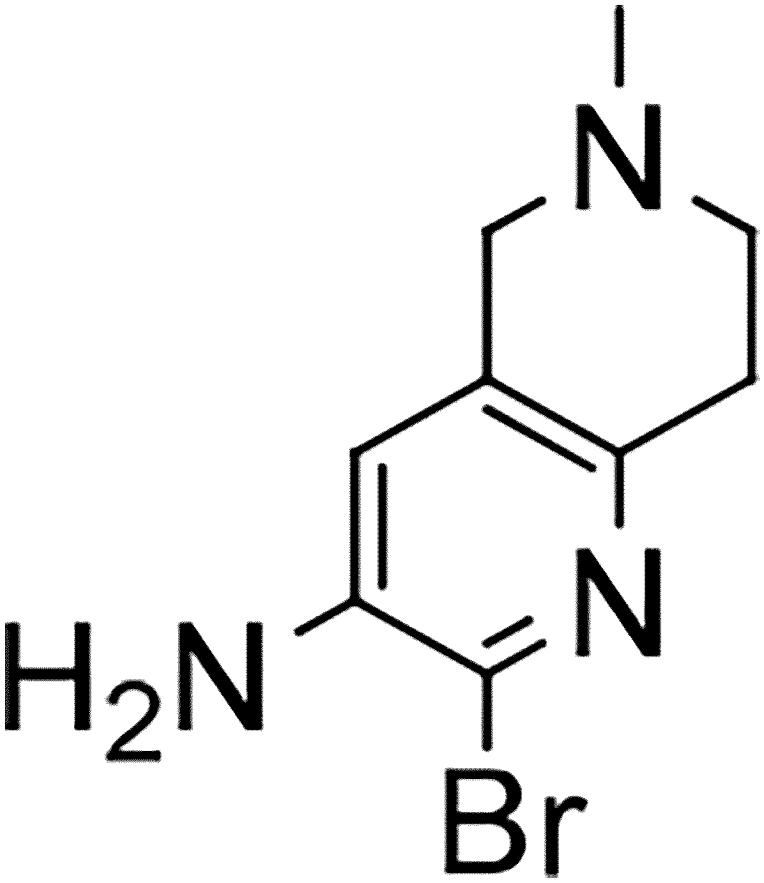
ＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の６－メチル－３－ニトロ－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン（１０５ｍｇ、０．５４ミリモル）の撹拌懸濁液を、１０％Ｐｄ／Ｃ（４０ｍｇ）の存在下で水素化に供し、２時間撹拌した。反応混合物をＭｅＯＨで希釈し、セライトベッドに通して濾過した。得られた濾液を真空下で濃縮して、所望の生成物が７６ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ２．３１（ｓ，３Ｈ）、２．６１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、２．６９（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）、３．３６（ｓ，２Ｈ）、５．０２（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．５７（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１６４．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０３５５】

ステップ３：２－ブロモ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン

【０３５６】

【化１５２】



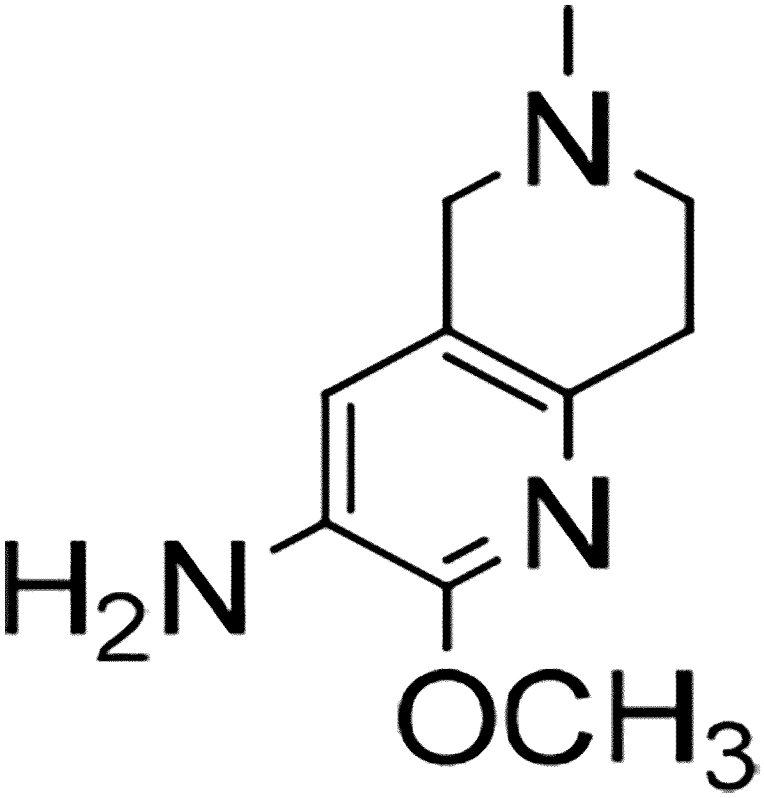
ＡｃＯＨ（１３．５ｍＬ）中の６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（７００ｍｇ、４．２９ミリモル）の撹拌懸濁液に、酢酸ナトリウム（７０４ｍｇ、８．５８ミリモル）を添加し、続いて臭素（６８２ｍｇ、４．２９ミリモル）を滴下した。結果として生じる混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、$NaHCO_3$水溶液で洗浄した。有機層を分離し、鹹水溶液で洗浄した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をジエチルエーテルでトリチュレートし、真空下で濾過し、所望の生成物が６９１ｍｇ生じた。^1H ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．３２（ｓ，３Ｈ）、２．６１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、２．７０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．３７（ｓ，２Ｈ）、５．２３（ｓ，２Ｈ）、６．７８（ｓ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２４３．１２（Ｍ＋２Ｈ）$^+$。

【０３５７】

ステップ４：２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン

【０３５８】

【化１５３】



マイクロ波バイアルにおいて、脱気ＭｅＯＨ（１２ｍＬ）中の２－ブロモ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－アミン（５００ｍｇ、２．０６ミリモル）及び１，１０－フェナントロリン（７４．４ｍｇ、０．４１３ミリモル）の撹拌懸濁液に、炭酸セシウム（１．３５ｇ、４．１３ミリモル）、続けてＣｕＩ（３９ｍｇ、０．２０６ミリモル）を添加した。反応混合物を、マイクロ波照射に供し、１００°Ｃで２時間加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を酢酸エチル（１００ｍＬ）において溶解し、鹹水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１４６ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ２．３２（ｓ，３Ｈ）、２．６１－２．６５（ｍ，４Ｈ）、３．３４（ｓ，２Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、４．６９（ｂｒｓ，２Ｈ）、６．５５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

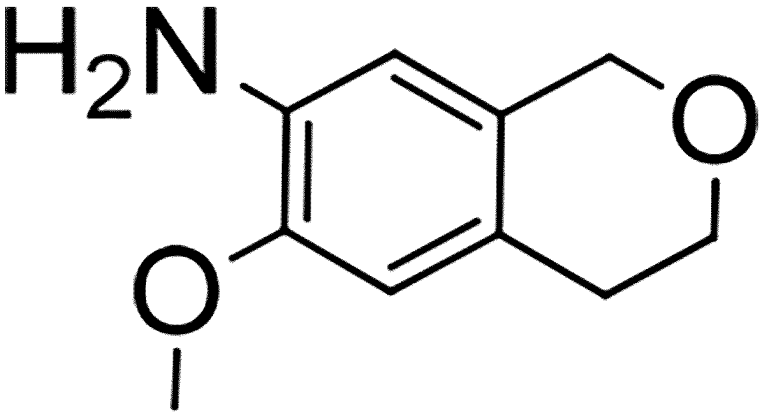
【０３５９】

中間体Ｂ２０

６－メトキシイソクロマン－７－アミン

【０３６０】

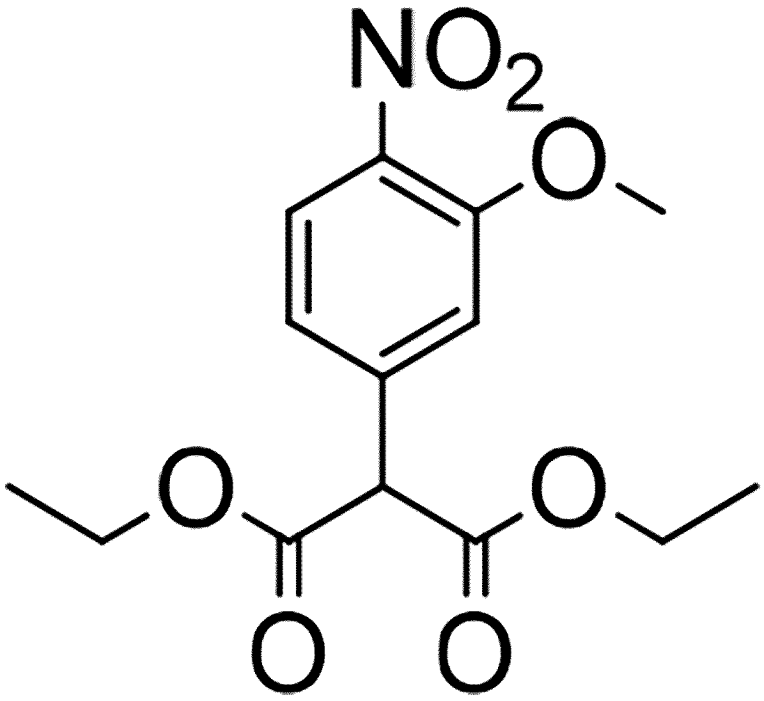
【化１５４】



ステップ１：ジエチル２－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）マロネート

【０３６１】

【化１５５】

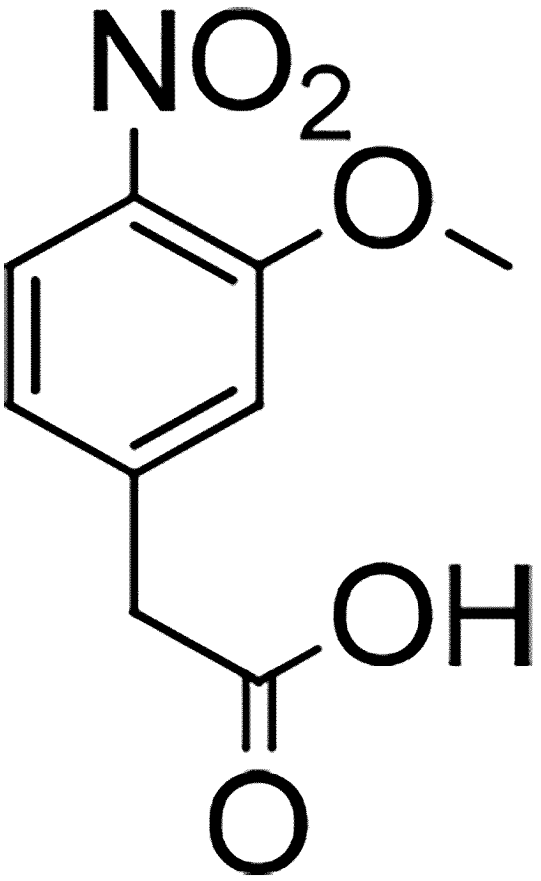


ＤＭＦ（５０ｍＬ）中のマロン酸ジエチル（７．０ｇｍ、４３．８ミリモル）の撹拌懸濁液に、ＮａＨ（３．５ｇｍ、７３．０ミリモル）を少しずつ添加し、０°Ｃで３０分間撹拌した。この反応混合物に、４－フルオロ－２－メトキシ－１－ニトロベンゼン（５．０ｇ、２９．２ミリモル）を添加し、１００°Ｃで２時間撹拌した。反応混合物をよく冷えた水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が４．１ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，６Ｈ）、３．９０（ｓ，３Ｈ）、４．２０－４．２９（ｍ，４Ｈ）、７．０５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．２３（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３１２．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３６２】

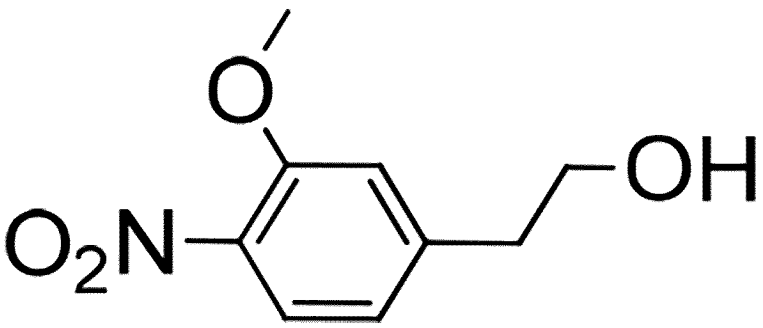
ステップ２：２－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）酢酸

【０３６３】
【化１５６】



ＡｃＯＨ（２０ｍＬ）及び濃ＨＣｌ（２０ｍＬ）中のジエチル２－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）マロネート（４．０ｇ、１２．８ミリモル）の撹拌溶液を、１００°Ｃで１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水で希釈した。水性層をＥｔＯＡＣで２回抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を真空下で濃縮して、所望の化合物が２．２ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ３．７１（ｓ，２Ｈ）、３．９０（ｓ，３Ｈ）、７．００－７．０２（ｍ，１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ）．７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、１２．５７（ｓ，１Ｈ）。

【０３６４】
ステップ３：２－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）エタノール
【０３６５】
【化１５７】



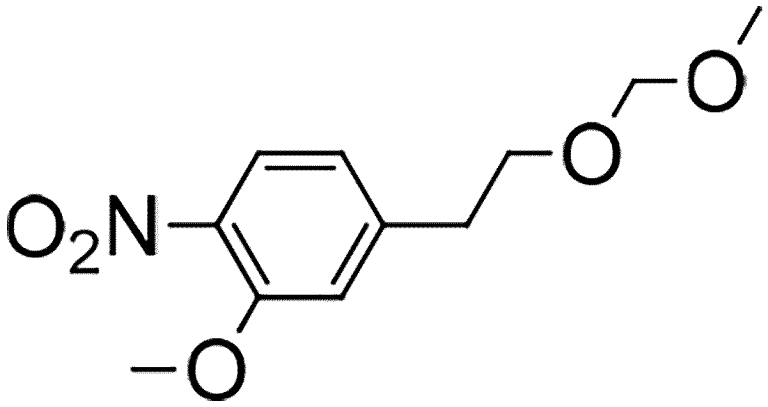
ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の２－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）酢酸（２．２ｇ、１０．４ミリモル）の撹拌溶液に、０°ＣでＬＡＨ（０．７９ｇ、２０．８ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて２回抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させた。有機層を真空下で濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物が７００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ２．９４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．８６－３．９８（ｍ，６Ｈ）、６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、６．９８（ｓ，１Ｈ）、７．８５，（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１９８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３６６】

ステップ４：２－メトキシ－４－（２－（メトキシメトキシ）エチル）－１－ニトロベンゼン

【０３６７】

【化１５８】



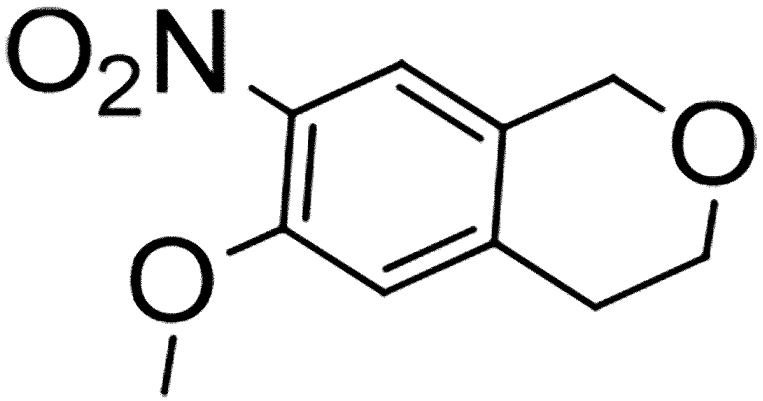
ＤＣＭ（６ｍＬ）中の２－（３－メトキシ－４－ニトロフェニル）エタノール（７００ｍｇ、３．０４ミリモル）の撹拌溶液に、０°ＣでＤＩＰＥＡ（１．５ｍＬ、９．１３ミリモル）及びＭＯＭ－Ｃｌ（１．１５ｍＬ、１５．２ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で３時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて２回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、所望の化合物が７０５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δδ２．９７（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ）、３．３１（ｓ，３Ｈ）、３．８１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）、３．９８（ｓ，３Ｈ）、４．６３（ｓ，２Ｈ）、６．９３，（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ）、６．９８（ｓ，１Ｈ）、７．８４，（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）２４２．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３６８】

ステップ５：６－メトキシ－７－ニトロイソクロマン

【０３６９】

【化１５９】



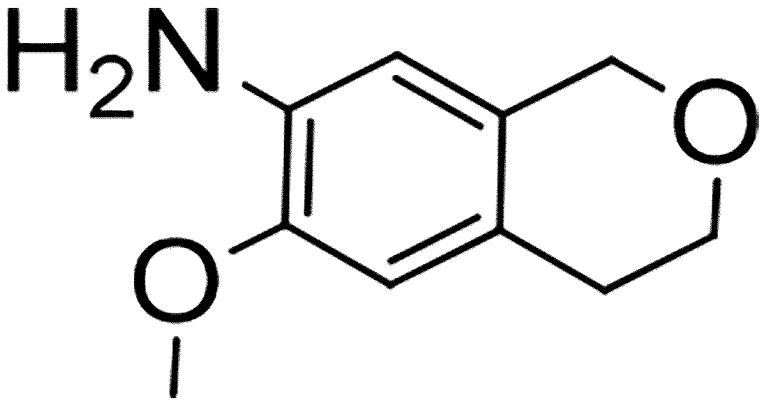
ＤＣＥ（１０ｍＬ）中の２－メトキシ－４－（２－（メトキシメトキシ）エチル）－１－ニトロベンゼン（７００ｍｇ、２．９０ミリモル）の撹拌混合物に、ＰＴＳＡ（２７５ｍｇ、１．４５ミリモル）を添加し、９０°Ｃで１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、ＤＣＭを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の化合物が３５０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ２．９２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．９６－４．０１（ｍ，５Ｈ）、４．７５（ｓ，２Ｈ）、６．８４（ｓ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）。

【０３７０】

ステップ６：６－メトキシイソクロマン－７－アミン

【０３７１】

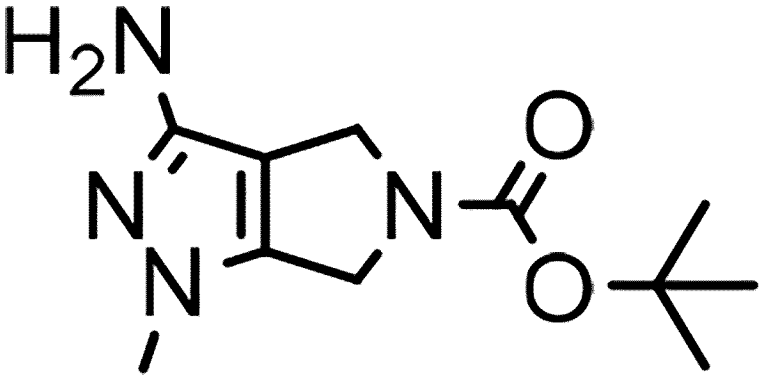
【化１６０】



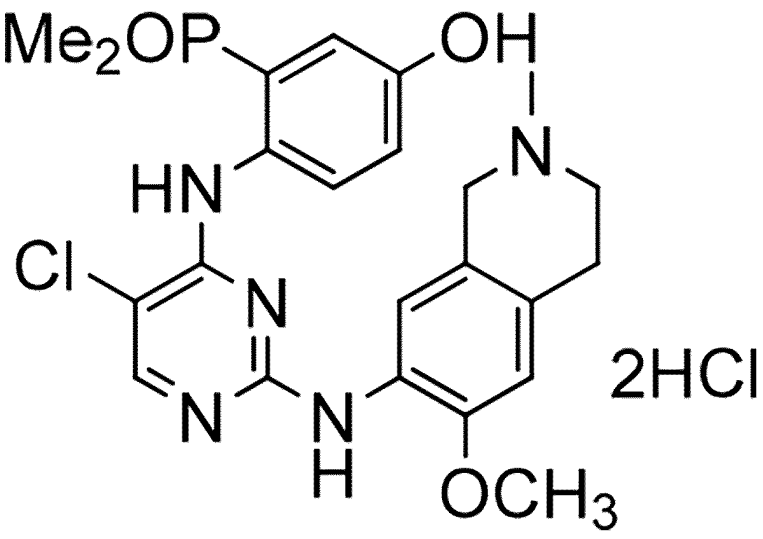
ＩＰＡ（７ｍＬ）及びＨ$_{2}$Ｏ（３ｍＬ）中の６－メトキシ－７－ニトロイソクロマン（ステップ５の中間体）（３６０ｍｇ、１．７２ミリモル）の撹拌溶液に、ＮＨ$_{4}$Ｃｌ（４６０ｍｇ、８．６ミリモル）及び鉄粉末（５０６ｍｇ、８．６ミリモル）を添加し、１００°Ｃで２時間撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、得られた濾液を水で希釈し、酢酸エチルを用いて２回抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製し、所望の化合物が１９２ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ２．７６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、３．７２（ｓ，２Ｈ）、３．８５（ｓ，３Ｈ）、３．９５（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、４．６６（ｓ，２Ｈ）、６．３５（ｓ，１Ｈ）、６．５４（ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）１８０．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３７２】

中間体Ｂ２１
ｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（１Ｈ）－カルボキシレート
【０３７３】
【化１６１】

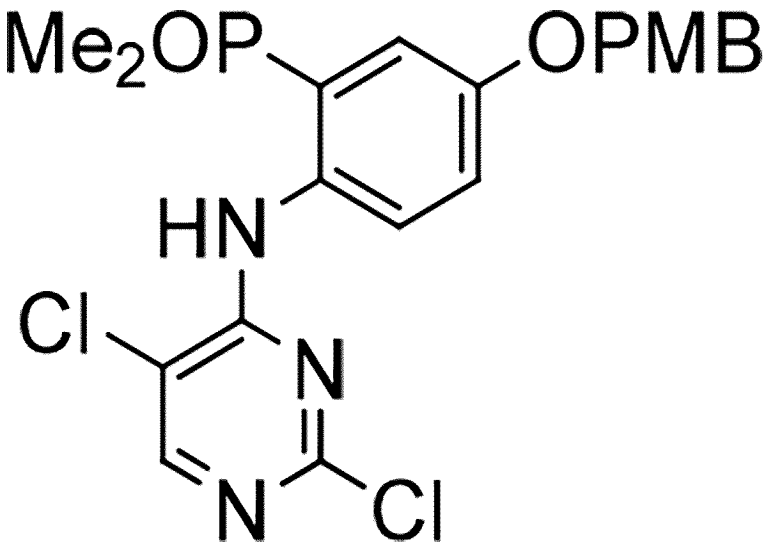


ＩＰＡ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－シアノ－４－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（５ｇ、２３ミリモル）の撹拌溶液に、メチルヒドラジン硫酸塩（６．８５ｇ、４７ミリモル）、トリエチルアミン（８．３ｍＬ、５９ミリモル）を添加し、１８時間加熱して還流させた。反応混合物を真空下で濃縮した。得られた残渣を含水炭酸カリウムで塩基性化し、酢酸エチルを用いて三度抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮し、所望の生成物が２．６ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４３（ｓ，９Ｈ）、３．４７（ｓ，３Ｈ）、４．１０－４．１４（ｍ，４Ｈ）、５．３１（ｂｒｓ，２Ｈ）。
【０３７４】
実施例
方法Ａ
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシドジヒドロクロリド（実施例１）
【０３７５】
【化１６２】



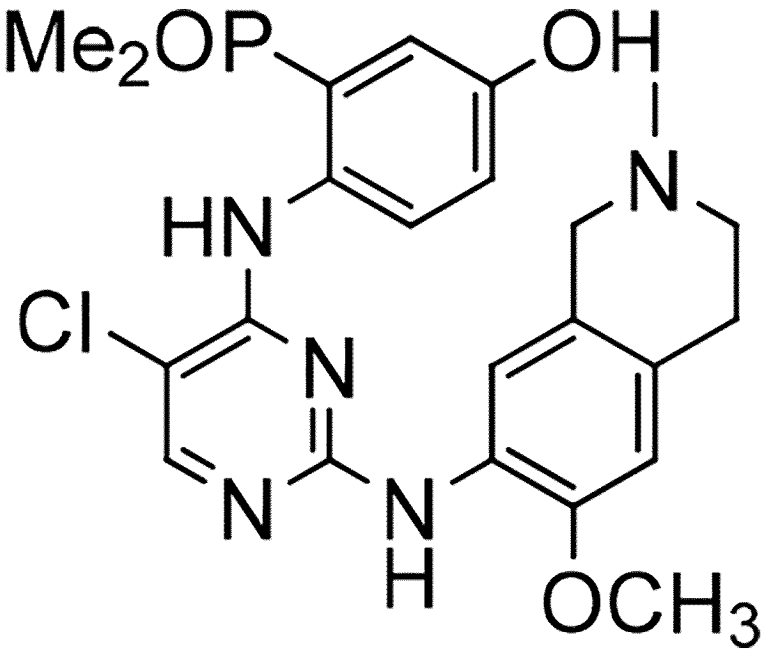
ステップ１：（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（（

４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド
【０３７６】
【化１６３】



イソプロピルアルコール（５０ｍＬ）中の２，４，５－トリクロロピリミジン（７ｇ、３８．３ミリモル）の撹拌溶液に、（２－アミノ－５－（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（中間体Ａ１）（５．８４ｇ、１９．１４ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（５ｇ、３８．３ミリモル）を室温で添加した。密封チューブにおいて反応混合物を一晩１００°Ｃで加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が５．８３ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、５．０７（ｓ，２Ｈ）６．９７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、７．２７－７．３０（ｍ，２Ｈ）、７．４２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ）、８．２６－８．２９（ｍ，１Ｈ）、８．３９（ｓ，１Ｈ）、１１．５０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４５２．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０３７７】
ステップ２：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド
【０３７８】

【化１６４】



ＩＰＡ（４０ｍＬ）中の（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（ステップ１の中間体）（５．２ｇ、１１．４４ミリモル）の撹拌懸濁液に、６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（２ｇ、１０．４ミリモル）及びｐ－トルエンスルホン酸一水和物（２ｇ、１０．４ミリモル）を添加した。密封チューブにおいて混合物を１２０°Ｃで一晩加熱した。反応混合物を水で希釈し、アンモニア水で塩基性化し、クロロホルム中の１０％メタノールを用いて三度抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た固体を、ＩＰＡ（３０ｍＬ）において還流温度で２時間撹拌することによって精製し、次に室温まで冷却し、濾過して、所望の生成物が２．２ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．３３（ｓ，３Ｈ）、２．５０－２．５４（ｍ，２Ｈ）、２．７４－２．７７（ｍ，２Ｈ）、３．１９（ｓ，２Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、６．７２（ｓ，１Ｈ）、６．９２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．０３－７．０７（ｍ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．７７（ｓ，１Ｈ）、７．８６－７．８８（ｍ，１Ｈ）、８．０８（ｓ，１Ｈ）、９．７２（ｓ，１Ｈ）、１０．１０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４８８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３７９】

ステップ３：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシドジヒドロクロリド

ジエチルエーテル（２ｍＬ）中の（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（２００ｍｇ、０．４０９ミリモル）の撹拌懸濁液に、ジオキサン（０．５ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物をペンタンでトリチュレートし、デカントし、真空下で乾燥させて、所望の生成物が１７５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．９３（ｓ，３Ｈ）、３．１５－３．４０（ｍ，２Ｈ）、３．６０－３．７０（ｍ，２Ｈ）、３．８３（ｓ，３Ｈ）、３．９０－４．０５（ｍ，２Ｈ）、４．０５（ｂｒｓ，１Ｈ）、６．９６（ｓ

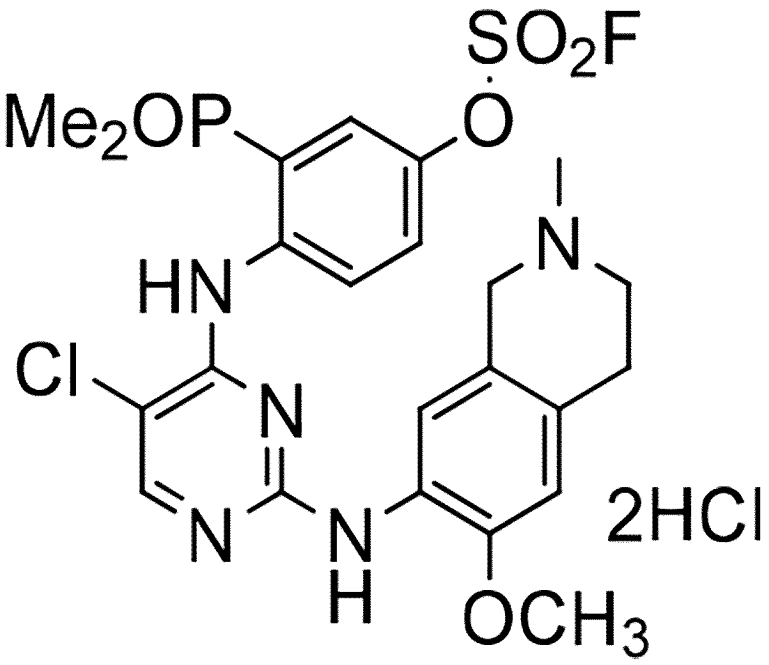
，１Ｈ）、７．１０－７．１５（ｍ，２Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．８５（ｂｒｓ，１Ｈ）、１０．０６（ｂｒｓ，１Ｈ）、１０．６９（ｂｒｓ，１Ｈ）、１０．８６（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４８８．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３８０】

４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド（実施例２）

【０３８１】

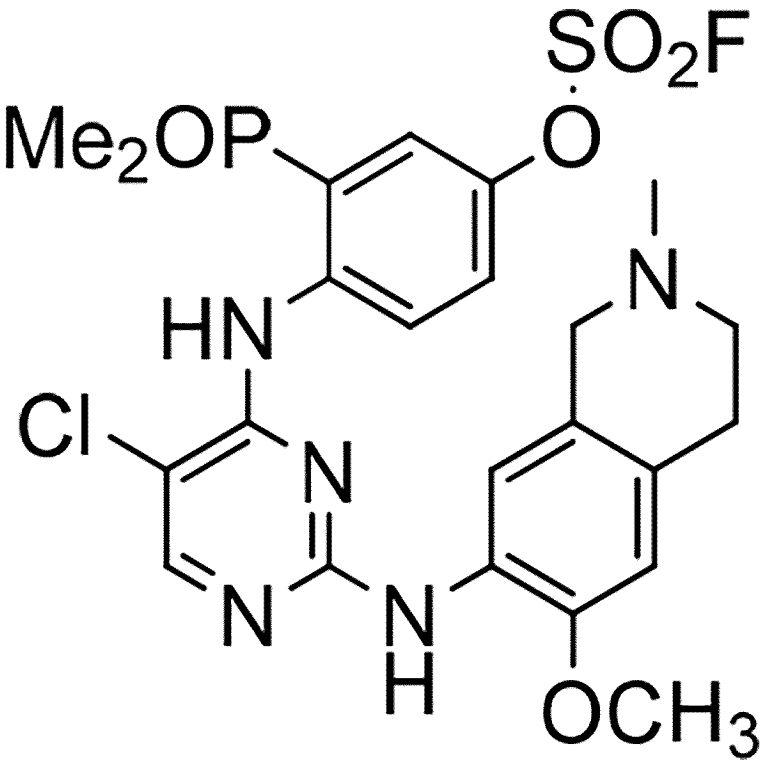
【化１６５】



ステップ１：４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート

【０３８２】

【化１６６】



０°ＣでＴＨＦ（２５ｍＬ）中の（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（実施例１のステップ２の中間体）（２ｇ、４．０９ミリモル）及び［４－（アセチルアミノ）フェニル］イミドスルフリルジフルオリド（１．５４ｇ、４．９１ミリモル）の撹拌懸濁液に、ＤＢＵ（１．２４ｇ、８．１８ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、クロロホルムを用いて抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１．４０ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．３４（ｓ，３Ｈ）、２．６２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）、２．８２（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ）、３．３８（ｓ，２Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｓ，１Ｈ）、７．５４（ｄｄ，Ｊ＝２．４，９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．９０（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１３．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、８．６４（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．３９（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５７０．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３８３】

ステップ２：４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド

ジエチルエーテル（１５ｍＬ）中の４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（１．４ｇ、０．４０９ミリモル）の撹拌懸濁液に、ジオキサン（５ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌した。溶媒をデカントし、真空下で乾燥させて、所望の生成物の二塩酸塩が１．３７ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８８（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，６Ｈ）、２．８７（ｓ，３Ｈ）、２．９９－３．０４（ｍ

，１Ｈ）、３．２７－３．３５（ｍ，２Ｈ）、３．５５－３．６５（ｍ，１Ｈ）、３．８１（ｓ，３Ｈ）、４．０９－４．１５（ｍ，１Ｈ）、４．２４－４．２７（ｍ，１Ｈ）、４．７９（ｂｒｓ，１Ｈ）、７．０２（ｓ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｄｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．９９（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１３．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．３６（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｂｒｓ，１Ｈ）、９．３２（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．３０（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．９５（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５７０．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

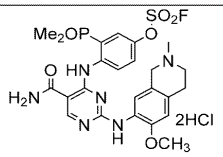
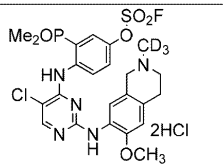
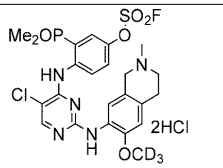
【０３８４】

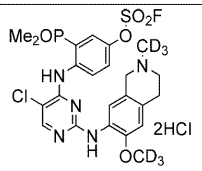
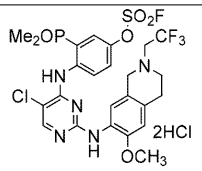
上述の方法から調製した実施例の合成及び分析データの詳細が以下の表４において示されている。

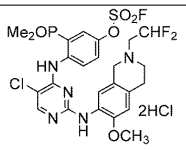
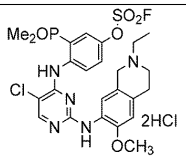
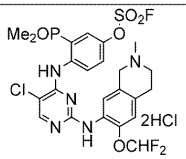
【０３８５】

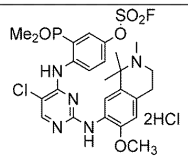
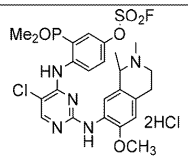
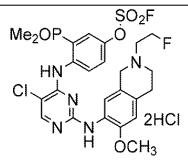
【表４】

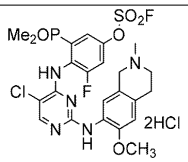
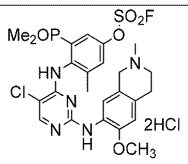
表４：実施例（３～２８）の構造、化学名、方法、使用される中間体、及び分析データ

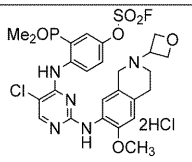
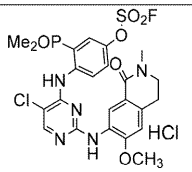
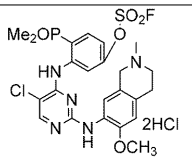
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **3**		方法 A A1/B1	4-((5-カルバモイル-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.88 (s, 3H), 2.90 3.00 (m, 1H), 3.10- 3.31 (m, 2H), 3.57 - 3.71 (m, 1H), 3.79 (s, 3H), 3.90 - 4.20 (m, 2H), 6.95 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.73 (s, 1H), 8.15 -7.85 (m, 3H), 8.30 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.10 (brs, 1H), 10.88 (brs, 1H)[, 11.64, (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*) 578.9 $(M)^+$
実施例 **4**		方法 A A1/B2	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-(メチル-d_3)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピラミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.88 (d, J = 14 Hz, 6H), 2.97 - 3.05 (m, 1H), 3.10 -3.40 (m, 2H) 3.60 -3.70 (m,1H), 3.81 (s, 3H), 4.10 -4.20 (m, 1H), 4.20 -4.32 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.48 (s, 1H), 7.79 (d, J =4.4Hz, 1H), 7.94 (d, J =13.6 Hz, 1H), 8.29 (d, J =6 Hz,1H), 8.66| (brs, 1H), 8.93 (brs, 1H|), 10.92 (brs, 1H), 11.75 (brs,1H); ESI-MS (*m/z*) 573.1 $(M+H)^+$
実施例 **5**		方法 A A1/B3	4-((5-クロロ-2-((6-(メトキシ-d_3)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル) アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86

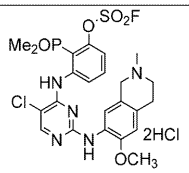
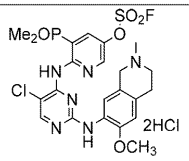
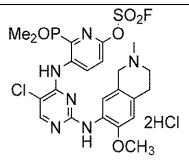
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
			(d, J= 13.6 Hz, 6H), 2.88 (s, 3H), 3.00- 3.20 (m, 1H), 3.20- 3.40 (m, 2H), 3.60 - 3.80 (m, 1H), 4.05- 4.21 (m, 1H), 4.21 - 4.31 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7 (dd, J = 2.8 Hz, 12.0 Hz, 1H), 7.93 (dd, J= 2.8 Hz, 12 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.68 (brs, 1H), 8.83 (brs, 1H), 10.98 (brs, 1H), 11.71 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*) 573.2 $(M+H)^+$
実施例 **6**		方法 A A1/B4	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-d_3)-2-(メチル-d_3)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6)) δ 1.86 (d, *J* = 14 Hz, 6H), 3.00 - 3.10 (m, 1H), 3.23-3.30 (m, 2H), 3.60-3.62 (m, 1H), 4.10-4.30 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.78 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.93 (d, *J*= 14 Hz, 1H), 8.28 (s, 1H) ,8.66 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 10.98 (brs, 2H), 11.73 (brs,1H); ESI-MS (m/z) 576.3 $(M+H)^+$
実施例 **7**		方法 A A1/B6	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-(2,2,2-トリフルオロエチル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86 (d, *J* = 14 Hz, 6H), 2.90 - 3.20 (m, 4H), 3.60 - 3.70 (m, 2H), 3.78 (s, 3H), 3.80 - 3.90 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 7.34 (s, 1H), 7.63 (d, *J* = 9.6Hz, 1H), 7.96 (dd, *J*1 = 2.8 Hz, *J*2 = 13.6 Hz, 1H), 8.33 (s, 1H), 8.55 (brs, 1H), 9.25 (brs, 1H), 11.92 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*): 638.1 $(M+H)^+$

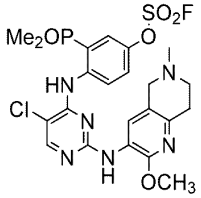
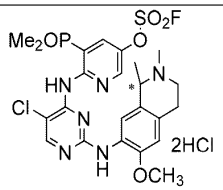
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **8**		方法 A A1/B5	4-((5-クロロ-2-((2-(2,2-ジフルオロエチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86 (d, J = 14 Hz, 6H), 3.00-3.45 (m, 4H), 3.82-3.85 (m, 2H), 3.85 (s, 3H), 4.25-4. 35 (m, 2H), 6.50-6.90 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.75 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 14.4 Hz, 1H), 8.25 (d, J = 2.8 Hz, 1H), 8.70 (brs, 2H), 11.64 (brs, 1H); ESI-MS (m/z): 620.3 $(M+H)^+$
実施例 **9**		方法 A A1/B7	4-((5-クロロ-2-((2-エチル-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.34 (t, J = 6.8 Hz, 3H), 1.86 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.99-3.02 (m, 1H), 3.21-3.26 (m, 4H), 3.69-3.70 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.10-4.35 (m, 2H), 7.00 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.6 Hz, 1H), 7.93 (d, J = 11.2 Hz, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.86 (brs, 1H), 10.84 (s, 1H), 11.73 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 584.4 $(M+H)^+$
実施例 **10**		方法 A A1/B14	4-((5-クロロ-2-((6-(ジフルオロメトキシ)-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.87 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.02 - 3.06 (m, 1H), 3.21-3.30 (m, 2H), 3.46-

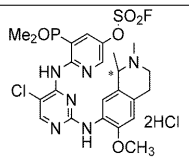
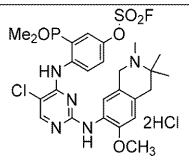
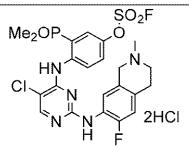
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
			3.49 (m, 1H), 3.67-3.70 (m, 2H), 7.06 (t, *J* = 74 Hz, 1H), 7.19 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.70 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 7.91 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.67 (s, 1H), 8.98 (brs, 1H), 10.85 (brs,1H), 11.57 (brs, 1H) ; ESI-MS (m/z): 606.1 $(M+H)^+$
実施例 **11**		方法 A A1/B16	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,1, 2-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.48 (s, 3H), 1.68 (s, 3H), 1.89 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 2.77 (s, 3H), 2.96-3.00 (m,1H), 3.39 - 3.60 (m, 3H), 3.78 (s, 3H), 6.95 (s, 1H), 7.57 (s, 1H), 7.66 (d, *J* =8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.58 (brs,1H), 9.37 (brs,1H), 11.48 (brs,1H), 11.90 (brs,1H); ESI-MS (m/z): 598.03 $(M+H)^+$
実施例 **12**		方法 A A1/B15	± 4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1, 2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.55 (d, *J* = 6.8 Hz, 3H), 1.80 – 1.95 (m, 6H), 2.85 (s, 3H), 2.95 – 3.35 (m, 2H), 3.35 – 3.50 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 4.30 – 4.40 (m, 1H), 6.99 (s, 1H), 7.53 (s, 1H), 7.60 – 7.70 (m, 1H), 7.93 (d, *J* = 13.6 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.85 (br s, 1H), 10.87 (br s, 1H), 11.68 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 584 $(M+H)^+$
実施例 **13**		方法 A A1/B8	4-((5-クロロ-2-((2-(2-フルオロエチル)-6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニ

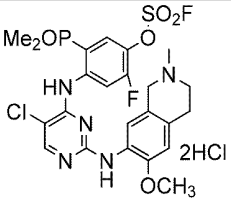
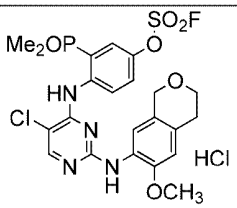
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
			ルスルホフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.85 (d, J = 14 Hz, 6H), 3.00 - 3.04 (m, 1H), 3.29 - 3.39 (m, 2H), 3.57-3.81 (m, 3H), 3.81 (s, 3H), 4.23-4.29 (m, 1H), 4.37 - 4.40 (m, 1H), 4.92-4.94 (m, 1H), 5.04-5.06 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.51 (s, 1H), 7.78 (d, J = 9.2Hz, 1H),7.94 (d, J = 13.6Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.67 (brs, 2H), 8.99 (brs, 1H), 11.40 (brs, 1H), 11.80 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 602.2 $(M+H)^+$
実施例 **14**		方法 A A3/B1	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-5-フルオロフェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.73 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.91 (s, 3H), 3.00 - 3.20 (m, 2H), 3.30 -3.40 (m, 1H), 3.60 -3.70 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 3.86 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.25 (s, 1H), 7.98 (d, J = 12 Hz, 1H), 8.23- 8.29 (m, 2H), 8.29 (s, 1H), 9.71 (brs, 1H), 10.79 (brs, 1H); ESI-MS (m/z): 588.2 $(M+H)^+$
実施例 **15**		方法 A A4/B1	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)-5-メチルフェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.50 – 1.82 (m, 6H), 2.20 (s, 3H), 2.90 (s, 3H), 3.10 – 3.30 (m, 2H), 3.30 – 3.40 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.85 (s, 2H), 6.85 (s, 1H), 7.08 (s, 1H), 7.90 – 8.10 (m, 2H), 8.38 (s, 1H), 8.72 (br s, 1H), 9.81 (br s, 1H), 10.83 (br s, 1H); ESI-MS (m/z): 584.1 $(M+H)^+$

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **16**		方法 A A1/B10	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-(オキセタン-3-イル)-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.87 (d, J = 13.6 Hz, 6H,) 3.00 -3.10 (m , 1H), 3.15 -3.50 (m , 3H), 3.50 -3.75 (m, 2H), 3.81 (s, 3H), 3.90 -4.20 (m, 2H), 4.50 -4.55 (m, 1H), 4.60 -4.80 (m, 2H), 4.80 - 4.95 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.52 (s, 1H), 7.76 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.94 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.60 -8.90 (m, 2H), 11.66 (s,1H), 12.05 (brs,1H); ESI-MS (m/z): 612.2 $(M+H)^+$
実施例 **17**		方法 A A1/B1a	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1-オキソ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル)フェニルスルフロフルオリデートヒドロクロリド; ^{1}HNMR (400MHz, DMSO-d_6) δ 1.85 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.98 - 3.02 (m, 2H), 3.03 (s, 3H), 3.54 -3.57 (m, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.08 (s, 1H), 7.50 (d, J =8.0 Hz, 1H), 7.93 -7.97 (m, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.43 (bs, 2H), 9.79 (s, 1H), 12.12 (s,1H); ESI-MS(m/z) 584.1$(M+H)^+$
実施例 **18**		方法 A A5/B1	3-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ) ピリミジン-4-イル)アミノ)-4-(ジメチルホスホリル) フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ1.86 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.87 (s, 3H), 2.95 – 3.05 (m, 1H), 3.20 – 3.30 (m, 2H), 3.60 – 3.70 (m 1H), 3.81 (s, 3H), 4.15 (br s, 2H), 6.98 (s, 1H),

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
			7.40 – 7.60 (m, 2H), 7.80 – 7.90 (m, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H), 11.20 (br s, 1H), 12.06 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 570.4 $(M+H)^+$
実施例 **19**		方法 A A6/B1	3-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ) ピリミジン-4-イル)アミノ)-2-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.91 (d, J = 14 Hz, 6H), 2.98 (s, 3H), 3.11-3.19 (m, 1H), 3.21 -3.35 (m, 2H), 3.61 -3.65 (m, 1H), 3.76 (s, 3H), 4.12-4.32 (m, 2H), 6.55 (s, 1H), 7.35-7.37 (m, 1H), 7.47 (s, 1H), 7.74 -7.78 (m, 1H), 8.29 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.85 (brs, 1H), 11.09 (brs, 1H), 12.26 (brs, 1H);
実施例 **20**		方法 A A7/B1	6-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イルスルホフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.88 (d, J = 14 Hz, 6H), 2.88 - 2.98 (m, 4H), 3.17-3.61 (m, 3H), 3.85 (s, 3H), 4.16 - 4.33 (m, 2H), 6.92 (s, 1H), 8.01 (s, 1H), 8.12 (brs,1H), 8.37 (s, 1H), 8.47 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 8.94 (s, 1H), 10.49 (brs, 2H), 11.47 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 571.1 $(M+H)^+$
実施例 **21**		方法 A A8/B1	5-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-6-(ジメチルホスホリル)ピリジン-2-イルスルホフルオリデートジヒドロクロリド: ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6)) δ 1.82 (d, J = 14 Hz, 6H), 2.88 (s, 3H), 3.04-3.15 (m, 1H), 3.26-3.33 (m, 3H), 3.64 (s, 2H),

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
			3.81 (s, 3H), 7.01(s, 1H), 7.47(s, 1H), 7.76 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 8.30 (s, 1H), 8.93 (brs, 1H), 9.26 (brs, 1H), 11.07 (brs, 1H), 11.57 (brs, 1H),; ESI-MS (*m/z*) 571.2 $(M+H)^+$
実施例 **22**		方法 A A1/B19	4-((5-クロロ-2-((2-メトキシ-6-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 2.36 (s, 3H), 2.67 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.37 (s, 2H), 3.86 (s, 3H), 7.57(d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.74(s, 1H), 7.88-7.92(m, 1H), 8.22(s, 1H), 8.41(s, 1H), 8.63(brs, 1H), 11.43 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 571.1 $(M+H)^+$
実施例 **23**	 異性体 1	方法 A A7/B15-a	6-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ) ピリミジン-4-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イルスルホフルオリデートジヒドロクロリド (異性体 1);^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33-1.44 (m, 3H), 1.86 - 1.92 (m, 6H), 2.73-2.85 (m, 3H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.14-3.21 (m, 1H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.84 (s, 3H), 4.34-4.45 (m, 1H), 6.91 (d, *J* = 6.8 Hz, 1H), 7.85-7.93 (m, 1H), 8.33 (brs, 2H), 8.47 (d, *J* = 13.2 Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H), 10.78 (brs, 1H), 10.99 (brs, 1H), 11.40 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*) 585.1 $(M+H)^+$

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **24**	 異性体 2	方法 A A7/B15-b	6-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)ピリジン-3-イルスルホフルオリデートジヒドロクロリド (異性体 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.33 -1.44 (m, 2H), 1.86-1.92 (m, 6H), 2.74-2.85 (m, 3H), 2.95-3.00 (m, 1H), 3.09-3.14 (m, 1H),3.19-3.41 (m, 2H), 3.83 (s, 3H), 4.36-4.46 (m,1H), 6.90 (d, J = 6.4Hz, 1H), 7.85-7.94 (m, 1H), 8.38 (brs, 2H), 8.47 (d, J = 12.8 Hz, 1H), 8.86 (brs, 1H),10.81 (brs, 1H), 11.03 (brs, 1H), 11.39 (brs, 1H). ESI-MS (m/z) 585.1 $(M+H)^+$
実施例 **25**		方法 A A1/B18	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2,3,3-トリメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.23 (s, 3H), 1.48 (s, 3H), 1.86 (d, J = 13.7 Hz, 6H), 2.98 (s, 3H), 2.91-3.00 (m, 1H), 3.22-3.31 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 4.10-4.35 (m, 2H), 6.94 (s, 1H), 7.50 (s, 1H), 7.75-7.78 (m, 1H), 7.92-7.96 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.67 (brs, 1H), 8.93 (brs, 1H), 11.36 (brs, 1H), 11.78 (brs, 1H);
実施例 **26**		方法 A A1/B9	4-((5-クロロ-2-((6-フルオロ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ) ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86(d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.90 (s, 3H), 3.01-3.12 (m, 1H), 3.11-3.40 (m, 2H), 3.52-3.65 (m, 1H), 4.15-4.42 (m, 2H), 7.28 (d, J = 11.2 Hz, 1H),

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
			7.42 (d, *J* = 7.6 Hz, 1H), 7.65-7.68 (m, 1H), 7.87-7.91 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.70 (s, 1H), 9.26 (brs, 1H), 10.55 (s, 1H), 11.55 (brs, 1H) ESI-MS (m/z) = 558 $(M+H)^+$
実施例 **27**		方法 A A14/B1	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル)アミノ)-5-(ジメチルホスホリル)-2-フルオロフェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.88 (d, J=14 Hz, 6H), 2.89(s, 3H), 2.98-2.99 (m, 1H), 3.17-3.35 (m, 3H), 3.79 (s, 3H), 4.11-4.17 (m, 1H), 4.34-4.38 (m, 1H), 7.01 (s, 1H), 7.40 (s, 1H), 8.10 -8.16 (m, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.82-8.85 (m, 2H), 10.49 (brs, 1H), 11.89 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*) 588 $(M+H)^+$
実施例 **28**		方法 A A1/B20	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシイソクロマン-7-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデートヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 2.78 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 3.79 (s, 3H), 3.87 (t, *J* = 5.6 Hz, 2H), 4.52-4.61 (m, 3H), 6.90 (s, 1H), 7.29 (s, 1H), 7.61 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.93-7.97 (m, 1H), 8.28 (s, 1H), 8.56 (s, 1H), 8.98 (brs, 1H), 11.77 (brs , 1H); ESI-MS (*m/z*) 557.2 $(M+H)^+$

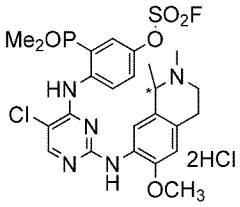
方法Ａ１：

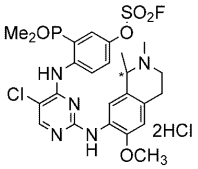
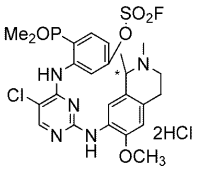
以下に記載される実施例は、移動相としてメタノール中の０．１％ＮＨ$_3$を用いたＣｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＨ（４．６×１５０）ｍｍ、５μカラム（検出波長２１０～４００ｎｍ）を使用したＳＦＣ精製によって対応するラセミ体化合物から調製されて、それぞれ異性体１及び異性体２が生じる。上述の方法から調製した実施例の合成及び分析データの詳細が以下の表５において示されている。

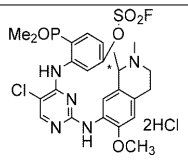
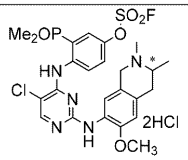
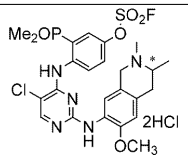
【０３８６】

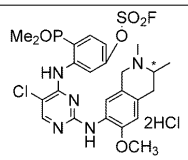
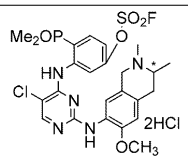
【表５】

表５：実施例（２９～３６）の構造、化学名、方法、使用される中間体、及び分析データ

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **29**	 異性体 1	方法 A/A1 A1/B15	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1, 2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド (異性体 1); ^{1}H NMR (DMSO-d_6)) δ 1.39-1.55 (m, 3H), 1.85 (d, J = 14 Hz, 6H), 2.73-2.86 (m, 3H), 2.90-2.99 (m,1H), 2.99-3.033 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 3.29 – 3.59 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.35-4.46 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.49 (d, J=6 Hz, 1H), 7.64 (d, J =9.6 Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.93 (brs, 1H), 10.99 (brs, 1H), 11.71 (brs, 1H) ;ESI-MS (m/z) 584.1 $(M+H)^+$

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **30**	 異性体 2	方法 A/A1 A1/B15	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニル スルホフルオリデート ジヒドロクロリド (異性体 2); ^{1}H NMR (DMSO-d_6)) δ 1.39-1.55 (m, 3H), 1.85 (d, J = 14 Hz, 6H), 2.73-2.86 (m, 3H), 2.90-2.99 (m,1H), 2.99-3.033 (m, 1H), 3.17-3.20 (m, 1H), 3.29 – 3.59 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 4.35-4.46 (m, 1H), 6.98 (m, 1H), 7.49 (d, J=6 Hz, 1H), 7.64 (d, J =9.6 Hz, 1H), 7.91-7.95 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.62 (brs, 1H), 8.93 (brs, 1H), 10.99 (brs, 1H), 11.71 (brs, 1H) ;ESI-MS (m/z) 584.1 $(M+H)^+$
実施例 **31**	 異性体 1	方法 A/A1 A5/B15	3-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ)ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド (異性体 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41-1.57 (m, 3H), 1.85 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.76-2.87 (m, 3H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 1H), 3.31 - 3.57 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.39 - 4.55 (m, 1H), 6.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.64 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H), 11.84 (brs , 1H); ESI-MS (m/z) 584.2 $(M+H)^+$.

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **32**	 異性体 2	方法 A/A1 A5/B15	3-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1, 2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド (異性体 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.41-1.57 (m, 3H), 1.85 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.76-2.87 (m, 3H), 3.03-3.10 (m, 1H), 3.13-3.17 (m, 1H), 3.31 - 3.57 (m, 2H), 3.79 (s, 3H), 4.39 - 4.55 (m, 1H), 6.94 (d, J = 4.8 Hz, 1H), 7.37 (d, J = 7.2 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.81-7.86 (m, 1H), 8.24 (s, 1H), 8.64 (brs, 1H), 8.82 (brs, 1H), 11.84 (brs , 1H); ESI-MS (m/z) 584.2 $(M+H)^+$.
実施例 **33**	 異性体 1	方法 A/A1 A1/B17	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2, 3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド (異性体 1); ^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6) δ 1.27 - 1.43 (m, 3H), 1.85 (d, J = 14 Hz, 6H), 2.71 - 2.85 (m, 3H), 3.03-3.33 (m, 2H), 3.56 – 3.59 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.09 – 4.21 (m, 1H), 4.30 - 4.34 (m, 1H), 6.98 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71-7.81 (m,1H), 7.93-7.96 (m,1H), 8.29 (s, 1H), 8.66 (brs, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.17 (brs, 1H), 11.76 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 584.2 $(M+H)^+$
実施例 **34**	 異性体 2	方法 A/A1 A1/B17	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ)ピリミジン-4-イル) アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド (異性体 2); ^{1}H NMR (400 MHz DMSO-d_6) δ 1.27 - 1.43 (m, 3H), 1.85 (d, J = 14 Hz, 6H), 2.71 - 2.85 (m, 3H), 3.03-3.33 (m, 2H),

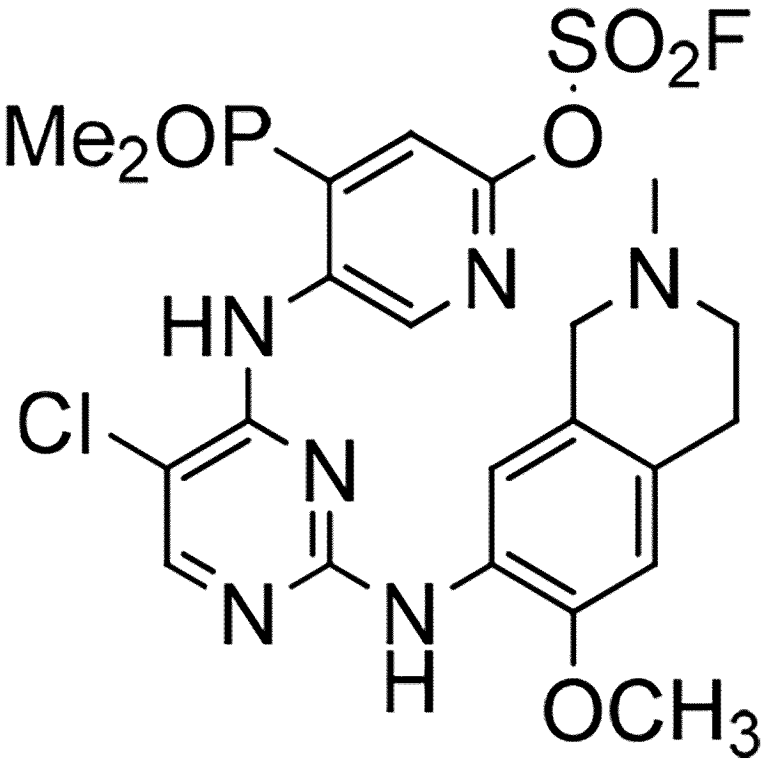
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
			3.56 – 3.59 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 4.09 – 4.21 (m, 1H), 4.30 - 4.34 (m, 1H), 6.98 (d, *J* = 8.8 Hz, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.71-7.81 (m,1H), 7.93-7.96 (m,1H), 8.29 (s, 1H), 8.66 (brs, 1H), 8.93 (s, 1H), 11.17 (brs, 1H), 11.76 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 584.2 $(M+H)^+$
実施例 **35**	 異性体 1	方法 A/A1 A5/B17	3-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド (異性体 1); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 - 1.42 (m, 3H), 1.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 2.67 – 2.85 (m, 3H), 2.99-3.25 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.07-4.19 (m, 1H), 4.37 – 4.40 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.73 (brs, 1H), 8.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 10.92 (brs, 1H), 11.18 (brs, 1H), 11.90 (s , 1H); ESI-MS (*m/z*) 584.1 $(M+H)^+$
実施例 **36**	 異性体 2	方法 A/A1 A5/B17	3-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2,3-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-4-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド (異性体 2); ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.31 - 1.42 (m, 3H), 1.85 (d, *J* = 13.6 Hz, 6H), 2.67 – 2.85 (m, 3H), 2.99-3.25 (m, 2H), 3.56-3.59 (m, 1H), 3.81 (s, 3H), 4.07-4.19 (m, 1H), 4.37 – 4.40 (m, 1H), 6.94 (d, *J* = 5.2 Hz, 1H), 7.40 (d, *J* = 8.4 Hz, 1H), 7.58 (s, 1H), 7.83-7.88 (m, 1H), 8.27 (s, 1H), 8.73 (brs, 1H), 8.83 (d, *J* = 9.2 Hz, 1H), 10.92 (brs, 1H), 11.18 (brs, 1H), 11.90 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 584.1 $(M+H)^+$

方法Ｂ：

５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）ピリジン－２－イルスルホフルオリデート（実施例３７）

【０３８７】

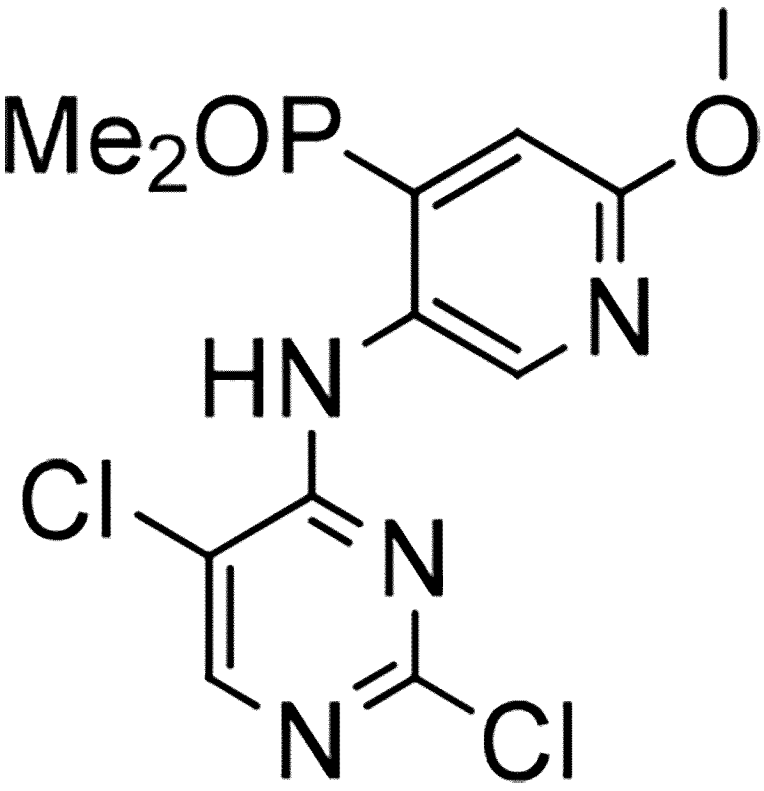
【化１６７】



ステップ１：（５－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メトキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０３８８】

【化１６８】



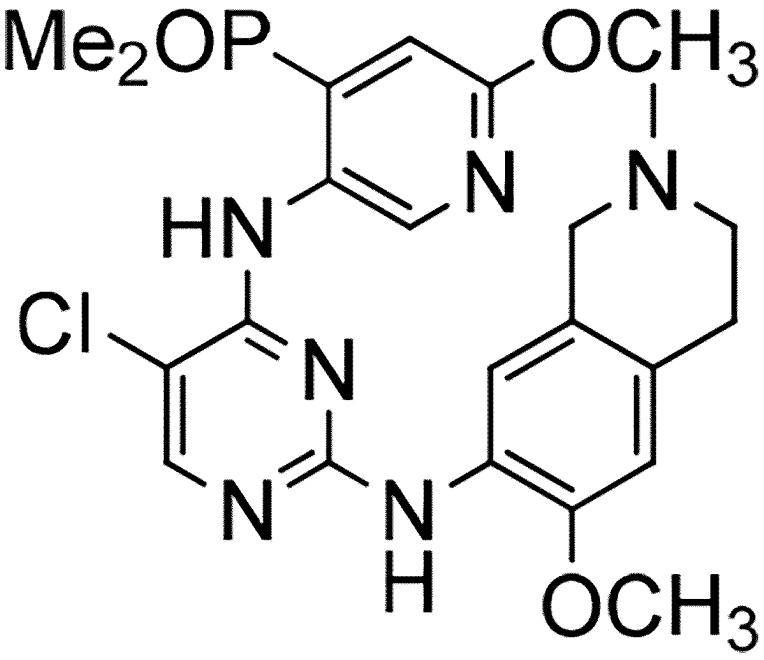
実施例１のステップ１において記載される手順に従って、ＩＰＡ（５ｍＬ）中のＤＩＰＥＡ（０．５ｍＬ、２．９ミリモル）、２，４，５－トリクロロピリミジン（５３１ｍｇ、２．９ミリモル）と（５－アミノ－２－メトキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド（２９０ｍｇ、１．４５ミリモル）との反応によって、表題の中間体を調製して、所望の生成物が２６８ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８２（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，６Ｈ）、３．９１（ｓ，３Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、９．０３（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、１０．９７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３４７．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３８９】

ステップ２：（５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メトキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０３９０】

【化１６９】

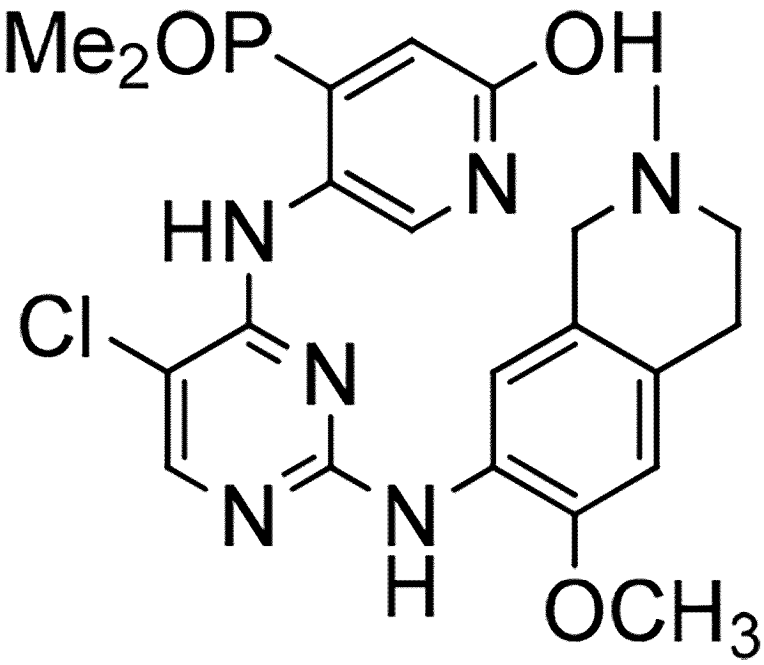


実施例１のステップ２において記載される手順に従って、ＩＰＡ（１０ｍＬ）中のＰＴＳＡ（１７１ｍｇ、０．８９８ミリモル）、６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（１４３ｍｇ、０．７４９ミリモル）と５－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メトキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド（２６０ｍｇ、０．７４９ミリモル）との反応によって、表題の中間体を調製して、所望の生成物が１７１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７５（ｄ、Ｊ＝１４、Ｈｚ　６Ｈ）、２．３３（ｓ，３Ｈ）、２．５０－２．５６（ｍ，２Ｈ）、２．７５－２．７７（ｍ，２Ｈ）、３．３０－３．３４（ｍ，２Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、３．９３（ｓ，３Ｈ）、６．７３（ｓ，１Ｈ）、７．１４（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｓ，１Ｈ）、９．０１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ）、１０．２１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ＋ＭＳ（ｍ／ｚ）５０３．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９１】

ステップ３：（５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド

【０３９２】
【化１７０】



ＣＨ$_3$ＣＮ（１２ｍＬ）中の（５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－メトキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド（１６０ｍｇ、０．３１８ミリモル）の撹拌溶液に、ＮａＩ（２３９ｍｇ、１．５９３ミリモル）、クロロトリメチルシラン（０．２４１ｍＬ、１．５９３ミリモル）、続けて水（０．０６０ｍＬ）を添加し、８０°Ｃまで３時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、真空下で濃縮した。得られた粗残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が９１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．６３（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，６Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）、２．５１－２．６２（ｍ，２Ｈ）、２．７５－２．７６（ｍ，２Ｈ）、２．４０－２．４７（ｍ，２Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、６．７３（ｓ，１Ｈ）、６．８５（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、７．７２（ｓ，１Ｈ）、７．９３（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｓ，１Ｈ）、９．２１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４８８．６（Ｍ）$^+$。

【０３９３】

ステップ４：５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）ピリジン－２－イルスルホフルオリデート

実施例２のステップ１において記載される手順に従って、ＴＨＦ（８ｍＬ）中のＡＩＳＦ（６０ｍｇ、０．１９１ミリモル）、ＤＢＵ（０．０５８ｍＬ、０．３８２ミリモル）と（５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－ヒドロキシピリジン－４－イル）ジメチルホスフィンオキシド（８５ｍｇ、０．１７４ミリモル）との反応によって、表題の中間体を調製して、所望の生成物が３４ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．９１（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，６Ｈ）、２．３３（ｓ，３Ｈ）、２．５７－２．５９（ｍ，２Ｈ）、２．７７－２．７９（ｍ，２Ｈ）、３．４０－３．４２（ｍ，２Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、７

．３１（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．２１（ｓ，１Ｈ）、８．４２（ｓ，１Ｈ）、９．６５（ｓ，１Ｈ）、１１．２８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５７１．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

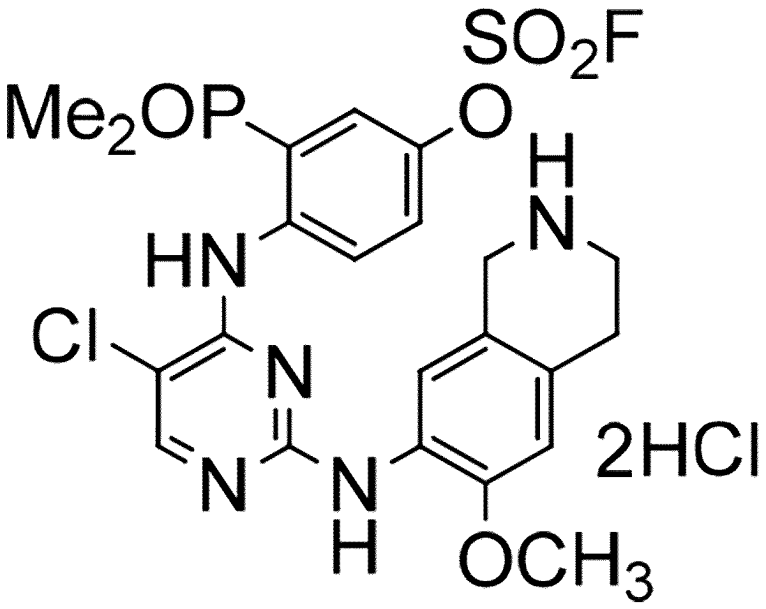
【０３９４】

方法Ｃ：

４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド（実施例３８）

【０３９５】

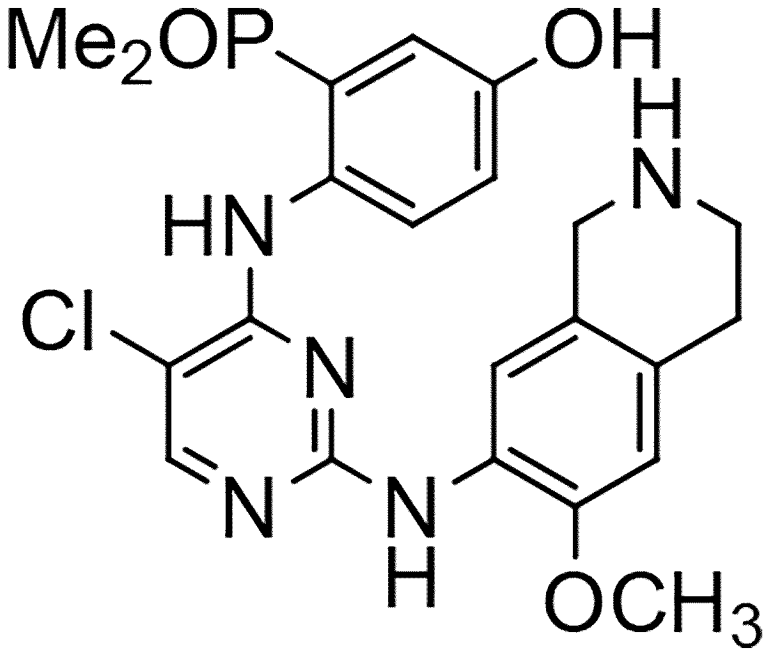
【化１７１】



ステップ１：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０３９６】

【化１７２】



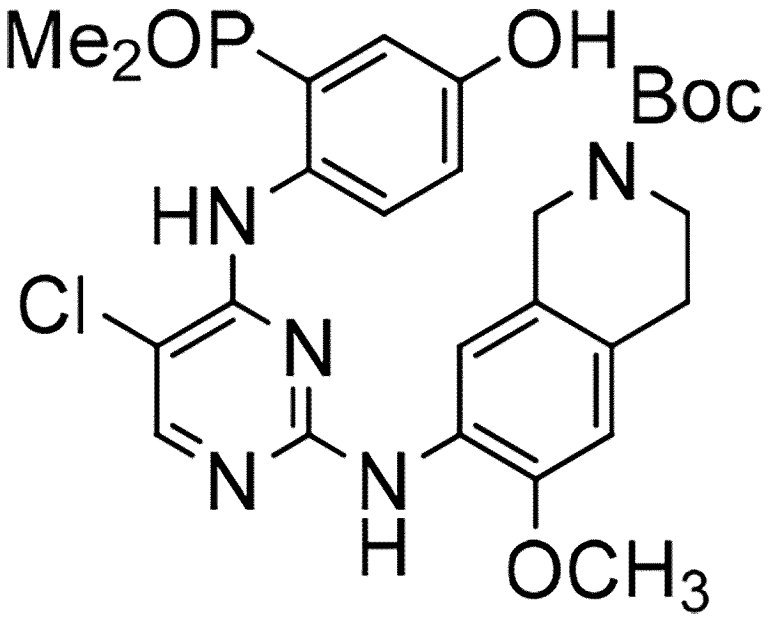
ＩＰＡ（５０ｍＬ）中の（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（（４－メトキシベンジル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（４．０ｇ、８．８３ミリモル）の撹拌溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（中間体Ｂ１０）（２．４６ｇ、８．８３ミリモル）及びＰＴＳＡ（１．７ｇ、８．８３ミリモル）を添加し、密封チューブにおいて１２０°Ｃまで一晩加熱した。溶媒を減圧下で蒸発させ、アンモニア水溶液で塩基性化し、１０分間撹拌した。得られた固体を濾過し、水で洗浄し、真空下で乾燥させた。このようにして得た固体をジエチルエーテルにおいて撹拌し、濾過して、所望の生成物が３．２３ｇ生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６９（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、２．６４－２．７０（ｍ，２Ｈ）、２．９１－２．９４（ｍ，２Ｈ）、３．６５（ｓ，２Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、６．６９（ｓ，１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．９７－７．０１（ｍ，１Ｈ）、７．４３（ｓ，１Ｈ）、７．８１（ｓ，１Ｈ）、７．９９－８．０２（ｍ，１Ｈ）、８．０８（ｓ，１Ｈ）、１０．３２（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４７４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９７】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル７－（（５－クロロ－４－（（２－（ジメチルホスホリル）－４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

【０３９８】

【化１７３】



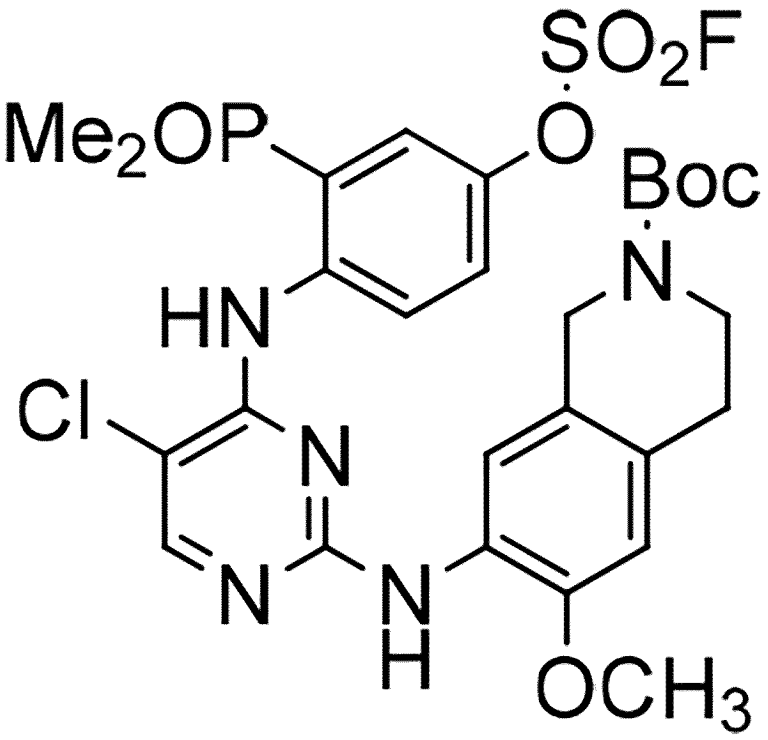
ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）中の（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（３．２ｇ、６．７５ミリモル）の撹拌溶液に、水（１２ｍＬ）中のＮａＯＨ（５４０ｍｇ、１３．５ミリモル）の溶液、続けてＢｏｃ－無水物（２．２ｇ、１０．１２ミリモル）を添加し、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が２．５８ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ１．４３（ｓ，９Ｈ）、１．７０（ｄ，Ｊ＝１３Ｈｚ，６Ｈ）、２．７０－２．８０（ｍ，２Ｈ）、３．５３－３．５６（ｍ，２Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、４．３３（ｓ，２Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、６．８７－６．９０（ｍ，１Ｈ）、６．９４－６．９８（ｍ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｓ，１Ｈ）、９．６０（ｓ，１Ｈ）、１０．４６（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５７４．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０３９９】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル７－（（５－クロロ－４－（（２－（ジメチルホスホリル）－４－（（フルオロスルホニル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

【０４００】

【化１７４】



０°ＣでＴＨＦ（６０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（（５－クロロ－４－（（２－（ジメチルホスホリル）－４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（２．５ｇ、４．３５ミリモル）の撹拌溶液に、ＡＩＳＦ（１．３６ｇ、４．３５ミリモル）、続けてＤＢＵ（１．４２ｍｌ、９．５７ミリモル）を添加し、３０分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルを用いて三度抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１．５９ｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４３（ｓ，９Ｈ）、１．８５（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．７５－２．７８（ｍ，２Ｈ）、３．５０－３．５６（ｍ，２Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、４．３７（ｓ，２Ｈ）、６．８８（ｓ，１Ｈ）、７．４８（ｓ，１Ｈ）、７．５６（ｓ，１Ｈ）、７．８７－７．９１（ｍ，１Ｈ）、８．２０（ｓ，１Ｈ）、８．３１－８．３３（ｍ，１Ｈ）、８．６５（ｓ，１Ｈ）、１１．４２（ｍ，２Ｈ）（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）６５６．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４０１】

ステップ４：４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド

ジエチルエーテル（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル７－（（５－クロロ－４－（（２－（ジメチルホスホリル）－４－（（フルオロスルホニル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－６－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（１．５ｇ、３．０３ミリモル）の撹拌溶液に、ジオキサン（２０ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加し、室温で３時間撹拌した。溶媒を真空下で蒸発させ、ジエチルエーテル：アセトニトリル（１：１、５０ｍＬ）で撹拌し、さらに、濾過した。このようにして得た固体を真空下で乾燥させ、所望の生成物が１．９５ｇ生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８６（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、３．００－３．０３（ｍ，２Ｈ）、３．３４－３．７０（ｍ，２Ｈ）、３．８０（ｓ，３

Ｈ）、４．１０（ｓ，２Ｈ）、６．９９（ｓ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．７４（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，９．６Ｈｚ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．６５（ｓ，１Ｈ）、８．９９（ｓ，１Ｈ）、９．４９（ｂｒｓ，２Ｈ）、１１．７８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５５６．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

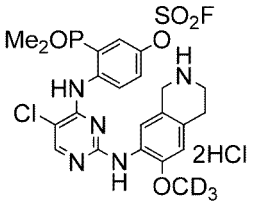
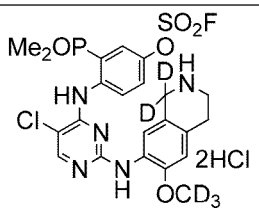
【０４０２】

上述の方法から調製した実施例の合成及び分析データの詳細が以下の表６において示されている。

【０４０３】

【表６】

表６：実施例３９～４０の構造、化学名、方法、使用される中間体、及び分析データ

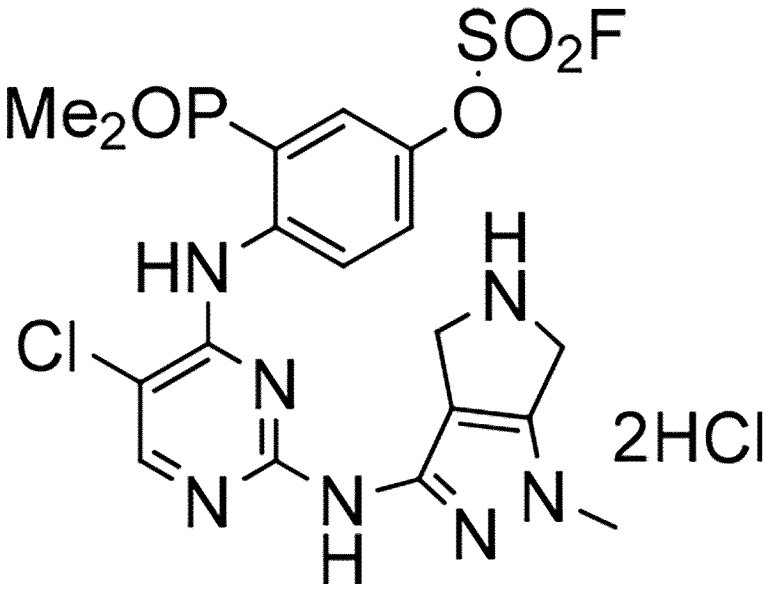
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **39**		方法 C A1/B12	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-d_3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86 (d, J = 14 Hz, 6H), 3.00-3.43 (m, 2H), 3.34 - 3.60 (m, 2H), 4.05-4.15 (m, 2H), 6.99 (s, 1H), 7.45 (s, 1H), 7.71-7.74 (m, 1H), 7.92-7.97 (m, 1H), 8.29 (s,1H), 8.64 (brs,1H), 9.01 (brs,1H), 9.49 (brs, 2H), 11.80 (brs, 1H); ESI-MS (m/z) 559.1 (M+H)$^+$
実施例 **40**		方法 C A1/B13	4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-d_3-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル-1,1-d_2) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデート ジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 3.02 (t, J=6 Hz, 2H), 3.30 - 3.45 (m, 2H), 6.98 (s, 1H), 7.49 (s, 1H), 7.73 (dd, J= 2.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.80 - 7.95 (m, 1H), 8.29 (brs, 1H), 8.64 (brs, 1H), 8.99 (brs, 1H), 9.46 (brs, 2H), 11.78 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 561.2 (M+H)$^+$

方法Ｄ：

４－（（５－クロロ－２－（（１－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデートジヒドロクロリド（実施例４１）

【０４０４】

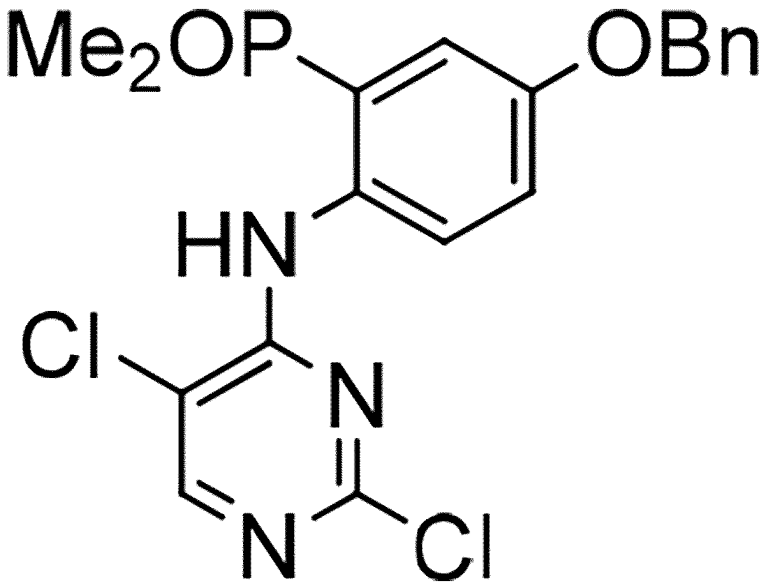
【化１７５】



ステップ１：（５－（ベンジルオキシ）－２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４０５】

【化１７６】



実施例１のステップ１において記載される手順に従って、ＩＰＡ（４ｍＬ）中の２，４，５－トリクロロピリミジン（０．７２ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．７２ｍｍｏｌ）と（２－アミノ－５－（ベンジルオキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（４００ｍｇ、０．３６ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の化合物が３６０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７８（ｄ，Ｊ＝１３Ｈｚ，６Ｈ）、５．１６（ｓ，２Ｈ）、７．３０－７．４２（ｍ，５Ｈ）７．４２

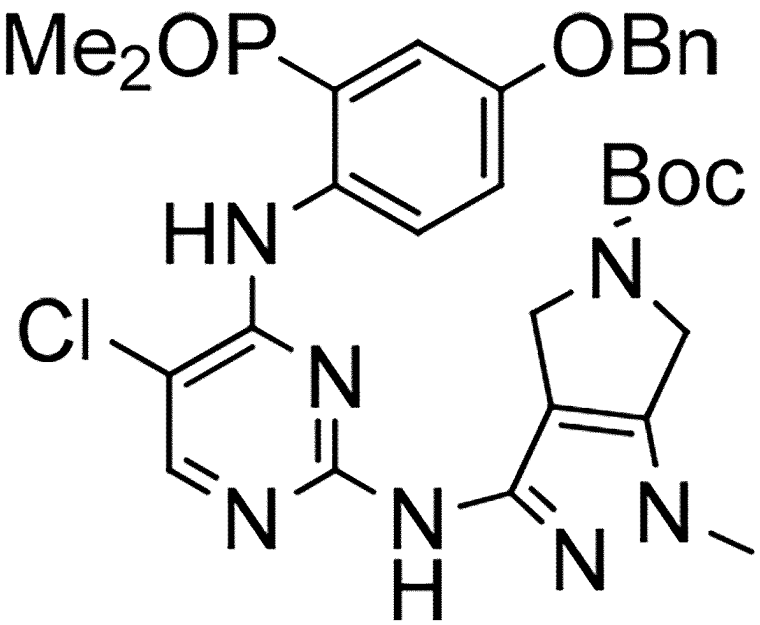
－７．４５（ｍ，２Ｈ）、８．２５－８．３０（ｍ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、１１．４９（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４２４．２（Ｍ＋２Ｈ）$^{+}$。

【０４０６】

ステップ２：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（（４－ベンジルオキシ）－２－（ジメチルホスホリル）フェニル）アミノ）－５－クロロピリミジン－２－イル）アミノ）－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（１Ｈ）－カルボキシレート

【０４０７】

【化１７７】



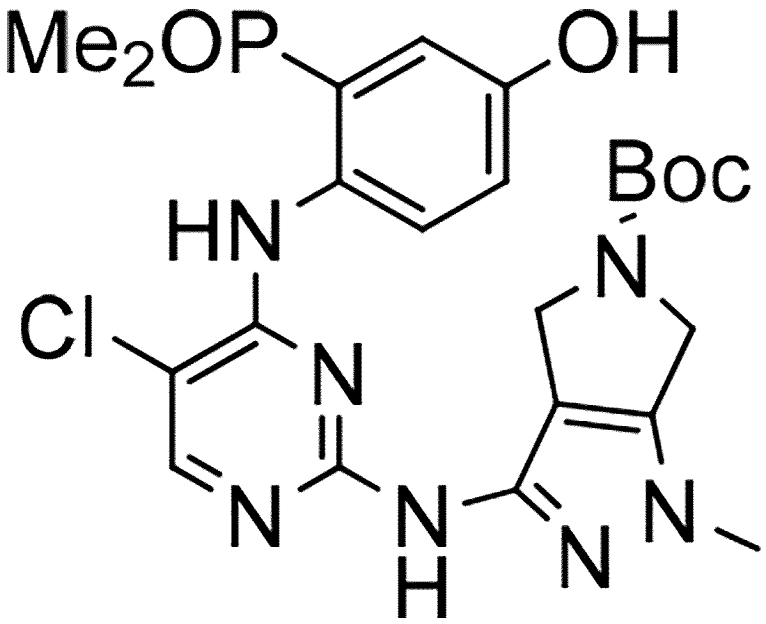
１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－アミノ－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５－カルボキシレート（２０２ｍｇ、０．８４ミリモル）の撹拌溶液に、（５－（ベンジルオキシ－２－（（２，５ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（３６０ｍｇ、０．８４ミリモル）、炭酸セシウム（８２８ｍｇ、２．５４ミリモル）、酢酸パラジウム（７７．７ｍｇ、０．０８４ミリモル）、及びキサントホス（９８ｍｇ、０．１６ミリモル）を添加した。反応物をマイクロ波において１４０°Ｃで１時間加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．３２（ｓ，９Ｈ）、１．８０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、３．６９（ｓ，３Ｈ）、４．０３（ｓ，２Ｈ）、４．３３（ｓ，２Ｈ）、５．０６（ｓ，２Ｈ）、６．９４－７．０５（ｍ，１Ｈ）、７．１０－７．２３（ｍ，１Ｈ）、７．４２－７．４８（ｍ，５Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、９．３９（ｓ，１Ｈ）、１１．１５（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）６２６．７（Ｍ＋２Ｈ）$^{+}$。

【０４０８】

ステップ３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（（５－クロロ－４－（（２－（ジメチルホスホリル）－４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（１Ｈ）－カルボキシレート

【０４０９】

【化１７８】



メタノール（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（４－（（４－（ベンジルオキシ）－２－（ジメチルホスホリル）フェニル）アミノ）－５－クロロピリミジン－２－イル）アミノ）－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（１Ｈ）－カルボキシレート（２７０ｍｇ、０．４３ミリモル）の撹拌溶液を、２０％パラジウム／炭素（５０ｍｇ）の存在下で水素化に供し、室温で１６時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、所望の生成物が９０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４１（ｓ，９Ｈ）、１．７５（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、３．４１（ｓ，３Ｈ）、３．６６（ｓ，２Ｈ）、４．０１（ｓ，２Ｈ）、６．６９（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ，１Ｈ）、７．４６（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｓ，１Ｈ）、９．２６（ｓ，１Ｈ）、９．５９（ｂｒｓ，１Ｈ）、１０．５８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５３３．２（Ｍ）$^{+}$。

【０４１０】

ステップ４：４－（（５－クロロ－２－（（１－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートヒドロクロリド

ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（５－クロロ－４－（（２－（ジメチルホスホリル）－４－ヒドロキシフェニル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－１－メチル－４，６－ジヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－５（１Ｈ）－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１３ミリモル）及び［４－（アセチルアミノ）フェニル］イミドスルフリルジフルオリド（５０ｍｇ、０．１５ミリモル）の撹拌懸濁液に、ＤＢＵ（４３．７ｍｇ、０．２８ミリモル）を０°Ｃで添加した。混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、クロロホルムを用いて３回抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た固体を、ジオキサン（１ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌにおいて３０分間撹拌し、酢酸エチルでトリチュレートした。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物が２５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．５０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、３．８１（ｓ，３Ｈ）、４．２０－４．３０（ｍ、４Ｈ）、７．７１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．９１－７．９５（ｍ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．８５（ｓ，１Ｈ）、９．６５（ｓ，１Ｈ）、９．９７（ｂｒｓ，２Ｈ）、１１．６０（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５１６．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

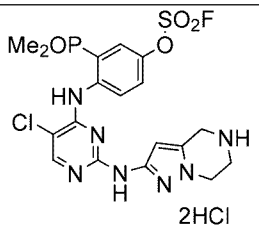
【０４１１】

上述の方法から調製した実施例の合成及び分析データの詳細が以下の表７において示されている。

【０４１２】

【表７】

表７：実施例４２の構造、化学名、使用される中間体、調製方法、及び分析データ

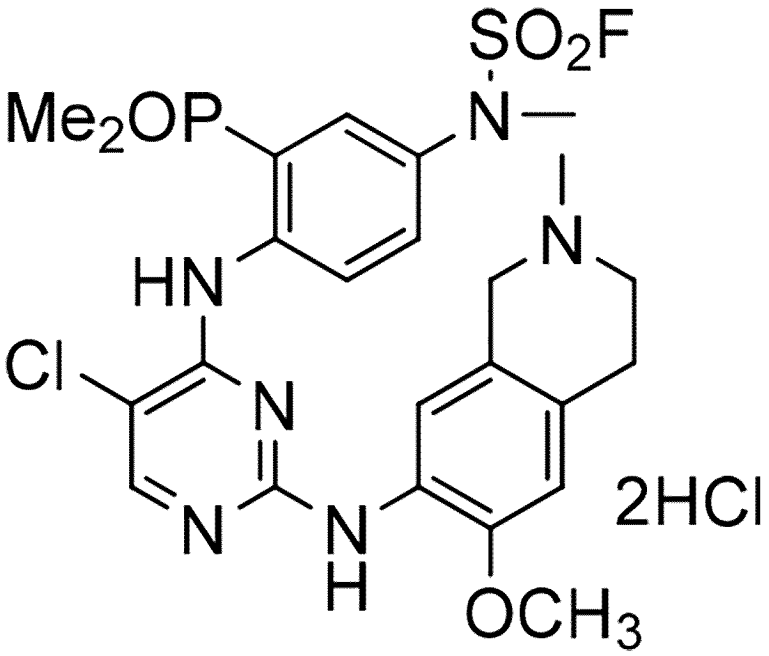
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 42		方法 D 中間体 A1/*tert*-ブチル 2-アミノ-6,7-ジヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-5(4H)-カルボキシレート	4-((5-クロロ-2-((4,5,6,7-テトラヒドロピラゾロ [1,5-a]ピラジン-2-イル)アミノ)ピリミジン-4-イル)アミノ)-3-(ジメチルホスホリル) フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.88 (d, J = 14 Hz, 6H), 3.66 (t, J = 4.0 Hz, 2H), 4.24 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 4.35- 4.40 (m, 2H), 7.73 (s, 1H), 7.93 (t, J = 5.2 Hz, 1H), 7.85- 8.00 (m, 1H), 8.43 (s, 1H), 9.10 (br s, 1H) 9.71(br s, 2H), 9.96 (s, 1H), 11.53 (br s, 1H); ESI-MS (m/z) 516.3 $(M+H)^+$.

方法Ｅ：

４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）スルファモイルフルオリドジヒドロクロリド（実施例４３）

【０４１３】

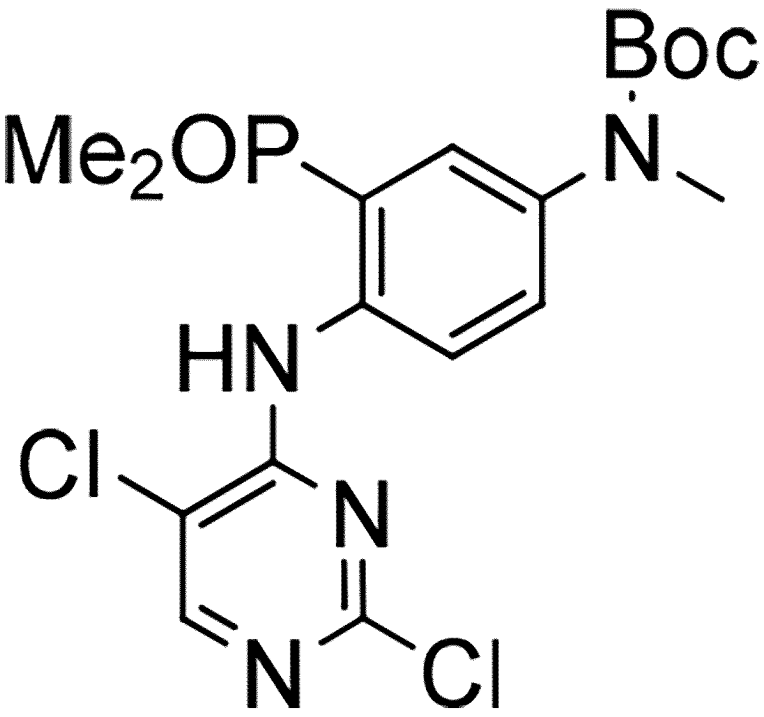
【化１７９】



ステップ１：ｔ－ブチル［４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）カルバメート

【０４１４】

【化１８０】



イソプロピルアルコール（１２ｍＬ）中の２，４，５－トリクロロピリミジン（５１０ｍｇ、２．３２ミリモル）の撹拌溶液に、密封チューブにおいてｔ－ブチル［４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）カルバメート（６９０ｍｇ、２．３２ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（５９８ｍｇ、４．６４ミリモル）を添加し、１２０°Ｃで一晩加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラ

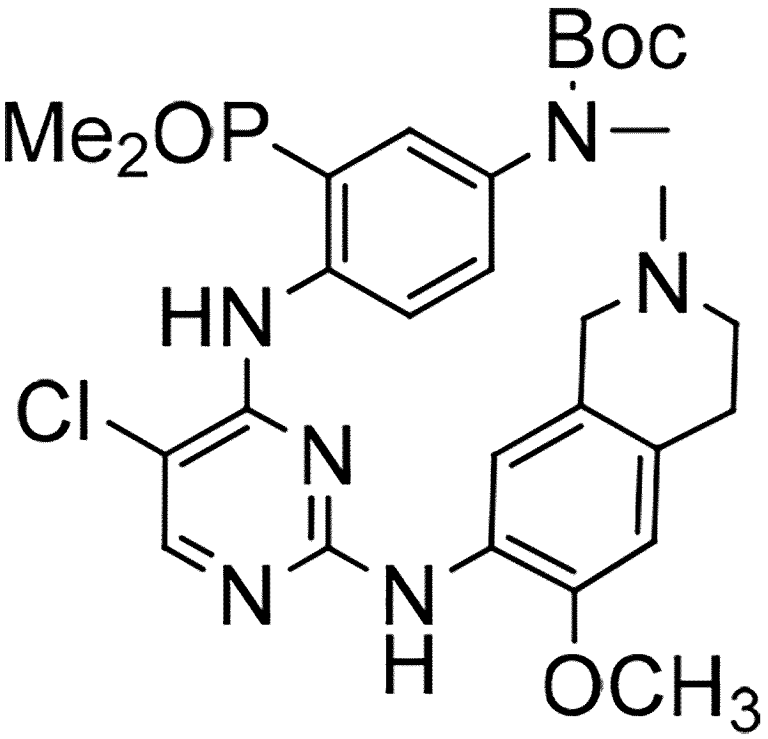
ムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が６９０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４０（ｓ，９Ｈ）、１．８２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、３．２１（ｓ，３Ｈ）、７．５１－７．５５（ｍ，２Ｈ）、８．３２－８．３９（ｍ，１Ｈ）、８．４５（ｓ，１Ｈ）、１１．７７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４４５．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４１５】

ステップ２：ｔ－ブチル［４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）カルバメート

【０４１６】

【化１８１】



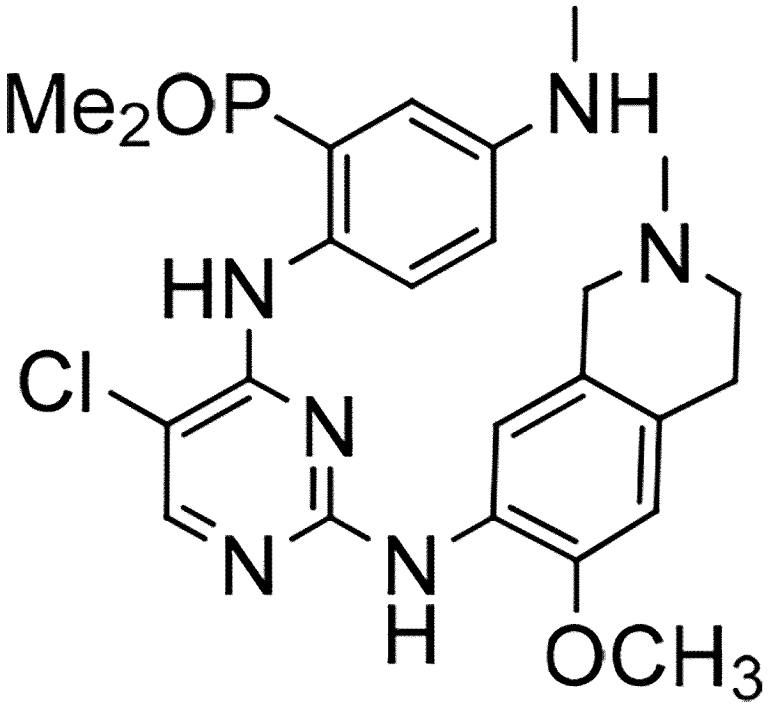
ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔ－ブチル［４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）カルバメート（６９０ｍｇ、１．５５ミリモル）及び６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（２６８ｍｇ、１．３９ミリモル）の脱気溶液に、マイクロ波バイアルにおいてＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１ｇ、３．１ミリモル）、キサントホス（１７９ｍｇ、０．３１ミリモル）Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１４１ｍｇ、０．１５５ミリモル）を添加し、マイクロ波下で１４０°Ｃにて１時間撹拌した。反応混合物をクロロホルムで希釈し、セライトベッドに通して濾過し、クロロホルムで洗浄した。組み合わされた濾液を鹹水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３９０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．４０（ｓ，９Ｈ）、１．７８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．３４－２．３６（ｍ，５Ｈ）、２．６６－２．６８（ｍ，２Ｈ）、２．８１－２．８３（ｍ，２Ｈ）、３．２１（ｓ，３Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、６．８０（ｓ，１Ｈ）、７．３２－７．４７（ｍ，３Ｈ）、８．０７（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、１１．１６（ｓ，１Ｈ）、１１．５７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）６０１．６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４１７】

ステップ３：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（メチルアミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４１８】

【化１８２】



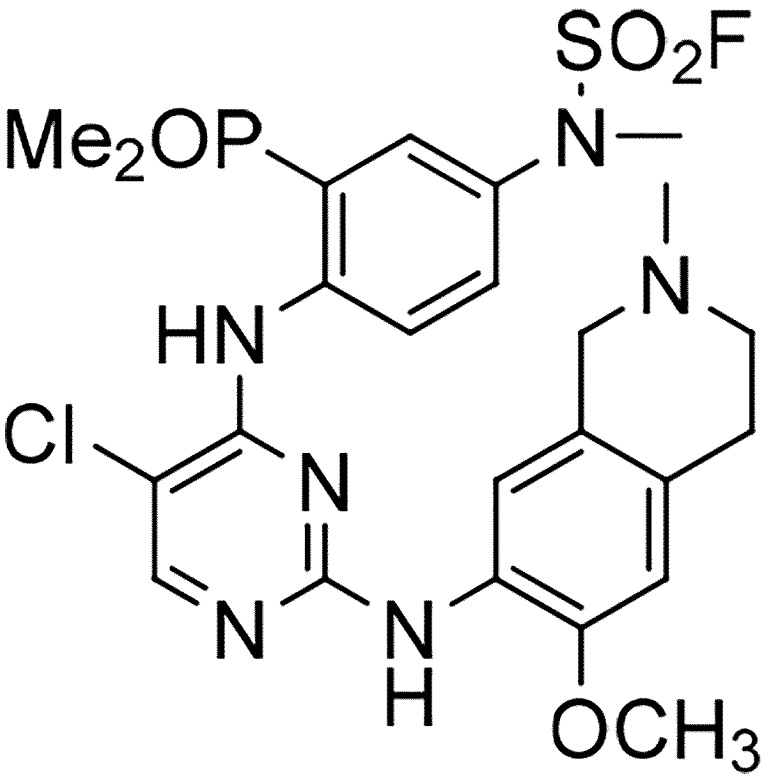
ＤＣＭ（４ｍＬ）中のｔ－ブチル［４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）カルバメート（３９０ｍｇ）の撹拌溶液に、ジオキサン（５ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加し、室温で３時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、重炭酸ナトリウム水溶液で塩基性化し、ＤＣＭを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３９０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．３６（ｓ，３Ｈ）、２．５８－２．６０（ｂｒｓ，２Ｈ）、２．６７－２．７６（ｍ，５Ｈ）、３．２０－３．２１（ｂｒｓ，２Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、５．８８（ｑ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ）、６．６９－６．７１（ｍ，２Ｈ）、６．８２（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、７．６８－７．７２（ｍ，２Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、９．８４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５０１．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４１９】

ステップ４：（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）スルファモイルフルオリド

【０４２０】

【化１８３】



０°ＣでＤＣＭ（３ｍＬ）中の（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（メチルアミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（１５０ｍｇ、０．３ミリモル）及びトリエチルアミン（３０３ｍｇ、３ミリモル）の撹拌溶液に、１－（フルオロスルホニル）－２３－ジメチル－１ｈ－イミダゾール－３－イウムトリフルオロメタンスルホネート（９８４ｍｇ、３ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、クロロホルムを用いて三度抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が２０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８２（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．３５－２．３６（ｍ，３Ｈ）、２．４９－２．５０（ｍ，２Ｈ）、２．６３－２．６５（ｍ，２Ｈ）、２．８２－２．８３（ｍ，２Ｈ）、３．４５（ｓ，３Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ）、８．１７（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、８．５９（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．４５（ｓ，１Ｈ）。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５８３．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４２１】

ステップ５：［４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）スルファモイルフルオリドジヒドロクロリド

ＤＣＭ（０．５ｍＬ）中の［４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル］（メチル）スルファモイルフルオリド（１１ｍｇ）の撹拌懸濁液に、ジオキサン（０．１ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌した。溶媒を減圧下で蒸発させ、得られた固体をジエチルエーテルで

トリチュレートし、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物の二塩酸塩が１４ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８５（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．８７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，３Ｈ）、２．９８－３．０３（ｍ，１Ｈ）、３．１２－３．５０（ｍ，３Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、４．１６－４．１８（ｍ，１Ｈ）、４．３０－４．３３（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｓ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．６６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．７７－７．８０（ｍ，１Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、８．６１－８．６９（ｍ，２Ｈ）、１０．７５（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．７０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５８３．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

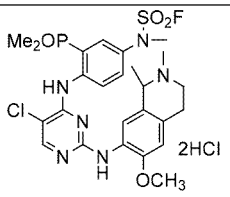
【０４２２】

上述の方法から調製した実施例４４の合成及び分析データの詳細が以下の表８において示されている。

【０４２３】

【表８】

表８：実施例４４の構造、化学名、使用される中間体、調製方法、及び分析データ

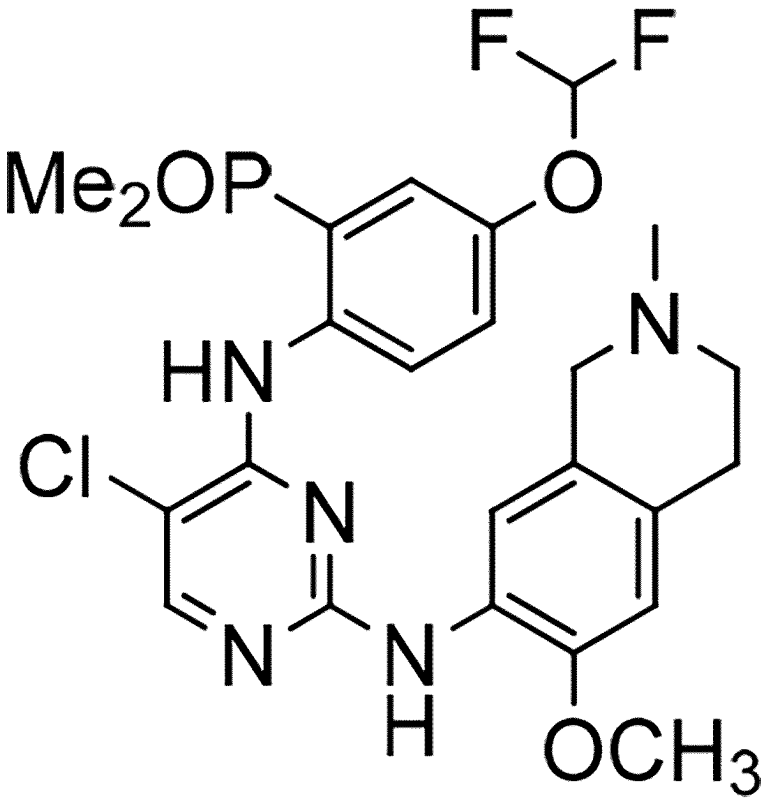
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 44		方法 E All/B15	±(4-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-1,2-ジメチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-3-ジメチルホスホリル) フェニル) (メチル) スルファモイルフルオリドジヒドロクロリド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.39 - 1.55 (m, 3H), 1.82-1.87 (m, 6H), 2.73 – 2.85 (m, 3H), 3.00-3.04 (m, 1H), 3.16-3.20 (m, 1H), 3.48-3.59 (m, 2H), 3.59 (s, 3H), 3.80 (s, 3H), 4.32-4.47 (m, 1H), 6.99 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 7.51-7.54 (m, 2H), 7.76 (d, J = 14 Hz, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.56 (brs, 1H), 8.89 (brs, 1H), 11.00 (brs, 1H), 11.75 (brs, 1H); ESI-MS (*m/z*) 597.2 $(M+H)^{+}$

方法Ｆ

（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（実施例４５）

【０４２４】

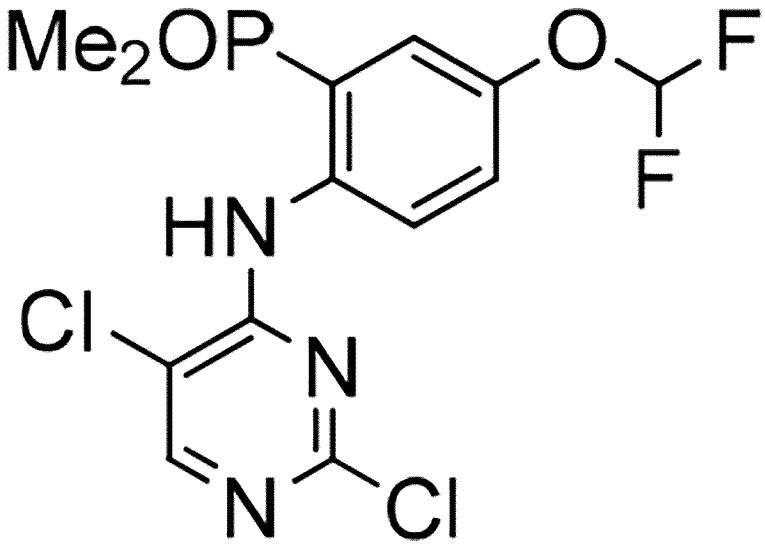
【化１８４】



ステップ１：（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４２５】

【化１８５】



実施例１のステップ１において記載される手順に従って、ＩＰＡ（２ｍＬ）中の２，４，５－トリクロロピリミジン（２０３ｍｇ、１．１０６ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（２ｍＬ）と（２－アミノ－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（１３０ｍｇ、０．５５ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の化合物が１００ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ．^{1}Ｈ

ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８２（ｓ，３Ｈ）、１．８６（ｓ，３Ｈ）、７．１１（ｔ，Ｊ＝７４Ｈｚ，１Ｈ）、７．５０－７．４６（ｍ，２Ｈ）、８．４３（ｄｄ，Ｊ＝４．４＆９．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．４６（ｓ，１Ｈ）、１１．６８（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４２６】

ステップ２：（２－（（５－クロロ－２－（（７－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（６０ｍｇ、０．３１ミリモル）の撹拌溶液に、１，４－ジオキサン（３ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（１５５ｍｇ、０．０４１ミリモル）及び炭酸セシウム（３０４ｍｇ、０．９４ミリモル）を添加し、反応混合物を窒素下で５分間脱気し、キサントホス（３６ｍｇ、０．０６ミリモル）及び酢酸パラジウム三量体（４２ｍｇ、０．０６２ミリモル）を添加した。混合物を９０°Ｃで１６時間撹拌した。反応混合物を室温で冷却し、セライトベッドに通して濾過し、減圧下で濃縮した。粗材料をフラッシュカラムクロマトグラフィー（メタノール中５％クロロホルム）によって精製して、所望の生成物が９ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．７８（ｓ，３Ｈ）、１．８１（ｓ，３Ｈ）、２．３４（ｓ，３Ｈ）、２．５９－２．４８（ｍ，４Ｈ）、２．８１（ｓ，２Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、６．５５（ｓ，１Ｈ）、７．１１（ｔ，Ｊ＝７４．０，１Ｈ）、７．２２（ｓ，１Ｈ）、７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ）、８．１９－８．００（ｍ，２Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、１１．０１（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５３８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

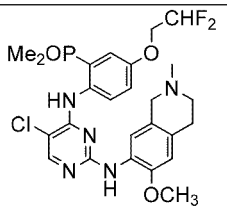
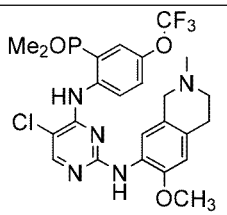
【０４２７】

上記の手順に従うことによって調製した実施例の分析データが以下の表９において示されている。

【０４２８】

【表９】

表９：実施例４６～４７の構造、化学名、使用される中間体、調製方法、及び分析データ

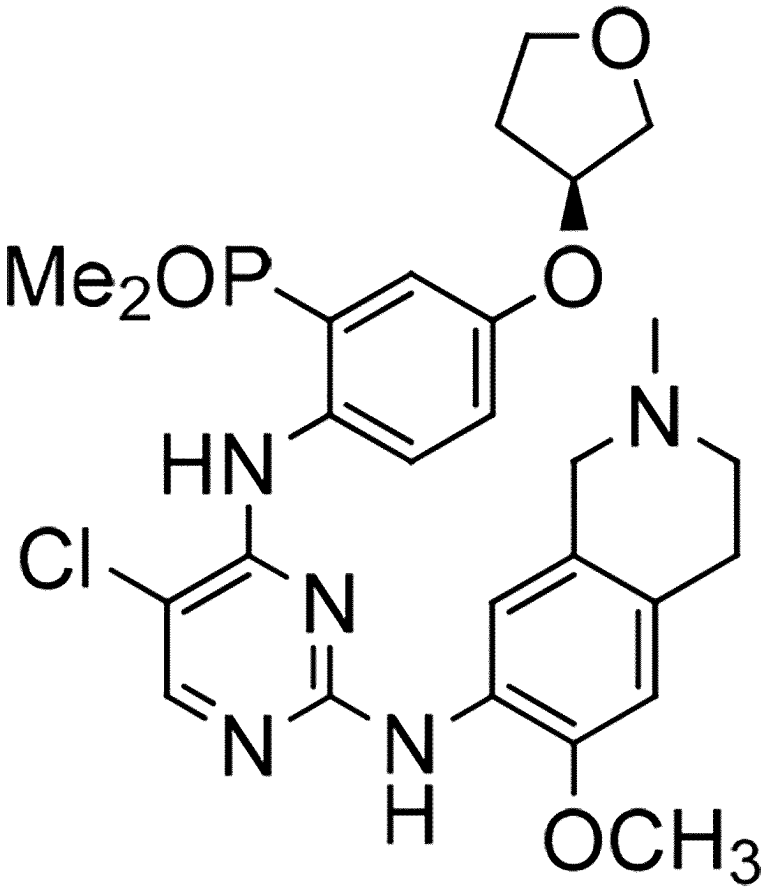
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **46**		方法 F A13/B1	(2-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-5-(2,2-ジフルオロ エ トキシ) フェニル) ジメチルホスフィンオキシド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.32 (s, 3H), 2.55 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 5.2 Hz, 2H), 3.28 (s, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.30- 4.45 (m, 2H), 6.43 (tt, J = 3.6 Hz, 52.4 Hz, 1H), 6.77 (s, 1H), 7.05- 7.25 (m, 2H), 7.44 (s, 1H), 7.95 (s, 1H), 8.11 (s, 1H), 8.24 (bs, 1H), 10.78 (s, 1H); ESI-MS (*m/z*) 552 $(M+H)^+$
実施例 **47**		方法 F (2-アミノ-5-(トリフルオロメトキシ)フェニル) ジメチルホスフィンオキシド/ B1	2-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメトキシ) フェニル) ジメチルホスフィンオキシド;^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.82 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.59 (t, J = 5.6 Hz, 2H), 2.80 (d, J = 5.2 Hz, 2H), 3.23 (s, 2H), 3.76 (s, 3H), 6.79 (s, 1H), 7.32 -7.37 (m, 2H), 7.63 (dd, J = 2.0, 13.6 Hz, 1H), 8.17 (d, J = 6 Hz, 2H), 8.52 (br s,1H), 11.25 (br s,1H) ; ESI-MS (m/z) 556.2 $(M+H)^+$

方法Ｇ

（Ｓ）－（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（実施例４８）

【０４２９】

【化１８６】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中の（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（実施例１のステップ２の中間体）（１５０ｍｇ、０．３０ミリモル）の撹拌溶液に、炭酸セシウム（２９３ｍｇ、０．９０ミリモル）、（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル４－メチルベンゼンスルホネート（７９．９２ｍｇ、０．３３ミリモル）を添加し、８０°Ｃで２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水で希釈し、酢酸エチルを用いて抽出した。組み合わされた有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濾過及び濃縮した。得られた粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が２１．７ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）１．７５（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，６Ｈ）、１．９５－２．０１（ｍ，１Ｈ）、２．２４－２．２６（ｍ，１Ｈ）、２．３４（ｓ，３Ｈ）、２．５０－２．６５（ｍ，２Ｈ）、２．７８－２．８５（ｍ，２Ｈ）、３．３０－３．３５（ｍ，２Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、３．８０－３．９５（ｍ、４Ｈ）、５．０５－５．１０（ｍ，１Ｈ）、６．７７（ｓ，１Ｈ）、７．０１（ｄｄ，Ｊ＝２．８，９．２Ｈｚ，１Ｈ）、７．１０－７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．４４（ｓ，１Ｈ）、７．９３（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｂｒｓ，１Ｈ）、１０．７０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５５８．４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

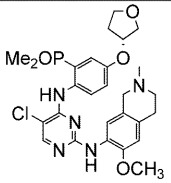
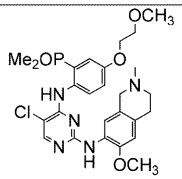
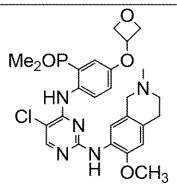
【０４３０】

上記の手順に従うことによって調製した実施例の分析データが以下の表１０において示されている。

【０４３１】

【表１０】

表１０：実施例４９～５１の構造、化学名、使用される中間体、調製方法、及び分析データ

実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **49**		方法 G ステップ 2 実施例１の中間体 /(S)-テトラヒドロフラン -3-イル 4-メチルベンゼンスルホネート	(R)-(2-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-5-((テトラヒドロフラン-3-イル)オキシ) フェニル) ジメチルホスフィンオキシド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.75 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 1.97-1.99 (m, 1H), 2.22-2.24 (m, 1H), 2.32 (s, 3H), 2.55- 2.67 (m, 2H), 2.77 - 2.80 (m, 2H), 3.33-3.39 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.80-3.94 (m, 4H), 5.05-5.10 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 7.01(dd, J = 2.8 Hz, 9.2 Hz, 1H), 7.12 (dd, J = 2.8 Hz, 14.4 Hz, 1H), 7.43 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 8.09 (s, 1H), 8.21 (s, 1H), 10.69 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 558.14(M+H)$^+$.
実施例 **50**		ステップ 2 実施例１の中間体 /2-メトキシエチル-4-メチルベンゼンスルホネート	(2-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-5-(2-メトキシエトキシ) フェニル) ジメチルホスフィンオキシド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.77 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.99 (s, 3H), 2.50 - 2.62 (m, 2H), 3.14 - 3.28 (m, 2H), 3.40-3.61 (m, 2H), 3.68 (s, 3H), 3.83 (s, 3H), 4.05 - 4.15 (m, 2H), 4.20 (t, J = 8 Hz, 2H), 6.93 (s, 1H), 7.15 -7.18 (m, 1H), 7.65 (s,1H), 7.99 (s, 1H), 8.13 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 10.45 (s, 1H) 10.70 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 546.7(M+H)$^+$.
実施例 **51**		ステップ 2 実施例１の中間体/ オキセタン-3 イル 4-メ	(2-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-5-(オキセタン-3-イルオキシ) フェニル) ジメチルホスフィンオキシド; ^{1}H NMR

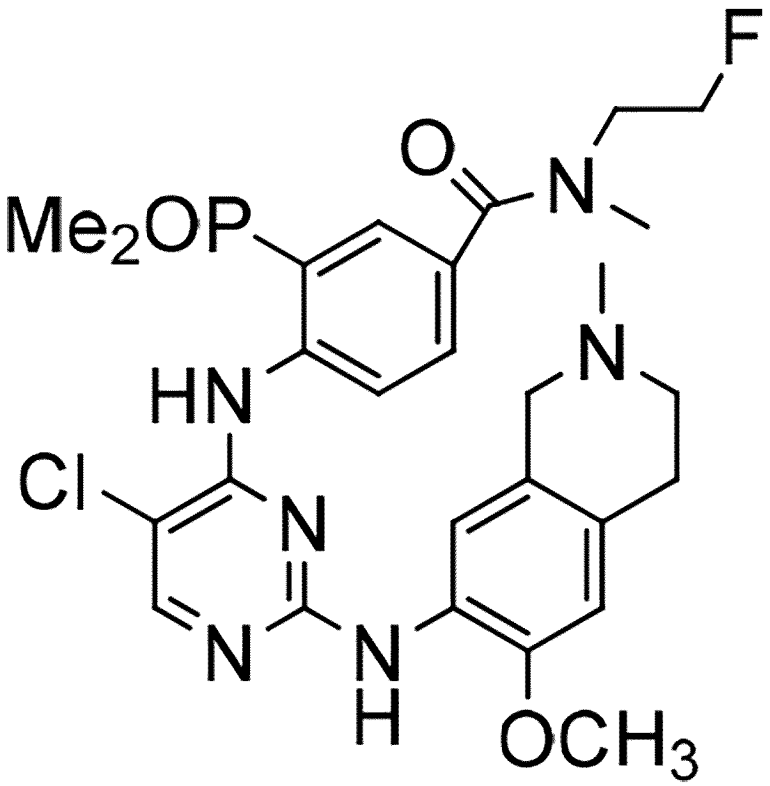
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
		チルベンゼンスルホネート	(400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.76 (d, J = 13.6 Hz, 6H), 2.31 (s, 3H), 2.30 – 2.35 (m, 2H), 2.59 (t, J = 6 Hz, 2H), 2.79 (t, J = 6 Hz, 2H), 3.77 (s, 3H), 4.56 (d, J = 7 Hz,2H), 4.97 (d, J = 7 Hz, 2H), 5.34 (m, 1H), 6.77 (s,1H), 6.87 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.02 (d, J = 9 Hz, 1H), 7.39 (s,1H), 7.94 (s, 1H), 8.10 (s, 1H), 8.19 (bs, 1H), 10.66 (s, 1H); ESI-MS (m/z) 543.18 $(M)^+$.

方法H

４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド（実施例５２）

【０４３２】

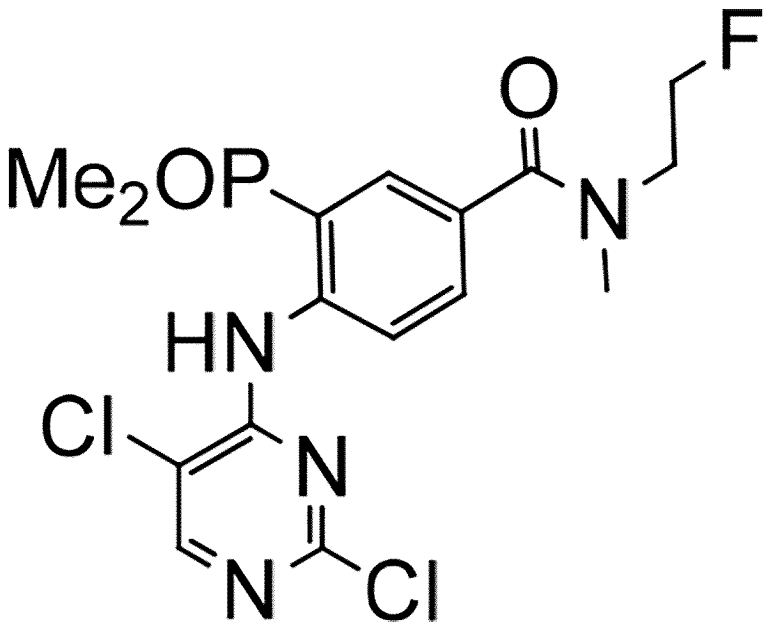
【化１８７】



ステップ１：４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド

【０４３３】

【化１８８】



０°ＣでＤＭＦ（５ｍＬ）中の４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド（２１５ｍｇ、０．７９０ミリモル）の冷却溶液に、ＮａＨ（６３ｍｇ、１．５８ミリモル）を添加し、５分間撹拌し、次に２，４，５－トリクロロピリミジン（０．１８０ｍＬ、１．５８ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で１６時間撹拌した。反応混合物を水で希釈した。水性混合物を酢酸エチルで２回抽出し、組み合わされた有機層を水で洗浄し、続けて鹹水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１５１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８６（ｄ，Ｊ＝１３．６，６Ｈ）、３．０３（ｓ，３Ｈ）、３．５４－３．６０（ｍ，１Ｈ）、３．７５－３．８１（ｍ，１Ｈ）、４．５２－４．７４（ｍ，２Ｈ）、７．６２－７．６７（ｍ，２Ｈ）、８．５０（ｓ，１Ｈ）、８．５３（ｔ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，１Ｈ）、１２．０３（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４１９．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４３４】

ステップ２：４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド

ＩＰＡ（２ｍＬ）中の４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド（７０ｍｇ、０．１６７ミリモル）の撹拌溶液に、６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（３１ｍｇ、０．１６７ミリモル）及びＰＴＳＡ（３２ｍｇ、０．１６７ミリモル）を添加した。反応混合物を１２０°Ｃで１８時間加熱した。反応混合物を室温まで冷却した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液で塩基性化した。水溶液を酢酸エチルで２回抽出した。組み合わされた有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物をＳＦＣによって精製して、所望の生成物が１０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．８２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、２．３７（ｓ，３Ｈ）、２．６０－２．６７（ｍ，２Ｈ）、２．８０－２．８５（ｍ，２Ｈ）、２．９９（ｓ，３Ｈ）、３．３３－３．３６（ｍ，２Ｈ）、３．３５－３．３８（ｍ，２Ｈ）、３．６２－３．５４（ｍ，２Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、７．３９－７．４５（ｍ，２Ｈ

）、７．６７－７．７０（ｍ，１Ｈ）、８．１７（ｓ，１Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、８．５１（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ）、１１．４０（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５７３．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

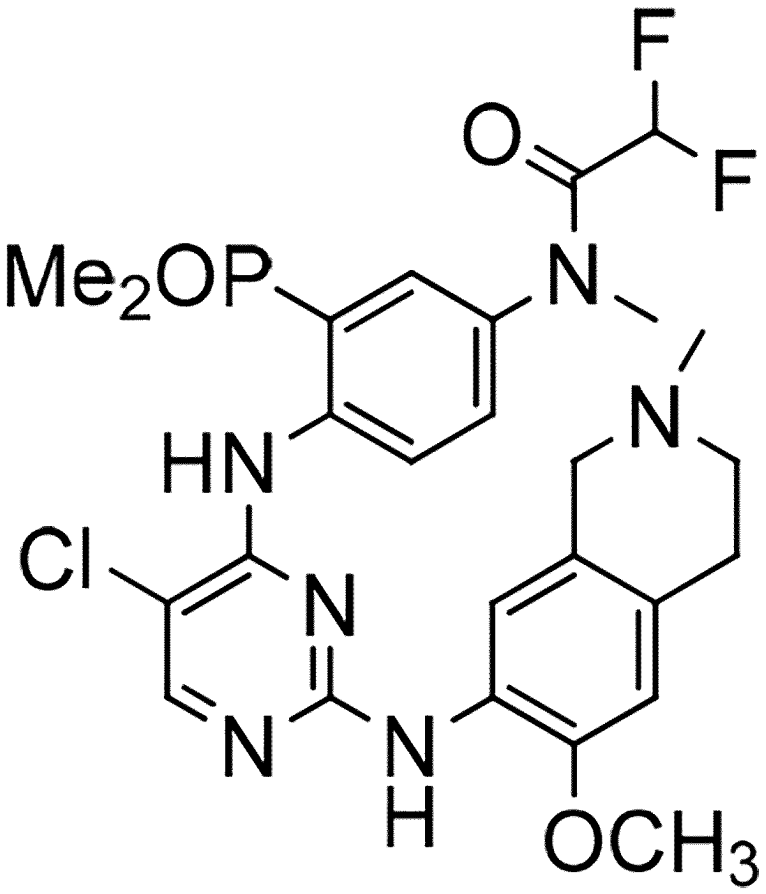
【０４３５】

方法Ｉ

Ｎ－（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド（実施例５３）

【０４３６】

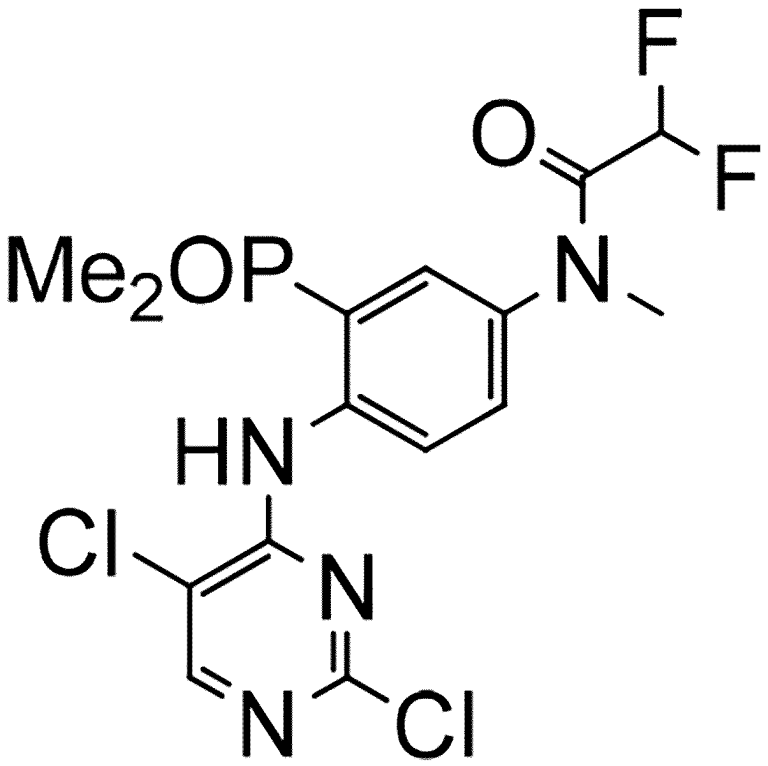
【化１８９】



ステップ１：Ｎ－（４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド

【０４３７】

【化１９０】



実施例１のステップ１において記載される手順に従って、ＩＰＡ（３ｍＬ）中のＮ－（４－アミノ－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド（７５ｍｇ、０．２７１ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（７０ｍｇ、０．５４３ミリモル）、２，４，５－トリクロロピリミジン（９９ｍｇ、０．５４３ミリモル）の反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が５０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１．８４（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、３．２６（ｓ，３Ｈ）、６．２０（ｔ，Ｊ＝５２．８Ｈｚ，１Ｈ）、６．６６－７．７６（ｍ，２Ｈ）、８．５０（ｓ，１Ｈ）、８．５３－８．５６（ｍ，１Ｈ）、１１．９７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４２３．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４３８】

ステップ２：Ｎ－（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド

実施例４３のステップ２において記載される手順に従って、１，４ジオキサン（２ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（１６．３ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、）、炭酸セシウム（９２ｍｇ、０．２８ミリモル）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（８．６ｍｇ、０．００９ミリモル）及びキサントホス（１１ｍｇ、０．０１８ミリモル）とＮ－（４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド（４０ｍｇ、０．０９４ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が１５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１．８１（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、２．３７（ｓ，３Ｈ）、２．６７－２．６８（ｍ，２Ｈ）、２．６８－２．８２（ｍ，２Ｈ）、３．２４（ｓ，３Ｈ）、３．６８－３．７２（ｍ，２Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、６．２９（ｔ，Ｊ＝５６Ｈｚ，１Ｈ））、６．８１（ｓ，１Ｈ）、７．３９－７．４０（ｍ，２Ｈ）、７．６０－７．６５（ｍ，１Ｈ）、８．１６（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｓ，１Ｈ）、８．６３（ｂ

ｒｓ，１Ｈ）、１１．４２（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５７９．２（Ｍ＋Ｈ）＋。

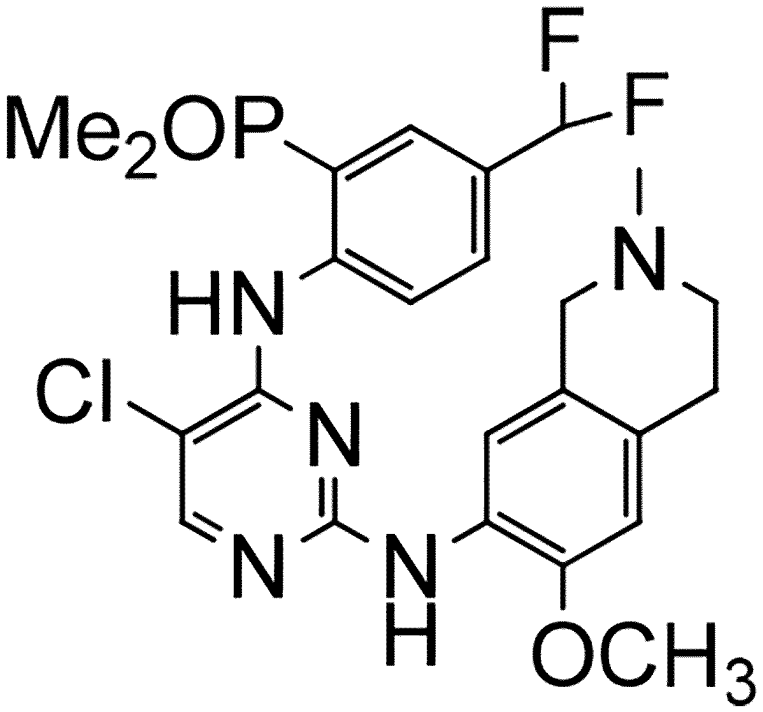
【０４３９】

方法Ｊ

（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（実施例５４）

【０４４０】

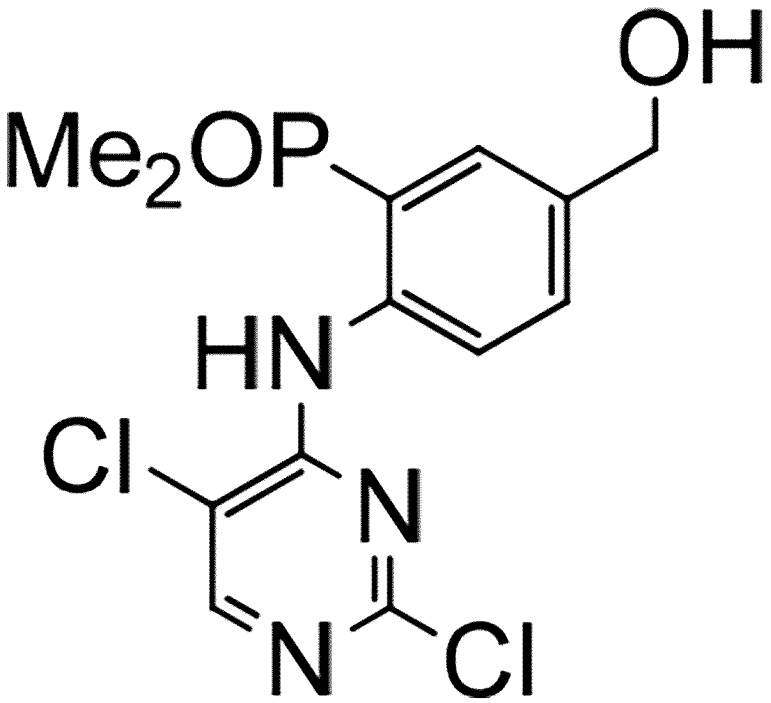
【化１９１】



ステップ１：（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ヒドロキシメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４４１】

【化１９２】



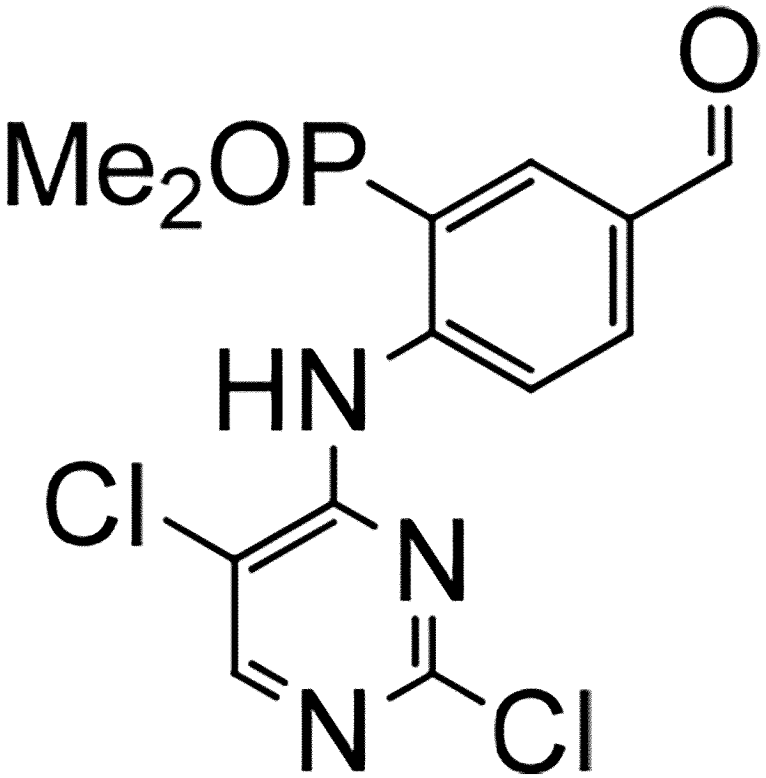
実施例１のステップ１において記載される手順に従って、ＩＰＡ（２～３ｍＬ）中の（２－アミノ－５－（ヒドロキシメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（５０ｍｇ、０．２５３ミリモル）、ＤＩＰＥＡ（６５ｍｇ、０．５０７ミリモル）、及び２，４，５－トリクロロピリミジン（９４ｍｇ、０．５０７ミリモル）の反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が４０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ１．８０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、４．５１（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ）、５．３０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．５５－７．５８（ｍ，２Ｈ）、８．３２－８．３６（ｍ，１Ｈ）、８．４４（ｓ，１Ｈ）、１１．７１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４２】

ステップ２：４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）ベンズアルデヒド

【０４４３】

【化１９３】



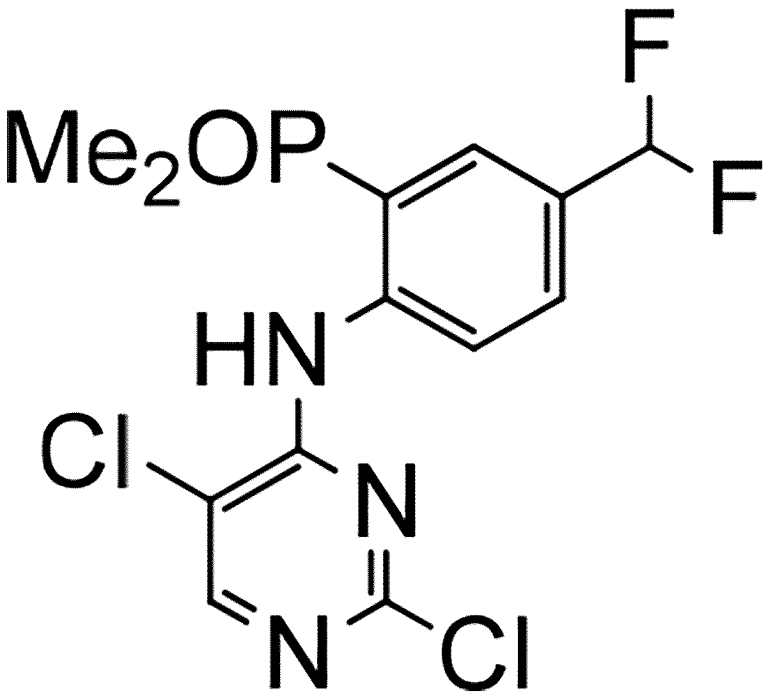
ＤＣＭ／ＥＤＣ（８ｍＬ）中の（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５（ヒドロキシメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（５０ｍｇ、０．２５１ミリモル）の撹拌溶液に、クロロクロム酸ピリジニウム（ＰＣＣ）（８１ｍｇ、０．３７６ミリモル）を添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物をセライトベッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３０ｍｇ生じた。^{1}ＨＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１．９０（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、８．１２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、８．１０－８．２１（ｍ，１Ｈ）、８．５７（ｓ，１Ｈ）、８．７０（ｄｄ，Ｊ＝３．６，８．４Ｈｚ，１Ｈ）、９．９５（ｓ，１Ｈ）、１２．３１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３４３．７（Ｍ）$^{+}$。

【０４４４】

ステップ３：（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４４５】

【化１９４】



－７８°Ｃで乾燥ＤＣＭ（５ｍＬ）中の４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）ベンズアルデヒド（５０ｍｇ、０．１４５ミリモル）の撹拌溶液に、ジエチルアミノサルファートリフルオリド（ＤＡＳＴ）（５６ｍｇ、０．３４ミリモル）を滴下した。さらに、室温で１６時間撹拌した。反応混合物を飽和塩化アンモニウム溶液でクエンチした。水性混合物を酢酸エチルで２回抽出した。組み合わされた有機層を水で洗浄し、続けて鹹水溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が４１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１．８６（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、７．０２（ｔ，Ｊ＝５６Ｈｚ，１Ｈ）、７．８２－７．８８（ｍ，２Ｈ）、７．５１（ｓ，１Ｈ）、８．５５－８．５８（ｍ，１Ｈ）、１２．０１（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３６５．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４６】

ステップ４：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

実施例４３のステップ２において記載される手順に従って、１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（３０ｍｇ、０．１６ミリモル）、炭酸セシウム（１７３ｍｇ、０．５３４ミリモル）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（１６ｍｇ、０．０１７８ミリモル）、及びキサントホス（２０ｍｇ、０．０３５ミリモル）と、（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（６５ｍｇ、０．１７８ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が３５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１．８５（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．７０（ｓ，３Ｈ）、２．９５－３．００（ｍ，２Ｈ）、３．１０－３．２０（ｍ，２Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、３．８５－３．９２（ｍ，２Ｈ）、６．９１（ｓ，１Ｈ）、７．０１（ｔ，Ｊ＝５６Ｈｚ，１Ｈ）、７．５５（ｓ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ，１Ｈ）、８．２０（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、８．６０（ｂｒｓ，１Ｈ

）、１１．４３（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５２２．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

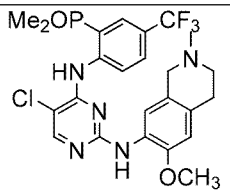
【０４４７】

上記の手順に従うことによって調製した実施例の分析データが以下の表１１において示されている。

【０４４８】

【表１１】

表１１：実施例５５の構造、化学名、使用される中間体、調製方法、及び分析データ

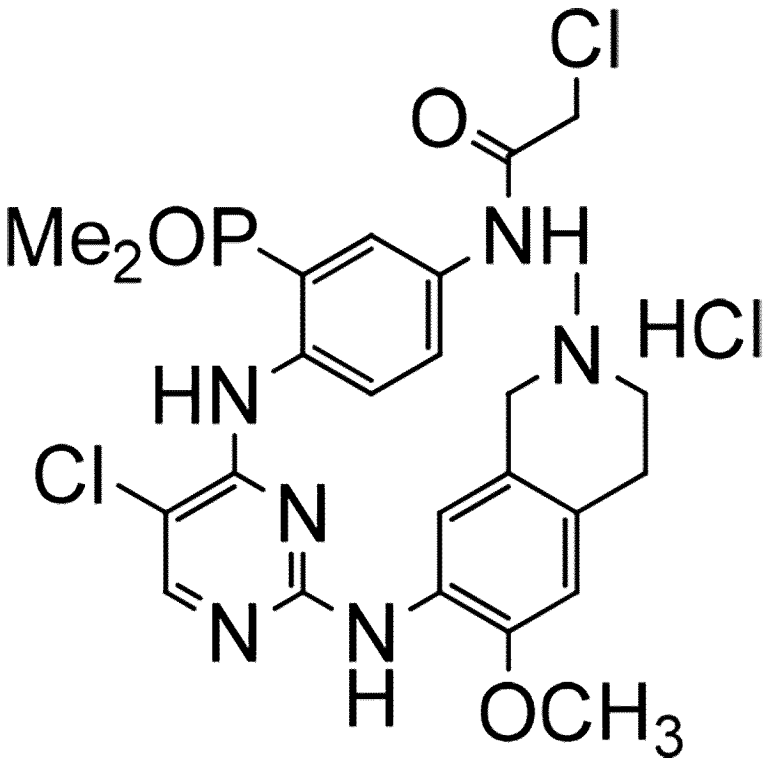
実施例番号	構造	方法及び中間体	化学名及び分析データ
実施例 **55**		方法 J (2-アミノ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ジメチルホスフィンオキシド / 中間体 B1	(2-((5-クロロ-2-((6-メトキシ-2-メチル-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル) アミノ) ピリミジン-4-イル) アミノ)-5-(トリフルオロメチル) フェニル) ジメチルホスフィンオキシド; ^{1}H NMR (400 MHz, DMSO-d_6) δ 1.86 (d, J = 13 Hz, 6H), 2.40 (s, 3H), 2.70 – 2.75 (m, 2H), 2.80 – 2.90 (m, 2H), 3.47 (s, 2H), 3.78 (s, 3H), 6.74 (s, 1H),7.45 (br s, 1H), 7.71 (d, J = 4 Hz, 1H), 7.93 (d, J =4 Hz, 1H), 8.22 (s, 1H), 8.26 (s, 1H), 8.65 (br s, 1H), 11.63 (s, 1H) ; ESI-MS (m/z) 540 $(M+H)^{+}$

方法Ｋ

２－クロロ－Ｎ－（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）アセトアミドヒドロクロリド（実施例５６）

【０４４９】

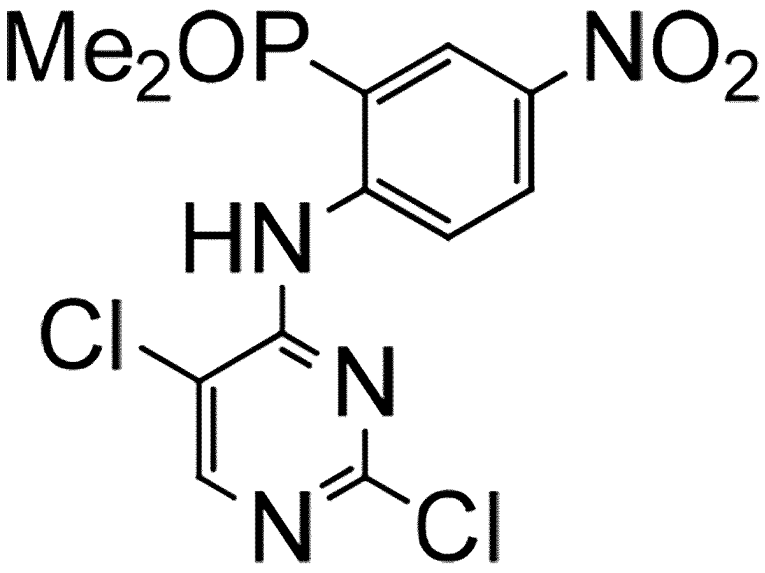
【化１９５】



ステップ１：（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ニトロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４５０】

【化１９６】



ＤＭＦ（１０ｍｌ）中の（２－アミノ－５－ニトロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（１ｇ、４．６７ミリモル）及び２，４，５－トリクロロピリミジン（１．７ｇ、９．３４５ミリモル）の撹拌溶液に、室温でCs_2CO_3（３ｇｍ、９．３４５ミリモル）を添加した。反応混合物を密封チューブにおいて１１０°Ｃまで１４時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が６１０ｍｇ生

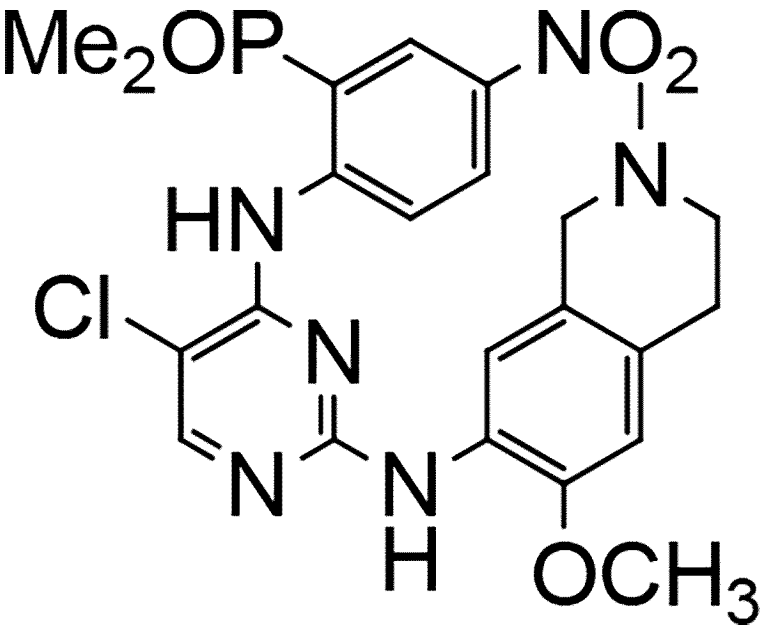
じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．９４（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ、６Ｈ）、８．４６－８．５０（ｍ，２Ｈ）、８．６０（ｓ，１Ｈ）、８．７１－８．７６（ｍ，１Ｈ）、１２．４４（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３６１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５１】

ステップ２：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ニトロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４５２】

【化１９７】



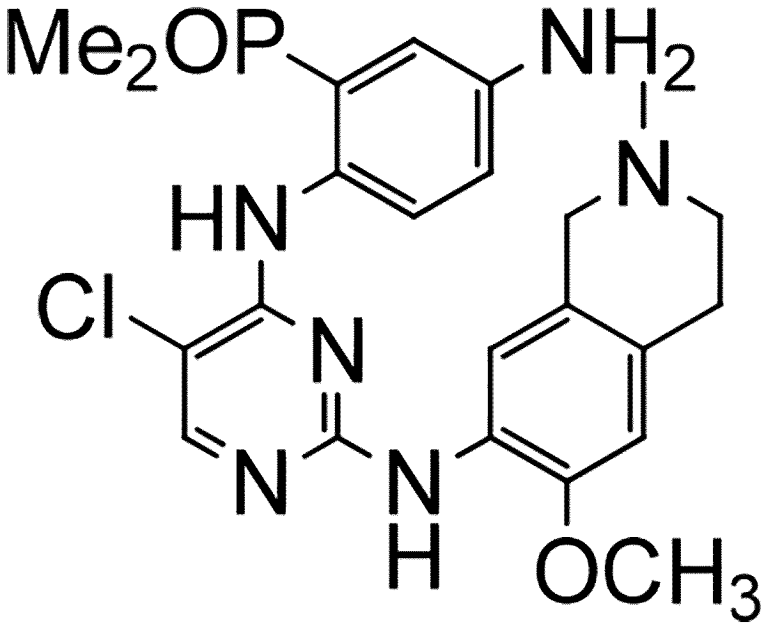
実施例１のステップ２において記載される手順に従って、ＩＰＡ中の６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（１２３ｍｇ、０．６３７ミリモル）及びＰＴＳＡ（１２１ｍｇ、０．６３７ミリモル）と（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ニトロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（２３０ｍｇ、０．６３７ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が２１０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）１．９（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ、６Ｈ）、δ２．３５（ｓ，３Ｈ）、２．６６－２．６４（ｍ，２Ｈ）、２．８７－２．８３（ｍ，２Ｈ）、３．４０（ｓ，２Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、６．８４（ｓ，１Ｈ）、７．３８（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｓ，１Ｈ）、８．３９－８．４４（ｍ，２Ｈ）、８．７２（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．９０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５３】

ステップ３：（５－アミノ－２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４５４】

【化１９８】



エタノール／水中の（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ニトロフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（２０５ｍｇ、０．３９７ミリモル）の撹拌混合物に、室温で鉄粉末（１０７ｍｇ、１．９８ミリモル）及びNH_4Cl（１０７ｍｇ、１．９８６ミリモル）を添加した。反応混合物を３時間還流させた。反応混合物をセライトに通して濾過し、得られた濾液を濃縮した。得られた残渣を飽和重炭酸ナトリウムで塩基性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、濾過し、濃縮して、所望の生成物が１６５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．６１（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ、６Ｈ）、２．３５（ｓ，３Ｈ）、２．４９－２．５５（ｍ，２Ｈ）、２．５３－２．７５（ｍ，２Ｈ）、３．１８（ｓ，２Ｈ）、３．７８（ｓ，３Ｈ）、５．３（ｓ，２Ｈ）、７．５３（ｓ，１Ｈ）、６．７０－６．７６（ｍ，２Ｈ）、６．８８－６．９３（ｍ，１Ｈ）、７．６１（ｂｒｓ，１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｓ，１Ｈ）、９．７４（ｓ，１Ｈ）、ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４８７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４５５】

ステップ４：２－クロロ－Ｎ－（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）アセトアミドヒドロクロリド

０°ＣでＤＣＭ（２ｍＬ）中の（５－アミノ－２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（７３ｍｇ、０．１５０ミリモル）の撹拌溶液に、クロロアセチルクロリド（１３μＬ、０．１６５ミリモル）を添加した。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。溶媒を減圧下で除去した。得られた残渣を酢酸エチルにおいて撹拌し、濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物が８４ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）、δ１．７６（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ、６Ｈ）、２．９３（ｄ，Ｊ＝４Ｈｚ，３Ｈ）、３．０５－３（ｍ，１Ｈ）、３．２２－３．２６（ｍ，１Ｈ）、３．３９－３．４０（ｍ，１Ｈ）、３．６０－３．６５（ｍ，１Ｈ）、３．８２（ｓ，３Ｈ）、３．９０－４．０４（ｍ，２Ｈ）、４．３６（ｓ，２Ｈ）、６．９８（ｓ，１Ｈ）、７．４９（ｓ，１Ｈ）、７．８４－７．９４（ｍ，２Ｈ）、８．１９（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．３３（ｓ，１Ｈ）、９．０９（ｂｒｓ，１Ｈ

）、１０．８１（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．０５（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．３７（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５６４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

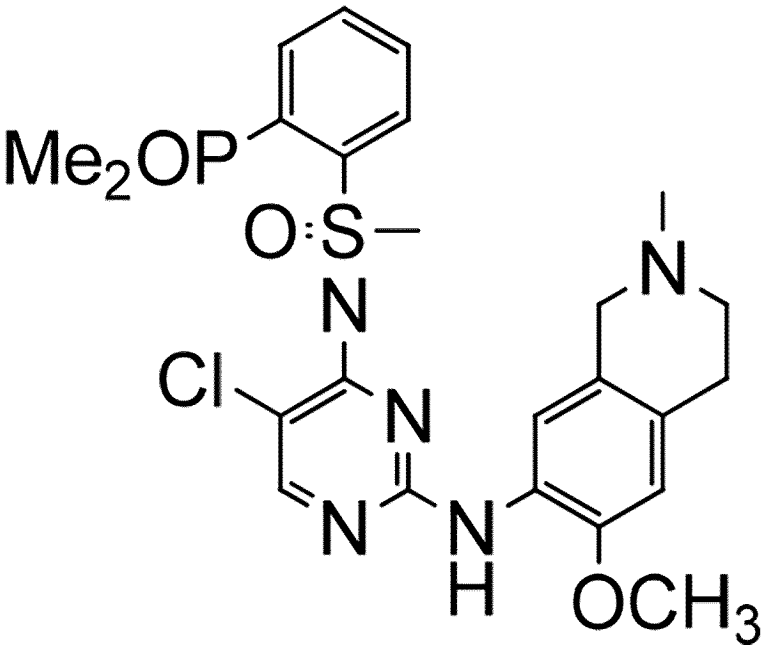
【０４５６】

方法Ｌ

（２－（Ｎ－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（実施例５７）

【０４５７】

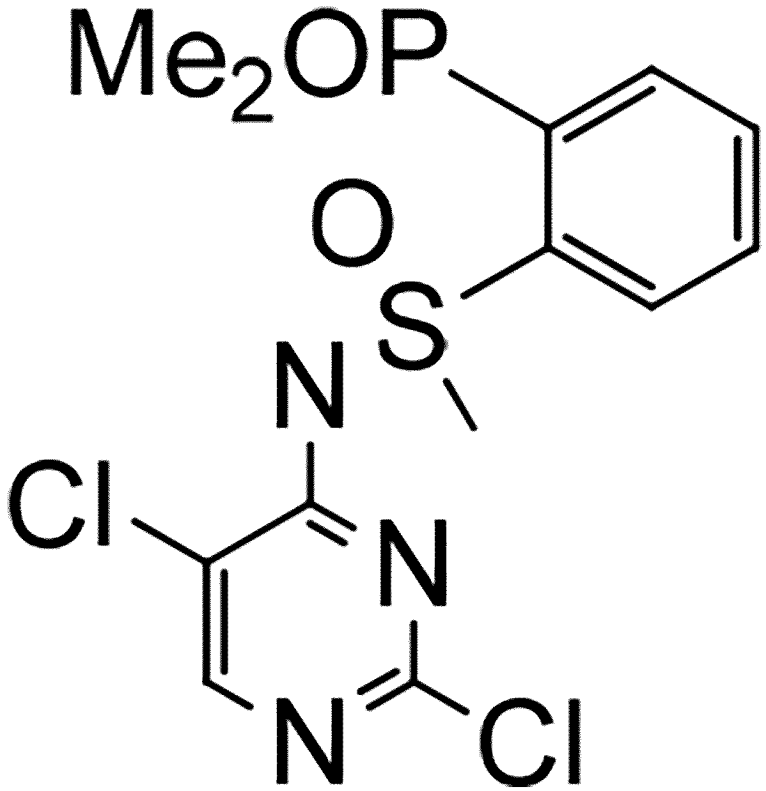
【化１９９】



ステップ１：（２－（Ｎ－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４５８】

【化２００】



ＤＭＦ（５ｍＬ）中のジメチル（２－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ホスフィンオキシド（２４０ｍｇ、１．０３８ミリモル）の撹拌溶液に、－１０°Ｃで水素化ナトリウム（８３ｍｇ、２．０７７ミリモル）を添加した。反応混合物を１０分間撹拌し、次に２，４，５－トリクロロピリミジン（３８１ｍｇ、２．０７７ミリモル）を添加し、１００°Ｃで１６時間撹拌した。反応物を１Ｎ　ＨＣｌで酸性化し、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を濃縮し、得られた残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が１１４ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．９２（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ、６Ｈ）、４．０１（ｓ，３Ｈ）、７．８３－７．９２（ｍ，２Ｈ）、８．１２－８．１９（ｍ，２Ｈ）、８．４７（ｓ，１Ｈ）。

【０４５９】

ステップ２：２－（Ｎ－（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

実施例１のステップ２において記載される手順に従って、ＩＰＡ（２ｍＬ）中の６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（５１ｍｇ、０．２６４ミリモル）及びＰＴＳＡ（５０ｍｇ、０．２６４ミリモル）と（２－（Ｎ－（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）－Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（１００ｍｇ、０．２６４ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が１１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．９３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ、６Ｈ）、２．５０（ｓ，３Ｈ）、２．６７－２．７３（ｍ，３Ｈ）、２．８０－２．９４（ｍ，３Ｈ）、３．８１（ｓ，３Ｈ）、４．０３（ｓ，３Ｈ）、６．８１（ｓ，１Ｈ）、７．８０－７．９３（ｍ、４Ｈ）、８．０７－８．２０（ｍ，１Ｈ）、８．３３（ｓ，１Ｈ）、８．３５（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５３４．２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

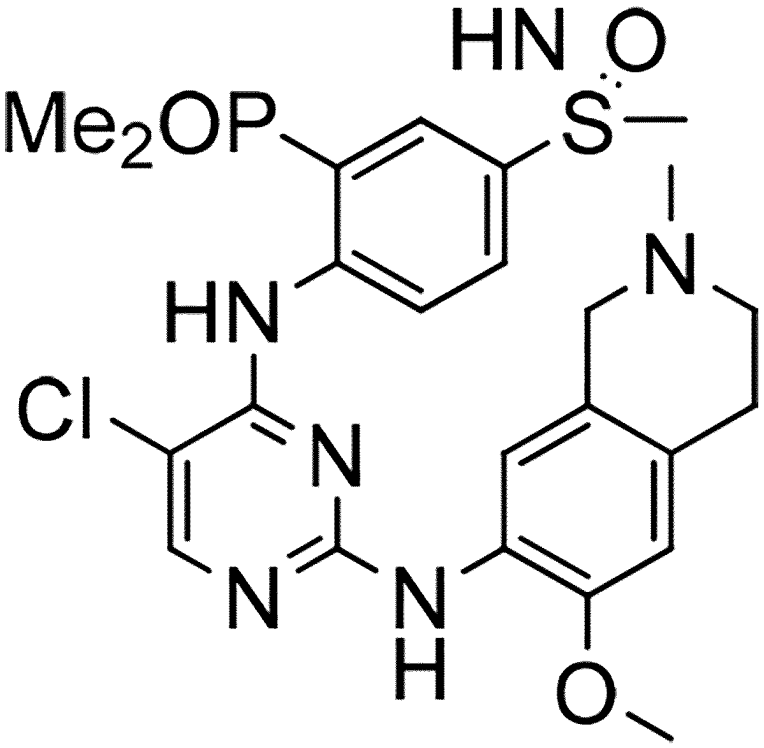
【０４６０】

方法Ｍ

（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（実施例５８）

【０４６１】

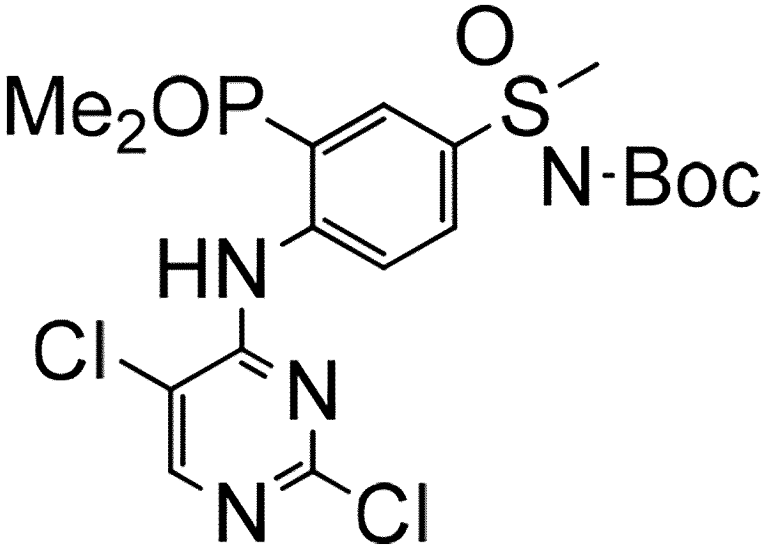
【化２０１】



ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）（オキソ）－λ^{6}－スルファニリデン）カルバメート

【０４６２】

【化２０２】



実施例５７のステップ１において記載される手順に従って、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２，

４，５－トリクロロピリミジン（７１ｍｇ、０．３８６ミリモル）、水素化ナトリウム（６０％、１５ｍｇ（０．３８６ミリモル）とアニリン６７ｍｇ（０．１９３ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が１９ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．２６（ｓ，９Ｈ）、１．８７－１．９３（ｍ，６Ｈ）、３．４４（ｓ，３Ｈ）、８．０６－８．１２（ｍ，２Ｈ）、８．６８（ｄｄ，Ｊ＝４．０，９．６Ｈｚ，１Ｈ）、１２．１９（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６３】

ステップ２：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

実施例１のステップ２において記載される手順に従って、ＩＰＡ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（（４－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）（オキソ）－λ^{6}－スルファニリデン）カルバメート（５０ｍｇ、０．１０１ミリモル）、６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（９．７ｍｇ（０．０５ｍｍｏｌ）、ＰＴＳＡ（９．６６ｍｇ、０．１０１ミリモル）の反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が９ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．７３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）、２．６２－２．６５（ｍ，２Ｈ）、２．８２－２．８５（ｍ，２Ｈ）、３．３３（ｓ，３Ｈ）、３．４５（ｂｒｓ，２Ｈ）、３．７７（ｓ，３Ｈ）、４．３０（ｂｒｓ，１Ｈ）、６．８３（ｓ，１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，１Ｈ）、８．２１（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｓ，１Ｈ）、１１．５８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５４９．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

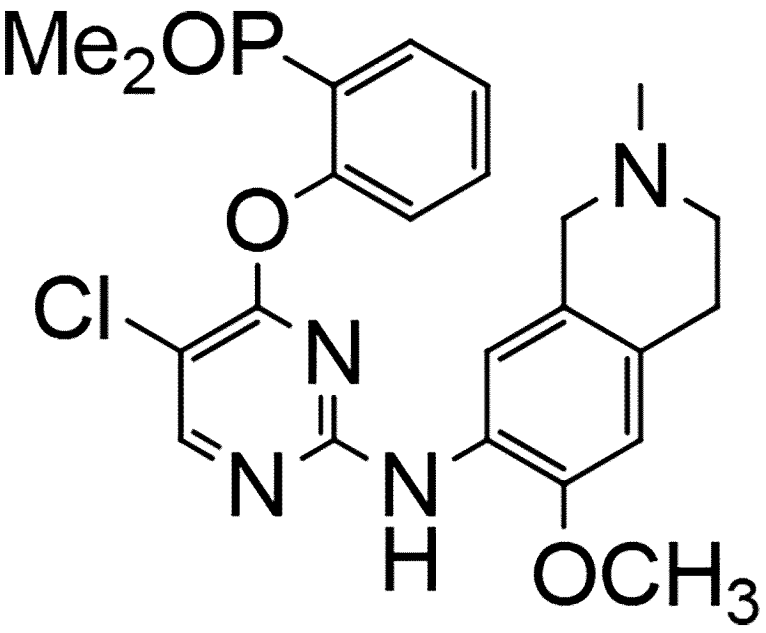
【０４６４】

方法Ｎ

（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（実施例５９）

【０４６５】

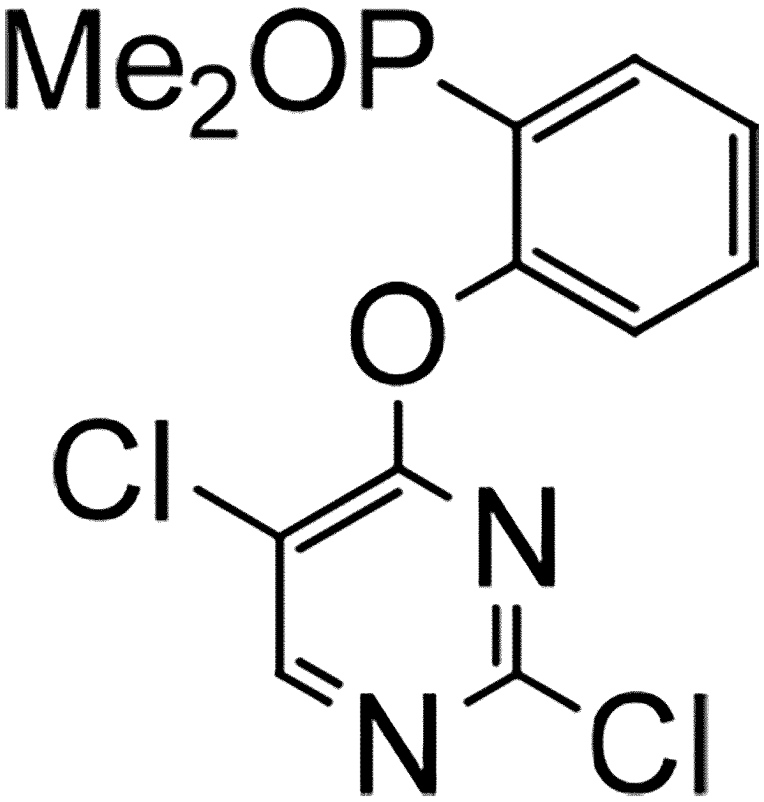
【化２０３】



ステップ１：（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４６６】

【化２０４】



実施例５７のステップ１において記載される手順に従って、ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２，４，５－トリクロロピリミジン（３００ｍｇ、０．５８８ミリモル）、水素化ナトリウム（１４１ｍｇ、０．５８８ミリモル）と（２－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（５０ｍｇ、０．２９４ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が３６１ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ＝１．７８（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、７．２９－７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．４７－７．５２（ｍ，１Ｈ）、７．６４－７．６９（ｍ，１Ｈ）、８．０６－８．１２（ｍ，１Ｈ）、８．５７（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６７】

ステップ２：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

乾燥１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中の（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（７５ｍｇ、０．２３７ミリモル）及び６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（４５ｍｇ、０．２３７ミリモル）の脱気溶液に、キサントホス（２８ｍｇ、０．０４ミリモル）、Ｃｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１５４ｍｇ、０．４７ミリモル）、Ｐｄ$_{2}$（ｄｂａ）$_{3}$（２２ｍｇ、０．０２３ミリモル）を添加し、１２０°Ｃまで１８時間加熱した。反応混合物を水でクエンチし、酢酸エチルを用いて抽出した。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。得られた残渣をＳＦＣによって精製して、所望の生成物が１０ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６３（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．３４（ｓ，３Ｈ）、２．５０－２．５３（ｍ，２Ｈ）、２．７０－２．７５（ｍ，２Ｈ）、３．００－３．０５（ｍ，２Ｈ）、

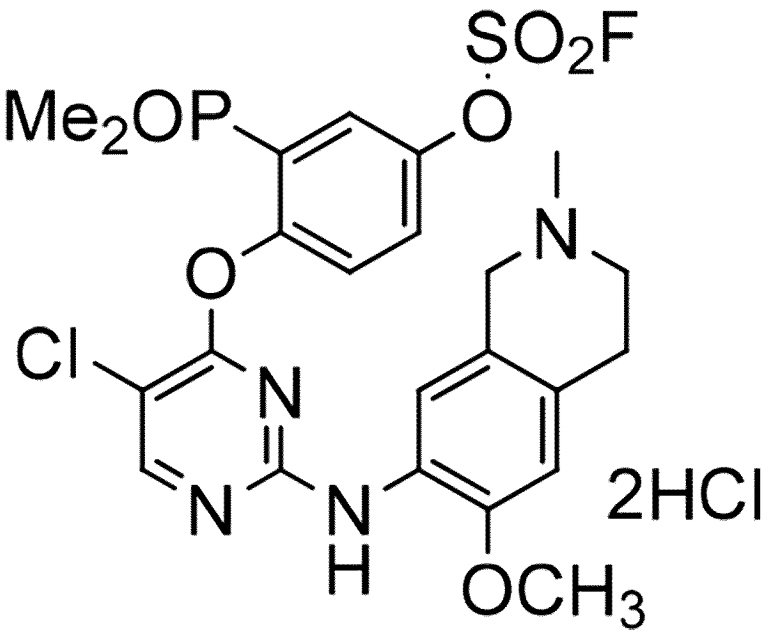
３．７５（ｓ，３Ｈ）、６．６９（ｓ，１Ｈ）、７．１４（ｓ，１Ｈ）、７．４６－７．５２（ｍ，２Ｈ）、７．７０－７．７２（ｍ，１Ｈ）、７．８９－７．９４（ｍ，１Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、８．５０（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４７３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４６８】

４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド（実施例６０）

【０４６９】

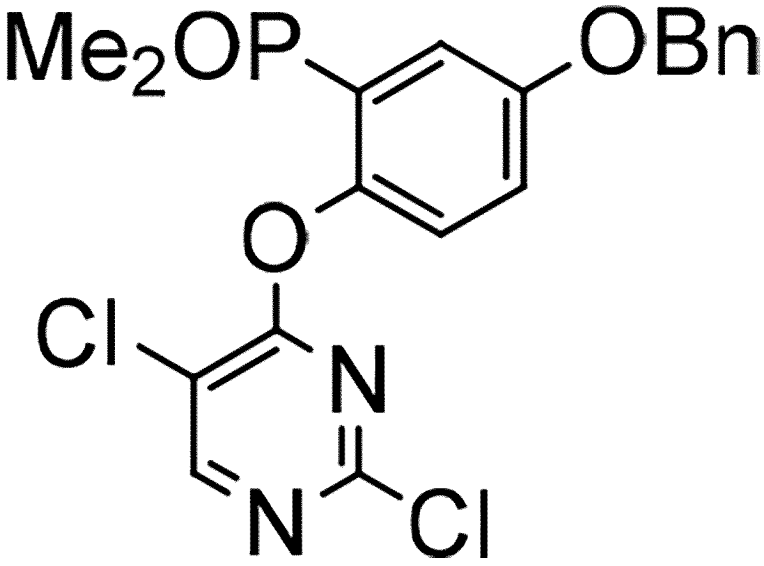
【化２０５】



ステップ１：（５－（ベンジルオキシ）－２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４７０】

【化２０６】



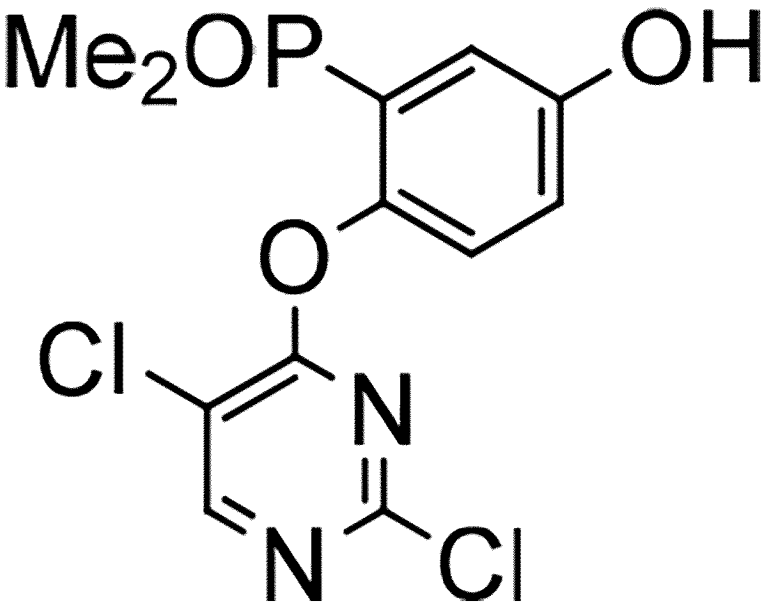
実施例５７のステップ１において記載される手順に従って、ＤＭＦ（１０ｍＬ）中の２，４，５－トリクロロピリミジン（１ｇ、５．７９ミリモル）、水素化ナトリウム（２３１ｍｇ、５．７９ミリモル）と（５－（ベンジルオキシ）－２－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（８００ｍｇ、２．８９ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が４０２ｍｇ生じた。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７１】

ステップ２：（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）オキシ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４７２】

【化２０７】



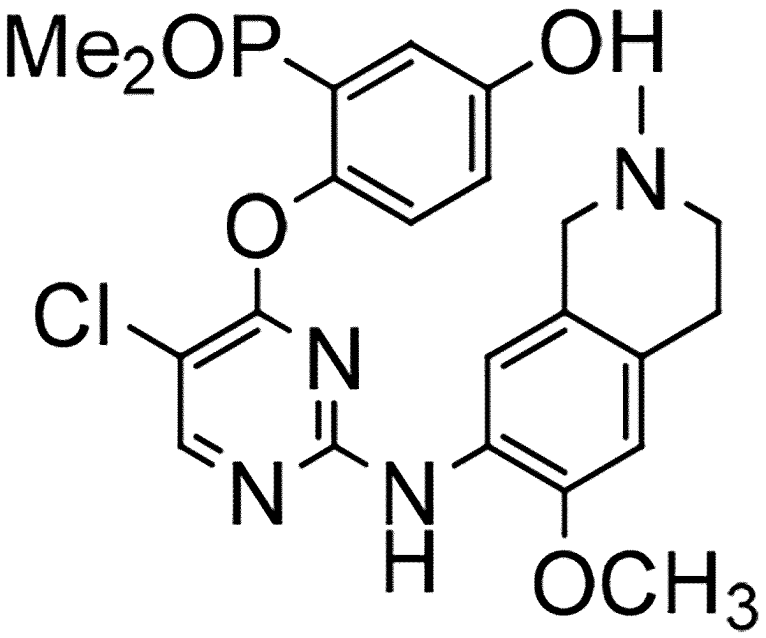
０°ＣでＤＣＭ（４ｍＬ）中の５－（ベンジルオキシ）－２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド（１１０ｍｇ、０．２６ミリモル）の撹拌溶液に、臭素を滴下し、室温で２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、飽和重炭酸ナトリウム溶液で塩基性化し、ＤＣＭを用いて抽出した。有機層を分離し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、さらに、濃縮した。このようにして得た残渣をシリカゲルクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が３５ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ１．６２（ｄ，Ｊ＝１３．２Ｈｚ，６Ｈ）、７．０１－７．０４（ｍ，１Ｈ）、７．１８－７．２２（ｍ，１Ｈ）、７．２６－７．２９（ｍ，１Ｈ）、８．８４（ｓ，１Ｈ）、９．９８（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）３３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４７３】

ステップ３：（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド

【０４７４】

【化２０８】



実施例５９のステップ２において記載される手順に従って、ジオキサン（１０ｍＬ）中の、キサントホス（１６ｍｇ、０．０２８ミリモル）中の６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（中間体Ｂ１）（２７ｍｇ、０．１４ミリモル）、Cs_2CO_3（９３ｍｇ、０．２８ミリモル）、乾燥１，４－ジオキサン（２ｍＬ）中のPd_2（ｄｂａ）$_3$（１２．９ｍｇ、０．０１４ミリモル）と（２－（（２，５－ジクロロピリミジン－４－イル）オキシ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（４７ｍｇ、０．１４ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が３７ｍｇ生じた。ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）４８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４７５】

ステップ４：４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド

実施例２のステップ１及び２において記載される手順に従って、ＡＩＳＦ（２７ｍｇ、０．０８６ミリモル）と（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド（３５ｍｇ、０．０７１ミリモル）との反応によって、表題の化合物を調製して、所望の生成物が７ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ１．７０－１．８０（ｍ，６Ｈ）、２．９１（ｓ，３Ｈ）、３．１０－３．２０（ｍ，１Ｈ）、３．２０－３．４０（ｍ，２Ｈ）、３．６０－３．７２（ｍ，１Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、４．０５－４．１２（ｍ，２Ｈ）、６．８６（ｓ，１Ｈ）、７．１４（ｓ，１Ｈ）、７．７０－７．９０（ｍ，３Ｈ）、８．４９（ｓ，１Ｈ）、８．５２（ｓ，１Ｈ）、１０．４２（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５７１．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

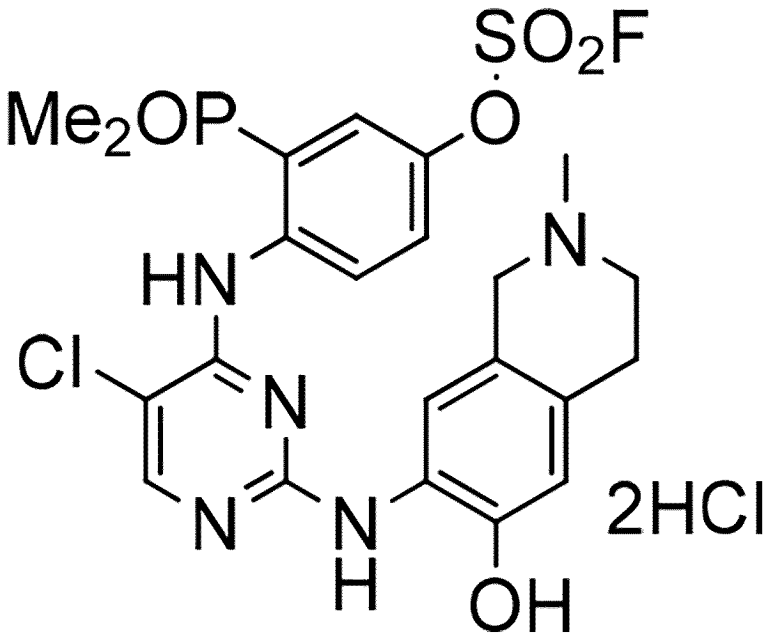
【０４７６】

方法Ｏ

４－（（５－クロロ－２－（（６－ヒドロキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド（実施例６１）

【０４７７】

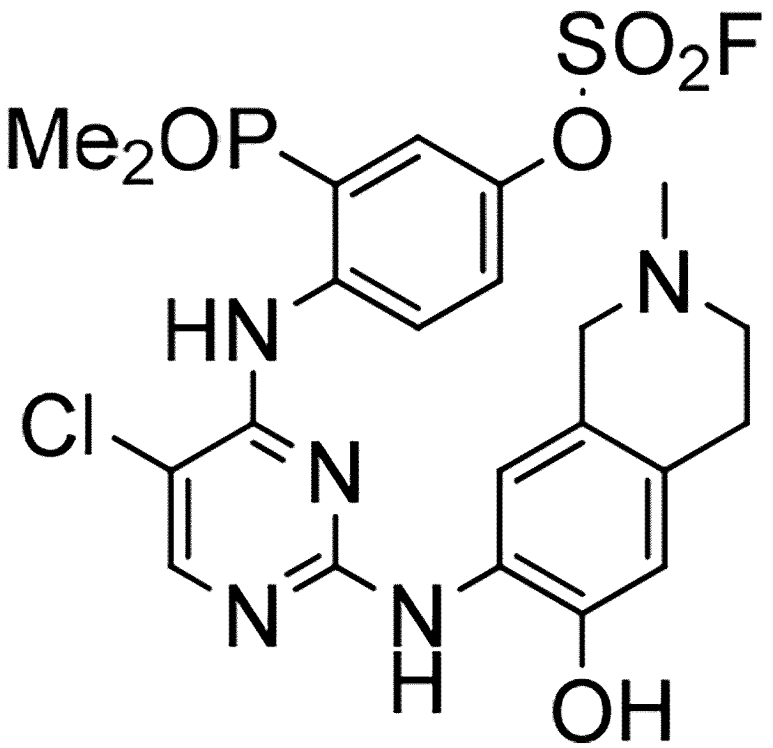
【化２０９】



ステップ１：４－（（５－クロロ－２－（（６－ヒドロキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート

【０４７８】

【化２１０】



４７％ＨＢｒ水溶液（５ｍＬ）中の４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒド

ロクロリド（実施例２）（２００ｍｇ、０．３１１ミリモル）の撹拌溶液を、１１０°Ｃまで一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を飽和ＮａＨＣＯ$_3$溶液で塩基性化した。沈殿した固体を濾過し、真空下で乾燥させた。得られた粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製して、所望の生成物が５３ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８４（ｄ，Ｊ＝１３．６Ｈｚ，６Ｈ）、２．３３（ｓ，３Ｈ）、２．５０－２．７０（ｍ，４Ｈ）、２．７０－２．８０（ｍ，２Ｈ）、６．６３（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｓ，１Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５－７．９５（ｍ，１Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、８．７（ｂｒｓ，１Ｈ）、９．５１（ｓ，１Ｈ）、１１．３９（ｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４７９】

ステップ２：４－（（５－クロロ－２－（（６－ヒドロキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド

０°ＣでＤＣＭ（２ｍＬ）中の４－（（５－クロロ－２－（（６－ヒドロキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（３０ｍｇ、０．０５４ミリモル）の撹拌溶液に、ジオキサン（０．１ｍＬ）中の４Ｍ　ＨＣｌを添加し、室温で１時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、ジエチルエーテルでトリチュレートした。得られた固体を濾過し、真空下で乾燥させて、所望の生成物が１９ｍｇ生じた。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ１．８６（ｄ，Ｊ＝１４Ｈｚ，６Ｈ）、２．８６（ｓ，３Ｈ）、２．８５－３．００（ｍ，１Ｈ）、３．０５－３．２０（ｍ，１Ｈ）、３．２０－３．３５（ｍ，１Ｈ）、３．５０－３．６５（ｍ，１Ｈ）、４．００－４．１５（ｍ，１Ｈ）、４．２０－４．３５（ｍ，１Ｈ）、６．８２（ｓ，１Ｈ）、７．３９（ｓ，１Ｈ）、７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ）、７．９０－８．００（ｍ，１Ｈ）、８．３１（ｓ，１Ｈ）、８．７１（ｂｒｓ，１Ｈ）、８．９６（ｂｒｓ，１Ｈ）、１０．８７（ｂｒｓ，１Ｈ）、１１．７９（ｂｒｓ，１Ｈ）；ＥＳＩ－ＭＳ（ｍ／ｚ）５５４（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０４８０】

薬理活性

ＦＲＥＴアッセイ：

これは、標識トレーサーの結合と置換に基づく一段階結合アッセイであり、化合物添加に続いて、ドナーとして抗ＧＳＴ標識ユウロピウム（Ｅｕ）、及びアクセプターとしてＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ標識トレーサーを添加する。ＨＰＫ１のキナーゼドメインへのトレーサーとＧＳＴ抗体の両方の同時結合は、キナーゼトレーサー上の抗ＧＳＴ標識ユウロピウム（Ｅｕ）フルオロフォアからＡｌｅｘａ　Ｆｌｕｏｒ（登録商標）６４７フルオロフォアへの高度のＦＲＥＴ（蛍光共鳴エネルギー移動）をもたらし、このシグナルは測定可能な阻害物質の存在下で減少する。

【０４８１】

試験化合物をジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）に溶解して１０．０ｍＭストック溶液を調製し、所望の濃度に希釈した。反応中のＤＭＳＯの最終濃度は３％（ｖ／ｖ）であった。アッセイ混合物は、２ｎＭのＥｕ－抗ＧＳＴ抗体と５ｎＭのＭＡＰ４Ｋ－１酵素を、化合物の所望の濃度の有無にかかわらず５０ｍＭ　ＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．５）、１０ｍＭ　ＭｇＣｌ$_2$、１ｍＭ　ＥＧＴＡ、０．０１％Ｂｒｉｊ－３５を含むキナーゼバッファー中で混合することにより調製した。反応物を氷上で１５分間インキュベートした。プレインキュベーション段階に続いて、反応混合物に１０ｎＭキナーゼトレーサー２２２を添加した。５分間振盪させた後、反応物をさらに室温で１時間インキュベートし、これを４°Ｃに保ち、ＡＲＴＥＭＩＳリーダーでキットの説明書（Ｔｈｅｒｍｏ）に従って読み取った。試験化合物の阻害は６６５ｎｍ／６２０ｎｍのＦＲＥＴ比に基づいて計算した。活性は、対照反応のパーセントとして計算した。ＩＣ５０値は、ＧｒａｐｈＰａｄ　Ｐｒｉｓｍ

ソフトウェアを用いた非線形回帰分析により、用量反応曲線から計算した。

【０４８２】

調製した化合物を上記のアッセイ手順を用いて試験し、得られた結果が表１２において示されている。１．０μＭ及び１０．０μＭの濃度における阻害パーセンテージが、選択した実施例のＩＣ$_{50}$値（ｎＭ）の詳細と共に表に示されている。

【０４８３】

ＩＣ$_{50}$（ｎＭ）値は表１２に記載されており、「Ａ」は５０ｎＭ未満のＩＣ$_{50}$値を表し、「Ｂ」は５０．０１から１００．０ｎＭの範囲のＩＣ$_{50}$値を表し、「Ｃ」は１００．０１から５００ｎＭのＩＣ$_{50}$値を表し、「Ｄ」は５００ｎＭを超えるＩＣ$_{50}$値を表している。

【０４８４】

【表１２】

Sr. No.	化合物番号	% 阻害		IC_{50} (nM)
		1 μM	10 μM	
1.	実施例 1	87.21	86.53	A
2.	実施例 2	85.96	82.12	A
3.	実施例 3	85.57	91.21	A
4.	実施例 4	72.86	78.37	A
5.	実施例 5	78.13	82.54	A
6.	実施例 6	79.99	81.96	A
7.	実施例 7	37.71	69.74	-
8.	実施例 8	63.72	80.01	A
9.	実施例 9	78.49	78.80	A
10.	実施例 10	92.33	89	A
11.	実施例 11	75.10	87.16	A
12.	実施例 12	87.51	85.91	A
13.	実施例 13	79.71	81.04	A
14.	実施例 14	89.73	93.26	A
15.	実施例 15	78.6	91.79	D
16.	実施例 16	87.26	86	A
17.	実施例 17	86.6	90.25	A
18.	実施例 18	87.27	83.15	A
19.	実施例 19	76.59	78.23	A
20.	実施例 20	80.14	75.52	A
21.	実施例 21	79.17	81.60	A
22.	実施例 22	75.12	82.60	A
23.	実施例 23	86.13	89.64	B
24.	実施例 24	86.68	85.52	A
25.	実施例 25	85.87	90.67	A
26.	実施例 26	75.83	76.45	A
27.	実施例 27	81.09	82.6	A
28.	実施例 28	69.72	75.94	A
29.	実施例 29	76.50	76.92	A
30.	実施例 30	79.12	82.70	A
31.	実施例 31	84.44	89.03	A
32.	実施例 32	84.51	89.25	A

Sr. No.	化合物番号	% 阻害		IC_{50} (nM)
		1 μM	10 μM	
33.	実施例 33	92.79	87.80	A
34.	実施例 34	84.26	86.64	A
35.	実施例 35	83.03	79.06	A
36.	実施例 36	85.29	83.76	A
37.	実施例 37	84.45	84.73	A
38.	実施例 38	84.53	85.68	A
39.	実施例 39	75.13	86.96	A
40.	実施例 40	83.27	83.95	A
41.	実施例 41	90.41	84.95	A
42.	実施例 42	84.04	83.05	A
43.	実施例 43	79.99	80.53	A
44.	実施例 44	81.58	79.59	A
45.	実施例 45	74.8	79.0	A
46.	実施例 46	73.59	73.91	A
47.	実施例 47	91.4	88.04	A
48.	実施例 48	84.18	81.44	A
49.	実施例 49	94.31	91.66	A
50.	実施例 50	92.74	94.84	A
51.	実施例 51	93.09	94.31	A
52.	実施例 52	88.2	85.51	A
53.	実施例 53	82.44	90.05	B
54.	実施例 54	93.44	93.68	A
55.	実施例 55	94.61	95.34	A
56.	実施例 56	88.68	88.24	A
57.	実施例 57	83.01	79.33	B
58.	実施例 58	96.6	96.4	A
59.	実施例 59	83.08	87.35	A
60.	実施例 60	70.54	83.37	C
61.	実施例 61	89.61	89.66	A

(-): 未決定

ＣＴ２６の同系マウス結腸腫瘍モデルに対する実施例２及び実施例３０の抗腫瘍効果の評価

動物

健康な雌ＢＡＬＢ／ｃマウス（７から９週齢及び１５から２ａ１　ｇ）をグレンマーク動物施設から入手した。動物は、１２／１２時間の明暗サイクルで、２０～２２℃で温度を制御したポリプロピレンケージ内で群飼育した。それらのマウスは、自由な標準的なマウスペレット飼料及び水で維持し、全ての動物実験は、動物倫理委員会（ＩＡＥＣ）によって承認されたプロトコルに従って実施した。

【０４８５】

ＣＴ２６細胞培養

ＣＴ２６細胞株は、Ａｍｅｒｉｃａｎ ｔｙｐｅ ｃｕｌｔｕｒｅ（ＡＴＣＣ（登録商標）ＣＲＬ－２６３８（商標））から得た。細胞は、完全なＲＰＭＩ－１６４０培地を用いてＴフラスコ（継代５）中で復活させ、５％CO_2、８０％相対湿度の中で３７°Ｃでインキュベートした。細胞を再懸濁し、プールし、フラスコ当たり１：１０の比率に分割し、３継代にわたって維持し、継代８を動物への細胞接種のために使用した。

【０４８６】

ＣＴ２６細胞移植

マウスの右側腹部領域を電気シェーバーで剃毛した。必要な数のＣＴ２６細胞（無血清培地１ｍＬ当たり１０００万）を細胞培養ラボから氷上で受け取った。マウスはO_2を含むイソフルランで麻酔した（酸素流量計を１～２リットル／分にし、イソフルラン気化器ダイヤルを２～３％にした）。細胞を１００万細胞／１００μＬ／マウスの細胞濃度でマウスの右側腹部領域に接種した。接種されたマウスは動物室に収容し、過度の臨床徴候がないか毎日観察した。

【０４８７】

動物のグループ分け

細胞接種後１０日目に、マウスを腫瘍体積に基づいてランダム化し、異なる治療グループにグループ分けした。腫瘍体積が５７ｍｍ^{3}から１１９ｍｍ^{3}のマウスを有効性試験に含めた。腫瘍体積はデジタルノギスを用いて測定した。体積計算は以下の式を用いて得た。

【０４８８】

Ｖ（ｍｍ^3）＝［Ｌ×（Ｗ×Ｗ）］×０．５２

Ｖは腫瘍体積、Ｌは腫瘍長、Ｗは腫瘍幅である。

【０４８９】

【表１３】

表１３：治療グループ

グループ	グループコード	用量	動物の数/グループ
A	溶媒	10mL/kg	12
B	実施例 2	10 mg/kg/10 mL p.o. QD	13
C	実施例2	50 mg/kg/10 mL p.o.QD	13
D	実施例 30	10 mg/kg/10 mL p.o.QD	13
E	実施例30	50 mg/kg/10 mL p.o.QD	13

p.o. – 経口; QD – 一日一回; Q4D – 四日に一回; μg – マイクログラム

化合物の調製及び投与

０．５％ｖ／ｖ Ｔｗｅｅｎ８０及び０．５％ｗ／ｖメチルセルロース蒸留水溶液を経口製剤の溶媒として使用した。実施例２及び実施例３０を秤量し、乳鉢及び乳棒にＴｗｅｅｎ ８０（０．５％ｖ／ｖ）、メチルセルロース（ＭＣ、０．５％ｗ／ｖ）を添加して５０ｍｇ／ｋｇ／１０ｍＬの保存懸濁液を調製した。連続希釈法を用いて、０．５％ＭＣで保存懸濁液を希釈して１０ｍｇ／ｋｇ／１０ｍＬを調製した。体重を毎日記録し、投与時間は試験期間中維持した。

【０４９０】

腫瘍体積測定による治療効果の評価

試験期間中、盲検下で腫瘍体積を測定した。腫瘍体積測定時間は試験期間中維持した。

壊死性腫瘍を有する動物は試験及びデータ解析から除外した。％ＴＧＩは以下の式により算出した。

【０４９１】

［１－｛（Ｔｔ－Ｔ０）／（Ｃｔ－Ｃ０）｝］×１００

Ｔｔ＝腫瘍体積の日における治療グループの腫瘍体積

Ｔ０＝ランダム化の日における治療グループの腫瘍体積

Ｃｔ＝腫瘍体積の日における溶媒対照群の腫瘍体積

Ｃ０＝ランダム化の日における対照群の腫瘍体積

殺計画

終了日に、マウスを薬物動力学（ＰＤ）及び薬物動態学（ＰＫ）の時点に分け、血液と腫瘍を採取した。

【０４９２】

データ解析

腫瘍体積データを、Ｔｗｏ－ｗａｙ ＡＮＯＶＡとそれに続くＢｏｎｆｅｒｒｏｎｉ´ｓ Ｍｕｌｔｉｐｌｅ Ｃｏｍｐａｒｉｓｏｎ Ｔｅｓｔを用いて統計学的に解析した。統計学的解析とグラフはＧｒａｐｈ Ｐａｄ Ｐｒｉｓｍ ｖｅｒｓｉｏｎ ７を用いて作成した。Ｇｒｕｂｂｓ´ｏｕｔｌｉｅｒ ｔｅｓｔは、必要に応じて外れ値データセットを除去するために実施した。

【０４９３】

結果：

２４日目の腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）が、実施例２について図１において示されている。１０ｍｇ／ｋｇ及び５０ｍｇ／ｋｇ ＱＤによる実施例２での処理に応答して、溶媒群と比較した場合、腫瘍増殖阻害がそれぞれ４０％及び６１％観察された。

【０４９４】

２５日目の腫瘍増殖阻害（ＴＧＩ）が、実施例３０について図２において示されている。１０ｍｇ／ｋｇ及び５０ｍｇ／ｋｇ ＱＤによる実施例３０での処理に応答して、溶媒群と比較した場合、腫瘍増殖阻害がそれぞれ３７％及び６２％観察された。

【０４９５】

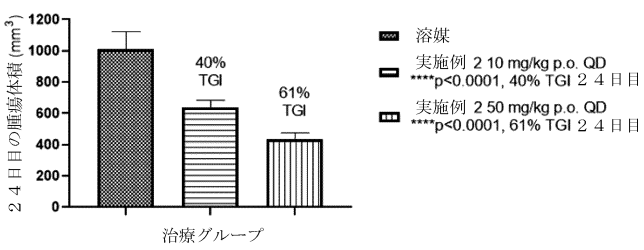
本発明は、特定の実施形態を参照して本明細書に記載されてきたが、これらの実施形態は、本発明の原理及び用途の単なる例示であることが理解されるべきである。従って、例示的な実施形態に対して多くの修正がなされ得ること、及び上記のような本発明の真意及び範囲から逸脱することなく他の構成が考案され得ることが理解されるべきである。

本願に引用された全ての刊行物及び特許出願は、それぞれの個々の刊行物又は特許出願が、参照によって本明細書に援用されることが具体的かつ個別に示されているのと同じ程度に、参照によって本明細書に援用される。

【図面】

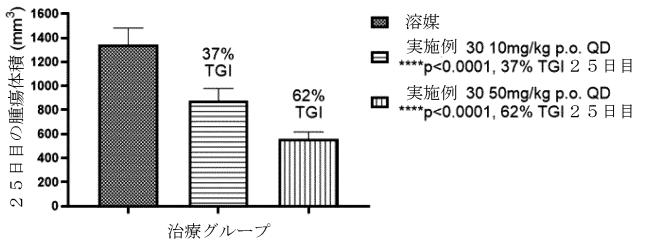
【図１】

図１　ＣＴ２６腫瘍モデルにおける実施例２による腫瘍増殖阻害

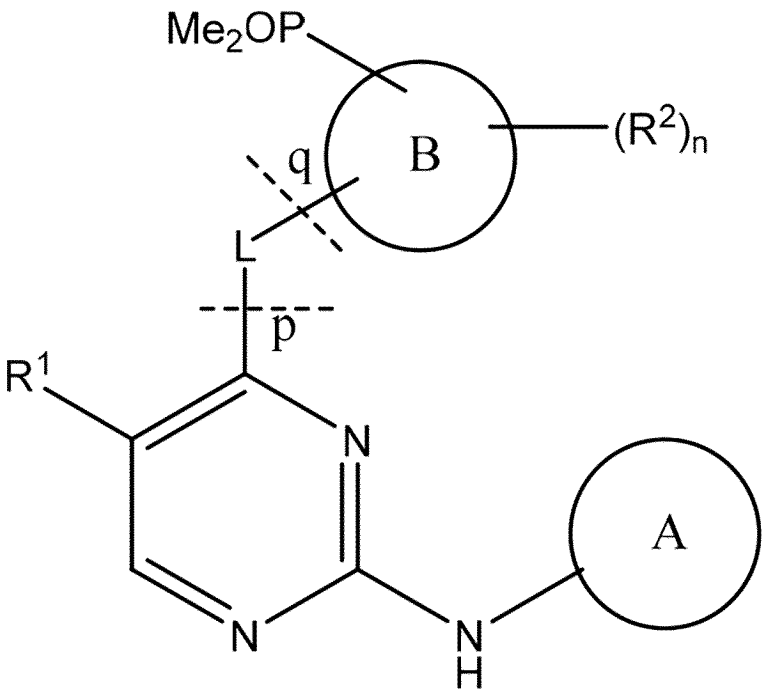


【図２】

図２　ＣＴ２６腫瘍モデルにおける実施例３０による腫瘍増殖阻害

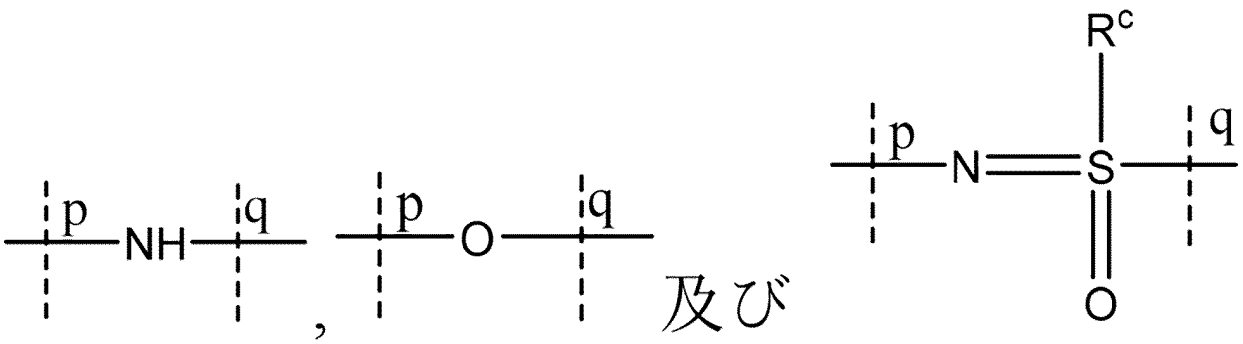


【手続補正書】
【提出日】令和5年5月5日(2023.5.5)
【手続補正１】
【補正対象書類名】特許請求の範囲
【補正対象項目名】全文
【補正方法】変更
【補正の内容】
【特許請求の範囲】
【請求項１】
以下の式（Ｉ）
【化１】

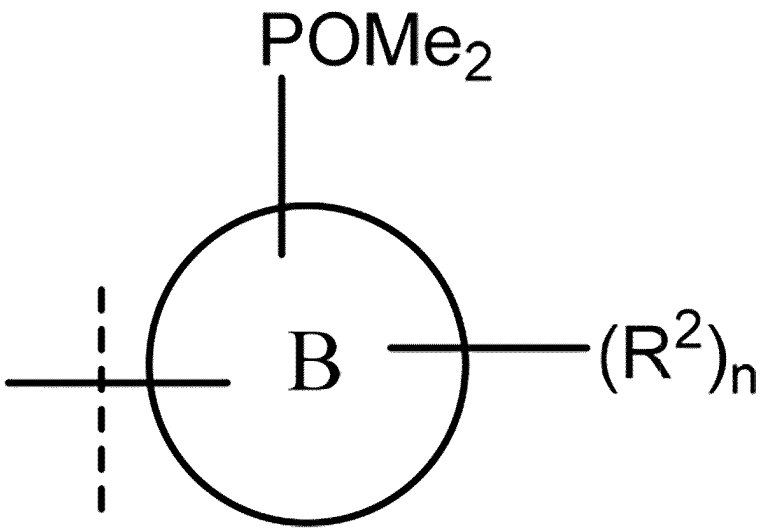


(I)

の化合物、又はその互変異性体、その立体異性体、又はその薬学的に許容される塩であって、
Ｒ１は、クロロ及び－ＣＯＮＨ２から選択され、
Ｌは
【化２】

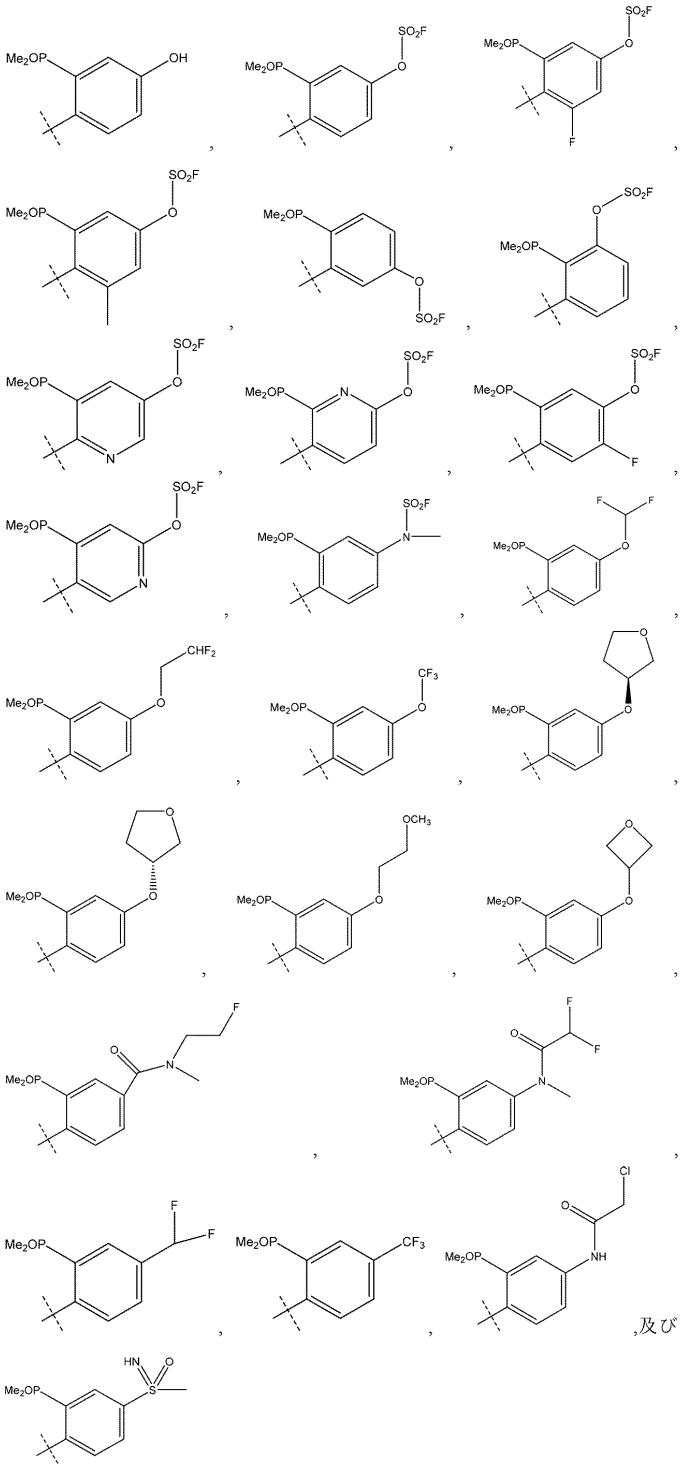


から選択され、
　pおよびqは結合点であり、
　R^cはC_{1-8}アルキルから選択され、
【化３】



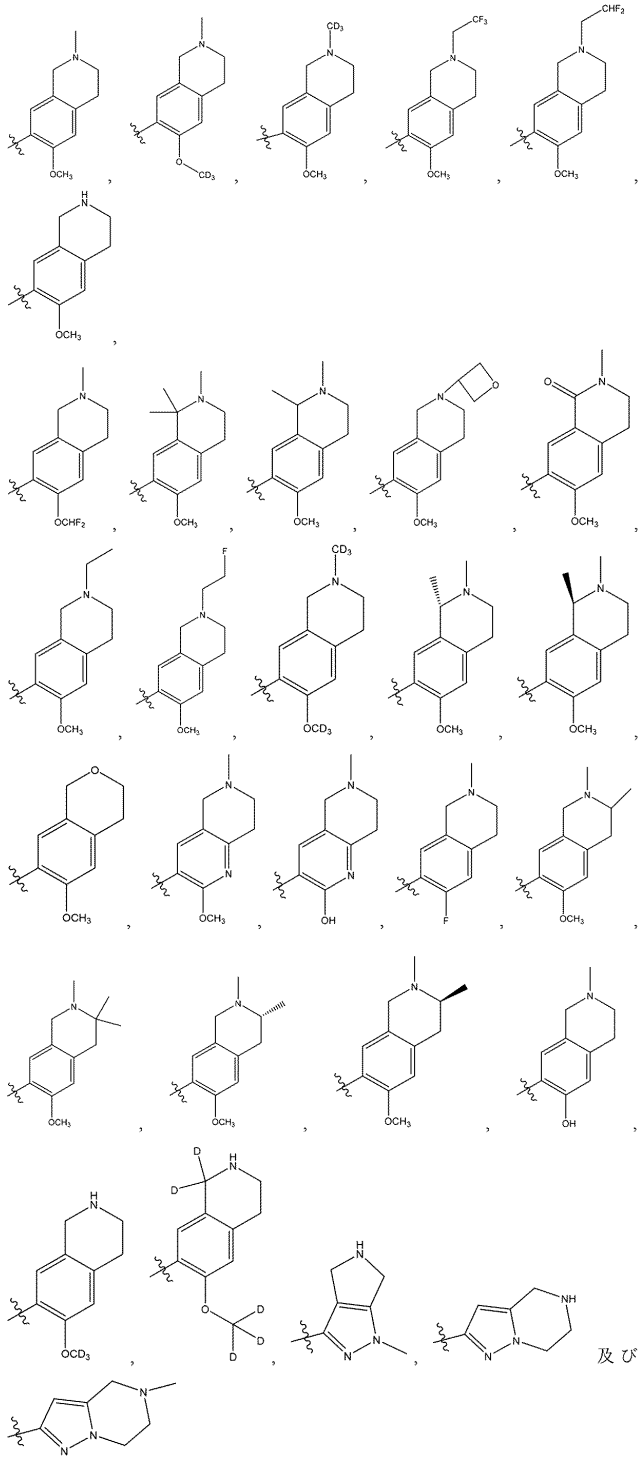
は

【化４】



から選択され、
環Ａは

【化５】



から選択される、化合物。

【請求項２】

R^1はクロロである、請求項１に記載の化合物。

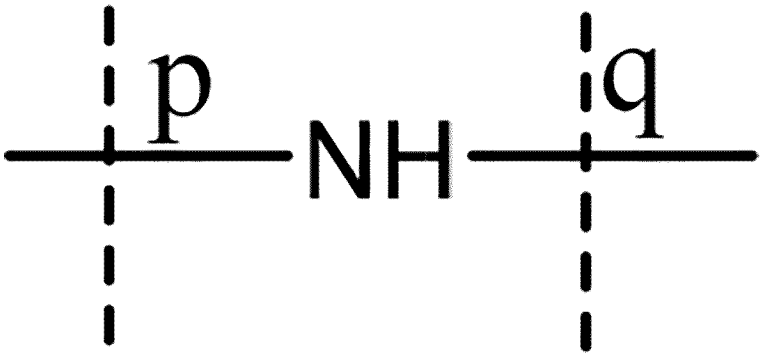
【請求項３】

R^1は－$CONH_2$である、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

Ｌは

【化６】

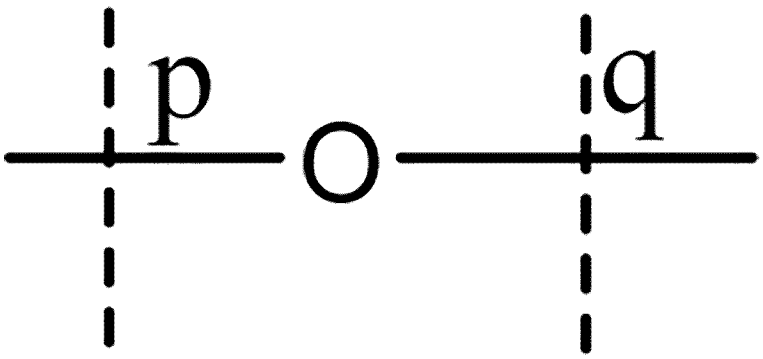


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

Ｌは

【化７】

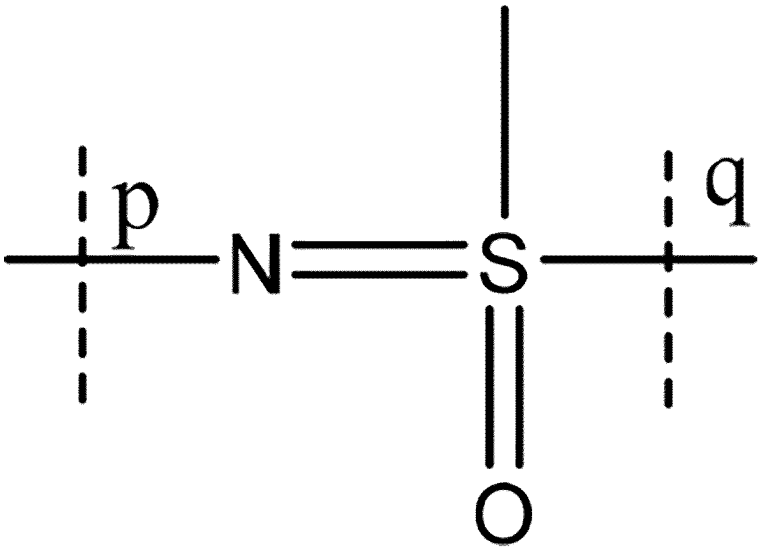


である、請求項１に記載の化合物。

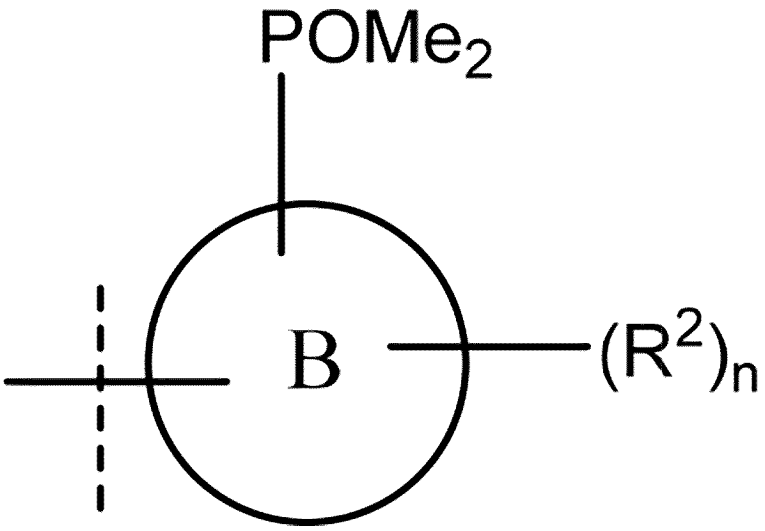
【請求項６】

Ｌは

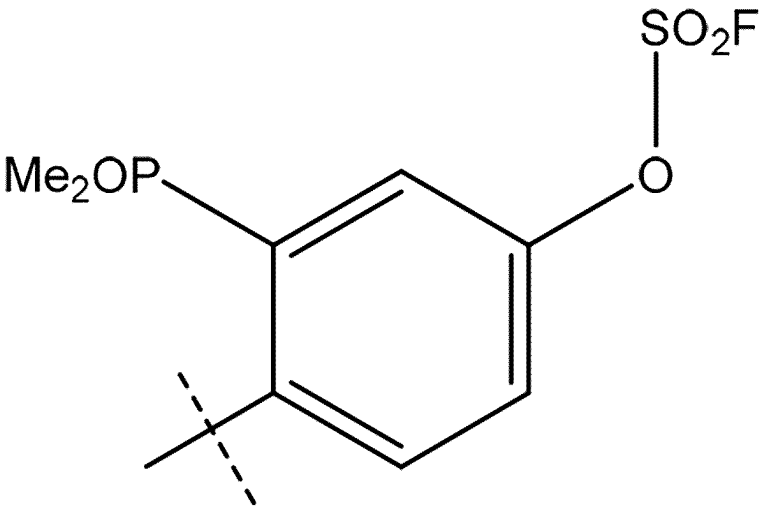
【化８】



である、請求項１に記載の化合物。
【請求項７】
【化９】

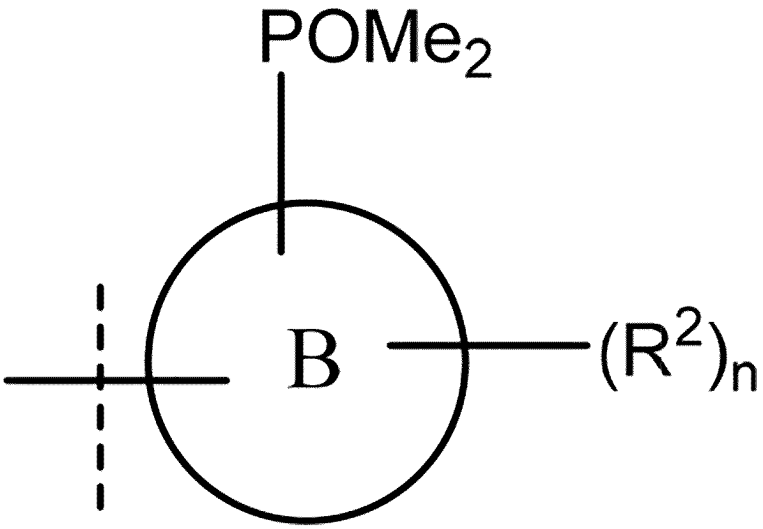


は
【化１０】



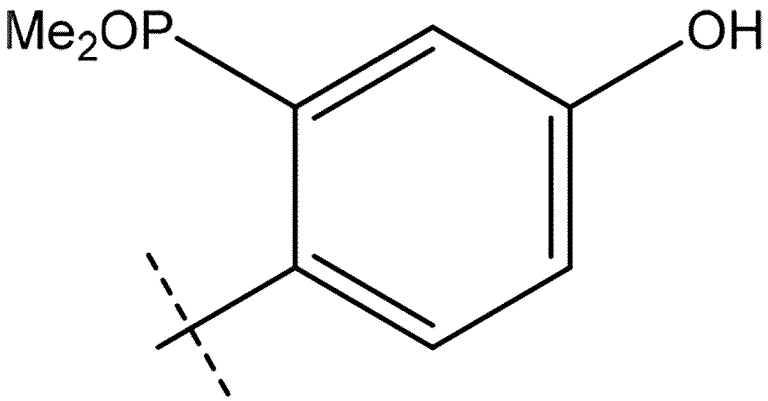
である、請求項１に記載の化合物。
【請求項８】

【化１１】



は

【化１２】

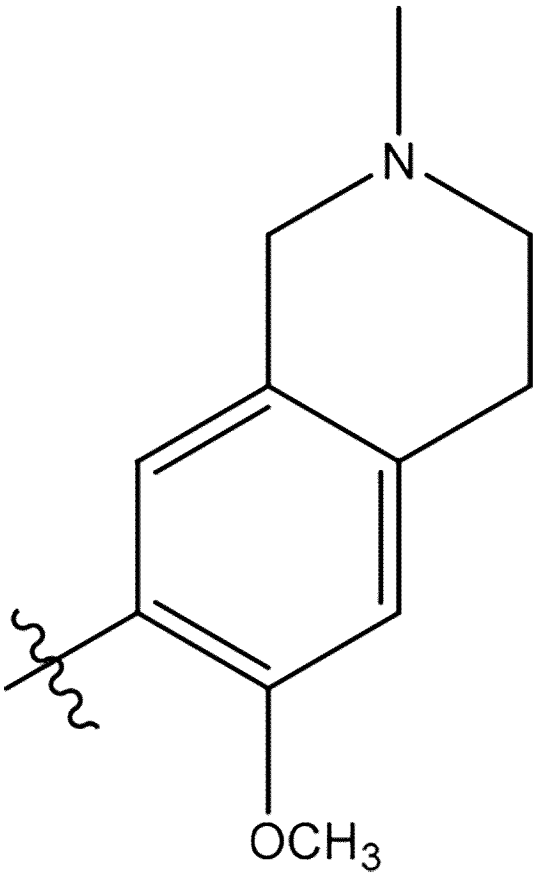


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項９】

環Ａは

【化１３】

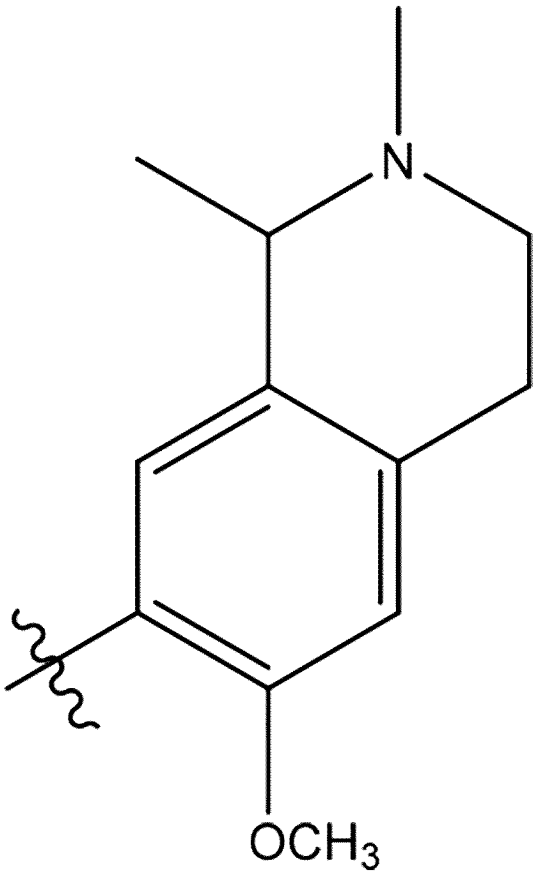


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１０】

環Ａは

【化１４】



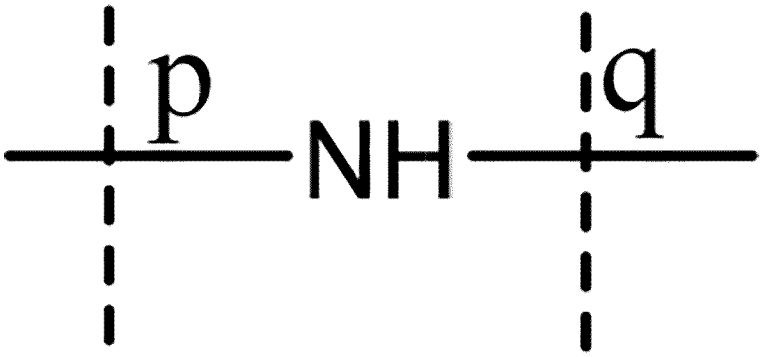
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１１】

R^1はクロロであり、

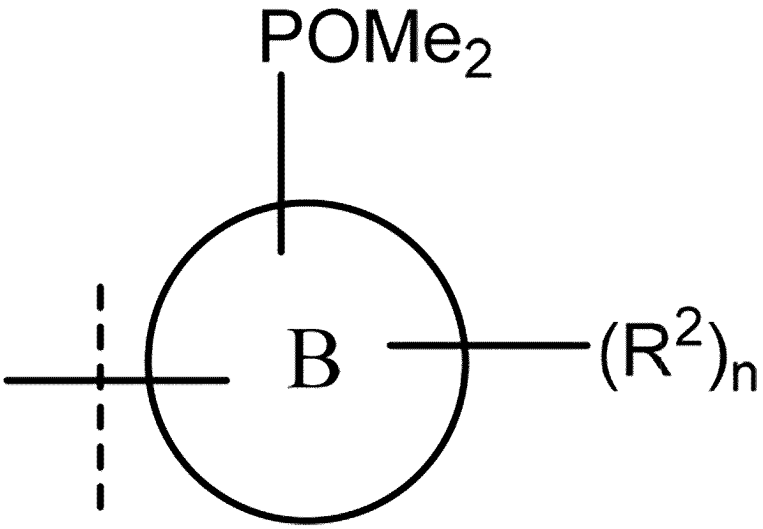
Ｌは

【化１５】



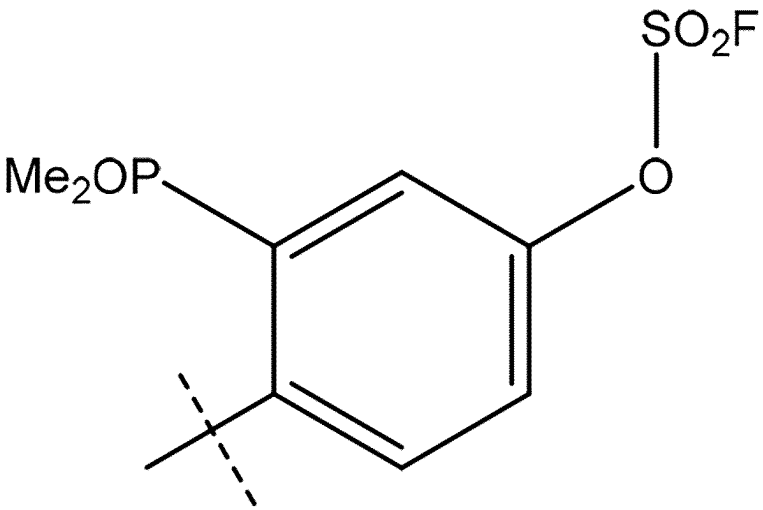
であり、

【化１６】



は

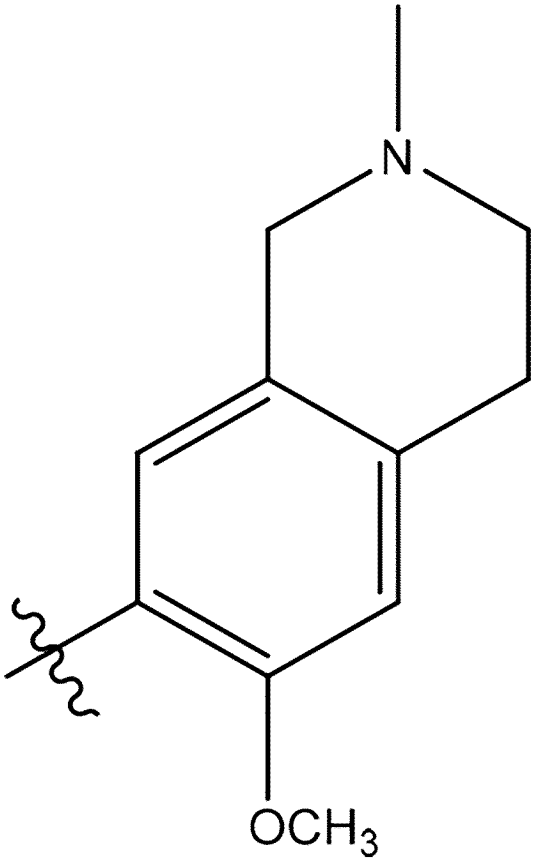
【化１７】



であり、

環Ａは

【化１８】



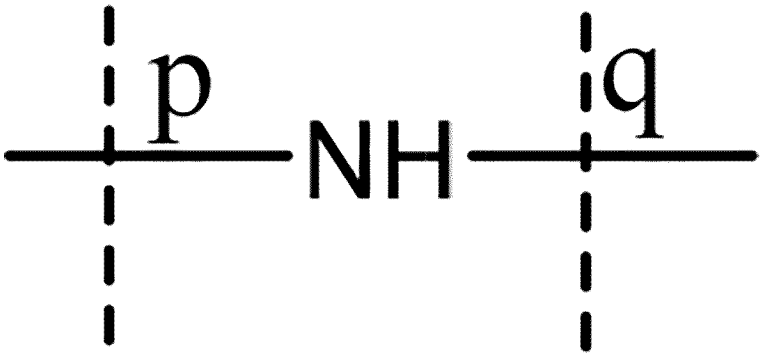
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１２】

R^1はクロロであり、

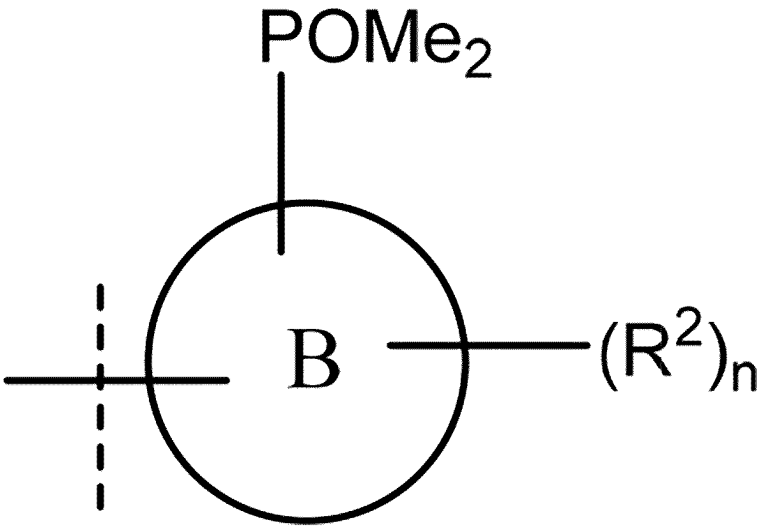
Ｌは

【化１９】



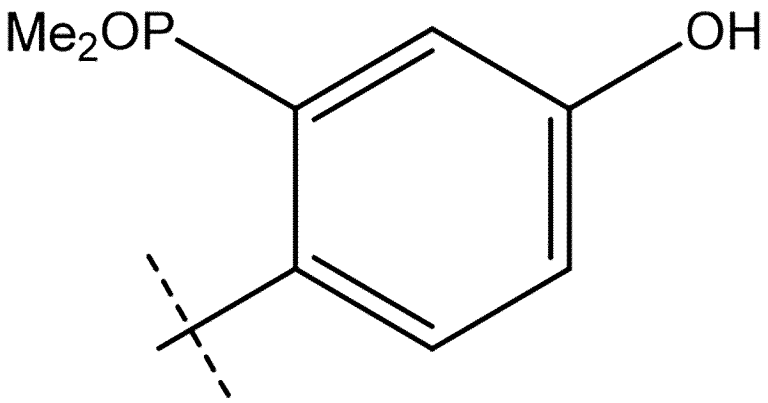
であり、

【化２０】



は

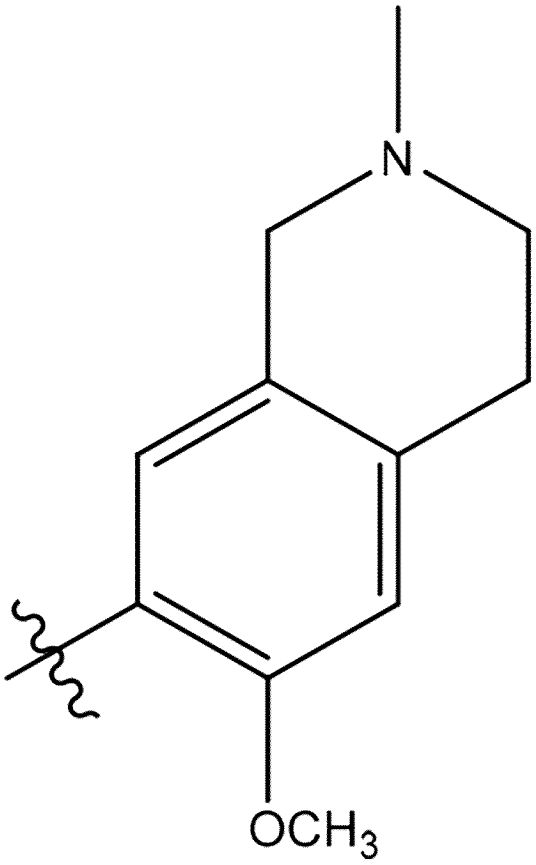
【化２１】



であり、

環Ａは

【化２２】



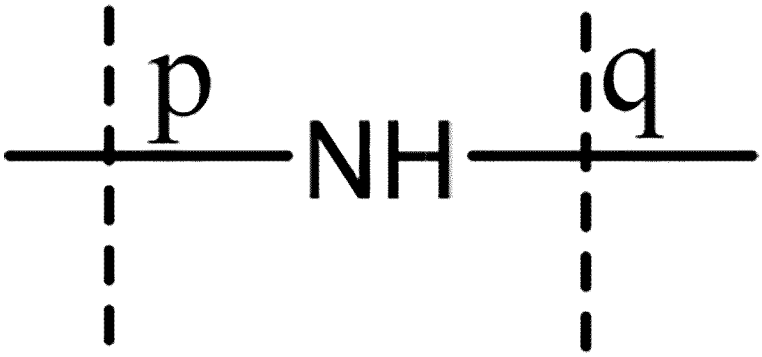
である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１３】

R^1はクロロであり、

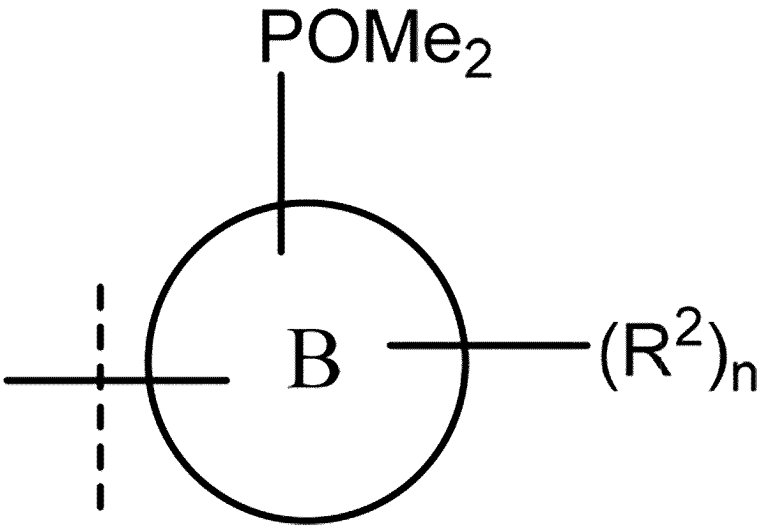
Ｌは

【化２３】



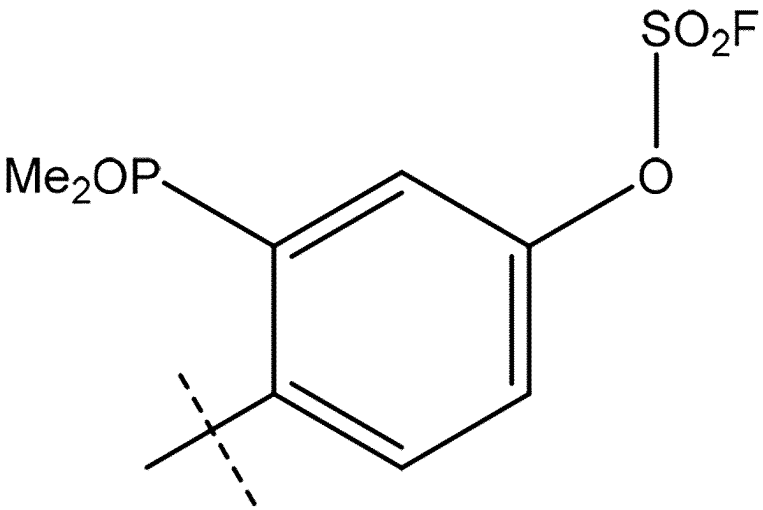
であり、

【化２４】



は

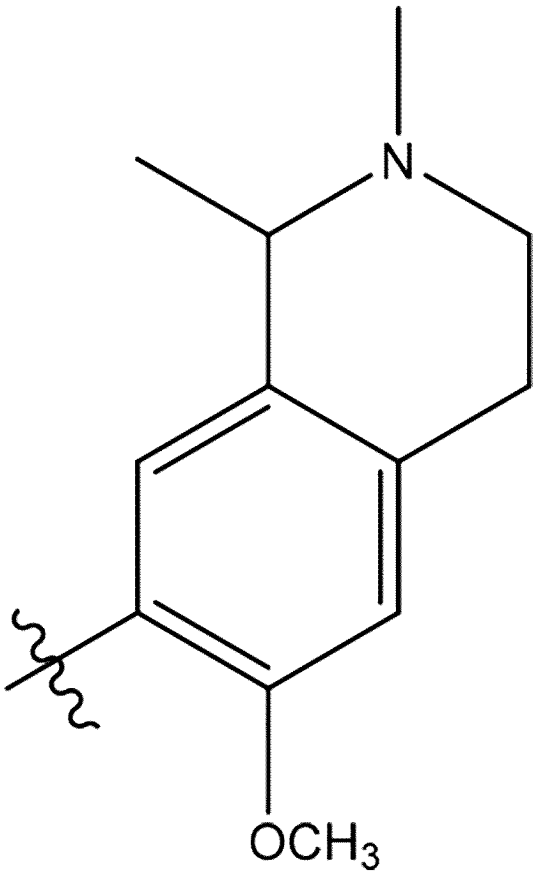
【化２５】



であり、

環Ａは

【化２６】

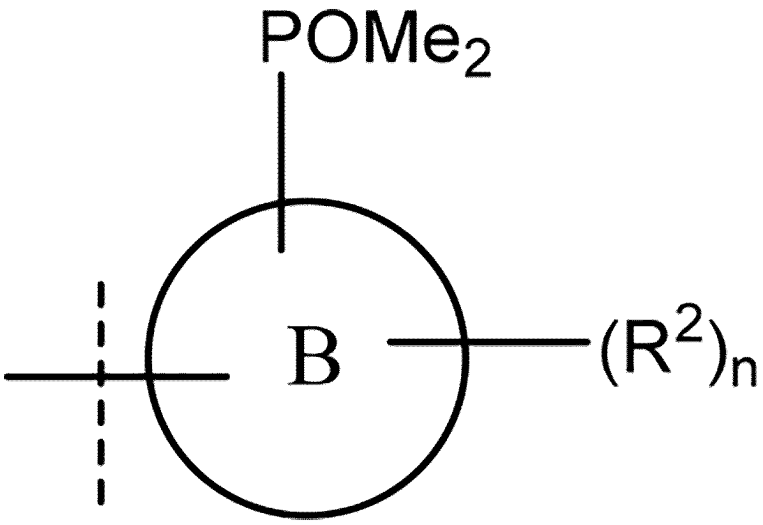


である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１４】

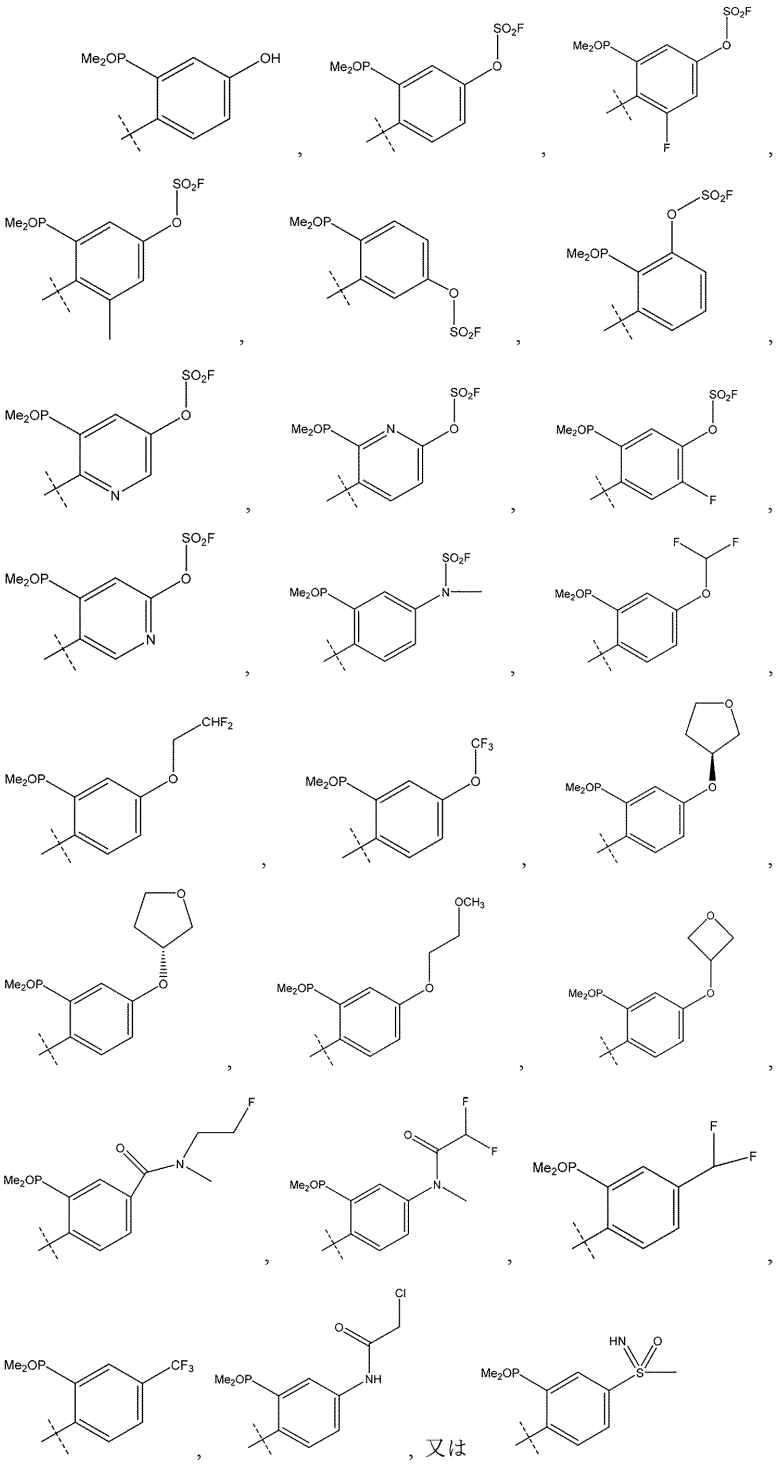
R^1はクロロであり、

【化２７】



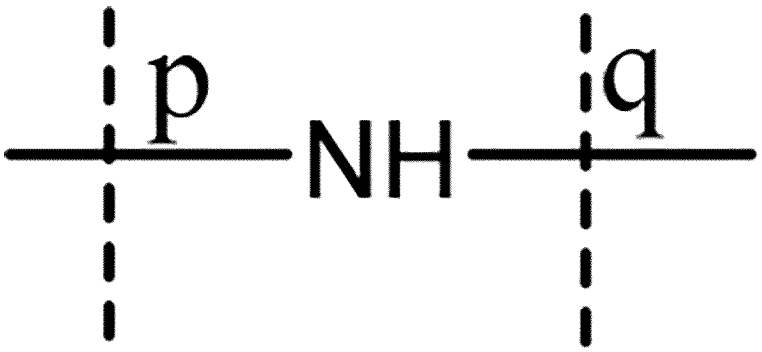
は、

【化２８】



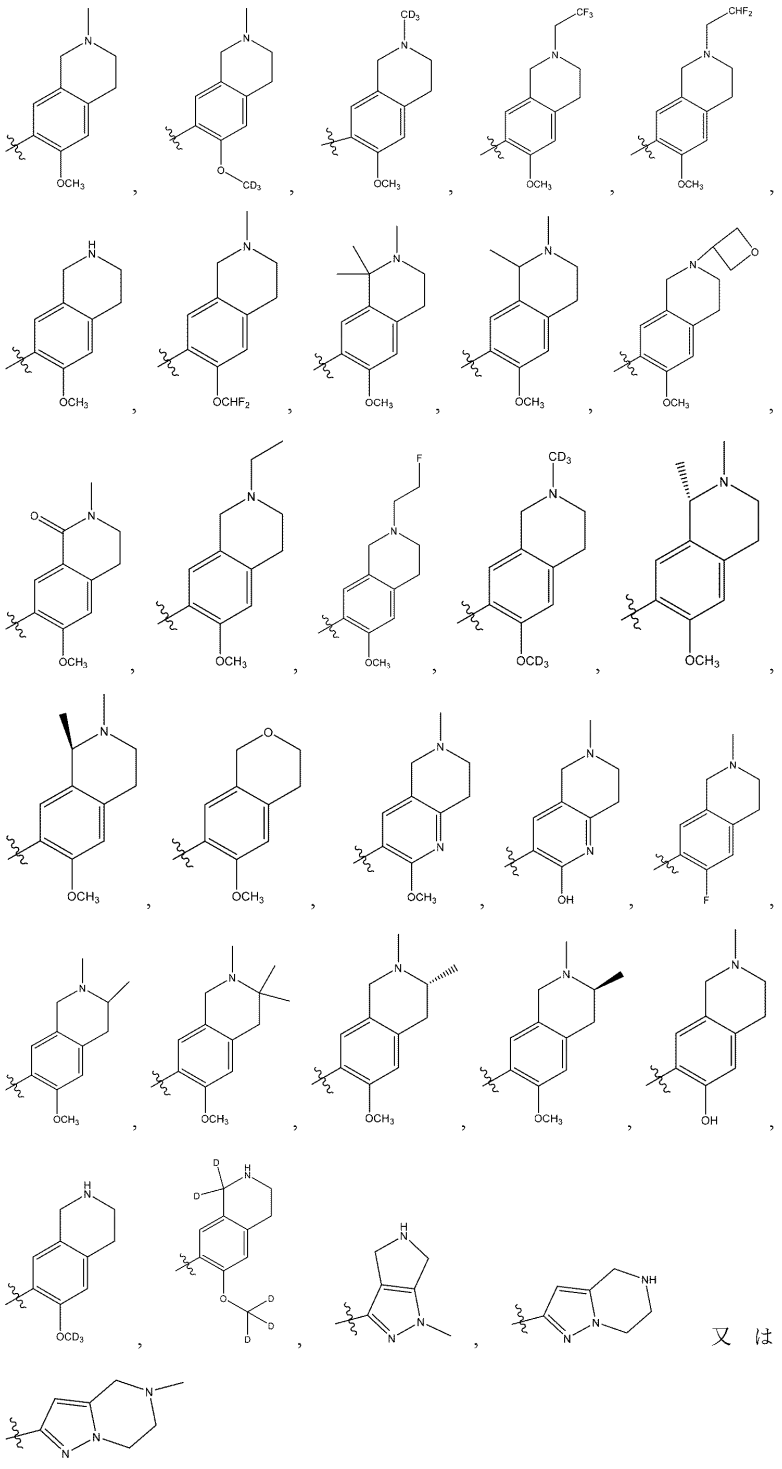
であり、
Ｌは

【化２９】



であり、
環Ａは

【化３０】



又は

である、請求項１に記載の化合物。

【請求項１５】

（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－ヒドロキシフェニル）ジメチルホスフィンオキシド、

４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、

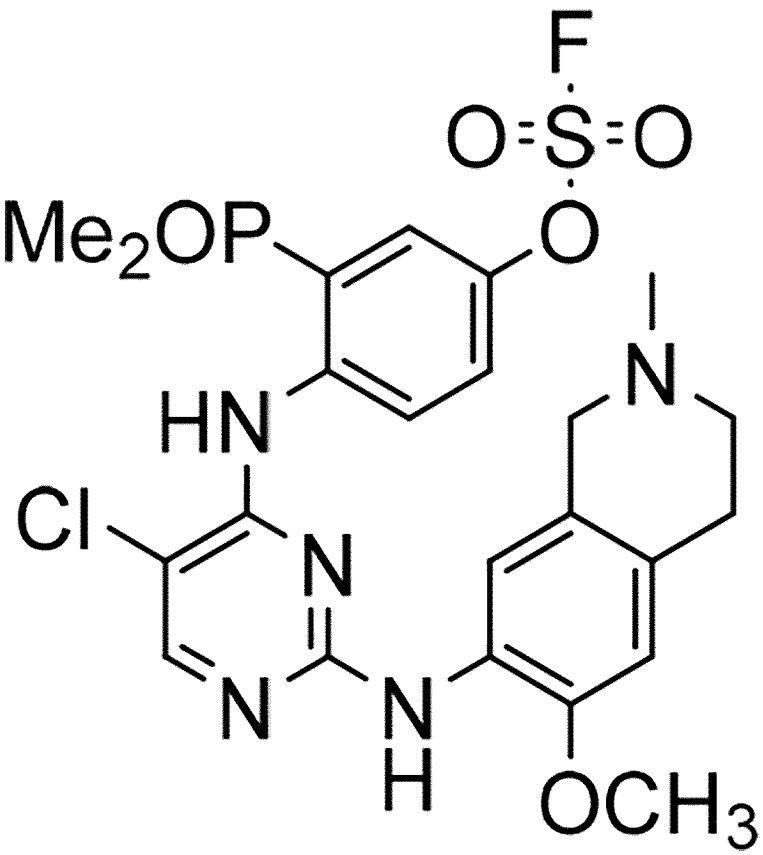
４－（（５－カルバモイル－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テ

トラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－（メチル－d_3）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピラミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－（メトキシ－d_3）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－d_3）－２－（メチル－d_3）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－（２，２，２－トリフルオロエチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（２－（２，２－ジフルオロエチル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（２－エチル－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－（ジフルオロメトキシ）－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，１，２－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（２－（２－フルオロエチル）－６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）－５－フルオロフェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）－５－メチルフェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－（オキセタン－３－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１－オキソ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－２－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、

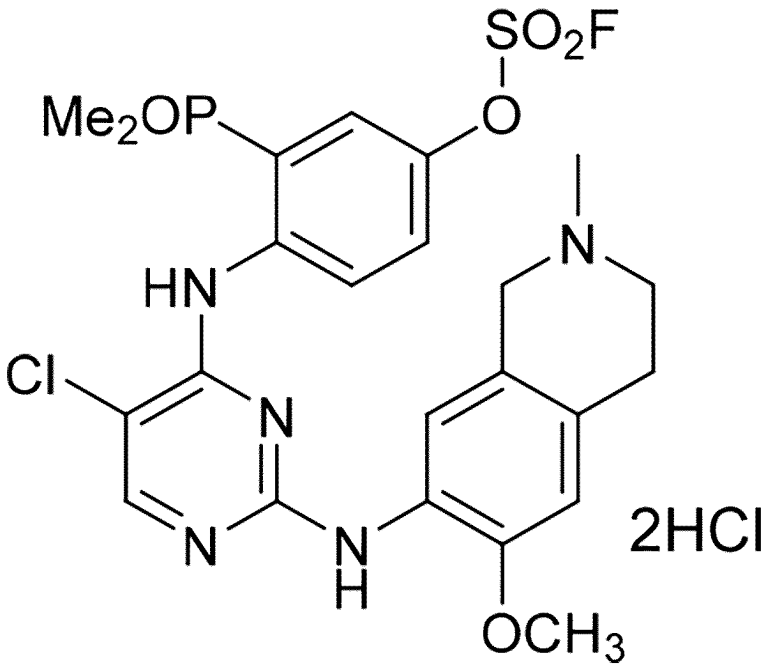
６－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イルスルホフルオリデート、
５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－６－（ジメチルホスホリル）ピリジン－２－イルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（２－メトキシ－６－メチル－５，６，７，８－テトラヒドロ－１，６－ナフチリジン－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
６－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イルスルホフルオリデート、
６－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジメチルホスホリル）ピリジン－３－イルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３，３－トリメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－フルオロ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジメチルホスホリル）－２－フルオロフェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシイソクロマン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体１）、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体２）、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体１）、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）－ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体２）、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体１）、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート（異性体２）、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
３－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２，３－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（

ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
５－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－４－（ジメチルホスホリル）ピリジン－２－イルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－ｄ３－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－d_3－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル－１，１－d_2）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（１－メチル－１，４，５，６－テトラヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピラゾール－３－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルフロフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（４，５，６，７－テトラヒドロピラゾロ［１，５－ａ］ピラジン－２－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）スルファモイルフルオリド、
（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－１，２－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－ジメチルホスホリル）フェニル）（メチル）スルファモイルフルオリド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（２，２－ジフルオロエトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（Ｓ）－（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（Ｒ）－（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（（テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（２－メトキシエトキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチ

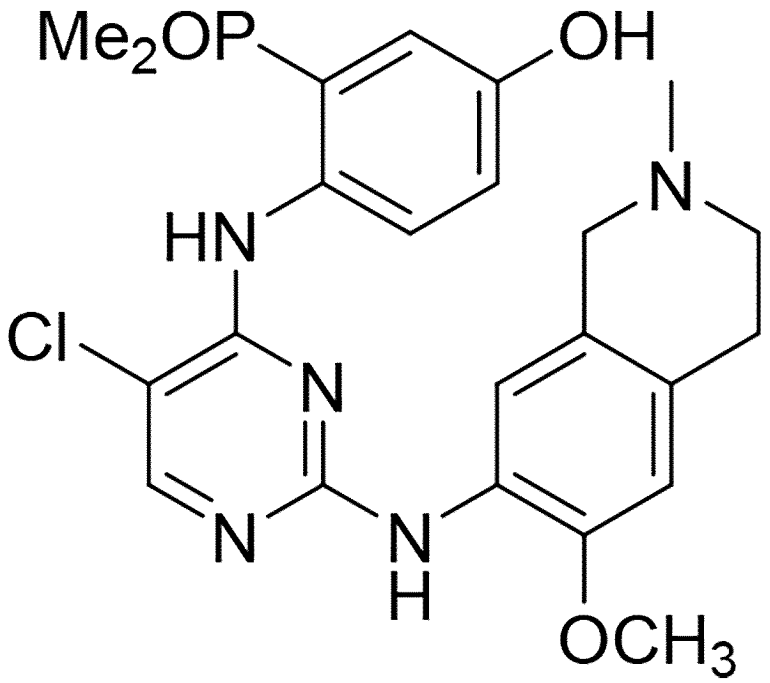
ルホスホリル）－Ｎ－（２－フルオロエチル）－Ｎ－メチルベンズアミド、
Ｎ－（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）－２，２－ジフルオロ－Ｎ－メチルアセトアミド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（ジフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
２－クロロ－Ｎ－（４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニル）アセトアミド、
（２－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４イル）アミノ）－５－（Ｓ－メチルスルホンイミドイル）フェニル）ジメチルホスフィンオキシド、
４－（（５－クロロ－２－（（６－メトキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）オキシ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデートジヒドロクロリド、及び
４－（（５－クロロ－２－（（６－ヒドロキシ－２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）－３－（ジメチルホスホリル）フェニルスルホフルオリデート
から選択される請求項１に記載の化合物、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１６】
以下の式
【化３１】



の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１７】
以下の式
【化３２】

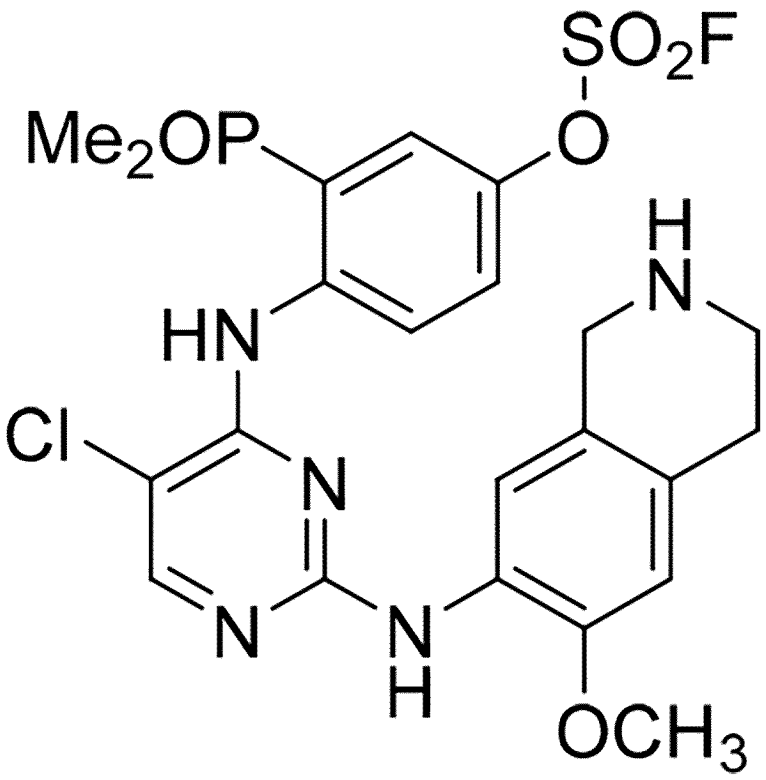


の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１８】
以下の式
【化３３】



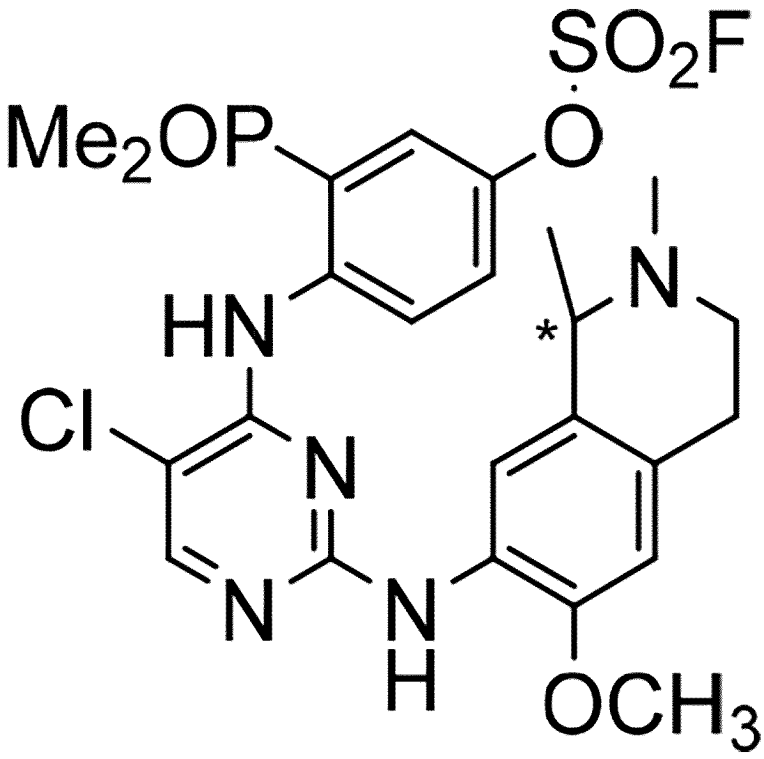
の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１９】

以下の式
【化３４】



の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２０】
以下の式

【化３５】

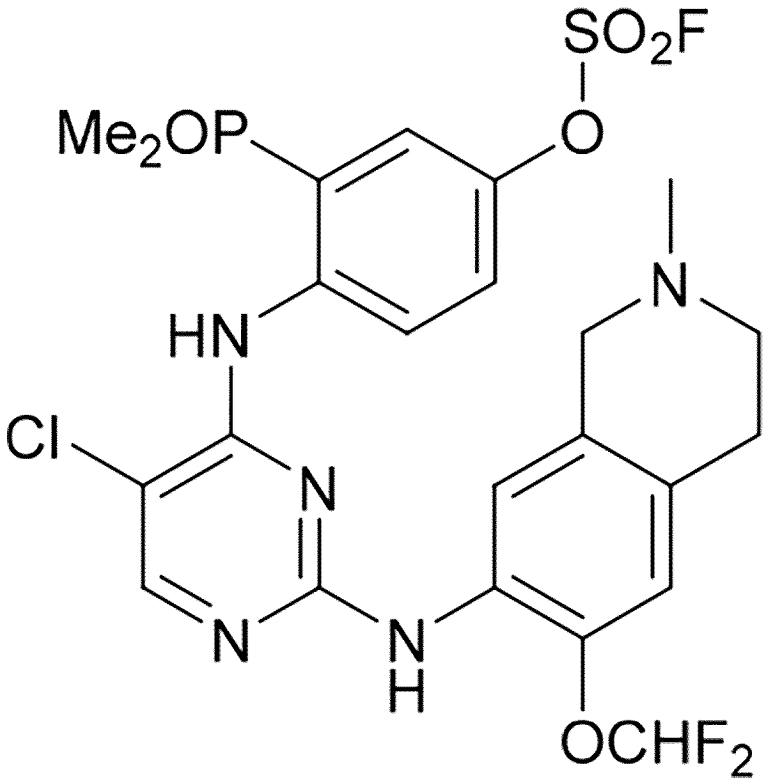


の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。

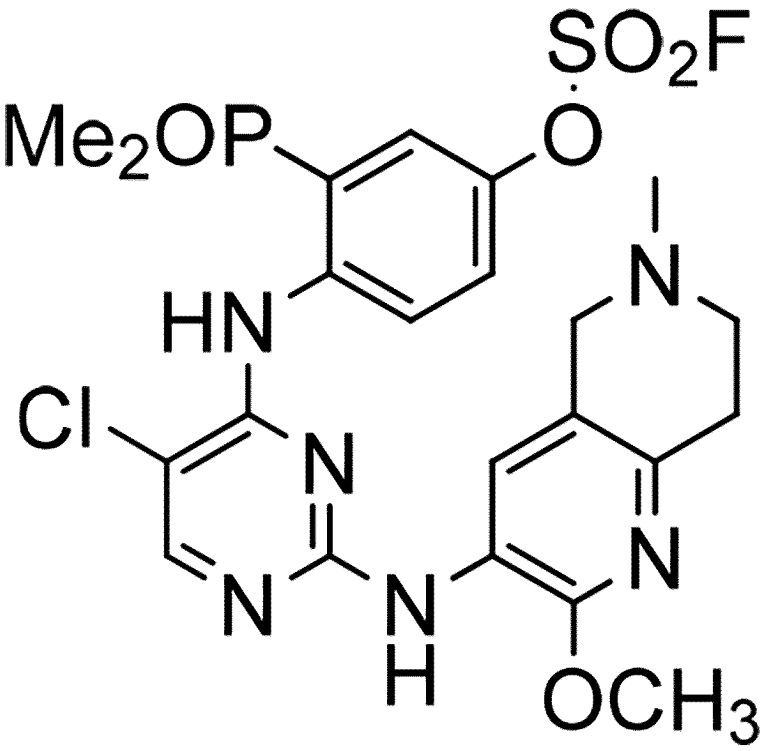
【請求項２１】

以下の式

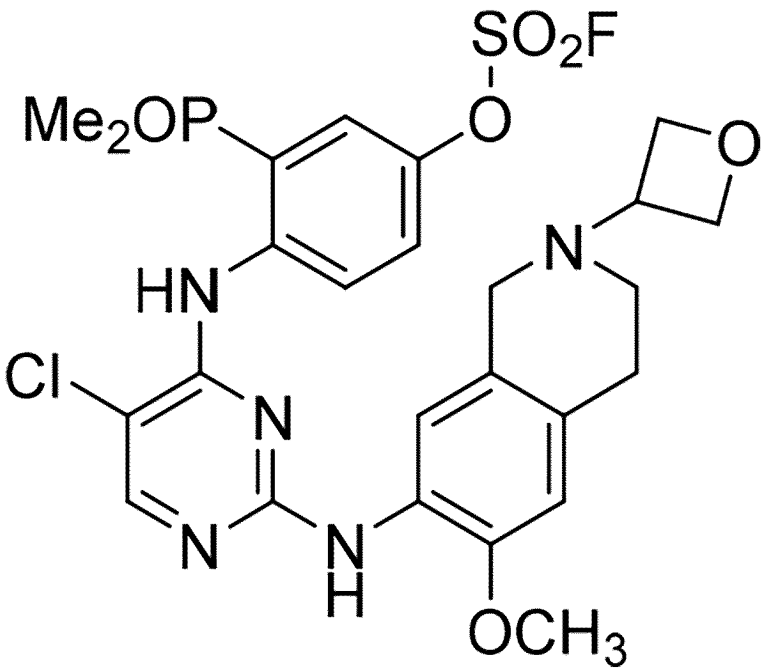
【化３６】



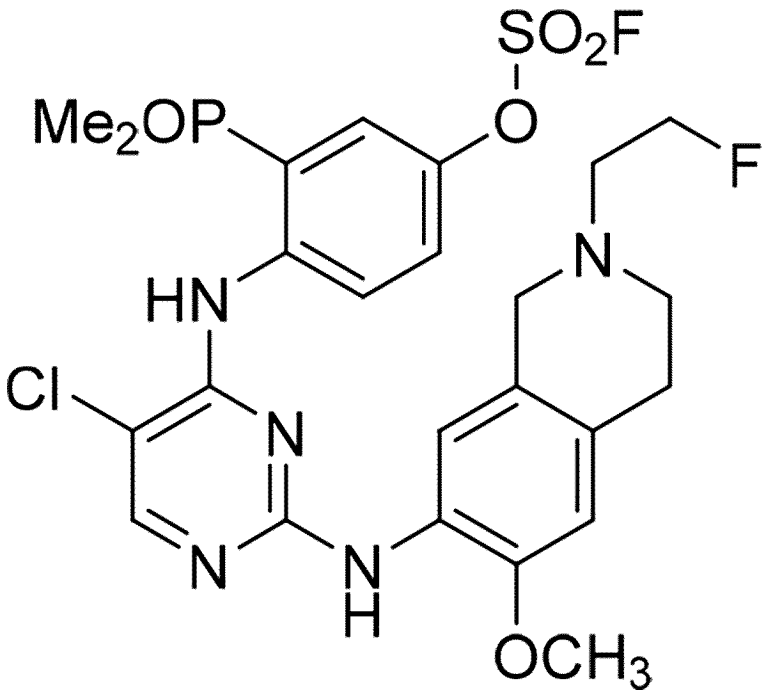
の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
以下の式
【化３７】



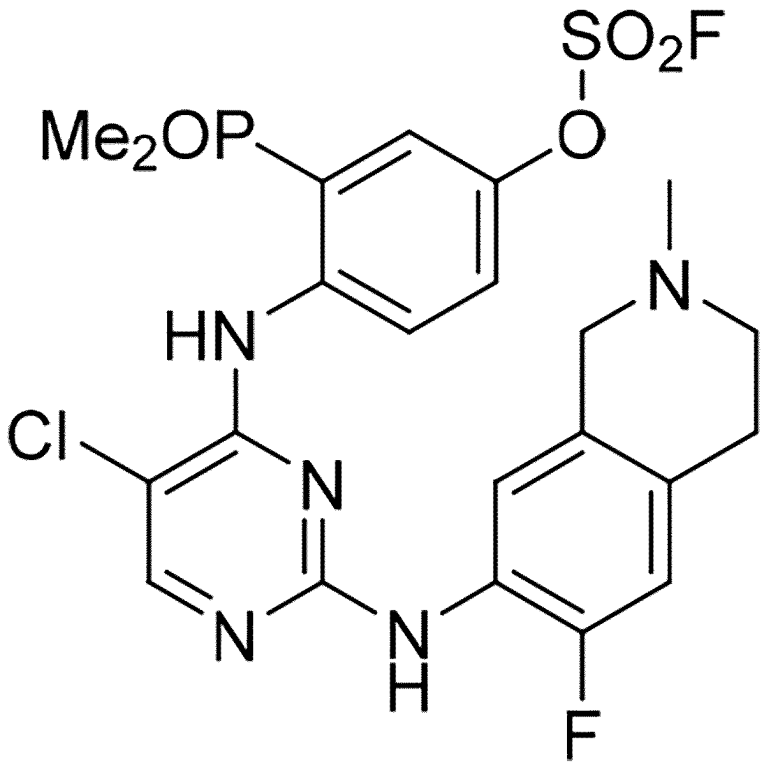
の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２３】
以下の式
【化３８】



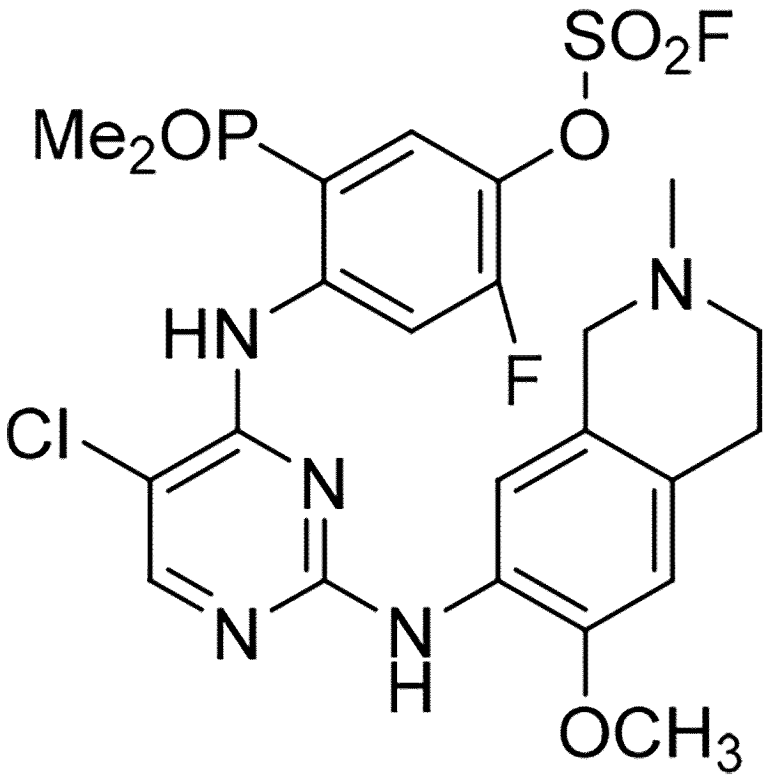
の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２４】
以下の式
【化３９】



の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２５】
以下の式
【化４０】

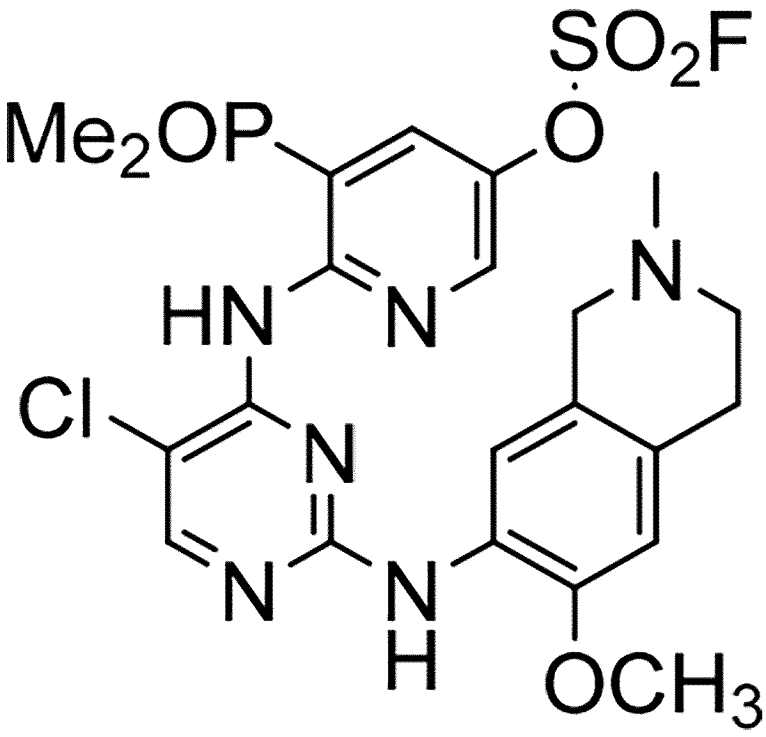


の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
以下の式
【化４１】



の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
以下の式

【化４２】

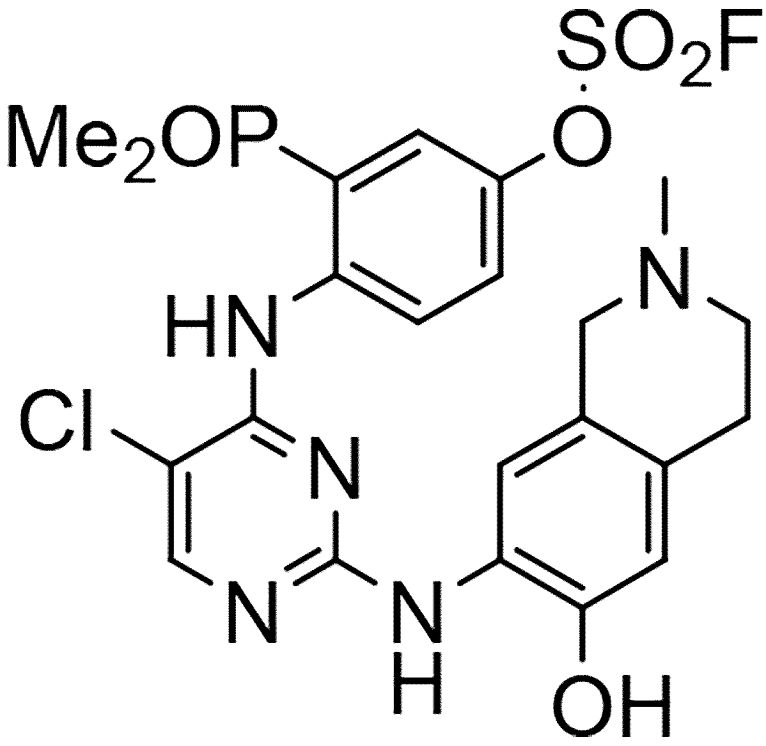


の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２８】

以下の式

【化４３】



の請求項１５に記載の化合物、又はその立体異性体、又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

請求項１乃至２８のいずれか一項に記載の化合物及び薬学的に許容される賦形剤を含む医薬組成物。
【請求項３０】
前記薬学的に許容される賦形剤は担体又は希釈剤である、請求項２９に記載の医薬組成物。
【請求項３１】
対象におけるＭＡＰ４Ｋ１（ＨＰＫ１）媒介性の疾患、障害、症候群、又は状態を治療するための請求項１乃至２８のいずれか一項に記載の化合物の使用。
【請求項３２】
前記疾患、障害、症候群、又は状態はがんである、請求項３１に記載の化合物の使用。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/056248

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07F9/53 A61P35/00
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07F A61P

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, CHEM ABS Data, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2018/102366 A1 (ARIAD PHARMA INC [US]) 7 June 2018 (2018-06-07) claims 1, 39, 62-64; examples I-2, I-5, I-12, I-28, I-29, I-41, I-42	1-4,9, 10,14, 29-32
X	WO 2021/125803 A1 (KOREA RES INST CHEMICAL TECH [KR]) 24 June 2021 (2021-06-24) claim 3; example 63	1,2,4, 14,29-32

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
16 August 2022	25/08/2022

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Johnson, Claire

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2022/056248

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2018102366 A1	07-06-2018	EP 3548479 A1	09-10-2019
		JP 7025426 B2	24-02-2022
		JP 2020503271 A	30-01-2020
		MA 46942 A	05-05-2021
		US 2019382379 A1	19-12-2019
		WO 2018102366 A1	07-06-2018
WO 2021125803 A1	24-06-2021	AU 2020406824 A1	11-08-2022
		WO 2021125803 A1	24-06-2021

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

MK,MT,NL,NO,PL,PT,RO,RS,SE,SI,SK,SM,TR),OA(BF,BJ,CF,CG,CI,CM,GA,GN,GQ,GW,KM,ML,MR,NE,SN,TD,TG),AE,AG,AL,AM,AO,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BH,BN,BR,BW,BY,BZ,CA,CH,CL,CN,CO,CR,CU,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,ME,MG,MK,MN,MW,MX,MY,MZ,NA,NG,NI,NO,NZ,OM,PA,PE,PG,PH,PL,PT,QA,RO,RS,RU,RW,SA,SC,SD,SE,SG,SK,SL,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＢＲＩＪ

２．ＴＷＥＥＮ

チ センター

(72)発明者　ダス，サンジブ
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　チンナパッツ，ムルガン
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　チョードリー，サチン
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　サイニ，ジャグモハン
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　マンダディ，スラヴァン
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　ゴウダ，ナガラジ
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　ダーレ，ディーニャネシュワル
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　パティル，サンディップ
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

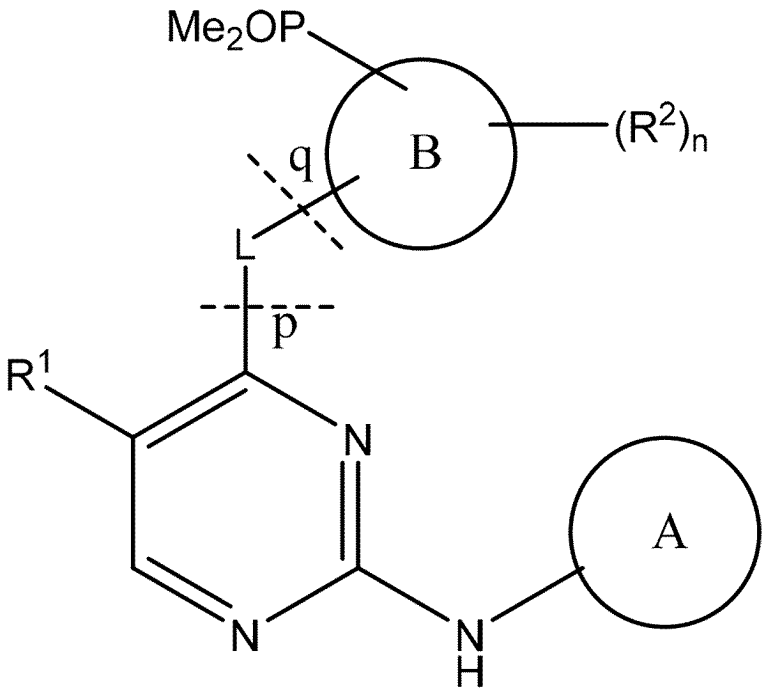
(72)発明者　カドラグ，ナナサヘブ
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　ミスラ，チャンドラセカール
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

(72)発明者　パンゲラ，プリヤンカー
インド共和国　４００７０９　ナビ　ムンバイ，マハプ，エムアイディーシー，ティーティーシー　インダストリアル　エリア　エー－６０７，グレンマーク　リサーチ　センター

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 DA38 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20
4H050　AA01 AA03 AB20

【要約の続き】



(I)