(19)日本国特許庁(JP)　(12)特　許　公　報(B2)　(11)特許番号
特許第6113828号
(P6113828)
(45)発行日　平成29年4月12日(2017.4.12)　(24)登録日　平成29年3月24日(2017.3.24)

(51)Int.Cl.		F I		
C07D 471/04	(2006.01)	C07D	471/04	104A
C07D 519/00	(2006.01)	C07D	471/04	CSP
A61K 31/506	(2006.01)	C07D	519/00	301
A61K 31/5383	(2006.01)	A61K	31/506	ZNA
A61K 31/538	(2006.01)	A61K	31/5383	

請求項の数 15　(全 447 頁)　最終頁に続く

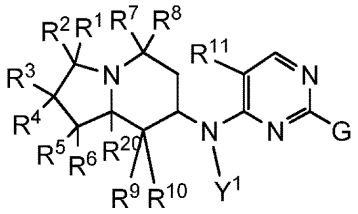
(21)出願番号　特願2015-504725 (P2015-504725)
(86)(22)出願日　平成25年4月4日(2013.4.4)
(65)公表番号　特表2015-519307 (P2015-519307A)
(43)公表日　平成27年7月9日(2015.7.9)
(86)国際出願番号　PCT/US2013/035285
(87)国際公開番号　WO2013/152198
(87)国際公開日　平成25年10月10日(2013.10.10)
審査請求日　平成28年4月4日(2016.4.4)
(31)優先権主張番号　61/620,232
(32)優先日　平成24年4月4日(2012.4.4)
(33)優先権主張国　米国(US)
(31)優先権主張番号　61/783,647
(32)優先日　平成25年3月14日(2013.3.14)
(33)優先権主張国　米国(US)

(73)特許権者　504294145
ライジェル　ファーマシューティカルズ，インコーポレイテッド
アメリカ合衆国　カリフォルニア　９４０８０，　サウス　サン　フランシスコ，ヴェテランズ　ブールバード　１１８０
(74)代理人　100149294
弁理士　内田　直人
(72)発明者　シング，ラジンダー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９４００２，ベルモント，ヒルマン　アベニュー　１８３２

最終頁に続く

(54)【発明の名称】プロテインキナーゼＣ阻害剤およびその使用

(57)【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（ＶＩ）：
【化１】



(VI)

（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基

を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；

R^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Ｇが、ハロゲンまたは－NY^2Ar^1であり；

Y^1およびY^2が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ar^1が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）

の化合物；

あるいはその塩または立体異性体。

【請求項２】

Ｇが－NY^2Ar^1である、請求項１に記載の化合物。

【請求項３】

Ｇがハロゲンである、請求項１に記載の化合物。

【請求項４】

Ar^1が、アリールまたは置換アリールである、請求項１に記載の化合物。

【請求項５】

Ar^1が、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである、請求項１に記載の化合物。

【請求項６】

前記化合物が光学活性である、請求項１に記載の化合物。

【請求項７】

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成する、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項８】

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成する、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物。

【請求項９】

化合物１６～２１：オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェ

ニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物１７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；および
化合物１８：１－（５－（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン
から選択される化合物。

【請求項１０】
化合物１～４：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物５：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物６～１０：（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ^{2}－（４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ^{4}－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１１～１４：（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）Ｎ２－（３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１６～２１：オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物１７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物１８：１－（５－（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチル－オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２３：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチル－オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２４：（±）－Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^{4}－（オクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２６：Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２，４

－ジアミン；
化合物２７：（±）－１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）オン；
化合物２８：（±）－Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^{4}－（オクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物３０：Ｎ２－｛４－シクロプロピル－６－フルオロ－［３－（４－メチル）－１，２，３，４－テトラゾール－５－オン－１－イル］｝フェニル－５－フルオロ－Ｎ４－（７－アミノ－ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オン））２，４－ピリミジンジアミン；
化合物３１～３３：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３１：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３２：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンホルメート；
化合物３４および３５：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３８：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３９～４０：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物４１：５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル；
化合物４２：１－（５－（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物４３：Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ^{4}－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物４４：（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルベンゾニトリル；

化合物４５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物４６：Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ^{4}－（（７Ｒ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物４７：１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物４８：１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物４９：１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物５０：１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物５１：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物５２：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物５３：（±）－Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^{4}－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物５４および５５：（±）－Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^{4}－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物５６：（±）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物５７：２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物５８～５９：２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物６０：２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物６１～６２：２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物６３：５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル；

化合物６４：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｒ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物６５：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｓ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物６６：４－（（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物６７：１－（５－（４－（（２Ｓ，７Ｒ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物６８：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｒ，８ａＲ）－２－ヒドロキシ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物６９～７０：５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物６９：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物７０：５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物７６：４－（Ｒ，Ｓ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物９１：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物９２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－ビニルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物９３：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物９４：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチル

インドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物９５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－エチル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物９６：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシプロパ－１－イニル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物９７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシプロピル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物９８：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）ベンゾニトリル；

化合物９９：１－（２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物１００：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ベンゾニトリル；

化合物１０１：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾニトリル；

化合物１０２：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＲ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１０３：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル；

化合物１０４：４－（シクロプロピルメチル）－７－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン；

化合物１０５：４－（シクロプロピルメチル）－７－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２，２－ジメチル－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン；

化合物１０６：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－モルホリノベンゾニトリル；

化合物１０７：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ベンゾニトリル；

化合物１０８：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－

（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物１０９：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１１０：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１１１：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物１１２：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物１１３：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物１１４：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１１５：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物１１６：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル；
化合物１１７：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１１８：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１１９：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１２０：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１２１：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４

－ジアミン；
化合物１２２：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１２３：N^2－（３－クロロ－４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１２４：４－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）ピペリジン－３－オール；
化合物１２５：８－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４－ジイル）ジメタノール；
化合物１２６：９－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－メチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４－オール；
化合物１２７：９－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４－オール；
化合物１２８：N^2－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１２９：２－（２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３０：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－フルオロフェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３１：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３２：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１３３：２－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３４：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（メチル）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３５：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物１３６：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１３７：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２’，３’，５’，６’－テトラヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４’－ピラン］－８－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物１３８：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル；
化合物１３９：１－（５－（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物１４０：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４１：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４２：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物１４３：Ｎ２－（３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４４：Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４５：Ｎ２－（４－クロロ－３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４６：５－クロロ－Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４７：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４８：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物１４９：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１５０：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；

化合物１５１：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１５２：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１５３：３－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル；
化合物１５４：５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メチルベンゾニトリル；
化合物１５５：５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピルベンゾニトリル；
化合物１５６：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１５７：Ｎ２－（２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１５８：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１５９：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１６０：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－３，４－ビス（２－メトキシエトキシ）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１６１：Ｎ２－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１６２：５－クロロ－Ｎ２－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１６３：５－クロロ－Ｎ２－（３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１６４：５－クロロ－Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１６５：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩；

化合物１６６：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩；

化合物１６７：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（オキセタン－２－イルメトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩；

化合物１６８：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－ヒドロキシベンゾニトリル；

化合物１６９：１－（２－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩；

化合物１７０：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩；

化合物１７１：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）－２－オキソプロパン酸、ビス－ＴＦＡ塩；

化合物１７２：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゾニトリル；

化合物１７３：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ベンゾニトリル；

化合物１７４：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）メトキシ）ベンゾニトリル；

化合物１７５：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル；

化合物１７６：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－２－イルメトキシ）ベンゾニトリル；

化合物１７７：２－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物１７８：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）ベンゾニトリル；

化合物１７９：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物１８０：２－ブロモ－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル；

化合物１８１：５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロベンゾニトリル；
化合物１８２：５－クロロ－Ｎ２－（４－クロロ－３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１８３：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１８４：エチル２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパノエート；
化合物１８５：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（２－オキソテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物１８６：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物１８７：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；
化合物１８８：１－（２－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；
化合物１８９：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物１９０：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物１９１：（３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート；
化合物１９２：１－（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１９３：１－（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－５－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１９４：１－（２－（２－（ジエチルアミノ）エトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５

－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；
化合物１９５：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１９６：４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノール；
化合物１９７：（３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－シアノ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート；
化合物１９８：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；
化合物１９９：１－（２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物２００：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；
化合物２０１：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物２０２：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（２－メトキシエトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物２０３：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物２０４：（３－（（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）メチル）オキセタン－３－イル）メタノール、ギ酸塩；
化合物２０５：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物２０６：１－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－２－オール、ギ酸塩；
化合物２０７：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２０８：４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－

メトキシフェノール；
化合物２０９：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）プロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物２１０：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物２１１：２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩；
化合物２１２：２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩；
化合物２１３：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシプロポキシ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩；
化合物２１４：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１，２－ジオール、ＴＦＡ塩；
化合物２１５：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール、ＴＦＡ塩；
化合物２１６：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メトキシフェノキシ）エタン－１－オール；
化合物２１７：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メトキシフェノキシ）エタン－１，１，２，２－ｄ４－１－オール；
化合物２１８：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール；
化合物２１９：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）ベンゾニトリル；
化合物２２０：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２２１：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２２２：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２２３：２－（４－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物２２４：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール、ギ酸塩；
化合物２２５：１－（２－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２２６：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エチル）カルバメート；
化合物２２７：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２２８：１－（２－（２－アミノエトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２２９：５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物２３０：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物２３１：１－（２－（２－アミノエトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物２３２：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２３３：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２３４：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（（Ｓ）－２－メトキシプロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２３５：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物２３６：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメ

チルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩、ジアステレオマーの混合物；

化合物２３７：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２３８：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２３９：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（（Ｓ）－２－メトキシプロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２４０：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２４１：５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；

化合物２４２：５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；

化合物２４３：５－フルオロ－Ｎ２－（２，６－ジフルオロ－３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；

化合物２４８：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２，４，４－トリメチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２４９：５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２５０：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジメチル－２－（３－クロロプロパノール－２－イル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２５１：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジメチル－２－（オキセタン－３－イル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２５２：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオ

ロ－２－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノール、ベシル酸塩；
化合物２５３：Ｎ５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－６－フルオロ－Ｎ２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン、ギ酸塩；
化合物２５４：Ｎ５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－６－フルオロ－Ｎ２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン、ベシル酸塩；
化合物２５５：Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２５６：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－５－フルオロフェノール、ＴＦＡ塩；
化合物２５７：Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－イソプロポキシフェニル）－５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２５８：５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－（メチルアミノ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２５９：１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－チオール、ギ酸塩；
化合物２６０：１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２６１：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２６２：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（オキセタン－３－イルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２６３：２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）プロパン－１，３－ジオール；
化合物２６４：２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）－３－アミノプロパン－１－オール、ベシル酸塩；
化合物２６５：１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物２６６：２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）エタノール、ベシル酸塩；
化合物２６７：１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチ

ルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；

化合物２６８：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－（２－ヒドロキシエチル）－４，４－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２６９：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルスルホニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；

化合物２７０：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルスルフィニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；

化合物２７１：２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）エタノール；

化合物２７２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ベシル酸塩；

化合物２７３：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ＨＣｌ塩；

化合物２７４：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物２７５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物２７６：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；

化合物２７７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物２７８：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ＨＣｌ塩；

化合物２７９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物２８０：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物２８１：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（５－（メチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２８２：２－（１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－

ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）エタノール；
化合物２８３：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－スピロ（２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－４，４’－［４Ｈ］ピラン）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２８４：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物２８５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物２８６：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（５－（メチルスルホニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２８７：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４－（ヒドロキシメチル）－４－（（（１，１－ジメチルエチル）ジメチルシリル）オキシメチル）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ベシル酸塩；
化合物２８８：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジ（ヒドロキシメチル）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ベシル酸塩；
化合物２８９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物２９０：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２９１：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９２：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９３：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－スピロ（２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－４，３’－［３Ｈ］オキセタン）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９４：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，

４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２９５：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２９６：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－メチル－４，４－ジ（メトキシメチル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２９７：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２９８：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；

化合物２９９：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物３００：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物３０１：Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（５－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；

化合物３０２：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；

化合物３０３：２－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール、ギ酸塩；

化合物３０４：５－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物３０５：３－（４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩；

化合物３０６：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩；

化合物３０７：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）プロパン－１－オール、ギ酸塩；

化合物３０８：１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アゼチジン－３－オール、ギ酸塩；

化合物３０９：１－（５－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒ

ドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ－１－ｄ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物３１０：Ｎ２－（４－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）－３－クロロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物３１１：Ｎ２－（４－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ－１－ｄ）－３－クロロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物３１２：３－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩；

化合物３１３：３－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－３－ｄ－１－オール、ギ酸塩；

化合物３１４：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、ギ酸塩；

化合物３１５：４－メチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；

化合物３１６：$Ｎ^{2}$－（４，５－ジヒドロ－４，４－ビス（メトキシメチル）テトラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－８－イル）－$Ｎ^{4}$－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物３１７：$Ｎ^{2}$－（４，５－ジヒドロ－４，４－ビス（メトキシメチル）テトラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－８－イル）－$Ｎ^{4}$－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；

化合物３１８：２，２，４－トリメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ｐ－トルエンスルホン酸塩；

化合物３１９：４Ｎ－（１－メトキシエチル）－２，２－ジメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ｐ－トルエンスルホン酸塩；

化合物３２０：メチル２－トリフルオロメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾエート、ギ酸塩；

化合物３２１：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－３－クロロプロパ－２－オール、ギ酸塩；

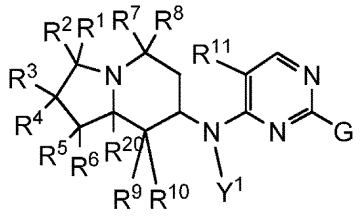
化合物３２２：２－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェノキシ）アセトアミド、ギ酸塩；

化合物３２３：イソプロピル２－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルア

ミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェノキシ）アセテート、ｐ－トルエンスルホン酸塩；
化合物３２４：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アゼチジン－３－カルボキサミド、ギ酸塩；
化合物３２５：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－トリフルオロメチルフェニルアミノ）メチル）－３－クロロプロパンアミド、ｐ－トルエンスルホン酸塩；
化合物３２６：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アゼチジン－３－オール、ギ酸塩；
化合物３２７：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－クロロ－Ｎ－メチルベンズアミド、ｐ－トルエンスルホン酸塩；および
化合物３２８：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン
から選択される化合物。
【請求項１１】
化合物３２９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－フルオロ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３０：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－フルオロエトキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３１：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－フルオロプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｒ）－２－フルオロプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３３：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－４－（２－フルオロ－２－メチルプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物３３４：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（２－フルオロエトキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物３３５：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（（Ｓ）－２－フルオロプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；および
化合物３３６：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン

－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（（Ｒ）－２－フルオロプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル
から選択される化合物。
【請求項１２】
請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物と、薬学的に許容できる担体とを含む医薬組成物。
【請求項１３】
プロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）活性を阻害する方法に使用するための、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１４】
ＰＫＣ活性によって媒介または持続される疾患または障害の治療に使用するための、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項１５】
前記疾患または障害が、Ｔ細胞の活性化と関連する疾患または障害、炎症性疾患、自己免疫疾患、炎症事象および／または血管新生事象を伴う眼疾患または眼障害である、請求項１４に記載の化合物。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
米国特許法第１１９条（ｅ）に基づき、本出願は、それぞれの開示内容が参照により本明細書に援用される、２０１２年４月４日に出願された米国仮特許出願第６１／６２０，２３２号、および２０１３年３月１４日に出願された米国仮特許出願第６１／７８３，６４７号の出願日の優先権を主張するものである。
【背景技術】
【０００２】
プロテインキナーゼＣ（「ＰＫＣ」）は、細胞増殖、遺伝子発現の調節、およびイオンチャネル活性を含む様々な細胞機能に関与するシグナル伝達における重要な酵素である。アイソザイムのＰＫＣファミリーとしては、それらの相同性およびアクチベータに対する感受性に基づいて少なくとも３つのサブファミリーに分類され得る、少なくとも１１種の異なるプロテインキナーゼが挙げられる。各アイソザイムは、アイソザイムに固有の（「可変」すなわち「Ｖ」）ドメインが組み込まれたいくつかの相同（「保存」すなわち「Ｃ」）ドメインを含む。「古典的」すなわち「ｃＰＫＣ」サブファミリーのメンバー、ＰＫＣα、β$_{i}$、β$_{ii}$およびγは、４つの相同ドメイン（Ｃ１、Ｃ２、Ｃ３およびＣ４）を含み、活性化のためにカルシウム、ホスファチジルセリン、およびジアシルグリセロールまたはホルボールエステルを必要とする。「新型」すなわち「ｎＰＫＣ」サブファミリーのメンバー、ＰＫＣδ、ε、ηおよびθは、Ｃ２相同ドメインを欠き、活性化のためにカルシウムを必要としない。最後に、「非典型」すなわち「αＰＫＣ」サブファミリーのメンバー、ＰＫＣζおよびλ／ｉは、Ｃ２相同ドメインおよびＣ１相同ドメインの半分の両方を欠き、ジアシルグリセロール、ホルボールエステルおよびカルシウムに対して非感受性である。
【発明の概要】
【課題を解決するための手段】
【０００３】
本開示は、プロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）の阻害剤として有用であり、したがってＰＫＣの活性によって媒介または持続される様々な疾患および障害を治療するのに有用な化合物に関する。本開示は、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療にこれらの化合物を使用する方法、これらの化合物を調製するための方法およびこれらの方法に有用な中間体にも関する。

【０００４】
本開示の全体を通して、例示的な化学構造が提供される。例として、このような化合物は、下式（ＶＩ）：
【化１】



(VI)

（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル（ｏｘｙａｍｉｎｏａｃｙｌ）、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；
Ｒ^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；
Ｇが、ハロゲンまたは－ＮＹ^{2}Ａｒ^{1}であり；
Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；
Ａｒ^{1}が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）；
あるいはその塩または立体異性体によって表される。
【発明を実施するための形態】
【０００５】
本開示は、プロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）の阻害剤として有用であり、したがってＰＫＣの活性によって媒介または持続される様々な疾患および障害を治療するのに有用な化合物に関する。本開示は、これらの化合物を含む医薬組成物、様々な疾患および障害の治療にこれらの化合物を使用する方法、これらの化合物を調製するための方法およびこれら

の方法に有用な中間体にも関する。

【０００６】

本発明をさらに説明する前に、本発明が記載される特定の実施形態に限定されず、したがって当然ながら変化し得ることが理解されるべきである。また、本発明の範囲は添付の特許請求の範囲のみによって限定されるため、本明細書に使用される専門用語は、特定の実施形態のみを説明するためのものであり、限定することを意図していないことも理解されるべきである。

【０００７】

本明細書および添付の特許請求の範囲において使用される際、単数形（「ａ」、「ａｎ」および「ｔｈｅ」）は、文脈上特に明示されない限り、複数形の指示対象を包含することが留意されるべきである。特許請求の範囲は、あらゆる任意選択の要素を除外するように作成され得ることがさらに留意される。したがって、この記載は、特許請求の範囲の要素の記載と関連する「単に（ｓｏｌｅｌｙ）」「のみ（ｏｎｌｙ）」などの限定的な用語の使用、または「消極的な」限定の使用のための先行する根拠としての役割を果たすことが意図される。

【０００８】

値の範囲が提供される場合、文脈上特に明示されない限り、下限の単位の１０分の１まで、その範囲の上限と下限との間の各介在値およびその規定範囲内の任意の他の規定値または介在値が特に考えられることが理解される。これらのより小さい範囲の上限および下限は、より小さい範囲に独立して含まれてもよく、また、本発明の範囲内に包含されるが、規定範囲内の任意の具体的に除外される限界値に制約される。規定範囲が限界値の一方または両方を含む場合、含まれる限界値のいずれかまたは両方を除外する範囲も本発明に含まれる。

【０００９】

本明細書に記載される刊行物は、単に本出願の出願日の前のその開示のために提供される。本明細書におけるいずれの刊行物も、本発明が先行発明によるこのような刊行物に先行する権利がないことの承認として解釈されるべきではない。さらに、提供される公開日は、実際の公開日と異なる可能性があり、個別に確認する必要があり得る。

【００１０】

特に規定されない限り、本明細書に使用される全ての技術用語および科学用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解されるのと同じ意味を有する。本明細書に記載されるものと同様または同等のあらゆる方法および材料も本発明の実施または試験に使用することができるが、ここでは好ましい方法および材料が記載される。本明細書に記載される全ての刊行物は、刊行物が関連して引用される方法および／または材料を開示および説明するために参照により本明細書に援用される。

【００１１】

特に示される場合を除き、本発明の実施形態の方法および技術は、一般に、本明細書の全体を通して引用され、記載される様々な一般的およびより詳細な参考文献に記載されるような、当該技術分野で周知の従来の方法にしたがって行われる。例えば、Ｌｏｕｄｏｎ，Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｆｏｕｒｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：Ｏｘｆｏｒｄ　Ｕｎｉｖｅｒｓｉｔｙ　Ｐｒｅｓｓ，２００２，ｐｐ．３６０－３６１，１０８４－１０８５；Ｓｍｉｔｈ　ａｎｄ　Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ　Ａｄｖａｎｃｅｄ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ　Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｉｆｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００１；またはＶｏｇｅｌ，Ａ　Ｔｅｘｔｂｏｏｋ　ｏｆ　Ｐｒａｃｔｉｃａｌ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ　Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｆｏｕｒｔｈ　Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ：Ｌｏｎｇｍａｎ，１９７８を参照されたい。

【００１２】

本発明の化合物を命名するために本明細書に使用される命名法は、本明細書の実施例に

示される。この命名法は、一般に、市販されているＡｕｔｏＮｏｍソフトウェア（ＭＤＬ，Ｓａｎ Ｌｅａｎｄｒｏ，Ｃａｌｉｆ．）を用いて得られた。

【００１３】

用語

以下の用語は、特に示されない限り、以下の意味を有する。定義されていない用語はいずれも当該技術分野で認識されている意味を有する。

【００１４】

「アルキル」は、１～１０個の炭素原子、好ましくは１～６個の炭素原子を有する一価の飽和脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチル（CH_3－）、エチル（CH_3CH_2－）、ｎ－プロピル（$CH_3CH_2CH_2$－）、イソプロピル（$(CH_3)_2CH$－）、ｎ－ブチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2$－）、イソブチル（$(CH_3)_2CHCH_2$－）、ｓｅｃ－ブチル（$(CH_3)(CH_3CH_2)CH$－）、ｔ－ブチル（$(CH_3)_3C$－）、ｎ－ペンチル（$CH_3CH_2CH_2CH_2CH_2$－）、およびネオペンチル（$(CH_3)_3CCH_2$－）などの直鎖状および分枝状ヒドロカルビル基が含まれる。

【００１５】

用語「置換アルキル」は、アルキル鎖中の１個以上の炭素原子が、－Ｏ－、－Ｎ－、－Ｓ－などのヘテロ原子、$-S(O)_n-$（式中、ｎが０～２である）、－ＮＲ－（式中、Ｒが水素またはアルキルである）で任意に置換されており、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、$-SO_2-$アルキル、$-SO_2-$アリール、$-SO_2-$ヘテロアリール、および$-NR^aR^b$（式中、Ｒ’およびＲ”が同じかまたは異なっていてもよく、水素、任意に置換されるアルキル、シクロアルキル、アルケニル、シクロアルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環から選択される）からなる群から選択される１～５つの置換基を有する、本明細書に定義されるアルキル基を指す。

【００１６】

「アルキレン」は、－Ｏ－、$-NR^{10}-$、$-NR^{10}C(O)-$、$-C(O)NR^{10}-$などから選択される１つ以上の基が任意に介在する直鎖状または分枝状のいずれかの１～６個、より好ましくは１～３個の炭素原子を好ましくは有する二価の脂肪族ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、メチレン（$-CH_2-$）、エチレン（$-CH_2CH_2-$）、ｎ－プロピレン（$-CH_2CH_2CH_2-$）、イソ－プロピレン（$-CH_2CH(CH_3)-$）、（$-C(CH_3)_2CH_2CH_2-$）、（$-C(CH_3)_2CH_2C(O)-$）、（$-C(CH_3)_2CH_2C(O)NH-$）、（$-CH(CH_3)CH_2-$）などが含まれる。

【００１７】

「置換アルキレン」は、以下の「置換」の定義中で炭素について記載される置換基で１～３個の水素が置換されたアルキレン基を指す。

【００１８】

用語「アルカン」は、本明細書に定義されるアルキル基およびアルキレン基を指す。

【００１９】

用語「アルキルアミノアルキル」、「アルキルアミノアルケニル」および「アルキルアミノアルキニル」は、基Ｒ’ＮＨＲ”－を指し、ここで、Ｒ’が、本明細書に定義されるアルキル基であり、Ｒ”が、本明細書に定義されるアルキレン、アルケニレンまたはアルキニレン基である。

【００２０】
用語「アルカリール」または「アラルキル」は、基－アルキレン－アリールおよび－置換アルキレン－アリールを指し、ここで、アルキレン、置換アルキレンおよびアリールが本明細書に定義される。
【００２１】
「アルコキシ」は、基－Ｏ－アルキルを指し、ここで、アルキルが本明細書に定義されるとおりである。アルコキシには、例として、メトキシ、エトキシ、ｎ－プロポキシ、イソプロポキシ、ｎ－ブトキシ、ｔ－ブトキシ、ｓｅｃ－ブトキシ、ｎ－ペントキシなどが含まれる。用語「アルコキシ」は、基アルケニル－Ｏ－、シクロアルキル－Ｏ－、シクロアルケニル－Ｏ－、およびアルキニル－Ｏ－も指し、ここで、アルケニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、およびアルキニルが本明細書に定義されるとおりである。
【００２２】
用語「置換アルコキシ」は、基置換アルキル－Ｏ－、置換アルケニル－Ｏ－、置換シクロアルキル－Ｏ－、置換シクロアルケニル－Ｏ－、および置換アルキニル－Ｏ－を指し、ここで、置換アルキル、置換アルケニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニルおよび置換アルキニルが本明細書に定義されるとおりである。
【００２３】
用語「アルコキシアミノ」は、基－ＮＨ－アルコキシを指し、ここで、アルコキシが本明細書に定義される。
【００２４】
用語「ハロアルコキシ」は、アルキル基における１個以上の水素原子がハロ基で置換された基アルキル－Ｏ－を指し、例として、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシなどの基が含まれる。
【００２５】
用語「ハロアルキル」は、アルキル基における１個以上の水素原子がハロ基で置換された上記のような置換アルキル基を指す。このような基の例としては、限定はされないが、トリフルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロエチルなどのフルオロアルキル基が挙げられる。
【００２６】
用語「アルキルアルコキシ」は、基－アルキレン－Ｏ－アルキル、アルキレン－Ｏ－置換アルキル、置換アルキレン－Ｏ－アルキル、および置換アルキレン－Ｏ－置換アルキルを指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルキレンおよび置換アルキレンが本明細書に定義されるとおりである。
【００２７】
用語「アルキルチオアルコキシ」は、基－アルキレン－Ｓ－アルキル、アルキレン－Ｓ－置換アルキル、置換アルキレン－Ｓ－アルキルおよび置換アルキレン－Ｓ－置換アルキルを指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルキレンおよび置換アルキレンが本明細書に定義されるとおりである。
【００２８】
「アルケニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～４個の炭素原子を有し、かつ少なくとも１つ、好ましくは１～２つの二重結合不飽和部位を有する直鎖状または分枝状ヒドロカルビル基を指す。この用語には、例として、ビビニル、アリル、およびブタ－３－エン－１－イルが含まれる。この用語に含まれるのは、シスおよびトランス異性体またはこれらの異性体の混合物である。
【００２９】
用語「置換アルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオ

キシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－$ＳＯ_2$－アルキル、－$ＳＯ_2$－置換アルキル、－$ＳＯ_2$－アリールおよび－$ＳＯ_2$－ヘテロアリールから選択される１～５つの置換基、または１～３つの置換基を有する、本明細書に定義されるアルケニル基を指す。

【００３０】

「アルキニル」は、２～６個の炭素原子、好ましくは２～３個の炭素原子を有し、かつ少なくとも１つ、好ましくは１～２つの三重結合不飽和部位を有する直鎖状または分枝状の一価のヒドロカルビル基を指す。このようなアルキニル基の例としては、アセチレニル（－Ｃ≡ＣＨ）、およびプロパルギル（－$ＣＨ_2$Ｃ≡ＣＨ）が挙げられる。

【００３１】

用語「置換アルキニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－$ＳＯ_2$－アルキル、－$ＳＯ_2$－置換アルキル、－$ＳＯ_2$－アリール、および－$ＳＯ_2$－ヘテロアリールから選択される１～５つの置換基、または１～３つの置換基を有する本明細書に定義されるアルキニル基を指す。

【００３２】

「アルキニルオキシ」は、基－Ｏ－アルキニルを指し、ここで、アルキニルが本明細書に定義されるとおりである。アルキニルオキシには、例として、エチニルオキシ、プロピニルオキシなどが含まれる。

【００３３】

「アシル」は、基Ｈ－Ｃ（Ｏ）－、アルキル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルキル－Ｃ（Ｏ）－、アルケニル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルケニル－Ｃ（Ｏ）－、アルキニル－Ｃ（Ｏ）－、置換アルキニル－Ｃ（Ｏ）－、シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－、置換シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）－、シクロアルケニル－Ｃ（Ｏ）－、置換シクロアルケニル－Ｃ（Ｏ）－、アリール－Ｃ（Ｏ）－、置換アリール－Ｃ（Ｏ）－、ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－、置換ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）－、ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－、および置換ヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）－を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。例えば、アシルには、「アセチル」基$ＣＨ_3$Ｃ（Ｏ）－が含まれる。

【００３４】

「アシルアミノ」は、基－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）アルキル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）置換アルキル、$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）シクロアルキル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）置換シクロアルキル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）シクロアルケニル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）置換シクロアルケニル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）アルケニル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）置換アルケニル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）アルキニル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）置換アルキニル、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）アリール、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）置換アリール、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）ヘテロアリール、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）置換ヘテロアリール、－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）複素環、および－$ＮＲ^{20}$Ｃ（Ｏ）置換複素環を指し、ここで、$Ｒ^{20}$が水素またはアルキルであり、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、

置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。

【００３５】

「アミノカルボニル」または用語「アミノアシル」は、基－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{21}Ｒ^{22}Ｒ^{21}を指し、ここで、Ｒ^{21}およびＲ^{22}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群から選択され、かつＲ^{21}およびＲ^{22}が、それに結合される窒素と一緒に任意に結合されて、複素環または置換複素環式基が形成され、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。

【００３６】

「アミノカルボニルアミノ」は、基－ＮＲ^{21}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{22}Ｒ^{23}を指し、ここで、Ｒ^{21}、Ｒ^{22}、およびＲ^{23}が、独立して、水素、アルキル、アリールまたはシクロアルキルから選択され、または２つのＲ基が結合されて、ヘテロシクリル基が形成される。

【００３７】

用語「アルコキシカルボニルアミノ」は、基－ＮＲＣ（Ｏ）ＯＲを指し、ここで、各Ｒが、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、またはヘテロシクリルであり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルが本明細書に定義されるとおりである。

【００３８】

用語「アシルオキシ」は、基アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換アルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、置換シクロアルキル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、アリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、ヘテロアリール－Ｃ（Ｏ）Ｏ－、およびヘテロシクリル－Ｃ（Ｏ）Ｏ－を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルが本明細書に定義されるとおりである。

【００３９】

「アミノスルホニル」は、基－ＳＯ$_2$ＮＲ^{21}Ｒ^{22}を指し、ここで、Ｒ^{21}およびＲ^{22}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、置換複素環からなる群から選択され、かつＲ^{21}およびＲ^{22}が、それに結合される窒素と一緒に任意に結合されて、複素環または置換複素環式基が形成され、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。

【００４０】

「スルホニルアミノ」は、基－ＮＲ^{21}ＳＯ$_2$Ｒ^{22}を指し、ここで、Ｒ^{21}およびＲ^{22}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環からなる群から選択され、かつＲ^{21}およびＲ^{22}が、それに結合される原子と一緒に任意に結合されて、複素環または置換複素環式基が形成され、かつアルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。

【００４１】
「アリール」または「Ａｒ」は、１つの環（フェニル基中に存在するものなど）または複数の縮合環を有する環系（このような芳香環系の例としては、ナフチル、アントリルおよびインダニルが挙げられる）（縮合環は芳香族であってもまたは芳香族でなくてもよいが、ただし、結合点が芳香環の原子を介するものである）を有する６～１８個の炭素原子を有する一価の芳香族炭素環式基を指す。この用語には、例として、フェニルおよびナフチルが含まれる。アリール置換基の定義によって特に制約されない限り、このようなアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリール、－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールおよびトリハロメチルから選択される１～５つの置換基、または１～３つの置換基で任意に置換され得る。
【００４２】
「アリールオキシ」は、フェノキシ、ナフトキシなどを例として含む、基－Ｏ－アリールを指し、ここで、アリールが、やはり本明細書に定義される任意に置換されるアリール基を含め、本明細書に定義されるとおりである。
【００４３】
「アミノ」は、基－ＮＨ$_2$を指す。
【００４４】
用語「置換アミノ」は、基－ＮＲＲを指し、ここで、各Ｒが、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、アルケニル、置換アルケニル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アルキニル、置換アルキニル、アリール、ヘテロアリール、およびヘテロシクリルからなる群から選択され、ただし、少なくとも１つのＲが水素でない。
【００４５】
用語「アジド」は、基－Ｎ$_3$を指す。
【００４６】
「カルボキシル」、「カルボキシ」または「カルボキシレート」は、－ＣＯ$_2$Ｈまたはその塩を指す。
【００４７】
「カルボキシルエステル」または「カルボキシエステル」あるいは用語「カルボキシアルキル」または「カルボキシルアルキル」は、基－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルキル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルケニル、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロアリール、－Ｃ（Ｏ）Ｏ－複素環、および－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換複素環を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。
【００４８】
「（カルボキシルエステル）オキシ」または「カーボネート」は、基－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルケニル、－Ｏ－

Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルケニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アルキニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アルキニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－アリール、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換アリール、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルキル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－シクロアルケニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換シクロアルケニル、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－ヘテロアリール、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換ヘテロアリール、－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－複素環、および－Ｏ－Ｃ（Ｏ）Ｏ－置換複素環を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。

【００４９】

「シアノ」または「ニトリル」は、基－ＣＮを指す。

【００５０】

「シクロアルキル」は、縮合環系、架橋環系、およびスピロ環系を含む１つまたは複数の環式環を有する３～１０個の炭素原子の環状アルキル基を指す。好適なシクロアルキル基の例としては、例えば、アダマンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどが挙げられる。このようなシクロアルキル基としては、例として、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロオクチルなどの単環構造、またはアダマンタニルなどの多環構造が挙げられる。

【００５１】

用語「置換シクロアルキル」は、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択される１～５つの置換基、または１～３つの置換基を有するシクロアルキル基を指す。

【００５２】

「シクロアルケニル」は、１つまたは複数の環を有し、かつ少なくとも１つの二重結合、好ましくは１～２つの二重結合を有する３～１０個の炭素原子の非芳香族環状アルキル基を指す。

【００５３】

用語「置換シクロアルケニル」は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、ケト、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択される１～５つの置換基、または１～３つの置換基を有するシクロアルケニル基を指す。

【００５４】

「シクロアルキニル」は、１つまたは複数の環を有し、かつ少なくとも１つの三重結合

を有する５～１０個の炭素原子の非芳香族シクロアルキル基を指す。
【００５５】
「シクロアルコキシ」は、－Ｏ－シクロアルキルを指す。
【００５６】
「シクロアルケニルオキシ」は、－Ｏ－シクロアルケニルを指す。
【００５７】
「ハロ」または「ハロゲン」は、フルオロ、クロロ、ブロモ、およびヨードを指す。
【００５８】
「ヒドロキシ」または「ヒドロキシル」は、基－ＯＨを指す。
【００５９】
「ヘテロアリール」は、環中に１～１０個の炭素原子などの１～１５個の炭素原子ならびに酸素、窒素、および硫黄からなる群から選択される１～１０個のヘテロ原子を有する芳香族基を指す。このようなヘテロアリール基は、１つの環（ピリジニル、イミダゾリルまたはフリルなど）または環系中の複数の縮合環（例えば、インドリジニル、キノリニル、ベンゾフラン、ベンズイミダゾリルまたはベンゾチエニルなどの基にあるような）を有することが可能であり、ここで、環系中の少なくとも１つの環は芳香族であり、環系中の少なくとも１つの環は芳香族であり、ただし、結合点が、芳香環の原子を介するものである。特定の実施形態において、ヘテロアリール基の窒素および／または硫黄環原子は、任意に酸化されて、Ｎ－オキシド（Ｎ→Ｏ）、スルフィニル、またはスルホニル部分が得られる。この用語には、例として、ピリジニル、ピロリル、インドリル、チオフェニル、およびフラニルが含まれる。ヘテロアリール置換基の定義によって特に制約されない限り、このようなヘテロアリール基は、アシルオキシ、ヒドロキシ、チオール、アシル、アルキル、アルコキシ、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、置換アルキル、置換アルコキシ、置換アルケニル、置換アルキニル、置換シクロアルキル、置換シクロアルケニル、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アシルアミノ、アルカリール、アリール、アリールオキシ、アジド、カルボキシル、カルボキシルアルキル、シアノ、ハロゲン、ニトロ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、アミノアシルオキシ、オキシアシルアミノ、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリール、およびトリハロメチルから選択される１～５つの置換基、または１～３つの置換基で任意に置換され得る。
【００６０】
用語「ヘテロアラルキル」は、基－アルキレン－ヘテロアリールを指し、ここで、アルキレンおよびヘテロアリールが本明細書に定義される。この用語には、例として、ピリジルメチル、ピリジルエチル、インドリルメチルなどが含まれる。
【００６１】
「ヘテロアリールオキシ」は、－Ｏ－ヘテロアリールを指す。
【００６２】
「複素環」、「複素環式」、「ヘテロシクロアルキル」および「ヘテロシクリル」は、縮合環系、架橋環系およびスピロ環系を含む１つの環または複数の縮合環を有し、かつ１～１０個のヘテロ原子を含む３～２０個の環原子を有する飽和または不飽和基を指す。これらの環原子は、窒素、硫黄、または酸素からなる群から選択され、ここで、縮合環系において、環の１つ以上が、シクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり得、ただし、結合点が、非芳香環を介するものである。特定の実施形態において、複素環式基の窒素および／または硫黄原子は、任意に酸化されて、Ｎ－オキシド、－Ｓ（Ｏ）－、または－SO_2－部分が得られる。
【００６３】
複素環およびヘテロアリールの例としては、限定はされないが、アゼチジン、ピロール

、イミダゾール、ピラゾール、ピリジン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、インドリジン、イソインドール、インドール、ジヒドロインドール、インダゾール、プリン、キノリジン、イソキノリン、キノリン、フタラジン、ナフチルピリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、プテリジン、カルバゾール、カルボリン、フェナントリジン、アクリジン、フェナントロリン、イソチアゾール、フェナジン、イソオキサゾール、フェノキサジン、フェノチアジン、イミダゾリジン、イミダゾリン、ピペリジン、ピペラジン、インドリン、フタルイミド、１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン、４，５，６，７－テトラヒドロベンゾ［ｂ］チオフェン、チアゾール、チアゾリジン、チオフェン、ベンゾ［ｂ］チオフェン、モルホリニル、チオモルホリニル（チアモルホリニルとも呼ばれる）、１，１－ジオキソチオモルホリニル、ピペリジニル、ピロリジン、テトラヒドロフラニルなどが挙げられる。

【００６４】

複素環式置換基の定義によって特に制約されない限り、このような複素環式基は、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、オキソ、チオケト、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオアリールオキシ、チオヘテロアリールオキシ、チオヘテロシクロオキシ、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヘテロアリール、ヘテロアリールオキシ、ヘテロシクリル、ヘテロシクロオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリール、－SO_2－ヘテロアリール、および縮合複素環から選択される１～５つ、または１～３つの置換基で任意に置換され得る。

【００６５】

「ヘテロシクリルオキシ」は、基－Ｏ－ヘテロシクリルを指す。

【００６６】

用語「ヘテロシクリルチオ」は、複素環式基－Ｓ－を指す。

【００６７】

用語「ヘテロシクレン」は、本明細書に定義される複素環から形成されるジラジカル基を指す。

【００６８】

用語「ヒドロキシアミノ」は、基－ＮＨＯＨを指す。

【００６９】

「ニトロ」は、基－NO_2を指す。

【００７０】

「オキソ」は、原子（＝Ｏ）を指す。

【００７１】

「スルホニル」は、基SO_2－アルキル、SO_2－置換アルキル、SO_2－アルケニル、SO_2－置換アルケニル、SO_2－シクロアルキル、SO_2－置換シクロアルキル、SO_2－シクロアルケニル、SO_2－置換シクロアルケニル、SO_2－アリール、SO_2－置換アリール、SO_2－ヘテロアリール、SO_2－置換ヘテロアリール、SO_2－複素環、およびSO_2－置換複素環を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。スルホニルには、例として、メチル－SO_2－、フェニル－SO_2－、および４－メチルフェニル－SO_2－が含まれる。

【００７２】

「スルホニルオキシ」は、基－OSO_2－アルキル、OSO_2－置換アルキル、ＯＳＯ

$_2$－アルケニル、ＯＳＯ$_2$－置換アルケニル、ＯＳＯ$_2$－シクロアルキル、ＯＳＯ$_2$－置換シクロアルキル、ＯＳＯ$_2$－シクロアルケニル、ＯＳＯ$_2$－置換シクロアルケニル、ＯＳＯ$_2$－アリール、ＯＳＯ$_2$－置換アリール、ＯＳＯ$_2$－ヘテロアリール、ＯＳＯ$_2$－置換ヘテロアリール、ＯＳＯ$_2$－複素環、およびＯＳＯ$_2$置換複素環を指し、ここで、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、シクロアルケニル、置換シクロアルケニル、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、複素環、および置換複素環が本明細書に定義されるとおりである。

【００７３】

用語「アミノカルボニルオキシ」は、基－ＯＣ（Ｏ）ＮＲＲを指し、ここで、各Ｒが、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリール、または複素環であり、アルキル、置換アルキル、アリール、ヘテロアリールおよび複素環が本明細書に定義されるとおりである。

【００７４】

「チオール」は、基－ＳＨを指す。

【００７５】

「チオキソ」または用語「チオケト」は、原子（＝Ｓ）を指す。

【００７６】

「アルキルチオ」または用語「チオアルコキシ」は、基－Ｓ－アルキルを指し、ここで、アルキルが本明細書に定義されるとおりである。特定の実施形態において、硫黄が酸化されて－Ｓ（Ｏ）－になり得る。スルホキシドは、１つ以上の立体異性体として存在し得る。

【００７７】

用語「置換チオアルコキシ」は、基－Ｓ－置換アルキルを指す。

【００７８】

用語「チオアリールオキシ」は、基アリール－Ｓ－を指し、ここで、アリール基が、やはり本明細書に定義される任意に置換されるアリール基を含め、本明細書に定義されるとおりである。

【００７９】

用語「チオヘテロアリールオキシ」は、基ヘテロアリール－Ｓ－を指し、ここで、ヘテロアリール基が、やはり本明細書に定義される任意に置換されるアリール基を含め、本明細書に定義されるとおりである。

【００８０】

用語「チオヘテロシクロオキシ」は、基ヘテロシクリル－Ｓ－を指し、ここで、ヘテロシクリル基が、やはり本明細書に定義される任意に置換されるヘテロシクリル基を含め、本明細書に定義されるとおりである。

【００８１】

本明細書の開示に加えて、規定の基またはラジカルを修飾するのに使用される際の用語「置換」は、規定の基またはラジカルの１個以上の水素原子がそれぞれ、互いに独立して、以下に定義される同じかまたは異なる置換基で置換されることも意味し得る。

【００８２】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、規定の基またはラジカル中の飽和炭素原子における１個以上の水素（１個の炭素におけるいずれか２個の水素が、＝Ｏ、＝ＮＲ^{70}、＝Ｎ－ＯＲ^{70}、＝Ｎ$_2$または＝Ｓで置換され得る）を置換するための置換基は、特に規定されない限り、－Ｒ^{60}、ハロ、＝Ｏ、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、トリハロメチル、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、＝Ｎ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＳＯ$_2$Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－ＳＯ$_2$ＯＲ^{70}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_2$Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－ＯＳＯ$_2$ＯＲ^{70}、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^-$）$_2$（Ｍ$^+$）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｏ）Ｏ$^-$Ｍ$^+$、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｓ）

ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｏ）Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}および－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}であり、ここで、Ｒ^{60}が、任意に置換されるアルキル、シクロアルキル、ヘテロアルキル、ヘテロシクロアルキルアルキル、シクロアルキルアルキル、アリール、アリールアルキル、ヘテロアリールおよびヘテロアリールアルキルからなる群から選択され、各Ｒ^{70}が、独立して、水素またはＲ^{60}であり；各Ｒ^{80}が、独立して、Ｒ^{70}であるかあるいは、２つのＲ^{80}’が、それらが結合される窒素原子と一緒になって、Ｏ、ＮおよびＳ（このうち、Ｎが、－ＨまたはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル置換を有し得る）からなる群から選択される同じかまたは異なるさらなるヘテロ原子を１～４個任意に含み得る５員、６員または７員ヘテロシクロアルキルを形成し；各Ｍ$^{+}$が、１つの正味の正電荷を有する対イオンである。各Ｍ$^{+}$が、独立して、例えば、Ｋ$^{+}$、Ｎａ$^{+}$、Ｌｉ$^{+}$などのアルカリ金属イオン；$^{+}$Ｎ（Ｒ^{60}）$_4$などのアンモニウムイオン；または［Ｃａ$^{2+}$］$_{0.5}$、［Ｍｇ$^{2+}$］$_{0.5}$、または［Ｂａ$^{2+}$］$_{0.5}$（添字０．５は、このような二価のアルカリ土類金属イオンの対イオンの１つが、本発明の化合物のイオン化形態および塩化物などの他の典型的な対イオンであり得るか、または本明細書に記載の２つのイオン化化合物が、このような二価のアルカリ土類金属イオンの対イオンとして働き得るか、または本発明の二価イオン化化合物が、このような二価のアルカリ土類金属イオンの対イオンとして働き得ることを意味する）などのアルカリ土類金属イオンであり得る。具体例として、－ＮＲ^{80}Ｒ^{80}が、－ＮＨ$_2$、－ＮＨ－アルキル、Ｎ－ピロリジニル、Ｎ－ピペラジニル、４Ｎ－メチル－ピペラジン－１－イルおよびＮ－モルホリニルを含むことを意味する。

【００８３】

本明細書の開示に加えて、「置換」アルケン、アルキン、アリールおよびヘテロアリール基中の不飽和炭素原子における水素の置換基は、特に規定されない限り、－Ｒ^{60}、ハロ、－Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－Ｓ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、トリハロメチル、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＯＣＮ、－ＳＣＮ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｎ$_3$、－ＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＳＯ$_3$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳＯ$_3$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＳＯ$_3$Ｒ^{70}、－ＰＯ$_3$$^{-2}$（Ｍ$^{+}$）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）$_2$、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－ＣＯ$_2$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣＯ$_2$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＮＲ^{70}ＣＯ$_2$Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}および－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}であり、ここで、Ｒ^{60}、Ｒ^{70}、Ｒ^{80}およびＭ$^{+}$が、既に定義したとおりであり、ただし、置換アルケンまたはアルキンの場合、置換基は、－Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、または－Ｓ$^{-}$Ｍ$^{+}$でない。

【００８４】

本明細書の個々の用語に関して開示される基に加えて、「置換」ヘテロアルキルおよびシクロヘテロアルキル基中の窒素原子における水素の置換基は、特に規定されない限り、－Ｒ^{60}、－Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＲ^{70}、－ＳＲ^{70}、－Ｓ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、トリハロメチル、－ＣＦ$_3$、－ＣＮ、－ＮＯ、－ＮＯ$_2$、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｒ^{70}、－Ｓ（Ｏ）$_2$Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－Ｓ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{70}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｒ^{70}、－ＯＳ（Ｏ）$_2$Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－ＯＳ（Ｏ）$_2$ＯＲ^{70}、－Ｐ（Ｏ）（Ｏ$^{-}$）$_2$（Ｍ$^{+}$）$_2$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）Ｏ$^{-}$Ｍ$^{+}$、－Ｐ（Ｏ）（ＯＲ^{70}）（ＯＲ^{70}）、－Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＯＣ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＯＣ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－ＯＣ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}

Ｃ（Ｓ）Ｒ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｓ）ＯＲ^{70}、－ＮＲ^{70}Ｃ（Ｏ）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}、－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）Ｒ^{70}および－ＮＲ^{70}Ｃ（ＮＲ^{70}）ＮＲ^{80}Ｒ^{80}であり、ここで、Ｒ^{60}、Ｒ^{70}、Ｒ^{80}およびＭ$^{+}$が、既に定義したとおりである。

【００８５】

本明細書の開示に加えて、特定の実施形態において、置換される基が、１つ、２つ、３つ、または４つの置換基、１つ、２つ、または３つの置換基、１つまたは２つの置換基、または１つの置換基を有する。

【００８６】

上で定義される全ての置換基において、それら自体に対してさらなる置換基で置換基を定義することによって達成されるポリマー（例えば、それ自体が置換アリール基で置換され、置換アリール基によってさらに置換される置換基として置換アリール基を有する置換アリールなど）は、本明細書における包含のために意図されないことが理解される。このような場合、このような置換基の最大数は３である。例えば、特に本明細書で検討される置換アリール基の一連の置換基は、置換アリール－（置換アリール）－置換アリールに限定される。

【００８７】

特に示されない限り、本明細書に明確に定義されない置換基の命名は、官能基の末端部分を命名し、続いて、結合点に向かって隣接する官能基を命名することによって行われる。例えば、置換基「アリールアルキルオキシカルボニル」は、基（アリール）－（アルキル）－Ｏ－Ｃ（Ｏ）－を指す。

【００８８】

１つ以上の置換基を含む本明細書に開示される基のいずれについても、当然ながら、このような基が、立体的に非実用的および／または合成的に実現不可能ないかなる置換または置換パターンも含まないことが理解される。さらに、本発明の化合物は、これらの化合物の置換から生じる全ての立体化学的異性体を含む。

【００８９】

用語「薬学的に許容できる塩」は、哺乳動物などの患者に投与するのに許容できる塩（所与の投与計画で許容できる哺乳動物の安全性を有する対イオンを有する塩）を意味する。このような塩は、薬学的に許容できる無機または有機塩基および薬学的に許容できる無機または有機酸から誘導することができる。「薬学的に許容できる塩」は、当該技術分野で周知の様々な有機および無機対イオンから誘導される、化合物の薬学的に許容できる塩を指し、あくまで例として、ナトリウム、カリウム、カルシウム、マグネシウム、アンモニウム、テトラアルキルアンモニウムなど；および分子が塩基性官能基を含む場合、塩酸塩、臭化水素酸塩、ギ酸塩、酒石酸塩、ベシル酸塩、メシル酸塩、酢酸塩、マレイン酸塩、シュウ酸塩などの、有機または無機酸の塩を含む。

【００９０】

用語「その塩」は、酸のプロトンが金属陽イオンまたは有機陽イオンなどの陽イオンで置換されるときに形成される化合物を意味する。該当する場合、塩は薬学的に許容できる塩であるが、このことは、患者に投与することを意図していない化合物の塩には必要とされない。例として、本発明の中間体化合物の塩としては、無機または有機酸によって化合物がプロトン化されて、塩の陰イオン成分としての無機または有機酸の共役塩基とともに、陽イオンが形成される塩が挙げられる。

【００９１】

「溶媒和物」は、溶媒分子と、溶質の分子またはイオンとの組合せによって形成される錯体を指す。溶媒は、有機化合物、有機化合物、または両方の混合物であり得る。溶媒のいくつかの例としては、限定はされないが、メタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、テトラヒドロフラン、ジメチルスルホキシド、および水が挙げられる。溶媒が水である場合、形成される溶媒和物は水和物である。

【００９２】

１つまたは複数の「立体異性体（“ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒ”ａｎｄ“ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒｓ”）」は、同じ原子結合性を有するが異なる原子空間配置を有する化合物を指す。立体異性体には、シス－トランス異性体、ＥおよびＺ異性体、鏡像異性体、およびジアステレオマーが含まれる。

【００９３】

「互変異性体」は、エノール－ケトおよびイミン－エナミン互変異性体、またはピラゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、トリアゾール、およびテトラゾールなどの－Ｎ＝Ｃ（Ｈ）－ＮＨ－環原子配置を含むヘテロアリール基の互変異性型などの、原子の電子的結合および／またはプロトンの位置のみが異なる分子の他の形態を指す。当業者は、他の互変異性型の環原子配置が可能であることを認識するであろう。

【００９４】

用語「あるいはその塩または溶媒和物または立体異性体」は、本発明の化合物の立体異性体の薬学的に許容できる塩の溶媒和物などの、塩、溶媒和物および立体異性体の全ての置換体（ｐｅｒｍｕｔａｔｉｏｎ）を含むことが意図されることが理解されよう。

【００９５】

「薬学的に有効な量」および「治療的に有効な量」は、特定の障害または疾患あるいはその症状の１つ以上を治療し、および／または疾患または障害の発症を予防するのに十分な化合物の量を指す。腫瘍形成性の増殖性障害に関して、薬学的または治療的に有効な量は、特に、腫瘍を小さくするかまたは腫瘍の増殖速度を遅くするのに十分な量を含む。

【００９６】

「患者」は、ヒトおよび非ヒト対象、特に哺乳動物対象を指す。

【００９７】

本明細書に使用される際の「治療する」または「治療」という用語は、哺乳動物（特にヒト）などの患者の疾患または医学的病態を治療することまたはその治療を意味し、この治療としては：（ａ）疾患または医学的病態が発症するのを予防すること、例えば、対象の予防的治療；（ｂ）疾患または医学的病態を改善すること、例えば、患者の疾患または医学的病態を解消するかまたはそれを軽減すること；（ｃ）疾患または医学的病態を抑制すること、例えば、患者の疾患または医学的病態の発症を遅らせるかまたはそれを抑えること；あるいは（ｄ）患者の疾患または医学的病態の症状を緩和することが含まれる。

【００９８】

代表的な実施形態

以下の置換基および値は、様々な態様および実施形態の代表例を提供することが意図される。これらの代表的な値は、このような態様および実施形態をさらに規定し、例示することが意図され、他の実施形態を除外し、または本発明の範囲を限定することは意図されない。これに関して、特定の値または置換基が好ましいという表現は、特に示されない限り、他の値または置換基を本発明から除外することは決して意図されない。

【００９９】

これらの化合物は、１つ以上のキラル中心を含んでもよく、したがって、実施形態は、特に示されない限り、ラセミ混合物；純粋な立体異性体（すなわち、鏡像異性体またはジアステレオマー）；立体異性体富化（ｓｔｅｒｅｏｉｓｏｍｅｒ－ｅｎｒｉｃｈｅｄ）混合物などに関する。特定の立体異性体が本明細書において示され、または命名される場合、特に示されない限り、少量の他の立体異性体が組成物中に存在してもよい（ただし、このような他の異性体の存在によって全体としての組成物の所望の有用性が損なわれないことを条件とする）ことが当業者によって理解されよう。

【０１００】

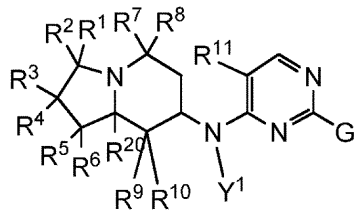
本開示の組成物は、以下に示される式Ｉ～Ｘの化合物を含む。本開示の医薬組成物および方法は、式Ｉ～Ｘの化合物も想定している。

【０１０１】

式Ｉ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（Ｉ）：

【化２】



(I)

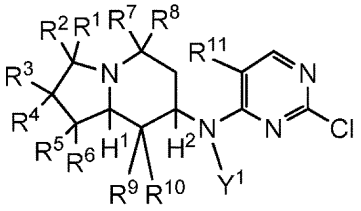
（式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｒ[20]が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；
Ｇが、ハロゲンまたは－ＮＹ[2]Ａｒ[1]であり；
Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
Ａｒ[1]が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１０２】
式（Ｉ）において、Ｇが、ハロゲンまたは－ＮＹ[2]Ａｒ[1]である。特定の実施形態において、Ｇがハロゲンである。特定の実施形態において、Ｇが－ＮＹ[2]Ａｒ[1]である。

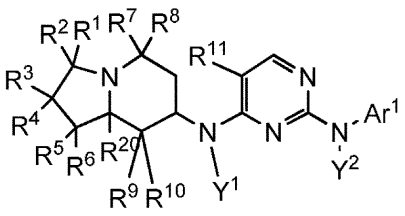
【０１０３】
式（Ｉ）において、Ａｒ[1]が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される。特定の実施形態において、Ａｒ[1]が、アリールまたは置換アリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]がアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]が置換アリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]が、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]がヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]が置換ヘテロアリールである。

【０１０４】

特定の実施形態において、式（Ｉ）の化合物は、式：
【化３】



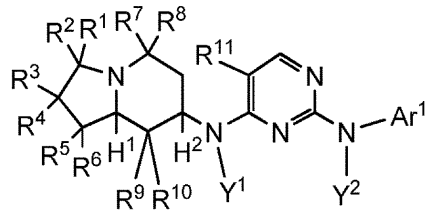
（式中、
Ｈ[1]およびＨ[2]が水素である）
のものである。
【０１０５】
特定の実施形態において、Ｈ[1]およびＨ[2]が、シス相対配置を有する水素である。特定の実施形態において、Ｈ[1]およびＨ[2]が、トランス相対配置を有する水素である。
【０１０６】
式ＩＩ
その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＩ）：
【化４】



(II)

（式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニル

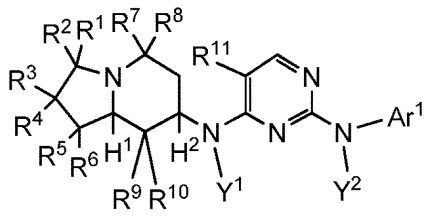
から選択され；
Ｒ^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；
Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
Ａｒ^{1}が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。
【０１０７】
その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＩａ）：
【化５】



(IIa)

（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
Ａｒ^{1}が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択され；
Ｈ^{1}およびＨ^{2}が、シス相対配置を有する水素である）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。
【０１０８】
その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＩｂ）：

【化６】



(IIb)

（式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
Ａｒ[1]が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択され；
Ｈ[1]およびＨ[2]が、トランス相対配置を有する水素である）
の化合物
あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１０９】

式（ＩＩ）への言及は、式（ＩＩ）および（ＩＩａ）～（ＩＩｂ）の化合物を含むことを意味する。

【０１１０】

式（ＩＩ）において、Ａｒ[1]が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される。特定の実施形態において、Ａｒ[1]が、アリールまたは置換アリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]がアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]が置換アリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]が、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]がヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ[1]が置換ヘテロアリールである。

【０１１１】

式（ＩＩａ）および（ＩＩｂ）において、特定の実施形態において、化合物は光学活性

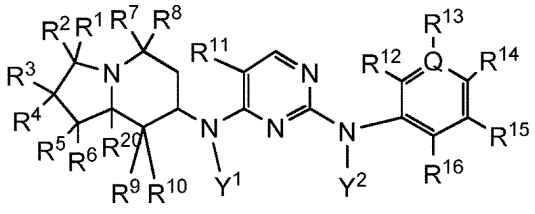
である。特定の実施形態において、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９５％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９９％以上の鏡像体過剰率がある。

【０１１２】

式ＩＩＩ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＩＩ）：

【化７】



(III)

（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

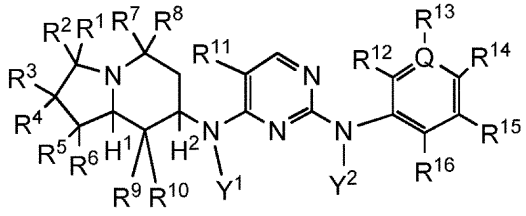
R^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Y^1およびY^2が、独立して、水素およびアルキルから選択され；

Ｑが、ＣまたはＮであり；

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換

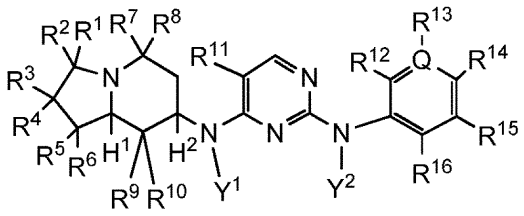
アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。
【０１１３】
その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＩＩａ）：
【化８】



(IIIa)

（式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；
R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；
R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Y^1およびY^2が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
Ｑが、ＣまたはＮであり；
R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシ

クリルを形成し；
Ｈ^{1}およびＨ^{2}が、シス相対配置を有する水素である）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。
【０１１４】
その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＩＩｂ）：
【化９】



(IIIb)

（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
Ｑが、ＣまたはＮであり；
Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換

アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；

H^1およびH^2が、トランス相対配置を有する水素である）

の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１１５】

式（ＩＩＩ）への言及は、式（ＩＩＩ）および（ＩＩＩａ）～（ＩＩＩｂ）の化合物を含むことを意味する。

【０１１６】

式（ＩＩＩ）において、Ｑが、ＣまたはＮである。特定の実施形態において、ＱがＣである。特定の実施形態において、ＱがＮである。

【０１１７】

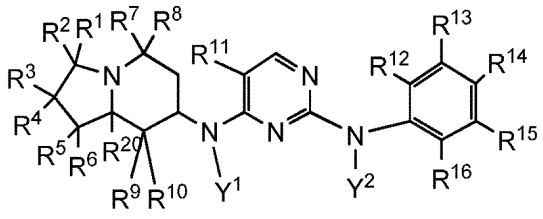
式（ＩＩＩａ）および（ＩＩＩｂ）において、特定の実施形態において、化合物は光学活性である。特定の実施形態において、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９５％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９９％以上の鏡像体過剰率がある。

【０１１８】

式ＩＶ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＶ）：

【化１０】



(IV)

（式中、

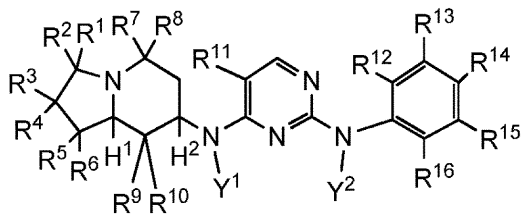
R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニル

から選択され；
R^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；
Y^1およびY^2が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１１９】
その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＶａ）：
【化１１】



(IVa)

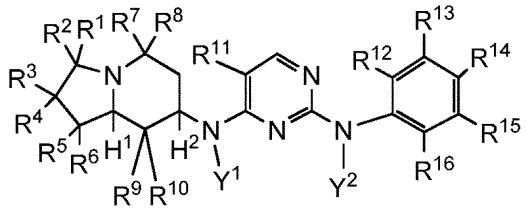
（式中、
R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；
R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；
R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
Ｒ[12]、Ｒ[13]、Ｒ[14]、Ｒ[15]、およびＲ[16]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ[14]およびＲ[15]が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；
Ｈ[1]およびＨ[2]が、シス相対配置を有する水素である）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１２０】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＶｂ）：

【化１２】



(IVb)

（式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素およびアルキルから選択され；

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；

H^1およびH^2が、トランス相対配置を有する水素である）

の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１２１】

式（ＩＶ）への言及は、式（ＩＶ）および（ＩＶａ）～（ＩＶｂ）の化合物を含むことを意味する。

【０１２２】

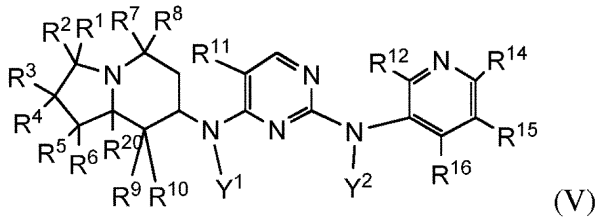
式（ＩＶａ）および（ＩＶｂ）において、特定の実施形態において、化合物は光学活性である。特定の実施形態において、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９５％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９９％以上の鏡像体過剰率がある。

【０１２３】

式Ｖ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（Ｖ）：

【化１３】



(V)

（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、$-SO_2$－アルキル、$-SO_2$－置換アルキル、$-SO_2$－アリールおよび$-SO_2$－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロア

リール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Ｒ^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素およびアルキルから選択され；

Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する）

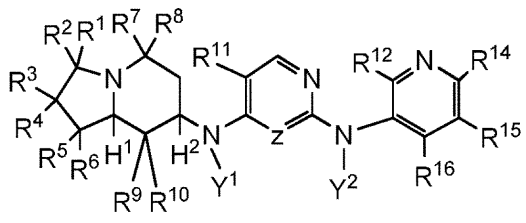
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１２４】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（Ｖａ）：

【化１４】



(Va)

（式中、

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロア

リール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素およびアルキルから選択され；

Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；

Ｈ^{1}およびＨ^{2}が、シス相対配置を有する水素である）

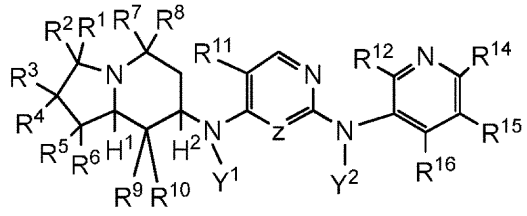
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１２５】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（Ｖｂ）：

【化１５】



(Vb)

（式中、

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－Ｓ

O_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Y^1およびY^2が、独立して、水素およびアルキルから選択され；

R^{12}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；

H^1およびH^2が、トランス相対配置を有する水素である）

の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１２６】

式（Ｖ）への言及は、式（Ｖ）および（Ｖａ）～（Ｖｂ）の化合物を含むことを意味する。

【０１２７】

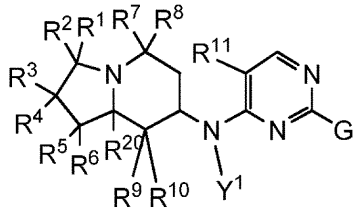
式（Ｖａ）および（Ｖｂ）において、特定の実施形態において、化合物は光学活性である。特定の実施形態において、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９５％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９９％以上の鏡像体過剰率がある。

【０１２８】

式ＶＩ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＶＩ）：

【化１６】



(VI)

（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基

を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；

Ｒ^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Ｇが、ハロゲンまたは－ＮＹ^{2}Ａｒ^{1}であり；

Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ａｒ^{1}が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）

の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１２９】

式（ＶＩ）において、Ｇが、ハロゲンまたは－ＮＹ^{2}Ａｒ^{1}である。特定の実施形態において、Ｇがハロゲンである。特定の実施形態において、Ｇが－ＮＹ^{2}Ａｒ^{1}である。

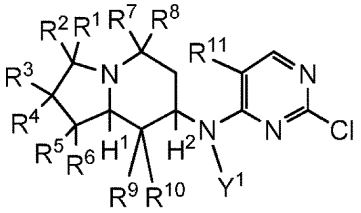
【０１３０】

式（ＶＩ）において、Ａｒ^{1}が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される。特定の実施形態において、Ａｒ^{1}が、アリールまたは置換アリールである。特定の実施形態において、Ａｒ^{1}がアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ^{1}が置換アリールである。特定の実施形態において、Ａｒ^{1}が、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ^{1}がヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ａｒ^{1}が置換ヘテロアリールである。

【０１３１】

特定の実施形態において、式（ＶＩ）の化合物は、式：

【化１７】



（式中、

Ｈ^{1}およびＨ^{2}が水素である）

のものである。

【０１３２】

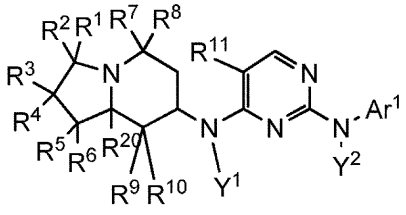
特定の実施形態において、Ｈ[1]およびＨ[2]が、シス相対配置を有する水素である。特定の実施形態において、Ｈ[1]およびＨ[2]が、トランス相対配置を有する水素である。

【０１３３】

式ＶＩＩ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＶＩＩ）：

【化１８】



(VII)

（式中、

Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Ｒ[20]が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ａｒ[1]が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）

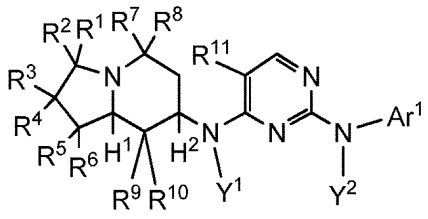
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１３４】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＶＩＩａ）：

【化１９】



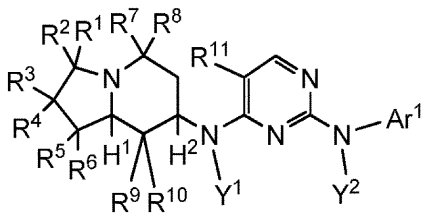
(VIIa)

（式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；
Ａｒ[1]が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択され；
Ｈ[1]およびＨ[2]が、シス相対配置を有する水素である）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１３５】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＶＩＩｂ）：

【化２０】



(VIIb)

（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Y^1およびY^2が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ar^1が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択され；

H^1およびH^2が、トランス相対配置を有する水素である）

の化合物

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１３６】

式（ＶＩＩ）への言及は、式（ＶＩＩ）および（ＶＩＩａ）～（ＶＩＩｂ）の化合物を含むことを意味する。

【０１３７】

式（ＶＩＩ）において、Ar^1が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される。特定の実施形態において、Ar^1が、アリールまたは置換アリールである。特定の実施形態において、Ar^1がアリールである。特定の実施形態において、Ar^1が置換アリールである。特定の実施形態において、Ar^1が、ヘテロアリールまたは置換ヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ar^1がヘテロアリールである。特定の実施形態において、Ar^1が置換ヘテロアリールである。

【０１３８】

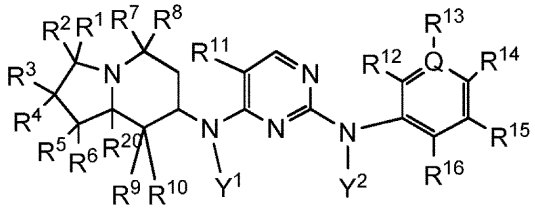
式（ＶＩＩａ）および（ＶＩＩｂ）において、特定の実施形態において、化合物は光学活性である。特定の実施形態において、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９５％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９９％以上の鏡像体過剰率がある。

【０１３９】

式ＶＩＩＩ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＶＩＩＩ）：

【化２１】



(VIII)

（式中、

Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Ｒ[20]が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ｑが、ＣまたはＮであり；

Ｒ[12]、Ｒ[13]、Ｒ[14]、Ｒ[15]、およびＲ[16]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ[14]およびＲ[15]が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する）

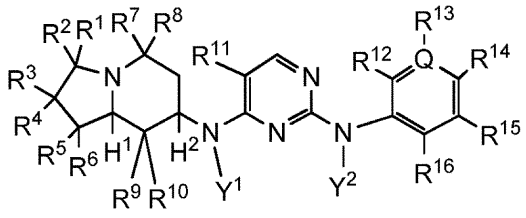
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１４０】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＶＩＩＩａ）：

【化２２】



(VIIIa)

（式中、

Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ｑが、ＣまたはＮであり；

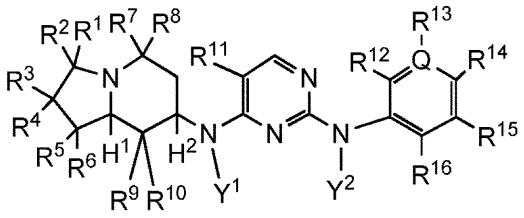
Ｒ[12]、Ｒ[13]、Ｒ[14]、Ｒ[15]、およびＲ[16]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ[14]およびＲ[15]が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；

Ｈ[1]およびＨ[2]が、シス相対配置を有する水素である）

の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１４１】
その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＶＩＩＩｂ）：
【化２３】



(VIIIb)

（式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｙ[1]およびＹ[2]が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；
Ｑが、ＣまたはＮであり；
Ｒ[12]、Ｒ[13]、Ｒ[14]、Ｒ[15]、およびＲ[16]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ[14]およびＲ[15]が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；
Ｈ[1]およびＨ[2]が、トランス相対配置を有する水素である）
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１４２】

式（ＶＩＩＩ）への言及は、式（ＶＩＩＩ）および（ＶＩＩＩａ）～（ＶＩＩＩｂ）の化合物を含むことを意味する。

【０１４３】

式（ＶＩＩＩ）において、Ｑが、ＣまたはＮである。特定の実施形態において、ＱがＣである。特定の実施形態において、ＱがＮである。

【０１４４】

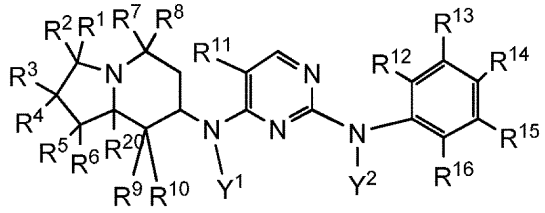
式（ＶＩＩＩａ）および（ＶＩＩＩｂ）において、特定の実施形態において、化合物は光学活性である。特定の実施形態において、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９５％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９９％以上の鏡像体過剰率がある。

【０１４５】

式ＩＸ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＸ）：

【化２４】



(IX)

（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

R^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Y^1およびY^2が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換

アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する）

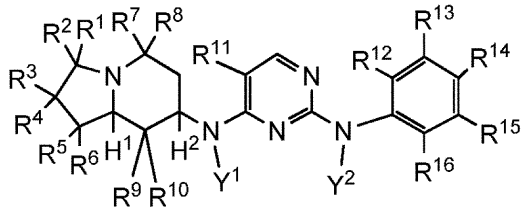
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１４６】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＸａ）：

【化２５】



(IXa)

（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Y^1およびY^2が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シア

ノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；

H^{1}およびH^{2}が、シス相対配置を有する水素である）

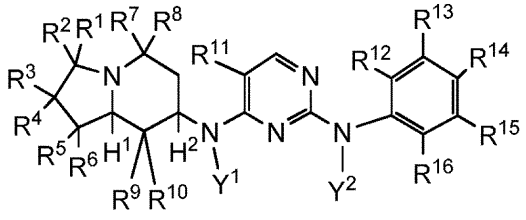
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１４７】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（ＩＸｂ）：

【化２６】



(IXb)

（式中、

R^{1}、R^{2}、R^{3}、R^{4}、R^{5}、およびR^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはR^{1}およびR^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはR^{3}およびR^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはR^{5}およびR^{6}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはR^{7}およびR^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはR^{9}およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Y^{1}およびY^{2}が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シア

ノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；

H^1およびH^2が、トランス相対配置を有する水素である）

の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１４８】

式（ＩＸ）への言及は、式（ＩＸ）および（ＩＸａ）～（ＩＸｂ）の化合物を含むことを意味する。

【０１４９】

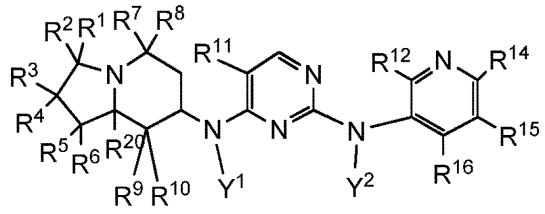
式（ＩＸａ）および（ＩＸｂ）において、特定の実施形態において、化合物は光学活性である。特定の実施形態において、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９５％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９９％以上の鏡像体過剰率がある。

【０１５０】

式Ｘ

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（Ｘ）：

【化２７】



(X)

（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－Ｓ

Ｏ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Ｒ^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する）

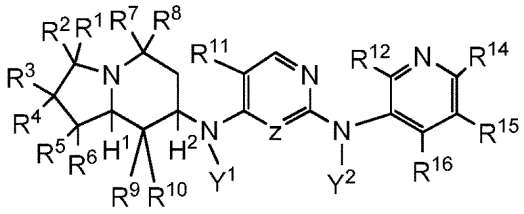
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１５１】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（Ｘａ）：

【化２８】



(Xa)

（式中、

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－Ｓ

Ｏ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ｒ^{12}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはＲ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；

Ｈ^{1}およびＨ^{2}が、シス相対配置を有する水素である）

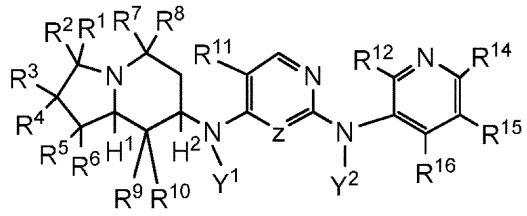
の化合物；

あるいはその塩または立体異性体を提供する。

【０１５２】

その組成物の態様の１つにおいて、本発明の実施形態は、式（Ｘｂ）：

【化２９】



(Xb)

（式中、

Ｒ^1、Ｒ^2、Ｒ^3、Ｒ^4、Ｒ^5、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；

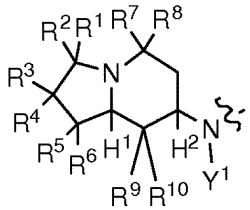
Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；

またはR^{9}およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；
R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Y^{1}およびY^{2}が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；
R^{12}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、またはR^{14}およびR^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成し；
H^{1}およびH^{2}が、トランス相対配置を有する水素である）
の化合物；
あるいはその塩または立体異性体を提供する。

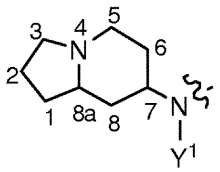
【０１５３】
式（Ｘ）への言及は、式（Ｘ）および（Ｘａ）～（Ｘｂ）の化合物を含むことを意味する。

【０１５４】
式（Ｘａ）および（Ｘｂ）において、特定の実施形態において、化合物は光学活性である。特定の実施形態において、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９５％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、９９％以上の鏡像体過剰率がある。

【０１５５】
式Ｉ～Ｘの特定の実施形態
式Ｉ～Ｘを参照すると、式
【化３０】



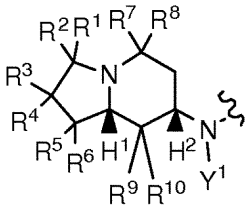
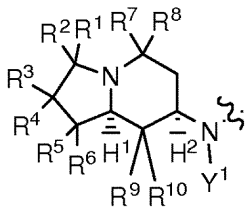
は、少なくとも２つのキラル中心、したがって、少なくとも４つの立体異性体を含む。分かりやすくするために、環系の番号付けは、任意の置換基が省略されて以下に示される。
【化３１】



【０１５６】
式Ｉ～Ｘを引き続き参照すると、（７，８ａ）シスジアステレオマーは、以下の構造を

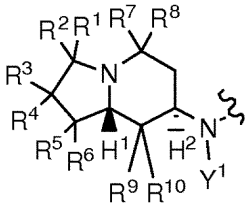
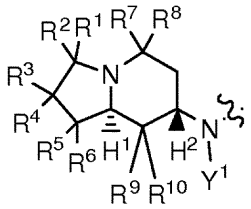
有し：

【化３２】

（７，８ａ）トランスジアステレオマーは、以下の構造を有する：

【化３３】

【０１５７】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１５８】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１５９】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１６０】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}がそれぞれ水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}がそれぞれ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルなどのアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}がそれぞれメチルである。

【０１６１】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの少なくとも一方が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}がそれぞれ水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの少なくとも一方が、ハロゲンま

たはヒドロキシルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの少なくとも一方がハロゲンである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの一方がハロゲンである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの少なくとも一方がＦである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの一方がＦである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}がそれぞれハロゲンである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}がそれぞれＦである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの少なくとも一方がヒドロキシルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}のうちの一方がヒドロキシルである。

【０１６２】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{5}およびＲ^{6}のうちの少なくとも一方が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{5}およびＲ^{6}がそれぞれ水素である。

【０１６３】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成する。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成する。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成する。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１６４】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}がそれぞれ水素である。

【０１６５】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、および置換アルキルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルコキシ、置換アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、およびニトロから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、およびアジドから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、シアノ、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、および置換チオアルコキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素およびアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１６６】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}お

よびR^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはR^{9}およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１６７】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択され；またはR^{7}およびR^{8}が一緒にオキソ基を形成する。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、およびハロゲンから選択され；またはR^{7}およびR^{8}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１６８】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}およびR^{8}がそれぞれ水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}およびR^{8}がそれぞれ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルなどのアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}およびR^{8}がそれぞれメチルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}およびR^{8}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１６９】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{9}およびR^{10}のうちの少なくとも一方が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{9}およびR^{10}がそれぞれ水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{9}およびR^{10}のうちの少なくとも一方が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルなどのアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{9}およびR^{10}のうちの少なくとも一方がメチルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{9}およびR^{10}のうちの一方がメチルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{9}およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１７０】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、および置換アルキルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、アルコキシ、置換アルコキシ、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、およびニトロから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、およびアジドから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、シアノ、ハロゲン、およびヒドロキシルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、および置換チオアルコキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素およびアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}、R^{8}、R^{9}、およびR^{10}が、独立して、水素、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{7}およびR^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはR^{9}およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成する。

【０１７１】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択される。

【０１７２】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実

施形態において、R^{11}が、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、またはニトロである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、フルオロまたはシアノである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}がフルオロである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}がシアノである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アシルまたはアミノアシルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}がニトロである。

【０１７３】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択される。

【０１７４】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アルコキシ、置換アルコキシ、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、およびニトロから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、またはニトロである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、フルオロまたはシアノである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}がフルオロである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}がシアノである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アシルまたはアミノアシルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}がニトロである。

【０１７５】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アルキル、置換アルキル、シクロアルキル、置換シクロアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アルキルまたは置換アルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、チオール、チオアルコキシ、または置換チオアルコキシである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アルケニルまたは置換アルケニルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、アルキニルまたは置換アルキニルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、－ＳＯ－アリールまたは－ＳＯ－ヘテロアリールである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、－SO_2－アルキルまたは－SO_2－置換アルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{11}が、－SO_2－アリールまたは－SO_2－ヘテロアリールである。

【０１７６】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{20}が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{20}がアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{20}が置換アルキルである。

【０１７７】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Y^1およびY^2が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Y^1が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Y^2が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Y^1およびY^2が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Y^1がア

ルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｙ^{2}$がアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｙ^{1}$および$Ｙ^{2}$がアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｙ^{1}$が置換アルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｙ^{2}$が置換アルキルである。例えば、$Ｙ^{1}$および$Ｙ^{2}$が、独立して、置換$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{4}$アルキル、または置換$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキルなどの置換$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキルから選択され得る。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｙ^{1}$および$Ｙ^{2}$が、独立して、限定はされないが、アルキル、ヒドロキシル、アミノ、置換アミノ、アルコキシおよび置換アルコキシなどの１つ以上の基で置換されるアルキルから選択され得る。

【０１７８】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｒ^{12}$、$Ｒ^{13}$、$Ｒ^{14}$、$Ｒ^{15}$、および$Ｒ^{16}$が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、置換アルキニル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、または$Ｒ^{14}$および$Ｒ^{15}$が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する。

【０１７９】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｒ^{12}$、$Ｒ^{13}$、$Ｒ^{14}$、$Ｒ^{15}$、および$Ｒ^{16}$が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アシル、アミノアシル、アミノカルボニルオキシ、五フッ化硫黄、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、または$Ｒ^{14}$および$Ｒ^{15}$が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する。

【０１８０】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｒ^{12}$、$Ｒ^{13}$、$Ｒ^{14}$、$Ｒ^{15}$、および$Ｒ^{16}$が、独立して、水素、アルキル、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、五フッ化硫黄、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択され、または$Ｒ^{14}$および$Ｒ^{15}$が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する。

【０１８１】

式ＩＸの特定の実施形態において、$Ｒ^{12}$、$Ｒ^{13}$、$Ｒ^{14}$、$Ｒ^{15}$、および$Ｒ^{16}$が、独立して、水素、ハロゲン、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｒ^{12}$、$Ｒ^{13}$、$Ｒ^{14}$、$Ｒ^{15}$、および$Ｒ^{16}$が、独立して、水素、アルコキシ、置換アルコキシ、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｒ^{12}$、$Ｒ^{13}$、$Ｒ^{14}$、$Ｒ^{15}$、および$Ｒ^{16}$が、独立して、水素、アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、およびシアノから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、$Ｒ^{12}$、$Ｒ^{13}$、$Ｒ^{14}$、$Ｒ^{15}$、および$Ｒ^{16}$が、独立して、水素、アルキル、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される。

【０１８２】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、アルキル、および置換アルキルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}のうちの少なくとも１つが水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}のうちの１つが水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}のうちの２つが水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}のうちの３つが水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}およびR^{16}が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、およびR^{16}が水素である。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、アルキルおよび置換アルキルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、C_1～C_6アルキル、またはC_1～C_3アルキルなどのアルキルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、メチルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択される。

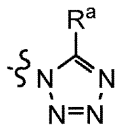
【０１８３】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、ハロゲン、シアノ、ヒドロキシル、アルコキシ、および置換アルコキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、ハロゲンから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、フルオロから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、シアノから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、ヒドロキシルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、アルコキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、C_1～C_6アルコキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、C_1～C_3アルコキシ（メトキシ、イソプロポキシなど）から選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、置換アルコキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、C_1～C_6置換アルコキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、C_1～C_3置換アルコキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、置換アルコキシ基は、ハロゲン、ヒドロキシル、アルキル（例えば、メチルを含む、C_1～C_3アルキルなどのC_1～C_6アルキル）から選択される１つ以上の基で置換される。

【０１８４】

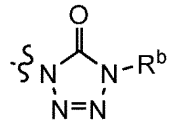
式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、アミノおよび置換アミノから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、アシルアミノ、アミノカルボニルアミノ、アルコキシカルボニルアミノ、アシル、カルボキシル、カルボキシルエステル、アミノアシル、およびアミノカルボニルオキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、アシルアミノおよびアミノカルボニルアミノから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、アシルアミノから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、アミノカルボニルアミノから選択される。

【０１８５】
式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、ニトロ、スルホニル、スルホニルアミノ、アミノスルホニル、および五フッ化硫黄から選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、五フッ化硫黄から選択される。
【０１８６】
式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、アリール、置換アリール、シクロアルキル、置換シクロアルキル、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロシクリルオキシ、および置換ヘテロシクリルオキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、アリールおよび置換アリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、シクロアルキルから選択される。例えば、シクロアルキル基としては、限定はされないが、シクロヘキシル、シクロペンチル、シクロブチル、シクロプロピルなどの、Ｃ$_3$～Ｃ$_6$シクロアルキルを含むＣ$_3$～Ｃ$_8$シクロアルキルが挙げられる。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、シクロプロピルから選択される。
【０１８７】
式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリルおよび置換ヘテロシクリルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、ヘテロアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、置換ヘテロアリールから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、ヘテロシクリルから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、置換ヘテロシクリルから選択される。複素環およびヘテロアリールの例としては、限定はされないが、テトラゾロン、置換テトラゾロン、テトラゾリル、および置換テトラゾリルが挙げられる。例えば、テトラゾリルまたはテトラゾロニル基は、アルキル、例えば、メチルなどの、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルを含むＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキルなどの１つ以上の基で置換され得る。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、テトラゾリル置換基は、式
【化３４】



（式中、Ｒ^{a}が、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルから選択される）
で表される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{a}が、水素、アルキル（例えば、限定はされないが、メチルなどの、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル）、またはジフルオロメチルまたはトリフルオロメチルなどのハロアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態におけるテトラゾロニル置換基は、式

【化３５】



（式中、Ｒ^{b}が、水素、アルキル、置換アルキル、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルから選択される）
で表される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{b}が、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルまたは置換アルキル、またはＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルまたは置換アルキルなどの、アルキルまたは置換アルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{b}が、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{8}$シクロアルキルまたは置換シクロアルキル、またはＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルまたは置換シクロアルキルなどの、シクロアルキルまたは置換シクロアルキルである。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、式中、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}のうちの１つがテトラゾロニルであり、Ｒ^{b}が、メチル、トリフルオロメチルまたはシクロプロピルである。

【０１８８】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、ヘテロシクリルオキシおよび置換ヘテロシクリルオキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、ヘテロシクリルオキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{12}、Ｒ^{13}、Ｒ^{14}、Ｒ^{15}、およびＲ^{16}が、独立して、置換ヘテロシクリルオキシから選択される。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、ヘテロシクリルオキシおよび置換ヘテロシクリルオキシ基は、１個のヘテロ原子（例えば、酸素、窒素または硫黄）などの１～５個のヘテロ原子、または１～３個のヘテロ原子を含む、３～６員環などの３～８員環を含む。例えば、ヘテロシクリルオキシおよび置換ヘテロシクリルオキシ基としては、限定はされないが、テトラヒドロピラン、テトラヒドロフラン、オキセタン、ピペリジンなどの環が挙げられる。置換ヘテロシクリルオキシ基としては、アルキル、例えば、メチル、イソプロピルなどの、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルを含むＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルなどの１つ以上の基で置換され得る。

【０１８９】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、置換ヘテロアリール、ヘテロシクリル、または置換ヘテロシクリルを形成する。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アリールまたはヘテロアリールの５～１０員環を形成する。式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、Ｒ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、ヘテロシクリルまたは置換ヘテロシクリルの５～１０員環を形成する。例えば、Ｒ^{14}およびＲ^{15}が、それらが結合される炭素原子と一緒に、アルキル、例えば、メチルなどの、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルを含むＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルなどの１つ以上の基で置換され得るテトラゾロオキサジニル基を形成し得る。

【０１９０】

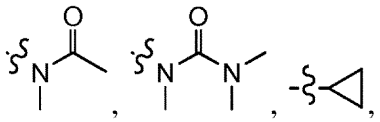
当業者によって理解されるように、式Ｉ～Ｘに関して本明細書に記載される実施形態は、他の実施形態と組み合わせて使用され得る。したがって、段落［００１５７］～［００１８９］のうちの１つ以上の特徴が、式Ｉ～Ｘで表される化合物に含まれ得る。例として、例えば、Ｒ^{14}およびＲ^{15}が、式Ｉ～Ｘ（式中、Ｒ^{14}がシクロアルキルであり、Ｒ^{15}がヘテロシクロアルキルである）のいずれか１つで表される化合物にあるような１つのシクロアルキルおよび１つのヘテロシクロアルキルであるように、化合物は、段落［００１８６］およびさらに段落［００１８７］の実施形態の特徴を有し得る。同様に、化合物は、段落［００１８３］、［００１８６］、［００１８７］および［００１８８］に記載される特徴を含んでいてもよく－このような化合物の例は、フルオロなどのハロゲンであるＲ^{12}、ヘテロシクリルオキシまたは置換ヘテロシクリルオキシであるＲ^{14}、ヘテ

ロアリールまたは置換ヘテロアリールであるR^{15}を有し得る。同様に、式Ｉ～Ｘの特定の実施形態は、段落［００１８０］、［００１８２］、［００１８３］、［００１８６］および［００１８７］に記載される特徴から選択される１つ以上の特徴を含む。

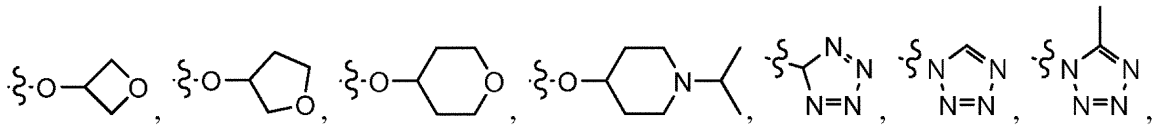
【０１９１】

式Ｉ～Ｘの特定の実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}が、独立して、水素、メチル、フルオロ、ヒドロキシル、メトキシ、イソプロポキシ、シアノ、五フッ化硫黄、－$OCHF_2$、－OCH_2CH_2OH、－$OCH_2CH(OH)CH_3$、－$OCH_2C(CH_3)_2OH$、－$OCH_2CH(CH_3)OH$、－$OC(CH_3)_2CH_2OH$、

【化３６】

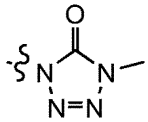


【化３７】



および

【化３８】



から選択される。

【０１９２】

例えば、Ｉ～Ｘの一実施形態において、R^{12}が、フッ素などのハロゲンである。

【０１９３】

例えば、Ｉ～Ｘの一実施形態において、R^{12}、R^{13}、R^{14}、R^{15}、およびR^{16}のうちの少なくとも１つが、シクロアルキルおよび置換シクロアルキルから選択される。

【０１９４】

例えば、Ｉ～Ｘの一実施形態において、R^{14}およびR^{15}のうちの少なくとも一方が、ハロゲンおよびシクロアルキルから選択される。

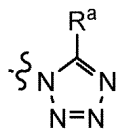
【０１９５】

例えば、Ｉ～Ｘの一実施形態において、R^{14}およびR^{15}が、独立して、アルコキシ、置換アルコキシ、ハロゲン、ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される。

【０１９６】

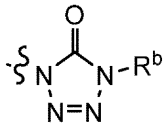
例えば、Ｉ～Ｘの一実施形態において、R^{14}およびR^{15}のうちの少なくとも一方が、

【化３９】



および

【化４０】



から選択される。

【０１９７】

例えば、Ｉ～Ｘの一実施形態において、Ｒ^{12}が、水素、ハロゲン、アルコキシおよび置換アルコキシから選択され、Ｒ^{14}が、アルコキシ、置換アルコキシ、シクロアルキル、ハロゲン、ヘテロシクリルオキシ、置換ヘテロシクリルオキシ、ヘテロシクリル、置換ヘテロシクリル、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される。

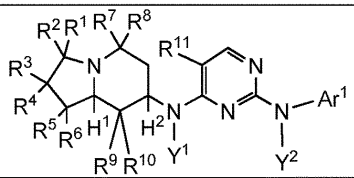
【０１９８】

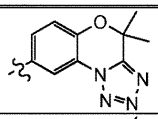
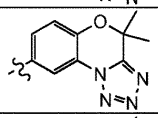
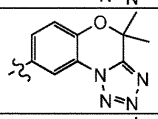
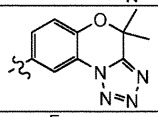
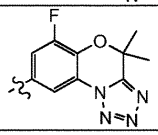
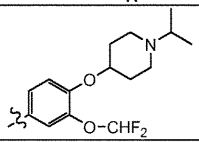
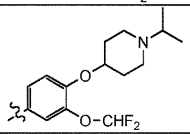
対象となる特定の化合物が、以下の表に示される。

【０１９９】

【表１】

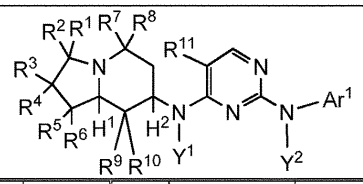
表1

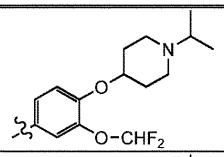
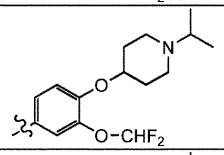
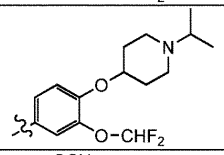
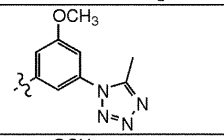
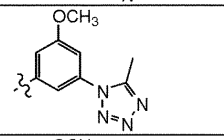
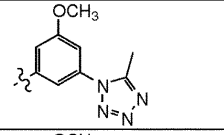
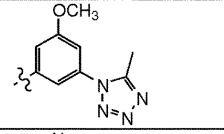
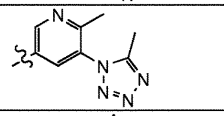
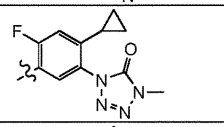
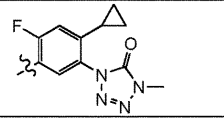


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
1	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ジアステレオマーの混合物
2	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
3	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
4	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
5	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体シスジアステレオマー
6	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ジアステレオマーの混合物
7	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体

【０２００】

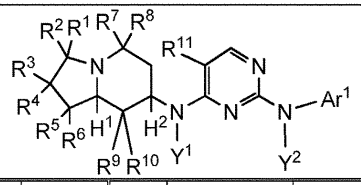
【表２】

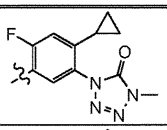
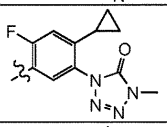
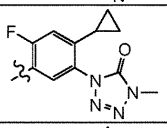
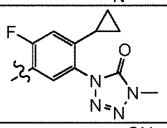
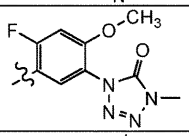
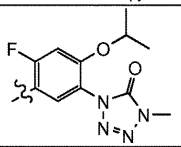
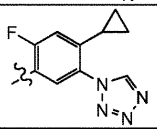
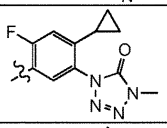
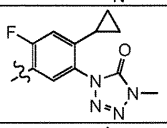
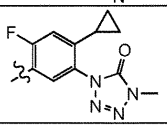


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
8	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
9	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
10	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
11	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
12	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
13	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
14	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
15	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		H/H
16	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体
17	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H/◀H 7*R*,8a*S*

【０２０１】

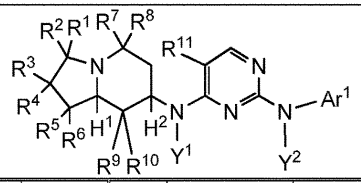
【表３】

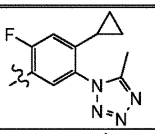
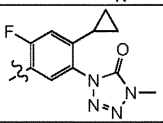
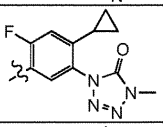
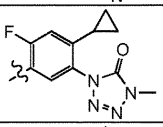
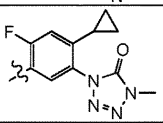
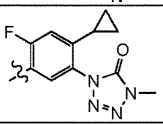
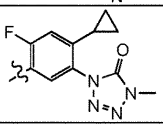
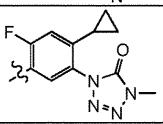
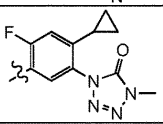
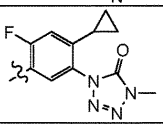


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
18	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		7*S*,8a*R*
19	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		トランス
20	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
21	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
22 (*p*-トルエンスルホン酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		7*R*,8a*S*
23 (*p*-トルエンスルホン酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		7*R*,8a*S*
24	H/H	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
25	CH_3/CH_3	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
26	CH_3/CH_3	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
27	H/H	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)

【０２０２】

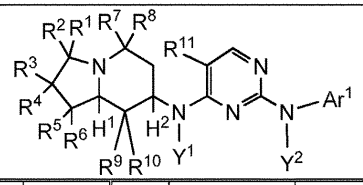
【表４】

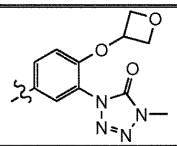
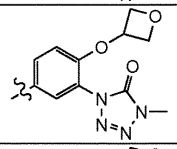
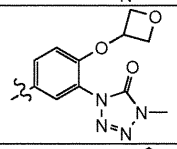
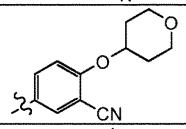
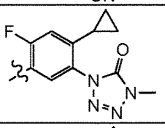
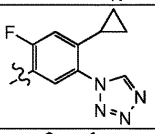
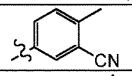
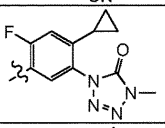
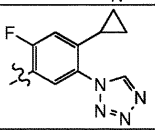
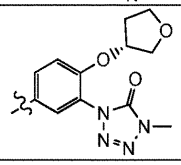


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
28	H/H	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
29	H/H	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
30	CH_3/CH_3	H/H	H/H	=O	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
31	=O	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体 (7,8aトランス)
32	=O	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体 (7,8aトランス)
33 (ギ酸塩)	=O	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体 (7,8aトランス)
34	CH_3/CH_3	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
35	CH_3/CH_3	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
36	CH_3/CH_3	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
37	CH_3/CH_3	H/H	H/H	H/H	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体

【０２０３】

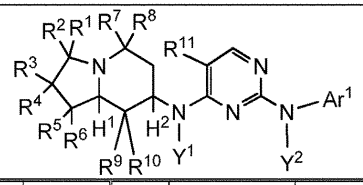
【表５】

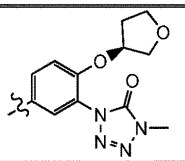
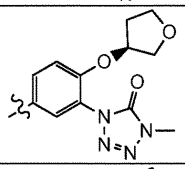
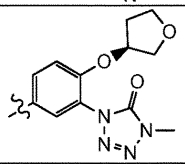
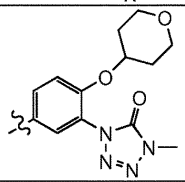
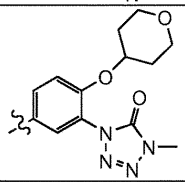
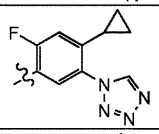
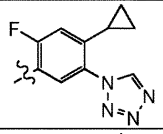
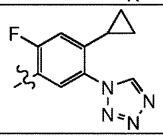


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
38	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
39	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
40	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
41	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
42	H/H	F/F	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		トランス (7*S*,8a*R*)
43	H/H	F/F	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		トランス (7*S*,8a*R*)
44	H/H	F/F	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		トランス
45	H/H	F/F	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		シス
46	H/H	F/F	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		シス
47	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		2つのジアステレオマーの混合物

【０２０４】

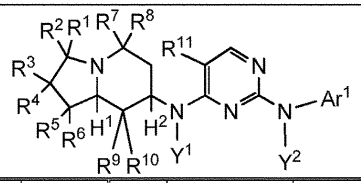
【表６】

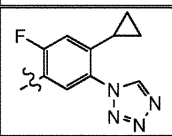
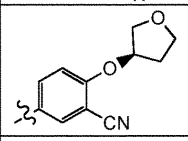
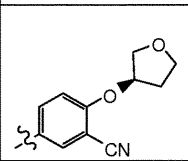
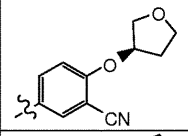
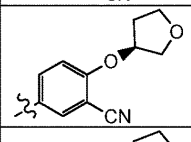
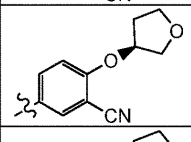
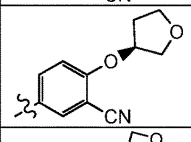
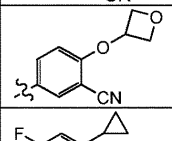
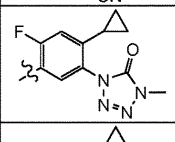
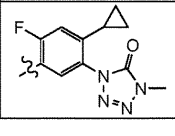


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
48	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		7*R*, 8a*S*
49	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		2つのジアステレオマー
50	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
51	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体
52	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
53	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		シスラセミ体(単一のジアステレオマー)
54	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
55	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体

【０２０５】

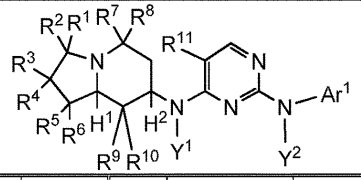
【表７】

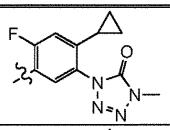
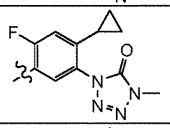
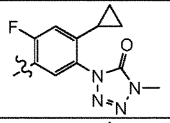
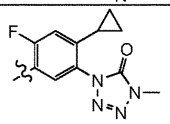
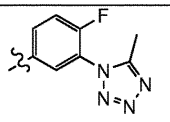
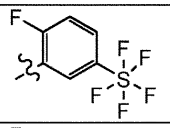
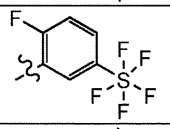
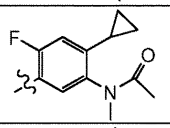
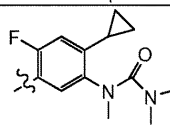
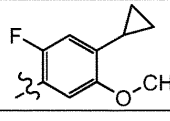


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
56	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		シス ラセミ体(単一のジアステレオマー)
57	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		2つのジアステレオマー(7,8a-シス)
58	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体 (7,8a-シス)
59	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
60	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		2つのジアステレオマー(7,8a-シス)
61	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
62	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一の鏡像異性体
63	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
64	H/H	H/◀F (*R*)	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H/◀H 7*R*,8a*R*
65	H/H	H/◀F (*R*)	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H/ ···H 7*S*,8a*R*

【０２０６】

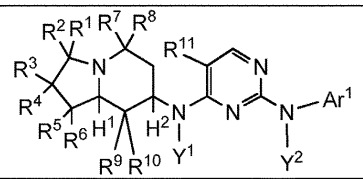
【表８】

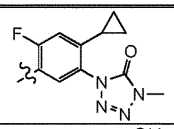
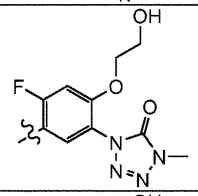
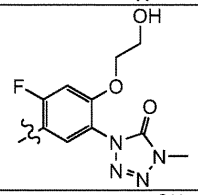
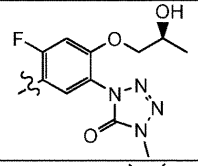
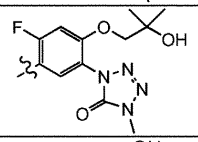
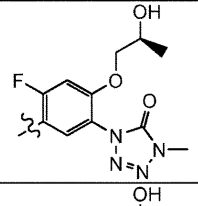
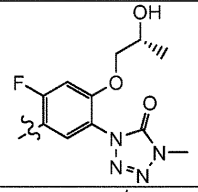
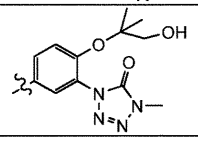


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
66	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		(シス)ラセミ体
67	H/H	H/F (*S*)	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*R*
68	H/H	H/OH (*R*)	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*R*
69 (*p*-トルエンスルホン酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/CH_3	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
70 (ギ酸)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/CH_3	F	H	H		ラセミ体(単一のジアステレオマー)
71	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
72	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
73 (ギ酸)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
74 (ギ酸)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
75 (ギ酸)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*

【０２０７】

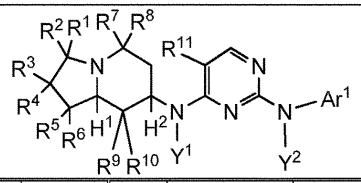
【表９】

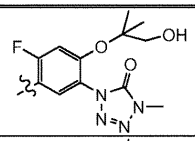
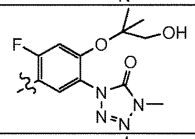
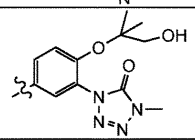
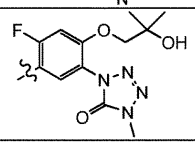
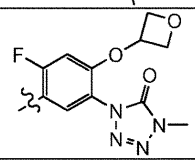
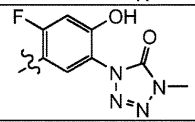
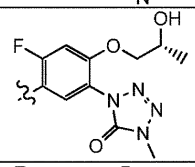
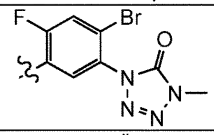
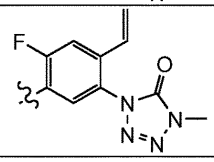


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
76	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
77	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
78	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
79	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
80	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
81	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
82	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
83	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*

【０２０８】

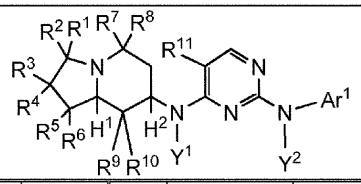
【表１０】

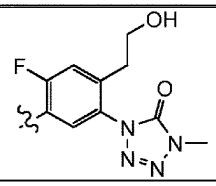
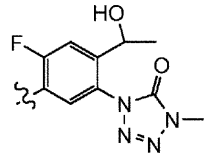
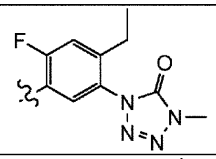
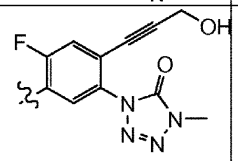
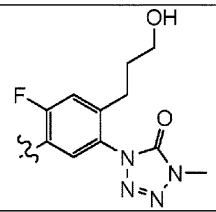
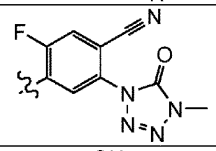
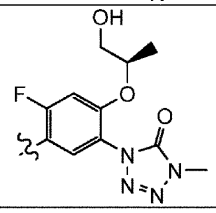


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
84	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
85	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
86 (パモ酸)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
87	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
88	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
89	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
90	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*,8a*S*
91	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
92	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２０９】

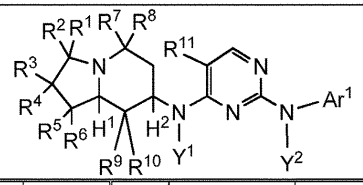
【表１１】

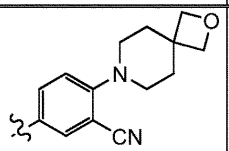
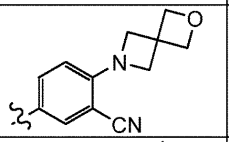
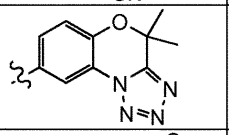
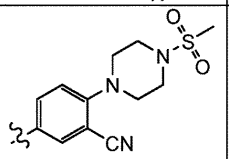
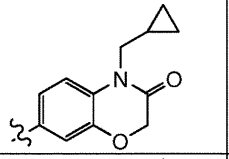
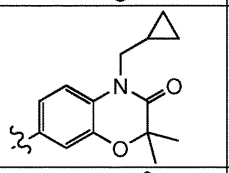
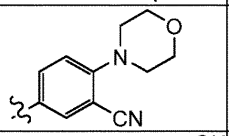
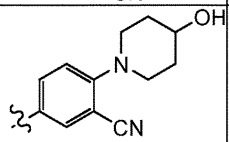


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
93	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
94	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*; ベンジルアルコール中心におけるジアステレオマーの1:1の混合物。
95	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
96	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
97	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
98	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
99	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一のジアステレオマー

【０２１０】

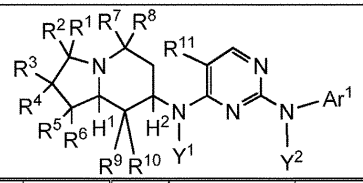
【表１２】

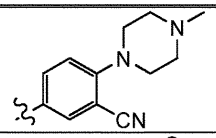
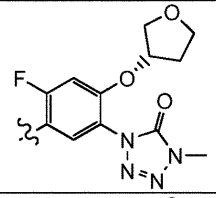
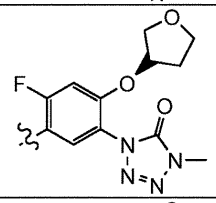
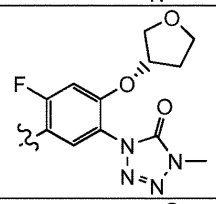
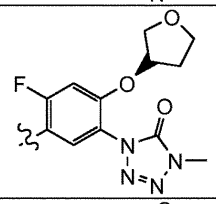
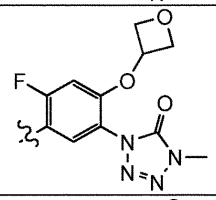
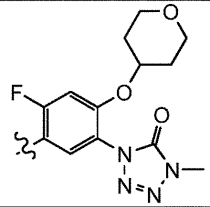


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
100	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
101	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
102	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		···H/···H 7*S*,8a*R*
103	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
104	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
105	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
106	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
107	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２１１】

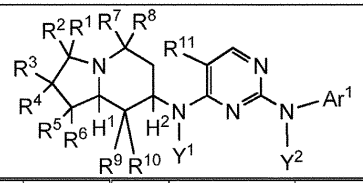
【表１３】

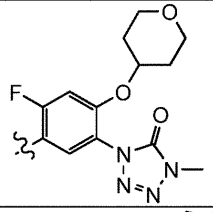
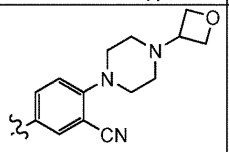
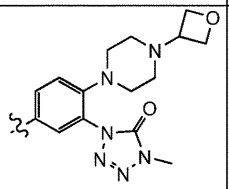
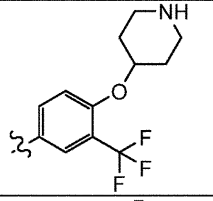
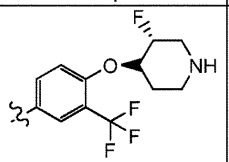
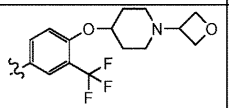
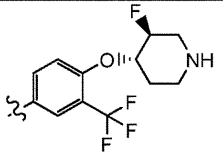


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
108 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
109	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
110	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
111	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
112	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
113	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
114	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２１２】

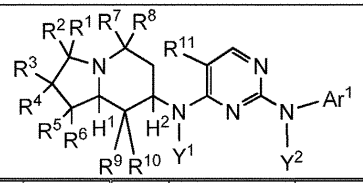
【表１４】

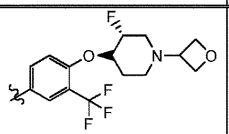
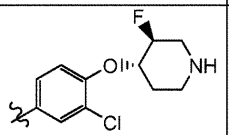
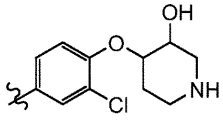
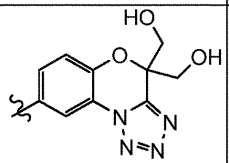
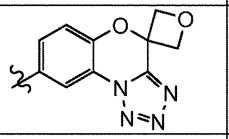
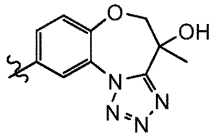


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
115	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
116	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
117	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
118	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
119	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
120	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
121	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２１３】

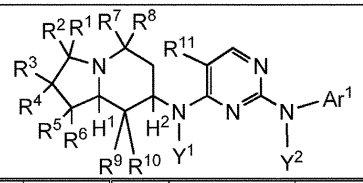
【表１５】

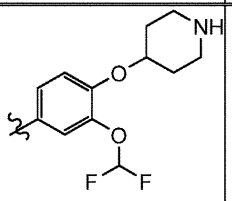
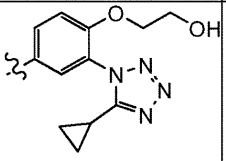
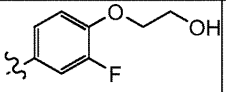
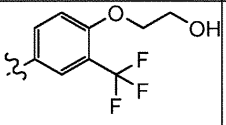
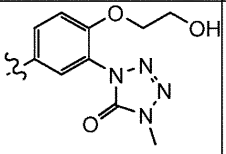
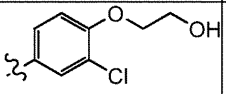
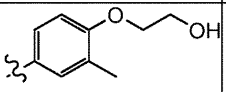
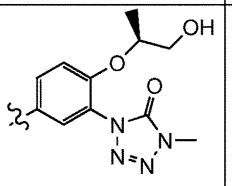


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
122	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		単一のジアステレオマー
123	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H / ◄H 7*R*, 8a*S*
124	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H / ◄H 7*R*, 8a*S*; ピペリジンの3位および4位におけるジアステレオマー。各ジアステレオマーは、C3およびC4置換基に対してトランスである。
125	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H / ◄H 7*R*, 8a*S*
126 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H / ◄H 7*R*, 8a*S*
127	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H / ◄H 7*R*, 8a*S*; 第三級アルコール炭素におけるジアステレオマーの混合物。

【０２１４】

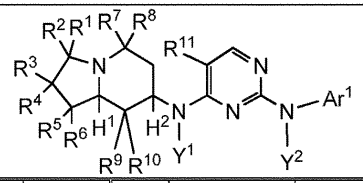
【表１６】

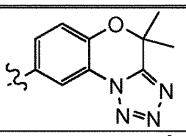
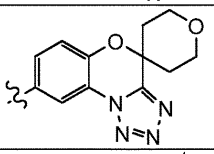
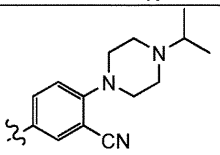
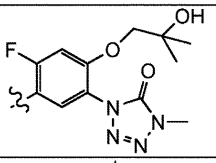
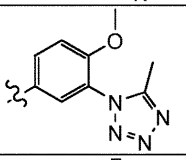
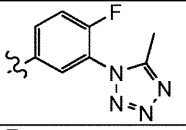
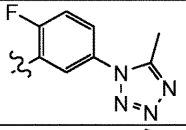
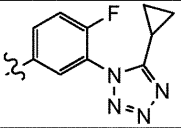
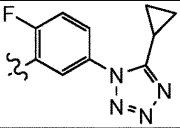


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
128	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
129	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
130	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
131	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
132	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
133	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
134	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
135	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２１５】

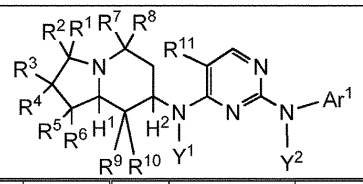
【表１７】

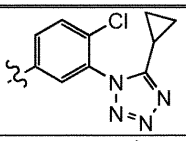
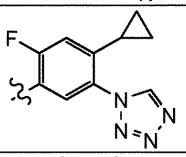
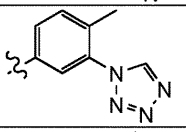
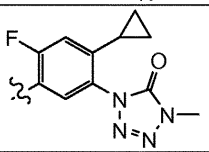
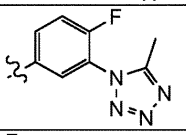
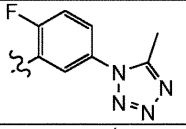
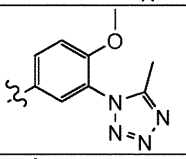
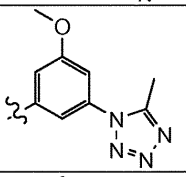
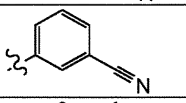
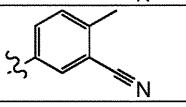


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
136	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
137 (ギ酸)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
138	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
139	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F		H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
140 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
141 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
142 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
143 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
144 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２１６】

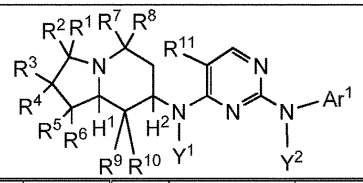
【表１８】

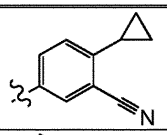
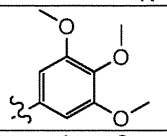
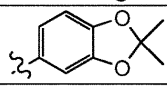
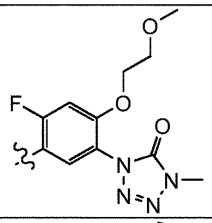
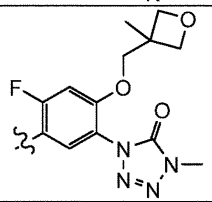
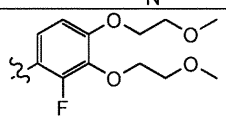
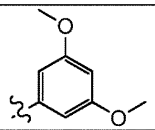
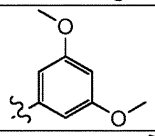
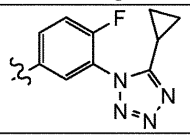


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
145 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
146 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
147 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
148 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
149 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
150 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
151 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
152 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
153	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
154	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２１７】

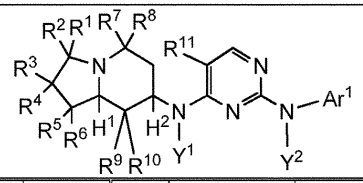
【表１９】

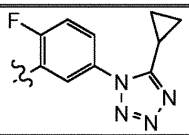
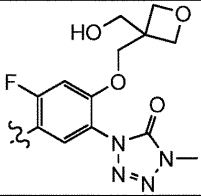
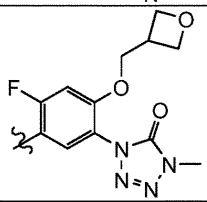
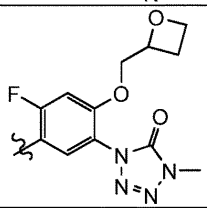
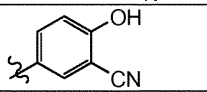
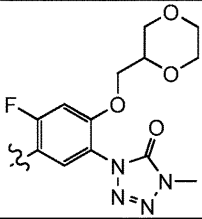
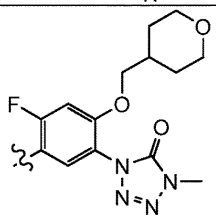


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
155	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
156	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
157	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
158	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
159	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
160 (ビス-TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
161 (ビス-TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
162 (ビス-TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
163 (ビス-TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２１８】

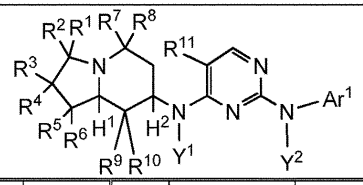
【表２０】

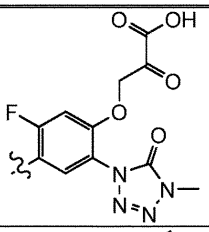
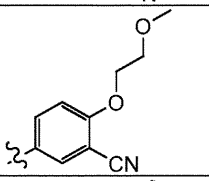
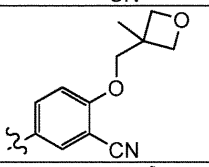
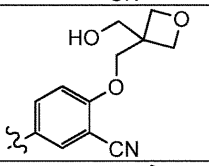
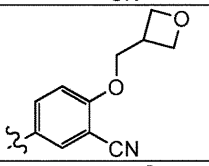
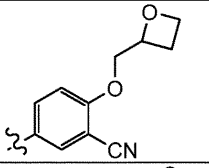
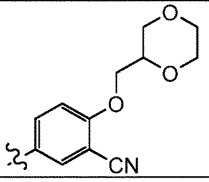


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
164 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
165 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
166 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
167 (ビス-ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
168	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
169 (ビス-TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体
170 (ビス-TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２１９】

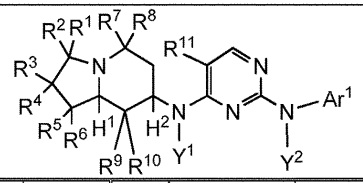
【表２１】

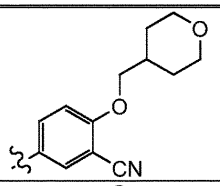
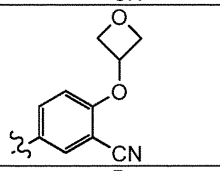
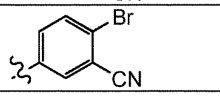
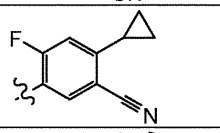
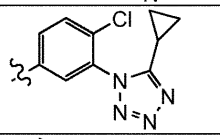
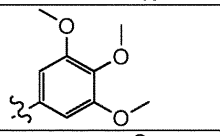
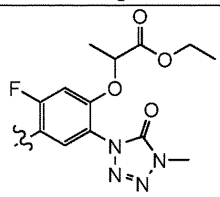
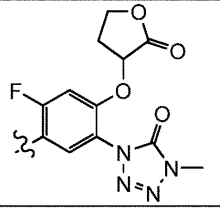


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
171 (ビス-TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
172	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
173	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
174	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
175	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
176	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
177	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２２０】

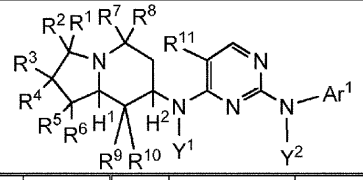
【表２２】

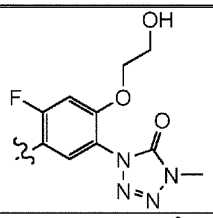
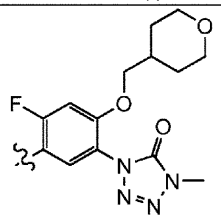
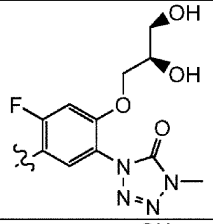
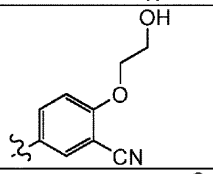
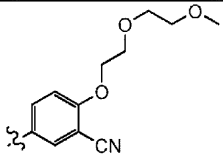
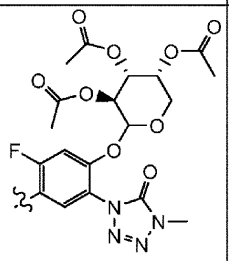


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
178	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
179 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
180	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
181	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
182	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
183	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
184	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
185 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２２１】

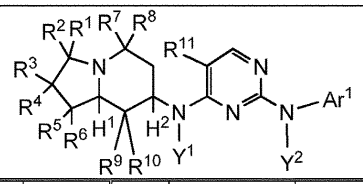
【表２３】

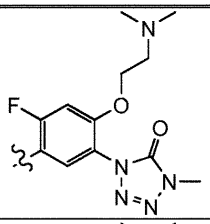
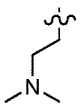
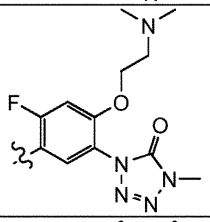
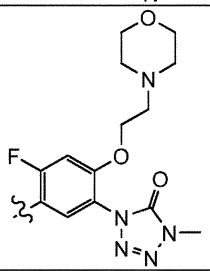
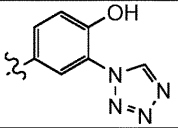
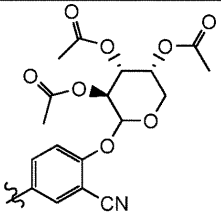


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
186 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
187 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
188 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
189 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
190 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
191	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２２２】

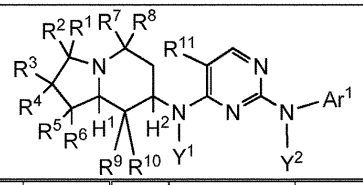
【表２４】

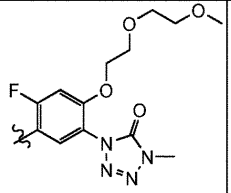
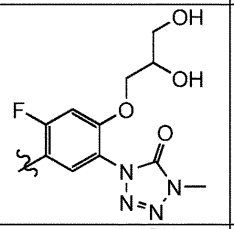
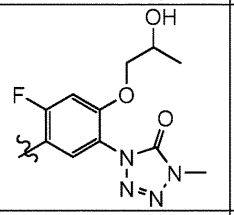
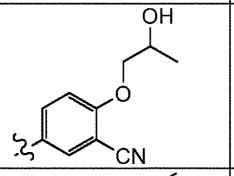
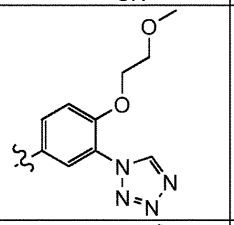
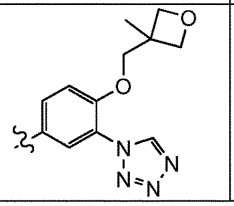


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
192	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
193	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H			◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
194 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
195	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
196	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
197	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２２３】

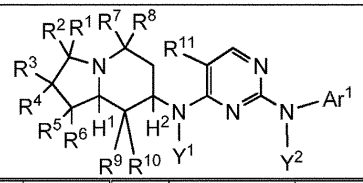
【表２５】

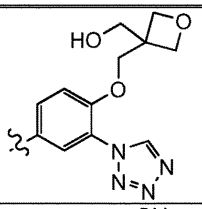
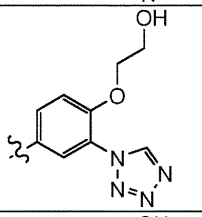
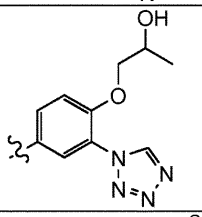
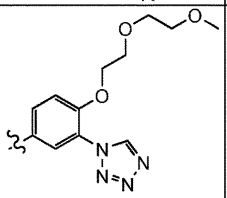
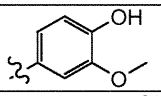
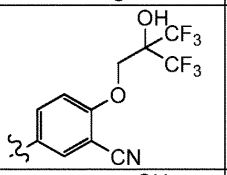
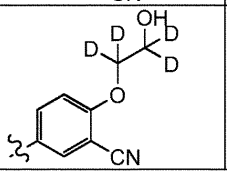


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
198 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
199 (ビス-TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
200 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
201 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
202 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
203 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２２４】

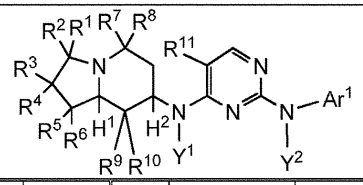
【表２６】

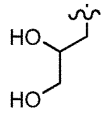
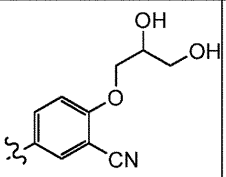
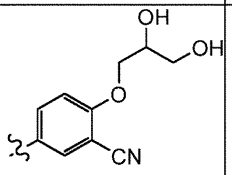
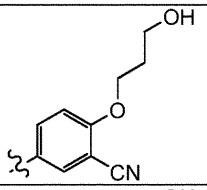
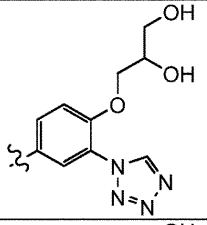
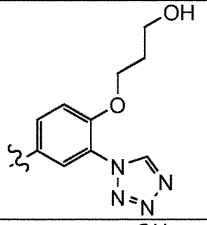
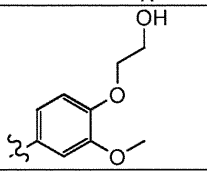


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
204 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
205	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
206 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
207	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
208	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
209 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
210 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２２５】

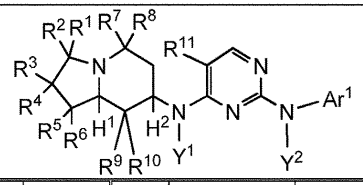
【表２７】

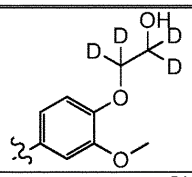
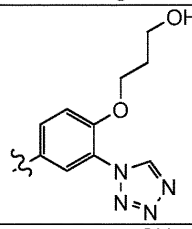
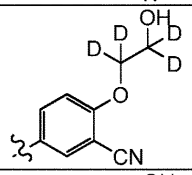
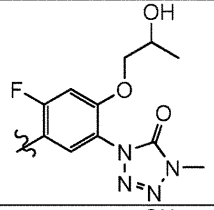
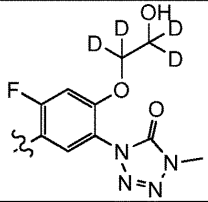
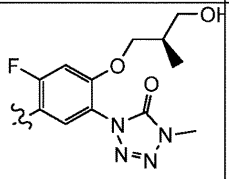


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
211 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F		H		7*R*, 8a*S*
212 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ラセミ体
213 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H / ◀H 7*R*, 8a*S*
214 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H / ◀H 7*R*, 8a*S*
215 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H / ◀H 7*R*, 8a*S*
216	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◀H / ◀H 7*R*, 8a*S*

【０２２６】

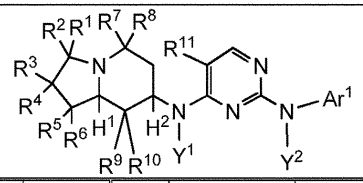
【表２８】

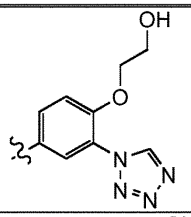
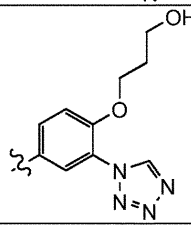
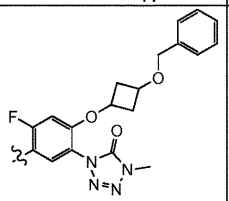
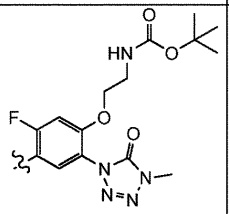
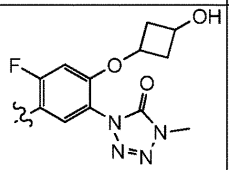
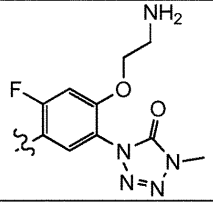


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
217	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
218	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
219	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
220	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
221	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
222	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		(R)-配置

【０２２７】

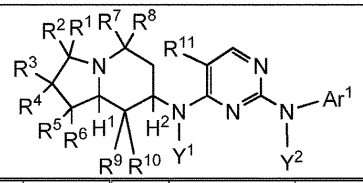
【表２９】

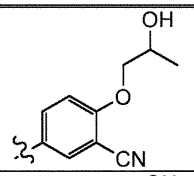
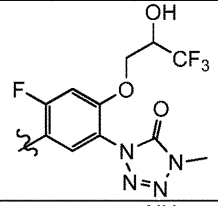
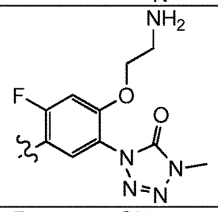
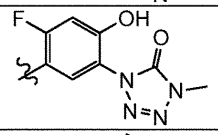
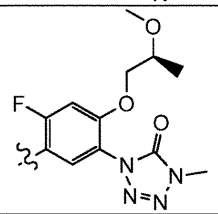
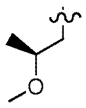
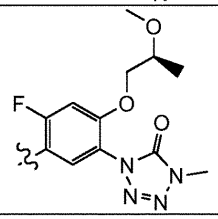


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
223	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	Cl	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
224 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
225	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		トランス
226	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
227	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		トランス
228	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２２８】

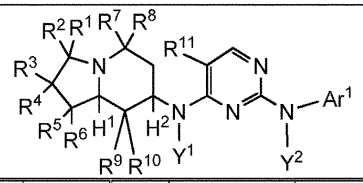
【表３０】

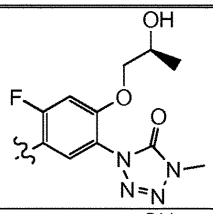
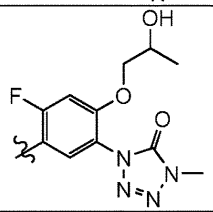
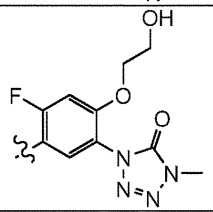
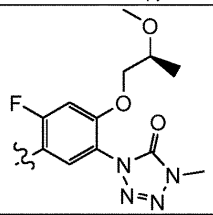
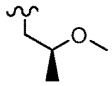
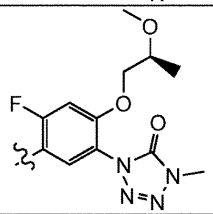
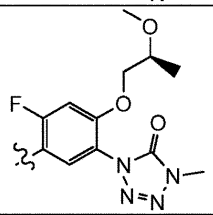


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
229 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	Cl	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
230 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
231 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
232	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	Cl	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
233	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
234	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F		H		7*R*, 8a*S*

【０２２９】

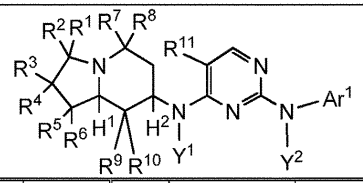
【表３１】

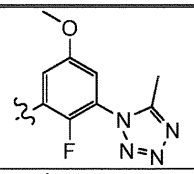
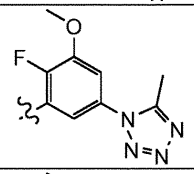
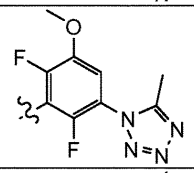
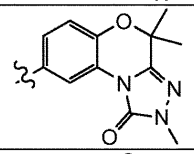
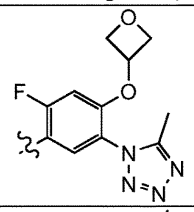
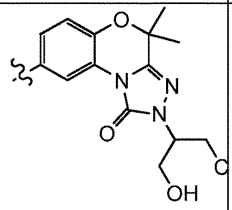
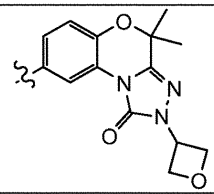


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
235 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	Cl	H	H		(S)-配置
236 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	Cl	H	H		ラセミ体
237 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	Cl	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
238 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	Cl	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*
239 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	Cl		H		7*R*, 8a*S*
240	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	Cl	H	H		◀H/◀H 7*R*, 8a*S*

【０２３０】

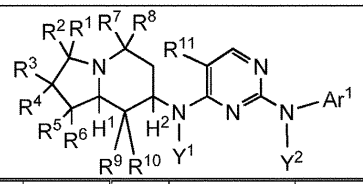
【表３２】

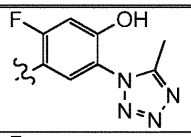
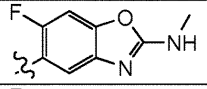
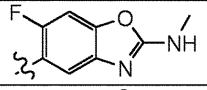
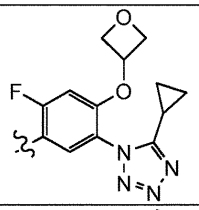
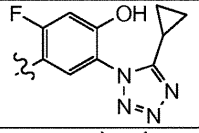
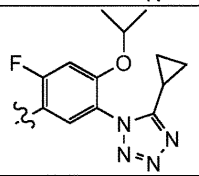
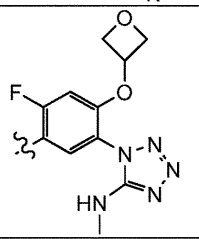
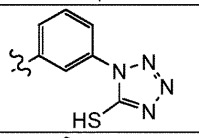
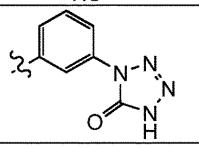


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
241 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
242 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
243 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
248	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
249	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
250	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ジアステレオマーの混合物
251	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２３１】

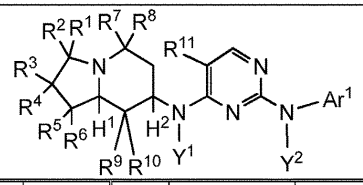
【表３３】

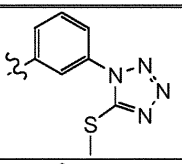
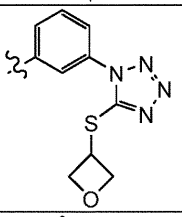
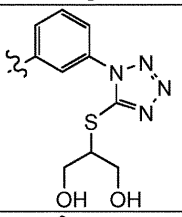
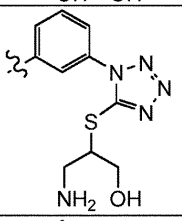
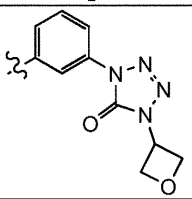
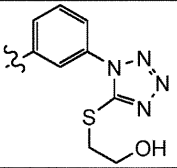


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
252 (ベシル酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
253 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
254 (ベシル酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
255	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
256 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
257 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
258	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
259 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
260	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２３２】

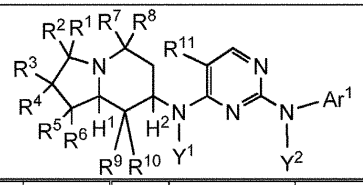
【表３４】

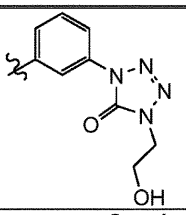
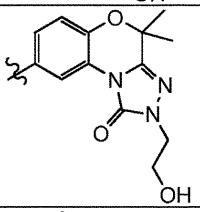
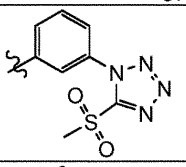
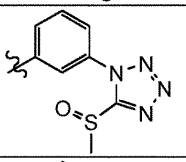
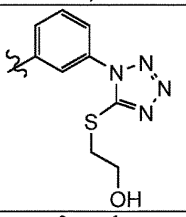
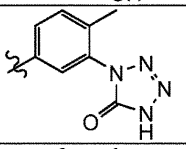
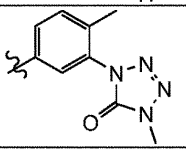


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
261	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
262	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
263	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
264 (ベシル酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ジアステレオマーの混合物
265 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
266 (ベシル酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２３３】

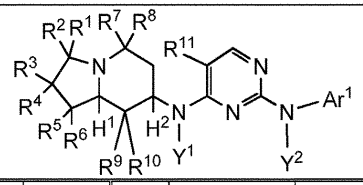
【表３５】

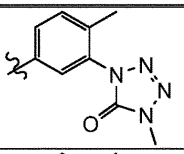
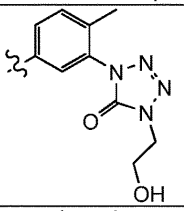
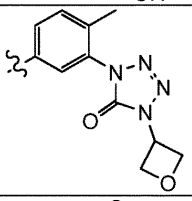
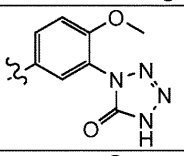
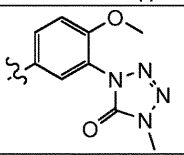
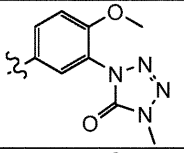
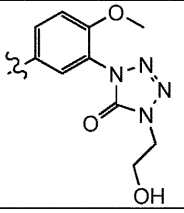


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
267 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
268	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
269 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
270 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
271	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
272 (ベシル酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
273 (HCl塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２３４】

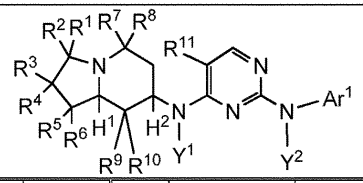
【表３６】

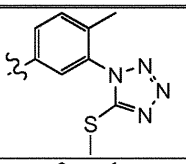
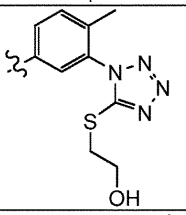
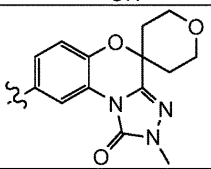
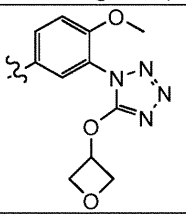
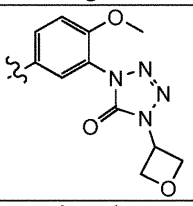
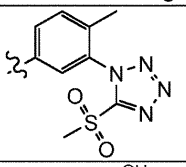
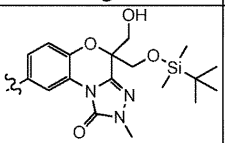


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
274	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
275	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
276 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
277	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
278 (HCl塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
279	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
280	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２３５】

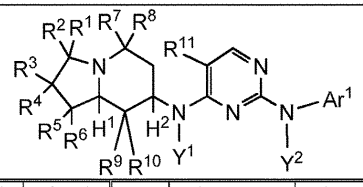
【表３７】

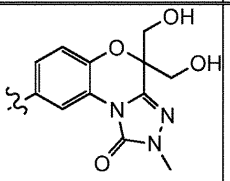
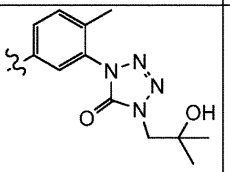
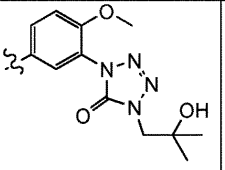
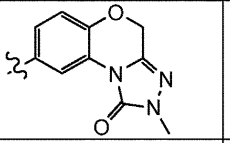
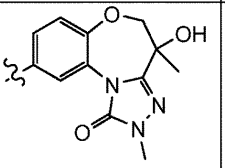
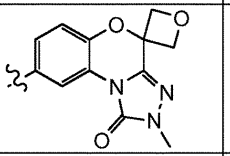
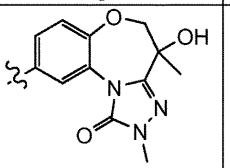


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
281	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
282	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
283 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
284 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
285 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
286 (TFA塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
287 (ベシル酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ジアステレオマーの混合物

【０２３６】

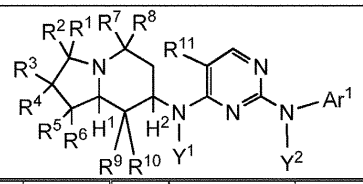
【表３８】

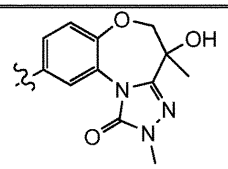
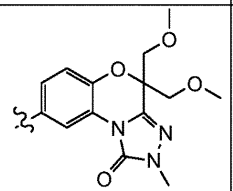
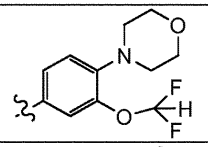
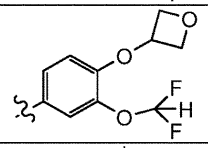
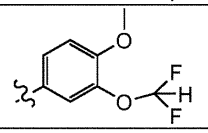
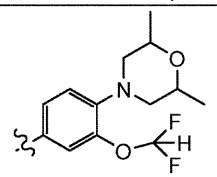
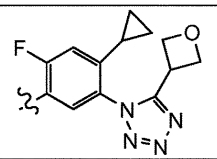
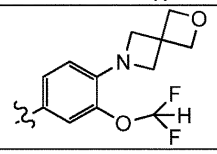


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
288 (ベシル酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
289 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
290	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
291	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
292	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		ジアステレオマーの混合物
293	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
294	H/H	H/H	H/H	CH_3/ CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２３７】

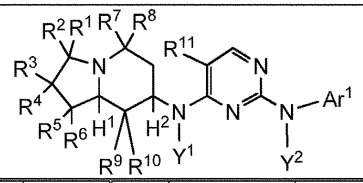
【表３９】

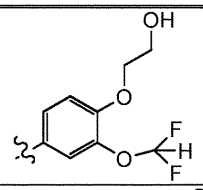
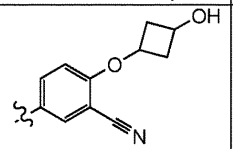
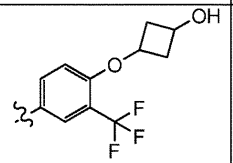
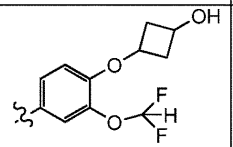
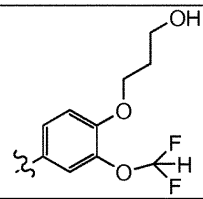
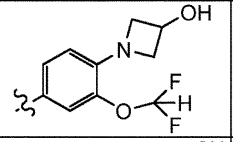
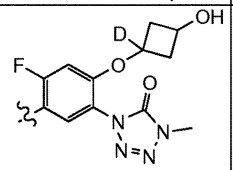


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
295	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
296	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
297	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
298 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
299	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
300	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*; モルホリン環における2,6-ジメチルがシスである。
301 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
302 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２３８】

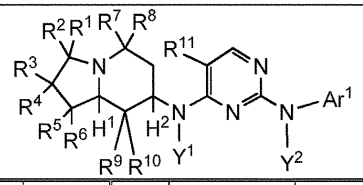
【表４０】

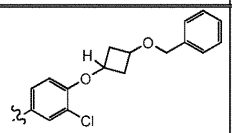
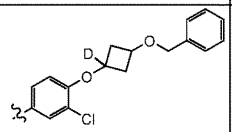
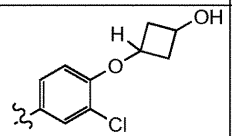
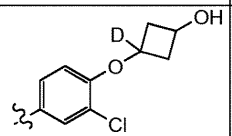
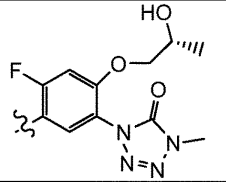
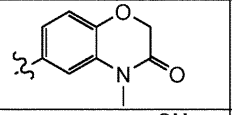
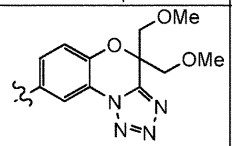
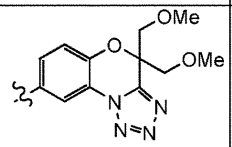


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
303 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
304 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
305 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
306 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
307 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
308 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
309 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２３９】

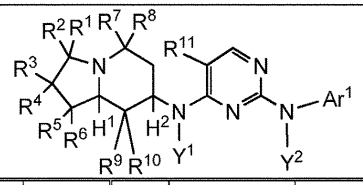
【表４１】

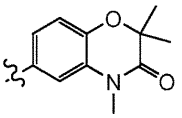
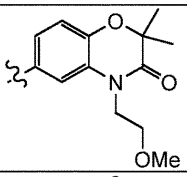
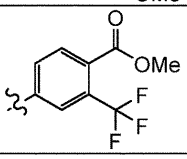
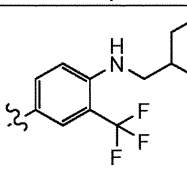
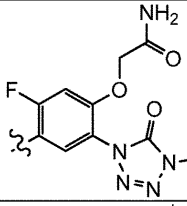
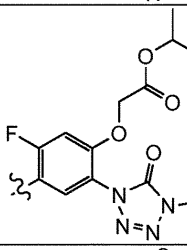
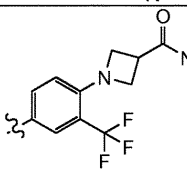


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
310	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
311	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
312 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
313 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
314 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
315 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
316	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
317 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２４０】

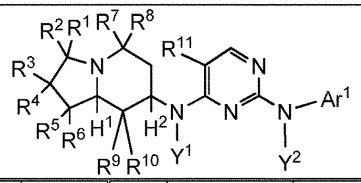
【表４２】

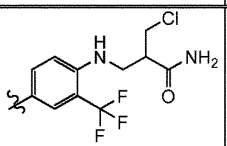
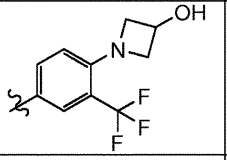
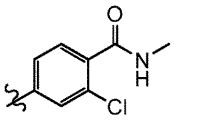
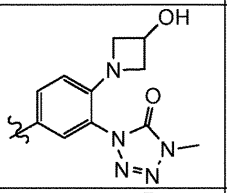
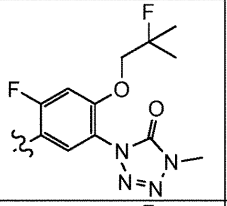
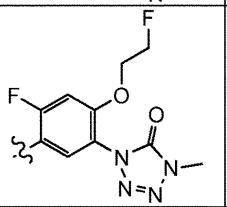
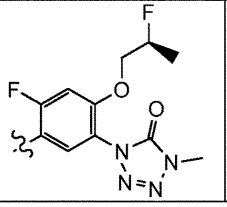


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
318 (*p*-トルエン-スルホン酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
319 (*p*-トルエン-スルホン酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
320 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
321 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ジアステレオマーの混合物
322 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
323 (*p*-トルエン-スルホン酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
324 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２４１】

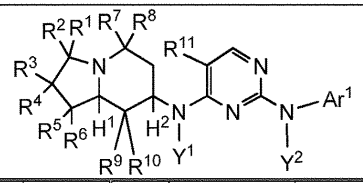
【表４３】

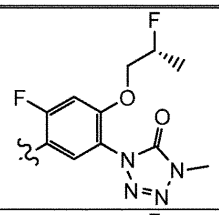
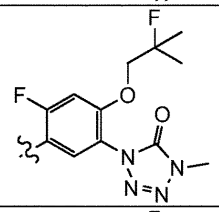
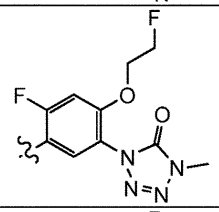
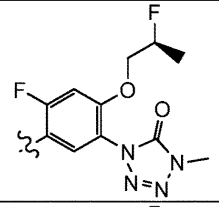
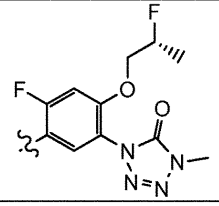


	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
325 (*p*-トルエン-スルホン酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		ジアステレオマーの混合物
326 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
327 (*p*-トルエン-スルホン酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
328 (ギ酸塩)	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
329	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
330	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
331	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２４２】

【表４４】



	R^1/R^2	R^3/R^4	R^5/R^6	R^7/R^8	R^9/R^{10}	R^{11}	Y^1	Y^2	Ar^1	H^1/H^2
332	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	F	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
333	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
334	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
335	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*
336	H/H	H/H	H/H	CH_3/CH_3	H/H	CN	H	H		◄H/◄H 7*R*, 8a*S*

【０２４３】

対象となる特定の化合物、およびその塩または溶媒和物または立体異性体としては以下のものが挙げられる：

化合物１～４：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物５：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物６～１０：（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ^2－（４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ^4－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１１～１４：（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）Ｎ２－（３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン

；
化合物１６～２１：オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物１７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物１８：１－（５－（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチル－オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２３：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチル－オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２４：（±）－Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^{4}－（オクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２６：Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２７：（±）－１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）オン；
化合物２８：（±）－Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^{4}－（オクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物３０：Ｎ２－｛４－シクロプロピル－６－フルオロ－［３－（４－メチル）－１，２，３，４－テトラゾール－５－オン－１－イル］｝フェニル－５－フルオロ－Ｎ４（７－アミノ－ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オン））２，４－ピリミジンジアミン；
化合物３１～３３：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３１：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３２：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルイン

ドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンホルメート；

化合物３４および３５：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物３８：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物３９～４０：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物４１：５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル；

化合物４２：１－（５－（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物４３：N^2－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－N^4－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物４４：（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルベンゾニトリル；

化合物４５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物４６：N^2－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－N^4－（（７Ｒ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物４７：１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物４８：１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物４９：１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物５０：１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物５１：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－オキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物５２：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物５３：（±）－Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^{4}－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物５４および５５：（±）－Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^{4}－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物５６：（±）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物５７：２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物５８～５９：２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物６０：２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物６１～６２：２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；

化合物６３：５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル；

化合物６４：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｒ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物６５：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｓ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物６６：４－（（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物６７：１－（５－（４－（（２Ｓ，７Ｒ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物６８：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｒ，８ａＲ）－２－ヒドロキシ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２

－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物６９～７０：５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物６９：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物７０：５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物７６：４－（Ｒ，Ｓ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物７７：１－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物７８：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物７９：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物８０：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物８１：１－（２－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物８２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物８３：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－３－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物８４：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物８５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－

メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物８６：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物８７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物８８：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物８９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物９０：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物９１：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物９２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－ビニルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物９３：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物９４：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物９５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－エチル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物９６：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシプロパ－１－イニル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物９７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシプロピル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物９８：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）ベンゾニトリル；

化合物９９：１－（２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物１００：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ベンゾニトリル；

化合物１０１：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾニトリル；

化合物１０２：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＲ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１０３：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル；

化合物１０４：４－（シクロプロピルメチル）－７－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン；

化合物１０５：４－（シクロプロピルメチル）－７－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２，２－ジメチル－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン；

化合物１０６：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－モルホリノベンゾニトリル；

化合物１０７：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ベンゾニトリル；

化合物１０８：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物１０９：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物１１０：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物１１１：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物１１２：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物１１３：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジ

ン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物１１４：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物１１５：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物１１６：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル；

化合物１１７：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物１１８：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１１９：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１２０：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１２１：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１２２：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１２３：N^2－（３－クロロ－４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１２４：４－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）ピペリジン－３－オール；

化合物１２５：８－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４－ジイル）ジメタノール；

化合物１２６：９－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－メチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４－

オール；
化合物１２７：９－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４－オール；
化合物１２８：N^2－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１２９：２－（２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３０：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－フルオロフェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３１：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３２：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１３３：２－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３４：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（メチル）フェノキシ）エタン－１－オール；
化合物１３５：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１３６：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１３７：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２’，３’，５’，６’－テトラヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４’－ピラン］－８－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物１３８：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル；
化合物１３９：１－（５－（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物１４０：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４１：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジ

ン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４２：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物１４３：Ｎ２－（３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４４：Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４５：Ｎ２－（４－クロロ－３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４６：５－クロロ－Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４７：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１４８：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物１４９：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１５０：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１５１：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１５２：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１５３：３－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル；
化合物１５４：５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メチルベンゾニトリル；
化合物１５５：５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピルベンゾニトリル；
化合物１５６：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物１５７：Ｎ２－（２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１５８：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１５９：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物１６０：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－３，４－ビス（２－メトキシエトキシ）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１６１：Ｎ２－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１６２：５－クロロ－Ｎ２－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１６３：５－クロロ－Ｎ２－（３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１６４：５－クロロ－Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩；
化合物１６５：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩；
化合物１６６：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩；
化合物１６７：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（オキセタン－２－イルメトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩；
化合物１６８：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－ヒドロキシベンゾニトリル；
化合物１６９：１－（２－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１７０：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）フェニル

）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１７１：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）－２－オキソプロパン酸、ビス－ＴＦＡ塩；
化合物１７２：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゾニトリル；
化合物１７３：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ベンゾニトリル；
化合物１７４：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）メトキシ）ベンゾニトリル；
化合物１７５：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル；
化合物１７６：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－２－イルメトキシ）ベンゾニトリル；
化合物１７７：２－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル；
化合物１７８：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）ベンゾニトリル；
化合物１７９：５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物１８０：２－ブロモ－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル；
化合物１８１：５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロベンゾニトリル；
化合物１８２：５－クロロ－Ｎ２－（４－クロロ－３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１８３：５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物１８４：エチル２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパノエート；
化合物１８５：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（２－オキソテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物１８６：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒ

ドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物１８７：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；

化合物１８８：１－（２－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；

化合物１８９：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物１９０：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物１９１：（３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート；

化合物１９２：１－（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物１９３：１－（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－５－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物１９４：１－（２－（２－（ジエチルアミノ）エトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；

化合物１９５：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物１９６：４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノール；

化合物１９７：（３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－シアノ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート；

化合物１９８：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；

化合物１９９：１－（２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（

７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩；

化合物２００：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩；

化合物２０１：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物２０２：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（２－メトキシエトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；

化合物２０３：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；

化合物２０４：（３－（（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）メチル）オキセタン－３－イル）メタノール、ギ酸塩；

化合物２０５：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール；

化合物２０６：１－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－２－オール、ギ酸塩；

化合物２０７：Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；

化合物２０８：４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メトキシフェノール；

化合物２０９：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）プロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物２１０：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物２１１：２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩；

化合物２１２：２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩；

化合物２１３：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシプロポキシ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩；

化合物２１４：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１，２－ジオール、ＴＦＡ塩；

化合物２１５：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール、ＴＦＡ塩；

化合物２１６：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メトキシフェノキシ）エタン－１－オール；

化合物２１７：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メトキシフェノキシ）エタン－１，１，２，２－ｄ４－１－オール；

化合物２１８：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール；

化合物２１９：５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）ベンゾニトリル；

化合物２２０：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２２１：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２２２：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２２３：２－（４－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール；

化合物２２４：３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール、ギ酸塩；

化合物２２５：１－（２－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２２６：ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エチル）カルバメート；

化合物２２７：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２２８：１－（２－（２－アミノエトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２２９：５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；

化合物２３０：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２３１：１－（２－（２－アミノエトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２３２：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２３３：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２３４：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（（Ｓ）－２－メトキシプロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；

化合物２３５：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２３６：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩、ジアステレオマーの混合物；

化合物２３７：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２３８：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２３９：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（（Ｓ）－２－メトキシプロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；

化合物２４０：１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－

４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン；
化合物２４１：５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２４２：５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２４３：５－フルオロ－Ｎ２－（２，６－ジフルオロ－３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２４８：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２，４，４－トリメチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２４９：５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２５０：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジメチル－２－（３－クロロプロパノール－２－イル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２５１：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジメチル－２－（オキセタン－３－イル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２５２：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノール、ベシル酸塩；
化合物２５３：Ｎ５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－６－フルオロ－Ｎ２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン、ギ酸塩；
化合物２５４：Ｎ５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－６－フルオロ－Ｎ２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン、ベシル酸塩；
化合物２５５：Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２５６：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－５－フルオロフェノール、ＴＦＡ塩；
化合物２５７：Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－イソプロポキシフェニル）－５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－

ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２５８：５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－（メチルアミノ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２５９：１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－チオール、ギ酸塩；
化合物２６０：１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２６１：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２６２：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（オキセタン－３－イルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２６３：２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）プロパン－１，３－ジオール；
化合物２６４：２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）－３－アミノプロパン－１－オール、ベシル酸塩；
化合物２６５：１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物２６６：２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）エタノール、ベシル酸塩；
化合物２６７：１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物２６８：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－（２－ヒドロキシエチル）－４，４－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２６９：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルスルホニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２７０：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルスルフィニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２７１：２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）エタノール；
化合物２７２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－

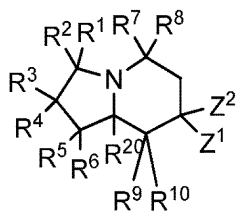
メチルフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ベシル酸塩；
化合物２７３：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ＨＣｌ塩；
化合物２７４：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２７５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２７６：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物２７７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２７８：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ＨＣｌ塩；
化合物２７９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２８０：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２８１：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（５－（メチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２８２：２－（１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）エタノール；
化合物２８３：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－スピロ（２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－４，４’－［４Ｈ］ピラン）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩；
化合物２８４：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物２８５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物２８６：５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（５－（メチルスルホニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ

塩；
化合物２８７：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４－（ヒドロキシメチル）－４－（（（１，１－ジメチルエチル）ジメチルシリル）オキシメチル）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ベシル酸塩；
化合物２８８：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジ（ヒドロキシメチル）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ベシル酸塩；
化合物２８９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物２９０：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物２９１：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９２：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９３：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－スピロ（２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－４，３’－［３Ｈ］オキセタン）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９４：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９５：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９６：５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－メチル－４，４－ジ（メトキシメチル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９７：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物２９８：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物２９９：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシフェニル）－Ｎ４

－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物３００：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物３０１：Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（５－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物３０２：Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物３０３：２－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール、ギ酸塩；
化合物３０４：５－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩；
化合物３０５：３－（４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩；
化合物３０６：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩；
化合物３０７：３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）プロパン－１－オール、ギ酸塩；
化合物３０８：１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アゼチジン－３－オール、ギ酸塩；
化合物３０９：１－（５－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ－１－ｄ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩；
化合物３１０：Ｎ２－（４－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）－３－クロロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物３１１：Ｎ２－（４－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ－１－ｄ）－３－クロロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物３１２：３－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩；
化合物３１３：３－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－３－ｄ－１－オール、ギ酸塩；
化合物３１４：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニ

ルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、ギ酸塩；
化合物３１５：４－メチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ギ酸塩；
化合物３１６：N^2－（４，５－ジヒドロ－４，４－ビス（メトキシメチル）テトラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－８－イル）－N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン；
化合物３１７：N^2－（４，５－ジヒドロ－４，４－ビス（メトキシメチル）テトラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－８－イル）－N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩；
化合物３１８：２，２，４－トリメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ｐ－トルエンスルホン酸塩；
化合物３１９：４Ｎ－（１－メトキシエチル）－２，２－ジメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ｐ－トルエンスルホン酸塩；
化合物３２０：メチル２－トリフルオロメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾエート、ギ酸塩；
化合物３２１：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－３－クロロプロパ－２－オール、ギ酸塩；
化合物３２２：２－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェノキシ）アセトアミド、ギ酸塩；
化合物３２３：イソプロピル２－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェノキシ）アセテート、ｐ－トルエンスルホン酸塩；
化合物３２４：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アゼチジン－３－カルボキサミド、ギ酸塩；
化合物３２５：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－トリフルオロメチルフェニルアミノ）メチル）－３－クロロプロパンアミド、ｐ－トルエンスルホン酸塩；
化合物３２６：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アゼチジン－３－オール、ギ酸塩；
化合物３２７：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－クロロ－Ｎ－メチルベンズアミド、ｐ－トルエンスルホン酸塩；および
化合物３２８：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール

－５（４Ｈ）－オン。
【０２４４】
対象となるさらなる化合物、およびその塩または溶媒和物または立体異性体としては以下のものが挙げられる：
化合物３２９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－フルオロ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３０：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－フルオロエトキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３１：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－フルオロプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｒ）－２－フルオロプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；
化合物３３３：４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－４－（２－フルオロ－２－メチルプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物３３４：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（２－フルオロエトキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；
化合物３３５：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（（Ｓ）－２－フルオロプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；および
化合物３３６：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（（Ｒ）－２－フルオロプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル。
【０２４５】
本開示は、式（ＸＩ）：
【化４１】



(XI)

（式中、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シ

アノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^7、Ｒ^8、Ｒ^9、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Ｚ^{1}が、ＯＲ^{17}、－ＮＲ^{17}Ｒ^{18}またはＸであり；

Ｚ^{2}がＨであり、またはＺ^{1}およびＺ^{2}が一緒に、オキソ、＝ＮＲ^{19}または＝ＮＮＲ^{20}Ｒ^{21}を形成し；

Ｒ^{17}が、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、－ＳＯ$_2$－アルキルまたは－ＳＯ$_2$－アリールであり；

Ｒ^{18}が、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－アリール、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｘが、ハロまたはアジドであり；

Ｒ^{19}、Ｒ^{20}およびＲ^{21}がそれぞれ、独立して、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される）

で表される化合物であって；

光学活性である化合物を提供する。

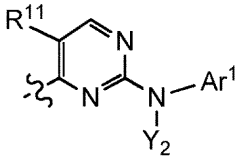
【０２４６】

特定の実施形態において、式（ＸＩ）では、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、式（ＸＩ）では、９５％以上の鏡像体過剰率がある。

【０２４７】

特定の実施形態において、式（ＸＩ）では、Ｒ^{18}が、式

【化４２】



（式中、Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素およびアルキルから選択され；

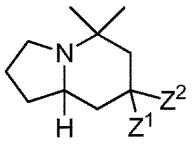
Ａｒ^{1}が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）

を含む。

【０２４８】

特定の実施形態において、式（ＸＩ）の化合物は、式

【化４３】

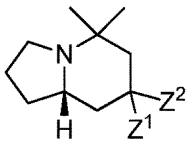


を含む。

【０２４９】

特定の実施形態において、式（ＸＩ）の化合物は、式

【化４４】

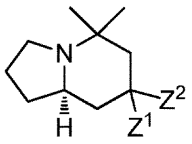


を含む。

【０２５０】

特定の実施形態において、式（ＸＩ）の化合物は、式

【化４５】

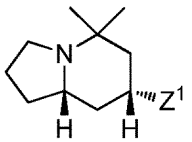


を含む。

【０２５１】

特定の実施形態において、式（ＸＩ）の化合物は、式

【化４６】

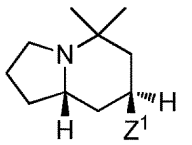


を含む。

【０２５２】

特定の実施形態において、式（ＸＩ）の化合物は、式

【化４７】

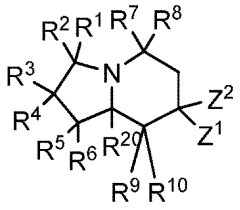


を含む。

【０２５３】

本開示は、式（ＸＩＩ）：

【化４８】



(XII)

（式中、Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；

Ｒ[20]が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

Ｚ[1]が、ＯＲ[17]、－ＮＲ[17]Ｒ[18]またはＸであり；

Ｚ[2]がＨであり、またはＺ[1]およびＺ[2]が一緒に、オキソ、＝ＮＲ[19]または＝ＮＮＲ[20]Ｒ[21]を形成し；

Ｒ[17]が、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、－ＳＯ$_2$－アルキルまたは－ＳＯ$_2$－アリールであり；

Ｒ[18]が、Ｈ、アルキル、置換アルキル、アシル、アシルアミノ、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－アリール、アリールまたはヘテロアリールであり；

Ｘが、ハロまたはアジドであり；

Ｒ[19]、Ｒ[20]およびＲ[21]がそれぞれ、独立して、アルキル、置換アルキル、アリール、置換アリール、ヘテロアリールおよび置換ヘテロアリールから選択される）

で表される化合物であって；

光学活性である化合物を提供する。

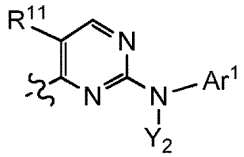
【０２５４】

特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）では、９０％以上の鏡像体過剰率がある。特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）では、９５％以上の鏡像体過剰率がある。

【０２５５】

特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）では、Ｒ[18]が、式

【化４９】



（式中、Ｒ１１が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；Ｙ１およびＹ２が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

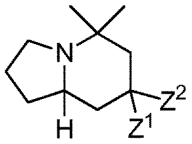
Ａｒ１が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）

を含む。

【０２５６】

特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）の化合物は、式

【化５０】

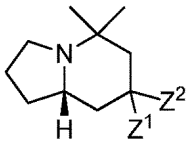


を含む。

【０２５７】

特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）の化合物は、式

【化５１】

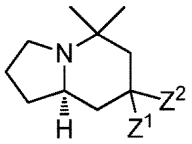


を含む。

【０２５８】

特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）の化合物は、式

【化５２】

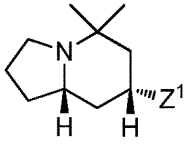


を含む。

【０２５９】

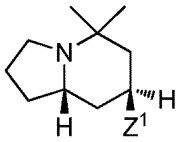
特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）の化合物は、式

【化５３】

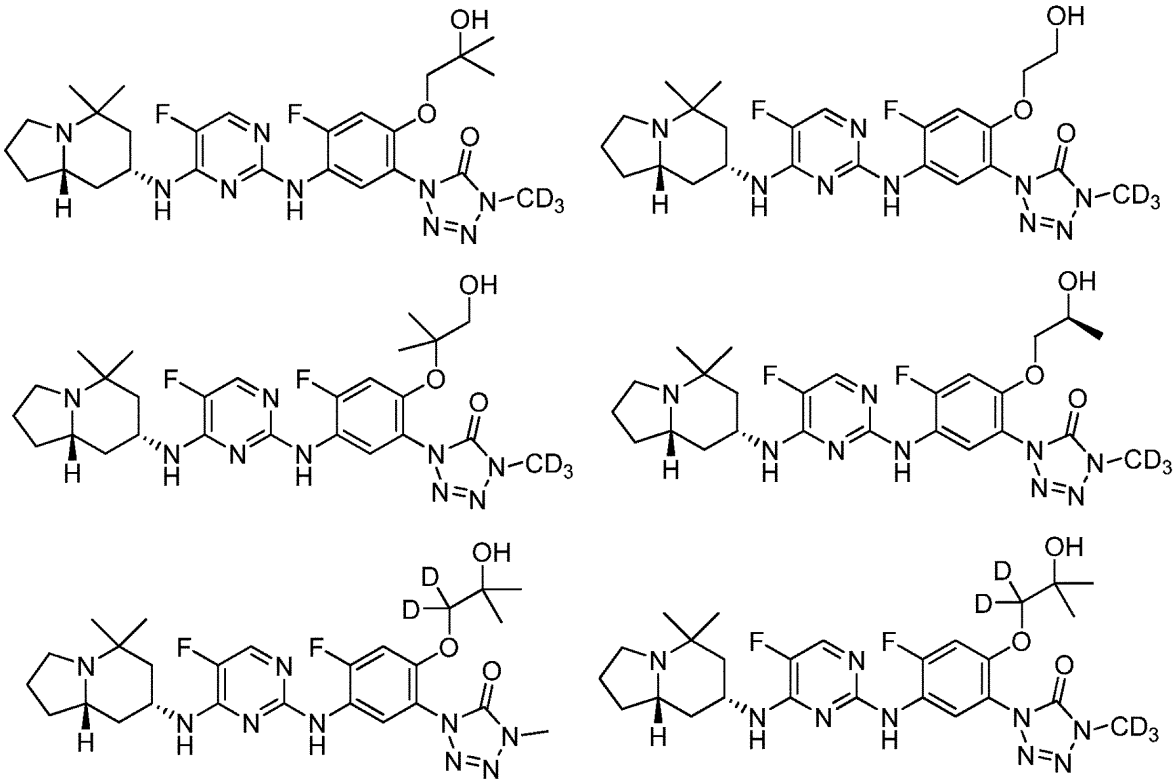


を含む。

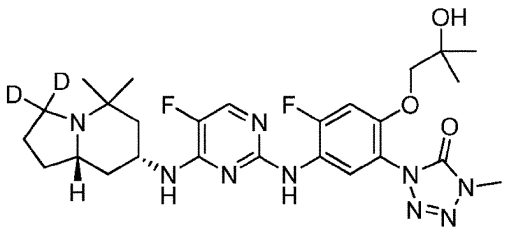
【０２６０】
特定の実施形態において、式（ＸＩＩ）の化合物は、式
【化５４】

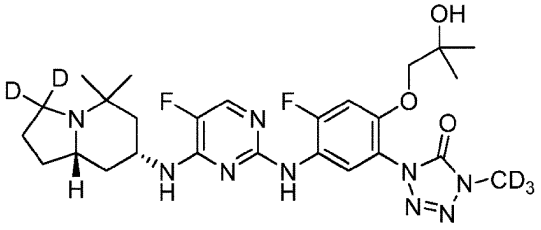


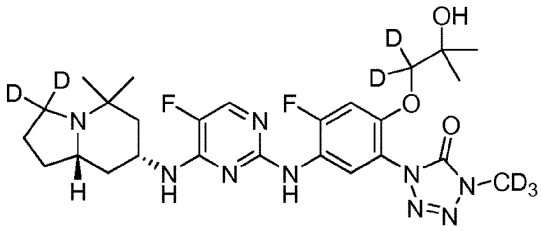
を含む。
【０２６１】
記載される化合物は、１個以上の原子が自然界に従来見られる原子質量と異なる原子質量を有する同位体で標識された化合物も含む。本明細書に開示される化合物に組み込まれ得る同位体の例としては、限定はされないが、^{2}Ｈ、^{3}Ｈ、^{11}Ｃ、^{13}Ｃ、^{14}Ｃ、^{15}Ｎ、^{18}Ｏ、^{17}Ｏなどが挙げられる。したがって、開示される化合物は、これらの同位体の１つ以上がこのような同位体の天然存在度と比べて富化されていてもよい。例として、重水素（^{2}Ｈ）は、約０．０１５％の天然存在度を有する。したがって、自然界に存在するおおむね６，５００個の水素原子ごとに、１個の重水素原子が存在する。本明細書において特に想定されるのは、１つ以上の位置で重水素が富化された化合物である。したがって、本開示の重水素含有化合物は、０．０１５％より高い存在度で１つ以上の位置（場合により）で重水素を有する。
【０２６２】
代表的な同位体が富化された（ｉｓｏｔｏｐｉｃａｌｌｙ　ｅｎｒｉｃｈｅｄ）化合物としては以下のものが挙げられる：
【化５５】

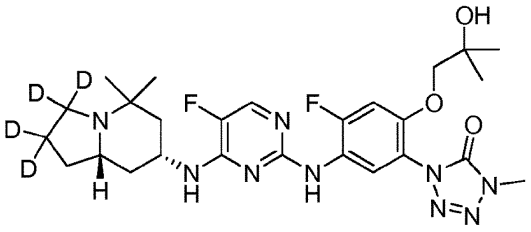


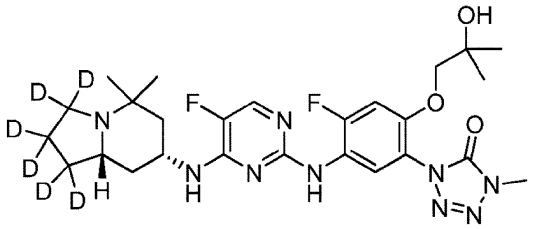
【化５６】

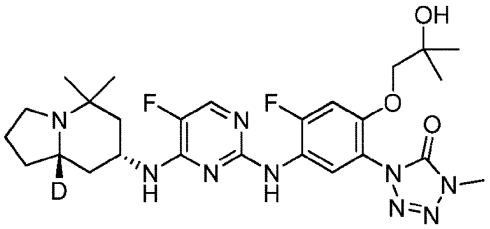


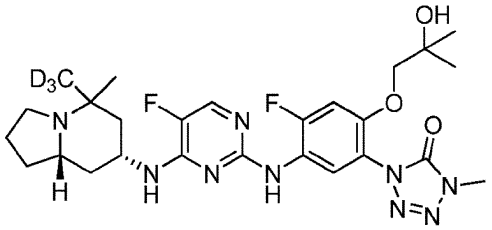


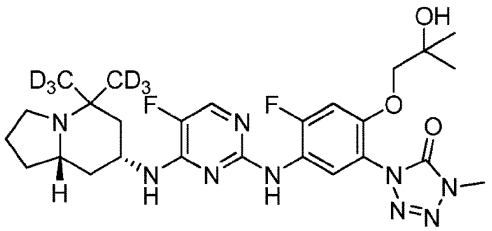




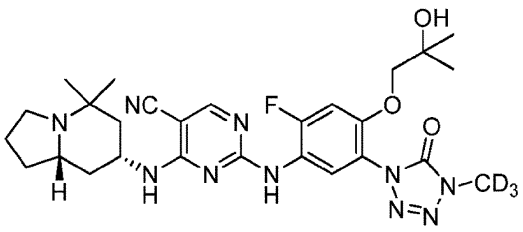


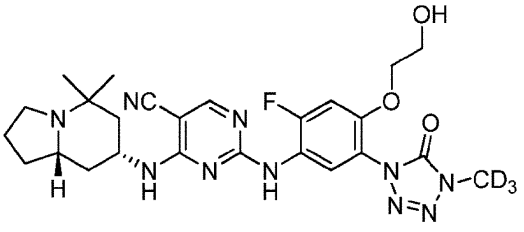


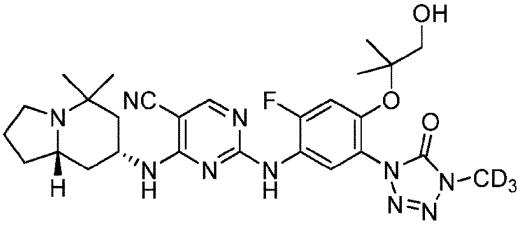


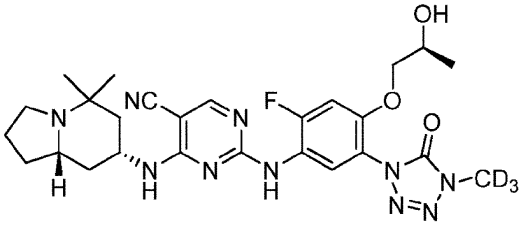


いずれかの鏡像異性体

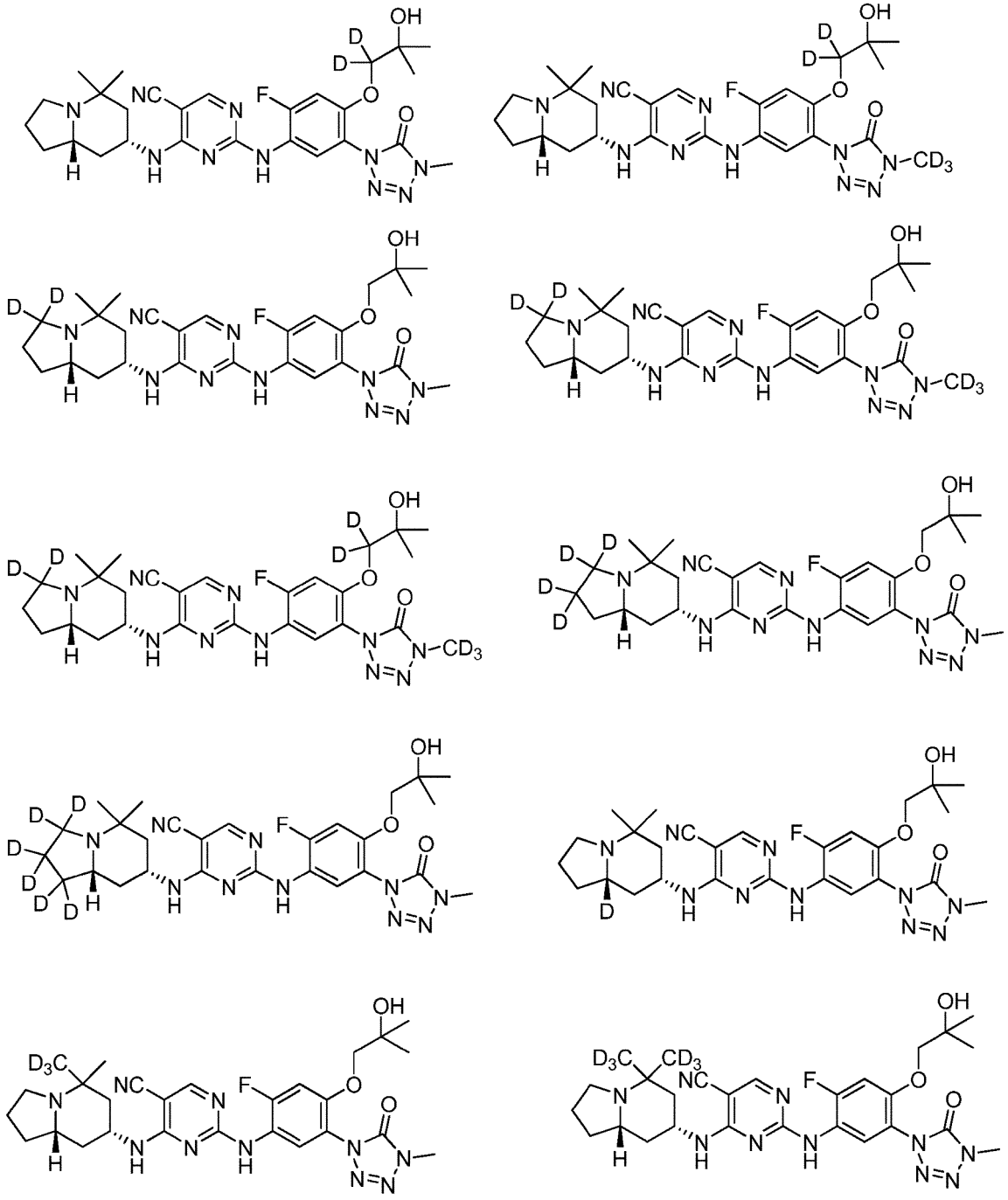








【化５７】



【０２６３】

本開示は、薬学的に許容できる担体と、治療的に有効な量の式Ｉ～Ｘの化合物あるいはその薬学的に許容できる塩または溶媒和物または立体異性体とを含む医薬組成物も提供する。

【０２６４】

開示される化合物は、単独の活性薬剤として単独で、または式Ｉ～Ｘの１つ以上のさらなる化合物と組み合わせて、または他の剤とともに投与され得る。組合せとして投与される場合、治療剤は、同時にまたは異なる時間に投与される別個の組成物として製剤化され得るか、または治療剤は、２つ以上の治療剤を組み合わせた１つの組成物として一緒に投与され得る。したがって、式Ｉ～Ｘの化合物を含有する本明細書に開示される医薬組成物は、他の治療剤を任意に含有する。したがって、特定の実施形態は、当業者に公知である

ように選択される治療的に有効な量の剤をさらに含むこのような医薬組成物に関する。
【０２６５】
本発明の化合物はＰＫＣ阻害特性を有するため、このような化合物は、研究手段としても有用である。したがって、本開示は、生物系または生体試料を研究するため、またはＰＫＣ阻害特性を有する新規な化学的化合物を発見するための研究手段として式Ｉ～Ｘの化合物あるいはその塩または溶媒和物または立体異性体を使用するための方法も提供する。
【０２６６】
実施形態は、治療にまたは薬剤として使用するための式Ｉ～Ｘの化合物あるいはその塩または溶媒和物または立体異性体にも関する。
【０２６７】
さらに、実施形態は、薬剤の製造のため；特にプロテインキナーゼＣ（ＰＫＣ）活性の阻害のための薬剤の製造のための、式Ｉ～Ｘの化合物あるいはその塩または溶媒和物または立体異性体の使用に関する。実施形態は、ＰＫＣ活性の活性によって媒介または持続される疾患または障害の治療のための薬剤の製造のための、式Ｉ～Ｘの化合物あるいはその塩または溶媒和物または立体異性体の使用にも関する。実施形態は、炎症性疾患、自己免疫疾患およびアレルギー性疾患を含む、Ｔ細胞の活性化と関連する疾患または障害の治療のための薬剤の製造のための、式Ｉ～Ｘの化合物あるいはその塩または溶媒和物または立体異性体の使用にも関する。
【０２６８】
一般的な合成手順
開示される化合物を合成するのに有用な一般的に知られている化学的な合成スキームおよび条件を示している多くの一般的な参照文献が入手可能である（例えば、Ｓｍｉｔｈ ａｎｄ Ｍａｒｃｈ，Ｍａｒｃｈ’ｓ Ａｄｖａｎｃｅｄ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ：Ｒｅａｃｔｉｏｎｓ，Ｍｅｃｈａｎｉｓｍｓ，ａｎｄ Ｓｔｒｕｃｔｕｒｅ，Ｆｉｆｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，２００１；またはＶｏｇｅｌ，Ａ Ｔｅｘｔｂｏｏｋ ｏｆ Ｐｒａｃｔｉｃａｌ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｉｎｃｌｕｄｉｎｇ Ｑｕａｌｉｔａｔｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ａｎａｌｙｓｉｓ，Ｆｏｕｒｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ：Ｌｏｎｇｍａｎ，１９７８を参照されたい）。
【０２６９】
本明細書に記載される化合物は、ＨＰＬＣ、分取薄層クロマトグラフィー、フラッシュカラムクロマトグラフィーおよびイオン交換クロマトグラフィーなどのクロマトグラフィー手段を含む、当該技術分野で公知の手段のいずれかによって精製され得る。イオン性樹脂だけでなく順相および逆相を含む任意の好適な固定相を使用することができる。最も典型的に、開示される化合物は、シリカゲルおよび／またはアルミナクロマトグラフィーによって精製される。例えば、Ｉｎｔｒｏｄｕｃｔｉｏｎ ｔｏ Ｍｏｄｅｒｎ Ｌｉｑｕｉｄ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，ｅｄ．Ｌ．Ｒ．Ｓｎｙｄｅｒ ａｎｄ Ｊ．Ｊ．Ｋｉｒｋｌａｎｄ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ａｎｄ Ｓｏｎｓ，１９７９；およびＴｈｉｎ Ｌａｙｅｒ Ｃｈｒｏｍａｔｏｇｒａｐｈｙ，ｅｄ Ｅ．Ｓｔａｈｌ，Ｓｐｒｉｎｇｅｒ－Ｖｅｒｌａｇ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，１９６９を参照されたい。
【０２７０】
本発明の化合物の調製方法のいずれかの際に、関係する分子のいずれかにおける感応性基または反応性基を保護することが必要であり、および／または望ましいことがある。これは、Ｊ．Ｆ．Ｗ．ＭｃＯｍｉｅ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ”，Ｐｌｅｎｕｍ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９７３、Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ ａｎｄ Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ，“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，Ｔｈｉｒｄ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９９９、“Ｔｈｅ Ｐｅｐｔｉｄｅｓ”；Ｖｏｌｕｍｅ ３（ｅｄｉｔｏｒｓ：Ｅ．Ｇｒｏｓｓ ａｎｄ

Ｊ．Ｍｅｉｅｎｈｏｆｅｒ），Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ ａｎｄ Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ １９８１、“Ｍｅｔｈｏｄｅｎ ｄｅｒ ｏｒｇａｎｉｓｃｈｅｎ Ｃｈｅｍｉｅ”，Ｈｏｕｂｅｎ－Ｗｅｙｌ，４ｔｈ ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｖｏｌ．，１５／１，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４、Ｈ．－Ｄ．Ｊａｋｕｂｋｅ ａｎｄ Ｈ．Ｊｅｓｃｈｅｉｔ，“Ａｍｉｎｏｓａｕｒｅｎ，Ｐｅｐｔｉｄｅ，Ｐｒｏｔｅｉｎｅ”，Ｖｅｒｌａｇ Ｃｈｅｍｉｅ，Ｗｅｉｎｈｅｉｍ，Ｄｅｅｒｆｉｅｌｄ Ｂｅａｃｈ，ａｎｄ Ｂａｓｅｌ １９８２、および／またはＪｏｃｈｅｎ Ｌｅｈｍａｎｎ，“Ｃｈｅｍｉｅ ｄｅｒ Ｋｏｈｌｅｎｈｙｄｒａｔｅ：Ｍｏｎｏｓａｃｃｈａｒｉｄｅ ａｎｄ Ｄｅｒｉｖａｔｅ”，Ｇｅｏｒｇ Ｔｈｉｅｍｅ Ｖｅｒｌａｇ，Ｓｔｕｔｔｇａｒｔ １９７４などの標準的な論文に記載される従来の保護基によって達成され得る。保護基は、当該技術分野で公知の方法を用いて、好都合な後の段階で除去され得る。

【０２７１】

本発明の化合物は、市販の出発材料および／または従来の合成方法によって調製される出発材料を用いて、様々な異なる合成経路によって合成され得る。本発明の２，４－ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグを合成するために通常適合され得る好適な例示的な方法が、開示内容が参照により本明細書に援用される米国特許第５，９５８，９３５号明細書に見出される。多くの２，４－ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグ、ならびにそのための中間体の合成を記載している具体例が、内容が参照により本明細書に援用される米国特許出願公開第２００４／００２９９０２Ａ１号明細書に記載される。活性な２，４－ピリミジンジアミン化合物を合成するために通常用いられ、および／または適合され得る好適な例示的な方法が、開示内容が参照により本明細書に援用される、国際公開第０３／０６３７９４号パンフレット、米国特許出願第１０／６３１，０２９号明細書（２００３年７月２９に出願された）、国際公開第２００４／０１４３８２号パンフレット、米国特許出願公開第２００５－０２３４０４９Ａ１号明細書、および国際公開第００５／０１６８９３号パンフレットにも見出される。本明細書に記載される化合物（プロドラッグを含む）の全ては、これらの方法の通常の適合によって調製され得る。

【０２７２】

本明細書に記載される２，４－置換ピリミジンジアミンの例示的な合成方法が後述される。当業者は、本明細書に記載される特定の２，４－置換ピリミジンジアミンの合成のためのこれらの方法を容易に適合させることも可能であろう。

【０２７３】

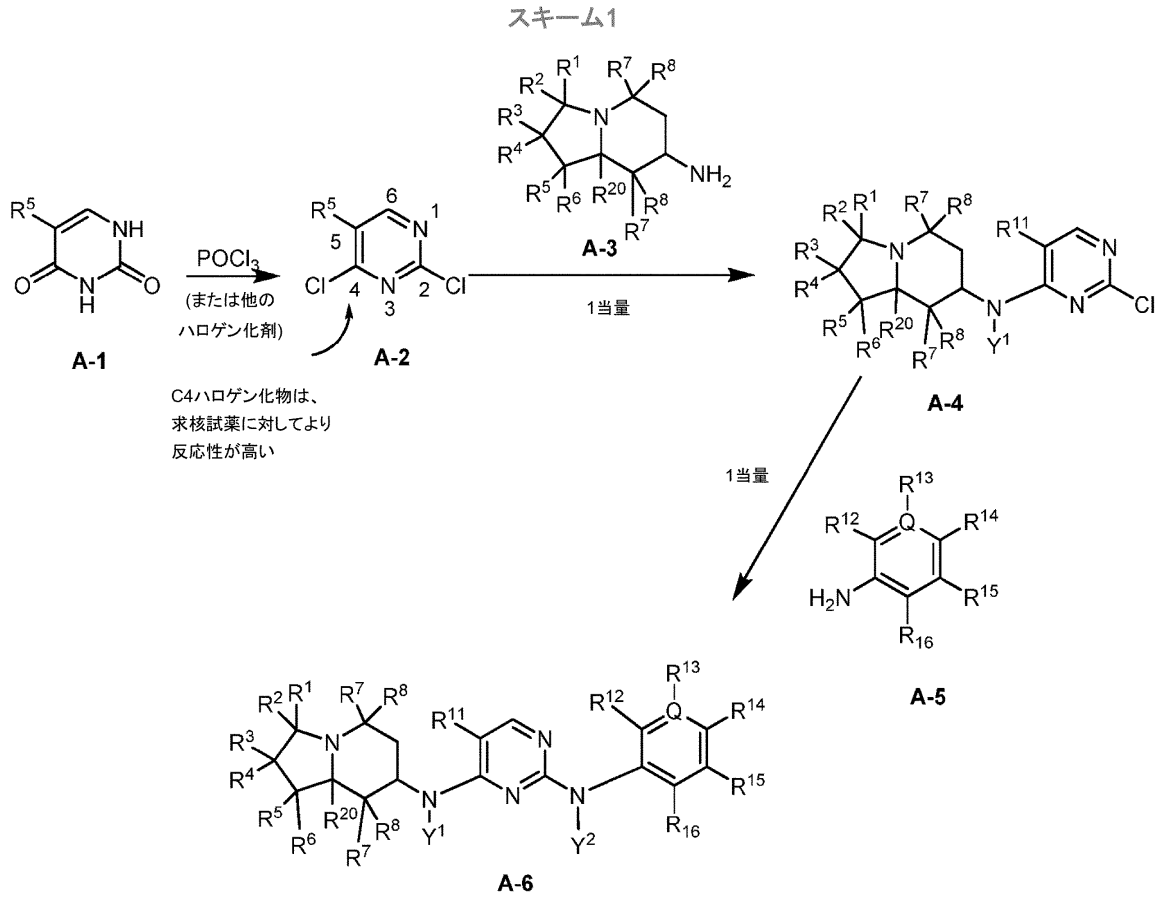
本発明の２，４－ピリミジンジアミン化合物を合成するのに用いられ得る様々な例示的な合成経路が、以下のスキームに表される。これらの方法は、本明細書に記載される２，４－ピリミジンジアミン化合物およびプロドラッグを合成するために通常適合され得る。

【０２７４】

化合物の合成

特定の実施形態において、化合物は、以下のスキーム１に示される置換または非置換ウラシルから合成され得る。

【化５８】



【０２７５】

スキーム１において、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ２０、Ｙ１、Ｙ２、Ｑ、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、およびＲ１６が、上に記載されるとおりである。

【０２７６】

スキーム１によれば、ウラシルＡ－１が、標準条件下で、ＰＯＣｌ３（オキシ塩化リン）などの標準的な脱水－ハロゲン化剤（または他の標準的なハロゲン化剤）を用いて、２位および４位で二ハロゲン化されて、２，４ジクロロピリミジンＡ－２を生成する。ピリミジンジアミンＡ－２の置換基に応じて、Ｃ４位置の塩化物は、Ｃ２位置の塩化物より求核試薬に対して反応性が高い。まず、２，４ジクロロピリミジンＡ－２を１当量のアミンＡ－３と反応させ、４Ｎ－置換－２－クロロ－４－ピリミジンアミンＡ－４を生成し、次にアミンＡ－５によって反応させて、２，４－ピリミジンジアミン誘導体Ａ－６を生成することによって、この反応性の差を利用することができる。

【０２７７】

典型的に、スキームに示されるように、Ｃ４ハロゲン化物は、求核試薬に対してより反応性が高い。しかしながら、当業者が認識するであろうように、置換基の属性により、この反応性は変化し得る。例えば、置換基がトリフルオロメチルである場合、４Ｎ－置換－４－ピリミジンアミンＡ－４と、それに対応する２Ｎ－置換－２－ピリミジンアミンとの５０：５０混合物が得られる。また、この反応の位置選択性は、当該技術分野で周知であるように、溶媒および他の合成条件（温度など）を調整することによって制御することができる。

【０２７８】

特定の実施形態において、ハロゲン化物または擬ハロゲン化物などの求電子性離脱基を有する化合物と、アミノ基を有する化合物とをカップリングするために、芳香族求核置換

が用いられ得る。例えば、化合物Ａ－２のハロゲン置換基および化合物Ａ－３のアミノ基は反応し得る。また、例えば、化合物Ａ－４のハロゲン置換基および化合物Ａ－５のアミノ基も反応し得る。芳香族求核置換の条件は、化合物が極性非プロトン性溶媒または極性プロトン性溶媒中で反応することを含む。好適な溶媒としては、アルコール（イソプロパノール、メタノール、エタノールなど）、ギ酸、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、ジオキサン、およびテトラヒドロフランが挙げられる。反応は、室温で行ってもまたは加熱してもよい。

【０２７９】

特定の実施形態において、ハロゲン化物または擬ハロゲン化物などの求電子性離脱基を有する化合物と、アミノ基を有するアリール化合物とをカップリングするために、ブッフバルトカップリング反応などのカップリング反応が用いられ得る。ブッフバルトカップリング反応は、アリールアミンのパラジウム触媒による合成を含む。出発材料は、アリールハロゲン化物または擬ハロゲン化物（例えば、トリフレート）および第１級または第２級アミンである。このような反応は、当該技術分野で周知の様々な方法を用いて行うことができ、具体例は、後述する実施例を参照することによって得られる。

【０２８０】

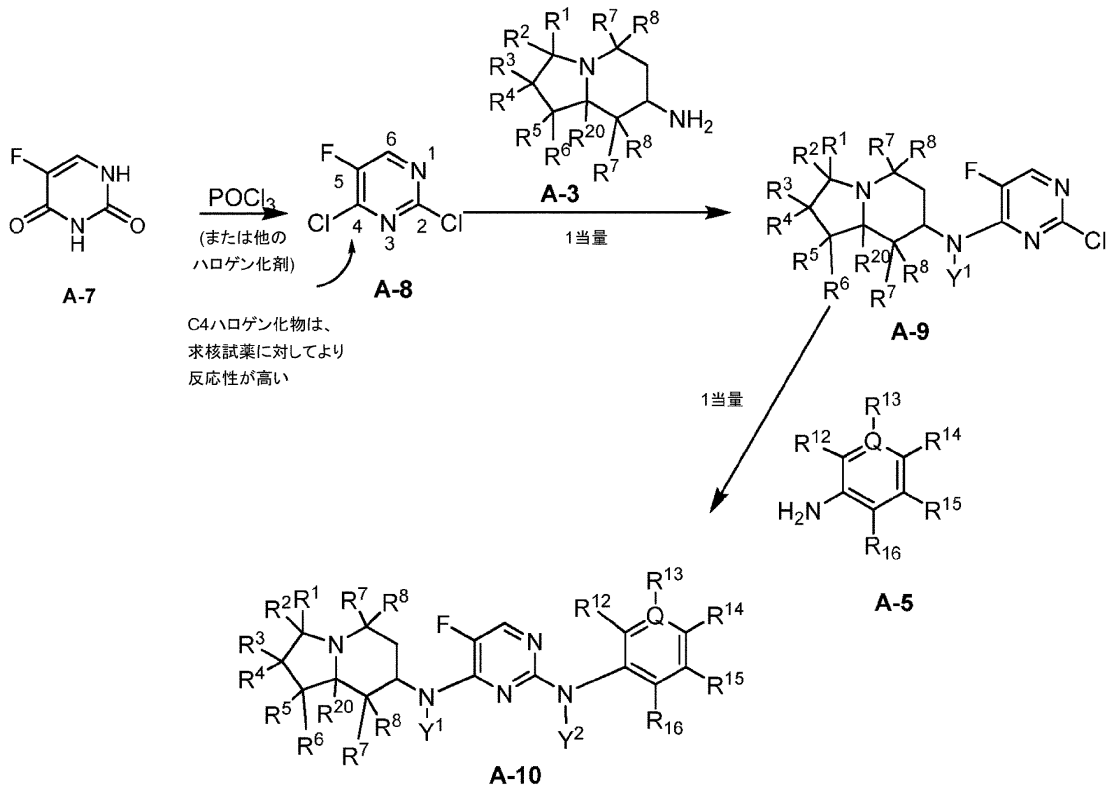
スキーム１に表される反応は、反応混合物がマイクロ波によって加熱されるとき、より迅速に進行し得る。この方法で加熱するとき、以下の条件が用いられ得る：密閉管（２０バールの圧力で）に入れたＳｍｉｔｈ　Ｒｅａｃｔｏｒ（Ｐｅｒｓｏｎａｌ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ｕｐｐｓａｌａ，Ｓｗｅｄｅｎ）中で、エタノール中で５～２０分間にわたって１７５℃まで加熱する。

【０２８１】

出発材料として５－フルオロウラシル（Ａｌｄｒｉｃｈ　＃３２，９３７－１）を用いるスキーム１の特定の実施形態が、以下のスキーム２に示される。

【化５９】

スキーム2



【０２８２】

スキーム２において、Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、Ｒ^{6}、Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、Ｒ^{1}

０、Ｒ１１、Ｒ２０、Ｙ１、Ｙ２、Ｑ、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、およびＲ１６が、上に記載されるとおりである。

【０２８３】

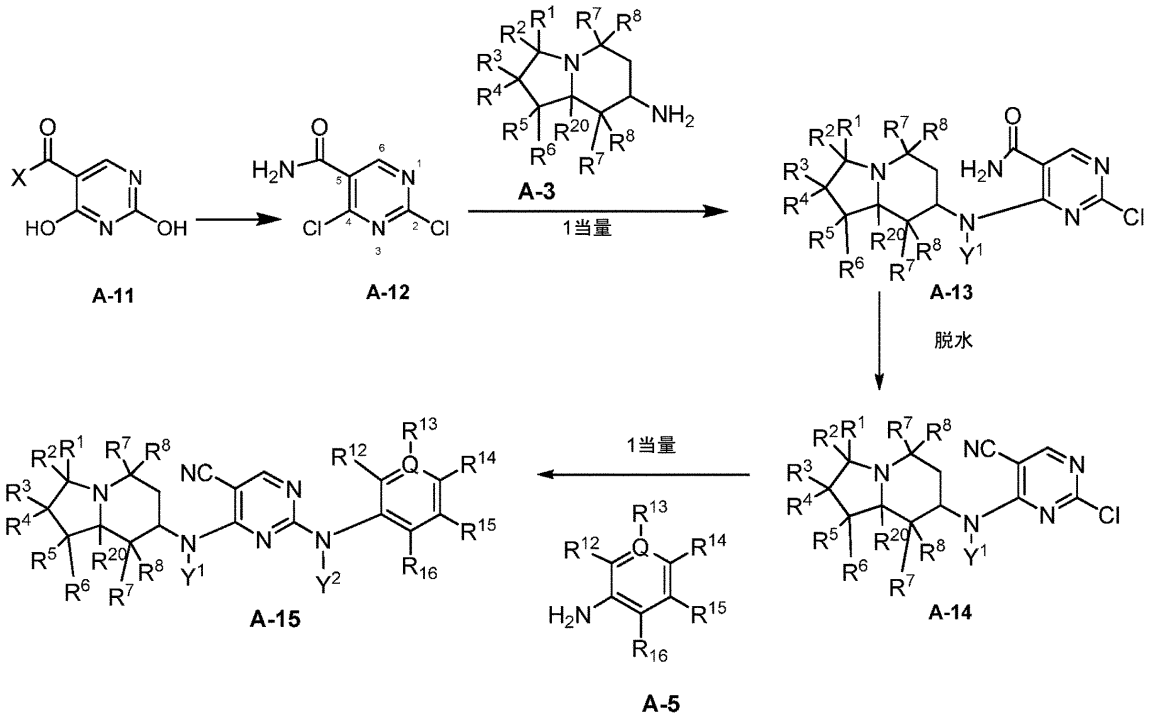
非対称の２Ｎ，４Ｎ－二置換－５－フルオロ－２，４－ピリミジンジアミンＡ－１０は、２，４－ジクロロ－５－フルオロピリミジンＡ－８を、１当量のアミンＡ－３（２－クロロ－Ｎ４－置換－５－フルオロ－４－ピリミジンアミンＡ－９を生成するために）、続いて、１当量以上のアミンＡ－５と反応させることによって得られる。

【０２８４】

シアノ誘導体を形成するためのスキーム１の特定の実施形態が、以下のスキーム３に示される。

【化６０】

スキーム3



【０２８５】

スキーム３において、Ｒ１、Ｒ２、Ｒ３、Ｒ４、Ｒ５、Ｒ６、Ｒ７、Ｒ８、Ｒ９、Ｒ１０、Ｒ１１、Ｒ２０、Ｙ１、Ｙ２、Ｑ、Ｒ１２、Ｒ１３、Ｒ１４、Ｒ１５、およびＲ１６が、上に記載されるとおりである。

【０２８６】

非対称の２Ｎ，４Ｎ－二置換－５－シアノ－２，４－ピリミジンジアミンＡ－１５は、２，４－ジクロロ－５－カルバモイルピリミジンＡ－１２を１当量のアミンＡ－３と反応させて（２－クロロ－Ｎ４－置換－５－カルバモイル－４－ピリミジンアミンＡ－１３を生成する）ことによって得られる。化合物Ａ－１３のアミド基は、シアノ基に変換されて化合物Ａ－１４が得られ、次に、１当量以上のアミンＡ－５と反応される。アミド基のシアノ基への変換は、バージェス試薬または無水トリフルオロ酢酸の使用などによる脱水によって行うことができる。当業者によって認識され、本明細書に例示されるように、アニリンＡ－５はまた、中間体Ａ－１３と反応されてもよく、得られるＮ２，Ｎ４－二置換ジアミノピリミジン－５－カルバモイルピリミジンは脱水されて、対応する５－シアノ化合物Ａ－１５が得られる。

【０２８７】

ウラシル出発材料および中間体

ウラシルＡ－１、Ａ－７、およびＡ－１１出発材料は、商業的供給源から購入されるか

、または有機化学の標準的な技術を用いて調製され得る。本明細書に開示されるスキームの出発材料として用いられ得る市販のウラシルには、例として、限定はされないが、ウラシル（Ａｌｄｒｉｃｈ　＃１３，０７８－８；ＣＡＳ　Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　６６－２２－８）；５ブロモウラシル（Ａｌｄｒｉｃｈ　＃８５，２４７－３；ＣＡＳ　Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　５１－２０－７；５フルオロウラシル（Ａｌｄｒｉｃｈ　＃８５，８４７－１；ＣＡＳ　Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　５１－２１－８）；５ヨードウラシル（Ａｌｄｒｉｃｈ　＃８５，７８５－８；ＣＡＳ　Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　６９６－０７－１）；５ニトロウラシル（Ａｌｄｒｉｃｈ　＃８５，２７６－７；ＣＡＳ　Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　６１１－０８－５）；５（トリフルオロメチル）－ウラシル（Ａｌｄｒｉｃｈ　＃２２，３２７－１；ＣＡＳ　Ｒｅｇｉｓｔｒｙ　５４－２０－６）が含まれる。さらなる５－置換ウラシルは、Ｇｅｎｅｒａｌ　Ｉｎｔｅｒｍｅｄｉａｔｅｓ　ｏｆ　Ｃａｎａｄａ，Ｉｎｃ．（Ｅｄｍｏｎｔｏｎ，ＣＡ）および／またはＩｎｔｅｒｃｈｉｍ（Ｃｅｄｅｘ，Ｆｒａｎｃｅ）から入手可能であるか、または標準的な技術を用いて調製することができる。好適な合成方法を教示している多くの参照文献のテキストが以下に示される。

【０２８８】

アミノ出発材料および中間体

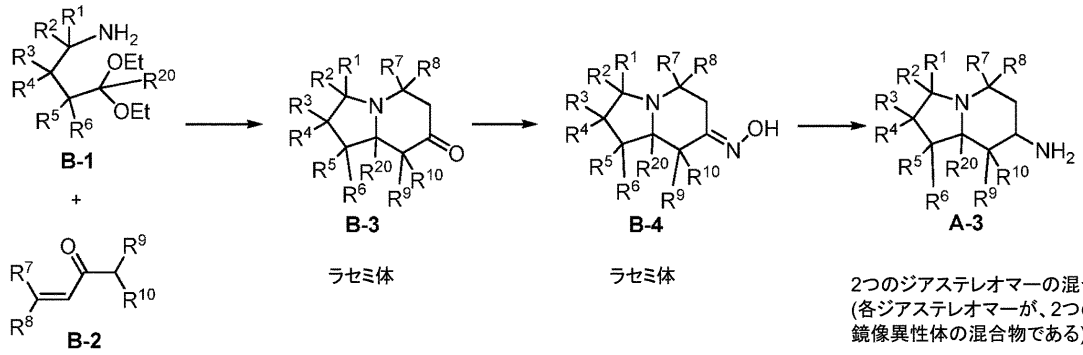
Ａ－３およびＡ－５などのアミンは、商業的供給源から購入され得るか、あるいは標準的な技術を用いて合成され得る。例えば、好適なアミンは、標準的な化学技術を用いてニトロ前駆体から合成され得る。Ｖｏｇｅｌ，１９８９，Ｐｒａｃｔｉｃａｌ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，Ａｄｄｉｓｏｎ　Ｗｅｓｌｅｙ　Ｌｏｎｇｍａｎ，Ｌｔｄ．ａｎｄ　Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．も参照されたい。例として、アミンＡ－５が、それぞれが参照により本明細書に援用される、国際公開第２０１０／０９０８７５号パンフレット、国際公開第２０１０－０８３２０７号パンフレット、国際公開第２０１１／０６８８９８号パンフレットおよび国際公開第２０１２／０１２６１９号パンフレットに記載されるように調製され得る。

【０２８９】

特定の実施形態において、化合物Ａ－３が、以下のスキーム４に示されるように合成され得る。

【化６１】

スキーム4



【０２９０】

スキーム４を参照すると、アミン化合物Ｂ－１が、エノン化合物Ｂ－２と反応して、化合物Ｂ－３を形成する。まず、化合物をそのままままたは溶媒中で混合することによって、化合物Ｂ－１と化合物Ｂ－２との縮合反応が起こる。次に、化合物Ｂ－１と化合物Ｂ－２との間の反応から中間体が形成される。保護基が中間体から除去される。例えば、限定的であることは意図されないが、スキーム４は、保護基としてジエチルアセタールを示す。ジエチルアセタール保護基を除去するための条件は、中間体を酸水溶液中で還流させることを含む。保護基が除去された後、さらなる反応により、化合物Ｂ－３が得られる。

【０２９１】

スキーム４を引き続き参照すると、化合物Ｂ－３のカルボニル基が、ヒドロキシルアミンと反応して、化合物Ｂ－４を形成する。次に、化合物Ｂ－４のオキシム基の還元により、化合物Ａ－３が得られる。オキシム基の還元に好適な条件は、水素化またはナトリウムアマルガム、ボラン、もしくはシアノ水素化ホウ素ナトリウムとの反応を含む。特定の実施形態において、オキシム基は、触媒を用いて水素化される。好適な水素化触媒としては、PtO_2およびラネーＮｉが挙げられる。

【０２９２】

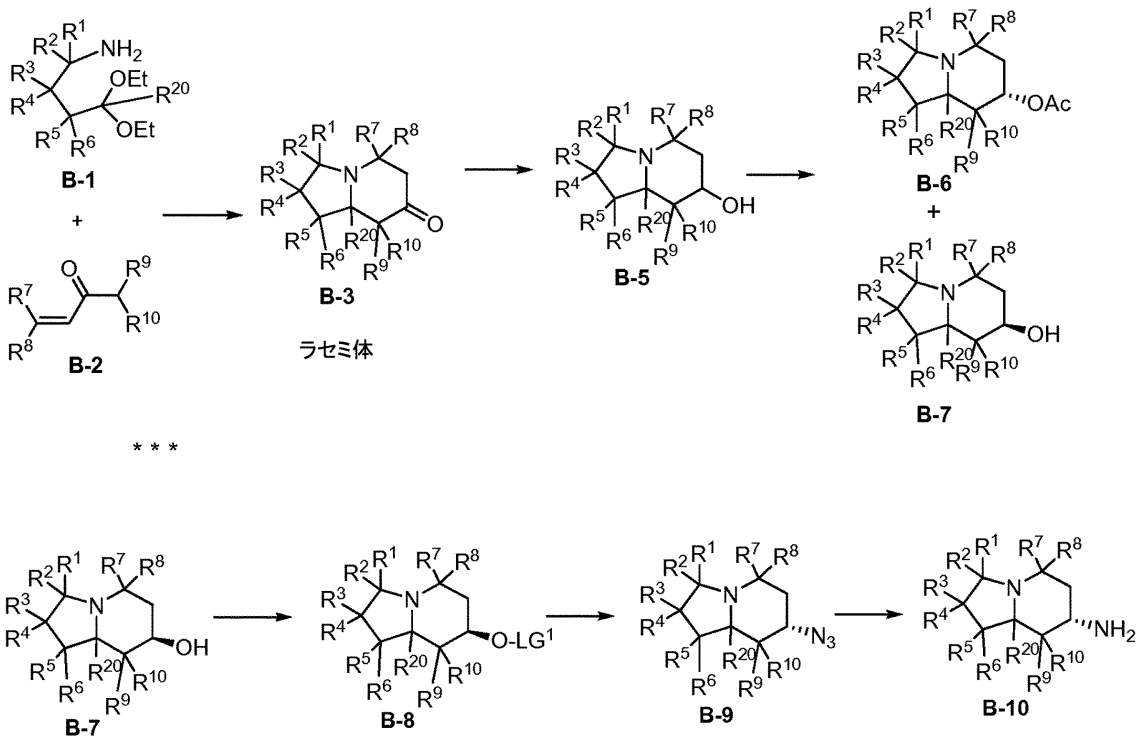
化合物Ａ－３の異性体が、当業者に公知の手順によって単離され得る。個々の異性体は、例えば、分解技術によってまたはキラルクロマトグラフィー技術によって得られる。

【０２９３】

特定の実施形態において、化合物Ａ－３が、以下のスキーム５に示されるように合成され得る。

【化６２】

スキーム5



【０２９４】

スキーム５を参照すると、アミン化合物Ｂ－１が、エノン化合物Ｂ－２と反応して、化合物Ｂ－３を形成する。まず、化合物をそのままままたは溶媒中で混合することによって、化合物Ｂ－１と化合物Ｂ－２との間の縮合反応が起こる。次に、化合物Ｂ－１と化合物Ｂ－２との間の反応から中間体が形成される。保護基が中間体から除去される。例えば、限定的であることは意図されないが、スキーム５は、保護基としてジエチルアセタールを示す。ジエチルアセタール保護基を除去するための条件は、中間体を酸水溶液中で還流させることを含む。保護基が除去された後、さらなる反応により、化合物Ｂ－３が得られる。

【０２９５】

スキーム５を引き続き参照すると、化合物Ｂ－３のカルボニルが、還元されて、化合物Ｂ－５が得られる。カルボニル基の還元に好適な条件は、水素化または金属水素化物との反応を含む。特定の実施形態において、カルボニル基は、Ｌ－セレクトリド（（ｓｅｃ－Ｂｕ）ＢＨ）$_3$ＢＨＬｉ）、水素化ホウ素ナトリウム、水素化アルミニウムリチウム、ボラン、または水素化アルミニウムなどの金属水素化物を用いて還元される。

【０２９６】
次に、化合物Ｂ－５の立体異性体が分離される。化合物Ｂ－５の異性体は、当業者に公知の手順によって単離され得る。個々の異性体は、例えば、分解技術によってまたはキラルクロマトグラフィー技術によって得られる。特定の実施形態において、化合物Ｂ－５の立体異性体は、酵素触媒アシル化を用いて単離され得る。異性体の１つのアシル化が、異性体を区別するために行われる。好適な酵素としては、Ｎｏｖｏｚｙｍ　３２５（Ａｌｄｒｉｃｈ）およびサブチリシンが挙げられる。アシル化試薬には、酢酸ビニルまたは酢酸エチルなどのアセテート基材が使用され得る。
【０２９７】
次に、例えば、限定的であることは意図されないが、化合物Ｂ－７が、さらなる反応のために得られる。あるいは、どの立体異性体が所望されるかに応じて、化合物Ｂ－６も、さらなる反応のために得られる。しかしながら、化合物Ｂ－７は、例示の目的のためにさらなる反応のために上記のスキーム中に示される。スキーム５を引き続き参照すると、化合物Ｂ－７のヒドロキシル基は、化合物Ｂ－８を形成するために脱離基（－Ｏ－ＬＧ^{1}）へと転化される。脱離基の例としては、ハライド、ノナフレート、トリフレート、フルオロスルホネート、トシレート、およびメシレートが挙げられる。特定の実施形態において、化合物Ｂ－７のヒドロキシル基は、トシレートまたはメシレートへと転化される。あるいは、Ｂ－７からＢ－９への変換は、光延反応などによる、Ｂ－７ヒドロキシル基のその場での活性化により、当業者に公知のように行われ得る。
【０２９８】
次に、化合物Ｂ－８の脱離基が、アジド（－Ｎ$_{3}$）で置換されて、化合物Ｂ－９が形成される。化合物Ｂ－８とアジ化ナトリウムとの反応により、化合物Ｂ－９が形成され得る。次に、化合物Ｂ－１０のアミンを形成するための化合物Ｂ－９のアジドの転化が、還元によって行われ得る。アジドは、シュタウディンガー反応で、水素化分解によってまたはホスフィン、例えばトリフェニルホスフィンを用いて還元され得る。水素化分解条件は、水素およびＰｄ（ＯＨ）$_{2}$またはＰｄ／Ｃなどの触媒との反応を含む。
【０２９９】
上に記載される合成スキームの多くは保護基の使用を示していないが、場合によっては、特定の置換基が、保護を必要とする官能基を含み得ることを当業者は認識するであろう。用いられる保護基の正確な属性は、特に、保護される官能基の属性および特定の合成スキームに用いられる反応条件に左右され、当業者に明らかであろう。特定の用途に適した保護基、その結合および除去を選択するための指針は、例えば、Ｇｒｅｅｎｅ　＆　Ｗｕｔｓ（上掲）に見出すことができる。
【０３００】
本明細書に記載されるプロドラッグは、上述した方法の通常の修飾によって調製され得る。あるいは、このようなプロドラッグは、好適に保護された２，４－ピリミジンジアミンを好適なプロ基（ｐｒｏｇｒｏｕｐ）と反応させることによって調製され得る。このような反応を行うため、および生成物を脱保護して、本明細書に記載されるプロドラッグを得るための条件は周知である。
【０３０１】
ピリミジンを一般に合成するのに有用な方法、ならびにスキーム（Ｉ）－（ＶＩＩ）に記載される出発材料を教示している多くの参照文献が、当該技術分野で公知である。具体的な指針については、読者は、Ｂｒｏｗｎ，Ｄ．Ｊ．，“Ｔｈｅ　Ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｓ”，Ｔｈｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｏｆ　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅ　１６（Ｗｅｉｓｓｂｅｒｇｅｒ，Ａ．，Ｅｄ．），１９６２，Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ　Ｐｕｂｌｉｓｈｅｒｓ，（Ａ　Ｄｉｖｉｓｉｏｎ　ｏｆ　Ｊｏｈｎ　Ｗｉｌｅｙ　＆　Ｓｏｎｓ），Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ（“Ｂｒｏｗｎ　Ｉ”）；Ｂｒｏｗｎ，Ｄ．Ｊ．，“Ｔｈｅ　Ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｓ”，Ｔｈｅ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｏｆ　Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅ　１６，Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ　Ｉ（Ｗｅｉｓｓｂｅｒｇｅｒ，Ａ．ａｎｄ　Ｔａｙｌｏｒ，Ｅ．Ｃ．，Ｅｄ

.），１９７０，Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，（Ａ Ｄｉｖｉｓｉｏｎ ｏｆ Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ），Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（Ｂｒｏｗｎ ＩＩ”）；Ｂｒｏｗｎ，Ｄ．Ｊ．，“Ｔｈｅ Ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｓ”，Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅ １６，Ｓｕｐｐｌｅｍｅｎｔ ＩＩ（Ｗｅｉｓｓｂｅｒｇｅｒ，Ａ．ａｎｄ Ｔａｙｌｏｒ，Ｅ．Ｃ．，Ｅｄ．），１９８５，Ａｎ Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ Ｐｕｂｌｉｃａｔｉｏｎ（Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ），Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（“Ｂｒｏｗｎ ＩＩＩ”）；Ｂｒｏｗｎ，Ｄ．Ｊ．，“Ｔｈｅ Ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｓ”，Ｔｈｅ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ ｏｆ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅ ５２（Ｗｅｉｓｓｂｅｒｇｅｒ，Ａ．ａｎｄ Ｔａｙｌｏｒ，Ｅ．Ｃ．，Ｅｄ．），１９９４，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．１－１５０９（Ｂｒｏｗｎ ＩＶ”）；Ｋｅｎｎｅｒ，Ｇ．Ｗ．ａｎｄ Ｔｏｄｄ，Ａ．，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ，Ｖｏｌｕｍｅ ６，（Ｅｌｄｅｒｆｉｅｌｄ，Ｒ．Ｃ．，Ｅｄ．），１９５７，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ｃｈａｐｔｅｒ ７（ピリミジン（ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｓ））；Ｐａｑｕｅｔｔｅ，Ｌ．Ａ．，Ｐｒｉｎｃｉｐｌｅｓ ｏｆ Ｍｏｄｅｒｎ Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，１９６８，Ｗ．Ａ．Ｂｅｎｊａｍｉｎ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，ｐｐ．１－４０１（ウラシル合成（ｕｒａｃｉｌ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）ｐｐ．３１３，３１５；ピリミジンジアミン合成（ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｄｉａｍｉｎｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）ｐｐ．３１３－３１６；アミノピリミジンジアミン合成（ａｍｉｎｏ ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｄｉａｍｉｎｅ ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ）ｐｐ．３１５）；Ｊｏｕｌｅ，Ｊ．Ａ．，Ｍｉｌｌｓ，Ｋ．ａｎｄ Ｓｍｉｔｈ，Ｇ．Ｆ．，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，３ｒｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，１９９５，Ｃｈａｐｍａｎ ａｎｄ Ｈａｌｌ，Ｌｏｎｄｏｎ，ＵＫ，ｐｐ．１－５１６；Ｖｏｒｂｒｕｅｇｇｅｎ，Ｈ．ａｎｄ Ｒｕｈ－Ｐｏｈｌｅｎｚ，Ｃ．，Ｈａｎｄｂｏｏｋ ｏｆ Ｎｕｃｌｅｏｓｉｄｅ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，２００１，ｐｐ．１－６３１（アシル化によるピリミジンの保護（ｐｒｏｔｅｃｔｉｏｎ ｏｆ ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｓ ｂｙ ａｃｙｌａｔｉｏｎ）ｐｐ．９０－９１；ピリミジンのシリル化（ｓｉｌｙｌａｔｉｏｎ ｏｆ ｐｙｒｉｍｉｄｉｎｅｓ）ｐｐ．９１－９３）；Ｊｏｕｌｅ，Ｊ．Ａ．，Ｍｉｌｌｓ，Ｋ．ａｎｄ Ｓｍｉｔｈ，Ｇ．Ｆ．，Ｈｅｔｅｒｏｃｙｃｌｉｃ Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，２０００，Ｂｌａｃｋｗｅｌｌ Ｓｃｉｅｎｃｅ，Ｌｔｄ，Ｏｘｆｏｒｄ，ＵＫ，ｐｐ．１－５８９；およびＣｏｍｐｒｅｈｅｎｓｉｖｅ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｖｏｌｕｍｅｓ １－９（Ｔｒｏｓｔ，Ｂ．Ｍ．ａｎｄ Ｆｌｅｍｉｎｇ，Ｉ．，Ｅｄ．），１９９１，Ｐｅｒｇａｍｏｎ Ｐｒｅｓｓ，Ｏｘｆｏｒｄ，ＵＫを参照されたい。

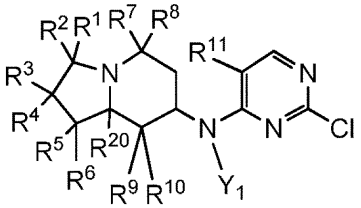
【０３０２】

実施形態は、式Ｉ～Ｖあるいはその塩または溶媒和物または立体異性体の化合物を調製するのに有用な方法および新規な中間体にも関する。

【０３０３】

したがって、本開示は、式

【化６３】



（式中、

Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アル

キル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

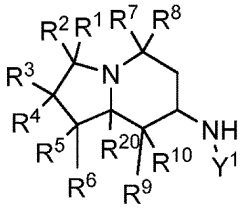
R^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され、

Y^1が、水素およびアルキルから選択される）

で表される化合物を作製するための方法であって；

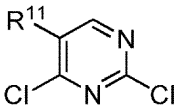
式

【化６４】



の化合物を、式：

【化６５】

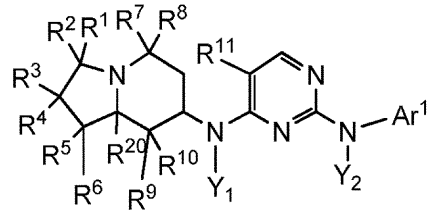


の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

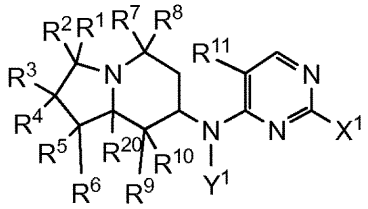
【０３０４】

本開示は、式

【化６６】



（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｒ^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；
Ｙ^{1}およびＹ^{2}が、独立して、水素およびアルキルから選択され；
Ａｒ^{1}が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）
で表される化合物を作製するための方法であって；
式
【化６７】



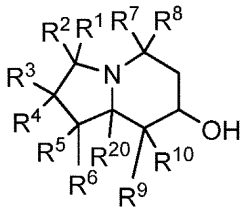
（式中、Ｘ^{1}がハロゲンである）
の化合物を、式ＨＮＹ^{2}Ａｒ^{1}の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。
【０３０５】
特定の実施形態において、上記の方法において、方法は、キラルクロマトグラフィーを

用いて異性体の分離を行う工程をさらに含む。特定の実施形態において、上記の方法において、方法は、分解技術を用いて異性体の分離を行う工程をさらに含む。

【０３０６】

本開示は、光学活性化合物を調製するための方法であって、式

【化６８】



（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択される）

の化合物のラセミ混合物をリパーゼと接触させる工程を含む方法を提供する。

【０３０７】

一実施形態において、上記の方法は、式Ｉ～Ｖの化合物の塩を形成する工程をさらに含む。実施形態は、本明細書に記載される他の方法；および本明細書に記載される方法のいずれかによって調製される生成物に関する。

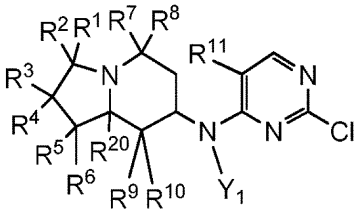
【０３０８】

実施形態は、式ＶＩ～Ｘの化合物あるいはその塩または溶媒和物または立体異性体を調製するのに有用な方法および新規な中間体にも関する。

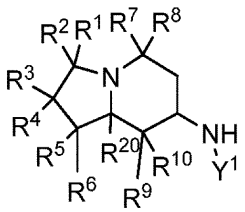
【０３０９】

したがって、本開示は、式

【化６９】

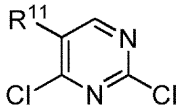


（式中、
Ｒ[1]、Ｒ[2]、Ｒ[3]、Ｒ[4]、Ｒ[5]、およびＲ[6]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[1]およびＲ[2]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[3]およびＲ[4]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[5]およびＲ[6]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[7]、Ｒ[8]、Ｒ[9]、およびＲ[10]が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_2$－アルキル、－ＳＯ$_2$－置換アルキル、－ＳＯ$_2$－アリールおよび－ＳＯ$_2$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ[7]およびＲ[8]が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ[9]およびＲ[10]が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ[11]が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；
Ｒ[20]が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され、
Ｙ[1]が、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択される）
で表される化合物を作製するための方法であって；
式
【化７０】



の化合物を、式：

【化７１】

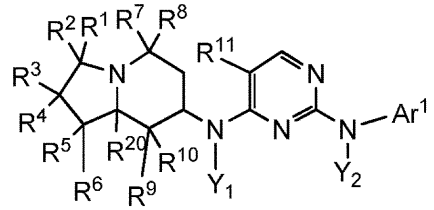


の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

【０３１０】

本開示は、式

【化７２】



（式中、

R^1、R^2、R^3、R^4、R^5、およびR^6が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^1およびR^2が一緒にオキソ基を形成し；またはR^3およびR^4が一緒にオキソ基を形成し；またはR^5およびR^6が一緒にオキソ基を形成し；

R^7、R^8、R^9、およびR^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－SO_2－アルキル、－SO_2－置換アルキル、－SO_2－アリールおよび－SO_2－ヘテロアリールから選択され；またはR^7およびR^8が一緒にオキソ基を形成し；またはR^9およびR^{10}が一緒にオキソ基を形成し；

R^{11}が、アルキル、置換アルキル、ヒドロキシ、アルコキシ、置換アルコキシ、アミノ、置換アミノ、カルボキシル、カルボキシルエステル、シアノ、ハロゲン、アシル、アミノアシル、ニトロ、アルケニル、置換アルケニル、アルキニル、および置換アルキニルから選択され；

R^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択され；

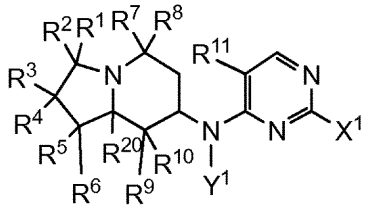
Y^1およびY^2が、独立して、水素、アルキルおよび置換アルキルから選択され；

Ar^1が、アリール、置換アリール、ヘテロアリール、および置換ヘテロアリールから選択される）

で表される化合物を作製するための方法であって；

式

【化７３】



（式中、Ｘ^{1}がハロゲンである）
の化合物を、式ＨＮＹ^{2}Ａｒ^{1}の化合物と接触させる工程を含む方法を提供する。

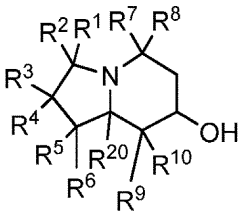
【０３１１】

特定の実施形態において、上記の方法において、方法は、キラルクロマトグラフィーを用いて異性体の分離を行う工程をさらに含む。特定の実施形態において、上記の方法において、分解技術を用いて異性体の分離を行う工程をさらに含む。

【０３１２】

本開示は、光学活性化合物を調製するための方法であって、式

【化７４】



（式中、
Ｒ^{1}、Ｒ^{2}、Ｒ^{3}、Ｒ^{4}、Ｒ^{5}、およびＲ^{6}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{1}およびＲ^{2}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{3}およびＲ^{4}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{5}およびＲ^{6}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{7}、Ｒ^{8}、Ｒ^{9}、およびＲ^{10}が、独立して、水素、アルキル、置換アルキル、アルコキシ、置換アルコキシ、アシル、アシルアミノ、アシルオキシ、アミノ、置換アミノ、アミノアシル、アミノアシルオキシ、オキシアミノアシル、アジド、シアノ、ハロゲン、ヒドロキシル、カルボキシル、カルボキシルアルキル、チオール、チオアルコキシ、置換チオアルコキシ、アリール、アリールオキシ、ヒドロキシアミノ、アルコキシアミノ、ニトロ、－ＳＯ－アルキル、－ＳＯ－置換アルキル、－ＳＯ－アリール、－ＳＯ－ヘテロアリール、－ＳＯ$_{2}$－アルキル、－ＳＯ$_{2}$－置換アルキル、－ＳＯ$_{2}$－アリールおよび－ＳＯ$_{2}$－ヘテロアリールから選択され；またはＲ^{7}およびＲ^{8}が一緒にオキソ基を形成し；またはＲ^{9}およびＲ^{10}が一緒にオキソ基を形成し；
Ｒ^{20}が、水素、アルキル、および置換アルキルから選択される）
の化合物のラセミ混合物をリパーゼと接触させる工程を含む方法を提供する。

【０３１３】

一実施形態において、上記の方法は、式ＶＩ～Ｘの化合物の塩を形成する工程をさらに含む。実施形態は、本明細書に記載される他の方法；および本明細書に記載される方法のいずれかによって調製される生成物に関する。

【０３１４】
医薬組成物
開示される化合物は、少なくとも、ＰＫＣ活性の阻害およびＰＫＣ活性の活性によって媒介される疾患または障害の治療に有用である。したがって、少なくとも１つの開示される化合物を含む医薬組成物も本明細書に記載される。
【０３１５】
本発明の化合物を含む医薬組成物が、単独で、または他の補助的な活性剤と組み合わせて、患者に投与され得る。医薬組成物は、限定はされないが、従来の混合、溶解、顆粒化、糖衣錠形成、研和、乳化、被包、封入、および凍結乾燥を含む様々な方法のいずれかを用いて製造され得る。医薬組成物は、限定はされないが、滅菌溶液、懸濁液、乳剤、凍結乾燥物（ｌｙｏｐｈｉｌｉｓａｔｅ）、錠剤、丸薬、ペレット、カプセル剤、粉末、シロップ、エリキシル剤または投与に適した任意の他の剤形を含む様々ないずれかの形態を取り得る。
【０３１６】
本発明の化合物は、病状または症状の所望の軽減をもたらすことが可能な任意の従来の手段を用いて、宿主に投与され得る。したがって、本発明の化合物は、治療目的の投与のための様々な製剤に組み込まれ得る。より特定的に、本発明の化合物は、適切な薬学的に許容できる担体または希釈剤と組み合わせることによって医薬組成物に製剤化され、錠剤、カプセル剤、粉末、顆粒、軟膏、溶液、坐剤、注射剤、吸入剤およびエアロゾルなどの、固体、半固体、液体または気体の形態の製剤に製剤化され得る。
【０３１７】
医薬組成物のための製剤は、当該技術分野で周知である。例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ　Ｓｃｉｅｎｃｅ　ａｎｄ　Ｐｒａｃｔｉｃｅ　ｏｆ　Ｐｈａｒｍａｃｅｙ　１９ｔｈ－２２ｎｄ　Ｅｄｉｔｉｏｎｓ，１９９５－２０１２には、開示される化合物の薬物送達に適した例示的な製剤（およびその成分）が記載されている。本発明の化合物の少なくとも１つを含む医薬組成物は、ヒトまたは動物用医薬品に使用するために製剤化され得る。開示される医薬組成物の特定の製剤は、例えば、投与方法および／または治療される感染の位置に左右され得る。ある実施形態において、製剤は、本発明の化合物などの少なくとも１つの活性成分に加えて薬学的に許容できる担体を含む。他の実施形態において、例えば、治療されるべき病気に対して同様の関連するまたは補完的な効果のある他の薬物または薬剤も、医薬組成物の活性成分として含まれ得る。
【０３１８】
開示される方法および組成物に有用な薬学的に許容できる担体は、当該技術分野で通常のものである。医薬担体の性質は、用いられる特定の投与方法に応じて決まることになる。例えば、非経口製剤は、通常、水、生理食塩水、平衡塩類溶液、水性デキストロース、グリセロールなどの薬学的におよび生理学的に許容できる流体を賦形剤として含む注射可能な流体を含む。固体の組成物（例えば、粉末、丸薬、錠剤、またはカプセル剤の形態）の場合、従来の非毒性の固体担体としては、例えば、医薬品グレードのマンニトール、ラクトース、でんぷん、またはステアリン酸マグネシウムが挙げられる。生物学的に中性の担体に加えて、投与される医薬組成物は、湿潤剤または乳化剤、防腐剤、およびｐＨ緩衝剤など；例えば、酢酸ナトリウムまたはソルビタンモノラウレートなどの、少量の非毒性の補助物質（例えば、賦形剤）を任意に含有し得る。他の非限定的な賦形剤としては、クレモフォール（ｃｒｅｍｏｐｈｏｒ）などの非イオン性可溶化剤、あるいはヒト血清アルブミンまたは血漿製剤などのタンパク質が挙げられる。
【０３１９】
薬学的に許容できる担体として機能し得る材料のいくつかの例としては：（１）ラクトース、グルコースおよびスクロースなどの糖類；（２）コーンスターチおよびジャガイモでんぷんなどのでんぷん；（３）ナトリウムカルボキシメチルセルロース、エチルセルロースおよび酢酸セルロースなどのセルロース、およびその誘導体；（４）粉末状のトラガカント；（５）麦芽；（６）ゼラチン；（７）タルク；（８）カカオ脂および坐薬ワック

スなどの賦形剤；（９）ラッカセイ油、綿実油、ベニバナ油、ゴマ油、オリーブ油、トウモロコシ油およびダイズ油などの油；（１０）プロピレングリコールなどのグリコール；（１１）グリセリン、ソルビトール、マンニトール、およびポリエチレングリコールなどのポリオール；（１２）オレイン酸エチルおよびラウリン酸エチルなどのエステル；（１３）寒天；（１４）水酸化マグネシウムおよび水酸化アルミニウムなどの緩衝剤；（１５）アルギン酸；（１６）発熱性物質除去蒸留水；（１７）等張食塩水；（１８）リンゲル液；（１９）エチルアルコール；（２０）ｐＨ緩衝液；（２１）ポリエステル、ポリカーボネートおよび／またはポリ無水物；ならびに（２２）医薬製剤に用いられる他の非毒性の相溶性物質が挙げられる。

【０３２０】

開示される医薬組成物は、開示される化合物の薬学的に許容できる塩として製剤化され得る。薬学的に許容できる塩は、遊離塩基の所望の薬理学的活性を有する化合物の遊離塩基形態の非毒性の塩である。これらの塩は、無機または有機酸から誘導され得る。本発明の化合物とともに塩を形成するのに好適な無機酸の非限定的な例は、塩酸、硝酸、臭化水素酸、硫酸、ヨウ化水素酸、およびリン酸である。本発明の化合物とともに塩を形成するのに好適な有機酸の非限定的な例は、酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、酒石酸、クエン酸、安息香酸、ケイ皮酸、マンデル酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、サリチル酸、ギ酸、トリクロロ酢酸、グルコン酸、アスパラギン酸、アスパラギン酸、ベンゼンスルホン酸、パラ－トルエンスルホン酸、ナフタレンスルホン酸、１－ヒドロキシ－２－ナフトエ酸などである。他の好適な薬学的に許容できる塩の一覧は、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ：ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，１９ｔｈ，２０ｔｈ，２１ｓｔ，ａｎｄ ２２ｎｄ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ，Ｌｉｐｐｉｎｃｏｔｔ Ｗｉｌｌｉａｍｓ ＆ Ｗｉｌｋｉｎｓ Ｐｈｉｌａｄｅｌｐｈｉａ，Ｐａ．，ａｎｄ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｐｒｅｓｓ，Ｌｏｎｄｏｎ，Ｅｎｇｌａｎｄ，１９９５－２０１２に見出される。薬学的に許容できる塩は、組成物の浸透圧を調整する働きもし得る。

【０３２１】

本発明の化合物は、錠剤、粉末、顆粒またはカプセル剤を作製するために、単独でまたは適切な添加剤、例えば、ラクトース、マンニトール、コーンスターチまたはジャガイモでんぷんなどの従来の添加剤；結晶セルロース、セルロース誘導体、アカシア、コーンスターチまたはゼラチンなどの結合剤；コーンスターチ、ジャガイモでんぷんまたはカルボキシメチルセルロースナトリウムなどの崩壊剤；タルクまたはステアリン酸マグネシウムなどの潤滑剤；ならびに必要に応じて、希釈剤、緩衝剤、湿潤剤、防腐剤および着香剤と組み合わせて用いられ得る。このような製剤は、経口投与に用いられ得る。

【０３２２】

本発明の化合物は、植物油または他の同様の油、合成脂肪族酸グリセリド、高級脂肪族酸またはプロピレングリコールのエステルなどの、水性または非水性溶媒中で；必要に応じて、可溶化剤、等張剤、懸濁化剤、乳化剤、安定剤および防腐剤などの従来の添加剤とともにそれらを溶解、懸濁または乳化させることによって、注射用の製剤に製剤化され得る。製剤はまた、乳化されてもよく、またはリポソーム賦形剤中に封入される活性成分であってもよい。注射に適した製剤は、硝子体内、眼内、筋肉内、皮下、舌下、または他の投与経路、例えば、注射によって、歯肉組織または他の口腔組織に投与され得る。このような製剤は、局所投与にも適している。

【０３２３】

ある実施形態において、本発明の化合物は、連続送達系によって送達され得る。用語「連続送達系」は、本明細書において「制御送達系」と同義的に用いられ、カテーテル、注射器具などとともに連続（例えば、制御）送達器具（例えば、ポンプ）を包含し、これらの多種多様なものが当該技術分野で公知である。

【０３２４】

本発明の化合物は、吸入によって投与されるべきエアロゾル製剤に用いられ得る。本発明の化合物は、ジクロロジフルオロメタン、プロパン、窒素などの許容できる加圧噴射剤に製剤化され得る。

【０３２５】

さらに、本発明の化合物は、乳化基剤または水溶性基剤などの様々な基剤と混合することによって坐剤になり得る。本発明の化合物は、坐薬によって直腸内に投与され得る。坐薬は、体温で融解するが室温で固化される、カカオ脂、カーボワックス（ｃａｒｂｏｗａｘ）およびポリエチレングリコールなどの賦形剤を含み得る。

【０３２６】

本明細書で使用される際の用語「単位剤形」は、ヒトおよび動物被験体の単回用量として好適な物理的に分かれた単位を指し、各単位は、薬学的に許容できる希釈剤、担体または賦形剤とともに所望の効果をもたらすのに十分な量で計算された所定の量の本発明の化合物を含有する。本発明の化合物の規格は、用いられる具体的な化合物および得ようとする効果、および宿主における各化合物と関連する薬力学的特性に応じて決まる。

【０３２７】

開示される医薬組成物の剤形は、選択される投与方法によって決まることになる。例えば、注射可能な流体に加えて、局所用または経口用の剤形を用いてもよい。局所用製剤としては、点眼剤、軟膏、スプレー剤などが挙げられる。経口用製剤は、液体（例えば、シロップ、溶液または懸濁液）、あるいは固体（例えば、粉末、丸薬、錠剤、またはカプセル剤）であってもよい。このような剤形を作製する方法は公知であり、すなわち当業者に明らかであろう。

【０３２８】

本発明の化合物を含む医薬組成物の特定の実施形態が、正確な用量の個々の投与に適した単位剤形で製剤化され得る。投与される活性成分の量は、治療される被験体、病気の重症度、および投与方法に応じて決まることとなり、当業者に公知である。これらの制限内で、投与されるべき製剤は、ある量の抽出物または本明細書に開示される化合物を、治療される被験体に所望の効果を与えるのに有効な量で含有する。

【０３２９】

各治療用化合物は、独立して、本明細書に記載されるものなどの任意の剤形であってもよく、本明細書に記載されるように、様々な方法で投与することもできる。例えば、化合物は、併用製品として単一の投与単位（すなわち、カプセル剤、錠剤、粉末、または液体などの１つの形態で一緒に組み合わせられる）で一緒に製剤化され得る。あるいは、単一の投与単位で一緒に製剤化されない場合、個々の本発明の化合物が、別の治療用化合物として同時にまたはその任意の順序で連続して投与され得る。

【０３３０】

投与方法

本発明の化合物は、プロテインキナーゼＣ活性を阻害することができる。したがって、本発明の化合物は、被験体のＰＫＣ活性の活性によって媒介される疾患または障害を治療するのに有用である。したがって、本発明の化合物は、被験体のＴ細胞の活性化と関連する疾患または障害を治療するのに有用である。

【０３３１】

投与経路は、必ずしも以下に限定されないが、治療される病態、用いられる製剤および／または器具、治療される患者などを含む様々な要因に応じて選択される。開示される方法に有用な投与経路としては、限定はされないが、経口経路ならびに静脈内（ｉｖ）、腹腔内（ｉｐ）、直腸、局所、眼内、経鼻、および経皮などの非経口経路が挙げられる。これらの剤形の製剤化は、本明細書に記載される。

【０３３２】

本発明の化合物の有効な量は、少なくとも、特定の使用方法、治療される被験体、病気の重症度、および治療用組成物の投与方法に応じて決まることになる。組成物の「治療的に有効な量」は、治療される被験体（宿主）に所望の効果を与えるのに十分な規定の化合

物の量である。例えば、これは、被験体のＰＫＣ活性の活性によって媒介される疾患または障害を予防し、抑制し、軽減し、または緩和するのに必要な本発明の化合物の量であり得る。理想的には、化合物の治療的に有効な量は、宿主細胞に大きな細胞傷害効果を引き起こさずに、被験体のＰＫＣ活性の活性によって媒介される疾患または障害を予防し、抑制し、軽減し、または緩和するのに十分な量である。

【０３３３】

本発明の化合物または医薬組成物の治療的に有効な用量（または増殖抑制量）は、少なくとも本明細書に開示される該当する化合物のＩＣ$_{50}$程度の高さの局所（例えば、組織）濃度を達成することを目標として、当業者によって決定され得る。

【０３３４】

用量範囲の一例は、経口で単回または分割投与量で、体重１ｋｇ当たり約０．１～約２００ｍｇである。特定の例において、用量範囲は、経口で単回または分割投与量で、体重１ｋｇ当たり約１．０～約５０ｍｇ、体重１ｋｇ当たり約１．０～約２５ｍｇ、体重１ｋｇ当たり約１．０～約１０ｍｇ（約７０ｋｇの平均体重を仮定しているが；値は、平均より体重が重いかまたは軽い人の場合は対応して調整される）を含め、体重１ｋｇ当たり約１．０～約１００ｍｇである。経口投与の場合、組成物は、治療される被験体に対する用量の対症調整（ｓｙｍｐｔｏｍａｔｉｃ　ａｄｊｕｓｔｍｅｎｔ）のために、例えば、約５０～約１０００ｍｇの活性成分、特に約７５ｍｇ、約１００ｍｇ、約２００ｍｇ、約４００ｍｇ、約５００ｍｇ、約６００ｍｇ、約７５０ｍｇ、または約１０００ｍｇの活性成分を含有する錠剤の形態で提供される。１つの例示的な経口投薬計画において、約５００ｍｇ～約１０００ｍｇの活性成分を含有する錠剤が、少なくとも３日間にわたってそれぞれ６～２４時間、１回（例えば、負荷用量）投与された後、１／２の用量の錠剤（例えば、約２５０～約５００ｍｇ）が投与される。

【０３３５】

任意の特定の被験体に対する具体的な投与量および投与の頻度は、様々であり得、本発明の化合物の活性、代謝的安定性およびその化合物の作用の長さ、被験体の年齢、体重、全体的な健康、性別および食事、投与方法および投与時間、排せつ速度、複合薬、および治療を受ける宿主の病態の重症度を含む様々な要因に応じて決まることになる。

【０３３６】

本開示は、１つ以上の開示される化合物と、疾患または障害の治療に有用な１つ以上の他の剤または治療法との組合せも想定している。場合によっては、疾患または障害は、被験体のＰＫＣ活性の活性によって媒介される。場合によっては、疾患または障害は、細胞増殖性疾患である。例えば、１つ以上の開示される化合物は、有効な用量の他の薬物および薬剤と併用して、またはホルモンまたは放射線治療などの他の非薬物的療法と併用して投与され得る。用語「～と併用して投与」は、活性剤の同時投与および連続投与の両方を指す。

【０３３７】

プロテインキナーゼＣ

プロテインキナーゼＣ

ＰＫＣは、セリン／トレオニンキナーゼとして機能する酵素ファミリーである。ＰＫＣのアイソザイムは、組織分布、酵素選択性、Ca^{2+}要求性、および調節（ｒｅｇｕｌａｔｉｏｎ）の点で異なる。ＰＫＣは、細胞間シグナル伝達、遺伝子発現ならびに細胞の分化および増殖の制御に重要な役割を果たす。

【０３３８】

本発明の化合物は、ＰＫＣの選択的阻害剤、例えば、１つ以上の他のプロテインキナーゼより、例えば１つ以上のチロシンキナーゼより、例えば、１つ以上の非受容体または受容体チロシンキナーゼより、例えばＰＫＡ、ＰＫＢ、Ａｂｌ、Ｍｅｔ、Ｓｒｃ、Ｉｎｓ－Ｒ、Ｆｌｔ－３、ＪＡＫ－２、ＫＤＲおよび／またはＲｅｔタンパク質のうちの１つ以上より、ＰＫＣに対して選択的な阻害剤であり得る。選択的ＰＫＣ阻害剤は、任意に、１つ以上のセリン／トレオニンキナーゼ、例えば、ＣＤＫファミリーに属さない１つ以上のセ

リン／トレオニンキナーゼより選択的であり得る。本発明の化合物は、１つ以上の他のプロテインキナーゼより、例えば１つ以上のチロシンキナーゼより、例えばＦｌｔ－３、ＪＡＫ－２、ＫＤＲおよび／またはＲｅｔタンパク質より、あるいはＣＤＫファミリーに属さない１つ以上のセリン／トレオニンキナーゼより少なくとも１０倍、または２０倍、または１００倍、ＰＫＣに対する選択性を示し得る。

【０３３９】

他のプロテインキナーゼに対するＰＫＣの選択的阻害剤の選択性は、本明細書に記載されるアッセイにおいてＰＫＣについて測定されるＩＣ$_{50}$の、別のキナーゼについて測定されるＩＣ$_{50}$に対する比率として計算され得る。場合によっては、ＢＭアッセイで測定されるＩＣ$_{50}$値に対する、同種混合リンパ球反応（Ａｌｌｏｇｅｎｅｉｃ　Ｍｉｘｅｄ　Ｌｙｍｐｈｏｃｙｔｅ　Ｒｅａｃｔｉｏｎ）（ＭＬＲ）アッセイで測定されるＩＣ$_{50}$値の比率が５、１０、２０、または３０より高いＰＫＣ阻害剤が提供される。ＭＬＲおよびＢＭアッセイは、公知の方法、例えば、本明細書に開示されるものなどのマウスまたはヒトＭＬＲおよびＢＭアッセイにしたがって行うことができる。

【０３４０】

本開示は、アイソザイム選択的なＰＫＣ阻害剤であり得る、ＰＫＣの阻害剤を提供し、ここで、本発明の化合物は、他のＰＫＣアイソフォームの１つ以上より、ＰＫＣのアイソフォームθおよびαに対する選択性を有する。場合によっては、本発明の化合物は、他のＰＫＣアイソフォームの１つ以上より、ＰＫＣのアイソフォームθに対する選択性を有する。場合によっては、本発明の化合物は、他のＰＫＣアイソフォームの１つ以上より、ＰＫＣのアイソフォームαに対する選択性を有する。一実施形態において、開示される化合物は、少なくとも１つのＰＫＣアイソフォームより、ＰＫＣθおよびＰＫＣαに対する選択性を示す。

【０３４１】

本発明の化合物は、他のＰＫＣアイソフォームの１つ以上より少なくとも１０倍、または２０倍、または１００倍、ＰＫＣのアイソフォームθまたはαに対する選択性を示し得る。他のＰＫＣアイソフォームの１つ以上に対する、ＰＫＣのアイソフォームθまたはαに対する選択性は、ＰＫＣのアイソフォームθまたはαについての本発明の化合物のＩＣ$_{50}$を、他のＰＫＣアイソフォームについての本発明の化合物のＩＣ$_{50}$と比較することによって測定され得る。場合によっては、選択性は、ＰＫＣのθまたはαアイソフォームについての本発明の化合物のＩＣ$_{50}$に対する、ＰＫＣの他のアイソフォームについての本発明の化合物のＩＣ$_{50}$の比率を計算することによって測定され得る。場合によっては、本発明の化合物は、別のＰＫＣアイソフォームより、少なくとも約２倍、例えば、約３倍～約３００倍、約１０倍～約１００倍または約５倍～５０倍、ＰＫＣθ、αまたはその両方に対する選択性を示す。ＩＣ$_{50}$値は、例えば、本明細書に記載されるＰＫＣアッセイにしたがって得られる。本発明の化合物は、本明細書に開示されるアッセイにおいて、約１ｎＭ～約２５０ｎＭ、１００ｎＭ未満あるいは１０ｎＭ未満などの、約３００ｎＭ未満などの、１μＭ以下の、ＰＫＣのアイソフォームθまたはαについてのＩＣ$_{50}$値を示し得る。

【０３４２】

本発明の化合物は、ＰＫＣの他のアイソフォームを超えるＰＫＣのアイソフォームθまたはμの選択性、ならびに他のプロテインキナーゼの１つ以上を超える、例えば１つ以上のチロシンキナーゼを超える、またはＣＤＫファミリーに属さない１つ以上のセリン／トレオニンキナーゼを超える、例えばＰＫＡ、ＰＫＢ、Ａｂｌ、Ｍｅｔ、Ｓｒｃ、Ｉｎｓ－ｉｔ、Ｆｌｔ－３、ＪＡＫ－２、ＫＤＲおよびＲｅｔタンパク質のうちの１つ以上を超える、例えばＦｌｔ－３、ＪＡＫ－２、ＫＤＲおよびＲｅｔタンパク質のうちの１つ以上を超える選択性を示し得る。

【０３４３】

ＰＫＣの特定のアイソザイムは、必ずしも以下に限定されないが、癌（ＰＫＣα、βＩ、βＩＩ、およびδ）；心臓肥大および心不全（ＰＫＣβＩおよびＰＫＣβＩＩ）痛覚（

ＰＫＣγおよびε）；心筋梗塞を含む虚血（ＰＫＣεおよびδ）；特にＴ細胞介在性の免疫応答（ＰＫＣθおよびα）；および線維芽細胞成長および記憶（ｍｅｍｏｒｙ）（ＰＫＣδおよびζ）を含む様々な病状の機序に関係があるとされてきた。また、ＰＫＣεの役割は、疼痛知覚に関係があるとされている。ＰＫＣ阻害剤は、炎症事象および／または血管新生事象を伴う眼疾患または眼障害を治療するのに使用することもできる。

【０３４４】

本発明の化合物は、同じ由来源の健常な組織と比較して組織におけるＰＫＣアイソザイムの異常な高い活性を特徴とする哺乳動物（特にヒト）の病状の治療に使用され得る。ＰＫＣアイソザイムならびにＰＫＣアイソザイムの活性の阻害による治療に適した病状および／または生物学的機能としては、必ずしも以下に限定されないが：ＰＫＣα（癌などの過剰増殖性細胞疾患）；ＰＫＣβＩおよびＰＫＣβＩＩ（心臓肥大および心不全）；ＰＫＣγ（疼痛管理）；ＰＫＣδ（虚血、低酸素症（例えば、心筋梗塞および卒中の際など）；紫外線照射によって引き起こされるアポトーシス；および異常な線維芽細胞成長（例えば、創傷治癒の際に起こり得るような））；ＰＫＣε（疼痛管理、心筋機能障害）；ＰＫＣθ（免疫系疾患、特にＴ細胞介在性の応答に関与するもの）；およびＰＫＣζ（記憶および線維芽細胞成長）が挙げられる。

【０３４５】

ＰＫＣθ

ＰＫＣθは、主にリンパ系組織および骨格筋において発現される。ＰＫＣθは、Ｔ細胞において選択的に発現され、成熟Ｔ細胞活性化に役割を果たす。ＰＫＣθは、Ｔ細胞受容体（ＴＣＲ）介在性のＴ細胞活性化に関与するが、ＴＣＲ依存性の胸腺細胞発生の際には不要であることが示されている。ＰＫＣθは、抗原特異的Ｔ細胞と抗原提示細胞（ＡＰＣ）との間の細胞接触の部位へ移行し、そこで、Ｔ細胞活性化の中核においてＴＣＲとともに局在するが、他のＰＫＣアイソフォームではそれは起こらない。ＰＫＣθは、ＦａｓＬプロモーター－レポーター遺伝子を選択的に活性化し、ｍＲＮＡまたは内因性ＦａｓＬの細胞表面発現を上方制御することができるが、α、ε、またはζアイソザイムではそれができない。一方、ＰＫＣθおよびεは、Ｆａｓ誘発アポトーシスから細胞を保護することによってＴ細胞の生存を助けることができ、この保護効果は、ＢＣＬ－２ファミリーメンバーＢＡＤのｐ９０Ｒｓｋ依存性リン酸化を促進することによって媒介された。したがって、ＰＫＣθは、Ｔ細胞アポトーシスにおいて二重の調節的役割を果たすようである。

【０３４６】

ＰＫＣθ阻害剤は、Ｔリンパ球が介在する障害または疾患、例えば、関節リウマチ、乾癬および紅斑性狼瘡などの自己免疫疾患、ならびに喘息および炎症性腸疾患などの炎症性疾患および／またはアレルギー疾患の治療または予防に利用することができる。

【０３４７】

ＰＫＣθは、移植および自己免疫疾患における免疫抑制のための薬剤標的である（Ｉｓａｋｏｖ ｅｔ ａｌ．（２００２）Ａｎｎｕａｌ Ｒｅｖｉｅｗ ｏｆ Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｙ，２０，７６１－７９４）。ＰＣＴ公報の国際公開第２００４／０４３３８６号パンフレットでは、ＰＫＣθが、移植拒絶反応および多発性硬化症の治療の標的であることが確認されている。ＰＫＣθは、炎症性腸疾患（Ｔｈｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｅｘｐｅｒｉｍｅｎｔａｌ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃｓ（２００５），３１３（３），９６２－９８２）、喘息（国際公開第２００５０６２９１８号パンフレット）、および紅斑性狼瘡（Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｄｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ：Ｉｎｆｌａｍｍａｔｉｏｎ ＆ Ａｌｌｅｒｇｙ（２００５），４（３），２９５－２９８）にも役割を果たす。

【０３４８】

さらに、ＰＫＣθは、消化管間質腫瘍（Ｂｌａｙ，Ｐ．ｅｔ ａｌ．（２００４）Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｃａｎｃｅｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ，１０，１２，Ｐｔ．１）において高度に発現され、ＰＫＣθが、消化管癌の治療のための分子標的であることが示唆されている（Ｗｉｅｄｍａｎｎ，Ｍ．ｅｔ ａｌ．（２００５）Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｃａｎｃｅｒ Ｄ

ｒｕｇ Ｔａｒｇｅｔｓ ５（３），１７１）。
【０３４９】
ＰＫＣθノックアウトマウスで行われた実験では、ＰＫＣθの失活により、骨格筋でのインスリンシグナル伝達およびグルコース輸送における脂肪誘発欠陥が予防されたという結論に至った（Ｋｉｍ Ｊ．ｅｔ ａｌ，２００４，Ｔｈｅ Ｊ．ｏｆ Ｃｌｉｎｉｃａｌ Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｉｏｎ １１４（６），８２３）。このデータは、ＰＫＣθが、２型糖尿病の治療のための治療標的であり、したがって、ＰＫＣθ阻害剤がこのような疾患を治療するのに有用であり得ることを示す。
【０３５０】
治療用途
本発明の化合物は、治療を必要としている被験体のＰＫＣの活性によって媒介される、すなわち悪化される疾患または障害を治療するのに有用である。また、化合物は、被験体における異常なまたは望ましくないＴ細胞活性化と関連する疾患または障害を治療するのに有用である。
【０３５１】
したがって、本開示は、炎症を治療するために有効な量の本発明の化合物（その塩または溶媒和物または立体異性体を含む）を投与することによって、被験体の炎症性疾患を治療する方法を提供する。治療に想定される炎症性疾患としては、急性炎症および慢性炎症または両方によって特徴づけられるものが挙げられる。
【０３５２】
本開示は、自己免疫疾患を治療するために有効な量の本発明の化合物（その塩または溶媒和物または立体異性体を含む）を被験体に投与することによって、被験体の自己免疫疾患を治療する方法も提供する。
【０３５３】
本開示は、本発明の化合物（その塩または溶媒和物または立体異性体を含む）を有効な量で投与することによって、炎症事象および／または血管新生事象を伴う眼疾患または眼障害を治療する方法も提供する。
【０３５４】
本開示に係る治療の対象となる疾患または病態としては、限定はされないが、アテローム性動脈硬化症、心不整脈、血管形成術などの血管損傷による血管閉塞、再狭窄、肥満、Ｘ症候群、耐糖能異常、多嚢胞性卵巣症候群、高血圧症、心不全、慢性閉塞性肺疾患、アルツハイマー病または筋萎縮性側索硬化症などのＣＮＳ疾患、パーキンソン病、双極性障害が挙げられ、軸索再生を誘発するのに使用され得る。さらに、化合物は、脳性マラリヤ、敗血症性ショックまたは成人呼吸窮迫症候群、虚血／再かん流傷害、心筋梗塞、卒中、腸虚血、腎不全、出血性ショック、および外傷性ショック、例えば外傷性脳損傷の発症を阻害することなどによって、癌、ＡＩＤＳ、マラリヤなどの感染症を治療するのに使用され得る。一態様において、本発明の化合物は、炎症性筋疾患ならびに、デュシェンヌ型筋ジストロフィーおよび筋強直性筋ジストロフィーなどのジストロフィー疾患（ｄｙｓｔｒｏｐｈｉｃ ｄｉｓｏｒｄｅｒ）を含む筋疾患または筋障害を治療するのに有用である。
【０３５５】
本開示に係る開示される化合物で治療され得るさらなる疾病または病態としては、限定はされないが、関節リウマチ、変形性関節症、全身性紅斑性狼瘡、橋本甲状腺炎、多発性硬化症、重症筋無力症、１型もしくは２型糖尿病およびそれに付随する障害、移植拒絶反応、移植片対宿主病、呼吸器疾患、喘息、アレルギー性鼻炎、炎症性肺損傷、炎症性肝臓損傷、炎症性糸球体損傷、円板状ループスを含む皮膚ループスなどの免疫介在性障害もしくは疾病の皮膚症状、炎症性および過剰増殖性皮膚疾患（乾癬、アトピー性皮膚炎、アレルギー性接触皮膚炎、刺激性接触皮膚炎および他の湿疹様皮膚炎、脂漏性皮膚炎など）、炎症性眼疾患（シェーグレン症候群、角結膜炎、ブドウ膜炎など）炎症性腸疾患、クローン病または潰瘍性大腸炎、ギラン・バレー症候群、およびアレルギーを含むがこれらに限定されない、Ｔ細胞介在性の急性もしくは慢性の炎症性、アレルギー性、自己免疫性の疾

患または障害が挙げられる。開示される化合物は、上記の障害に付随する症状を治療するのに使用され得る。特に、本発明により開示される化合物は、糖尿病性心筋症、耐糖能異常、脂肪肝疾患、肝脂肪変性、特に、非アルコール性肝脂肪変性を含む、糖尿病の合併症またはインスリン抵抗性およびそれに付随する病態を治療するのに使用され得、インスリン感受性を向上させるのに使用され得る。さらに、本発明の化合物は、代謝効率を向上させるのにも使用されてもよく、例えば、それらは、例えば、末梢動脈疾患によって引き起こされる運動不耐性および間欠性跛行を治療するのに使用され得る。

【０３５６】

本発明の化合物はまた、自己免疫性またはアレルギー性の炎症および／または血管新生を伴う眼疾患および眼障害を予防または治療するかまたは遅延させるのに使用され得る。炎症事象および／または血管新生事象を伴う眼疾患または眼障害としては、限定はされないが、黄斑変性症（ＡＭＤ）、アレルギー性結膜炎、糖尿病性網膜症を含む糖尿病性眼疾患または眼障害、ブドウ膜炎、視神経炎、眼性浮腫、眼性血管新生、虚血性網膜症、前部虚血性視神経症、視神経障害および神経炎、黄斑浮腫、類嚢胞黄斑浮腫（ＣＭＥ）、網膜剥離などの網膜疾患または網膜障害、網膜色素変性症（ＲＰ）、スターガルト病、ベスト卵黄様網膜変性症、レーバー先天性黒内障および他の遺伝性網膜変性、ソースビー眼底変性症、病的近視、未熟網膜症（ＲＯＰ）、レーバー遺伝性視神経症、角膜移植または角膜屈折矯正手術、角結膜炎、またはドライアイが挙げられる。

【０３５７】

一般に、本明細書に開示される本発明の化合物で治療可能な細胞増殖性疾患は、異常な細胞増殖を特徴とするあらゆる障害に関する。これらには、良性または悪性、転移性または非転移性の、様々な腫瘍および癌が含まれる。組織侵襲性または転移などの、癌の特定の特性は、本明細書に記載される方法を用いて標的化され得る。本発明の化合物を用いて治療され得る細胞増殖性疾患には、特に、乳癌、卵巣癌、腎癌、消化管間質腫瘍を含む消化管癌、ユーイング肉腫、腎臓癌、膀胱癌、膵臓癌、肺扁平上皮癌、腺癌および大細胞癌を含む非小細胞肺癌を含む肺癌を含む様々な癌が含まれる。

【０３５８】

ある実施形態において、治療される細胞増殖性疾患は、造血器腫瘍であり、これは、造血器系の細胞の異常増殖である。造血器悪性腫瘍は、多能性幹細胞、多能性前駆細胞、寡能性前駆細胞（ｏｌｉｇｏｐｏｔｅｎｔ ｃｏｍｍｉｔｔｅｄ ｐｒｏｇｅｎｉｔｏｒ ｃｅｌｌ）、前駆細胞、および造血に関与する末端が分化した細胞に由来し得る。いくつかの悪性血液疾患は、自己再生能を有する造血幹細胞から生じると考えられている。例えば、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）の特定のサブタイプを発現することが可能な細胞は、移植の際、造血幹細胞の細胞表面マーカーを示し、これは、造血幹細胞が白血病細胞の発生源であることを示唆している。造血幹細胞に特徴的である細胞マーカーを有さない芽細胞は、移植の際に腫瘍を形成することができないようである（Ｂｌａｉｒｅ ｅｔ ａｌ．，１９９７，Ｂｌｏｏｄ ８９：３１０４－３１１２）。特定の悪性血液疾患が幹細胞由来であることも、特定のタイプの白血病と関連する特定の染色体異常が白血病芽細胞だけでなく造血系の正常細胞に見られるという観察に裏付けられる。例えば、約９５％の慢性骨髄性白血病と関連する相互転座ｔ（９ｑ３４；２２ｑ１１）は、骨髄系、赤血球系、およびリンパ系の細胞に存在するようであり、これは、染色体異常が造血幹細胞で発生することを示唆している。特定のタイプのＣＭＬの細胞のサブグループは、造血幹細胞の細胞マーカー表現型を示す。

【０３５９】

造血器腫瘍は幹細胞に由来することが多いが、発生系（ｄｅｖｅｌｏｐｍｅｎｔａｌ ｌｉｎｅａｇｅ）の方向付けられた（ｃｏｍｍｉｔｔｅｄ）前駆細胞またはより末端が分化した細胞も、ある種の白血病の発生源であり得る。例えば、一般的な骨髄性前駆細胞または顆粒球／マクロファージ前駆細胞における融合タンパク質Ｂｃｒ／Ａｂｌ（慢性骨髄性白血病と関連する）の強制発現は、白血病様症状をもたらす。さらに、白血病のサブタイプと関連するある染色体異常は、造血幹細胞のマーカー表現型を有する細胞集団には見

られないが、造血経路のより分化した状態のマーカーを示す細胞集団には見られる（Ｔｕｒｈａｎ　ｅｔ　ａｌ．，１９９５，Ｂｌｏｏｄ　８５：２１５４－２１６１）。したがって、方向付けられた前駆細胞および他の分化した細胞が、細胞分裂の限られた能力を有するに過ぎないのに対し、白血病細胞は、場合によっては、造血幹細胞の自己再生特徴に類似した、無制限に増殖する能力を獲得し得る（Ｐａｓｓｅｇｕｅ　ｅｔ　ａｌ．，Ｐｒｏｃ．Ｎａｔｌ．Ａｃａｄ．Ｓｃｉ．ＵＳＡ，２００３，１００：１１８４２－９）。

【０３６０】

ある実施形態において、治療される造血器腫瘍は、異常細胞がリンパ系の細胞の特徴的な表現型に由来し、および／またはそれを示すリンパ系腫瘍である。リンパ系腫瘍は、Ｂ細胞腫瘍、Ｔ細胞およびＮＫ細胞腫瘍、ならびにホジキンリンパ腫に細分類され得る。Ｂ細胞腫瘍は、前駆Ｂ細胞腫瘍および成熟／末梢Ｂ細胞腫瘍にさらに細分類され得る。例示的なＢ細胞腫瘍は、前駆Ｂリンパ芽球性白血病／リンパ腫（前駆Ｂ細胞急性リンパ芽球性白血病）であるのに対し、例示的な成熟／末梢Ｂ細胞腫瘍は、Ｂ細胞慢性リンパ球性白血病／小リンパ球性リンパ腫、Ｂ細胞前リンパ球性白血病、リンパ形質細胞性リンパ腫、脾性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、有毛細胞白血病、形質細胞性骨髄腫／形質細胞腫、ＭＡＬＴ型節外性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、節性辺縁帯Ｂ細胞リンパ腫、濾胞性リンパ腫、マントル細胞リンパ腫、びまん性大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、縦隔大細胞型Ｂ細胞リンパ腫、原発性滲出液リンパ腫、およびバーキットリンパ腫／バーキット細胞白血病である。Ｔ細胞およびＮｋ細胞腫瘍は、前駆Ｔ細胞腫瘍および成熟（抹消）Ｔ細胞腫瘍にさらに細分類される。例示的な前駆Ｔ細胞腫瘍が、前駆Ｔリンパ芽球性リンパ腫／白血病（前駆Ｔ細胞急性リンパ芽球性白血病）であるのに対し、例示的な成熟（抹消）Ｔ細胞腫瘍は、Ｔ細胞前リンパ球性白血病、Ｔ細胞顆粒リンパ球性白血病、侵攻性ＮＫ細胞白血病、成人Ｔ細胞リンパ腫／白血病（ＨＴＬＶ－１）、節外性ＮＫ／Ｔ細胞リンパ腫、経鼻型、腸症型Ｔ細胞リンパ腫、肝脾ガンマ－デルタＴ細胞リンパ腫、皮下脂肪織炎様Ｔ細胞リンパ腫、菌状息肉腫／セザリー症候群、未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ／ヌル細胞、皮膚原発型、抹消Ｔ細胞リンパ腫、特に特徴付けられない限り、血管免疫芽球性Ｔ細胞リンパ腫、未分化大細胞型リンパ腫、Ｔ／ヌル細胞、全身原発型である。リンパ系腫瘍の第３のメンバーは、ホジキン病とも呼ばれるホジキンリンパ腫である。本化合物で治療され得るこのクラスの例示的な診断には、特に、結節性リンパ球優位型ホジキンリンパ腫、および様々な古典的な形態のホジキン病が含まれ、その例示的なメンバーは、結節硬化型ホジキンリンパ腫（悪性度１および２）、リンパ球豊富型古典的ホジキンリンパ腫、混合細胞型ホジキンリンパ腫、およびリンパ球減少型ホジキンリンパ腫である。

【０３６１】

ある実施形態において、治療される造血器腫瘍は、骨髄性腫瘍である。このグループは、骨髄系の細胞の特徴的な表現型に関連するかまたはそれを示す細胞増殖性疾患の大きいクラスを含む。骨髄性腫瘍は、骨髄増殖性疾患、骨髄異形成／骨髄増殖性疾患、骨髄異形成症候群、および急性骨髄性白血病に細分類され得る。例示的な骨髄増殖性疾患は、慢性骨髄性白血病（例えば、フィラデルフィア染色体陽性（ｔ（９；２２）（ｑｑ３４；ｑ１１））、慢性好中球性白血病、慢性好酸球性白血病好酸球増加症候群、慢性特発性骨髄線維症、真性赤血球増加症、および本態性血小板血症である。例示的な骨髄異形成／骨髄増殖性疾患は、慢性骨髄単球性白血病、異型慢性骨髄性白血病、および若年性骨髄単球性白血病である。例示的な骨髄異形成症候群は、環状鉄芽球を伴うおよび環状鉄芽球を伴わない不応性貧血、多血球系異形成を伴う難治性血球減少（骨髄異形成症候群）、芽球増加を伴う不応性貧血（骨髄異形成症候群）、５ｑ－症候群、およびｔ（９；１２）（ｑ２２；ｐ１２）の骨髄異形成症候群（ＴＥＬ－Ｓｙｋ融合；例えば、Ｋｕｎｏ　ｅｔ　ａｌ．，２００１，Ｂｌｏｏｄ　９７：１０５０を参照されたい）である。

【０３６２】

ある実施形態において、組成物は、疾患の下位分類をそれ自身が有する骨髄性腫瘍の大きなクラスを代表する急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）を治療するのに用いられ得る。これらの下位分類には、特に、再現性のある細胞遺伝学的転座（ｒｅｃｕｒｒｅｎｔ　ｃｙｔｏ

ｇｅｎｅｔｉｃ ｔｒａｎｓｌｏｃａｔｉｏｎ）を伴うＡＭＬ、多血球系異形成を伴うＡＭＬ、および特に分類されていない他のＡＭＬが含まれる。再現性のある細胞遺伝学的転座を伴う例示的なＡＭＬには、特に、ｔ（８；２１）（ｑ２２；ｑ２２）のＡＭＬ、ＡＭＬ１（ＣＢＦ－α）／ＥＴＯ、急性前骨髄球性白血病（ｔ（１５；１７）（ｑ２２；ｑ１１－１２）のＡＭＬおよびその変異体、ＰＭＬ／ＲＡＲ－α）、骨髄血中好酸球異常を伴うＡＭＬ（ｉｎｖ（１６）（ｐ１３ｑ２２）またはｔ（１６；１６）（ｐ１３；ｑ１１）、ＣＢＦｂ／ＭＹＨ１１Ｘ）、および１１ｑ２３（ＭＬＬ）異常を伴うＡＭＬが含まれる。多血球系異形成を伴う例示的なＡＭＬは、前骨髄異形成症候群と関連するかまたは関連しないものである。いずれかの定義可能な群に分類されていない他の急性骨髄性白血病には、最未分化型ＡＭＬ、未分化型ＡＭＬ、分化型ＡＭＬ、急性骨髄単球性白血病、急性単球性白血病、急性赤白血病、急性巨核球性白血病、急性好塩基球性白血病、および骨髄線維症を伴う急性汎骨髄症が含まれる。

【０３６３】

他の態様において、細胞増殖性疾患は、ウイルス媒介腫瘍を含む。これらは、正常細胞を腫瘍細胞に変える能力を有する癌性ウイルスによる細胞の感染から生じ得る。ウイルス感染の速度は、細胞形質転換の実際の発生数をはるかに超えるため、ウイルス媒介形質転換は、一般に、形質転換された腫瘍細胞を生成するための他の細胞因子とともに作用する。したがって、ウイルス媒介腫瘍では、ウイルスが細胞増殖性疾患の唯一の原因物質である必要はなく、ウイルス感染またはウイルスの持続的な存在が、腫瘍の発生と関連している必要がある。一般に、原因物質がウイルスである腫瘍は、典型的に、限られた数のウイルス遺伝子の連続的な発現を有し、ウイルス感染の一環としてまたはウイルスの持続によって発現されるこれらのウイルス性の腫瘍遺伝子は、正常細胞の遺伝子発現およびシグナル伝達経路を破壊する。理論によって制約されるものではないが、細胞形質転換に関与するウイルス性の腫瘍遺伝子は、以下の４つの主な細胞過程を破壊するようである：増殖因子および細胞外基質と相互作用する細胞表面受容体、膜貫通シグナル伝達ネットワーク、可溶性タンパク質および二次メッセンジャーなどの細胞質要素、ならびにＤＮＡ結合タンパク質および遺伝子調節および複製に直接および間接的に機能する因子を含む核タンパク質。

【０３６４】

機能特性の特性決定

以下は、対象となる化合物の活性を特性決定するのに有用な例示的なアッセイである。

【０３６５】

Ａ．インビトロ

１．プロテインキナーゼＣアッセイ

異なる濃度の阻害剤で、蛍光偏光によってリン酸化ペプチドの生成を監視することによって、ＰＫＣ活性の阻害を測定する。２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、５ｍＭの$MgCl_2$、０．２ｍＭの$CaCl_2$、１ｍＭのＤＴＴ、０．０２％のＢｒｉｊ－３５、０．１ｍｇ／ｍｌのホスファチジルセリン、０．０２ｍｇ／ｍｌのジオレオイル－ｓｎ－グリセロールおよびそれぞれ５μＭのＡＴＰおよびペプチド基質を含む２０μＬの全体積を有する９６ウェルプレートフォーマットで反応を行う。化合物をまずＤＭＳＯで連続的に希釈し、次に上記の濃度のＨＥＰＥＳ、$MgCl_2$、$CaCl_2$、ＤＴＴ、およびＢｒｉｊ－３５を含む溶液に移して、２％のＤＭＳＯに溶解させた５倍の化合物溶液を生成し、次にそれを反応溶液に加える。以下の表に記載される典型的な濃度でＰＫＣを加えることによって反応を開始し、次に室温で２０分間インキュベートさせた。この時間の最後に、クエンチ試薬（ＥＤＴＡ）と検出試薬（ペプチドトレーサーおよび抗体）との組合せを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ Ｐ２７４８のプロトコル（Ｃａｒｌｓｂａｄ，ＣＡ）、プロテインキナーゼＣ Ｆｌｕｏｒｅｓｃｅｎｃｅ ｐｏｌａｒｉｚａｔｉｏｎ Ａｓｓａｙ Ｋｉｔを用いて加えた。３０分間のインキュベーションの後、生成されたリン酸化ペプチドの量を、Ｔｅｃａｎ Ｐｏｌａｒｉａｎ ｉｎｓｔｒｕｍｅｎｔ（Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）を用いた蛍光偏光（Ｅｘ＝４８５ｎｍ、Ｅｍ＝５３５ｎｍ）によって測定する。

【０３６６】
【表４５】

表２

	ペプチド基質	配列番号	酵素の供給元	酵素濃度
PKCθ	RFARKGSLRQKNV	配列番号1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA、カタログ番号 14-444	40 ng/ml
PKCε	RFARKGSLRQKNV	配列番号1	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA、カタログ番号 14-518	50 ng/ml

【０３６７】
２．ＩＬ－２　ＥＬＩＳＡ、ヒト初代Ｔ細胞、抗ＣＤ３＋ＣＤ２８＋アッセイ
ヒト初代Ｔ細胞単離および培養：ヒト初代Ｔ細胞を以下のとおりに調製した。Ａｌｌ　Ｃｅｌｌｓ製の新鮮なＰＢＭＣ（カタログ番号ＰＢ００２）を、１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ（Ｌ－グルタミンを含むＲＰＭＩ－１６４０；Ｍｅｄｉａｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｈｅｒｎｄｏｎ　ＶＡ、カタログ番号１０－０４０－ＣＭ）中で再懸濁し、フラスコ中に播種し、３７℃で２時間インキュベートして、単球を付着させた。次に、付着していない細胞を遠心分離し、４０Ｕ／ｍｌのＩＬ２を含むＲＰＭＩ培地中で再懸濁し、１μｇ／ｍｌのαＣＤ３および５ｕｇ／ｍｌのαＣＤ２８（抗ヒトＣＤ３、ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎカタログ番号５５５３３６、抗ヒトＣＤ２８、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒカタログ番号ＩＭ１３７６）を予め塗布したフラスコ中に播種した。細胞を３～４日間刺激し、次に新しいフラスコに移し、１０％のＦＢＳおよび４０Ｕ／ｍｌのＩＬ－２を含むＲＰＭＩ（Ｌ－グルタミンを含むＲＰＭＩ－１６４０；Ｍｅｄｉａｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｈｅｒｎｄｏｎ　ＶＡ、カタログ番号１０－０４０－ＣＭ）中で維持した。
【０３６８】
初代Ｔ細胞の刺激およびＩＬ２　ＥＬＩＳＡ：ヒト初代Ｔ細胞（ウェル当たり１００，０００個の細胞）を、Ｌ－グルタミンおよび１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ－１６４０中、３７℃で１時間、試験化合物を用いるかまたは用いずにプレインキュベートした。次に、細胞を、１μｇ／ｍｌのαＣＤ３および５μｇ／ｍｌのαＣＤ２８を予め塗布した丸底９６ウェルプレートに移すことによって刺激した。カウンターアッセイの場合、その代わりに、Ｌ－グルタミンおよび１０％のＦＢＳを含むＲＰＭＩ－１６４０に溶解させたＰＭＡおよびイオノマイシンの８倍原液（最終濃度が０．５ｎｇ／ｍｌのＰＭＡおよび０．１μＭのイオノマイシン、両方ともＣａｌｂｉｏｃｈｅｍ製）を加えることによって細胞を刺激した。細胞を３７℃で２４時間インキュベートしてから、Ｒ　ａｎｄ　Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ製のＨｕｍａｎ　ＩＬ－２　Ｄｕｏｓｅｔ　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ、カタログ番号ＤＹ２０２Ｅを用いたＥＬＩＳＡによるＩＬ－２の定量化のために、１００μＬの上清を採取した。
【０３６９】
３．プロテインキナーゼＣアッセイ
本発明の化合物は、以下の方法にしたがって、様々なＰＫＣアイソフォームに対する活性について試験され得る。非結合表面を有する透明底を有する白色の（ｗｈｉｔｅ　ｗｉｔｈ　ｃｌｅａｒ　ｂｏｔｔｏｍ）３８４ウェルマイクロタイタープレートにおいてアッセイを行う。反応混合物（２５μｌ）は、Ａｌａ→Ｓｅｒ置換を有するＰＫＣαの擬基質配列を模倣する１．５μＭのトリデカペプチド受容体基質、１０μＭの^{33}Ｐ－ＡＴＰ、１０ｍＭのＭｇ（ＮＯ$_3$）$_2$、０．２ｍＭのＣａＣｌ$_2$、タンパク質濃度が（用いられるアイソタイプに応じて）２５～４００ｎｇ／ｍｌと様々であるＰＫＧ、０．５ｍＭの最終

的な脂質濃度における脂質小胞（３０ｍｏｌ％のホスファチジルセリン、５ｍｏｌ％のＤＡＧおよび６５ｍｏｌ％のホスファチジルコリンを含有する）を、２０ｍＭのトリス－ＨＣｌ緩衝液ｐＨ７．４＋０．１％のＢＳＡに溶解させて含有する。室温で６０分間、インキュベーションを行う。５０μｌの停止混合物（ｓｔｏｐ　ｍｉｘ）（Ｃａ、Ｍｇを含まないリン酸緩衝生理食塩水に溶解させた、１００ｍＭのＥＤＴＡ、２００μＭのＡＴＰ、０．１％のＴｒｉｔｏｎ　Ｘ－１００、ウェル当たり０．３７５ｍｇのストレプトアビジン被覆ＳＰＡビーズ）を加えることによって、反応を停止する。室温で１０分間インキュベーションした後、懸濁液を、３００ｇで１０分間遠心分離させる。取り込まれた放射活性をＴｒｉｌｕｘカウンターで１分間測定する。１～１０００μＭの範囲の濃度における阻害剤の連続希釈液をインキュベートすることによって、IC_{50}測定を定法で行う。ＸＬ　Ｆｉｔ（登録商標）ソフトウェアを用いた曲線適合によって、グラフからIC_{50}値を計算する。

【０３７０】

４．プロテインキナーゼＣαアッセイ

ヒト組み換えＰＫＣαをＯｘｆｏｒｄ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈから入手し、上記の項Ａ．１に記載されるアッセイ条件下で使用する。

【０３７１】

５．プロテインキナーゼＣβ１アッセイ

ヒト組み換えＰＫＣβ１をＯｘｆｏｒｄ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈから入手し、上記の項Ａ．１に記載されるアッセイ条件下で使用する。

【０３７２】

６．プロテインキナーゼＣδアッセイ

ヒト組み換えＰＫＣδをＯｘｆｏｒｄ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈから入手し、上記の項Ａ．１に記載されるアッセイ条件下で使用する。

【０３７３】

７．プロテインキナーゼＣεアッセイ

ヒト組み換えＰＫＣεをＯｘｆｏｒｄ　Ｂｉｏｍｅｄｉｃａｌ　Ｒｅｓｅａｒｃｈから入手し、上記の項Ａ．１に記載されるアッセイ条件下で使用する。

【０３７４】

８．プロテインキナーゼＣηアッセイ

ヒト組み換えＰＫＣηをＰａｎＶｅｒａから入手し、上記の項Ａ．１に記載されるアッセイ条件下で使用する。

【０３７５】

９．プロテインキナーゼＣθアッセイ

ヒト組み換えＰＫＣθを上記のアッセイ条件下で使用する。

【０３７６】

１０．ＣＤ２８共刺激アッセイ

Ｂａｕｍａｎｎ　Ｇ　ｅｔ　ａｌ．Ｔｒａｎｓｐｌａｎｔ．Ｐｒｏｃ．１９９２；２４：４３－８によって記載されるようにヒトインターロイキン－２プロモーター／レポーター遺伝子構築物でトランスフェクトしたジャーカット細胞を用いてアッセイを行うが、β－ガラクトシダーゼレポーター遺伝子の代わりにルシフェラーゼ遺伝子を用いる（ｄｅ　Ｗｅｔ　Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｍｏｌ．Ｃｅｌｌ．Ｂｉｏｌ．１９８７，７（２），７２５－７３７）。固相結合抗体または酢酸ミリスチン酸ホルボール（ＰＭＡ）およびCa^{++}イオノフォアイオノマイシンによって、細胞を以下のとおりに刺激する。抗体介在刺激のために、Ｍｉｃｒｏｌｉｔｅ　ＴＭ１マイクロタイタープレート（Ｄｙｎａｔｅｃｈ）に、ウェル当たり５５μｌのリン酸緩衝生理食塩水（ＰＢＳ）中の３μｇ／ｍｌのヤギ抗マウスＩｇＧ　Ｆｃ抗体（Ｊａｃｋｓｏｎ）を、室温で３時間塗布する。プレートを、抗体を除去した後、ＰＢＳ（ウェル当たり３００μｌ）中の２％のウシ血清アルブミン（ＢＳＡ）で、室温で２時間インキュベートすることによってブロックする。ウェル当たり３００μｌのＰＢＳで３回洗浄した後、１０ｎｇ／ｍｌの抗Ｔ細胞受容体抗体（ＷＴ３１、

Ｂｅｃｔｏｎ ＆ Ｄｉｃｋｉｎｓｏｎ）および５０μｌの２％のＢＳＡ／ＰＢＳ中の３００ｎｇ／ｍｌの抗ＣＤ２８抗体（１５Ｅ８）を刺激抗体として加え、４℃で一晩インキュベートする。最後に、プレートを、ウェル当たり３００μｌのＰＢＳで３回洗浄する。アッセイ培地（５０μＭの２－メルカプトエタノール、１００単位／ｍｌのペニシリンおよび１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシンを含有するＲＰＭＩ １６４０／１０％のウシ胎仔血清（ＦＣＳ））中の試験化合物の７回の３倍連続希釈液をデュプリケートで別のプレートで調製し、トランスフェクトしたジャーカット細胞（クローンＫ２２ ２９０＿Ｈ２３）と混合し、５％のCO_2中で、３７℃で３０分間インキュベートする。次に、1×10^5個の細胞を含有する１００μｌのこの混合物を、抗体被覆アッセイプレートに移す。並行して、１００μｌを４０ｎｇ／ｍｌのＰＭＡおよび２μＭのイオノマイシンとインキュベートする。５％のCO_2中で、３７℃で５．５時間インキュベートした後、ルシフェラーゼのレベルを、生物発光測定によって測定する。プレートを５００ｇで１０分間遠心分離し、上清を軽打により除去する。２５ｍＭのトリス－リン酸、ｐＨ７．８、２ｍＭのＤＴＴ、２ｍＭの１，２－ジアミノシクロヘキサン－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ－四酢酸、１０％（ｖ／ｖ）のグリセロールおよび１％（ｖ／ｖ）のＴｒｉｔｏｎ Ｘ－１００を含有する溶解緩液剤を加える（ウェル当たり２０μｌ）。プレートを、室温で１０分間、継続的に振とうさせながらインキュベートする。２０ｍＭのトリシン、１．０７ｍＭの$(MgCO_3)_4Mg(OH)_2\times5H_2O$、２．６７ｍＭの$MgSO_4$、０．１ｍＭのＥＤＴＡ、３３．３ｍＭのＤＴＴ、２７０μＭのコエンザイムＡ、４７０μＭのルシフェリン（Ｃｈｅｍｉｅ Ｂｒｕｎｓｃｈｗｉｇ ＡＧ）、５３０μＭのＡＴＰ、ｐＨ７．８を含有するルシフェラーゼ反応緩衝液をウェル当たり５０μｌ自動添加した後、ルシフェラーゼ活性を生物発光リーダー（Ｌａｂｓｙｓｔｅｍ，Ｈｅｌｓｉｎｋｉ，Ｆｉｎｌａｎｄ）で評価する。遅延時間は０．５秒間であり、全測定時間は１または２秒間である。低い対照値は、抗Ｔ細胞受容体－またはＰＭＡ－刺激細胞からの光単位であり、高い対照は、試験試料なしの抗Ｔ細胞受容体／抗ＣＤ２８－またはＰＭＡ／イオノマイシン－刺激細胞からのものである。低い対照を全ての値から引く。試験化合物の存在下で得られる阻害を、高い対照の阻害率として計算する。５０％の阻害をもたらす試験化合物の濃度（IC_{50}）を用量応答曲線から求める。

【０３７７】

１１．骨髄増殖（ＢＭ）アッセイ

ＣＢＡマウス由来の骨髄細胞（平底組織培養マイクロタイタープレートのウェル当たり、２．５×１０４個の細胞）を、１０％のＦＣＳ、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン、１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ，Ｂａｓｅｌ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、５０ｔＪＭの２－メルカプトエタノール（Ｆｌｕｋｅ，Ｂｕｃｈｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、ＷＥＨＩ－３馴化培地（７．５％ ｖ／ｖ）およびＬ９２９馴化培地（３％ ｖ／ｖ）を増殖因子の供給源として、ならびに連続希釈した化合物を含有する１００μｌのＲＰＭＩ培地中でインキュベートする。試験化合物当たり、７回の３倍希釈工程をデュプリケートで行う。４日間のインキュベーションの後、１μＣｉの^{3}Ｈ－チミジンを加える。さらに5時間のインキュベーション期間の後、細胞を採取し、取り込まれた^{3}Ｈ－チミジンを、標準的な手順にしたがって測定する。馴化培地を以下のとおりに調製する。ＷＥＨＩ－３細胞ｌ（ＡＴＣＣ ＴＩＢ６８）およびＬ９２９細胞（ＡＴＣＣ ＣＣＬ １）を、ＲＰＭＩ培地中で、それぞれ４日間および１週間、コンフルエンスまで増殖させる。細胞を採取し、同じ培養フラスコ中で、ＷＥＨＩ－３細胞については１％のＦＣＳを含有する培地Ｃ（Ｓｃｈｒｅｉｅｒ ａｎｄ Ｔｅｅｓ １９８１）中で、およびＬ９２９細胞についてはＲＰＭＩ培地中で再懸濁し、２日間（ＷＥＨＩ－３）または１週間（Ｌ９２９）インキュベートする。上清を回収し、０．２μｍを通してろ過し、アリコートで、－８０℃で貯蔵する。試験化合物なしおよびＷＥＨＩ－３およびＬ９２９上清なしの培養物を、低い対照値として使用する。低い対照値を全ての値から引く。試料なしの高い対照を、１００％の増殖とみなす。試料による阻害率を計算し、５０％の阻害に必要な濃度（IC_{50}値）を求める。

【０３７８】
１２．同種混合リンパ球反応（ＭＬＲ）
２方向ＭＬＲを、標準的な手順にしたがって行う（Ｊ．Ｉｍｍｕｎｏｌ．Ｍｅｔｈｏｄｓ，１９７３，２，２７９およびＭｅｏ Ｔ．ｅｔ ａｌ．，Ｉｍｍｕｎｏｌｏｇｉｃａｌ Ｍｅｔｈｏｄｓ，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ，Ａｃａｄｅｍｉｃ Ｐｒｅｓｓ，１９７９，２２７－３９）。簡潔に述べると、ＣＢＡおよびＢＡＬＢ／ｃマウス由来の脾臓細胞（平底組織培養マイクロタイタープレートのウェル当たり各系統から１．６×１０^{5}個の細胞、合計で３．２×１０^{5}個）を、１０％のＦＣＳ、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン、１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシン（Ｇｉｂｃｏ ＢＲＬ，Ｂａｓｅｌ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）、５０μＭの２－メルカプトエタノール（Ｆｌｕｋａ，Ｂｕｃｈｓ，Ｓｗｉｔｚｅｒｌａｎｄ）および連続希釈した化合物を含有するＲＰＭＩ培地中でインキュベートする。試験化合物当たり、７回の３倍希釈工程をデュプリケートで行う。４日間のインキュベーションの後、１μＣｉの^{3}Ｈ－チミジンを加える。さらに５時間のインキュベーション期間の後、細胞を採取し、取り込まれた^{3}Ｈ－チミジンを、標準的な手順にしたがって測定する。ＭＬＲの背景値（低い対照）は、ＢＡＬＢ／ｃ細胞単独の増殖である。低い対照を全ての値から引く。試料なしの高い対照を、１００％の増殖とみなす。試料による阻害率を計算し、５０％の阻害に必要な濃度（IC_{50}値）を求める。
【０３７９】
Ｂ．インビボ
心臓移植モデル
以下の系統の組合せを使用する：雄のＬｅｗｉｓ（ＲＴ^{1}ハプロタイプ）およびＢＮ（ＲＴ^{1}ハプロタイプ）。吸入イソフルランを用いて動物に麻酔をかける。ドナーラットを、大動脈を介して同時に放血しながら、腹部下大静脈を通してヘパリン処理した後、開胸し、心臓を迅速に冷却する。大動脈を結紮し、最初の分枝の遠位で分割し、腕頭動脈を第一分岐点で分ける。左肺動脈を結紮し、分割し、右側は分けるが左側は開けたままにする。全ての他の血管を自由に切断し、結紮し、分割し、ドナーの心臓を氷冷生理食塩水中に取り出す。
【０３８０】
腎動脈下腹部大動脈および大静脈の切開および遮断（ｃｒｏｓｓ－ｃｌａｍｐｉｎｇ）によってレシピエントを準備する。ドナーの腕頭動脈とレシピエントの大動脈との間およびドナーの右肺動脈とレシピエントの大静脈との間で、１０１０モノフィラメント縫合糸を用いた端側吻合で、移植片を移植する。クランプを外し、移植片を後腹部でつなぎ、腹腔内容物を温生理食塩水で洗浄し、動物を閉じ、加熱ランプ下で回復させる。腹壁を介したドナーの心拍を毎日触診することによって、移植片の生存を監視する。心拍が停止したとき、完全に拒絶されたとみなす。化合物で処置した動物において移植片の生存を監視する。
【０３８１】
移植片対宿主モデル
Ｗｉｓｔａｒ／Ｆラット由来の脾臓細胞（２×１０^{7}個）を、（Ｗｉｓｔａｒ／Ｆ×Ｆｉｓｃｈｅｒ ３４４）F_{1}交配ラットの右後足蹠に皮下注射する。左足蹠は処置せずにおく。動物を、連続４日間（０～３）試験化合物で処置する。膝窩リンパ節を７日目に取り除き、２つの対応するリンパ節の重量差を求める。結果を、実験群のリンパ節の重量差を、試験化合物で処置せずにおいた動物の群に由来する対応するリンパ節の重量差と比較したリンパ節肥大の阻害（パーセントで示す）として表す。場合によっては、試験化合物は、選択的ＰＫＣ阻害剤である。例えば、移植片対宿主病および関連障害を治療するのに特に有用な開示される化合物は、選択的ＰＫＣαおよびθ阻害剤である。
【０３８２】
ラットの関節炎モデル
関節リウマチ（ＲＡ）は、最終的には不可逆的軟骨破壊につながる慢性的な関節の炎症を特徴とする。ＲＡ患者の滑膜組織にはＩｇＧを含有するＩＣが豊富である。これらの複

合体がこの疾患の病因および病理に果たす役割についてはいまだに論議が続いているが、ＩＣは、ＦｃγＲを介して造血細胞と連絡している。

【０３８３】

コラーゲン誘発関節炎（ＣＩＡ）は、パンヌス形成および関節の分解を特徴とする慢性炎症性滑膜炎を引き起こすＲＡの広く受け入れられた動物モデルである。このモデルにおいて、不完全フロイントアジュバントで乳化された天然ＩＩ型コラーゲンによる皮内免疫により、１０日または１１日以内に炎症性多発性関節炎が、続いて３～４週間で関節破壊が起こる。

【０３８４】

試験プロトコル

０日目に、同種ＬＯＵラットを天然ＩＩ型コラーゲンで免疫し、試験化合物の有効性を、予防計画および治療計画において評価する。予防プロトコルにおいて、賦形剤または様々な用量の試験化合物のいずれかを、免疫日（０日目）に開始される強制経口投与によって投与する。治療プロトコルにおいて、１０日目に関節炎の臨床兆候が発生した後、試験化合物による処置を開始し（例えば、強制経口投与による３００ｍｇ／ｋｇを１日１回（ｑｄ））、２８日目に死亡するまで続ける。両方のプロトコルにおいて、臨床スコアを毎日取得し、体重を週に２回測定する。２８日目に、放射線スコアを取得し、ＩＩ型コラーゲン抗体の血中濃度をＥＬＩＳＡによって測定する。

【０３８５】

結果の決定

免疫後１０日目までに、ラットの関節炎スコアの増加によって判断されるように、ラットに臨床ＣＩＡが発症し得る。１０日目以降に賦形剤のみで処置されるラットにおいて、平均関節炎スコアは徐々に増加し、２８日目までには、平均臨床スコアは、約６．７５に達し得る。免疫日（０日目）から試験化合物で処置された動物の平均臨床スコアは、１０～２８日目に賦形剤の対照と比較して著しく減少し得る。発病時に試験化合物で処置されたラットにおいて、１６日目辺りからの関節炎スコアが著しく下がり始め、この差異は、２８日目の試験終了時まで見られる。

【０３８６】

盲放射線スコア（ｂｌｉｎｄｅｄ　ｒａｄｉｏｇｒａｐｈｉｃ　ｓｃｏｒｅ）（スケール０～６）をＣＩＡの２８日目に取得することができ、賦形剤群の動物と、予防群の動物と、治療群の動物とを比較する。

【０３８７】

予防として（免疫時）または発病後のいずれであれ、試験化合物を投与された群は、びらんの進行が妨げられ得、軟組織の腫れが減少した。同様に、試験化合物を投与された群は、血清抗ＩＩ型コラーゲン抗体が減少し得た。

【０３８８】

ＣＩＡと同様に、ラットアジュバント誘発関節炎（ラットＡＩＡ）が、関節炎の認められたモデルである。例えば、開示内容が参照により本明細書に援用される、Ｂａｄｇｅｒ　ｅｔ　ａｌ．，２０００，“Ｄｉｓｅａｓｅ－ｍｏｄｉｆｙｉｎｇ　ａｃｔｉｖｉｔｙ　ｏｆ　ＳＢ２４２２３５，ａ　ｓｅｌｅｃｔｉｖｅ　ｉｎｈｉｂｉｔｏｒ　ｏｆ　ｐ３８　ｍｉｔｏｇｅｎ－ａｃｔｉｖａｔｅｄ　ｐｒｏｔｅｉｎ　ｋｉｎａｓｅ，ｉｎ　ｒａｔ　ＡＩＡ”，Ａｒｔｈｒｉｔｉｓ　ａｎｄ　Ｒｈｅｕｍａｔｉｓｍ　４３：１７５－１８３を参照されたい。ラットＡＩＡのプロトコルは、本明細書に記載されるＣＩＡと同様である。

【０３８９】

マウスの実験的自己免疫性脳脊髄炎

自己免疫疾患に対する試験化合物の生体内での有効性が、実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）のマウスモデルで実証され得る。

【０３９０】

モデルの説明

ＥＡＥは、ＣＮＳ白質の免疫細胞の浸潤によって引き起こされるＣＮＳの自己免疫疾患である多発性硬化症（ＭＳ）の有用なモデルである。炎症、およびその結果起こるミエリンの破壊により、進行性麻痺が生じる。ヒトの疾患と同様に、ＥＡＥは、ミエリン塩基性タンパク質（ＭＢＰ）、プロテオリピドタンパク質（ＰＬＰ）、またはミエリン乏突起膠細胞タンパク質（ＭＯＧ）などのミエリンタンパク質と自己反応性のＴ細胞の末梢の活性化と関連する。活性化された神経抗原特異的Ｔ細胞は、血液脳関門を通過し、病巣の単核細胞浸潤および脱髄を招く。アジュバントと組み合わせたミエリン特異的タンパク質で免疫することによって、影響を受けやすいマウス種にＥＡＥを誘発することができる。これらの試験に使用されるＳＪＬマウスモデルにおいて、免疫の１０日後までに後肢および尾の麻痺が見られ、疾患重症度のピークは、１０日目～１４日目に観察され、部分的な自然回復とその後の再発のサイクルが、３５日目まで観察される。結果は、試験化合物が疾患重症度を抑制し、免疫細胞からのＦｃγＲ介在性のサイトカイン放出の結果であり得る病状の再発を予防する可能性を実証することができる。

【０３９１】

試験プロトコル

ＥＡＥのＳＪＬマウスモデルにおいて、各マウスをＰＬＰ／ＣＦＡにより感作させる（合計０．２ｍｌの乳剤に対し、１５０μｇのＰＬＰ１３９－１５１と、後部わき腹の４箇所のホモジネート０．０５ｍｌ中の２００μｇのＣＦＡが、ＥＡＥを誘発するのに使用される）。抑制のプロトコルにおいて、賦形剤または様々な用量の試験化合物のいずれかを、免疫日（０日目）に開始される強制経口投与によって投与する。治療プロトコルにおいて、発病時に、発病時の平均臨床スコアが近い群が得られるように動物を分け、賦形剤または様々な用量頻度の試験化合物を強制経口投与によって投与する。両方のプロトコルにおいて、臨床スコアを毎日監視し、体重を週に２回測定する。

【０３９２】

結果の決定

ＰＬＰ免疫の１０日後までに、ＳＪＬマウスの平均臨床スコアの増加によって証明されるように、ＳＪＬマウスに臨床ＥＡＥが発症し得る。免疫日（０日目）から賦形剤のみで処置された動物の麻痺スコアは徐々に増加し得、１４日目までには、平均スコアは、約５．１のピークに達し得る。疾患のピーク時（例えば、１４日目）、毎日または１日２回処置された動物の平均臨床スコアは著しく減少し得る。１６日目までには、動物は、部分的な平均臨床重症度の寛解を示すことができ、これはＳＪＬモデルの特徴である。試験化合物で１日２回処置された動物のより低い臨床スコアは、実験の期間中、動物が３０日目に死亡するまで有意なままであり得る。処置期間中にわたるこれらのより低いスコアは、著しく低い累積疾患指数（ＣＤＩ）および累積重量指数（ＣＷＩ）の増加に反映される。

【０３９３】

発病時（例えば、１１日目）に試験化合物で処置されたＳＪＬマウスは、ＣＤＩの著しい減少を示し得る。さらに、賦形剤で処置された動物の再発数と比較して、試験化合物で処置された動物の再発数は減少し得る。

【０３９４】

研究用途

本発明の化合物はＰＫＣ活性を阻害するため、このような化合物は、研究手段としても有用である。本開示は、生物系または生体試料を研究するため、またはＰＫＣ活性を阻害し得る新規な化学化合物を発見するための研究手段として本発明の化合物を使用する方法も提供する。

【０３９５】

本開示は、ＰＫＣを含むことが知られている生物系または生体試料を研究する方法であって、（ａ）式Ｉ～Ｘの化合物あるいはその塩または溶媒和物または立体異性体と生体試料を接触させる工程と；（ｂ）生体試料に対する化合物によって生じる阻害効果を測定する工程とを含む方法を提供する。

【０３９６】

ＰＫＣを有する任意の好適な生体試料は、インビボまたはインビトロのいずれかで行うことが可能なこのような試験に用いられ得る。このような試験に適した代表的な生体試料としては、限定はされないが、細胞、細胞抽出物、細胞膜、組織試料、摘出臓器、哺乳動物（マウス、ラット、モルモット、ウサギ、イヌ、ブタ、ヒトなど）などが挙げられ、哺乳動物が特に対象とされる。

【０３９７】

研究手段として使用される際、ＰＫＣを含む生体試料を、典型的に、ＰＫＣ活性を阻害する量の本発明の化合物と接触させる。生体試料を化合物に曝露した後、ＰＫＣ活性の阻害の効果を、本明細書に開示されるアッセイなどの従来の手順および機器を用いて測定する。曝露は、生体試料を化合物と接触させる工程または化合物を被験体に投与する工程を包含する。測定工程は、応答を測定する工程（定量分析）を含んでもよく、または観察を行う工程（定性分析）を含んでもよい。応答を測定する工程は、例えば、放射性リガンド結合アッセイなどの従来の手順および機器を用いて生体試料に対する化合物の効果を測定する工程および機能アッセイでリガンド媒介変化を測定する工程を含む。アッセイの結果を用いて、活性レベル、ならびに所望の結果を得るのに必要な化合物の量、すなわち、ＰＫＣ活性を阻害する量を決定することができる。

【０３９８】

さらに、本発明の化合物は、他の化学化合物を評価するための研究手段として使用することができ、このため、例えば、ＰＫＣ阻害活性を有する新規な化合物を発見するためのスクリーニングアッセイにも有用である。このように、本発明の化合物はアッセイにおいて標準として用いられて、試験化合物によって得られる結果と、本発明の化合物によって得られる結果との比較を可能にして、ほぼ同等のまたはより優れた活性を有する試験化合物がある場合に同定することができる。例えば、試験化合物または試験化合物の群のＩＣ$_{50}$データを、本発明の化合物のＩＣ$_{50}$データと比較して、所望の特性を有する試験化合物、例えば、本発明の化合物とほぼ同等のまたはより優れたＩＣ$_{50}$を有する試験化合物がある場合に同定する。

【０３９９】

この態様は、別個の実施形態として、比較データの生成（適切なアッセイを用いる）および対象とする試験化合物を同定するための試験データの分析の両方を含む。したがって、試験化合物は、（ａ）試験化合物を用いて生物学的アッセイを行って、第１の分析値を得る工程と；（ｂ）本発明の化合物を用いて生物学的アッセイを行って、第２の分析値を得る工程であって；工程（ａ）が、工程（ｂ）の前、その後、または同時に行われる工程と；（ｃ）工程（ａ）の第１の分析値を、工程（ｂ）の第２の分析値とを比較する工程とを含む方法によって、生物学的アッセイにおいて評価され得る。ＰＫＣアッセイなどの、比較データの生成に使用され得るアッセイは、本明細書に開示される。

【実施例】

【０４００】

以下の実施例は、実施形態を作製し、使用する方法の完全な開示および説明を当業者に提供するために記載され、発明者らが本発明として認識する範囲を限定することも、以下の実験が行われる全てまたは唯一の実験であることを表すことも意図されていない。使用される数値（例えば、量、温度など）についての正確性を確保するための努力がなされたが、いくらかの実験誤差および偏差が考慮されるべきである。有機合成および医薬品化学の当業者によって理解されるであろうように、以下に記載される具体的な条件が例示的なものであり、変更することができ、定法により他の試薬および製品に適合させることができる。特に示されない限り、部は重量部であり、分子量は重量平均分子量であり、温度は摂氏温度であり、圧力は大気圧または大気圧付近である。一般的な略語が用いられ得る。

【０４０１】

実施例において言及される際、ＨＰＬＣおよびＬＣＭＳプロトコルは、以下のとおりである。

【０４０２】

【表４６】

プロトコル-1:

HPLC: Waters 2690 Alliance

ダイオードアレイ検出器(210～400nm)

カラム:Phenomenex Gemini 4.6×100mm、5μm、110Å

カラム温度30℃

試料温度15℃

溶媒A-水中0.05%のギ酸

溶媒B-アセトニトリル中0.05%のギ酸

流量-1.5ml/分

勾配:

時間	A%	B%
0	95	5
10	0	100 (曲線=6)
11.1	0	100
11.2	95	5
12.1	95	5

【０４０３】

【表４７】

プロトコル-2:

HPLC: Waters 2690 Alliance

ダイオードアレイ検出器(210～400nm)

カラム:Phenomenex Gemini 4.6×100mm、5μm、110Å

カラム温度30℃

試料温度15℃

溶媒A-水中0.05%のギ酸

溶媒B-アセトニトリル中0.05%のギ酸

流量-1.5ml/分

勾配:

時間	A%	B%
0	95	5
10	0	100 (曲線=8)
11.1	0	100
11.2	95	5
12.1	95	5

【０４０４】

【表４８】

プロトコル-3:

HPLC: Waters 2695 Alliance

ダイオードアレイ検出器(210～400nm)

カラム:Phenomenex Gemini 4.6×100mm、5μm、110Å

カラム温度30℃

試料温度15℃

溶媒A-水中0.05%のギ酸

溶媒B-アセトニトリル中0.05%のギ酸

流量-1.5ml/分

勾配:

時間	A%	B%	
0	95	5	
10	0	100	(曲線=6)
11.1	0	100	
11.2	95	5	
12.1	95	5	

【０４０５】

キラルＨＰＬＣ方法：

【０４０６】

【表４９】

プロトコル-4:

HPLC: Waters 2695 Alliance

ダイオードアレイ検出器(210～400nm)

カラム:Chiralcel-OJ、4.6×250mm、ガード付き

移動相(定組成):40%のメタノール、40%のエタノール、19.9%のヘキサン、0.1%のトリエチルアミン

流量:0.5ml/分

注入量:3μL

濃度:約5mg/ml

検出:254nmにおけるUV

実行時間:30分間

【０４０７】

【表５０】

プロトコル-5:

HPLC: Waters 2695 Alliance

ダイオードアレイ検出器(210～400nm)

カラム:Chiralcel-OJ、4.6×250mm、ガード付き

移動相(定組成):89.9%のヘキサン、5%のメタノール、5%のエタノール　0.1%のトリエチルアミン

流量:0.5ml/分

注入量:3μL

濃度:約5mg/ml

検出:254nmにおけるUV

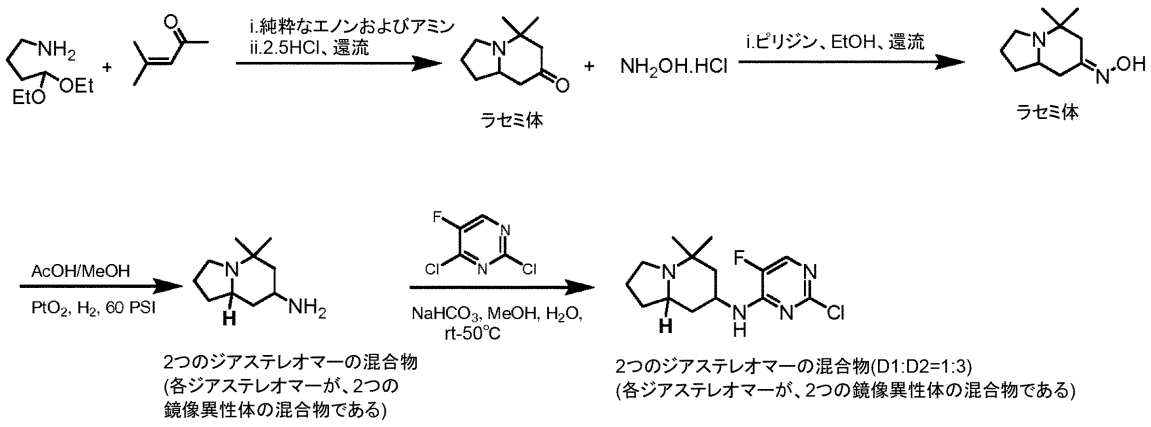
実行時間:45分間

【０４０８】

オクタヒドロインドリジン部分の合成

実施例１：（ＲＳ，ＳＲ，ＲＲ，ＳＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンの合成

【化７５】



（Ｒ／Ｓ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オンの調製：

全体が参照により本明細書に援用されるＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１　１９８６，４４７－４５３に記載されるように、化合物を調製した。

【０４０９】

４－アミノブチルアルデヒドジエチルアセタール（６．４ｇ、３９．７ｍｍｏｌ）および酸化メシチル（２０ｍｌ、１７５．２ｍｍｏｌ）をそのまま混合し、室温で１時間撹拌した。この後、反応混合物を２．５ＭのＨＣｌで抽出し、抽出物をエーテルで洗浄した。水層を３時間にわたって還流状態で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、体積を約５０％だけ減少させた。濃縮された水層を氷上で冷却し、塩化メチレン（約１００ｍｌ）で希釈した。混合物を、水酸化カリウム水溶液で塩基性化し、層を分離した。水層を塩化メチレン（１００ｍｌ）でさらに抽出し、組み合わされた有機抽出物を炭酸カリウム水溶液で洗浄した。有機層を炭酸カリウム上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。純粋なＥｔＯＡｃで溶離する、シリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィーによる精製により、生成物が淡黄色の油、３．２ｇ（４８％の収率）として得られた。混合物を、（カラ

ムクロマトグラフィーの代わりに）K_2CO_3からの蒸留によって精製して、同様の収率のケトンを得ることもできる。

^1H NMR（$CDCl_3$、３００MHz）δ：３．０２（ｄｔ，Ｊ＝８．８、３．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．７４～２．８４（ｍ，１Ｈ）、２．３８～２．５４（ｍ，３Ｈ）、２．０９～２．２４（ｍ，２Ｈ）、１．８６～２．０２（ｍ，２Ｈ）、１．７２～１．８２（ｍ，１Ｈ）、１．４５～１．５７（ｍ，１Ｈ）、１．２４（ｓ，３Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）。

【０４１０】

（Ｒ／Ｓ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オン－オキシムの調製：

全体が参照により本明細書に援用されるＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１　１９８６，４４７－４５３に記載されるように、化合物を調製した。

【０４１１】

ＥｔＯＨ（１０ｍｌ）およびピリジン（１０ｍｌ）中の（Ｒ，Ｓ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オン－オキシム（２．９ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）とヒドロキシルアミン塩酸塩（１．２ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）との混合物を、加熱還流させ、混合物を２時間撹拌した。高粘度の沈殿物が発生する。反応混合物を室温に冷ました後、混合物を－１８℃の冷凍庫に入れ、ここで、それを１時間放置した。次に、混合物をろ過し、ろ過ケーキを低温のＥｔＯＨ（２×５ｍｌ）で洗浄したところ、オキシム（３．００ｇ、９５％）が固体として得られた。

ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１８３（MH^+）、ＲＴ＝０．８９分。（プロトコル－１）

【０４１２】

（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンの調製：

（Ｒ，Ｓ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オン－オキシム（３．２ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）をＡｃＯＨ（３０ｍｌ）に溶解させた。透明の溶液をＰａｒｒ水素化フラスコに移し、窒素下に置いた。PtO_2（０．５ｇ）を窒素下でＰａｒｒフラスコに加えた。次に、混合物をＰａｒｒ水素化装置に移し、排気し、水素（×３）を充填した。ＬＣ／ＭＳおよびＴＬＣがアミンへの完全な反応を示すまで、混合物を（任意に、水素を補充しながら）５５～６０ｐｓｉで水素化した。完全な反応の後、混合物を窒素下に置き、Ｃｅｌｉｔｅの小さいパッドを通してろ過した。ろ過ケーキをＭｅＯＨ（×３）で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮したところ、オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンが塩として残り－収量は定量的であると推定される（ｙｉｅｌｄ　ａｓｓｕｍｅｄ　ｑｕａｎｔｉｔａｔｉｖｅ）、高真空下で乾燥させた後、アミンを置換反応に直接使用した。

【０４１３】

（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンの調製：

$MeOH/H_2O$（５０：１０）中の、オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン酢酸塩（４．１ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）と、ジクロロ－５－フルオロピリミジン（２．８３ｇ、１７ｍｍｏｌ）と、$NaHCO_3$（３．６ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）との混合物を、４５℃で１２時間撹拌した。両方のジアステレオマーをＬＣ／ＭＳおよびＴＬＣによって検出した。揮発物を除去し、１００ｍｌの、ジオキサン中４ＮのＨＣｌを、粗反応混合物に加えた。揮発物を除去し、粗混合物をシリカゲル上に吸着させた。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＮのNH_3（９０：１０）を用いてジアステレオマーを分離するために、Ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーを行った。カラム精製により、生成物が７４％の収率（３．１ｇ）で２つのジアステレオマー［各ジアステレオマーが、２つの鏡像異性体の混合物である］の混合物としてが得られた。

【０４１４】

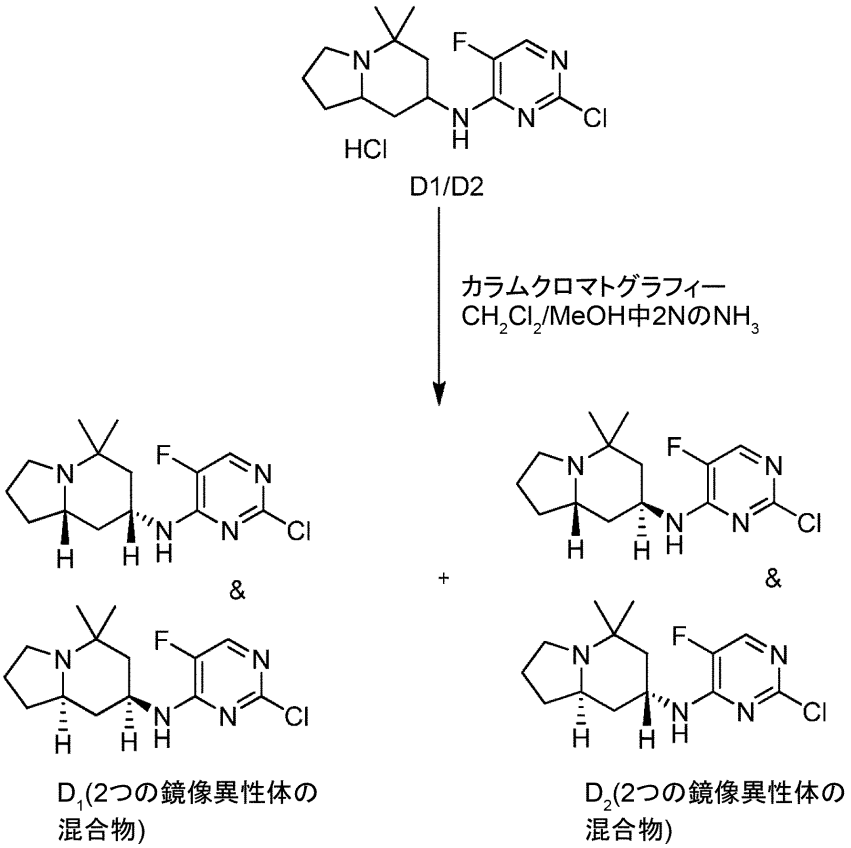
全体が参照により本明細書に援用されるＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒ

ａｎｓ．１　１９８６，４４７－４５３において使用されるＮａ／ペンタノール還元の使用によって、所望の異性体が約６：１の比率で調製され得ることに留意されたい。

【０４１５】

実施例２：Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンのクロマトグラフィー

【化７６】



（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンおよび（Ｓ／ＳおよびＲ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンの調製：

ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（５０：１０）中の、オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン酢酸塩（４．１ｇ、１４．１ｍｍｏｌ）と、ジクロロ－５－フルオロピリミジン（２．８ｇ、１７ｍｍｏｌ）と、ＮａＨＣＯ$_3$（３．６ｇ、４２．４ｍｍｏｌ）との混合物を、４５℃で１２時間撹拌した。両方のジアステレオマーをＬＣ／ＭＳおよびＴＬＣによって検出した。揮発物を除去し、１００ｍｌの、ジオキサン中４ＮのＨＣｌを粗反応混合物に加えた。揮発物を除去し、粗混合物をシリカゲル上に吸着させた。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$（９５：５）を用いてジアステレオマーを分離するために、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈカラムクロマトグラフィーを行った。カラム精製により、分離されたジアステレオマーＤ１およびＤ２が、ＨＣｌ塩としてそれぞれ１２％の収率（０．５ｇ）および６２％の収率（２．６ｇ）で得られた。

【０４１６】

少量の各ジアステレオマーを、１ＮのＮａＯＨ水溶液で中和し、分析した。１ＮのＮａＯＨ水溶液を、ＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）中のジアステレオマーＨＣｌ塩（５０ｍｇ）に加え、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ）で２回、後処理し（ｗｏｒｋ　ｕｐ）、組み合わされた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。減圧下での揮発物の除去により

、生成物が得られた。

【０４１７】

（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（Ｄ１）：［単一のジアステレオマー、鏡像異性体の混合物］についてのデータ

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）δ：７．８４（ｄｄ，Ｊ＝２．８、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．０２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．１７～４．２７（ｍ，１Ｈ）、２．９７（ｄｔ，Ｊ＝８．５、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．５７～２．５１（ｍ，１Ｈ）、２．３８（ｑ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．２６（ｄｄ，Ｊ＝１１．８、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．７９～１．９０（ｍ，２Ｈ）、１．６４～１．７８（ｍ，２Ｈ）、１．３３～１．４７（ｍ，２Ｈ）、１．２３～１．２６（ｍ，１Ｈ）、１．１９（ｓ，３Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）。

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：－１５９．９１。

ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９９（ＭＨ$^{+}$）（Ｄ１保持時間：４．７５分間。一般的な方法のプロトコル－２を参照）。

【０４１８】

（Ｓ／Ｓ，Ｒ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（Ｄ２）：［単一のジアステレオマー、鏡像異性体の混合物］についてのデータ

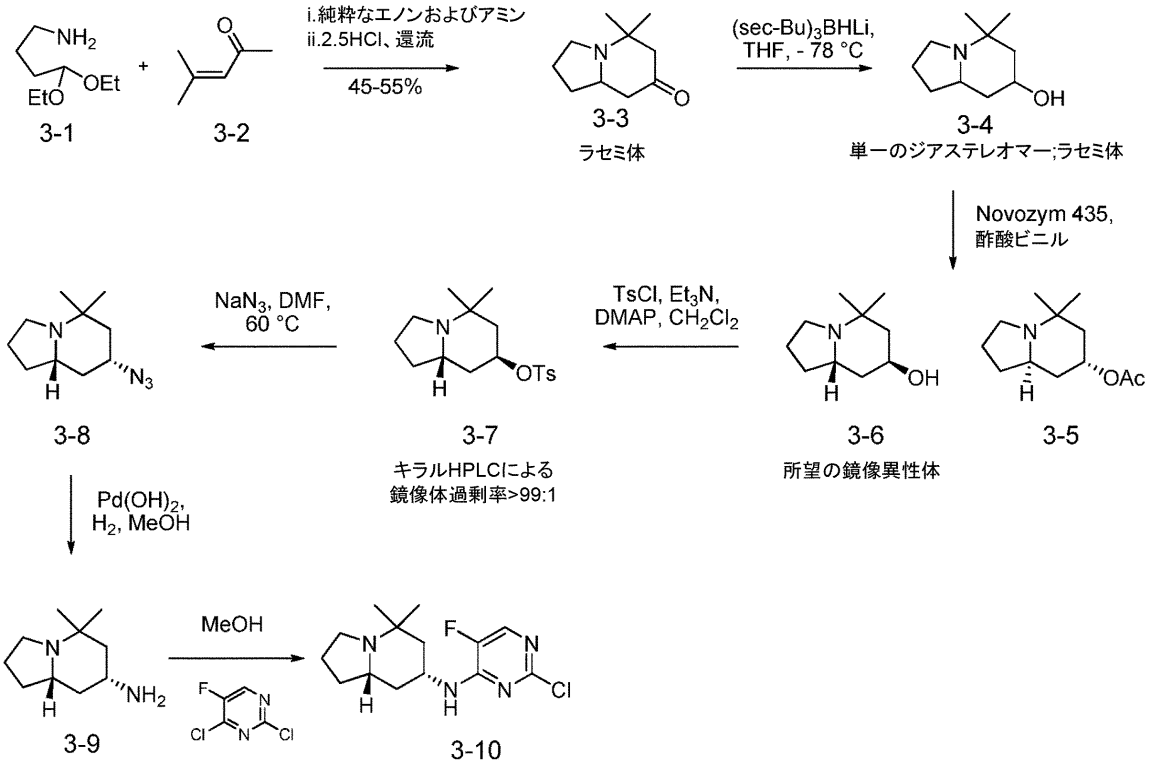
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）δ：７．８６（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７～４．４０（ｍ，１Ｈ）、３．０２（ｄｔ，Ｊ＝８．５、２．７５Ｈｚ、１Ｈ）、２．５８～２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．４２（ｑ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．０５（ｄｄ，Ｊ＝１３．８、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．８６～１．９６（ｍ，２Ｈ）、１．６１～１．８２（ｍ，２Ｈ）、１．３７～１．６１（ｍ，３Ｈ）、１．１８（ｓ，３Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）。

ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９９（ＭＨ$^{+}$）（Ｄ２保持時間：３．９９分間。（一般的な方法のプロトコル－２を参照）。

【０４１９】

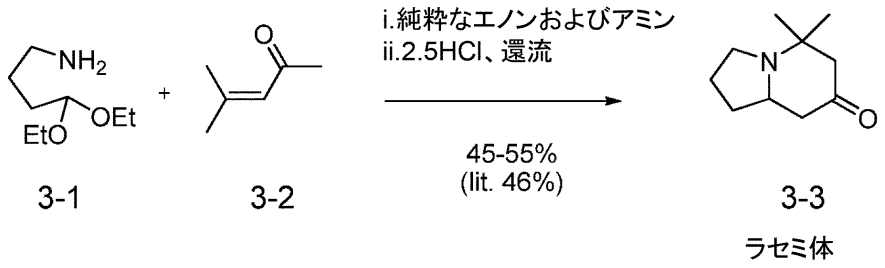
実施例３：（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンの合成

【化７７】



（±）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－（１Ｈ）－オン（化合物３－３）の調製

【化７８】



これは、文献の手順に基づくものである。－全体が参照により本明細書に援用されるＦ．Ｄ．Ｋｉｎｇ　Ｊ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１　１９８６，４４７－４５３を参照されたい。

【０４２０】

４－アミノブチルアルデヒドジエチルアセタール（化合物３－１）（９４ｇ、０．５８ｍｏｌ）および酸化メシチル（化合物３－２）（２９０ｇ、２．９５ｍｏｌ）をそのまま混合し、室温で１時間撹拌した。この後、反応混合物を２．５ＭのＨＣｌで抽出し、抽出物をエーテルで洗浄した。水層を３時間にわたって還流状態で加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮して、体積を約５０％だけ減少させた。濃縮された水層を氷上で冷却し、塩化メチレン（約３００ｍＬ）で希釈した。混合物を、ＫＯＨ水溶液で塩基性化し、層を分離した。水層をCH_2Cl_2（２００ｍＬ）でさらに抽出し、組み合わされた有機抽出物をK_2CO_3水溶液で洗浄した。有機層をK_2CO_3上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、粗残渣が残った。純粋な塩化メチレンで溶離しながら、シリカゲルにおけるフラッシュカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製したところ、生成物（４５．５

ｇ、４７％）が淡黄色の油として得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）：δ　２．９６（ｄｔ，Ｊ＝９．０、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．７９～２．６９（ｍ，１Ｈ）、２．４８～２．３２（ｍ，３Ｈ）、２．１８～２．０４（ｍ，２Ｈ）、１．９７～１．６３（ｍ，３Ｈ）、１．５１～１．４１（ｍ，１Ｈ）、１．１８（ｓ，３Ｈ）、０．８７（ｓ，３Ｈ）。
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、７５ＭＨｚ）：δ　２１０．１、５６．８、５４．７、５４．１、４７．３、４４．３、３１．５、３０．２、２１．２、１６．６。

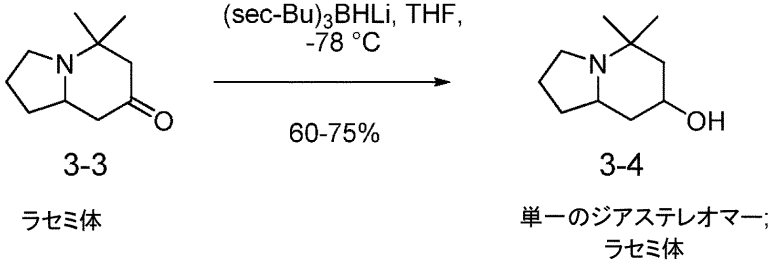
【０４２１】

後処理の後、反応混合物を、（カラムクロマトグラフィーの代わりに）Ｋ$_{2}$ＣＯ$_{3}$からの蒸留によって精製して、同様の収率でケトン生成物を得ることもできることに留意されたい。

【０４２２】

（±）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－オール（化合物３－４）の調製

【化７９】



ＴＨＦ（４１９．５ｍＬ、４１９．５ｍｍｏｌ）中１．０ＭのＬ－セレクトリドの溶液を、約１２０分間にわたって、－７８℃で無水ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の（±）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－（１Ｈ）－オン（化合物３－３）（５０．０ｇ、２９９ｍｍｏｌ）の混合物に滴下して加えた。反応混合物を－７８℃でさらに４時間撹拌した。混合物を浴から引き上げ、１時間にわたって－１５℃に温めた。ＴＬＣによる粗反応物の分析により、アルコール（化合物３－４）への完全な転化が示された。反応混合物を－７８℃に冷却し、ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）の滴下添加によってクエンチした。次に、反応混合物を室温に温め、一晩撹拌した。次に、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣を３ＮのＨＣｌ（２００ｍＬ）に溶解させ、ＥｔＯＡｃ（２５０ｍＬ、次に１００ｍＬ）で抽出した。次に、１２ＮのＮａＯＨを用いて水層をｐＨ１４になるまで塩基性化し、ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（４×５００ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、淡褐色の固体が残った。Ｅｔ$_{2}$Ｏを用いて固体を研和したところ、生成物（２９．２ｇ）が得られた。ろ液を減圧下で濃縮し、Ｅｔ$_{2}$Ｏ／ヘキサン（１：１）を用いて研和したところ、生成物のさらなる収量（５．８ｇ）が得られた。アルコール生成物（化合物３－４）の合計収量は、３５．０ｇ（７０％）であった。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）：δ　４．１７（ｍ，１Ｈ）、２．９８（ｄｔ，Ｊ＝８．７、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．７８～２．６８（ｍ，１Ｈ）、２．４３（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．９３～１．８３（ｍ，２Ｈ）、１．８０～１．５４（ｍ，５Ｈ）、１．４６～１．３４（ｍ，２Ｈ）、１．１６（ｓ，３Ｈ）、１．１４（ｓ，３Ｈ）。
^{13}Ｃ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、７５ＭＨｚ）：δ　６６．９、５２．５、５０．９、４５．８、４５．１、３９．４、３１．６、３１．０、２０．６、１７．１。

【０４２３】

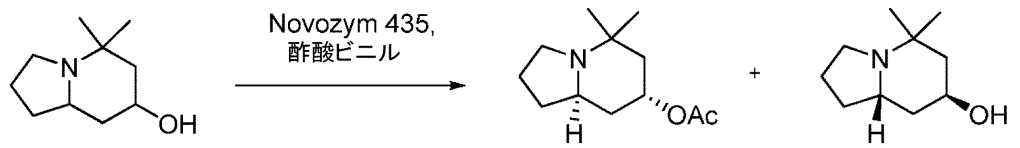
過酸化水素およびＮａＯＨを用いた別の後処理も可能である。（±）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－（１Ｈ）－オン（化合物３－３）（３０．６ｇ、０

．１８ｍｏｌ）を、無水ＴＨＦに溶解させ、－７８℃に冷却した。ＴＨＦ（２６０ｍＬ、０．２６ｍｏｌ）中１．０ＭのＬ－セレクトリドを、９０分間にわたって滴下して加えた。得られた混合物を、－７８℃で４時間撹拌させた。反応物を、$Ｈ_2Ｏ$（１５０ｍＬ）中３０重量％の過酸化水素の滴下添加、続いて、３Ｎの水酸化ナトリウム溶液（１５０ｍＬ）の滴下添加によってクエンチした。冷浴を除去し、ぬるい湯浴と交換し－室温に達した後、得られた混合物を、１時間撹拌させた。白色の沈殿物が形成され、これを、Ｃｅｌｉｔｅのパッドを通した真空ろ過によって除去し、ろ過ケーキをＥｔＯＡｃ（×３）ですすいだ。ろ液をＥｔＯＡｃおよび$Ｈ_2Ｏ$でさらに希釈し、層を分離した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、生成物（２７．６ｇ）が固体として得られた。$Ｅｔ_2Ｏ$／ヘキサン溶液（１：１）を用いた研和により、生成物（２１．５ｇ、７１％の収率）がオフホワイトの固体として得られた。

【０４２４】

（７Ｓ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－オール（化合物３－６）の調製

【化８０】



3-4　　3-5　　3-6

単一のジアステレオマー;
ラセミ体　　所望の鏡像異性体

酢酸ビニル（４００ｍＬ）中の（±）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－オール（化合物３－４）（２０．４ｇ、１１８．３ｍｍｏｌ）とＮｏｖｏｚｙｍ４３５（２０．４ｇ）との混合物を、室温で１６時間ゆっくりと撹拌した（１５０毎分回転数）。次に、反応混合物をろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、粗残渣が残り、溶離液として$ＣＨ_2Ｃｌ_2$／ＭｅＯＨ中２Ｎの$ＮＨ_3$（９５：５）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって、それを分離したところ、所望のキラルアルコール（化合物３－６）（９．０ｇ、４４％）が得られた。

$[α]_D$＝－２５．１°（ＭｅＯＨ中ｃ＝０．３４）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_3$、３００ＭＨｚ）：δ　４．１９～４．１７（ｍ，１Ｈ）、２．９８（ｔｄ，Ｊ＝８．７、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．７８～２．６８（ｍ，１Ｈ）、２．４４（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．９３～１．８２（ｍ，２Ｈ）、１．８０～１．５７（ｍ，５Ｈ）、１．４７～１．３４（ｍ，２Ｈ）、１．１６（ｓ，３Ｈ）、１．１４（ｓ，３Ｈ）。

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（$ＣＤＣｌ_3$、７５ＭＨｚ）：δ　６６．８、５２．４、５０．８、４５．６、４５．０、３９．２、３１．５、３０．８、２０．５、１６．９。

ｍ／ｚ＝１７０．１７$（Ｍ＋Ｈ）^+$。

【０４２５】

あるいは、溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘキサン（０：１～２：３）または$ＣＨ_2Ｃｌ_2$／ＭｅＯＨ（１：０～９５：５）を用いた塩基性アルミナにおけるカラムクロマトグラフィーによって、生成物を精製した。

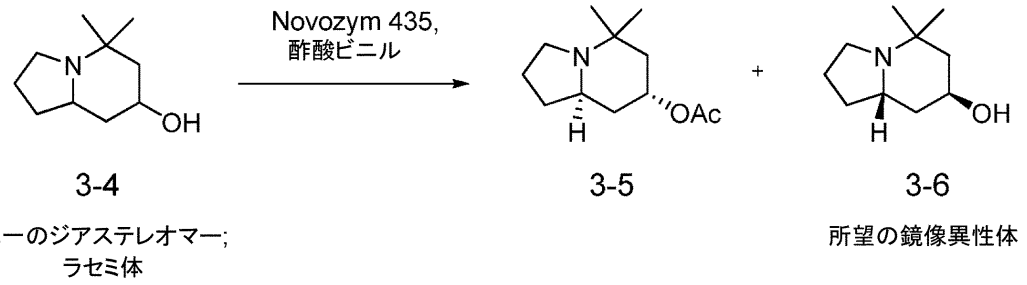
【０４２６】

また、化合物３－５および３－６を、ヘキサンおよび水を用いた液液抽出によって分離した。水層のヘキサン洗浄により、化合物３－５が完全に除去された。

【０４２７】

この分解からの収率および鏡像体過剰率に対する時間の影響が、以下に示される。

【化８１】



3-4

単一のジアステレオマー;
ラセミ体

3-5

3-6

所望の鏡像異性体

【０４２８】
【表５１】

(±)-オクタヒドロ-5,5-ジメチルインドリジン-7-オール（化合物3-4)の速度論的分解についての時間の変化による収率および鏡像体過剰率に対する影響

時間（時)	回収されたアルコール（化合物3-6)の絶対収率（理論的収率)	回収されたアルコール（化合物3-6)の鏡像体過剰率
8	62%	48%
16	44% (理論値88%)	>99%
24	40% (理論値80%)	>99%
60	35% (理論値70%)	>99%
>72	21% (理論値42%)	>99%

【０４２９】
約１５０毎分回転数で撹拌しながら、室温で酢酸ビニル中のアルコール４（１当量）およびＮｏｖｏｚｙｍ　４３５（アルコールと同じ重量）を用いて、反応を行った。
【０４３０】
アルコール３－６と、CH_2Cl_2中のｐ－ＴｓＣｌ、Et_3NおよびＤＭＡＰとの反応の後、キラルＨＰＬＣによってトシレート誘導体３－７の鏡像体過剰率を測定することによって、鏡像体過剰率を確認した。
【０４３１】
ラセミ混合物３－４の分解のための他の手順
アスペルギルス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｕｓ　ｎｉｇｅｒ）に由来するＡｍａｎｏリパーゼＡを用いた酵素的分解
アスペルギルス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｕｓ　ｎｉｇｅｒ）に由来するＡｍａｎｏリパーゼＡ（１００ｍｇ；Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号５３４７８１）を、酢酸ビニル（２０ｍＬ）中のラセミアルコール（１．０ｇ、５．９ｍｍｏｌ）の混合物に一度に加えた。混合物を密封し、次に、室温で一晩撹拌した。ＴＬＣ分析により、アセテート生成物があまり形成されなかったことが示された。
【０４３２】
４０℃における、アスペルギルス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｕｓ　ｎｉｇｅｒ）に由来するＡｍａｎｏリパーゼＡを用いた計画された酵素的分解：
アスペルギルス・ニガー（Ａｓｐｅｒｇｉｌｕｓ　ｎｉｇｅｒ）に由来するＡｍａｎｏリパーゼＡ（１００ｍｇ；Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号５３４７８１）を、酢酸ビニル（１０ｍＬ）中のラセミアルコール（０．５ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物に一度に加えた。混合物を密封し、次に、４０℃まで加熱し、一晩撹拌した。ＴＬＣ分析により、アセテ

ート生成物が形成されなかったことが示された。

【０４３３】

ムコール・ジャバニクス（Ｍｕｃｏｒ　ｊａｖａｎｉｃｕｓ）に由来するＡｍａｎｏリパーゼＭを用いた計画された酵素的分解

ムコール・ジャバニクス（Ｍｕｃｏｒ　ｊａｖａｎｉｃｕｓ）に由来するＡｍａｎｏリパーゼＭ（１００ｍｇ；Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号５３４８０３）を、窒素下で酢酸ビニル（１０ｍＬ）中のラセミアルコール（０．５ｇ、３．０ｍｍｏｌ）の混合物に一度に加えた。混合物を室温で一晩撹拌した。ＴＬＣ分析により、アセテート生成物が形成されなかったことが示された。

【０４３４】

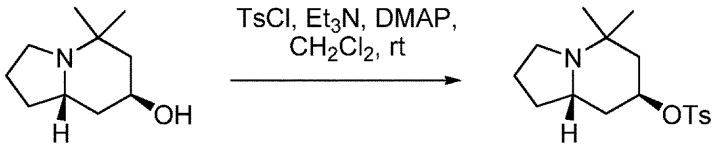
Ｒ－（－）－マンデル酸による（±）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－オールの分解

（±）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－オール（１０ｇ、５９．１ｍｍｏｌ）を、（ヒートガンで）加熱しながらアセトン（１５０ｍＬ）に溶解させた。Ｒ－（－）－マンデル酸（９．０ｇ、５９．１ｍｍｏｌ）を、（ヒートガンで）加熱しながらアセトン（５０ｍＬ）に溶解させた。２つの溶液を組み合わせて、さらに１分間（ヒートガンで）加熱し、次に、減圧下で濃縮した。得られた残渣を、（ヒートガンで）加熱しながらメチルイソブチルケトン（３０ｍＬ）に溶解させた。室温に冷ますと、結晶が形成され、その後、それを真空ろ過によって収集した（１３．３ｇ、７０％の収率、４０％の鏡像体過剰率）。次に、これらの結晶（１３．０ｇ）を、かなり加熱しながら（水浴、８６℃）メチルイソブチルケトン（１００ｍＬ）に溶解させた。溶液を、一晩ゆっくりと室温に冷まし、第２のバッチの結晶を、真空ろ過によって収集した（８．９ｇ、６８％の収率、７０％の鏡像体過剰率）。得られた結晶（８．６ｇ）を、メチルイソブチルケトン（７０ｍＬ）からまた再結晶化させた。これは、試料を完全に溶解させるためにかなりの加熱（水浴８６℃）を必要とする。溶液を、一晩、室温に冷まし、第３のバッチの結晶を、真空ろ過によって収集した（６．１ｇ、７１％の収率、９０％の鏡像体過剰率、融点１２８～１２９℃）。

【０４３５】

（７Ｓ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル－４－メチルベンゼンスルホネート（化合物３－７）の調製

【化８２】



3-6　　3-7

鏡像体過剰率>95%

塩化パラ－トルエンスルホニル（１３．２ｇ、６９．２ｍｍｏｌ）を、０℃でCH_2Cl_2（１８０ｍＬ）中の、（７Ｓ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－オール（化合物３－６）（９．０ｇ、５３．２５ｍｍｏｌ、１．０当量）と、４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（９．８ｇ、７９．９ｍｍｏｌ）と、Et_3N（１１．１ｍＬ、７９．９ｍｍｏｌ）との混合物に何回かに分けて加えた。混合物を室温に温め、次に、４日間撹拌した。ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）を加え、得られた固体をろ過し、ＥｔＯＡｃ（約１５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を水（６００ｍＬ）で洗浄し、減圧下で濃縮したところ、粗残渣が残った。溶離液としてＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって残渣を精製したところ、生成物（

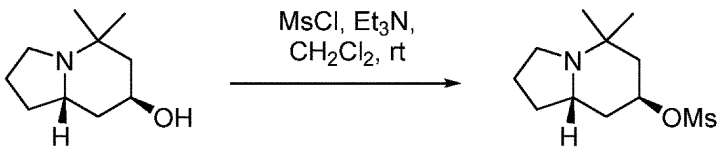
１４．５ｇ、８４％）が固体として得られた。
［α］$_D$＝－６．１°（ＭｅＯＨ中のｃ＝０．４３）。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）：δ ７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．８０～４．７８（ｍ，１Ｈ）、２．９２（ｔｄ，Ｊ＝９．０、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．６９～２．６０（ｍ，１Ｈ）、２．４１（ｓ，３Ｈ）、２．３９（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．０１～１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．８８～１．７８（ｍ，１Ｈ）、１．７４～１．６８（ｍ，２Ｈ）、１．６５～１．５６（ｍ，１Ｈ）、１．５５～１．４９（ｍ，１Ｈ）、１．４０～１．２６（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）。
^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、７５ＭＨｚ）：δ １４４．５、１３４．３、１２９．８、１２７．６、７８．７、５２．５、５０．９、４４．９、４２．９、３６．７、３１．０、３０．６、２１．６、２０．４、１６．６。
ｍ／ｚ＝３２４．４２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４３６】
キラルＨＰＬＣ条件：
カラム：ダイセル化学工業株式会社（Ｄａｉｃｅｌ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）、Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ ＯＪ、４．６×２５０ｍｍ
移動相：１：１のメタノール／エタノール ０．１％のジエチルアミン（定組成）
流量：０．５ｍｌ／分
実行時間：１５分間
温度：室温
検出：Ｗａｔｅｒ ９９６ ＰＤＡ
ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ ２６９０ Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎｓ Ｍｏｄｕｌｅ

【０４３７】
あるいは、化合物３－７を以下のとおりに調製した。

【０４３８】
（７Ｓ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル－４－メタンスルホネートの調製

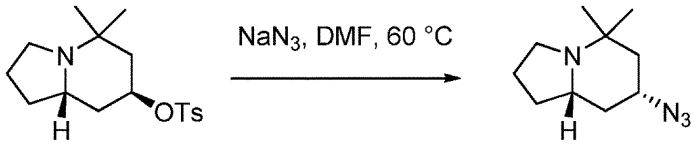
【化８３】



3-6　　3-7a

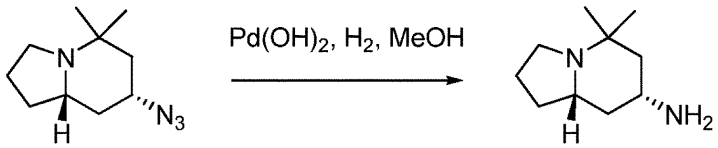
塩化メタンスルホニル（４．２ｍＬ、５３．１ｍｍｏｌ）を、０℃でＤＣＭ（１００ｍＬ）中のアルコール化合物３－６（６．０ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１４．８ｍＬ、１０６．１ｍｍｏｌ）の溶液にゆっくりと加えた。反応物を一晩撹拌し、室温に温めた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（約２００ｍＬ）で希釈し、飽和ＮａＨＣＯ$_3$および塩水で洗浄した。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮したところ、メシレート化合物３－７ａ（約７．３ｇ）が得られ、それを次の工程に直接使用した。
［α］$_D$＝－８．７（ＭｅＯＨ中のｃ＝１．２０）
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）：δ ５．０８（ｔ様、Ｊ＝３．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．００（ｓ，３Ｈ）、２．８０～２．６５（ｍ，１Ｈ）、２．４７（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．２０（ｄｍ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．９８～１．８８（ｍ，２Ｈ）、１．７９～１．６１（ｍ，４Ｈ）、１．６１～１．４０（ｍ，２Ｈ）、１．１８（ｓ，３Ｈ）、１．１３（ｓ，３Ｈ）
^{13}Ｃ ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、７５ＭＨｚ）：δ ７８．５、５２．４、５０．８、４

４．９、４３．５、３８．５、３７．３、３１．２、３０．８、２０．５、１６．５
ｍ／ｚ＝２４８．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
ＨＲＭＳ（ＥＩ）：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{11}H_{21}NO_3S$についての計算値。ｍ／ｚ２４８．１３２０、実測値２４８．１３０１
【０４３９】
（７Ｒ，８ａＳ）－７－アジド－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン（化合物３－８）の調製
【化８４】



3-7 3-8

ＤＭＦ（１２０ｍＬ）中の（７Ｓ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル－４－メチルベンゼンスルホネート（化合物３－７）（１４．５ｇ、４４．９ｍｍｏｌ）とNaN_3（８．８ｇ、１３４．７ｍｍｏｌ）との混合物を、８０℃で一晩加熱した。冷却した後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（４００ｍＬ）およびH_2O（３００ｍＬ）で希釈した。水層および有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層をH_2O（２００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮したところ、生成物が残り、それを、次の工程に直接使用した－収量は定量的であると推定される（８．７ｇ）。メシル化合物３－７ａが、類似の条件下でこの反応に使用され得る。
［α］$_D$＝－３５．６（ＭｅＯＨ中のｃ＝１．２３
^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ ３．４８～３．４０（ｍ，１Ｈ）、３．００～２．９２（ｍ，１Ｈ）、２．４６～２．４０（ｍ，１Ｈ）、２．３５（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．０１～１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．８９～１．６４（ｍ，４Ｈ）、１．５０～１．４０（ｍ，２Ｈ）、１．２０（ｓ，３Ｈ）、０．９６（ｓ，３Ｈ）。
ｍ／ｚ＝１９５．０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０４４０】
（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（化合物３－９）の調製
【化８５】



3-8 3-9

ＭｅＯＨ（１５０ｍＬ）中の粗（７Ｒ，８ａＳ）－７－アジド－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン（化合物３－８）（８．７ｇであると推定される）および$Pd(OH)_2$（炭素に担持されて２０重量％；１．７ｇ）の溶液を、室温で６時間、３０ｐｓｉで水素化した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅのパッドを通してろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（２００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、生成物が得られ、それを、次の工程に直接使用した－収量は定量的であると推定される（７．５ｇ）。
［α］$_D$＝－１６．０°（ＭｅＯＨ中のｃ＝０．１７５）
^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ ３．０３～２．９６（ｍ，１Ｈ）、

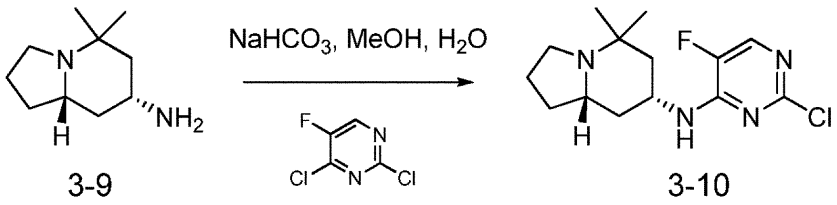
２．５５～２．４７（ｍ，１Ｈ）、２．４１（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．０８～２．０３（ｍ，１Ｈ）、１．９３～１．８０（ｍ，２Ｈ）、１．７７～１．６５（ｍ，２Ｈ）、１．３７～１．２０（ｍ，２Ｈ）、１．２１（ｓ，３Ｈ）、１．１０～１．０６（ｍ，１Ｈ）、０．９９（ｓ，３Ｈ）。

ｍ／ｚ＝１６９．１０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４１】

（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（化合物３－１０）の調製

【化８６】



ＭｅＯＨ（１２０ｍＬ）中の粗（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（化合物３－９）（７．５ｇであると推定される、４４．９ｍｍｏｌ）とジクロロフルオロピリミジン（７．５ｇ、４４．９ｍｍｏｌ）との混合物を、室温で２０時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、溶離液としてCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ中２ＮのNH_3（９５：５）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、生成物（１０．８ｇ、３工程にわたって８０％）が得られた。

［α］$_D$＝－１．７°（ＭｅＯＨ中のｃ＝０．３５）。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ　７．８９（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．８３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．５５～４．３８（ｍ，１Ｈ）、３．５５～３．４５（ｍ，１Ｈ）、３．２５～３．１０（ｍ，１Ｈ）、２．８２（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２～２．３８（ｍ，１Ｈ）、２．３２～１．９２（ｍ，７Ｈ）、１．５５（ｓ，３Ｈ）、１．３６（ｓ，３Ｈ）。

^{13}Ｃ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ　１５４．３（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ）、１５２．９（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ）、１４５．１（ｄ，Ｊ＝２５６．１Ｈｚ）、１３９．７（ｄ，Ｊ＝２０．３Ｈｚ）、５９．０、５８．２、４４．８、４４．０、４１．６、３３．９、２８．８、２７．７、２０．０、１７．９。

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、２８２ＭＨｚ）：δ　－１５８．０（ｓ）。

ｍ／ｚ＝２９９．０３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４２】

以下の条件を用いて、高速液体クロマトグラフィーによって、化合物３－１０のキラル純度を分析することができる。

カラム：ＣｈｉｒａｌＰａｋ　ＡＤ－Ｈ（２５０×４．６ｍｍ）

溶離液：ヘキサン：ＩＰＡ：ジエチルアミン（９０：１０：０．０１）

流量：１ｍＬ／分

検出：２３０ｎＭの検出

【０４４３】

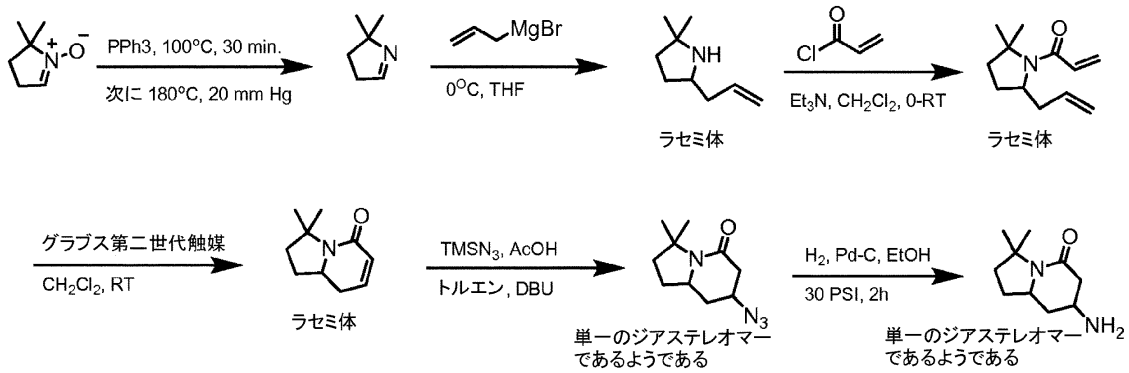
同様に、以下の条件を用いて、超臨界流体クロマトグラフィーによって、化合物３－１０のキラル純度を分析することができる。

カラム：ダイセル化学工業株式会社（Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）、Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＡＤ－Ｈ、４．６×２５０ｍｍ

移動相：１０％のメタノール　０．１％のジエチルアミン（定組成）／９０％のCO_2

流量：３ｍｌ／分

実行時間：８分間
温度：３０℃
検出：２５４ｎｍ
ＳＦＣ：ＴｈａｒＳＦＣ　Ｉｎｖｅｓｔｉｇａｔｏｒ
【０４４４】
実施例４：７－アミノ－ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オンの合成
７－アミノ－ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オンの合成が、以下のスキームに示される。絶対立体化学が、中間体のいずれについても確立されていなかったが、^{1}Ｈ　ＮＭＲスペクトルパターンの分析から、最終生成物および中間体が、単一のジアステレオマー（ラセミ体）であったことが示される。個々の鏡像異性体の絶対立体化学は確立されていなかった。
【化８７】



【０４４５】
５，５－ジメチル－１－ピロリンの調製：
５，５－ジメチル－１－ピロリンを、全体が参照により本明細書に援用されるＣａｎ．Ｊ．Ｃｈｅｍ．１９６２，４０，１８１を参照して調製した。
【０４４６】
５，５－ジメチル－１－ピロリンＮ－オキシド（２０ｇ、１７７ｍｍｏｌ）およびトリフェニルホスフィン（５２．３８ｇ、２００ｍｍｏｌ）の懸濁液を、アルゴン下で、短いビグリューカラムで、１００℃で３０分間加熱した。形成された液体を、減圧下（２０トル）で１８０℃までさらに加熱し、蒸留物を収集した。沸点は、２０トルで４６℃から５８℃へと（文献値（ｌｉｔ．）１０４℃　７６０トル）変化させたところ、５，５－ジメチル－１－ピロリン（８．６０ｇ、５０％）が無色の液体として得られ、これは、冷却器に入れておいても、静置すると黄色がかってくる。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ　７．３１（ｓ，１Ｈ）、２．４８～２．５５（ｍ，２Ｈ）、１．５０～１．５５（ｍ，２Ｈ）、１．１１～１．１５（ｍ，６Ｈ）；ｍ／ｚ＝９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０４４７】
５－アリル－２，２－ジメチルピロリジンの調製：
無水ＴＨＦ（５０ｍｌ）中の５，５－ジメチル－１－ピロリン（２．３ｇ、２３．７ｍｍｏｌ）の溶液に、ジエチルエーテル（４３．３ｍｌ、４７．３ｍｍｏｌ）中のアリルマグネシウムブロミドの１．０Ｍの溶液を、０℃で滴下して加えた。反応混合物を、０℃で１時間撹拌させ、室温にし、３時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによる反応混合物の分析により、反応の完了が示された。反応混合物を０℃に冷却し、５ｍｌの１ＮのＨＣｌ水溶液でクエンチし、５０ｍｌのＥｔＯＡｃを用いて分けた。有機層を分離し、水層を、２×５０ｍｌのＥｔＯＡｃを用いて後処理した。組み合わされた有機層を$ＭｇＳＯ_{4}$上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、生成物が淡黄色の油として４４％の収率（１．５ｇ）で得られた。粗生成物をさらに精製せずに次の工程に用いた。

ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝１４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４８】

１－（５－アリル－２，２－ジメチルピロリジン－１－イル）プロパ－２－エン－１－オンの調製：

５０ｍｌの無水CH_2Cl_2中の５－アリル－２，２－ジメチルピロリジン（１．５ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）の溶液に、トリエチルアミン（３ｍｌ、２１ｍｍｏｌ）および塩化アクリロイル（０．９４ｍｌ、１１．６ｍｍｏｌ）を０℃で加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌し、室温に温め、一晩撹拌した。ＬＣＭＳによる反応混合物の分析により、反応の完了が示された。飽和$NaHCO_3$水溶液を反応混合物に加え、層を分離した。水層をCH_2Cl_2を用いて２回後処理し、組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた。揮発物の除去およびカラムクロマトグラフィーによる粗製物の精製により、生成物が８０％の収率（１．６０ｇ）で無色油として得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）δ ６．３３～６．５２（ｍ，２Ｈ）、５．６８～５．７５（ｍ，１Ｈ）、５．６２（ｄｄ，Ｊ＝７．０、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．０９（ｓ，１Ｈ）、５．０６～５．０７（ｍ，１Ｈ）、３．９７～４．００（ｍ，１Ｈ）、２．１５～２．３３（ｍ，２Ｈ）、１．８８～１．９５（ｍ，２Ｈ）、１．６６～１．８３（ｍ，２Ｈ）、１．６０（ｓ，３Ｈ）、１．４５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝１９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４４９】

２，３，８，８ａ－テトラヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５－（１Ｈ）－オンの調製：

５－アリル－２，２－ジメチルピロリジン（０．５ｇ、２．６ｍｍｏｌ）を、２５０ｍｌの丸底フラスコに取り込み、窒素で３回フラッシュした。上記のフラスコに、１００ｍｌの無水CH_2Cl_2およびグラブス第二世代触媒（０．２７ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣＭＳ分析により、反応の完了が示された。揮発物を減圧下で除去し、粗製物をカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、０．３２ｇ（収率＝７４％）の生成物が無色油として得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）δ ６．３８～６．４６（ｍ，ｄｔであるようである、１Ｈ）、５．８４（ｄｄ，Ｊ＝９．７、３．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．６９～３．８０（ｍ，１Ｈ）、２．４０（ｔｄ，Ｊ＝１７．３、６．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．０７～２．１４（ｍ，１Ｈ）、１．９７～２．０２（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．８４（ｍ，３Ｈ）、１．５６（ｓ，３Ｈ）、１．４４（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝１６６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５０】

７－アジド－３，３－ジメチルインドリジン－５－（１Ｈ）－オンの調製：

１０ｍｌのトルエン中の２，３，８，８ａ－テトラヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オン（０．３ｇ、１．８ｍｍｏｌ）の溶液を、２５ｍｌの丸底フラスコに取り込んだ。上記のフラスコに、アジド－トリメチルシラン（２．４２ｍｌ、１８．２ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（１．２ｍｌ、２０ｍｍｏｌ）およびＤＢＵ（０．２７ｍｌ、１．８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。揮発物を減圧下で除去し、粗反応混合物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。生成物が無色油として８５％の収率（０．３２ｇ）で得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）δ ４．１０～４．１３（ｍ，１Ｈ）、３．６８～３．７８（ｍ，１Ｈ）、２．５８（ｄｄ，Ｊ＝１７．９、５．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２～２．４９（ｍ，１Ｈ）、２．１４～２．２０（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．７２～１．８０（ｍ，２Ｈ）、１．５５（ｓ，３Ｈ）、１．４７～１．４９（ｍ，２Ｈ）、１．４２（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝２０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４５１】

上記の反応からの生成物は、単一のジアステレオマーであるようである－単一のジアス

テレオマー生成物を得るためのテトラヒドロインドリジン－５（１Ｈ）－オン系へのＴＭＳ－Ｎ$_3$の同様の添加について、全体が参照により本明細書に援用されるＪｏｕｒｎａｌ　ｏｆ　Ｏｒｇａｎｉｃ　Ｃｈｅｍｉｓｔｒｙ，７１，６６３０－６６３３；２００６を参照されたい。

【０４５２】

７－アミノ－ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オンの調製：

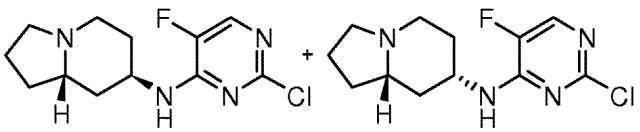
７－アジド－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オン（０．３ｇ、１．５ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２０ｍｌ）に溶解させる。透明の溶液をＰａｒｒ水素化フラスコに移し、窒素下に置いた。１０％のＰｄ－Ｃ（０．２５ｇ）を窒素下でＰａｒｒフラスコに加えた。次に、混合物をＰａｒｒ水素化装置に移し、排気し、水素（×３）を充填した。ＬＣ／ＭＳおよびＴＬＣがアミンへの完全な反応を示すまで、混合物を（任意に、水素を補充しながら）３０ｐｓｉで水素化した。完全な反応の後、混合物を窒素下に置き、Ｃｅｌｉｔｅの小さいパッドを通してろ過した。ろ過ケーキをＭｅＯＨ（×３）で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮したところ、７－アミノ－ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５－（１Ｈ）－オンが８９％の収率（０．２５ｇ）で残った。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）δ　３．７５～３．９２（ｍ，１Ｈ）、３．５０～３．５４（ｍ，１Ｈ）、２．５４（ｄｄ，Ｊ＝１６．９、５．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．１３（ｄｄ，Ｊ＝１７．６、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．８７～１．９５（ｍ，２Ｈ）、１．６７～１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．５６（ｓ，３Ｈ）、１．４４～１．５３（ｍ，２Ｈ）、１．４２（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝１８３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０４５３】

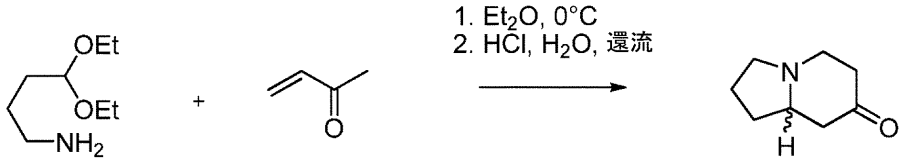
実施例５：（Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）オクタヒドロインドリジン－７－アミンおよび（Ｒ，Ｓ／Ｓ，Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）オクタヒドロインドリジン－７－アミンの合成

【化８８】



（Ｒ／Ｓ）－オクタヒドロインドリジン－７－オンの調製

【化８９】



化合物を、全体が参照により本明細書に援用されるＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１　１９８６，４４７－４５３にしたがって調製した。

【０４５４】

ブタ－３－エン－２－オン（５．４ｇ、７５ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で、０℃で、Ｅｔ$_2$Ｏ（３０ｍｌ）中の４，４－ジエトキシブタン－１－アミン（９．６ｇ、６０ｍｍｏｌ）の溶液に約１０分間にわたって滴下して加えた。混合物を０℃でさらに６０分間撹拌し、次に、２．５ＭのＨＣｌ（１５０ｍｌ）で抽出した。次に、酸性の水層を加熱還流させ、１５０分間撹拌した。室温に冷ました後、混合物を減圧下で元の体積の約３分の１まで濃縮した。混合物を０℃に冷却し、ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２００ｍｌ）を加えた後、ｐＨ＞１０になるまで３ＮのＮａＯＨを加えた。水層と有機層とを分け、有機層をＫ$_2$ＣＯ$_3$

溶液（×１）で洗浄した。組み合わされた水層をCH_2Cl_2（２×１５０ｍｌ）で抽出し、次に、組み合わされた有機層を乾燥させ（K_2CO_3）、ろ過し、減圧下で濃縮した。残渣をシリカゲルに乾燥充填し（ｄｒｙ－ｌｏａｄｅｄ）、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（２％のＭｅＯＨの増分で１００：０～９４：６）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、所望の生成物（２．０ｇ、２４％）が油として得られた。

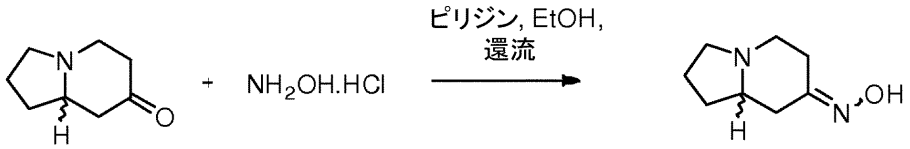
^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；$CDCl_3$）δ　３．３７～３．３０（ｍ，１Ｈ）、３．２０～３．１４（ｍ，１Ｈ）、２．６８～２．５１（ｍ，２Ｈ）、２．４０～２．１９（ｍ，５Ｈ）、２．０３～１．９３（ｍ，２Ｈ）、１．９１～１．８０（ｍ，１Ｈ）、１．６０～１．４８（ｍ，１Ｈ）。

^{13}C ＮＭＲ（７５ＭＨｚ；$CDCl_3$）δ　２０９．３、６４．２、５３．３、５０．３、４７．４、４０．７、３１．５、２２．６。

【０４５５】

（Ｒ／Ｓ）－オクタヒドロインドリジン－７－オンオキシムの調製

【化９０】



化合物を、全体が参照により本明細書に援用されるＪ．Ｃｈｅｍ．Ｓｏｃ．，Ｐｅｒｋｉｎ　Ｔｒａｎｓ．１　１９８６，４４７－４５３にしたがって調製した。

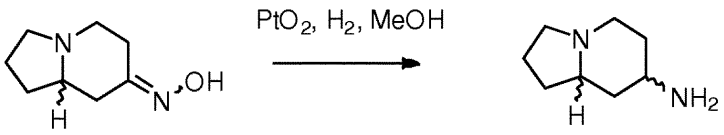
【０４５６】

ＥｔＯＨ（１０ｍｌ）およびピリジン（１０ｍｌ）中のオクタヒドロインドリジン－７－オン（１．８ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）とヒドロキシルアミン塩酸塩（０．８ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）との混合物を加熱還流させ、９０分間撹拌した。冷却した後、混合物を減圧下で濃縮したところ、粗固体が残った（５０℃の浴温度を用いて溶媒を除去した）。固体を、低温（－１８℃）のＥｔＯＨを用いて研和し、ろ過し、ろ過ケーキをさらなるごく一部の低温（－１８℃）のＥｔＯＨで洗浄した。固体を次の工程に直接使用し、収量は定量的であると推定された（＝２．０ｇ）。ｍ／ｚ＝１５５．０１（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝０．９０分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０４５７】

（Ｒ／Ｒ，Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－オクタヒドロインドリジン－７－アミンの調製

【化９１】

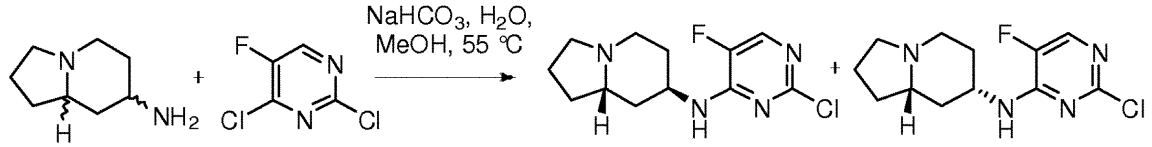


ＡｃＯＨ（３０ｍｌ）中のオクタヒドロインドリジン－７－オンオキシム（２．０ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）と酸化白金（ＩＶ）（０．５ｇ）との混合物を、６０ｐｓｉで一晩水素化した。混合物を、Ｃｅｌｉｔｅを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（３×３０ｍｌ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、生成物が酢酸塩として得られた。収量は定量的であると推定された（≡１．８１ｇの遊離アミン）。

【０４５８】

（Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）オクタヒドロインドリジン－７－アミンおよび（Ｒ，Ｓ／Ｓ，Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）オクタヒドロインドリジン－７－アミンの合成

【化９２】



ＭｅＯＨ（６６ｍｌ）およびＨ$_2$Ｏ（２２ｍｌ）中の、２，４－ジクロロ－５－フルオロピリミジン（３．４５ｇ、２０．７ｍｍｏｌ）と、（Ｒ／Ｒ，Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－オクタヒドロインドリジン－７－アミン（１．８１ｇ、１２．９ｍｍｏｌ）と、ＮａＨＣＯ$_3$（２．７１ｇ、３２．３ｍｍｏｌ）との混合物を、５５℃で加熱し、５時間撹拌した。冷却した後、ＭｅＯＨを減圧下で除去した。ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（１００ｍｌ）およびＨ$_2$Ｏ（１００ｍｌ）を残渣に加え、有機層と水層とを分けた。水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２×５０ｍｌ）で抽出し、組み合わされた有機層を乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、原油が残った。粗残渣をシリカゲルに乾燥充填し、ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_3$／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$勾配系を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｒｅｄｉｓｅｐ　Ｒｆ　Ｇｏｌｄカラム）におけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、純粋な第１溶出ジアステレオマー（少量）、混合画分、純粋な第２溶出ジアステレオマーおよび混合画分が得られた。

【０４５９】

純粋な第２溶出ジアステレオマーについてのデータ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．８６（ｔ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０～４．０７（ｍ，１Ｈ）、３．２５～３．１２（ｍ，２Ｈ）、２．３２～２．１０（ｍ，５Ｈ）、１．９９～１．４６（ｍ，５Ｈ）、１．３０（ｑ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ、１Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（７５ＭＨｚ；ＣＤＣｌ$_3$）δ　１５４．６（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ）、１５３．１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ）、１４３．４（ｄ，Ｊ＝２５４．８Ｈｚ）、１３９．５（ｄ，Ｊ＝２０．１Ｈｚ）、６３．３、５３．４、５０．４、４８．４、３７．０、３１．６、３０．１、２１．５；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ＣＤＣｌ$_3$）δ　－１５９．４；ｍ／ｚ＝２７１．０８　^{35}Ｃｌについての（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝１．９１分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０４６０】

第１のカラムからの混合画分を組み合わせて、同じシリカゲルおよび勾配系を用いて再度カラムにかけた（ｒｅ－ｃｏｌｕｍｎ）ところ、純粋な第１溶出ジアステレオマー、純粋な第２溶出ジアステレオマーおよび混合画分が得られた。

【０４６１】

上記のカラムからの純粋な第１溶出ジアステレオマーについてのデータ：ｍ／ｚ＝２７１．０４　^{35}Ｃｌについての（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝２．３５分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

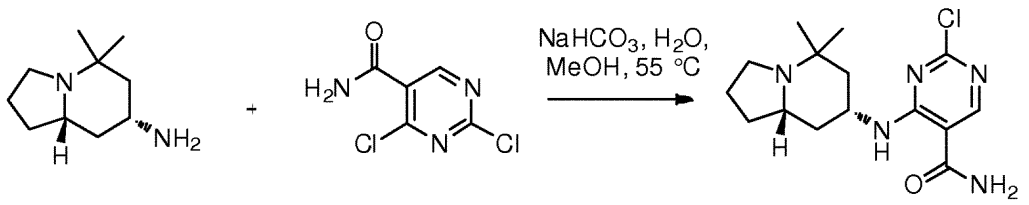
【０４６２】

上記のカラムからの純粋な第２溶出ジアステレオマーについてのデータ：ｍ／ｚ＝２６９．０５　^{35}Ｃｌについての（Ｍ－Ｈ）$^+$；ｒｔ＝１．９７分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０４６３】

実施例６：（±）－２－クロロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドの合成

【化９３】



単一のジアステレオマー
ラセミ体

単一のジアステレオマー
ラセミ体

ＭｅＯＨ（１０ｍｌ）中の（±）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（０．６５ｇ、３．９ｍｍｏｌ）の混合物を、窒素下で、０℃で、ＭｅＯＨ（３０ｍｌ）およびＨ$_2$Ｏ（４ｍｌ）中の２，４－ジクロロピリミジン－５－カルボキサミド（０．７５ｇ、３．９ｍｍｏｌ；米国特許出願公開第２０１１０１３０４１５号明細書、４１頁に記載される手順にしたがって調製された）の撹拌溶液に加えた。完全な添加の後、混合物をゆっくりと室温に温め、室温で一晩撹拌した。次に、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍｌ）と１ＮのＮａＯＨ（１００ｍｌ）とに分けた。水層をＥｔＯＡｃ（１×１００ｍｌ）で抽出し、組み合わされた有機抽出物を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。残渣を塩基性アルミナ（ＢｒｏｃｋｍａｎｎグレードＩＶ）に乾燥充填し、次に、溶離液としてＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ（１：０～９５：５）を用いた塩基性アルミナ（ＢｒｏｃｋｍａｎｎグレードＩＶ）におけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物（５５０ｍｇ）が得られた。

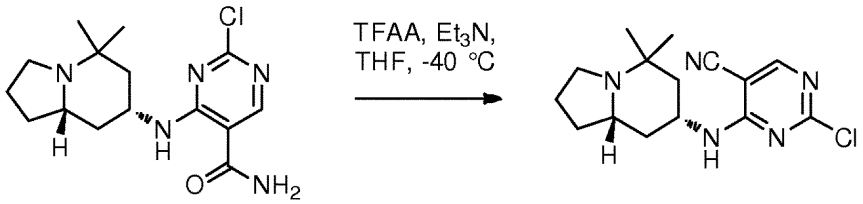
【０４６４】

注記：生成物が塩基性アルミナカラムから非常に速く溶出し、副生成物も所望の化合物と同時に溶出した。この副生成物は、（±）－２－メトキシ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドであると考えられる。しかしながら、混合物（５５０ｍｇ）を、さらに精製せずに次の工程に直接使用した。

【０４６５】

実施例７：（±）－２－クロロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルの合成

【化９４】



単一のジアステレオマー
ラセミ体

単一のジアステレオマー
ラセミ体

無水トリフルオロ酢酸（４６０μＬ、３．２４ｍｍｏｌ）を、窒素下で、－４０℃（内部温度）で、ＴＨＦ（１５ｍｌ）中の（±）－２－クロロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミド（５００ｍｇ；（±）－２－メトキシ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボキサミドで汚染された）とＥｔ$_3$Ｎ（９７０μＬ、７．０ｍｍｏｌ）との撹拌混合物に、５～１０分間にわたって滴下して加えた。混合物を－４０～－５０℃（内部温度）で３０分間撹拌し、次に、－３０℃（内部温度）に温め、混合物を１５分間撹拌した。ＴＬＣ分析により、反応の完了が示されたため、混合物を、氷－Ｈ$_2$Ｏ混合物（５０ｍｌ）およびＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）に注ぎ入れることによって後処理した。水層と有機層とを分け、水層をＥｔＯＡｃ（１×５０ｍｌ）で抽出した。組

み合わされた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣を塩基性アルミナ（ＢｒｏｃｋｍａｎｎグレードＩＶ）に乾燥充填し、溶離液としてCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１：０～９３：７の勾配）を用いた塩基性アルミナ（Ｒｅｄｉｓｅｐ　２４ｇの塩基性アルミナカラム）におけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物（１２８ｍｇ）が得られた。ＬＣ／ＭＳにより、生成物が約７０％の純度を有することが示され、それを次の工程に直接使用した（汚染物質は、Ｎ－（５－シアノ－２－メトキシピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンであった）。ｍ／ｚ＝３０６．１３　^{35}Clについての$(M+H)^+$；ｒｔ＝２．６４分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

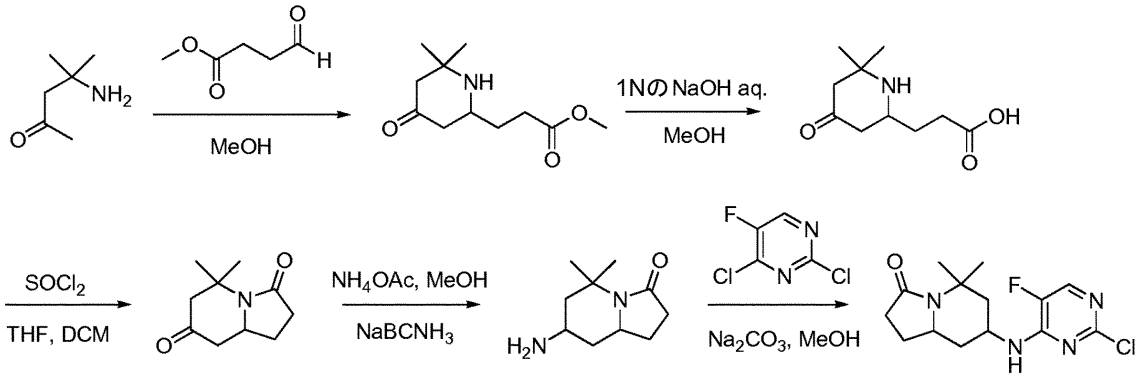
【０４６６】

主に、Ｎ－（５－シアノ－２－メトキシピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１００ｍｇ）を含有する試料もカラムから得られた。属性を確認するために、これを高速液体クロマトグラフィーによって精製した。ｍ／ｚ＝３０２．１７$(M+H)^+$；ｒｔ＝２．８７分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０４６７】

実施例８：７－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イルアミノ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オンの合成

【化９５】



メチル３－（６，６－ジメチル－４－オキソピペリジン－２－イル）プロパノエートの調製

シュウ酸水素ジアセトンアミン（４．２５ｇ）および４－オキソブタン酸メチル（２ｇ）をメタノール（２０ｍｌ）に懸濁した。反応混合物を、１００℃で３時間、次に、室温で一晩撹拌した。次に、それを蒸発させ、残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２．０Ｍのアンモニアメタノール＝０～３０％）によって精製したところ、メチル３－（６，６－ジメチル－４－オキソピペリジン－２－イル）プロパノエート（１．３５ｇ、３７％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ＣＤＣｌ３）δ　３．６２（ｓ，３Ｈ）、３．２１～３．１６（ｍ，１Ｈ）、２．４１～２．３２（ｍ，４Ｈ）、２．２０（ｄｄ，Ｊ＝１．８、１３．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．８５（ｐ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．２８（ｓ，３Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）。

【０４６８】

ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３，７－ジオンの調製

メチル３－（６，６－ジメチル－４－オキソピペリジン－２－イル）プロパノエート（１．３５ｇ）をメタノール（２５ｍｌ）に溶解させ、１．０Ｎの水酸化ナトリウム水溶液を加えた（７．６ｍｌ、１．２当量）。反応混合物を室温で一晩撹拌した。次に、それを蒸発させ、乾固するまで排水した（ｐｕｍｐｅｄ　ｔｏ　ｄｒｙｎｅｓｓ）ところ、酸が得られた。

【０４６９】

酸をＴＨＦ（２０ｍｌ）およびジクロロメタン（１００ｍｌ）に溶解させた。この溶液

に、塩化チオニル（０．６９ｍｌ、１．５当量）を滴下して加えた。次に、それを４０℃で３時間撹拌し、蒸発させた。残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２．０Ｍのアンモニアメタノール＝０～３０％）によって精製したところ、ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３，７－ジオンが得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　３．２４（ｍ，１Ｈ）、２．５９（ｄｄ，Ｊ＝３．６、１８．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．３４～２．１０（ｍ，５Ｈ）、１．５４～１．４７（ｍ，２Ｈ）、１．４１（ｓ，３Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）。

【０４７０】

７－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イルアミノ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オンの調製

ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３，７－ジオン（２３０ｍｇ）および酢酸アンモニウム（９９０ｍｇ、１０当量）をメタノール（５ｍｌ）に溶解させた。反応混合物に、シアノ水素化ホウ素ナトリウム（５６ｍｇ、０．７当量）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。ＬＣ－ＭＳにより、アミンの形成が示された。反応混合物を、ｐＨ２になるまで１０ＮのＨＣｌ水溶液でクエンチした。次に、それを２時間撹拌した。

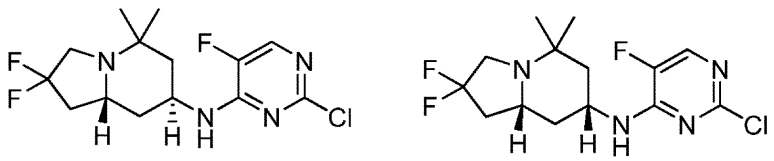
【０４７１】

反応混合物に、ｐＨ７になるまで炭酸ナトリウムを加えた。次に、２，４－ジクロロ－５－フルオロピリミジン（５００ｍｇ）を加えた。次に、それを室温で３日間撹拌し、蒸発させた。残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２．０Ｍのアンモニアメタノール＝０～３０％）によって精製したところ、７－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イルアミノ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オンの２つの異性体（ａ：５５ｍｇ；ｂ．１１０ｍｇ）が得られた。

【０４７２】

実施例９：Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－２，２－ジフルオロ－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミンの合成

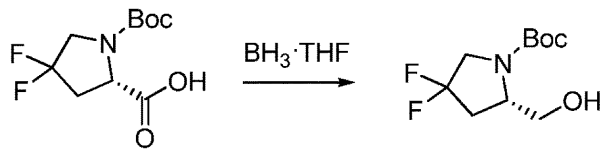
【化９６】



ジアステレオマー-1(D1)　　ジアステレオマー-2(D2)

（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

【化９７】



０℃で（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－カルボン酸（３．７７ｇ、１５ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（３０ｍｌ）溶液に、BH_3・ＴＨＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４５ｍｌ）を２０分間にわたって滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、合計１６時間にわたって撹拌し続けた。ＬＣ－ＭＳによって監視した際に反応が完了していた。反応混合物を、室温での$NaHCO_3$（６０ｍｌ）の飽和水溶液の添加によってクエンチし、室温で４時間にわたって撹拌し続けた。大部分のＴＨＦを減圧下で除去し、混合物をＥｔＯＡｃ（約６０ｍｌ）で抽出し、２つの層を分離し、有機層を塩水（約５０ｍｌ）で洗浄し、抽出／洗浄サイクルをもう１回繰り返した。有機層を組み合わせて、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生

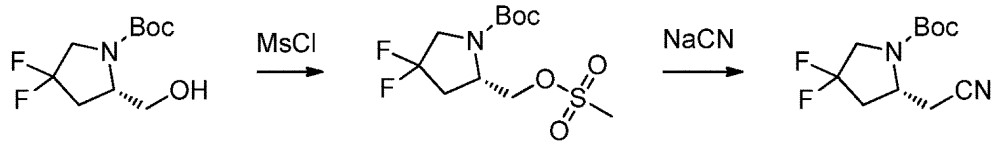
成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ、１００：０～５０：５０の勾配）によって精製した。化合物（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレートが無色油：２．６４７３ｇ（７４％の収率）として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．８８～３．５８（ｍ，４Ｈ）、２．５８～２．４１（ｍ，１Ｈ）、２．１５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、１．５９～１．３３（ｍ，９Ｈ、水のピークと重複）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ－「Ｂｏｃ」）ｍ／ｚ　１３７．９６。

【０４７３】

（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（シアノメチル）－４，４－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシレートの調製

【化９８】



０℃で（Ｓ）－ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－２－（ヒドロキシメチル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２．６５ｇ、１１．２ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（２．３ｍｌ、１６．８ｍｍｏｌ）のＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（２２ｍｌ）溶液に、塩化メチルスルホニル（０．９５ｍｌ、１２．３ｍｍｏｌ）を、約２分間にわたって滴下して加え、氷浴を１５分後に除去し、室温でさらに３０分間撹拌し続けた。ＬＣ－ＭＳによって監視した際に反応が完了していた。反応混合物を０℃に冷却し、ＮａＨＣＯ$_3$の飽和水溶液（約３０ｍｌ）の添加によってクエンチし、０℃で５分間および室温で１５分間撹拌し続けた。２つの層を分離し、水層をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（約３０ｍｌ）で抽出した。有機層を組み合わせて、塩水（約２５ｍｌ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。化合物（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）メチルメタンスルホネートが、非常に淡い黄色の油：３．４０ｇ（９６％の粗収率）として得られた。

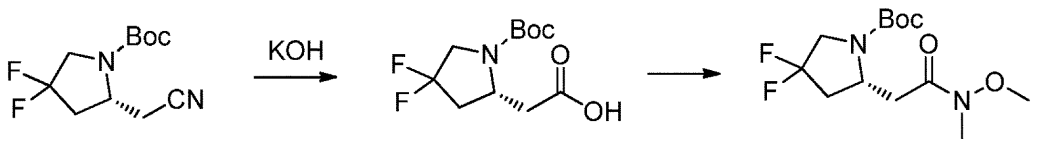
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．４２～４．２３（ｍ，３Ｈ）、３．８４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、３．６４（ｄｄｄｄ、Ｊ＝１２．６、１２．６、１２．６、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．０４（ｓ，３Ｈ）、２．５９～２．４３（ｍ，２Ｈ）、１．４９（ｓ，９Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ－「Ｂｏｃ」）ｍ／ｚ　２１５．９７。粗生成物をさらに精製せずに次の反応に直接使用した。

【０４７４】

（（Ｓ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）メチルメタンスルホネートおよびＮａＣＮ（１．５９ｇ、３．２４ｍｍｏｌ）のＤＭＳＯ（４０ｍｌ）溶液を、４５℃で４時間および５０℃で２日間撹拌し、反応の進行をＬＣ－ＭＳによって監視した。室温に冷ました後、反応物を、水（約６０ｍｌ）の添加によってクエンチした。反応混合物をＥｔＯＡｃ（約４０ｍｌ）で抽出し、２つの層を分離し、有機層を塩水（約２５ｍｌ）で洗浄し、一連の抽出および洗浄をさらに２回繰り返した。有機層を組み合わせて、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ、１００：０～８０：２０の勾配）によって精製した。化合物（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（シアノメチル）－４，４－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシレートが無色油：２．１０ｇ（２工程で７６％の収率）として得られた。

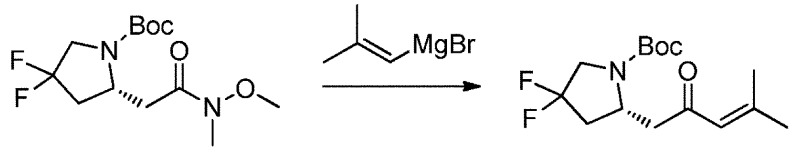
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　４．３１～４．２２（ｍ，１Ｈ）、３．８６～３．６３（ｍ，２Ｈ）、２．８８～２．５６（ｍ，３Ｈ）、２．４９～２．３４（ｍ，１Ｈ）、１．４８（ｓ，９Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ－「Ｂｏｃ」）ｍ／ｚ　１４６

．９４。
【０４７５】
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルカルバモイル）メチル）－４，４－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシレートの調製
【化９９】



（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（シアノメチル）－４，４－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシレート（２．１０ｇ、８．５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２０ｍｌ）溶液および０．５ＮのＮａＯＨ水溶液（３４ｍｌ、１７．０ｍｍｏｌ）を、ＬＣ－ＭＳによって監視した際に所望の生成物が大半になるまで、７０℃で６日間加熱した。かなりの量の脱Ｂｏｃ生成物も観察された。室温に冷ました後、ＭｅＯＨを減圧下で除去し、水性混合物をEt_2O（約３０ｍｌ）で抽出し、それを廃棄した（注記：主に、カルボキサミド中間体）。ｐＨ≦２になるまで６ＮのＨＣｌ（水溶液）を用いて水層を酸性化し、ＥｔＯＡｃ（約２５ｍｌ×３）で抽出した。有機層を組み合わせて、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。淡褐色の油が得られた：１．６２ｇ；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ－「Ｂｏｃ」）ｍ／ｚ　１６６．８９。
【０４７６】
以下のようにＢｏｃ基を脱Ｂｏｃ副生成物に加えることによって、さらなる生成物を水層から回収した：固体$NaHCO_3$の添加によって、水層をｐＨ８になるまで塩基性化し、体積が約１５ｍｌになるまで濃縮し；この水性混合物に、ＴＨＦ（２０ｍｌ）、続いて、Boc_2O（１．２ｇ、５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を室温で１時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳにより、生成物の完全な形成が示された。反応混合物を、上述されるように後処理し、０．４ｇの生成物が得られた。
【０４７７】
２－（（Ｒ）－１－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）酢酸およびヒドロキシルアミン塩化水素（７１３．８ｍｇ、７．３２ｍｍｏｌ）のCH_2Cl_2（１０ｍｌ）溶液に、ＥＤＣＩ・ＨＣｌ（１．６４ｇ、８．５４ｍｍｏｌ）およびＮＭＭ（１．５ｍｌ、１３．４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を室温で１５時間撹拌した。ＬＣ－ＭＳによって監視した際に反応が完了しており、飽和$NaHCO_3$水溶液（約２５ｍｌ）の添加によってクエンチした。２つの層を分離し、水層をCH_2Cl_2（約２０ｍｌ）で抽出した。有機層を組み合わせて、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ、１００：０～７０：３０の勾配）によって精製した。化合物（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルカルバモイル）メチル）－４，４－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシレートが、淡黄色の油：１．２０ｇとして得られ；さらなる生成物が、回収されたカルボン酸：０．２ｇ（２工程で５３％の合計の全収率）から得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　４．４６～４．４０（ｍ，１Ｈ）、３．８０～３．５８（ｍ，１Ｈ、重複）、３．６９（ｓ，３Ｈ、重複）、３．１７（ｓ，３Ｈ）、３．１０～２．９３（ｍ，２Ｈ）、２．７３～２．５３（ｍ，２Ｈ）、２．３８～２．２６（ｍ，１Ｈ）、１．４７（ｓ，９Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ－「Ｂｏｃ」）ｍ／ｚ　２０８．９８。
【０４７８】
（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－２－（４－メチル－２－オキソペンタ－３－エニル）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

【化１００】



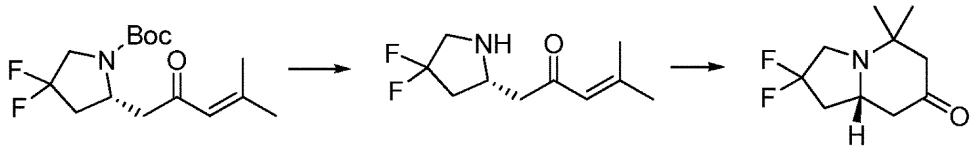
氷浴にわたって（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル２－（（Ｎ－メトキシ－Ｎ－メチルカルバモイル）メチル）－４，４－ジフルオロピロリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、４．５４ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２３ｍｌ）溶液に、２－メチル－１－プロペニルマグネシウムブロミド溶液（ＴＨＦ中０．５Ｍ、４５ｍｌ、２２．７ｍｍｏｌ）を、１時間にわたって滴下して加えた。氷浴を除去し、さらに３時間撹拌し続けた。反応物を、０℃で１ＮのＨＣｌ（水溶液、３０ｍｌ）でクエンチし、室温で３０分間撹拌した。２つの層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２５ｍｌ×２）で抽出し、有機層を組み合わせて、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ、１００：０～８０：２０の直線勾配）によって精製した。化合物（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－２－（４－メチル－２－オキソペンター３－エニル）ピロリジン－１－カルボキシレートが、淡黄色の油：１．１０ｇ（７９．５％の収率）として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　６．０４（ｓ，１Ｈ）、４．４１～４．３５（ｍ，１Ｈ）、３．７５～３．５８（ｍ，２Ｈ）、２．６９～２．５１（ｍ，２Ｈ）、２．２７～２．１４（ｍ，１Ｈ）、２．１４（ｓ，３Ｈ）、１．８９（ｓ，３Ｈ）、１．７４（ｄｔ，Ｊ＝１９．４、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．４６（ｓ，９Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ－「Ｂｏｃ」）ｍ／ｚ　２０４．０７。

【０４７９】

（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オンの調製

【化１０１】



（Ｒ）－ｔｅｒｔ－ブチル４，４－ジフルオロ－２－（４－メチル－２－オキソペンター３－エニル）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．１０ｇ、３．６ｍｍｏｌ）のHCO_2H（２０ｍｌ）溶液を、ごく微量のＳＭがＬＣ－ＭＳによって検出されるまで、室温で６時間撹拌した。溶媒を、２３℃以下の浴温度で、減圧下で除去した。化合物１－（（Ｒ）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）－４－メチルペンター３－エン－２－オンが、淡褐色の油として得られ、それを次の反応に直接使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．０８（ｓ，＞１Ｈ、HCO_2H）、７．３９（ｂｒ　ｓ，＞２Ｈ、H^+）、６．０６～６．０５（ｍ，１Ｈ）、４．１４～４．０４（ｍ，１Ｈ）、３．６８（ｄｄ，Ｊ＝２４．５、１３．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．５４（ｔｄ，Ｊ＝１３．９、１０．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．０９（ｄｄ，Ｊ＝１８．２、７．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．９１（ｄｄ，Ｊ＝１８．２、５．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．６８～２．５５（ｍ，１Ｈ）、２．４２～２．２３（ｍ，１Ｈ）、２．１６（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ、３Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　２０４．０８。

【０４８０】

１－（（Ｒ）－４，４－ジフルオロピロリジン－２－イル）－４－メチルペンター３－エン－２－オンおよびK_2CO_3（２．５ｇ、１８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（３５０ｍｌ）溶液を４０℃で１５時間撹拌し、ＬＣ－ＭＳによって監視した際に反応が完了していた。

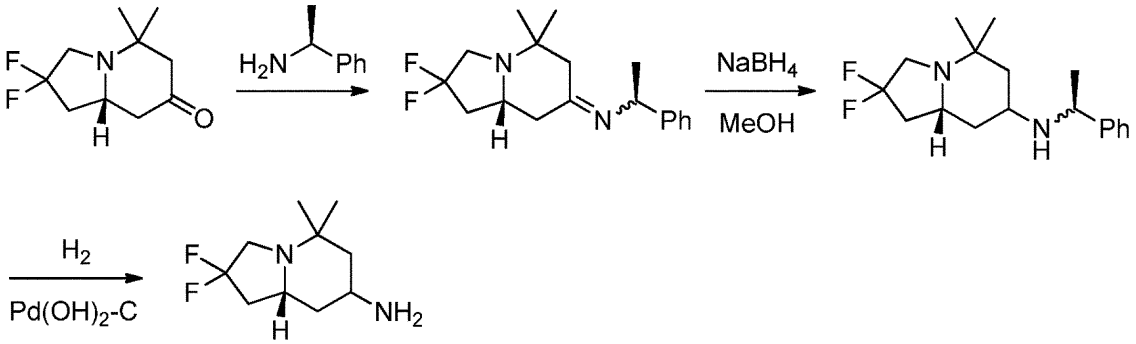
溶媒を減圧下で除去し、残りの材料をCH_2Cl_2に懸濁し、固体をろ過して取り除き、ろ液を収集し、溶媒を減圧下で除去した。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー（ヘキサン／ＥｔＯＡｃ、１００：０～８０：２０の直線勾配）によって精製した。化合物（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オンは、淡黄色の固体：６３７．４ｍｇ（３工程で６９％の収率）として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　３．３９（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．２、１０．８、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．１６～３．０６（ｍ，１Ｈ）、２．８７（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．１、１４．５、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．５１～２．３９（ｍ，３Ｈ）、２．３２（ｄｄ，Ｊ＝２２．４、１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．２０（ｄｄ，Ｊ＝１３．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．１５～１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．２３（ｓ，３Ｈ）、０．９５（ｓ，３Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　２０４．３３。

【０４８１】

（８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンの調製

【化１０２】



（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オン（４８７．８ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－１－フェニルエチルアミン（３０６μＬ、２．４ｍｍｏｌ）のトルエン（１２ｍｌ）溶液を、ディーン・スターク蒸留受器を備えたフラスコ中、還流下で加熱した。２２時間後、ディーン・スターク蒸留受器によって、ほとんどの溶媒を蒸留して取り除き、残りの溶媒を減圧下で除去した。化合物（１Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－イリデン）－１－フェニルエタンアミンが褐色の油として得られ、それを次の反応に直接使用した。

【０４８２】

氷浴にわたって、（１Ｓ）－Ｎ－（（Ｒ）－２，２－ジフルオロ－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－イリデン）－１－フェニルエタンアミンのＭｅＯＨ（１０ｍｌ）溶液に、$NaBH_4$（１３６ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、ＬＣ－ＭＳによって監視した際に反応が完了していた。反応物を、飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍｌ）の添加によってクエンチし、ほとんどのＭｅＯＨを減圧下で除去した。さらなる水（約１０ｍｌ）を加え、水溶液をＥｔＯＡｃ（１５ｍｌ×３）で抽出した。有機層を組み合わせて、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。淡褐色の油が得られ（６９０ｍｇ：ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　３０９．２２）、それをＭｅＯＨ（５ｍｌ）に溶解させた。このＭｅＯＨ溶液を氷浴で冷却し、濃ＨＣｌ水溶液（０．３ｍｌ）を加え、十分に混合した。揮発物を減圧下で除去したところ、褐色がかった緑色の油：８６９ｍｇがＨＣｌ塩として得られ、それを次の反応に直接使用した。

【０４８３】

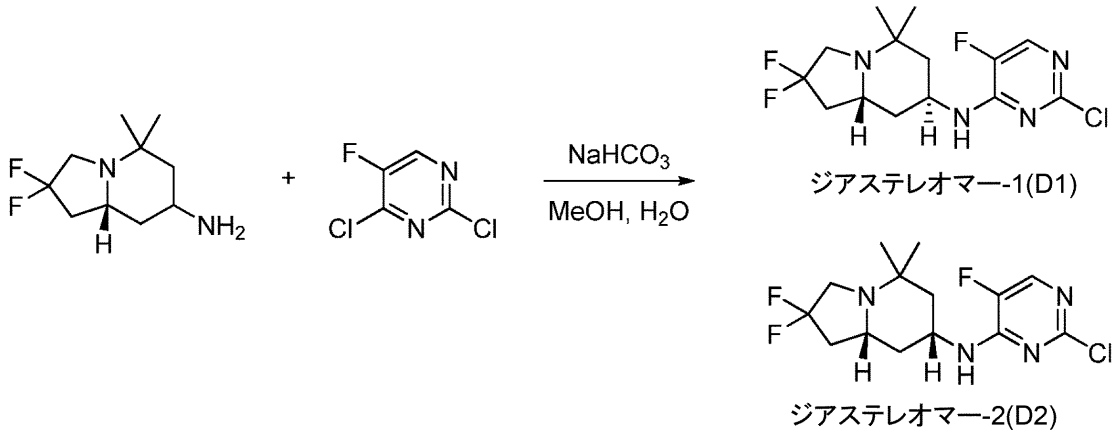
（８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチル－Ｎ－（（Ｓ）－１－フェニルエチル）インドリジン－７－アミン塩化水素および$Pd(OH)_2$－Ｃ（活性炭に担持された２０％、５０％湿潤、０．２ｇ）のＭｅＯＨ（２０ｍｌ）溶液を、４５

ｐｓｉの水素下で、Ｐａｒｒフラスコ中で水素化した。さらなるＰｄ（ＯＨ）$_2$－Ｃ（約０．２ｇ）を１６時間および２４時間の時点で加え、ＬＣ－ＭＳによって監視した際に３９時間の時点で反応が完了していた。固体を、ＭｅＯＨで洗浄しながら、短いＣｅｌｉｔｅカラムを介したろ過によって除去した。ろ液を収集し、溶媒を減圧下で除去した。化合物（８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩化水素がオフホワイトの固体として得られ、それを次の反応に直接使用した：０．５６ｇ；ＬＲＭＳ］（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　２０４．９９。

【０４８４】

Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－２，２－ジフルオロ－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミンの調製

【化１０３】



（８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩化水素（上記の反応からの粗生成物、約２．４ｍｍｏｌ）および５－フルオロ－２，４－ジクロロピリミジン（４８０．９ｍｇ、２．８８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ－Ｈ$_2$Ｏ（４：１、１０ｍｌ）溶液に、ごく微量のアミン出発材料がＬＣ－ＭＳによって検出されるまで、３０℃で２５時間撹拌した。ＭｅＯＨを減圧下で除去した。さらなるＨ$_2$Ｏ（約１０ｍｌ）を加え、混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍｌ×３）で抽出した。有機層を組み合わせて、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。２組のジアステレオマーが、３．１：１の比率で観察された（使用される分析ＨＰＬＣ条件下で５．６分間および６．７分間の保持時間：Ｃ１８カラム、０．０５％のＨＣＯＯＨとともにＨ$_2$Ｏおよび０．０５％のＨＣＯＯＨとともにアセトニトリルを含む溶媒、１．２ｍｌ／分の流量で９分間にわたって、９０：１０～０：１００の直線勾配）。あるレベルのジアステレオマーの分離が、分取ＴＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$：ＭｅＯＨ中７ＮのＮＨ$_3$＝９７：３）およびシリカゲルクロマトグラフィー（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$、１００：０～９５：５の直線勾配）によって行われ、純粋なジアステレオマー１（７Ｓ，８ａＲ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンが、オフホワイトの固体：約３００ｍｇ；

【数１】

$$[\alpha]_D^{20}$$

－５９．４、ＭｅＯＨ中のｃ＝０．９６として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．９０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．３０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）、４．４８～４．３６（ｍ，１Ｈ）、３．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８、１０．７、７．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．００～２．９０（ｍ，１Ｈ）、２．８２（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．５、１５．１、１０．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．４３～２．２９

（ｍ，１Ｈ）、２．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．７、４．５、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．０２～１．７７（ｍ，３Ｈ）、１．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８、１１．８、４．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．１５（ｓ，３Ｈ）、１．１２（ｓ，３Ｈ）；ＬＲＭＳ］（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　３３５．１３。

【０４８５】

ジアステレオマー２（７Ｒ，８ａＲ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンが、オフホワイトの固体：１００ｍｇとして得られた；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．８８（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．１８（ｍ，１Ｈ）、３．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．４、１０．７、６．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．９８～２．８９（ｍ，１Ｈ）、２．７７（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．２、１５．３、１０．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．４３～２．２７（ｍ，２Ｈ）、２．０５～１．８２（ｍ，２Ｈ）、１．４２（ｄｄ，Ｊ＝１２．２、１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２２～１．１４（ｍ，１Ｈ、重複）、１．１６（ｓ，３Ｈ、重複）、１．０８（ｓ，３Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　３３５．１３。

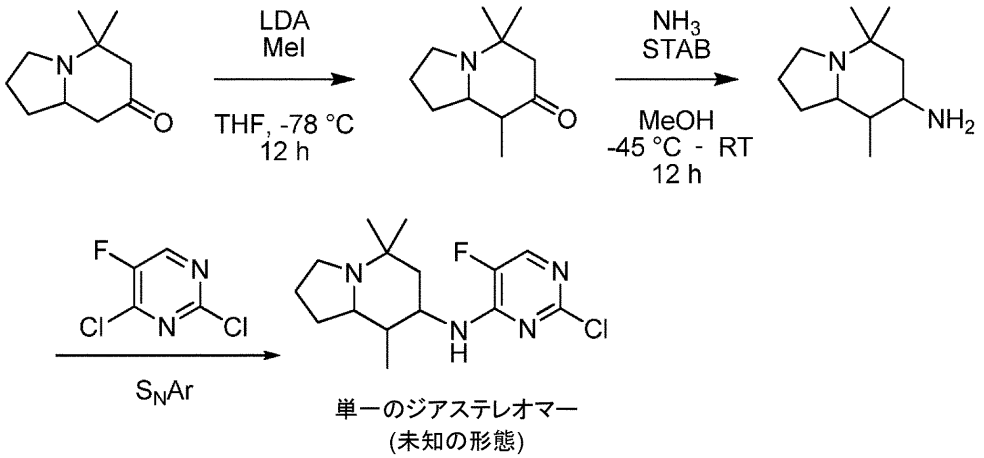
【０４８６】

ＣＯＳＹ実験による関連するプロトンの割り当ての後の１Ｄ－ＮＯＥ技術の使用によって、ジアステレオマー－１およびジアステレオマー－２の相対立体化学が割り当てられた：ジアステレオマー－２では、Ｈ７とＨ８ａの間、Ｈ７とＣＨ$_{3}$との間の正のＮＯＥが観察され、これはジアステレオマー－１では存在しなかった。

【０４８７】

実施例１０：Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－アミンの合成

【化１０４】



ヘキサヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オンの調製

ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オン（ラセミ体）（１．４１ｇ、８．４３ｍｍｏｌ）を乾燥ＴＨＦ（５０ｍｌ）に溶解させ；フラスコを窒素でフラッシュし、－７８℃に冷却した。ＬＤＡ（５．９ｍｌ、１１．８ｍｍｏｌ）をシリンジを介して加え、３０分間撹拌した。その後、純粋なヨウ化メチル（１．３０ｍｌ、２１．１ｍｍｏｌ）をシリンジを介して加えた。透明の淡黄色の溶液を一晩撹拌し、室温に温めた。次に、反応物を飽和ＮＨ$_{4}$Ｃｌ溶液でクエンチし、酢酸エチル（３×４０ｍｌ）で抽出した。有機相をＭｇＳＯ$_{4}$のプラグに通し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物（８４９ｍｇ）が黄褐色の油の形態で得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０４８８】

オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－アミンの調製

上記の反応からの粗生成物を、７ＭのメタノールＮＨ$_{3}$（２０ｍｌ）溶液に溶解させ、

室温で６時間撹拌した。ＮａＢＨ$_4$（８４９ｍｇ、１２．６ｍｍｏｌ）を別個のフラスコ中の乾燥ＴＨＦに懸濁し、ドライアイス／ＭｅＣＮ浴を用いて－４５℃に冷却した。次に、イミンを含有する溶液を、挿管によって、還元剤とともにフラスコ中に移した。反応混合物を－４５℃で１時間撹拌し、次に、一晩、室温に温めた。水（１ｍｌ）を加えて、残りの水素化物をクエンチし、次に、溶媒を減圧下で除去した。反応混合物をＭｇＳＯ$_4$のプラグに通して、水および塩を除去した。溶媒の蒸発の後、残りの粗生成物（８２９ｍｇ）をさらに精製せずに次の反応に使用した。

【０４８９】

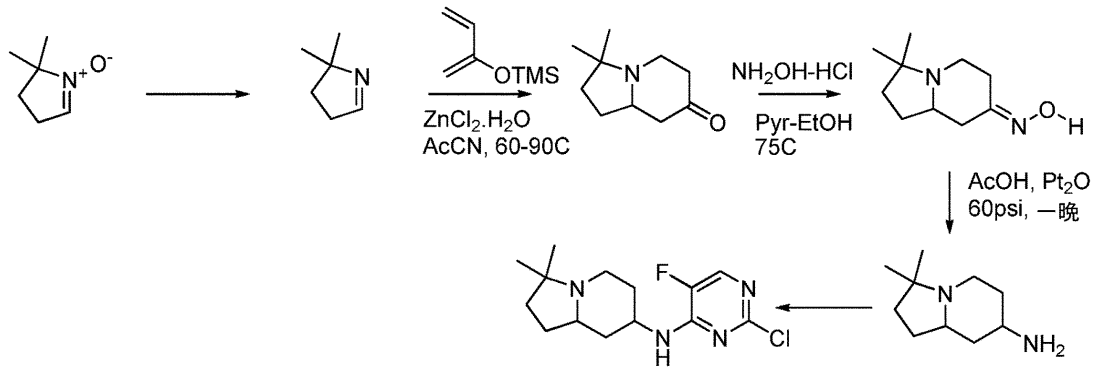
Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－アミンの調製

上記の反応からの生成物（８２９ｍｇ、４．５５ｍｍｏｌ）を、２，４－ジクロロ－５－フルオロ－ピリミジン（９１１ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ）およびＮａＨＣＯ$_3$（４５７ｍｇ、５．４５ｍｍｏｌ）と組み合わせた。ＭｅＯＨ：Ｈ$_2$Ｏの４：１の混合物（５０ｍｌ）を加え、得られた懸濁液を室温で２日間撹拌した。ＨＰＬＣによる分析により、３：１の比率の２つのジアステレオマーが形成されたことが示された。シリカゲルを反応混合物に加え、溶媒を減圧下で蒸発させた。得られた固体をカラムに充填し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ－ＮＨ$_3$（２Ｍ）（０→５％の勾配）で溶離しながら、フラッシュクロマトグラフィーによってさらに精製した。清浄な生成物画分を組み合わせることにより、２１０ｍｇのジアステレオマーが富化された（ｄｉａｓｔｅｒｅｏｍｅｒｉｃａｌｌｙ　ｅｎｒｉｃｈｅｄ）モノ－Ｓ$_N$Ａｒ生成物が得られた。ＭＳ（ＥＳ）３１３（Ｍ＋Ｈ）、３１１（Ｍ－Ｈ）。

【０４９０】

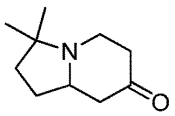
実施例１１：Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－アミンの合成

【化１０５】



ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オン

【化１０６】



３，４－ジヒドロ－２，２－ジメチル－２Ｈ－ピロール（９００ｍｇ、９．３ｍｍｏｌ）を、水凝縮器を備えた２５０ｍｌの丸底フラスコ中でアセトニトリル（９０ｍｌ）に加えた。ＴＨＦ（２３ｍｌ、１１．６ｍｍｏｌ）中のＺｎＣｌ$_2$（０．５Ｍ）を溶液に加え、６０℃に温めた。２－（トリメチルシロキシ）－１，３－ブタジエン（２．６ｇ、ｍｍｏｌ、１８．４ｍｍｏｌ）を混合物に加え、９０℃で一晩加熱した。溶液を室温に冷まし、ジクロロメタン（９０ｍｌ）および１ＮのＨＣｌ（９０ｍｌ）で希釈した。２つの層を分離し、水層をＨ$_2$Ｏ中のＮＨ$_3$（２８％）で塩基性化し、ジクロロメタンで抽出した。有機層を塩水で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$で乾燥させた。固体をろ過によって除去し、母液を

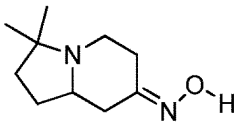
減圧下で濃縮したところ、２５０ｍｇの褐色の油が得られた。この油を、カラムクロマトグラフィー（１００％の酢酸エチルから９５％の酢酸エチル：５％のメタノール）によってさらに精製したところ、淡黄色の油（１７０ｍｇ、１１％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　３．０５～２．９９（ｍ，１Ｈ）、２．６９～２．６３（ｍ，１Ｈ）、２．４４～２．１１（ｍ，５Ｈ）、１．８７～１．７８（ｍ，１Ｈ）、１．６９～１．５４（ｍ，２Ｈ）、１．４１～１．３１（ｍ，１Ｈ）、１．１３（ｓ，３Ｈ）、０．８７（ｓ，３Ｈ）；^{13}Ｃ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　２０９．７、６０．４４、４８．６９、４２．６３、４１．１７、３９．６７、３８．６０、２８．８３、２８．１０、１９．８７；ｍ／ｚ＝１６８．０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４９１】

ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－ケトキシム

【化１０７】



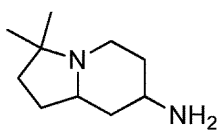
ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－オン（８２５ｍｇ、４．９ｍｍｏｌ）を、ピリジン（８ｍｌ）とエタノール（８ｍｌ）との混合物に加えた。ヒドロキシルアミン－ＨＣｌ塩（４１２ｍｇ、５．９ｍｍｏｌ）を溶液に加え、混合物を７５℃で週末にわたって加熱した。混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮した。Ｎ－ヘプタン（２０ｍｌ）を残渣に加え、減圧下で濃縮し、これを２回繰り返して、ピリジンのほとんどを除去した。エタノール（１０ｍｌ）を残渣に加えて、乳状の混合物を形成し、これを超音波で分解し、ろ過し、収集された白色の固体を減圧下で乾燥させたところ、生成物（６１３ｍｇ、６８％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１０．８５（ｓ，１Ｈ）、３．４６～３．４２（ｍ，１Ｈ）、３．３５～３．３１（ｍ，１Ｈ）、２．８８～２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．６７～２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．４４～２．３５（ｍ，２Ｈ）、２．１７～２．１（ｍ，１Ｈ）、１．９９～１．８５（ｍ，２Ｈ）、１．８～１．７（ｍ，１Ｈ）、１．５１（ｓ，３Ｈ）、１．１６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝１８４．０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０４９２】

オクタヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－アミン

【化１０８】

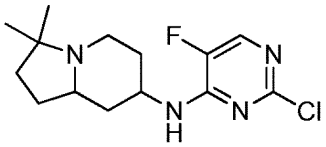


ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７（１Ｈ）－ケトキシム（６１３ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ）を、酢酸（３０ｍｌ）、続いて、Ｐｔ$_{2}$Ｏ（７６ｍｇ）に加え、６０ｐｓｉのＨ$_{2}$下で一晩振とうした。さらに、３４ｍｇのＰｔ$_{2}$Ｏを加えて、反応を確実に完了させた。メタノール（３０ｍｌ）を混合物に加え、触媒を、Ｃｅｌｉｔｅの床を通してろ過して取り除いた。母液を減圧下で濃縮したところ、暗褐色の油が得られた。酢酸エチル（５０ｍｌ）を油に加え、それをＣｅｌｉｔｅの床に通して、残りの触媒を除去した。母液を減圧下で濃縮したところ、７２０ｍｇの生成物が酢酸塩として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　２．７０～２．６７（ｍ，１Ｈ）、２．３４～２．２５（ｍ，１Ｈ）、２．０５～１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．８２～１．

６６（ｍ，２Ｈ）、１．５３～１．４５（ｍ，３Ｈ）、１．２２～１．１（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．８１（ｓ，３Ｈ）、ｍ／ｚ＝１６９．０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【化１０９】

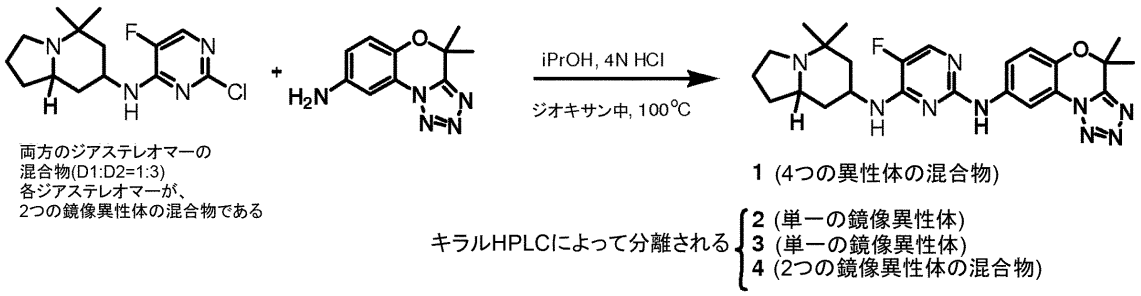


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．１９（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝７．５７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｂｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｓ，１Ｈ）、２．７５～２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．６１～２．５７（ｍ，１Ｈ）、２．０２～１．９７（ｍ，１Ｈ）、１．８７～１．８２（ｍ，１Ｈ）、１．７１～１．６６（ｍ，２Ｈ）、１．５３～１．４８（ｍ，２Ｈ）、１．４３～１．３３（ｍ，１Ｈ）、１．２２～１．１７（ｍ，１Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．８８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝２９９．０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝２９７．０９（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０４９３】

実施例１２：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１～４）の合成

【化１１０】



化合物１は、４つの異性体の混合物である。化合物２は、キラルＨＰＬＣによって分離される単一の鏡像異性体である。化合物３は、キラルＨＰＬＣによって分離される単一の鏡像異性体である。化合物４は、２つの鏡像異性体の混合物である（分離なし）。

【０４９４】

化合物１、化合物２、化合物３、および化合物４の調製が、添付のスキームに示される。第２のＳＮＡｒ反応において、（ＲＳ，ＳＲ，ＲＲ，ＳＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンのジアステレオマー混合物（Ｄ１：Ｄ２＝１：３）を使用し、最終生成物に対してキラルＨＰＬＣを行った。個々の異性体の絶対立体化学はこの系列で確立されていなかった。

【０４９５】

３ｍｌのｉＰｒＯＨ中の（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（０．１２ｇ、０．４ｍｍｏｌ、両方のジアステレオマー１：３の混合物）の溶液、４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－アミン（０．１９ｇ、０．５ｍｍｏｌ；全体が参照により本明細書に援用される国際公開第２０１０／０８３２０７号パンフレット、７３～７４頁にしたがって調製された）およびジオキサン（０．１ｍｌ）中４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物を、密封されたバイアル中で、４時間にわたって１００℃まで加熱した。粗反応混合物のＬＣＭＳ分

析により、反応の完了が示された。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、０．１８ｇ（９５％の収率）の生成物が、４つの立体異性体の混合物として得られた。２つの鏡像異性体（化合物２および３）が、キラルＨＰＬＣ精製後に単一の鏡像異性体として得られた。化合物４が、純粋なジアステレオマー（２つの鏡像異性体の混合物）として得られた。個々の異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

【０４９６】

化合物２：（単一の鏡像異性体）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ：９．４０（ｓ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５～７．７．６３（ｍ，２Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、３．０８（ｍ，１Ｈ）、２．１８～２．３０（ｍ，２Ｈ）、１．９２～１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．８０～１．９０（ｍ，３Ｈ）、１．７４（ｓ，６Ｈ）、１．３８～１．７０（ｍ，４Ｈ）、１．２０（ｓ，３Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０（ＭＨ$^{+}$）。キラルＨＰＬＣ　Ｐｋ１　ＲＴ＝１４．９１分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０４９７】

化合物３：（単一の鏡像異性体）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ：９．４０（ｓ，１Ｈ）、８．４３（ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５～７．６３（ｍ，２Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、３．０８（ｍ，１Ｈ）、２．１８～２．３０（ｍ，２Ｈ）、１．９２～１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．８０～１．９０（ｍ，３Ｈ）、１．７４（ｓ，６Ｈ）、１．３８～１．７０（ｍ，４Ｈ）、１．２０（ｓ，３Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０（ＭＨ$^{+}$）（一般的な方法のプロトコル－１を参照）。キラルＨＰＬＣ　Ｐｋ１　ＲＴ＝１７．６４分間。（一般的な方法のプロトコル－４を参照）

【０４９８】

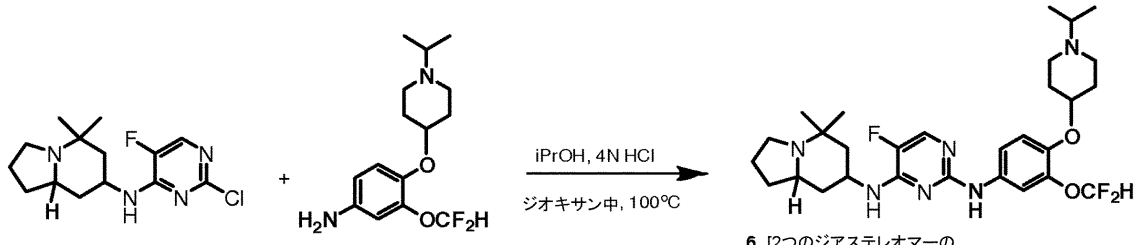
化合物４：（２つの鏡像異性体の混合物）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）δ：９．５１（ｓ，１Ｈ）、８．７２（ｓ，１Ｈ）、７．９９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０～７．６５（ｍ，２Ｈ）、７．１５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、３．１８（ｍ，１Ｈ）、１．９２～２．３５（ｍ，６Ｈ）、１．７５（ｓ，３Ｈ）、１．７２（ｓ，３Ｈ）、１．５０～１．６８（ｍ，４Ｈ）、１．３７（ｓ，３Ｈ）、１．２８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０（ＭＨ$^{+}$）（一般的な方法のプロトコル－１を参照）。キラルＨＰＬＣ　Ｐｋ１　ＲＴ＝１９．１９分間。（一般的な方法のプロトコル－４を参照）。

【０４９９】

実施例１３：（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ^{2}－（４－（１－イソプロピルピペリジン－４－イルオキシ）－３－（ジフルオロメトキシ）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ^{4}－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物６～１０）の合成

【化１１１】



両方のジアステレオマーの
混合物(1:3)
各ジアステレオマーが、
2つの鏡像異性体の混合物である

6 [2つのジアステレオマーの混合物]
7 [単一の鏡像異性体]
8 [単一の鏡像異性体]
9 [単一の鏡像異性体]
10 [単一の鏡像異性体]

化合物６、化合物７、化合物８、化合物９、および化合物１０の合成が、添付のスキームに示される。第２のＳＮＡｒ反応において、（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンのジアステレオマー混合物（Ｄ１：Ｄ２＝１：３）を使用し、最終生成物に対してキラルＨＰＬＣを行った。個々の異性体の絶対立体化学はこの系列で確立されていなかった。

【０５００】

３ｍｌのｉＰｒＯＨ中の（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（０．１２ｇ、０．４０ｍｍｏｌ、両方のジアステレオマー１：３の混合物）の溶液、４－（１－イソプロピルピペリジン－４イルオキシ）－３－（ジフルオロメトキシ）ベンゼンアミン（０．１４４ｇ、０．４８ｍｍｏｌ；）およびジオキサン（０．１ｍｌ）中４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物を、密封されたバイアル中で、一晩、１００℃まで加熱した。粗反応混合物のＬＣＭＳ分析により、反応の完了が示された。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、０．１５ｇ（６３％の収率）の生成物が、４つの立体異性体の混合物（化合物６、（２つのジアステレオマーおよび各ジアステレオマーが、２つの鏡像異性体の混合物である）として得られた。混合物のキラルＨＰＬＣ精製により、全ての４つの異性体（化合物７、化合物８、化合物９および化合物１０）が得られた。個々の異性体の絶対立体化学は決定されなかった。

【０５０１】

化合物７：（単一の鏡像異性体）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）：δ　９．３９（ｓ，１Ｈ）、８．４７（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６～７．７０（ｍ，３Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．７４（ｓ，１Ｈ）、４．３２～４．４０（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、４．１１～４．１３（ｍ，１Ｈ）、３．０８～３．１５（ｍ，４Ｈ）、２．７０～２．８１（ｍ，２Ｈ）、２．４４（ｓ，３Ｈ）、２．２１～２．２７（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．９７（ｍ，２Ｈ）、１．６９～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．５１～１．５５（ｍ，２Ｈ）、１．３２（ｄ，Ｊ＝６．６０Ｈｚ、６Ｈ）、１．２６～１．４１（ｍ，２Ｈ）、１．１３～１．１８（ｍ，１Ｈ）、０．９５（ｓ，３Ｈ）、０．９０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６３（MH^{+}）。キラルＨＰＬＣ　Ｐｋ１　ＲＴ＝１６．２２分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０５０２】

化合物８：（単一の鏡像異性体）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）：δ　９．４２（ｓ，１Ｈ）、８．６６（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５～７．６１（ｍ，３Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．６８（ｓ，１Ｈ）、４．３２～４．４０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．０５～４．０６（ｍ，１Ｈ）、３．０２～３．０９（ｍ，４Ｈ）、２．６５～２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．３５（ｓ，３Ｈ

）、２．１９～２．２５（ｍ，１Ｈ）、１．８８～１．３７（ｍ，２Ｈ）、１．６５～１．７０（ｍ，１Ｈ）、１．５０～１．５４（ｍ，２Ｈ）、１．３１（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、６Ｈ）、１．２０～１．３５（ｍ，２Ｈ）、１．１０～１．１６（ｍ，１Ｈ）、０．９３（ｓ，３Ｈ）、０．８７（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６３（MH^+）。キラルＨＰＬＣ　Ｐｋ２　ＲＴ＝２１．２８分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０５０３】

化合物９：（単一の鏡像異性体）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）：δ　９．４５（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５～７．７０（ｍ，３Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．７２（ｓ，１Ｈ）、４．３０～４．４０（ｍ，１Ｈ）、４．０１～４．１０（ｍ，１Ｈ）、３．０５～３．１６（ｍ，４Ｈ）、２．７５～２．８２（ｍ，２Ｈ）、２．４６（ｓ，３Ｈ）、２．２０～２．２３（ｍ，１Ｈ）、１．９５～２．１５（ｍ，２Ｈ）、１．６９～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．５０～１．６５（ｍ，２Ｈ）、１．４２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、６Ｈ）、１．２６～１．４１（ｍ，２Ｈ）、１．１４～１．１７（ｍ，１Ｈ）、１．１０（ｓ，３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６３（MH^+）。キラルＨＰＬＣ　Ｐｋ３　ＲＴ＝２７．２８分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０５０４】

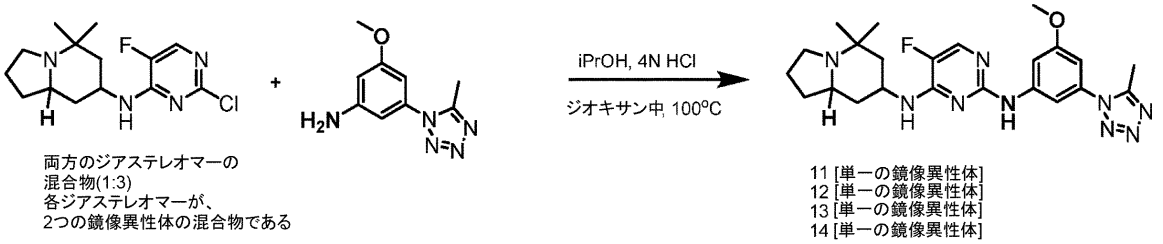
化合物１０：（単一の鏡像異性体）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）：δ　９．４３（ｓ，１Ｈ）、８．３９（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４～７．６４（ｍ，３Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．７１（ｓ，１Ｈ）、４．２９～４．３５（ｍ，１Ｈ）、４．１０～４．１５（ｍ，１Ｈ）、３．０５～３．１６（ｍ，４Ｈ）、２．７３～２．８０（ｍ，２Ｈ）、２．４３（ｓ，３Ｈ）、２．２０～２．２３（ｍ，１Ｈ）、１．９５～２．１５（ｍ，２Ｈ）、１．７０～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．６５（ｍ，２Ｈ）、１．４５（ｄ，Ｊ＝６．５０Ｈｚ、６Ｈ）、１．２５～１．４０（ｍ，２Ｈ）、１．１５～１．１８（ｍ，１Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、０．８９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５６３（MH^+）。キラルＨＰＬＣ　Ｐｋ　４　ＲＴ＝３２．５３分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０５０５】

実施例１４：（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）Ｎ２－（３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１１～１４）の合成

【化１１２】



両方のジアステレオマーの
混合物(1:3)
各ジアステレオマーが、
2つの鏡像異性体の混合物である

11 [単一の鏡像異性体]
12 [単一の鏡像異性体]
13 [単一の鏡像異性体]
14 [単一の鏡像異性体]

化合物１１、化合物１２、化合物１３および化合物１４の合成が、添付のスキームに示される。第２のＳＮＡｒ反応において、（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，Ｓ／Ｓ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンのジアステレオマー混合物（Ｄ１：Ｄ２＝１：３）を使用し、最終生成物に対してキラルＨＰＬＣを行った。個々の異性体の絶対立体化学は確立されていなかった。

【０５０６】
３ｍｌのｉＰｒＯＨ中の（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ，Ｒ／Ｒ，ＳＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（０．１００ｇ、０．３４ｍｍｏｌ、２つのジアステレオマーの混合物（１：３））の溶液、３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）アニリン（０．０７７ｇ、０．４ｍｍｏｌ；ＣｈｅｍＢｒｉｄｇｅ Ｂｕｉｌｄｉｎｇ Ｂｌｏｃｋｓ）およびジオキサン（０．１ｍｌ）中４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物を、密封されたバイアル中で、１２時間にわたって１００℃まで加熱した。粗反応混合物のＬＣＭＳ分析により、反応の完了が示された。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、０．１４ｇ（収率＝８８％）の生成物が、４つの立体異性体の混合物（２つのジアステレオマーおよび各ジアステレオマーが、２つの鏡像異性体の混合物である）として得られた。混合物のキラルＨＰＬＣ精製により、全ての４つの異性体（化合物１１、化合物１２、化合物１３および化合物１４）が得られた。個々の異性体の絶対立体化学は確立されていなかった。

【０５０７】
化合物１１：単一のジアステレオマー；単一の鏡像異性体
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ d_6、３００ＭＨｚ）δ：９．９８（ｓ，１Ｈ）、９．４２（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｓ，１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．９４（ｓ，１Ｈ）、４．１９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．７２～２．８２（ｍ，２Ｈ）、２．４５（ｓ，３Ｈ）、２．２１～２．２５（ｍ，１Ｈ）、１．９２～１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．７１～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．４９～１．５６（ｍ，２Ｈ）、１．２８～１．３９（ｍ，２Ｈ）、１．１５～１．２０（ｍ，１Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）、０．９０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６８（MH^+）；キラルＨＰＬＣ Ｐｋ１ ＲＴ＝１７．９２分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０５０８】
化合物１２：単一のジアステレオマー；単一の鏡像異性体
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ d_6、３００ＭＨｚ）δ：９．９８（ｓ，１Ｈ）、９．４２（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｍ，１Ｈ）、７．８７（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｍ，１Ｈ）、６．９４（ｍ，２Ｈ）、４．１２（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．７０～２．８１（ｍ，２Ｈ）、２．４４（ｓ，３Ｈ）、２．２１～２．２７（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．９７（ｍ，２Ｈ）、１．７０～１．７６（ｍ，１Ｈ）、１．５０～１．５７（ｍ，２Ｈ）、１．２６～１．４１（ｍ，２Ｈ）、１．１３～１．１８（ｍ，１Ｈ）、０．９１（ｓ，３Ｈ）、０．８８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６８（MH^+）；キラルＨＰＬＣ Ｐｋ２ ＲＴ＝２３．５６分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０５０９】
化合物１３：単一のジアステレオマー；単一の鏡像異性体
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ d_6、３００ＭＨｚ）δ：９．９９（ｓ，１Ｈ）、９．３２（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｓ，１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｓ，１Ｈ）、４．０１～４．１６（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、２．７３（ｍ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．４４（ｓ，３Ｈ）、２．１６～２．２０（ｍ，２Ｈ）、１．９１～２．０３（ｍ，１Ｈ）、１．４９～１．７０（ｍ，４Ｈ）、１．３０～１．４０（ｍ，１Ｈ）、１．０２～１．１９（ｍ，２Ｈ）、０．９９（ｓ，３Ｈ）、０．７３（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６８（MH^+）；キラルＨＰＬＣ Ｐｋ３ ＲＴ＝２８．１８分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０５１０】
化合物１４：単一のジアステレオマー；単一の鏡像異性体
^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ d_6、３００ＭＨｚ）δ：９．９９（ｓ，１Ｈ）、９．３３

（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｓ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｓ，１Ｈ）、４．００～４．１５（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、２．７４（ｍ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．４３（ｓ，３Ｈ）、２．１５～２．２１（ｍ，２Ｈ）、１．９０～２．００（ｍ，１Ｈ）、１．４９～１．７０（ｍ，４Ｈ）、１．３０～１．４０（ｍ，１Ｈ）、１．０２～１．１９（ｍ，２Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）、０．７２（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６８（MH^+）；キラルＨＰＬＣ　Ｐｋ４　ＲＴ＝３３．１９分間。（一般的な方法のプロトコル－５を参照）。

【０５１１】

化合物１１および１２は、互いに鏡像異性体であるようである。

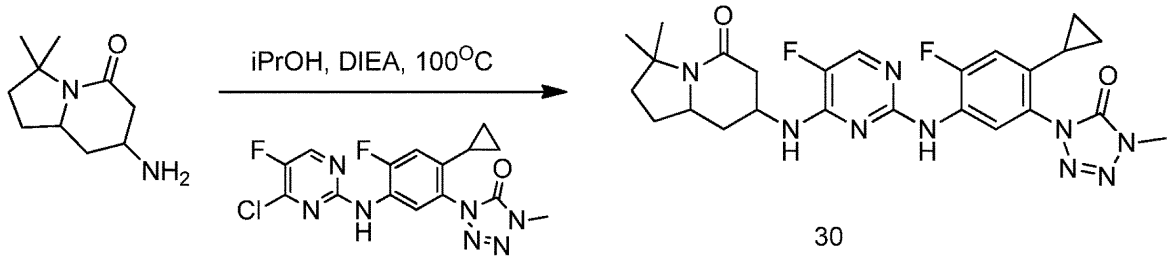
【０５１２】

化合物１３および１４は、互いに鏡像異性体であるようである。

【０５１３】

実施例１５：Ｎ２－｛４－シクロプロピル－６－フルオロ－［３－（４－メチル）－１，２，３，４－テトラゾール－５－オン－１－イル］｝フェニル－５－フルオロ－Ｎ４（７－アミノ－ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オン））２，４－ピリミジンジアミン（化合物３０）の合成

【化１１３】



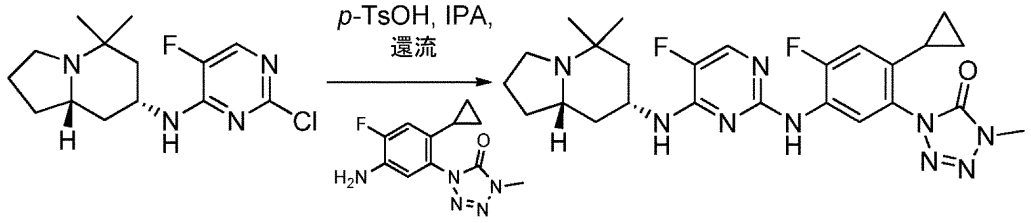
ｉＰｒＯＨ（１０ｍｌ）中の１－（５－（４－クロロ－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（全体が参照により本明細書に援用される、２０１１年６月９日に公開された国際公開第２０１１／０６８８９８号パンフレットに記載される；０．１１ｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液、ジイソプロピルエチルアミン（０．２１ｍｌ、１．２ｍｍｏｌ）および７－アミノ－ヘキサヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－５（１Ｈ）－オン（０．０６０ｇ、０．３２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で１２時間加熱した。ＬＣ－ＭＳ分析により、反応の完了が示された。揮発物を減圧下で除去し、粗生成物をシリカゲル上に吸着した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物の白色の粉末が７５％の収率（０．１２ｇ）で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）δ：８．６１（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、３．６０～３．６８（ｍ，４Ｈ）、２．２７（ｄ，Ｊ＝１７．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．１６（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．７９～１．８５（ｍ，１Ｈ）、１．５８～１．７２（ｍ，３Ｈ）、１．４６（ｓ，３Ｈ）、１．３５～１．４３（ｍ，３Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、０．８０～０．８３（ｍ，２Ｈ）、０．６３～０．６５（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：－１６５．０８、－１２１．６９．；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２６（MH^+）。

【０５１４】

実施例１６：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル－アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－（４Ｈ）－オン（化合物１７）の合成

【化１１４】



^{i}ＰｒＯＨ（１２０ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（実施例３からの化合物３～１０）（１０．８ｇ、３６．２ｍｍｏｌ）と、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（１２．６ｇ、５０．６ｍｍｏｌ）と、パラ－トルエンスルホン酸一水和物（１２．４ｇ、６５．１ｍｍｏｌ）との混合物を、加熱還流させ、１６時間撹拌した。反応混合物を冷ました後、ＥｔＯＡｃ（６００ｍＬ）を加え、得られた混合物を、１ＮのＮａＯＨ（２００ｍＬ）で洗浄した。有機層と水層とを分け、水層をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。溶離液としてCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ中２ＮのNH_3（９５：５）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、微量のＴｓＯＨを含有する生成物（１２．７ｇ）が得られた。生成物をＥｔＯＡｃ（５００ｍＬ）に溶解させ、１ＮのＮａＯＨ（１００ｍＬ）およびＨ２Ｏ（１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、減圧下で濃縮したところ、生成物（１２．１ｇ）が固体として得られた。

$[\alpha]_D$＝－７．４（ＭｅＯＨ中のｃ＝０．２５）。化合物１７の絶対立体化学を、ＰＫＣθを用いて、再結晶化された化合物のＸ線結晶構造解析によって確認した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）：δ　８．４８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５～３．９０（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｔｄ，Ｊ＝８．４、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．２１（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．２０～２．１０（ｍ，１Ｈ）、２．００～１．９０（ｍ，１Ｈ）、１．７５～１．４８（ｍ，５Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．２２～１．１２（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、１．０８～１．００（ｍ，１Ｈ）、０．８３～０．７７（ｍ，２Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）、０．６３～０．５７（ｍ，２Ｈ）

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、２８２ＭＨｚ）：δ－１２１．０４（ｔ）、－１６６．０１（ｓ）

ｍ／ｚ＝５１１．０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０５１５】

生成物の鏡像体過剰率を、以下に詳述される条件を用いてキラルＨＰＬＣによって測定する。

キラルＨＰＬＣ条件：

カラム：ダイセル化学工業株式会社（Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）、Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ、４．６×２５０ｍｍ

移動相：２：２：１のメタノール／エタノール／ヘキサン　０．１％のトリエチルアミン（定組成）

流量：０．５ｍｌ／分

実行時間：１５分間

温度：室温

検出：Ｗａｔｅｒ　９９６　ＰＤＡ

ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ ２６９０ Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎｓ Ｍｏｄｕｌｅ

【０５１６】

カラムクロマトグラフィーの使用を避けた大規模反応：

１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２６．７ｇ、１０７．３ｍｍｏｌ）およびパラ－トルエンスルホン酸一水和物（３０．６ｇ、１６１．０ｍｍｏｌ）を、^{i}ＰｒＯＨ（３００ｍＬ）中のクロロ－ピリミジン（実施例３からの化合物３～１０）（２３．０ｇ、６８．２５ｍｍｏｌ）の撹拌混合物に加えた。反応混合物を加熱還流させ、１６時間撹拌し、その後、ＬＣ－ＭＳ分析により、反応の完了が示された。反応混合物を室温に冷まし、ろ過したところ、褐色の固体が得られた。次に、ろ過ケーキを^{i}ＰｒＯＨ（１×２５ｍＬ）で洗浄した。ろ液を、減圧下でおよそ半分の体積になるまで濃縮し、現れた沈殿物をろ過した。上記の手順からの組み合わされたろ過ケーキを空気乾燥させ、次に、ＥｔＯＡｃ（３００ｍＬ）に溶解させ、１ＮのＮａＯＨ（１×２００ｍＬ、次に、３×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を（$MgSO_4$）上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、生成物（２７．２ｇ、７８％）が白色の粉末として残った。

【０５１７】

実施例１７：オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物１６～２１）の合成

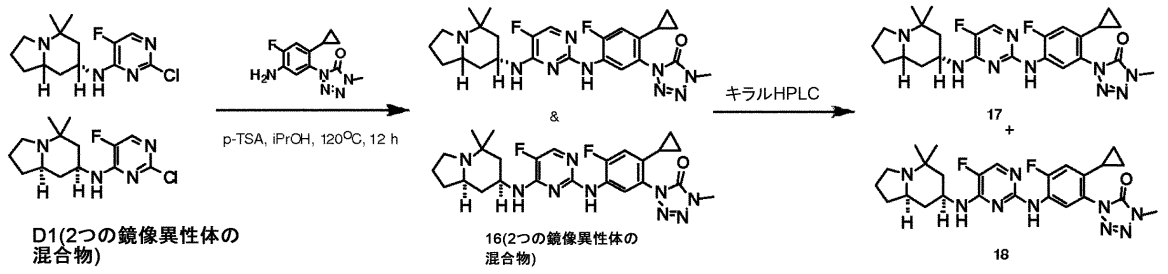
化合物１６、１７、１８、１９、２０、および２１の合成が、添付のスキームに示される。まず、ジアステレオマーＤ１およびＤ２の分離を、カラムクロマトグラフィーによって行い、両方のジアステレオマーを、別々にＳＮＡｒ反応にかけた。最終生成物をキラルＨＰＬＣによって分離したところ、個々の鏡像異性体が得られた。

【０５１８】

（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（Ｄ１）は、２つの鏡像異性体のラセミ混合物である。Ｄ１を第２のＳＮＡｒ反応にかけたところ、化合物１６が形成された。化合物１６（ラセミ体）の合成が、添付のスキームに記載されていた。化合物１６をキラルＨＰＬＣによって分離したところ、化合物１７（単一の鏡像異性体）および化合物１８（単一の鏡像異性体）が得られた。

【０５１９】

【化１１５】



１０ｍｌのｉＰｒＯＨ中の（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（Ｄ１）（０．１ｇ、０．３ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（０．０９２ｇ、０．３７ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．０６４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃（浴温度）で１６時間加熱した。ＬＣ－ＭＳ分析により、反応の完了が示された。反応混合物を室温に冷まし、ろ過して取り除いたところ、褐色の固体が得られた。ろ過ケーキを５ｍｌのｉＰｒＯＨで洗浄したところ、白色の固体が得られた。ろ液を、減圧下で体積が半分になるまで濃縮し、得られた固体をろ

過して取り除いた。ろ過された固体を組み合わせて、空気下で乾燥させた。乾燥された固体を５０ｍｌのＥｔＯＡｃに溶解させ、１ＮのＮａＯＨ水溶液（１０ｍｌ）を用いて分けた。両方の層を分離し、有機層を１ＮのＮａＯＨ水溶液（１０ｍｌ）で（３回）洗浄した。分離された有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮したところ、０．１２ｇ（収率＝７１％）の生成物が白色の粉末（化合物１６）として得られた。化合物１６をキラルＨＰＬＣによって分離したところ、対応する鏡像異性体化合物１７および化合物１８（一般的な方法のプロトコル－３を参照）が得られた。

【０５２０】

１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル－アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物１７）（単一の鏡像異性体）

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）δ：８．４８（ｓ，１Ｈ）、７．９７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０～４．１０（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｄｔ，Ｊ＝８．２、２．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．１０～２．２６（ｍ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．４９～１．７５（ｍ，５Ｈ）、１．３９（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．１４～１．２４（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．９４～１．０１（ｍ，１Ｈ）、０．７７～０．８３（ｍ，２Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）、０．５９～０．６３（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：－１６５．９９（ｄ）、－１２１．０９（ｔ）．；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２（MH^+）；キラルＨＰＬＣ　ＲＴ＝１８．８９分間。（一般的な方法のプロトコル－４を参照）。

【０５２１】

１－（５－（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物１８）（単一の鏡像異性体）

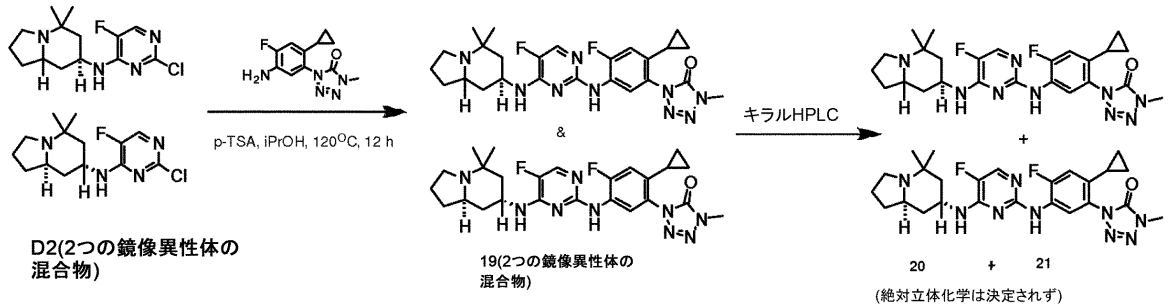
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）δ：８．４８（ｓ，１Ｈ）、７．９７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０～４．０５（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｂｒ．ｍ，１Ｈ）、２．１０～２．２６（ｍ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．４９～１．７５（ｍ，５Ｈ）、１．３９（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．１４～１．２４（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．９４～１．０１（ｍ，１Ｈ）、０．７７～０．８２（ｍ，２Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）、０．５８～０．６３（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：－１６６．００（ｄ）、－１２１．０５（ｔ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２（MH^+）。キラルＨＰＬＣ　ＲＴ＝２２．９７（一般的な方法のプロトコル－４を参照）。

【０５２２】

（Ｓ／Ｓ，Ｒ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（Ｄ２）は、２つの鏡像異性体の混合物である。Ｄ２を第２のＳＮＡｒ反応にかけたところ、化合物１９が形成された。化合物１９（２つの鏡像異性体の混合物）の合成が、添付のスキームに記載されていた。化合物１９をキラルＨＰＬＣによって分離したところ、化合物２０（単一の鏡像異性体）および化合物２１（単一の鏡像異性体）が得られた。

【０５２３】

【化１１６】



１０ｍｌのｉＰｒＯＨ中の（Ｓ／Ｓ，Ｒ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（Ｄ２）（０．１０ｇ、０．３４ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（０．０９２ｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸一水和物（０．０６４ｇ、０．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１２０℃（浴温度）で１６時間加熱した。ＬＣ－ＭＳ分析により、反応の完了が示された。反応混合物を室温に冷まし、ろ過して取り除いたところ、褐色の固体が得られた。ろ過ケーキを１ｍｌのｉＰｒＯＨで洗浄したところ、白色の固体が得られた。ろ過された固体を組み合わせて、空気下で乾燥させた。乾燥された固体を５０ｍｌのＥｔＯＡｃに溶解させ、１ＮのＮａＯＨ水溶液（１０ｍｌ）を用いて分けた。両方の層を分離し、有機層を１ＮのＮａＯＨ水溶液（１０ｍｌ）で（３回）洗浄した。分離された有機層を$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮したところ、０．１３ｇ（収率＝７４％）の生成物が白色の粉末（化合物１９）として得られた。化合物１９をキラルＨＰＬＣによって分離したところ、対応する鏡像異性体化合物２０および化合物２１（一般的な方法のプロトコル－４を参照）が得られた。

【０５２４】

化合物２０：（単一の鏡像異性体）：

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ d_6、３００ＭＨｚ）δ：８．５６（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２～６．９９（ｍ，２Ｈ）、４．０４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．７０～２．８３（ｍ，２Ｈ）、２．２５～２．３５（ｍ，１Ｈ）、１．７５～１．９５（ｍ，３Ｈ）、１．５５～１．６５（ｍ，３Ｈ）、１．１５～１．３６（ｍ，３Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）、０．７８～０．８３（ｍ，２Ｈ）、０．６０～０．６５（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：－１６５．７８（ｄ）、－１２２．２４（ｔ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２（MH^+）；キラルＨＰＬＣ ＲＴ＝２９．８８分間。（一般的な方法のプロトコル－４を参照）。

【０５２５】

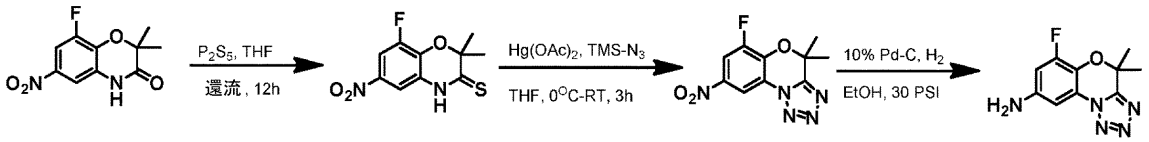
化合物２１：（単一の鏡像異性体）：

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ d_6、３００ＭＨｚ）δ：８．５７（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２～６．９９（ｍ，２Ｈ）、４．０４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．７１～２．８３（ｍ，２Ｈ）、２．２５～２．３５（ｍ，１Ｈ）、１．７６～１．９５（ｍ，３Ｈ）、１．５６～１．６８（ｍ，３Ｈ）、１．１５～１．３５（ｍ，３Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）、０．７８～０．８３（ｍ，２Ｈ）、０．６０～０．６５（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ）δ：－１６５．５７（ｄ）、－１２２．２４（ｔ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１２（MH^+）；キラルＨＰＬＣ ＲＴ＝３４．５０分間。（一般的な方法のプロトコル－４を参照）。

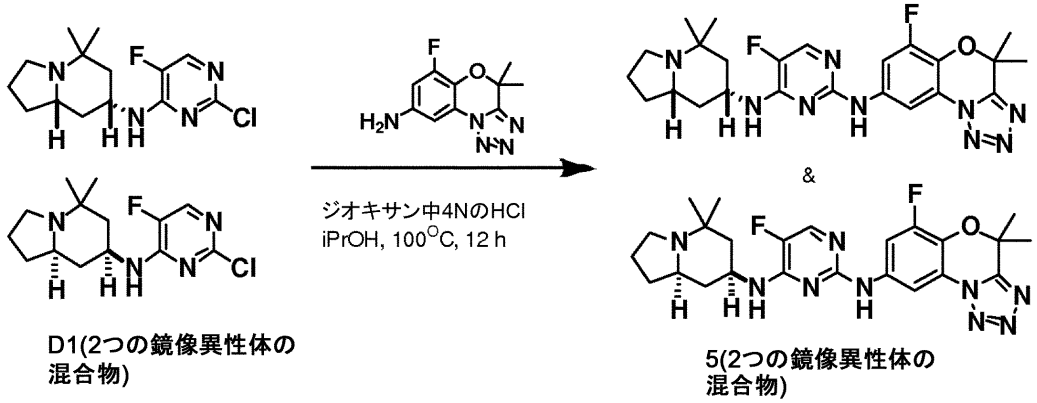
【０５２６】

実施例１８：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジ

メチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物５）の合成
【化１１７】



＊＊＊



８－フルオロ－２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－チオンの調製：

２５ｍｌの無水ＴＨＦ中の８－フルオロ－２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（０．７５ｇ、３．１ｍｍｏｌ）の溶液に、P_2S_5（２．８ｇ、６．２５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１２時間加熱還流させた。ＬＣ－ＭＳの分析により、反応の完了が示された。揮発物を減圧下で除去し、粗反応混合物を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍｌ）および飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍｌ）中に分けた。層を分離し、有機層を飽和NH_4Cl水溶液（５０ｍｌ）で（２回）洗浄した。ＥｔＯＡｃ層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮したところ、生成物が６９％の収率（０．５５ｇ）で得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２５７（MH^+）。

【０５２７】

４，４－ジメチル－６－フルオロ－８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジンの調製：

ＴＨＦ中の８－フルオロ－２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－チオン（１．０ｇ、３．９ｍｍｏｌ）の溶液に、$Hg(OAc)_2$を０℃で加えた。ＴＭＳ－N_3を０℃で反応混合物に加え、１時間撹拌した。反応混合物を室温に温め、３時間撹拌した。反応混合物のＬＣＭＳ分析により、反応の完了が示された。３時間後、反応混合物を１００ｍｌのＥｔＯＡｃで希釈し、飽和NH_4Cl水溶液（１００ｍｌ）を用いて分けた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）で２回洗浄した。組み合わされたＥｔＯＡｃ層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物が５７％の収率（０．５７ｇ）で得られた。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）２６６（MH^+）。

【０５２８】

４，４－ジメチル－６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－アミンの調製：

４，４－ジメチル－６－フルオロ－８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン（０．８２ｇ、３．１ｍｍｏｌ）をＥｔＯＨ（２０ｍｌ）に溶解させる。透明の溶液をＰａｒｒ水素化フラスコに移し、窒素下に置いた。１０％のＰｄ－Ｃ（０．２５ｇ）を窒素下でＰａｒｒフラスコに加えた。次に、混合物をＰａｒｒ水素化装置に移し、排気し、水素（×３）を充填した。ＬＣ／ＭＳおよびＴＬＣがアミン

への完全な反応を示すまで、混合物を（任意に、水素を補充しながら）３０ｐｓｉで水素化した。完全な反応の後、混合物を窒素下に置き、Ｃｅｌｉｔｅの小さいパッドを通してろ過した。ろ過ケーキをＥｔＯＨ（×１）で洗浄し、ろ液を減圧下で濃縮したところ、４，４－ジメチル－６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－アミンが７２％の収率（０．５３ｇ）で残った。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２３６（MH^+）。

【０５２９】

Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物５）の調製：

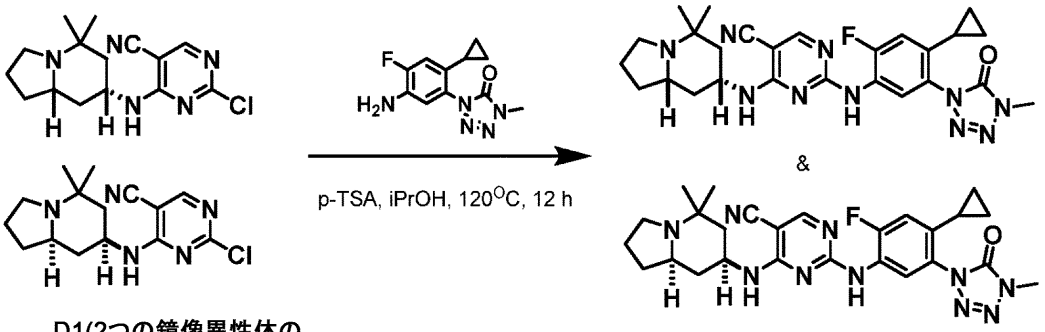
３ｍｌのｉＰｒＯＨ中の（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（Ｄ１）（０．１ｇ、０．３ｍｍｏｌ、単一のジアステレオマー）の溶液、４，４－ジメチル－６－フルオロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－アミン（０．０９３ｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびジオキサン（０．１ｍｌ）中４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物を、密封されたバイアル中で、１２時間にわたって１００℃まで加熱した。粗反応混合物のＬＣＭＳ分析により、反応の完了が示された。粗生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、０．１２ｇ（収率＝７２％）の生成物が、２つの鏡像異性体の混合物として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）δ：９．５８（ｓ，１Ｈ）、８．４０（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、２．８５（ｍ，２Ｈ）、２．２３～２．３３５（ｍ，１Ｈ）、２．１５（ｍ，２Ｈ）、１．８８（ｓ，６Ｈ）、１．４０～１．６０（ｍ，４Ｈ）、１．２２（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．９９（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９８（MH^+）。

【０５３０】

実施例１９：４－（（Ｒ／Ｓ，Ｓ／Ｒ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物６６）の合成

【化１１８】



D1(2つの鏡像異性体の混合物)

66(2つの鏡像異性体の混合物)

ｉＰｒＯＨ（１０ｍｌ）中の（±）－２－クロロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（７０％の純度、０．０６８ｇ、０．２ｍｍｏｌ）の溶液、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（０．０７８ｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびｐ－ＴＳＡ（０．０４ｇ、０．２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を、一晩、８２℃まで加熱した。ＬＣＭＳ分析により、反応の完了が示された。カラムクロマトグラフィーによる粗生成物の精製により、生成物がｐ－トルエンスルホン酸塩として得られた。塩を２０ｍｌのＥｔＯＡｃに溶解させ、２ＮのＮａＯＨ水溶液を用いて

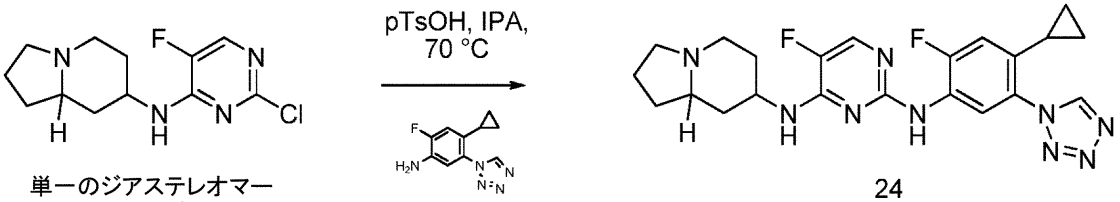
分けた。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させた。溶媒の除去および凍結乾燥により、生成物が１１％の収率（０．０１５ｇ）で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　d_6、３００ＭＨｚ）δ：８．４３（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、７．６５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．７６～２．８０（ｍ，１Ｈ）、２．１０～２．２６（ｍ，２Ｈ）、１．７９～１．８３（ｍ，１Ｈ）、１．５２～１．７０（ｍ，４Ｈ）、１．３４～１．４３（ｍ，２Ｈ）、１．０７～１．２２（ｍ，４Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．８２～０．８６（ｍ，２Ｈ）、０．６３～０．６７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１９（MH^+）。

【０５３１】

実施例２０：（±）－N^2－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－n^4－（オクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２４）の合成

【化１１９】



単一のジアステレオマー
ラセミ体

24
単一のジアステレオマー
ラセミ体

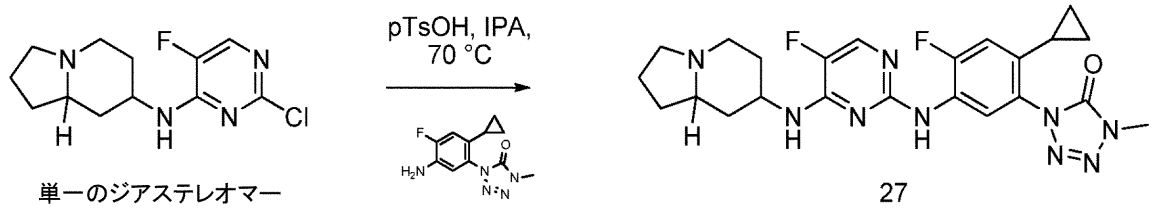
イソプロピルアルコール（３ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）オクタヒドロインドリジン－７－アミン（９０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）と、４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）ベンゼンアミン（８７ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ；全体が参照により本明細書に援用される、２０１１年７月２１日に出願された米国特許出願第１３／１８８，２２２号明細書、現在の米国特許出願公開第２０１２／００２２０９２号明細書にしたがって調製された）と、パラ－トルエンスルホン酸一水和物（６３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）との混合物を、密封されたバイアル中で組み合わせて、７０℃まで加熱し、数日間にわたって撹拌した。冷却した後、沈殿物が現れ、それをろ過したところ、粗固体（５０ｍｇ）が得られた。粗固体を分取高速液体クロマトグラフィーによってさらに精製したところ、固体が得られた。固体を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ）と１ＮのＮａＯＨ（２０ｍｌ）とに分けた。水層をＥｔＯＡｃ（１×２０ｍｌ）で抽出し、組み合わされた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、生成物（１０ｍｇ、７％）が固体として残った。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．８３（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．７３～３．５９（ｍ，１Ｈ）、２．８２～２．７５（ｍ，２Ｈ）、１．８７（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．８２～１．７８（ｍ，２Ｈ）、１．６４～１．４１（ｍ，５Ｈ）、１．３９～１．２８（ｍ，２Ｈ）、１．２０～１．０３（ｍ，２Ｈ）、０．７１～０．６５（ｍ，２Ｈ）、０．５７～０．５２（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１２２．１（ｔ）、－１６５．５（ｄ）；ｍ／ｚ＝４５４．２９（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝３．３７分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０５３２】

実施例２１：（±）－１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）オン（化合物２７）の合成

【化１２０】



単一のジアステレオマー
ラセミ体

27
単一のジアステレオマー
ラセミ体

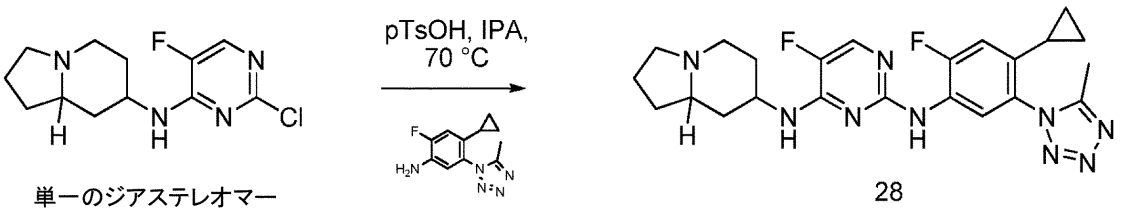
イソプロピルアルコール（３ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）オクタヒドロインドリジン－７－アミン（５４ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）と、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５－オン（５２ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ；全体が参照により本明細書に援用される米国特許出願公開第２０１１０１３０４１５号明細書、４３～４８頁にしたがって調製された）と、パラ－トルエンスルホン酸一水和物（３８ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）との混合物を、密封されたバイアル中で組み合わせて、７０℃まで加熱し、２日間撹拌した。冷却した後、混合物を減圧下で濃縮したところ、粗残渣が残った。残渣を分取高速液体クロマトグラフィーによって精製したところ、固体が得られた。固体を、ＥｔＯＡｃ（２０ｍｌ）と１ＮのＮａＯＨ（２０ｍｌ）とに分けた。水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍｌ）で抽出し、組み合わされた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、ＭｅＣＮ／H_2Oからの凍結乾燥の後、生成物（４６ｍｇ、４７％）が固体として残った。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ８．５２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄｄ，Ｊ＝３．８、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．８５～３．７１（ｍ，１Ｈ）、３．６２（ａｐｐ．ｄ，３Ｈ）、２．９７～２．８７（ｍ，２Ｈ）、１．９３～１．８９（ｍ，２Ｈ）、１．７５～１．５０（ｍ，７Ｈ）、１．３１～１．１５（ｍ，３Ｈ）、０．８３～０．７７（ｍ，２Ｈ）、０．６４～０．５９（ｍ，２Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －１２２．０（ｔ）、－１６５．８（ｄ）；ｍ／ｚ＝４８４．２７$(M+H)^+$；ｒｔ＝３．２２分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０５３３】

実施例２２：（±）－N^2－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－n^4－（オクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２８）の合成

【化１２１】



単一のジアステレオマー
ラセミ体

28
単一のジアステレオマー
ラセミ体

イソプロピルアルコール（５ｍｌ）の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）オクタヒドロインドリジン－７－アミン（１７９ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ）と、１－（２－シクロプロピル－４－フルオロ－５－ニトロフェニル）－５－メチル－１Ｈ－テトラゾール（１４０ｍｇ、０．６６ｍｍｏｌ；米国特許出願第１３／１８８，２２２号明細書、現在の米国特許出願公開第２０１２／００２２０９２号明細書にしたがって調製された）と、パラ－トルエンスルホン酸一水和物（１２６ｍｇ、０．６６ｍｏｌ）との

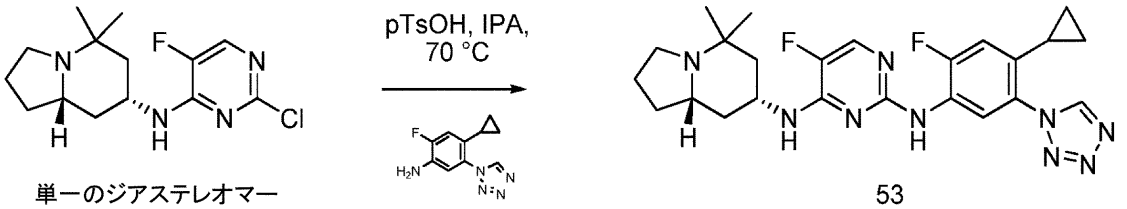
混合物を、密封されたバイアル中で組み合わせて、７０℃まで加熱し、３日間撹拌した。冷却した後、混合物を減圧下で濃縮したところ、粗残渣を、１NのＮａＯＨ（２５ｍｌ）とＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）とに分けた。水層をＥｔＯＡｃ（１×３０ｍｌ）で抽出し、組み合わされた有機層を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２MのNH_3／CH_2Cl_2（０：１～１：９の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって固体を精製したところ、ＭｅＣＮ／H_2Oからの凍結乾燥の後、生成物（１９０ｍｇ、６１％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．６１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６～７．８４（ｍ，１Ｈ）、７．４１（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．７５～３．６４（ｍ，１Ｈ）、２．９２～２．８２（ｍ，２Ｈ）、２．４１（ｓ，３Ｈ）、２．０５～２．９１（ｍ，１Ｈ）、１．８８～１．８５（ｍ，２Ｈ）、１．７１～１．４０（ｍ，６Ｈ）、１．２７～１．０８（ｍ，３Ｈ）、０．７９～０．７０（ｍ，２Ｈ）、０．６８～０．６２（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１２２．４（ｔ）、－１６５．６（ｄ）；ｍ／ｚ＝４６８．２８（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝３．４０分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０５３４】

実施例２３：（±）－N^2－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－n^4－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物５３）の合成

【化１２２】



イソプロピルアルコール（３ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（１６８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）と、４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）ベンゼンアミン（１５３ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ；２０１１年７月２１日に出願された米国特許出願第１３／１８８，２２２号明細書、現在の米国特許出願公開第２０１２／００２２０９２号明細書にしたがって調製された）と、パラ－トルエンスルホン酸一水和物（９５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）との混合物を、密封されたバイアル中で組み合わせて、７０℃まで加熱し、４日間撹拌した。冷却した後、混合物をろ過し、ろ過ケーキを低温イソプロピルアルコールで洗浄した。ろ過ケーキをＥｔＯＡｃ（５０ｍｌ）に懸濁し、１NのＮａＯＨ（５０ｍｌ）を加えた。水層と有機層とを分け、水層をＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、残渣が残り、それをＭｅＣＮ／H_2Oから凍結乾燥したところ、生成物（１６２ｍｇ、６７％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．８６（ｍ，１Ｈ）、８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．００～３．８８（ｍ，１Ｈ）、２．８１～２．７４（ｍ，１Ｈ）、２．１６（ｑ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．９９～１．８３（ｍ，２Ｈ）、１．７２～１

．３２（ｍ，６Ｈ）、１．２０～０．９４（ｍ，２Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．７５～０．７１（ｍ，２Ｈ）、０．６９（ｓ，３Ｈ）、０．６３～０．５５（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６５．７（ｓ）、－１２０．９（ｔ）；ｍ／ｚ＝４８２．３３（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝３．４４分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０５３５】

実施例２４：（±）－Ｎ^2－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－ｎ^4－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物５４および５５）の分解

少量のラセミ体Ｎ^2－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラオール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ^4－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（４０ｍｇ）を、以下の条件を用いてキラル高速液体クロマトグラフィーによって精製したところ、個々の鏡像異性体が得られた。

キラルＨＰＬＣ条件：
カラム：ダイセル化学工業株式会社（Ｄａｉｃｅｌ　Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｉｎｄｕｓｔｒｉｅｓ）、Ｃｈｉｒａｃｅｌ　ＯＪ　４．６×２５０ｍｍ
移動相：０．１％のジエチルアミンを含有する１：１のＭｅＯＨ／ＥｔＯＨ
流量：０．５ｍｌ／分
実行時間：３０分間
温度：室温
検出：Ｗａｔｅｒｓ　９９６　ＰＤＡ
ＨＰＬＣ：Ｗａｔｅｒｓ　２６９０　Ｓｅｐａｒａｔｉｏｎｓ　Ｍｏｄｕｌｅ

【０５３６】

化合物５４

第１溶出異性体の保持時間＝９．３０分間（１５ｍｇ）；キラルカラムからの第１溶出鏡像異性体についてのデータ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．８７（ｓ，１Ｈ）、８．５９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３～７．２４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３～３．８７（ｍ，１Ｈ）、２．８６～２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．２９～２．１４（ｍ，１Ｈ）、２．００～１．８３（ｍ，２Ｈ）、１．７３～１．３６（ｍ，６Ｈ）、１．２２～１．０３（ｍ，５Ｈ）、０．７８～０．６６（ｍ，５Ｈ）、０．６４～０．５６（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６５．７、－１２０．８；ｍ／ｚ＝４８２．４４（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝３．５８分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０５３７】

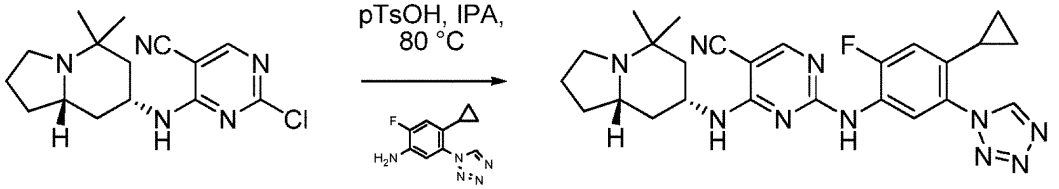
化合物５５

第２溶出異性体の保持時間＝１１．７４分間（１８ｍｇ）；第１溶出異性体と同じデータ。

【０５３８】

実施例２５：（±）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物５６）の合成

【化１２３】



単一のジアステレオマー
ラセミ体

56
単一のジアステレオマー
ラセミ体

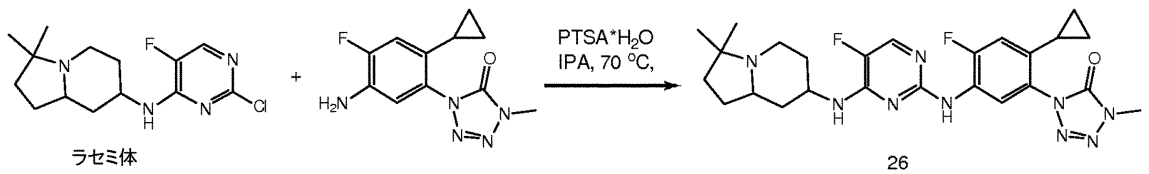
イソプロピルアルコール（３ｍｌ）中の、（±）－２－クロロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（前の工程からの６０ｍｇの７０％の純度の材料）と、４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）ベンゼンアミン（６５ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ；２０１１年７月２１日に出願された米国特許出願第１３／１８８，２２２号明細書、現在の米国特許出願公開第２０１２／００２２０９２号明細書にしたがって調製された）と、パラ－トルエンスルホン酸一水和物（３７ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）との混合物を、密封されたバイアル中で組み合わせて、８０℃まで加熱し、４時間撹拌した。冷却した後、沈殿物が現れ、それをろ過した。ろ過ケーキをＥｔＯＡｃ（３０ｍｌ）および１ＮのＮａＯＨ（５０ｍｌ）に懸濁した。水層と有機層とを分け、水層をＥｔＯＡｃ（２×２５ｍｌ）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を乾燥させ（$MgSO_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、固体が残った。固体を$MeCN/H_2O$から凍結乾燥したところ、生成物（２６ｍｇ）が固体として得られた。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ９．８５（ｍ，１Ｈ）、９．５１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｓ，１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８～３．８９（ｍ，１Ｈ）、２．８３～２．７１（ｍ，１Ｈ）、２．２８～２．１３（ｍ，１Ｈ）、２．０６～１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．８４～１．７３（ｍ，１Ｈ）、１．７１～１．５０（ｍ，３Ｈ）、１．４７～１．３４（ｍ，２Ｈ）、１．２１～１．０７（ｍ，３Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）、０．７５～０．５９（ｍ，７Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －１１７．３（ｔ）；ｍ／ｚ＝４８９．３４（$M+H)^+$；ｒｔ＝４．０１分間（ＨＰＬＣプロトコル－１）。

【０５３９】

実施例２６：Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）－５－フルオロ－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２６）の合成

【化１２４】



ラセミ体

26
ラセミ体

ＩＰＡ（１ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７－アミン（ジアステレオマーＤ１　９７％のジアステレオマー比（ｄｒ）；５２ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（全体が参照により本明細書に援用される国際公開第２０１１／０６８８９８号パンフレットに記載される。４３ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、１当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（３３ｍｇ、０．１７４ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を４日間に

わたって１００℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２６）（＞９０％のジアステレオマー比、５３ｍｇ、６０％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）、７．８５～７．８６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ）、６．９５～７．００（ｍ，２Ｈ）、４．１１（ｂｓ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，１Ｈ）、２．４２～２．７１（ｍ，２Ｈ）、１．４９～２．００（ｍ，８Ｈ）、１．０１～１．２２（ｍ，２Ｈ）、１．０３～１．０６（ｍ，３Ｈ）、０．８２３～０．８７１（ｍ，５Ｈ）、０．６３０～０．６４５（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －１２２．０（ｔ）、－１６４．７（ｓ）；ｍ／ｚ＝５１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４０】

実施例２７：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３４および３５）のキラルＨＰＬＣ分解

鏡像異性体への１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－３，３－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２６）（＞９０％のジアステレオマー比、３５ｍｇ）のキラルＨＰＬＣ分解を行った。

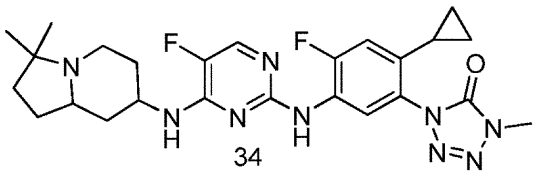
【０５４１】

キラルＨＰＬＣ方法：カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ－ＯＪ、４．６×２５０ｍｍ、ガード付き。移動相：９５％のヘキサン、２．４％のメタノール、２．５％のエタノール ０．１％のトリエチルアミン。流量：０．５ｍｌ／分。注入量：３μＬ。濃度：約５ｍｇ／ｍｌ。検出：２５４ｎｍにおけるＵＶ。

【０５４２】

化合物３４

【化１２５】



単一の鏡像異性体#1

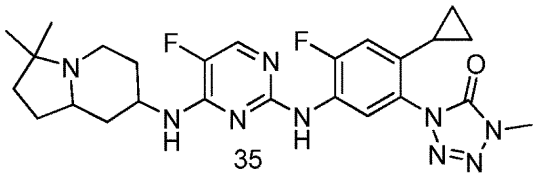
化合物３４：（＞９９％の鏡像体過剰率、９．５ｍｇ）は、Ｒｔ＝２１．８６分間を有する。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．０９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ）、７．８５～７．８６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ）、６．９５～７．００（ｍ，２Ｈ）、４．１１（ｂｓ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，１Ｈ）、２．４２～２．７１（ｍ，２Ｈ）、１．４９～２．００（ｍ，８Ｈ）、１．０１～１．２２（ｍ，２Ｈ）、１．０３～１．０６（ｍ，３Ｈ）、０．８２３～０．８７１（ｍ，５Ｈ）、０．６３０～０．６４５（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －１２２．０（ｔ）、－１６４．７（ｓ）；ｍ／ｚ＝５１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４３】

化合物３５

【化１２６】



35

単一の鏡像異性体#2

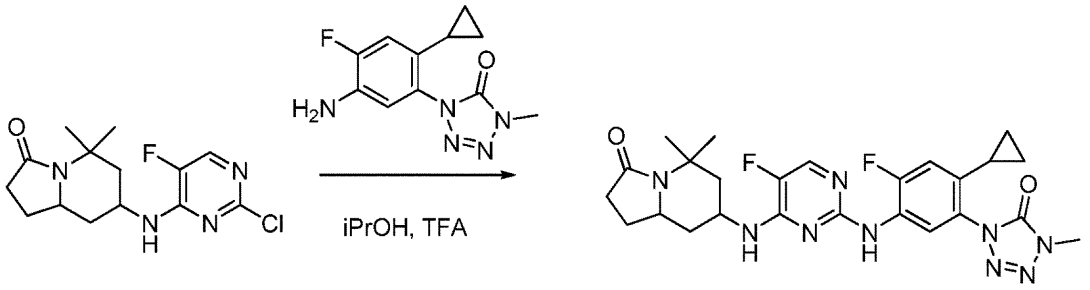
化合物３５：（＞９７％の鏡像体過剰率、１０．７ｍｇ）は、Ｒｔ＝２６．５６分間を有する。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．５９（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．０９（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝８．４Ｈｚ）、７．８５～７．８６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．６Ｈｚ）、６．９５～７．００（ｍ，２Ｈ）、４．１１（ｂｓ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，１Ｈ）、２．４２～２．７１（ｍ，２Ｈ）、１．４９～２．００（ｍ，８Ｈ）、１．０１～１．２２（ｍ，２Ｈ）、１．０３～１．０６（ｍ，３Ｈ）、０．８２３～０．８７１（ｍ，５Ｈ）、０．６３０～０．６４５（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１２２．０（ｔ）、－１６４．７（ｓ）；ｍ／ｚ＝５１２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５４４】

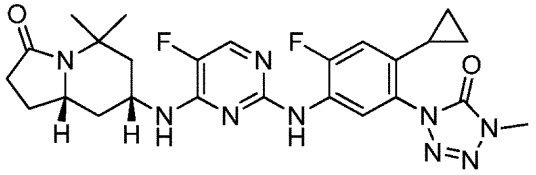
実施例２８：１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３１～３３）の合成

【化１２７】



１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３１）の調製

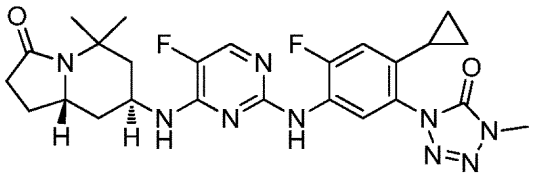
【化１２８】



イソプロパノール（１ｍｌ）中の、７－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イルアミノ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン異性体Ａ（シス）（５０ｍｇ）と、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（５０ｍｇ）と、ＴＦＡ（５滴）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２．０Ｍのアンモニアメタノール＝０～３０％）によって精製したところ、

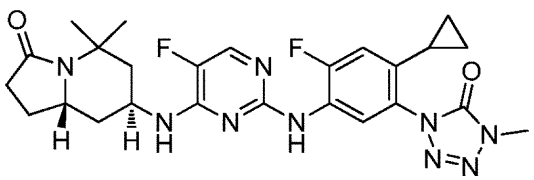
生成物がラセミ混合物として得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．５５（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．００（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．０６～４．０４（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．１４～１．９４（ｍ，５Ｈ）、１．６４～１．５９（ｍ，１Ｈ）、１．５６（ｓ，３Ｈ）、１．４８～１．１２（ｍ，４Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．８１（ｄｄ，Ｊ＝２．１、８．７Ｈｚ、２Ｈ）、０．６１（ｑ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：純度：９７．９９％；ＭＳ（ｍ／ｅ）：５２６．３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝５２４．３３（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０５４５】
１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３２）の調製
【化１２９】



イソプロパノール（１ｍｌ）中の、７－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イルアミノ）－ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン異性体Ｂ（トランス）（１００ｍｇ）と、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（１００ｍｇ）と、ＴＦＡ（５滴）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を減圧下で除去し、残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ジクロロメタン中２．０Ｍのアンモニアメタノール＝０～３０％）によって精製したところ、生成物がラセミ混合物として得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．６４（ｓ，１Ｈ）、８．０３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２（ｍ，１Ｈ）、３．８９（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．２６～１．５３（ｍ，９Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、１．２４（ｓ，３Ｈ）、０．８１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、０．６２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ、２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：純度：９８．２２％；ＭＳ（ｍ／ｅ）：５２６．３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝５２４．４１（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０５４６】
１－（５－（５－フルオロ－４－（ヘキサヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－３（５Ｈ）－オン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンホルメート（化合物３３）の調製
【化１３０】



^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．５８（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｄ

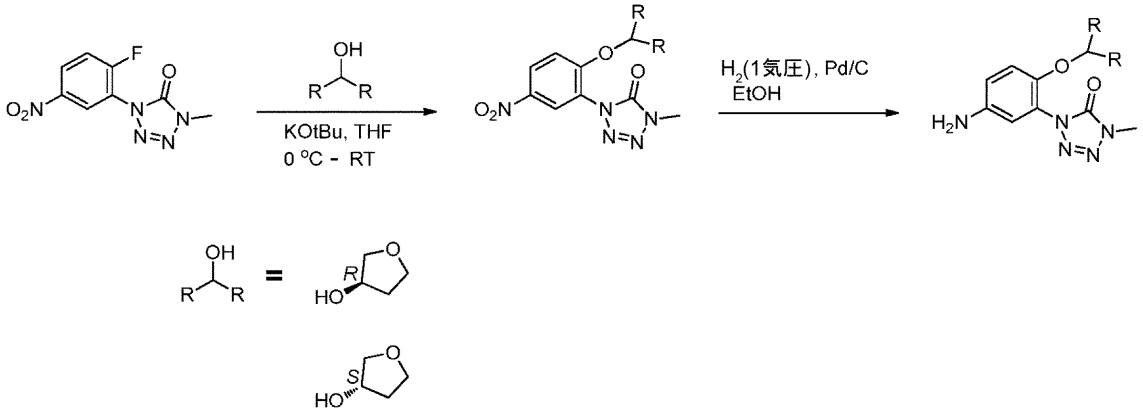
，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．９０（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．２６～１．５４（ｍ，９Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、１．２５（ｓ，３Ｈ）、０．８１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、０．６１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、２Ｈ）；ＬＣ－ＭＳ：純度：９８．６５％；ＭＳ（ｍ／ｅ）：５２６．３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝５２４．３７（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０５４７】

実施例２９：化合物の合成のためのアニリンの調製

本発明の化合物の合成のための特定のアニリンを、以下のスキームに示されるように調製した。

【化１３１】



１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

アルゴンガス下で、ＴＨＦ（１５ｍｌ）中の（Ｒ）－（－）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン（４４０ｍｇ、５ｍｍｏｌ、２当量）を０℃に冷却した。カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６１７ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ、２．２当量）を一度に加え、反応混合物を０℃で２０分間撹拌した。次に、１－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（国際公開第２０１１／０６８８９８号パンフレットに記載される。５９８ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）を一度に加え、反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、２時間にわたって周囲温度に温めた。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭおよび水に取り込んだ。層を分離し、有機層を水（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（７２３ｍｇ、９４％）が黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．４１～８．４７（ｍ，２Ｈ）、７．５１～７．５４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、５．３１～５．４（ｔ，１Ｈ、Ｊ＝３．６Ｈｚ）、３．８８～３．９３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝４．２Ｈｚ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ）、３．７０～３．７４（ｍ，３Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、２．２０～２．２７（ｍ，１Ｈ）、１．８９～１．９３（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝３０８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５４８】

１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

アルゴンガス下で、ＴＨＦ（１５ｍｌ）中の（Ｓ）－（＋）－３－ヒドロキシテトラヒドロフラン（４４０ｍｇ、５ｍｍｏｌ、２当量）を０℃に冷却した。カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６１７ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ、２．２当量）を一度に加え、反応混合物を０℃で２０分間撹拌した。次に、フルオロテトラゾール（５９８ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）を一度に加え、反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、２時間にわたって周囲温度に温めた。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭおよび水に取り込んだ。層を分離し、有機層

を水（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（７６４ｍｇ、９８％）が黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．４１～８．４７（ｍ，２Ｈ）、７．５１～７．５４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、５．３１～５．４（ｔ，１Ｈ、Ｊ＝３．６Ｈｚ）、３．８８～３．９３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝４．２Ｈｚ、Ｊ＝１０．５Ｈｚ）、３．７０～３．７４（ｍ，３Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、２．２０～２．２７（ｍ，１Ｈ）、１．８９～１．９３（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝３０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５４９】

１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

丸底フラスコに、１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（７２３ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（２５ｍｌ）、および１０％のＰｄ／Ｃ（水中５０％、ＤｅｇｕｓｓａタイプＥ１０１；１４５ｍｇ、重量基準で２０重量％の出発ニトロ化合物）を投入したところ、懸濁液が得られた。フラスコをゴム隔膜で密封し、脱気し、H_2で満たされたバルーンからのH_2（×３）でバックフィルした（ｂａｃｋ－ｆｉｌｌｅｄ）。反応混合物を、H_2で満たされたバルーンを用いて２時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅのパッドを通してろ過し、ＣｅｌｉｔｅのパッドをＭｅＯＨですすいだ。ろ液を蒸発乾固したところ、１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（６４６ｍｇ、９９％）が暗褐色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．９６～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．８９～６．７３（ｍ，１Ｈ）、６．５５～６．６０（ｍ，１Ｈ）、５．０６（ｂｓ，２Ｈ）、４．７７～４．８５（ｍ，１Ｈ）、３．５５～３．７７（ｍ，７Ｈ）、１．９４～２．０３（ｍ，１Ｈ）、１．７８～１．８６（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５０】

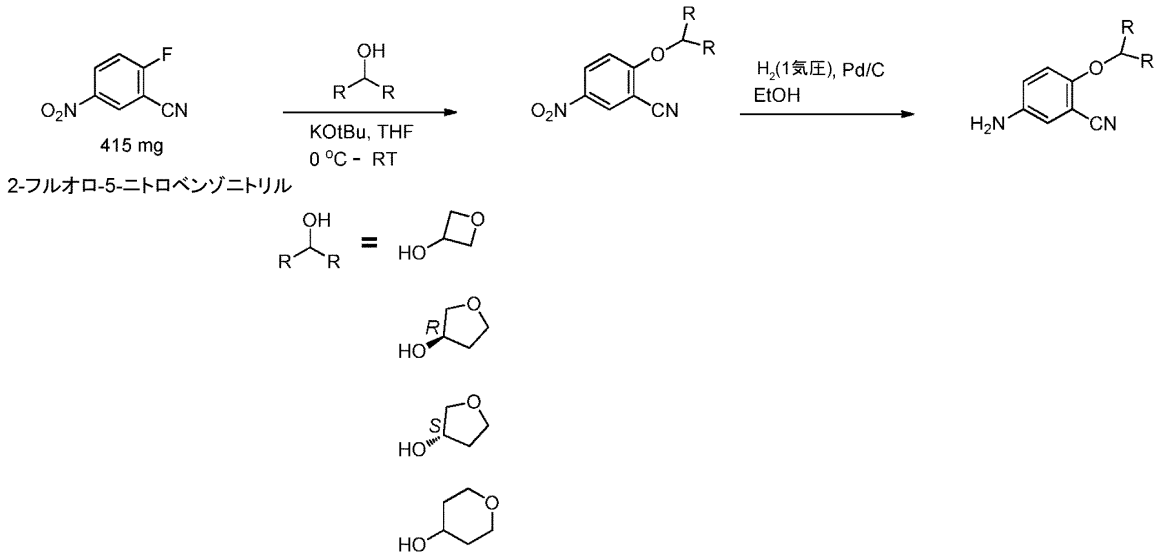
１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

丸底フラスコに、１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（７６４ｍｇ、２．４９ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（２５ｍｌ）、および１０％のＰｄ／Ｃ（水中５０％、ＤｅｇｕｓｓａタイプＥ１０１；１５３ｍｇ、重量基準で２０重量％の出発ニトロ化合物）を投入したところ、懸濁液が得られた。フラスコをゴム隔膜で密封し、脱気し、H_2で満たされたバルーンからのH_2（×３）でバックフィルした。反応混合物を、H_2で満たされたバルーンを用いて２時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅのパッドを通してろ過し、ＣｅｌｉｔｅのパッドをＭｅＯＨですすいだ。ろ液を蒸発乾固したところ、１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（６７７ｍｇ、９８％）が暗褐色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．９６～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．８９～６．７３（ｍ，１Ｈ）、６．５５～６．６０（ｍ，１Ｈ）、５．０６（ｂｓ，２Ｈ）、４．７７～４．８５（ｍ，１Ｈ）、３．５５～３．７７（ｍ，７Ｈ）、１．９４～２．０３（ｍ，１Ｈ）、１．７８～１．８６（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２７８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５１】

【化１３２】



５－ニトロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリルの調製

一般的な手順：アルゴンガス下で、ＴＨＦ（１５ｍｌ）中の３－ヒドロキシオキセタン（３７０ｍｇ、５ｍｍｏｌ、２当量）を０℃に冷却した。カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６１７ｍｇ、５．５ｍｍｏｌ、２．２当量）を一度に加え、反応混合物を０℃で２０分間撹拌した。次に、２－フルオロ－５－ニトロベンゾニトリル（４１５ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、１当量）を一度に加え、反応混合物を０℃で１０分間撹拌し、１時間にわたって周囲温度に温めた。反応混合物を濃縮し、残渣をＤＣＭおよび水に取り込んだ。層を分離し、有機層を水（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、５－ニトロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル（４９５ｍｇ、９０％）が黄褐色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．７４～８．７５（ｍ，１Ｈ）、８．４２～８．４７（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．１２（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝０．９Ｈｚ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、５．５６～５．６３（ｍ，１Ｈ）、４．９６～５．００（ｍ，２Ｈ）、４．５９～４．６３（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ＝２２１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５２】

上記の一般的な手順にしたがって、以下の化合物を調製した。

【０５５３】

２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロベンゾニトリルの調製

（Ｒ）－（－）－３－ヒドロキシテトラヒドロフランからの（５４４ｍｇ、９３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．６７～８．７１（ｍ，１Ｈ）、８．４６～８．５０（ｍ，１Ｈ）、７．４５～７．４８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．６Ｈｚ）、５．３３～５．４０（ｍ，１Ｈ）、３．７４～３．９５（ｍ，４Ｈ）、２．２７～２．４０（ｍ，１Ｈ）、１．８９～２．０６（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５４】

２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロベンゾニトリルの調製

Ｓ）－（＋）－３－ヒドロキシテトラヒドロフランからの（５４４ｍｇ、９３％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．６７～８．７１（ｍ，１Ｈ）、８．４６～８．５０（ｍ，１Ｈ）、７．４５～７．４８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．６Ｈｚ）、５．３３～５．４０（ｍ，１Ｈ）、３．７４～３．９５（ｍ，４Ｈ）、２．２７～２．４０（ｍ，１Ｈ）、１．８９～２．０６（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２３５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５５５】

５－ニトロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）ベンゾニトリルの調製

４－ヒドロキシテトラヒドロピランからの（５１０ｍｇ、８２％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．６８～８．６９（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３Ｈｚ）、８．４３～８．４７（ｍ，１Ｈ）、７．５６～７．５９（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、４．９７～５．０５（ｍ，１Ｈ）、３．８２～３．８７（ｍ，２Ｈ）、３．５０～３．６０（ｍ，２Ｈ）、１．９９～２．０６（ｍ，２Ｈ）、１．６２～１．７２（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ＝２４８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５６】

５－アミノ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリルの調製

一般的な手順：丸底フラスコに、５－ニトロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル（４９５ｍｇ、２．２５ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（２０ｍｌ）、および１０％のＰｄ／Ｃ（水中５０％、Ｄｅｇｕｓｓａタイプ Ｅ１０１；１００ｍｇ、重量基準で２０重量％の出発ニトロ化合物）を投入したところ、懸濁液が得られた。フラスコをゴム隔膜で密封し、脱気し、Ｈ$_{2}$で満たされたバルーンからのＨ$_{2}$（×３）でバックフィルした。反応混合物を、Ｈ$_{2}$で満たされたバルーンを用いて１時間撹拌した。反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅのパッドを通してろ過し、ＣｅｌｉｔｅのパッドをｍｅＯＨですすいだ。ろ液を蒸発乾固したところ、５－アミノ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル（４２０ｍｇ、９８％）が淡黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　６．７７～６．８１（ｍ，２Ｈ）、６．５３～６．６０（ｍ，１Ｈ）、５．１８～５．２５（ｐ，１Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、５．１２（ｂｓ，２Ｈ）、４．８４～４．８９（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝６．３Ｈｚ）、４．５０～４．５１（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝６．２Ｈｚ）；ｍ／ｚ＝１９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５７】

上記の一般的な手順にしたがって、以下の化合物を調製した。

【０５５８】

２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノベンゾニトリルの調製

２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロベンゾニトリルからの（４６５ｍｇ、９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　６．９０～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．７７～６．８５（ｍ，２Ｈ）、５．１０（ｂｓ，２Ｈ）、４．９３～４．９９（ｍ，１Ｈ）、３．７０～３．８７（ｍ，４Ｈ）、２．０７～２．１９（ｍ，１Ｈ）、１．８９～１．９６（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５５９】

２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノベンゾニトリルの調製

２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－ニトロベンゾニトリルからの（４６６ｍｇ、９８％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　６．９０～６．９９（ｍ，１Ｈ）、６．７７～６．８５（ｍ，２Ｈ）、５．１０（ｂｓ，２Ｈ）、４．９３～４．９９（ｍ，１Ｈ）、３．７０～３．８７（ｍ，４Ｈ）、２．０７～２．１９（ｍ，１Ｈ）、１．８９～１．９６（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５６０】

５－アミノ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）ベンゾニトリルの調製

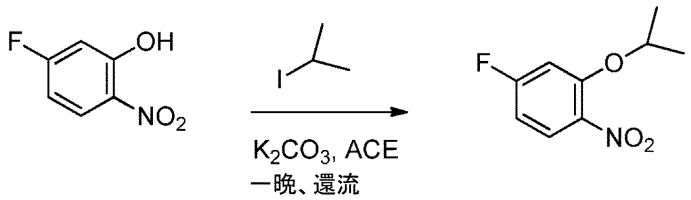
５－ニトロ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）ベンゾニトリルからの（３６１ｍｇ、８１％）。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　７．００～７．０３（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、６．７３～６．８４（ｍ，２Ｈ）、５．１１（ｂｓ，２Ｈ）、４．４２～４．４８（ｍ，１Ｈ）、３．７９～３．８５（ｍ，２Ｈ）、３．４０～３．４７（ｍ，２Ｈ）、１．８６～１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．５０～１

．６１（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ＝２１９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５６１】

４－フルオロ－２－イソプロポキシ－１－ニトロベンゼンの調製

【化１３３】

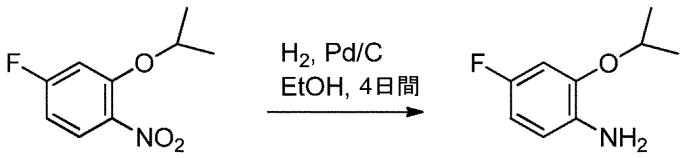


アセトン（１Ｌ）中の、５－フルオロ－２－ニトロフェノール（５０．０ｇ、３１８ｍｍｏｌ、１当量）と、２－ヨードプロパン（９６．０ｍＬ、９５５ｍｍｏｌ、３当量）と、K_2CO_3（１３２．０ｇ、９５５ｍｍｏｌ、３当量）との混合物を、一晩（ＯＮ）にわたって加熱還流させた。室温に冷ました後、固体をろ過して取り除き、ＤＣＭですすぎ、次に、ろ液を濃縮乾固した。残渣を、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離し、有機層を１ＮのＮａＯＨで１回洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固したところ、４－フルオロ－２－イソプロポキシ－１－ニトロベンゼン（４９．３ｇ、７８％）が黄褐色の液体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　７．９１～７．９６（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、９．０Ｈｚ）、７．３１～７．３５（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、１１Ｈｚ）、６．８８～６．９５（ｍ，１Ｈ）、４．７７～４．８９（ｈｅｐ，１Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ）、１．２７～１．２９（ｄ，６Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１０２．４（六重項）；ｍ／ｚ＝２００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５６２】

４－フルオロ－２－イソプロポキシベンゼンアミンの調製

【化１３４】

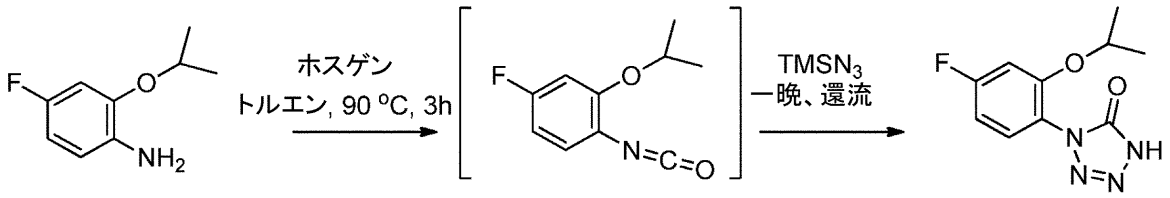


丸底フラスコに、４－フルオロ－２－イソプロポキシ－１－ニトロベンゼン（４９．３ｇ、２４８ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（６００ｍＬ）、および１０％のＰｄ／Ｃ（水中５０％、Ｄｅｇｕｓｓａタイプ Ｅ１０１；１０ｇ、重量基準で２０重量％の出発ニトロ化合物）を投入した。フラスコをゴム隔膜で密封し、脱気し、H_2で満たされたバルーンからのH_2（×３）でバックフィルした。反応物を、H_2で満たされたバルーンを用いて４日間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、セライトのパッドをＭｅＯＨですすいだ。ろ液を蒸発乾固したところ、４－フルオロ－２－イソプロポキシベンゼンアミン（４１．０ｇ、９８％）が褐色の液体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．６７～６．７２（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、１１Ｈｚ）、６．５５～６．６０（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、８．７Ｈｚ）、６．４３～６．４９（ｔｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、８．４Ｈｚ）、４．４７～４．５５（ｍ，３Ｈ）、１．２３～１．２５（ｄ，６Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１２７．４（六重項）；ｍ／ｚ＝１７０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

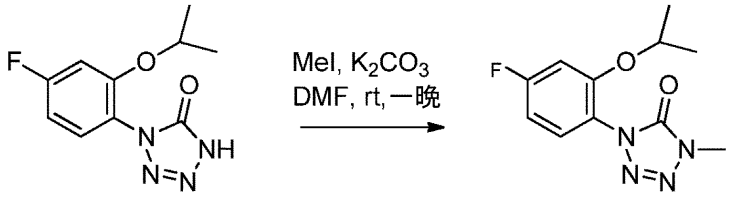
【０５６３】

１－（４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）

ーオンの調製
【化１３５】



工程１：ホスゲン（トルエン中２０％；６３ｍＬ、１１８．２ｍｍｏｌ、２当量）を、アルゴン下で－１０℃（氷／ＭｅＯＨ）に冷却した。次に、４－フルオロ－２－イソプロポキシベンゼンアミン（１０．０ｇ、５９．１ｍｍｏｌ、１当量）を滴下して加え、反応混合物を－１０℃で１５分間撹拌し、次に、アルゴン下で３時間にわたって９０℃まで加熱した。冷却した後、反応混合物を蒸発乾固し、粗４－フルオロ－１－イソシアナト－２－イソプロポキシベンゼンを減圧下で乾燥させた。
【０５６４】
工程２：ＴＭＳ－N_3とのこの反応を、ブラストシールド（ｂｌａｓｔ　ｓｈｉｅｌｄ）の後ろで行った。粗４－フルオロ－１－イソシアナト－２－イソプロポキシベンゼンをアルゴン下に置き、トリメチルシリルアジド（１６ｍＬ、１１８．２ｍｍｏｌ、２当量）を加えた。反応混合物を、アルゴン下で一晩にわたって加熱還流させた。室温に冷ました後、反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣に飽和$NaHCO_3$（１００ｍＬ）を投入し、５～１０分間激しく撹拌し、次に、塩基性反応混合物をＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、有機層をＴＬＣによって監視したところ、全ての生成物が飽和$NaHCO_3$溶液によって抽出されたことが確認された。ＥｔＯＡｃを組み合わされた塩基性水性抽出物に加え、６ＮのＨＣｌを用いて、ｐＨを３未満に調整した。水層と有機層とを分け、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、１－（４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（１１．４ｇ、８１％）が褐色の油として得られ、それをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　７．４７～７．５２（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ、８．４Ｈｚ）、７．１９～７．２４（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、１２Ｈｚ）、６．８７～６．９４（ｔｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、８．１Ｈｚ）、４．６３～４．７５（ｄ，６Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ）、１．１７～１．１９（ｄ，６Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１０７．２（ｑ）；ｍ／ｚ＝２３８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０５６５】
１－（４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製
【化１３６】



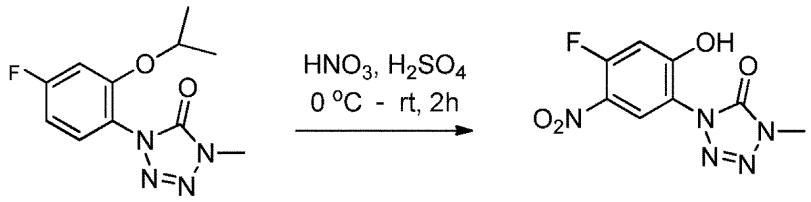
ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の、１－（４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（４．１０ｇ、１７．２ｍｍｏｌ、１当量）と、K_2CO_3（７．１５ｇ、５２．０ｍｍｏｌ、３当量）と、ヨードメタン（３．２５ｍＬ、５２．０ｍｍｏｌ、３当量）との混合物を、室温で一晩撹拌した。反応混合物を水とＥｔＯＡｃとに分け、次に、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃで２回抽出し、組み合わされた有

機層を塩水で１回洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固したところ、１－（４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（３．５０ｇ、８１％）が褐色の油として得られ、それをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　７．４６～７．５１（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝６．３Ｈｚ、８．４Ｈｚ）、７．２０～７．２５（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、１１Ｈｚ）、６．８７～６．９４（ｔｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、８．１Ｈｚ）、４．６３～４．７５（ｈｅｐｔ，１Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、１．１６～１．１８（ｄ，６Ｈ、Ｊ＝６．０Ｈｚ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１０７．０（六重項）；ｍ／ｚ＝２５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６６】

１－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

【化１３７】

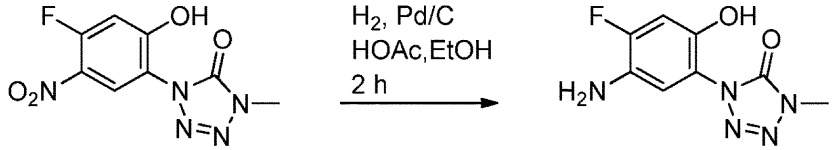


H_2SO_4（３５ｍＬ）中の１－（４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（３．５０ｇ、１３．９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を氷／水浴中で冷却した。冷却された溶液に、HNO_3（発煙＞９０％；７１５ｕＬ、１５．３ｍｍｏｌ、１．１当量）を滴下して加え、冷却された反応混合物を２時間にわたって室温に温めた。反応混合物を氷でクエンチし、ＥｔＯＡｃで３回抽出した。次に、有機層を飽和$NaHCO_3$で３回抽出した。６ＮのＨＣｌを用いて、塩基性水層をｐＨ＜３になるまで酸性化した。次に、酸性層をＥｔＯＡｃで３回抽出し、有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固したところ、１－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２．９４ｇ、８３％）が褐色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　１２．５（ｂｓ，１Ｈ）、８．４１～８．４４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．０４～７．０８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝１３Ｈｚ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１１１．３（ｑ）；ｍ／ｚ＝２５６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６７】

１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

【化１３８】



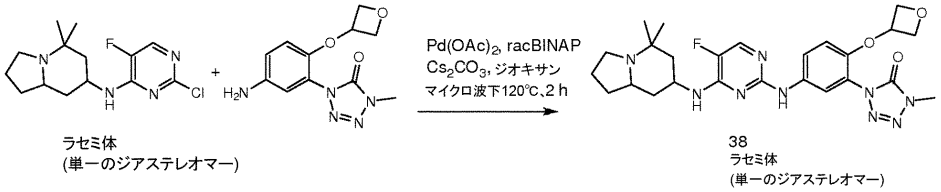
丸底フラスコに、１－（４－フルオロ－２－ヒドロキシ－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（５００ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）、ＨＯＡｃ（２５０ｕＬ）、および１０％のＰｄ／Ｃ（水中５０％、Ｄｅｇｕｓｓａタイプ Ｅ１０１；１００ｍｇ、重量基準で２０重量％の出発ニトロ化合物）を投入した。フラスコをゴム隔膜で密封し、脱気し、H_2で満たされたバルーンからの

H_2（×３）でバックフィルした。反応物を、H_2で満たされたバルーンを用いて２時間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、セライトのパッドをＭｅＯＨですすいだ。ろ液を蒸発乾固し、生成物を、４５℃で水浴とともに減圧下で乾燥させたところ、あらゆる残りのＨＯＡｃが除去されて、１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（４３７ｍｇ、９９％）が褐色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．４６（ｓ，１Ｈ）、６．６７～６．７２（ｍ，２Ｈ）、４．８０（ｂｓ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１２８．６（ｔ）；ｍ／ｚ＝２２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６８】

実施例３０：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３８）の合成

【化１３９】



マイクロ波バイアルに、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（ラセミ体、単一のジアステレオマー；１００ｍｇ、０．３３５ｍｍｏｌ、１当量）、１－（５－アミノ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（国際公開第２０１１／０６８８９８号パンフレットに記載される。１２０ｍｇ、０．４５５ｍｍｏｌ、１．３６当量）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（４５ｍｇ、０．０７２６ｍｍｏｌ、０．２１７当量）、Cs_2CO_3（３２７ｍｇ、１．００ｍｍｏｌ、３当量）、$Pd(OAc)_2$（７ｍｇ、０．０２９１ｍｍｏｌ、０．０８７０当量）、およびジオキサン（４ｍｌ）を加えた。マイクロ波バイアルに蓋をし、減圧下で５分間、超音波で分解した。反応混合物を、マイクロ波中で、１２０℃で２時間加熱した。冷却された反応混合物を、Ｃｅｌｉｔｅのパッドを用いてろ過し、ジオキサンですすぎ、ろ液を濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９５：５で溶離したところ、所望の生成物１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３８）（ラセミ体、単一のジアステレオマー；９０ｍｇ、５１％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．２１（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．５７～７．６０（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２３～７．２６（ｍ，１Ｈ）、６．８０～６．８３（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、５．３４～５．２７（ｐ，１Ｈ、Ｊ＝６．３Ｈｚ）、４．７９～４．８４（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、４．３８～４．４２（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝５．７Ｈｚ）、４．０４（ｂｓ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．８９～２．４２（ｍ，４Ｈ）、１．１３～１．７４（ｍ，５Ｈ）、１．０６～１．１３（ｍ，４Ｈ）、０．８１５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．５（ｓ）；ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５６９】

実施例３１：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインド

リジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３９～４０）のキラルＨＰＬＣ分解

鏡像異性体への化合物１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３８）（ラセミ体、単一のジアステレオマー、５５ｍｇ）のキラルＨＰＬＣ分解を行った。

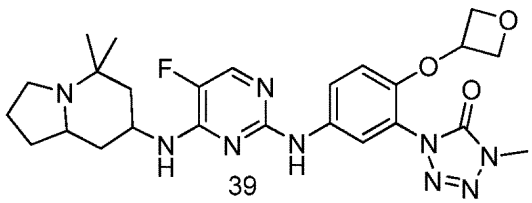
【０５７０】

キラルＨＰＬＣ方法：カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ、４．６×２５０ｍｍ、ガード付き。移動相：９０％のCO_2、０．１％のトリエチルアミンとともに１０％のメタノール。流量：４ｍｌ／分。注入量：１０μＬ。濃度：約５ｍｇ／ｍｌ。検出：２５４ｎｍにおけるＵＶ。

【０５７１】

化合物３９

【化１４０】



39

単一の鏡像異性体#1

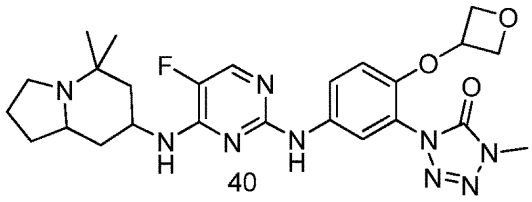
化合物３９：（＞９９％の鏡像体過剰率、１５ｍｇ）は、Ｒｔ＝６．１４分間を有する。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．２１（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．５７～７．６０（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２３～７．２６（ｍ，１Ｈ）、６．８０～６．８３（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、５．３４～５．２７（ｐ，１Ｈ、Ｊ＝６．３Ｈｚ）、４．７９～４．８４（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、４．３８～４．４２（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝５．７Ｈｚ）、４．０４（ｂｓ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．８９～２．４２（ｍ，４Ｈ）、１．１３～１．７４（ｍ，５Ｈ）、１．０６～１．１３（ｍ，４Ｈ）、０．８１５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．５（ｓ）；ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５７２】

化合物４０

【化１４１】



40

単一の鏡像異性体#2

化合物４０：（＞９９％の鏡像体過剰率、１２ｍｇ）は、Ｒｔ＝７．３９分間を有する。

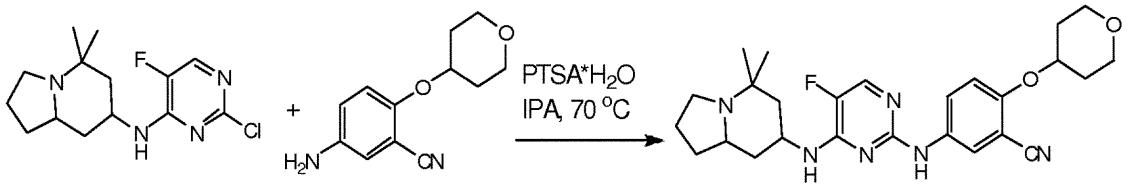
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．２１（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．５７～７．６０

（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２３～７．２６（ｍ，１Ｈ）、６．８０～６．８３（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、５．３４～５．２７（ｐ，１Ｈ、Ｊ＝６．３Ｈｚ）、４．７９～４．８４（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、４．３８～４．４２（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝５．７Ｈｚ）、４．０４（ｂｓ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．８９～２．４２（ｍ，４Ｈ）、１．１３～１．７４（ｍ，５Ｈ）、１．０６～１．１３（ｍ，４Ｈ）、０．８１５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．５（ｓ）；ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７３】

実施例３２：５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル（化合物４１）の合成

【化１４２】



ラセミ体
(単一の鏡像異性体)

41
ラセミ体
(単一の鏡像異性体)

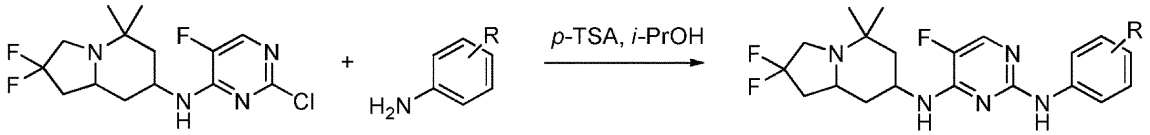
ＩＰＡ（５ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（ラセミ体、単一のジアステレオマー；１５０ｍｇ、０．５０２ｍｍｏｌ、１当量）と、５－アミノ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル（１５３ｍｇ、０．７０３ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（９５ｍｇ、０．５０２ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）ベンゾニトリル（化合物４１）（ラセミ体、単一のジアステレオマー；１８２ｍｇ、７６％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ）、８．１１～８．１２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．４Ｈｚ）、７．８４～７．８６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．７１～７．７５（ｄｄ，２Ｈ、Ｊ＝３Ｈｚ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、７．２８～７．１９（ｍ，２Ｈ）、４．６２～４．６７（ｍ，１Ｈ）、４．１４（ｂｓ，１Ｈ）、３．８０～３．８７（ｍ，２Ｈ）、３．４４～３．５２（ｍ，２Ｈ）、２．８６（ｂｓ，１Ｈ）、２．３１～２．５５（ｍ，１Ｈ）、１．０８～２．０６（ｍ，１５Ｈ）、０．９８５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝４８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５７４】

２，２－ジフルオロ－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジンを用いた化合物の合成

【化１４３】

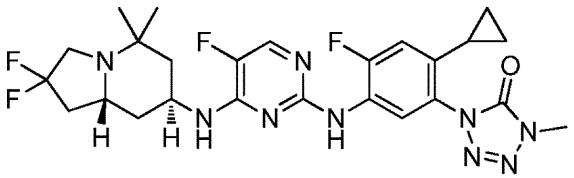


最終化合物の合成のための典型的な手順：５％未満のクロロ－ＳＭがＬＣ－ＭＳによって検出されるまで、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（３３．５ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）、アニリン（０．１４ｍｍｏｌ）およびｐ－ＴＳＡ・Ｈ$_2$Ｏ（２８．５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）のｉ－ＰｒＯＨ（２ｍｌ）溶液を、９０℃で１５～９６時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、生成物をＲＰ－ＨＰＬＣによって精製した。生成物がギ酸塩として得られ、それを以下の方法によって遊離塩基化した（ｆｒｅｅ－ｂａｓｅｄ）：塩のＭｅＯＨ溶液をゆっくりとＰＬ－ＨＣＯ$_3$カラムに通し、カラムをＭｅＯＨでさらに洗浄し、ろ液を収集し、溶媒を減圧下で除去したところ、最終的な所望の生成物が得られた。

【０５７５】

実施例３３：１－（５－（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４２）の合成

【化１４４】

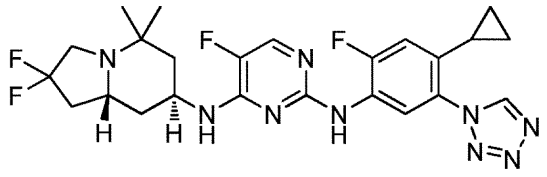


^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５～４．２９（ｍ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、３．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．３、１０．６、６．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．０１～２．９２（ｍ，１Ｈ）、２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．３、１５．３、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．４２～２．２８（ｍ，１Ｈ）、２．１１～２．０７（ｍ，１Ｈ）、２．０２～１．７９（ｍ，３Ｈ）、１．７０（ｄｄ，Ｊ＝１４．４、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９～１．４９（ｍ，１Ｈ、水のピークと重複）、１．１２（ｓ，６Ｈ）、０．８７～０．８１（ｍ，２Ｈ）、０．６０～０．５５（ｍ，２Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ ５４８．３４。

【０５７６】

実施例３４：Ｎ^2－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ^4－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物４３）の合成

【化１４５】

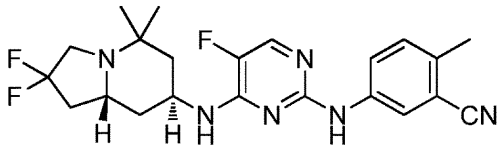


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．９０（ｓ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝３．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．１３（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．２４（ｍ，１Ｈ）、３．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８、１０．７、７．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．００～２．８８（ｍ，１Ｈ）、２．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．７、１４．９、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．３９～２．２６（ｍ，１Ｈ）、２．０８～１．８０（ｍ，４Ｈ）、１．６９（ｄｄ，Ｊ＝１４．４、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２～１．４９（ｍ，１Ｈ、水のピークと重複）、１．１２（ｓ，３Ｈ）、１．１１（ｓ，３Ｈ）、０．９１～０．８４（ｍ，２Ｈ）、０．６４～０．５８（ｍ，２Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　５１８．３３。

【０５７７】

実施例３５：５－（４－（（７Ｓ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルベンゾニトリル（化合物４４）の合成

【化１４６】

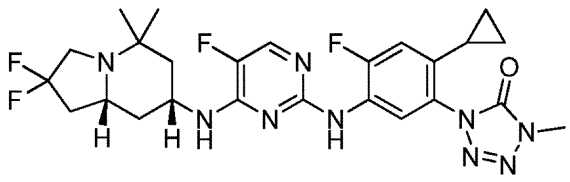


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．１６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．４、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８～６．８６（ｍ，１Ｈ）、５．１０（ｄ，Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８～４．３２（ｍ，１Ｈ）、３．３５（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．８、１０．７、７．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．０４～２．９４（ｍ，１Ｈ）、２．８３（ｄｄｄ，Ｊ＝１９．６、１５．１、１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．４９（ｓ，３Ｈ）、２．４３～２．２９（ｍ，１Ｈ）、２．１５（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１３．６、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．０７～１．８２（ｍ，３Ｈ）、１．７０（ｄｄｄ，Ｊ＝１３．６、１１．８、４．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．１５（ｓ，３Ｈ）、１．１４（ｓ，３Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　４３１．２６。

【０５７８】

実施例３６：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４５）の合成

【化１４７】



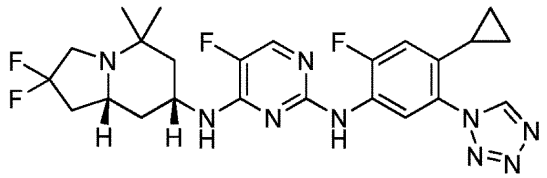
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｔｄｔ，Ｊ＝１１．３、７．３、３．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、３．３０（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．３、１０．７、６．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．８５～２．６８（ｍ，２Ｈ）、２．４０～２．２６（ｍ，２Ｈ）、２．００～１．７５（ｍ，３Ｈ）、１．４１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３、１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．１２（ｓ，３Ｈ）、１．１７

～１．０６（ｍ，１Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）、０．８５～０．７９（ｍ，２Ｈ）、０．５９～０．５３（ｍ，２Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　５４８．３５。

【０５７９】

実施例３７：Ｎ^{2}－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ^{4}－（（７Ｒ，８ａＲ）－２，２－ジフルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物４６）の合成

【化１４８】

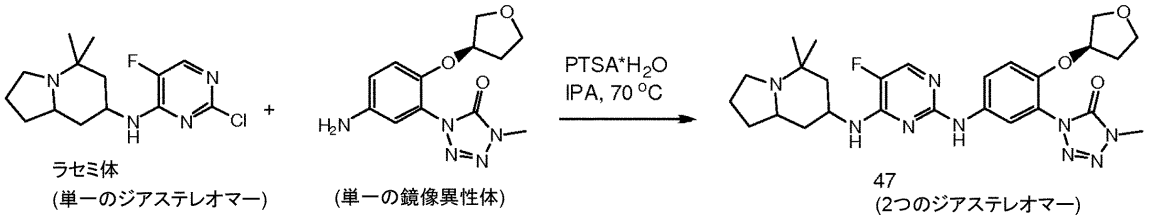


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．８９（ｓ，１Ｈ）、８．６７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｔｄｔ，Ｊ＝１３．０、８．８、４．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝１４．５、１０．６、５．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．８６～２．７１（ｍ，２Ｈ）、２．４２～２．２５（ｍ，２Ｈ）、２．００～１．７８（ｍ，２Ｈ）、１．５６～１．４７（ｍ，１Ｈ、水のピークと重複）、１．４１（ｄｄ，Ｊ＝１２．３、１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．１４（ｓ，３Ｈ）、１．１８～１．０６（ｍ，１Ｈ）、０．９５（ｓ，３Ｈ）、０．８９～０．８３（ｍ，２Ｈ）、０．６３～０．５７（ｍ，２Ｈ）；ＬＲＭＳ（Ｍ＋Ｈ）ｍ／ｚ　５１８．３４。

【０５８０】

実施例３８：１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４７）の合成

【化１４９】



ラセミ体
(単一のジアステレオマー)　(単一の鏡像異性体)　47
(2つのジアステレオマー)

ＩＰＡ（７ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（ラセミ体、単一のジアステレオマー；２００ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２６０ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（１２７ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フ

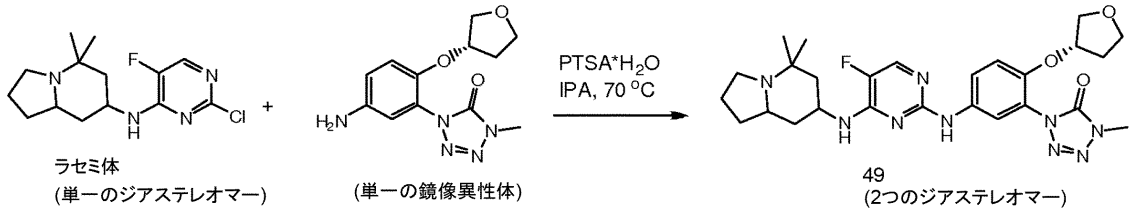
ェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４７）（２つのジアステレオマーの混合物；２７９ｍｇ、７７％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ）、８．０３（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．６０～７．６３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２２～７．２５（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．１４～７．１７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、４．９４～５．０７（ｍ，１Ｈ）、３．９９～４．１１（ｍ，１Ｈ）、３．７９～３．８３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、Ｊ＝９．９Ｈｚ）、３．５９～３．６９（ｍ，６Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．２４（ｍ，１１Ｈ）、１．０６～１．２２（ｍ，４Ｈ）、０．８１３（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．６（ｓ）；ｍ／ｚ＝５４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５８１】

実施例３９：１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４９）の合成

【化１５０】



ＩＰＡ（７ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（ラセミ体、単一のジアステレオマー；２００ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２６０ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（１２７ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４９）（２つのジアステレオマーの混合物；３１５ｍｇ、８７％）が固体として得られた。

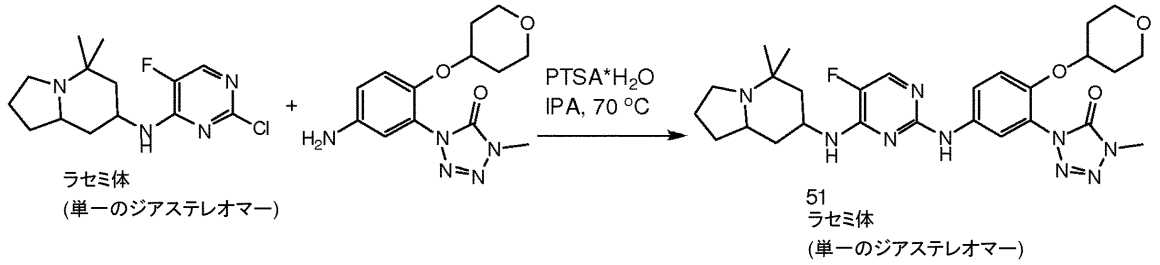
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ）、８．０３（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．６０～７．６３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２２～７．２５（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．１４～７．１７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、４．９４～５．０７（ｍ，１Ｈ）、３．９９～４．１１（ｍ，１Ｈ）、３．７８～３．８３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、Ｊ＝９．９Ｈｚ）、３．５９～３．６９（ｍ，６Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．２４（ｍ，１１Ｈ）、１．０６～１．２２（ｍ，４Ｈ）、０．８１２（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．６（ｓ）；ｍ／ｚ＝５４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５８２】

実施例４０：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインド

リジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物５１）の合成

【化１５１】



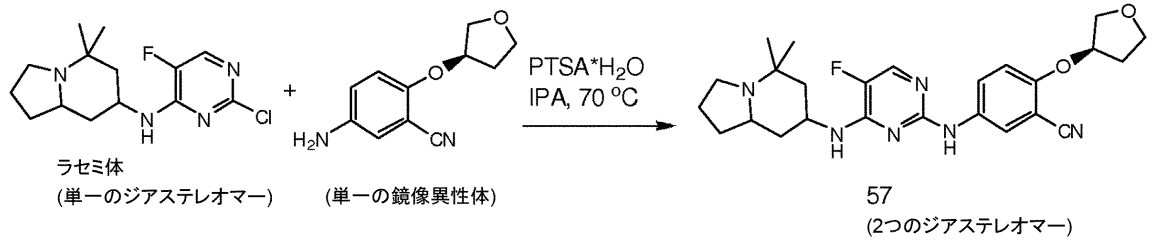
ＩＰＡ（７ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（ラセミ体、単一のジアステレオマー；２００ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（５－アミノ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（国際公開第２０１１０６８８９８号パンフレットに記載される、２７３ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（１２７ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物５１）（ラセミ体、単一のジアステレオマー；３２１ｍｇ、８７％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ９．１９（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．５７～７．６１（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２２～７．２５（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．１８～７．２１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、４．４４～４．５７（ｍ，１Ｈ）、３．９７～４．１２（ｍ，１Ｈ）、３．６１～３．６７（ｍ，７Ｈ）、３．３７～３．４４（ｍ，２Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．４２～２．２４（ｍ，１１Ｈ）、１．０６～１．２２（ｍ，４Ｈ）、０．８１２（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －１６６．７（ｓ）；ｍ／ｚ＝５５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８３】

実施例４１：２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物５７）の合成

【化１５２】



ＩＰＡ（７ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オ

クタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（ラセミ体、単一のジアステレオマー；２００ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）と、２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノベンゾニトリル（１９１ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（１２７ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物５７）（２つのジアステレオマー；２９５ｍｇ、９５％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．１１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ）、７．８４～７．８６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．７５～７．７８（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２５～７．２８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．０９～７．１２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、５．０２～５．１１（ｍ，１Ｈ）、４．１１～４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．７１～３．９１（ｍ，４Ｈ）、２．８５（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．４２（ｍ，１１Ｈ）、１．０８～１．２７（ｍ，４Ｈ）、０．９８７（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝４６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８４】

実施例４２：２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物５８～５９）のキラルＨＰＬＣ分離

ジアステレオマー（各単一の鏡像異性体）への化合物２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物５７）（２つのジアステレオマー５５ｍｇ）のキラルＨＰＬＣ分離を行った。

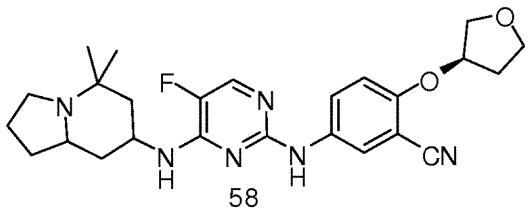
【０５８５】

キラルＨＰＬＣ方法：カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ、４．６×２５０ｍｍ、ガード付き。移動相：９０％のCO_2、０．１％のトリエチルアミンとともに１０％のメタノール。流量：４ｍｌ／分。注入量：１０μＬ。濃度：約５ｍｇ／ｍｌ。検出：２５４ｎｍにおけるＵＶ。

【０５８６】

化合物５８

【化１５３】



58

化合物５８：（＞９９％の鏡像体過剰率、１６ｍｇ）は、Ｒｔ＝３．９０分間を有する。

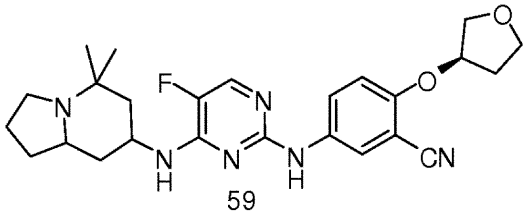
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．１１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ）、７．８４～７．８６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．７５～７．７８（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２５～７．２８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．０９～７．１２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈ

ｚ）、５．０２～５．１１（ｍ，１Ｈ）、４．１１～４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．７１～３．９１（ｍ，４Ｈ）、２．８５（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．４２（ｍ，１１Ｈ）、１．０８～１．２７（ｍ，４Ｈ）、０．９８７（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝４６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５８７】

化合物５９

【化１５４】



59

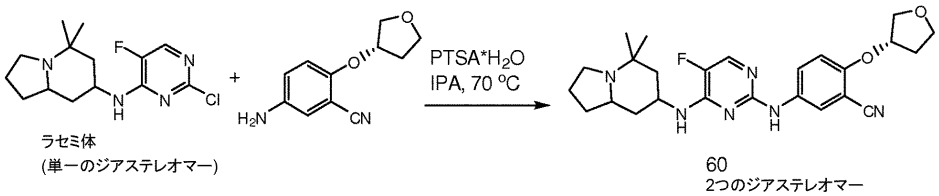
化合物５９：（＞９９％の鏡像体過剰率、１６ｍｇ）は、Ｒｔ＝４．９５分間を有する。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．１１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ）、７．８４～７．８６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．７５～７．７８（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２５～７．２８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．０９～７．１２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、５．０２～５．１１（ｍ，１Ｈ）、４．１１～４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．７１～３．９１（ｍ，４Ｈ）、２．８５（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．４２（ｍ，１１Ｈ）、１．０８～１．２７（ｍ，４Ｈ）、０．９８７（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝４６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０５８８】

実施例４３：２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物６０）の合成

【化１５５】



ラセミ体
(単一のジアステレオマー)

60
2つのジアステレオマー

ＩＰＡ（７ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（ラセミ体、単一のジアステレオマー；２００ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）と、２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノベンゾニトリル（１９１ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（１２７ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物６０）（２つのジアステレオマー；２９４ｍｇ、９５％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．１１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ）、７．８４～７．８６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．７５～７．７８（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２５～７．２８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．０９～７．１２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、５．０２～５．１１（ｍ，１Ｈ）、４．１１～４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．７２～３．９１（ｍ，４Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．４０～２．４２（ｍ，１１Ｈ）、１．０８～１．２７（ｍ，４Ｈ）、０．９８２（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝４６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５８９】

実施例４４：化合物６０　２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物６１～６２）のＨＰＬＣ分離

構成要素である単一のジアステレオマーへの化合物２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物６０）（２つのジアステレオマーの混合物５５ｍｇ）のＨＰＬＣ分離を行った。

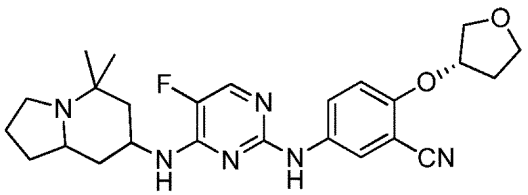
【０５９０】

ＨＰＬＣ方法：カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＪ－Ｈ、４．６×２５０ｍｍ、ガード付き。移動相：９０％のＣＯ$_{2}$、０．１％のトリエチルアミンとともに１０％のメタノール。流量：４ｍｌ／分。注入量：１０μＬ。濃度：約５ｍｇ／ｍｌ。検出：２５４ｎｍにおけるＵＶ。

【０５９１】

化合物６１

【化１５６】



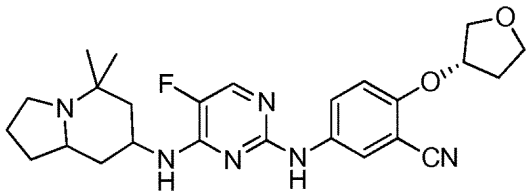
化合物６１：（＞９６％のジアステレオマー過剰率、１７ｍｇ）は、Ｒｔ＝６．０１分間を有する。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．１１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ）、７．８４～７．８６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．７５～７．７８（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２５～７．２８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．０９～７．１２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、５．０２～５．１１（ｍ，１Ｈ）、４．１１～４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．７１～３．９１（ｍ，４Ｈ）、２．８５（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．４２（ｍ，１１Ｈ）、１．０８～１．２７（ｍ，４Ｈ）、０．９８７（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝４６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５９２】

化合物６２

【化１５７】



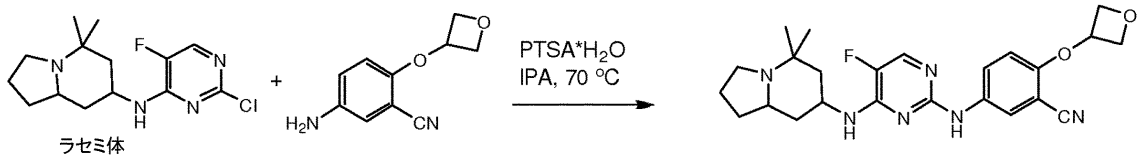
化合物６２：（＞９７％のジアステレオマー過剰率、１８ｍｇ）は、Ｒｔ＝６．９０分間を有する。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ）、８．１０～８．１１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ）、７．８４～７．８６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．７５～７．７８（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２５～７．２８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．０９～７．１２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、５．０２～５．１１（ｍ，１Ｈ）、４．１１～４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．７１～３．９１（ｍ，４Ｈ）、２．８５（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．４２（ｍ，１１Ｈ）、１．０８～１．２７（ｍ，４Ｈ）、０．９８７（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝４６７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０５９３】

実施例４５：５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル（化合物６３）の合成

【化１５８】



ラセミ体
(単一のジアステレオマー)

63
ラセミ体
(単一のジアステレオマー)

ＩＰＡ（７ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（ラセミ体、単一のジアステレオマー；２００ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）と、５－アミノ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル（１７８ｍｇ、０．９３７ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（１２７ｍｇ、０．６６９ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのＮＨ$_{3}$／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル（化合物６３）（ラセミ体、単一の鏡像異性体；１６３ｍｇ、５４％）が固体として得られた。

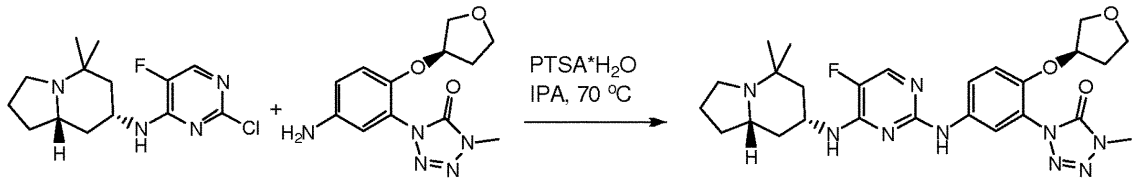
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１６（ｓ，１Ｈ）、８．１４（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．７１～７．７４（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２３～７．２６（ｍ，１Ｈ）、６．７４～６．７７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、５．２４～５．３９（ｐ，１Ｈ、Ｊ＝６．３Ｈｚ）、４．８８～４．９４（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝６Ｈｚ）、４．４９～４．５８（

ｔ，２Ｈ、Ｊ＝５．７Ｈｚ）、４．１５（ｂｓ，１Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．４２～２．４２（ｍ，９Ｈ）、１．０６～１．２８（ｍ，４Ｈ）、０．９７４（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．２（ｓ）；ｍ／ｚ＝４５３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５９４】

実施例４６：１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４８）の合成

【化１５９】



単一の鏡像異性体

48
単一の鏡像異性体

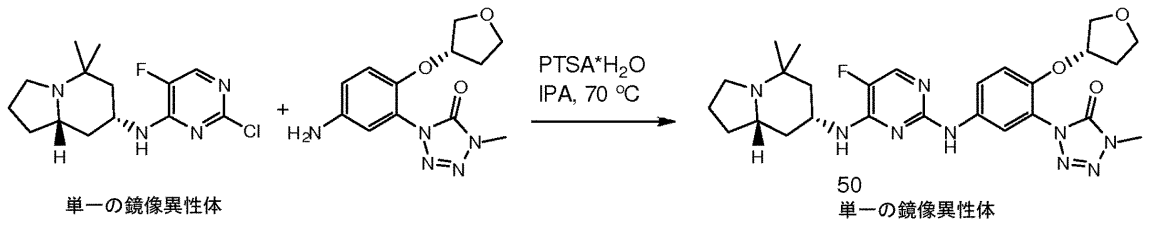
ＩＰＡ（１．５ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（単一の鏡像異性体；３５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（４５ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（２２ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物１－（２－（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物４８）（４９ｍｇ、７８％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ）、８．０３（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．６０～７．６３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２２～７．２５（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．１４～７．１７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、４．９４～５．０７（ｍ，１Ｈ）、３．９９～４．１１（ｍ，１Ｈ）、３．７９～３．８３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、Ｊ＝９．９Ｈｚ）、３．５９～３．６９（ｍ，６Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．２４（ｍ，１１Ｈ）、１．０６～１．２２（ｍ，４Ｈ）、０．８１３（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．６（ｓ）；ｍ／ｚ＝５４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５９５】

実施例４７：１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物５０）の合成

【化１６０】



単一の鏡像異性体　　50　単一の鏡像異性体

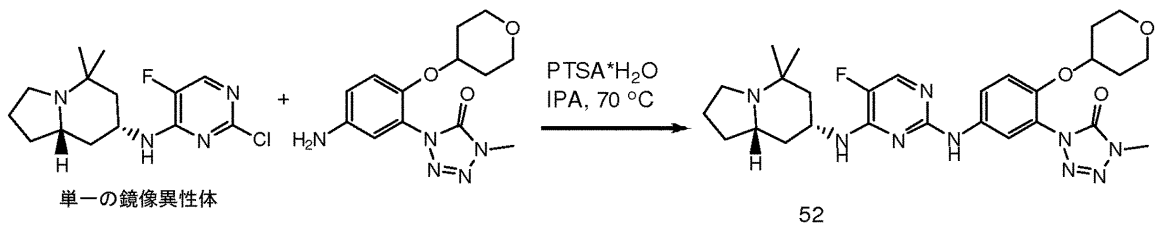
ＩＰＡ（２ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（単一のジアステレオマー、単一の鏡像異性体；５３ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－アミノフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（６９ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（３４ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物１－（２－（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イルオキシ）－５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物５０）（７５ｍｇ、７８％）が固体として得られた。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ）、８．０３（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．６０～７．６３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２２～７．２５（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．１４～７．１７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、４．９４～５．０７（ｍ，１Ｈ）、３．９９～４．１１（ｍ，１Ｈ）、３．７８～３．８３（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝４．５Ｈｚ、Ｊ＝９．９Ｈｚ）、３．５９～３．６９（ｍ，６Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．４１～２．２４（ｍ，１１Ｈ）、１．０６～１．２２（ｍ，４Ｈ）、０．８１２（ｓ，３Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．６（ｓ）；ｍ／ｚ＝５４０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５９６】

実施例４８：１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物５２）の合成

【化１６１】



単一の鏡像異性体　　52　単一の鏡像異性体

ＩＰＡ（２ｍｌ）中の、Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（単一のジアステレオマー、単一の鏡像異性体；５３ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（５－アミノ－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テト

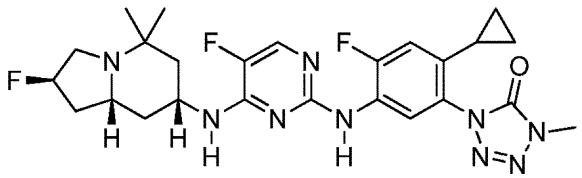
ラゾール－５（４Ｈ）－オン（国際公開第２０１１／０６８８９８号パンフレットに記載される、７３ｍｇ、０．２４９ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（３４ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ、１当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨ（×２）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９６：４で溶離したところ、化合物１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物５２）（４８ｍｇ、５０％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ９．１９（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．５７～７．６１（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．２２～７．２５（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．１８～７．２１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９Ｈｚ）、４．４４～４．５７（ｍ，１Ｈ）、３．９７～４．１２（ｍ，１Ｈ）、３．６１～３．６７（ｍ，７Ｈ）、３．３７～３．４４（ｍ，２Ｈ）、２．８４（ｂｓ，１Ｈ）、１．４２～２．２４（ｍ，１１Ｈ）、１．０６～１．２２（ｍ，４Ｈ）、０．８１２（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －１６６．７（ｓ）；ｍ／ｚ＝５５４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０５９７】

実施例４９：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｒ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物６４）の合成

【化１６２】



^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｓ，１Ｈ）、７．０９（ｓ，１Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．１８（ｄｔ，Ｊ＝１１．９、５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８～４．１２（ｍ，１Ｈ）、３．７３（ｓ，３Ｈ）、３．５２～３．３５（ｍ，１Ｈ）、２．７８（ｔ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．７１～２．５２（ｍ，１Ｈ）、２．３３（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．１９～１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．８９～１．７５（ｍ，２Ｈ）、１．７４～１．４８（ｍ，３Ｈ）、１．３０（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．１５（ｓ，３Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）、０．８７～０．７８（ｍ，２Ｈ）、０．６１～０．５１（ｍ，２Ｈ）。

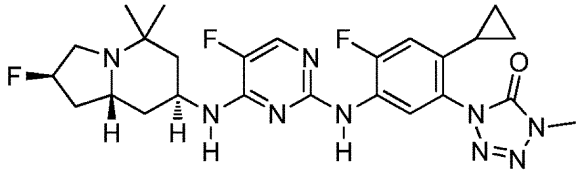
^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ、ＣＤＣｌ３）δ －１２９．４２（ｓ）、－１６７．５０（ｓ）、－１６８．３５～－１６９．０４（ｍ）。

ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３０．５（ＭＨ$^+$）。

【０５９８】

実施例５０：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｓ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物６５）の合成

【化１６３】



^{1}H NMR（３００MHz、CDCl$_{3}$）δ ８．５９（d，J＝７．８Hz、１H）、７．７９（d，J＝３．１Hz、１H）、７．１０（d，J＝３．２Hz、１H）、６．８６（d，J＝１２．２Hz、１H）、５．３０～５．０４（m，２H）、４．３２（s，１H）、３．７２（s，３H）、３．５５～３．３７（m，１H）、３．０１～２．８６（m，１H）、２．８０～２．６０（m，１H）、２．０８（d，J＝１３．６Hz、２H）、１．９２～１．７５（m，３H）、１．６３～１．３７（m，２H）、１．１３（s，３H）、１．１２（s，３H）、０．８７～０．７９（m，２H）、０．６０～０．５３（m，２H）。

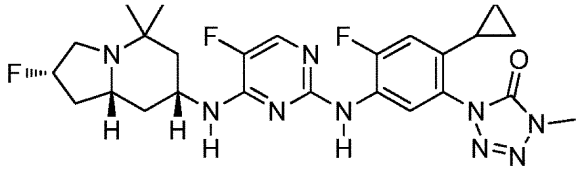
^{19}F NMR（２８２MHz、CDCl３$_{3}$）δ －１２９．６７（s）、－１６７．８４（s）、－１６８．３７～－１６８．７９（m）。

ＬＣＭＳ（m／z）：５３０．５（MH^{+}）。

【０５９９】

実施例５１：１－（５－（４－（（２Ｓ，７Ｒ，８ａＲ）－２－フルオロ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物６７）の合成

【化１６４】



^{1}H NMR（３００MHz、CDCl$_{3}$）δ ８．５４（d，J＝７．８Hz、１H）、７．７８（s，１H）、７．０５（s，１H）、６．８８（d，J＝１２．２Hz、１H）、５．２３～５．００（m，１H）、４．７７（d，J＝８．０Hz、１H）、４．１９～４．０８（m，１H）、３．７１（s，３H）、３．１８（dd，J＝２２．９、１１．３Hz、１H）、２．４６～２．２７（m，４H）、１．８４～１．６４（m，４H）、１．４８（t，J＝１２．３Hz、１H）、１．２６～１．１５（m，３H）、０．９３（s，３H）、０．８６～０．７８（m，２H）、０．５９～０．５３（m，２H）。

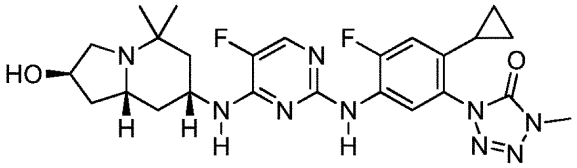
^{19}F NMR（２８２MHz、CDCl$_{3}$）δ －１２９．２３（s）、－１６４．７１～－１６５．３０（m）、－１６７．３４（s）。

ＬＣＭＳ（m／z）：５３０．５（MH^{+}）。

【０６００】

実施例５２：１－（５－（４－（（２Ｒ，７Ｒ，８ａＲ）－２－ヒドロキシ－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物６８）の合成

【化１６５】



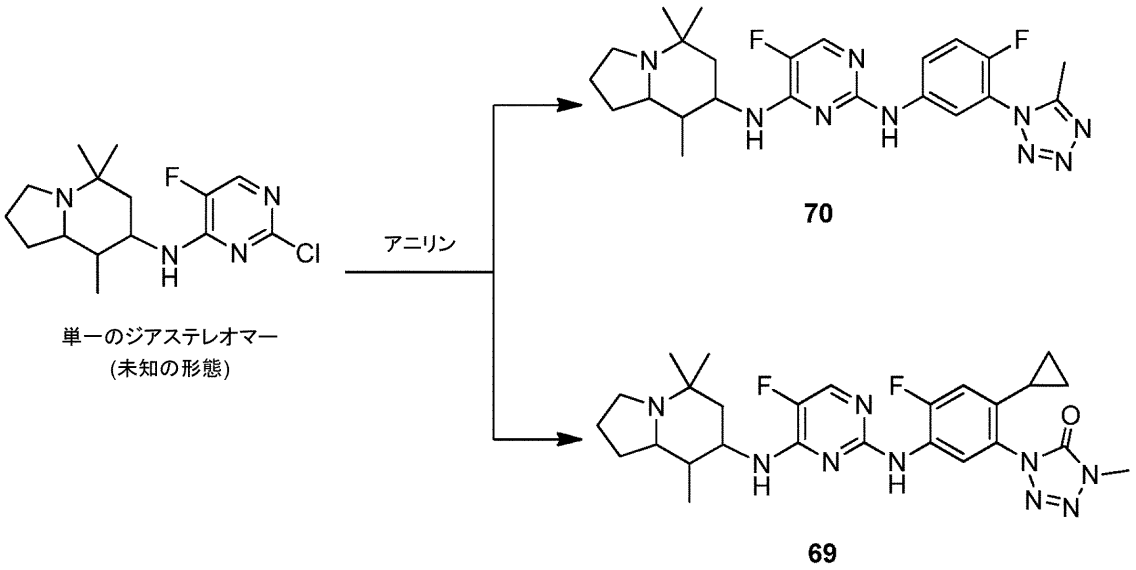
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５６（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｓ，１Ｈ）、７．１２（ｓ，１Ｈ）、６．９０（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０（ｓ，１Ｈ）、４．２１～４．０７（ｍ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、３．４９（ｓ，１Ｈ）、３．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．９、６．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．７０（ｄｄ，Ｊ＝１６．６、１０．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．８、４．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８（ｓ，１Ｈ）、１．８５～１．６３（ｍ，４Ｈ）、１．３５（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．１６（ｓ，３Ｈ）、１．０１～０．８８（ｍ，３Ｈ）、０．８１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）、０．５７（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ、２Ｈ）。

ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２８．４（ＭＨ$^{+}$）。

【０６０１】

実施例５３：５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物６９～７０）の合成

【化１６６】



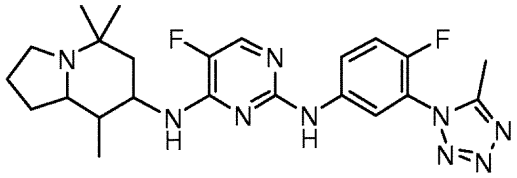
化合物６９および７０の合成

モノ－Ｓ$_{N}$Ａｒ生成物（５０．０ｍｇ、０．１５９ｍｍｏｌ）を、２ドラムバイアル中で４ｍｌのイソプロピルアルコールに溶解させた。ＰＴＳＡ－一水和物（４５．３ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）および所望のアニリン（１．５当量）を加え、バイアルを密封した。陽極酸化アルミニウム加熱ブロックを用いて、１０５℃で一晩加熱した後、蓋を外すことによって溶媒を沸騰させて取り除いた。アセトニトリル／水勾配を用いて溶離しながら分取ＨＰＬＣによって生成物を単離した。ＮＭＲの分析により、単離された生成物が未知の形態の単一のジアステレオマーであることが示された。

【０６０２】

５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物７０）の合成

【化１６７】

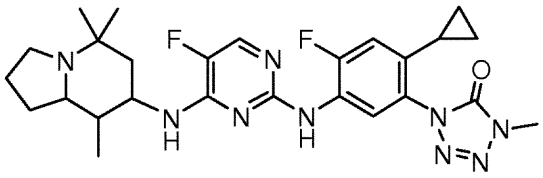


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ６－ＤＭＳＯ）δ　８．０５～７．８８（ｍ，１Ｈ）、７．８７～７．７１（ｍ，１Ｈ）、７．７０～７．５０（ｍ，２Ｈ）、６．５０（ｓ，１Ｈ）、５．４６（ｓ，１Ｈ）、４．１７（ｓ，１Ｈ）、３．７０（ｓ，１Ｈ）、３．０２（ｓ，１Ｈ）、２．６１～２．５０（ｍ，４Ｈ）、２．４４（ｔ，Ｊ＝０．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．２３（ｄ，Ｊ＝２０．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．１４（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．８９（ｓ，２Ｈ）、１．４３（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．３５（ｓ，３Ｈ）、１．２４（ｓ，３Ｈ）、１．２０（ｄ，Ｊ＝２３．５Ｈｚ、３Ｈ）、０．９７（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４７０（Ｍ＋Ｈ）、４６８（Ｍ－Ｈ）。

【０６０３】

１－（５－（５－フルオロ－４－（オクタヒドロ－５，５，８－トリメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－２－イルアミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物６９）の合成

【化１６８】

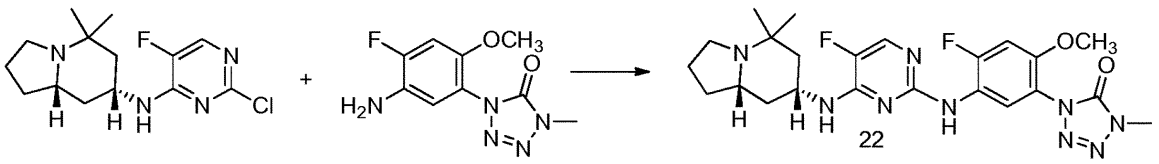


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．３６（ｓ，１Ｈ）、７．７８～７．７２（ｓ　ｂｒ，１Ｈ）、７．２１（ｓ，１Ｈ）、６．８１（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、５．９５（ｓ　ｂｒ，２Ｈ）、５．１８（ｓ，１Ｈ）、４．３４（ｓ，１Ｈ）、３．６７（ｓ，３Ｈ）、３．１３（ｍ，１Ｈ）、２．８４（ｍ，１Ｈ）、２．６０～２．４５（ｍ，１Ｈ）、２．２８（ｓ，１Ｈ）、２．２４～２．０３（ｍ，４Ｈ）、２．０５～１．６６（ｍ，３Ｈ）、１．３９（ｓ，３Ｈ）、１．２７（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、３Ｈ）、０．７８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、０．５６～０．４６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５２６（Ｍ＋Ｈ）、５２４（Ｍ－Ｈ）。

【０６０４】

実施例５４：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチル－オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２２）の合成

【化１６９】



イソプロパノール（１．５ｍｌ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（４９ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（５－アミノ－４－フルオロ－２

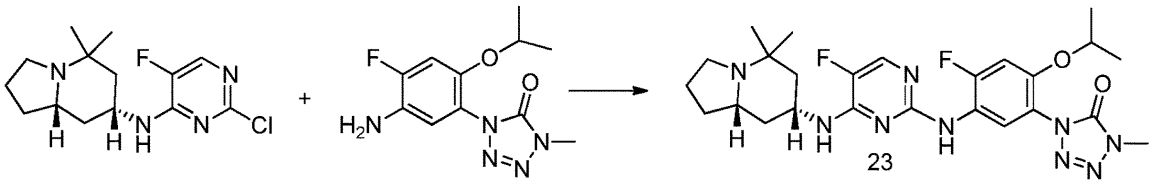
－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（５９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．５当量）と、ｐＴｓＯＨ・Ｈ$_2$Ｏ（２５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．８当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５～３．９０（ｍ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．８５～２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．２７～２．１５（ｍ，２Ｈ）、１．９３～１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．５０（ｍ，３Ｈ）、１．４１～１．３２（ｍ，１Ｈ）、１．２４～１．１５（ｍ，１Ｈ）、１．１１～０．９５（ｍ，２Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１１５．９（ｓ）、－１６６．９（ｓ）；ｍ／ｚ＝５０２．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｍ／ｚ＝５００．４（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０６０５】

実施例５５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチル－オクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－イソプロポキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２３）の合成

【化１７０】



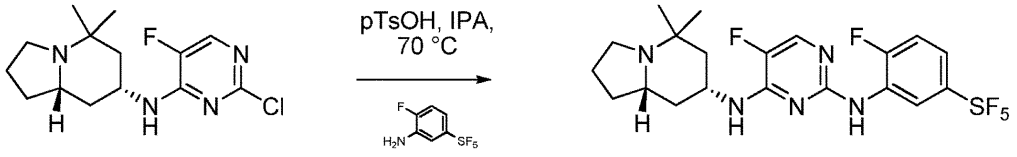
イソプロパノール（１．５ｍｌ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（５２ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１当量）と、１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－メトキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（９４ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ、２当量）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（２７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、０．８当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５９（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５～３．９０（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．９０～２．８０（ｍ，１Ｈ）、２．３０～２．２０（ｍ，２Ｈ）、１．９５～１．９１（ｍ，１Ｈ）、１．７２～１．５２（ｍ，３Ｈ）、１．４３～１．３５（ｍ，１Ｈ）、１．２２～１．００（ｍ，３Ｈ）、１．５５（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、６Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．７８（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１１６．２（ｓ）、－１６７．０（ｓ）；ｍ／ｚ＝５３０．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｍ／ｚ＝５２８．５（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０６０６】

実施例５６：化合物７１の合成

【化１７１】



単一のジアステレオマー
単一の鏡像異性体

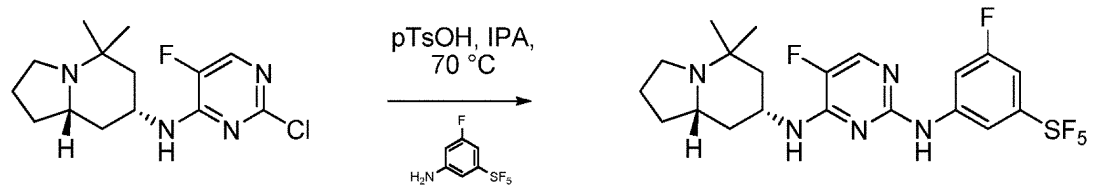
71
単一のジアステレオマー
単一の鏡像異性体

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．７６（ｓ，１Ｈ）、８．４２～８．３９（ｍ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８～７．５３（ｍ，１Ｈ）、７．４１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｂｒ．ｄ，１Ｈ）、４．０４（ｍ，１Ｈ）、２．８１（ｍ，１Ｈ）、２．４２～２．２０（ｍ，２Ｈ）、１．９８～１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．７４～１．４８（ｍ，４Ｈ）、１．４３～１．３５（ｍ，１Ｈ）、１．３０～１．１１（ｍ，２Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．８３（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６５．３（ｓ）、－１３５．６（ｓ）、－１３５．１（ｓ）、－１１６．７（ｓ）、－１１２．５（ｍ）；ｍ／ｚ＝５００．２５（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝４．１３分間（ＨＰＬＣ条件－プロトコル１）。

【０６０７】

実施例５７：化合物７２の合成

【化１７２】



単一のジアステレオマー
単一の鏡像異性体

72
単一のジアステレオマー
単一の鏡像異性体

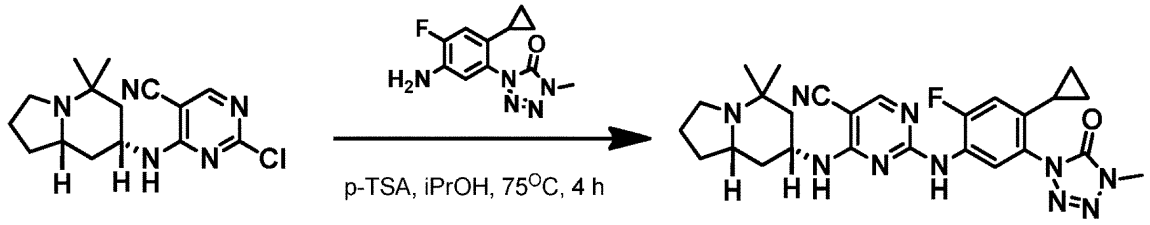
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．６６（ｓ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９４～７．９２（ｍ，２Ｈ）、７．４３（ｂｒ．ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４～４．１０（ｍ，１Ｈ）、２．９０～２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．３６～２．２３（ｍ，１Ｈ）、２．０５～２．１０（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．４４（ｍ，４Ｈ）、１．３０～１．１５（ｍ，３Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６４．３（ｓ）、－１３６．７（ｓ）、－１３６．１（ｓ）、－１１３．７（ｍ）、－１０９．５（ｓ）；ｍ／ｚ＝５００．３７（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｒｔ＝４．５７分間（ＨＰＬＣ条件－プロトコル１）。

【０６０８】

実施例５８：化合物７６の合成

４－（Ｒ，Ｓ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物７６）の合成：

【化１７３】



(単一の鏡像異性体)

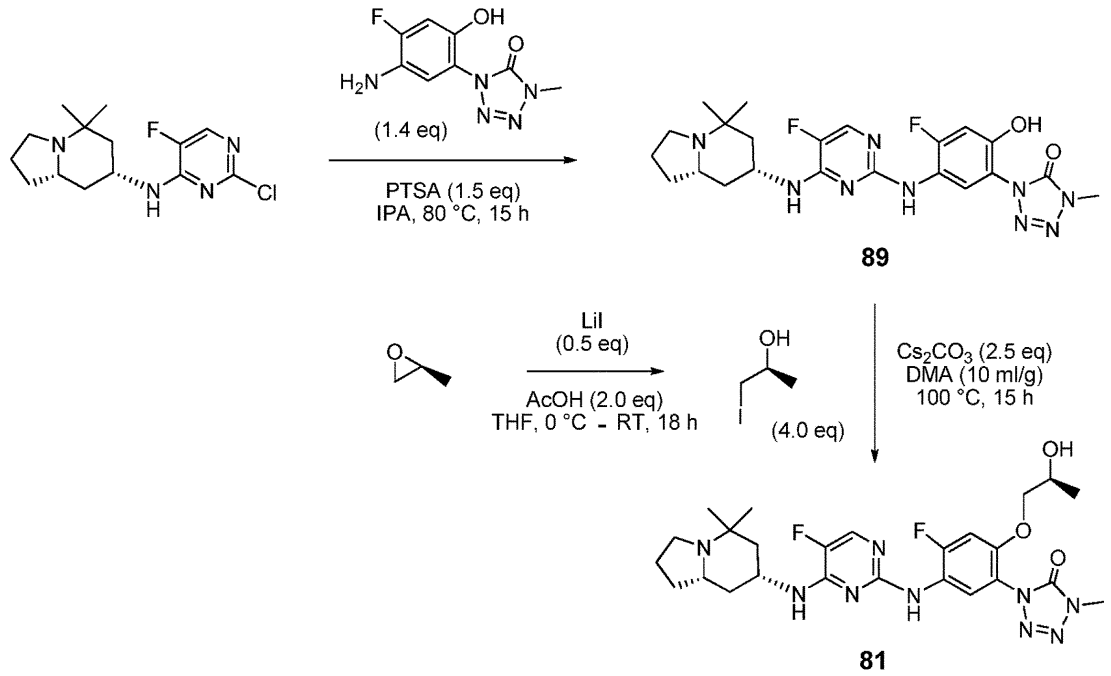
ｉＰｒＯＨ（２５ｍＬ）中の（Ｒ，Ｓ）－２－クロロ－４－（オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（実施例７；０．３００ｇ、１．０ｍｍｏｌ）の溶液に、１－（５－アミノ－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（０．３４ｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびｐ－ＴＳＡ（０．２０ｇ、１．１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を４時間にわたって７５℃まで加熱した。ＬＣＭＳ分析により、反応の完了が示された。揮発物の除去およびカラムクロマトグラフィーによる粗製物の精製により、所望の生成物がｐ－トルエンスルホン酸塩として得られた。塩を５０ｍＬのＥｔＯＡｃに溶解させ、２ＮのＮａＯＨ水溶液を用いて分けた。有機層を分離し、Na_2SO_4上で乾燥させた。減圧下での溶媒の除去により、所望の生成物が７８％の収率（０．４０ｇ）で得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ d_6、３００ＭＨｚ）δ：９．４３（ｓ，１Ｈ）、８．２９（ｓ，１Ｈ）、７．６５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、２．７６～２．８１（ｍ，１Ｈ）、２．１５～２．２４（ｍ，２Ｈ）、１．７９～１．８３（ｍ，１Ｈ）、１．５０～１．６８（ｍ，４Ｈ）、１．３４～１．４３（ｍ，２Ｈ）、１．０７～１．２２（ｍ，５Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．８２～０．８６（ｍ，２Ｈ）、０．６３～０．６７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１９（MH^+）。

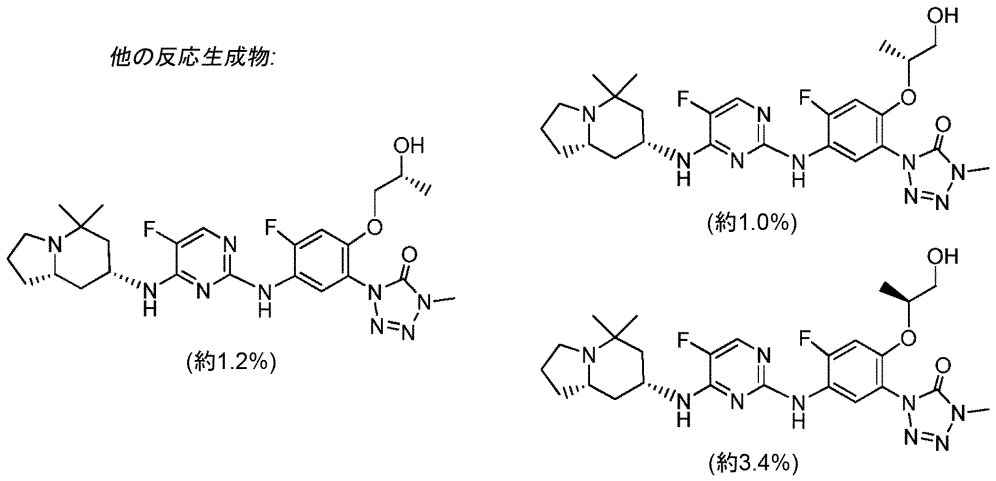
【０６０９】

実施例５９：１－（２－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８１）の合成

【化１７４】



他の反応生成物:



１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンを、上記の実施例２９にしたがって調製した。Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンおよび１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンを共役させて（ｃｏｎｊｕｇａｔｅ）、フェノール（化合物８９）を形成した。フェノール（４．６１ｇ、９．４５ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－１－ヨードプロパン－２－オール（７．０２ｇ、３７．７ｍｍｏｌ）（米国特許出願公開第２００５／００５４７０１号明細書にしたがって合成される）およびCs_2CO_3（７．６８ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）を圧力容器に入れた。ＤＭＡ（ジメチルアセトアミド）（５０ｍｌ）を加え、容器を密封した。薄灰色の懸濁液を１００℃まで加熱し、この温度で１５時間撹拌した。室温に冷ました後、反応混合物をＴＬＣおよびＨＰＬＣによって分析して、完了を確認した。ＤＭＡを蒸留して取り除き、水（１００ｍｌ）を粗反応混合物に加えた。粗反応混合物をＤＣＭ（２×１００ｍｌ）およびＥｔＯＡｃ（１×１００ｍｌ）で抽出し、Na_2SO_4を通してろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させたところ、６．６グラムの粗生成物が得られた。粗生成物をＤＣＭに再溶解させ、シリカゲル上に吸収させた。ＤＣＭおよびＭｅＯＨ（２ＭのNH_3）（０％～６％の勾配）で溶離されるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　Ｇｏｌｄカラム（球状シリカ、２２０グラム）を用いてさらな

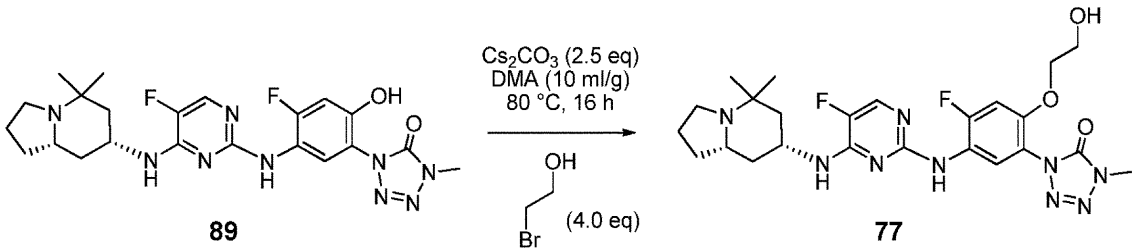
る精製を行った。透明の画分を組み合わせたところ、３．０４グラム（５９％、オフホワイトの固体）の化合物８１が得られた。逆相ＨＰＬＣおよび^{1}Ｈ－ＮＭＲにより、実質的に純粋な生成物が示された。キラルＳＦＣ（１２分間の方法）による分析により、生成物が、約１．２％の他のジアステレオマーおよび２つのジアステレオマー位置異性体（約１．０％および約３．４％）も含有することが示された。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ６－ＤＭＳＯ）δ ８．４１（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８～３．９４（ｍ，１Ｈ）、３．９３～３．７６（ｍ，３Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、３．３２（ｍ，１Ｈ）、２．９０～２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．３０～２．１１（ｍ，２Ｈ）、１．９４（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．７８～１．４７（ｍ，４Ｈ）、１．４７～１．３３（ｍ，１Ｈ）、１．３０～１．０９（ｍ，２Ｈ）、１．０９～０．９９（ｍ，６Ｈ）、０．７７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ ５４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６１０】

実施例６０：１－（２－（２－ヒドロキシエトキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物７７）の合成

【化１７５】



フェノール（化合物８９）（９．９０ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）、２－ブロモエタノール（１０．２ｇ、８１．２ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（１６．５ｇ、５０．７ｍｍｏｌ）を圧力容器に入れた。ＤＭＡ（ジメチルアセトアミド）（１００ｍｌ）を加え、容器を密封した。反応混合物を８０℃まで加熱し、この温度で１６時間撹拌した。次に、反応物を、ＴＬＣおよびＨＰＬＣによって分析して、完了を確認した。ＤＭＡを蒸留して取り除き、水（１５０ｍｌ）を加え、粗反応混合物をＤＣＭ（３×１５０ｍｌ）で抽出した。有機層を組み合わせて、Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$を通してろ過し、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物を、ＤＣＭおよびＭｅＯＨ（２ＭのＮＨ$_{3}$）（０％～６％の勾配）で溶離されるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィー（通常のシリカゲル、３３０グラム）を用いてさらに精製した。透明の画分を組み合わせたところ、６．４０グラム（５９％）の化合物７７がオフホワイトの固体の形態で得られた。わずかに低い純度の画分を同様に組み合わせたところ、さらに３．３５グラム（３１％）の生成物が得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ６－ＤＭＳＯ）δ ８．３９（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．７１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．９７（ｄｄ，Ｊ＝７．８、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．６５～３．５３（ｍ，５Ｈ）、３．３４（ｍ，１Ｈ）、２．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４、５．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．２７～２．０９（ｍ，２Ｈ）、２．０５（ｓ，１Ｈ）、１．９２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．１、６．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２～１．４５（ｍ，３Ｈ）、１．３７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２７～１．０５（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ６－ＤＭＳＯ）δ －１１

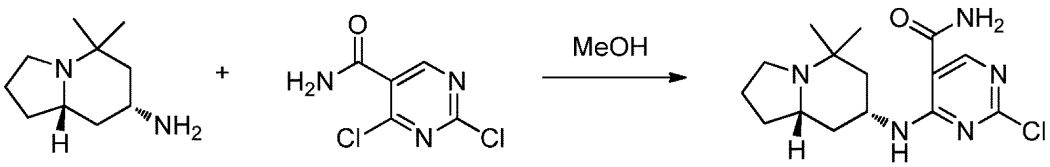
６．５、－１６６．８；ＭＳ（ＥＳ）ｍ／ｚ　５３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６１１】

実施例６１：化合物８０の合成

（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（５－アミノカルボニル－２－クロロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンの調製

【化１７６】



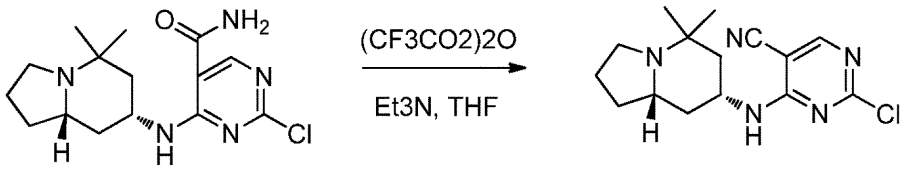
ｉＰｒＯＨ（５０ｍＬ）中の（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１．２５ｇ）と５－アミノカルボニル－２，４－ジクロロピリミジン（２．１４ｇ、１．５当量）との混合物を－１０℃から室温で３日間撹拌した。固体をろ過して取り除き、メタノール（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で蒸発させ、残渣を、シリカゲル（ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$＝０～３０％）におけるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製したところ、所望の生成物（１．３ｇ、３工程で５４％）が得られた。

ｍ／ｚ＝３２４．１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６１２】

（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンの調製

【化１７７】



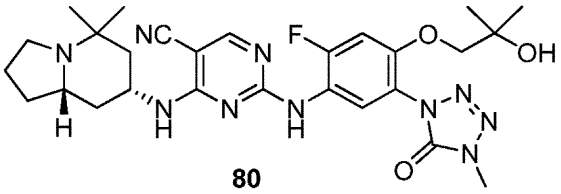
ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（５－アミノカルボニル－２－クロロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１．３ｇ）とトリエチルアミン（１．７２ｍＬ）との混合物に、－７８℃で無水トリフルオロ酢酸（１．３３ｍＬ）を加えた。２時間撹拌した後、反応物を氷（１５０ｍＬ）でクエンチした。水溶液をＥｔＯＡｃ（６×１５０ｍＬ）で抽出した。有機層を減圧下で蒸発させ、残渣を、シリカゲル（ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$＝０～２０％）におけるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィーによって精製したところ、所望の生成物（１．１ｇ、８９％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）：δ　８．２９（ｓ，１Ｈ）、５．４１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３４～４．２９（ｍ，１Ｈ）、３．０１～２．９４（ｍ，１Ｈ）、２．５７～２．５２（ｍ，１Ｈ）、２．３９（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．２７～２．２０（ｍ，１Ｈ）、１．９４～１．６２（ｍ，５Ｈ）、１．４８～１．３５（ｍ，２Ｈ）、１．２１（ｓ，３Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝３０６．０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６１３】

４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物８０）の合成

【化１７８】



80

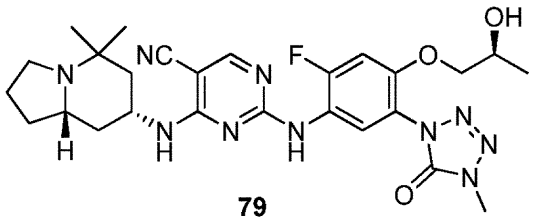
ＩＰＡ（２ｍＬ）中の、１－（５－アミノ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（３０５ｍｇ）と、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（２６２ｍｇ）と、ベンゼンスルホン酸（１６０ｍｇ）との混合物を、一晩、８０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲル上に吸収させ、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$＝０～３０％）によって精製したところ、所望の生成物（３８６ｍｇ、８０％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．３２（ｂｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．６８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．３８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、７．２７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝１２．０Ｈｚ）、４．５７（ｓ，１Ｈ）、３．９６（ｂｒ，１Ｈ）、３．７２（ｓ，２Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．１６（ｍ，２Ｈ）、１．８２～１．４２（ｍ，６Ｈ）、１．２２～１．０１（ｍ，５Ｈ）、０．６７（ｂｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５６７．１０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６１４】

実施例６２：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物７９）の合成

【化１７９】



79

ＩＰＡ（２ｍＬ）中の、１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２１０ｍｇ）と、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（２２０ｍｇ）と、ベンゼンスルホン酸（２００ｍｇ）との混合物を、一晩、８０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲル上に吸収させ、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$＝０～３０％）によって精製したところ、化合物１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－シアノピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（いくらかのベンゼンスルホン酸とともに５４０ｍｇ）が得られた。

ｍ／ｚ＝４９５．０８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６１５】

ＤＭＡ（５ｍＬ）中の、１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－シアノピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４

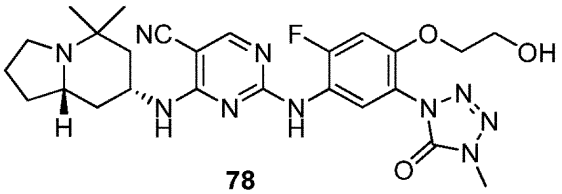
Ｈ）－オン（６００ｍｇ）と、（Ｓ）－１－ヨードプロパン－２－オール（１．１３ｇ）と、炭酸セシウム（１．１９ｇ）との混合物を、一晩、１００℃まで加熱した。反応混合物を水（１００ｍＬ）で希釈し、ＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を蒸発させ、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ中２ＮのNH_3／CH_2Cl_2＝０～３０％）によって精製したところ、化合物７９（４００ｍｇ、７８％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．３２（ｂｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．６４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．３７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．８Ｈｚ）、７．３０（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ）、４．７４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝４．２Ｈｚ）、３．９０～３．８１（ｍ，５Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．１７（ｍ，２Ｈ）、１．８２～１．４２（ｍ，６Ｈ）、１．１８～１．０１（ｍ，５Ｈ）、０．６８（ｂｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５５３．０６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６１６】

実施例６３：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（２－ヒドロキシエトキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物７８）の合成

【化１８０】



78

ＩＰＡ（２ｍＬ）中の、１－（５－アミノ－２－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシエトキシ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２００ｍｇ）と、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－シアノピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１２０ｍｇ）と、ベンゼンスルホン酸（１２０ｍｇ）との混合物を、一晩、８０℃まで加熱した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲル上に吸収させ、ＣｏｍｂｉＦｌａｓｈクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ中２ＮのNH_3／CH_2Cl_2＝０～２０％）によって精製したところ、ベンゼンスルホン酸とともに所望の生成物が得られた。塩のメタノール溶液をイオン交換樹脂カラムに通して、酸を除去したところ、化合物７８（１２０ｍｇ、５７％）の遊離塩基が得られた。

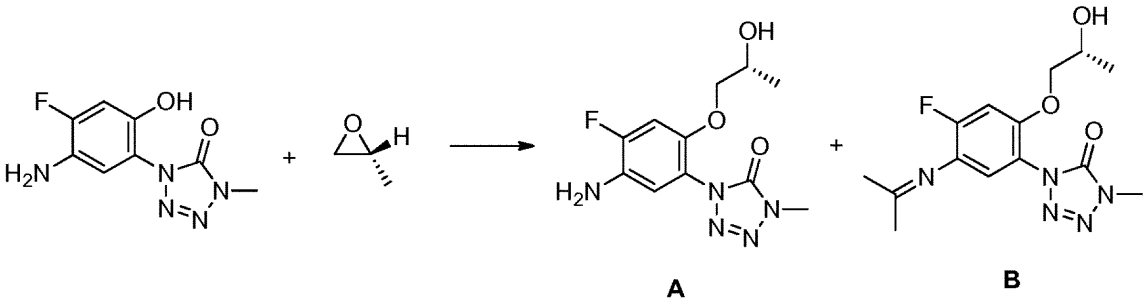
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．３３（ｂｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．６４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．５Ｈｚ）、７．３７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝７．５Ｈｚ）、７．３２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝１２．３Ｈｚ）、４．７１（ｔ，１Ｈ、Ｊ＝５．４Ｈｚ）、４．０５（ｔ，２Ｈ、Ｊ＝４．８Ｈｚ）、４．０１（ｂｒ，１Ｈ）、３．５８（ｍ，５Ｈ）、２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．１７（ｍ，２Ｈ）、１．７９～１．４２（ｍ，６Ｈ）、１．１６～１．０８（ｍ，２Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．６９（ｂｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５３９．１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６１７】

実施例６４：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８２）の合成

方法１：

【化１８１】

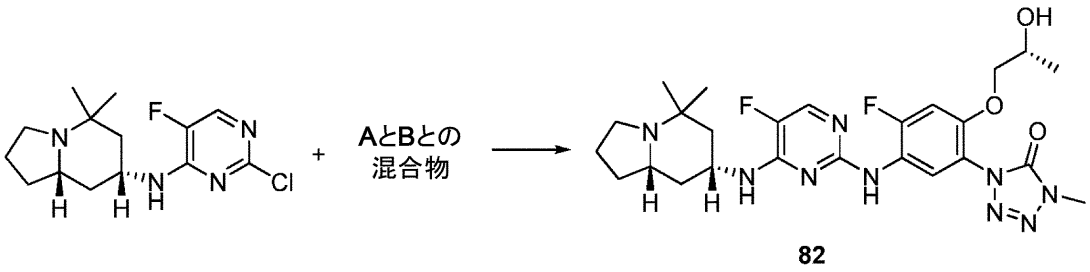


６ｍＬのアセトン中の、アニリノ－フェノール（３００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１当量）と、（Ｒ）－プロピレンオキシド（３８７ｍｇ、６．６６ｍｍｏｌ、５．０当量）と、K_2CO_3（２２１ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）と、$^{n}Bu_4NBr$（４３ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、０．１当量）との混合物を、密封容器中で、７０℃で１６時間加熱した。混合物を室温に冷まし、ろ過し、ＥｔＯＡｃ（約５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮し、溶離液としてヘキサン／ＥｔＯＡｃ（１：４）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって、得られた残渣を精製したところ、２８０ｍｇ（Ｙ＝７４％）の生成物ＡおよびＢ（約３：１）が得られた。この混合物を次の工程に直接使用した。

混合物の^{1}H ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ ６．９２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ、化合物Ｂ）、６．８６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ、化合物Ａ）、６．８０（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ、１Ｈ、化合物Ｂ）、６．７７（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ、化合物Ａ）、４．１２～４．０５（ｍ，３Ｈ、化合物Ａ）、３．８５～３．７０（ｍ，３Ｈ、化合物Ｂ）、３．７１（ｓ，３Ｈ、化合物Ｂ）、３．７０（ｓ，３Ｈ、化合物Ａ）、２．２４（ｓ，３Ｈ、化合物Ｂ）、２．１８（ｓ，３Ｈ、化合物Ｂ）、１．２１（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ、３Ｈ、化合物Ｂ）、１．１９（ｄ，Ｊ＝６．３Ｈｚ、３Ｈ、化合物Ａ）；ｍ／ｚ＝２８３．９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６１８】

【化１８２】



２ｍＬのジオキサン中の、上記のＡおよびＢ（９８ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１．３当量）と、モノ－ＳＮＡｒ生成物（８０ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１当量）と、$Pd(OAc)_2$（６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１当量）と、（±）ＢＩＮＡＰ（３４ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、０．２当量）と、Cs_2CO_3（２６４ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ、３当量）との混合物を、１２０℃で２時間マイクロ波にかけた（ｍｉｃｒｏｗａｖｅ）。混合物をろ過し、ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を濃縮し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、化合物８２が得られた。

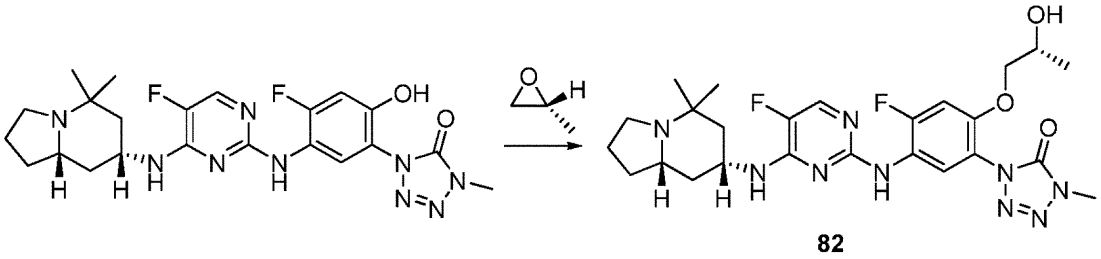
^{1}H ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－d_6、３００ＭＨｚ）：δ ８．３９（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５～３．９０（ｍ，１Ｈ）、３．８８～３．７８（ｍ，３Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．８０（ｔｄ，Ｊ＝８．４、３．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．２６～２．１６（ｍ，３Ｈ）、１．９３～１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．６９～１．５０（ｍ，４Ｈ）、１．３７（ｔ，Ｊ＝１２

．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．１９～１．１４（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、１．０１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－ｄ$_6$、２８２ＭＨｚ）：δ　－１１６．１８（ｓ）、－１６６．９４（ｓ）；ｍ／ｚ＝５４６．０５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６１９】

方法２：

【化１８３】



82

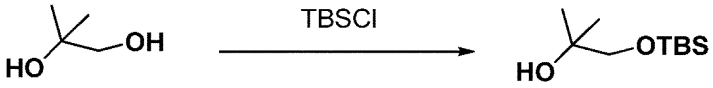
１５ｍＬのアセトン中の、出発フェノール（１．８ｇ、３．６９ｍｍｏｌ、１当量）と、（Ｒ）－プロピレンオキシド（１．１ｍＬ、１４．７７ｍｍｏｌ、４．０当量）と、K_2CO_3（１．０ｇ、７．３８ｍｍｏｌ、２．０当量）と、$^nBu_4NBr$（０．１２ｇ、０．３７ｍｍｏｌ、０．１当量）との混合物を、密封容器中で、７０℃で４日間加熱した。混合物を室温に冷まし、ろ過し、ＥｔＯＡｃ（約１００ｍＬ）で洗浄した。ろ液を塩水で洗浄し、濃縮した。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＮのNH_3（９５：５）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって、得られた残渣を精製したところ、１．４ｇ（Ｙ＝７１％）の化合物８２が得られた。

【０６２０】

実施例６５：化合物８６の合成

１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－オールの調製

【化１８４】



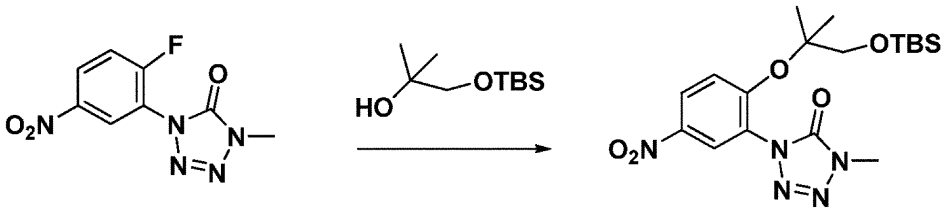
アルゴン下で、ＤＣＭ（４０ｍＬ）中の２－メチルプロパン－１，２－ジオール（１．０８ｇ、１２．０ｍｍｏｌ、１．０当量）を０℃に冷却した。ＴＥＡ（２．５０ｍＬ、１８．０ｍｍｏｌ、１．５当量）、ＤＭＡＰ（７５．０ｍｇ、０．６００ｍｍｏｌ、０．０５当量）、およびＴＢＳＣｌ（２．００ｇ、１３．２ｍｍｏｌ、１．１当量）を、連続して加え、反応物を、一晩、周囲温度に温めた。反応剤から生成物への完全な転化を、ＥｔＯＡｃで溶離されるＴＬＣによって確認し、$KMnO_4$を用いて視覚化した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を水とＥｔＯＡｃとに分けた。水層をＥｔＯＡｃで２回抽出し、組み合わされた有機物を、Na_2SO_4を用いて乾燥させ、ろ過し、濃縮したところ、１－（ｔｅｒｔブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－オール（２．０５ｇ、８４％）が淡褐色の油として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　３．４６（ｓ，１Ｈ）、３．３１（ｓ，２Ｈ）、１．０８（ｓ，６Ｈ）、０．９２０（ｓ，９Ｈ）、０．０７１０（ｓ，６Ｈ）。

【０６２１】

１－（２－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

【化１８５】



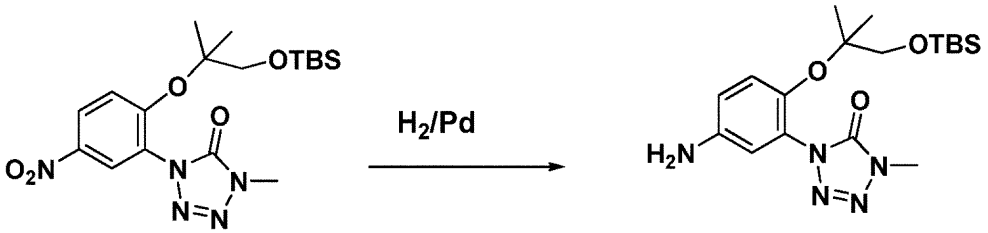
アルゴンガス下で、ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１－（ｔｅｒｔブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－オール（１．８０ｇ、８．８１ｍｍｏｌ、１．１０当量）を、－７８℃に冷却した。カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．１６５ｇ、９．６１ｍｍｏｌ、１．２０当量）を一度に加え、反応混合物を－７８℃で１５分間撹拌した。次に、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（参照により本明細書に援用される国際公開第２０１１０６８８９８号パンフレットにしたがって調製される；１．９１５ｇ、８．００ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液をゆっくりと加え、反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌し、１時間にわたって周囲温度に温めた。反応混合物を濃縮し、残渣をＥｔＯＡｃおよび水に取り込んだ。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物をシリカゲル上に吸収させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１０％のＥｔＯＡｃ増分を用いてヘプタン：ＥｔＯＡｃ＝１００：０～３０％のＥｔＯＡｃで溶離したところ、１－（２－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２．２８ｇ、６７％）が黄色の油として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．４４～８．５３（ｍ，２Ｈ）、７．５４～７．５７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．０４（ｓ，２Ｈ）、３．６３（ｓ，３Ｈ）、１．２３（ｓ，６Ｈ）、０．７７０（ｓ，９Ｈ）、０．００３００（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ＝４２４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２２】

１－（５－アミノ－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

【化１８６】



丸底フラスコに、１－（２－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２．５４ｇ、６．００ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（６０ｍＬ）、および１０％のＰｄ／Ｃ（水中５０％、ＤｅｇｕｓｓａタイプＥ１０１；５１０ｍｇ、重量基準で２０重量％の出発ニトロ化合物）を投入した。フラスコをゴム隔膜で密封し、脱気し、H_2で満たされたバルーンからのH_2で（３回）バックフィルした。反応物を、H_2で満たされたバルーンを用いて４時間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、セライトのパッドをＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨですすいだ。ろ液を蒸発乾固したところ、１－（５－アミノ－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２

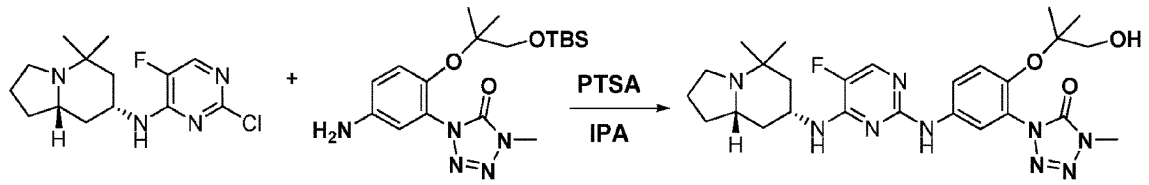
－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２．２６ｇ、９６％）が淡褐色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　６．９７～７．００（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．７４～６．７８（ｍ，１Ｈ）、６．６４～６．６８（ｍ，１Ｈ）、５．０４（ｂｓ，２Ｈ）、３．６６（ｓ，２Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、１．１７（ｓ，６Ｈ）、０．８０３（ｓ，９Ｈ）、０．００３００（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ＝３９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２３】

１－（２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８６）の調製

【化１８７】



86

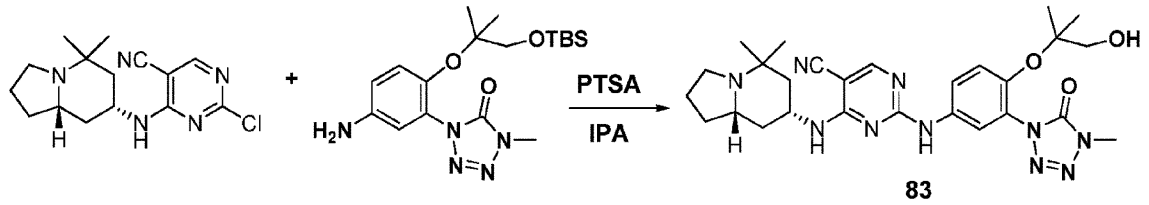
ＩＰＡ（８０ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（７７５ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ、１．００当量）と、１－（５－アミノ－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（１．００ｇ、２．５４ｍｍｏｌ、１．１０当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（８８０ｍｇ、４．６２ｍｍｏｌ、２．００当量）との混合物を、ＬＣＭＳによって監視した際に、３日間加熱還流させた。１日目の後、午前中に、ＬＣＭＳにより、ＯＴＢＳ保護された生成物：生成物の比率＝１．５：１であることが示された。ここで、さらなるＰＴＳＡ一水和物（２２０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、０．５０当量）を加え、還流を続けた。午後に反応物をＬＣＭＳによって確認したところ、ＯＴＢＳ保護された生成物：生成物の比率＝１：１．２であることが示された。ここで、さらなるＰＴＳＡ一水和物（２２０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、０．５０当量）を加え、還流を続けた。２日目の午前中に、ＬＣＭＳにより、ＯＴＢＳ保護された生成物：生成物の比率＝１：６．５であることが示された。ここで、さらなるＰＴＳＡ一水和物（２２０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、０．５０当量）を加え、還流を続けた。午後に反応物をＬＣＭＳによって確認したところ、ＯＴＢＳ保護された生成物：生成物の比率＝１：９であることが示された。ここで、さらなるＰＴＳＡ一水和物（２２０ｍｇ、１．１６ｍｍｏｌ、０．５０当量）を加え、還流を続けた。３日目、ＬＣＭＳにより、反応が完了されたことが示された。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固した。残渣を、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨ水溶液に取り込んだ。水層と有機層とを分け、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９４：６で溶離したところ、化合物１－（２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８６）（８７０ｍｇ、７０％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．８２（ｓ，１Ｈ）、８．０７（ｓ，１Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８～７．６１（ｍ，１Ｈ）、７．２１～７．２４（ｍ，１Ｈ）、７．０９～７．１２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１（ｓ，１Ｈ）、４．０５（ｂｓ，１Ｈ）、３．６５（ｓ，２Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．８３（ｍ，１Ｈ）、０．８０３～２．２６（ｍ，２２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．７（ｓ）；ｍ／ｚ＝５４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２４】

実施例６６：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－３－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物８３）の調製

【化１８８】



83

ＩＰＡ（２０ｍＬ）中の、４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－クロロピリミジン－５－カルボニトリル塩酸塩（２００ｍｇ、．５８４ｍｍｏｌ、１．００当量）と、１－（５－アミノ－２－（１－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルオキシ）－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２５５ｍｇ、０．６４３ｍｍｏｌ、１．１０当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（２２５ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ、２．００当量）との混合物を、７０℃で一晩加熱した。１日目の後、午前中に、ＬＣＭＳにより、ＯＴＢＳ保護された生成物：生成物の比率＝３：１であることが示された。ここで、さらなるＰＴＳＡ一水和物（５６ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ、０．５０当量）を加え、温度を上昇させて還流させた。午後に反応物をＬＣＭＳによって確認したところ、ＯＴＢＳ保護された生成物：生成物の比率＝１．５：１であることが示された。ここで、さらなるＰＴＳＡ一水和物（５６ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ、０．５０当量）を加え、還流を続けた。２日目の午前中に、ＬＣＭＳにより、ＯＴＢＳ保護された生成物：生成物の比率＝１：４．５であることが示された。ここで、さらなるＰＴＳＡ一水和物（１１２ｍｇ、０．５８５ｍｍｏｌ、１．００当量）を加え、還流を続けた。午後に反応物をＬＣＭＳによって確認したところ、ＯＴＢＳ保護された生成物：生成物の比率＝１：８であることが示された。ここで、さらなるＰＴＳＡ一水和物（５６ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ、０．５０当量）を加え、還流を続けた。３日目、ＬＣＭＳにより、反応が完了されたことが示された。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固した。残渣を、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨ水溶液に取り込んだ。水層と有機層とを分け、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９４：６で溶離したところ、化合物４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－３－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物８３）（２５２ｍｇ、７９％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．５６（ｂｓ，１Ｈ）、８．３

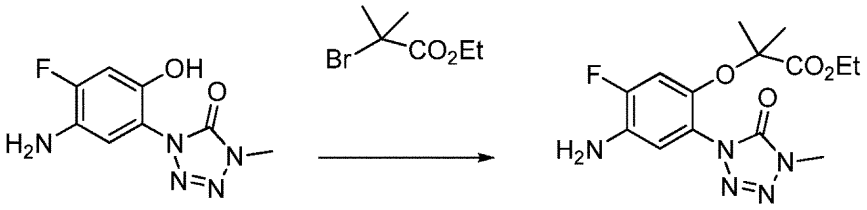
０（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｂｓ，１Ｈ）、７．６３～７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．４６（ｂｓ，１Ｈ）、７．１６～７．１９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．５６（ｓ，１Ｈ）、４．１５（ｂｓ，１Ｈ）、３．６８（ｓ，２Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｍ，１Ｈ）、０．７６０～２．２６（ｍ，２２Ｈ）；ｍ／ｚ＝５４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２５】

実施例６７：化合物８４の合成

エチル２－（４－アミノ－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）－２－メチルプロパノエートの調製

【化１８９】



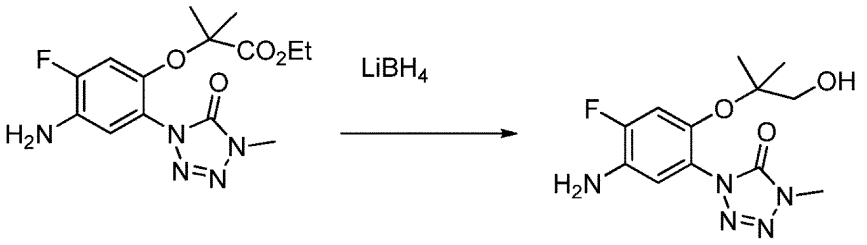
アセトン（２２０ｍＬ）中の、１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（５．００ｇ、２２．２ｍｍｏｌ、１．００当量）と、エチル２－ブロモ－２－メチルプロパノエート（６．５０ｇ、４．９４ｍＬ、３３．３ｍｍｏｌ、１．５０当量）と、K_2CO_3（６．１５ｇ、４４．４ｍｍｏｌ、２．００当量）と、テトラ－ｎ－ブチルアンモニウムブロミド（７１６ｍｇ、２．２２ｍｍｏｌ、０．１０当量）との混合物を、一晩、還流状態で加熱した。室温に冷ました後、反応混合物を濃縮乾固した。粗生成物を過剰な水およびＥｔＯＡｃに取り込んだ。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで２回抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲル上に吸収させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％のＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：ＭｅＯＨ＝１００：０～９８％のＭｅＯＨで溶離したところ、エチル２－（４－アミノ－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）－２－メチルプロパノエート（５．６０ｇ、７４％）が透明の褐色の油として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．８１～６．８２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６～６．７９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．２６（ｂｓ，２Ｈ）、４．１１～４．１８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、１．３１（ｓ，６Ｈ）、１．１６～１．２１（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１２８．５（ｑ）；ｍ／ｚ＝３４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６２６】

１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの調製

【化１９０】



アルゴン下で、Et_2O（１５５ｍＬ）中のエチル２－（４－アミノ－５－フルオロ－

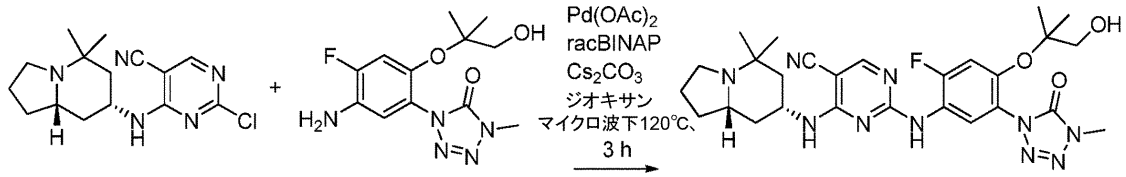
２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）－２－メチルプロパノエート（５．６０ｇ、１６．５ｍｍｏｌ、１．００当量）の溶液を０℃に冷却した。氷冷溶液に、水素化ホウ素リチウム（７９１ｍｇ、３６．３ｍｍｏｌ、２．２０当量）、続いて、ＭｅＯＨ（１．５４０ｍＬ）を投入し、それにより、自由流動性沈殿物が形成された。反応物を０℃で３０分間撹拌し、次に、氷浴を除去し、反応物を周囲温度で１時間撹拌した。周囲温度で、反応物を１ＮのＮａＯＨ水溶液（１００ｍＬ、１００ｍｍｏｌ、６．００当量）でゆっくりとクエンチし、それにより、自由流動性沈殿物を溶解させた。層を分離し、水層をＤＣＭで２回抽出した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固したところ、１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（４．６０ｇ、９４％）が白色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　７．０５～７．１１（ｄｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．７３～６．７７（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、９．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０（ｂｓ，２Ｈ）、４．８１（ｂｓ，１Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、３．２１（ｓ，２Ｈ）、０．９６５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１２９．１（ｑ）；ｍ／ｚ＝２９８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２７】

４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物８４）の調製

【化１９１】



84

マイクロ波バイアルに、４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－クロロピリミジン－５－カルボニトリル塩酸塩（１００ｍｇ、０．２９２ｍｍｏｌ、１．００当量）、１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（１３０ｍｇ、０．４３８ｍｍｏｌ、１．５０当量）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（３７ｍｇ、０．０５８４ｍｍｏｌ、０．２００当量）、Cs_2CO_3（２８６ｍｇ、０．８７７ｍｍｏｌ、３．００当量）、Ｐｄ（ＯＡｃ）$_2$（７ｍｇ、０．０２９２ｍｍｏｌ、０．１００当量）、およびジオキサン（３ｍＬ）を加えた。マイクロ波バイアルに蓋をし、減圧下で５分間、超音波で分解した。反応混合物を、マイクロ波中で、１２０℃で３時間加熱した。冷却された反応混合物を、セライトのパッドを用いてろ過し、ジオキサンですすぎ、ろ液を濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９５：５で溶離したところ、４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物８４）（６５ｍｇ、３９％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．３２（ｂｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．６６～７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７～７．４

１（ｍ，１Ｈ）、７．２５～７．２９（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｓ，１Ｈ）、３．９８（ｂｓ，１Ｈ）、３．７３（ｓ，２Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．７９（ｍ，１Ｈ）、０．６９２～２．２１（ｍ，２２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１１３．６（ｓ）；ｍ／ｚ＝５６７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６２８】

化合物８４の構造を、Ｘ線結晶構造解析によって確認した。

【０６２９】

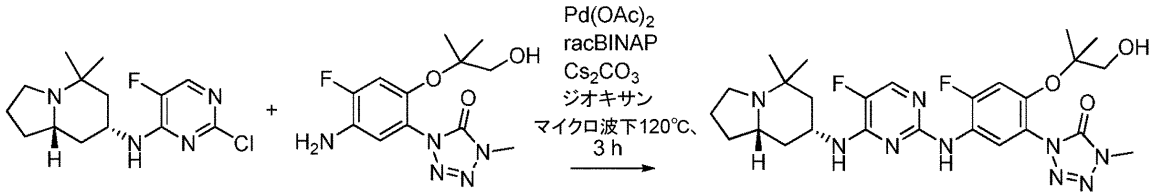
【表５２】

実験式	$C_{28}H_{39}FN_{10}O_4$
式量	598.69
温度/K	100
結晶系	**三斜晶系**
空間群	P1
a/Å	8.0280(2)
b/Å	14.2688(3)
c/Å	14.6295(3)
α/°	62.0220(10)
β/°	88.8670(10)
γ/°	84.1180(10)
体積/Å^3	1471.40(6)
Z	2
ρ_{calc}mg/mm^3	1.351
m/mm^{-1}	0.814
F(000)	636.0
結晶サイズ/mm^3	0.229 × 0.145 × 0.13
データ収集の 2Θ 範囲	6.84～133.32°
距離指標	-9 ≦ h ≦ 9、-16 ≦ k ≦ 16、-17 ≦ l ≦ 17
収集された反射	39690
独立反射	9819[R(強度(int)) = 0.0366]
データ/制約/パラメータ	9819/3/791
F^2 に対する適合度	1.027
最終 R 指数[I≧2σ (I)]	R_1 = 0.0380、wR_2 = 0.0982
最終 R 指数[全データ]	R_1 = 0.0405、wR_2 = 0.1008
最大回折(Largest diff.)ピーク/ホール/e Å^{-3}	0.89/-0.29
フラックパラメータ	-0.04(13)

【０６３０】

実施例６８：１－（２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８５）の合成

【化１９２】



85

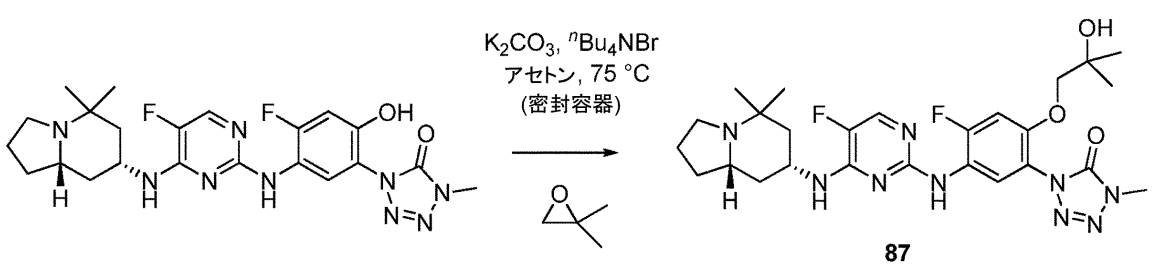
マイクロ波バイアルに、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（１００ｍｇ、０．２９８ｍｍｏｌ、１．００当量）、１－（５－アミノ－４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（１３３ｍｇ、０．４４７ｍｍｏｌ、１．５０当量）、ｒａｃ－ＢＩＮＡＰ（３８ｍｇ、０．０５９７ｍｍｏｌ、０．２００当量）、Cs_2CO_3（２９２ｍｇ、０．８９５ｍｍｏｌ、３．００当量）、$Pd(OAc)_2$（７ｍｇ、０．０２９８ｍｍｏｌ、０．１００当量）、およびジオキサン（３ｍＬ）を加えた。マイクロ波バイアルに蓋をし、減圧下で５分間、超音波で分解した。反応混合物を、マイクロ波中で、１２０℃で３時間加熱した。冷却された反応混合物を、セライトのパッドを用いてろ過し、ジオキサンですすぎ、ろ液を濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９５：５で溶離したところ、１－（２－（１－ヒドロキシ－２－メチルプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８５）（８５ｍｇ、５１％）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．４７（ｓ，１Ｈ）、７．９４～７．９７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１～７．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１～７．３５（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０～７．２５（ｍ，１Ｈ）、４．９１～４．９５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８（ｂｓ，１Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、３．２９（ｓ，２Ｈ）、２．８１（ｍ，１Ｈ）、０．７６７～２．２１（ｍ，２２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１１７．８（ｓ）、－１６６．４（ｓ）；ｍ／ｚ＝５６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６３１】

実施例６９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８７）の合成

【化１９３】



87

容器中に、化合物８９（１０．２ｇ、２０．９ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（３．５ｇ、２５．１ｍｍｏｌ）およびテトラ－ブチルアンモニウムブロミド（６７４ｍｇ、２．０９ｍｍｏｌ）を秤量した。アセトン（１００ｍＬ）、次に、酸化イソブチレン（５．６ｍＬ、

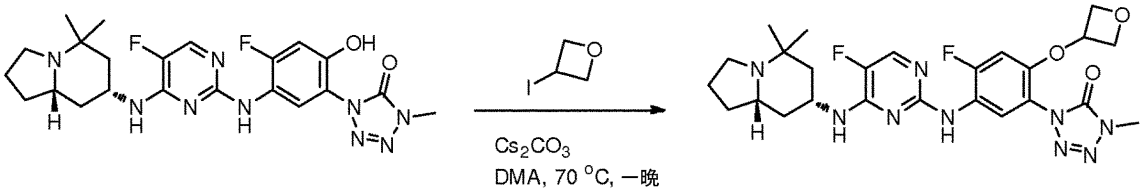
６２．８ｍｍｏｌ）を加え、容器を密封した。次に、混合物を、５日間にわたって７８℃の浴温度まで加熱した。混合物を冷まし、次に、ろ過し、ろ過ケーキをアセトン（２×３０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、残渣を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）とH_2O（１００ｍＬ）とに分けた。水層をＥｔＯＡｃ（２×７５ｍＬ）で抽出し、組み合わされた有機抽出物を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、次に、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ中２ＭのNH_3（０．０２の、ＭｅＯＨ中２ＭのNH_3の増分で１：０～９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、化合物８７（８．０ｇ、６８％）が固体として得られた。キラル固定相を用いた超臨界流体クロマトグラフィーにより、生成物材料が、より大きな立体障害を有する末端におけるエポキシドの開環から生じる位置異性体生成物に対応し得る約１．２％の不純物を含有することが示された。所望の生成物（約２ｇ）を含有する混合画分もカラムから得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）：δ　８．３９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．５４（ｓ，１Ｈ）、４．０３～４．９０（ｍ，１Ｈ）、３．７１（ｓ，２Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、２．８３（ｂｒ．ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．２４～２．１０（ｍ，２Ｈ）、１．９４（ｍ，１Ｈ）、１．７４～１．５０（ｍ，５Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２４～１．１１（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，９Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８７ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）：δ　－１６６．９（ｄ）、－１１６．２（ｓ）；ｍ／ｚ＝５６０．１５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０６３２】

実施例７０：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８８）の合成

【化１９４】



ＤＭＡ中の、１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（９００ｍｇ、１．８５ｍｍｏｌ、１当量）と、３－ヨードオキセタン（１．０２ｇ、５．５４ｍｍｏｌ、３当量）と、Cs_2CO_3（６６５ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、１．１当量）との混合物を、一晩、７０℃まで加熱した。室温に冷ました後、反応混合物過剰の水（２００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃで３回抽出した。組み合わされた有機物をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲル上に吸収させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９５：５で溶離したところ、化合物８８が固体として得られた。

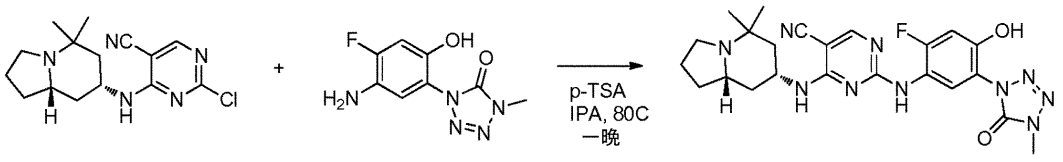
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．４４（ｓ，１Ｈ）、７．９０～７．９３（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、７．７８～７．７９（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．９Ｈｚ）、７．１９～７．２１（ｓ，１Ｈ、Ｊ＝８．１Ｈｚ）、６．９５～６．９９（ｓ，１Ｈ、Ｊ＝１２Ｈｚ）、５．２８～５．３６（ｐ，１Ｈ、Ｊ＝５．７Ｈｚ）、４．８３～

４．８８（ｍ，２Ｈ）、４．３９～４．４３（ｍ，２Ｈ）、３．９１～４．０９（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．７５～２．９９（ｍ，１Ｈ）、０．９７４～２．２５（ｍ，１３Ｈ）、０．７５０（ｂｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１１５．８（ｔ）、－１６６．８（ｓ）；ｍ／ｚ＝５４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６３３】

実施例７１：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－ヒドロキシル－フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリルの合成

【化１９５】



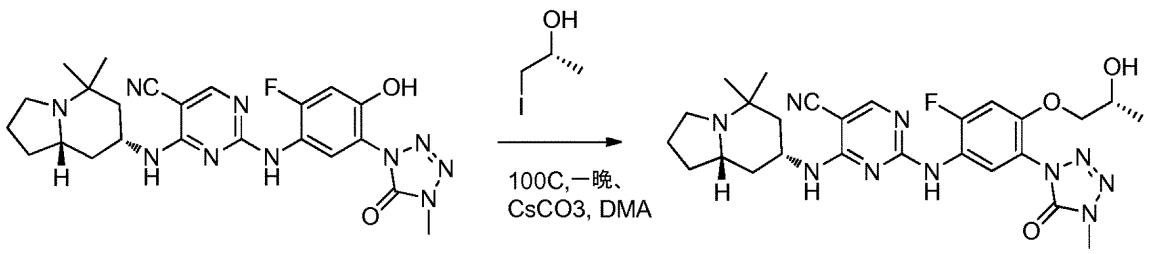
イソプロピルアルコール（２．４５ｍｌ、０．２Ｍ）中の（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－シアノピリミジニル－４－イル）－オクタヒドロ－５，５ジメチルインドリジン－７－アミン（１５０ｍｇ、１．０当量）の混合物に、５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－ヒドロキシル－フェニルアミン（１４４ｍｇ、１．３当量）を加えた後、ｐ－トルエンスルホン酸（１１２ｍｇ、１．２当量）を加え、窒素下で、８０℃で一晩加熱した。反応の完了がＬＣ／ＭＳによって示されたら、混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチルへと溶解させ、シリカゲルへと吸収させ、Ｃｏｍｂｉ－ｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$／ＥｔＯＡｃ＝０～２０％）によって精製したところ、１６０ｍｇの所望の生成物が淡黄色の固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．２４（ｂｓ，１Ｈ）、８．２５（ｓ，１Ｈ）、７．５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３　ｂｓ、１Ｈ）、６．８７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．５７（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｂｓ，１Ｈ）、１．９６～１．６７（ｍ，８Ｈ）、１．１３（ｍ，６Ｈ）、０．７６（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ＝４９５．０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６３４】

４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物９０）の合成

【化１９６】



４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－ヒドロキシル－フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニト

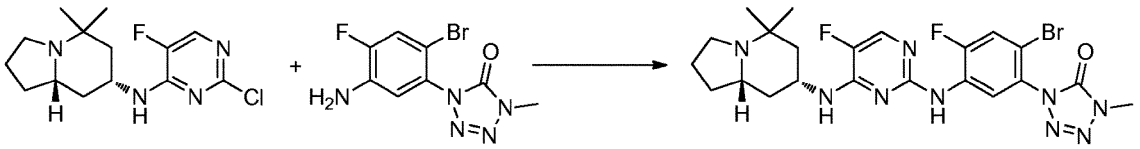
リル（４６７ｍｇ、１．０当量）を、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド（４．７ｍｌ、０．２Ｍ）、続いて、Cs_2CO_3（９２２ｍｇ、３．０当量）および３－ヨード－２－（Ｒ）－プロパノール（０．８８ｇ、５．０当量）に加え、一晩、窒素下で、１００℃で加熱した。それを室温に冷まし、減圧下で濃縮した。残渣を酢酸エチル（１０ｍｌ）で処理し、飽和$NaHCO_3$（１０ｍｌ）で処理した。水層を酢酸エチル（２×１０ｍｌ）で抽出し、組み合わされた有機溶液を塩水（１０ｍｌ）で洗浄し、Na_2SO_4で乾燥させた。固体をろ過して取り除き、有機溶液を減圧下で濃縮した。５ｍｌの酢酸エチル残渣に加え、シリカゲルを加えて、高粘度のペーストを形成し、減圧下で濃縮した。このシリカゲル混合物をＣｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィーに充填し、ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$（０～２０％）／酢酸エチル（１００％～８０％）勾配を用いて生成物を溶離したところ、１２４ｍｇの生成物が薄いベージュ色の固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．３３（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．６５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３（ｄ，Ｊ＝１２Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７～３．８（ｍ，３Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、２．７６（ｍ，１Ｈ）、２．２０（ｍ，２Ｈ）、１．８３～１．４（ｍ，８Ｈ）、１．２２～１．０７（ｍ，２Ｈ）、１．０３（ｍ，６Ｈ）、１．０（ｂｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝５５３．０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６３５】

実施例７２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物９１）の合成

【化１９７】



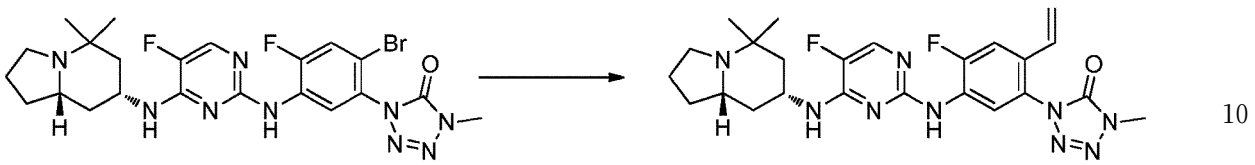
（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１．４５２５ｇ、４．８６ｍｍｏｌ）およびｐ－トルエンスルホン酸（１．７２８８ｇ、９．０９ｍｍｏｌ）を秤量し、１－（５－アミノ－２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（２．１０ｇ、７．２９ｍｍｏｌ）を含有する大きい反応管に加えた。４２ｍＬのイソプロピルアルコールを加え、管を密封し、１１０℃で一晩加熱した。反応物を、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で塩基性化し、酢酸エチルで３回抽出した。組み合わされた有機層を塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。生成物溶液をろ過し、シリカのプラグ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、濃縮し、高真空下で乾燥させたところ、１．４０６３ｇの表題化合物（５３％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２～７．８０（ｍ，２Ｈ）、７．３５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３～３．８８（ｍ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、２．８７～２．７６（ｍ，１Ｈ）、２．２７～２．１０（ｍ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．７４～１．４９（ｍ，４Ｈ）、１．４１（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２３～１．１３（ｍ，１Ｈ）、１．１２～０．９４（ｍ，４Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）　ｍ／ｚ＝５５０／５５２（臭素）（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６３６】

実施例７３：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－ビニルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物９２）の合成

【化１９８】



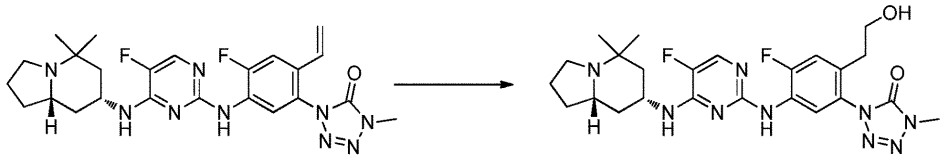
１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（３０１．９ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を秤量し、磁気撹拌子を用いて反応管に加えた。それを、それぞれ７：３：２の比率のジメトキシエタン、エタノール、および水の２４ｍＬの溶液に溶解させた。次に、炭酸ナトリウム（１７４．６ｍｇ、１．６５ｍｍｏｌ）を秤量し、およびビニルボロン酸ピナコールエステル（０．２０５ｍＬ、１．２１ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を、激しい表面下窒素スパージ（ｓｕｂ－ｓｕｒｆａｃｅ　ｎｉｔｒｏｇｅｎ　ｓｐａｒｇｉｎｇ）にかけた。ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロリド（１７．３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を秤量し、加え、管を窒素下で密封し、反応物を１１０℃で一晩加熱した。次に、反応溶液を、同じ条件下で行われた０．１６２ｍｍｏｌのパイロット反応と組み合わせた。これをシリカ上に直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、濃縮し、高真空下で乾燥させたところ、２５６．０ｍｇの表題化合物（合計７２％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．５３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．３７（ｄｄ，Ｊ＝１７．４、１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．５９（ｄ，Ｊ＝１７．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．２３（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４（ｓ，１Ｈ）、４．１１（ｓ，１Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、３．４２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．９８（ｓ，１Ｈ）、２．４３～２．３１（ｍ，１Ｈ）、２．２５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．８６～１．７２（ｍ，３Ｈ）、１．７０～１．４７（ｍ，３Ｈ）、１．１７（ｓ，３Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）。ｍ／ｚ＝４９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６３７】

実施例７４：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物９３）の合成

【化１９９】



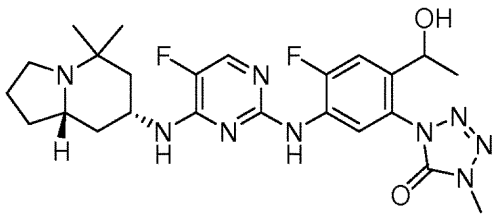
１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン出発材料を、直接、反応フラスコ中で乾燥させ、差によって秤量した（７８．０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）。２ｍＬのＴＨＦを加え、溶液を撹拌しながら０℃に冷却した。BH_3・ＴＨＦ（ＴＨＦ中１．０Ｍの溶液）（０．６３ｍＬ、０．６３ｍｍｏｌ）を加え、反応物を、０℃で１時間および室温で一晩撹拌した。反応物を０℃に再度冷却し、１．０ＭのＮａＯＨ水溶液（０．７３ｍＬ、０．７３ｍｍｏｌ）を加えた後、３０重量％の過酸化水素（０．７３ｍＬ、７．１５ｍｍｏｌ）を加えた。室温になるまで撹拌した後、それを３時間にわたって還流状態で加熱した。反応溶液を酢酸エチルで３回抽出し、塩水で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させた。生成物溶液をろ過し、シリカのプラグ上に濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、濃縮し、高真空下で乾燥させたところ、１９．０ｍｇの表題化合物（２３％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．５０（ｄｄ，Ｊ＝７．７、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｄｄ，Ｊ＝３．１、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄｄ，Ｊ＝１１．９、１．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６～６．９９（ｍ，１Ｈ）、４．８４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３～３．９３（ｍ，１Ｈ）、３．８０～３．７２（ｍ，２Ｈ）、３．６５（ｓ，３Ｈ）、２．９３（ｔ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．６３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．３９～２．２６（ｍ，２Ｈ）、２．２０（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．８７～１．６９（ｍ，４Ｈ）、１．３９～１．３４（ｍ，１Ｈ）、１．１３（ｓ，３Ｈ）、０．９１（ｓ，３Ｈ）、０．８２～０．７５（ｍ，１Ｈ）。ｍ／ｚ＝５１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６３８】

実施例７５：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（１－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物９４）の調製

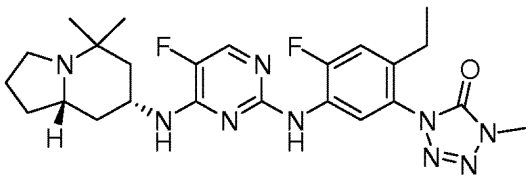
【化２００】



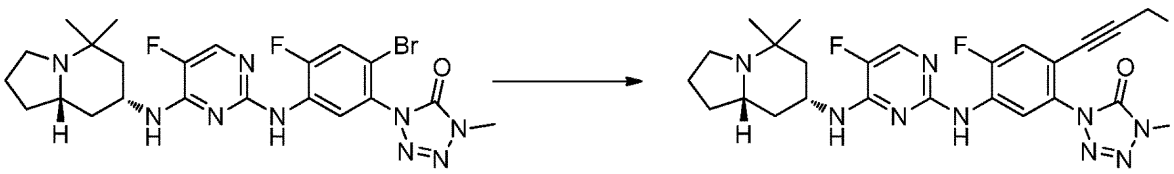
５．８ｍｇの表題化合物（ベンジル炭素におけるジアステレオマーの１：１の混合物）を、１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンのクロマトグラフィー精製により単離した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．７、７．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄｄ，Ｊ＝６．９、３．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．９０～４．６９（ｍ，１Ｈ）、４．６４（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３～４．０３（ｍ，１Ｈ）、３．６６（ｓ，３Ｈ）、３．３０～３．１４（ｍ，１Ｈ）、３．０８～２．９２（ｍ，１Ｈ）、２．４５～２．３３（ｍ，１Ｈ）、２．２５（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．９２～１．６９（ｍ，４Ｈ）、１．３９（ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、４Ｈ）、１．２２～１．１６（ｍ，３Ｈ）、１．０３～０．９２（ｍ，３Ｈ）、０．８５～０．７１（ｍ，１Ｈ）。ｍ／ｚ＝５１６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６３９】
実施例７６：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－エチル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物９５）の調製
【化２０１】



３．４ｍｇの表題化合物を、１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエチル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンのクロマトグラフィー精製により単離した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ）δ　８．５０（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．０５～３．９２（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｔｄ，Ｊ＝８．７、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．３８（ｑ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、２．２７～２．１１（ｍ，２Ｈ）、１．９２（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．７５～１．４９（ｍ，４Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２１～１．１２（ｍ，１Ｈ）、１．０４（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、３Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．９５～０．８１（ｍ，１Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）。ｍ／ｚ＝５００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６４０】
実施例７７：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシプロパ－１－イニル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物９６）の合成
【化２０２】



１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（３０４．５ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）を秤量し、磁気撹拌子を用いて反応管に加えた。次に、トリフェニルホスフィン（４３．５ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）およびヨウ化銅（Ｉ）（１２．９ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）を秤量し、加えた。１１ｍＬのジオキサンを加えた後、ジイソプロピルエチルアミン（０．６５ｍＬ、３．７３ｍｍｏｌ）およびプロパルギルアルコール（０．０５４ｍＬ、０．９３ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を激しい表面下窒素スパージにかけ、［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（

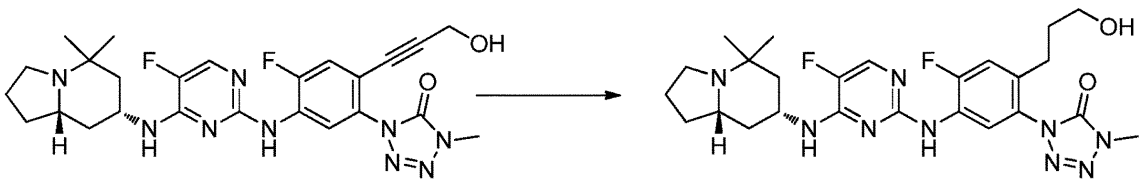
４０．５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を秤量し、加え、反応物を窒素下で密封した。反応物を１１０℃で一晩加熱した。次に、反応溶液を、同じ条件下で行われた０．１８６ｍｍｏｌのパイロット反応と組み合わせて、シリカ上に直接濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製した。純粋な画分を組み合わせて、濃縮し、高真空下で乾燥させたところ、８４．０ｍｇの表題化合物（合計２２％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９０（ｓ，１Ｈ）、８．４５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９７（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．３４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．１４～４．００（ｍ，１Ｈ）、３．６８（ｓ，３Ｈ）、２．９８～２．８３（ｍ，１Ｈ）、２．３３～２．１３（ｍ，２Ｈ）、２．０３（ｄ，Ｊ＝１０．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．７９～１．４６（ｍ，５Ｈ）、１．３１～１．２６（ｍ，１Ｈ）、１．１２（ｓ，３Ｈ）、０．９６～０．８８（ｍ，１Ｈ）、０．８３（ｓ，３Ｈ）。ｍ／ｚ＝５２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６４１】

実施例７８：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシプロピル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物９７）の合成

【化２０３】



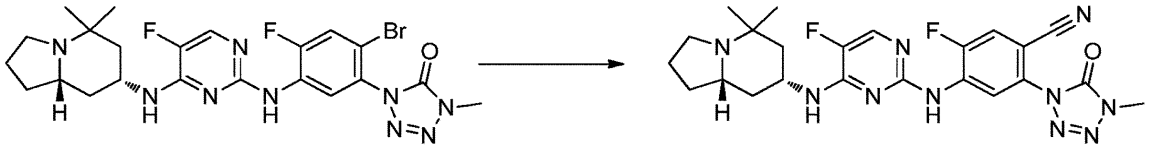
１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシプロパ－１－イニル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（７７．９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を、１０ｍＬのメタノールに溶解させた。窒素でパージした後、フラスコに、３２．７ｍｇ（０．０１５ｍｍｏｌ）の１０％のパラジウム炭素（安全のために５０重量％の水）を投入した。次に、反応物を排気し、１回の最終的な排気および水素バルーンの導入の前に、窒素で３回バックフィルした。これを、１気圧の水素下で、室温で一晩撹拌した。触媒のろ過の後、メタノールを蒸発させたところ、７２．６ｍｇ（９３％の粗回収率）が得られた。６３．０ｍｇをカラムクロマトグラフィーにかけた。乾燥させた後、３９．６ｍｇの表題化合物（６３％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．５０（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，１Ｈ）、４．４０（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６～３．８２（ｍ，１Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｔｄ，Ｊ＝８．７、３．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．４４～２．３６（ｍ，２Ｈ）、２．２７～２．１１（ｍ，２Ｈ）、１．９２（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．７４～１．６６（ｍ，１Ｈ）、１．６５～１．４４（ｍ，５Ｈ）、１．３９（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．３１～１．１３（ｍ，２Ｈ）、１．０３（ｓ，４Ｈ）、０．９１～０．８１（ｍ，１Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）。ｍ／ｚ＝５３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６４２】

実施例７９：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）ベンゾニトリル（化合物９８）の合成

【化２０４】



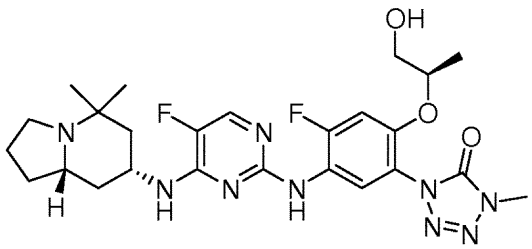
１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－ブロモ－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（５４．３ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を、磁気撹拌子を用いてタールを塗られた（ｔａｒｅｄ）反応バイアルに加え、秤量した。これを２ｍＬのジメチルホルムアミドに溶解させ、シアン化銅（Ｉ）（１８．０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）を秤量し、加えた。反応物を１００℃で３時間加熱し、さらなるシアン化銅（３７．７ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を再度投入し、１１５℃で一晩加熱した。反応物を酢酸エチル中に希釈し、塩水および水で連続して洗浄して、ＤＭＦを除去した。酢酸エチル層を硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、シリカ上に濃縮した。生成物をカラムクロマトグラフィーによって精製した。乾燥させた後、２１．１ｍｇの表題化合物（４３％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．３４（ｓ，１Ｈ）、８．７３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、８．１６（ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９～４．０３（ｍ，１Ｈ）、３．７２（ｓ，３Ｈ）、２．８９（ｔｄ，Ｊ＝８．６、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．３７～２．１８（ｍ，２Ｈ）、２．０３（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．８６～１．５６（ｍ，４Ｈ）、１．４８（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２１～１．１３（ｍ，１Ｈ）、１．１１（ｓ，３Ｈ）、０．９８～０．８８（ｍ，１Ｈ）、０．８３（ｓ，３Ｈ）。ｍ／ｚ＝４９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６４３】

実施例８０：１－（２－（（Ｒ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イルオキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物９９）の調製

【化２０５】



１－（２－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８１）のクロマトグラフィー精製中、超臨界流体クロマトグラフィー（ＳＦＣ）により、ある画分中に存在する第２の成分が同定された。分取ＳＦＣの後、１９．０ｍｇの観察された第２の成分が得られた。これは表題化合物として同定された。

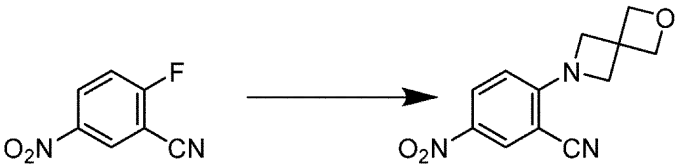
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．３８（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．７０（ｔ，

Ｊ＝５．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２～４．２９（ｍ，１Ｈ）、４．０９～３．８６（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、３．４７～３．３３（ｍ，２Ｈ）、２．８０（ｔｄ，Ｊ＝８．２、２．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．２６～２．１１（ｍ，２Ｈ）、１．９２（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．７５～１．４７（ｍ，４Ｈ）、１．３７（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．２４～１．１５（ｍ，１Ｈ）、１．１１（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．０９～０．９５（ｍ，４Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）。ｍ／ｚ＝５４６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６４４】

実施例８１：化合物１０１の合成のための５－ニトロ－２－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾニトリルの調製

【化２０６】



２－フルオロ－５－ニトロベンゾニトリル（１．０ｇ、６．０２ｍｍｏｌ、Ｃｏｍｂｉ－Ｂｌｏｃｋｓ　ＡＮ１０４０から購入された）を、窒素下でジメチルホルムアミド（２５ｍＬ）に溶解させた。炭酸カリウム（３．５０ｇ、２５．３ｍｍｏｌ）および２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン（１．０５ｇ、７．２２ｍｍｏｌ、Ｒｙａｎ　Ｓｃｉｅｎｔｉｆｉｃ　ＥＮ３００－８９７５５から購入された）を混合物に加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。次に、反応物を水（７５ｍＬ）で希釈し、酢酸エチル（４×７５ｍＬ）で抽出した。有機層を水（５×７５ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウム上で乾燥させ、ろ過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、ヘキサンおよび酢酸エチルで溶離しながら、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈによって精製したところ、所望の生成物が鮮黄色の固体（３５０ｍｇ、２４％の収率）として得られた。

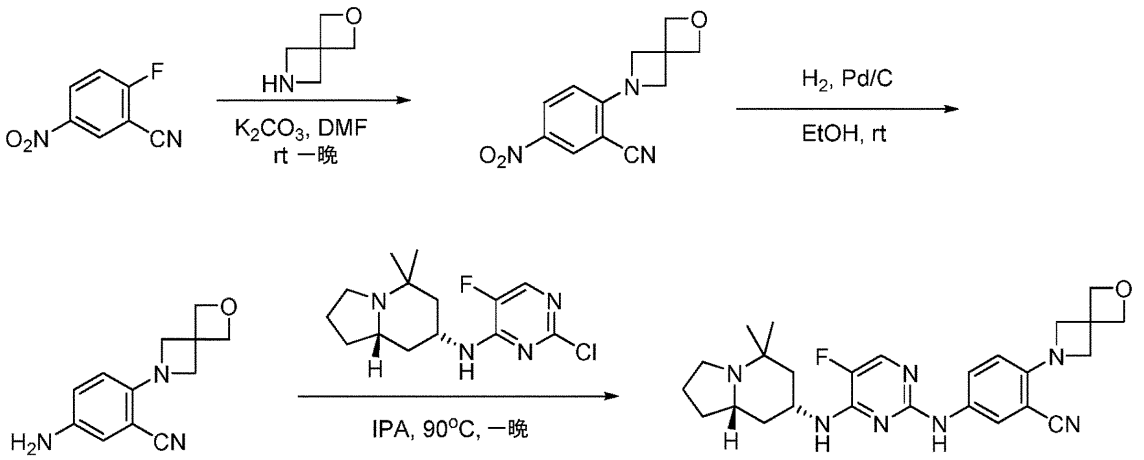
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）：δ　８．３９（ｓ，１Ｈ）、８．１７（ｄ，１Ｈ）、６．６０（ｄ，１Ｈ）、４．７５（ｓ，１Ｈ）、４．６８（ｓ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４６．０９（ＭＨ$^{+}$）。

【０６４５】

５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾニトリル（化合物１０１）の合成

以下のスキームにしたがって、５－ニトロ－２－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾニトリルから、化合物１０１を合成した：

【化２０７】

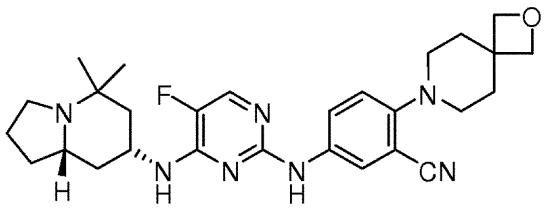


５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）ベンゾニトリル（化合物１０１）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）：δ　８．９４（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、７．８１（ｄ，１Ｈ）、７．６０（ｄ，１Ｈ）、７．１９（ｄ，１Ｈ）、６．５１（ｄ，１Ｈ）、４．７１（ｓ，４Ｈ）、４．１９（ｓ，４Ｈ）、２．８８～２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．３５～２．２２（ｍ，１Ｈ）、２．０８～１．９５（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．６６～１．５４（ｍ，３Ｈ）１．４５（ｔ，１Ｈ）、１．３０～１．１５（ｍ，２Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７７．９９（ＭＨ$^{+}$）。

【０６４６】

５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ベンゾニトリル（化合物１００）の合成

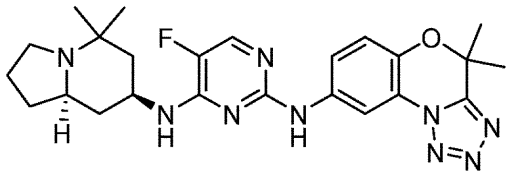
【化２０８】



化合物１０１について上に示されるのと同じ一般的な合成スキームを用いて、化合物１００を合成した。

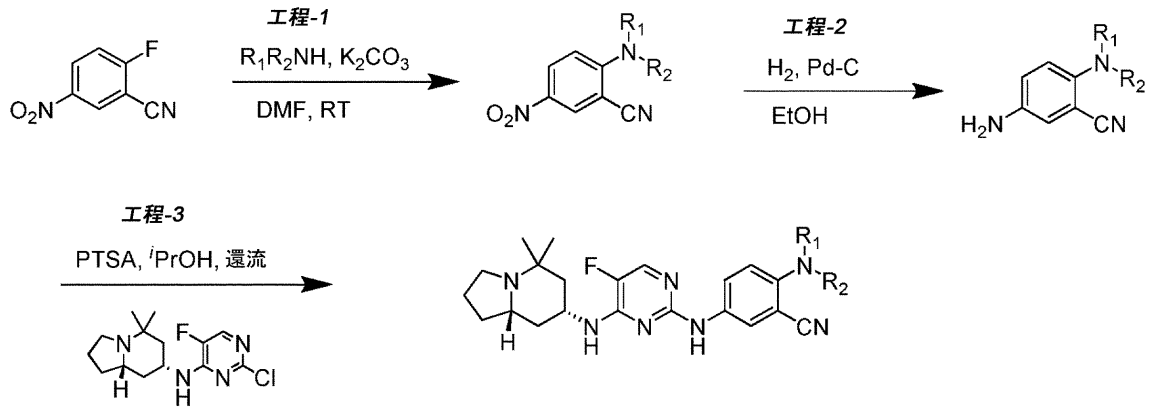
５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（２－オキサ－７－アザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ベンゾニトリル（化合物１００）：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）：δ　９．１６（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，１Ｈ）、７．８５（ｄ，１Ｈ）、７．７１（ｄ，１Ｈ）、７．２８（ｄ，１Ｈ）、７．０２（ｄ，１Ｈ）、４．３５（ｓ，４Ｈ）、４．２４～４．１１（ｍ，２Ｈ）、２．９６～２．８３（ｍ，４Ｈ）、２．３８～２．２４（ｍ，１Ｈ）、２．０５～１．９０（ｍ，５Ｈ）、１．８０～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．６３～１．５６（ｍ，３Ｈ）、１．４５（ｔ，１Ｈ）、１．２７～１．１０（ｍ，３Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０６．６６（ＭＨ$^{+}$）。

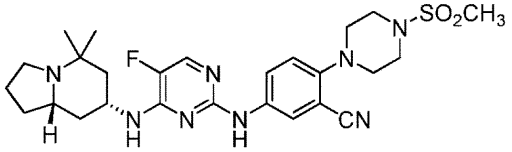
【０６４７】
実施例８２：Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＲ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１０２）の調製
【化２０９】



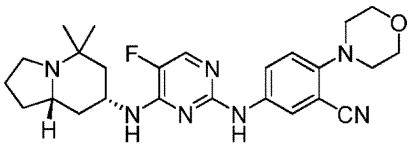
化合物１０２は、化合物１３６の鏡像異性体である。化合物１０２を、キラルＨＰＬＣ分解によって、化合物２のラセミ混合物から単離した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＤＭＳＯ　ｄ$_{6}$、３００ＭＨｚ）：δ　９．３０（ｓ，１Ｈ）、８．４７（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ、ＩＨ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ、ＩＨ）、７．６３（ｄｄ，Ｊ＝３．３、１０．０Ｈｚ、ＩＨ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ、ＩＨ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ、ＩＨ）、４．２１（ｂｓ，１Ｈ）、２．８１（ｂｍ，１Ｈ）、２．５２（ｍ，２Ｈ）、２．２４（ｂｍ，１Ｈ）、２．０３（ｂｍ，１Ｈ）、１．７３（ｓ，３Ｈ）、１．６９（ｓ，３Ｈ）、１．５８（ｍ，４Ｈ）、１．４１（ｍ，１Ｈ）、１．１７（ｍ，３Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０．００（ＭＨ$^{+}$）。
【０６４８】
実施例８３：化合物１０３、１０６、１０７および１０８の合成
化合物１０３、１０６、１０７および１０８を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２１０】

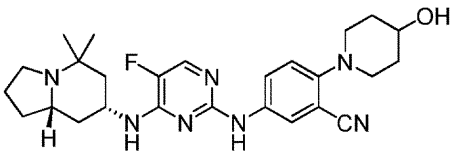




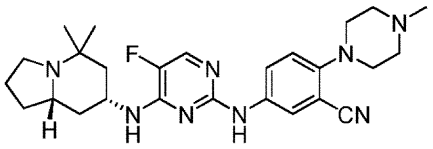
化合物103



化合物106



化合物107



化合物108

【０６４９】

工程－１：２－フルオロ－５－ニトロベンゾニトリル（１．４ｇ、１．０当量、８．４ｍｍｏｌ）を、無水ＤＭＦ（１０ｍＬ）に取り込んだ。第二級アミン（１．２当量、１０．１２ｍｍｏｌ）を上記の溶液に加えた後、K_2CO_3（３．５ｇ、３．０当量、２５．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌させた。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、水（１００ｍＬ）を用いて分けた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（１×５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層を、飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）で洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させた。有機層を減圧下で濃縮したところ、粗混合物が残った。溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘキサン（０：１～２：８の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、混合物を精製したところ、生成物が固体として得られた。

【０６５０】

工程－２：ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の工程－１からのニトロ化合物（１．０当量）とＰｄ－Ｃ（１０％、１．２当量）との混合物を、H_2バルーン圧力下で、３時間水素化した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、生成物が定量的収量で得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

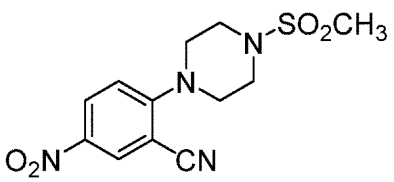
【０６５１】

工程－３：（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．１３ｇ、１．０当量、０．４２ｍｍｏｌ）と、アニリン（１．４当量）と、ＰＴＳＡ（１．０当量）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）に取り込み、一晩加熱還流させた。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２ＭのNH_3／CH_2Cl_2（０：

１～２：８の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、固体を精製したところ、ＭｅＣＮ／Ｈ$_2$Ｏからの凍結乾燥の後、生成物が固体として得られた。

【０６５２】

【化２１１】

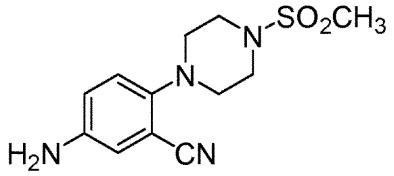


10

２－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）－５－ニトロベンゾニトリル：工程－１に記載されるように合成される。収率＝７３％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４３（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．３、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９～３．４８（ｍ，４Ｈ）、２．６８～２．５７（ｍ，４Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３１１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５３】

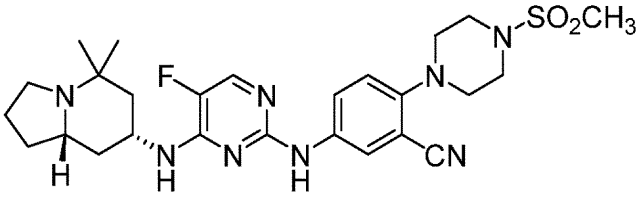
【化２１２】



５－アミノ－２－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル：工程－２に記載されるように合成される。収率＝９０％　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　７．００（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．７３（ｍ，２Ｈ）、５．２６（ｓ，２Ｈ）、３．２６～３．１７（ｍ，４Ｈ）、３．０２～２．９４（ｍ，４Ｈ）、２．９１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２８２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５４】

【化２１３】

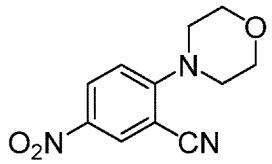


５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（メチルスルホニル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（化合物１０３）：工程－３に記載されるように合成される。収率＝７７％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．２１（ｓ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ，

Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．９、２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｓ，１Ｈ）、３．１０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ、４Ｈ）、２．９４（ｓ，３Ｈ）、２．８４（ｓ，１Ｈ）、２．２９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．７８（ｓ，１Ｈ）、１．６０（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ、３Ｈ）、１．４４（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．２１（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．１３～１．０２（ｍ，８Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．１（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５５】

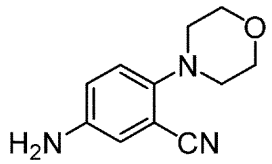
【化２１４】



２－モルホリノ－５－ニトロベンゾニトリル：工程－１に記載されるように合成される。収率＝５９％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４～８．２４（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７～３．８５（ｍ，４Ｈ）、３．５５～３．４３（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２３４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５６】

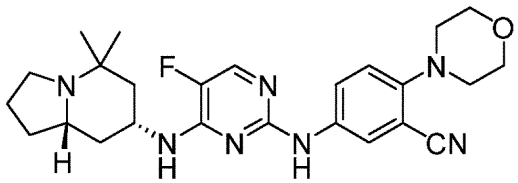
【化２１５】



５－アミノ－２－モルホリノベンゾニトリル：工程－２に記載されるように合成される。収率＝９０％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　６．９５（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８～６．７３（ｍ，２Ｈ）、５．３０（ｓ，２Ｈ）、３．７７～３．６４（ｍ，４Ｈ）、２．９５～２．７９（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２０４（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５７】

【化２１６】

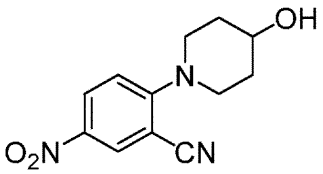


５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－モルホリノベンゾニトリル（化合物１０６）：工程－３に記載されるように合成される。収率＝７７％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９～７．

６６（ｍ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｓ，１Ｈ）、３．７８～３．６４（ｍ，４Ｈ）、３．０４～２．９１（ｍ，４Ｈ）、２．８３（ｓ，１Ｈ）、２．２９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．７８（ｓ，１Ｈ）、１．５８（ｓ，３Ｈ）、１．４４（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．１７（ｄｄ，Ｊ＝２１．７、１０．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．２（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６６（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５８】

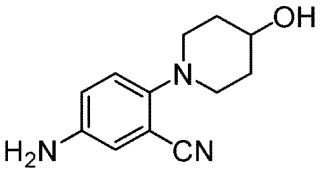
【化２１７】



２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）－５－ニトロベンゾニトリル：工程－１に記載されるように合成される。収率＝３６％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、８．２５（ｄｄ，Ｊ＝９．４、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２～３．９８（ｍ，１Ｈ）、３．８５～３．６８（ｍ，２Ｈ）、３．４４～３．３１（ｍ，２Ｈ）、２．２０～１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．９３～１．７０（ｍ，２Ｈ）、１．５２（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ、１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６５９】

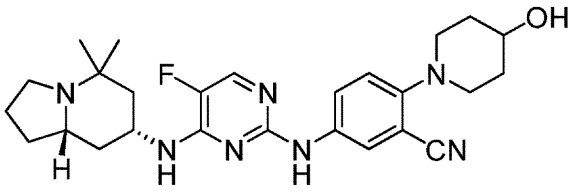
【化２１８】



５－アミノ－２－（４－ヒドロキシピペリジン－１－イル）ベンゾニトリル：工程－２に記載されるように合成される。収率＝９１％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　７．００～６．８５（ｍ，１Ｈ）、６．８３～６．７０（ｍ，２Ｈ）、５．１５（ｓ，２Ｈ）、４．６２（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．６４～３．４５（ｍ，１Ｈ）、３．１４～２．９３（ｍ，２Ｈ）、２．７４～２．５８（ｍ，２Ｈ）、１．８１（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．６３～１．３７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２１８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６６０】

【化２１９】

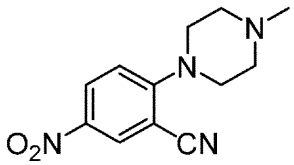


５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－ヒドロキ

シピペリジン－１－イル）ベンゾニトリル（化合物１０７）：工程－３に記載されるように合成される。収率＝７６％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ）、８．０８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．６６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｓ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，１Ｈ）、３．２０（ｄ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．８９～２．６５（ｍ，３Ｈ）、２．２９（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．９９（ｓ，１Ｈ）、１．８２（ｓ，３Ｈ）、１．７１～１．３２（ｍ，７Ｈ）、１．１６（ｄｄ，Ｊ＝２２．８、１１．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．０９（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．４（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６１】

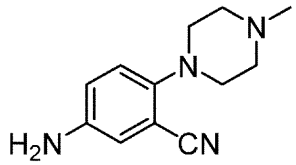
【化２２０】



２－（４－メチルピペラジン－１－イル）－５－ニトロベンゾニトリル：工程－１に記載されるように合成される。収率＝６４％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４～８．２４（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７～３．８５（ｍ，５Ｈ）、３．５５～３．４３（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６２】

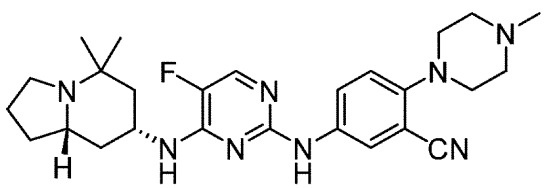
【化２２１】



５－アミノ－２－（４－メチルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル：工程－２に記載されるように合成される。収率＝９５％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　６．９３（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５～６．７１（ｍ，２Ｈ）、５．３２（ｓ，２Ｈ）、２．９６～２．８１（ｍ，４Ｈ）、２．４３（ｓ，４Ｈ）、２．１８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６３】

【化２２２】



５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－メチルピ

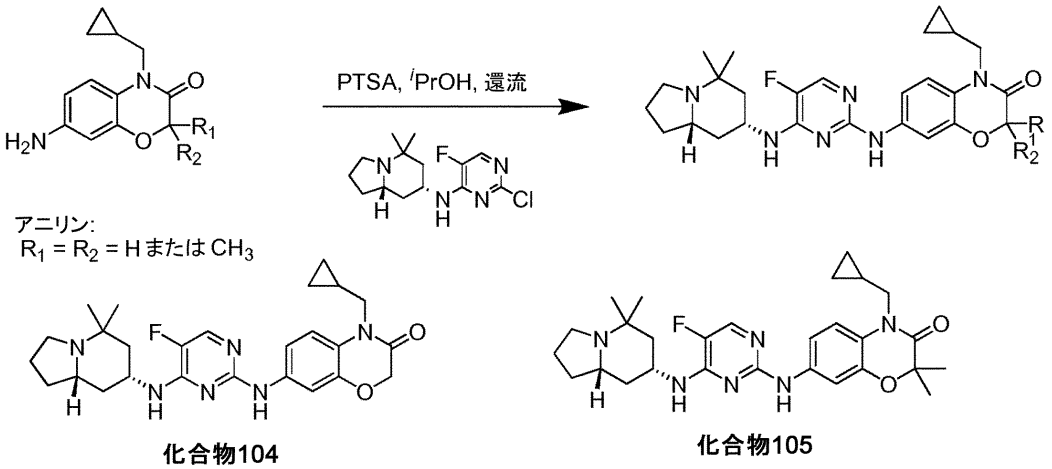
ペラジン－１－イル）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物１０８）：工程－３に記載されるように合成される。収率＝３２％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１５（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｓ，１Ｈ）、３．０９～２．９２（ｍ，４Ｈ）、２．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．４、５．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．３４～２．２４（ｍ，２Ｈ）、２．２１（ｓ，３Ｈ）、２．００（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．８９～１．７０（ｍ，３Ｈ）、１．５９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．４３（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．３１～１．１１（ｍ，２Ｈ）、１．０８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ、５Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６４】

実施例８４：化合物１０４および１０５の合成

化合物１０４および１０５を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

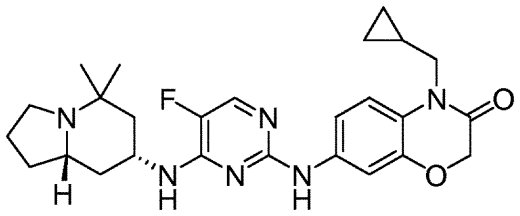
【化２２３】



（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．１３ｇ、１．０当量、０．４２ｍｍｏｌ）と、アニリン（１．４当量）（例えば、欧州特許第２９６４１６号明細書；国際公開第２００９／０１２４２１号パンフレットを参照）と、ＰＴＳＡ（１．０当量）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）に取り込み、一晩加熱還流させた。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_{3}$／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０：１～１：９の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、固体を精製したところ、ＭｅＣＮ／Ｈ$_{2}$Ｏからの凍結乾燥の後、生成物が固体として得られた。

【０６６５】

【化２２４】

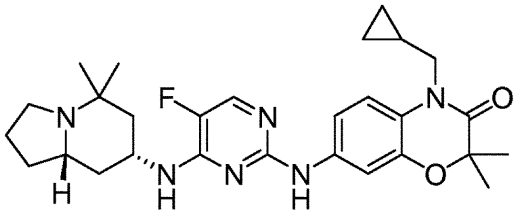


４－（シクロプロピルメチル）－７－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル

）アミノ）－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（化合物１０４）：収率＝６６％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．７３（ｓ，１Ｈ）、７．５１（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６～６．８１（ｍ，２Ｈ）、６．７７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２（ｓ，２Ｈ）、３．８７（ｓ，１Ｈ）、３．４５（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．５２（ｓ，１Ｈ）、２．３７～１．７９（ｍ，１Ｈ）、１．６９（ｄ，Ｊ＝１１．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．５２～１．１０（ｍ，５Ｈ）、１．１０～０．９１（ｍ，４Ｈ）、０．８９（ｓ，３Ｈ）、０．６８（ｓ，３Ｈ）、０．２０～－０．０６（ｍ，４Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．８（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６６６】

【化２２５】



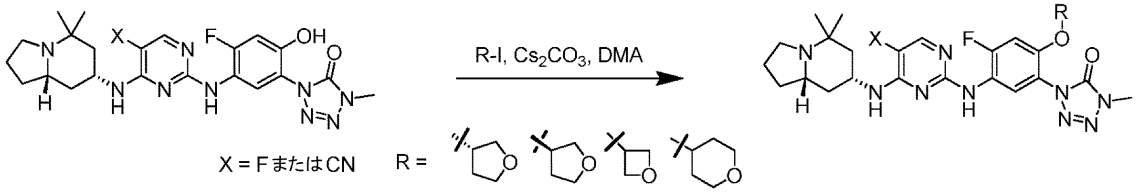
４－（シクロプロピルメチル）－７－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２，２－ジメチル－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（化合物１０５）：収率＝７５％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．８１（ｓ，１Ｈ）、７．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．５、２．６Ｈｚ、２Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９～６．６７（ｍ，２Ｈ）、３．９２（ｓ，１Ｈ）、３．４７（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．５６（ｓ，１Ｈ）、２．２５（ｓ，１Ｈ）、２．０８～１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．７６（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．４４（ｓ，１Ｈ）、１．２５（ｄｔ，Ｊ＝２４．７、１２．２Ｈｚ、５Ｈ）、１．０６（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ、４Ｈ）、０．９７（ｄ，Ｊ＝２０．５Ｈｚ、３Ｈ）、０．８７～０．６７（ｍ，６Ｈ）、０．５３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、０．１２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ、２Ｈ）、０．０１（ｔ，Ｊ＝４．１Ｈｚ、２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．９（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

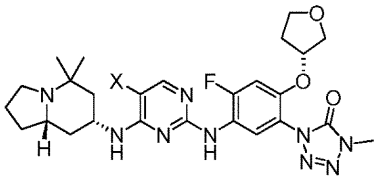
【０６６７】

実施例８５：化合物１０９～１１５の合成

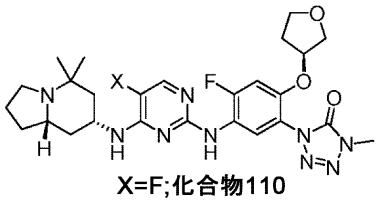
化合物１０９～１１５を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２２６】





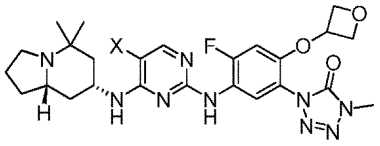
X=F;化合物109



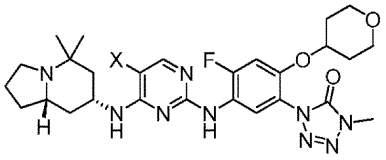
X=F;化合物110

X=CN;化合物111

X=CN;化合物112



X=CN;化合物113



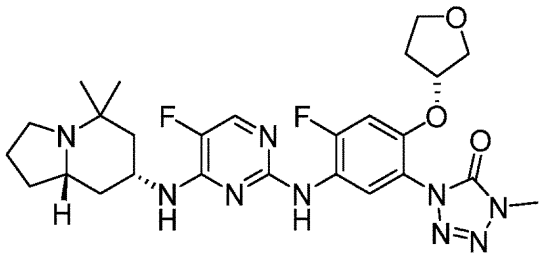
X=F;化合物114

X=CN;化合物115

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（０．１６ｇ、１．０当量、０．３５ｍｍｏｌ）と、ヨードオキセタン（０．２ｇ、３．０当量、１．００ｍｍｏｌ）と、Cs_2CO_3（０．１２ｇ、１．１当量、０．３６ｍｍｏｌ）との混合物を、ＤＭＡ（１０ｍＬ）に取り込んだ。反応混合物を７０℃で加熱し、一晩撹拌した。反応の完了の後、粗混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、H_2O（５０ｍＬ）を用いて分けた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、原油が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２ＭのNH_3／CH_2Cl_2（０：１～１：９の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、粗混合物を精製したところ、生成物が固体として得られた。

【０６６８】

【化２２７】

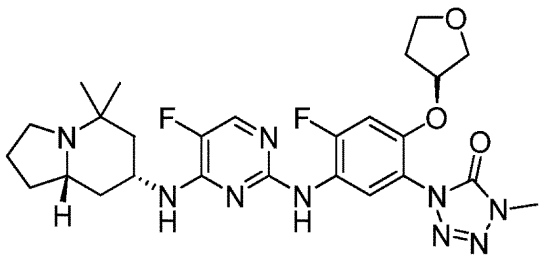


１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１０９）：収率＝６６％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．４１（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄｄ，Ｊ＝２７．０、９．９Ｈｚ、２Ｈ）、５．０７（ｓ，１Ｈ）、３．９６（ｓ，１Ｈ）、３

．８３（ｄｄ，Ｊ＝１０．２、４．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．６７（ｄｄｄ，Ｊ＝１８．９、９．７、４．４Ｈｚ、３Ｈ）、３．３０（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．８１（ｓ，１Ｈ）、２．３０～１．９９（ｍ，３Ｈ）、２．０２～１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．７６～１．４５（ｍ，５Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．１７（ｓ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１１６．０（ｓ）、－１６６．９（ｄ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６６９】

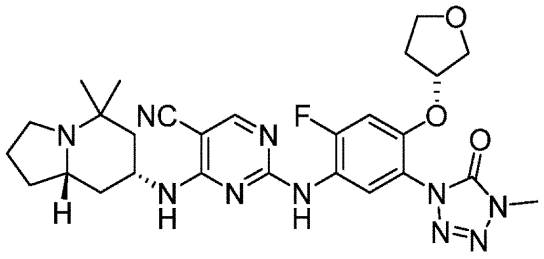
【化２２８】



１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（（Ｓ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１１０）：収率＝６８％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．４１（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄｄ，Ｊ＝２６．６、１０．１Ｈｚ、２Ｈ）、５．０７（ｓ，１Ｈ）、３．９６（ｓ，１Ｈ）、３．８３（ｄｄ，Ｊ＝１０．２、４．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４～３．６０（ｍ，３Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｓ，１Ｈ）、２．３１～２．００（ｍ，３Ｈ）、２．００～１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．７６～１．４４（ｍ，４Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．２０（ｄ，Ｊ＝１７．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１１６．０（ｓ）、－１６６．９（ｄ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６７０】

【化２２９】

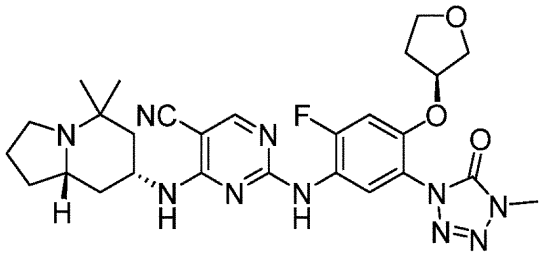


４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（（Ｒ）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物１１１）：収率＝８０％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．３４（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．６６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄｄ，Ｊ＝１７．７、９．７Ｈｚ、２Ｈ）、５．１０（ｓ，１Ｈ）、４．０１（ｓ，１Ｈ）、３．８５（ｄｄ，Ｊ＝１０．５、４．４Ｈｚ、１Ｈ）、３．７７～３．６２（ｍ，３Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、３．４３～３．３２（ｍ，１Ｈ）、２．７８（ｓ，１Ｈ）、２．２６～２．０１（ｍ，２Ｈ）、１．８３（ｓ，２Ｈ）、１．５８（ｓ，２Ｈ）、１．４３（ｓ，２

H）、１．２７～１．０５（m，３H）、１．０３（d，J＝１１．０Hz、３H）、０．６９（s，３H）；^{19}F NMR（２８２MHz；d_6－DMSO）δ －１１３．３（s）；ＬＣＭＳ（m／z）：５６５（M＋H）$^+$。

【０６７１】

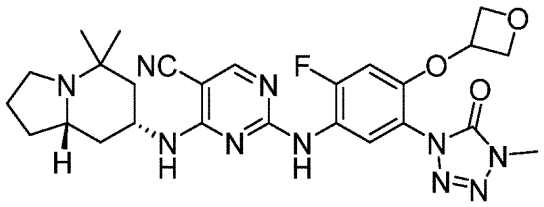
【化２３０】



４－（（（７R，８aS）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１H－テトラゾール－１－イル）－４－（（（S）－テトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物１１２）：収率＝７５％、^{1}H NMR（３００MHz、d_6－DMSO）δ ９．３４（s，１H）、８．２７（s，１H）、７．６６（d，J＝８．４Hz、１H）、７．３６（dd，J＝１７．８、１０．０Hz、２H）、５．１０（s，１H）、４．０１（s，１H）、３．８５（dd，J＝１０．３、４．５Hz、１H）、３．７７～３．６１（m，３H）、３．４９～３．３３（m，１H）、２．７８（s，１H）、２．１４（dd，J＝１３．８、５．５Hz、４H）、１．８５（d，J＝１３．１Hz、３H）、１．５１（d，J＝４３．７Hz、４H）、１．２７～０．８８（m，６H）、０．７０（s，３H）；^{19}F NMR（２８２MHz；d_6－DMSO）δ －１１３．３（s）；ＬＣＭＳ（m／z）：５６５（M＋H）$^+$。

【０６７２】

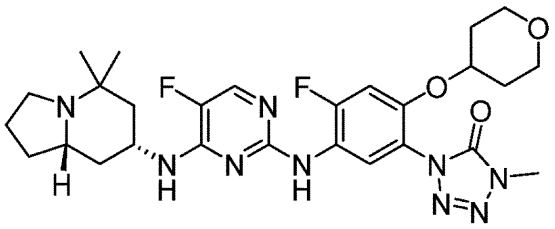
【化２３１】



４－（（（７R，８aS）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１H－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物１１３）：収率＝８２％、^{1}H NMR（３００MHz、d_6－DMSO）δ ９．３６（s，１H）、８．２７（s，１H）、７．７０（d，J＝８．２Hz、１H）、７．３９（d，J＝８．０Hz、１H）、７．０１（d，J＝１１．９Hz、１H）、５．３４（s，１H）、４．８７（t，J＝６．６Hz、２H）、４．５０～４．２５（m，２H）、４．２０～３．８３（m，１H）、３．６１（s，２H）、２．７８（s，１H）、２．１７（s，２H）、１．６９（d，J＝６２．９Hz、４H）、１．４１（s，２H）、１．１４（d，J＝１２．８Hz、３H）、１．０１（s，３H）、０．６７（s，３H）；^{19}F NMR（２８２MHz；d_6－DMSO）δ －１１３．２（s）；ＬＣＭＳ（m／z）：５５１（M＋H）$^+$。

【０６７３】

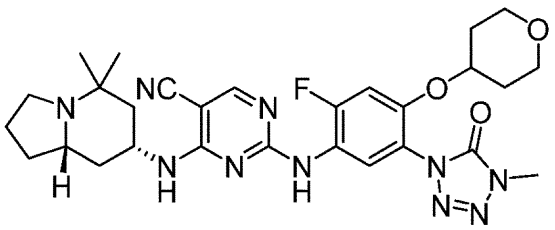
【化２３２】



１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１１４）：収率＝７７％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．６４（ｓ，１Ｈ）、３．９６（ｓ，１Ｈ）、３．８０～３．６１（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、４Ｈ）、３．５０～３．３２（ｍ，２Ｈ）、２．８０（ｓ，１Ｈ）、２．１９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．８８（ｄ，Ｊ＝３３．９Ｈｚ、３Ｈ）、１．７６～１．２８（ｍ，７Ｈ）、１．１４（ｄｄ，Ｊ＝３４．９、１３．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．０２（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ、３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１１６．４（ｓ）、－１６６．９（ｄ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５７２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６７４】

【化２３３】



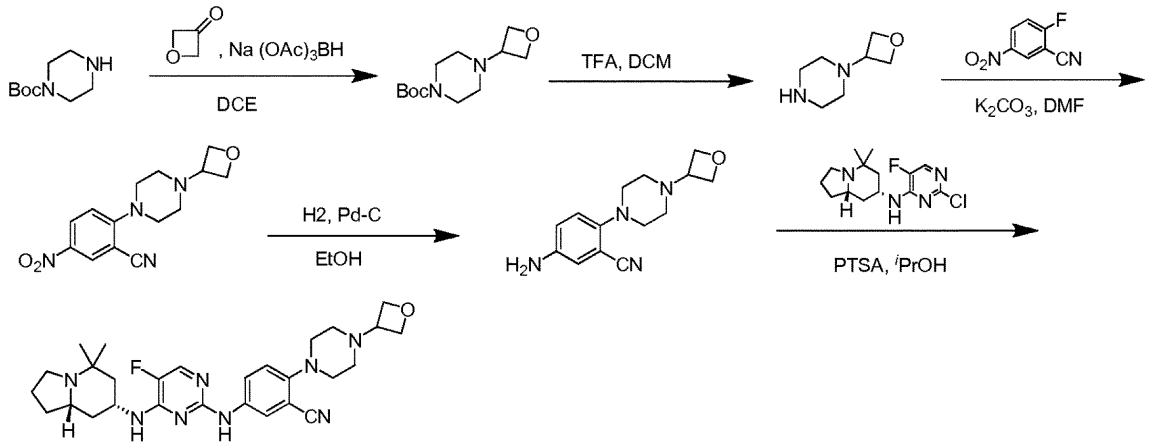
４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物１１５）：収率＝６８％、^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．３３（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７～７．２９（ｍ，２Ｈ）、４．６８（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｓ，１Ｈ）、３．７８～３．６２（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、３Ｈ）、３．５１～３．３２（ｍ，２Ｈ）、２．７５（ｄ，Ｊ＝２３．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．２０（ｄ，Ｊ＝３０．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．９１（ｄ，Ｊ＝３９．４Ｈｚ、３Ｈ）、１．７５～１．３０（ｍ，７Ｈ）、１．１５（ｄｄ，Ｊ＝２４．３、１６．０Ｈｚ、３Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．８３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、０．６７（ｓ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－１１３．７（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６７５】

実施例８６：化合物１１６の合成

化合物１１６を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

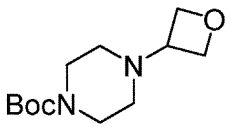
【化２３４】



化合物116

ｔｅｒｔ－ブチル４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの合成

【化２３５】



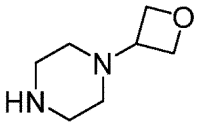
１，２－ジクロロエタン（１００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（１０．８ｇ、１．２当量、５８．０ｍｍｏｌ）およびオキセタン－３－オン（３．５ｇ、１．０当量、１４ｍｍｏｌ）の溶液を室温で撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１６．４ｇ、１．６当量、７７．３ｍｍｏｌ）を上記の溶液に何回かに分けて加え、不均一な混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2（２００ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）を用いて分けた。層を分離し、有機層を塩水溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた。溶媒の除去および溶離液としてCH_2Cl_2中２０％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（０：１～１：９の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによる粗混合物の精製により、ｔｅｒｔ－ブチル４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートが８４％の収率で得られた。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　４．６３（ｄｄ，Ｊ＝９．９、６．４Ｈｚ、４Ｈ）、３．５４～３．３６（ｍ，５Ｈ）、２．３５～２．１４（ｍ，４Ｈ）、１．４５（ｓ，９Ｈ）。

【０６７６】

１－（オキセタン－３－イル）ピペラジンの合成

【化２３６】



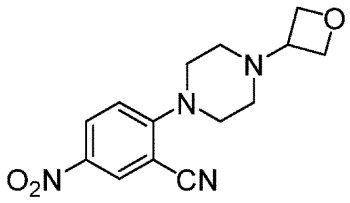
トリフルオロ酢酸（１００ｍＬ、３３．０当量、１３２７．９ｍｍｏｌ）を、CH_2Cl_2（５００ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９．８ｇ、１．０当量、４０．２ｍｍｏｌ）の溶液に加えた。反応混合物を室温で撹拌させた。反応の進行をＴＬＣ分析によって監視した。３０分後、反応混合物をロータリーエバポレータ（浴温度を２０℃に維持した）で濃縮して、揮発物を除去した。粗溶液を、ＳＣＸ－２（１００ｇ、Ｓｉｌｌｉｃｙｃｌｅから入手した）に充填し、CH_2Cl_2／ＭｅＯＨ［１：１のCH_2Cl_2／ＭｅＯＨ（１００ｍＬ）、次に、純粋なＭｅＯＨ（１００ｍＬ）］で溶離した。次に、生成物をＭｅＯＨ（２００ｍＬ）中２ＭのNH_3で溶離した。ＭｅＯＨ中２ＭのNH_3で溶離された画分を組み合わせて、減圧下で濃縮したところ、１－（オキセタン－３－イル）ピペラジンが、無色油として９８％の収率で残った。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　４．６８（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．５６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．６６～３．５６（ｍ，１Ｈ）、３．４８（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ、１Ｈ）、３．２２（ｓ，４Ｈ）、２．６０（ｓ，４Ｈ）。

【０６７７】

５－ニトロ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルの合成

【化２３７】



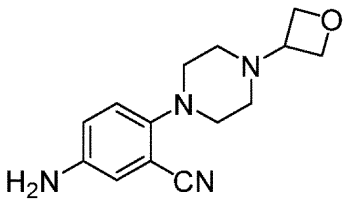
２－フルオロ－５－ニトロベンゾニトリル（７ｇ、１．２当量、４１．２ｍｍｏｌ）と、１－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（５．０ｇ、１．０当量、３５．２ｍｍｏｌ）との混合物を、無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解させた。K_2CO_3（１２．２ｇ、２．５当量、８７．９ｍｍｏｌ）を上記の溶液に加え、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈し、H_2O（１００ｍＬ）を用いて分けた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で１回洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、原油が残った。溶離液としてCH_2Cl_2中２０％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（１：９～４：６の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによる粗混合物の精製により、５－ニトロ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルが９７％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．４７～８．３６（ｍ，１Ｈ）、８．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．３、２．７、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．６７（ｄｔ，Ｊ＝２０．０、６．１Ｈｚ、４Ｈ）、３．６７～３．４９（ｍ，５Ｈ）、２．６５～２．４８（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２８９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６７８】

５－アミノ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルの合成

【化２３８】



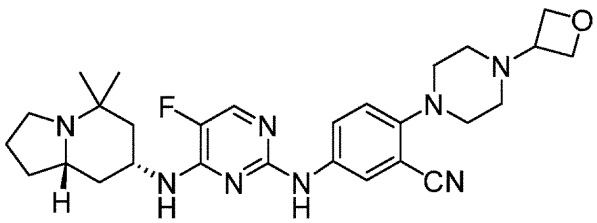
ＥｔＯＨ（３００ｍＬ）中の、５－ニトロ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（９．８ｇ、１．０当量、３４．０ｍｍｏｌ）とＰｄ－Ｃ（１０％の充填量、３．６ｇ）との混合物を、５００ｍＬの丸底フラスコ中で撹拌した。反応フラスコを家庭用掃除機（ｈｏｕｓｅ　ｖａｃｃｕｍ）で排気し、続いて、撹拌しながら、水素を充填した。この手順を３回繰返し、反応混合物を、H_2バルーン下で３時間水素化した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（２×５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、白色の固体が残り、それを、高真空下で乾燥させたところ、５－アミノ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルが９３％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．９５（ｄ，Ｊ＝９．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、５．１９（ｓ，２Ｈ）、４．５３（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．４３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．５３～３．３８（ｍ，１Ｈ）、２．９９～２．８６（ｍ，４Ｈ）、２．３８（ｓ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６７９】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（化合物１１６）の合成

【化２３９】



（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（１．０ｇ、１．０当量、３．４ｍｍｏｌ）と、５－アミノ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（１．２ｇ、１．４当量、４．７ｍｍｏｌ）と、ＰＴＳＡ（０．７７ｇ、１．２当量、４．０ｍｍｏｌ）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）に取り込み、１００℃で一晩加熱した。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２ＭのNH_3／CH_2Cl_2（０：１～１：９の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、固体を精製したところ、生成物が固体として６３％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．１６（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８～７．６８（ｍ，１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．４４（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．１４（ｓ，１Ｈ）、３．５３～３．３２（ｍ，１Ｈ）、３．０３（ｓ，

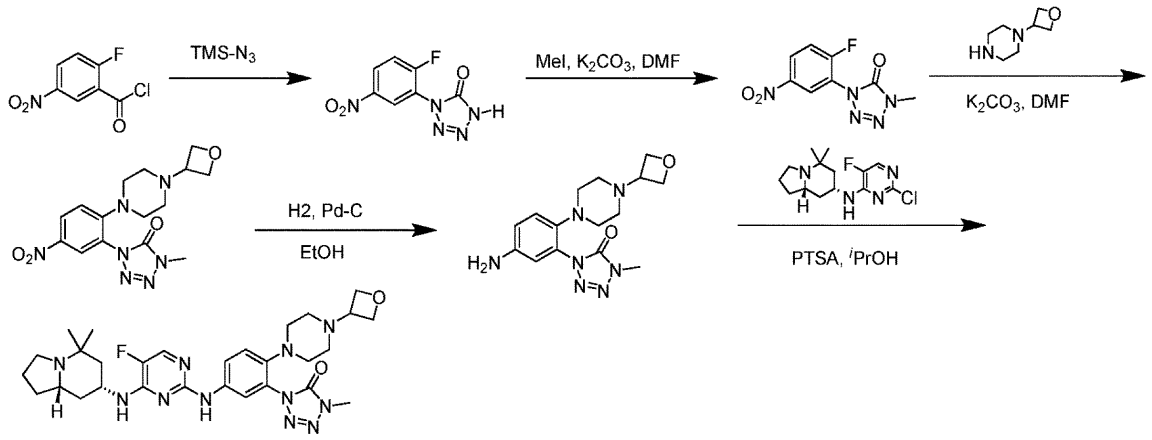
４Ｈ）、２．８３（ｓ，１Ｈ）、２．４２（ｓ，３Ｈ）、２．２９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．０１（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．７８（ｓ，１Ｈ）、１．５８（ｓ，３Ｈ）、１．４３（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．１７（ｄｄ，Ｊ＝２２．０、１０．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．０８（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、４Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８０】

実施例８７：化合物１１７の合成

化合物１１７を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

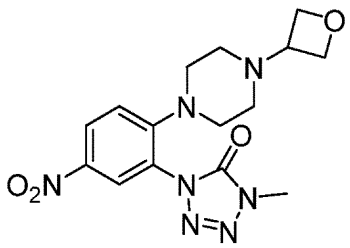
【化２４０】



化合物117

１－メチル－４－（５－ニトロ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オンの合成

【化２４１】



１－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（１．１ｇ、１．０当量、４．５ｍｍｏｌ）（例えば、国際公開第２０１１／０６８８９８号パンフレットを参照）と、１－（オキセタン－３－イル）ピペラジン（０．６４ｇ、１．０当量、４．５ｍｍｏｌ）との混合物を無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）に溶解させ、室温で撹拌した。K_2CO_3（１．９ｇ、３．０当量、１３．５ｍｍｏｌ）を上記の溶液に加え、不均一な混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈し、H_2O（５０ｍＬ）を用いて分けた。層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、粗固体が残った。溶離液としてCH_2Cl_2中２０％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（１：９～１：１の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによる粗固体の精製により、生成物が５０％の収率で得られた。

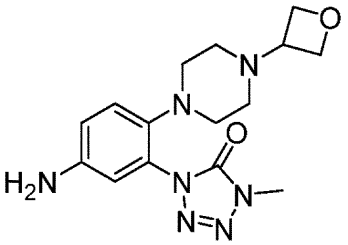
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．２９（ｄｄｄ，Ｊ＝９．１、４．３、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２０（ｄｄ，Ｊ＝４．３、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７

（ｄｄ，Ｊ＝９．１、４．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４～４．４８（ｍ，４Ｈ）、３．７３（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ、３Ｈ）、３．５２（ｄｄ，Ｊ＝１０．３、６．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．２０～３．０２（ｍ，４Ｈ）、２．４４～２．２８（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８１】

１－（５－アミノ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オンの合成

【化２４２】



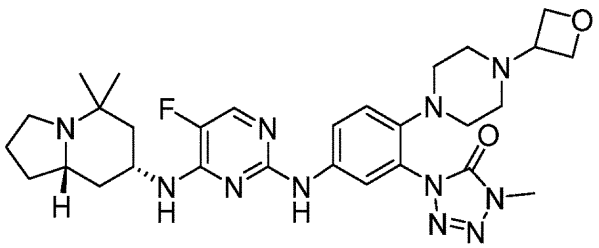
１－メチル－４－（５－ニトロ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（０．７５ｇ、１．０当量、２．１ｍｍｏｌ）を２５０ｍＬの丸底フラスコ中のＥｔＯＨ／ＭｅＯＨの混合物（１：１、１００ｍＬ）に懸濁し、反応フラスコにＰｄ－Ｃ（１０％の充填量、０．２５ｇ）を充填した。反応フラスコを家庭用掃除機で排気し、続いて、撹拌しながら水素を充填した。この手順を３回繰返し、反応混合物を$Ｈ_{2}$バルーン下で３時間撹拌した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液をロータリーエバポレータで濃縮したところ、白色の固体が残り、それを、高真空下で乾燥させたところ、生成物が７８％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$ｄ_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　７．１１（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．７１（ｄｄ，Ｊ＝８．６、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．５４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．２４（ｓ，２Ｈ）、４．４７（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．３６（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．５８（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ、３Ｈ）、３．３４（ｓ，３Ｈ）、２．６６（ｔ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．１２（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８２】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１１７）の合成

【化２４３】



（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．２ｇ、１．０当量、０．７ｍｍｏｌ）と、１－（５－アミノ－２－（４－（オキセタン－３－イル）ピペラジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（０．３ｇ、１．４当量、０．９ｍｍｏｌ）と、ＰＴＳＡ（０．４ｇ、２．０当量、１．９ｍｍｏ

ｌ）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（５０ｍＬ）に取り込み、１２０℃で一晩加熱した。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_3$／ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（０：１～２：８の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、固体を精製したところ、生成物が固体として５５％の収率で得られた。

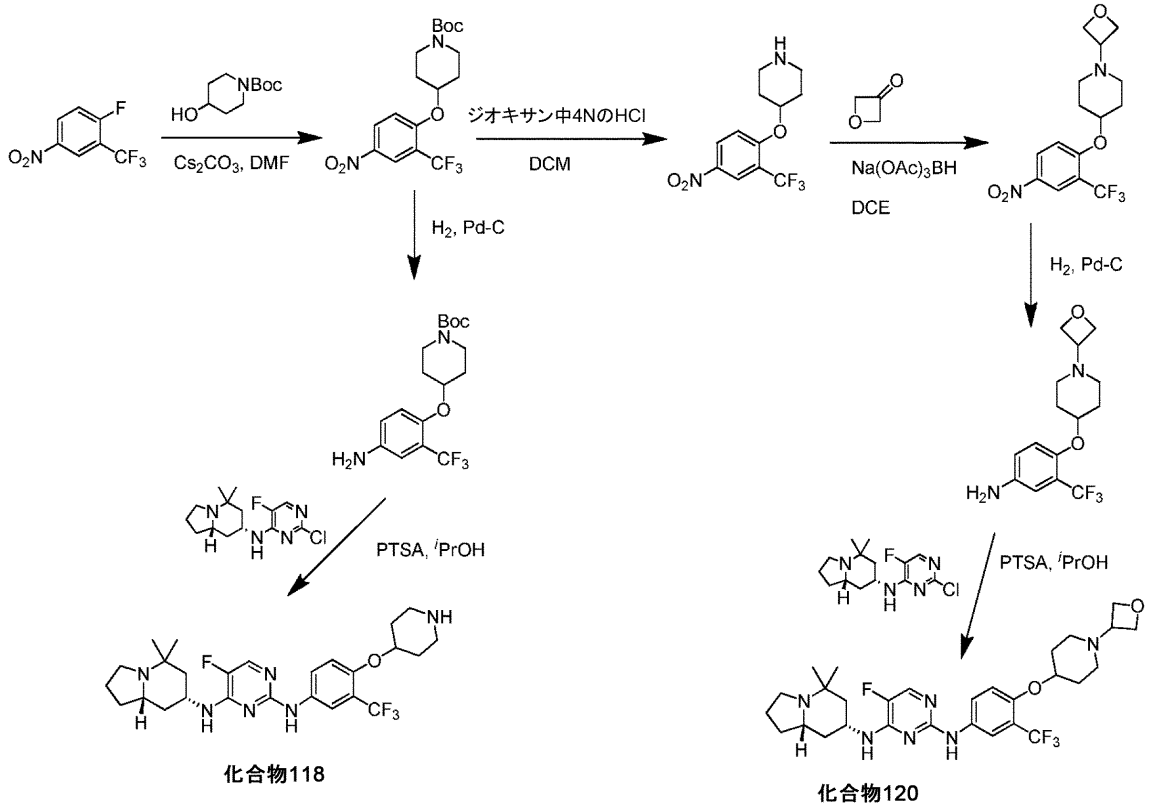
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．２８（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．４８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．３７（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．０７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、３．３４（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．１５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．８２（ｓ，１Ｈ）、２．７０（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ、４Ｈ）、２．１４（ｓ，６Ｈ）、１．９６（ｓ，２Ｈ）、１．７６～１．２８（ｍ，３Ｈ）、１．１８（ｓ，２Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．８２（ｓ，３Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．３（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５９４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８３】

実施例８８：化合物１１８および化合物１２０の合成

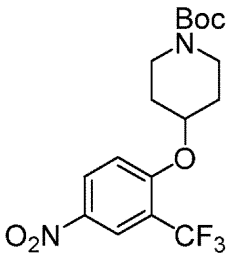
化合物１１８および１２０を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２４４】



ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２４５】



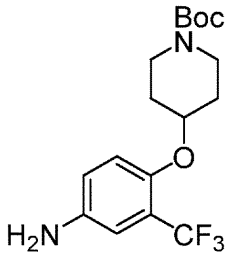
１－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（２．０ｇ、１．０当量、９．６ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、１．１当量、１０．５ｍｍｏｌ）との混合物を、無水ＤＭＦ（１００ｍＬ）に取り込み、室温で撹拌した。Cs_2CO_3（７．２ｇ、２．３当量、２２．１ｍｍｏｌ）を上記の溶液に加え、不均一な混合物を１００℃で一晩加熱した。反応混合物をCH_2Cl_2（１００ｍＬ）で希釈し、H_2O（５０ｍＬ）を用いて分けた。層を分離し、水層をCH_2Cl_2（２×５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮したところ、粗固体が残った。溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘキサン（０：１０～２：８の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによる粗混合物の精製により、生成物が６０％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．３９（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１（ｓ，１Ｈ）、３．７０～３．５６（ｍ，２Ｈ）、３．５４～３．３６（ｍ，２Ｈ）、１．９８～１．８３（ｍ，４Ｈ）、１．４７（ｓ，９Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－６３．３（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６８４】

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

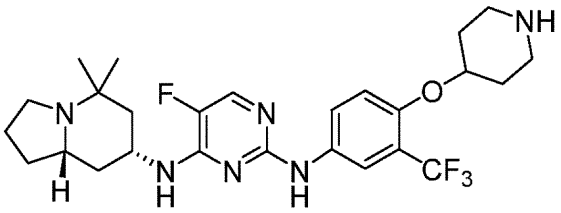
【化２４６】



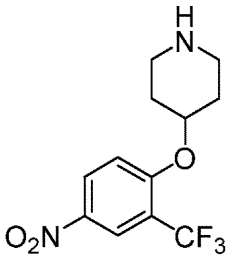
ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．７５ｇ、１．０当量、１．９ｍｍｏｌ）とＰｄ－Ｃ（１０％、０．３ｇ）との混合物を、２時間にわたって３０ｐｓｉで水素化した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、所望の生成物が９０％の収率で得られた。この生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　６．９１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄｄ，Ｊ＝１２．０、５．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．４５（ｓ，１Ｈ）、３．６８～３．４９（ｍ，４Ｈ）、３．４２（ｄｄ，Ｊ＝１１．７、６．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．８１（ｄｄ，Ｊ＝１０．５、５．５Ｈｚ、５Ｈ）、１．４６（ｓ，１０Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－６１．９（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６８５】
Ｎ^{4}－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ^{2}－（４－（ピペリジン－４－イルオキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１１８）の合成
【化２４７】



（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．２ｇ、０．９５当量、０．７ｍｍｏｌ）と、ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．２５ｇ、１．０当量、０．７ｍｍｏｌ）と、ＰＴＳＡ（０．２４ｇ、１．８当量、１．３ｍｍｏｌ）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（５０ｍＬ）に取り込み、１１０℃で一晩加熱した。１８時間加熱した後、反応混合物を室温に冷まし、ＰＴＳＡ（１．０当量）を加えて、Ｂｏｃ基の脱保護を完了させた。次に、反応混合物を、撹拌しながら１１０℃で２時間加熱し、室温に冷ました。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。粗混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解させ、１ＮのＮａＯＨ水溶液（５０ｍＬ）を用いて分けた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、粗固体が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２ＭのNH_3／CH_2Cl_2（０：１～２：８の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、固体を精製したところ、生成物が固体として３６％の収率で得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．０８（ｓ，１Ｈ）、７．９９（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、２Ｈ）、７．３５～７．０９（ｍ，２Ｈ）、４．６０（ｓ，１Ｈ）、４．２０（ｓ，２Ｈ）、２．７１（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．４８～２．４０（ｍ，１Ｈ）、２．３５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．１５～１．８８（ｍ，３Ｈ）、１．８３（ｓ，１Ｈ）、１．６３（ｓ，５Ｈ）、１．４８（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．３６～１．１７（ｍ，３Ｈ）、１．１３（ｓ，３Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－６０．３（ｓ）、－１６６．７（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０６８６】
４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジンの合成
【化２４８】



CH_2Cl_2（２５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、１．０当量、３．６ｍｍｏｌ）の溶液を、撹拌しながら０℃に冷却した。ジオキサン（１５ｍＬ）中４ＮのＨＣｌを上記の溶液に加え、０℃で３０分間撹拌し、２時間にわたって室温にした。揮

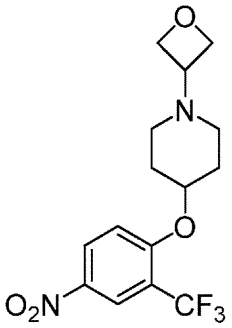
発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。粗混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解させ、１ＮのＮａＯＨ水溶液（５０ｍＬ）を用いて分けた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、所望の生成物が９０％の収率で得られた。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ ８．４４（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．３２（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．７８～４．５５（ｍ，１Ｈ）、３．０８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．９、８．２、３．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．９４～２．６８（ｍ，１Ｈ）、２．３５（ｓ，２Ｈ）、２．１０～１．８９（ｍ，２Ｈ）、１．８９～１．６９（ｍ，２Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －６３．３（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６８７】

４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジンの合成

【化２４９】



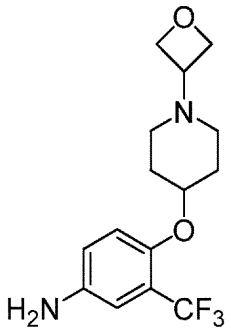
１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ）中の４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン（１．０ｇ、１．０当量、３．５ｍｍｏｌ）およびオキセタン－３－オン（０．３５ｇ、１．４当量、４．８ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３０分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１．３ｇ、１．８当量、６．２ｍｍｏｌ）を上記の溶液に何回かに分けて加え、不均一な混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をCH_2Cl_2（５０ｍＬ）で希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液（１００ｍＬ）を用いて分けた。層を分離し、有機層を塩水溶液（２×５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させた。溶媒の除去および溶離液としてCH_2Cl_2中２０％のＭｅＯＨ／CH_2Cl_2（０：１～１：９の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによる粗混合物の精製により、生成物が７７％の収率で得られた。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ ８．４５（ｓ，１Ｈ）、８．３４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．７０（ｓ，１Ｈ）、４．６２（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、４Ｈ）、３．６２～３．４５（ｍ，１Ｈ）、２．４３（ｓ，４Ｈ）、２．０７（ｓ，２Ｈ）、１．９８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、２Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －６３．２（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６８８】

４－（（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）アニリンの合成

【化２５０】



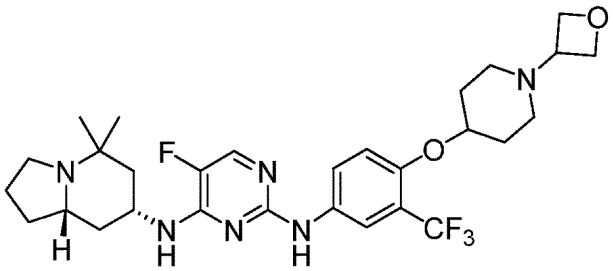
ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン（０．９ｇ、１．０当量、２．６ｍｍｏｌ）とＰｄ－Ｃ（１０％、０．３ｇ）との混合物を、１時間にわたって３０ｐｓｉで水素化した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、所望の生成物が９０％の収率で得られた。この生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　６．９０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．７９（ｄｄ，Ｊ＝１０．２、５．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．７５～４．５７（ｍ，４Ｈ）、４．３８（ｓ，１Ｈ）、３．５３（ｄｄ，Ｊ＝１３．１、６．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．４７（ｓ，１Ｈ）、２．５０（ｄｄ，Ｊ＝１３．５、５．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．２８（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．１０～１．８２（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－６１．８（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６８９】

Ｎ^{4}－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ^{2}－（４－（（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１２０）の合成

【化２５１】



（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．２５ｇ、１．０当量、０．８ｍｍｏｌ）と、４－（（１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）アニリン（０．３ｇ、１．２当量、１．０ｍｍｏｌ）と、ＰＴＳＡ（０．１４ｇ、０．９当量、０．８ｍｍｏｌ）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（２０ｍＬ）に取り込み、１００℃で一晩加熱した。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。粗混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解させ、１ＮのＮａＯＨ水溶液（２５ｍＬ）を用いて分けた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、粗固体が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_{3}$／ＣＨ$_{2}$Ｃｌ$_{2}$（０：１～２：８の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、固体を精製したところ、生成物が７０％の収率で得られた。

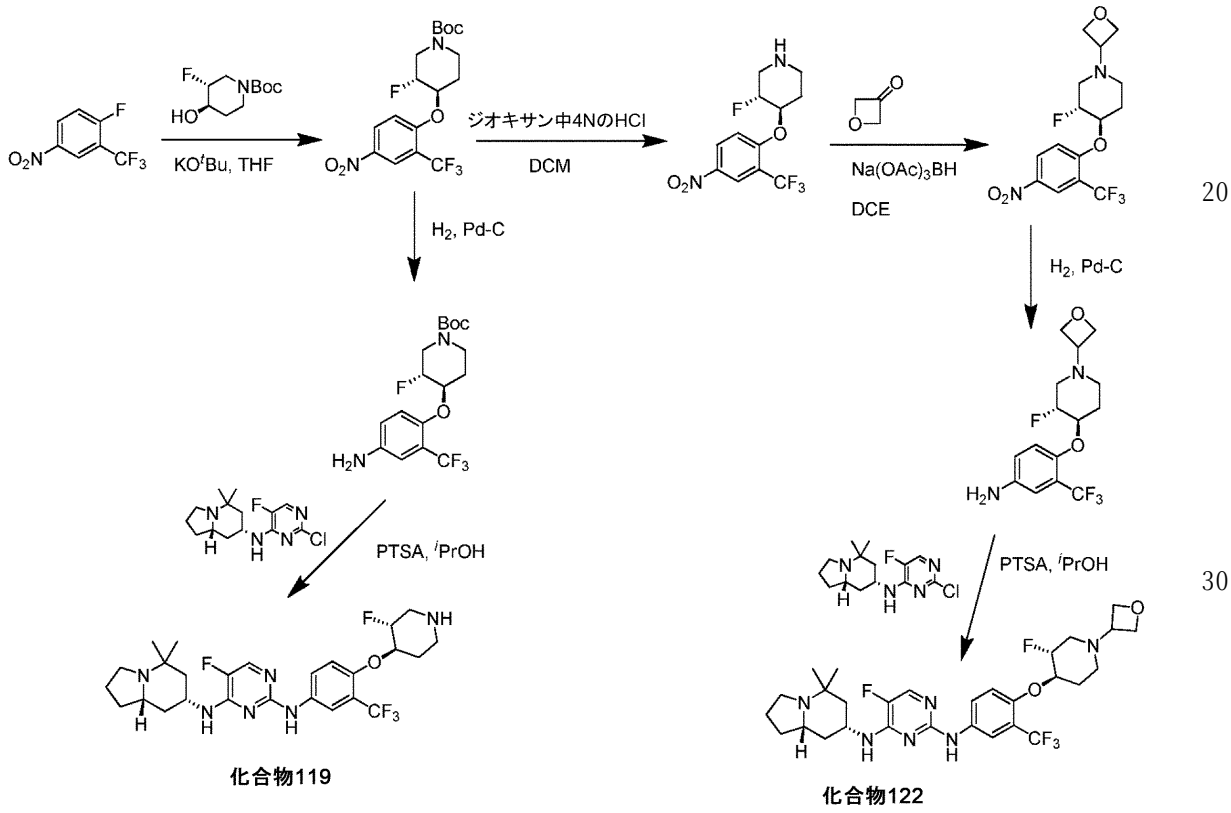
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ ９．００（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄｄ，Ｊ＝３．８、１．５Ｈｚ、２Ｈ）、７．１４（ｄｄ，Ｊ＝１４．０、８．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．５０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．３９（ｔ，Ｊ＝６．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．１２（ｓ，１Ｈ）、３．４６～３．３１（ｍ，１Ｈ）、２．８２（ｓ，１Ｈ）、２．４０（ｓ，３Ｈ）、２．２７（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．１２（ｓ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝３３．３Ｈｚ、３Ｈ）、１．８０～１．４８（ｍ，５Ｈ）、１．４０（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．１６（ｄｄ，Ｊ＝２１．２、９．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ －６０．２（ｓ）－１６６．８（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６９０】

実施例８９：化合物１１９および化合物１２２の合成

化合物１１９および１２２を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

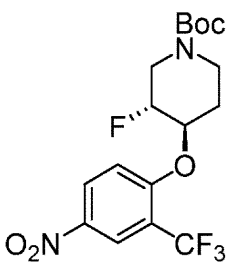
【化２５２】



【０６９１】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２５３】



１－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（２．１ｇ、１．０当量、１０．１ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－ヒド

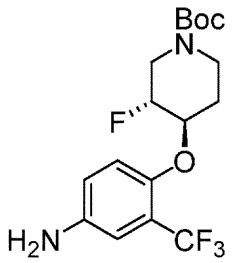
ロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、１．０当量、９．６ｍｍｏｌ）（例えば、国際公開第２０１２／０１６２１７号パンフレットを参照）との混合物を、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に取り込み、０℃で撹拌した。ＫＯ^{t}Ｂｕ（１．９ｇ、１．８当量、１７．３ｍｍｏｌ）を０℃で上記の溶液に加え、不均一な混合物を室温に温めた。次に、反応混合物を一晩還流させた。反応の完了の後、混合物を減圧下で濃縮した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を粗混合物に加え、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）水溶液を用いて分けた。層を分離し、有機層を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）水溶液および塩水（１×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮したところ、粗固体が残った。溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘキサン（０：１～３：７の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによる粗混合物の精製により、生成物が７２％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．３５（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．６８（ｓ，２Ｈ）、４．５１（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．７４（ｄ，Ｊ＝２５．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．４７（ｓ，１Ｈ）、２．０８（ｓ，１Ｈ）、１．８１（ｄｄ，Ｊ＝１４．０、６．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．４０（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、９Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－６２．８（ｓ）－６３．２（ｄ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６９２】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－（４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２５４】



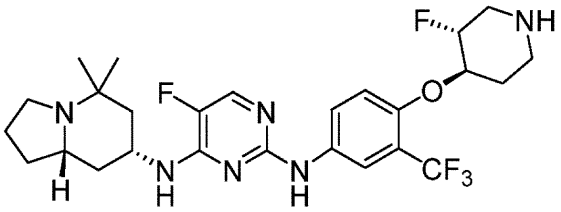
ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、１．０当量、２．９ｍｍｏｌ）とＰｄ－Ｃ（１０％、０．３ｇ）との混合物を、１時間にわたって３０ｐｓｉで水素化した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、所望の生成物が８２％の収率で得られた。この生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．０６（ｓ，１Ｈ）、６．９５（ｄｄ，Ｊ＝１５．５、８．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．６９（ｓ，１Ｈ）、４．５０（ｓ，２Ｈ）、３．９１～３．６２（ｍ，２Ｈ）、３．５５（ｄ，Ｊ＝４０．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．０６（ｓ，１Ｈ）、１．８４（ｓ，１Ｈ）、１．４７（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ、９Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－６２．３（ｓ）－６２．５（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６９３】

N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１１９）の合成

【化２５５】



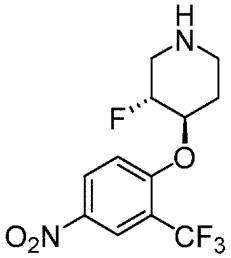
（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．３ｇ、１．０当量、１．０ｍｍｏｌ）と、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－４－（４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．４２ｇ、１．１当量、１．１ｍｍｏｌ）と、ＰＴＳＡ（０．２ｇ、０．９当量、０．９ｍｍｏｌ）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（２５ｍＬ）に取り込み、９０℃で一晩加熱した。１８時間加熱した後、反応混合物を室温に冷まし、ＰＴＳＡ（１．０当量）を加えて、Ｂｏｃ基の脱保護を完了させた。次に、反応混合物を、撹拌しながら１２０℃で３時間加熱し、室温に冷ました。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。ジオキサン（５ｍＬ）中４ＮのＨＣｌを粗混合物に加えて、Ｂｏｃ基の完全な脱保護を確実にし、混合物を濃縮乾固した。粗混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解させ、１ＮのＮａＯＨ水溶液（２５ｍＬ）を用いて分けた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、粗固体が残った。溶離液としてＭｅＯＨ中２ＭのNH_3／CH_2Cl_2（０：１～２：８の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによって、固体を精製したところ、生成物が固体として４３％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．０３（ｓ，１Ｈ）、７．９３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７～７．７１（ｍ，２Ｈ）、７．１９（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、２Ｈ）、４．５３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３（ｓ，１Ｈ）、３．１３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．８１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．６４～２．５２（ｍ，２Ｈ）、２．２７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．９７（ｓ，２Ｈ）、１．７６（ｓ，１Ｈ）、１．５８（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ、３Ｈ）、１．４１（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、２Ｈ）、１．２９～１．１０（ｍ，３Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－６０．２（ｄ）、－１６６．６（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６９４】

（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジンの合成

【化２５６】



CH_2Cl_2（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１．６ｇ、１．０当量、３．９ｍｍｏｌ）の溶液を、撹拌しながら０℃に冷却した

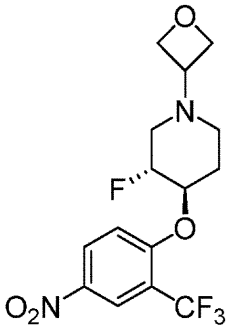
。ジオキサン（１０ｍＬ）中４ＮのＨＣｌを上記の溶液に加え、０℃で３０分間撹拌し、３時間にわたって室温にした。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。粗混合物をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）に溶解させ、１ＮのＮａＯＨ水溶液（５０ｍＬ）を用いて分けた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、所望の生成物が９５％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．４５（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４（ｄｔ，Ｊ＝９．１、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．６５（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４～４．４０（ｍ，１Ｈ）、３．７７～３．１７（ｍ，１Ｈ）、３．１４～２．８１（ｍ，１Ｈ）、２．８１～２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．２８～２．０４（ｍ，１Ｈ）、１．９８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．９０～１．６５（ｍ，１Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－６２．８（ｓ）、－６３．２（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３０９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６９５】

（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジンの合成

【化２５７】



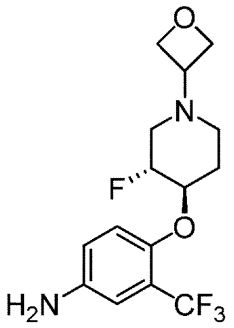
１，２－ジクロロエタン（５０ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン（１．３ｇ、１．０当量、４．３ｍｍｏｌ）およびオキセタン－３－オン（０．４３ｇ、１．４当量、６．０ｍｍｏｌ）の溶液を室温で３０分間撹拌した。ナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（１．６ｇ、１．８当量、７．７ｍｍｏｌ）を上記の溶液に何回かに分けて加え、不均一な混合物を室温で一晩撹拌した。粗混合物の後処理および精製に、化合物１２０についての上記の実施例８８と同じ条件を使用したところ、生成物が６６％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、$CDCl_3$）δ　８．４５（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．８１（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．７７～４．４５（ｍ，５Ｈ）、３．７２～３．４７（ｍ，１Ｈ）、３．０２～２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．６０（ｓ，１Ｈ）、２．４２（ｓ，１Ｈ）、２．２２（ｓ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－６２．８（ｓ）、－６３．１（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０６９６】

４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）アニリンの合成

【化２５８】



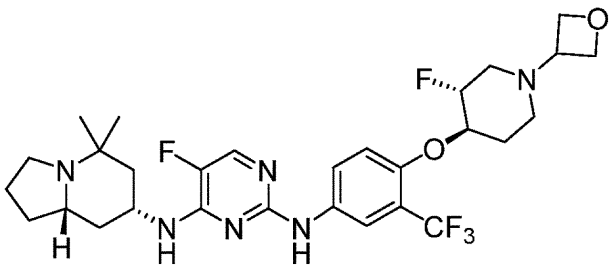
ＥｔＯＨ（５０ｍＬ）中の（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン（０．９ｇ、１．０当量、２．６ｍｍｏｌ）とＰｄ－Ｃ（１０％、０．３ｇ）との混合物を、１時間にわたって３０ｐｓｉで水素化した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、所望の生成物が９０％の収率で得られた。この生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　７．０４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、６．８１～６．６５（ｍ，２Ｈ）、５．０６（ｓ，２Ｈ）、４．７６～４．５８（ｍ，１Ｈ）、４．５１（ｔ，Ｊ＝６．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．４０（ｄｔ，Ｊ＝１２．０、６．１Ｈｚ、３Ｈ）、３．４７（Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．８７（ｔ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．１５（ｄｄ，Ｊ＝１８．０、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．０２（ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．６６～１．４２（ｍ，１Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－６０．０（ｓ）、－５９．９（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０６９７】

Ｎ^{4}－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ^{2}－（４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１２２）の合成

【化２５９】



化合物１２０についての上記の実施例８８と同じ反応条件、後処理および精製条件を用いて、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．２５ｇ、１．０当量、０．８ｍｍｏｌ）を、４－（（（３Ｒ，４Ｒ）－３－フルオロ－１－（オキセタン－３－イル）ピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）アニリン（０．３ｇ、１．２当量、１．０ｍｍｏｌ）に結合したところ、生成物が７０％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．３８～７．１３（ｍ，２Ｈ）、４．６０（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、３Ｈ）、４．４９（ｄｔ，Ｊ＝１２．１、６．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．２２（ｓ，１Ｈ）、３．６５～３．５０（ｍ，１Ｈ）、２．９２（ｓ，２Ｈ）、２．４９（ｓ，１Ｈ）、２．３２（ｄｄ，Ｊ＝１８．０、９．４Ｈｚ、３Ｈ）、

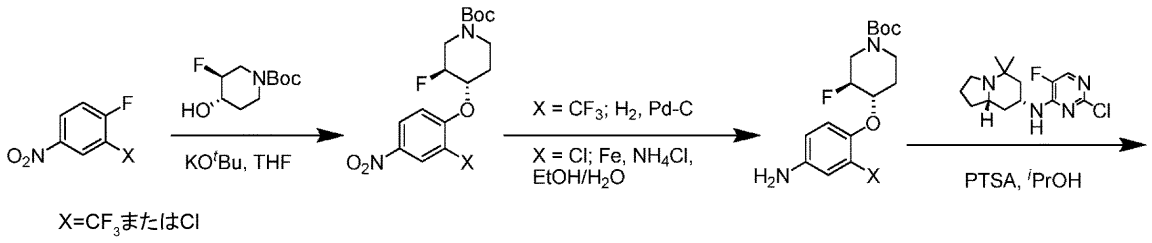
２．２１～１．９７（ｍ，２Ｈ）、１．８２（ｓ，１Ｈ）、１．６６（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ、４Ｈ）、１．４９（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．３６～１．１７（ｍ，３Ｈ）、１．１４（ｓ，３Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－６０．１７（ｓ）、－６０．１５（ｓ）、－１６６．６（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

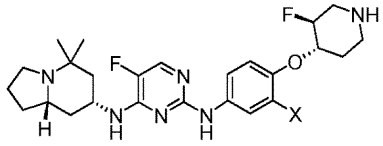
【０６９８】

実施例９０：化合物１２１および化合物１２３の合成

化合物１２１および１２３を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２６０】





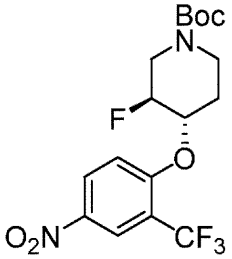
X=CF$_3$;化合物121

X=Cl;化合物123

【０６９９】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２６１】



化合物１１９についての上記の実施例８９と同じ反応条件、後処理および精製条件を用いて、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートを、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２．１ｇ、１．０当量、９．６ｍｍｏｌ）から生成したところ、所望の生成物が７５％の収率で得られた。

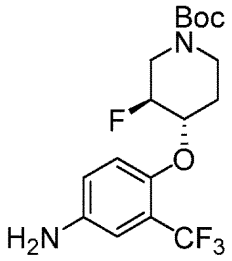
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４９（ｄｄ，Ｊ＝１４．０、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．４２（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．７５（ｄ，Ｊ＝３．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５８（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．７９（ｄ，Ｊ＝２３．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．５３（ｓ，２Ｈ）、２．１５（ｓ，１Ｈ）、１．８８（ｄｄ，Ｊ＝１４．０、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．６９（ｓ，１Ｈ）、１．４２（ｓ，９Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ

）δ　－６２．８（ｄ）－６３．１（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７００】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－（４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２６２】



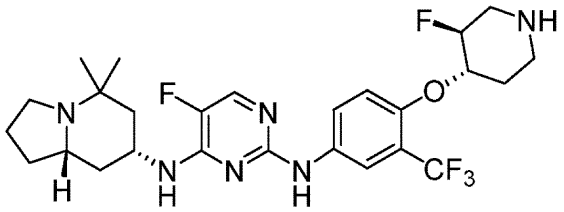
ＥｔＯＨ（２０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６ｇ、１．０当量、１．５ｍｍｏｌ）とＰｄ－Ｃ（１０％、０．１５ｇ）との混合物を、１時間にわたって３０ｐｓｉで水素化した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（２×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、所望の生成物が６４％の収率で得られた。この生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　７．２９（ｓ，１Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．６９（ｓ，１Ｈ）、４．５３（ｓ，１Ｈ）、３．７３（ｄ，Ｊ＝２４．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．４８（ｓ，２Ｈ）、２．０４（ｓ，１Ｈ）、１．８４（ｓ，１Ｈ）、１．５０（ｓ，９Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－６２．３（ｓ）－６２．５（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０１】

Ｎ^{4}－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ^{2}－（４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１２１）の合成

【化２６３】



（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．２３ｇ、１．１当量、０．８ｍｍｏｌ）と、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－（４－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．２８ｇ、１．０当量、０．７４ｍｍｏｌ）と、ＰＴＳＡ（０．１３ｇ、０．９当量、０．７ｍｍｏｌ）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）に取り込み、１００℃で一晩加熱した。１８時間加熱した後、反応混合物を室温に冷まし、ＰＴＳＡ（１．０当量）を加えて、Ｂｏｃ基の脱保護を完了させた。その後、反応混合物を、撹拌しながら１００℃で３時間加熱し、室温に冷ました。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。ジオキサン（５ｍＬ）中４ＮのＨＣｌを粗混合物に加えて、Ｂｏｃ基の完全な脱保護を確実にし、混合物を

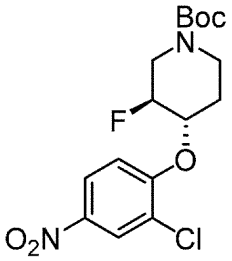
濃縮乾固した。後処理および精製条件は、化合物１１９についての上記の実施例８９と同じであり、生成物が、固体として４８％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１１（ｓ，１Ｈ）、８．０１（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．２７（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．６１（ｓ，１Ｈ）、４．４５（ｓ，１Ｈ）、４．２１（ｓ，１Ｈ）、３．２４（ｓ，２Ｈ）、２．９１（ｓ，２Ｈ）、２．５１（ｓ，１Ｈ）、２．３５（ｓ，１Ｈ）、２．０５（ｓ，２Ｈ）、１．８３（ｓ，１Ｈ）、１．６６（ｓ，３Ｈ）、１．５１（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．３８～１．１７（ｍ，４Ｈ）、１．１４（ｓ，３Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）。^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　－６０．１６（ｓ）、－６０．１８（ｓ）、－１６６．６（ｓ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０２】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２６４】



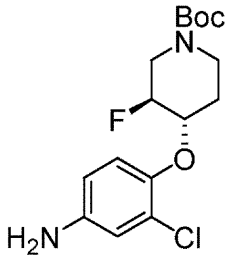
２－クロロ－１－フルオロ－４－ニトロベンゼン（２．０ｇ、１．１当量、１１．５ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（２．３ｇ、１．０当量、１０．５ｍｍｏｌ）との混合物を、無水ＴＨＦ（５０ｍＬ）に取り込み、０℃で撹拌した。ＫＯ^{t}Ｂｕ（２．１ｇ、１．８当量、１８．９ｍｍｏｌ）を０℃で上記の溶液に加え、不均一な混合物を室温に温めた。次に、反応混合物を一晩還流させた。反応の完了の後、混合物を減圧下で濃縮した。ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）を粗混合物に加え、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）水溶液を用いて分けた。層を分離し、有機層を、飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（５０ｍＬ）水溶液および塩水（１×５０ｍＬ）で洗浄した。有機層をＮａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$上で乾燥させ、濃縮したところ、粗固体が残った。溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘキサン（０：１～２：８の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによる粗混合物の精製により、所望の生成物が６３％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．４０～８．２４（ｍ，１Ｈ）、８．１４（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．６３（ｄ，Ｊ＝２２．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｓ，１Ｈ）、３．６０（ｓ，２Ｈ）、３．４８（ｓ，１Ｈ）、２．１５（ｓ，１Ｈ）、１．８７（ｓ，１Ｈ）、１．４８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０３】

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２６５】



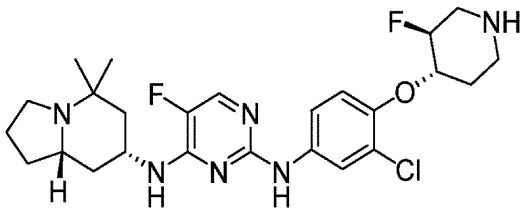
ＥｔＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（１：１、５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．８ｇ、１．０当量、２．２ｍｍｏｌ）と、Ｆｅ（０．６ｇ、５．０当量、１０．８ｍｍｏｌ）と、ＮＨ$_4$Ｃｌ（０．６ｇ、５．０当量、１０．８ｍｍｏｌ）との混合物を９０℃で１時間撹拌した。混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮したところ、粗固体が残った。粗混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）に溶解させ、Ｈ$_2$Ｏ（５０ｍＬ）を用いて分けた。有機層を分離し、水層をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で洗浄した。組み合わされた有機層をＮａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、減圧下で濃縮したところ、所望の生成物が４５％の収率で得られた。この生成物をさらに精製せずに次の工程に持ち越した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＣＤＣｌ$_3$）δ　６．９１（ｔ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ、２Ｈ）、６．７３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．７２（ｓ，１Ｈ）、４．５５（ｓ，１Ｈ）、４．３４（ｓ，１Ｈ）、３．８３（ｓ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，１Ｈ）、３．５１（ｓ，１Ｈ）、２．０４（ｓ，１Ｈ）、１．８１（ｓ，１Ｈ）、１．４７（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７０４】

Ｎ^2－（３－クロロ－４－（（（３Ｓ，４Ｓ）－３－フルオロピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）－Ｎ^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１２３）の合成

【化２６６】



（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．２ｇ、１．０当量、０．６ｍｍｏｌ）と、ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｓ）－４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－３－フルオロピペリジン－１－カルボキシレート（０．２ｇ、１．０当量、０．６４ｍｍｏｌ）と、ＰＴＳＡ（０．１ｇ、０．９当量、０．６ｍｍｏｌ）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）に取り込み、１００℃で一晩加熱した。１８時間加熱した後、反応混合物を室温に冷まし、ＰＴＳＡ（１．０当量）を加えて、Ｂｏｃ基の脱保護を完了させた。次に、反応混合物を、撹拌しながら１００℃で３時間加熱し、室温に冷ました。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。ジオキサン（５ｍＬ）中４ＮのＨＣｌを粗混合物に加えて、Ｂｏｃ基の完全な脱保護を確実にし、混合物を濃縮乾固した。使用される後処理および精製条件は、化合物１１９についての上記の実施例８９と同じであり、生成物が、固体として５０％の収率で得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．０１（ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｄ

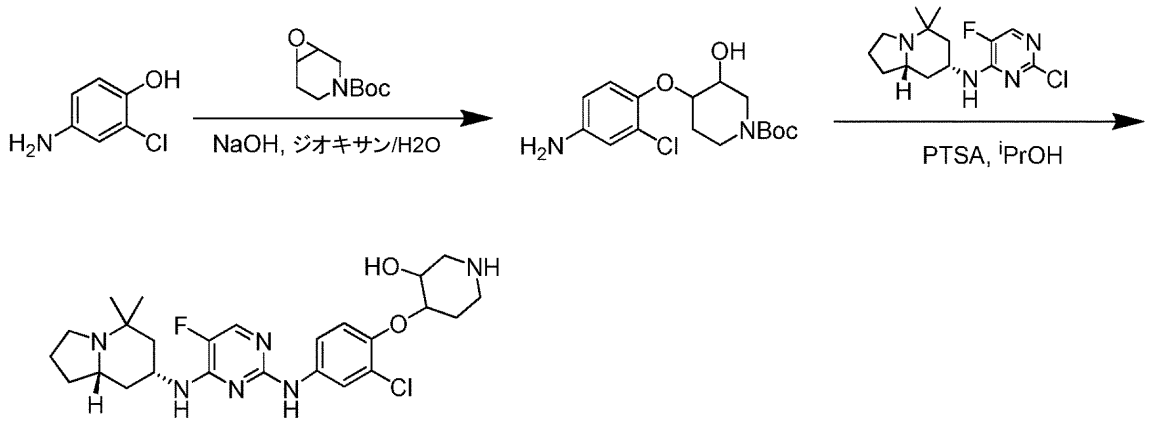
ｄ，Ｊ＝９．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｓ，１Ｈ）、４．３２（ｓ，１Ｈ）、４．１８（ｓ，１Ｈ）、３．１５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．８５（ｓ，２Ｈ）、２．５４（ｓ，１Ｈ）、２．３１（ｓ，２Ｈ）、２．００（ｓ，２Ｈ）、１．７６（ｓ，１Ｈ）、１．５８（ｓ，４Ｈ）、１．４８（ｄ，Ｊ＝１１．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．２３（ｓ，３Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）、０．９９（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０５】

実施例９１：化合物１２４の合成

化合物１２４を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

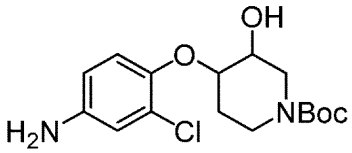
【化２６７】



化合物124

ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレートの合成

【化２６８】



４－アミノ－２－クロロフェノール（０．５ｇ、１．０当量、３．３ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル７－オキサ－３－アザビシクロ［４．１．０］ヘプタン－３－カルボキシレート（０．７ｇ、１．０当量、３．３ｍｍｏｌ）との混合物を、ジオキサン（１０ｍＬ）に取り込み、室温で撹拌した。ＮａＯＨ（０．１４ｇ、１．０当量、３．３ｍｍｏｌ）を上記の溶液に加え、混合物を、一晩、１２０℃まで加熱した。反応の完了の後、混合物を室温に冷まし、減圧下で濃縮した。ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）を粗混合物に加え、H_2O（５０ｍＬ）を用いて分けた。層を分離し、有機層を、H_2O（２×２５ｍＬ）および塩水（１×２５ｍＬ）で洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、濃縮したところ、粗固体が残った。溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘキサン（０：１～４：６の勾配系）を用いたシリカゲル（ＩＳＣＯ　Ｓｙｓｔｅｍ）におけるカラムクロマトグラフィーによる粗混合物の精製により、所望の生成物が３０％の収率で得られた。

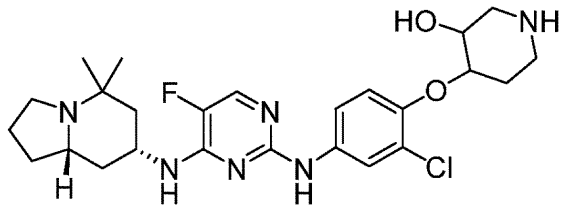
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．９２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．５８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．４４（ｄｄ，Ｊ＝８．７、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．２１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｓ，２Ｈ）、３．９

５（ｓ，１Ｈ）、３．６２（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．５０（ｓ，２Ｈ）、３．１３（ｄｄ，Ｊ＝１０．１、７．３Ｈｚ、２Ｈ）、１．８６（ｓ，１Ｈ）、１．４５（ｓ，１Ｈ）、１．３８（ｓ，９Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０６】

４－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）ピペリジン－３－オール（化合物１２４）の合成

【化２６９】



（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－アミン（０．１４ｇ、１．０当量、０．５ｍｍｏｌ）と、ｔｅｒｔ－ブチル－４－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）－３－ヒドロキシピペリジン－１－カルボキシレート（０．１６ｇ、１．０当量、０．５ｍｍｏｌ）と、ＰＴＳＡ（０．１ｇ、０．９当量、０．４ｍｍｏｌ）との混合物を、^{i}ＰｒＯＨ（１０ｍＬ）に取り込み、１００℃で一晩加熱した。１８時間加熱した後、反応混合物を室温に冷まし、ＰＴＳＡ（１．０当量）を加えて、Ｂｏｃ基の脱保護を完了させた。次に、反応混合物を、撹拌しながら１００℃で３時間加熱し、室温に冷ました。揮発物を減圧下で除去したところ、粗固体が残った。ジオキサン（５ｍＬ）中４ＮのＨＣｌを粗混合物に加えて、Ｂｏｃ基の完全な脱保護を確実にし、混合物を濃縮乾固した。使用される後処理および精製条件は、化合物１１９についての上記の実施例８９と同じであり、所要の生成物が、固体として３３％の収率で得られた。

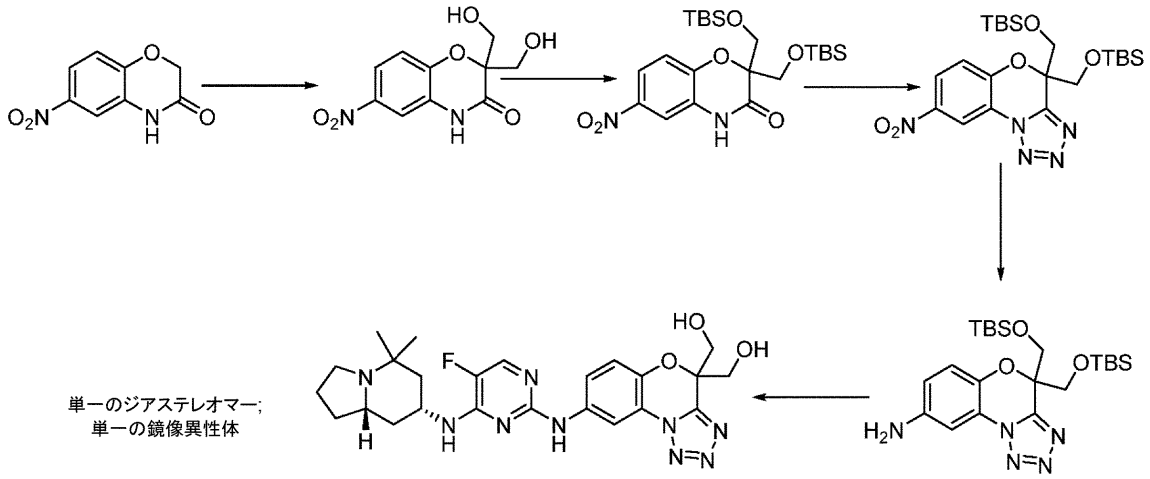
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９７（ｓ，１Ｈ）、７．９５～７．７３（ｍ，２Ｈ）、７．４１（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．９６（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｓ，１Ｈ）、４．００（ｓ，１Ｈ）、３．４４（ｓ，１Ｈ）、３．３６（ｑ，Ｊ＝７．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．９８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．８０（ｄ，Ｊ＝１６．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．４１～２．１５（ｍ，４Ｈ）、２．０１（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．８５（ｓ，１Ｈ）、１．７６（ｓ，１Ｈ）、１．５７（ｓ，２Ｈ）、１．４３（ｄｄ，Ｊ＝２２．５、１０．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．２３（ｓ，２Ｈ）、１．１６～１．０１（ｍ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０７０７】

実施例９２：８－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４－ジイル）ジメタノール（化合物１２５）の合成

化合物１２５を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７０】



工程１：２，２－ビス（ヒドロキシメチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンの調製

６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（１７．０ｇ、８７．６ｍｍｏｌ）と、３ＮのＮａＯＨ（３０ｍＬ、９０ｍｍｏｌ）と、ホルムアルデヒド（$Ｈ_2Ｏ$中３７％の溶液；６０ｍＬ）との混合物を、密封管中で、１３５～１５０℃で４日間撹拌し、次に、室温に冷ました。次に、混合物を丸底フラスコに移し、（溶解を促進するためにＭｅＯＨを用いて）シリカゲルに乾燥充填した。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０～９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、生成物（４．４ｇ、１９％の収率）が固体として得られた。回収された出発材料（４．６ｇ）もカラムから得られた。

$^1Ｈ$ ＮＭＲ（$ｄ_6$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ １０．９８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．９、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０５（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．２３（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、３．８２（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．５５（ｄ，Ｊ＝１１．５Ｈｚ、２Ｈ）；ｍ／ｚ＝２５４．９４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７０８】

工程２：２，２－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンの調製

ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（７．６ｇ、５０．４ｍｍｏｌ）を、窒素下で、０℃で、ＤＣＭ（６０ｍＬ）中の、２，２－ビス（ヒドロキシメチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（３．２ｇ、１２．６ｍｍｏｌ）と、$Ｅｔ_3Ｎ$（７．９ｍＬ、５６．６ｍｍｏｌ）と、Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン（触媒量）との撹拌混合物に加えた。混合物を室温に温め、週末にわたって撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）と$Ｈ_2Ｏ$（１００ｍＬ）とに分けた。有機層を塩水（１×１００ｍＬ）で洗浄し、組み合わされた水層をＥｔＯＡｃ（１×１００ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ（$Ｎａ_2ＳＯ_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、次に、溶離液としてヘキサン／ＤＣＭ（３：１～１：０）、次に、ＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（１：０～９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物（７ｇ）が約５０モル％のＴＢＳ－Ｃｌとともに得られた。

【０７０９】

１．０２ｇの２，２－ビス（ヒドロキシメチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オンとともに３当量のＴＢＳ－Ｃｌを用いた別の実験により、純粋な生成物（０．６２ｇ、３２％の収率）、続いて、ＴＢＳ－Ｃｌ（０．８ｇ

）を含む生成物、続いて、モノシリル化材料－２－（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２－（ヒドロキシメチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（０．５６ｇ、３８％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）：δ　９．６４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｄｄ，Ｊ＝８．９、２．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．８５（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ、２Ｈ）、０．７４（ｓ，９４）、０．０１（ｓ，３Ｈ）、－０．０５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４８１．０２［Ｍ－Ｈ］$^{+}$。

【０７１０】

工程３：４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジンの調製

トリフルオロメタンスルホン酸無水物（６５０μＬ、３．９ｍｍｏｌ）を、窒素下で、－１０℃（氷／ＭｅＯＨ浴）で、ＭｅＣＮ（１５ｍＬ）中の２，２－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（０．６２ｇ、１．３ｍｍｏｌ）およびＮａＮ$_{3}$（０．５０ｇ、７．７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、５分間にわたって滴下して加えた。混合物をゆっくりと室温に温め、次に、室温で一晩撹拌した。次に、混合物を－１０℃に再度冷却し、低温のＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）、続いて、低温の飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（３０ｍＬ）の添加によってクエンチした［注記：飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$溶液を約５分間にわたって加えた］。さらに、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）およびＨ$_{2}$Ｏ（３０ｍＬ）を加え、水層と有機層とを分けた。有機層を乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、次に、溶離液としてヘキサン／ＤＣＭ（１：０～０：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物（３２０ｍｇ、４９％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）：δ　８．８９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．３０（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．２６（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ、２Ｈ）、０．７２（ｓ，９Ｈ）、－０．０１（ｓ，３Ｈ）、－０．０２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５０７．９１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１１】

工程４：４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－アミンの調製

４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン（１２７ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）と、水酸化パラジウム（ＩＩ）／炭素（Ａｌｄｒｉｃｈカタログ番号２１２９１１）（２５ｍｇ）と、ＥｔＯＨ（１０ｍＬ）との混合物を、６時間にわたって３０ｐｓｉで水素化した。次に、混合物を、セライトの短いプラグを通してろ過し、ろ過ケーキをＥｔＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、生成物（収量は定量的であると推定される＝１１９ｍｇ）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）：δ　７．３６～７．３２（ｍ，１Ｈ）、７．０２～６．９７（ｍ，１Ｈ）、６．７１～６．６６（ｍ，１Ｈ）、４．２９～４．１７（ｍ，４Ｈ）、３．７５（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、０．８９（ｓ，９Ｈ）、０．０４（ｓ，３Ｈ）、０．０２（ｓ，３Ｈ）。

【０７１２】

工程５：（８－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４－ジイル）ジメタノール（化合物１２５）の調製

本明細書に記載される一般的な置換手順を、還流状態で、ＩＰＡ（３ｍＬ）中の４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］

テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－アミン（１１９ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１１２ｍｇ、０．４ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（９５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）とともに使用した。粗混合物をシリカに直接乾燥充填し、溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_3$（１：０～８：２）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製を行ったところ、生成物（トシル酸塩と推定される）が得られた。生成物をＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と０．５ＮのＮａＯＨ（３０ｍＬ）とに分けた。水層をＮａＣｌで飽和状態にし、次に、ＥｔＯＡｃ（２×４０ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、生成物（６３ｍｇ、４９％の収率）が固体として得られた。

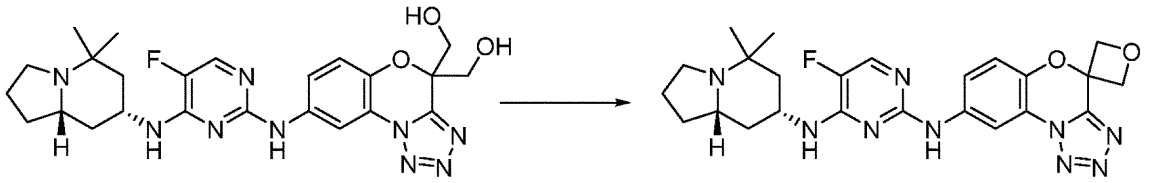
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　９．１９（ｓ，１Ｈ）、８．３５（ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｓ，１Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．０３（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、５．２８（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．３４～４．１４（ｍ，１Ｈ）、３．８５～３．７７（ｍ，４Ｈ）、２．８９～２．７０（ｍ，１Ｈ）、２．１８～１．１１（ｍ，１０ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．８９（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝５１１．９８［Ｍ＋Ｈ］$^+$および５１０．０４［Ｍ－Ｈ］$^+$。

【０７１３】

実施例９３：化合物１２６の調製

化合物１２６を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７１】



工程１：（８－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－（ヒドロキシメチル）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４－イル）メチル２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネートの合成

（８－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４－ジイル）ジメタノール（３０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）と、２，４，６－トリメチルベンゼンスルホニルクロリド（２６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）と、ピリジン（０．２ｍＬ）と、ＤＣＭ（３ｍＬ）との混合物を４０℃で一晩撹拌した。さらなる分量の２，４，６－トリメチルベンゼンスルホニルクロリド（２６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加え、混合物を４０℃でさらに４日間撹拌した。冷ました後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ＥｔＯＡｃ（４０ｍＬ）とＨ$_2$Ｏ（１５ｍＬ）とに分けた。有機層を塩水（１×１５ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_3$を用いた分取薄層クロマトグラフィー（６つの分取ＴＬＣプレートが使用される）によって、残渣を精製したところ、生成物（１５ｍｇ、３７％の収率）が得られた。

ｍ／ｚ＝６９３．９９［Ｍ＋Ｈ］$^+$および６９２．０６［Ｍ－Ｈ］$^+$。

【０７１４】

ジスルホニル化材料（３０ｍｇ、５９％）－（８－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５

，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４－ジイル）ビス（メチレン）ビス（２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート）も、分取ＴＬＣプレートから単離された。

【０７１５】

工程２：N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－N^2－（スピロ［ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，３’－オキセタン］－８－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物１２６）の合成

^{n}ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６Ｍ、４５μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を、窒素下で、０℃で、ＴＨＦ（５ｍＬ）中の（８－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－（ヒドロキシメチル）－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４－イル）メチル２，４，６－トリメチルベンゼンスルホネート（１５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、２分間にわたって滴下して加えた。完全な添加の後、混合物を０℃で３０分間撹拌し、次に、加熱還流させ、２時間撹拌した。ＴＬＣにより、いくらかの出発材料が示された。混合物を０℃に再度冷却し、さらなる^{n}ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６Ｍ；５０μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃で１０分間撹拌し、次に、加熱還流させ、１時間撹拌した。ＴＬＣにより、完全な反応が示された。混合物を室温に冷まし、次に、ＭｅＯＨ（２ｍＬ）を加え、混合物を減圧下で濃縮したところ、粗残渣が残った。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのNH_3（９：１）を用いた分取薄層クロマトグラフィーによって、残渣を精製し、次に、分取高速液体クロマトグラフィーによってさらに精製したところ、生成物（３ｍｇ、２８％の収率）が固体としておよびトリフルオロ酢酸（ＴＦＡ）塩として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　－１６６．０（ｓ）、－７３．５（ｓ，ＴＦＡ）

^{19}Ｆ　ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　９．３１（ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．４４～８．４２（ｍ，１Ｈ）、８．２４（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｔ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１～７．６６（ｍ，１Ｈ）、７．２９～７．１８（ｍ，１Ｈ）、５．０７（ｄｄ，Ｊ＝７．５、４．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．９６（ａｐｐ．ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．３５～４．１４（ｍ，１Ｈ）、２．８８～２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．３９～２．２３（ｍ，１Ｈ）、２．１０～１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．７３（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．３７（ｍ，４Ｈ）、１．３６～１．１３（ｍ，３Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）

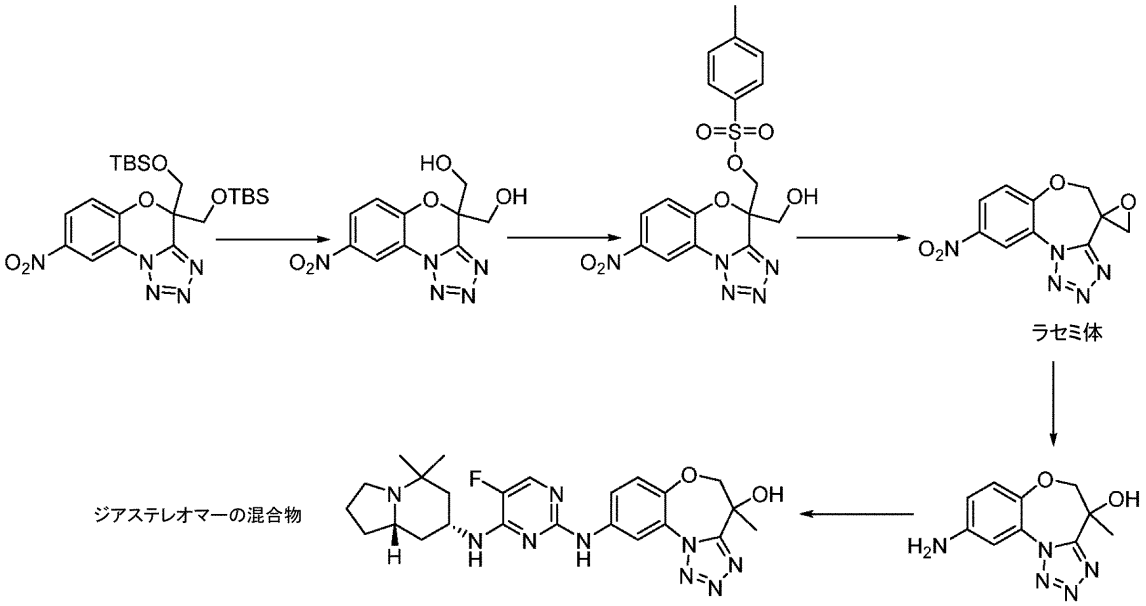
ｍ／ｚ＝４９４．４５［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０７１６】

実施例９４：９－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４－オール（化合物１２７）の調製

化合物１２７を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７２】



工程１：（８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４－ジイル）ジメタノールの調製

フッ化テトラブチルアンモニウム（ＴＨＦ中１Ｍの溶液；３７．２ｍＬ、３７．２ｍｍｏｌ）を、ＴＨＦ（２００ｍＬ）中の４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン（６．３ｇ、１２．４ｍｍｏｌ）およびＡｃＯＨ（２．１ｍＬ、３７．２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に加えた。混合物を室温で２時間撹拌し、次に、減圧下で濃縮した。残渣を、ＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）とH_2O（１５０ｍＬ）とに分け、有機層を塩水（１×１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、次に、溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：０～９２：８）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、所望の化合物（１．６ｇ）が得られた。所望の化合物をＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）に溶解させ、H_2O（１２×１００ｍＬ）で洗浄した。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、生成物（０．９ｇ）が固体として残った。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ ８．５９（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝９．２、２．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．５２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、３．９８（ｓ，２Ｈ）、３．９７（ｓ，２Ｈ）；ｍ／ｚ＝２７９．９２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７１７】

工程２：（４－（ヒドロキシメチル）－８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホネートの調製

（８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４－ジイル）ジメタノール（２７９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、塩化パラ－トルエンスルホニル（３８１ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）と、ピリジン（０．１ｍＬ）と、ＤＣＭ（１０ｍＬ）との混合物を４０℃で一晩撹拌した。冷ました後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）とに分けた。有機層を乾燥させ（Ｎａ２ＳＯ４）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、次に、溶離液としてＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（１：０～０：１）、次に、ＥｔＯＡｃ／ＭｅＯＨ（９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、所望の生成物（１７７ｍｇ、４１％の収率）が固体として得られ

た。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　８．５５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２７（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．７、０．７Ｈｚ）、７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．４１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．７２（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５（ｄｄ，Ｊ＝５．８、１．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．３８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４３３．７６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$および４３１．８６［Ｍ－Ｈ］$^{+}$。

【０７１８】

工程３：（Ｒ／Ｓ）９－ニトロ－５Ｈ－スピロ［ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４，２’－オキシラン］の調製

^{n}ＢｕＬｉ（ヘキサン中１．６Ｍ、１１０μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を、窒素下で、０℃で、ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の（４－（ヒドロキシメチル）－８－ニトロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホネート（７０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、５分間にわたって滴下して加えた。混合物を０℃で１時間撹拌し、次に、加熱還流させ、２時間撹拌した。冷ました後、混合物を減圧下で濃縮したところ、粗残渣が残った。溶離液としてＤＣＭ／ＥｔＯＡｃ（９：１）を用いた分取薄層クロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、生成物（１６ｍｇ、３８％の収率）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）：δ　９．３３（ｄｄ，Ｊ＝２．６、０．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．３４（ｄｄｄ，Ｊ＝９．０、２．６、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｄｄ，Ｊ＝９．０、０．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．５８（ｄｄ，Ｊ＝１３．５、１．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８（ｄ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．１、０．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．４３（ｄｄ，Ｊ＝５．１、０．９Ｈｚ、１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２６１．９４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７１９】

別個の実験においてＥｔＯＡｃ／ヘキサンから結晶のＸ線構造を得ることによって、生成物の構造を確認した。

【０７２０】

【表５３】

結晶データおよび構造精密化:

実験式	$C_{10}H_7N_5O_4$
式量	261.21
温度/K	100
結晶系	**単斜晶系**
空間群	C2/c
a/Å	21.3599(4)
b/Å	5.67930(10)
c/Å	18.7387(3)
α/°	90.00
β/°	109.5830(10)
γ/°	90.00
体積/Å^3	2141.69(6)
Z	8
ρ_{calc}mg/mm^3	1.620
m/mm^{-1}	1.115
F(000)	1072.0
結晶サイズ/mm^3	0.271 × 0.25 × 0.201
データ収集の 2Θ 範囲	8.78〜147.62°
距離指標	-25 ≦ h ≦ 26、-6 ≦ k ≦ 7、-20 ≦ l ≦ 23
収集された反射	11452
独立反射	2112[R(強度) = 0.0221]
データ/制約/パラメータ	2112/0/172
F^2 に対する適合度	1.058
最終 R 指数[I≧2σ (I)]	R_1 = 0.0348、wR_2 = 0.0906
最終 R 指数[全データ]	R_1 = 0.0363、wR_2 = 0.0918
最大回折ピーク/ホール/e Å^{-3}	0.29/-0.29

【０７２１】

工程４：（Ｒ／Ｓ）９－アミノ－４－メチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４－オールの調製

本明細書に記載される一般的な水素化手順を、ＥｔＯＨ（１５ｍＬ）中、１気圧のH_2（バルーン）で、９－ニトロ－５Ｈ－スピロ［ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４，２’－オキシラン］（１６ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）および$Pd(OH)_2$／炭素（３ｍｇ）とともに使用したところ、生成物（収量は定量的であると推定される＝１４ｍｇ）が得られた。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（CD_3OD、３００ＭＨｚ）：δ ７．５８（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．７６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．７、２．６、０．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．５、０．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．３１－３２９（ｍ，２Ｈ）、１．７２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝２３４．１７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２２】

工程５：９－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－メチル－

４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４－オール（化合物１２７）の調製

本明細書に記載される一般的な置換手順を、７０℃で、ＩＰＡ（３ｍＬ）中の９－アミノ－４－メチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４－オール（１４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（３１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．H_2O（４６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ）とともに使用したところ、生成物が得られた。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのNH_3（９：１）を用いた分取薄層クロマトグラフィーによって精製を行った。次に、分取ＴＬＣプレートからの生成物を、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$（２０ｍＬ）とに分けた。有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、生成物（１８ｍｇ、６１％の収率）が固体として残った。

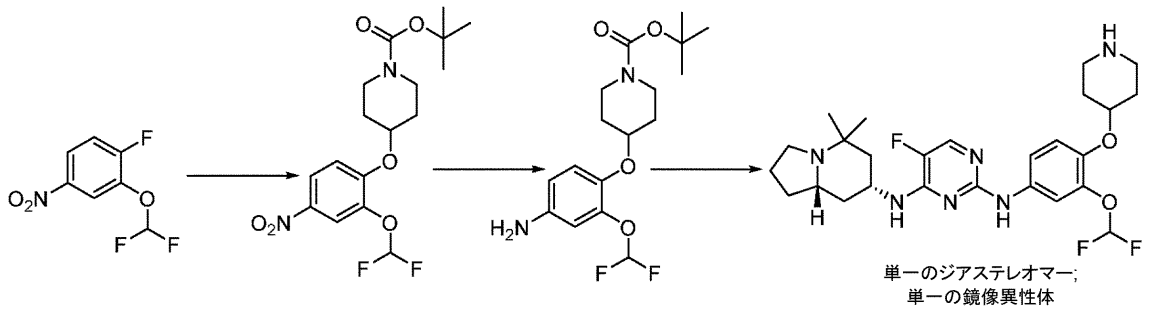
^1H ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　９．３５（ｓ，１Ｈ）、８．６７（ｔ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７～７．８２（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．４１（ｓ，１Ｈ）、４．３３～４．２２（ｍ，３Ｈ）、２．９９～２．８３（ｍ，１Ｈ）、２．４２～２．６６（ｍ，１Ｈ）、２．１３～２．０６（ｍ，１Ｈ）、１．９３～１．１５（ｍ，５Ｈ）、１．７１（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．１３（ｓ．３Ｈ）、０．９６（ｄ，Ｊ＝１０．０Ｈｚ、３Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－１６６．０（ｓ）；ｍ／ｚ＝４９６．４３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２３】

実施例９５：N^2－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－N^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１２８）の調製

化合物１２８を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７３】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

ＴＨＦ（３０ｍＬ）中の１－クロロ－２－（ジフルオロメトキシ）－４－ニトロベンゼン（米国特許出願公開第２０１０／０９０８７５号明細書にしたがって調製された）（１．１２ｇ、５．０ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１．１８ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）およびＮ－Ｂｏｃ－４－ヒドロキシピペリジン（２．０ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を用いた以外は化合物１３３について以下に詳述されるのと同様の手順を用いて、それらを室温で週末にわたって撹拌したところ、後処理および溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘプタン（１：９～１：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（４０６ｍｇ、２８％の収率）が得られた。ＬＣ／ＭＳおよび^1H ＮＭＲによると、生成物は、約７０％の純度であった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）：δ　８．１６～８．１０（ｍ，１Ｈ）、７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．６、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８３（ｄｔ，Ｊ＝７３．５、１．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．５５～６．４６（ｍ，１Ｈ）、４．７３～４．６３（ｍ，１Ｈ）、３．７０～３．６２（ｍ，２Ｈ）、３．４９～３．４１（ｍ，２Ｈ）、２．０１～１．９４（ｍ，２Ｈ）、１．８９～１．７９（ｍ，２Ｈ）、１．４８（ｍ，９Ｈ）。

【０７２４】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－２－（ジフルオロメトキシ）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

本明細書に記載される一般的な水素化手順を、大気圧（Ｈ$_2$バルーン）下で、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－ニトロフェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１９３ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）、パラジウム炭素（３９ｍｇ）およびＭｅＯＨ（５ｍＬ）とともに使用したところ、溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘプタン（２：８～６：４）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（１１３ｍｇ、６３％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）：δ　６．８４～６．７７（ｍ，１Ｈ）、６．７８（ｔ，Ｊ＝７５．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．５２～６．４５（ｍ，２Ｈ）、４．２４～４．１８（ｍ，１Ｈ）、３．７５～３．６８（ｍ，２Ｈ）、３．５７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、３．３０～３．２２（ｍ，２Ｈ）、１．９０～１．８０（ｍ，２Ｈ）、１．７５～１．６３（ｍ，２Ｈ）。１．４７（ｍ，９Ｈ）。

【０７２５】

工程３：Ｎ^2－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（ピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－Ｎ^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１２８）の調製

本明細書に記載される一般的な置換手順を、還流状態で、ＩＰＡ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（４－アミノ－２－（ジフルオロメトキシ）フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１１３ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（１０６ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（４２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ）とともに使用したところ、後処理および溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_3$（１：０～８５：１５）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（９１ｍｇ、５５％の収率）が固体として得られた。

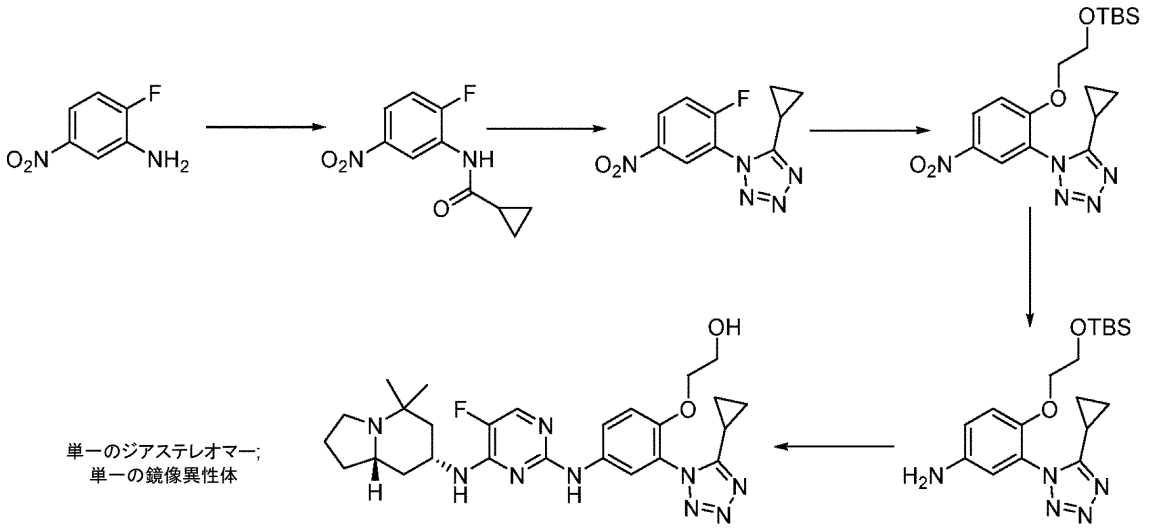
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　８．９７（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄｄ，Ｊ＝３．９、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．４６～７．４２（ｍ，１Ｈ）、７．２０～７．１７（ｍ，１Ｈ）、７．００（ｄｄ，Ｊ＝９．１、１．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｄｔ，Ｊ＝７５．１、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０～４．０８（ｍ，２Ｈ）、３．００～２．７８（ｍ，３Ｈ）、２．５９～２．５１（ｍ，２Ｈ）、２．３２（ａｐｐ．ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．０４～１．９４（ｍ，１Ｈ）、１．９１～１．６９（ｍ，３Ｈ）、１．６４～１．３４（ｍ，３Ｈ）、１．２８～１．１０（ｍ，６Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．９６（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－８０．１（ｓ）、１６６．８（ｓ）；ｍ／ｚ＝５２１．５５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２６】

実施例９６：２－（２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物１２９）の調製

化合物１２９を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７４】



工程１：Ｎ－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）シクロプロパンカルボキサミドの調製

シクロプロパンカルボニルクロリド（５．４ｍＬ、６０ｍｍｏｌ）を、窒素下で、室温で、ＤＣＭ（５０ｍＬ）中の２－フルオロ－５－ニトロアニリン（１．５６ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）および固体$NaHCO_3$（７．６５ｇ、９０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、５分間にわたって滴下して加えた。混合物を一晩撹拌し、次に、ＤＣＭ（５０ｍＬ）およびH_2O（１００ｍＬ）で希釈し、３０分間撹拌した。水層と有機層とを分け、水層をＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘプタン（１：９～４：６）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物（２．２ｇ、９８％の収率）が固体として得られた。

^1H ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ １０．３９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、９．０２～８．９７（ｍ，１Ｈ）、８．０１～７．９５（ｍ，１Ｈ）、７．５７～７．４８（ｍ，１Ｈ）、２．１３～２．０６（ｍ，１Ｈ）、０．８６～０．７４（ｍ，４Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：－１１５．２（ｓ）。

【０７２７】

工程２：５－シクロプロピル－１－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）－１Ｈ－テトラゾールの調製

窒素下で、ＭｅＣＮ（６ｍＬ）中のＮ－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）シクロプロパンカルボキサミド（２１０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を、－１０～－２０℃（氷／ＭｅＯＨ浴）に冷却したところ、沈殿物が生じた。Tf_2O（０．３４ｍＬ、２．０ｍｍｏｌ）を、３～５分間にわたって滴下して加えた（溶液が形成された）。混合物を、冷浴中でさらに２分間撹拌し、次に、ＴＭＳ－N_3（０．５３ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を、２分間にわたって滴下して加えた（約－１０℃の浴温度）。完全な添加の後、混合物を９０分間撹拌した（約１５℃の浴温度）。混合物を、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$（１５ｍＬ）の添加によって後処理した。２分間撹拌した後、混合物を分液漏斗に入れ、H_2O（３０ｍＬ）を加えた。水層と有機層とを分け、水層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、次に、溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘプタン（２：８～４：６）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、所望の生成物（１１２ｍｇ、４５％の収率）が得られた。

^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ ８．５１（ｍ，２Ｈ）、７．６３～

７．５７（ｍ，１Ｈ）、１．８１～１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．４０～１．３７（ｍ，２Ｈ）、１．２８～１．２１（ｍ，２Ｈ）ｌ；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、２８２ＭＨｚ）：－１０８．７（ｓ）；ｍ／ｚ＝２９２．５４［Ｍ＋ＭｅＣＮ＋Ｈ］$^+$および２４７．５４［Ｍ－Ｈ］$^+$。

【０７２８】

工程３：１－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－５－ニトロフェニル）－５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾールの調製

ＤＭＦ（３ｍＬ）中の、５－シクロプロピル－１－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）－１Ｈ－テトラゾール（１１２ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）と、２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エタン－１－オール（１５９ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ）と、Cs_2CO_3（３２５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）との混合物を５０℃まで加熱し、４時間撹拌した。反応物を冷却し、次に、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）およびH_2O（２０ｍＬ）に注ぎ入れた。水層と有機層とを分け、水層（ａｑｕｅｏｕｓ）をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、ＥｔＯＡｃ／ヘプタン（４：６～１：０）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、所望の生成物（２３ｍｇ、１３％の収率）、続いて、脱シリル化された材料としての所望の生成物、２－（２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－ニトロフェノキシ）エタン－１－オール（８２ｍｇ、６３％）が得られた。両方の生成物が、最終的な所望の化合物になった。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）：δ　８．４９（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．３７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．９１（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、１．７６～１．６８（ｍ，１Ｈ）、１．３５～１．３１（ｍ，２Ｈ）、１．１８～１．１１（ｍ，２Ｈ）、０．８４（ｓ，９Ｈ）、－０．０２（ｓ，３Ｈ）、－０．０２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４０７．６４［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７２９】

２－（２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－ニトロフェノキシ）エタン－１－オールについてのデータ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）：δ　８．５１（ｄｄ，Ｊ＝９．３、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．３９（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、２Ｈ）、１．８０～１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．３４～１．３１（ｍ，２Ｈ）、１．２１～１．１５（ｍ，２Ｈ）。

【０７３０】

工程４：４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）アニリンの調製

１－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－５－ニトロフェニル）－５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール（２３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）と、パラジウム炭素（Ｄｅｇｕｓｓａタイプ Ｅ１０１；５ｍｇ）と、ＭｅＯＨ（５ｍＬ）との混合物を、大気圧（H_2バルーン）で３時間水素化した。次に、混合物を、セライトの短いプラグを通してろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮したところ、生成物（収量は定量的であると推定される＝２１ｍｇ）が残った。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_3$、３００ＭＨｚ）：δ　７．０３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．７、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．７８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、３．９９（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．８０（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．８６～１．７７（ｍ，１Ｈ）、１．２８～１．２３（ｍ，２Ｈ）、１．１２～１．０５（ｍ，２Ｈ）、０．８４（ｓ，９Ｈ）、－０．０２（ｓ，６Ｈ）。

【０７３１】

同様に、２－（２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－ニ

トロフェノキシ）エタン－１－オール（８２ｍｇ、０．３ｍｍｏｌ）、パラジウム炭素（１６ｍｇ）およびＭｅＯＨ（７ｍＬ）を水素化したところ、後処理後に２－（４－アミノ－２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール（６７ｍｇ、９１％）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ＣＤＣｌ$_{3}$、３００ＭＨｚ）：δ　６．９９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８７（ｄｄ，Ｊ＝８．８、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７３（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．０４（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．７７（ｔ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．１０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、１．８７～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．２９～１．２４（ｍ，２Ｈ）、１．１５～１．０９（ｍ，２Ｈ）。

【０７３２】

工程５：２－（２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物１２９）の調製

ＩＰＡ（５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（２０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）と、４－（２－（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）アニリン（２１ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ（２２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）との混合物を、加熱還流させ、一晩撹拌した。冷ました後、混合物を減圧下で濃縮し、残渣を、ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）と１ＮのＮａＯＨ（１５ｍＬ）とに分けた。水層をＥｔＯＡｃ（２×１０ｍＬ）で抽出し、組み合わされた有機層を乾燥させ（Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、粗残渣が残った。溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_{3}$（９：１）を用いた分取薄層クロマトグラフィー（５つの分取ＴＬＣプレートが使用される）によって、残渣を精製したところ、生成物（１７ｍｇ、５６％の収率）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　９．２４（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｍ，１Ｈ）、７．８２（ｄｄ，Ｊ＝３．７、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄｄ，Ｊ＝１２．０、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９～７．２２（ｍ，２Ｈ）、４．７４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０～４．０２（ｍ，１Ｈ）、４．０１（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．５８～３．５３（ｍ，２Ｈ）、２．９２～２．７１（ｍ，１Ｈ）、２．３３～２．１４（ｍ，１Ｈ）、２．０６～１．３６（ｍ，９Ｈ）、１．３５～０．９６（ｍ，９Ｈ）、０．８９～０．６９（ｍ，２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－１６６．５（ｓ）；ｍ／ｚ＝５２４．２９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７３３】

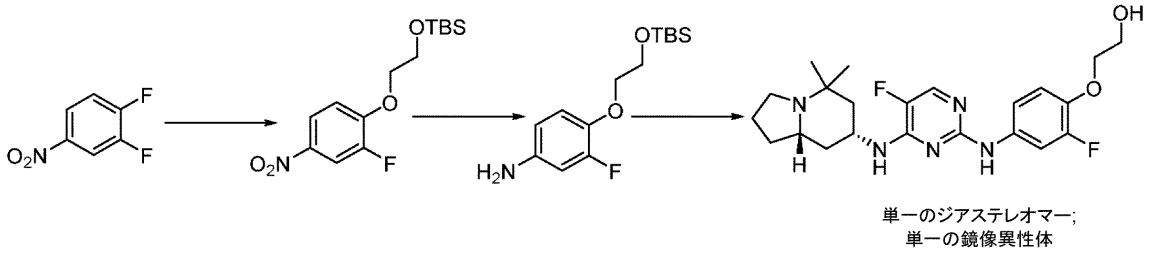
同様に、２－（４－アミノ－２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール（６７ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）を、還流状態で、ＩＰＡ（５ｍＬ）中の（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（９５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ（９８ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）を用いた同様の置換反応に使用したところ、後処理およびＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_{3}$（１：０～９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（８８ｍｇ、６６％の収率）が得られた。

【０７３４】

実施例９７：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－フルオロフェノキシ）エタン－１－オール（化合物１３０）の調製

化合物１３０を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル－（２－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジメチルシランの調製

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の３，４－ジフルオロニトロベンゼン（２２５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５４ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）および２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エタン－１－オール（５０６ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を用いた以外、化合物１３３について以下に詳述されるのと同じ手順を使用したところ、後処理後に生成物（４５１ｍｇ）（収量は定量的であると推定される）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７３５】

工程２：４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル）シリル）オキシ）エトキシ）－３－フルオロアニリンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル－（２－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジメチルシラン（４５１ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、パラジウム炭素（９０ｍｇ）とＭｅＯＨ（５ｍＬ）との混合物を、大気圧（H_2バルーン）で３時間水素化した。混合物を、セライトを通してろ過し、ろ過ケーキをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、シリカゲルに乾燥充填し、次に、溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘプタン（０：１～４：６）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物（２９１ｍｇ、２工程で７１％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ　６．８８（ｄｔ，Ｊ＝８．９、２．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．４９（ｄｔ，Ｊ＝１２．６、５．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．３９～６．３５（ｍ，１Ｈ）、４．０４～４．０１（ｍ，２Ｈ）、３．９６～３．９２（ｍ，２Ｈ）、３．５０（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、０．９２（ｍ，９Ｈ）、０．１１～０．１０（ｍ，６Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、２８２ＭＨｚ）：δ　－１３２．３（ｄｄ）。

【０７３６】

工程３：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－フルオロフェノキシ）エタン－１－オール（化合物１３０）の調製

本明細書に記載される一般的な置換手順を、還流状態で、ＩＰＡ（１０ｍＬ）中の４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチル）シリル）オキシ）エトキシ）－３－フルオロアニリン（２８５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（３３６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．H_2O（３８１ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）とともに使用したところ、後処理および溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのNH_3（１：０～９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（１４３ｍｇ、３３％の収率）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　９．０３（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４～７．７５（ｍ，２Ｈ）、７．２５～７．２１（ｍ，２Ｈ）、７．０２～６．９４（ｍ，１Ｈ）、４．８９～４．７４（ｍ，１Ｈ）、４．４０～４．０９（ｍ，１Ｈ）、４．００～３．９０（ｍ，２Ｈ）、３．７５～３．５７（ｍ，２Ｈ）、２．９

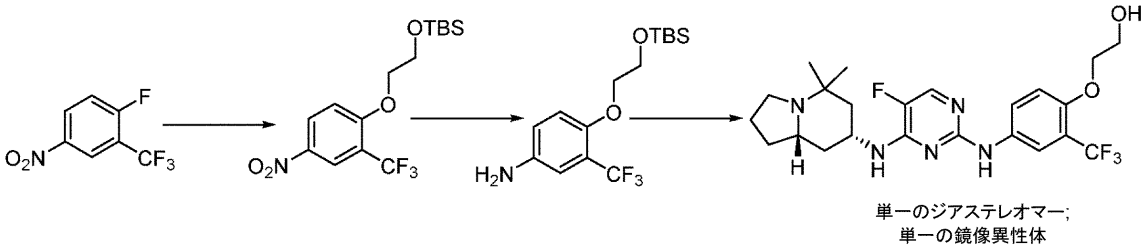
２～２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．３９～２．２２（ｍ，１Ｈ）、２．１２～１．９３（ｍ，１Ｈ）、１．８７～１．５２（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．５２（ｍ，３Ｈ）、１．５１～１．３５（ｍ，１Ｈ）、１．３２～１．１２（ｍ，３Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、０．９９（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－１６６．９（ｓ）、－１３３．２（ｍ）；ｍ／ｚ＝４３４．２３［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０７３７】

実施例９８：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物１３１）の調製

化合物１３１を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７６】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル－（２－（２－フルオロ－４－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジメチルシランの調製

ＴＨＦ（３ｍＬ）中の１－フルオロ－４－ニトロ－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（２９９ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５４ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）および２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エタン－１－オール（５０６ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）を用いた以外、化合物１３３について以下に詳述されるのと同じ手順を使用したところ、後処理の後、生成物（４５１ｍｇ）（収量は定量的であると推定される）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７３８】

工程２：４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－３－（トリフルオロメチル）アニリンの調製

本明細書に記載される一般的な水素化手順を使用したところ、生成物（４８１ｍｇ）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７３９】

工程３：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物１３１）の調製

本明細書に記載される一般的な置換手順を、還流状態で、ＩＰＡ（１０ｍＬ）中の４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－３－（トリフルオロメチル）アニリン（４８１ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（４８０ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（５４６ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）とともに使用したところ、後処理および溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_3$（１：０～９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（３８７ｍｇ、５６％の収率）が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　９．０４（ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０～７．８２（ｍ，３Ｈ）、７．１８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．１３（ｄｄ，Ｊ＝９．２、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｑ，Ｊ＝４．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８～４．０８（ｍ，１Ｈ）、４．０５～４．００（ｍ，２Ｈ）、３．７２～３．６５（

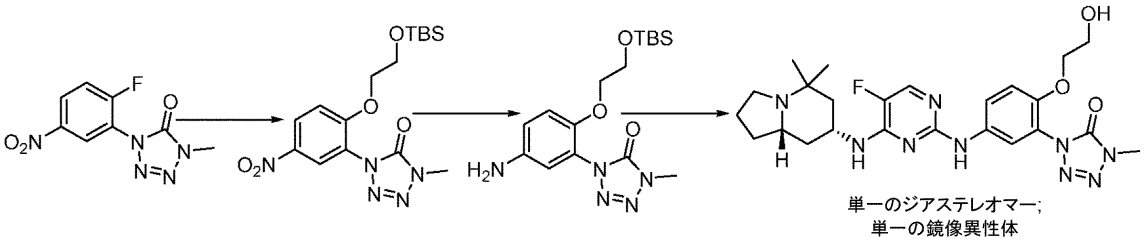
m，２Ｈ）、２．９５～２．７４（m，１Ｈ）、２．３７～２．１７（m，１Ｈ）、２．０８～１．９０（m，１Ｈ）、１．８６～１．３４（m，５Ｈ）、１．３２～１．１６（m，３Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）、０．９６（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（d_6－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－６０．３（ｄ）、－１６６．６（ｓ）；ｍ／ｚ＝４８４．３０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４０】

実施例９９：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１３２）の調製

化合物１３２を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７７】



工程１：１－（２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オンの調製

化合物１３３について以下に詳述されるのと同様の手順を使用した。ＴＨＦ（２ｍＬ）中の１－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（米国特許出願公開第２０１１／０１３０４１５号明細書にしたがって調製された）（２５０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（２５８ｍｇ、２．３ｍｍｏｌ）および２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エタン－１－オール（３６９ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）を室温で１時間撹拌したところ、後処理の後、生成物（収量は定量的であると推定される＝４１３ｍｇ）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７４１】

工程２：１－（５－アミノ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オンの調製

本明細書に記載される一般的な水素化手順を使用したところ、後処理の後、生成物（収量は定量的であると推定される＝３８２ｍｇ）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７４２】

工程３：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１３２）の調製

本明細書に記載される一般的な置換手順を、還流状態で、ＩＰＡ（１０ｍＬ）中の１－（５－アミノ－２－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（３８２ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（３５０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．H_2O（３９８ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）とともに使用したところ、後処理および溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_3$（１：

０～９５：５）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（１１３ｍｇ、２１％の収率）が固体として得られた。

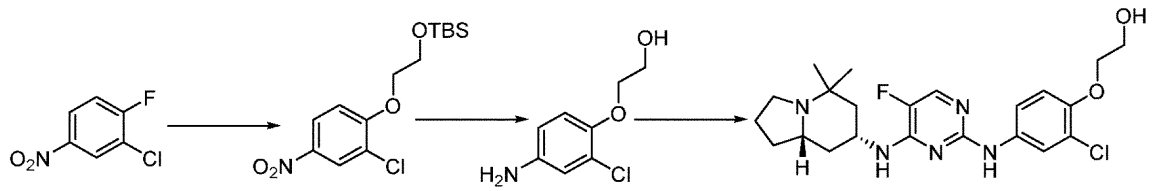
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　９．２５（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２～７．９１（ｍ，１Ｈ）、７．７１（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．７４（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．１６～４．１３（ｍ，１Ｈ）、４．０７（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．６７（ｓ，３Ｈ）、３．６４（ｍ，２Ｈ）、２．９３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．３２～２．２６（ｍ，２Ｈ）、２．０８～２．０４（ｍ，１Ｈ）、１．７９～１．６２（ｍ，４Ｈ）、１．５６（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．３２～１．１９（ｍ，２Ｈ）、１．１３（ｓ，３Ｈ）、０．８９（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－１６６．６（ｓ）；ｍ／ｚ＝５１４．３６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４３】

実施例１００：２－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物１３３）の調製

化合物１３３を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７８】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル－（２－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジメチルシランの調製

カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３５４ｍｇ、３．２ｍｍｏｌ）を、窒素下で、０℃で、ＴＨＦ（３ｍＬ）中の２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エタン－１－オール（５０６ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に一度に加えた。混合物を０℃で３０分間撹拌し、次に、３－クロロ－４－フルオロニトロベンゼン（２５１ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を一度に加えた（反応物が暗色に変わった）。混合物を０℃で１０分間撹拌し、次に、氷浴を除去し、反応物を室温に（１０分間）温め、１時間撹拌した。溶媒を減圧下で除去し、残渣を、ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）とH_2O（５０ｍＬ）とに分けた。水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出し、組み合わされた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、溶媒を減圧下で除去したところ、生成物（収量は定量的であると推定される＝４７５ｍｇ）が油として残った。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７４４】

工程２：２－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）エタン－１－オールの調製

ＥｔＯＨ（４０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル－（２－（２－クロロ－４－ニトロフェノキシ）エトキシ）ジメチルシラン（４７５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）と$SnCl_2.2H_2O$（１．０７ｇ、５．７ｍｍｏｌ）との混合物を加熱還流させ、４時間撹拌した。冷ました後、混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）および飽和$NaHCO_3$（５０ｍＬ）に注ぎ入れ、次に、セライトを通してろ過した。ろ液を分け、水層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層を乾燥させ（Na_2SO_4）、ろ過し、減圧下で濃縮したところ、粗残渣が残った。残渣をシリカゲルに乾燥充填し、溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘプタン（２：８～１：０）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって精製したところ、生成物（９ｍｇ、３％の収率）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ　６．８３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ、１

Ｈ）、６．７５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．６、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８～４．０５（ｍ，２Ｈ）、３．９３～３．９１（ｍ，２Ｈ）、３．５２（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、２．３３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝１８８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４５】

工程３：２－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物１３３）の調製

本明細書に記載される一般的な置換手順を、還流状態で、ＩＰＡ（５ｍＬ）中の２－（４－アミノ－２－クロロフェノキシ）エタン－１－オール（９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（１６ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ（１８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）とともに使用したところ、後処理および溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_{3}$（９：１；５つの分取ＴＬＣプレート）を用いた分取薄層クロマトグラフィーによる精製の後、生成物（１６ｍｇ、７４％の収率）が固体として得られた。

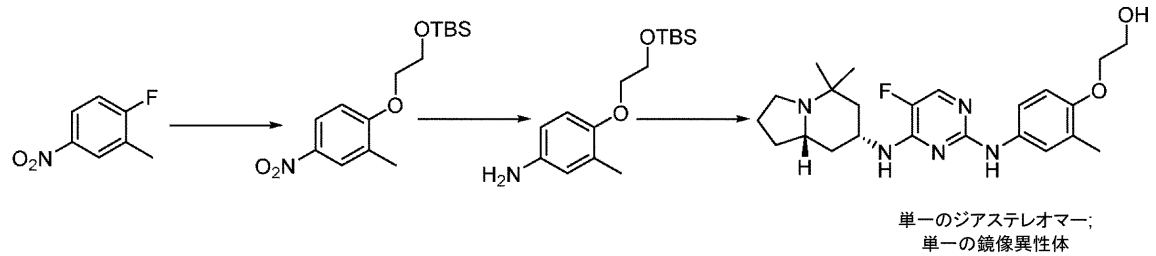
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　８．９８（ｓ，１Ｈ）、７．９１～７．９０（ｍ，１Ｈ）、７．８３～７．８１（ｍ，１Ｈ）、７．４７～７．４４（ｍ，１Ｈ）、７．２１～７．１８（ｍ，１Ｈ）、７．０１（ｄｄ，Ｊ＝９．０、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４～４．７８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．２５～４．１０（ｍ，１Ｈ）、３．９７～３．９４（ｍ，２Ｈ）、３．７１～３．６７（ｍ，２Ｈ）、２．８８～２．８１（ｍ，１Ｈ）、２．３３～２．２４（ｍ，１Ｈ）、２．０３～１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．８４～１．７０（ｍ，１Ｈ）、１．６７～１．５２（ｍ，３Ｈ）、１．５０～１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．３１～１．１２（ｍ，３Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－１６６．８（ｓ）；ｍ／ｚ＝４５０．２７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０７４６】

実施例１０１：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（メチル）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物１３４）の調製

化合物１３４を、以下の合成スキームにしたがって調製した：

【化２７９】



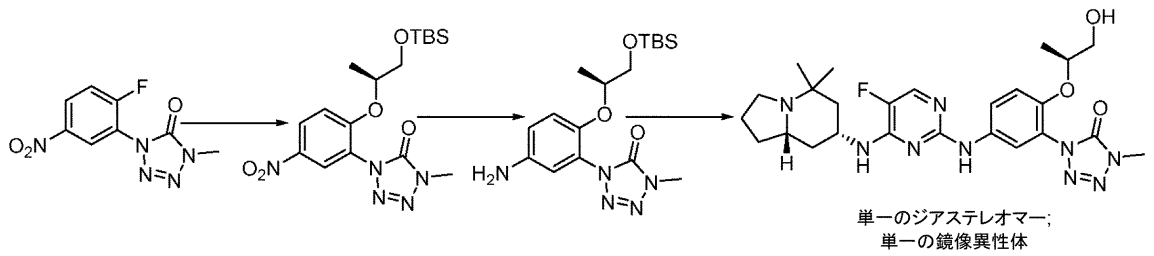
工程１：ｔｅｒｔ－ブチルジメチル（２－（２－メチル－４－ニトロフェノキシ）エトキシ）シランの調製

化合物１３３について上で詳述されるのと同様の手順を使用した。ＴＨＦ（６ｍＬ）中の２－フルオロ－５－ニトロトルエン（３１０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（４９４ｍｇ、４．４ｍｍｏｌ）および２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エタン－１－オール（７０５ｍｇ、４．０ｍｍｏｌ）を室温で３時間撹拌したところ、後処理の後、生成物（収量は定量的であると推定される＝６２３ｍｇ）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７４７】

工程２：４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－３－メ

チルアニリンの調製
本明細書に記載される一般的な水素化手順を使用したところ、後処理の後、生成物（収量は定量的であると推定される＝５６３ｍｇ）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。
【０７４８】
工程３：２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（メチル）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物１３４）の調製
本明細書に記載される一般的な置換手順を、還流状態で、ＩＰＡ（１０ｍＬ）中の４－（２－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）エトキシ）－３－メチルアニリン（５６３ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（４７８ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（５４４ｍｇ、２．９ｍｍｏｌ）とともに使用したところ、後処理および溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのＮＨ$_3$（１：０～９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（３６０ｍｇ、５９％の収率）が固体として得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ、３００ＭＨｚ）：δ　８．６８（ｓ，１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．４７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３５（ｓ，１Ｈ）、７．１０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、６．７５（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．７８（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７～４．１１（ｍ，１Ｈ）、３．９０～３．８４（ｍ，２Ｈ）、３．７１～３．６３（ｍ，２Ｈ）、２．９５～２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．４５～２．２０（ｍ，１Ｈ）、２．１１（ｓ，３Ｈ）、２．０６～１．９２（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．３５（ｍ，６Ｈ）、１．３２～１．１５（ｍ，２Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（ｄ$_6$－ＤＭＳＯ、２８２ＭＨｚ）：δ　－１６７．９（ｓ）；ｍ／ｚ＝４８４．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０７４９】
実施例１０２：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１３５）の調製
化合物１３５を、以下の合成スキームにしたがって調製した：
【化２８０】



工程１：（Ｓ）－１－（２－（（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）オキシ）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オンの調製
化合物１３３について上で詳述されるのと同様の手順を使用した。ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の１－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（米国特許出願公開第２０１１０１３０４１５号明細書にしたがって調製された）（２３９ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１４６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）および（Ｓ）－１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－オール（Ｍｉｌｅｓｔｏｎｅ　ＰｈａｒｍａＴｅｃｈ）（２０９ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ）を室温で２時間撹拌したところ、後処理の後、生成物（収量は

定量的であると推定される＝４１０ｍｇ）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７５０】

工程２：（Ｓ）－１－（５－アミノ－２－（（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）プロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オンの調製

本明細書に記載される一般的な水素化手順を、１気圧のH_2圧力（バルーン）で、４１０ｍｇの出発材料、パラジウム炭素（８０ｍｇ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）とともに使用したところ、後処理の後、生成物（収量は定量的であると推定される＝３８０ｍｇ）が得られた。生成物をさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０７５１】

工程３：１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（（Ｓ）－１－ヒドロキシプロパン－２－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１３５）の調製

本明細書に記載される一般的な置換手順を、還流状態で、ＩＰＡ（１０ｍＬ）中の（Ｓ）－１－（５－アミノ－２－（（１－（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１ｍ４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（３８０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン塩酸塩（２４０ｍｇ、０．７ｍｍｏｌ）およびｐＴｓＯＨ．H_2O（２７２ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）とともに使用したところ、後処理および溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＭのNH_3（１：０～９：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによる精製の後、生成物（１２０ｍｇ、３２％の収率）が固体として得られた。

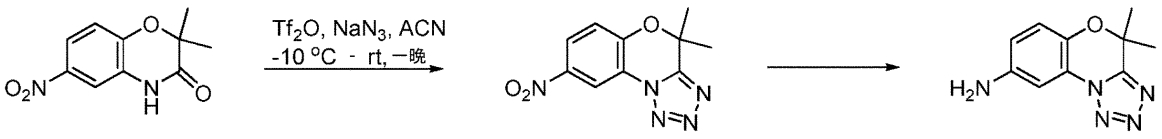
^{1}Ｈ ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ ９．１７（ｓ，１Ｈ）、８．００（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．２１～７．１３（ｍ，２Ｈ）、４．６９～４．６４（ｍ，１Ｈ）、４．２５～４．００（ｍ，１Ｈ）、３．８６～３．６７（ｍ，３Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、２．９０～２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．３５～１．３６（ｍ，８Ｈ）、１．３０～１．１１（ｍ，２Ｈ）、１．０９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、３Ｈ）、１．０１（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、３Ｈ）、０．８３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、３Ｈ）；^{19}Ｆ ＮＭＲ（$CDCl_3$、２８２ＭＨｚ）：δ －１６６．６（ｓ）；ｍ／ｚ＝５２８．１４［Ｍ＋Ｈ］$^+$および５２６．１０［Ｍ－Ｈ］$^+$。

【０７５２】

実施例１０３：化合物１３６の調製

４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－アミンの合成

【化２８１】



アルゴンガス下で、ＡＣＮ（５ｍＬ）中のニトロ二環式アミド（１００ｍｇ、０．４５０ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、NaN_3（１１７ｍｇ、１．８０ｍｍｏｌ、４当量）を一度に加えた。懸濁液を－１０℃（塩水および氷）に冷却し、Tf_2O（１５２μＬ、２５４ｍｇ、０．９００ｍｍｏｌ、２当量）をゆっくりと滴下して加えた。反応混合物を、一晩、周囲温度に温めた。ＬＣＭＳにより、反応剤：生成物の比率＝３０：７０であることが示された。反応混合物を－１０℃に再度冷却し、氷冷飽和炭酸水素ナトリウムのゆっくりとした滴下添加によってクエンチし、氷冷ＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、有機

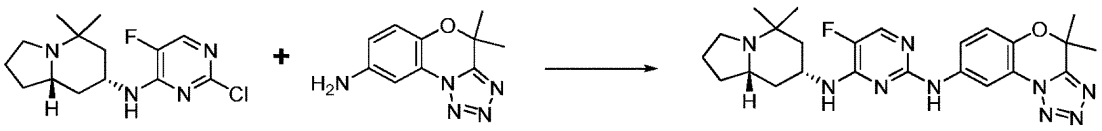
層を水で１回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、ＤＣＭで溶離したところ、ニトロ三環式テトラゾール中間体（８８ｍｇ、７９％）が白色の固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．６０～８．６１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．４Ｈｚ）、８．２８～８．３１（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝１．２Ｈｚ、９．０Ｈｚ）、７．４６～７．４９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ）、１．８３（ｓ，６Ｈ）；ｍ／ｚ＝２４８（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５３】

Ｎ２－（４，４－ジメチル－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１３６）の合成

【化２８２】



ＩＰＡ（９ｍＬ）中の、三環式アニリン（２３２ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ、１．２当量）と、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（２６６ｍｇ、０．８９０ｍｍｏｌ、１．０当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（１７０ｍｇ、０．８９０ｍｍｏｌ、１．０当量）との混合物を、３日間にわたって７０℃まで加熱した。ＬＣＭＳにより、７％の未反応（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミンが示された。３－アミノ安息香酸（３６６ｍｇ、２．６７ｍｍｏｌ、３当量）を加え、一晩、７０℃まで加熱して、未反応ピリミジンを除去した。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨで１回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのＮＨ$_3$／ＭｅＯＨ＝１００：０～９５：５で溶離したところ、化合物１３６（３５０ｍｇ、８２％の収率）が固体として得られた。

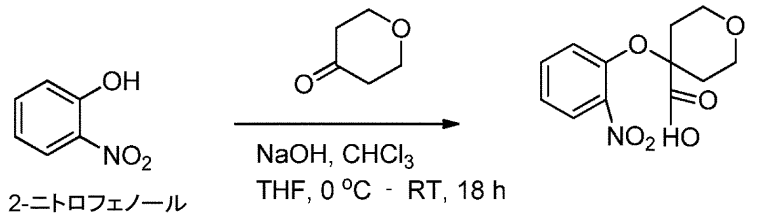
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．３０（ｓ，１Ｈ）、８．４６～８．４７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ）、７．８８～７．８９（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．６Ｈｚ）、７．６１～７．６４（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．１Ｈｚ、９．０Ｈｚ）、７．２３～７．２６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ）、７．１０～７．１３（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝８．７Ｈｚ）、４．２１（ｂｓ，１Ｈ）、２．８０（ｂｓ，１Ｈ）、０．８５～２．２６（ｍ，２２Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．０（ｓ）；ｍ／ｚ＝４８０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５４】

実施例１０４：化合物１３７の調製

ピランスピロ環式アミドの合成

【化２８３】



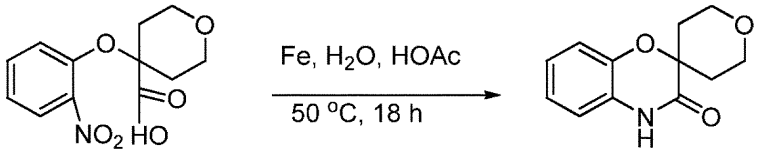
５０ｍＬのＴＨＦ中の２－ニトロフェノール（２．０ｇ、１４．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、粉末状のＮａＯＨ（４．８９ｇ、１２２．２３ｍｍｏｌ、８．５当量）を加え、反応混合物を室温で１５分間撹拌した。テトラヒドロ－４Ｈ－ピラン－４－オン（１２．９５ｇ、１２９．３９ｍｍｏｌ、９．０当量）を加え、混合物を０℃に冷却した。次に、クロロホルムを滴下して加え、反応混合物を、０℃で１時間、次に、室温で１８時間撹拌した。反応混合物を水（約１００ｍＬ）とＤＣＭ（約１００ｍＬ）とに分けた。水層を分離し、約６０ｍＬのＤＣＭで洗浄し、３ＮのＨＣｌ（約２０ｍＬ）を用いてｐＨ３になるまで酸性化し、次に、ＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。有機層を組み合わせて、乾燥させ（$MgSO_4$）、濃縮したところ、粗生成物が黄色の油として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ １０．６０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｄｍ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．６０（ｔｍ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄｍ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｔｍ、Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９０～３．７１（ｍ，４Ｈ）、２．４１～１．７４（ｍ，４Ｈ）。ｍ／ｚ＝２６６．０$(M-H)^+$。

【０７５５】

２’，３’，５’，６’－テトラヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－２，４’－ピラン］－３（４Ｈ）－オンの合成

【化２８４】



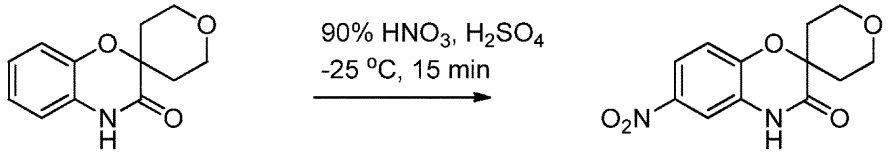
５０℃で、ＨＯＡｃ（４５ｍＬ）およびH_2O（４．５ｍＬ）中の上記の粗製の酸（１４．３８ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、鉄粉末で処理した。次に、反応混合物をこの温度で１８時間撹拌した。反応混合物を室温に冷まし、セライトを通してろ過した。ろ過ケーキをＤＣＭおよび水で洗浄した。相を分離し、水相をＤＣＭ（１００ｍＬ×３）で抽出した。組み合わされた有機抽出物を１ＮのＮａＯＨ（約１５０ｍＬ）で洗浄し、$MgSO_4$上で乾燥させ、濃縮した。溶離液としてＥｔＯＡｃ／ヘキサン（１：１）を用いたシリカゲルにおけるカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、０．９８ｇの生成物（上記の２つの工程で３３％の収率）が得られた。

^1H ＮＭＲ（$CDCl_3$、３００ＭＨｚ）：δ ８．９４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．０８～６．９７（ｍ，３Ｈ）、６．８４～６．８１（ｍ，１Ｈ）、３．９８～３．８１（ｍ，４Ｈ）、２．２７～２．２０（ｍ，２Ｈ）、１．８７～１．７８（ｍ，２Ｈ）。ｍ／ｚ＝２１８．１$(M-H)^+$。

【０７５６】

ニトロピランスピロ環式アミドの合成

【化２８５】



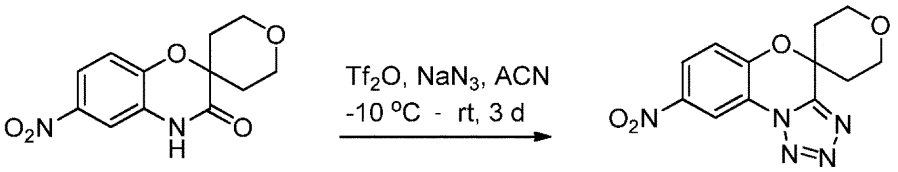
ピランスピロ環式アミド（１５５ｍｇ、０．７０７ｍｍｏｌ、１当量）を、H_2SO_4（７ｍＬ）中、周囲温度で、均一になるまで激しく撹拌した。溶液を－２５℃（外部温度）に冷却し、HNO_3（発煙＞９０％；３２ｕＬ、０．７０７ｍｍｏｌ、１当量）をゆっくりと滴下して加え、－２５℃で１５分間撹拌した。反応混合物を氷でクエンチし、ＥｔＯＡｃで希釈し、層を分離した。有機層を水で１回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物をシリカゲル上に吸収させ、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１０％のＥｔＯＡｃ増分を用いてヘキサン（Ｈｅｘ）：ＥｔＯＡｃ＝１００：０～７０：３０で溶離したところ、ニトロピランスピロ環式アミド（１１０ｍｇ、５９％の収率）が黄褐色の固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　１１．１（ｓ，１Ｈ）、７．８５～７．８９（ｍ，１Ｈ）、７．７３～７．７４（ｍ，１Ｈ）、７．２７～７．３０（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．０Ｈｚ）、３．６６～３．７５（ｍ，４Ｈ）、１．９７～２．０７（ｍ，２Ｈ）、１．６８～１．７２（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２６５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５７】

ニトロピランスピロ環式テトラゾールの合成

【化２８６】



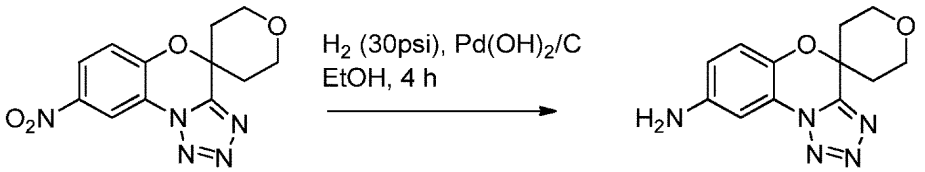
アルゴンガス下で、ＡＣＮ（１ｍＬ）中のニトロピランスピロ環式アミド（５０ｍｇ、０．１８９ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に、NaN_3（５０ｍｇ、０．７５７ｍｍｏｌ、４当量）を一度で加えた。懸濁液を－１０℃（塩水および氷）に冷却し、Tf_2O（６４ｕＬ、１０７ｍｇ、０．３７８ｍｍｏｌ、２当量）をゆっくりと滴下して加えた。反応混合物を周囲温度まで温め、３日間撹拌した。反応混合物を－１０℃に再度冷却し、氷冷飽和炭酸水素ナトリウムのゆっくりとした滴下添加によってクエンチし、氷冷ＥｔＯＡｃで希釈した。層を分離し、有機層を水で１回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣによって精製し、ヘキサン：ＥｔＯＡｃ＝１：１で溶離したところ、ニトロピランスピロ環式テトラゾール（７ｍｇ、１３％の収率）が青白い固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．６１～８．６２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ）、８．３１～８．３５（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．７Ｈｚ、９．０Ｈｚ）、７．５８～７．６１（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．０Ｈｚ）、３．８２～３．９０（ｍ，４Ｈ）、２．１２～２．３０（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ＝２９０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５８】

ピランスピロ環式アニリンの合成

【化２８７】



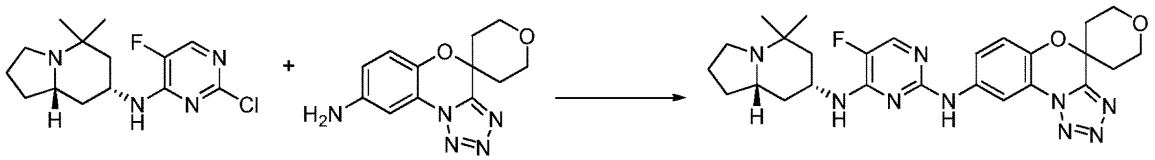
Ｐａｒｒ容器に、ニトロピランスピロ環式テトラゾール（１４ｍｇ、０．０４８４ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（３ｍＬ）および２０％のＰｄ（ＯＨ）$_2$／Ｃ（２．８ｍｇ、重量基準で２０重量％の出発ニトロ化合物）を投入したところ、懸濁液が得られた。容器を密封した、脱気し、Ｈ$_2$（×３）でバックフィルした。次に、容器に３０ｐｓｉのＨ$_2$を投入し、４時間振とうさせた。反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、セライトのパッドをＭｅＯＨですすいだ。ろ液を蒸発乾固したところ、ピランスピロ環式アニリン（１３ｍｇ、９９％の収率）が褐色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　７．１２～７．１５（ｍ，１Ｈ）、７．０１～７．０５（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝０．９Ｈｚ、８．７Ｈｚ）、５．３５（ｂｓ，２Ｈ）、３．７９～３．９０（ｍ，４Ｈ）、１．９７～２．２０（ｍ，４Ｈ）；ｍ／ｚ＝２６０（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７５９】

Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２’，３’，５’，６’－テトラヒドロスピロ［ベンゾ［ｂ］テトラゾロ［１，５－ｄ］［１，４］オキサジン－４，４’－ピラン］－８－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物１３７）の合成

【化２８８】



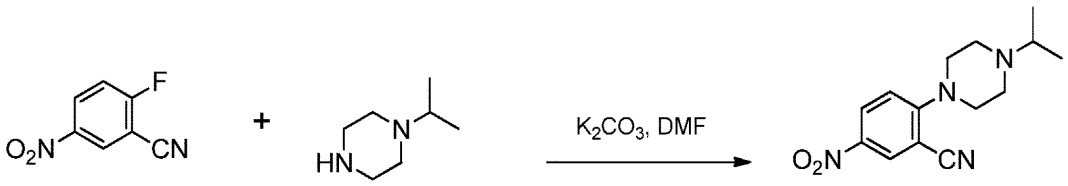
化合物137

ＩＰＡ（１ｍＬ）中の、ピランスピロ環式アニリン（１３ｍｇ、０．０５０１ｍｍｏｌ、１．０当量）と、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（２０ｍｇ、０．０６５２ｍｍｏｌ、１．３当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（２０ｍｇ、０．１００ｍｍｏｌ、２．０当量）との混合物を一晩加熱還流させた。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨで１回洗浄し、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、調整剤（ｍｏｄｉｆｉｅｒ）としてギ酸を用いた逆相ＨＰＬＣによって精製したところ、化合物１３７のセミギ酸塩（ｓｅｍｉ－ｆｏｒｍａｔｅ）（８．２ｍｇ、２９％の収率）が固体として得られた。

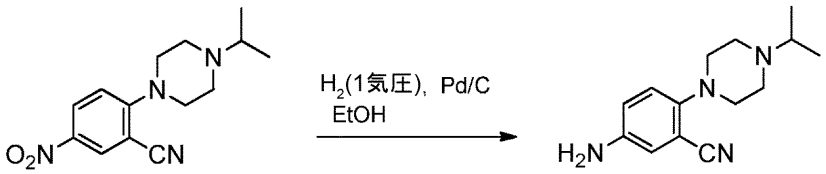
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．２７（ｓ，１Ｈ）、８．４２～８．４３（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝１．８Ｈｚ）、８．１１（ｓ，０．５Ｈ、ギ酸－Ｈ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．０Ｈｚ）、７．５８～７．６２（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝１．８Ｈｚ、９．０Ｈｚ）、７．２１～７．２３（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝８．１Ｈｚ）、７．１５～７．１８（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．０Ｈｚ）、６．４９（ｓ，０．５Ｈ、ギ酸－ＯＨ）、４．１５～４．２０（ｍ，１Ｈ）、３．７３～３．８４（ｍ，４Ｈ）、２．７６～２．８１（ｍ，１Ｈ）、０．８３～２．２６（ｍ，２０Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１６６．０（ｓ）；ｍ／ｚ＝５２２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７６０】

実施例１０５：化合物１３８の調製
２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）－５－ニトロベンゾニトリルの合成
【化２８９】

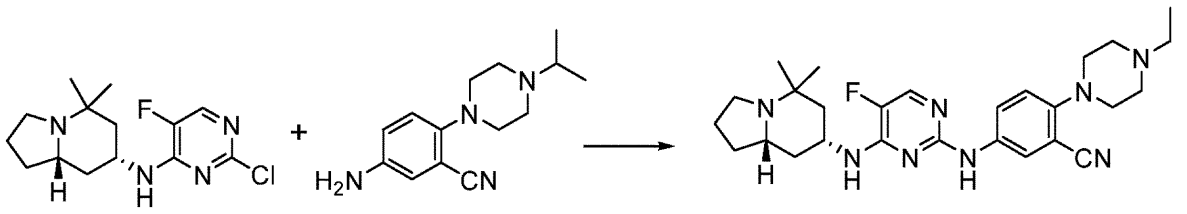


ＤＭＦ（２０ｍＬ）中の、２－フルオロ－５－ニトロベンゾニトリル（１．０８ｇ、６．５０ｍｍｏｌ、１当量）と、１－イソプロピルピペラジン（１．０ｇ、７．８０ｍｍｏｌ、１．２当量）と、K_2CO_3（２．６９ｇ、１９．５０ｍｍｏｌ、３当量）との混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物を過剰の水とＥｔＯＡｃとに分け、次に、層を分離した。水層をＥｔＯＡｃで２回抽出し、組み合わされた有機層を塩水で１回洗浄した。有機層をNa_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固したところ、２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）－５－ニトロベンゾニトリル（１．７６ｇ、９９％の収率）が褐色の油として得られ、それをさらに精製せずに使用した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．４９～８．５０（ｍ，１Ｈ）、８．２４～８．２９（ｍ，１Ｈ）、７．２０～７．２４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、３．４７～３．４９（ｍ，４Ｈ）、２．６０～２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．５５～２．６５（ｍ，４Ｈ）、０．９８～１．００（ｄ，６Ｈ、Ｊ＝６．９Ｈｚ）；ｍ／ｚ＝２７５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７６１】
５－アミノ－２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリルの合成
【化２９０】



丸底フラスコに、２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）－５－ニトロベンゾニトリル（１．７６ｇ、６．４２ｍｍｏｌ）、ＥｔＯＨ（６５ｍＬ）、および１０％のＰｄ／Ｃ（水中５０％、Ｄｅｇｕｓｓａタイプ Ｅ１０１；３５５ｍｇ、重量基準で２０重量％の出発ニトロ化合物）を投入した。フラスコをゴム隔膜で密封し、脱気し、H_2で満たされたバルーンからのH_2（×３）でバックフィルした。反応物を、H_2で満たされたバルーンを用いて２時間撹拌した。反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、セライトのパッドをＭｅＯＨですすいだ。ろ液を蒸発乾固し、生成物を減圧下で乾燥させたところ、５－アミノ－２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（１．４９ｇ、９５％の収率）が黄色の固体として得られ、それをさらに精製せずに使用した。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　６．９１～６．９４（ｍ，１Ｈ）、６．７８～６．８０（ｍ，２Ｈ）、５．１６（ｂｓ，１Ｈ）、２．８７（ｂｓ，４Ｈ）、２．６０～２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．５５（ｂｓ，４Ｈ）、０．９６～０．９９（ｍ，６Ｈ）；ｍ／ｚ＝２４５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。
【０７６２】
５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（化合物１３８）の合成

【化２９１】



ＩＰＡ（５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１６３ｍｇ、０．５４６ｍｍｏｌ、１．０当量）と、５－アミノ－２－（４－イソプロピルピペラジン－１－イル）ベンゾニトリル（２００ｍｇ、０．８１９ｍｍｏｌ、１．５当量）と、ＰＴＳＡ一水和物（２０８ｍｇ、１．０９ｍｍｏｌ、２．０当量）との混合物を２日間加熱還流させた。周囲温度に冷ました後、粗混合物を濃縮乾固し、水、ＥｔＯＡｃ、および１ＮのＮａＯＨに取り込んだ。層を分離した。有機層を１ＮのＮａＯＨで１回洗浄し、Na_2SO_4上で乾燥させ、ろ過し、濃縮乾固した。粗生成物を、フラッシュクロマトグラフィーによって精製し、１％の２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ増分を用いてＤＣＭ：２ＭのNH_3／ＭｅＯＨ＝１００：０～９５：５で溶離したところ、化合物１３８（１９５ｍｇ、７１％の収率）が固体として得られた。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ９．１５（ｓ，１Ｈ）、８．０８～８．０９（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．４Ｈｚ）、７．８３～７．８４（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝３．６Ｈｚ）、７．７２～７．７６（ｄｄ，１Ｈ、Ｊ＝２．４Ｈｚ、９．０Ｈｚ）、７．２４～７．２７（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝８．１Ｈｚ）、７．０３～７．０６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．３Ｈｚ）、４．１５～４．２０（ｍ，１Ｈ）、２．９３～３．０８（ｍ，４Ｈ）、２．８０～２．８６（ｍ，１Ｈ）、２．５２～２．７２（ｍ，５Ｈ）、０．９８～２．３２（ｍ，２３Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（２８２ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ －１６６．３（ｓ）；ｍ／ｚ＝５０７（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７６３】

実施例１０６：１－（５－（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物１３９）の調製

【化２９２】



化合物87　　化合物139

化合物１３９を、１－（５－（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物８７）の合成からの混合画分から副生成物として単離した。

^1H ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ７．７７～７．７９（ｄ，２Ｈ、Ｊ＝７．２Ｈｚ）、７．５３～７．５６（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝９．０Ｈｚ）、６．９８～７．０２（ｄ，１Ｈ、Ｊ＝１２．６Ｈｚ）、５．９０（ｂｓ，１Ｈ）、４．４９（ｓ，１Ｈ）、３．８３～３．９４（ｍ，３Ｈ）、３．６３（ｓ，２Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）、２．７１～２．８９（ｍ，１Ｈ）、０．６２～２．１６（ｍ，２８Ｈ）；^{19}F ＮＭＲ（

２８２ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　－１１６．８（ｓ）、－１７０．９（ｓ）；ｍ／ｚ＝６３２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０７６４】

実施例１０７：化合物１４０～２４０の調製

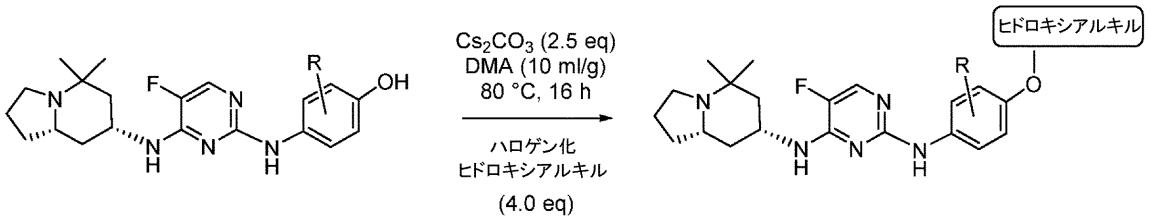
第２のＳ$_N$Ａｒを介した化合物の合成のための一般的な手順

モノ－Ｓ$_N$Ａｒ生成物（５０．０ｍｇ、１．０当量）を、２ドラムバイアル中で、４ｍｌのイソプロピルアルコールに溶解させた。ｐ－トルエンスルホン酸一水和物（１．２当量）および所望のアニリン（１．５当量）を加え、バイアルを密封した。陽極酸化アルミニウム加熱ブロックを用いて、８０℃で一晩加熱した後、蓋を外すことによって溶媒を沸騰させて取り除いた。アセトニトリル／水勾配を用いて溶離しながら分取ＨＰＬＣによって生成物を単離した。

【０７６５】

後の段階のアルキル化を介した化合物の合成のための一般的なスキームおよび手順

【化２９３】

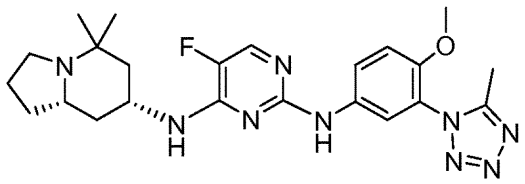


フェノール（１ｍｍｏｌ）、ハロゲン化ヒドロキシアルキル（４ｍｍｏｌ）およびＣｓ$_2$ＣＯ$_3$（２．５ｍｍｏｌ）を圧力容器に入れた。ＤＭＡ（ジメチルアセトアミド）（５ｍｌ）を加え、容器を密封した。懸濁液を１００℃まで加熱し、この温度で１６時間撹拌した。室温に冷ました後、反応混合物をＴＬＣおよびＨＰＬＣによって分析して、完了を確認した。ＤＭＡを蒸留して取り除き、水（１０ｍｌ）を粗反応混合物に加えた。ＤＣＭ（２×１０ｍｌ）、ＥｔＯＡｃ（１×１０ｍｌ）による抽出、Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$を通したろ過、減圧下での溶媒の蒸発により、粗生成物が得られた。この粗混合物をＤＣＭに再溶解させ、シリカゲル上に吸収させた。ＤＣＭおよびＭｅＯＨ（２ＭのＮＨ$_3$）（０％～１０％の勾配）で溶離されるＣｏｍｂｉＦｌａｓｈ　Ｇｏｌｄカラム（球状シリカ）を用いてさらなる精製を行った。

【０７６６】

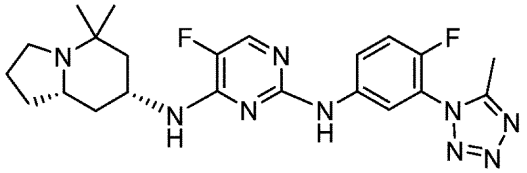
Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１４０）の合成

【化２９４】

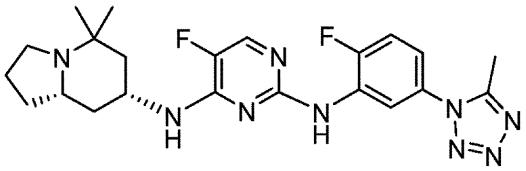


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．８４（ｓ，１Ｈ）、９．１３（ｓ，１Ｈ）、８．６１（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０～７．６９（ｍ，１Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６（ｓ，０Ｈ）、３．４５～３．２８（ｍ，１Ｈ）、３．２２（ｓ，１Ｈ）、３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１０．６、７．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．３８（ｄ，Ｊ＝０．６Ｈｚ、３Ｈ）、２．２７（ｓ，３Ｈ）、２．１８～１．８０（ｍ，３Ｈ）、１．６５（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４６８（Ｍ＋Ｈ）。

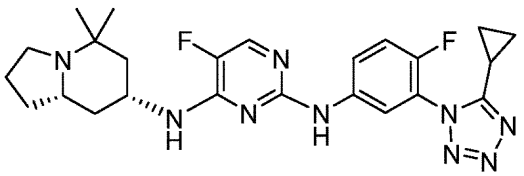
【０７６７】
Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１４１）の合成
【化２９５】



^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．２７～９．０４（ｍ，１Ｈ）、８．４２～８．１９（ｍ，１Ｈ）、８．０７（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１～７．８３（ｍ，２Ｈ）、７．５６（ｄ，Ｊ＝９．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０～４．１８（ｍ，１Ｈ）、３．４５～３．３１（ｍ，１Ｈ）、３．２４（ｓ，１Ｈ）、３．０４（ｄｄ，Ｊ＝１０．７、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．３４～２．２９（ｍ，１Ｈ）、２．４６（ｓ，３Ｈ）、２．１６～１．８３（ｍ，４Ｈ）、１．８１～１．６６（ｍ，１Ｈ）、１．６６～１．５１（ｍ，２Ｈ）、１．３３（ｓ，３Ｈ）、１．１９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４５６（Ｍ＋Ｈ）。
【０７６８】
Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物１４２）の合成
【化２９６】



ＭＳ（ＥＳ）４５６（Ｍ＋Ｈ）。
【０７６９】
Ｎ２－（３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１４３）の合成
【化２９７】



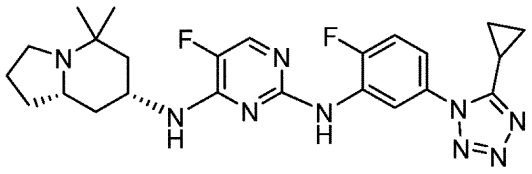
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７１（ｓ，１Ｈ）、９．１２（ｓ，１Ｈ）、８．１３～７．９６（ｍ，２Ｈ）、７．９６～７．８３（ｍ，１Ｈ）、７．５５（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５～４．１６（ｍ，１Ｈ）、３．９５（ｍ，１Ｈ）、３．４５～３．３０（ｍ，１Ｈ）、３．１９（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．１２～２．９４（ｍ，１Ｈ）、２．３７～２．３０（ｍ，１Ｈ）、２．１８～１．８４（ｍ，４Ｈ）、１．８４～１．６７（ｍ，１Ｈ）、１．６７～１．４９（ｍ，２Ｈ）、１．３３（ｓ，３Ｈ）、１．２１（ｓ，３Ｈ）、１．１９～１．１１（ｍ，２Ｈ）、１

．１２～１．０４（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４８２（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７０】

Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１４４）の合成

【化２９８】

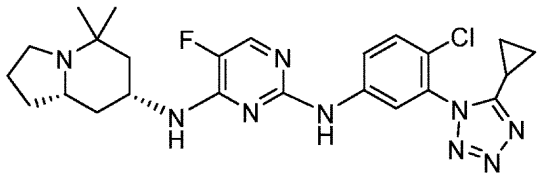


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１８～９．０２（ｍ，１Ｈ）、８．８２（ｓ，１Ｈ）、８．３０（ｄｄ，Ｊ＝７．０、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９５（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．７、４．１、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３～４．１３（ｍ，１Ｈ）、３．２８～３．１０（ｍ，３Ｈ）、３．１２～２．９２（ｍ，１Ｈ）、２．１８～１．８２（ｍ，５Ｈ）、１．８４～１．６３（ｍ，１Ｈ）、１．６３～１．４７（ｍ，２Ｈ）、１．３１（ｓ，３Ｈ）、１．２４～１．１３（ｍ，５Ｈ）、１．１０（ｄｄｄ，Ｊ＝５．０、３．０、２．２Ｈｚ、２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４８２（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７１】

Ｎ２－（４－クロロ－３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１４５）の合成

【化２９９】

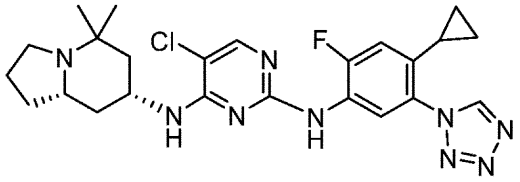


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．６７（ｓ，１Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝５．３Ｈｚ、１Ｈ）、８．０３～７．９２（ｍ，２Ｈ）、７．７０～７．５７（ｍ，２Ｈ）、４．２４（ｍ，１Ｈ）、３．３３（ｄｄ，Ｊ＝１１．９、５．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．３０～３．１４（ｍ，２Ｈ）、３．０６（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．１４～１．８７（ｍ，４Ｈ）、１．８８～１．６９（ｍ，２Ｈ）、１．５７（ｑ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、１．２５（ｓ，３Ｈ）、１．１４（ｄｔ，Ｊ＝８．１、２．９Ｈｚ、２Ｈ）、１．１１～１．０２（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４９８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７２】

５－クロロ－Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１４６）の合成

【化３００】

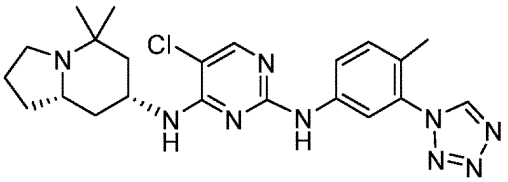


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．８７（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ、１Ｈ）、９．１５～８．９７（ｍ，１Ｈ）、８．９０（ｓ，１Ｈ）、８．０２～７．８７（ｍ，２Ｈ）、７．２４～７．１３（ｍ，１Ｈ）、４．３８～４．０８（ｍ，１Ｈ）、３．１６～２．９３（ｍ，３Ｈ）、２．２４～１．８５（ｍ，５Ｈ）、１．８８～１．５１（ｍ，２Ｈ）、１．５２～１．３６（ｍ，１Ｈ）、１．３０（ｓ，３Ｈ）、１．２４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｄｄ，Ｊ＝８．５、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、０．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．３、２．１Ｈｚ、２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４９８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７３】

５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１４７）の合成

【化３０１】

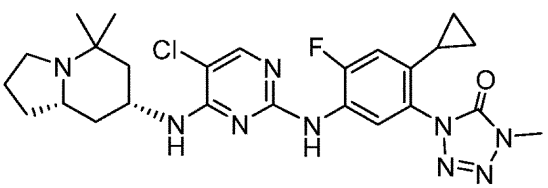


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．８８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、９．７１（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、９．１９～９．０４（ｍ，１Ｈ）、８．１６～８．０２（ｍ，１Ｈ）、７．８７～７．７３（ｍ，２Ｈ）、７．４６～７．３０（ｍ，１Ｈ）、４．５２～４．２１（ｍ，１Ｈ）、３．９０（ｓ，１Ｈ）、３．４７～３．２５（ｍ，１Ｈ）、３．０３（ｑ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．５、４．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．０３（ｓ，３Ｈ）、２．０１～１．７５（ｍ，４Ｈ）、１．７５～１．４９（ｍ，２Ｈ）、１．３４～１．２０（ｍ，５Ｈ）、１．１６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４５４（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７４】

１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物１４８）の合成

【化３０２】



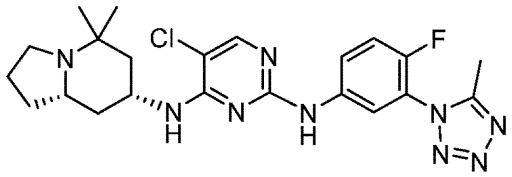
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１７～８．９３（ｍ，１Ｈ）、８．８２（ｓ，１Ｈ）、７．９３（ｓ，１Ｈ）、７．６６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．０２（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．３７～４．０７（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、３．２７（ｍ，２Ｈ）、３．１４～２．９０（ｍ，１Ｈ）、２．２５

～２．０３（ｍ，２Ｈ）、２．０４～１．８３（ｍ，２Ｈ）、１．８４～１．４８（ｍ，４Ｈ）、１．２９（ｓ，３Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、０．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．３、２．２Ｈｚ、２Ｈ）、０．７５～０．５６（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５２８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７５】

５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－フルオロ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１４９）の合成

【化３０３】

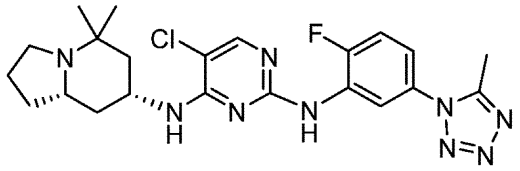


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．６４（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、９．１８～８．９６（ｍ，１Ｈ）、８．０１～７．８４（ｍ，２Ｈ）、７．６５～７．４９（ｍ，１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３（ｄｔ，Ｊ＝１２．０、５．１Ｈｚ、１Ｈ）、３．２７～２．９５（ｍ，３Ｈ）、２．４２～２．２８（ｍ，１Ｈ）、２．２７（ｓ，３Ｈ）、２．１７～１．９０（ｍ，３Ｈ）、１．９２～１．７２（ｍ，２Ｈ）、１．７３～１．５１（ｍ，２Ｈ）、１．３４（ｓ，３Ｈ）、１．２２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４７２（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７６】

５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１５０）の合成

【化３０４】

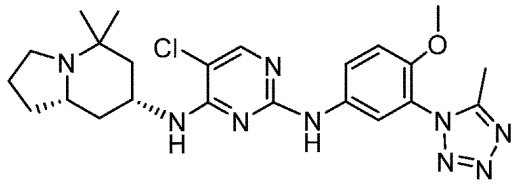


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．５９（ｓ，１Ｈ）、９．１５～８．９１（ｍ，１Ｈ）、８．０３～７．８８（ｍ，２Ｈ）、７．６２～７．４１（ｍ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３０（ｍ，１Ｈ）、３．２５～２．９２（ｍ，３Ｈ）、２．３９～２．２０（ｍ，１Ｈ）、２．２１（ｓ，３Ｈ）、２．１５～１．９４（ｍ，３Ｈ）、１．９１～１．６８（ｍ，２Ｈ）、１．７１～１．５５（ｍ，２Ｈ）、１．３１（ｓ，３Ｈ）、１．２５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４７２（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７７】

５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１５１）の合成

【化３０５】

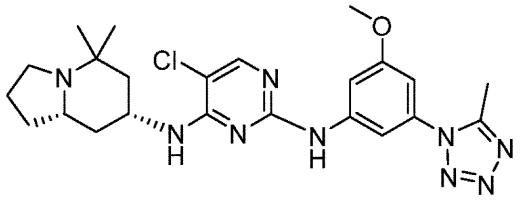


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．３８（ｓ，１Ｈ）、８．０６～７．９５（ｍ，１Ｈ）、７．９２（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０～６．６４（ｍ，１Ｈ）、４．２３～４．０１（ｍ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、３．２８～３．１９（ｍ，２Ｈ）、２．８４（ｔ，Ｊ＝４０．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．３６（ｓ，３Ｈ）、２．１３～１．８２（ｍ，２Ｈ）、１．８２～１．３８（ｍ，４Ｈ）、１．２５～０．９８（ｍ，４Ｈ）、０．７９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４８４（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７８】

５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１５２）の合成

【化３０６】

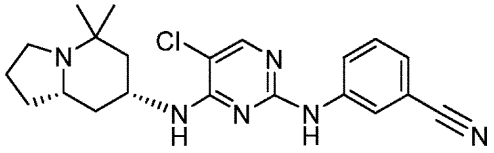


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．６１（ｓ，１Ｈ）、９．３１～９．０４（ｍ，１Ｈ）、８．０３（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２～７．５２（ｍ，１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．８４（ｓ，１Ｈ）、４．５０～４．１８（ｍ，１Ｈ）、３．７８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ、３Ｈ）、３．２６～２．９３（ｍ，３Ｈ）、２．６１～２．５３（ｍ，１Ｈ）、２．３４（ｄｄ，Ｊ＝１０．３、４．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．３１～２．２４（ｍ，４Ｈ）、２．１７～１．８４（ｍ，２Ｈ）、１．８４～１．４９（ｍ，３Ｈ）、１．３４（ｓ，３Ｈ）、１．２１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４８４（Ｍ＋Ｈ）。

【０７７９】

３－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル（化合物１５３）の合成

【化３０７】



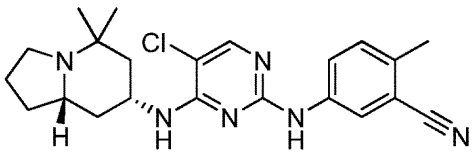
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．５７（ｓ，１Ｈ）、８．２３～８．１４（ｍ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝９．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｄｄ，Ｊ＝８．３、７．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６～４．１３（ｍ，１Ｈ）、２．８２（ｔｄ，Ｊ＝８．４、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．５５（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．４、５．９、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．５１～２．４４（ｍ，１Ｈ）、２．

２８（ｑ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．００（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．８６～１．７０（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．４６（ｍ，４Ｈ）、１．３２～１．１１（ｍ，２Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）３９７（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８０】

５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メチルベンゾニトリル（化合物１５４）の合成

【化３０８】

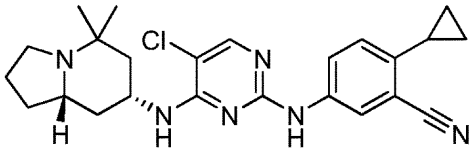


ＭＳ（ＥＳ）４１１（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８１】

５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピルベンゾニトリル（化合物１５５）の合成

【化３０９】

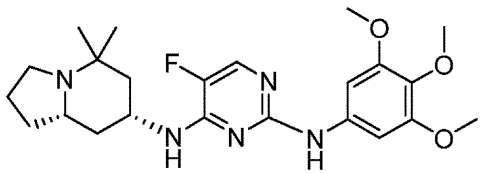


ＭＳ（ＥＳ）４３７（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８２】

Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１５６）の合成

【化３１０】

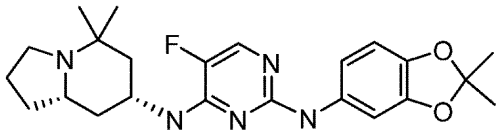


ＭＳ（ＥＳ）４４６（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８３】

Ｎ２－（２，２－ジメチルベンゾ［ｄ］［１，３］ジオキソール－５－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１５７）の合成

【化３１１】

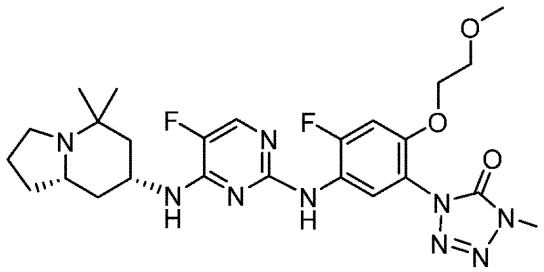


ＭＳ（ＥＳ）４２８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８４】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－メトキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１５８）の合成

【化３１２】

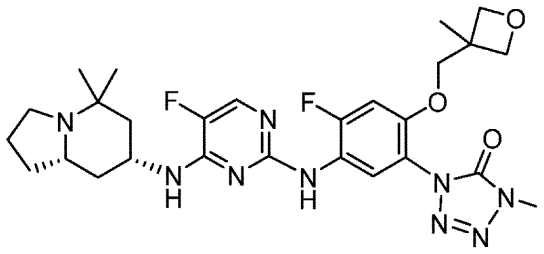


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４～７．１５（ｍ，１Ｈ）、４．１７～４．０７（ｍ，２Ｈ）、４．０７～３．８９（ｍ，２Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、３．５７～３．４７（ｍ，２Ｈ）、３．１９（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｄｔ，Ｊ＝９．７、４．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．２０（ｑ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、２Ｈ）、１．９２（ｄ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．７８～１．４５（ｍ，５Ｈ）、１．４４～１．３０（ｍ，２Ｈ）、１．２７～１．０７（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５４６（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８５】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１５９）の合成

【化３１３】



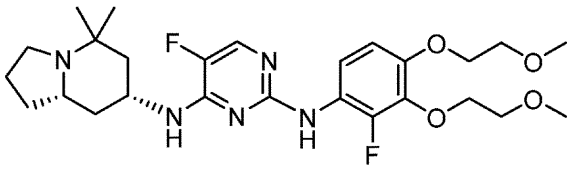
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４１（ｓ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．１７（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．０７～３．８９（ｍ，２Ｈ）、３．５５（ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．３０（ｓ，３Ｈ）、２．８

０（ｔｄ，Ｊ＝８．５、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．２７～２．０８（ｍ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．７７～１．４５（ｍ，５Ｈ）、１．４６～１．２９（ｍ，１Ｈ）、１．２３～１．１４（ｍ，４Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５７２（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８６】

Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－３，４－ビス（２－メトキシエトキシ）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩（化合物１６０）の合成

【化３１４】

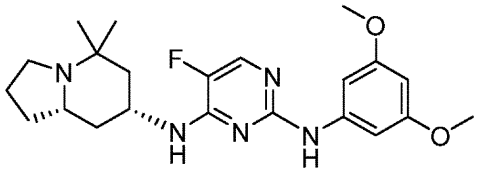


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７２（ｓ，１Ｈ）、９．２３～８．９８（ｍ，２Ｈ）、８．１３（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９０（ｄｄ，Ｊ＝９．１、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９～４．０１（ｍ，４Ｈ）、３．７２～３．６２（ｍ，２Ｈ）、３．６２～３．５３（ｍ，２Ｈ）、３．３１（ｓ，３Ｈ）、３．２７（ｓ，３Ｈ）、３．０２（ｄｄ，Ｊ＝１０．８、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．２３～２．０３（ｍ，２Ｈ）、２．０３～１．８２（ｍ，４Ｈ）、１．７３（ｔ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ、２Ｈ）、１．６７～１．４７（ｍ，２Ｈ）、１．３０（ｓ，２Ｈ）、１．０９（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５２０（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８７】

Ｎ２－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩（化合物１６１）の合成

【化３１５】

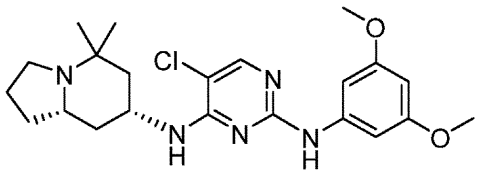


ＭＳ（ＥＳ）４１６（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８８】

５－クロロ－Ｎ２－（３，５－ジメトキシフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩（化合物１６２）の合成

【化３１６】



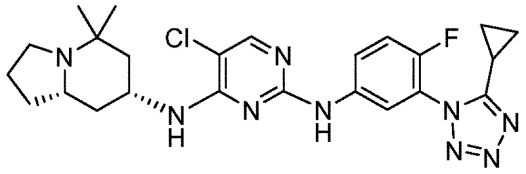
ＭＳ（ＥＳ）４３２（Ｍ＋Ｈ）。

【０７８９】

５－クロロ－Ｎ２－（３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロイン

ドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ＴＦＡ塩（化合物１６３）の合成

【化３１７】

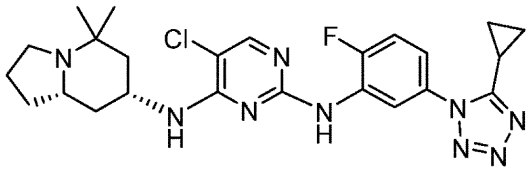


ＭＳ（ＥＳ）４９８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９０】

５－クロロ－Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ビス－ギ酸塩（化合物１６４）の合成

【化３１８】

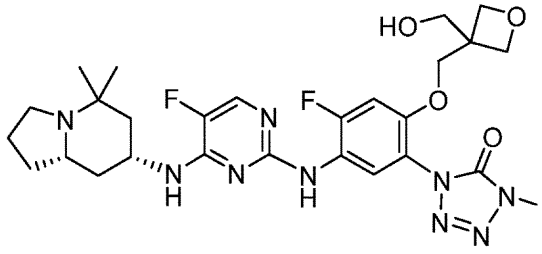


ＭＳ（ＥＳ）４９８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９１】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩（化合物１６５）の合成

【化３１９】

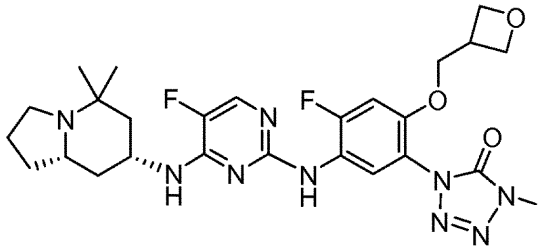


ＭＳ（ＥＳ）５８８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９２】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（オキセタン－３－イルメトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩（化合物１６６）の合成

【化３２０】

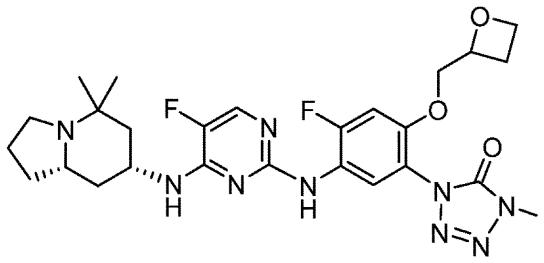


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４２（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｓ，１Ｈ）、７．９６～７．８４（ｍ，１Ｈ）、７．７９（ｔｄ，Ｊ＝２．９、１．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６～７．１７（ｍ，１Ｈ）、４．５７（ｄｄ，Ｊ＝８．０、６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．１８（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８～３．８５（ｍ，３Ｈ）、３．５６（ｓ，３Ｈ）、２．９５～２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．３７～２．１５（ｍ，３Ｈ）、１．９４（ｄ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．７９～１．４９（ｍ，４Ｈ）、１．４９～１．３４（ｍ，１Ｈ）、１．３１～１．１３（ｍ，２Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．７９（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５５８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９３】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（オキセタン－２－イルメトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ギ酸塩（化合物１６７）の合成

【化３２１】

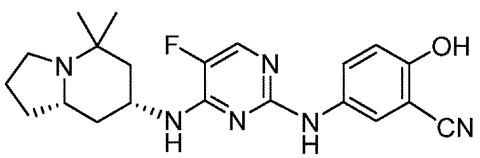


ＭＳ（ＥＳ）５５８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９４】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－ヒドロキシベンゾニトリル（化合物１６８）の合成

【化３２２】



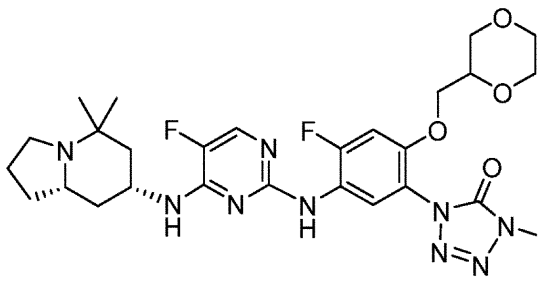
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　１１．０１～１０．１０（ｍ，１Ｈ）、８．９９（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｓ，１Ｈ）、７．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１～７．１６（ｍ，１Ｈ）、６．８８（ｄｄ，Ｊ＝９．０、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．２６～４．０６（ｍ，１Ｈ）、２．８８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．５５（ｓ，１Ｈ）、２．４５～２．１９（ｍ，１Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．９１～１．７２

（ｍ，２Ｈ）、１．７２～１．５３（ｍ，３Ｈ）、１．４６（ｔ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．３５～１．１４（ｍ，２Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）３９７（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９５】

１－（２－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩（化合物１６９）の合成

【化３２３】

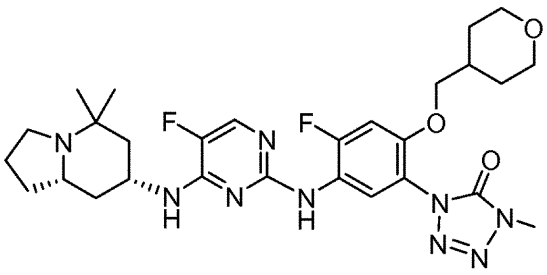


ＭＳ（ＥＳ）５８８（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９６】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩（化合物１７０）の合成

【化３２４】

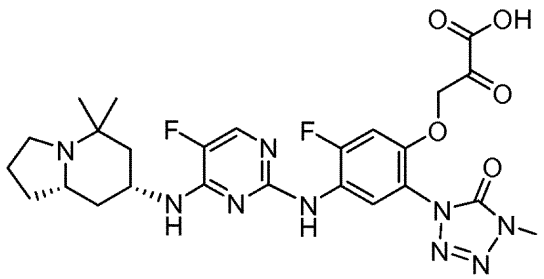


ＭＳ（ＥＳ）５８６（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９７】

３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）－２－オキソプロパン酸、ビス－ＴＦＡ塩（化合物１７１）の合成

【化３２５】

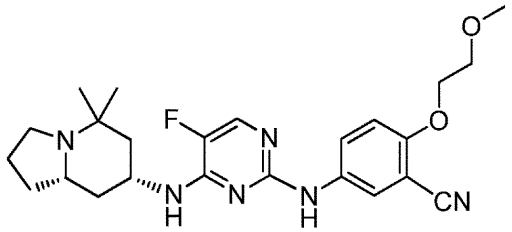


ＭＳ（ＥＳ）５７４（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９８】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－メトキシエトキシ）ベンゾニトリル（化合物１７２）の合成

【化３２６】

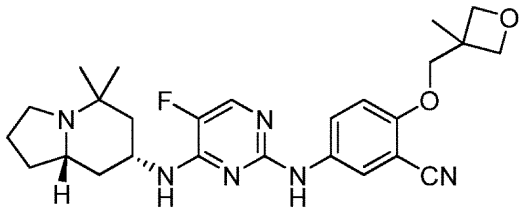


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ）、８．０９（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８～７．７０（ｍ，２Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２～４．１２（ｍ，２Ｈ）、３．７０～３．６１（ｍ，２Ｈ）、３．３１（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ、３Ｈ）、２．８３（ｔｄ，Ｊ＝８．４、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．５９～２．４９（ｍ，１Ｈ）、２．３５～２．２０（ｍ，１Ｈ）、２．０７～１．９５（ｍ，１Ｈ）、１．８３～１．６９（ｍ，１Ｈ）、１．６６～１．５３（ｍ，２Ｈ）、１．５１～１．３０（ｍ，２Ｈ）、１．２７～１．０３（ｍ，３Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４５５（Ｍ＋Ｈ）。

【０７９９】

５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）ベンゾニトリル（化合物１７３）の合成

【化３２７】

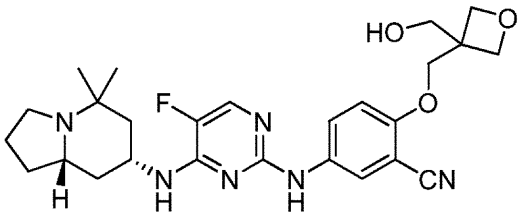


ＭＳ（ＥＳ）４８１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８００】

５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（３－（ヒドロキシメチル）オキセタン－３－イル）メトキシ）ベンゾニトリル（化合物１７４）の合成

【化３２８】



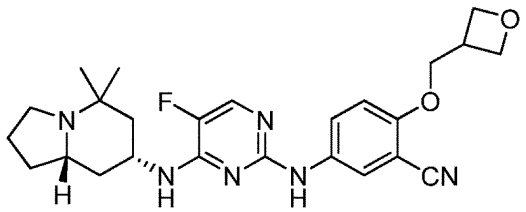
ＭＳ（ＥＳ）４９７（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０１】

５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル

アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルメトキシ）ベンゾニトリル（化合物１７５）の合成

【化３２９】

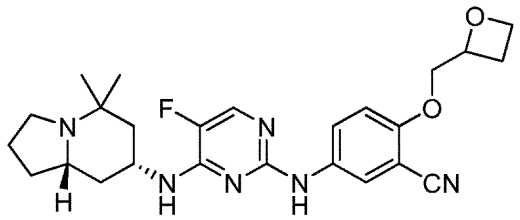


ＭＳ（ＥＳ）４６７（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０２】

５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－２－イルメトキシ）ベンゾニトリル（化合物１７６）の合成

【化３３０】

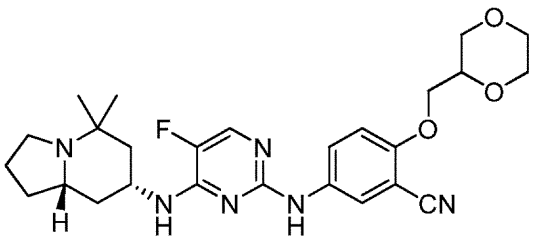


ＭＳ（ＥＳ）４６７（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０３】

２－（（１，４－ジオキサン－２－イル）メトキシ）－５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾニトリル（化合物１７７）の合成

【化３３１】

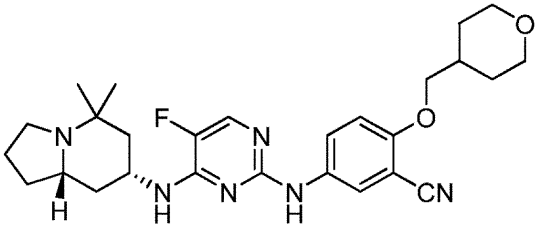


ＭＳ（ＥＳ）４９７（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０４】

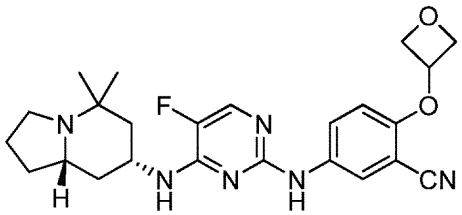
５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）ベンゾニトリル（化合物１７８）の合成

【化３３２】



ＭＳ（ＥＳ）４９５（Ｍ＋Ｈ）。

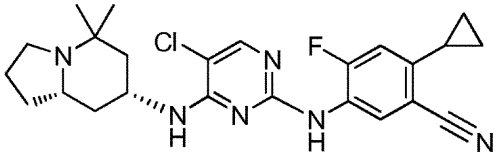
【０８０５】
５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（オキセタン－３－イルオキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物１７９）の合成
【化３３３】



ＭＳ（ＥＳ）４５３（Ｍ＋Ｈ）。
【０８０６】
２－ブロモ－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル（化合物１８０）の合成
【化３３４】



^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．５３（ｓ，１Ｈ）、８．３２（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｔｄｔ，Ｊ＝１２．２、８．３、４．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．８３（ｔｄ，Ｊ＝８．３、３．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．６０～２．４７（ｍ，１Ｈ）、２．２８（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．０８～１．９６（ｍ，１Ｈ）、１．７７（ｔｄ，Ｊ＝１０．８、１０．３、４．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．７０～１．５２（ｍ，３Ｈ）、１．４５（ｔ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．３１～１．０９（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４５９（Ｍ＋Ｈ）。
【０８０７】
５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－シクロプロピル－４－フルオロベンゾニトリル（化合物１８１）の合成
【化３３５】



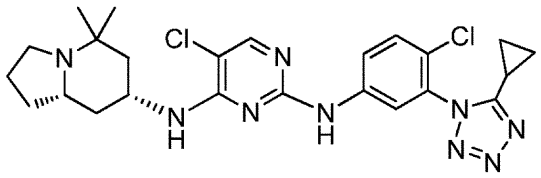
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．７７（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．７４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５～３．９６（ｍ，１Ｈ）、２．８９～２．７４（ｍ，１Ｈ）、２．４６～２．３３（ｍ，１Ｈ）、２．３４～２．１８（ｍ，１Ｈ）、２．１７～２．０３（ｍ，１Ｈ）、１．９８～１．８４（ｍ，１Ｈ）、１．８４～１．６８（ｍ，１Ｈ）、１．５９（ｄｄｔ、Ｊ＝１４．０、１０．０、７．

２Ｈｚ、２Ｈ）、１．５１～１．３６（ｍ，２Ｈ）、１．２９～１．０６（ｍ，４Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．８３（ｓ，３Ｈ）、０．８１～０．７７（ｍ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４５５（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０８】

５－クロロ－Ｎ２－（４－クロロ－３－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１８２）の合成

【化３３６】

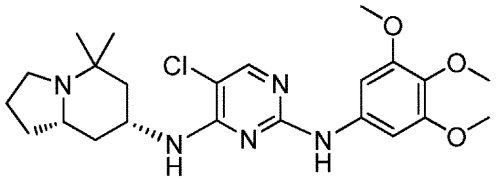


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．８１（ｓ，１Ｈ）、８．２８（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．８６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９～３．９７（ｍ，１Ｈ）、２．７９（ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．９８～１．８６（ｍ，２Ｈ）、１．８１（ｔｔ，Ｊ＝８．１、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．７５～１．４３（ｍ，５Ｈ）、１．２５～１．１０（ｍ，３Ｈ）、１．１０～１．０５（ｍ，２Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．７９～０．７０（ｍ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５１４（Ｍ＋Ｈ）。

【０８０９】

５－クロロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３，４，５－トリメトキシフェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物１８３）の合成

【化３３７】

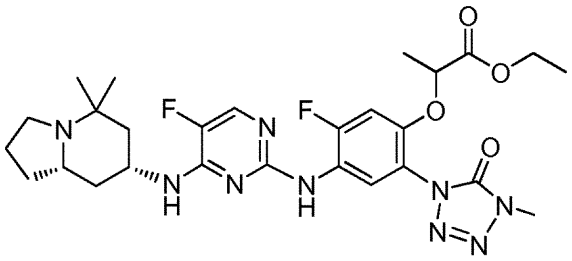


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．８８（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、７．０１（ｓ，２Ｈ）、６．５９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６～４．１４（ｍ，１Ｈ）、３．７２（ｓ，６Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．９３～２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．４６～２．２０（ｍ，２Ｈ）、２．０７～１．９１（ｍ，１Ｈ）、１．８８～１．７０（ｍ，１Ｈ）、１．７１～１．４２（ｍ，３Ｈ）、１．３６～１．１３（ｍ，３Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４６２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１０】

エチル２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパノエート（化合物１８４）の合成

【化３３８】

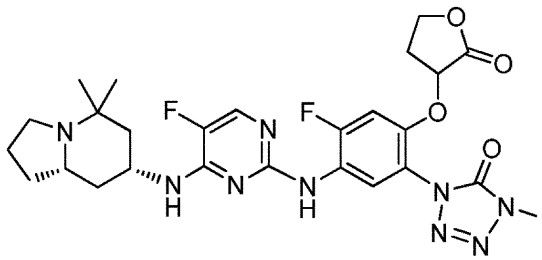


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４５（ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｔ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｓ，１Ｈ）、７．１７（ｄｄ，Ｊ＝１２．４、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８～４．９３（ｍ，１Ｈ）、４．１０（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ、３Ｈ）、４．０６～３．９３（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．９９～２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．５４～２．５１（ｍ，１Ｈ）、２．４４～２．０８（ｍ，１Ｈ）、２．０７～１．８７（ｍ，１Ｈ）、１．８６～１．５０（ｍ，８Ｈ）、１．３８（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ、３Ｈ）、１．１５（ｔｄ，Ｊ＝７．１、０．８Ｈｚ、３Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．８１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５８８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１１】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（２－オキソテトラヒドロフラン－３－イル）オキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物１８５）の合成

【化３３９】

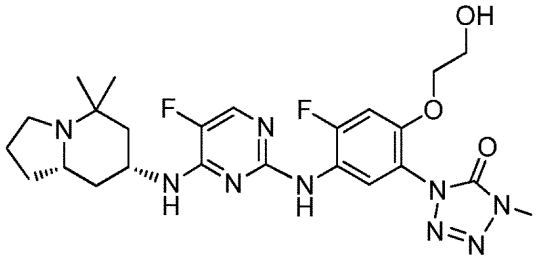


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４０（ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ、１Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、７．８４～７．７０（ｍ，２Ｈ）、７．２７（ｄｄ，Ｊ＝７．６、３．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．９１（ｄｄ，Ｊ＝１２．６、３．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．６４～４．５３（ｍ，１Ｈ）、４．０７（ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、３．４２（ｄｔ，Ｊ＝７．７、５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．２０～３．０２（ｍ，１Ｈ）、２．９６～２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．７８～２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．５２（ｓ，１Ｈ）、２．１０～１．９７（ｍ，２Ｈ）、１．９１（ｄｄｔ、Ｊ＝１１．０、７．２、３．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．８４～１．６５（ｍ，３Ｈ）、１．５６（ｍ，１Ｈ）、１．５０～１．２１（ｍ，２Ｈ）、１．１７（ｓ，３Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５７２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１２】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物１８６）の合成

【化３４０】

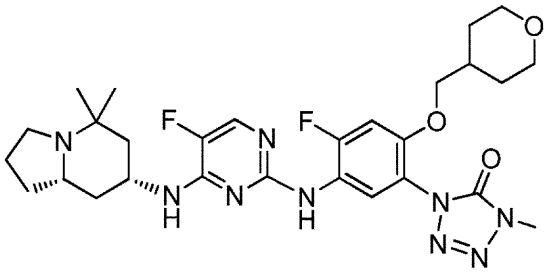


化合物１８６は、化合物７７のギ酸塩である：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ６－ＤＭＳＯ）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．７１（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．０３（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．９７（ｄｄ，Ｊ＝７．８、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．６５～３．５３（ｍ，５Ｈ）、３．３４（ｍ，１Ｈ）、２．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．４、５．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．２７～２．０９（ｍ，２Ｈ）、２．０５（ｓ，１Ｈ）、１．９２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．６８（ｄｄ，Ｊ＝１１．１、６．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２～１．４５（ｍ，３Ｈ）、１．３７（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２７～１．０５（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；^{19}Ｆ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ６－ＤＭＳＯ）δ　－１１６．５、－１６６．８；ＭＳ（ＥＳ）５３２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１３】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）メトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩（化合物１８７）の合成

【化３４１】

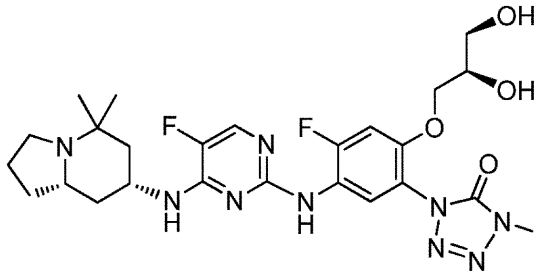


化合物１８７は、化合物１７０のモノ－ＴＦＡ塩である；ＭＳ（ＥＳ）５８６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１４】

１－（２－（（Ｒ）－２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩（化合物１８８）の合成

【化３４２】

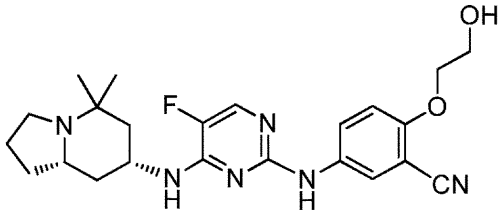


ＭＳ（ＥＳ）５６２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１５】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物１８９）の合成

【化３４３】

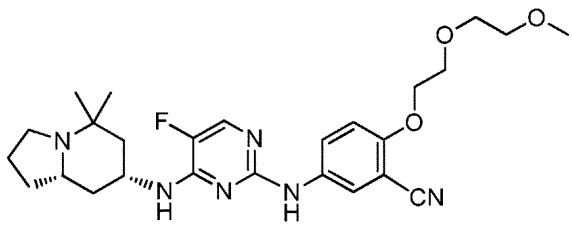


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ）、８．１６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｑｄ，Ｊ＝７．４、３．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．７９（ｔ，Ｊ＝５．０Ｈｚ、２Ｈ）、２．９２（ｔｄ，Ｊ＝８．５、３．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．７０～２．５８（ｍ，２Ｈ）、２．３８（ｑ，Ｊ＝８．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．０９（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６～１．７９（ｍ，１Ｈ）、１．７９～１．５９（ｍ，３Ｈ）、１．５２（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．４４～１．１８（ｍ，２Ｈ）、１．１５（ｓ，３Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４４１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１６】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物１９０）の合成

【化３４４】



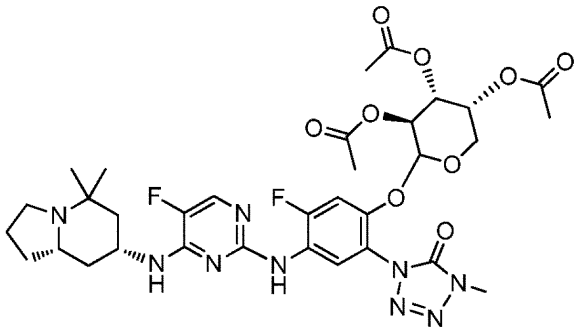
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ）、８．１２～８．０５（ｍ，１Ｈ）、７．８５（ｄｄ，Ｊ＝３．８、０．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１２（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｄｄ，Ｊ＝５．５、３．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．７９～３．６９（ｍ，２Ｈ）、３．６４～３．５４（ｍ，２Ｈ）、３．４８～３

．４０（ｍ，２Ｈ）、３．２３（ｓ，３Ｈ）、２．９２（ｔｄ，Ｊ＝８．７、３．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．７６～２．６１（ｍ，１Ｈ）、２．４６～２．３３（ｍ，１Ｈ）、２．０５（ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．８３（ｔｄ，Ｊ＝１１．２、１０．５、４．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．６５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２、５．４Ｈｚ、４Ｈ）、１．５０（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．３８～１．１４（ｍ，２Ｈ）、１．１１（ｓ，３Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４９９（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１７】

（３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（化合物１９１）の合成

【化３４５】

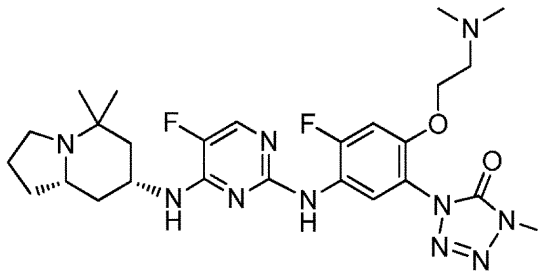


ＭＳ（ＥＳ）７４６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１８】

１－（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１９２）の合成

【化３４６】

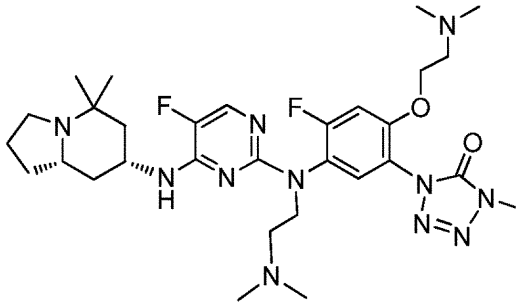


ＭＳ（ＥＳ）５５９（Ｍ＋Ｈ）。

【０８１９】

１－（２－（２－（ジメチルアミノ）エトキシ）－５－（（２－（ジメチルアミノ）エチル）（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１９３）の合成

【化３４７】

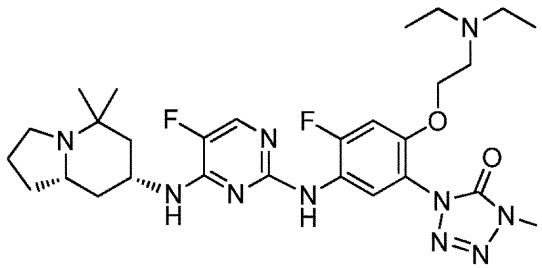


ＭＳ（ＥＳ）６３０（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２０】

１－（２－（２－（ジエチルアミノ）エトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩（化合物１９４）の合成

【化３４８】

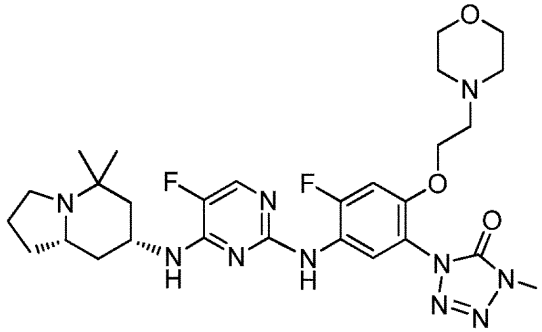


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．９９（ｓ，１Ｈ）、８．０３～７．９０（ｍ，２Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝１２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６～４．３２（ｍ，２Ｈ）、４．１８（ｓ，１Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、３．４７（ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．４３～３．２４（ｍ，２Ｈ）、３．１３（ｄｔ，Ｊ＝１１．３、５．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．０７～２．９３（ｍ，１Ｈ）、２．２７（ｓ，１Ｈ）、２．１９～２．０４（ｍ，１Ｈ）、２．０５～１．８１（ｍ，３Ｈ）、１．８０～１．４９（ｍ，３Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、１．２４～１．０６（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５８７（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２１】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－モルホリノエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物１９５）の合成

【化３４９】



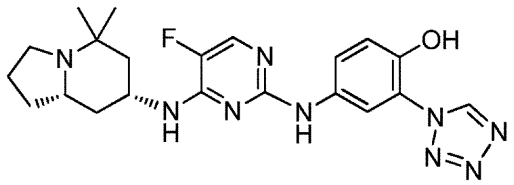
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ）、７．８８

（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．０６～３．８６（ｍ，２Ｈ）、３．５８（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ、３Ｈ）、３．５４～３．４４（ｍ，４Ｈ）、３．４２～３．２２（ｍ，３Ｈ）、２．９３～２．７６（ｍ，１Ｈ）、２．５６（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．４１～２．３０（ｍ，４Ｈ）、２．３０～２．１７（ｍ，２Ｈ）、１．９３（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．７９～１．４７（ｍ，４Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．３１～１．１１（ｍ，１Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．７７（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）６０１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２２】

４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノール（化合物１９６）の合成

【化３５０】

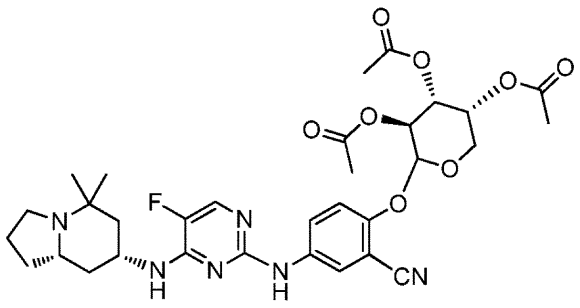


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７５（ｓ，１Ｈ）、９．０６（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．６１（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．０、１．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝８．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７（ｄｐ，Ｊ＝１２．１、４．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．７９（ｔｄ，Ｊ＝８．２、３．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２（ｑ，Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．１６～２．０５（ｍ，１Ｈ）、２．０１～１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．７７～１．６３（ｍ，１Ｈ）、１．６４～１．４９（ｍ，３Ｈ）、１．３９（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．２５～１．０５（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４４０（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２３】

（３Ｓ，４Ｒ，５Ｒ）－２－（２－シアノ－４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）テトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３，４，５－トリイルトリアセテート（化合物１９７）の合成

【化３５１】

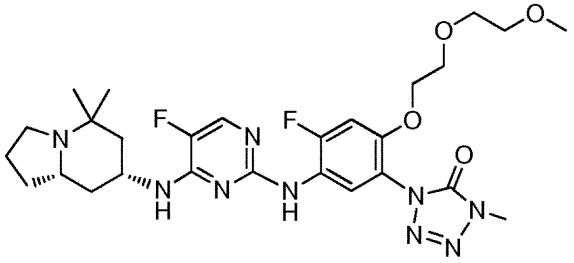


ＭＳ（ＥＳ）６５５（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２４】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩（化合物１９８）の合成

【化３５２】

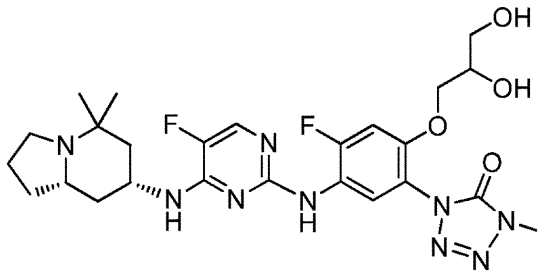


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．９２（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、２Ｈ）、７．６９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０～４．０９（ｍ，２Ｈ）、３．６３（ｄｄ，Ｊ＝５．７、３．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、３．５２～３．４３（ｍ，２Ｈ）、３．４３～３．３４（ｍ，２Ｈ）、３．２０（ｓ，３Ｈ）、３．０９～２．９０（ｍ，１Ｈ）、２．３０～２．１７（ｍ，２Ｈ）、２．１７～２．０４（ｍ，１Ｈ）、２．０３～１．７７（ｍ，４Ｈ）、１．７６～１．４８（ｍ，４Ｈ）、１．３０（ｓ，３Ｈ）、１．１１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５９０（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２５】

１－（２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ビス－ＴＦＡ塩（化合物１９９）の合成

【化３５３】

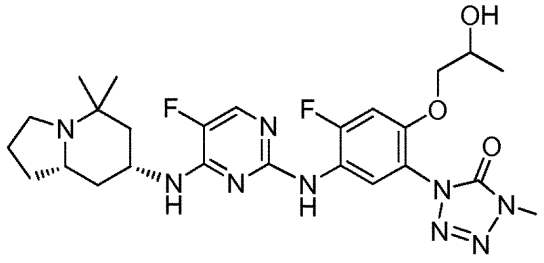


ＭＳ（ＥＳ）５６２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８２６】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ＴＦＡ塩（化合物２００）の合成

【化３５４】

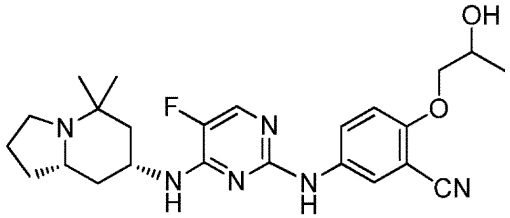


ＭＳ（ＥＳ）５４６（Ｍ＋Ｈ）。

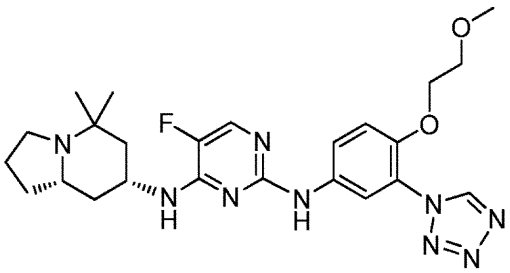
【０８２７】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシ

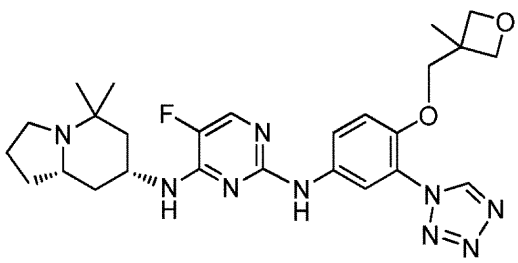
プロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物２０１）の合成
【化３５５】



ＭＳ（ＥＳ）４５５（Ｍ＋Ｈ）。
【０８２８】
Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（２－メトキシエトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物２０２）の合成
【化３５６】



^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７２（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ、１Ｈ）、９．２１（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、０Ｈ）、７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄｄ，Ｊ＝８．６、３．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．２０～４．１３（ｍ，２Ｈ）、４．１３～４．００（ｍ，１Ｈ）、３．６１～３．５３（ｍ，２Ｈ）、３．２０（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｔｄ，Ｊ＝８．３、３．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．２３（ｄｑ，Ｊ＝２０．１、９．７、９．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．０２～１．９０（ｍ，１Ｈ）、１．８０～１．６５（ｍ，１Ｈ）、１．６６～１．５１（ｍ，３Ｈ）、１．４１（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．３０～１．０６（ｍ，２Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．７８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４９８（Ｍ＋Ｈ）。
【０８２９】
Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（（３－メチルオキセタン－３－イル）メトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物２０３）の合成
【化３５７】



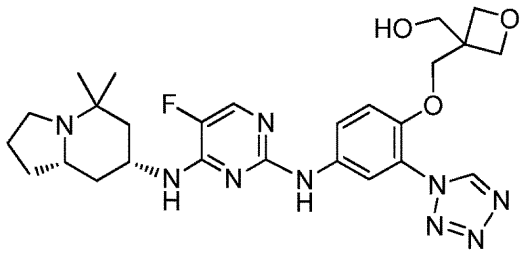
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７４（ｓ，１Ｈ）、９．２２（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ

、１Ｈ）、７．７１（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．１９（ｄ，Ｊ＝５．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．０６（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．７９（ｔｄ，Ｊ＝８．１、３．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．１５～２．０１（ｍ，１Ｈ）、２．０１～１．８７（ｍ，１Ｈ）、１．７８～１．６３（ｍ，１Ｈ）、１．６３～１．４７（ｍ，４Ｈ）、１．４７～１．３０（ｍ，１Ｈ）、１．２６～１．１７（ｍ，１Ｈ）、１．１５（ｓ，３Ｈ）、１．０７（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５２４（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３０】

（３－（（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）メチル）オキセタン－３－イル）メタノール、ギ酸塩（化合物２０４）の合成

【化３５８】

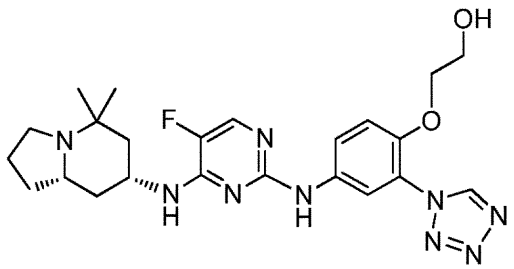


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７２（ｓ，１Ｈ）、９．２３（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１～４．２３（ｍ，４Ｈ）、４．１７（ｓ，２Ｈ）、３．４９（ｓ，２Ｈ）、２．８９（ｔｄ，Ｊ＝８．３、４．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．４５～２．２１（ｍ，２Ｈ）、２．０７～１．９２（ｍ，１Ｈ）、１．８４～１．５５（ｍ，５Ｈ）、１．４７（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．３５～１．１０（ｍ，２Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）、０．８３（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５４０（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３１】

２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物２０５）の合成

【化３５９】



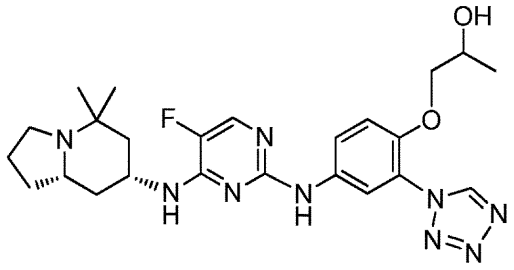
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．８４（ｓ，１Ｈ）、９．１９（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、２Ｈ）、３．７２～３．５８（ｍ，２Ｈ）、２．８６～２．７４（ｍ，１Ｈ）、２．４１（ｑ，Ｊ＝１．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．

２９～２．１０（ｍ，２Ｈ）、１．９３（ｓ，１Ｈ）、１．７９～１．４８（ｍ，４Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２７～１．０５（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４８４（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３２】

１－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－２－オール、ギ酸塩（化合物２０６）の合成

【化３６０】

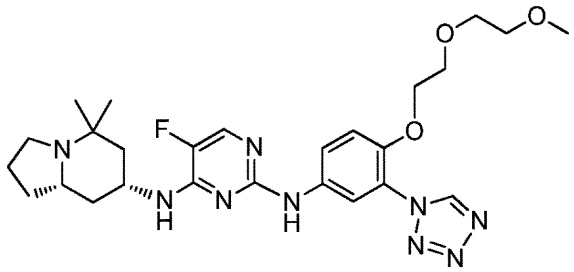


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．９２（ｓ，１Ｈ）、９．２７（ｓ，１Ｈ）、８．３５（ｓ，１Ｈ）、８．３１（ｄｄ，Ｊ＝２．７、１．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５～４．０７（ｍ，１Ｈ）、４．０１～３．９１（ｍ，２Ｈ）、２．９５～２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．６３（ｐ，Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、２．５２～２．４８（ｍ，１Ｈ）、２．３８～２．１５（ｍ，２Ｈ）、２．１０～１．９７（ｍ，１Ｈ）、１．８６～１．７１（ｍ，１Ｈ）、１．７３～１．５６（ｍ，２Ｈ）、１．５４～１．３８（ｍ，１Ｈ）、１．３５～１．１５（ｍ，２Ｈ）、１．１４～１．０７（ｍ，６Ｈ）、０．８３（ｓ，２Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４９８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３３】

Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロ－Ｎ２－（４－（２－（２－メトキシエトキシ）エトキシ）－３－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２０７）の合成

【化３６１】



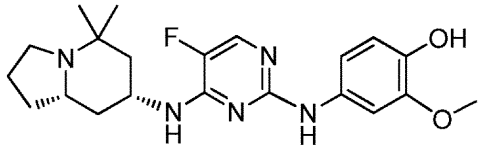
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．７４（ｄ，Ｊ＝０．５Ｈｚ、１Ｈ）、９．２０（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８８～７．８０（ｍ，１Ｈ）、７．７０（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８～７．１６（ｍ，２Ｈ）、４．２３～４．１４（ｍ，２Ｈ）、４．０７（ｄｐ，Ｊ＝１２．０、３．９Ｈｚ、１Ｈ）、３．７０～３．６２（ｍ，２Ｈ）、３．５３～３．４４（ｍ，２Ｈ）、３．４３～３．３７（ｍ，２Ｈ）、３．３７～３．２９（ｍ，１Ｈ）、３．２０（ｄ，Ｊ＝０．４Ｈｚ、３Ｈ）、２．７９（ｔｄ，Ｊ＝８．２、３．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．２８～２．０６（ｍ，２Ｈ）、２．０２～１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．７８～１．６３（ｍ，１Ｈ）、１．６３～１．４９（ｍ，２Ｈ）、１．４７～１．２９（ｍ，１Ｈ）、１．

２６～１．０４（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５４２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３４】

４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メトキシフェノール（化合物２０８）の合成

【化３６２】

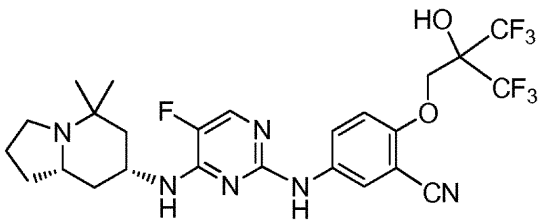


ＭＳ（ＥＳ）４０２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３５】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）プロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物２０９）の合成

【化３６３】

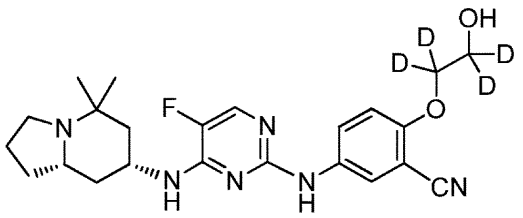


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．２１（ｄ，Ｊ＝３．５Ｈｚ、１Ｈ）、８．１４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８７（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．３２～４．１１（ｍ，２Ｈ）、３．７６（ｓ，１Ｈ）、３．０３（ｔｄ，Ｊ＝９．２、８．７、４．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．９８～２．８３（ｍ，２Ｈ）、２．７０～２．５１（ｍ，２Ｈ）、２．２３～２．０５（ｍ，１Ｈ）、１．９１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．８４～１．６５（ｍ，３Ｈ）、１．６６～１．５１（ｍ，１Ｈ）、１．５１～１．２４（ｍ，２Ｈ）、１．１７（ｓ，３Ｈ）、１．１２（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５７７（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３６】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物２１０）の合成

【化３６４】

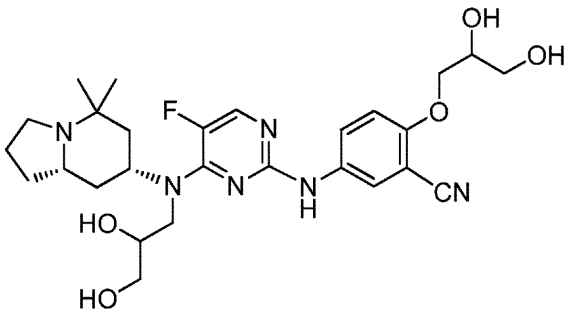


^{1}H NMR（３００MHz、DMSO－d_6）δ 9.11（s，1H）、8.08（d，J＝2.7Hz、1H）、7.84（d，J＝3.9Hz、1H）、7.74（dd，J＝9.3、2.8Hz、1H）、7.29～7.20（m，1H）、7.11（d，J＝9.2Hz、1H）、4.83（s，1H）、4.25～4.06（m，1H）、2.84（td，J＝8.3、3.1Hz、1H）、2.55（dt，J＝3.8、2.1Hz、0H）、2.39～2.22（m，1H）、2.09～1.95（m，1H）、1.78（dq，J＝10.7、5.3、4.1Hz、1H）、1.71～1.51（m，3H）、1.44（t，J＝12.2Hz、1H）、1.32～1.11（m，2H）、1.07（s，3H）、0.98（s，3H）；ＭＳ（ＥＳ）４４５（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３７】

２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（２，３－ジヒドロキシプロピル）（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩（化合物２１１）の合成

【化３６５】

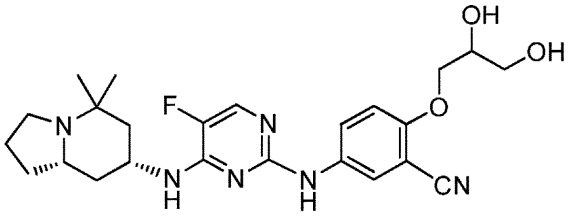


ＭＳ（ＥＳ）５４５（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３８】

２－（２，３－ジヒドロキシプロポキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩（化合物２１２）の合成

【化３６６】

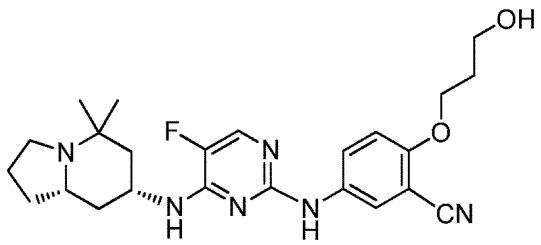


ＭＳ（ＥＳ）４７１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８３９】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシプロポキシ）ベンゾニトリル、ＴＦＡ塩（化合物２１３）の合成

【化３６７】

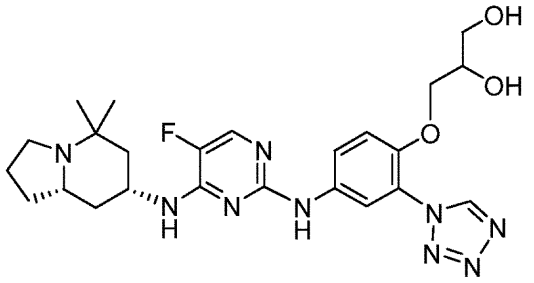


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　９．６４（ｓ，１Ｈ）、９．４４（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ、１Ｈ）、８．１１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．０２（ｄｄ，Ｊ＝３．６、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄｄ，Ｊ＝９．２、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２８（ｄｄｄ，Ｊ＝１２．３、８．１、４．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１３（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．５６（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ、２Ｈ）、３．５０～３．２８（ｍ，２Ｈ）、３．０５（ｔｔ，Ｊ＝１７．２、７．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．３３（ｄｄ，Ｊ＝１２．８、３．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．１５（ｄｔ，Ｊ＝１２．０、５．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．１０～１．７８（ｍ，７Ｈ）、１．７８～１．５５（ｍ，４Ｈ）、１．３５（ｓ，３Ｈ）、１．３１（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）４５５（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４０】

３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１，２－ジオール、ＴＦＡ塩（化合物２１４）の合成

【化３６８】

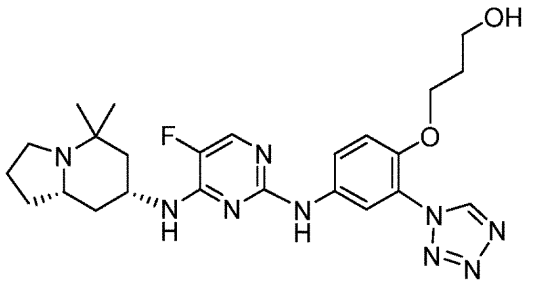


ＭＳ（ＥＳ）５１４（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４１】

３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール、ＴＦＡ塩（化合物２１５）の合成

【化３６９】

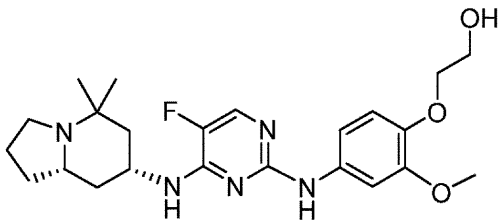


ＭＳ（ＥＳ）４９８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４２】

２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メトキシフェノキシ）エタン－１－オール（化合物２１６）の合成

【化３７０】

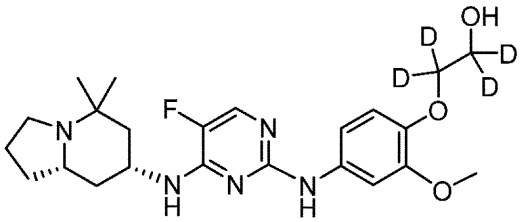


ＭＳ（ＥＳ）４４６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４３】

２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－メトキシフェノキシ）エタン－１，１，２，２－ｄ４－１－オール（化合物２１７）の合成

【化３７１】

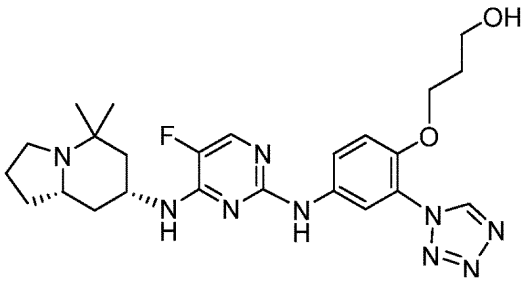


ＭＳ（ＥＳ）４５０（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４４】

３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール（化合物２１８）の合成

【化３７２】

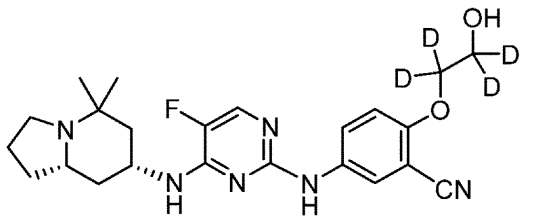


化合物２１８は、化合物２１５の遊離塩基である。

【０８４５】

５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）ベンゾニトリル（化合物２１９）の合成

【化３７３】

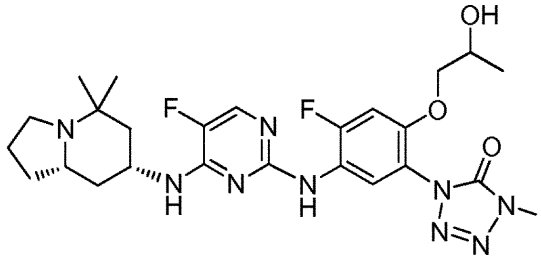


化合物２１９は、化合物２１０）の遊離塩基である；ＭＳ（ＥＳ）４４５（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４６】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２２０）の合成

【化３７４】

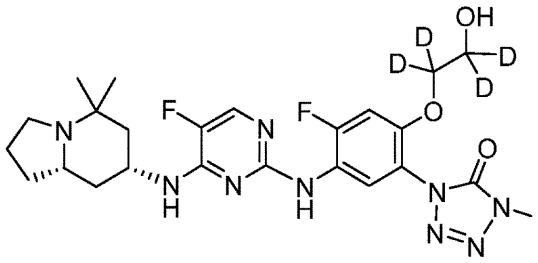


化合物２２０は、化合物２００の遊離塩基である；ＭＳ（ＥＳ）５４６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４７】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ－１，１，２，２－ｄ４）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２２１）の合成

【化３７５】

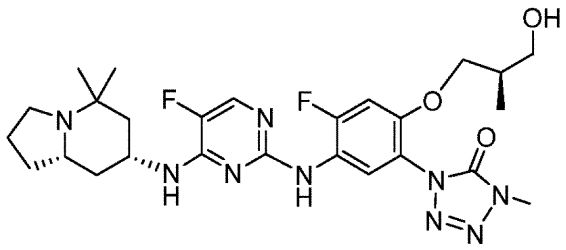


ＭＳ（ＥＳ）５３６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４８】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｒ）－３－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２２２）の合成

【化３７６】

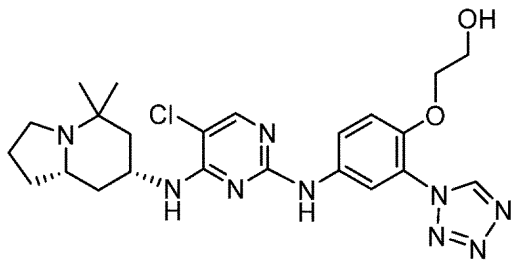


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３８（ｓ，２Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７～７．１４（ｍ，３Ｈ）、４．０７～３．７８（ｍ，２Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、３．３４～３．１６（ｍ，２Ｈ）、２．８２（ｄｔ，Ｊ＝９．６、４．８Ｈｚ、２Ｈ）、２．２１（ｄｔ，Ｊ＝１４．３、７．２Ｈｚ、２Ｈ）、２．０２～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．７６～１．４６（ｍ，４Ｈ）、１．４５～１．２９（ｍ，１Ｈ）、１．２８～１．０８（ｍ，２Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．９２～０．８３（ｍ，１Ｈ）、０．８０（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ、３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５６０（Ｍ＋Ｈ）。

【０８４９】

２－（４－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エタン－１－オール（化合物２２３）の合成

【化３７７】

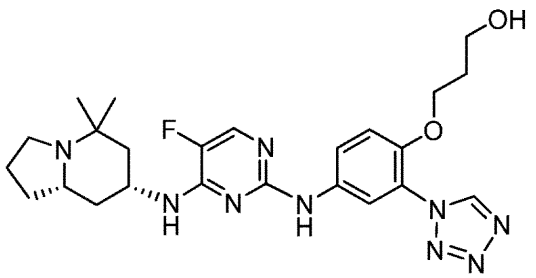


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．８９（ｓ，１Ｈ）、９．５０（ｓ，１Ｈ）、９．０９（ｓ，１Ｈ）、８．１５～８．０９（ｍ，１Ｈ）、７．７２（ｄｄ，Ｊ＝９．１、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄｄ，Ｊ＝９．２、０．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｄｄｄ，Ｊ＝５．１、４．１、２．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．７３～３．６４（ｍ，２Ｈ）、３．１２～２．９４（ｍ，１Ｈ）、２．５６～２．５０（ｍ，１Ｈ）、２．３７～２．２７（ｍ，２Ｈ）、２．１９～１．８７（ｍ，４Ｈ）、１．８２（ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．７７～１．５１（ｍ，３Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、１．１８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５００（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５０】

３－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）プロパン－１－オール、ギ酸塩（化合物２２４）の合成

【化３７８】

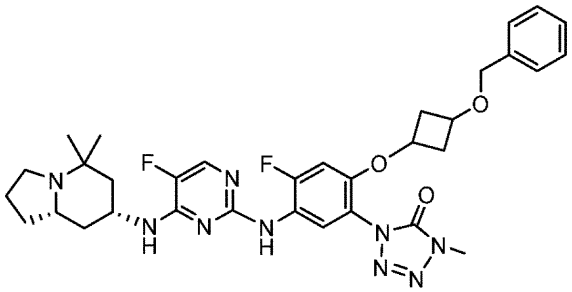


ＭＳ（ＥＳ）４９８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５１】

１－（２－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２２５）の合成

【化３７９】

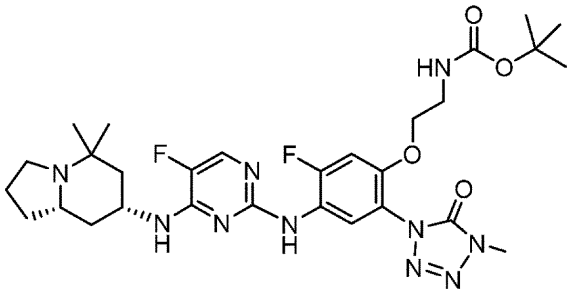


ＭＳ（ＥＳ）６４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５２】

ｔｅｒｔ－ブチル（２－（４－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－５－フルオロ－２－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノキシ）エチル）カルバメート（化合物２２６）の合成

【化３８０】

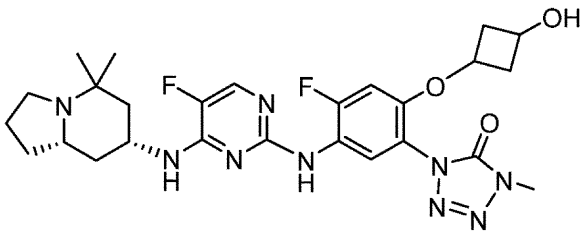


ＭＳ（ＥＳ）６３１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５３】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２２７）の合成

【化３８１】

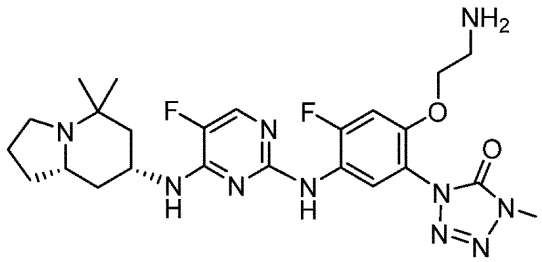


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、クロロホルム－ｄ）δ　８．４３（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｓ，１Ｈ）、６．８５（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．５８（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．９３～４．８２（ｍ，１Ｈ）、４．７７（ｔｑ，Ｊ＝９．４、３．４、２．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１（ｔｔ，Ｊ＝６．９、４．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｄｔｄ、Ｊ＝１２．１、７．９、４．２Ｈｚ、１Ｈ）、３．６３（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、５Ｈ）、２．９９（ｔｄ，Ｊ＝８．７、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．５６～２．１７（ｍ，４Ｈ）、１．９２～１．５７（ｍ，５Ｈ）、１．５４～１．３４（ｍ，３Ｈ）、１．１６（ｓ，３Ｈ）、１．１４～１．０４（ｍ，１Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）、０．８８～０．７１（ｍ，１Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５５８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５４】

１－（２－（２－アミノエトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２２８）の合成

【化３８２】

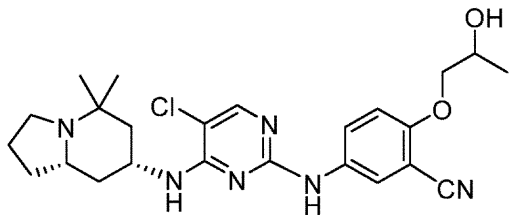


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．４０（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３～７．１４（ｍ，１Ｈ）、４．０９～３．８８（ｍ，４Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、３Ｈ）、２．２０（ｐ，Ｊ＝７．２、６．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．９９～１．８５（ｍ，１Ｈ）、１．７８～１．４７（ｍ，４Ｈ）、１．４５～１．３１（ｍ，１Ｈ）、１．２８～１．０８（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５３１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５５】

５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物２２９）の合成

【化３８３】

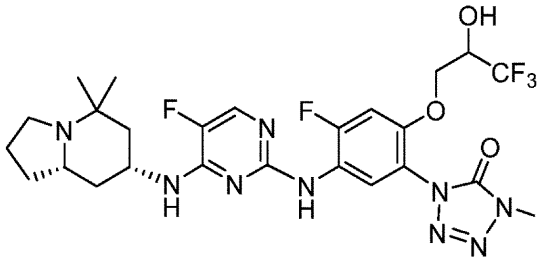


ＭＳ（ＥＳ）４７１（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５６】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（３，３，３－トリフルオロ－２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物２３０）の合成

【化３８４】

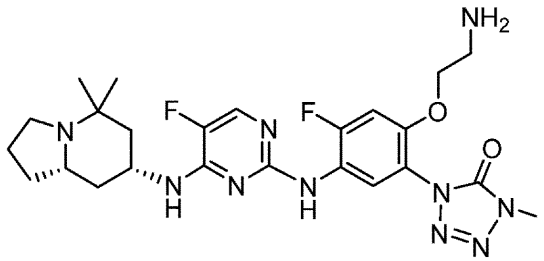


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．４４（ｓ，１Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．４、１．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０～７．１９（ｍ，１Ｈ）、４．３１～４．１７（ｍ，１Ｈ）、４．１５（ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．０８～３．８９（ｍ，１Ｈ）、３．５７（ｓ，３Ｈ）、２．８６（ｔｄ，Ｊ＝８．４、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．２９（ｑ，Ｊ＝８．６Ｈｚ、２Ｈ）、１．９３（ｄｄ，Ｊ＝８．９、５．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．８１～１．５０（ｍ，４Ｈ）、１．４１（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．２２（ｑｄ，Ｊ＝１２．２、１１．６、８．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．８０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）６００（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５７】

１－（２－（２－アミノエトキシ）－５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物２３１）の合成

【化３８５】



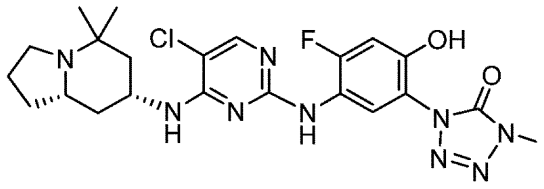
化合物２３１は、化合物２２８のギ酸塩である。

【０８５８】

１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２

－ヒドロキシフェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２３２）の合成

【化３８６】

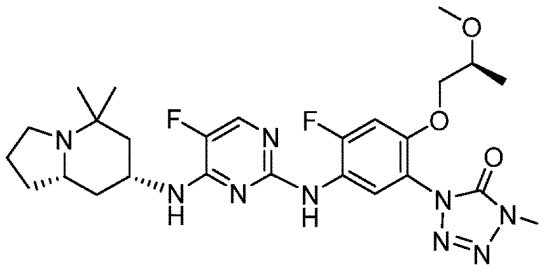


ＭＳ（ＥＳ）５０４（Ｍ＋Ｈ）。

【０８５９】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２３３）の合成

【化３８７】

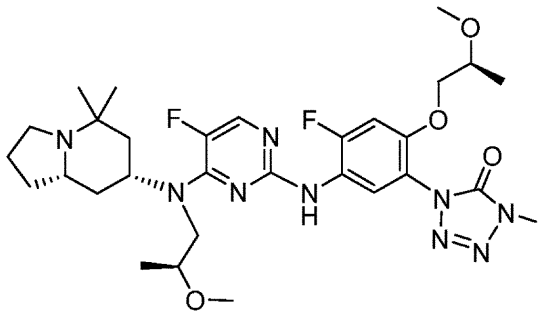


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．３９（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３～７．１６（ｍ，１Ｈ）、４．０７～３．８５（ｍ，２Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、３．５５～３．３９（ｍ，３Ｈ）、２．８０（ｔｄ，Ｊ＝８．４、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．２７～２．０９（ｍ，２Ｈ）、１．９１（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．７６～１．４５（ｍ，４Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．２８～１．０７（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、３Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）。

【０８６０】

１－（５－（（４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（（Ｓ）－２－メトキシプロピル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２３４）の合成

【化３８８】

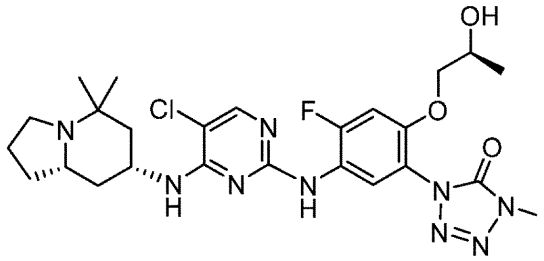


ＭＳ（ＥＳ）６３２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６１】

１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物２３５）の合成

【化３８９】

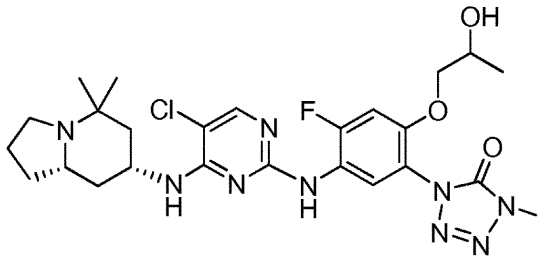


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６５（ｓ，１Ｈ）、８．１５（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｓ，１Ｈ）、７．７１（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．７７（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．０７（ｓ，１Ｈ）、３．９５～３．７４（ｍ，３Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、３．０１（ｔｄ，Ｊ＝８．８、４．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．６８（ｓ，１Ｈ）、２．５６（ｑ，Ｊ＝８．２、７．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．９０～１．６３（ｍ，４Ｈ）、１．６３～１．４７（ｍ，２Ｈ）、１．４５～１．２３（ｍ，２Ｈ）、１．１３（ｓ，３Ｈ）、１．０２（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、３Ｈ）、０．９０（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５６２（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６２】

１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩、ジアステレオマーの混合物（化合物２３６）の合成

【化３９０】

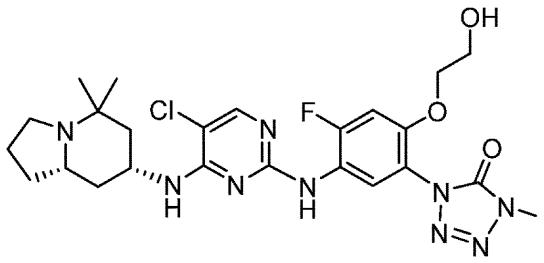


化合物２３６は、化合物２３５のジアステレオマーのラセミ混合物である。

【０８６３】

１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシエトキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物２３７）の合成

【化３９１】

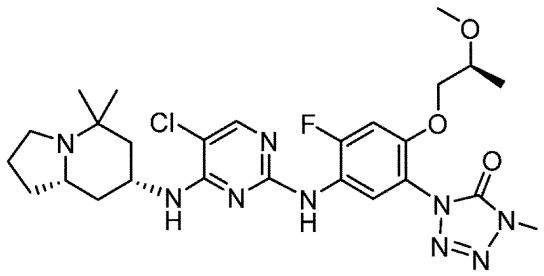


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．６２（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２９（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．６６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５２～３．８９（ｍ，４Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．８１（ｔｄ，Ｊ＝８．６、３．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．３２～２．１２（ｍ，３Ｈ）、２．０５～１．７９（ｍ，２Ｈ）、１．７８～１．４０（ｍ，４Ｈ）、１．４０～１．０７（ｍ，２Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６４】

１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物２３８）の合成

【化３９２】

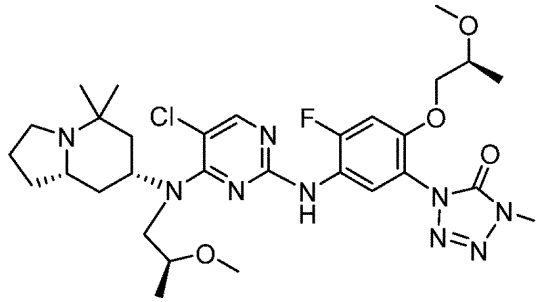


ＭＳ（ＥＳ）５７６（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６５】

１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）（（Ｓ）－２－メトキシプロピル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－メトキシプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物２３９）の合成

【化３９３】



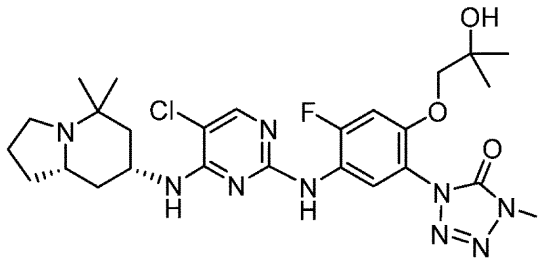
ＭＳ（ＥＳ）６４８（Ｍ＋Ｈ）。

【０８６６】

１－（５－（（５－クロロ－４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロ

インドリジン－７－イル）アミノ）ピリミジン－２－イル）アミノ）－４－フルオロ－２－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン（化合物２４０）の合成

【化３９４】



^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　８．５６（ｓ，１Ｈ）、７．８１（ｓ，１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．６１（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．５１（ｓ，１Ｈ）、３．９２（ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．６６（ｓ，２Ｈ）、３．５３（ｓ，３Ｈ）、２．７５（ｔｄ，Ｊ＝８．４、３．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２～２．０３（ｍ，２Ｈ）、１．９０～１．７６（ｍ，１Ｈ）、１．７３～１．３５（ｍ，５Ｈ）、１．０５（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ、２Ｈ）、０．９９（ｓ，６Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）、０．６８（ｓ，３Ｈ）；ＭＳ（ＥＳ）５７６（Ｍ＋Ｈ）。

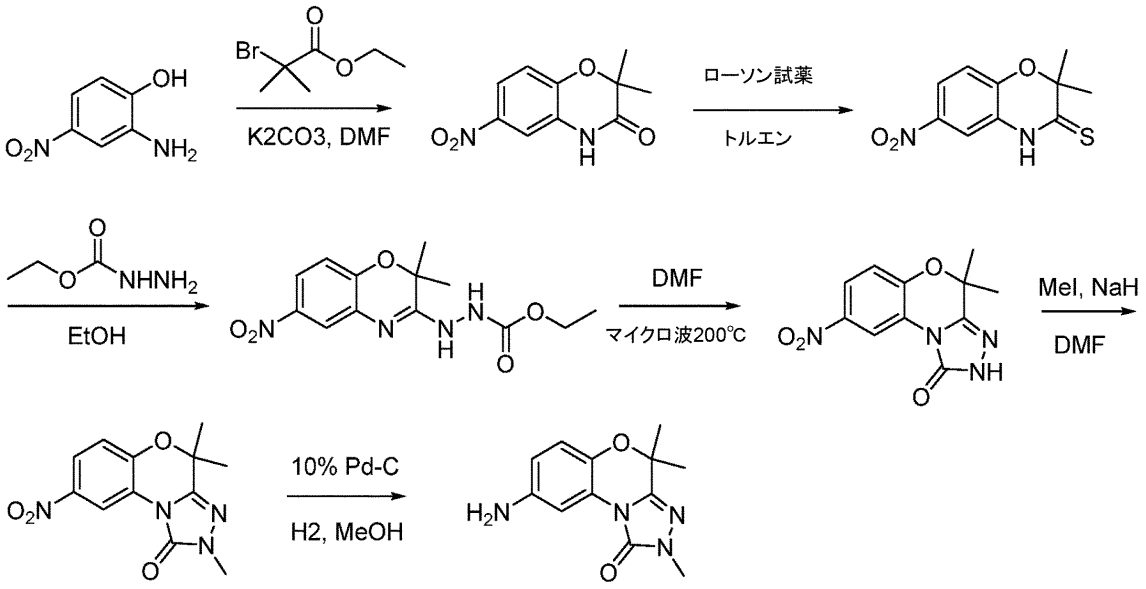
【０８６７】

実施例１０８：化合物２４１～３１４の調製

化合物２４１～３１４の調製のための代表的なビルディングブロックの合成が、以下に記載される。

８－アミノ－２，４，４－トリメチル－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オンの合成

【化３９５】



２－アミノ－４－ニトロフェノール（５ｇ）、エチル２－ブロモ－２－メチルプロパノエート（５．７７ｍＬ、１．２当量）、およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（６．７ｇ、１．５当量）をＤＭＦ（５０ｍｌ）に懸濁した。反応混合物を７０℃で一晩加熱した。次に、混合物を水（２００ｍＬ）およびＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈した。ＥｔＯＡｃ層を水（２×１５０ｍＬ）で洗浄し、蒸発させた。残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ヘキサン中のＥｔＯＡｃ＝１０～１００％）によって精製したところ、２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（３．４５ｇ

）が得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　１１．００（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｄｄ，Ｊ＝２．４、８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．４５（ｓ，６Ｈ）。
【０８６８】
２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（３．４ｇ）およびローソン試薬（６．１９ｇ、１．０当量）をトルエン（１００ｍｌ）に懸濁した。反応混合物を１時間還流させた。次に、混合物を蒸発させた。残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ヘキサン中のＥｔＯＡｃ＝０～１００％）によって精製したところ、２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－チオン（３ｇ、８２％の収率）が得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　１２．９２（ｓ，１Ｈ）、７．９３（ｍ，２Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．５９（ｓ，６Ｈ）。
【０８６９】
２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－チオン（３ｇ）およびエチルヒドラジンカルボキシレート（３．９４ｇ、３．０当量）をエタノール（５０ｍｌ）に懸濁した。反応混合物を６時間還流させた。黄色の沈殿物をろ過し、エーテルで洗浄したところ、エチル２－（２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３－イル）ヒドラジン－１－カルボキシレート（３．３７ｇ、８７％の収率）が得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．７６（ｓ，１Ｈ）、９．２５（ｓ，１Ｈ）、７．７８～７．７１（ｍ，２Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、２Ｈ）、１．４４（ｓ，６Ｈ）、１．２０（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）。
【０８７０】
エチル２－（２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３－イル）ヒドラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ）をＤＭＦ（３ｍｌ）に溶解させた。反応混合物を２００℃で１０分間マイクロ波にかけた。反応溶液を蒸発させたところ、４，４－ジメチル－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オンが得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　１２．３２（ｓ，１Ｈ）、８．９８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．９６（ｄｄ，Ｊ＝２．７、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．６２（ｓ，６Ｈ）。
【０８７１】
４，４－ジメチル－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オン、ヨードメタン（７３μＬ、１．２当量）をＤＭＦ（４ｍＬ）に溶解させた。水素化ナトリウム（５８ｍｇ、油中６０％の懸濁液、１．５当量）を氷浴中で溶液に加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。水（１５ｍＬ）を反応物に加えた。白色の沈殿物をろ過し、水で洗浄したところ、２，４，４－トリメチル－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オン（２４９ｍｇ、２工程で９２％の収率）が得られた。
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．９５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１０（ｄｄ，Ｊ＝２．７、８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．４０（ｓ，３Ｈ）、１．６３（ｓ，６Ｈ）。
【０８７２】
２，４，４－トリメチル－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オン（２４９ｍｇ）および１０％のＰｄ－Ｃをメタノール（５ｍＬ）に懸濁した。反応混合物を、一晩、Ｈ$_2$雰囲気（１気圧）下で、室温で撹拌した。触媒をセライト上でろ過して取り除き、メタノール

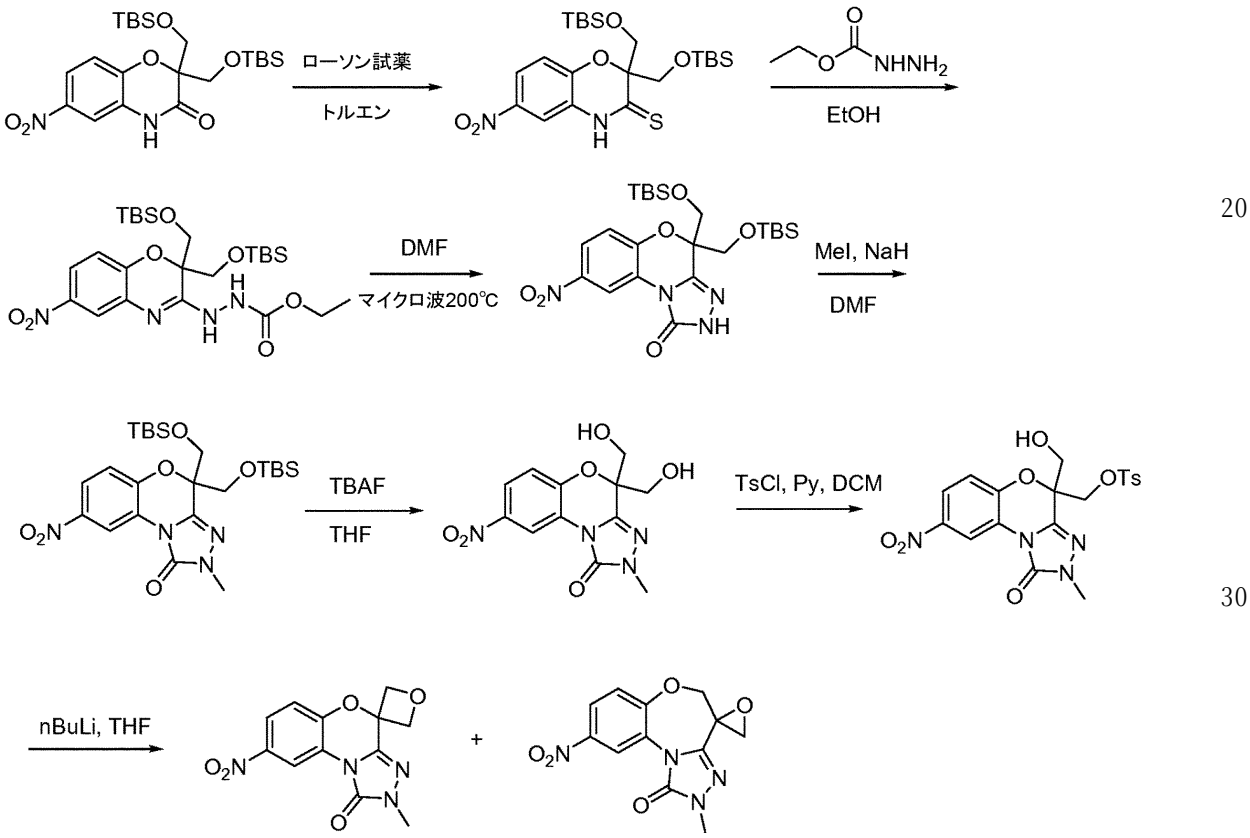
（５×２０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を蒸発させたところ、８－アミノ－２，４，４－トリメチル－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オン（２４５ｍｇ、定量的（ｑｕａｎｔ））が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　７．４１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．３６（ｄｄ，Ｊ＝１．５、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、５．０８（ｓ，２Ｈ）、３．３６（ｓ，３Ｈ）、１．４９（ｓ，６Ｈ）。

【０８７３】

８－アミノ－２－メチルスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－４，３’－オキセタン］－１（２Ｈ）－オンおよび９－アミノ－４－ヒドロキシ－２，４－ジメチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１（２Ｈ）－オンの合成

【化３９６】



２，２－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－オン（７．８ｇ）およびローソン試薬（７．８ｇ、１．２当量）をトルエン（１００ｍｌ）に懸濁した。反応混合物を４時間還流させた。次に、混合物を蒸発させた。残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ヘキサン中のＥｔＯＡｃ＝０～８０％）によって精製したところ、２，２－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－チオン（４．６ｇ）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１３．０７（ｓ，１Ｈ）、７．９７（ｄｄ，Ｊ＝２．７、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３６（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、４．０３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ、２Ｈ）、０．７８（ｓ，１８Ｈ）、０．０８（ｓ，６Ｈ）、０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０８７４】

２，２－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３（４Ｈ）－チオン（４．６ｇ）およびエチルヒドラジンカルボキシレート（２．８８ｇ、３．０当量）をエタノール（５０ｍｌ）に懸濁した。反応混合物を３日間還流させた。次に、混合物を蒸発させた。残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ヘキサン中のＥｔＯＡｃ＝０～８０％）によって精製したところ、エチル２－（２，２－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３－イル）ヒドラジン－１－カルボキシレート（４ｇ）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．８５（ｓ，１Ｈ）、９．３５（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｄｄ，Ｊ＝２．７、８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．０７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１８（ｑ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．０１（ｓ，４Ｈ）、１．２９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、３Ｈ）、０．８０（ｓ，１８Ｈ）、０．０４（ｓ，６Ｈ）、０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０８７５】

エチル２－（２，２－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－６－ニトロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－３－イル）ヒドラジン－１－カルボキシレート（４ｇ）をＤＭＦ（３４ｍｌ）に溶解させた。反応混合物を２００℃で１０分間マイクロ波にかけた。反応溶液を蒸発させたところ、４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オンが得られた。

【０８７６】

４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オンおよびヨードメタン（０．６２６ｍＬ）をＤＭＦに溶解させた。炭酸セシウム（４．１３ｇ）を溶液に加えた。反応混合物を室温で一晩撹拌した。水（２５０ｍＬ）を反応物に加えた。水溶液をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。有機層を蒸発させたところ、４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２－メチル－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オンが得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．０９（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．１８（ｄｄ，Ｊ＝２．７、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｓ，４Ｈ）、３．５２（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，１８Ｈ）、０．０４（ｓ，６Ｈ０、０．００（ｓ，６Ｈ）。

【０８７７】

４，４－ビス（（（ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）－２－メチル－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オン（３ｇ）をＴＨＦ（１５ｍＬ）に溶解させた。ＴＨＦ溶液中１．０ＭのＴＢＡＦを加えた（１４ｍＬ、２．５当量）。反応溶液を室温で１時間撹拌し、次に、蒸発させた。残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ジクロロメタン中のメタノール＝０～２０％）によって精製したところ、４，４－ビス（ヒドロキシメチル）－２－メチル－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オン（１．６ｇ）が得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．０１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０６（ｄｄ，Ｊ＝２．７、８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．３４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．８１（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、４Ｈ）、３．４２（ｓ，３Ｈ）。

【０８７８】

４，４－ビス（ヒドロキシメチル）－２－メチル－８－ニトロ－２，４－ジヒドロ－１

Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－１－オン（１．６ｇ）およびピリジン（０．８４ｍＬ、２当量）を無水ジクロロメタン（１００ｍＬ）に溶解させた。氷浴中で、塩化トシル（１．２ｇ、１．２当量）を反応溶液に何回かに分けて加えた。反応物を、氷浴中で、一晩、室温になるまで撹拌した。次に、トリエチルアミン（１．５ｍＬ、２当量）およびさらなる塩化トシル（５００ｍｇ、０．５当量）を加え、室温で一晩撹拌した。ＬＣＭＳにより、出発材料と、モノ－トシル化生成物と、ビス－トシル化生成物との混合物が示された。反応溶液を蒸発させた。残渣を、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ヘキサン中のＥｔＯＡｃ＝２０～１００％）によって精製したところ、（４－（ヒドロキシメチル）－２－メチル－８－ニトロ－１－オキソ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホネートが得られた。ｍ／ｚ＝４６２．８３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

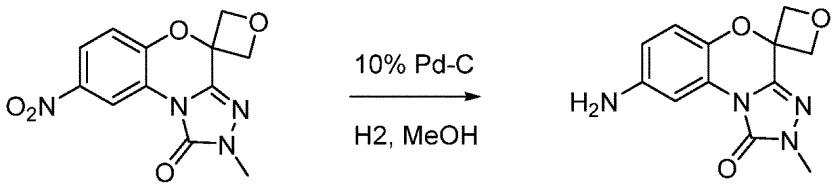
【０８７９】

（４－（ヒドロキシメチル）－２－メチル－８－ニトロ－１－オキソ－２，４－ジヒドロ－１Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－４－イル）メチル４－メチルベンゼンスルホネート（１．１ｇ）を無水ＴＨＦ（１００ｍＬ）に溶解させた。氷浴中で、ヘキサン中２．５Ｍのｎ－ブチル　リチウム（１．０５ｍＬ、１．１当量）を反応物に加えた。溶液を０℃で室温になるまで反応させ、次に、３時間還流させた。溶媒を減圧下で除去した。残渣を、ＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）と５％の炭酸水素ナトリウム水溶液（１００ｍＬ）とに分けた。水層をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。有機層を蒸発させ、Ｃｏｍｂｉｆｌａｓｈクロマトグラフィー（ヘキサン中のＥｔＯＡｃ＝２０～１００％）によって精製したところ、２－メチル－８－ニトロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－４，３’－オキセタン］－１（２Ｈ）－オン（１５０ｍｇ、異性体ａ、ｍ／ｚ＝２９０．９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$）および２－メチル－９－ニトロ－５Ｈ－スピロ［ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４，２’－オキシラン］－１（２Ｈ）－オン（２５０ｍｇ、異性体ｂ、ｍ／ｚ＝２９０．９２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$）が得られた。

【０８８０】

８－アミノ－２－メチルスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－４，３’－オキセタン］－１（２Ｈ）－オンの合成

【化３９７】

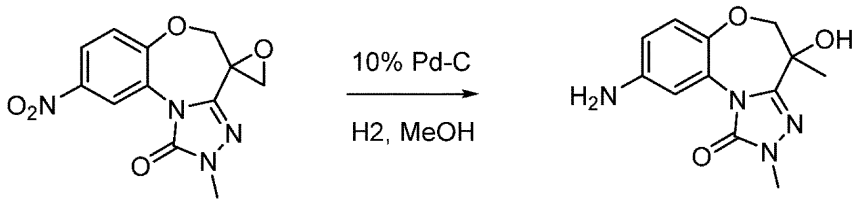


２－メチル－８－ニトロスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－４，３’－オキセタン］－１（２Ｈ）－オン（１５０ｍｇ）および１０％のＰｄ－Ｃをメタノール（１０ｍＬ）に懸濁した。反応混合物を、１時間にわたってＨ２雰囲気（３０ｐｓｉ）下で、室温で振とうした。触媒をセライト上でろ過して取り除き、メタノール（５×５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を蒸発させたところ、８－アミノ－２－メチルスピロ［ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサジン－４，３’－オキセタン］－１（２Ｈ）－オン（１２０ｍｇ）が得られた。ｍ／ｚ＝２６１．１６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８１】

９－アミノ－４－ヒドロキシ－２，４－ジメチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１（２Ｈ）－オンの合成

【化３９８】



２－メチル－９－ニトロ－５Ｈ－スピロ［ベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサゼピン－４，２’－オキシラン］－１（２Ｈ）－オン（２５０ｍｇ）および１０％のＰｄ－Ｃをメタノール（１０ｍＬ）に懸濁した。反応混合物を、１時間にわたってＨ$_2$雰囲気（３０ｐｓｉ）下で、室温で振とうした。触媒をセライト上でろ過して取り除き、メタノール（５×５０ｍＬ）で洗浄した。ろ液を蒸発させたところ、９－アミノ－４－ヒドロキシ－２，４－ジメチル－４，５－ジヒドロベンゾ［ｂ］［１，２，４］トリアゾロ［４，３－ｄ］［１，４］オキサゼピン－１（２Ｈ）－オン（２００ｍｇ）が得られた。ｍ／ｚ＝２６３．１２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

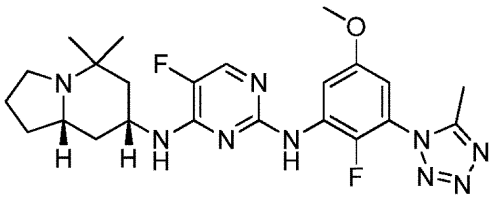
【０８８２】

化合物２４１～３１４を調製するのに使用され得るさらなるビルディングブロックおよびカップリング反応が、本明細書の実施例に記載される。

【０８８３】

５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－メトキシ－３－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物２４１）の合成

【化３９９】

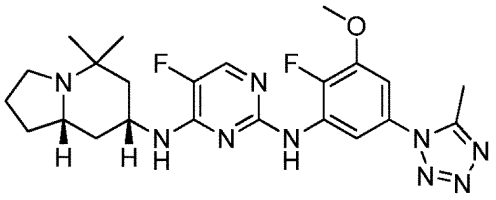


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．１２（ｂｒ，１Ｈ）、８．９０（ｓ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｍ，２Ｈ）、７．０１（ｍ，１Ｈ）、４．２６（ｂｒ，１Ｈ）、３．７６（ｓ，３Ｈ）、３．３７（ｍ，２Ｈ）、３．０７（ｍ，１Ｈ）、２．３３～２．２９（ｍ，１Ｈ）、２．０８～１．９４（ｍ，４Ｈ）、１．７１～１．５５（ｍ，３Ｈ）、１．３３（ｓ，３Ｈ）、１．２５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４８６．４１（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０８８４】

５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物２４２）の合成

【化４００】

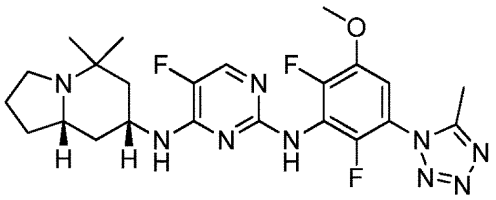


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１４（ｂｒ，１Ｈ）、８．８５（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｍ，２Ｈ）、７．２０（ｄｄ，Ｊ＝２．７、６．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０（ｂｒ，１Ｈ）、３．８７（ｓ，３Ｈ）、３．３６（ｍ，２Ｈ）、３．０２（ｍ，１Ｈ）、２．５５（ｓ，３Ｈ）、２．２５（ｍ，１Ｈ）、１．９７（ｍ，４Ｈ）、１．５９（ｍ，３Ｈ）、１．３１（ｓ，３Ｈ）、１．１４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４８６．４１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８５】

５－フルオロ－Ｎ２－（２，６－ジフルオロ－３－メトキシ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物２４３）の合成

【化４０１】

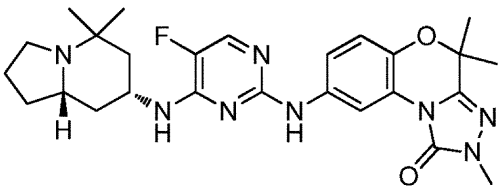


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１３（ｂｒ，１Ｈ）、８．９０（ｓ，１Ｈ）、７．９１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７７（ｍ，１Ｈ）、７．６８（ｍ，１Ｈ）、４．１４（ｂｒ，１Ｈ）、３．９０（ｓ，３Ｈ）、３．３５（ｍ，２Ｈ）、３．０７（ｍ，１Ｈ）、２．５１（ｓ，３Ｈ）、２．２５（ｍ，１Ｈ）、１．９８（ｍ，４Ｈ）、１．６０～１．５５（ｍ，３Ｈ）、１．３１（ｓ，３Ｈ）、１．１７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５０４．４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８６】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２，４，４－トリメチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２４８）の合成

【化４０２】



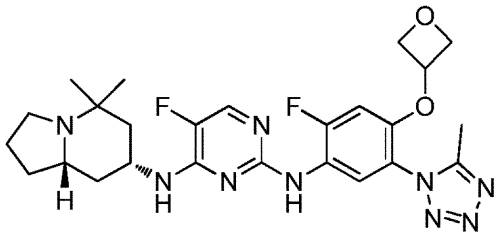
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１０（ｓ，１Ｈ）、８．５７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｄｄ，Ｊ＝２．７、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｓ，１Ｈ）、３．３７（ｓ，３Ｈ）、２．

７９（ｔ，１Ｈ）、２．３８（ｍ，１Ｈ）、２．１８（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ、１Ｈ）、１．７０（ｍ，１Ｈ）、１．５６（ｓ，５Ｈ）、１．４８（ｓ，３Ｈ）、１．３５～１．０８（ｍ，４Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）、０．７８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５０９．０４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８７】

５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２４９）の合成

【化４０３】

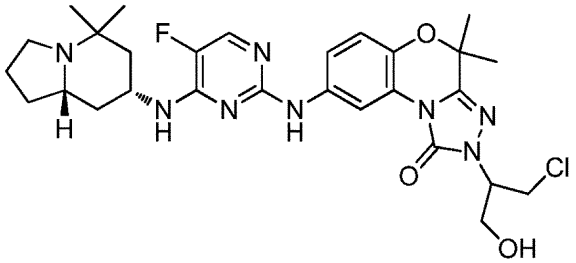


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．５０（ｓ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．３２（ｐ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．８６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．３５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．９４（ｍ，１Ｈ）、２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．４３（ｓ，３Ｈ）、２．２１（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、２．０４（ｍ，１Ｈ）、１．８７（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．６８～１．４７（ｍ，４Ｈ）、１．３４（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．２２～１．０４（ｍ，２Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．７０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２８．３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８８】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジメチル－２－（３－クロロプロパノール－２－イル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、２つのジアステレオマー（化合物２５０）の合成

【化４０４】



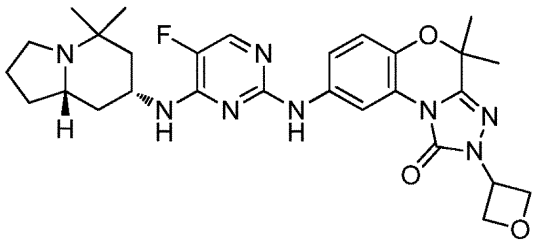
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１１（ｓ，２Ｈ）、８．６４（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．５５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、２Ｈ）、７．４３（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３４（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、６．９４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、２Ｈ）、５．０８（ｑ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．３３（ｍ，２Ｈ）、４．２４（ｂｒ，２Ｈ）、３．９５（ｍ，２Ｈ）、３．８３（ｍ，２Ｈ）、３．６３（ｍ，４Ｈ）、２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．２２（ｍ，２Ｈ）、１．９２（ｍ，２Ｈ）、１．７６（ｍ，２Ｈ）、１．５９（ｓ，７Ｈ）、１．５７（ｓ，７Ｈ）、１．５１（ｓ，３Ｈ）、１．４８（ｓ，３Ｈ）、１．２９～１．１５（ｍ，６Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、

０．９８（ｓ，３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）、０．８１（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５８６．９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８８９】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジメチル－２－（オキセタン－３－イル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２５１）の合成

【化４０５】

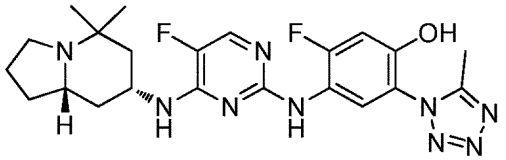


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．１１（ｓ，１Ｈ）、８．５８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．３９（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．８３（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、４Ｈ）、４．２０（ｂｒ，１Ｈ）、２．７８（ｔ，１Ｈ）、２．３０（ｍ，１Ｈ）、２．１３（ｑ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．９４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．７６（ｍ，１Ｈ）、１．６２（ｓ，６Ｈ）、１．５３（ｓ，３Ｈ）、１．３３～１．０９（ｍ，３Ｈ）、０．９７～０．９９（ｓ，３Ｈ）、０．７５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５５１．５０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９０】

４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（５－メチル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェノール、ベシル酸塩（化合物２５２）の合成

【化４０６】

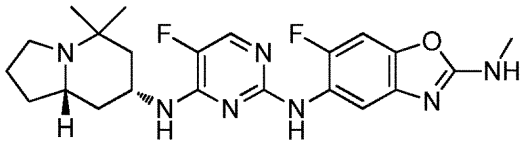


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　１０．９５（ｓ，１Ｈ）、９．０３（ｂｒ，１Ｈ）、８．７７（ｂｒ，１Ｈ）、７．９３（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５（ｂｒ，１Ｈ）、３．０４（ｍ，１Ｈ）、２．３９（ｓ，３Ｈ）、２．２４（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．１１（ｍ，１Ｈ）、１．９６（ｍ，４Ｈ）、１．８３～１．４８（ｍ，４Ｈ）、１．３１（ｓ，３Ｈ）、１．１２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４７２．４９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９１】

Ｎ５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－６－フルオロ－Ｎ２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン、ギ酸塩（化合物２５３）の合成

【化４０７】

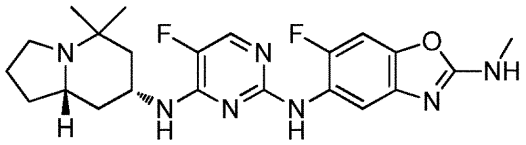


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．１８（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．５１（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｍ，１Ｈ）、４．０６（ｂｒ，１Ｈ）、２．９６（ｂｒ，１Ｈ）、２．８５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）、１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．８５（ｍ，１Ｈ）、１．６８（ｍ，４Ｈ）、１．４５～１．２１（ｍ，４Ｈ）、１．１２（ｓ，３Ｈ）、０．９２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４４４．４３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９２】

Ｎ５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）－６－フルオロ－Ｎ２－メチルベンゾ［ｄ］オキサゾール－２，５－ジアミン、ベシル酸塩（化合物２５４）の合成

【化４０８】

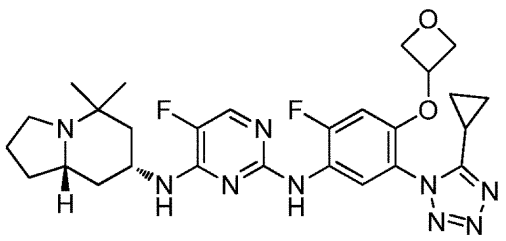


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　７．９２（ｍ，１Ｈ）、７．８０（ｍ，１Ｈ）、７．５７（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、２Ｈ）、７．４９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４０（ｄ，Ｊ＝９．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２８（ｍ，３Ｈ）、４．１２（ｂｒ，１Ｈ）、３．０２（ｂｒ，１Ｈ）、２．８６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、３Ｈ）、２．２５（ｍ，１Ｈ）、２．０７（ｍ，１Ｈ）、１．９２（ｍ，４Ｈ）、１．５７（ｍ，４Ｈ）、１．３１（ｓ，３Ｈ）、１．１０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４４４．４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９３】

Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２５５）の合成

【化４０９】



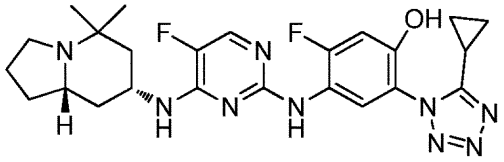
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．５１（ｓ，１Ｈ）、８．１０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．３３（ｐ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．８８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．４０（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．９６（ｍ，１Ｈ）、２．７７（ｍ，１Ｈ）、２．１９（ｑ，Ｊ

＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．８７（ｍ，２Ｈ）、１．６７～１．３２（ｍ，５Ｈ）、１．１６～１．０７（ｍ，６Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．６８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５５４．５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９４】

４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－５－フルオロフェノール、ＴＦＡ塩（化合物２５６）の合成

【化４１０】

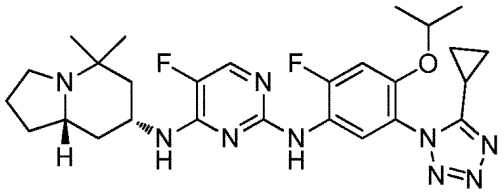


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　１０．８８（ｓ，１Ｈ）、９．３０（ｂｒ，１Ｈ）、８．６０（ｂｒ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｍ，１Ｈ）、３．０１（ｍ，１Ｈ）、２．２５（ｍ，１Ｈ）、１．９７～１．４６（ｍ，８Ｈ）、１．３２（ｍ，５Ｈ）、１．１３～１．０２（ｍ，７Ｈ）；ｍ／ｚ＝４９８．４２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９５】

Ｎ２－（５－（５－シクロプロピル－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－２－フルオロ－４－イソプロポキシフェニル）－５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物２５７）の合成

【化４１１】

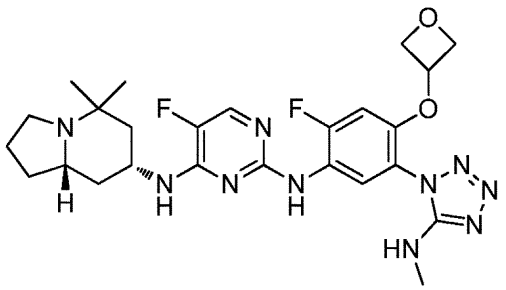


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、d_6－ＤＭＳＯ）δ　１１．７９（ｓ，１Ｈ）、１０．５４（ｂｒ，１Ｈ）、８．６５（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．３５（ｐ，Ｊ＝６．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．０６（ｍ，１Ｈ）、３．００（ｍ，１Ｈ）、２．２５～１．８６（ｍ，９Ｈ）、１．６６（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、６Ｈ）、１．３８～１．０２（ｍ，１２Ｈ）；ｍ／ｚ＝５４０．６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９６】

５－フルオロ－Ｎ２－（２－フルオロ－５－（５－（メチルアミノ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２５８）の合成

【化４１２】

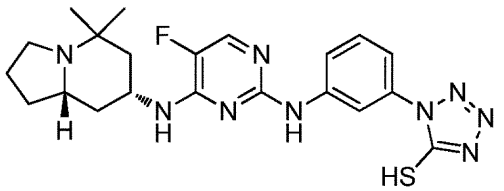


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．４５（ｓ，１Ｈ）、８．０４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．６７（ｍ，１Ｈ）、５．２８（ｍ，１Ｈ）、４．８３（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．３９（ｍ，２Ｈ）、４．００（ｍ，１Ｈ）、２．８４（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、３Ｈ）、２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．２５～１．８８（ｍ，４Ｈ）、１．５７～１．２２（ｍ，６Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．７３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５４３．６５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９７】

１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－チオール、ギ酸塩（化合物２５９）の合成

【化４１３】

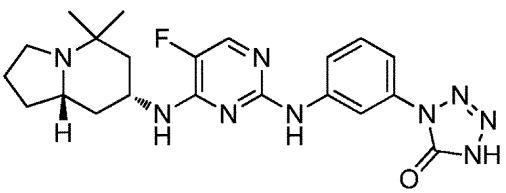


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．３０（ｓ，１Ｈ）、８．８５（ｂｒ，１Ｈ）、８．４９（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｍ，３Ｈ）、４．２９（ｍ，１Ｈ）、３．００（ｍ，１Ｈ）、２．８６（ｔ，１Ｈ）、２．３０～１．３５（ｍ，８Ｈ）、１．１７（ｓ，３Ｈ）、１．１５（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．００（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４５５．９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９８】

１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２６０）の合成

【化４１４】



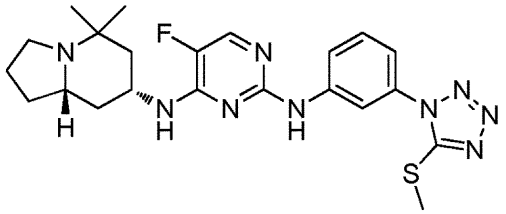
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．３３（ｓ，１Ｈ）、８．２６（ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，４Ｈ）、４．３６（ｍ，１Ｈ）、２．９９（ｂｒ，１Ｈ）、２．２５～１．６０

（ｍ，１０Ｈ）、１．２９（ｓ，３Ｈ）、１．２３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４３９．９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０８９９】

５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２６１）の合成

【化４１５】

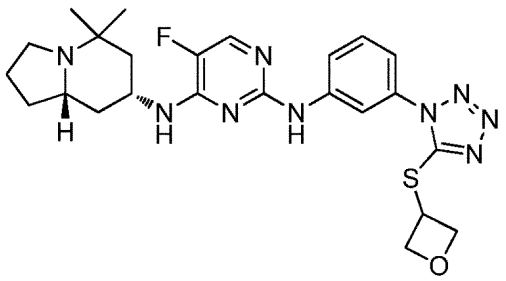


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｃｄｃｌ$_{3}$）δ　８．４１（ｓ，１Ｈ）、７．９３（ｍ，１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．４３（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３８（ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｍ，１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．１９（ｂｒ，１Ｈ）、４．４０（ｂｒ，１Ｈ）、３．４１（ｂｒ，１Ｈ）、２．８３（ｓ，３Ｈ）、２．４０（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、２．００（ｍ，３Ｈ）、１．８９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．６１（ｂｒ，４Ｈ）、１．４６（ｓ，３Ｈ）、１．２０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４６９．９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９００】

５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（オキセタン－３－イルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２６２）の合成

【化４１６】

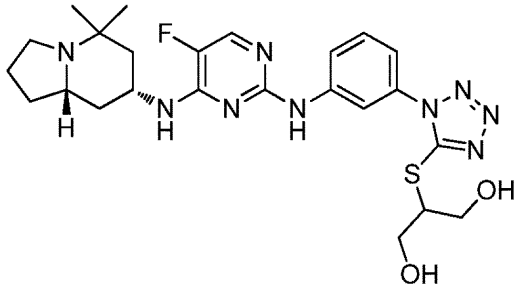


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．５４（ｓ，１Ｈ）、８．２０（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、５．０３（ｍ，２Ｈ）、４．９０（ｐ，Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．５７（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．０６（ｂｒ，１Ｈ）、２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．２１～１．９８（ｍ，３Ｈ）、１．５６（ｍ，４Ｈ）、１．４０（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．１８～１．０７（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．７２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５１１．９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０１】

２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）プロパン－１，３－ジオール（化合物２６３）の合成

【化４１７】

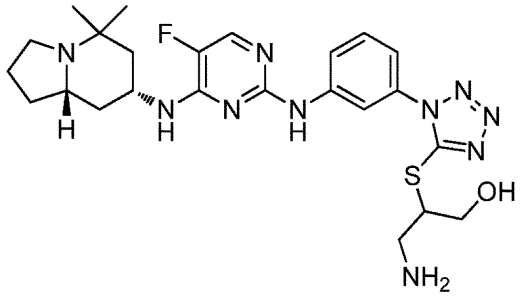


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．３３（ｓ，１Ｈ）、８．２４（ｓ，１Ｈ）、７．８７（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７３（ｍ，１Ｈ）、７．３４（ｍ，２Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、５．１８（ｍ，１Ｈ）、４．２８（ｄｄ，Ｊ＝５．７、１５．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１９（ｂｒ，１Ｈ）、４．０１（ｍ，１Ｈ）、３．６４（ｍ，２Ｈ）、３．５２（ｍ，１Ｈ）、２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．２４（ｍ，１Ｈ）、１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．７７（ｍ，１Ｈ）、１．５９（ｍ，３Ｈ）、１．３８（ｔ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．１９（ｍ，２Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．８７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５３０．２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０２】

２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）－３－アミノプロパン－１－オール、ベシル酸塩（化合物２６４）の合成

【化４１８】

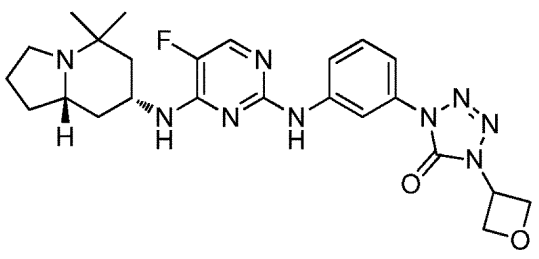


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．３８（ｓ，１Ｈ）、９．１３（ｂｒ，１Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｓ，１Ｈ）、７．７４（ｓ，１Ｈ）、７．３６（ｄ，１Ｈ）、５．２４（ｂｒ，１Ｈ）、４．３３（ｂｒ，５Ｈ）、３．６８（ｂｒ，２Ｈ）、２．０４（ｍ，５Ｈ）、１．６２（ｍ，４Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、１．２９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２９．４４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０３】

１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩（化合物２６５）の合成

【化４１９】

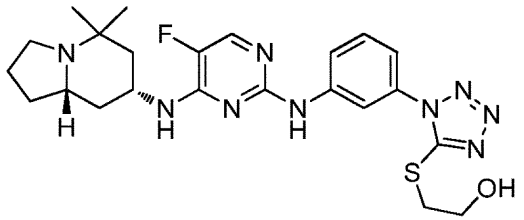


^{1}H NMR（300MHz、d_6－DMSO）δ 9.36（s，1H）、8.24（t，J＝2.1Hz、1H）、7.87（d，J＝3.9Hz、1H）、7.73（d，J＝8.1Hz、1H）、7.39～7.25（m，3H）、5.47（p，J＝6.9Hz、1H）、4.93（d，J＝6.9Hz、4H）、4.17（m，1H）、2.83（m，1H）、2.41（m，1H）、2.24（q，J＝8.4Hz、1H）、1.99（d，J＝12.3Hz、1H）、1.75（m，1H）、1.59（m，3H）、1.39（t，J＝12.3Hz、1H）、1.19（m，2H）、1.05（s，3H）、0.86（s，3H）；m／z＝495.98（M＋H）$^+$。

【0904】

2－（1－（3－（4－（（7R，8aS）－オクタヒドロ－5，5－ジメチルインドリジン－7－イルアミノ）－5－フルオロピリミジン－2－イルアミノ）フェニル）－1H－テトラゾール－5－イルチオ）エタノール、ベシル酸塩（化合物266）の合成

【化420】

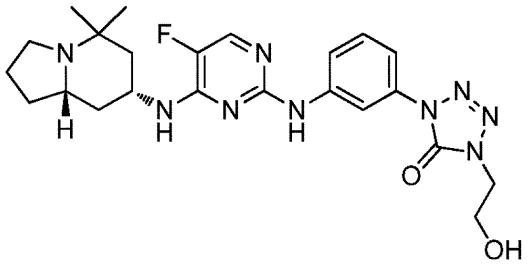


^{1}H NMR（300MHz、d_6－DMSO）δ 9.55（s，1H）、9.07（br，1H）、8.04（s，1H）、7.97（d，1H）、7.83（d，1H）、7.65（d，1H）、7.48（t，J＝8.1Hz、1H）、7.12（d，J＝8.1Hz、1H）、5.10（t，1H）、4.28（br，1H）、3.71（q，J＝6.3Hz、2H）、3.43（t，J＝6.0Hz、2H）、3.07（br，1H）、2.03（m，6H）、1.60（m，4H）、1.33（s，3H）、1.22（s，3H）；m／z＝500.31（M＋H）$^+$。

【0905】

1－（3－（4－（（7R，8aS）－オクタヒドロ－5，5－ジメチルインドリジン－7－イルアミノ）－5－フルオロピリミジン－2－イルアミノ）フェニル）－4－（2－ヒドロキシエチル）－1H－テトラゾール－5（4H）－オン、ギ酸塩（化合物267）の合成

【化421】

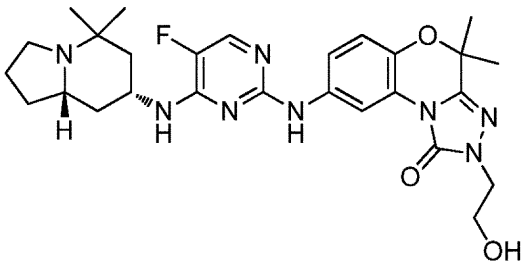


^{1}H NMR（300MHz、d_6－DMSO）δ 9.34（s，1H）、8.22（s，1H）、7.88（d，J＝3.6Hz、1H）、7.74（d，J＝6.0Hz、1H）、7.33（m，3H）、5.00（br，1H）、4.19（br，1H）、4.01（t，J＝5.1Hz、2H）、3.74（t，2H）、2.87（m，1H）、2.32（m，1H）、2.02（m，1H）、1.79（，1H）、1.63（m，3H）、1.41（t，J＝13.8Hz、1H）、1.21（m，2H）、1.07（s，3H）、0.91（s，3H）；m／z＝484.34（M＋H）$^+$。

【0906】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－（２－ヒドロキシエチル）－４，４－ジメチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２６８）の合成

【化４２２】

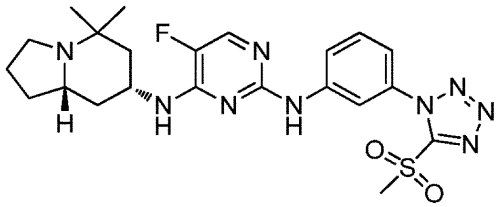


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１０（ｓ，１Ｈ）、８．５６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．３７（ｄｄ，Ｊ＝２．７、９．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．１５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．８２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２（ｂｒ，１Ｈ）、３．７５（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．６４（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．７９（ｔ，１Ｈ）、２．３８（ｍ，１Ｈ）、２．２０（ｑ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．９５（ｄ，Ｊ＝１１．１Ｈｚ、１Ｈ）、１．７４（ｍ，１Ｈ）、１．５６（ｓ，６Ｈ）、１．４９（ｓ，３Ｈ）、１．３５～１．１３（ｍ，３Ｈ）、１．０１（ｓ，３Ｈ）、０．８１（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５３９．３７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０７】

５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルスルホニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物２６９）の合成

【化４２３】

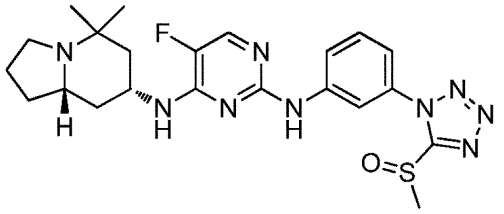


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．４７（ｓ，１Ｈ）、９．５９（ｓ，１Ｈ）、８．１３（ｄ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５２（ｍ，２Ｈ）、７．２８（ｄ，１Ｈ）、４．３４（ｂｒ，１Ｈ）、３．７２（ｂｒ，２Ｈ）、３．２８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、３Ｈ）、２．１３（ｍ，５Ｈ）、１．８８（ｍ，４Ｈ）、１．５０（ｓ，３Ｈ）、１．４４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５０１．９３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０８】

５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（３－（５－（メチルスルフィニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物２７０）の合成

【化４２４】

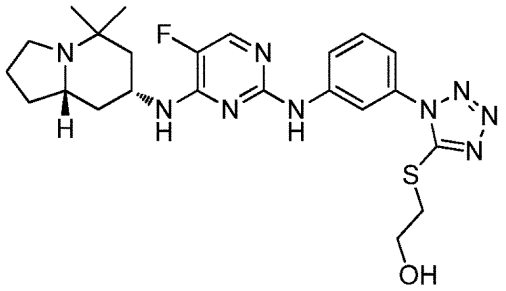


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　１１．６９（ｓ，１Ｈ）、１０．４２（ｓ，１Ｈ）、８．８４（ｄ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．７４（ｂｒ，１Ｈ）、７．９６（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．３４（ｂｒ，１Ｈ）、４．２４（ｓ，３Ｈ）、４．０５（ｍ，１Ｈ）、３．７１（ｍ，２Ｈ）、２．０７（ｍ，６Ｈ）、１．８１（ｍ，２Ｈ）、１．４０（ｓ，３Ｈ）、１．３７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４８６．３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９０９】

２－（１－（３－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）フェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）エタノール（化合物２７１）の合成

【化４２５】

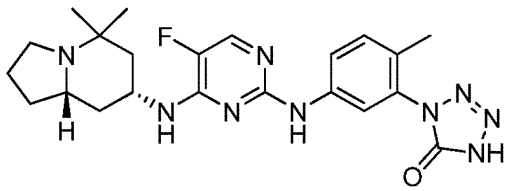


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．５３（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｓ，１Ｈ）、７．８９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、５．１０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．０８（ｂｒ，１Ｈ）、３．７０（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、３．３９（ｑ，Ｊ＝６．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．２１（ｍ，１Ｈ）、１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．５６（ｍ，４Ｈ）、１．４０（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．１７（ｍ，２Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．７０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５００．２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１０】

１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ベシル酸塩（化合物２７２）の合成

【化４２６】



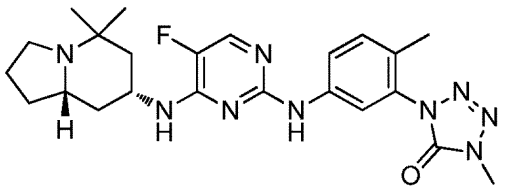
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ）、７．８８

（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｓ，１Ｈ）、７．４２（ｄ，１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．１８（ｂｒ，１Ｈ）、３．１５（ｍ，１Ｈ）、２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．１２（ｄ，１Ｈ）、２．０５（ｓ，３Ｈ）、１．９２（ｍ，５Ｈ）、１．４６（ｍ，２Ｈ）、１．２４（ｓ，３Ｈ）、１．１２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４５４．３１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１１】

１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ＨＣｌ塩（化合物２７３）の合成

【化４２７】

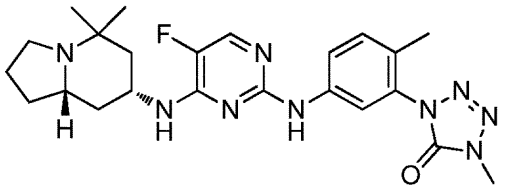


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ）、９．０６（ｂｒ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｓ，１Ｈ）、７．５８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．３３（ｍ，１Ｈ）、３．６２（ｓ，３Ｈ）、３．３６（ｓ，２Ｈ）、３．０８（ｐ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．３３（ｄ，Ｊ＝１４．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．０８（ｓ，３Ｈ）、１．９６（ｍ，５Ｈ）、１．６１（ｍ，２Ｈ）、１．３４（ｓ，３Ｈ）、１．３１（ｍ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４６８．０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１２】

１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２７４）の合成

【化４２８】

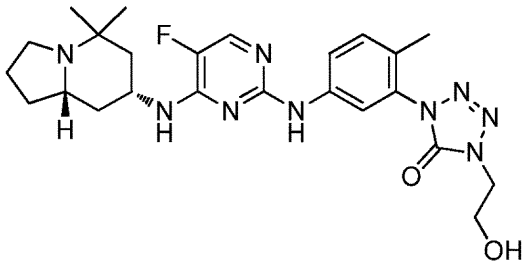


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２９（ｓ，１Ｈ）、７．９４（ｓ，１Ｈ）、７．８５（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、２Ｈ）、４．０６（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，３Ｈ）、２．８３（ｔ，１Ｈ）、２．２２（ｍ，２Ｈ）、２．０５（ｓ，３Ｈ）、１．９８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．５８（ｍ，４Ｈ）、１．４３（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．２１（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．８３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４６８．０１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１３】

１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２７５）の合成

【化４２９】

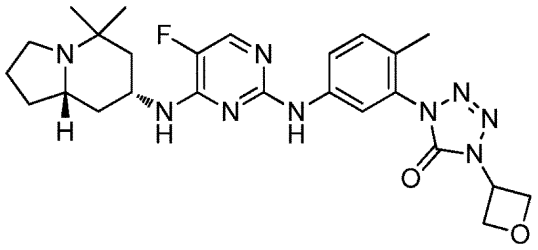


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ）、７．８７～７．８４（ｍ，２Ｈ）、７．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．８、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、５．０３（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０（ｍ，１Ｈ）、４．０１（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、２．８３（ｄｔ，Ｊ＝３．３、８．７Ｈｚ、１Ｈ）、２．２５（ｑ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、２Ｈ）、２．０５（ｓ，３Ｈ）、１．９６（ｄ，１Ｈ）、１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．５９（ｍ，３Ｈ）、１．４２（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．１９（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．８７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４９７．９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１４】

１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩（化合物２７６）の合成

【化４３０】

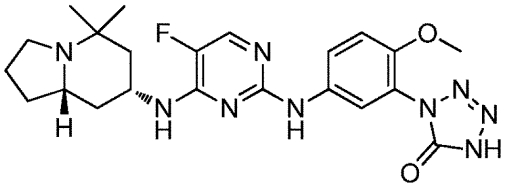


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、２Ｈ）、７．７１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、５．４８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．９５（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、４Ｈ）、４．０９（ｍ，１Ｈ）、２．８３（ｍ，１Ｈ）、２．２５（ｍ，２Ｈ）、２．０７（ｓ，３Ｈ）、１．９５（ｍ，１Ｈ）、１．７１（ｍ，１Ｈ）、１．５７（ｍ，３Ｈ）、１．４２（ｍ，１Ｈ）、１．１７（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５０９．９７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１５】

１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２７７）の合成

【化４３１】

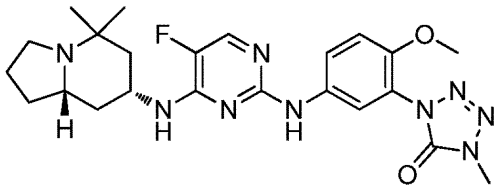


^{1}H NMR（300MHz、d_6－DMSO）δ 9.22（s，1H）、7.99（d，J＝2.4Hz、1H）、7.94（d，J＝3.9Hz、1H）、7.71（dd，J＝2.7、9.0Hz、1H）、7.45（d，1H）、7.20（d，J＝9.0Hz、1H）、4.25（m，1H）、3.79（s，3H）、3.18（m，1H）、2.79（m，2H）、2.22（d，1H）、1.87（m，5H）、1.48（m，2H）、1.30（s，3H）、1.15（s，3H）；m／z＝470.30（M＋H）$^+$。

【0916】

1－（5－（4－（（7R，8aS）－オクタヒドロ－5，5－ジメチルインドリジン－7－イルアミノ）－5－フルオロピリミジン－2－イルアミノ）－2－メトキシフェニル）－4－メチル－1H－テトラゾール－5（4H）－オン、HCl塩（化合物278）の合成

【化432】

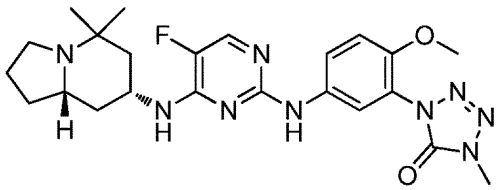


^{1}H NMR（300MHz、d_6－DMSO）δ 9.11（s，1H）、9.06（br，1H）、7.90（d，J＝3.6Hz、1H）、7.77（dd，J＝2.7、8.7Hz、1H）、7.71（d，J＝3.0Hz、1H）、7.53（d，J＝8.7Hz、1H）、7.14（d，J＝9.0Hz、1H）、4.31（m，1H）、3.73（s，3H）、3.60（s，3H）、3.36（m，2H）、3.06（t，J＝9.9Hz、1H）、2.32（d，J＝13.8Hz、1H）、2.08～1.95（m，5H）、1.68～1.56（m，2H）、1.33（s，3H）、1.28（s，3H）；m／z＝483.95（M＋H）$^+$。

【0917】

1－（5－（4－（（7R，8aS）－オクタヒドロ－5，5－ジメチルインドリジン－7－イルアミノ）－5－フルオロピリミジン－2－イルアミノ）－2－メトキシフェニル）－4－メチル－1H－テトラゾール－5（4H）－オン（化合物279）の合成

【化433】



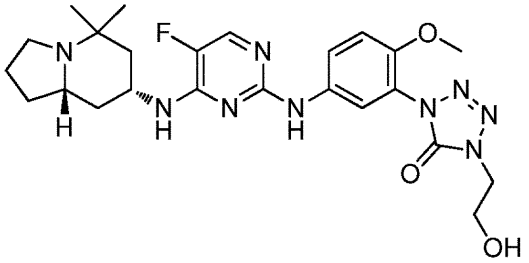
^{1}H NMR（300MHz、d_6－DMSO）δ 9.17（s，1H）、8.03（s，1H）、7.83（d，J＝4.2Hz、1H）、7.63（d，J＝8.4Hz、1H）、7.22（d，J＝8.7Hz、1H）、7.14（d，J＝9.0Hz、1H）、4.05（m，1H）、3.71（s，3H）、3.60（s，3H）、2.82（t，1H）、2.21（m，2H）、1.96（d，1H）、1.57（m，5H）、1.18（m，2H）、1.05（s，3H）、0.81（s，3H）；m／z＝483.97（M＋H）$^+$。

【0918】

1－（5－（4－（（7R，8aS）－オクタヒドロ－5，5－ジメチルインドリジン－7－イルアミノ）－5－フルオロピリミジン－2－イルアミノ）－2－メトキシフェニル

）－４－（２－ヒドロキシエチル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２８０）の合成

【化４３４】

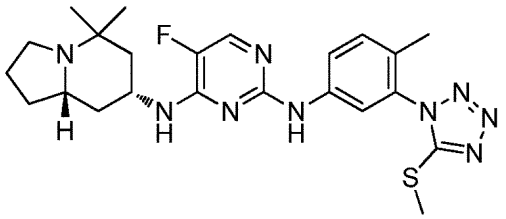


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１１（ｓ，１Ｈ）、７．９３（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｂｒｄ，１Ｈ）、７．１３（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．１１（ｍ，１Ｈ）、３．９８（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．７５（ｑ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、２Ｈ）、３．７１（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．２６（ｍ，２Ｈ）、１．９９（ｄ，１Ｈ）、１．５９（ｍ，４Ｈ）、１．４２（ｔ，Ｊ＝１３．５Ｈｚ、１Ｈ）、１．２０（ｍ，２Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．８６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５１４．３３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９１９】

５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（５－（メチルチオ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２８１）の合成

【化４３５】

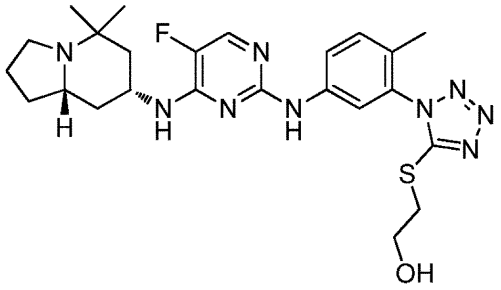


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．４３（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｍ，１Ｈ）、７．８６（ｍ，１Ｈ）、７．６１（ｍ　１Ｈ）、７．３５（ｍ，２Ｈ）、３．２９（ｓ，３Ｈ）、２．７３（ｓ，３Ｈ）、１．８６（ｍ，６Ｈ）、１．５６（ｍ，５Ｈ）、１．２２（ｓ，３Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４８４．３６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２０】

２－（１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５－イルチオ）エタノール（化合物２８２）の合成

【化４３６】

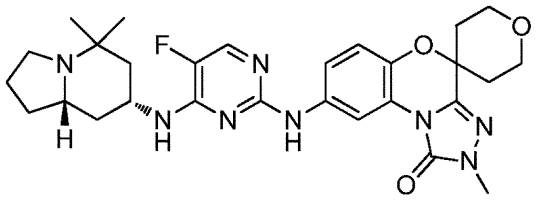


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．４２（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．３１（ｍ，２Ｈ）、５．１０（ｔ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．０２（ｍ，１Ｈ）、３．６８（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ、２Ｈ）、３．３８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．２５（ｍ，１Ｈ）、１．９２（ｍ，２Ｈ）、１．８５（ｓ，３Ｈ）、１．６０（ｍ，３Ｈ）、１．４９（ｍ，２Ｈ）、１．２２（ｍ，２Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．７４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５１４．３５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２１】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－スピロ（２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－４，４’－［４Ｈ］ピラン）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物２８３）の合成

【化４３７】

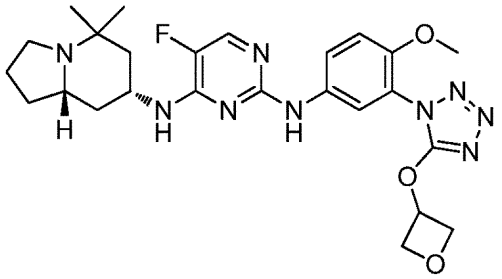


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．４７（ｓ，１Ｈ）、９．１０（ｂｒ，１Ｈ）、８．５０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８５（ｂｒ，１Ｈ）、７．３８（ｄｄ，Ｊ＝２．４、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１１（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４８（ｍ，１Ｈ）、３．７７（ｍ，４Ｈ）、３．４０（ｓ，３Ｈ）、３．０６（ｐ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．２９（ｄ，１Ｈ）、２．１５（ｍ，１Ｈ）、２．０５～１．５５（ｍ，１２Ｈ）、１．２９（ｓ，３Ｈ）、１．１８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５５１．３８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２２】

５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メトキシ－３－（５－（オキセタン－３－イルオキシ）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物２８４）の合成

【化４３８】

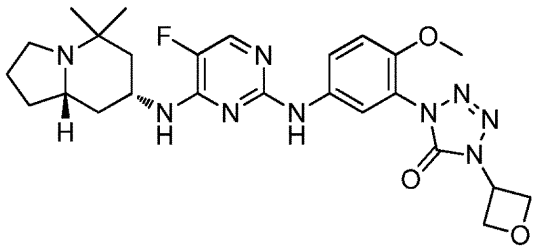


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ）、８．０６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７０（ｄｄ，Ｊ＝１．８、１０．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、５．６９（ｐ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．８９（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、４．５５（ｄｄ，Ｊ＝４．８、８．１Ｈｚ、２Ｈ）、４．０７（ｍ，１Ｈ）、３．７５（ｓ，３Ｈ）、２．８０（ｔ，１Ｈ）、２．２５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、２．０８（ｍ，１Ｈ）、１．９５（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．６３～１．３８（ｍ，５Ｈ）、１．１５（ｍ，２Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．７８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２５．９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２３】

１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩（化合物２８５）の合成

【化４３９】

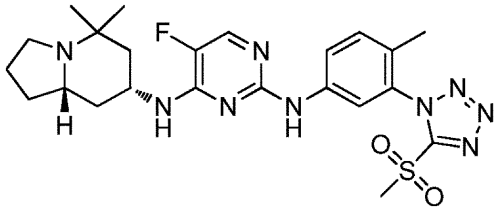


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ）、７．９３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７１（ｄｄ，Ｊ＝２．４、９．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．２０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．４７（ｐ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、４Ｈ）、４．１１（ｍ，１Ｈ）、３．７１（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．２４（ｍ，２Ｈ）、１．９７（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．５８（ｍ，３Ｈ）、１．４０（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．１７（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．８４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２５．９８（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２４】

５－フルオロ－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－Ｎ２－（４－メチル－３－（５－（メチルスルホニル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ＴＦＡ塩（化合物２８６）の合成

【化４４０】

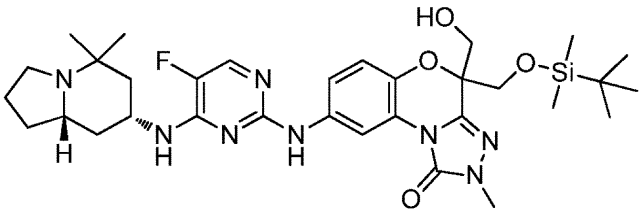


ｍ／ｚ＝５１６．６３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２５】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４－（ヒドロキシメチル）－４－（（（１，１－ジメチルエチル）ジメチルシリル）オキシメチル）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ベシル酸塩（化合物２８７）の合成

【化４４１】

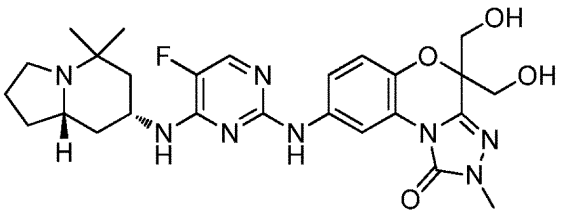


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２３（ｓ，１Ｈ）、８．６９（ｓ，１Ｈ）、８．０３（ｓ，１Ｈ）、７．６０（ｄ，１Ｈ）、７．５０（ｄ，１Ｈ）、７．０６（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．３６（ｔ，１Ｈ）、５．１８（ｍ，２Ｈ）、４．０５（ｓ，２Ｈ）、３．９１（ｍ，１Ｈ）、３．５３（ｓ，３Ｈ）、２．３９～１．７７（ｍ，１０Ｈ）、１．４４（ｓ，３Ｈ）、１．３９（ｓ，３Ｈ）、０．８３（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ、９Ｈ）、０．０６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、３Ｈ）、０．００（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝６５５．０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２６】

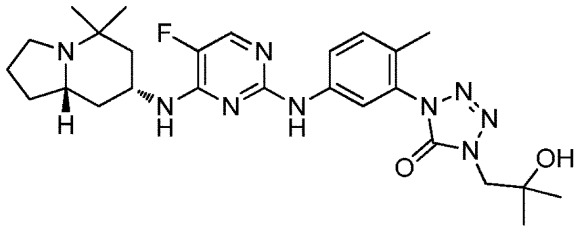
５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－４，４－ジ（ヒドロキシメチル）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、ベシル酸塩（化合物２８８）の合成

【化４４２】

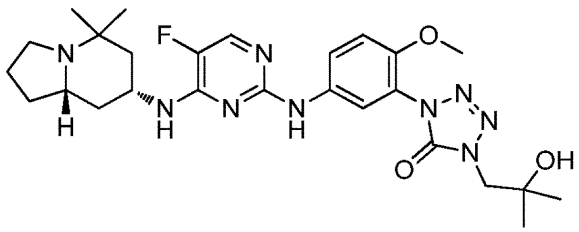


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．０７（ｓ，１Ｈ）、８．５１（ｂｒ，１Ｈ）、７．８５（ｂｒ，１Ｈ）、７．４１（ｍ，２Ｈ）、６．９０（ｍ，１Ｈ）、５．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．４４（ｂｒ，１Ｈ）、３．７２（ｍ，４Ｈ）、３．３９（ｓ，３Ｈ）、１．９３（ｂｒ，３Ｈ）、１．６２（ｂｒ，３Ｈ）、１．２２（ｍ，５Ｈ）１．０３（ｂｒ，３Ｈ）、０．８６（ｂｒ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５４１．００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９２７】
１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メチルフェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン、ギ酸塩（化合物２８９）の合成
【化４４３】

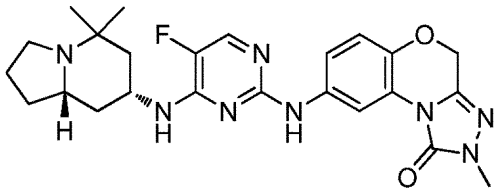


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２２（ｓ，１Ｈ）、８．２７（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｓ，１Ｈ）、７．７９（ｓ，１Ｈ）、７．２３（ｍ，２Ｈ）、６．５５（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．１６（ｓ，１Ｈ）、３．６９（ｓ，２Ｈ）、２．０３（ｓ，３Ｈ）、１．６０（ｂｒ，６Ｈ）、１．５５（ｓ，６Ｈ）、１．２０（ｂｒ，４Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．９０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２６．２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０９２８】
１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－メトキシフェニル）－４－（２－ヒドロキシ－２－メチルプロピル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物２９０）の合成
【化４４４】



^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．０７（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｍ，２Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１４（ｍ，１Ｈ）、３．７０（ｓ，５Ｈ）、２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．２６（ｍ，２Ｈ）、１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．６０（ｍ，５Ｈ）、１．５３（ｓ，６Ｈ）、１．２１（ｍ，２Ｈ）、１．０５（ｓ，３Ｈ）、０．８９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５４２．２２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０９２９】
５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２９１）の合成

【化４４５】

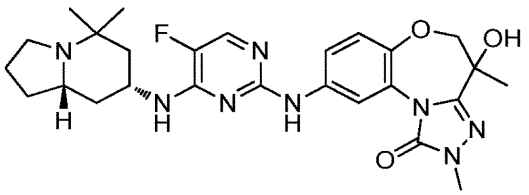


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１０（ｓ，１Ｈ）、８．４６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｄｄ，Ｊ＝２．７、８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．０４（ＡＢｑ，Ｊ＝１４．１、１９．２Ｈｚ、２Ｈ）、４．２３（ｍ，１Ｈ）、３．３７（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、２．２２（ｍ，１Ｈ）、１．９７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．５ｍ（ｍ，３Ｈ）、１．３４（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．２４～１．０６（ｍ，３Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４８１．０９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３０】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、２つのジアステレオマー（化合物２９２）の合成

【化４４６】

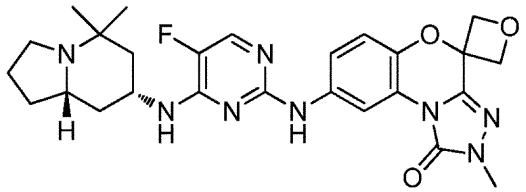


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１６（ｓ，１Ｈ）、９．１５（ｓ，１Ｈ）、８．０２（ｄ，１Ｈ）、７．９８（ｄ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、２Ｈ）、７．５６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、７．１８（ｍ，２Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、２Ｈ）、５．５４（ｓ，１Ｈ）、５．５０（ｓ，１Ｈ）、４．２１（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．０、４９．２Ｈｚ、４Ｈ）、４．２０（ｂｒ，２Ｈ）、３．３９（ｓ，６Ｈ）、２．８２（ｔ，２Ｈ）、２．２６（ｍ，２Ｈ）、１．９９（ｍ，２Ｈ）、１．７５（ｍ，２Ｈ）、１．５８（ｍ，８Ｈ）、１．３８（ｓ，３Ｈ）、１．３７（ｓ，３Ｈ）、１．２０（ｍ，６Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２５．１３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３１】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－スピロ（２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－４，３’－［３Ｈ］オキセタン）－２－メチル－［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２９３）の合成

【化４４７】

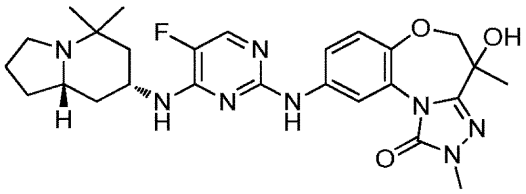


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１５（ｓ，１Ｈ）、８．４６（ｓ，１Ｈ）、７．８１（ｄ，１Ｈ）、７．４９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．１６（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、４．８６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．７８（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．１８（ｍ，１Ｈ）、３．４３（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｔ，１Ｈ）、２．２４（ｑ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．７３（ｍ，１Ｈ）、１．５６（ｍ，４Ｈ）、１．２３（ｍ，３Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．８４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２３．０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３２】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、化合物２９２の１つの異性体、ピーク１、１つのジアステレオマー（化合物２９４）および５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，３，４，５－テトラヒドロン－２，４－ジメチル－４－ヒドロキシ－［１，２，４］トリアゾロ［４，５－ｃ］［１，５］ベンズオキサゼピン－１－オン－９－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン、化合物２９２の１つの異性体、ピーク２、１つのジアステレオマー（化合物２９５）の調製

【化４４８】



化合物２９２をキラルＨＰＬＣ分離にかけたところ、化合物２９４（ピーク１、Ｒｔ＝３．７５）および化合物２９５（ピーク２、Ｒｔ＝６．３２）が得られた。

【０９３３】

化合物２９４：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１６（ｓ，１Ｈ）、８．０３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．５０（ｓ，１Ｈ）、４．２２（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．６、５０．４Ｈｚ、２Ｈ）、４．２０（ｂｒ，１Ｈ）、３．３９（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、２．２５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、１．９６（ｄ，Ｊ＝１３．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．７６（ｍ，１Ｈ）、１．６０（ｍ，４Ｈ）、１．３８（ｓ，３Ｈ）、１．２２（ｍ，３Ｈ）、１．０４（ｓ，３Ｈ）、０．８５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２５．０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３４】

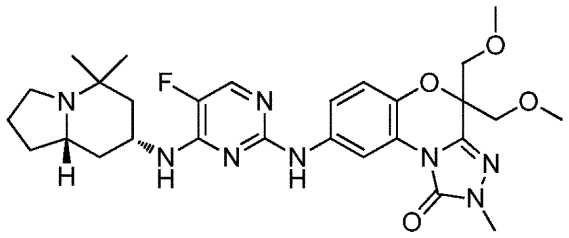
化合物２９５：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１５（ｓ，１Ｈ）、７．９９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）

、７．５６（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、５．５４（ｓ，１Ｈ）、４．２２（ＡＢｑ，Ｊ＝１２．３、４６．５Ｈｚ、２Ｈ）、４．１６（ｂｒ，１Ｈ）、３．３９（ｓ，３Ｈ）、２．８２（ｔ，１Ｈ）、２．２６（ｍ，２Ｈ）、２．０２（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ、１Ｈ）、１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．５８（ｍ，４Ｈ）、１．３７（ｓ，３Ｈ）、１．２２（ｍ，３Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２５．０６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３５】

５－フルオロ－Ｎ２－（１Ｈ－２，４－ジヒドロン－２－メチル－４，４－ジ（メトキシメチル）［１，２，４］トリアゾロ［３，４－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－１－オン－８－イル）－Ｎ４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２９６）の合成

【化４４９】

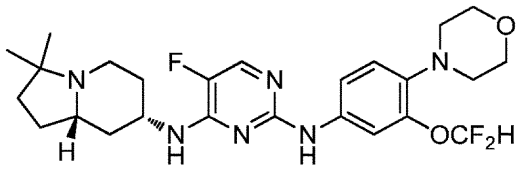


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ、ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．０７（ｓ，１Ｈ）、８．５５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６（ｄｄ，Ｊ＝２．７、９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２４（ｍ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，２Ｈ）、３．６８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．３８（ｓ，３Ｈ）、３．２５（ｓ，３Ｈ）、３．２１（ｓ，３Ｈ）、２．７９（ｔ，１Ｈ）、２．２１（ｑ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、１．９５（ｄ，１Ｈ）、１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．５７（ｍ，４Ｈ）、１．３６～１．０７（ｍ，３Ｈ）、１．０２（ｓ，３Ｈ）、０．８２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５６９．１１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９３６】

Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２９７）の合成

【化４５０】



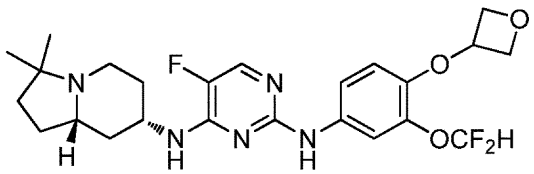
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．０２（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｓ，１Ｈ）、７．５９（ｓ，１Ｈ）、７．５０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．０３（ｔ，Ｊ＝７５．３Ｈｚ、１Ｈ）、６．９５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．２（ｂｓ，１Ｈ）、３．６８（ｓ，４Ｈ）、２．８５（ｓ，４Ｈ）、２．３０（ｍ，２Ｈ）、１．９７（ｍ，２Ｈ）、１．７３（ｍ，２Ｈ）、１．５８（ｍ，３Ｈ）、１．３５（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５０６．９９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝５０５．０２（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９３７】

Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（オキセタン－３－イルオキシ）フェニル）

－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物２９８）の合成

【化４５１】

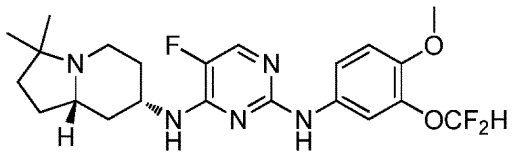


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９９（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．６９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｄｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１ＨＺ、１Ｈ）、７．０２（ｔ，Ｊ＝７４．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．６４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．２１（ｍ，１Ｈ）、４．８５（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、４．５４（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、２Ｈ）、４．１６（ｍ，１Ｈ）、２．８４（ｍ，１Ｈ）、２．３４～２．２５（ｍ，２Ｈ）、２．０１～１．９７（ｍ，１Ｈ）、１．７７（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．５７（ｍ，２Ｈ）、１．４６～１．３８（ｍ，１Ｈ）、１．２２～１．１５（ｍ，１Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４９３．９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝４９２．０２（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９３８】

Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－メトキシフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物２９９）の合成

【化４５２】

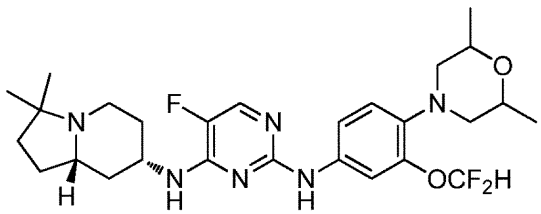


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９５（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｍ，１Ｈ）、７．６５（ｓ，１Ｈ）、７．４８（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９～６．６９（ｍ，３Ｈ）、４．１８（ｂｓ，１Ｈ）、３．７４（ｓ，３Ｈ）、２．８５（ｍ，１Ｈ）、２．３２（ｍ，１Ｈ）、２．０１～１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．７８～１．６（ｍ，３Ｈ）、１．４７～１．４４（ｍ，１Ｈ）、１．２２（ｍ，１Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）、０．９９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４５１．９６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝４５０．０６（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９３９】

Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（２，６－ジメチルモルホリノ）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物３００）の合成

【化４５３】



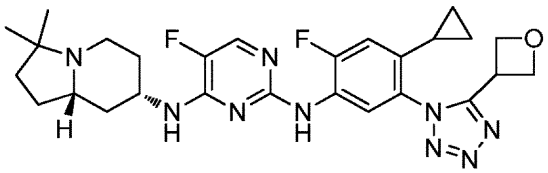
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．０１（ｓ，１Ｈ）、７．８３

（ｓ，１Ｈ）、７．５８（ｓ，１Ｈ）、７．４９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．２（ｓ，１Ｈ）、７．２５～６．７６（ｍ，２Ｈ）、４．１～４．０４（ｍ，１Ｈ）、３．７１～３．６６（ｍ，１Ｈ）、３．１５（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、２Ｈ）、３．０２（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、２Ｈ）、２．２９～２．２４（ｍ，４Ｈ）、１．９７（ｍ，１Ｈ）、１．６１（ｍ，４Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｍ，２Ｈ）；ｍ／ｚ＝５３５．００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝５３３．１０（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９４０】

Ｎ２－（４－シクロプロピル－２－フルオロ－５－（５－（オキセタン－３－イル）－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物３０１）の合成

【化４５４】

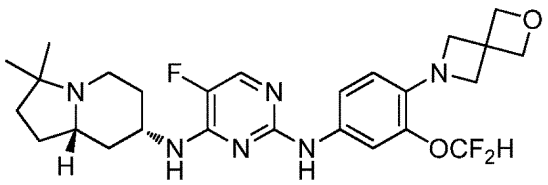


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．５７（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｓ，１Ｈ）、７．９０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０１（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．５７（ｂｓ，１Ｈ）、４．８（ｓ，２Ｈ）、４．７７（ｓ，２Ｈ）、４．３５～４．３０（ｍ，１Ｈ）、３．９１（ｍ　１Ｈ）、２．８１（ｂｓ，１Ｈ）、２．７１（ｓ，１Ｈ）、２．２５～２．２３（ｍ，２Ｈ）、２．０４（ｂｓ，１Ｈ）、１．８５（ｂｓ，１Ｈ）、１．５９（ｍ，２Ｈ）、１．４７～１．３７（ｍ，１Ｈ）、１．１６（ｍ，１Ｈ）、１．０４（ｓ，４Ｈ）、０．７４（ｓ，３Ｈ）、０．６４（ｓ，２Ｈ）；ｍ／ｚ＝５３８．２９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４１】

Ｎ２－（３－（ジフルオロメトキシ）－４－（２－オキサ－６－アザスピロ［３．３］ヘプタン－６－イル）フェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物３０２）の合成

【化４５５】



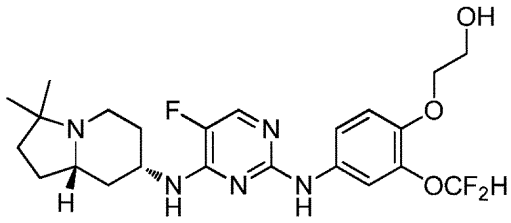
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．７９（ｓ，１Ｈ）、８．２３（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｍ，１Ｈ）、７．４５（ｓ，１Ｈ）、７．１２（ｓ，２Ｈ）、６．８７（ｔ，Ｊ＝７５Ｈｚ、１Ｈ）、６．４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．６７（ｓ，４Ｈ）、４．１３（ｍ，１Ｈ）、３．９３（ｓ，４Ｈ）、２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．３４～２．２５（ｍ，１Ｈ）、１．９６（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．７７（ｍ，１Ｈ）、１．６２～１．５８（ｍ，２Ｈ）、１．３９（ｔ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、１．２５～１．１３（ｍ，１Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）；１９Ｆ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ－７９．４、－１６７．４；ｍ／ｚ＝５１９．２７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４２】

２－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメ

チルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）エタン－１－オール、ギ酸塩（化合物３０３）の合成

【化４５６】

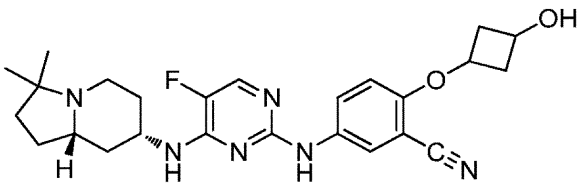


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９８（ｓ，１Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６７（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０４（ｔ，Ｊ＝７５．９Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｍ，１Ｈ）、３．９８（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、３．６７（ｔ，Ｊ＝５．１Ｈｚ、３Ｈ）、２．８４（ｍ，１Ｈ）、２．３５～２．２６（ｍ，１Ｈ）、２．０２～１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．７６（ｍ，１Ｈ）、１．６２～１．５８（ｍ，２Ｈ）、１．４４（ｔ，Ｊ＝１２Ｈｚ、２Ｈ）、１．２５～１．１２（ｍ，２Ｈ）、１．０８（ｓ，３Ｈ）、０．９９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４８１．００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４３】

５－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ）ベンゾニトリル、ギ酸塩（化合物３０４）の合成

【化４５７】

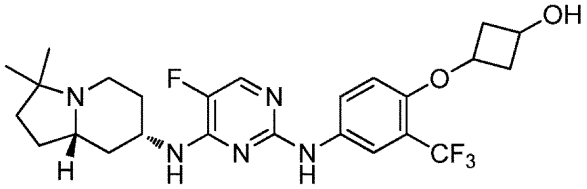


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．１１（ｓ，１Ｈ）、８．１８（ｓ，１Ｈ）、８．０５（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８４（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．３１（ｍ，１Ｈ）、４．１５（ｍ，１Ｈ）、３．８１（ｍ，１Ｈ）、２．８４～２．７９（ｍ，２Ｈ）、２．３４～２．２９（ｍ，２Ｈ）、２．０３～１．９８（ｍ，２Ｈ）、１．８８（ｍ，１Ｈ）、１．７８（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．５７（ｍ，２Ｈ）、１．４３（ｍ，２Ｈ）、１．２２～１．１１（ｍ，１Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４６７．２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４４】

３－（４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩（化合物３０５）の合成

【化４５８】

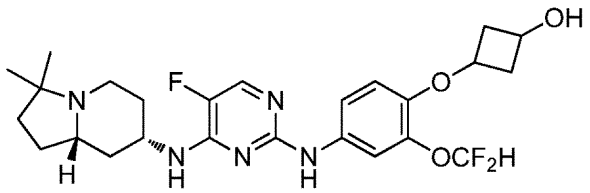


^{1}H NMR（３００MHz；d_6－DMSO）δ 9.02（s，1H）、8.15（s，2H）、7.82（d，J＝3.6Hz、1H）、7.27（d，J＝8.1Hz、1H）、7.18（d，J＝8.1Hz、1H）、6.90（d，J＝8.7Hz、1H）、4.28（t，J＝6.3Hz、1H）、4.13（m，1H）、3.8（t，J＝6.6Hz、1H）、2.8～2.75（m，2H）、2.35～2.29（m，1H）、2.0～1.99（m，1H）、1.95～1.72（m，2H）、1.62～1.58（m，2H）、1.4（m，1H）、1.26～1.14（m，1H）、1.07（s，3H）、0.95（s，3H）；m／z＝510.25（M＋H）$^+$。

【０９４５】

３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩（化合物３０６）の合成

【化４５９】

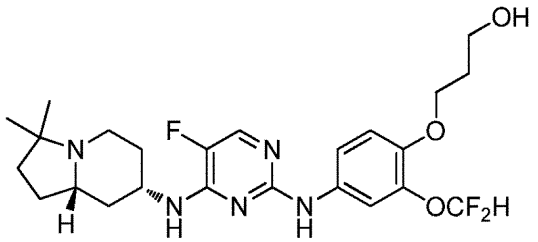


m／z＝５０７．９７（M＋H）$^+$；m／z＝５０６．０４（M－H）$^+$。

【０９４６】

３－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）プロパン－１－オール、ギ酸塩（化合物３０７）の合成

【化４６０】

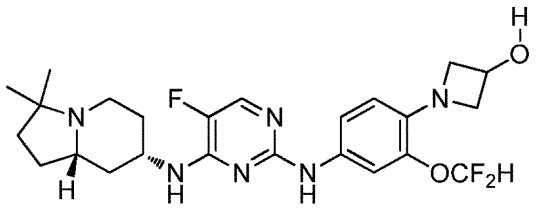


^{1}H NMR（３００MHz；d_6－DMSO）δ 8.96（s，1H）、8.16（s，1H）、7.82（d，J＝3.9Hz、1H）、7.64（d，J＝2.7Hz、1H）、7.47（d，J＝9.0Hz、1H）、7.21～6.68（m，3H）、4.24～4.17（m，1H）、4.00（t，J＝6.3Hz、2H）、3.53（t，J＝6.3Hz、2H）、2.88～2.84（m，1H）、2.37～2.28（m，1H）、2.03～1.99（m，1H）、1.87～1.8（m，2H）、1.63～1.61（m，2H）、1.44（t，J＝12.6Hz、1H）、1.26～1.13（m，1H）、1.08（s，3H）、0.99（s，3H）；m／z＝496.25（M＋H）$^+$。

【０９４７】

１－（２－（ジフルオロメトキシ）－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェニル）アゼチジン－３－オール、ギ酸塩（化合物３０８）の合成

【化４６１】

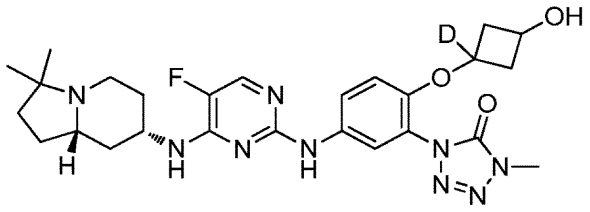


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．７９（ｓ，１Ｈ）、８．３７（ｓ，１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．６３（ｓ，１Ｈ）、７．１２～６．３９（ｍ，３Ｈ）、４．４６（ｍ，１Ｈ）、４．１５（ｍ，１Ｈ）、２．８３（ｓ，１Ｈ）、１．９９（ｍ，２Ｈ）、１．７７（ｍ，１Ｈ）、１．５９（ｍ，１Ｈ）、１．３８～１．１（ｍ，１Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．９６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４９２．９１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝４９０．９８（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９４８】

１－（５－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）－２－（３－ヒドロキシシクロブトキシ－１－ｄ）フェニル）－４－メチル－１，４－ジヒドロ－５Ｈ－テトラゾール－５－オン、ギ酸塩（化合物３０９）の合成

【化４６２】

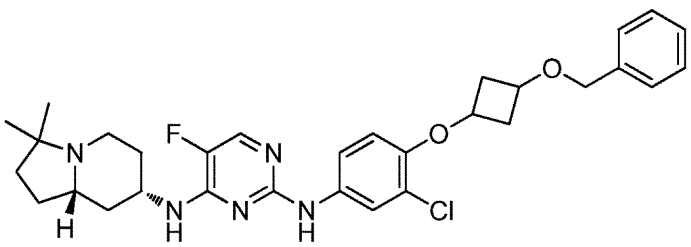


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．３９（ｓ，１Ｈ）、８．１９（ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９７（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、２．８４～２．７９（ｍ，１Ｈ）、２．２５～２．１５（ｍ，４Ｈ）、１．９４～１．８９（ｍ，１Ｈ）、１．６６～１．５（ｍ，２Ｈ）、１．３７（ｍ，１Ｈ）、１．２１～１．０９（ｍ，１Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５５９．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９４９】

Ｎ２－（４－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ）－３－クロロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物３１０）の合成

【化４６３】



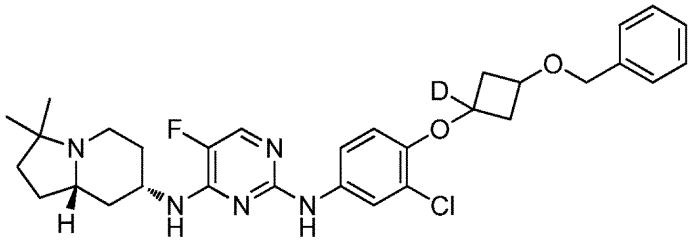
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９８（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ

，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．３６～７．２５（ｍ，５Ｈ）、７．２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｓ，２Ｈ）、４．３３（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、４．１５　９ｍ、１Ｈ）、３．７７（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、１Ｈ）、２．８２～２．７８（ｍ，２Ｈ）、２．４４～２．２７（ｍ，１Ｈ）、２．０７～１．９７（ｍ，３Ｈ）、１．７６（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．５７（ｍ，２Ｈ）、１．４４（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．２５～１．１（ｍ，２Ｈ）１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５６６．００（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝５６４．０９（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９５０】

Ｎ２－（４－（３－（ベンジルオキシ）シクロブトキシ－１－ｄ）－３－クロロフェニル）－Ｎ４－（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物３１１）の合成

【化４６４】

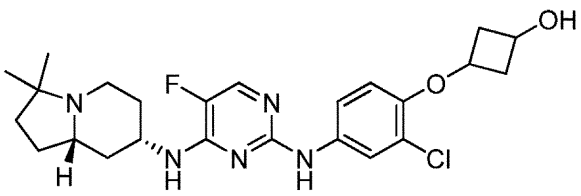


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９８（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．３３～７．２５（ｍ，５Ｈ）、７．２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．８２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．３８（ｓ，２Ｈ）、４．１８（ｍ，１Ｈ）、３．７８～３．７４（ｍ，１Ｈ）、２．８３～２．７７（ｍ，２Ｈ）、２．３２～２．２７（ｍ，２Ｈ）、２．０３～１．９４（ｍ，３Ｈ）、１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．５８（ｍ，２Ｈ）、１．４８～１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．２５～１．１（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９７（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５６７．０３（Ｍ＋Ｈ）＋；ｍ／ｚ＝５６５．１３（Ｍ－Ｈ）＋。

【０９５１】

３－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－１－オール、ギ酸塩（化合物３１２）の合成

【化４６５】



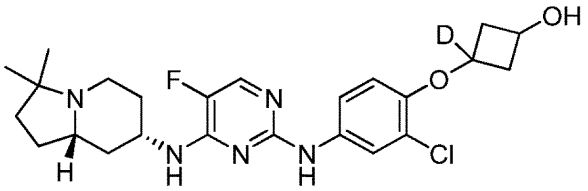
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９６（ｓ，１Ｈ）、８．２２（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ、１Ｈ）、６．８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．２２～４．１５（ｍ，２Ｈ）、３．８２～３．７７（ｍ，１Ｈ）、２．８７～２．７１（ｍ，３Ｈ）、２．３４～２．２８（ｍ，２Ｈ）、２．０３～１．９９（ｍ，１Ｈ）、１．９０～１．８９（ｍ，２Ｈ）、１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．５９（ｍ，２Ｈ）、１．４８～１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．２５～１．１（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ

＝４７６．１２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝４７３．９８（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９５２】

３－（２－クロロ－４－（（４－（（（７Ｓ，８ａＳ）－３，３－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イル）アミノ）フェノキシ）シクロブタン－３－ｄ－１－オール、ギ酸塩（化合物３１３）の合成

【化４６６】

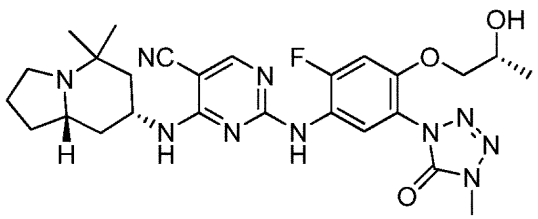


^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　８．９６（ｓ，１Ｈ）、８．２１（ｓ，１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．８１（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｍ，１Ｈ）３．８１～３．７７（ｍ，１Ｈ）、２．８６～２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．７８～２．７２（ｍ，１Ｈ）、２．３４～２．２５（ｍ，１Ｈ）、２．０３～１．９８（ｍ，１Ｈ）、１．９１～１．８５（ｍ，１Ｈ）、１．７７～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．６１～１．５７（ｍ，２Ｈ）、１．４８～１．３９（ｍ　１Ｈ）、１．２５～１．１（ｍ，１Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４７７．０７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；ｍ／ｚ＝４７５．０２（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９５３】

４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－２－（４－（（Ｒ）－２－ヒドロキシプロポキシ）－２－フルオロ－５－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル、ギ酸塩（化合物３１４）の調製

【化４６７】

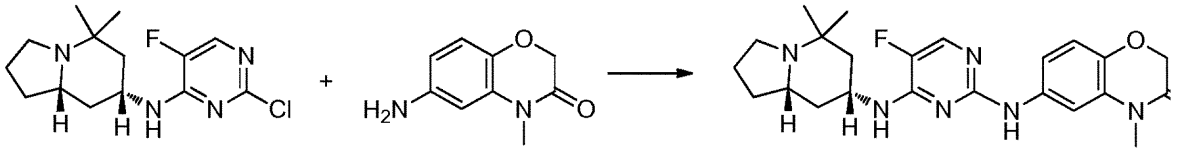


上記の実施例７１の化合物９０を参照されたい。化合物３１４を、化合物９０のギ酸塩として調製した。

【０９５４】

実施例１０９：４－メチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ギ酸塩（化合物３１５）の合成

【化４６８】



イソプロパノール（１．５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１００ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１当量）と、６－アミノ－４－メチル－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン（８９ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、１．５当量）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（１０２ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１．６当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

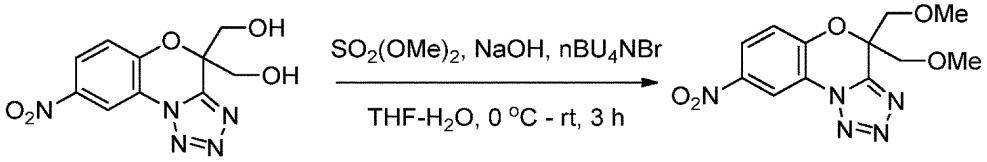
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．８７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．８２（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．３９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．１９（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．５４（ｓ，２Ｈ）、４．２５～４．１０（ｍ，１Ｈ）、３．２２（ｓ，３Ｈ）、２．９３～２．８３（ｍ，１Ｈ）、２．５５～２．３２（ｍ，３Ｈ）、２．０１～１．９７（ｍ，１Ｈ）、１．８５～１．７５（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．５５（ｍ，２Ｈ）、１．４１（ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、１．３０～１．１５（ｍ，２Ｈ）、１．０９（ｓ，３Ｈ）、０．９９（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４４１．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｍ／ｚ＝４３９．３（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０９５５】

実施例１１０：化合物３１６の調製

４，４－ビス（メトキシメチル）－８－ニトロ－４ｈ－テトラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］－ベンズオキサジンの合成

【化４６９】



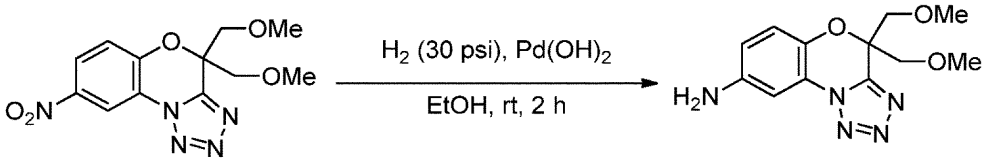
ＮａＯＨの水溶液（２５ｍｇ、０．６２５ｍｍｏｌ、０．１ｍＬの水中５当量）を、０℃で、１ｍＬのＴＨＦ中の、ジオール（上記の化合物１２５の合成を参照）（３５ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ、１当量）と、ｎＢｕ$_4$ＮＢｒ（４ｍｇ、０．０１２５ｍｍｏｌ、０．１当量）と、硫酸ジメチル（０．１２ｍＬ、１．２５ｍｍｏｌ、１０当量）との混合物に滴下して加えた。反応物を３時間室温にしておいた。次に、反応混合物を５０ｍＬのＥｔＯＡｃと５０ｍＬの水とに分けた。有機層を分離し、乾燥させ（ＭｇＳＯ$_4$）、濃縮した。溶離液としてヘキサン／ＥｔＯＡｃ（１：１）の混合物を用いたカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、３４ｍｇ（収率＝８８％）の生成物が白色の固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．８０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ、１Ｈ）、８．２２（ｄｄ，Ｊ＝９．３、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２６（ｄｍ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、３．９８（ｑ様、Ｊ＝１１．４Ｈｚ、４Ｈ）、３．２７５（ｓ，３Ｈ）、３．２７２（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝３０７．９（Ｍ＋Ｈ）$^+$；ｍ／ｚ＝３０６．０（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０９５６】

８－アミノ－４，４－ビス（メトキシメチル）－４ｈ－テトラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］－ベンズオキサジンの合成

【化４７０】



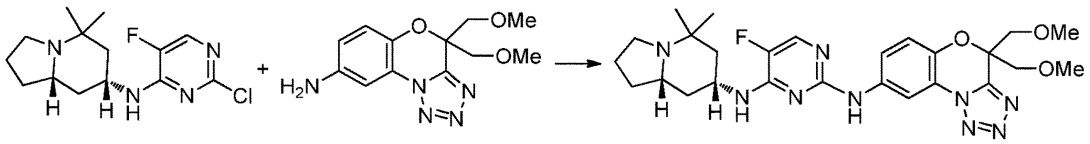
１２ｍｇのＰｄ（ＯＨ）$_2$の存在下で、１０ｍＬのＥｔＯＨ中の出発材料（６０ｍｇ、０．１９５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を、室温で２時間水素化した。次に、反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮した。溶離液としてヘキサン／ＥｔＯＡｃ（２：３）の混合物を用いたカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、４０ｍｇ（収率＝７４％）の生成物が白色の固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．２７～７．２５（ｍ，１Ｈ）、６．９８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、６．６２（ｄｄ，Ｊ＝８．７、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、３．９５（ｓ，２Ｈ）、３．９４（ｓ，２Ｈ）、３．３５（ｓ，３Ｈ）、３．３４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝２７８．２（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９５７】

Ｎ^2－（４，５－ジヒドロ－４，４－ビス（メトキシメチル）テトラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－８－イル）－Ｎ^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン（化合物３１６）の合成

【化４７１】



イソプロパノール（１．０ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（３６ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１当量）と、８－アミノ－４，４－ビス（メトキシメチル）－４Ｈ－テトラゾロ［５，１－ｃ］－［１，４］－ベンズオキサジン（４０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、１．２当量）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（４６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、２．０当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＮのＮＨ$_3$の混合物（９５：５）を用いたカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、生成物が固体として得られた。

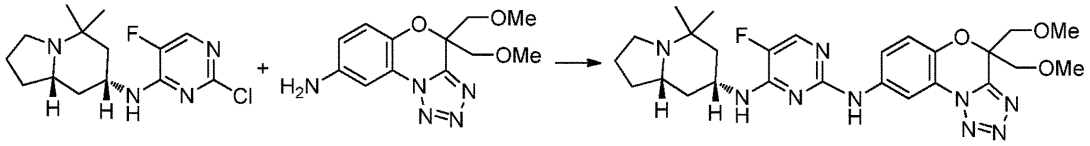
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．４３（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．４１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．７、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４５～４．３５（ｍ，１Ｈ）、３．９０（ｓ，２Ｈ）、３．８９（ｓ，２Ｈ）、３．１９（ｓ，６Ｈ）、３．１０～３．００（ｍ，１Ｈ）、２．６０～２．４０（ｍ，１Ｈ）、２．３３～２．２４（ｍ，１Ｈ）、２．０６～２．０２（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．６０（ｍ，１Ｈ）、１．６４～１．６０（ｍ，２Ｈ）、１．６０～１．５５（ｍ，２Ｈ）、１．５０～１．４５（ｍ，１Ｈ）、１．３６（ｓ，３Ｈ）、１．２８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５４０．５（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９５８】

実施例１１１：Ｎ^2－（４，５－ジヒドロ－４，４－ビス（メトキシメチル）テトラゾロ［５，１－ｃ］［１，４］ベンズオキサジン－８－イル）－Ｎ^4－（（７Ｒ，８ａＳ）－

オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イル）－５－フルオロピリミジン－２，４－ジアミン、ギ酸塩（化合物３１７）の調製

【化４７２】



化合物３１７を、化合物３１６のギ酸塩として調製した。上記の化合物３１６の調製を参照されたい。生成物をＨＰＬＣによって精製した。

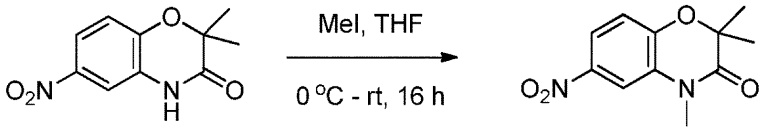
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．２４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．４２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．１７（ｓ，１Ｈ）、７．８８（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．５８（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、７．２５（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０９（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２５～４．１５（ｍ，１Ｈ）、３．９０（ｓ，２Ｈ）、３．８９（ｓ，２Ｈ）、３．２１（ｓ，３Ｈ）、３．１８（ｓ，３Ｈ）、２．８８～２．８１（ｍ，１Ｈ）、２．５５～２．４５（ｍ，１Ｈ）、２．３３～２．２４（ｍ，１Ｈ）、２．０６～２．０２（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．６０（ｍ，１Ｈ）、１．６４～１．６０（ｍ，２Ｈ）、１．４３～１．３９（ｍ，１Ｈ）、１．２５～１．１５（ｍ，２Ｈ）、１．１１（ｓ，３Ｈ）、０．９０（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５４０．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；５３８．２（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９５９】

実施例１１２：化合物３１８の調製

２，２，４－トリメチル－６－ニトロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オンの合成

【化４７３】

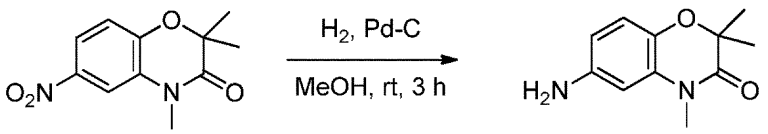


５ｍＬのＴＨＦ中の２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン（３００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１当量）の溶液を、０℃で、３ｍＬのＴＨＦ中のＮａＨ（８１ｍｇ、２．０３ｍｍｏｌ、１．５当量、６０％）の混合物に滴下して加えた。混合物をこの温度で１０分間撹拌した。次に、ＭｅＩ（０．２５ｍＬ、４．０５ｍｍｏｌ、３当量）を加え、反応物を一晩室温にしておいた。反応混合物をＥｔＯＡｃと水とに分けた。有機層を分離し、濃縮した。溶離液としてＥｔＯＡＣ／ヘキサンの混合物（１：４）を用いたカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、２９０ｍｇ（収率＝９１％）の生成物が淡黄色の固体として得られた。

【０９６０】

６－アミノ－２，２，４－トリメチル－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オンの合成

【化４７４】



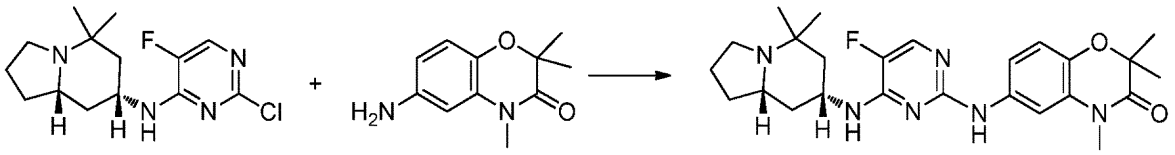
２９ｍｇのＰｄ／Ｃの存在下で、１０ｍＬのＭｅＯＨ中の２，２，４－トリメチル－６

－ニトロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン（２９０ｍｇ、１．２３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を室温で３時間水素化した。次に、反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮したところ、２４０ｍｇ（収率＝９５％）の生成物が淡褐色の固体として得られ、それをさらに精製せずに次の工程に使用した。

【０９６１】

２，２，４－トリメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ｐ－トルエンスルホン酸塩（化合物３１８）の合成

【化４７５】



イソプロパノール（１．５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（５０ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ、１当量）と、６－アミノ－２，２，４－トリメチル－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン（５２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、１．５当量）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（６５ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、２．０当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

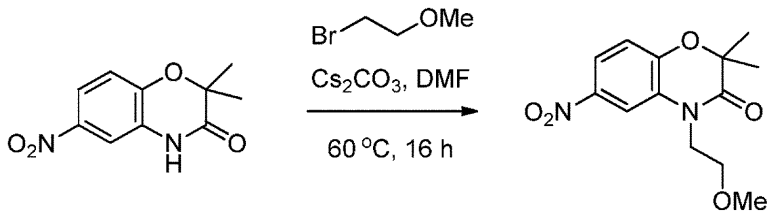
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．１０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．９９（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．４５（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８９（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０～４．２０（ｍ，１Ｈ）、３．２３（ｓ，３Ｈ）、３．１５～３．００（ｍ，１Ｈ）、２．２０～１．８０（ｍ，４Ｈ）、１．７４～１．５６（ｍ，２Ｈ）、１．４２～１．３２（ｍ，２Ｈ）、１．３７（ｓ，６Ｈ）、１．３０～１．２５（ｍ，２Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、１．２５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４６９．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$；４６６．９（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０９６２】

実施例１１３：化合物３１９の調製

４Ｎ－（１－メトキシエチル）－２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オンの合成

【化４７６】



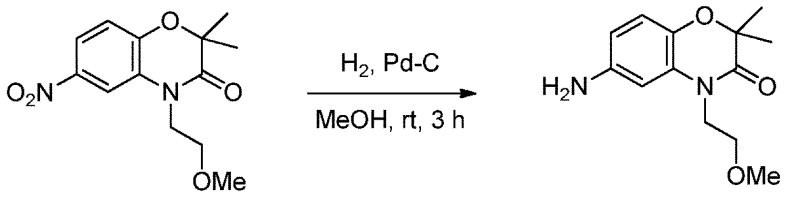
６ｍＬのＤＭＦ中の、２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン（３００ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１当量）と、１－ブロモ－２－メトキシエタン（０．３２ｍＬ、３．３８ｍｍｏｌ、２．５当量）と、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（８８０ｍｇ、２．７０ｍｍｏｌ、２．０当量）との混合物を６０℃まで加熱し、この温度で一晩撹拌した。次に、反応混合物をＥｔＯＡｃと水とに分けた。有機層を分離し、濃縮した。溶離液としてＥｔＯＡＣ／ヘキサンの混合物（１：４）を用いたカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、生成物が透明の油（定量的収量）として得られ

た。

【０９６３】

６－アミノ－４Ｎ－（１－メトキシエチル）－２，２－ジメチル－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オンの合成

【化４７７】

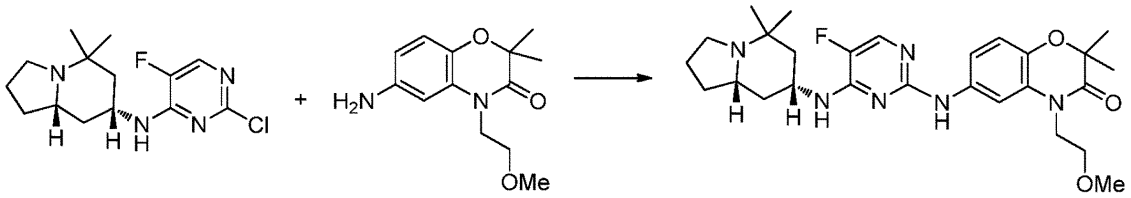


３８ｍｇのＰｄ／Ｃの存在下で、１０ｍＬのＭｅＯＨ中の４Ｎ－（１－メトキシエチル）－２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン（３７８ｍｇ、１．３５ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を室温で３時間水素化した。次に、反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮したところ、生成物が定量的収量で得られた。

【０９６４】

４Ｎ－（１－メトキシエチル）－２，２－ジメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン、ｐ－トルエンスルホン酸塩（化合物３１９）の合成

【化４７８】



イソプロパノール（１．５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（７０ｍｇ、０．２３４ｍｍｏｌ、１当量）と、６－アミノ－４Ｎ－（１－メトキシエチル）－２，２－ジメチル－６－ニトロ－２Ｈ－１，４－ベンズオキサジン－３（４Ｈ）－オン（８８ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ、１．５当量）と、ｐＴｓＯＨ．H_2O（８９ｍｇ、０．４６８ｍｍｏｌ、２．０当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

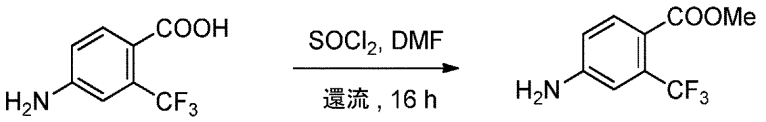
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　９．１０（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．９６（ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．２１（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．０８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ、１Ｈ）、６．８８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．３５～４．２５（ｍ，１Ｈ）、３．９９～３．９７（ｍ，２Ｈ）、３．２４（ｓ，２Ｈ）、３．１５～３．０５（ｍ，１Ｈ）、２．２０～１．８０（ｍ，４Ｈ）、１．７４～１．５６（ｍ，２Ｈ）、１．４２～１．３２（ｍ，２Ｈ）、１．３６（ｓ，６Ｈ）、１．３３（ｓ，３Ｈ）、１．３０～１．２５（ｍ，２Ｈ）、１．２８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５１３．９（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９６５】

実施例１１４：化合物３２０の調製

メチル４－アミノ－２－トリフルオロメチルベンゾエートの合成

【化４７９】



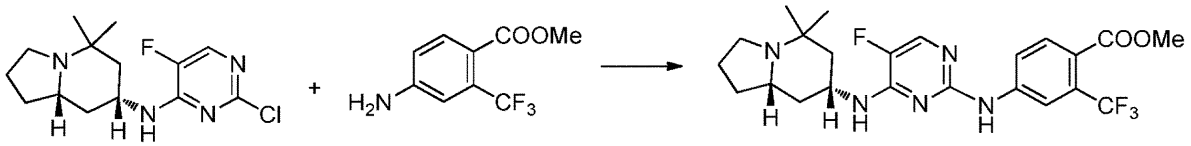
ＳＯＣｌ$_2$（１．１ｍＬ、１４．６２ｍｍｏｌ、１当量）を、４０ｍＬのＭｅＯＨ中の４－アミノ－２－トリフルオロメチル安息香酸（３ｇ、１４．６２ｍｍｏｌ、１当量）の溶液に加え、反応混合物を一晩還流させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃに取り込み、飽和ＮａＨＣＯ$_3$（×２）、塩水で洗浄し、ＭｇＳＯ$_4$上で乾燥させ、濃縮したところ、２．０６ｇ（収率＝６４％）の生成物が透明の油として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．９９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．７７（ｄｄ，Ｊ＝８．４、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．１７（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、３．８８（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝２１９．９７（Ｍ＋Ｈ）$^+$；２１８．０（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０９６６】

メチル２－トリフルオロメチル－Ｎ－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）ベンゾエート、ギ酸塩（化合物３２０）の合成

【化４８０】



イソプロパノール（１．５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（１５０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、１当量）と、メチル４－アミノ－２－トリフルオロメチルベンゾエート（１６５ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、１．５当量）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（１７１ｍｇ、０．９ｍｍｏｌ、１．８当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

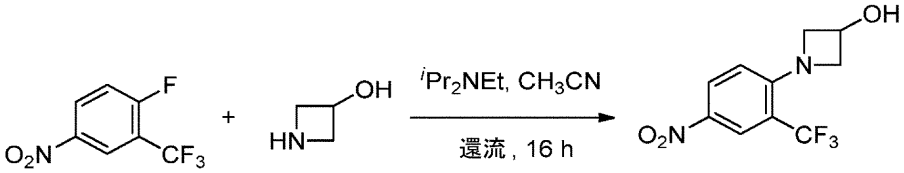
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．７８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、９．１５（ｍ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、８．０１（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０～４．３０（ｍ，１Ｈ）、３．８０（ｓ，３Ｈ）、３．２０～３．１０（ｍ，１Ｈ）、２．４０～２．２５（ｍ，２Ｈ）、２．２０～２．０５（ｍ，２Ｈ）、２．０５～１．８５（ｍ，３Ｈ）、１．６９～１．５３（ｍ，３Ｈ）、１．３７（ｓ，３Ｈ）、１．３４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４８２．３（Ｍ＋Ｈ）$^+$。

【０９６７】

実施例１１５：化合物３２１の調製

１－（２－トリフルオロメチル－４－ニトロフェニル）アゼチジン－３－オールの合成

【化４８１】



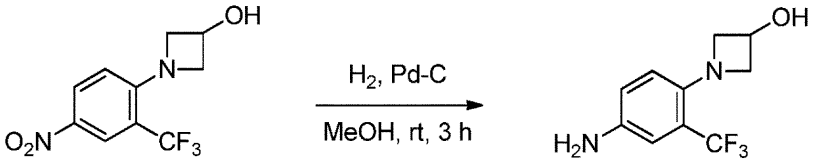
５ｍＬのＣＨ$_3$ＣＮ中の、２－フルオロ－５－ニトロベンジルトリフルオリド（０．２ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ、１当量）と、３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩（１５７ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１当量）と、^{i}Ｐｒ$_2$ＮＥｔ（０．６２５ｍＬ、３．５９ｍｍｏｌ、２．５当量）との混合物を２日間還流させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃに取り込み、水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。溶離液としてヘキサン／ＥｔＯＡｃの混合物（３：２）を用いたカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、３００ｍｇ（収率＝８０％）の生成物が黄色の固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．４３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、８．１５（ｄｄ，Ｊ＝９．３、２．７Ｈｚ、１Ｈ）、６．３８（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、４．８５～４．７５（ｍ，１Ｈ）、４．４９（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、４．１２（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、２．９１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２６２．９３（Ｍ＋Ｈ）$^+$；２６１．０（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０９６８】

１－（４－アミノ－２－トリフルオロメチルフェニル）アゼチジン－３－オールの合成

【化４８２】



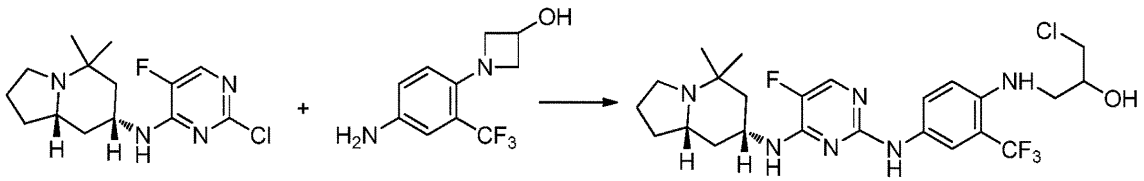
１０ｍｇのＰｄ／Ｃの存在下で、１０ｍＬのＭｅＯＨ中の出発材料（１００ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を室温で３時間水素化した。次に、反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮したところ、８６ｍｇ（収率＝９８％）の生成物が得られた。

ｍ／ｚ＝２３２．９９（Ｍ＋Ｈ）$^+$；２３１．０（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０９６９】

１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニルアミノ）－３－クロロプロパ－２－オール、ギ酸塩（化合物３２１）の合成

【化４８３】



イソプロパノール（１．５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（７０ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１当量）と、アニリン（８２ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、１．５当量）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（３６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、０．８当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、１００℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．７９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．２５（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７８～７．６０（ｍ，２Ｈ）、７．１０（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．７４（ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ、１Ｈ）、５．５５～５．４５（ｍ，１Ｈ）、４．８８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．２０～４．１０（ｍ，１Ｈ）、３．８０～３．７０（ｍ，１Ｈ）、３．６２～３．５２（ｍ，２Ｈ）、３．１５～３．０５（ｍ，２Ｈ）、２．８８～２．７８（ｍ，１Ｈ）、２．３０～２．２０（ｍ，２Ｈ）、２．

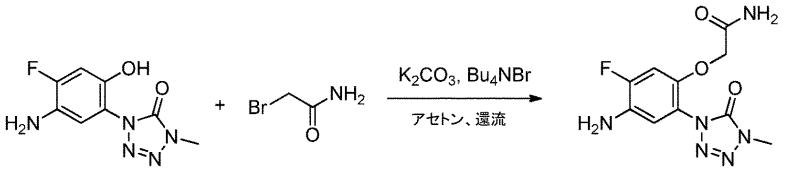
００～１．９０（ｍ，１Ｈ）、１．８０～１．７０（ｍ，１Ｈ）、１．６５～１．５５（ｍ，２Ｈ）、１．４４～１．３６（ｍ，１Ｈ）、１．２５～１．１５（ｍ，２Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．９３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５３１．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９７０】

実施例１１６：化合物３２２および化合物３２３の合成

２－（４－アミノ－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェノキシ）アセトアミドの合成

【化４８４】



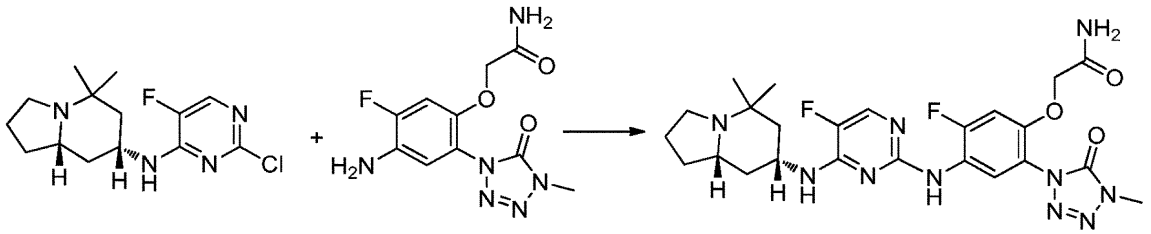
６ｍＬのアセトン中の、アニリノフェノール（３００ｍｇ、１．３３ｍｍｏｌ、１当量）と、２－ブロモアセトアミド（２２０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）と、K_2CO_3（２２１ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ、１．２当量）と、Bu_4NBr（４３ｍｇ、０．１３、０．１当量）との混合物を一晩還流させた。反応混合物をろ過し、アセトンで洗浄した。ろ液を減圧下で濃縮し、溶離液としてＤＣＭ／ＭｅＯＨ中２ＮのNH_3の混合物（９５：５）を用いたカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、２２０ｍｇ（収率＝５９％）の生成物が青白い固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ－ＤＭＳＯ）δ　７．３９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．３２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．０４（ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ、１Ｈ）、６．８５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．１１（ｂｒ．ｓ，２Ｈ）、４．４１（ｓ，２Ｈ）、３．５８（ｓ，３Ｈ）、２．９１（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２８２．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９７１】

２－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェノキシ）アセトアミド、ギ酸塩（化合物３２２）およびイソプロピル２－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－５－フルオロ－２－（４，５－ジヒドロ－４－メチル－５－オキソテトラゾール－１－イル）フェノキシ）アセテート、ｐ－トルエンスルホン酸塩（化合物３２３）の合成

【化４８５】



イソプロパノール（１．０ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（５８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、１当量）と、アニリン（７６ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ｐＴｓＯＨ．H_2O（２８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、０．８当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、８０℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、１４ｍｇの化合物３２２および２２ｍｇの化合物３２３が得られた。

化合物３２２の^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）：δ　８．４５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．３４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．２２（ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、７．１８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、４．５５（ｓ，２Ｈ）、４．０５～３．９５（ｍ，１Ｈ）、３．６１（ｓ，２Ｈ）、２．８５～２．７５（ｍ，１Ｈ）、２．２６～２．１８（ｍ，３Ｈ）、１．９３～１．９０（ｍ，１Ｈ）、１．６９～１．５１（ｍ，３Ｈ）、１．４１～１．３３（ｍ，１Ｈ）、１．２０～１．１０（ｍ，２Ｈ）、１．０３（ｓ，３Ｈ）、０．７６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５４５．３（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；５４４．２（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

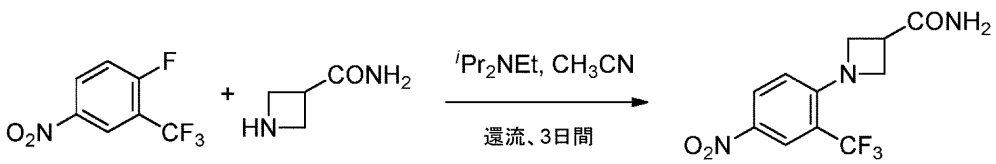
化合物３２３の^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）：δ　８．７８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．９２（ｄ，Ｊ＝３．３Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．２４（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．９４（ｓｅｐｔ、Ｊ＝６．６Ｈｚ、１Ｈ）、４．８０（ｓ，２Ｈ）、４．２０～４．１０（ｍ，１Ｈ）、３．５９（ｓ，３Ｈ）、３．３５～３．２５（ｍ，２Ｈ）、３．０５～２．９５（ｍ，１Ｈ）、２．５５～２．４５（ｍ，２Ｈ）、２．００～１．９０（ｍ，２Ｈ）、１．６５～１．５０（ｍ，２Ｈ）、１．３０（ｓ，３Ｈ）、１．３５～１．２５（ｍ，２Ｈ）、１．１９（ｓ，３Ｈ）、１．１７（ｓ，３Ｈ）、１．１３（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５８８．４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。

【０９７２】

実施例１１７：化合物３２４の調製

１－（２－トリフルオロメチル－４－ニトロフェニル）アゼチジン－３－カルボキサミドの合成

【化４８６】



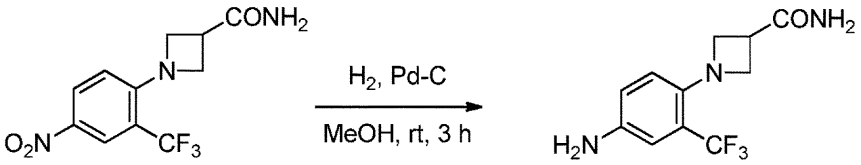
５ｍＬのＣＨ$_{3}$ＣＮ中の、２－フルオロ－５－ニトロベンジルトリフルオリド（０．２ｍＬ、１．４４ｍｍｏｌ、１当量）と、３－アゼチジノカルボキシアミド（１４４ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ、１当量）と、^{i}Ｐｒ$_{2}$ＮＥｔ（０．３７５ｍＬ、２．１５ｍｍｏｌ、１．５当量）との混合物を３日間還流させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃに取り込み、水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。残渣を、ヘキサン／Ｅｔ$_{2}$Ｏを用いて研和したところ、２４０ｍｇ（収率＝５８％）の生成物が黄色の固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　８．２９～８．２８（ｍ，１Ｈ）、８．１８（ｄｍ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．５６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．１２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、６．６５（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．３４（ｔ様、Ｊ＝９．０Ｈｚ、２Ｈ）、４．２４（ｔ様、Ｊ＝６．３Ｈｚ、２Ｈ）、３．４７～３．４２（ｍ，１Ｈ）；ｍ／ｚ＝２８９．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；２８８．０（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９７３】

１－（４－アミノ－２－トリフルオロメチルフェニル）アゼチジン－３－カルボキサミドの合成

【化４８７】



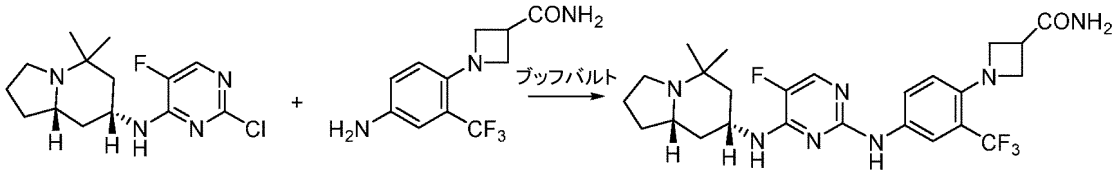
２４ｍｇのＰｄ／Ｃの存在下で、１０ｍＬのＭｅＯＨ中のニトロ出発材料（２４０ｍｇ、０．８３ｍｍｏｌ、１当量）の混合物を室温で４時間水素化した。次に、反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮したところ、２２０ｍｇ（定量的収量）の生成物が得られた。

ｍ／ｚ＝２５９．９５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；２５８．１（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９７４】

１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アゼチジン－３－カルボキサミド、ギ酸塩（化合物３２４）の合成

【化４８８】



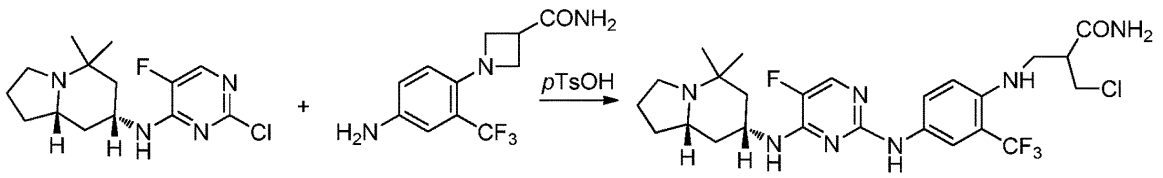
ジオキサン（１．５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（５３ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、１当量）と、アニリン（６０ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ、１．３当量）と、Ｐｄ（ＯＡＣ）$_{2}$（４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１当量）と、ｒａｃ．ＢＩＮＡＰ（２２ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．２当量）と、Cs_2CO_3（１７６ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、３．０当量）との混合物を、マイクロ波下で、１２０℃で２時間加熱した。反応混合物をろ過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。ろ液を濃縮し、ＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ　８．８８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．８０（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７５（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．４４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．１２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、６．９８（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、６．５４（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０～４．１０（ｍ，１Ｈ）、３．９８（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、２Ｈ）、３．８８（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、２．８８～２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．５０～２．４０（ｍ，１Ｈ）、２．３５～２．２５（ｍ，１Ｈ）、２．００～１．９５（ｍ，１Ｈ）、１．７０～１．６０（ｍ，１Ｈ）、１．６５～１．５５（ｍ，３Ｈ）、１．３７（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．３０～１．１０（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９６（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２２．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；５２０．１（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９７５】

実施例１１８：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（（２－トリフルオロメチルフェニルアミノ）メチル）－３－クロロプロパンアミド、ｐ－トルエンスルホン酸塩（化合物３２５）の合成

【化４８９】



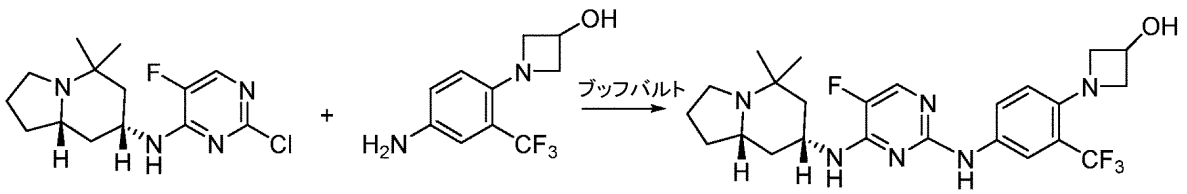
イソプロパノール（１．５ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（６６ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ、１当量）と、アニリン（６０ｍｇ、０．３１ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_2$Ｏ（４７ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、０．８当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、８０℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　９．１２（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．９５（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６６（ｍ，２Ｈ）、７．５４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．２１（ｂｒ．ｓ、１Ｈ）、６．８２（ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ、１Ｈ）、５．２０～５．１０（ｍ，１Ｈ）、４．１８～４．０８（ｍ，１Ｈ）、３．８４～３．７７（ｍ，１Ｈ）、３．７３～３．６８（ｍ，１Ｈ）、３．３０～３．２０（ｍ，２Ｈ）、３．０９～３．０２（ｍ，１Ｈ）、２．９８～２．９０（ｍ，１Ｈ）、２．５５～２．５２（ｍ，２Ｈ）、２．１８～２．１０（ｍ，１Ｈ）、２．０５～１．９５（ｍ，２Ｈ）、１．６８～１．５８（ｍ，２Ｈ）、１．４１～１．２９（ｍ，２Ｈ）、１．３２（ｓ，３Ｈ）、１．２４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５５８．１（Ｍ＋Ｈ）$^+$；５５６．１（Ｍ－Ｈ）$^+$。

【０９７６】

実施例１１９：１－（４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（トリフルオロメチル）フェニル）アゼチジン－３－オール、ギ酸塩（化合物３２６）の合成

【化４９０】



ジオキサン（２．０ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（７９ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ、１当量）と、アニリン（８６ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、１．４当量）と、Ｐｄ（ＯＡＣ）$_2$（６ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、０．１当量）と、ｒａｃ．ＢＩＮＡＰ（３３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、０．２当量）と、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（２５９ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ、３．０当量）との混合物を、マイクロ波下で、１２０℃で２時間加熱した。反応混合物をろ過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。ろ液を濃縮し、ＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

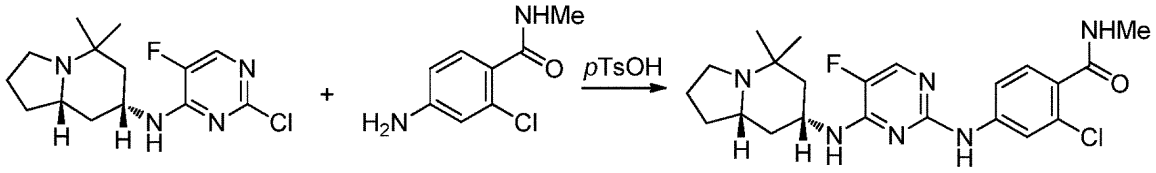
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_6$－ＤＭＳＯ）δ　８．８６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．８３（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．７４（ｄｄ，Ｊ＝８．７、２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．１３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ、１Ｈ）、６．５２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ、１Ｈ）、４．４６（五重項、Ｊ＝５．１Ｈｚ、１Ｈ）、４．２０～４．１０（ｍ，１Ｈ）、４．０８（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ、２Ｈ）、３．５７（

ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．８７～２．８２（ｍ，１Ｈ）、２．５０～２．４０（ｍ，１Ｈ）、２．３５～２．２６（ｍ，１Ｈ）、１．９９～１．９５（ｍ，１Ｈ）、１．８０～１．７２（ｍ，１Ｈ）、１．６４～１．５８（ｍ，３Ｈ）、１．４１（ｔ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ、１Ｈ）、１．２６～１．１３（ｍ，２Ｈ）、１．０７（ｓ，３Ｈ）、０．９５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４９５．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；４９３．１（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９７７】

実施例１２０：４－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－クロロ－Ｎ－メチルベンズアミド、ｐ－トルエンスルホン酸塩（化合物３２７）の合成

【化４９１】



イソプロパノール（１．０ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（６０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ、１当量）と、アニリン（５２ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ、１．４当量）と、ｐＴｓＯＨ．Ｈ$_{2}$Ｏ（３０ｍｇ、０．１６ｍｍｏｌ、０．８当量）との混合物を、密封されたバイアル中で、８０℃で一晩加熱した。室温に冷ました後、溶媒を除去し、残渣をＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。

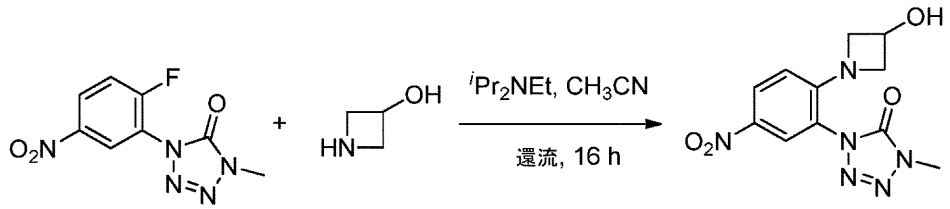
^{1}Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；ｄ$_{6}$－ＤＭＳＯ）δ　９．４７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、８．１２（ｑ．Ｊ＝４．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．９８（ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ、１Ｈ）、７．８６（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．７２（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、７．６４（ｄｄ，Ｊ＝８．４、１．８Ｈｚ、１Ｈ）、７．３０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ、１Ｈ）、４．４０～４．３０（ｍ，１Ｈ）、３．４０～３．３０（ｍ，１Ｈ）、３．１５～３．０５（ｍ，１Ｈ）、２．７１（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ、３Ｈ）、２．５５～２．４５（ｍ，１Ｈ）、２．２０～２．１１（ｍ，２Ｈ）、２．０５～１．８５（ｍ，３Ｈ）、１．７６～１．５４（ｍ，３Ｈ）、１．３７（ｓ，３Ｈ）、１．３５（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝４４７．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；４４５．１（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。

【０９７８】

実施例１２１：化合物３２８の調製

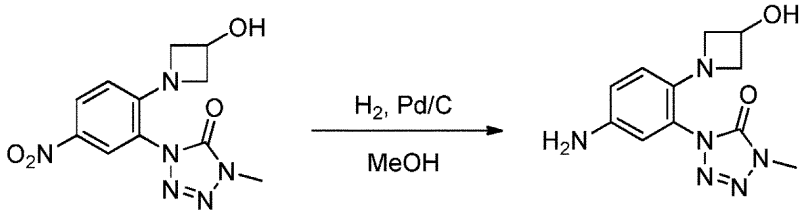
１－（２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）－５－ニトロフェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの合成

【化４９２】

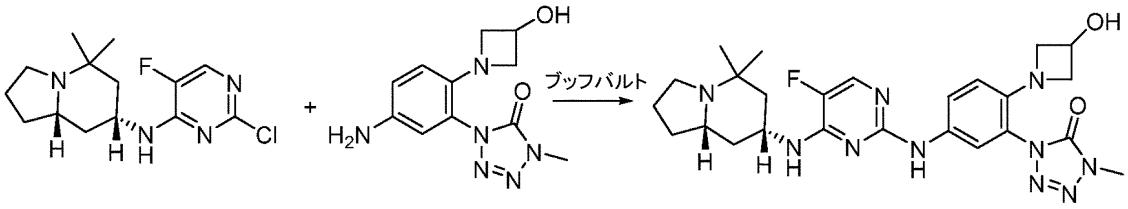


２ｍＬのＣＨ$_{3}$ＣＮ中の、１－（２－フルオロ－５－ニトロフェニル）－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（１００ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ、１当量）と、３－ヒドロキシアゼチジン塩酸塩（５５ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ、１．２当量）と、^{i}Ｐｒ$_{2}$ＮＥｔ（０．１８ｍＬ、１．０５ｍｍｏｌ、２．５当量）との混合物を３日間還流させた。溶媒を減圧下で除去し、残渣をＥｔＯＡｃに取り込み、水で洗浄した。有機層を分離し、濃縮した。溶離液としてヘキサン／ＥｔＯＡｃの混合物（１：４）を用いたカラムクロマトグラフィーによって、残渣を精製したところ、１０８ｍｇ（収率＝８８％）の生成物が黄色の固

体として得られた。
ｍ／ｚ＝２９２．９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$。
【０９７９】
１－（５－アミノ－２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オンの合成
【化４９３】

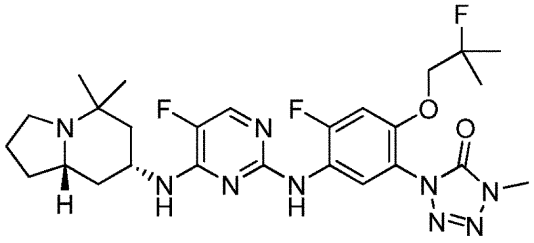


１０ｍｇのＰｄ／Ｃの存在下で、１０ｍＬのＭｅＯＨ中の出発材料（１０８ｍｇ、１当量）の混合物を室温で３時間水素化した。次に、反応混合物を、セライトのパッドを通してろ過し、ろ液を濃縮したところ、生成物が定量的収量で得られた。
【０９８０】
１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－２－（３－ヒドロキシアゼチジン－１－イル）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン（化合物３２８）の合成
【化４９４】

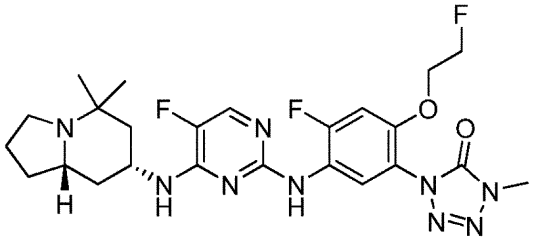


ジオキサン（２．０ｍＬ）中の、（７Ｒ，８ａＳ）－Ｎ－（２－クロロ－５－フルオロピリミジン－４－イル）－オクタヒドロ－５，５－ジメチルインドリジン－７－アミン（７２ｍｇ、０．２４ｍｍｏｌ、１当量）と、アニリン（８８ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、１．４当量）と、Ｐｄ（ＯＡＣ）$_2$（５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、０．１当量）と、ｒａｃ．ＢＩＮＡＰ（３０ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、０．２当量）と、Cs_2CO_3（２３５ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ、３．０当量）との混合物を、マイクロ波下で、１２０℃で２時間加熱した。反応混合物をろ過し、ＥｔＯＡｃで洗浄した。ろ液を濃縮し、ＨＰＬＣによって精製したところ、生成物が固体として得られた。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ；d_6－ＤＭＳＯ）δ ８．９６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ）、７．７９（ｄ，Ｊ＝３．９Ｈｚ、１Ｈ）、７．６８（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ、１Ｈ）、７．５４（ｄｄ，Ｊ＝９．０、２．４Ｈｚ、１Ｈ）、７．１４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ、１Ｈ）、６．５５（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ、１Ｈ）、５．３０～５．２０（ｍ，１Ｈ）、４．３７（五重項、Ｊ＝６．３Ｈｚ、１Ｈ）、４．１０～４．００（ｍ，１Ｈ）、３．６４（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ、２Ｈ）、３．６０（ｓ，３Ｈ）、３．２８（ｔ，Ｊ＝６．３Ｈｚ、２Ｈ）、２．９０～２．８０（ｍ，１Ｈ）、２．５４～２．５２（ｍ，１Ｈ）、２．３０～２．１５（ｍ，２Ｈ）、１．９９～１．９５（ｍ，１Ｈ）、１．７５～１．５５（ｍ，３Ｈ）、１．４４（ｔ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ、１Ｈ）、１．２２～１．１０（ｍ，２Ｈ）、１．０６（ｓ，３Ｈ）、０．８４（ｓ，３Ｈ）；ｍ／ｚ＝５２５．１（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$；５２３．０（Ｍ－Ｈ）$^{+}$。
【０９８１】
実施例１２２：化合物３２９～３３６の調製

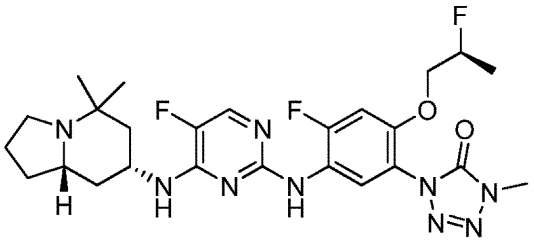
【化４９５】



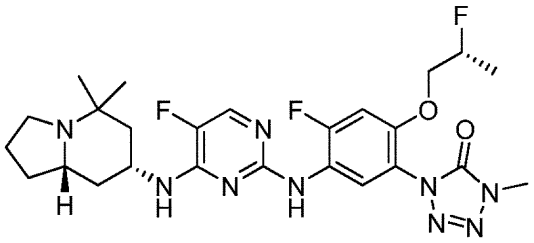
単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体
化合物329



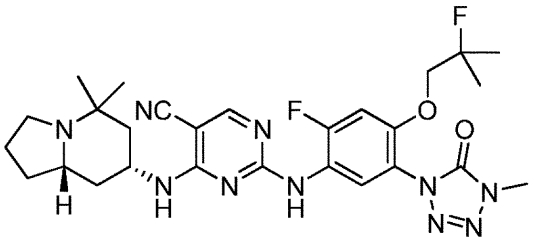
単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体
化合物330



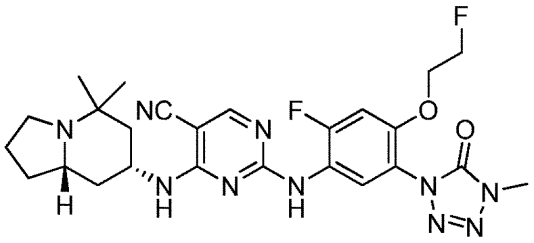
単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体
化合物331



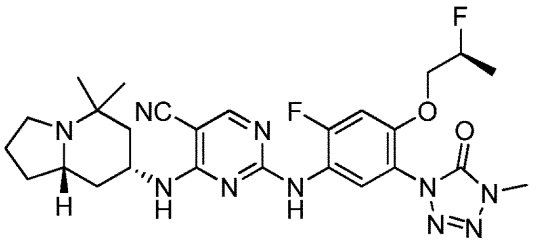
単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体
化合物332



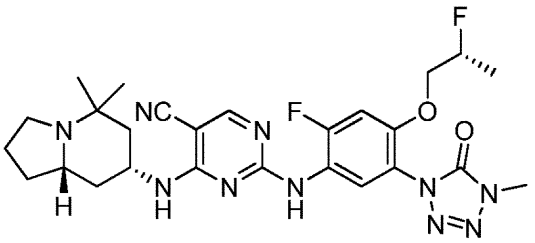
単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体
化合物333



単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体
化合物334



単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体
化合物335



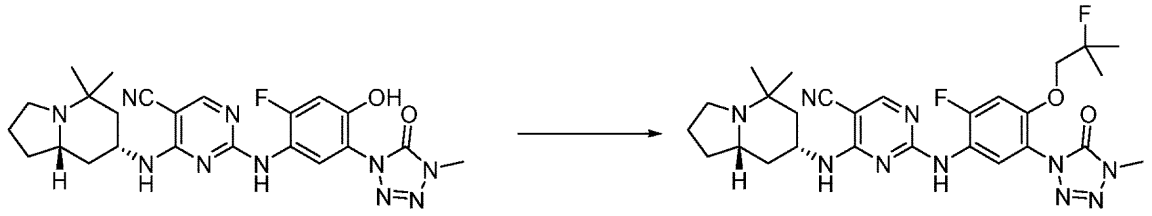
単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体
化合物336

後の段階のアルキル化のための一般的なスキーム（上記の実施例１０７を参照）などの、上に記載される実施例と同様に、当業者に公知のように、化合物３２９～３３６が調製され得る。例えば、以下に示される合成スキームにしたがって、化合物３３３が調製され得る。

【０９８２】

４－（（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イル）アミノ）－２－（（２－フルオロ－４－（２－フルオロ－２－メチルプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル（化合物３３３）の調製

【化４９６】



単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体

単一のジアステレオマー;
単一の鏡像異性体

同様に、以下の化合物は、上述されるように調製され得る：

化合物３２９：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－フルオロ－２－メチルプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物３３０：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（２－フルオロエトキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物３３１：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｓ）－２－フルオロプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物３３２：１－（５－（４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－５－フルオロピリミジン－２－イルアミノ）－４－フルオロ－２－（（Ｒ）－２－フルオロプロポキシ）フェニル）－４－メチル－１Ｈ－テトラゾール－５（４Ｈ）－オン；

化合物３３４：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（２－フルオロエトキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；

化合物３３５：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（（Ｓ）－２－フルオロプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル；および

化合物３３６：４－（（７Ｒ，８ａＳ）－５，５－ジメチルオクタヒドロインドリジン－７－イルアミノ）－２－（２－フルオロ－４－（（Ｒ）－２－フルオロプロポキシ）－５－（４－メチル－５－オキソ－４，５－ジヒドロ－１Ｈ－テトラゾール－１－イル）フェニルアミノ）ピリミジン－５－カルボニトリル。

【０９８３】

生物学的実施例

実施例１２３：ＰＫＣアッセイ

ＰＫＣ－α、ＰＫＣ－β、ＰＫＣ－δ、ＰＫＣεおよびＰＫＣ－θ活性の阻害を、ＥＬＩＳＡによって以下のように測定する：ＮＵＮＣ　ＭＡＸＩＳＯＲＰ（＃４３６１１０）またはＣｏｓｔａｒ　Ｈｉｇｈ　Ｂｉｎｄｉｎｇ（＃３９２２）プレートを、４℃で１８～２４時間、１×ＰＢＳ（１００μＬ／ウェル）に溶解させた０．０１ｍｇ／ｍｌのニュートラアビジン（Ｐｉｅｒｃｅ　＃ＰＩ－３１０００）で被覆する。使用する準備をするとき、プレートを１×ＰＢＳＴで洗浄し、次に、室温で最低１時間、１×ＰＢＳＴ（１００μＬ／ウェル）に溶解させた２％のＢＳＡでブロックする。６０μＬ／ウェルの体積中で反応を行う。開始する準備をするとき、プレートを１×ＰＢＳＴで洗浄して、２％のＢ

ＳＡのブロッキング溶液（ｂｌｏｃｋｉｎｇ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）を除去する。次に、必要な緩衝液成分ならびに適切な濃度のＡＴＰおよびペプチド基質を含有する反応溶液を、各ウェルに加えた（表３を参照）。次に、適切な濃度の試験化合物を加える－加えられる体積は、キナーゼのＤＭＳＯ耐性が約０．２％であることを考慮に入れる必要がある。次に、キナーゼの添加によって反応を開始する－そのおおよその最終濃度が、表３に記載されている（これは、酵素の活性のバッチ間変動に応じて変化し得ることが留意されるべきである）。反応を室温で２０分間放置した後、次に、プレートを１×ＰＢＳＴで洗浄する。

【０９８４】

【表５４】

表 3

キナーゼ	緩衝液成分	[ATP] (uM)	[ペプチド] (uM)	時間 (分)	一次および二次抗体	注記
PKC α:約 8 ng/ml β:約 16 ng/ml δ:約 13 ng/ml ε:約 13 ng/ml θ:約 8 ng/ml	20 mM の Hepes pH 7.4 5 mM の $MgCl_2$ 0.2 mM の $CaCl_2$ 1 mM の DTT 0.05%の Chaps	1 μM	1 μM の PKC ペプチド (ビオチン-RFARKGSLRQKNV) (Invitrogen #P2760)	20 分間	ウサギ pSer PKC 基質 Ab (Cell Signaling #2261); HRP-ヤギ 抗ウサギ (Jackson Immunoresearch #111-035-003)	0.15 mg/ml の DAG (Sigma #D0138) 0.75 mg/ml のホスホセリン(Sigma #P6641) DMSO 耐性が約 0.2%

【０９８５】

プレートから反応混合物を除去し、１×ＰＢＳＴで洗浄した後、次に、１×ＰＢＳＴに溶解させた０．１％のＢＳＡ溶液中、１：１０，０００希釈の適切な一次および二次抗体（表３）を含有する抗体発色液（ａｎｔｉｂｏｄｙ　ｄｅｖｅｌｏｐｉｎｇ　ｓｏｌｕｔｉｏｎ）を、各ウェルに加えた（１００μＬ／ウェル）。次に、これを、室温で最低１時間放置する。この後、プレートを１×ＰＢＳＴでもう１回洗浄する。次に、ＳｕｐｅｒＳｉｇｎａｌ　ＥＬＩＳＡ　Ｐｉｃｏ　Ｃｈｅｍｉｌｕｍｉｎｅｓｃｅｎｔ　ｓｕｂｓｔｒａｔｅ（Ｐｉｅｒｃｅ　＃ＰＩ－３７０６９）を加え（１００μＬ／ウェル）、プレートを発光プレートリーダーで読み取る。

【０９８６】

実施例１２４：ＰＫＣアッセイ

あるいは、異なる濃度の阻害剤で、蛍光偏光によってリン酸化ペプチドの生成を監視することによって、ＰＫＣ活性の阻害を測定する。２０ｍＭのＨＥＰＥＳ、ｐＨ７．４、５ｍＭのＭｇＣｌ$_2$、０．２ｍＭのＣａＣｌ$_2$、１ｍＭのＤＴＴ、０．０２％のＢｒｉｊ－３５、０．１ｍｇ／ｍｌのホスファチジルセリン、０．０２ｍｇ／ｍｌのジオレオイル－ｓｎ－グリセロールおよびそれぞれ５μＭのＡＴＰおよびペプチド基質を含む２０μＬの全体積を有する９６ウェルプレートフォーマットで反応を行う。化合物をまずＤＭＳＯで連続的に希釈し、次に上記の濃度のＨＥＰＥＳ、ＭｇＣｌ$_2$、ＣａＣｌ$_2$、ＤＴＴ、およびＢｒｉｊ－３５を含む溶液に移して、２％のＤＭＳＯに溶解させた５倍の化合物溶液を生成し、次にそれを反応溶液に加える。表４に記載される典型的な濃度でＰＫＣを加えることによって反応を開始し、次に室温で２０分間インキュベートさせた。この時間の最後に、クエンチ試薬（ＥＤＴＡ）と検出試薬（ペプチドトレーサーおよび抗体）との組合せを、Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ　Ｐ２７４８のプロトコルを用いて加えた。インキュベーションの３０分後、生成されたリン酸化ペプチドの量を、Ｔｅｃａｎ　Ｐｏｌａｒｉａｎ　ｉ

ｎｓｔｒｕｍｅｎｔを用いた蛍光偏光（Ｅｘ＝４８５ｎｍ、Ｅｍ＝５３５ｎｍ）によって測定する。

【０９８７】

【表５５】

表４

	ペプチド基質	配列番号	酵素の供給元	典型的な酵素濃度
PKCθ	RFARKGSLRQKNV	配列番号１	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA、カタログ番号 14-444	40 ng/ml
PKCε	RFARKGSLRQKNV	配列番号１	Upstate Biotechnologies, Temecula, CA、カタログ番号 14-518	50 ng/ml

【０９８８】

実施例１２５：カルシウム流入

ＨＥＫ－ＦＬＰＴＲＥＸ細胞に、ｐｃＤＮＡ５／ＦＲＴ／ＴＯ＋ｈＴＲＰＶ４ａを安定にトランスフェクトし、ラットＴＲＰＶ１－ＨＡまたはｒＴＲＰＡ１－ＨＡを、１０％のテトラサイクリンフリーウシ胎仔血清、ハイグロマイシン（５０μｇ／ｍｌ）およびブラストサイジン（１０μｇ／ｍｌ）を含有するダルベッコ変法イーグル培地（Ｄｕｌｂｅｃｃｏ’ｓ Ｍｏｄｉｆｉｅｄ Ｅａｇｌｅ’ｓ Ｍｅｄｉｕｍ）（ＤＭＥＭ）中で成長させる。細胞をテトラサイクリン（０．１μｇ／ｍｌ、２０時間）で処理して、ＴＲＰ発現を誘発する。ラットまたはマウスの胸髄および腰髄に由来するＤＲＧを、冷ハンクス平衡塩液（Ｈａｎｋ’ｓ Ｂａｌａｎｃｅｄ Ｓａｌｔ Ｓｏｌｕｔｉｏｎ）（ＨＢＳＳ）中でミンチし、１ｍｇ／ｍｌのコラゲナーゼＩＡ型および０．１ｍｇ／ｍｌのＤＮＡｓｅＩＶ型を含有するＤＭＥＭ中で、３７℃で６０分間インキュベートし、ペレット化し、０．２５％のトリプシンを用いて３０分間インキュベートする。ニューロンをペレット化し、１０％のウシ胎仔血清、１０％のウマ血清、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン、０．１ｍｇ／ｍｌのストレプトマイシン、２ｍＭのグルタミンを含有するＤＭＥＭ中で懸濁し、溶液が混濁しかつ均一に見えるまで穏やかな混和によって解離させ、ＰｏｌｙＯｎｉｔｉｎｅ／ラミニンで被覆したガラスのカバースリップ上に播種する。実験前に、ニューロンを３～４日間培養する。

【０９８９】

カバースリップまたは９６マルチウェルプレート上で成長させた細胞を、Ｃａ２＋およびＭｇ２＋、２０ｍＭのＨＥＰＥＳ緩衝液、０．１％のＢＳＡ、１００Ｕ／ｍｌのペニシリン、１００μｇ／ｍｌのストレプトマイシン、ならびに２．５～５μＭのＦｕｒａ－２ＡＭ（Ｉｎｖｉｔｒｏｇｅｎ）を含有するＨＢＳＳ（ｐＨ７．４）中、３７℃で２０～４５分間インキュベートする。細胞を洗浄し、蛍光を、Ｆ－２５００分光光度計で、またはＦｌｅｘｓｔａｔｉｏｎ ３ Ｍｉｃｒｏｐｌａｔｅ Ｒｅａｄｅｒ ＩＩＩ（細胞集団中のカルシウムの測定用）で、またはＺｅｉｓｓ Ａｘｉｏｖｅｒｔ ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｅ、ＩＣＣＤビデオカメラおよびビデオ顕微鏡取得プログラム（ｖｉｄｅｏ ｍｉｃｒｏｓｃｏｐｙ ａｃｑｕｉｓｉｔｉｏｎ ｐｒｏｇｒａｍ）（単一のニューロンにおけるカルシウム流入の測定用）を用いて、３４０ｎｍおよび３８０ｎｍの励起ならびに５１０ｎｍの発光で測定する。物質をチャンバに直接注入する（分光光度計では２ｍｌ中２０ｍｌ；Ｆｌｅｘｓｔａｔｉｏｎでは２００ｍｌ中２０ｍｌ、単一の細胞用のチャンバでは３５０ｍｌ中５０ｍｌ）。

【０９９０】

実施例１２６：インビボの過形成

機械的な疼痛を、０．１７３mNのフォンフライヘア（ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ　ｈａｉｒ）の５回の適用に応答して後足を引っ込める回数として、機械的な疼痛を定量化する。応答を百分率として表し（例えば、５回のうち３回の引っ込みを、６０％として記録する）、機械的な痛覚過敏を、基礎測定値と比較した引っ込みの百分率の増加として定義する。２）足底中央の表面に５秒間または引っ込みの応答が起こるまでに適用されるフォンフライフィラメント（ｖｏｎ　Ｆｒｅｙ　ｆｉｌａｍｅｎｔ）に対する５０％の応答閾値を決定する「アップダウンパラダイム（ｕｐ－ｄｏｗｎ　ｐａｒａｄｉｇｍ）」を用いて、機械的な疼痛を定量化する。フォンフライフィラメントは、この強度範囲内にある：１．６５、２．４４、２．８３、３．２２、３．６１、３．８４、４．０８。

【０９９１】

足底試験装置を用いて、マウスの温熱性痛覚過敏を評価し、放射熱に対する足の引っ込みの潜時として定量化する。温熱性痛覚過敏を、基礎測定値と比較した引っ込みの潜時の減少として定義する。基礎レベルのマウスを測定した後、浅いハロタン麻酔（５％）下で、試験化合物を左足または右足に注射し（５～１０μｌの足底内注射）、足の引っ込み測定を異なる時点で繰り返す。ＰＡＲ２　ＴＲＰＶ１、ＴＲＰＶ４およびＴＲＰＡ１が媒介する痛覚過敏ならびにＴＲＰＶが媒介する応答の増強を評価するために、マウスを、ＰＡＲ２－ＡＰで１５分間、続いてカプサイシン、４αＰＤＤまたはＨＮＥで処置する。プロテインキナーゼの役割を評価するために、アゴニストに曝露する前に、アンタゴニストまたは対応する賦形剤を、２０～３０分間注射する。異なる処置によって誘発される効果を、同じラット内で、右足（例えば生理食塩水、または賦形剤を受ける）において記録される応答と、左足（例えばＰＡＲ２－ＡＰまたは４αＰＤＤを受ける）において得られる応答とを比較して評価する。

【０９９２】

疼痛行動を誘発するためにマウスまたはラットの前足の背面に皮内注射によって投与されるホルマリンの５％溶液を用いて、ホルマリン誘発性の痛覚過敏を評価する。疼痛を、姿勢に関連する４つのレベルのスケールで評価する：０、正常な姿勢；１、注射された足が地面に留まっているが、その動物を支えていない；２、注射された足が明らかに上がっている；および３、注射された足が舐められ、噛まれ、または揺らされている。注射の３分後（侵害受容器の直接刺激から得られる第１段階として定義される）、次に、注射の３０～６０分後（炎症現象がその間に生じる増感（ｓｅｎｓｉｔｉｚａｔｉｏｎ）の期間を含む第２段階として定義される）に、動物の行動を観察し、採点する。各３分間隔の侵害行動スコアを、各行動に費やされる秒数の加重平均として計算する。ホルマリンの２．５％溶液を、足底内注射によって投与し、３０～６０分後に熱痛および機械的な疼痛を上記のように測定する。プロテインキナーゼの役割を評価するために、ホルマリンの２０～３０分前に、アンタゴニストまたはその賦形剤（対照）を、右足に注射する。侵害行動を各ラットについて採点し、対照と比較する。

【０９９３】

例示的な化合物は、１つ以上の疾病モデルでインビボ活性を示した。例えば化合物１７は、ＳＪＬマウスのＰＬＰ誘発性の実験的自己免疫性脳脊髄炎（ＥＡＥ）モデルにおいて、前処置および処置投与の両方で、３０ｍｇ／ｋｇのＥＤ５０を有していた。当業者に公知であるように、ＥＡＥは、ヒトの多発性硬化症のモデルであるとみなされる。他の例示的な化合物は、接触皮膚炎および／またはアジュバント誘発関節炎モデルのげっ歯類においてインビボ有効性を示した。

【０９９４】

実施例１２７：ＩＬ－２ＥＬＩＳＡ、ヒト初代Ｔ細胞、抗ＣＤ３＋ＣＤ２８＋

化合物１～３２８を、ＰＫＣ媒介性のＩＬ－２の産生について、全細胞機能アッセイで以下のとおりに試験した。ヒト初代Ｔ細胞単離および培養：ヒト初代Ｔ細胞を以下のとおりに調製した。全血を健常な被験者から入手し、ＰＢＳと１：１で混合し、２：１の血液／ＰＢＳ：フィコール比率におけるフィコール－ハイパック（Ｆｉｃｏｌｌ　Ｈｙｐａｑｕｅ）（Ａｍｅｒｓｈａｍ　Ｐｈａｒｍａｃｉａ　Ｂｉｏｔｅｃｈ，Ｐｉｓｃａｔａｗａ

ｙ，ＮＪ，カタログ番号１７－１４４０－０３）に層状に重ね、１７５０ｒｐｍで、４℃で３０分間遠心分離した。血清：フィコール境界面において細胞を回収し、５体積のＰＢＳで２回洗浄した。これらの新たに単離されたヒト末梢血単核細胞を、１μｇ／ｍｌのαＣＤ３および５μｇ／ｍｌのαＣＤ２８（抗ヒトＣＤ３、ＢＤ　Ｐｈａｒｍｉｎｇｅｎカタログ番号５５５３３６、抗ヒトＣＤ２８、Ｂｅｃｋｍａｎ　Ｃｏｕｌｔｅｒカタログ番号ＩＭ１３７６）を予め塗布したフラスコ中で、４０Ｕ／ｍｌのＩＬ２を含有するイッセル（Ｙｓｓｅｌ’ｓ）培地中で培養した。細胞を３～４日間刺激し、次に新しいフラスコに移し、１０％のＦＢＳおよび４０Ｕ／ｍｌのＩＬ－２を含むＲＰＭＩ（Ｌ－グルタミンを含むＲＰＭＩ－１６４０；Ｍｅｄｉａｔｅｃｈ，Ｉｎｃ．，Ｈｅｒｎｄｏｎ　ＶＡ、カタログ番号１０－０４０－ＣＭ）中で維持した。次に、初代Ｔ細胞をＰＢＳで２回洗浄して、ＩＬ－２を除去した。

【０９９５】

初代Ｔ細胞の刺激およびＩＬ２　ＥＬＩＳＡ：ヒト初代Ｔ細胞（ウェル当たり１００，０００個の細胞）を、イッセル（Ｙｓｓｅｌ’ｓ）培地中、３７℃で１時間、試験化合物を用いるかまたは用いずにプレインキュベートした。次に、細胞を、１μｇ／ｍｌのαＣＤ３および５μｇ／ｍｌのαＣＤ２８を予め塗布した丸底９６ウェルプレートに移すことによって刺激した。カウンターアッセイの場合、その代わりに、イッセル（Ｙｓｓｅｌｓ）にＰＭＡおよびイオノマイシンの８倍原液（最終濃度が０．５ｎｇ／ｍｌのＰＭＡおよび０．１ｕＭのイオノマイシン、両方ともＣａｌｂｉｏｃｈｅｍ製）を加えることによって細胞を刺激した。細胞を３７℃で２４時間インキュベートしてから、Ｒ　ａｎｄ　Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ製のＨｕｍａｎ　ＩＬ－２　Ｄｕｏｓｅｔ　ＥＬＩＳＡ　Ｋｉｔ　ｆｒｏｍ　Ｒ　ａｎｄ　Ｄ　Ｓｙｓｔｅｍｓ、カタログ番号ＤＹ２０２Ｅを用いたＥＬＩＳＡによるＩＬ－２の定量化のために、１００μＬの上清を採取した。化合物１～２９、３１～１３８、１４０～１７０、１７２～１８４、１８６～２１５、２１８～２３３、２３５～２３８、２４０～２５６、２５８～２５９、２６１～２７１、２７３～２７６、２７８～２８５、および２８７～３２８は、１０マイクロモル未満のＥＣ５０を有し、ＩＬ－２産生を阻害した。

【０９９６】

表５は、上記のアッセイによる、化合物１～３２８のＥＣ５０値を示す。表５において、ＡのＥＣ５０は、０．１μＭ未満であり、Ｂ＜０．５μＭ、Ｃ＜１μＭ、Ｄ＜１０μＭ、Ｅ＞１０μＭである。

【０９９７】

【表５６】

表5

化合物	EC50 (μM)
1	B
2	A
3	C
4	D
5	B
6	B
7	D
8	C
9	B
10	B
11	D
12	C

【０９９８】

【表５７】

化合物	EC50 (μM)
13	A
14	A
15	B
16	A
17	A
18	C
19	C
20	D
21	D
22	B
23)	A
24	B
25	D
26	D
27	D
28	A
29	D
30	E
31	D
32	D
33	D
34	D
35	D
36	D
37	D
38	B
39	B
40	A
41	B
42	D
43	D

【０９９９】

【表５８】

化合物	EC50 (μM)
44	D
45	D
46	C
47	A
48	A
49	A
50	A
51	B
52	B
53	A
54	A
55	B
56	A
57	B
58	D
59	B
60	B
61	C
62	B
63	B
64	B
65	D
66	A
67	B
68	B
69	C
70	D
71	C
72	C
73	B
74	B

【１０００】

【表５９】

化合物	EC50 (μM)
75	B
76	A
77	A
78	A
79	A
80	A
81	A
82	A
83	A
84	B
85	B
86	A
87	A
88	B
89	D
90	A
91	A
92	A
93	B
94	B
95	A
96	A
97	B
98	B
99	A
100	B
101	B
102	B
103	B
104	B
105	C

【１００１】

【表６０】

化合物	EC50 (μM)
106	B
107	B
108	A
109	B
110	B
111	B
112	B
113	B
114	C
115	C
116	B
117	D
118	B
119	A
120	B
121	A
122	B
123	A
124	B
125	D
126	A
127	A
128	B
129	A
130	C
131	A
132	A
133	B
134	B
135	A
136	A

【１００２】

【表６１】

化合物	EC50 (μM)
137	A
138	A
139	E
140	A
141	A
142	A
143	A
144	A
145	A
146	A
147	A
148	A
149	A
150	A
151	A
152	A
153	B
154	A
155	A
156	D
157	D
158	B
159	B
160	D
161	C
162	B
163	A
164	A
165	C
166	B
167	B

【１００３】

【表６２】

化合物	EC50 (μM)
168	D
169	D
170	B
171	E
172	B
173	B
174	C
175	C
176	B
177	B
178	B
179	B
180	B
181	B
182	A
183	D
184	B
185	E
186	A
187	B
188	C
189	B
190	B
191	D
192	B
193	B
194	B
195	C
196	B
197	B
198	D

【１００４】

【表６３】

化合物	EC50 (μM)
199	C
200	A
201	B
202	A
203	A
204	C
205	A
206	A
207	A
208	D
209	B
210	A
211	D
212	D
213	B
214	B
215	A
216	E
217	E
218	A
219	B
220	A
221	A
222	B
223	A
224	A
225	B
226	B
227	B
228	B
229	D

【１００５】

【表６４】

化合物	EC50 (μM)
230	B
231	C
232	C
233	B
234	E
235	A
236	A
237	A
238	C
239	E
240	A
241	B
242	A
243	C
248	B
249	A
250	D
251	D
252	D
253	D
254	D
255	A
256	D
257	E
258	D
259	D
260	E
261	A
262	A
263	B
264	D

【１００６】

【表６５】

化合物	EC50 (μM)
265	B
266	A
267	B
268	D
269	C
270	C
271	A
272	E
273	A
274	A
275	B
276	A
277	E
278	A
279	A
280	C
281	A
282	A
283	B
284	A
285	B
286	E
287	D
288	D
289	A
290	B
291	B
292	C
293	B
294	C
295	C

【１００７】

【表６６】

化合物	EC50 (μM)
296	C
297	B
298	B
299	B
300	B
301	A
302	C
303	B
304	B
305	B
306	B
307	B
308	C
309	B
310	D
311	D
312	B
313	B
314	B
315	D
316	A
317	A
318	C
319	D
320	B
321	B
322	B
323	D
324	C
325	C
326	B

【１００８】

【表６７】

化合物	EC50 (μM)
327	C
328	D

【１００９】

本発明を、その特定の実施形態を参照して説明してきたが、本発明の真の趣旨および範囲から逸脱せずに、様々な変形がなされ、均等物で代替され得ることが、当業者によって理解されるはずである。さらに、特定の状況、材料、組成物、プロセス、１つまたは複数のプロセス工程、本発明の目的、趣旨および範囲に適合させるために多くの変更が行われ得る。全てのこのような変更は、本明細書に添付される特許請求の範囲内であることが意図される。

フロントページの続き

(51)Int.Cl.			FI		
A61K	*31/5377*	*(2006.01)*	A61K	31/538	
A61K	*31/5386*	*(2006.01)*	A61K	31/5377	
A61K	*31/553*	*(2006.01)*	A61K	31/5386	
A61P	*43/00*	*(2006.01)*	A61K	31/553	
A61P	*29/00*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１１１
A61P	*37/06*	*(2006.01)*	A61P	43/00	１０５
A61P	*9/00*	*(2006.01)*	A61P	29/00	
A61P	*27/02*	*(2006.01)*	A61P	37/06	
A61P	*9/10*	*(2006.01)*	A61P	9/00	
A61P	*3/04*	*(2006.01)*	A61P	27/02	
A61P	*3/10*	*(2006.01)*	A61P	9/10	
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	3/04	
A61P	*9/12*	*(2006.01)*	A61P	3/10	
A61P	*9/04*	*(2006.01)*	A61P	15/00	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	9/12	
A61P	*25/00*	*(2006.01)*	A61P	9/04	
A61P	*25/28*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*21/00*	*(2006.01)*	A61P	25/00	
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61P	25/28	
A61P	*31/04*	*(2006.01)*	A61P	21/00	
A61P	*31/18*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61P	31/04	
A61P	*13/12*	*(2006.01)*	A61P	31/18	
A61P	*7/08*	*(2006.01)*	A61P	9/10	１０３
A61P	*19/02*	*(2006.01)*	A61P	1/00	
A61P	*17/02*	*(2006.01)*	A61P	13/12	
A61P	*5/14*	*(2006.01)*	A61P	7/08	
A61P	*21/04*	*(2006.01)*	A61P	19/02	
A61P	*11/06*	*(2006.01)*	A61P	29/00	１０１
A61P	*1/16*	*(2006.01)*	A61P	17/02	
A61P	*17/00*	*(2006.01)*	A61P	5/14	
A61P	*17/06*	*(2006.01)*	A61P	21/04	
A61P	*37/08*	*(2006.01)*	A61P	11/06	
A61P	*17/08*	*(2006.01)*	A61P	1/16	
A61P	*1/04*	*(2006.01)*	A61P	17/00	
			A61P	17/06	
			A61P	37/08	
			A61P	17/08	
			A61P	1/04	

(72)発明者　ダンクトン，マシュー
アメリカ合衆国，カリフォルニア州　９４０６６，サン　ブルーノ，グレン　ビュー　ドライブ　７５０　アパートメント．２０４
(72)発明者　チャン，ジン
アメリカ合衆国，ワシントン州　９８０４０，マーサー　アイランド，ナインティーセカンド　プレイス　エヌイー　７４２０
(72)発明者　アルバレス，サルバドール

アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４５３６, フリーモント, ハーシュ テラス ２９４
(72)発明者 ツォ, キン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４１３１, サンフランシスコ, マテオ アベニュー １４２
(72)発明者 ホランド, サッシャ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４１１２, サンフランシスコ, ベントン アベニュー ６１
(72)発明者 イェン, ローズ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４１１０, サンフランシスコ, ショットウェル ストリート １１５６
(72)発明者 コルリ, ラオ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４４０４, フォスター シティ, イー. ヒルズデール ブールバード １２００ ＃２０８
(72)発明者 ヘックロード, ティロ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４１１６, サンフランシスコ, イレブンス アベニュー １９１８
(72)発明者 チェン, ヤン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４４０４, フォスター シティ, アルバコール レーン １７８
(72)発明者 マスダ, エステバン
アメリカ合衆国 カリフォルニア州 ９４０２５, メンロ パーク, オークハースト プレイス ２３２
(72)発明者 リ, ホイ
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９５０５１, サンタ クララ, アメジスト ドライブ ２５７６
(72)発明者 パヤン, ドナルド ジー.
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４０１０, ヒルズバーロー, ウインザー ドライブ ２４
(72)発明者 ケリー, ライアン
アメリカ合衆国, カリフォルニア州 ９４０４４, パシフィカ, パロマ アベニュー ７７, アパートメント. ３６

審査官 三上 晶子

(56)参考文献 国際公開第２０１１／０６８８９８（WO, Ａ1）
特表２０１０－５１８０６９（ＪＰ, Ａ）
特表２０１０－５３３７３３（ＪＰ, Ａ）

(58)調査した分野(Int.Cl., ＤＢ名)
Ｃ０７Ｄ４７１／００－４７１／２２
Ｃ０７Ｄ４９８／００－４９８／２２
Ｃ０７Ｄ５１３／００－５２１／００
Ａ６１Ｋ ３１／３３－ ３３／４４
Ａ６１Ｐ １／００－ ４３／００
ＣＡｐｌｕｓ／ＲＥＧＩＳＴＲＹ（ＳＴＮ）