(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2024-516359
(P2024-516359A)
(43)公表日　令和6年4月15日(2024.4.15)

| (51)国際特許分類 | | FI | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|
| *C07D 401/14* | *(2006.01)* | C07D | 401/14 | CSP　4C063 |
| *C07D 401/12* | *(2006.01)* | C07D | 401/12 | 4C086 |
| *C07D 239/48* | *(2006.01)* | C07D | 239/48 | |
| *C07D 405/14* | *(2006.01)* | C07D | 405/14 | |
| *C07D 413/14* | *(2006.01)* | C07D | 413/14 | |

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全150頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2023-562462(P2023-562462)
(86)(22)出願日　令和4年4月6日(2022.4.6)
(85)翻訳文提出日　令和5年12月8日(2023.12.8)
(86)国際出願番号　PCT/IB2022/000182
(87)国際公開番号　WO2022/214869
(87)国際公開日　令和4年10月13日(2022.10.13)
(31)優先権主張番号　63/171,763
(32)優先日　令和3年4月7日(2021.4.7)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV,MC,
最終頁に続く

(71)出願人　518168214
ライフアーク
ＬＩＦＥＡＲＣ
イギリス国 ダブリューシー１エイチ ９エルティー ロンドン タヴィストックスクエア７－１２ リントンハウス ７階
(74)代理人　110003797
弁理士法人清原国際特許事務所
(72)発明者　アンブラー，マーティン
イギリス ダブルシー１エイチ ９エルティー ロンドン タヴィストック・スクエア リントン・ハウス ７－１２
(72)発明者　マクアイヴァー，エドワード，ジャイルズ
イギリス ダブルシー１エイチ ９エルテ
最終頁に続く

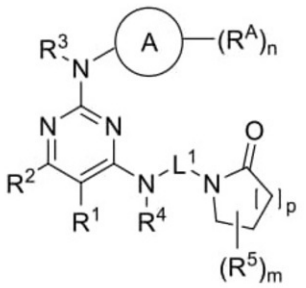
(54)【発明の名称】　ＵＬＫ１／２阻害剤およびその使用

(57)【要約】
本明細書には、ＵＬＫ１／２阻害剤である化合物、および癌などの障害の処置における当該化合物の使用が、記載される。
【選択図】なし

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



式(I)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であって、式中、
$R^1$は、$C_1$－$C_6$ハロアルキルまたはシクロアルキルであり、
$R^2$は、水素、ハロゲン、重水素、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
$R^3$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
$R^4$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
$R^5$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^5$は、一体となってオキソを形成し、
環Ａは、Ｏ、Ｓ、Ｎ、Ｐ、およびＢからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む６員～１２員の二環式環であり、
$R^A$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－Ｏ（$C_2$－$C_6$アルキレン）$OR^a$、－Ｏ（$C_2$－$C_6$アルキレン）$NR^cR^d$、－ＯＣ（＝Ｏ）$R^a$、－ＯＣ（＝Ｏ）$OR^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、－ＳＨ、－$SR^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－$NR^cR^d$、－$NR^bC$（＝Ｏ）$R^a$、－$NR^bC$（＝Ｏ）$OR^b$、－$NR^bC$（＝Ｏ）$NR^cR^d$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^{Aa}$で置換

され、
あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^A$は、一体となってオキソを形成し、
$R^{Aa}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－ＯＣ（＝Ｏ）$R^a$、－ＯＣ（＝Ｏ）$OR^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、－ＳＨ、－$SR^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－$NR^cR^d$、－$NR^bC$（＝Ｏ）$R^a$、－$NR^bC$（＝Ｏ）$OR^b$、－$NR^bC$（＝Ｏ）$NR^cR^d$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^{Aa}$は、一体となってオキソを形成し、
$L^1$は、１、２、または３個の$R^{L1}$で任意選択で置換された$C_3$－$C_4$アルキレンであり、
$R^{L1}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、または－$NR^cR^d$であり、
あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^{L1}$は、一体となってオキソを形成し、
ｎは、１～４であり、
ｍは、０～４であり、
ｐは、１または２であり、
$R^a$は、それぞれ独立して、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、
$R^b$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、
$R^c$と$R^d$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シク

ロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、

あるいは、前記Ｒ$^c$と前記Ｒ$^d$は、それらが結合する原子と一体となることで、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキルで任意選択で置換された、ヘテロシクロアルキルを形成する、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項２】

前記Ｒ$^2$が水素である、請求項１に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項３】

前記Ｒ$^3$が、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項４】

前記Ｒ$^3$が水素である、請求項１または２に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項５】

前記Ｒ$^4$が、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６】

前記Ｒ$^4$が水素である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項７】

前記Ｒ$^1$がＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項８】

前記Ｒ$^1$がＣＦ$_3$である、請求項７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項９】

前記Ｒ$^1$がシクロアルキルである、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項１０】

前記Ｒ$^1$がシクロプロピルである、請求項９に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項１１】

前記Ｌ$^1$がＣ$_3$－Ｃ$_4$アルキレンである、請求項１～１０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

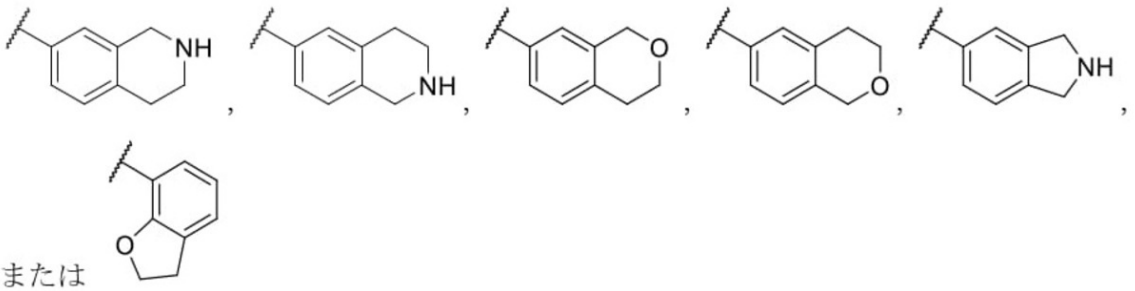
【請求項１２】

前記Ｌ$^1$がＣ$_3$アルキレンである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項１３】

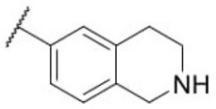
前記ｐが１である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項１４】
前記ｐが２である、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項１５】
前記ｍが０である、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項１６】
前記環Ａが、Ｏ、Ｓ、およびＮからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む６員～１２員の二環式環である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項１７】
前記環Ａが、ＯおよびＮからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む６員～１２員の二環式環である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項１８】
前記環Ａが、ＯおよびＮからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む６員～１２員の二環式環である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項１９】
前記環Ａが、ＯおよびＮからなる群から選択される１または２個のヘテロ原子を任意選択で含む６員～１２員の二環式環である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項２０】
前記環Ａが、Ｏである１個のヘテロ原子を含む６員～１０員の二環式環である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項２１】
前記環Ａが、Ｎである１個のヘテロ原子を含む６員～１０員の二環式環である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項２２】
前記環Ａが、
【化２】




である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項２３】
前記環Ａが、

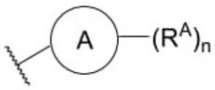
【化３】



である、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

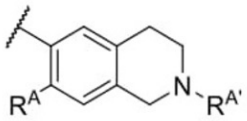
【請求項２４】

【化４】



が、

【化５】



であり、$R^{A'}$が、水素または$C_1-C_6$アルキルである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項２５】

前記$R^A$が、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、－ＯＨ、$-OR^a$、$-O(C_2-C_6アルキレン)OR^a$、$-O(C_2-C_6アルキレン)NR^cR^d$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1-C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（アリール）、または$C_1-C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクロアルキル、前記アリール、および前記ヘテロアリールが、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^Aa$で置換され、あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^A$が、一体となってオキソを形成する、請求項１～２４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項２６】

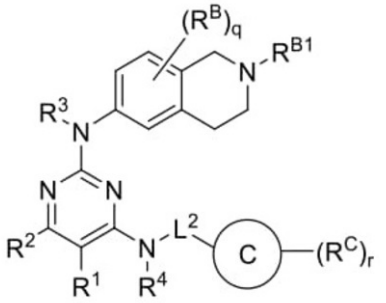
前記$R^A$が、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、$-OR^a$、$-O(C_2-C_6アルキレン)NR^cR^d$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$-C(=O)OR^b$、$-C(=O)NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、アルキル、前記シクロアルキル、および前記ヘテロシクロアルキルが、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^Aa$で置換され、あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^A$が、一体となってオキソを形成する、請求項１～２５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項２７】

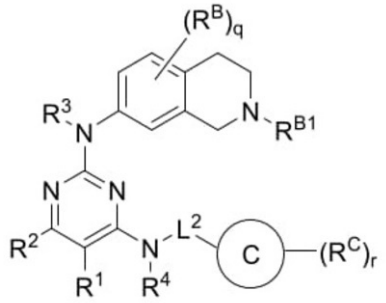
前記$R^A$が、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、$-C(=O)R^a$、$C_1-C_6$アルキル、または$C_1-C_6$ハロアルキルであり、アルキルが、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^Aa$で置換され、あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^A$が、一体となってオキソを形成する、請求項１～２６のいずれか一項に記載の

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項２８】
前記$R^A$が、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、アルキルが、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^{Aa}$で置換される、請求項１～２７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項２９】
前記$R^A$が、それぞれ独立してハロゲンまたは$C_1$－$C_6$アルキルである、請求項１～２８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３０】
前記$R^A$が、それぞれ独立してハロゲンである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３１】
前記$R^{Aa}$が、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^{Aa}$が、一体となってオキソを形成する、請求項１～３０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３２】
前記$R^{Aa}$が、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、または$C_1$－$C_6$ジューテロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^{Aa}$が、一体となってオキソを形成する、請求項１～３１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３３】
前記$R^{Aa}$が、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、または$C_1$－$C_6$アルキルである、請求項１～３２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３４】
前記ｎが、１～３である、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３５】
前記ｎが、１または２である、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３６】
前記ｎが１である、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３７】
前記ｎが２である、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３８】
前記ｎが３である、請求項１～３４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項３９】
式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）：

【化６】



式(IIa)



式(IIb)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であって、式中、

$R^1$は、$C_1-C_6$ハロアルキルまたはシクロアルキルであり、

$R^2$は、水素、ハロゲン、重水素、－ＣＮ、$-NO_2$、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^3$は、水素、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^4$は、水素、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^b$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、－ＯＨ、$-OR^a$、$-O(C_2-C_6アルキレン)OR^a$、$-O(C_2-C_6アルキレン)NR^cR^d$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、－ＳＨ、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NHS(=O)_2R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1-C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（アリール）、または$C_1-C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^{Ba}$で置換され、

あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^B$は、一体となってオキソを形成し、

$R^{Ba}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、－ＯＨ、$-OR^a$、$-OC(=O)R^a$、$-OC(=O)OR^b$、$-OC(=O)NR^cR^d$、－ＳＨ、$-SR^a$、$-S(=O)R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NHS(=O)_2R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテ

ロアリールであり、
あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^{Ba}$は、一体となってオキソを形成し、
$R^{B1}$は、水素、－Ｓ（＝Ｏ）$R^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^{c}R^{d}$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{c}R^{d}$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、
環Ｃは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
$R^{C}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^{a}$、－$NR^{c}R^{d}$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^{c}R^{d}$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^{C}$は、一体となってオキソを形成し、
$L^{2}$は、１、２、または３個の$R^{L2}$で任意選択で置換された$C_1$－$C_4$アルキレンであり、
$R^{L2}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^{a}$、または－$NR^{c}R^{d}$であり、
あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^{L2}$は、一体となってオキソを形成し、
ｑは、０～４であり、
ｒは、０～４であり、
$R^{a}$は、それぞれ独立して、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、
$R^{b}$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、
$R^{c}$と$R^{d}$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキ

ル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６アミノアルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ１－Ｃ６アルキル（シクロアルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル（アリール）、またはＣ１－Ｃ６アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、前記シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）２ＣＨ３、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＨ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ３、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、またはＣ１－Ｃ６アミノアルキルで任意選択で置換され、

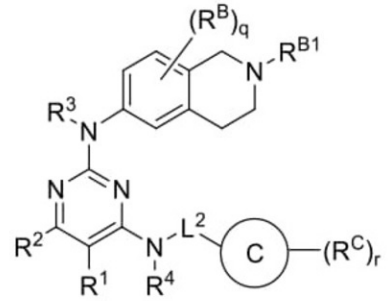
あるいは、前記Ｒ$^{c}$と前記Ｒ$^{d}$は、それらが結合する原子と一体となることで、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）２ＣＨ３、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＨ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ３、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、またはＣ１－Ｃ６アミノアルキルで任意選択で置換された、ヘテロシクロアルキルを形成する、

化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項４０】

前記化合物が、式（ＩＩａ）：

【化７】



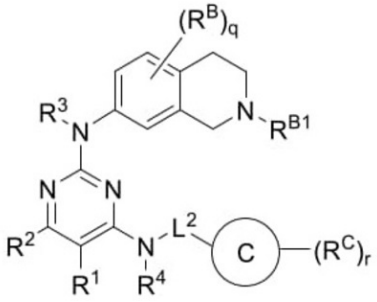
式(IIa)

の化合物である、請求項３９に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項４１】

前記化合物が、式（ＩＩｂ）：

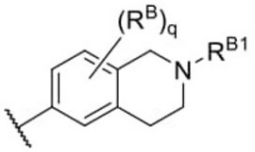
【化８】



式(IIb)

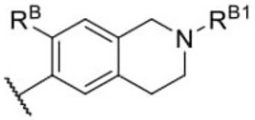
の化合物である、請求項３９に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項４２】
前記$R^2$が水素である、請求項３９～４１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項４３】
前記$R^3$が、水素または$C_1-C_6$アルキルである、請求項３９～４２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項４４】
前記$R^3$が水素である、請求項３９～４３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項４５】
前記$R^4$が、水素または$C_1-C_6$アルキルである、請求項３９～４４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項４６】
前記$R^4$が水素である、請求項３９～４５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項４７】
前記$R^1$が$C_1-C_6$ハロアルキルである、請求項３９～４６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項４８】
前記$R^1$が$CF_3$である、請求項４７に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項４９】
前記$R^1$がシクロアルキルである、請求項３９～４６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項５０】
前記$R^1$がシクロプロピルである、請求項４９に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項５１】
前記$L^2$が$C_3-C_4$アルキレンである、請求項３９～５０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項５２】
前記$L^2$が$C_3$アルキレンである、請求項３９～５１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項５３】
前記ｑが、０～２である、請求項３９～５２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項５４】
前記ｑが、０または１である、請求項３９～５３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項５５】
前記ｑが、１または２である、請求項３９～５３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項５６】
前記ｑが１である、請求項３９～５３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。
【請求項５７】

【化９】



が、

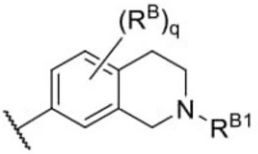
【化１０】



である、請求項３９～５６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

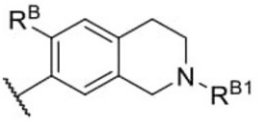
【請求項５８】

【化１１】



が、

【化１２】



である、請求項３９～５６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項５９】

前記$R^{B1}$が、水素、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a}$、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルである、請求項３９～５８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６０】

前記$R^{B1}$が、水素または$C_1$－$C_6$アルキルである、請求項３９～５９のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６１】

前記$R^{B1}$が水素である、請求項３９～６０のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６２】

前記$R^{B}$が、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－Ｏ$R^{a}$、－Ｎ$R^{c}$$R^{d}$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a}$、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、アルキルが、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^{Ba}$で置換され、あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^{B}$が、一体となってオキソを形成する、請求項３９～６１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６３】

前記$R^B$が、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、アルキルが、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^Ba$で置換される、請求項３９～６２のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６４】

前記$R^B$が、それぞれ独立してハロゲンまたは$C_1$－$C_6$アルキルである、請求項３９～６３のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６５】

前記$R^B$が、それぞれ独立してハロゲンである、請求項３９～６４のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６６】

前記環Ｃが、ヘテロシクロアルキルである、請求項３９～６５のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６７】

前記$R^C$が、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^C$が、一体となってオキソを形成する、請求項３９～６６のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６８】

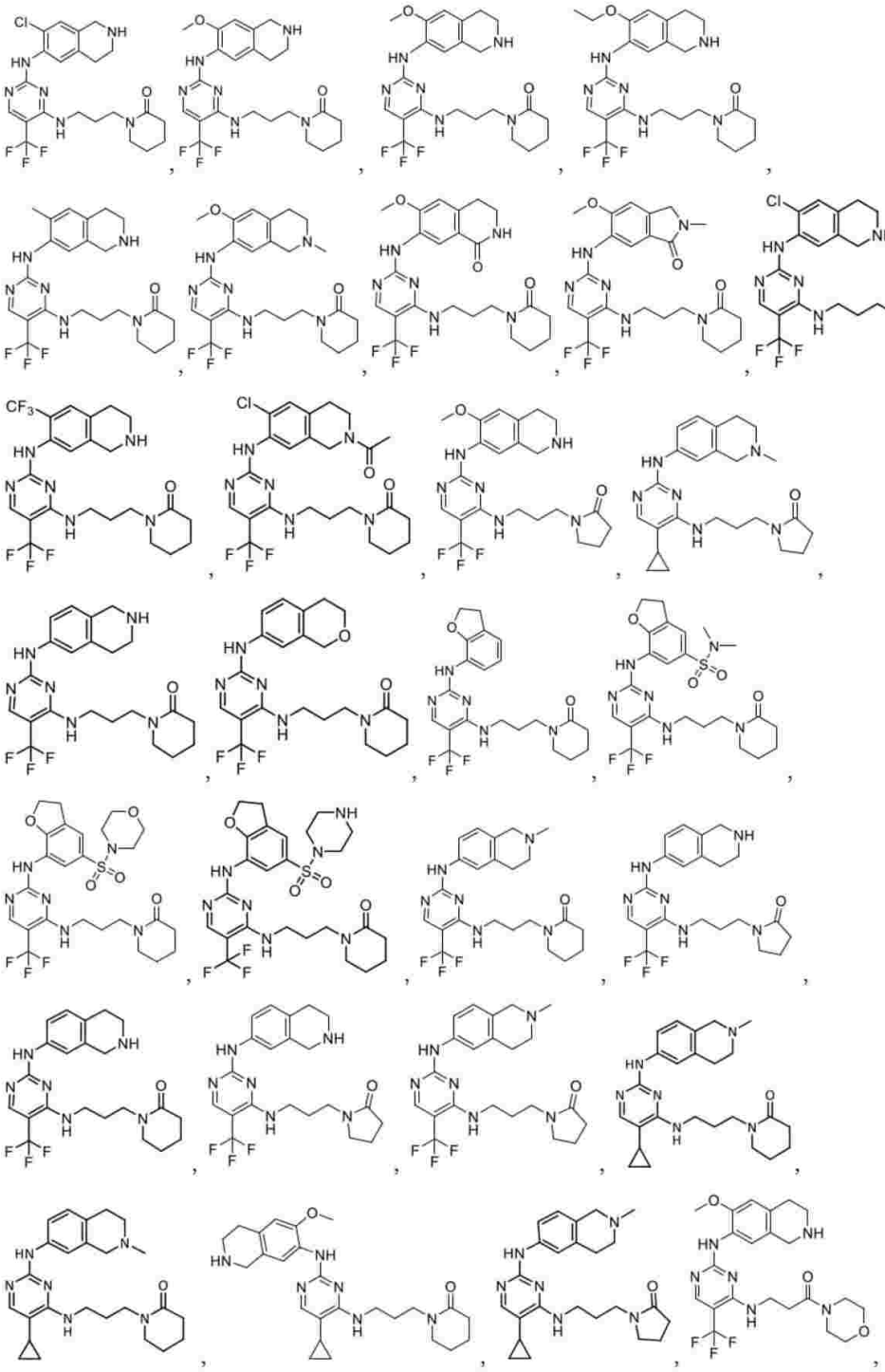
前記$R^C$が、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの前記$R^C$が、一体となってオキソを形成する、請求項３９～６７のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項６９】

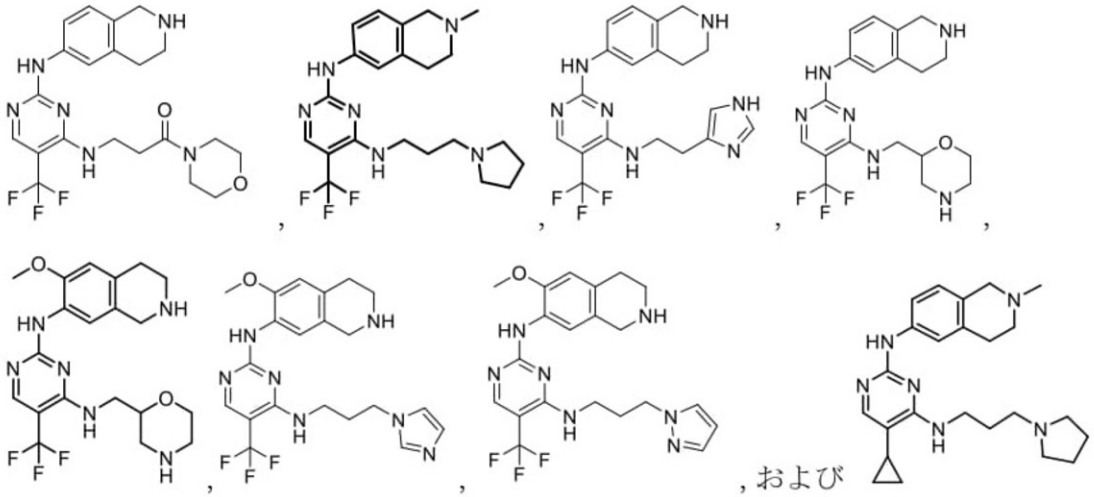
同じ炭素上の２つの前記$R^C$が、一体となってオキソを形成する、請求項３９～６８のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項７０】

【化１３】



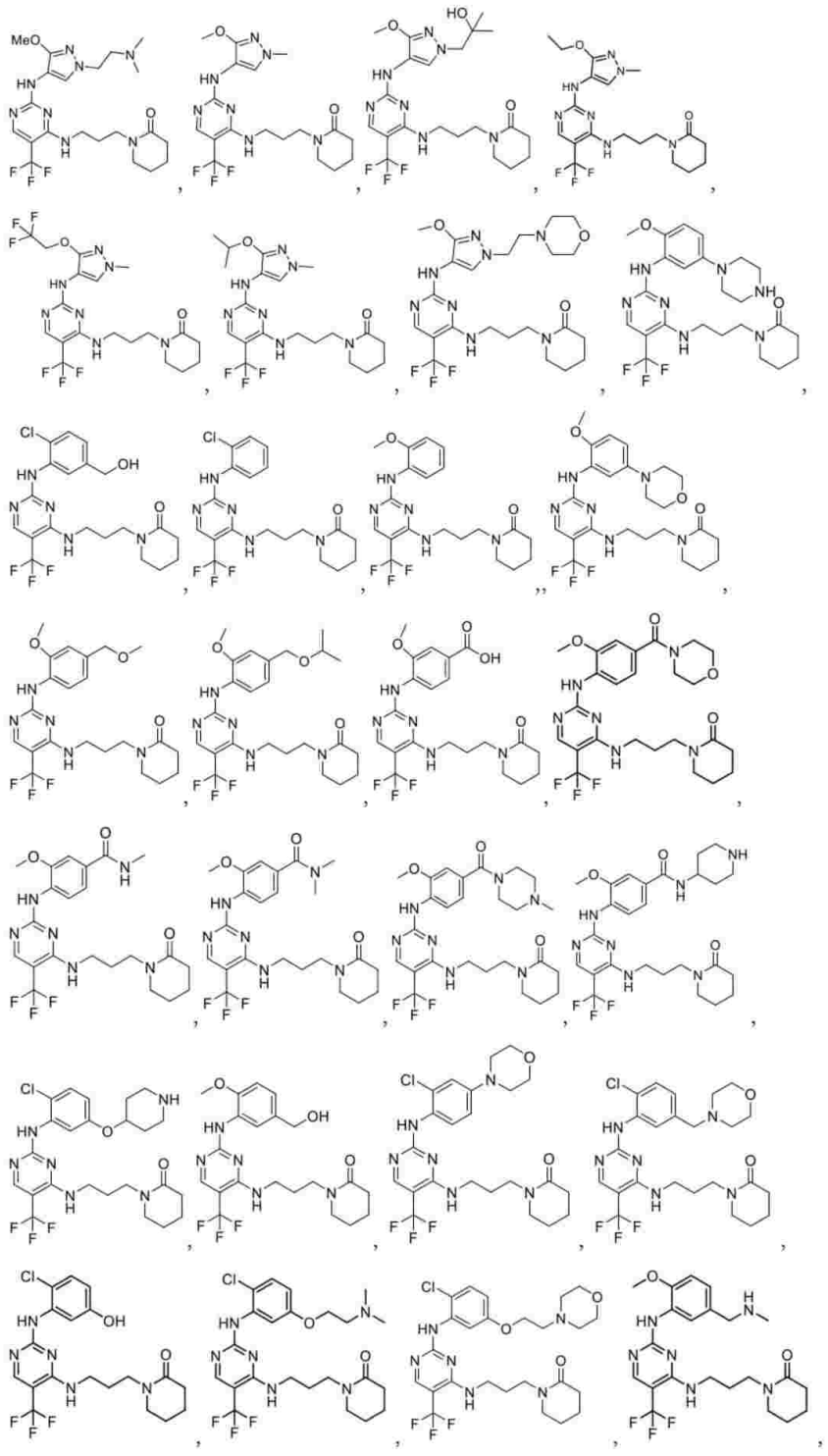
【化１４】



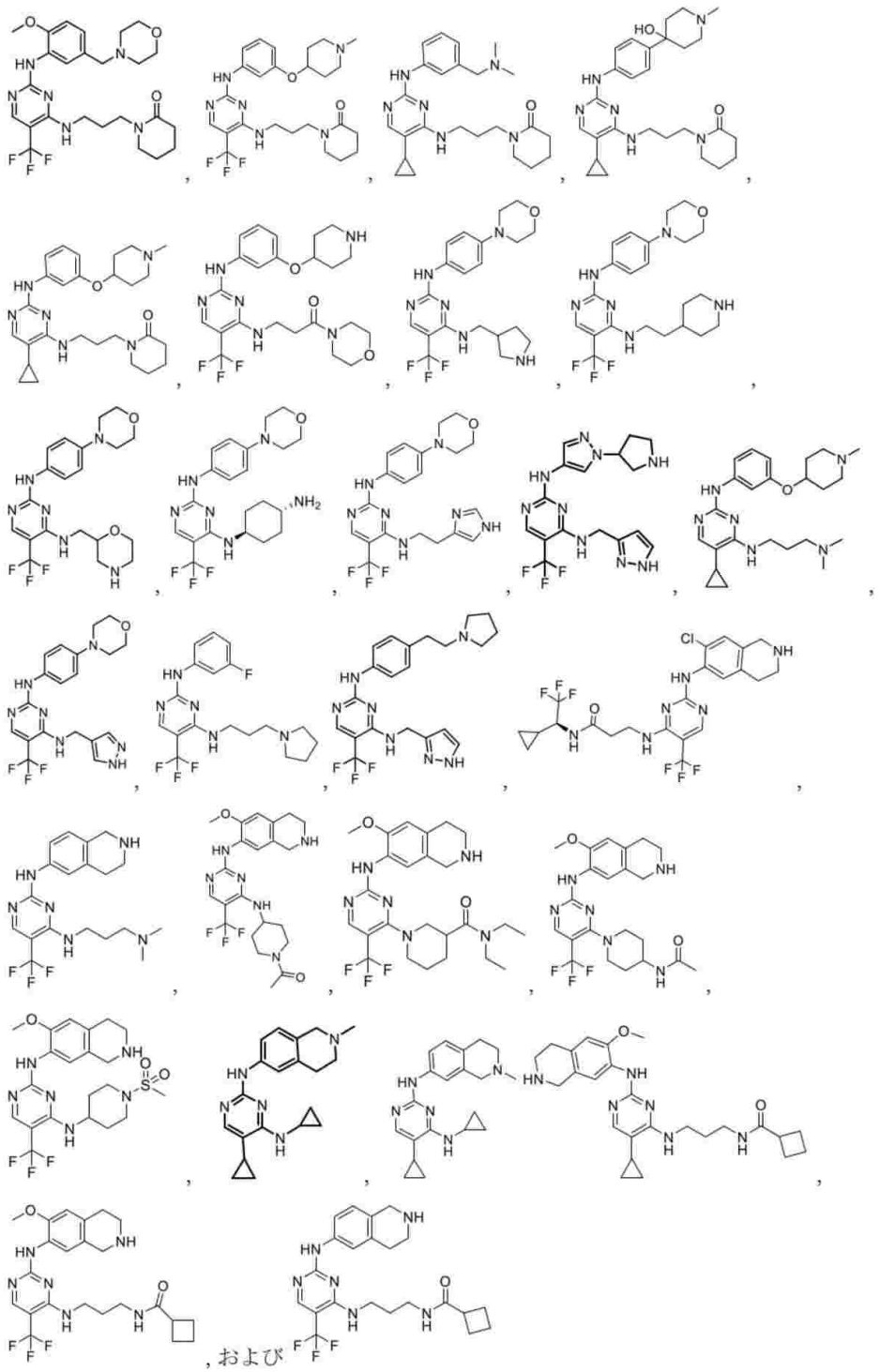
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項７１】

【化１５】



【化１６】



からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体。

【請求項７２】

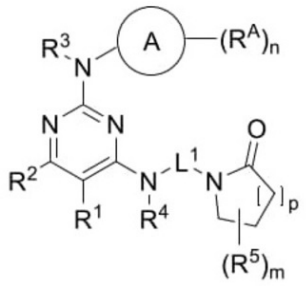
請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体と、薬学的に許容可能な賦形剤とを含む医薬組成物。

【請求項７３】

癌の処置を必要とする対象の癌を処置する方法であって、請求項１～７１のいずれか一項に記載の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を投与する工程を含む方法。

【請求項７４】
前記癌が、ＵＬＫ１／２阻害に敏感である、請求項７３に記載の方法。
【請求項７５】
前記癌が慢性骨髄性白血病である、請求項７３または７４に記載の方法。
【請求項７６】
前記癌の処置を必要とする対象に、追加の抗癌剤を投与する工程をさらに含む、請求項７３～７５のいずれか一項に記載の方法。
【請求項７７】
前記追加の抗癌剤がチロシンキナーゼ阻害剤である、請求項７６に記載の方法。
【請求項７８】
前記チロシンキナーゼ阻害剤が、イマチニブまたはニロチニブである、請求項７７に記載の方法。
【請求項７９】
追加の抗癌処置が放射線療法である、請求項７６に記載の方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願への相互参照
本出願は、２０２１年４月７日出願の米国仮特許出願第６３／１７１，７６３号に基づく利益を主張し、当該仮特許出願はその全体を参照することにより本明細書に援用される。
【０００２】
本開示は、ＵＬＫ１／２阻害剤、およびＵＬＫ１／２阻害に敏感な癌の処置における本阻害剤の使用に関する。
【背景技術】
【０００３】
細胞の自己消化プロセスであるオートファジーは、エネルギー恒常性とタンパク質合成の維持において役割を果たし、長く生存するタンパク質と損傷を受けた細胞小器官の分解を生じさせることから、細胞死を防止すること、および細胞死を促進することの両方によって、癌において役割を果たすことが認められる。オートファジー関連遺伝子（Ａｔｇ）ファミリーには、３５を超える員が存在し、多数のプロセス段階を調節する。ＵＮＣ－５１様キナーゼ１（ＵＬＫ１）は、オートファジーを媒介することが実証されている。試験によって、ＵＬＫ１の阻害はアポトーシスを促進させ、癌において腫瘍成長と転移を抑制することが認められている。ＤｏｗｅｒらによるＭｏｌ．Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ；１７（１１），２０１８，２３６６～２３７６頁；ＭａｒｔｉｎらによるｉＳｃｉｅｎｃｅ；８，２０１８，７４～８４頁；ＴｏｍｐｋｉｎｓらによるＹａｌｅ Ｊｏｕｒｎａｌ ｏｆ Ｂｉｏｌｏｇｙ ａｎｄ Ｍｅｄｉｃｉｎｅ；９２，２０１９，７０７～７１８頁；ＬｉｎらによるＣｅｌｌ Ｄｅａｔｈ ａｎｄ Ｄｉｓｅａｓｅ；１０，２０１９，１３９頁。
【０００４】
それゆえ、ヒトを含む対象の癌を処置するためのＵＬＫ１阻害剤を、速やかに開発する必要がある。
【発明の概要】
【０００５】
本開示は、新規なＵＬＫ１／２阻害剤、およびＵＬＫ１／２阻害に敏感な癌（例えば、ＣＭＬ）の処置における本阻害剤の使用を提供する。
【０００６】
本明細書には、式（Ｉ）：
【０００７】

【化１】



式(I)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であって、式中、

$R^1$は、$C_1-C_6$ハロアルキルまたはシクロアルキルであり、

$R^2$は、水素、ハロゲン、重水素、－ＣＮ、$-NO_2$、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^3$は、水素、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^4$は、水素、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^5$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、－ＯＨ、$-OR^a$、$-NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素上の２つの$R^5$は、一体となってオキソを形成し、

環Ａは、Ｏ、Ｓ、Ｎ、Ｐ、およびＢからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む６員～１２員の二環式環であり、

$R^A$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、－ＯＨ、$-OR^a$、－Ｏ（$C_2-C_6$アルキレン）$OR^a$、－Ｏ（$C_2-C_6$アルキレン）$NR^cR^d$、－ＯＣ（＝Ｏ）$R^a$、－ＯＣ（＝Ｏ）$OR^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、－ＳＨ、$-SR^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^a$、$-S(=O)_2R^a$、$-S(=O)_2NR^cR^d$、$-NR^cR^d$、$-NR^bC(=O)R^a$、$-NR^bC(=O)OR^b$、$-NR^bC(=O)NR^cR^d$、$-NHS(=O)_2R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1-C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（アリール）、または$C_1-C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^{Aa}$で置換され、

あるいは、同じ炭素上の２つの$R^A$は、一体となってオキソを形成し、

$R^{Aa}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、$-NO_2$、－ＯＨ、－ＯＲ

$^{a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＳＨ、－ＳＲ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{Aa}$は、一体となってオキソを形成し、

Ｌ$^{1}$は、１、２、または３個のＲ$^{L1}$で任意選択で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{4}$アルキレンであり、

Ｒ$^{L1}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ$^{a}$、または－ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$であり、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{L1}$は、一体となってオキソを形成し、

ｎは、１～４であり、

ｍは、０～４であり、

ｐは、１または２であり、

Ｒ$^{a}$は、それぞれ独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（アリール）、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキルで任意選択で置換され、

Ｒ$^{b}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（アリール）、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキルで任意選択で置換され、

Ｒ$^{c}$とＲ$^{d}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（アリール）、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$

、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、

あるいは、Ｒ$^c$とＲ$^d$は、それらが結合する原子と一体となることで、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキルで任意選択で置換された、ヘテロシクロアルキルを形成する、

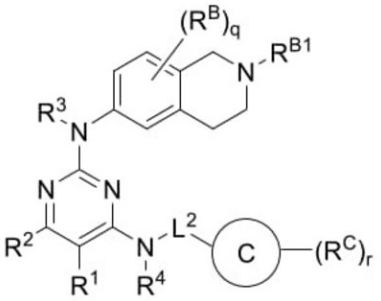
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が、開示される。

【０００８】

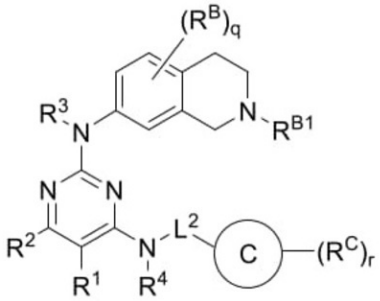
本明細書には、式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）：

【０００９】

【化２】




式 (IIa)




式 (IIb)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であって、式中、

Ｒ$^1$は、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルまたはシクロアルキルであり、

Ｒ$^2$は、水素、ハロゲン、重水素、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ$^a$、－ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^a$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ$^3$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ$^4$は、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

Ｒ$^B$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ$^a$、－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキレン）ＯＲ$^a$、－Ｏ（Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキレン）ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^a$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、－ＳＨ、－ＳＲ$^a$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、－ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^a$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－ＮＲ$^b$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^a$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^a$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^b$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$

－Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（アリール）、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して１、２、または３個のＲ$^{Ba}$で置換され、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{B}$は、一体となってオキソを形成し、

Ｒ$^{Ba}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ$^{a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＳＨ、－ＳＲ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{Ba}$は、一体となってオキソを形成し、

Ｒ$^{B1}$は、水素、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（アリール）、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、

環Ｃは、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

Ｒ$^{C}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ$^{a}$、－ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{C}$は、一体となってオキソを形成し、

Ｌ$^{2}$は、１、２、または３個のＲ$^{L2}$で任意選択で置換されたＣ$_1$－Ｃ$_4$アルキレンであり、

Ｒ$^{L2}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_2$、－ＯＨ、－ＯＲ$^{a}$、または－ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$であり、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{L2}$は、一体となってオキソを形成し、

ｑは、０～４であり、

ｒは、０～４であり、

Ｒ$^{a}$は、それぞれ独立して、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（アリール）、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$

アルキル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、またはＣ１－Ｃ６アミノアルキルで任意選択で置換され、

Ｒｂは、それぞれ独立して、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６アミノアルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ１－Ｃ６アルキル（シクロアルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル（アリール）、またはＣ１－Ｃ６アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）２ＣＨ３、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＨ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ３、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、またはＣ１－Ｃ６アミノアルキルで任意選択で置換され、

ＲｃとＲｄは、それぞれ独立して、水素、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、Ｃ１－Ｃ６アミノアルキル、Ｃ２－Ｃ６アルケニル、Ｃ２－Ｃ６アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ１－Ｃ６アルキル（シクロアルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ１－Ｃ６アルキル（アリール）、またはＣ１－Ｃ６アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）２ＣＨ３、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＨ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ３、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、またはＣ１－Ｃ６アミノアルキルで任意選択で置換され、

あるいは、ＲｃとＲｄは、それらが結合する原子と一体となることで、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｓ（＝Ｏ）２ＣＨ３、－ＮＨ２、－ＮＨＣＨ３、－Ｎ（ＣＨ３）２、－Ｓ（＝Ｏ）２ＮＨ２、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ３、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ３、Ｃ１－Ｃ６アルキル、Ｃ１－Ｃ６ジューテロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル、またはＣ１－Ｃ６アミノアルキルで任意選択で置換された、ヘテロシクロアルキルを形成する、

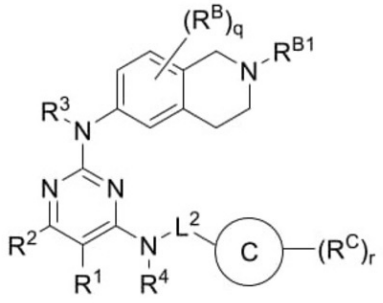
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が、開示される。

【００１０】

本明細書には、式（ＩＩａ）：

【００１１】

【化３】



式（IIa）

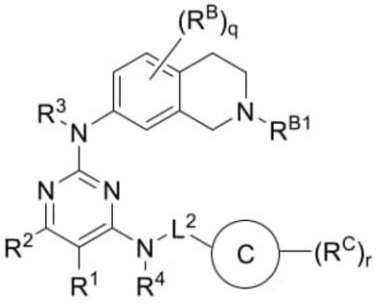
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が、開示される。

【００１２】

本明細書には、式（ＩＩｂ）：

【００１３】

【化４】



式 (IIb)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が、開示される。

【００１４】

本開示の第３の態様によれば、ＵＬＫ１／２阻害に敏感な癌の処置を必要とする対象の、ＵＬＫ１／２阻害に敏感な癌を処置する方法であって、式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を有効量で対象に投与する工程を含む方法が提供される。

【００１５】

本開示の追加の実施形態は、対象の異常細胞成長を処置するための方法であって、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を治療有効量で対象に投与する工程を含む方法を、さらに含む。かかる特定の実施形態では、異常細胞成長は癌であり、それら実施形態の一部では、癌は、肺癌、骨癌、膵臓癌、皮膚癌、頭頸部癌、皮膚もしくは眼内の黒色腫、子宮癌、卵巣癌、直腸癌、肛門部癌、胃癌、結腸癌、乳癌、子宮癌、卵管癌、子宮内膜癌、子宮頸癌、膣癌、外陰癌、ホジキン病、食道癌、小腸癌、内分泌系癌、甲状腺癌、副甲状腺癌、副腎癌、軟組織肉腫、尿道癌、陰茎癌、前立腺癌、慢性もしくは急性白血病、リンパ球性リンパ腫、膀胱癌、腎臓もしくは尿管癌、腎細胞癌、腎盂癌、中枢神経系（ＣＮＳ）新生物、原発性ＣＮＳリンパ腫、脊髄軸腫瘍、脳幹部神経膠腫、または下垂体腺腫である。このような癌は、ＫＲＡＳ関連型の癌であり得る。具体的には、肺癌、結腸癌、膵臓癌、および卵巣癌などの癌がある。いくつかの実施形態では、癌を処置する方法は、慢性骨髄性白血病を処置する方法である。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌は液体腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌は慢性骨髄性白血病である。

【００１６】

本開示の第４の態様によれば、ＵＬＫ１／２阻害に敏感な癌の処置に使用される薬剤の製造における、上記で定義される式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体の使用が、提供される。

【００１７】

いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＭＡＰＫ経路に１つまたは複数の変化がある癌を含む。ＭＡＰＫ経路の１つまたは複数の変化は、ＲＡＳ、ＲＡＦ、ＭＥＫ、およびＥＲＫの各径路のうち１つまたは複数に変化がある癌を含む。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＲＡＳ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＲＡＦ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象の癌は、

ＭＥＫ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＥＲＫ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象は哺乳動物対象である。好ましい実施形態では、対象はヒト対象である。

【発明を実施するための形態】

【００１８】

「異常細胞成長」は、本明細書で使用される場合、別段の定めのない限り、正常な調節機構に依存しない細胞成長（例えば、接触阻害の損失）を指す。異常細胞成長は、良性（非癌性）または悪性（癌性）であり得る。異常細胞成長は、異常成長として、（１）ＵＬＫ１もしくはＵＬＫ２の発現増加を示す腫瘍細胞（腫瘍）、（２）異常なＵＬＫ１もしくはＵＬＫ２の活性化により増殖する腫瘍、および／または（３）ＵＬＫ１もしくはＵＬＫ２を発現する遺伝子の増幅もしくは過剰発現を特徴とする腫瘍を含む。

【００１９】

「追加の抗癌剤」という用語は、本明細書で使用される場合、癌の処置に使用されるか、または使用することのできる、本開示の化合物を除くいずれか１つまたは複数の治療剤を意味する。いくつかの実施形態では、かかる追加の抗癌剤は、以下のクラス：有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、抗血管形成剤、トポイソメラーゼＩおよびＩＩ阻害剤、植物アルカロイド、ホルモン剤およびアンタゴニスト、成長因子阻害剤、放射線、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤および／またはセリン／トレオニンキナーゼなどのシグナル伝達阻害剤、細胞周期阻害剤、生体応答修飾物質、酵素阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体、細胞傷害剤、腫瘍免疫療法薬などに由来する化合物を含む。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「癌」は、異常細胞成長によって生じるあらゆる悪性および／もしくは侵襲性の成長または腫瘍を指す。癌は、癌を形成する細胞の種類にちなんで命名される固形腫瘍、血液癌、骨髄癌、またはリンパ系癌を含む。固形腫瘍の例には、肉腫および癌種が挙げられる。血液癌には、白血病、リンパ腫、骨髄腫が挙げられるが、これらに限定されない。癌はまた、身体の特定部位に生じる原発性の癌、身体の１つの場所から始まり他の部位にさらに拡散する転移性の癌、寛解後に起源となる原発性の癌からの再発、および別の原発性の癌であって、それとは異なる癌の既往歴のある個人における新たな原発性の癌である別の原発性の癌を含む。

【００２１】

本明細書で使用される場合、「併用療法」という用語は、連続的または同時のいずれかで、少なくとも１つの追加の医薬品または薬剤（例えば、１つまたは複数の追加の抗癌剤）とともに本開示の化合物を投与することを指す。

【００２２】

本明細書で使用される場合、「対象」は、ヒトまたは動物の対象を指す。特定の好ましい実施形態では、対象はヒト対象である。

【００２３】

癌を「処置する（ｔｒｅａｔ）」または「処置すること（ｔｒｅａｔｉｎｇ）」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１つの正の治療効果、例えば、癌細胞数の減少、腫瘍サイズの縮小、周辺器官への癌細胞癌浸潤の速度低下、または腫瘍転移もしくは腫瘍成長の速度低下、このような用語が適用される障害もしくは疾病、またはかかる障害もしくは疾病の１つもしくは複数の症状の逆転、緩和、その進行の阻害、もしくは予防などを達成するために、癌を患うかまたは癌と診断された対象に、本発明の化合物を投与することを意味する。「処置（ｔｒｅａｔｍｅｎｔ）」という用語は、本明細書で使用される場合、別段の定めのない限り、「処置すること」が直前に定義されているように、処置を行う行為を指す。「処置すること」という用語は、対象に対するアジュバントおよびネオアジュバントによる処置も含む。

【００２４】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容可能な担体」は、生物に大きな刺激を生じ

させず、投与された化合物の生体活性および特性を抑止しない、担体または希釈剤を指す。

【００２５】

下記の用語は、本明細書で使用される場合、別段の定めのない限り以下の意味を有する。

【００２６】

「オキソ」は、＝Ｏラジカルを指す。

【００２７】

「カルボキシル」は、－ＣＯＯＨを指す。

【００２８】

「アルキル」は、１～約１０個の炭素原子、より好ましくは１～６個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の飽和炭化水素モノラジカルを指す。例として、メチル、エチル、ｎ－プロピル、イソプロピル、２－メチル－１－プロピル、２－メチル－２－プロピル、２－メチル－１－ブチル、３－メチル－１－ブチル、２－メチル－３－ブチル、２，２－ジメチル－１－プロピル、２－メチル－１－ペンチル、３－メチル－１－ペンチル、４－メチル－１－ペンチル、２－メチル－２－ペンチル、３－メチル－２－ペンチル、４－メチル－２－ペンチル、２，２－ジメチル－１－ブチル、３，３－ジメチル－１－ブチル、２－エチル－１－ブチル、ｎ－ブチル、イソブチル、ｓｅｃ－ブチル、ｔ－ブチル、ｎ－ペンチル、イソペンチル、ネオペンチル、ｔｅｒｔ－アミルおよびヘキシル、ならびにヘプチルやオクチルなどの長いアルキル基が挙げられるが、これらに限定されない。「$C_{1}$－$C_{6}$アルキル」や「$C_{1-6}$アルキル」などの数値範囲は、本明細書で現れる場合は常に、アルキル基が、１個の炭素原子、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子、または６個の炭素原子からなる場合があることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されない用語「アルキル」の出現も包含する。いくつかの実施形態では、アルキルは$C_{1-10}$アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは$C_{1-6}$アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは$C_{1-5}$アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは$C_{1-4}$アルキルである。いくつかの実施形態では、アルキルは$C_{1-3}$アルキルである。本明細書中で具体的な明記のない限り、アルキル基は、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルキルは、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－$NH_{2}$、または－$NO_{2}$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【００２９】

「アルケニル」は、１つまたは複数の炭素炭素二重結合を有するとともに、２～約１０個の炭素原子、より好ましくは２～約６個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す。この基は、二重結合を中心にシス配置またはトランス配置のいずれかにあってもよく、両異性体を含むことを理解されたい。例として、エテニル（－$CH=CH_{2}$）、１－プロペニル（－$CH_{2}CH=CH_{2}$）、イソプロペニル［－$C(CH_{3})=CH_{2}$］、ブテニル、１，３－ブタジエニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「$C_{2}$－$C_{6}$アルケニル」や「$C_{2-6}$アルケニル」などの数値範囲は、本明細書で現れる場合は常に、アルケニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子、または６個の炭素原子からなる場合があることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されない用語「アルケニル」の出現も包含する。本明細書中で具体的な明記のない限り、アルケニル基は、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルケニルは、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ

、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、または－ＮＯ$_2$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルケニルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【００３０】

「アルキニル」は、１つまたは複数の炭素炭素三重結合を有するとともに、２～約１０個の炭素原子、より好ましくは２～約６個の炭素原子を有する、直鎖または分岐鎖の炭化水素モノラジカルを指す。例として、エチニル、２－プロピニル、２－ブチニル、１，３－ブタジイニルなどが挙げられるが、これらに限定されない。「Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル」や「Ｃ$_{2-6}$アルキニル」などの数値範囲は、本明細書で現れる場合は常に、アルキニル基が、２個の炭素原子、３個の炭素原子、４個の炭素原子、５個の炭素原子、または６個の炭素原子からなる場合があることを意味するが、本定義は、数値範囲が指定されない用語「アルキニル」の出現も包含する。本明細書中で具体的な明記のない限り、アルキニル基は、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルキニルは、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、または－ＮＯ$_2$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキニルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【００３１】

「アルキレン」は、直鎖または分岐鎖の二価炭化水素鎖を指す。本明細書中で具体的な明記のない限り、アルキレン基は、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルキレンは、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、または－ＮＯ$_2$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルキレンは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【００３２】

「アルコキシ」は、Ｒ$_a$が定義されるようなアルキルラジカルである、式－ＯＲ$_a$のラジカルを指す。本明細書中で具体的な明記のない限り、アルコキシ基は、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アルコキシは、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－ＮＨ$_2$、または－ＮＯ$_2$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アルコキシは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【００３３】

「アリール」は、６～３０個の炭素原子と少なくとも１個の芳香環とを含む、炭化水素環系由来のラジカルを指す。アリールラジカルは単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってもよく、縮合（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環と縮合されると、アリールは芳香環原子を介して結合される）または架橋環系を含み得る。いくつかの実施形態では、アリールは６～１０員の芳香環であり、単環式または二環式であり得る（例えば、フェニルまたはナフチル）。いくつかの実施形態では、アリールは、６員芳香環（フェニル）である。アリールラジカルには、アントリレン、ナフチレン、フェナントリレン、アントラセン、アズレン、ベンゼン、クリセン、フルオランテン、フルオレン、ａｓ－インダセン、ｓ－インダセン、インダン、インデン、ナフタレン、フェナレン、

フェナントレン、プレイアデン、ピレン、およびトリフェニレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリールラジカルとして、１，２，３，５，６，７－ヘキサヒドロ－ｓ－インダセン、２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン、１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン、２，３，５，６，７，８－ヘキサヒドロ－１Ｈ－シクロペンタ［ｂ］ナフタレン、および１，２，３，４，５，６，７，８－オクタヒドロアントラセンが挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で具体的な明記のない限り、アリールは、例えばハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－$CF_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－$NH_2$、または－$NO_2$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－$CF_3$、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、アリールは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【００３４】

「シクロアルキル」は、部分的または完全に飽和した単環式または多環式の炭素環を指し、縮合（アリールまたはヘテロアリールの環と縮合されると、シクロアルキルは非芳香環原子を介して結合される）または架橋環系を含み得る。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは完全に飽和されている。代表的なシクロアルキルとして、３～１５個の炭素原子（$C_3$－$C_{15}$シクロアルキルまたは$C_3$－$C_{15}$シクロアルケニル）、３～１０個の炭素原子（$C_3$－$C_{10}$シクロアルキルまたは$C_3$－$C_{10}$シクロアルケニル）、３～８個の炭素原子（$C_3$－$C_8$シクロアルキルまたは$C_3$－$C_8$シクロアルケニル）、３～６個の炭素原子（$C_3$－$C_6$シクロアルキルまたは$C_3$－$C_6$シクロアルケニル）、３～５個の炭素原子（$C_3$－$C_5$シクロアルキルまたは$C_3$－$C_5$シクロアルケニル）、または３～４個の炭素原子（$C_3$－$C_4$シクロアルキルまたは$C_3$－$C_4$シクロアルケニル）を有するシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、３～１０員のシクロアルキルまたは３～１０員のシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、３～６員のシクロアルキルまたは３～６員のシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、５～６員のシクロアルキルまたは５～６員のシクロアルケニルである。単環式シクロアルキルとして、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、およびシクロオクチルが挙げられる。多環式シクロアルキルとして、例えば、アダマンチル、ノルボルニル、デカリニル、ビシクロ［３．３．０］オクタン、ビシクロ［４．３．０］ノナン、シス－デカリン、トランス－デカリン、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［３．２．２］ノナン、およびビシクロ［３．３．２］デカン、および７，７－ジメチル－ビシクロ［２．２．１］ヘプタニルが挙げられる。部分的に飽和したシクロアルキルとして、例えば、シクロペンテニル、シクロヘキセニル、シクロヘプテニル、およびシクロオクテニルが挙げられる。本明細書中で具体的な明記のない限り、シクロアルキルは、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－$CF_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－$NH_2$、または－$NO_2$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－$CF_3$、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、シクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【００３５】

「ハロ」または「ハロゲン」は、ブロモ、クロロ、フルオロ、またはヨードを指す。い

くつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロまたはクロロである。いくつかの実施形態では、ハロゲンは、フルオロである。

【００３６】

「ハロアルキル」は、上記で定義される１つまたは複数のハロラジカル、例えばトリフルオロメチル、ジフルオロメチル、フルオロメチル、トリクロロメチル、２，２，２－トリフルオロエチル、１，２－ジフルオロエチル、３－ブロモ－２－フルオロプロピル、１，２－ジブロモエチルなどにより置換される、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。

【００３７】

「ヒドロキシアルキル」は、１つまたは複数のヒドロキシルによって置換される、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、１個のヒドロキシルで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、１、２、または３個のヒドロキシルで置換される。ヒドロキシアルキルとして、例えば、ヒドロキシメチル、ヒドロキシエチル、ヒドロキシプロピル、ヒドロキシブチル、またはヒドロキシペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、ヒドロキシアルキルはヒドロキシメチルである。

【００３８】

「アミノアルキル」は、１つまたは複数のアミンによって置換される、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、１個のアミンで置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、１、２、または３個のアミンで置換される。アミノアルキルとして、例えば、アミノメチル、アミノエチル、アミノプロピル、アミノブチル、またはアミノペンチルが挙げられる。いくつかの実施形態では、アミノアルキルはアミノメチルである。

【００３９】

「ジューテロアルキル」は、１つまたは複数の重水素によって置換される、上記で定義されるアルキルラジカルを指す。いくつかの実施形態では、アルキルは、１個の重水素で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、１、２、または３個の重水素で置換される。いくつかの実施形態では、アルキルは、１、２、３、４、５、または６個の重水素で置換される。ジューテロアルキルとして、例えば、$CD_3$、$CH_2D$、$CHD_2$、$CH_2CD_3$、$CD_2CD_3$、$CHDCD_3$、$CH_2CH_2D$、または$CH_2CHD_2$が挙げられる。いくつかの実施形態では、ジューテロアルキルは$CD_3$である。

【００４０】

「ヘテロシクロアルキル」は、２～２３個の炭素原子と、窒素、酸素、リン、および硫黄からなる群から選択される１～８個のヘテロ原子とを含む、３～２４員の部分的または完全に飽和した環ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは完全に飽和されている。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、窒素および酸素からなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１～３個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１または２個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、１個の窒素および１個の酸素を含む。本明細書中で具体的な定めのない限り、ヘテロシクロアルキルラジカルは、単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってよく、縮合（アリールまたはヘテロアリールの環と縮合すると、ヘテロシクロアルキルは非芳香環原子を介して結合される）または架橋環系を含み得、ヘテロシクロアルキルラジカルの中の窒素、炭素、または硫黄の原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。代表的なヘテロシクロアルキルとして、２～１５個の炭素原子（$C_2$－$C_{15}$ヘテロシクロアルキルまたは$C_2$－$C_{15}$ヘテロシクロアルケニル）、２～１０個の炭素原子（$C_2$－$C_{10}$ヘテロシクロアルキルまたは$C_2$－$C_{10}$ヘテロシクロアルケニル）、２～８個の炭素原子（$C_2$－$C_8$ヘテロシクロアルキルまたは$C_2$－$C_8$ヘテロシクロアルケニル）、２～７個の炭素原子（

$C_2-C_7$ヘテロシクロアルキルまたは$C_2-C_7$ヘテロシクロアルケニル）、２～６個の炭素原子（$C_2-C_6$ヘテロシクロアルキルまたは$C_2-C_6$ヘテロシクロアルケニル）、２～５個の炭素原子（$C_2-C_5$ヘテロシクロアルキルまたは$C_2-C_5$ヘテロシクロアルケニル）、または２～４個の炭素原子（$C_2-C_4$ヘテロシクロアルキルまたは$C_2-C_4$ヘテロシクロアルケニル）を有するヘテロシクロアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。かかるヘテロシクロアルキルの例には、アジリジニル、アゼチジニル、オキセタニル、ジオキソラニル、チエニル［１，３］ジチアニル、デカヒドロイソキノリル、イミダゾリニル、イミダゾリジニル、イソチアゾリジニル、イソキサゾリジニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリル、オクタヒドロイソインドリル、２－オキソピペラジニル、２－オキソピペリジニル、２－オキソピロリジニル、オキサゾリジニル、ピペリジニル、ピペラジニル、４－ピペリドニル、ピロリジニル、ピラゾリジニル、キヌクリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロフラニル、トリチアニル、テトラヒドロピラニル、チオモルホリニル、チアモルホリニル、１－オキソ－チオモルホリニル、１，１－ジオキソ－チオモルホリニル、１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル、３－オキソ－１，３－ジヒドロイソベンゾフラン－１－イル、メチル－２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イル、および２－オキソ－１，３－ジオキソール－４－イルが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロシクロアルキルという用語は、単糖類、二糖類、およびオリゴ糖類を含むがこれらに限定されない、炭水化物の環形態すべてを含む。別段の注記のない限り、ヘテロシクロアルキルは、環に２～１０個の炭素を有する。ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数に言及する場合、ヘテロシクロアルキル中の炭素原子の数は、ヘテロシクロアルキルを構成する原子（ヘテロ原子を含む）（すなわち、ヘテロシクロアルキル環の骨格原子）の総数と同じではないことが理解される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～８員のヘテロシクロアルキルまたは３～８員のヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～７員のヘテロシクロアルキルまたは３～７員のヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、３～６員のヘテロシクロアルキルまたは３～６員のヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、４～６員のヘテロシクロアルキルまたは４～６員のヘテロシクロアルケニルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、５～６員のヘテロシクロアルキルまたは５～６員のヘテロシクロアルケニルである。本明細書中で具体的な明記のない限り、ヘテロシクロアルキルは、例えばオキソ、ハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、後述のように任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、オキソ、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－$CF_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－$NH_2$、または－$NO_2$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－$CF_3$、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロシクロアルキルは、ハロゲンで任意選択で置換される。

【００４１】

「ヘテロアリール」は、１～１３個の炭素原子と、窒素、酸素、リン、および硫黄からなる群から選択される１～６個のヘテロ原子と、少なくとも１個の芳香環とを含む、５～１４員の環系ラジカルを指す。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素、酸素、および硫黄からなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、窒素および酸素からなる群から選択される１～３個のヘテロ原子を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、１～３個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、１または２個の窒素を含む。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、１個の窒素を含む。ヘテロアリールラジカルは単環式、二環式、三環式、または四環式の環系であってもよく、縮合（シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルの環と縮合されると、ヘテロアリールは芳香環原子を介して結合される）ま

たは架橋環系を含み得、ヘテロアリール中の窒素、炭素、または硫黄の原子は、任意選択で酸化されてもよく、窒素原子は任意選択で四級化されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、５～１０員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、５～６員のヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、６員ヘテロアリールである。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、５員ヘテロアリールである。例として、アゼピニル、アクリジニル、ベンズイミダゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンズインドリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾフラニル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、ベンゾ［ｂ］［１，４］ジオキセピニル、１，４－ベンゾジオキサニル、ベンゾナフトフラニル、ベンズオキサゾリル、ベンゾジオキソリル、ベンゾジオキシニル、ベンゾピラニル、ベンゾピラノニル、ベンゾフラニル、ベンゾフラノニル、ベンゾチエニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾトリアゾリル、ベンゾ［４，６］イミダゾ［１，２－ａ］ピリジニル、カルバゾリル、シンノリニル、ジベンゾフラニル、ジベンゾチオフェニル、フラニル、フラノニル、イソチアゾリル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、インダゾリル、イソインドリル、インドリニル、イソインドリニル、イソキノリル、インドリジニル、イソキサゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、２－オキソアゼピニル、オキサゾリル、オキシラニル、１－オキシドピリジニル、１－オキシドピリミジニル、１－オキシドピラジニル、１－オキシドピリダジニル、１－フェニル－１Ｈ－ピロリル、フェナジニル、フェノチアジニル、フェノキサジニル、フタラジニル、プテリジニル、プリニル、ピロリル、ピラゾリル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、キナゾリニル、キノキサリニル、キノリニル、キヌクリジニル、イソキノリニル、テトラヒドロキノリニル、チアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、トリアジニル、およびチオフェニル（すなわちチエニル）が挙げられるが、これらに限定されない。本明細書中で具体的な明記のない限り、ヘテロアリールは、例えばハロゲン、アミノ、ニトリル、ニトロ、ヒドロキシル、アルキル、アルケニル、アルキニル、ハロアルキル、アルコキシ、カルボキシル、カルボキシレート、アリール、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、ヘテロアリールなどで、任意選択で置換されてもよい。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－ＣＯＯＨ、－ＣＯＯＭｅ、－$CF_3$、－ＯＨ、－ＯＭｅ、－$NH_2$、または－$NO_2$で任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲン、メチル、エチル、－ＣＮ、－$CF_3$、－ＯＨ、または－ＯＭｅで任意選択で置換される。いくつかの実施形態では、ヘテロアリールは、ハロゲンで任意選択で置換される。

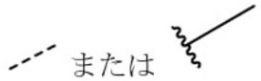
【００４２】

「任意選択の」または「任意選択で」という用語は、後述された事象または状況が生じるか、または生じない場合があること、その記述が、当該事象または状況が生じる例と、生じない例とを含むことを意味する。例えば、「任意選択で置換されたアルキル」は、上記で適宜される「アルキル」または「置換されたアルキル基」のいずれかを意味する。さらに、任意選択で置換された基は、置換されていないか（例えば、－$CH_2CH_3$）、完全に置換されているか（例えば、－$CF_2CF_3$）、単置換されているか（例えば、－$CH_2CH_2F$）、または完全な置換と単置換との間のレベルで置換されている（例えば、－$CH_2CHF_2$、－$CH_2CF_3$、－$CF_2CH_3$、－ＣＦＨＣＨＦ$_2$など）場合がある。当業者であれば、１つまたは複数の置換基を含有するあらゆる基に関して、このような基は、立体的に非実用的でありかつ／または合成的に実現不能である、あらゆる置換または置換パターン（例えば、置換されたアルキルは、任意選択で置換されたシクロアルキル基を含み、この基は任意選択で置換されたアルキル基をおそらく無制限で含むと定められる）を導入することを意図されてはいないと理解するであろう。このため、記載されるいずれの置換基も、全体として、約１０００ダルトン、より典型的には最大約５００ダルトンの最大分子量を有すると理解されたい。

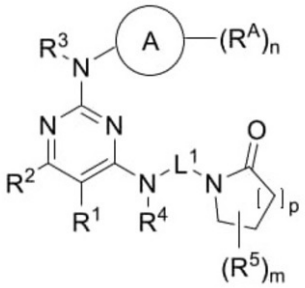
【００４３】

本明細書で使用される場合、化学構造の一部における破線の結合

【００４４】
【化５】




は、式（Ｉ）、（ＩＩａ）、または（ＩＩｂ）の化合物の残部に化学構造の一部が付着する点を表す。
【００４５】
化合物
本明細書には、式（Ｉ）：
【００４６】
【化６】




式(I)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であって、式中、
$R^1$は、$C_1$－$C_6$ハロアルキルまたはシクロアルキルであり、
$R^2$は、水素、ハロゲン、重水素、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
$R^3$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
$R^4$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、
$R^5$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、
あるいは、同じ炭素上の２つの$R^5$が、一体となってオキソを形成し、
環Ａは、Ｏ、Ｓ、Ｎ、Ｐ、およびＢからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む６員～１２員の二環式環であり、
$R^A$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－Ｏ（$C_2$－$C_6$アルキレン）$OR^a$、－Ｏ（$C_2$－$C_6$アルキレン）$NR^cR^d$、－ＯＣ（＝Ｏ）$R^a$、－ＯＣ（＝Ｏ）$OR^b$、－ＯＣ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、－ＳＨ、－ＳＲ

$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（アリール）、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、それぞれ独立して１、２、または３個のＲ$^{Aa}$で置換され、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{A}$は、一体となってオキソを形成し、

Ｒ$^{Aa}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ$^{a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＯＣ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＳＨ、－ＳＲ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－ＮＲ$^{b}$Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、－ＮＨＳ（＝Ｏ）$_{2}$Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{a}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{b}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{Aa}$は、一体となってオキソを形成し、

Ｌ$^{1}$は、１、２、または３個のＲ$^{L1}$で任意選択で置換されたＣ$_{3}$－Ｃ$_{4}$アルキレンであり、

Ｒ$^{L1}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＮＯ$_{2}$、－ＯＨ、－ＯＲ$^{a}$、または－ＮＲ$^{c}$Ｒ$^{d}$であり、

あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{L1}$は、一体となってオキソを形成し、

ｎは、１～４であり、

ｍは、０～４であり、

ｐは、１または２であり、

Ｒ$^{a}$は、それぞれ独立して、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（アリール）、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＣＨ$_{3}$、－ＮＨ$_{2}$、－ＮＨＣＨ$_{3}$、－Ｎ（ＣＨ$_{3}$）$_{2}$、－Ｓ（＝Ｏ）$_{2}$ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_{3}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_{3}$、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキルで任意選択で置換され、

Ｒ$^{b}$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ハロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ジューテロアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アミノアルキル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルケニル、Ｃ$_{2}$－Ｃ$_{6}$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（アリール）、またはＣ$_{1}$－Ｃ$_{6}$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_{3}$、－Ｓ（

＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、

Ｒ$^c$とＲ$^d$は、それぞれ独立して、水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルケニル、Ｃ$_2$－Ｃ$_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（アリール）、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、

あるいは、Ｒ$^c$とＲ$^d$は、それらが結合する原子と一体となることで、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＣＨ$_3$、－ＮＨ$_2$、－ＮＨＣＨ$_3$、－Ｎ（ＣＨ$_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2$ＮＨ$_2$、－Ｃ（＝Ｏ）ＣＨ$_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＣＨ$_3$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキルで任意選択で置換された、ヘテロシクロアルキルを形成する、

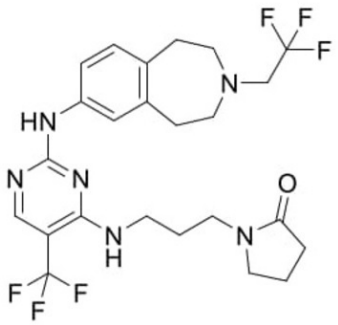
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が開示される。

【００４７】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、式（Ｉ）の化合物は、

【００４８】

【化７】



ではない。

【００４９】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、水素、ハロゲン、重水素、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ$^a$、－ＮＲ$^c$Ｒ$^d$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^2$は、水素、ハロゲン、重水素、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、も

しくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^2$は、水素、ハロゲン、または$C_1-C_6$アルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^2$は水素である。

【００５０】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^3$は、水素、$C_1-C_6$アルキル、または$C_1-C_6$ハロアルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^3$は、水素または$C_1-C_6$アルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^3$は$C_1-C_6$アルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^3$は水素である。

【００５１】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^4$は、水素、$C_1-C_6$アルキル、または$C_1-C_6$ハロアルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^4$は、水素または$C_1-C_6$アルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^4$は$C_1-C_6$アルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^4$は水素である。

【００５２】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^1$は$C_1-C_6$ハロアルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^1$は$CF_3$である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^1$はシクロアルキルである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^1$はシクロプロピルである。

【００５３】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^1$は、１、２、または３個の$R^{L1}$で任意選択で置換された$C_3$アルキレンである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^1$は、１、２、または３個の$R^{L1}$で任意選択で置換された$C_4$アルキレンである。

【００５４】

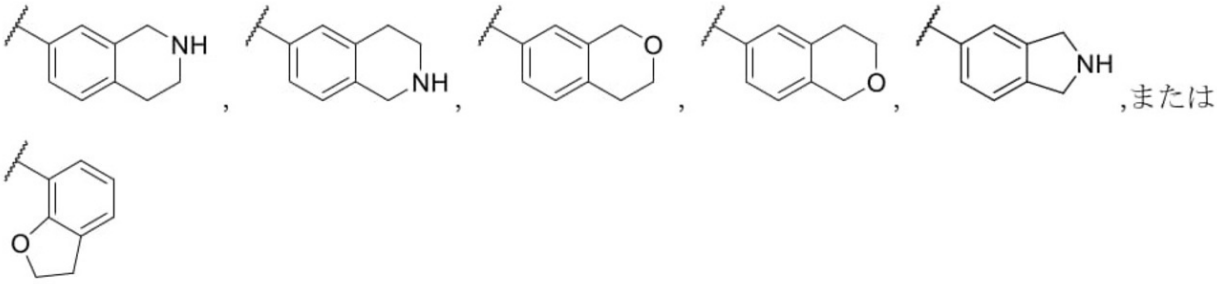
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^1$は$C_3-C_4$アルキレンである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^1$は$C_3$アルキレンである。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^1$は$C_4$アルキレンである。

【００５５】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^{L1}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、$-OH$、$-OR^a$、または$-NR^cR^d$であり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^{L1}$は、一体となってオキソを形成する。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^{L1}$は、それぞれ独立して、重水素またはハロゲンであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^{L1}$は、一体となってオキソを形成する。

【００５６】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｐは１である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｐは２である。
【００５７】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｍは０である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｍは、１または２である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｍは１である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｍは２である。
【００５８】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^5$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^5$は、一体となってオキソを形成する。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^5$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^5$は、一体となってオキソを形成する。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^5$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、または$C_1$－$C_6$アルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^5$は、一体となってオキソを形成する。
【００５９】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ａは、Ｏ、Ｓ、およびＮからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む、６～１２員の二環式環である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ａは、ＯおよびＮからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む、６～１２員の二環式環である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ａは、ＯおよびＮからなる群から選択される１～４個のヘテロ原子を任意選択で含む、６～１２員の二環式環である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ａは、ＯおよびＮからなる群から選択される１または２個のヘテロ原子を任意選択で含む、６～１２員の二環式環である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ａは、Ｏである１個のヘテロ原子を含む６～１０員の二環式環である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ａは、Ｎである１個のヘテロ原子を含む６～１０員の二環式環である。
【００６０】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ａは、
【００６１】

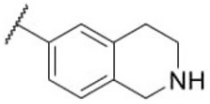
【化８】



である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ａは、

【００６２】

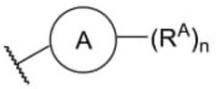
【化９】



である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、

【００６３】

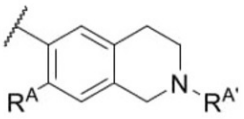
【化１０】



は、

【００６４】

【化１１】



であり、$R^{A'}$は、水素または$C_1-C_6$アルキルである。

【００６５】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－Ｏ（$C_2-C_6$アルキレン）$OR^a$、－Ｏ（$C_2-C_6$アルキレン）$NR^cR^d$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1-C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（アリール）、または$C_1-C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^{Aa}$で置換され、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^A$は、一体となってオキソを形成する。

【００６６】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－Ｏ（$C_2$－$C_6$アルキレン）$OR^a$、－Ｏ（$C_2$－$C_6$アルキレン）$NR^cR^d$、－Ｓ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2R^a$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^A$は、一体となってオキソを形成する。

【００６７】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－Ｏ（$C_2$－$C_6$アルキレン）$NR^cR^d$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、アルキル、シクロアルキル、およびヘテロシクロアルキルは、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^Aa$で置換され、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^A$は、一体となってオキソを形成する。

【００６８】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－Ｏ（$C_2$－$C_6$アルキレン）$NR^cR^d$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NR^cR^d$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^A$は、一体となってオキソを形成する。

【００６９】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^Aa$で置換され、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^A$は、一体となってオキソを形成する。

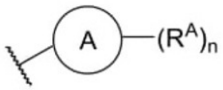
【００７０】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、または$C_1$－$C_6$アルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^A$は、一体となってオキソを形成する。

【００７１】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^Aa$で置換される。

【００７２】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立して、ハロゲンまたは$C_1$－$C_6$アルキルである。

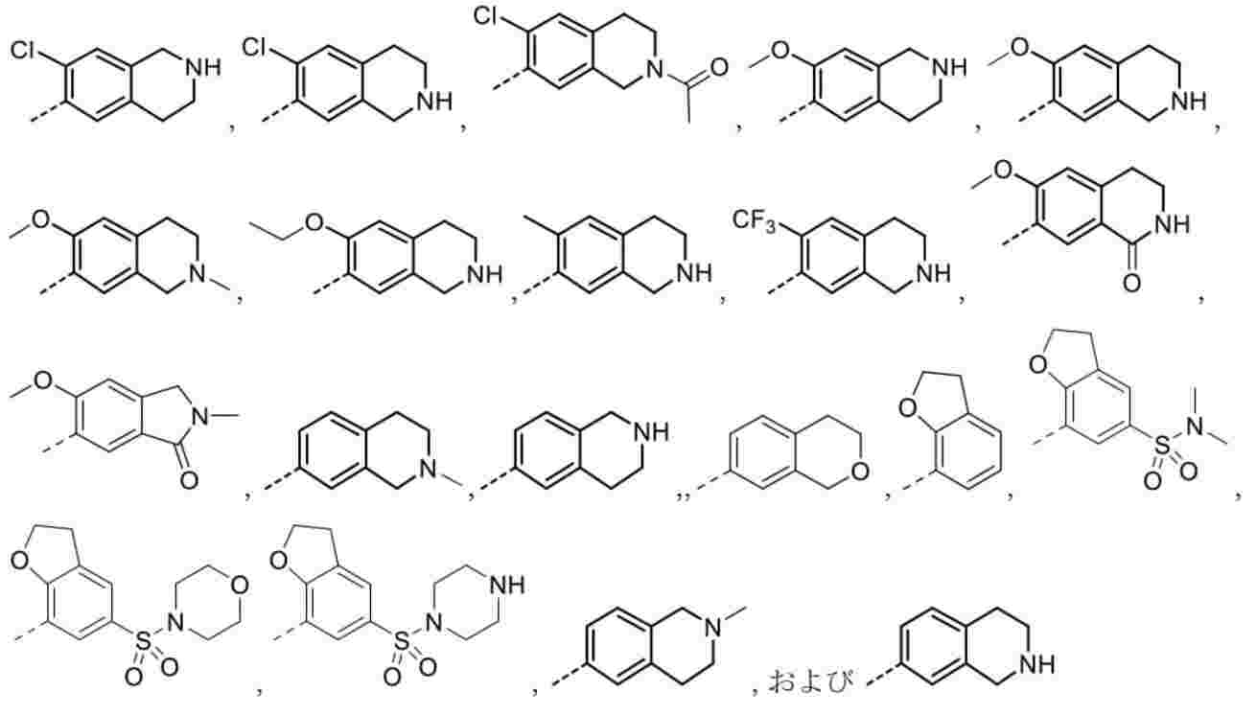
【００７３】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^A$は、それぞれ独立してハロゲンである。

【００７４】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^{Aa}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^{Aa}$は、一体となってオキソを形成する。
【００７５】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^{Aa}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、または$C_1$－$C_6$ジューテロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^{Aa}$は、一体となってオキソを形成する。
【００７６】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^{Aa}$は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、または$C_1$－$C_6$アルキルである。
【００７７】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｎは、１～３である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｎは１である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｎは、１または２である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｎは２である。
【００７８】
式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、
【００７９】
【化１２】




は、
【００８０】

【化１３】



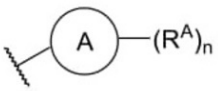

から選択される。

【００８１】

式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、

【００８２】

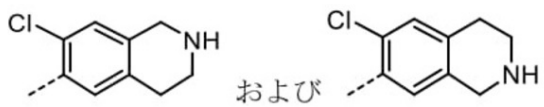
【化１４】




は、

【００８３】

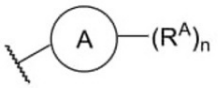
【化１５】




から選択される。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、

【００８４】

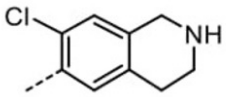
【化１６】




は、

【００８５】

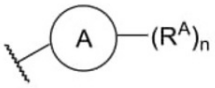
【化１７】



である。式（Ｉ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、

【００８６】

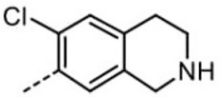
【化１８】



は、

【００８７】

【化１９】



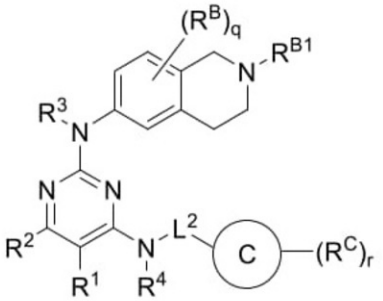
である。

【００８８】

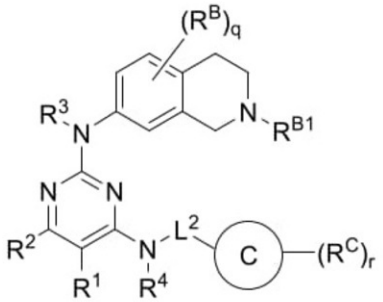
本明細書にはまた、式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）：

【００８９】

【化２０】



式 (IIa)



式 (IIb)

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体であって、式中、

$R^1$は、$C_1$－$C_6$ハロアルキルまたはシクロアルキルであり、

$R^2$は、水素、ハロゲン、重水素、－ＣＮ、－$NO_2$、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^3$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^4$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロ

アルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、

$R^B$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－CN、－$NO_2$、－OH、－$OR^a$、－O（$C_2$－$C_6$アルキレン）$OR^a$、－O（$C_2$－$C_6$アルキレン）$NR^cR^d$、－OC（＝O）$R^a$、－OC（＝O）$OR^b$、－OC（＝O）$NR^cR^d$、－SH、－$SR^a$、－S（＝O）$R^a$、－S（＝O）$_2R^a$、－S（＝O）$_2NR^cR^d$、－$NR^cR^d$、－$NR^bC$（＝O）$R^a$、－$NR^bC$（＝O）$OR^b$、－$NR^bC$（＝O）$NR^cR^d$、－NHS（＝O）$_2R^a$、－C（＝O）$R^a$、－C（＝O）$OR^b$、－C（＝O）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して１、２、または３個の$R^{Ba}$で置換され、

あるいは、同じ炭素上の２つの$R^B$が、一体となってオキソを形成し、

$R^{Ba}$が、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－CN、－$NO_2$、－OH、－$OR^a$、－OC（＝O）$R^a$、－OC（＝O）$OR^b$、－OC（＝O）$NR^cR^d$、－SH、－$SR^a$、－S（＝O）$R^a$、－S（＝O）$_2R^a$、－S（＝O）$_2NR^cR^d$、－$NR^cR^d$、－$NR^bC$（＝O）$R^a$、－$NR^bC$（＝O）$OR^b$、－$NR^bC$（＝O）$NR^cR^d$、－NHS（＝O）$_2R^a$、－C（＝O）$R^a$、－C（＝O）$OR^b$、－C（＝O）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素上の２つの$R^{Ba}$が、一体となってオキソを形成し、

$R^{B1}$が、水素、－S（＝O）$R^a$、－S（＝O）$_2R^a$、－S（＝O）$_2NR^cR^d$、－C（＝O）$R^a$、－C（＝O）$OR^b$、－C（＝O）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、

環Cが、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

$R^C$が、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－CN、－$NO_2$、－OH、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－C（＝O）$R^a$、－C（＝O）$OR^b$、－C（＝O）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、$C_2$－$C_6$アルケニル、$C_2$－$C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、

あるいは、同じ炭素上の２つの$R^C$が、一体となってオキソを形成し、

$L^2$が、１、２、または３個の$R^{L2}$で任意選択で置換された$C_1$－$C_4$アルキレンであり、

$R^{L2}$が、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－CN、－$NO_2$、－OH、－$OR^a$、または－$NR^cR^d$であり、

あるいは、同じ炭素上の２つの$R^{L2}$が、一体となってオキソを形成し、

qが、０～４であり、

rが、０～４であり、

$R^a$が、それぞれ独立して、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1-C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（アリール）、または$C_1-C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1-C_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、

$R^b$が、それぞれ独立して、水素、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1-C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（アリール）、または$C_1-C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1-C_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、

$R^c$と$R^d$が、それぞれ独立して、水素、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1-C_6$アミノアルキル、$C_2-C_6$アルケニル、$C_2-C_6$アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1-C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1-C_6$アルキル（アリール）、または$C_1-C_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールが、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1-C_6$アミノアルキルで任意選択で置換され、

あるいは、$R^c$と$R^d$が、それらが結合する原子と一体となることで、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1-C_6$アルキル、$C_1-C_6$ジューテロアルキル、$C_1-C_6$ハロアルキル、$C_1-C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1-C_6$アミノアルキルで任意選択で置換された、ヘテロシクロアルキルを形成する、

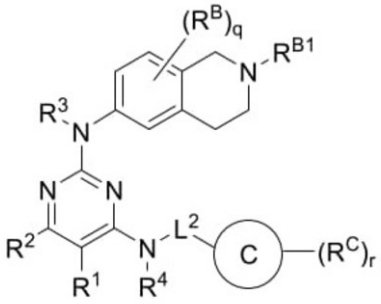
化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が開示される。

【００９０】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩａ）：

【００９１】

【化２１】



式（IIa）

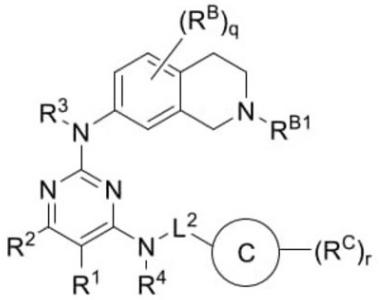
の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である。

【００９２】

いくつかの実施形態では、化合物は、式（ＩＩｂ）：

【００９３】

【化２２】



式（IIb）

の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体である。

【００９４】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^2$は、水素、ハロゲン、重水素、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^2$は、水素、ハロゲン、重水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、または$C_1$－$C_6$ジューテロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^2$は、水素、ハロゲン、または$C_1$－$C_6$アルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^2$は水素である。

【００９５】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^3$は、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^3$は、水素または$C_1$－$C_6$アルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの

実施形態では、$R^3$は$C_1-C_6$アルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^3$は水素である。

【００９６】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^4$は、水素、$C_1-C_6$アルキル、または$C_1-C_6$ハロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^4$は、水素または$C_1-C_6$アルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^4$は$C_1-C_6$アルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^4$は水素である。

【００９７】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^1$は$C_1-C_6$ハロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^1$は$CF_3$である。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^1$はシクロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^1$はシクロプロピルである。

【００９８】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^2$は、１、２、または３個の$R^{L2}$で任意選択で置換された$C_3$アルキレンである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^2$は、１、２、または３個の$R^{L2}$で任意選択で置換された$C_4$アルキレンである。

【００９９】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^2$は$C_3-C_4$アルキレンである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^2$は$C_3$アルキレンである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$L^2$は$C_4$アルキレンである。

【０１００】

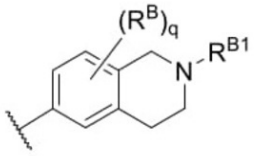
式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^{L2}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＯＨ、$-OR^a$、または$-NR^cR^d$であり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^{L2}$は、一体となってオキソを形成する。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^{L2}$は、それぞれ独立して、重水素またはハロゲンであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^{L2}$は、一体となってオキソを形成する。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、同じ炭素上の２つの$R^{L2}$は、一体となってオキソを形成する。

【０１０１】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、

【０１０２】

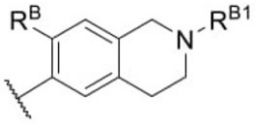
【化２３】



は、

【０１０３】

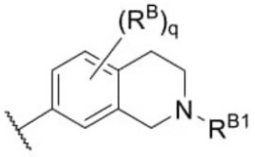
【化２４】



である。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、

【０１０４】

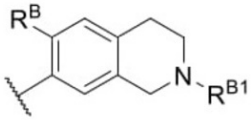
【化２５】



は、

【０１０５】

【化２６】



である。

【０１０６】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｑは、０～２である。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｑは、０または１である。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｑは、１または２である。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、ｑは１である。

【０１０７】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^{B1}$は、水素、－Ｃ（＝Ｏ）$R^{a}$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、$C_1$－$C_6$アルキル（シクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、$C_1$－$C_6$アルキル（アリール）、または$C_1$

－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロアリール）である。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ１}$は、水素、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ１}$は、水素、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ１}$は、水素またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ１}$は水素である。

【０１０８】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ$^{ａ}$、－ＮＲ$^{ｃ}$Ｒ$^{ｄ}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{ｂ}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{ｃ}$Ｒ$^{ｄ}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、ヘテロアリール、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（シクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロシクロアルキル）、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（アリール）、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキル（ヘテロアリール）であり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して１、２、または３個のＲ$^{Ｂａ}$で置換される。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ}$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－ＯＲ$^{ａ}$、－ＮＲ$^{ｃ}$Ｒ$^{ｄ}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＲ$^{ｂ}$、－Ｃ（＝Ｏ）ＮＲ$^{ｃ}$Ｒ$^{ｄ}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ジューテロアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$ヒドロキシアルキル、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して１、２、または３個のＲ$^{Ｂａ}$で置換される。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ}$は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＲ$^{ａ}$、－ＮＲ$^{ｃ}$Ｒ$^{ｄ}$、－Ｃ（＝Ｏ）Ｒ$^{ａ}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルであり、アルキルが、それぞれ独立して１、２、または３個のＲ$^{Ｂａ}$で置換され、あるいは、同じ炭素上の２つのＲ$^{Ｂ}$は、一体となってオキソを形成する。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ}$は、それぞれ独立して、ハロゲン、－ＯＨ、－ＯＲ$^{ａ}$、－ＮＲ$^{ｃ}$Ｒ$^{ｄ}$、Ｃ$_1$－Ｃ$_6$アルキル、またはＣ$_1$－Ｃ$_6$ハロアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して１、２、または３個のＲ$^{Ｂａ}$で置換される。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ}$は、それぞれ独立して、ハロゲンまたはＣ$_1$－Ｃ$_6$アルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、Ｒ$^{Ｂ}$は、それぞれ独立してハロゲンである。

【０１０９】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ｃは、シクロアルキルまたはヘテロシクロアルキルである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ｃは、アリールまたはヘテロアリールである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、または

その薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ｃはヘテロアリールである。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、環Ｃはヘテロシクロアルキルである。

【０１１０】

式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^C$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、－Ｃ（＝Ｏ）$R^a$、－Ｃ（＝Ｏ）$OR^b$、－Ｃ（＝Ｏ）$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、またはヘテロシクロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^C$は、一体となってオキソを形成する。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^C$は、それぞれ独立して、重水素、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OR^a$、－$NR^cR^d$、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、あるいは、同じ炭素上の２つの$R^C$は、一体となってオキソを形成する。式（ＩＩａ）もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、同じ炭素上の２つの$R^C$は、一体となってオキソを形成する。

【０１１１】

式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^a$は、それぞれ独立して、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－$S(=O)_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－$S(=O)_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルで任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^a$は、それぞれ独立して、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－$S(=O)_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－$S(=O)_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$で任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^a$は、それぞれ独立して、$C_1$－$C_6$アルキルまたは$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－$S(=O)_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－$N(CH_3)_2$、－$S(=O)_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$で任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^a$は、それぞれ独立して、$C_1$－$C_6$アルキルまたは$C_1$－$C_6$ハロアルキルである。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^a$は、それぞれ独立して、$C_1$－$C_6$アルキルである。

【０１１２】

式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^b$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルで任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^b$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$で任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^b$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$で任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^b$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルである。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^b$は、それぞれ独立して、水素または$C_1$－$C_6$アルキルである。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^b$は、それぞれ水素である。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^b$は、それぞれ独立して$C_1$－$C_6$アルキルである。

【０１１３】

式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^c$と$R^d$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、またはヘテロアリールであり、アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクロアルキル、アリール、およびヘテロアリールは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルで任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^c$と$R^d$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロア

ルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、$C_1$－$C_6$アミノアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$で任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^c$と$R^d$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルであり、アルキルは、それぞれ独立して、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、または－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$で任意選択で置換される。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^c$と$R^d$は、それぞれ独立して、水素、$C_1$－$C_6$アルキル、または$C_1$－$C_6$ハロアルキルである。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^c$と$R^d$は、それぞれ独立して、水素または$C_1$－$C_6$アルキルである。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^c$と$R^d$は、それぞれ水素である。式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^c$と$R^d$は、それぞれ独立して$C_1$－$C_6$アルキルである。

【０１１４】

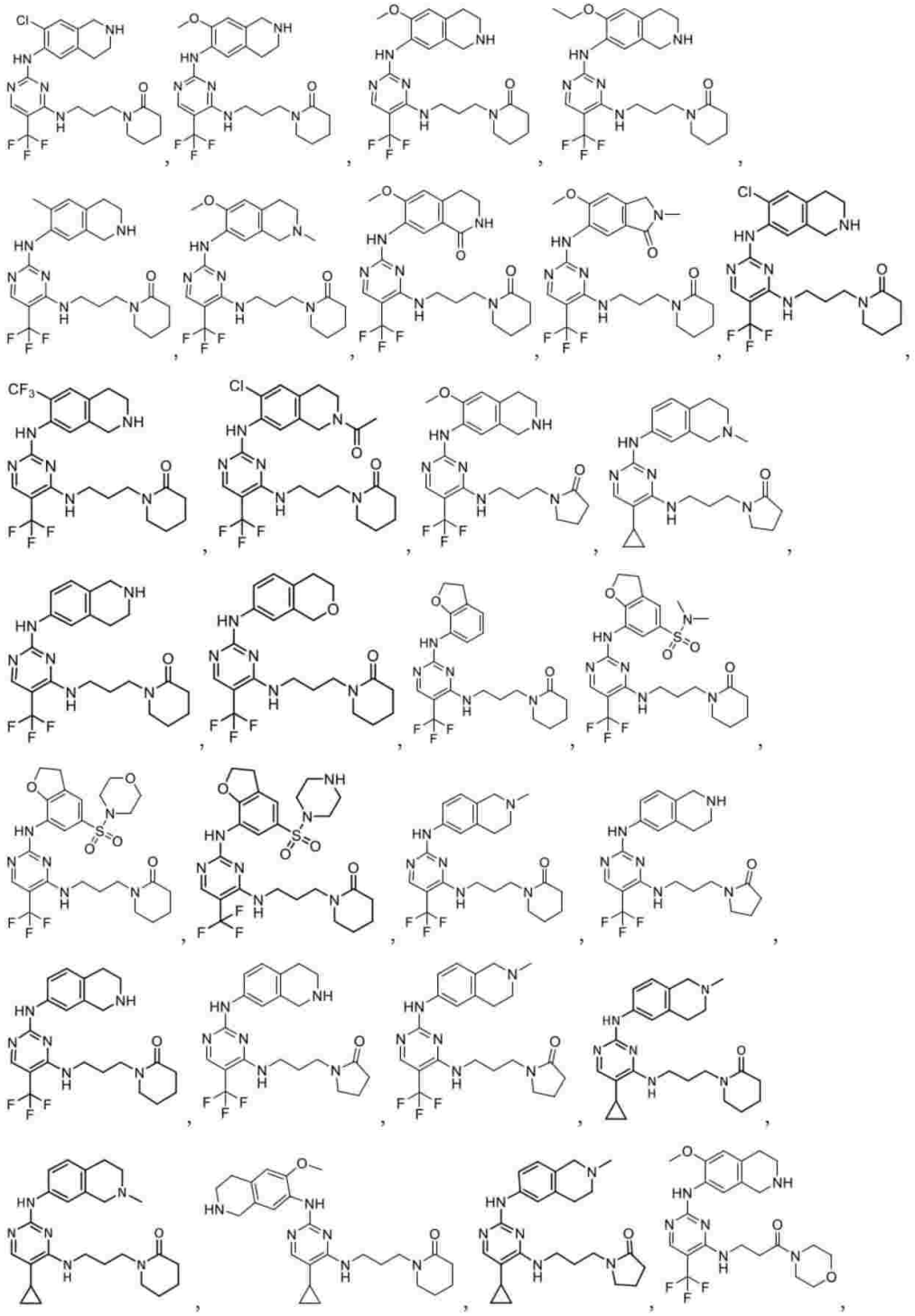
式（Ｉ）、（ＩＩａ）、もしくは（ＩＩｂ）の化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体のいくつかの実施形態では、$R^c$と$R^d$は、それらが結合する原子と一体となることで、１、２、または３個の重水素、オキソ、ハロゲン、－ＣＮ、－ＯＨ、－$OCH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2CH_3$、－$NH_2$、－$NHCH_3$、－Ｎ（$CH_3$）$_2$、－Ｓ（＝Ｏ）$_2NH_2$、－Ｃ（＝Ｏ）$CH_3$、－Ｃ（＝Ｏ）ＯＨ、－Ｃ（＝Ｏ）$OCH_3$、$C_1$－$C_6$アルキル、$C_1$－$C_6$ジューテロアルキル、$C_1$－$C_6$ハロアルキル、$C_1$－$C_6$ヒドロキシアルキル、または$C_1$－$C_6$アミノアルキルで任意選択で置換された、ヘテロシクロアルキルを形成する。

【０１１５】

本明細書には、

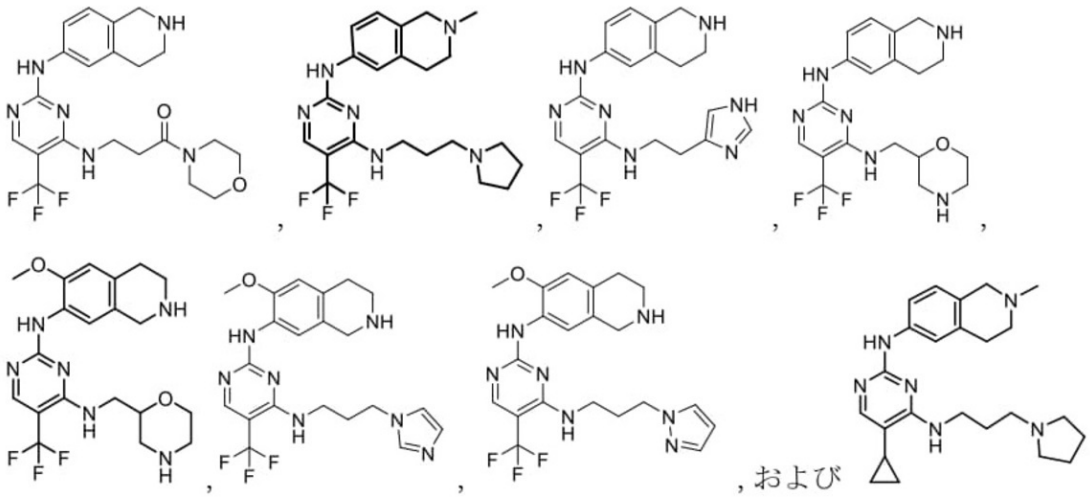
【０１１６】

【化２７】



【０１１７】

【化２８】



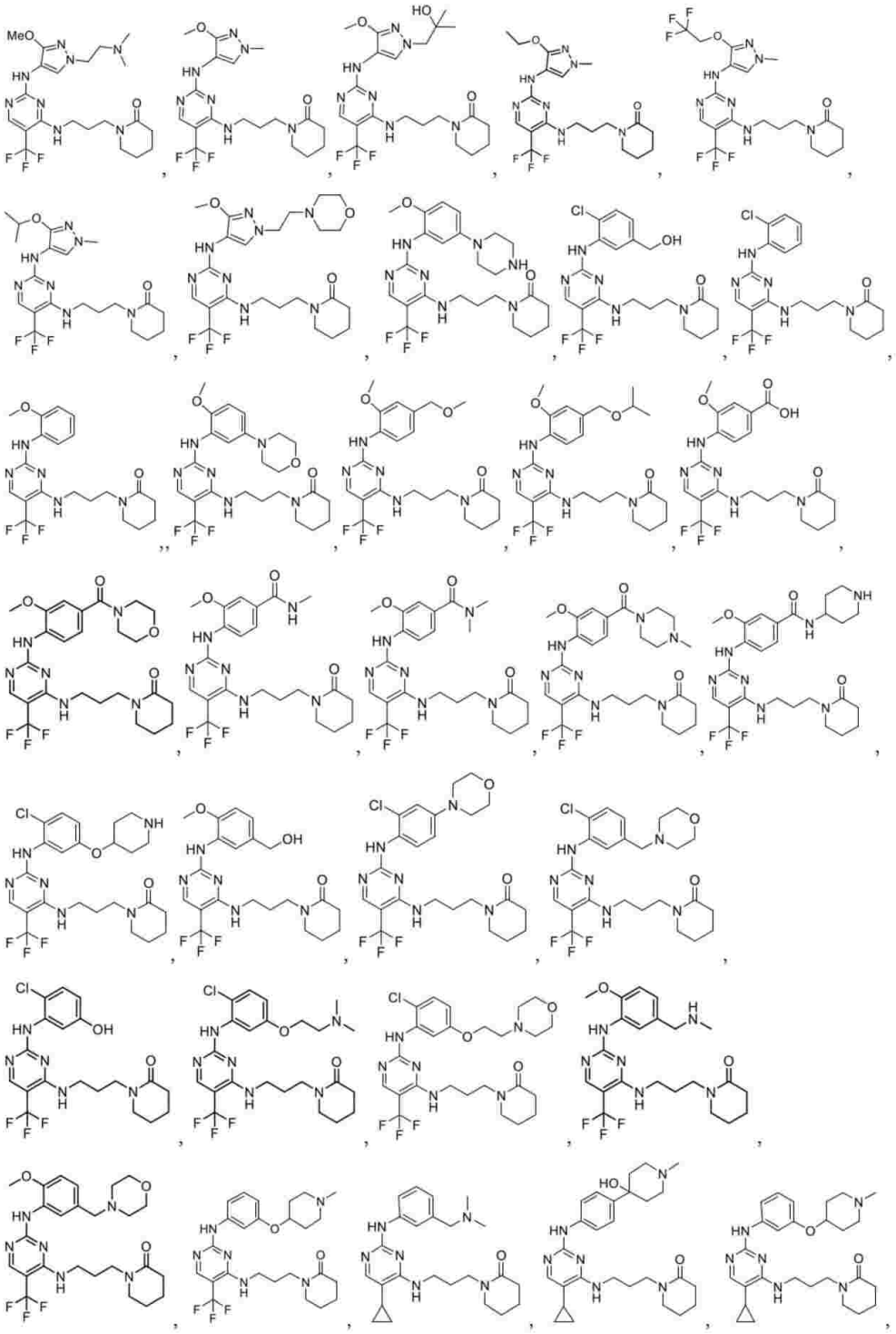
からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が開示される。

【０１１８】

本明細書には、

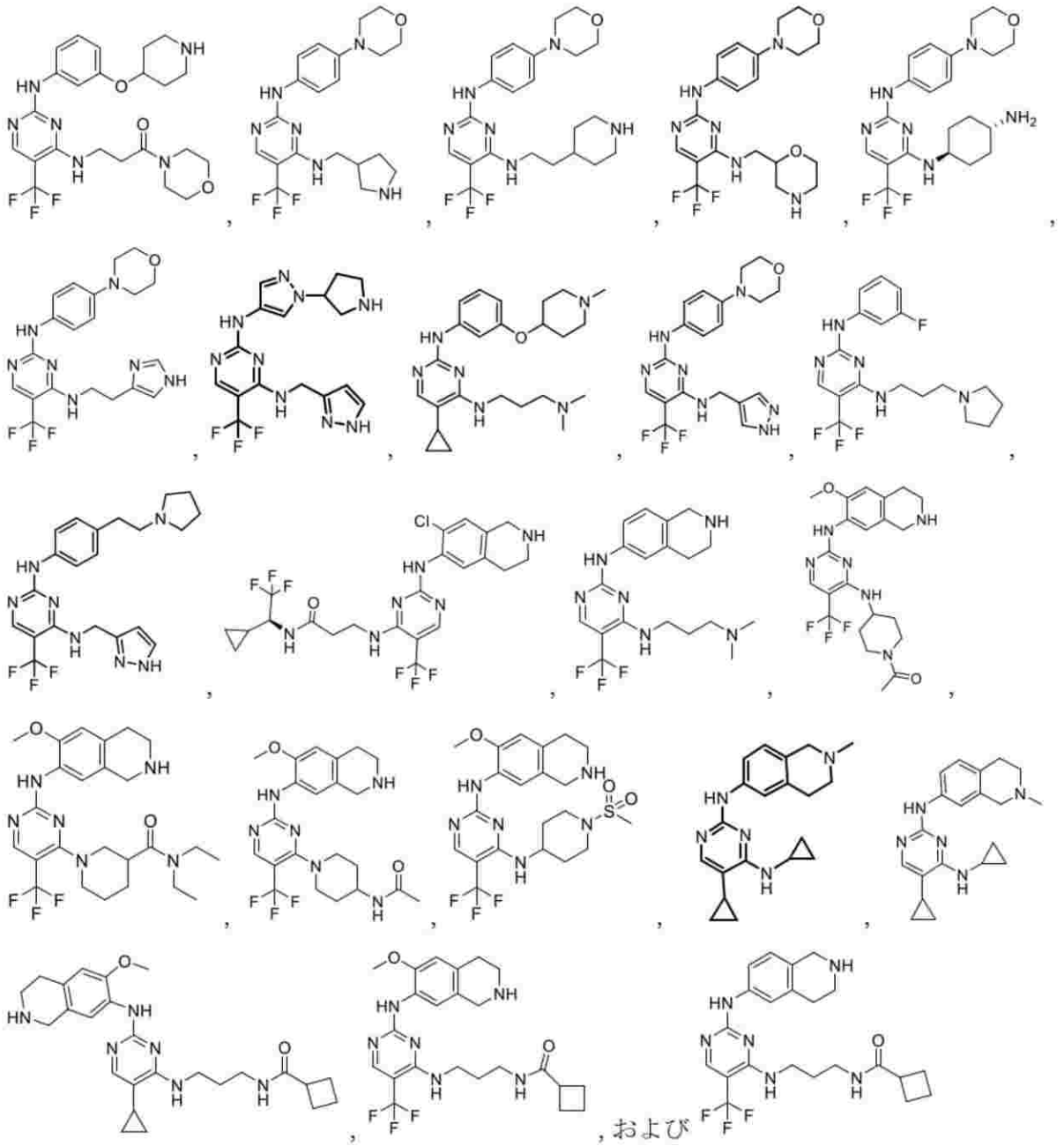
【０１１９】

【化２９】



【０１２０】

【化３０】



からなる群から選択される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体が開示される。

【０１２１】

本明細書に開示される化合物のさらなる形態

異性体／立体異性体

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、幾何異性体として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、１つまたは複数の二重結合を有する。本明細書で提示される化合物は、シス、トランス、シン、アンチ、エントゲーゲン（Ｅ）、およびツザメン（Ｚ）の異性体のほか、それらの対応する混合物もすべて含む。いくつかの状況では、本明細書に記載の化合物は、１つまたは複数のキラル中心を有し、各中心は、Ｒ配置またはＳ配置で存在する。本明細書に記載の化合物は、ジアステレオマー、エナンチオマー、およびエピマーの形態のほか、それらの対応する混合物もすべて含む。本明細書で提供される化合物と方法の追加の実施形態では、単一の分取工程、配合、ま

たは相互転換により得られる、エナンチオマーおよび／またはジアステレオマーの混合物は、本明細書に記載の用途に有用である。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、化合物のラセミ混合物を光学的に活性な分割剤と反応させることで一対のジアステレオ異性体化合物を形成し、ジアステレオマーを分離し、かつ光学的に純粋な個々のエナンチオマーを回収することによって、それらの個々の立体異性体として調製される。いくつかの実施形態では、分離可能な複合体が好ましい。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、別個の物理的特性（例えば、融点、沸点、可溶性、反応性など）を有しており、これらの相違点を活用することによって分離される。いくつかの実施形態では、ジアステレオマーは、キラルクロマトグラフィーによって、または好ましくは、可溶性の差異に基づく分離／分解技法によって分離される。いくつかの実施形態では、光学的に純粋なエナンチオマーは後に、ラセミ化をもたらさないあらゆる実用的な手段によって分割剤とともに回収される。

【０１２２】

標識化合物

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、それらの同位体標識された形態で存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、かかる同位体標識された化合物を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、かかる同位体標識された化合物を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含む。このため、いくつかの実施形態では、本明細書に開示される化合物は同位体標識された化合物を含み、この化合物は本明細書で列挙されるものと同一ではあるが、１つまたは複数の原子が、通常自然に見出される原子質量または質量数とは異なる原子質量または質量数を有する原子と置き換えられている。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には、水素、炭素、窒素、酸素、リン、硫黄、フッ素、および塩化物の同位体が挙げられ、それぞれ$^{2}$Ｈ、$^{3}$Ｈ、$^{13}$Ｃ、$^{14}$Ｃ、$^{15}$Ｎ、$^{18}$Ｏ、$^{17}$Ｏ、$^{31}$Ｐ、$^{32}$Ｐ、$^{35}$Ｓ、$^{18}$Ｆ、および$^{36}$Ｃｌなどである。前述の同位体および／または他の原子の他の同位体を含有する、本明細書に記載の化合物、およびその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、または立体異性体は、本発明の範囲内にある。特定の同位体標識された化合物、例えば、$^{3}$Ｈや$^{14}$Ｃなどの放射性同位体が組み込まれるものは、薬物および／または基質の組織内分布アッセイに有用である。トリチウム化同位体、すなわち$^{3}$Ｈ、および炭素１４同位体、すなわち$^{14}$Ｃは、それらの調製の容易さと検出可能性において特に好ましい。さらに、重水素、すなわち$^{2}$Ｈなどの重同位元素での置換により、より大きな代謝安定性に起因する特定の治療上の利点、例えば、ｉｎ　ｖｉｖｏでの半減期延長や必要投与量の減少がもたらされる。

【０１２３】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、発色団または蛍光部分、生物発光標識、または化学発光標識の使用を含むがこれらに限定されない、他の手段によって標識される。

【０１２４】

薬学的に許容可能な塩

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、それらの薬学的に許容可能な塩として存在する。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、かかる薬学的に許容可能な塩を投与することによって疾患を処置する方法を含む。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される方法は、かかる薬学的に許容可能な塩を医薬組成物として投与することによって疾患を処置する方法を含む。

【０１２５】

いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、酸性基または塩基性基を有しているため、いくつかの無機塩基または有機塩基のいずれか、ならびに無機塩基および有機塩基と反応することで、薬学的に許容可能な塩を形成する。いくつかの実施形態では、これらの塩は、本明細書に開示される化合物、またはその溶媒和物もしくは立体異性体の最終的な単離および精製の間に、または、精製された化合物を遊離形態で好適な酸もしくは

塩基と別々に反応させて、形成された塩を単離することによって、ｉｎ　ｓｉｔｕで調製される。

【０１２６】

薬学的に許容可能な塩の例として、本明細書に記載の化合物を鉱物、有機酸、または無機塩基と反応させることによって調製される塩が挙げられ、かかる塩として、アセテート、アクリレート、アジペート、アルギネート、アスパラギネート、ベンゾエート、ベンゼンスルホネート、ビスルフェート、バイサルファイト、臭化物、ブチレート、ブチン－１，４－ジオエート、カンフォレート、カンファースルホネート、カプロエート、カプリレート、クロロベンゾエート、塩化物、シトラート、シクロペンタンプロピオネート、デカノエート、ジグルコネート、ジハイドロジェンホスフェート、ジニトロベンゾエート、ドデシルスルフェート、エタンスルホネート、ホルメート、フマレート、グルコヘプタノエート、グリセロホスフェート、グリコレート、ヘミスルフェート、ヘプタノエート、ヘキサノエート、ヘキシン－１，６－ジオエート、ヒドロキシベンゾエート、γ－ヒドロキシブチレート、ヒドロクロリド、ヒドロブロミド、ヒドロヨージド、２－ヒドロキシエタンスルホネート、ヨウ化物、イソブチレート、ラクテート、マレエート、マロネート、メタンスルホネート、マンデレートメタホスフェート、メタンスルホネート、メトキシベンゾエート、メチルベンゾエート、モノハイドロジェンホスフェート、１－ナフタレンスルホネート、２－ナフタレンスルホネート、ニコチネート、ニトレート、パルモエート、ペクチネート、ペルスルフェート、３－フェニルプロピオネート、ホスフェート、ピクレート、ピバレート、プロピオネート、ピロスルフェート、ピロホスフェート、プロピオレート、フタレート、フェニルアセテート、フェニルブチレート、プロパンスルホネート、サリチレート、スクシネート、スルフェート、スルファイト、スクシネート、スベレート、セバケート、スルホネート、タートレート、チオシアネート、トシレートウンデコネート、およびキシレンスルホネートが挙げられる。

【０１２７】

さらに、本明細書に記載の化合物は、当該化合物の遊離塩基形態を薬学的に許容可能な無機酸または有機酸と反応させることによって形成される薬学的に許容可能な塩として調製することができ、無機酸または有機酸として、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタリン酸などの無機酸、ならびに、酢酸、プロピオン酸、ヘキサン酸、シクロペンタンプロピオン酸、グリコール酸、ピルビン酸、乳酸、マロン酸、コハク酸、リンゴ酸、マレイン酸、フマル酸、ｐ－トルエンスルホン酸、酒石酸、トリフルオロ酢酸、クエン酸、安息香酸、３－（４－ヒドロキシベンゾイル）安息香酸、桂皮酸、マンデル酸、アリールスルホン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、１，２－エタンジスルホン酸、２－ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、２－ナフタレンスルホン酸、４－メチルビシクロ－［２．２．２］オクター２－エン－１－カルボン酸、グルコヘプトン酸、４，４’－メチレンビス－（３－ヒドロキシ－２－エン－１－カルボン酸）、３－フェニルプルピオン酸、トリメチル酢酸、ターシャリブチル酢酸、ラウリル硫酸、グルコン酸、グルタミン酸、ヒドロキシナフトエ酸、サリチル酸、ステアリン酸、およびムコン酸などの有機酸が、挙げられる。いくつかの実施形態では、それ自体では薬学的に許容可能ではないが、シュウ酸などの他の酸は、本明細書に開示される化合物、またはその溶媒和物もしくは立体異性体、およびそれらの薬学的に許容可能な酸付加塩を得るのに中間体として有用な塩の調製に、利用される。

【０１２８】

いくつかの実施形態では、遊離酸基を含む、本明細書に記載の化合物は、薬学的に許容可能な勤続カチオンの、水酸化物、カーボネート、ビカーボネート、スルフェートなどの好適な塩基と、アンモニアと、または、薬学的に許容可能な有機の第一級、第二級、第三級、または第四級アミンと反応する。代表的な塩として、リチウム、ナトリウム、カリウム、カルシウム、およびマグネシウムのようなアルカリまたはアルカリ土類塩、ならびにアルミニウム塩などが挙げられる。塩基の例示的な例として、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、水酸化コリン、炭酸ナトリウム、$N^+$（$C_{1-4}$アルキル）$_4$などが挙げられ

る。
【０１２９】
塩基付加塩の形成に有用な代表的な有機アミンとして、エチルアミン、ジエチルアミン、エチレンジアミン、エタノールアミン、ジエタノールアミン、ピペラジンなどが挙げられる。本明細書に記載の化合物はまた、それらが含有するあらゆる塩基性の窒素含有基の四級化を含むことを理解されたい。いくつかの実施形態では、かかる四級化によって、水または油に対して可溶性または分散性の生成物が得られる。
【０１３０】
溶媒和物
いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、溶媒和物として存在する。本発明は、かかる溶媒和物の投与によって疾患を処置する方法を提供する。本発明は、かかる溶媒和物の医薬組成物としての投与によって疾患を処置する方法をさらに提供する。
【０１３１】
溶媒和物は、溶媒を化学量論量または非化学量論量のいずれかで含有しており、いくつかの実施形態では、水やエタノールなどの薬学的に許容可能な溶媒を用いた結晶化プロセス中に形成される。溶媒が水のときには水和物が形成され、または溶媒がアルコールのときにはアルコラートが形成される。本明細書に記載の化合物の溶媒和物は、本明細書に記載のプロセス中に都合よく調製または形成することができる。ほんの一例として、本明細書に記載の化合物の水和物は、ジオキサン、テトラヒドロフラン、またはメタノールを含むがこれらに限定されない有機溶媒を用いた水性／有機溶媒混合物からの再結晶によって、都合よく調製することができる。加えて、本明細書で提供される化合物は、任意選択で不溶媒和形態のほか、溶媒和形態でも存在し得る。概して、溶媒和形態は、本明細書で提供される化合物および方法の目的において、不溶媒和形態と等価であると考慮される。
【０１３２】
互変異性体
いくつかの状況では、化合物は互変異性体として存在する。本明細書に記載の化合物は、本明細書に記載の式中に、起こり得る互変異性体すべてを含む。互変異性体は、単結合および隣接する二重結合の切り替えを伴う水素原子の遊走によって互換性を持つ化合物である。互変異性化が可能な結合配置では、互変異性体の化学平衡が存在する。本明細書に開示される化合物のすべての互変異性形態が企図される。互変異性体の正確な比は、温度、溶媒、ｐＨを含む様々な因子に依存する。
【０１３３】
処置方法
本明細書には、癌の処置を必要とする対象の、ＵＬＫ１／２阻害に敏感な癌を処置する方法が開示される。本開示のいくつかの実施形態は、対象の異常細胞成長を処置するための方法であって、本明細書に記載される化合物、またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体を治療有効量で対象に投与する工程を含む方法を、含む。かかる特定の実施形態では、異常細胞成長は癌であり、それら実施形態の一部では、癌は、肺癌、膵臓癌、黒色腫を含む皮膚癌、頭頸部癌、卵巣癌、直腸癌、結腸癌、乳癌、甲状腺癌、慢性または急性白血病、および腎細胞癌である。このような癌は、ＫＲＡＳ関連型の癌であり得る。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。具体的には、肺癌、結腸癌、膵臓癌、および卵巣癌などの癌がある。いくつかの実施形態では、癌を処置する方法は、慢性骨髄性白血病を処置する方法である。いくつかの実施形態では、癌は液体腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌は慢性骨髄性白血病である。
【０１３４】
一実施形態では、上述される使用のための化合物は、１つまたは複数の追加の抗癌剤と組み合わせて投与される。かかる追加の抗癌剤は、以下のクラス：有糸分裂阻害剤、アルキル化剤、代謝拮抗剤、抗腫瘍抗生物質、抗血管形成剤、トポイソメラーゼＩおよびＩＩ阻害剤、植物アルカロイド、ホルモン剤およびアンタゴニスト、成長因子阻害剤、放射線、タンパク質チロシンキナーゼ阻害剤および／またはセリン／トレオニンキナーゼおよび

／またはホスファターゼなどのシグナル伝達阻害剤、細胞周期阻害剤、生体応答修飾物質、酵素阻害剤、アンチセンスオリゴヌクレオチドまたはオリゴヌクレオチド誘導体、細胞傷害剤、腫瘍免疫療法薬などに由来する化合物を含む。いくつかの実施形態では、追加の抗癌剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。より好ましい実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、イマチニブおよびニロチニブから選択される。複数の実施形態では、追加の抗癌剤は、化合物またはその薬学的に許容可能な塩と同時に、連続して、または別々に投与される。一実施形態では、さらなる癌処置は、放射線療法である。

【０１３５】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される１つまたは複数の化合物は、ＲＡＳ、ＳＨＰ２、ＲＡＦ、ＭＥＫ、およびＥＲＫの経路のうち１つまたは複数に変化がある癌を含む、ＭＡＰＫ経路の１つまたは複数に変化がある癌を患う対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＲＡＳ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＲＡＦ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＭＥＫ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＥＲＫ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される１つまたは複数の化合物は、ＭＡＰＫ経路で細胞シグナル伝達によって誘導される癌を患う対象に投与される。

【０１３６】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される１つまたは複数の化合物は、ＰＩ３Ｋ、ＰＴＥＮ、およびＡＫＴの経路のうち１つまたは複数に変化がある癌を含む、ＰＩ３Ｋ－ＡＫＴ経路の１つまたは複数に変化がある癌を患う対象に投与される。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＰＩ３Ｋ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＰＴＥＮ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＡＫＴ経路に１つまたは複数の変化がある。いくつかの実施形態では、本明細書に開示される１つまたは複数の化合物は、ｍＴＯＲ経路に１つまたは複数の変化を含む癌を患う対象に投与される。

【０１３７】

いくつかの実施形態では、対象の癌には、Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ、およびＧ１２Ｖの変異といったＫＲＡＳに対する変異を含む、ＲＡＳ経路の１つまたは複数に変化がある。本明細書に開示される化合物と組み合わせて使用され得るＫＲＡＳ阻害剤として、ＡＭＧ５１０、ＭＲＴＸ８４９、およびＧＤＣ－６０３６のうち１つまたは複数が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３８】

いくつかの実施形態では、対象の癌には、ＢＲＡＦ　Ｖ６００Ｅを含むＢＲＡＦに対する変異を含む、ＲＡＦに１つまたは複数の変化がある。本明細書に開示される化合物と組み合わせて使用され得るＢＲＡＦ阻害剤として、エンコラフェニブ、ダブラフェニブ、およびベムラフェニブのうち１つまたは複数が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３９】

いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＥＲＫ経路に１つまたは複数の変化がある。本明細書に開示される化合物と組み合わせて使用され得るＥＲＫ阻害剤として、ウリキセルチニブ（ｕｌｉｘｅｒｔｉｎｉｂ）、ＡＳＮ００７、ＬＹ３２１４９９６、ＡＺ１３７６７３７０、ＭＫ－８３５３、およびＬＴＴ４６２のうち１つまたは複数が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４０】

いくつかの実施形態では、対象の癌は、ＭＥＫ経路に１つまたは複数の変化がある。本明細書に開示される化合物と組み合わせて使用され得るＭＥＫ阻害剤として、トラメチニブ、ビニメチニブ、コビメチニブ、およびセルメチニブのうち１つまたは複数が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象の癌は、ラパマイシンの哺乳動物標的（ｍＴＯＲ）の阻害剤と組み合わせて本開示の化合物を投与することによって、処置され得る。使用され得るｍＴＯＲ阻害剤として、シロリムス、エベロリムス、テム

シロリムス、およびリダフォロリムス（ＡＰ２３５７３およびＭＫ－８６６９）が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１４１】

本開示はまた、（ｉ）上記実施形態のいずれかに定められる化合物またはその薬学的に許容可能な塩、溶媒和物、もしくは立体異性体、および（ｉｉ）追加の抗癌剤を同時に、別個に、または連続して投与することによって、ＵＬＫ１／２阻害に敏感な癌を処置する方法を提供する。いくつかの実施形態では、癌は、肺癌、膵臓癌、黒色腫を含む皮膚癌、頭頸部癌、卵巣癌、直腸癌、結腸癌、乳癌、甲状腺癌、慢性または急性白血病、および腎細胞癌である。このような癌は、ＫＲＡＳ関連型の癌であり得る。いくつかの実施形態では、癌は固形腫瘍を含む。具体的には、肺癌、結腸癌、膵臓癌、および卵巣癌などの癌がある。いくつかの実施形態では、癌を処置する方法は、慢性骨髄性白血病を処置する方法である。いくつかの実施形態では、癌は液体腫瘍を含む。いくつかの実施形態では、癌は慢性骨髄性白血病である。

【０１４２】

いくつかの実施形態では、追加の抗癌剤は、例えばＶＥＧＦ阻害剤、ＶＥＧＦＲ阻害剤、ＰＤＧＦＲ阻害剤、スニチニブ、ベバシズマブ、アキシチニブ、ＳＵ１４８１３（Ｐｆｉｚｅｒ）、およびＡＧ１３９５８（Ｐｆｉｚｅｒ）を含む、抗血管形成剤である。追加の抗血管形成剤としてソラフェニブが挙げられる。

【０１４３】

他の実施形態では、追加の抗癌剤は、いわゆるシグナル伝達阻害剤（例えば、細胞の成長、分化、および生存の基本のプロセスを統制する調節分子が細胞内で伝達する手段を阻害する）である。シグナル伝達阻害剤は、小分子、抗体、およびアンチセンス分子を含む。シグナル伝達阻害剤として、例えばキナーゼ阻害剤（例えば、チロシンキナーゼ阻害剤またはセリン／トレオニンキナーゼ阻害剤）および細胞周期阻害剤が挙げられる。より具体的には、シグナル伝達阻害剤として、例えば、ファルネシルタンパク質転移酵素阻害剤、ＥＧＦ阻害剤、ＥｒｂＢ－１（ＥＧＦＲ）、ＥｒｂＢ－２、ｐａｎ　ｅｒｂ、ＥＲＢＢファミリー阻害剤、ＩＧＦ１Ｒ阻害剤、ＭＥＫ、ｃ－Ｋｉｔ阻害剤、Ｅｒｋ１／２阻害剤、ＦＬＴ－３阻害剤、Ｋ－Ｒａｓ阻害剤、ＰＩ３キナーゼ阻害剤、ＪＡＫ阻害剤、ＳＴＡＴ阻害剤、Ｒａｆキナーゼ阻害剤、Ａｋｔ阻害剤、ｍＴＯＲ阻害剤、Ｐ７０Ｓ６キナーゼ阻害剤、ＷＮＴ経路阻害剤、およびいわゆる多重標的キナーゼ阻害剤が挙げられる。

【０１４４】

いくつかの実施形態では、追加の抗癌剤は、チロシンキナーゼ阻害剤である。いくつかの実施形態では、チロシンキナーゼ阻害剤は、イマチニブおよびニロチニブから選択される。

【０１４５】

上述のように、本開示の化合物は、１つまたは複数の追加の抗癌剤と組み合わせて使用されてもよい。特定の腫瘍に対する本開示の化合物の有効性は、他の承認済または実験による癌治療、例えば、放射線、手術、化学療法剤、標的療法、腫瘍中で調節不全とされる他のシグナル伝達経路を阻害する薬剤、および、ＰＤ－１アンタゴニストなどの他の免疫増強剤との組合せによって、増強される場合がある。

【０１４６】

併用療法が使用される場合、１つまたは複数の追加の抗癌剤は、本開示の化合物と連続的に、または同時に投与されてもよい。一実施形態では、追加の抗癌剤は、本開示の化合物の投与より前に哺乳動物（例えばヒト）に投与される。別の実施形態では、追加の抗癌剤は、本開示の化合物の投与後に哺乳動物に投与される。別の実施形態では、追加の抗癌剤は、本開示の化合物の投与と同時に哺乳動物（例えばヒト）に投与される。

【０１４７】

本開示はまた、ヒトを含む哺乳動物中の異常な細胞成長を処置するための医薬組成物に関し、当該医薬組成物は、ある量の上記で定義される本開示の化合物（当該化合物またはその薬学的に許容可能な塩の水和物、溶媒和物、および多形体を含む）を、１つまたは複

数（好ましくは１～３つ）の追加の抗癌治療剤と組み合わせて含む。

【０１４８】

本開示の範囲内では、本開示の化合物が単独で、または薬学的に許容可能な組成物の形で投与される対象に対する、有益または所望の臨床結果として、以下：新生物もしくは癌細胞の増殖低減（もしくは破壊）、転移もしくは新生細胞の阻害、腫瘍サイズの縮小もしくは減少、癌の寛解、癌に起因する症状の低減、癌を患う人の生活の質の向上、癌の処置に必要な他の薬剤の用量の減少、癌の進行の遅延、癌の治癒、癌の１つもしくは複数の抵抗機構の克服、および／または対象が癌から生存する期間の延長のうち１つまたは複数が挙げられるが、これらに限定されない。癌に対する正の治療効果は多数の方法で測定することができる（例えば、Ｗ．Ａ．Ｗｅｂｅｒ，Ａｓｓｅｓｓｉｎｇ ｔｕｍｏｒ ｒｅｓｐｏｎｓｅ ｔｏ ｔｈｅｒａｐｙ，Ｊ．Ｎｕｃｌ．Ｍｅｄ．５０ Ｓｕｐｐｌ．１：１Ｓ－１０Ｓ（２００９）を参照）。例えば、腫瘍成長阻害（Ｔ／Ｃ）に関して米国国立癌研究所（ＮＣＩ）の基準によれば、４２％以下のＴ／Ｃが、抗腫瘍活性の最低レベルである。１０％未満のＴ／Ｃは高レベルの抗腫瘍活性とみなされ、Ｔ／Ｃ（％）＝処置後の腫瘍体積中央値／対照の腫瘍体積中央値×１００である。

【０１４９】

いくつかの実施形態では、本明細書に開示される処置によって達成される処置は、部分応答（ＰＲ）、完全応答（ＣＲ）、全体応答（ＯＲ）、無増悪生存率（ＰＦＳ）、無病生存率（ＤＦＳ）、および全生存率（ＯＳ）のうちいずれかに対する言及によって定められる。ＰＦＳは、「腫瘍進行までの時間」とも称され、癌が成長しない処置の最中と後の時間を示すとともに、対象がＣＲまたはＰＲを発現した時間量のほか、対象が安定した疾患（ＳＤ）を発現した時間量も含む。ＤＦＳは、対象に依然として疾患が認められない、処置の最中と後の時間を指す。ＯＳは、ナイーブ（ｎａｉｖｅ）または未処置の対象と比較した場合の平均余命の延長を指す。いくつかの実施形態では、本開示の組合せに対する応答は、ＰＲ、ＣＲ、ＰＦＳ、ＤＦＳ、ＯＲ、またはＯＳのいずれかであり、固形癌の治療効果判定（Ｒｅｓｐｏｎｓｅ Ｅｖａｌｕａｔｉｏｎ Ｃｒｉｔｅｒｉａ ｉｎ Ｓｏｌｉｄ Ｔｕｍｏｒｓ：ＲＥＣＩＳＴ）１．１の応答基準を用いて評価される。

【０１５０】

対象の癌を処置するのに有効な、本開示の化合物、または本開示の化合物を含む医薬組成物に関する処置レジメンは、対象の疾患状態、年齢、および体重、ならびに対象に抗癌応答を誘発させる治療能などの因子に応じて、変動し得る。本開示の態様のうちのいずれかの実施形態は、すべての対象で正の治療効果を達成するのに有効でない場合があるが、ステューデントｔ検定、ｃｈｉ２検定、マン・ホイットニーによるＵ検定、クラスカル・ウォリス検定（Ｈ検定）、ヨンクヒール・タプストラ検定、およびウィルコクソン検定（Ｗｉｌｃｏｎ ｏｎ－ｔｅｓｔ）など、当該技術分野で公知のあらゆる統計検定によって判定されるように、統計的に有意数の対象に対し達成されるはずである。

【０１５１】

投薬の形態とレジメン

本明細書に開示される化合物の投与は、化合物の作用部位への送達を可能にするあらゆる方法によって影響を受ける場合がある。これらの方法には、経口経路、十二指腸内経路、非経口注射（静脈内、皮下、筋肉内、血管内、または注入を含む）、局所および直腸投与が挙げられる。

【０１５２】

投薬レジメンは、所望の最適な応答をもたらすために調整され得る。例えば、単回ボーラス投与が行われるか、経時的に複数の分割用量が投与されるか、または単一の大型丸薬は治療の切迫した状況に比例して用量が低減または増加されてもよい。投与の容易性と投薬の均一性のために、非経口組成物を単位剤形として製剤化することが、特に都合が良い。単位剤形は、本明細書で使用される場合、処置を受ける哺乳動物対象に対する単一投薬として適した物理的に別個の単位を指し、各単位には、必要な医薬担体に関連した所望の治療効果をもたらすように算出された所定分量の活性化合物が含まれる。本明細書に開示

される単位剤形に関する仕様は、（ａ）化学療法剤および達成される特定の治療効果または予防効果の固有の特徴、ならびに（ｂ）個体における処置感度のために活性化合物などを配合する技術分野特有の制限によって決まり、かつそれらに直接依存する。

【０１５３】

このため、当業者であれば本明細書で提供される開示に基づき、治療技術分野で周知の方法に従い用量と投薬レジメンが調整されることを認識するであろう。すなわち、最大耐用量は容易に確立させることができ、対象に検出可能な治療利益をもたらすための各薬剤の投与における時間的要件と同様に、対象に検出可能な治療利益をもたらす有効量も決定される場合がある。したがって、特定の用量と投与レジメンが本明細書中で例証されているが、これらの例は、本発明の実施において対象に提供され得る用量と投与レジメンを制限するものでは全くない。

【０１５４】

投薬値は、緩和される疾病の種類と重症度に応じて変動し、単回または複数回用量を含み得ることに留意されたい。いずれかの特定の対象については、個々の必要性、および組成物を投与するかまたはその監督を行う専門家の判断に応じて、具体的な投薬レジメンを経時的に調整する必要があること、ならびに、本明細書で明記される投薬範囲は単なる例であって、特許請求される組成物の範囲または実施を制限するようには意図されていないことを、さらに理解されたい。例えば、毒性作用および／または臨床検査値などの臨床効果を含み得る薬物動態または薬力学パラメータに基づいて、用量が調整されてもよい。このため、本発明は、当業者により判断される対象内での用量漸増を包含する。化学療法剤投与用に適切な投与量とレジメンの判断は関連技術分野で周知であり、本明細書に開示される教示を読み取ることで、当業者によって包含されることが理解されるであろう。

【０１５５】

本明細書に開示される化合物の投与量は、処置を受けている対象、疾患または疾病の重症度、投与速度、化合物の沈着、および処方医師の判別に左右されることになる。しかし有効量は、単回用量または分割用量で、体重ｋｇあたり１日約０．００１～約１００ｍｇ、好ましくは約１～約３５ｍｇ／ｋｇ／日の範囲にある。７０ｋｇのヒトでは、この量は約０．０５～約７ｇ／日、好ましくは約０．１～約２．５ｇ／日となる。いくつかの例では、前述の範囲の下限未満の投与量レベルは十分すぎる場合があるが、他の事例では、その日全体での投与用に先ずいくつかの小さな用量に分割されることを前提に、より多くの用量が何の有害な副作用を生じさせることなく利用される場合がある。

【０１５６】

製剤と投与経路

本明細書に開示される化合物は、本明細書に開示される１つまたは複数の化合物と、薬学的に許容可能な担体または賦形剤とを含む、薬学的に許容可能な組成物の形で投与を必要とする対象に投与されてもよい。薬学的に許容可能な担体は、あらゆる従来の医薬担体または賦形剤を含み得る。担体および／または賦形剤の選択は、より大きな程度で、特定の投与形態、可溶性および安定性に対する担体または賦形剤の効果、ならびに投薬形態の性質などの因子に左右されることになる。

【０１５７】

好適である薬学的に許容可能な担体として、不活性の希釈剤または充填剤、水、および種々の有機溶媒（水和物および溶媒和物など）が挙げられる。医薬組成物は、所望される場合、香料、結合剤、賦形剤などの追加の成分を含有してもよい。このため、経口投与では、クエン酸などの種々の賦形剤を含有する錠剤は、デンプン、アルギン酸、および特定のシリケート複合剤とともに、ならびにショ糖、ゼラチン、アカシアなどの結合剤とともに利用され得る。賦形剤の非限定的な例として、炭酸カルシウム、リン酸カルシウム、種々の糖および種類のデンプン、セルロース誘導体、ゼラチン、植物油、およびポリエチレングリコールが挙げられる。加えて、ステアリン酸マグネシウム、ラウリル硫酸ナトリウム、および滑石などの潤滑剤は、多くの場合に標的化の目的に有用である。同様の種類の固形組成物はまた、軟および硬充填ゼラチンカプセルで利用され得る。それゆえ、材料の

非限定的な例として、ラクトースまたは乳糖、および高分子量のポリエチレングリコールが挙げられる。水性懸濁液またはエリキシルが経口投与に望ましい場合、中の活性化合物は、水、エタノール、プロピレングリコール、グリセリン、またはそれらの組合せなどの希釈剤とともに、種々の甘味料または香味料、着色剤または染料、および望ましい場合には、乳化剤または懸濁化剤と組み合わされてもよい。医薬組成物は、例えば、錠剤、カプセル、丸剤、粉末、徐放製剤、懸濁液として経口投与に、滅菌溶液、懸濁液、もしくはエマルジョンとして非経口注射に、軟膏もしくはクリームとして局所投与に、または坐薬として直腸投与に好適な形態にあってもよい。

【０１５８】

例示的な非経口投与形態として、滅菌溶液中の活性化合物の溶液または懸濁液、例えばプロピレングリコール水溶液またはデキストロース溶液が挙げられる。所望される場合、かかる投薬形態は適宜緩衝化され得る。医薬組成物は、正確な投与量の単回投与に好適な単位剤形にあってもよい。

【０１５９】

本明細書に開示される化合物の送達に好適な医薬組成物、およびその調製方法は、当業者に容易に明白となる。かかる組成物、およびその調製方法は、例えば、全体が参照によって本明細書に援用される「Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ」，１９ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ（Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ Ｃｏｍｐａｎｙ，１９９５）で見ることができる。

【０１６０】

本明細書に開示される化合物は、経口投与され得る。経口投与は、化合物が胃腸管に浸入するように呑込みを必要とする場合があり、または、化合物が口から直接血流に浸入する頬側もしくは舌下投与が利用され得る。経口投与に好適な製剤として、錠剤、微粒子含有カプセル、液体、または分滅、ロゼンジ（液体を充填したものを含む）、咀嚼錠、微粒子およびナノ粒子、ゲル、固溶体、リポソーム、フィルム（粘膜接着剤を含む）、胚珠、スプレー、ならびに液体製剤が挙げられる。

【０１６１】

液体製剤として、懸濁液、溶液、シロップ、およびエリキシルが挙げられる。かかる製剤は、軟または硬カプセル中で充填剤として使用されてよく、典型的には担体、例えば、水、エタノール、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、メチルセルロース、または好適な油、ならびに１つもしくは複数の乳化剤および／または懸濁化剤が挙げられる。液体製剤は、固形物の再構成によって、例えばサシェ（ｓａｃｈｅｔ）からも調製され得る。

【０１６２】

本明細書に開示される化合物はまた、全体が参照によって本明細書に援用されるＥｘｐｅｒｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｔｈｅｒａｐｅｕｔｉｃ Ｐａｔｅｎｔｓ，１１（６），９８１－９８６ ｂｙ Ｌｉａｎｇ ａｎｄ Ｃｈｅｎ（２００１）に記載される物などの、速溶性で速分解性の剤形にも使用され得る。

【０１６３】

錠剤の剤形では、薬物は用量に応じて、剤形の１ｗｔ％～８０ｗｔ％、より典型的には剤形の５ｗｔ％～６０ｗｔ％を構成し得る。錠剤は、全体として薬物に加えて崩壊剤も含有する。崩壊剤の例として、ナトリウムデンプングリコレート、カルボキシルメチルセルロースナトリウム、カルシウムカルボキシメチルセルロース、クロスカルメロースナトリウム、クロスポビドン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、微結晶性セルロース、低級アルキル置換ヒドロキシプロピルセルロース、デンプン、α化デンプン、およびアルギン酸ナトリウムが挙げられる。概して崩壊剤は、剤形の１ｗｔ％～２５ｗｔ％、好ましくは５ｗｔ％～２０ｗｔ％を含むことになる。

【０１６４】

結合剤は、概して錠剤製剤に凝集性質を付与するために使用される。好適な結合剤として、微結晶性セルロース、ゼラチン、糖類、ポリエチレングリコール、天然および合成ガ

ム、ポリビニルピロリドン、α化デンプン、ヒドロキシプロピルセルロース、およびヒドロキシプロピルメチルセルロースが挙げられる。錠剤は、ラクトース（一水和物、噴霧乾燥した一水和物、無水物など）、マンニトール、キシリトール、デキストロース、ショ糖、ソルビトール、微結晶性セルロース、デンプン、および第二リン酸カルシウム二水和物などの希釈剤も含有し得る。

【０１６５】

錠剤はまた、ラウリル硫酸ナトリウムやポリソルベートの８０などの表面活性剤、および二酸化ケイ素や滑石などの滑剤を任意選択で含み得る。表面活性剤は、存在する場合は典型的に、錠剤の０．２ｗｔ％～５ｗｔ％の量にあり、滑剤は典型的に錠剤の０．２ｗｔ％～１ｗｔ％にある。

【０１６６】

錠剤はまた、概してステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、ステアリン酸亜鉛、フマル酸ナトリウムステアリル、およびステアリン酸マグネシウムとラウリル硫酸ナトリウムとの混合物といった潤滑剤を含有する。潤滑剤は、概して錠剤の０．２５ｗｔ％～１０ｗｔ％、好ましくは０．５ｗｔ％～３ｗｔ％の量で存在する。他の従来成分として、抗酸化剤、着色剤、香味料、防腐剤、および矯味剤が挙げられる。例示的な錠剤は、最大約８０ｗｔ％の薬物、約１０ｗｔ％～約９０ｗｔ％の結合剤、約０ｗｔ％～約８５ｗｔ％の希釈剤、約２ｗｔ％～約１０ｗｔ％の崩壊剤、および約０．２５ｗｔ％～約１０ｗｔ％の潤滑剤を含有する。錠剤配合物は、錠剤を形成するために直接またはローラによって圧縮され得る。代替的に、錠剤配合物、またはその一部は、錠剤化の前に湿式、乾式、または溶融造粒されるか、溶融凝結されるか、または錠剤化の前に押し出しされ得る。最終製剤は１つまたは複数の層を含み、コーティングされるかコーティングされず、またはカプセルに封入され得る。錠剤の製剤化は、全体が参照によって本明細書に援用される「Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｄｏｓａｇｅ Ｆｏｒｍｓ：Ｔａｂｌｅｔｓ，Ｖｏｌ．１」，ｂｙ Ｈ．Ｌｉｅｂｅｒｍａｎ ａｎｄ Ｌ．Ｌａｃｈｍａｎ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｎ．Ｙ．，Ｎ．Ｙ．，１９８０（ＩＳＢＮ ０－８２４７－６９１８－Ｘ）で詳しく論じられている。

【０１６７】

経口投与用の固体製剤は、即時放出および／または放出調節されるように製剤化され得る。放出調節された製剤は、遅延、徐放、パルス、制御、標的化、およびプログラム化された放出を含む。好適な放出調節された製剤は、米国特許第６，１０６，８６４号明細書に記載される。高エネルギー分散および浸透性のコーティングされた粒子などの他の好適な放出技法の詳細は、ＶｅｒｍａらによるＰｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｔｅｃｈｎｏｌｏｇｙ Ｏｎ－ｌｉｎｅ，２５（２），１－１４（２００１）に見ることができる。制御放出を達成するためのチューインガムの使用は、国際公開第００／３５２９８号に記載される。これら参考文献の開示は、全体を参照することで本明細書に援用される。

【０１６８】

本明細書に開示される化合物はまた、血流、筋肉、または内臓に直接投与されてもよい。非経口投与に好適な手段として、静脈内、動脈内、腹腔内、鞘内、脳室内、尿道内、胸骨内、頭蓋内、筋肉内、および皮下が挙げられる。非経口投与に好適なデバイスとして、針（マイクロニードルを含む）付き注射器、針なし注射器、および注入技術製品が挙げられる。

【０１６９】

非経口製剤は、典型的に、塩、炭水化物、および緩衝化剤（好ましくはｐＨ３～９まで）などの賦形剤を含有し得るが、一部の用途では、非滅菌水溶液として、または、発熱物質を含まない滅菌水などの好適なビヒクルと組み合わせて使用される乾燥形態としてより好適に製剤化され得る。例えば凍結乾燥による、滅菌条件下での非経口製剤の調製は、当業者に周知である標準の製薬技法を用いて容易に遂行され得る。非経口溶液の調整に使用される、本明細書に開示される化合物の可溶性は、可溶性増強剤の導入など、適切な製剤化技法の使用によって増大され得る。非経口投与用の製剤は、即時放出および／または放

出調節されるように製剤化され得る。放出調節された製剤は、遅延、徐放、パルス、制御、標的化、およびプログラム化された放出を含む。このため、本明細書に開示される化合物は、活性化合物の放出調節を行う植込みデポー（ｉｍｐｌａｎｔｅｄ ｄｅｐｏｔ）として投与するために、固体、半固体、またはチキソトロピー液体として製剤化され得る。かかる製剤の例として、薬物を被覆したステント、およびＰＧＬＡミクロスフェアが挙げられる。

【０１７０】

本明細書に開示される化合物はまた、皮膚または粘膜に局所的に投与、すなわち皮膚投与または経皮投与されてもよい。この目的における典型的な製剤として、ゲル、ヒドロゲル、ローション、溶液、クリーム、軟膏、粉剤、ドレッシング材、フォーム、フィルム、皮膚パッチ、ウエハ、移植物、スポンジ、線維、包帯、およびマイクロエマルジョンが挙げられる。リポソームも使用されてもよい。典型的な担体として、アルコール、水、鉱油、液体パラフィン、白色ワセリン、グリセリン、ポリエチレングリコール、およびプロピレングリコールが挙げられる。浸透促進剤が組み込まれてもよい。例えば、Ｊ Ｐｈａｒｍ Ｓｃｉ，８８（１０），９５５－９５８ ｂｙ Ｆｉｎｎｉｎ ａｎｄ Ｍｏｒｇａｎ（Ｏｃｔｏｂｅｒ １９９９）を参照されたい。他の局所投与手段として、電気穿孔、イオン導入、フォノフォレシス、ソノフォレシス、およびマイクロニードル付きまたは針なし（例えば、Ｐｏｗｄｅｒｊｅｃｔ．ＴＭ、Ｂｉｏｊｅｃｔ．ＴＭなど）の注射が挙げられる。これら参考文献の開示は、全体を参照することで本明細書に援用される。局所投与用の製剤は、即時放出および／または放出調節されるように製剤化され得る。放出調節された製剤は、遅延、徐放、パルス、制御、標的化、およびプログラム化された放出を含む。

【０１７１】

本明細書に開示される化合物はまた、１，１，１，２－テトラフルオロエタンまたは１，１，１，２，３，３，３－ヘプタフルオロプロパンなどの好適な推進薬の使用の有無を問わず、典型的には乾燥粉末の形態で（単独で、混合物として、例えばラクトースとの乾燥配合物、もしくは、混合粒子成分、例えばホスファチジルコリンなどのリン脂質との混合物として）、乾燥粉末吸入器から、または、加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ（好ましくは、微細ミストを産生するために電気流体力学を用いるアトマイザ）、またはネブライザからのエアロゾル噴霧として、鼻腔内投与または吸入投与することができる。鼻腔内用途では、粉末は、生体接着剤、例えばキトサンまたはシクロデキストリンを含み得る。加圧容器、ポンプ、スプレー、アトマイザ、またはネブライザは、トリオレイン酸ソルビタン、オレイン酸、またはオリゴ乳酸などの溶媒および任意選択の界面活性剤として活性な推進薬の分散、可溶化、または持続放出のために例えばエタノール、エタノール水溶液、または代替の好適な薬剤を含む、本明細書に開示される化合物の溶液または懸濁液を包含する。乾燥粉末または懸濁液製剤で使用する前に、この医薬品は、吸入による送達に適したサイズに微粉化され得る（典型的に５ミクロン未満）。これは、スパイラルジェットミリング、流動床ジェットミリング、ナノ粒子を形成する超臨界流体処理、高圧均質化、または噴霧乾燥などの、あらゆる適切な細粉方法によって達成され得る。吸入器または吸込み器（ｉｎｓｕｆｆｌａｔｏｒ）で使用される、カプセル（例えば、ゼラチンまたはＨＰＭＣ製）、ブリスター、およびカートリッジは、本明細書に開示される化合物と、ラクトースまたはデンプンなどの好適な粉末基剤と、Ｉ－ロイシン、マンニトール、またはステアリン酸マグネシウムなどのパフォーマンス改質剤（ｐｅｒｆｏｒｍａｎｃｅ ｍｏｄｉｆｉｅｒ）との粉末混合物を含有するように製剤化され得る。ラクトースは無水であるか、またはラクトース一水和物の形にあり、好ましくは後者であり得る。他の好適な賦形剤として、デキストラン、グルコース、マルトース、ソルビトール、キシリトール、フルクトース、ショ糖、およびトレハロースが挙げられる。細かなミストを産生するために電気流体力学を使用するアトマイザに使用するのに好適な溶液製剤は、作動ごとに本明細書に開示される化合物１μｇ～２０ｍｇを含有し、作動容量は１μＬから１００μＬまで変動し得る。典型的な製剤として、本明細書に開示される化合物、プロピレングリコ

ール、滅菌水、エタノール、および塩化ナトリウムが挙げられる。プロピレングリコールの代わりに使用され得る代替的な溶媒として、グリセロールおよびポリエチレングリコールが挙げられる。吸入／鼻腔内投与を目的に、メントールやレボメントールなどの好適な香料、またはサッカリンやサッカリンナトリウムなどの甘味料が、本明細書に開示される製剤に添加されてもよい。吸入／鼻腔内投与用の製剤は、例えばグリコール酸／乳酸共重合体（ＰＧＬＡ）を使用して、即時放出および／または放出調節されるように製剤化される。放出調節された製剤は、遅延、徐放、パルス、制御、標的化、およびプログラム化された放出を含む。乾燥粉末の吸入器およびエアロゾルの場合、投薬ユニットは、計量済みの量を送達するバルブによって決定される。本発明に係るユニットは、典型的に、本明細書に開示される化合物を所望の量で含有する計量済み用量または「パフ」を投与するように配置される。一日量全体は、単回用量で、またはより一般的には、一日全体において分割用量で投与され得る。

【０１７２】

本明細書に開示される化合物は、例えば坐薬、ペッサリー、または浣腸剤の形態で、直腸投与または膣投与されてもよい。カカオバターは従来の坐薬基剤であるが、種々の代替物が適宜使用されてもよい。直腸／膣投与用の製剤は、即時放出および／または放出調節されるように製剤化され得る。放出調節された製剤は、遅延、徐放、パルス、制御、標的化、およびプログラム化された放出を含む。

【０１７３】

本明細書に開示される化合物はまた、眼または耳に直接投与されてもよく、典型的には等張性でｐＨ調節された滅菌食塩水中の微粉懸濁液または溶液の滴剤の形にある。眼および耳への投与に好適な他の製剤として、軟膏、生物分解性（例えば、吸収可能なゲルスポンジ、コラーゲン）および非生物分解性（例えばシリコーン）のインプラント、ウエハ、レンズ、ならびに、ニオソームまたはリポソームなどの微粒子系または小胞系が挙げられる。架橋ポリアクリル酸、ポリビニルアルコール、ヒアルロン酸、セルロースポリマー、例えばヒドロキシプロピルメチルセルロース、ヒドロキシエチルセルロース、もしくはメチルセルロース、またはヘテロポリサッカライドポリマー、例えばジェランガムなどのポリマーが、塩化ベンザルコニウムなどの防腐剤とともに組み込まれてもよい。かかる製剤は、イオン導入によっても送達され得る。眼／耳への局所投与用の製剤は、即時放出および／または放出調節されるように製剤化され得る。放出調節された製剤は、遅延、徐放、パルス、制御、標的化、またはプログラム化された放出を含む。

【０１７４】

本明細書に開示される化合物は、前述の投与形態のうちいずれかでの使用における可溶性、溶出速度、矯味、バイオアベイラビリティ、および／または安定性を改善するために、シクロデキストリンおよびその好適な誘導体、またはポリエチレングリコール含有ポリマーなどの可溶性の巨大分子実体と組み合わされてもよい。薬物とシクロデキストリンとの錯体は、例えば、全体として大半の剤形と投与経路で有用と見出されている。非包接錯体と包接錯体の両方が使用されてもよい。薬物との直接の複合の代わりに、補助添加剤、すなわち担体、希釈剤、または可溶化剤としてシクロデキストリンが使用されてもよい。これらの目的に最も一般的に使用されるのは、α、β、およびγの各シクロデキストリンであり、その例は、全体が参照によって本明細書に援用される、国際公開第９１／１１１７２号、国際公開第９４／０２５１８号、および国際公開第９８／５５１４８号に見ることができる。

【０１７５】

複数部品のキット（Ｋｉｔ－ｏｆ－Ｐａｒｔｓ）

本開示の範囲内では、少なくとも１つが本開示に係る化合物を含有している２つ以上の医薬組成物が、組成物の同時投与に好適なキットの形で都合よく組み合わされてもよい。このため、本明細書に開示されるキットは、少なくとも１つが本明細書に開示の化合物を含有している２つ以上の別々の医薬組成物と、容器、分割ボトル、または分割ホイルパケットなどの、先述の医薬組成物を別々に保持する手段とを備えている。かかるキットの例

は、錠剤やカプセルなどの包装に使用される、馴染みのあるブリスターパックである。本明細書に開示されるキットは、具体的に、例えば経口や非経口などの異なる剤形を投与するのに、異なる投薬間隔で別個の組成物を投与するのに、または別個の組成物同士を互いに滴定するのに好適である。遵守を補助するために、本キットは、典型的には投与に関する指示を含んでおり、メモリエイド（ｍｅｍｏｒｙ　ａｉｄ）が設けられる場合もある。

【実施例】

【０１７６】

材料および方法

化合物の合成のための一般手順

クロマトグラフィー

分取高圧液体クロマトグラフィーを、Ａｇｉｌｅｎｔ製の装置を使用して実行した。この装置は、直列に接続された多波長ＵＶ検出器（Ａｇｉｌｅｎｔ製のＧ１３６５Ｂ）およびＭＭ－ＥＳ＋ＡＰＣＩ質量分析計（Ａｇｉｌｅｎｔ製のＧ－１９５６Ａ）によってクロマトグラフィーがモニタリングされるように、かつ適切な基準が満たされた場合に自動フラクションコレクタ（Ａｇｉｌｅｎｔ製のＧ１３６４Ｂ）によって試料が収集されるように、構成されている。収集は、ＵＶ分光計もしくは質量分析計のあらゆる組合せで誘導されるか、または時間に基き行うことができる。分離プロセスの典型的な条件は次のとおりである。クロマトグラフィーカラムはＸｂｒｉｄｇｅ　Ｃ－１８（１９×１００ｍｍ）とした。勾配は、４０ｍＬ／分の流速で７分間実施した（開始時の勾配：１０％のメタノールおよび９０％の水、終了時の勾配：１００％のメタノールおよび０％の水、緩衝液として０．１％のギ酸、０．１％の水酸化アンモニウムまたは０．１％のトリフルオロ酢酸のいずれかを水に添加した）。当業者であれば、例えば、開始時もしくは終了時における溶媒組成の変更、溶媒もしくは緩衝液の修正、ランタイムの変更、流速および／またはクロマトグラフィーカラムの変更によって、特定の化合物ごとに条件を修正することが必要あるいは望ましい場合があることを理解するであろう。

【０１７７】

フラッシュクロマトグラフィーは、シリカゲルクロマトグラフィーを指し、ＳＰ４もしくはＩｓｏｌａｒａ　４　ＭＰＬＣシステム（Ｂｉｏｔａｇｅ製）、事前包装されたシリカゲルカートリッジ（Ｂｉｏｔａｇｅ提供）を使用して、または従来のガラスカラムクロマトグラフィーを使用して実行した。

【０１７８】

分析方法

$^{1}$Ｈ核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法を、別段の記載がない限り、ＥＣＸ４００分光計（ＪＥＯＬ製）を使用して、記載の溶媒中、室温付近で実行した。すべての場合で、ＮＭＲデータは提案された構造と一致していた。特徴的な化学シフト（δ）を、主要ピークの呼称のための従来の略語を使用して、パーツ・パー・ミリオン（ｐａｒｔｓ－ｐｅｒ－ｍｉｌｌｉｏｎ）で示した。例えば、一重項はｓ、二重項はｄ、三重項はｔ、四重項はｑ、二重項の二重項（ｄｏｕｂｌｅｔ　ｏｆ　ｄｏｕｂｌｅｔｓ）はｄｄ、幅広項はｂｒである。分析ＬＣＭＳは、典型的に、Ｃ－１８　Ｘｂｒｉｄｇｅカラムを備えた、Ａｇｉｌｅｎｔ　ＨＰＬＣ機器を使用して実施した（３．５μｍ、４．６×３０ｍｍ、開始時の勾配：１０％の有機相および９０％の水、終了時の勾配：有機質および０％の水、緩衝液として０．１％の水酸化アンモニウムまたは０．１％のトリフルオロ酢酸のいずれかを水に添加した）。有機溶媒は、アセトニトリルまたはメタノールのいずれかとした。２５４および２１０ｎｍでのＵＶ検出とともに、３ｍＬ／分の流速を使用した。

【０１７９】

質量スペクトルを、ＭＭ－ＥＳ＋ＡＰＣＩ質量分析計（Ａｇｉｌｅｎｔ製のＧ－１９５６Ａ）を使用して記録した。これは、薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）が使用された場合、シリカゲルＭＫ６Ｆ　６０Åプレートを使用したシリカゲルＴＬＣを指し、$R_f$は化合物の移動距離をＴＬＣプレート上の溶媒の移動距離で割った値である。

【０１８０】

化合物の調製
出発材料の調製が記載されていない場合、これらは市販で入手可能か、文献で公知であるか、または標準手順を使用して当業者によって容易に入手可能である。化合物が先の実施例または中間体と同様に調製されたことが示されている場合、当業者であれば、反応時間、試薬の当量数、溶媒、濃度、および温度は、特定の反応ごとに修正可能であること、ならびに異なるワークアップもしくは精製技法を採用することが必要あるいは望ましい場合があることを理解するであろう。
【０１８１】
マイクロ波照射を使用して反応を実行する場合、使用するマイクロ波はＢｉｏｔａｇｅ提供のＩｎｉｔｉａｔｏｒ６０とする。実際の供給電力は、一定の温度を維持するために、反応の課程の間に変動する。
【０１８２】
いくつかの水素化処理は、ＴｈａｌｅｓＮａｎｏ製のＨ－Ｃｕｂｅ（登録商標）連続フロー水素化反応器を使用して実行した。触媒は、ＴｈａｌｅｓＮａｎｏからカートリッジ「ＣａｔＣａｒｔｓ」として提供される。圧力、流速、温度およびカートリッジは、実験セクションに示される。製造業者の操作手順に従って装置を使用した。当業者であれば、反応の収率を向上させるために、反応混合物のサイクルを繰り返し行い、場合によってはサイクルの間にカートリッジを交換することが必要または望ましい場合があることを理解するであろう。
【０１８３】
略語
以下、いくつかの一般的な略語を列記する。列記されていない他の略語が使用されている場合、これらは当業者には理解されるであろう。
ＤＣＭ＝ジクロロメタン
ＤＭＦ＝Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
ＴＨＦ＝テトラヒドロフラン
ＭｅＯＨ＝メタノール
ＴＦＡ＝トリフルオロ酢酸
Ｘａｎｔｐｈｏｓ＝４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９－ジメチルキサンテン
ＨＡＴＵ＝Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチル－Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）ウロニウム－ヘキサフルオロホスフェート
ＥＤＣＩ＝１，３－プロパンジアミン，Ｎ３－（エチルカルボンイミドイル）－Ｎ１，Ｎ１－ジメチル－，ヒドロクロリド
ＤＣＣ＝１，３－ジシクロヘキシルカルボジイミド
$Pd_2$（ｄｂａ）$_3$＝トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）
ＴＥＡ＝トリエチルアミン
ｒｍ＝反応混合物
ｒｔ＝室温
ＡｃＯＨ＝酢酸
ＩＰＡ＝イソプロパノール
ＤＩＰＥＡ＝Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＴＢＳＭＳＣｌ＝ターシャリブチルジメチルシリルクロリド
ＭｅＣＮ＝アセトニトリル
$NH_3$＝アンモニア
ＥｔＯＨ＝エタノール
ＥｔＯＡｃ＝酢酸エチル
ＬＣＭＳ＝質量分析指向高圧液体クロマトグラフィー
ＵＶ＝紫外線
ＳＣＸ＝強カチオン交換

ＴＰＡＰ＝過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム
ＤＭＳＯ＝ジメチルスルホキシド
ＢＩＮＡＰ＝２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフチル
ＴＰＡＰ＝過ルテニウム酸テトラプロピルアンモニウム
ＤＩＡＤ＝ジイソプロピルアゾジカルボキシレート
ＮＭＯ＝Ｎ－メチルモルホリンＮ－オキシド

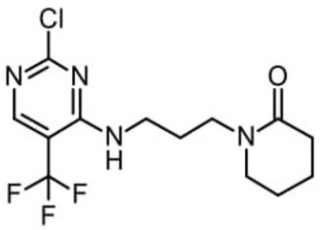
【０１８４】

化合物の合成

中間体１：１－（３－（（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０１８５】

【化３１】



【０１８６】

工程１：３－（２－オキソピペリジン－１－イル）プロパンニトリルの合成

ピペリジン－２－オン（１０．０ｇ、１０１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２５０ｍＬ）撹拌溶液に、６０％ＮａＨ（４．８ｇ、２０２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温に加温し、３０分間撹拌した。反応混合物を０℃に降温し、２－ブロモプロピオニトリル（１０．５ｍＬ、１２１ｍｍｏｌ）を２０分間かけて滴下して、室温に加温し、２時間撹拌した。反応（ＴＬＣ）の完了後、反応質量を氷水でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、１００～２００メッシュ、石油エーテル中２０％酢酸エチル）によって精製することで、淡黄色液体（８．０ｇ、５２％）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ３．５８（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．４８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，２Ｈ），２．６９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．８８（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝１５３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８７】

工程２：１－（３－アミノプロピル）ピペリジン－２－オンの合成

３－（２－オキソピペリジン－１－イル）プロパンニトリル（１０．０ｇ、６５ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（２００ｍＬ）撹拌溶液に、$NH_4OH$（２５ｍＬ）およびＲａ－Ｎｉ（湿式）（６．０ｇ）を窒素雰囲気下、室温で添加し、得られた反応混合物を$H_2$（バルーン）圧下で１６時間撹拌した。反応（ＴＬＣ）の完了後、反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を合わせ、濃縮することで、無色の液体（８．０ｇ、７８％）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ３．１０－３．３１（ｍ，５Ｈ），２．４４（ｑ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），２．１８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．４９（ｍ，７Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝１５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８８】

工程３：１－（３－（（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オンの合成

１－（３－アミノプロピル）ピペリジン－２－オン（３０ｇ、１９２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（３００ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（３３．４ｍＬ、１９２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し

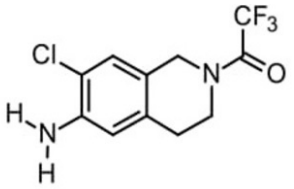
、１０分間撹拌した。得られた溶液を－７８℃に降温し、２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（５０．０ｇ、２３０ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（５０ｍＬ）溶液を添加し、室温で１６時間撹拌した。反応（ＴＬＣ）の完了後、反応混合物を濃縮し、冷水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、１００～２００メッシュ、石油エーテル中５０％酢酸エチル）によって精製することで、淡黄色固形物として中間体１を得た（１８ｇ、２８％）。$^1H$ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ８．３９（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４１－３．３６（ｍ，２Ｈ），３．３１－３．２５（ｍ，４Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．７５－１．６９（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝３３７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１８９】

中間体２：１－（６－アミノ－７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン

【０１９０】

【化３２】




【０１９１】

工程１：Ｎ－［２－（４－クロロフェニル）エチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセトアミドの合成

２－（４－クロロフェニル）エタンアミン（５０．０ｇ、３２１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（６００ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（４４．７ｍＬ，３２３ｍｍｏｌ）を、次いでトリフルオロ酢酸無水物（６７．７ｇ、３２２．５ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を０℃で４時間撹拌した。反応（ＴＬＣによる）の完了後、混合物をＤＣＭで希釈し、水およびブラインで洗浄した。有機相を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮することで、オフホワイト固形物（６０．０ｇ、７５％）を得た。$^1H$ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ９．４７（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），３．３８－３．４３（ｑ，Ｊ＝１３．２＆７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）

【０１９２】

工程２：１－（７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノンの合成

Ｎ－［２－（４－クロロフェニル）エチル］－２，２，２－トリフルオロ－アセトアミド（５０ｇ、１９８ｍｍｏｌ）の酢酸（１０７ｍＬ）溶液に、濃硫酸（７１．５ｍＬ）、次いでｐ－ホルムアルデヒド（１５．８ｇ、３９７．４ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、室温に加温し、４時間撹拌した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液およびブライン溶液で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮することで、化合物を粘性油状物（４５ｇ、８６％）として得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。

【０１９３】

工程３：１－（７－クロロ－６－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノンの合成

１－（７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（５０ｇ、１９０ｍｍｏｌ）の濃硫酸（５００ｍＬ）溶液に、硝

酸（２３．９ｇ、３７９ｍｍｏｌ）を－１０℃で添加し、撹拌を４時間継続した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機相を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗化合物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、１００～２００メッシュ、石油エーテル中１０％酢酸エチル）によって精製することで、淡黄色固形物（３５ｇ、６０％）を得た。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝３０７．０［Ｍ－Ｈ］$^+$

【０１９４】

工程４：１－（６－アミノ－７－クロロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノンの合成

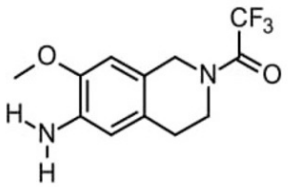
１－（７－クロロ－６－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタノン（１４ｇ、４５．４ｍｍｏｌ）の酢酸エチル（１４０ｍＬ）溶液に、$SnCl_2.2H_2O$（５１．２ｇ、２２７ｍｍｏｌ）を、次いで水（３．５ｍＬ）を室温で添加し、１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、１００～２００メッシュ、石油エーテル中１０％酢酸エチル）によって精製することで、中間体２を褐色固形物として得た（５．０ｇ、４０％）。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ７．１４（ｄ，Ｊ＝１２．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，２Ｈ），４．５７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），３．７５－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．７３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝２７９．４［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９５】

中間体３：１－（６－アミノ－７－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オン

【０１９６】

【化３３】




【０１９７】

工程１：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（４－メトキシフェネチル）アセトアミドの合成

２－（４－メトキシフェニル）エタン－１－アミン（５．０ｇ、３３ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（１５０ｍＬ）溶液に、トリエチルアミン（１１．５ｍＬ、８０ｍｍｏｌ）を、次いでトリフルオロ酢酸無水物（７．５ｇ、３５．２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、同温度で４時間撹拌を継続した。反応混合物をＤＣＭで希釈し、水およびブライン溶液で洗浄した。有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮することで、オフホワイト固形物（７．１ｇ、８７％）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．１２－７．０９（ｍ，２Ｈ），６．８９－６．８５（ｍ，２Ｈ），６．２７（ｂｒｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．５９（ｑ，Ｊ＝１３．６＆６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４８．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０１９８】

工程２：２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（４－メトキシ－３－ニトロフェネチル）アセトアミドの合成

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（４－メトキシフェネチル）アセトアミド（４．０ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）のＴＦＡ（５０ｍＬ）溶液に、硝酸（３．３ｍＬ、３６．１ｍｍｏｌ）を－１０℃で添加し、同温度で２時間撹拌を継続した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、１００～２００メッシュ、ジクロロ

メタン中１％メタノール）によって精製することで、淡黄色固形物（３．１ｇ、６５％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．７０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ＆８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９６（ｓ，３Ｈ），３．６２（ｑ，Ｊ＝１３．６＆６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝７．Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９３．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０１９９】

工程３：２，２，２－トリフルオロ－１－（７－メトキシ－６－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エタン－１－オンの合成

２，２，２－トリフルオロ－Ｎ－（４－メトキシ－３－ニトロフェネチル）アセトアミド（２．０ｇ、６．８５ｍｍｏｌ）の酢酸（１３．２ｍＬ）溶液に、濃硫酸（２０ｍＬ）を、次いでｐ－ホルムアルデヒド（１０．３ｇ、３４．２ｍｍｏｌ）を５０℃で添加し、室温で３．５時間撹拌した。反応混合物を氷冷水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を飽和重炭酸ナトリウム溶液、次いでブライン溶液で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗化合物を分取ＨＰＬＣによって精製することで、淡黄色固形物（１．５ｇ、７２％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．７１（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．８２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｓ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３０５．３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２００】

工程４：１－（６－アミノ－７－メトキシ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）－２，２，２－トリフルオロエタン－１－オンの合成

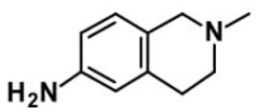
２，２，２－トリフルオロ－１－（７－メトキシ－６－ニトロ－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－イル）エタン－１－オン（１．５ｇ、４．９３ｍｍｏｌ）のメタノール（２００ｍＬ）溶液に、Ｐｄ／Ｃ（０．３ｇ）を室温で添加し、水素（バルーン圧）下で２時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ$_{2}$、１００～２００メッシュ、石油エーテル中１０％酢酸エチル）によって精製することで、褐色固形物（０．５８０ｇ、４３％）を得て、これをさらに精製することなく次の工程で使用した。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２７５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０２０１】

中間体４：２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－アミン

【０２０２】

【化３４】




【０２０３】

工程１：２－（１，３－ジメトキシ－１，３－ジオキソプロパン－２－イル）－４－ニトロ安息香酸の合成

ナトリウムメトキシド（１２．９ｇ、２３８ｍｍｏｌ）を、２－クロロ－４－ニトロ安息香酸（１０ｇ、４９．６ｍｍｏｌ）と臭化銅（Ｉ）（０．７１２ｇ、４．９６ｍｍｏｌ）のマロン酸ジメチル（１１３ｍＬ、９９２．２ｍｍｏｌ）スラリーにゆっくりと添加した。得られた反応混合物を室温で１５分間撹拌し、その後、２４時間激しく撹拌しながら７０℃で加熱した。反応混合物を室温に降温し、水（１００ｍＬ）およびヘキサン（１００ｍＬ）で希釈した。水層を分離し、トルエン（１００ｍＬ）を添加した。混合物をセライトに通して濾過し、ヘキサン（１００ｍＬ）およびトルエン（１００ｍＬ）で洗浄した。得られた二相混合物を６Ｎ　ＨＣｌ溶液でｐＨ１に酸性化し、沈殿物を濾過し、トルエ

ン（１５０ｍＬ）およびヘキサン（１５０ｍＬ）で洗浄し、真空乾燥することで、白色固形物（３ｇ、２０％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１３．８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．３２（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１５（ｍ，２Ｈ），５．８１（ｓ，１Ｈ），３．６９（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９８．３０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２０４】

工程２：２－（カルボキシメチル）－４－ニトロ安息香酸の合成

水酸化ナトリウム（１６．１ｇ、４０３ｍｍｏｌ）の水（１２０ｍＬ）溶液を、２－（１，３－ジメトキシ－１，３－ジオキソプロパン－２－イル）－４－ニトロ安息香酸（２４ｇ、８０．７４ｍｍｏｌ）のメタノール（１２０ｍＬ）溶液に、室温で９０分間かけて添加し、混合物を３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を室温で、濃ＨＣｌ（２２．４ｍＬ）で酸性化した。得られた白色水性懸濁液を酢酸エチル２５０ｍＬで２回抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液量を１００ｍＬに減らした。得られた溶液を７０℃まで６時間加熱し、沈降した固形物を濾過し、酢酸エチルで洗浄し、真空乾燥することで、白色固形物（１３ｇ、７１％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ１３．８－１２．４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．２７（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），８．２２－８．１９（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｓ，２Ｈ）。

【０２０５】

工程３：２－（２－（ヒドロキシメチル）－５－ニトロフェニル）エタン－１－オールの合成

２－（カルボキシメチル）－４－ニトロ安息香酸（１３ｇ、５７．７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（６０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（２８９ｍＬ、２８９ｍｍｏｌ）中の１Ｍ　ボランを０℃で添加した。得られた反応混合物を室温に加温した後、７０℃で３時間加熱した。反応混合物を室温に、その後０℃に降温し、メタノールでクエンチし、得られた反応混合物を２時間加熱還流した。反応混合物を濃縮し、残渣を酢酸エチル（３００ｍＬ）と水（１５０ｍＬ）とに分けた。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで、オフホワイト固形物を得た（９ｇ、７９％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，Ｄ$_{2}$Ｏ）：δ８．０７－８．０６（ｍ，２Ｈ），７．６８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），３．６７－３．６３（ｍ，２Ｈ），２．８３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）

【０２０６】

工程４：２－（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）－４－ニトロベンジルメタンスルホネートの合成

２－（２－（ヒドロキシメチル）－５－ニトロフェニル）エタン－１－オール（４ｇ、２０．３ｍｍｏｌ）の乾燥ＤＣＭ（４０ｍＬ）溶液にトリエチルアミン（８．４ｍＬ、６０．８ｍｍｏｌ）およびメタンスルホニルクロリド（５．８ｇ、５０．７ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、同温度で３０分間撹拌を継続した。反応混合物をジクロロメタン（１００ｍＬ）で希釈し、水（５０ｍＬ）および飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液（４０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで、オフホワイト固形物を得た（４ｇ、５６％）。（ｍ／ｚ）：３７６．２５（Ｍ＋Ｎａ）$^{+}$

【０２０７】

工程５：２－メチル－６－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの合成

２－（２－（（メチルスルホニル）オキシ）エチル）－４－ニトロベンジルメタンスルホネート（４ｇ、１１．３１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、メチルアミン（ＴＨＦ中２Ｍ）（４０ｍＬ）を０℃で添加し、混合物を室温にした後、密閉管中、１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に降温し、濃縮した。残渣をシリカゲル１００～２００メッシュを用いたフラッシュカラムクロマトグラフィー（４０～５０％ＥｔＯＡｃ／石油エーテルからの勾配溶出）によって精製することで、白色固形物（１．５ｇ、６９％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ７．９９－７．９５（ｍ，

２Ｈ），７．１６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．６５（ｓ，２Ｈ），３．０１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈ，２Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４８（ｓ，３Ｈ）。

【０２０８】

工程６：２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－アミンの合成

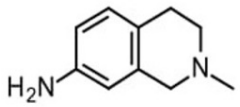
パーシェーカ容器に、メタノール（４５ｍＬ）および１０％Ｐｄ／Ｃ（２００ｍｇ）中の２－メチル－６－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１．５ｇ、７．８０ｍｍｏｌ）の溶液を充填した。混合物を５０ｐｓｉで２時間かけて水素化した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を濃縮することで、褐色のゲル（１．２ｇ、９５％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ６．８０（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．４９－６．４４（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．４６（ｓ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４２（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６３．４０（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２０９】

中間体５：２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０２１０】

【化３５】



【０２１１】

工程１：７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの合成

１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１０ｇ、７５．０８ｍｍｏｌ）を、濃Ｈ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（３７．５ｍＬ）の撹拌氷冷溶液に滴加した。その後、ＫＮＯ$_{3}$（８．３４ｇ、８２．５８ｍｍｏｌ）を、温度を５℃未満に維持しながら少量ずつ（ｐｏｒｔｉｏｎ　ｗｉｓｅ）添加した。得られた反応混合物を室温でさらに１６時間撹拌した。反応混合物を濃水酸化アンモニウムの氷冷溶液に注意深く注ぎ、その後クロロホルムで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。得られた暗褐色の油状物をエタノール中に取り込み、氷浴で降温し、濃ＨＣｌで処理した。黄色の沈殿物を濾過によって収集し、メタノールから再結晶することで、黄色固形物（４ｇ、３０％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ９．６９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．２１（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１１（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４，Ｊ$_{2}$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｓ，２Ｈ），３．３９（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．１４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１７９．３４（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２１２】

工程２：２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリンの合成

ホルムアルデヒド（８．２ｍＬ）とギ酸（５ｍＬ）との混合物に、７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（２ｇ、１１．２２ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で４時間加熱した。反応物を室温に降温し、氷中に注ぎ、アンモニア水溶液でｐＨ１１に塩基化し、沈降したガム状の残渣をジクロロメタン１５０ｍＬで２回抽出した。合わせた有機抽出物を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。フルオロシルを使用したフラッシュカラムクロマトグラフィーによって精製（溶離液：０～５％ＨＣｌ－ＤＣＭ）することで、黒色固形物（９００ｍｇ、４２％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ７．９９－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），３．５９（ｓ，２Ｈ），２．９３（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２

Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．３５（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９３．４５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２１３】

工程３：２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンの合成

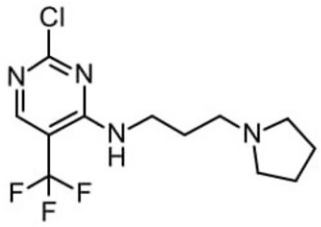
パーシェーカ容器に、２－メチル－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（１ｇ、５．２０ｍｍｏｌ）のメタノール（４５ｍＬ）溶液を充填し、１０％Ｐｄ／Ｃ（１００ｍｇ）を窒素雰囲気下、室温で添加した。混合物を５０ｐｓｉで３時間かけて水素化した。反応混合物をセライトパッドに通して濾過し、メタノールで洗浄し、濾液を濃縮することで、淡黄色固形物（６００ｍｇ、７１％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ６．７２（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．３５（ｄｄ，$J_1$＝２．１Ｈｚ，$J_2$＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７５（ｓ，２Ｈ），３．３０（ｓ，２Ｈ），２．６１（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６３．２６（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２１４】

中間体６：２－クロロ－Ｎ－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－アミン

【０２１５】

【化３６】



【０２１６】

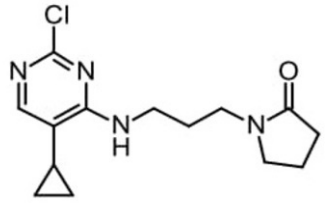
２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１ｇ、４．６０ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（２０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（２．４ｍＬ、１３．８２ｍｍｏｌ）および３－（ピロリジン－１－イル）プロパン－１－アミン（０．８８ｇ、６．９１ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を室温で撹拌し、その後５０℃で１６時間加熱した。反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（４０ｍＬ）中に取り込み、水（４０ｍＬ）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、５０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出）によって精製することで、オフホワイト固形物（２５０ｍｇ、１８％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ８．９９（ｂｒｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），３．２３（ｑ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｂｒｓ，４Ｈ），１．８０－１．７６（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３０９．３９（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０２１７】

中間体７：１－（３－（２－クロロ－５－シクロプロピルピリミジン－４－イルアミノ）プロピル）ピロリジン－２－オン

【０２１８】

【化３７】



【０２１９】

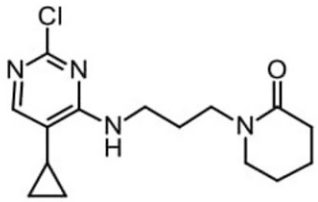
２，４－ジクロロ－５－シクロプロピルピリミジン（４００ｍｇ、２．１１ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．５５ｍＬ、３．１６ｍｍｏｌ）および１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－オン（０．３３ｍＬ、２．３２ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を５０℃で１６時間加熱した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）と酢酸エチル（３０ｍＬ）とに分けた。水層を酢酸エチル３０ｍＬで２回抽出し、合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。粗化合物を自動フラッシュクロマトグラフィー（０～５％ＭｅＯＨ／ＤＣＭからの勾配溶出）によって精製することで、白色固形物（３５０ｍｇ、５６％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７３（ｓ，１Ｈ），６．９５－６．８６（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．３７（ｍ，６Ｈ），２．４６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），２．１４－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．７３（ｍ，２Ｈ），１．５３－１．４９（ｍ，１Ｈ），１．０５－０．９８（ｍ，２Ｈ），０．５８－０．５２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９５．４７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２２０】

中間体８：１－（３－（（２－クロロ－５－シクロプロピルピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０２２１】

【化３８】



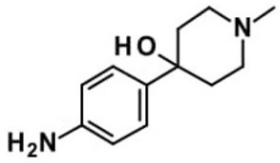
【０２２２】

２，４－ジクロロ－５－シクロプロピルピリミジン（３００ｍｇ、１．５８ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（５ｍＬ）撹拌溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．８３ｍＬ、４．７４ｍｍｏｌ）および１－（３－アミノプロピル）ピペリジン－２－オンを０℃で添加した。ＴＦＡ塩（６０２ｍｇ、２．３７ｍｍｏｌ）を添加し、室温で５時間撹拌を継続した。反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）中に取り込み、水（２０ｍＬ）で洗浄した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、２０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出）によって精製することで、オフホワイト固形物を得た（２００ｍｇ、４１％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ７．７２（ｓ，１Ｈ），７．１０（ｂｒｓ，１Ｈ），３．５１－３．４６（ｍ，４Ｈ），３．３０（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，６Ｈ），１．５７－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．０４－０．９９（ｍ，２Ｈ），０．５８－０．５２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３０９．４３（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０２２３】

中間体９：４－（４－アミノフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール

【０２２４】
【化３９】

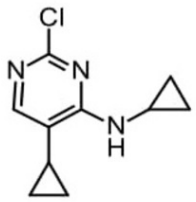


【０２２５】
工程１：４－（４－ブロモフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オールの合成
１，４－ジブロモベンゼン（１５ｇ、６３．５８ｍｍｏｌ）の乾燥テトラヒドロフラン（１５０ｍＬ）溶液に、ｎ－ＢｕＬｉ（２．５Ｍ、ｎ－ヘキサン中、２８ｍＬ、６９．９３ｍｍｏｌ）を窒素雰囲気下、－７８℃で添加し、混合物を同温度で３０分間撹拌した。Ｎ－メチル４－ピペリドン１９（７．９１ｇ、６９．９３ｍｍｏｌ）を－７８℃で添加し、得られた反応混合物を－７８℃で２時間撹拌した。反応混合物を飽和$NH_4Cl$水溶液（３０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（１００ｍＬ）で希釈した。有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮することで、オフホワイト固形物（６ｇ、３５％）を得た。$^1H$ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ７．５０－７４０（ｍ，４Ｈ），４．８６（ｓ，１Ｈ），２．５６－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．２８（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｓ，３Ｈ），１．９０（ｄｔ，$J_1$＝４．２，１２．６Ｈｚ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝１１．４Ｈｚ，２Ｈ）。
【０２２６】
工程２：４－（４－（（ジフェニルメチレン）アミノ）フェニル）－１－メチルピペリジン－４－オールの合成
１，４－ジオキサン（６０ｍＬ）中の４－（４－ブロモフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール（３ｇ、１１．１０ｍｍｏｌ）、ベンゾフェノンイミン（２．４１ｇ、１３．３ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（１０．８ｇ、３３．３ｍｍｏｌ）の混合物を、アルゴンで５分間脱気した後、キサントホス（０．８１ｇ、０．８８ｍｍｏｌ）および$Pd_2(dba)_3$（０．６０ｇ、０．６６ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を１００℃で１６時間加熱し、室温に降温し、セライトパッドに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中２～５％ＭｅＯＨからの勾配溶出）によって精製することで、オフホワイト固形物を得た。$^1H$ ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ７．６２（ｄｄ，$J_1$＝１．８，$J_2$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４２（ｍ，４Ｈ），７．３３－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．１６－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），４．６１（ｓ，１Ｈ），２．４９－２．４８（ｍ，２Ｈ），２．３２－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．１６（ｓ，３Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３７１．４$(M+H)^+$
【０２２７】
工程３：４－（４－アミノフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オールの合成
メタノール（３０ｍＬ）中の４－（４－（（ジフェニルメチレン）アミノ）フェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール２２（１．５ｇ、４．０５ｍｍｏｌ）、酢酸ナトリウム（０．８３ｇ、１０．１３ｍｍｏｌ）およびヒドロキシルアミンヒドロクロリド（０．５ｇ、７．４７ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。混合物を濃縮し、ジクロロメタンおよび０．１Ｍ ＮａＯＨ溶液で希釈した。有機層を合わせ、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中２～５％ＭｅＯＨからの勾配溶出）によって精製することで、淡黄色固形物（０．３ｇ、３６％）を得た。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２０７．４２$(M+H)^+$
【０２２８】

中間体１０：２－クロロ－Ｎ，５－ジシクロプロピルピリミジン－４－アミン

【０２２９】

【化４０】



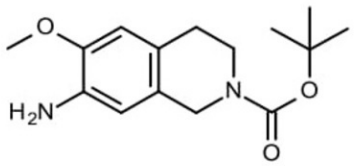
２，４－ジクロロ－５－シクロプロピルピリミジン（０．５ｇ、２．６５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．６８ｍＬ、３．９８ｍｍｏｌ）およびシクロプロピルアミン（０．１８ｇ、３．１９ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を５０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（２０ｍＬ）に取り込み、水（２０ｍＬ）で洗浄し、有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（溶離剤：２０％酢酸エチル／石油エーテル）によって精製することで、白色固形物（０．４ｇ、７２％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δｐｐｍ７．６８（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８６－２．８０（ｍ，１Ｈ），１．５７－１．５１（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．８２（ｍ，２Ｈ），０．７８－０．７２（ｍ，２Ｈ），０．６３－０．５２（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２１０．３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３０】

中間体１１：ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート

【０２３１】

【化４１】



【０２３２】

工程１：エチルＮ－［２－（３－フルオロフェニル）エチル］カルバメート

Ｅｔ$_{3}$Ｎ（２．０８ｍＬ、１．４３ｍｍｏｌ）中の３－フルオロフェネチルアミン（１．０ｇ、７．１９ｍｍｏｌ）にエチルクロロホルメート（０．８２ｍＬ、８．６３ｍｍｏｌ）を滴加し、溶液を撹拌して放置し、２．５時間かけて室温に加温した。反応混合物を真空下で濃縮することで、白色固形物を得た。これをＥｔＯＡｃでトリチュレートし、固形物を真空濾過によって除去し、濾液を真空下で濃縮することで、生成物であるエチルＮ－［２－（３－フルオロフェニル）エチル］カルバメートを黄色の油状物として得た（１．４５ｇ、６８．７ｍｍｏｌ、９６％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ７．２３－７．３０（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝７．３３Ｈｚ，１Ｈ），６．８７－６．９５（ｍ，２Ｈ），４．５３－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｑ，Ｊ＝７．０２Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｑ、Ｊ＝６．８７Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝７．１０Ｈｚ，２Ｈ），１．１８－１．２８（ｍ，３Ｈ）。

【０２３３】

工程２：６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

エチルＮ－［２－（３－フルオロフェニル）エチル］カルバメート（１．４５ｇ、６８．７ｍｍｏｌ）とポリリン酸（１０ｍＬ）を合わせ、１２０℃で２時間撹拌した。反応混

合物を７０℃に降温し、撹拌水に添加した。ＥｔＯＡｃを添加し、有機層を抽出し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中４０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、濃縮することで、無色の油状物を得た（０．３６７ｇ、３３％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ８．０７（ｄｄ，Ｊ＝５．９５，８．７０Ｈｚ，１Ｈ），６．９９－７．１０（ｍ，２Ｈ），６．９１（ｄｄ，Ｊ＝２．５２，８．９３Ｈｚ，１Ｈ），３．５８（ｄｔ，Ｊ＝２．７５，６．６４Ｈｚ，２Ｈ），２．９９（ｔ，Ｊ＝６．６４Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１６６．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３４】

工程３：６－フルオロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

６－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．３６７ｇ、２．２２ｍｍｏｌ）の$H_2SO_4$溶液に、０℃でＨＮＯ$_3$（０．１１ｍＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を滴加し、０℃で４５分間撹拌して放置した。反応混合物を水に添加し、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を$NaHCO_3$水溶液で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮することで、黄色固形物（０．３３４ｇ、７２％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ８．８０（ｄ，Ｊ＝７．５０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．２１（ｍ，１Ｈ），６．２５－６．３９（ｍ，１Ｈ），３．６６（ｄｔ，Ｊ＝２．７０，６．７０Ｈｚ，２Ｈ），３．１２（ｔ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２３５】

工程４：６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

６－フルオロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．１００ｇ、０．４８ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）溶液に、ＮａＯＭｅ（０．０２７ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）を添加し、一晩加熱還流し、降温し、真空濾過によって濃縮することで、暗黄色固形物（０．１１０ｇ）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ８．５７（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｓ，１Ｈ），６．２５－６．３３（ｍ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．６０－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．０５－３．１０（ｍ，２Ｈ）。

【０２３６】

工程５：６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．１１０ｇ、０．５０ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（０．９９μＬ、０．９９ｍｍｏｌ）中の１Ｍ　$BH_3$を添加し、反応混合物を一晩加熱還流した。反応混合物を降温し、濃縮し、ＥｔＯＡｃで抽出し、飽和$NaHCO_3$で洗浄した。有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮した。残渣をＤＣＭ／ＭｅＯＨ中に取り込み、ＳＣＸカートリッジに通し、生成物をＭｅＯＨ中の２Ｍ　$NH_3$で溶出した。溶出物を真空下で濃縮することで、生成物である６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．０２７ｇ、２６％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ７．６０（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），４．００（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．１４－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．８９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２０９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３７】

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

６－メトキシ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．０２７ｇ、０．１３ｍｍｏｌ）および$Et_3N$（２８μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に、$BOC_2O$（１．９１ｇ、８．７７ｍｍｏｌ）、次いでＤＭＡＰ（４ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を添加し、得られた混合物を一晩撹拌して放置した。ＤＣＭおよび$H_2O$を添加し、有機層を分離し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中５～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、真空下で濃縮することで、黄色のガム状物（０．０２９ｇ、７２％

）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ７．６８（ｓ，１Ｈ），６．８４（ｓ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．９４（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．７１（ｍ，２Ｈ），２．８４－２．９２（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２０８．９［Ｍ－ＣＯ$_{2}$$^{t}$Ｂｕ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３８】

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

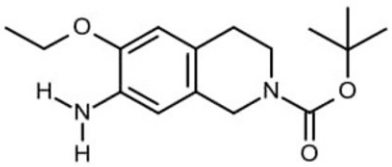
ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．０２９ｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）の溶液を、１ｍＬ／分、２５℃、「完全Ｈ$_{2}$」下で１０％Ｐｄ／Ｃカートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに通した。溶媒を蒸発させることで生成物（０．０１４ｇ、５４％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ６．５２－６．５９（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｓ，２Ｈ），３．８４（ｓ，３Ｈ），３．５７－３．６６（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．７８（ｍ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１７７．０［Ｍ－ＣＯ$_{2}$$^{t}$Ｂｕ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２３９】

中間体１２：ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－エトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート

【０２４０】

【化４２】



【０２４１】

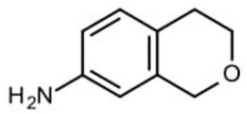
工程４でのナトリウムメトキシドの代わりにナトリウムエトキシドを使用した以外は、中間体１１と同様に調製した。

【０２４２】

中間体１３：イソクロマン－７－アミン

【０２４３】

【化４３】



【０２４４】

工程１：２－（カルボキシメチル）－５－ニトロ－安息香酸

ホモフタル酸（１．０ｇ、５．５５ｍｍｏｌ）のＨ$_{2}$ＳＯ$_{4}$（２．５ｍＬ）懸濁液に、ＨＮＯ$_{3}$（０．２８ｍＬ、６．６６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、混合物を２時間撹拌して放置した。反応混合物を水に添加し、ＥｔＯＡｃで抽出し、有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、黄色固形物を得た。Ｅｔ$_{2}$Ｏでトリチュレートすることで、白色固形物を得た（０．６０５ｇ、４８％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ８．６１（ｄ，Ｊ＝２．７５Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｄｄ，Ｊ＝２．４０，８．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｓ，２Ｈ）。

【０２４５】

工程２：７－ニトロイソクロマン

２－（カルボキシメチル）－５－ニトロ－安息香酸（０．６１０ｇ、２．７０ｍｍｏｌ

）のＴＨＦ（２０ｍＬ）溶液に、ＴＨＦ（８．１ｍＬ、８．１０ｍｍｏｌ）中の１Ｍ　$BH_3$を添加し、反応混合物を７０℃で２時間還流した。反応混合物を降温し、ＴＨＦ（５．４ｍＬ、５．４０ｍｍｏｌ）中の１Ｍ　$BH_3$を添加し、次いで２４時間還流した。反応混合物を降温し、次いで２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（６ｍＬ）を添加し、７０℃で３０分間加熱した。反応混合物を降温し、ＥｔＯＡＣで希釈し、飽和$NaHCO_3$水溶液で中和した。有機層を分離し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中１０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、７－ニトロ－イソクロマン（０．０６０ｇ、１２％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ８．０３（ｄｄ，Ｊ＝２．３０，８．４７Ｈｚ，１Ｈ），７．９９（ｄ，Ｊ＝２．２９Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｓ，２Ｈ），３．９０（ｔ，Ｊ＝５．７２Ｈｚ，２Ｈ），２．９１（ｔ，Ｊ＝５．７２Ｈｚ，２Ｈ）。

【０２４６】

工程３：イソクロマン－７－アミン

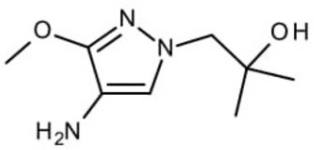
ＥｔＯＡｃ（２ｍＬ）およびＭｅＯＨ（８ｍＬ）中の７－ニトロイソクロマン（０．０４０ｇ、０．２７９ｍｍｏｌ）の溶液を、１ｍＬ／分、２５℃、「完全$H_2$」下でＰｔ$O_2$カートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに通した。生成物への最大変換率を確保するために、２回目に反応混合物を同じ条件下で通した。得られた溶液を真空下で濃縮することで、白色固形物（０．０３０ｇ、０．２０１ｍｍｏｌ、収率７１％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ６．７６（ｄ，Ｊ＝８．１０Ｈｚ，１Ｈ），６．３８（ｄｄ，Ｊ＝２．４０，８．００Ｈｚ，１Ｈ），６．１８（ｄ，Ｊ＝２．４０Ｈｚ，１Ｈ），４．８６（ｂｒ．　ｓ，２Ｈ），４．５１（ｓ，２Ｈ），３．７９（ｔ，Ｊ＝５．６０Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１５０．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２４７】

中間体１４：１－（４－アミノ－３－メトキシ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン－２－オール

【０２４８】

【化４４】




【０２４９】

工程１：１－（３－メトキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン－２－オール

ＤＭＦ（４０ｍＬ）中の３－メトキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（１．０ｇ、７．８７ｍｍｏｌ）および$CS_2CO_3$（７．６７ｇ、２３．６ｍｍｏｌ）に、イソブチレンオキシド（１．４ｍＬ、１５．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応物を１００℃で３時間加熱した。反応混合物を降温し、ＥｔＯＡｃおよび$H_2O$で希釈し、有機層を分離し、$H_2O$／ＬｉＣＩで２回洗浄し、分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、淡黄色固形物を得た。固形物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中４０～６０％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。所望の生成物を含有する画分を合わせ、濃縮することで、淡黄色固形物（０．８００ｇ、４７％）を得た。

【０２５０】

工程２：１－（４－アミノ－３－メトキシ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン－２－オール

１－（３－メトキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン－

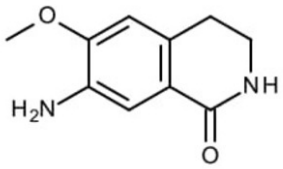
２－オール（０．１００ｇ、０．４３６ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（２ｍＬ）溶液を、１ｍＬ／分、２５℃、「完全Ｈ$_2$」下で、Ｐｄ／Ｃカートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに通した。溶液を真空下で濃縮することで、生成物である１－（４－アミノ－３－メトキシ－ピラゾール－１－イル）－２－メチル－プロパン－２－オール（０．０７６ｇ、０．４１１ｍｍｏｌ、収率９４％）を得た。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１８６．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０２５１】

中間体１５：７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

【０２５２】

【化４５】



【０２５３】

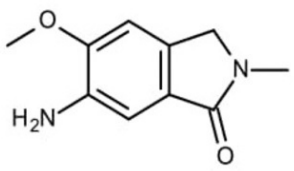
６－メトキシ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．１３３ｇ、０．５９９ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（２ｍＬ）溶液を、１ｍＬ／分、２５℃、「完全Ｈ$_2$」下で、Ｐｄ／Ｃカートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに２回通した。溶液を真空下で濃縮し、７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．０９３ｇ、８１％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ７．４０（ｓ，１Ｈ），６．５８（ｓ，１Ｈ），６．３２（ｂｒ．　ｓ，１Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．５３（ｄｔ，Ｊ＝２．７５，６．６４Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝６．６０Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２５４】

中間体１６：６－アミノ－５－メトキシ－２－メチル－イソインドリン－１－オン

【０２５５】

【化４６】



【０２５６】

工程１：メチル４－フルオロ－２－メチル－ベンゾエート

４－フルオロ－２－メチル安息香酸（２．５ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）溶液に、Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（５ｍＬ）を添加し、反応混合物を７０℃で一晩加熱した。反応混合物を降温し、ＤＣＭおよびＨ$_2$Ｏで希釈し、有機層を分離し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮することで、褐色油状物（１．０ｇ、３７％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ７．９６（ｄｄ，Ｊ＝６．１８，８．４７Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．９７（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）。

【０２５７】

工程２：メチル４－フルオロ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート

Ｈ$_2$ＳＯ$_4$（１０ｍＬ）中のメチル４－フルオロ－２－メチル－ベンゾエート（１．０ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）に、ＨＮＯ$_3$（０．３０ｍＬ、７．１４ｍｍｏＬ）を５℃で滴加し、４５分間撹拌して放置した。反応混合物をＨ$_2$Ｏに注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有

機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、黄色の油状物（１．２２ｇ、収率９５％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ８．７１（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝１１．７０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ）。

【０２５８】

工程３：メチル４－メトキシ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル４－フルオロ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート（１．２２ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）にＮａＯＭｅ（０．３４７ｇ、６．４３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を降温し、水およびＥｔＯＡｃを添加し、有機層を分離し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中５～１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色固形物（０．７４１ｇ、５７％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ８．５８（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ）。

【０２５９】

工程４：メチル２－（ブロモメチル）－４－メトキシ－５－ニトロ－ベンゾエート

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のメチル４－メトキシ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート（０．７４１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）に、ＮＢＳ（０．７５０ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）を、次いで７５％過酸化ベンゾイル（０．８４９ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を一晩かけて７０℃に加熱した。反応混合物に水およびＤＣＭを添加し、有機層を分離し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（石油エーテル中０～１５％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色固形物（０．７２５ｇ、７１％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ８．５７（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）

【０２６０】

工程５：５－メトキシ－２－メチル－６－ニトロ－イソインドリン－１－オン

$Et_3N$（０．４３ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）およびＭｅＯＨ（３０ｍＬ）中のメチル２－（ブロモメチル）－５－メトキシ－４－ニトロ－ベンゾエート（０．７２５ｇ、２．５ｍｍｏｌ）にメチルアミン（１．２５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を降温し、真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することで、黄色固形物（０．１５０ｇ、２７％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ８．２５（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６１】

工程６：６－アミノ－５－メトキシ－２－メチル－イソインドリン－１－オン

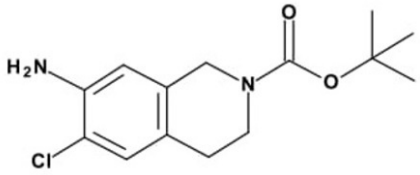
５－メトキシ－２－メチル－６－ニトロ－イソインドリン－１－オン（０．０３０ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（２ｍＬ）溶液を、１ｍＬ／分、２５℃、「完全$H_2$」下で、Ｐｄ／Ｃカートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに２回通した。溶液を真空下で濃縮することで、生成物である６－アミノ－５－メトキシ－２－メチル－イソインドリン－１－オン（０．０２５ｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、収率９６％）を得た。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１９３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６２】

中間体１７：ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート

【０２６３】

【化４７】



【０２６４】

工程１：６－アミノ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

２０ｍＬのマイクロウェーブバイアルに６－フルオロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．５ｇ、２．３８ｍｍｏｌ）および水酸化アンモニウム（１０ｍＬ）を添加した。バイアルを密封し、５０℃で１時間加熱した後、真空下で濃縮することで、鮮黄固形物（０．５２５ｇ）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｄ　ｐｐｍ８．４３（ｓ，１Ｈ），７．８７（ｓ，１Ｈ），７．７３－７．８１（ｍ，２Ｈ），６．７９－６．８３（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．８５（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２０８．０［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］。

【０２６５】

工程２：６－クロロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

６－アミノ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．２５ｇ、１．２０ｍｍｏｌ）のＭｅＣＮ（２０ｍＬ）懸濁液に、０℃でＣｕＣｌ（０．１７９ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）および$^{t}$ＢｕＯＮＯ（０．２１ｍＬ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を撹拌して放置し、２時間かけて室温に加温した。さらにＣｕＣｌ（０．１７９ｇ、１．８１ｍｍｏｌ）および$^{t}$ＢｕＯＮＯ（０．２１ｍＬ、１．８１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間加熱還流した。反応混合物を降温した。２Ｍ　ＨＣｌ水溶液を、それ以上の発泡が見られなくなるまで添加した。反応混合物をＥｔＯＡｃに注ぎ、有機層を分離し、２Ｍ　ＨＣｌ水溶液で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮することで、黄色固形物（０．２２６ｇ、８３％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）ｄ　ｐｐｍ８．３７（ｓ，１Ｈ），８．３４（ｂｒ．　ｓ．，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），３．３９－３．４５（ｍ，１Ｈ），２．９９－３．０４（ｍ，１Ｈ）。

【０２６６】

工程３：６－クロロ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン

６－クロロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．２２６ｇ、１ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、ＢＨ$_{3}$（ＴＨＦ中１Ｍ、３ｍＬ、３ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を一晩還流した後、降温した。２Ｍ　ＨＣｌ水溶液（５ｍＬ）を添加した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液で中和し、有機相をＥｔＯＡｃで抽出し、分離し、乾燥し、真空下で濃縮した。粗製物をシリカに吸収させ、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中２０～１００％ＥｔＯＡｃ、ＥｔＯＡｃ中０～２０％ＭｅＯＨ）によって精製することで、黄色の残渣（０．０５４ｇ）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　ｐｐｍ７．６３（ｓ，１Ｈ），７．３０（ｓ，１Ｈ），４．０６（ｓ，２Ｈ），３．１８（ｔ，Ｊ＝５．７２Ｈｚ，２Ｈ），２．８８（ｔ，Ｊ＝５．７２Ｈｚ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２１３［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］，

【０２６７】

工程４：ｔｅｒｔ－ブチル６－クロロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート

６－クロロ－７－ニトロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（０．０５４ｇ、０．２５ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５ｍＬ）溶液に、Ｅｔ$_{3}$Ｎ（７４ｕｌ、０．５１ｍｍｏｌ）、ＢＯＣ$_{2}$Ｏ（０．０６７ｇ、０．０３０ｍｍｏｌ）、およびＤＭＡＰ（３ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を室温で一晩撹拌して放置した後、ＤＣＭおよび水で希釈した。有機層を分離し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中５～２０％ＥｔＯＡＣ）によって精製することで、黄色のガム状

物（０．０５ｇ、収率６３％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　ｐｐｍ７．７０（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｓ，１Ｈ），４．６０（ｓ，２Ｈ），３．６４－３．７０（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．９１（ｍ，２Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２１３［Ｍ－ＣＯ$_{2}$$^{t}$Ｂｕ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６８】

工程５：ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート

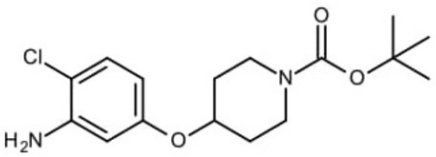
ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル６－クロロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．０５０ｇ、０．１６ｍｍｏｌ）の溶液を、１ｍＬ／分、２５℃、「完全Ｈ$_{2}$」下で、ＰｔＯ$_{2}$カートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに２回通した。最終溶液を真空下で濃縮することで、生成物（０．０４５ｇ）を得た。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１８３／１８５［Ｍ－ＣＯ$_{2}$$^{t}$Ｂｕ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２６９】

中間体１８：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－クロロ－フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

【０２７０】

【化４８】




【０２７１】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－クロロ－３－ニトロ－フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

４－クロロ－３－ニトロフェノール（０．５００ｇ、２．８８ｍｍｏｌ）およびＫ$_{2}$ＣＯ$_{3}$（０．７９５ｇ、５．７６ｍｍｏｌ）のＤＭＦ溶液に、ｔｅｒｔ－ブチル４－メチルスルホニルオキシピペリジン－１－カルボキシレート（０．８８１ｇ、３．１７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を７０℃で一晩加熱した。反応混合物にＥｔＯＡｃおよび水を添加し、有機層を抽出し、水で洗浄した。有機層を真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中５～１５％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物を含有する画分を合わせることで黄色の油状物を得て、続いてこれをＤＣＭに取り込み、２Ｍ　Ｎａ$_{2}$ＣＯ$_{3}$水溶液で洗浄し、有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、生成物を黄色固形物として得た（０．６４９ｇ、１．８２ｍｍｏｌ、収率６３％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：７．４４（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．０５－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．６０（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．４５（ｍ，２Ｈ），１．８９－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．７６（ｓ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５７．０［Ｍ－ＣＯ$_{2}$$^{t}$Ｂｕ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７２】

工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－クロロ－フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート

ｔｅｒｔ－ブチル４－（４－クロロ－３－ニトロ－フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．６４９ｇ、１．８２ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）溶液に、ＳｎＣｌ$_{2}$．２Ｈ$_{2}$Ｏ（２．０６ｇ、９．１１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を一晩撹拌して放置した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$水溶液に注ぎ、有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、生成物であるｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－クロロ

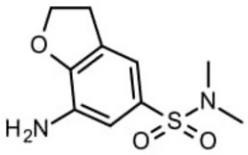
－フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．３３０ｇ、１．０１ｍｍｏｌ、収率５６％）を白色固形物として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：７．１２（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２８（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．１１（ｂｒ．　ｓ，２Ｈ），３．６１－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．３８（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．９４（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２７．０［Ｍ－ＣＯ$_{2}$$^{t}$Ｂｕ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２７３】

中間体１９：７－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－スルホンアミド

【０２７４】

【化４９】

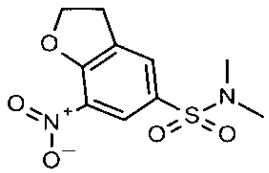


【０２７５】

工程１：Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－ニトロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－スルホンアミド

【０２７６】

【化５０】



７－ニトロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－スルホニルクロリド（０．１００ｇ、０．３８０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液に、ジメチルアミン（０．０２１ｇ、０．７６０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌して放置した。反応混合物を真空下で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中４０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、白色固形物（０．０７８ｇ、７６％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）８．３５－８．３９（ｍ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９９（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），３．４３（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），２．７７（ｓ，６Ｈ）。

【０２７７】

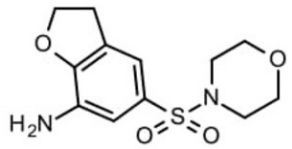
工程２：７－アミノ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－スルホンアミド

ＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－７－ニトロ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－スルホンアミド（０．０７８ｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）の溶液を、連続流１ｍＬ／分、２５℃、「完全Ｈ$_{2}$」下で、１０％Ｐｄ／Ｃカートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに通した。溶媒を除去することで、生成物を白色固形物として得た（０．０４３ｇ、６２％）。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：７．０５－７．０８（ｍ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６９（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），３．２３－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．７２（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２４３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

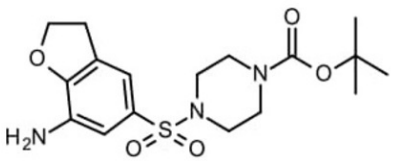
【０２７８】

中間体２０：５－モルホリノスルホニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－アミン

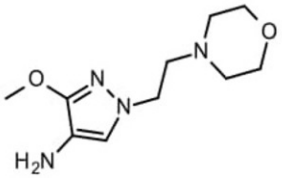
【０２７９】
【化５１】



【０２８０】
工程１でモルホリンを使用した以外は中間体１９と同様に調製した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：６．９９－７．０９（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），３．６９－３．７７（ｍ，４Ｈ），３．３７－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），２．９０－３．０６（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２８５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。
【０２８１】
中間体２１：ｔｅｒｔ－ブチル４－［（７－アミノ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）スルホニル］ピペラジン－１－カルボキシレート
【０２８２】
【化５２】



【０２８３】
工程１でＮ－ＢＯＣ－ピペラジンを使用した以外は、中間体１９と同様に調製した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：６．９９－７．０７（ｍ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），４．７０（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），３．４８－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．２７（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，２Ｈ），２．９１－３．０１（ｍ，４Ｈ），１．４２（ｓ，９Ｈ）
【０２８４】
中間体２２：３－メトキシ－１－（２－モルホリノエチル）ピラゾール－４－アミン
【０２８５】
【化５３】



【０２８６】
工程１：４－［２－（３－メトキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）エチル］モルホリン
ＤＭＦ（５ｍＬ）中の３－メトキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（０．２５０ｇ、１．７５ｍｍｏｌ）および$K_2CO_3$（０．４８３ｇ、３．５０ｍｍｏｌ）の混合物に、４－（２－クロロエチル）モルホリンヒドロクロリド（０．３９０ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を７０℃で一晩加熱した。降温後、混合物をシリカゲル上に濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中７０～１００％ＥｔＯＡｃ、ＥｔＯＡｃ中０～２

０％ＭｅＯＨ）によって精製することで、生成物（０．２８０ｇ、６３％）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）Ｓｈｉｆｔ：８．１２（ｓ，１Ｈ），３．９７－４．１７（ｍ，５Ｈ），３．６５－３．７９（ｍ，４Ｈ），２．７９（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．２４－２．５５（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８７】

工程２：３－メトキシ－１－（２－モルホリノエチル）ピラゾール－４－アミン

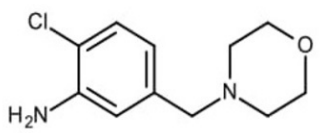
ＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）およびＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４－［２－（３－メトキシ－４－ニトロ－ピラゾール－１－イル）エチル］モルホリン（０．１４０ｇ、０．５４７ｍｍｏｌ）の溶液を、１ｍＬ／分、２５℃、「完全Ｈ$_{2}$」下で、１０％Ｐｄ／Ｃカートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに通し、続いて真空下で濃縮することで、生成物（０．１０４ｇ、８４％）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）Ｓｈｉｆｔ：６．９５（ｓ，１Ｈ），３．９６（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．７１（ｍ，４Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４７－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．４２－２．４７（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２８８】

中間体２３：２－クロロ－５－（モルホリノメチル）アニリン

【０２８９】

【化５４】




【０２９０】

工程１：４－クロロ－３－ニトロ－ベンズアルデヒド

（４－クロロ－３－ニトロ－フェニル）メタノール（０．５００ｇ、２．６７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、デス・マーチン・ペルヨージナン（０．７５２ｇ、４．０１１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２．５時間撹拌した。反応混合物を真空下、シリカ上に直接濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１０～３０％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色固形物（０．３０２ｇ、収率６１％）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：１０．０５（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ）。

【０２９１】

工程２：４－［（４－クロロ－３－ニトロ－フェニル）メチル］モルホリン

４－クロロ－３－ニトロ－ベンズアルデヒド（０．１００ｇ、０．５４１ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液に、モルホリン（０．０４９ｇ、０．５６８ｍｍｏｌ）およびＮａ（ＯＡｃ）$_{3}$ＢＨ（０．１７２ｇ、０．８１１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。混合物を真空下、シリカゲルに直接濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中３０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色のガム状物（０．１３２ｇ、９５％）を得た。$^{1}$Ｈ ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）Ｓｈｉｆｔ：７．８５－７．９０（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．５２（ｍ，２Ｈ），３．６８－３．７６（ｍ，４Ｈ），３．５３（ｓ，２Ｈ），２．３８－２．５３（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０２９２】

工程３：２－クロロ－５－（モルホリノメチル）アニリン

４－［（４－クロロ－３－ニトロ－フェニル）メチル］モルホリン（０．１３２ｇ、０．５１６ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ溶液にＳｎＣｌ$_{2}$．２Ｈ$_{2}$Ｏ（０．５８２ｇ、２．５８

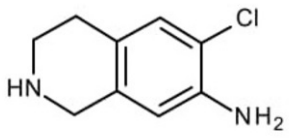
ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を一晩撹拌して放置した。飽和ＮａＨＣＯ$_3$水溶液を反応混合物に添加し、有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、所望の生成物（０．１１０ｇ、収率９４％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：７．１８（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５９－６．７３（ｍ，１Ｈ），４．０５（ｂｒ．　ｓ．，２Ｈ），３．６７－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），２．３６－２．５４（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０２９３】

中間体２４：６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

【０２９４】

【化５５】




【０２９５】

工程１：エチルＮ－［２－（３－クロロフェニル）エチル］カルバメート

２－（３－クロロフェニル）エタンアミン（５．１ｇ、３３．０ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（７．１２ｍＬ、４９．４ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（５０ｍＬ）溶液に、エチルクロロホルメート（３．７７ｍＬ、３９．６ｍｍｏｌ）を滴加し、反応混合物を室温で３時間撹拌して放置した。反応混合物を真空下で濃縮し、ＥｔＯＡｃでトリチュレートした。混合物を濾過して白色固形物を除去し、濾液を濃縮することで、黄色の油状物を得た。この油状物をシリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１５～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、生成物を得た（２．２６ｇ、９．９５ｍｍｏｌ、収率３０％）。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ７．１６－７．２５（ｍ，３Ｈ），７．０４－７．０９（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｑ，Ｊ＝７．１０Ｈｚ，２Ｈ），３．４１（ｑ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝７．００Ｈｚ，２Ｈ），１．２２（ｔ，Ｊ＝７．１０Ｈｚ，３Ｈ）。

【０２９６】

工程２：６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

エチルＮ－［２－（３－クロロフェニル）エチル］カルバメート（２．２６ｇ、９．９５ｍｍｏｌ）およびポリリン酸（１５ｍＬ）を１２０℃で５時間加熱した。反応混合物を７０℃に降温し、水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮することで、生成物である６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．６３２ｇ、３．４９ｍｍｏｌ、収率３５％）を白色固形物として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ８．０１（ｄ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，１Ｈ），７．３２－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝２．２９Ｈｚ，１Ｈ），６．１８－６．３２（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．６１（ｍ，２Ｈ），２．９７－３．０２（ｍ，２Ｈ）。

【０２９７】

工程３：６－クロロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．４３４ｇ、２．４０ｍｍｏｌ）のＨ$_2$ＳＯ$_4$（５ｍＬ）溶液に、ＨＮＯ$_3$（０．３１ｍＬ、２．８８ｍｍｏｌ）を０℃で滴加し、反応混合物を１５分間撹拌して放置した。反応混合物を水に注ぎ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、ＮａＨＣＯ$_3$水溶液で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮することで、黄色固形物を得た。固形物をＤＣＭ／ＭｅＯＨでトリチュレートし、黄色固形物を収集し、真空濾過によって乾燥することで、生成物である６－クロロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．３５４ｇ、１．５７

ｍｍｏｌ、収率６５％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ８．２８－８．３８（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．８５（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．４５（ｍ，２Ｈ），２．９８－３．０５（ｍ，２Ｈ）。

【０２９８】

工程４：７－アミノ－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン

６－クロロ－７－ニトロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．３２７ｇ、１．４５ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）溶液に$SnCl_2 \cdot 2H_2O$（１．６４ｇ、７．２３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌して放置した。$NaHCO_3$水溶液を反応混合物に添加することで、白色沈殿物を得た後、濾過によりこれを除去した。濾液の有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、生成物である７－アミノ－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．２３０ｇ、１．１７ｍｍｏｌ、収率８１％）を淡黄色固形物として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ７．４８（ｓ，１Ｈ），７．１３（ｓ，１Ｈ），６．００－６．１１（ｍ，１Ｈ），３．５０－３．５６（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．９１（ｍ，２Ｈ）。

【０２９９】

工程５：６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン

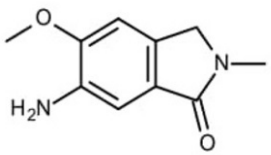
ＴＨＦ（３ｍＬ）中の７－アミノ－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－イソキノリン－１－オン（０．０５０ｇ、０．２５５ｍｍｏｌ）に$LiAlH_4$（ＴＨＦ中２Ｍ）（０．６５ｍＬ、１．７８ｍｍｏｌ）を滴加し、反応物を３０分間加熱還流した。ＮＭＲにより不完全な変換が認められたため、さらに当量の$LiAlH_4$添加し、反応混合物を４．５時間還流で撹拌した。反応混合物を降温し、$H_2O$、１５％ＮａＯＨ＋$H_2O$を添加し、混合物を濾過し、相分離器に通した。溶出液を真空下で濃縮することで、生成物である６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（０．０４６ｇ、０．２４７ｍｍｏｌ、収率９４％）をクリーム色の固形物として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ６．９８（ｓ，１Ｈ），６．４３（ｓ，１Ｈ），３．８７－３．９６（ｍ，４Ｈ），３．０４－３．０９（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．６９（ｍ，２Ｈ）。

【０３００】

中間体２５：６－アミノ－５－メトキシ－２－メチル－イソインドリン－１－オン

【０３０１】

【化５６】




【０３０２】

工程１：メチル４－フルオロ－２－メチル－ベンゾエート

４－フルオロ－２－メチル安息香酸（２．５ｇ、１６．２ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１００ｍＬ）溶液に、$H_2SO_4$（５ｍＬ）を添加し、反応混合物を７０℃で一晩加熱した。反応混合物を降温し、ＤＣＭと$H_2O$で希釈し、有機層を分離し、$NaHCO_3$（水溶液）で洗浄し、乾燥し、真空下で濃縮することで、生成物であるメチル４－フルオロ－２－メチル－ベンゾエート（１．０ｇ、６．４９ｍｍｏｌ、収率３７％）を褐色油状物として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　７．９６（ｄｄ，Ｊ＝６．１８，８．４７Ｈｚ，１Ｈ），６．８９－６．９７（ｍ，２Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），２．６１（ｓ，３Ｈ）。

【０３０３】

工程２：メチル４－フルオロ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート

$H_2SO_4$（１０　ｍＬ）中のメチル４－フルオロ－２－メチル－ベンゾエート（１．０ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）に、５℃で$HNO_3$（０．３０ｍＬ、７．１４ｍｍｏｌ）を滴加し、４５分間撹拌して放置した。反応混合物を$H_2O$にそそぎ入れ、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、静置後に固体化する黄色の油状物を、生成物であるメチル４－フルオロ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート（１．２２ｇ、６．１２ｍｍｏｌ、収率９５％）として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．７１（ｄ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝１１．７０Ｈｚ，１Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），２．７１（ｓ，３Ｈ）。

【０３０４】

工程３：メチル４－メトキシ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート

ＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中のメチル４－フルオロ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート（１．２２ｇ、６．１２ｍｍｏｌ）に、ＮａＯＭｅ（０．３４７ｇ、６．４３ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を降温し、$H_2O$とＥｔＯＡｃを添加し、有機層を分離し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中５～１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、生成物を含有する画分を組み合わせ、真空下で濃縮することで、生成物であるメチル４－メトキシ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート（０．７４１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ、収率５７％）を白色固形物として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．５８（ｓ，１Ｈ），６．９３（ｓ，１Ｈ），４．０２（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），２．７２（ｓ，３Ｈ）。

【０３０５】

工程４：メチル２－（ブロモメチル）－４－メトキシ－５－ニトロ－ベンゾエート

ＭｅＣＮ（２０ｍＬ）中のメチル４－メトキシ－２－メチル－５－ニトロ－ベンゾエート（０．７４１ｇ、３．５１ｍｍｏｌ）に、ＮＢＳ（０．７５０ｇ、４．２１ｍｍｏｌ）、続いて過酸化ベンゾイル（７５％）（０．８４９ｇ、２．５１ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を一晩かけて７０℃に加熱した。$H_2O$とＤＣＭを反応混合物に添加し、有機層を分離し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中０～１５％ＥｔＯＡｃ）による精製を試みることで、生成物であるメチル２－（ブロモメチル）－４－メトキシ－５－ニトロ－ベンゾエート（０．７２５ｇ、２．５１ｍｍｏｌ、収率７１％）を黄色固形物として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．５７（ｓ，１Ｈ），７．１９－７．２０（ｍ，１Ｈ），５．０２（ｓ，２Ｈ），４．０６（ｓ，３Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ）。

【０３０６】

工程５：５－メトキシ－２－メチル－６－ニトロ－イソインドリン－１－オン

$Et_3N$（０．４３ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）とＭｅＯＨ（３０　ｍＬ）の中のメチル２－（ブロモメチル）－５－メトキシ－４－ニトロ－ベンゾエート（０．７２５ｇ、２．５ｍｍｏｌ）に、メチルアミン（１．２５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を４時間加熱還流した。反応混合物を降温し、真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することで、生成物である５－メトキシ－２－メチル－６－ニトロ－イソインドリン－１－オン（０．１５０ｇ、０．６７６ｍｍｏｌ、収率２７％）を黄色固形物として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．２５（ｓ，１Ｈ），７．１４（ｓ，１Ｈ），４．４３（ｓ，２Ｈ），４．０３（ｓ，３Ｈ），３．２０（ｓ，３Ｈ）；ＬＣＭＳ　（ｍ／ｚ）：２２３．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３０７】

工程６：６－アミノ－５－メトキシ－２－メチル－イソインドリン－１－オン

５－メトキシ－２－メチル－６－ニトロ－イソインドリン－１－オン（０．０３０ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（２ｍＬ）溶液を、１ｍＬ／分、２５℃、「完全$H_2$」下で２回、Ｐｄ／Ｃカートリッジを適合させたＨ－Ｃｕｂｅリアクタに通した。溶液を真空下で濃縮することで、生成物である６－アミノ－５－メトキシ－２－メチル－イソインドリン－１－オン（０．０２５ｇ、０．１３０ｍｍｏｌ、収率９６％）を得た。ＬＣＭＳ（

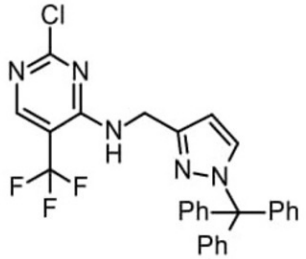
ｍ／ｚ）１９３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３０８】

中間体２６：２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１－トリチルピラゾール－３－イル）メチル］ピリミジン－４－アミン

【０３０９】

【化５７】



【０３１０】

工程１：（３Ｅ）－１－トリチルピラゾール－３－カルバルデヒドオキシム

１－トリチルピラゾール－３－カルバルデヒド（９．２ｇ、２．７２ｍｍｏｌ）、ヒドロキシルアミンヒドロクロリド（３．８ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）、酢酸ナトリウム（４．５ｇ、５．４４ｍｍｏｌ）を、メタノール（１００ｍＬ）と水（１０ｍＬ）の中で組み合わせ、反応混合物を１．５時間加熱還流した。反応混合物を降温し、真空下で濃縮し、ＤＣＭを添加し、有機相を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、生成物である（３Ｅ）－１－トリチルピラゾール－３－カルバルデヒドオキシム（９．４ｇ、９８％）を白色固形物として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　１１．１８（ｓ，１Ｈ），１１．１２－１１．３１（ｍ，１Ｈ），７．９３－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．３４－７．３９（ｍ，９Ｈ），７．３１－７．４４（ｍ，１０Ｈ），７．０２－７．１２（ｍ，６Ｈ），６．４５－６．６０（ｍ，１Ｈ）。

【０３１１】

工程２：（１－トリチルピラゾール－３－イル）メタンアミン

（３Ｅ）－１－トリチルピラゾール－３－カルバルデヒドオキシム（９．３７ｇ、２７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１００ｍＬ）溶液を、０℃でＴＨＦ（５３．１ｍＬ、５３ｍｍｏｌ）中の水酸化アルミニウムリチウムに滴加した。反応混合物を６５℃で１．５時間加熱した。反応混合物を降温して氷を添加し、メタノールを慎重に添加することで反応混合物をクエンチした。生じた溶液／ゲルを濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を真空下、シリカ上で濃縮し、シリカを５０ｇ　ＳＮＡＰカートリッジ間で分割し、化合物をカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中５～１０％ＭｅＯＨ）によって精製した。生成物を含有する画分を組み合わせ、真空下で濃縮することで、（１－トリチルピラゾール－３－イル）メタンアミンを黄色固形物（４．５５ｇ、５５％）として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）７．３５－７．４７（ｍ，１０Ｈ），７．０３－７．１６（ｍ，６Ｈ），６．２６－６．３９（ｍ，１Ｈ），３．６６－３．７３（ｍ，２Ｈ），１．６９（ｔ，Ｊ＝７．１０Ｈｚ，２Ｈ）。

【０３１２】

工程３：２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１－トリチルピラゾール－３－イル）メチル］ピリミジン－４－アミン

（１－トリチルピラゾール－３－イル）メタンアミン（３．３ｇ、９．６５ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（２．８ｍＬ、１．９３ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（８０ｍＬ）懸濁液に、２，４－ジクロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン（２．１ｇ、９．６５ｍｍｏｌ）を添加し、５０℃で一晩撹拌した。反応混合物を降温し、ＤＣＭと水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、真空下、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー（石油エーテル中５～２０％酢酸エチル）によって精製した。第１のピークを含有する画分を

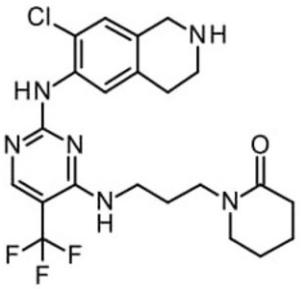
真空下で組み合わせることで、２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１－トリチルピラゾール－３－イル）メチル］ピリミジン－４－アミン（１．５７ｇ、３２％）を白色固形物として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１９－８．２９（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．３４（ｍ，８Ｈ），７．０５－７．１７（ｍ，７Ｈ），６．３５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），６．２０（ｄ，Ｊ＝２．２９Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．７５（ｍ，２Ｈ）ＨＰＬＣ　Ｒｔ＝２．４１分（ＭｅＣＮ，ｐＨ１０）。

【０３１３】

実施例１：１－（３－（２－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０３１４】

【化５８】



【０３１５】

工程１：１－（３－（２－（７－クロロ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロピル）ピペリジン－２－オンの合成

中間体１（１０ｇ、２９．８ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（１００ｍＬ）中の溶液に、中間体２（９．９ｇ、３５．７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１６時間かけて８０℃に加熱した。反応混合物を濃縮し、粗化合物をカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、１００～２００メッシュ、石油エーテル中５０％酢酸エチル）により精製することで薄褐色固形物（９．５ｇ、５５％）を得て、これを精製することなく次の工程に使用した。

【０３１６】

工程２：１－（３－（２－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

１－（３－（２－（７－クロロ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン（１０ｇ、１７．２ｍｍｏｌ）の、エタノール（１２０ｍＬ）と水（６０ｍＬ）との混合物溶液に、炭酸カリウム（９．５ｇ、６８．８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。混合物を３時間かけて７０℃に加熱し、室温に降温し、濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＳｉＯ２、ＤＣＭ中６％ＭｅＯＨ）、続いて分取ＨＰＬＣによる生成によって、表題化合物をオフホワイト固形物（３．５ｇ、４２％）として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．２２（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｓ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｓ，１Ｈ），３．９７（ｓ，２Ｈ），３．４４－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．２８（ｄ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８１（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝５．８Ｈｚ，２Ｈ），１．８３－１．７８（ｍ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）＝４８３．５６［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

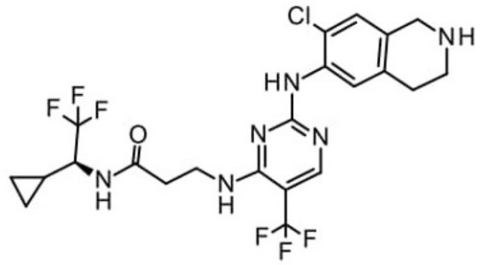
【０３１７】

実施例２：（Ｓ）－３－（２－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ

－（１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）プロパンアミド

【０３１８】

【化５９】



【０３１９】

工程１：エチル３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロパノエートの合成

エチル３－アミノプロパノエートヒドロクロリド（５００ｍｇ、３．２５ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（５ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（０．９３ｇ、７．１６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、反応混合物を同じ温度で３０分間撹拌した。反応混合物を－７８℃に降温氏、２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．８５ｇ、３．９１ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（５ｍＬ）溶液を添加し、反応混合物を室温に温め、２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、酢酸エチルで希釈し、水で洗浄した。有機相を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。粗生成物を逆相カラムクロマトグラフィー［Ｃ１８、ＭｅＣＮ中０．１％ＨＣＯＯＨ水溶液］により精製することで、エチル３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロパノエート（４００ｍｇ、４１％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　ｐｐｍ　８．２７（ｄ，Ｊ＝０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．３１（ｂｒｓ，１Ｈ），４．２１（ｑ，Ｊ＝１４．４Ｈｚ　＆　７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．８８（ｑ，Ｊ＝１１．６Ｈｚ　＆　６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），１．２９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２９８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３２０】

工程２：３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロパン酸の合成

エチル３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロパノエート（０．３５ｇ、１．１７ｍｍｏｌ）のＴＨＦ：水（２：１、１０ｍＬ）溶液に、水酸化リチウム一水和物（０．１５ｇ、３．５７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１時間撹拌した。反応混合物を飽和クエン酸水溶液でクエンチし、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することで、粗製の３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロパン酸（３００ｍｇ）を得て、これを精製することなく次の工程に持ち越した。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２７０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０３２１】

工程３：（Ｓ）－３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－（１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）プロパンアミドの合成

３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）プロパン酸（３００ｍｇ、粗製）のＴＨＦ（５ｍＬ）溶液に、Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン（３６０ｍｇ、２．７８ｍｍｏｌ），（Ｓ）－１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエタンアミンヒドロクロリド（１８０ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、および１－プロパンホスホン酸無水物（酢酸エチル中５０％、１．５ｍＬ、２．３３ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を３時間撹拌した。反応混合物を酢酸エチルで希釈し、水とブラ

インで洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することで、（Ｓ）－３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－（１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）プロパンアミド（４５０ｍｇ）を得て、これを精製することなく次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３９１．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３２２】

工程４：（Ｓ）－３－（２－（７－クロロ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－（１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）－プロパンアミドの合成

工程３からの（Ｓ）－３－（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－（１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）プロパンアミド（４５０ｍｇ）のＩＰＡ（１０ｍＬ）溶液に、中間体２（３８０ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）を室温で添加し、反応混合物を１６時間かけて８０℃に加熱した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物を$Et_2O$でトリチュレートすることで、オフホワイト固形物（３５０ｍｇ）を得た。粗生成物を次の工程に直接使用した。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：６３３．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３２３】

工程５：（Ｓ）－３－（２－（７－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－（１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）プロパンアミドの合成

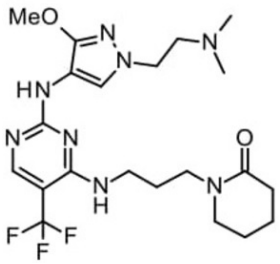
（Ｓ）－３－（２－（７－クロロ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イルアミノ）－Ｎ－（１－シクロプロピル－２，２，２－トリフルオロエチル）プロパンアミド（３５０ｍｇ、粗製）のエタノール：水（２：１、７．５ｍＬ）溶液に、$K_2CO_3$（２３０ｍｇ、１．６６ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、粗生成物をＭｅＣＮとメタノールに懸濁し、セライトパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、表題化合物をオフホワイト固形物（９０ｍｇ、工程２～４にわたり１４％）として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ　ｐｐｍ　８．６８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１３（ｓ，１Ｈ），７．５２（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９９（ｍ，１Ｈ），３．７８（ｓ，２Ｈ），３．５８（ｑ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．８９（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６２（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５１－２．４９（ｍ，２Ｈ），１．０４－１．００（ｍ，１Ｈ），０．６２－０．５７（ｍ，１Ｈ），０．４７－０．４３（ｍ，２Ｈ），０．２２－０．２６（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３２４】

実施例３：１－（３－（（２－（（１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０３２５】

【化６０】

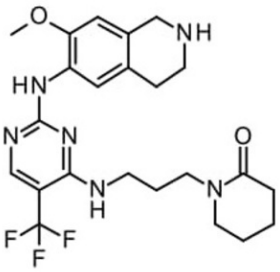


【０３２６】
工程１：２－（３－メトキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミンの合成
３－メトキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール（０．５ｇ、３．４９ｍｍｏｌ）の、室温のＤＭＦ（５ｍＬ）撹拌溶液に、$K_2CO_3$（１．４４ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を室温で、続いて２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミンを添加した。ＨＣｌ（０．６ｇ、４．１９ｍｍｏｌ）と反応混合物を１６時間かけて７０℃に加熱した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出し、有機相をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。シリカ１００～２００ゲル（溶出：１０％ＭｅＯＨ：ＤＣＭ）を用いたカラムクロマトグラフィーによる精製によって、淡黄色固形物（０．５５ｇ、７３％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　８．１２（ｓ，１Ｈ）４．０５－４．０２（ｍ，５Ｈ），２．７２（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２１５．３０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３２７】
工程２：１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－アミンの合成
２－（３－メトキシ－４－ニトロ－１Ｈ－ピラゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルエタン－１－アミン（０．５５ｇ、２．５７ｍｍｏｌ）のＭｅＯＨ（１５ｍＬ）撹拌溶液に、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．５ｇ）を室温で添加し、$H_2$圧力（バルーン圧）下で４時間撹拌した。反応混合物をセライトに通して濾過し、ＭｅＯＨで洗浄した。濾液の濃縮によって、粗製の１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（０．４７ｇ、量的）を得て、これを次の工程に使用した。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）：δ　６．９５（ｓ，１Ｈ）３．９５（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ）３．９１（ｓ，３Ｈ），２．６５（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：１８５．２７［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３２８】
工程３：１－（３－（（２－（（１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン
１－（２－（ジメチルアミノ）エチル）－３－メトキシ－１Ｈ－ピラゾール－４－アミン（０．４５ｇ、２．４４ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（２０ｍＬ）溶液に、中間体１（０．６６ｇ、１．９６ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を密封管の中、８０℃で１２時間加熱した。反応混合物を濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製することで、表題化合物をオフホワイト固形物（０．０９８ｇ、１０％）として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ　８．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），８．０５（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｂｒｓ，１Ｈ），７．０３（ｂｒｓ，１Ｈ），３．９９（ｂｒｓ，２Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．２７－３．２０（ｍ，６Ｈ），２．５８（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．２１－２．１６（ｍ，８Ｈ），１．６９（ｂｒｓ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８５．２８［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０３２９】

実施例４：１－（３－（（２－（（７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０３３０】

【化６１】



【０３３１】

工程１：１－（３－（（２－（（７－メトキシ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オンの合成

中間体３（０．３０ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（６．０ｍＬ）溶液に、中間体１（０．３６６ｇ、１．０９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１６時間かけて８０℃に加熱した。減圧下で濃縮後、粗化合物をカラムクロマトグラフィー（$SiO_2$、１００～２００メッシュ、ジクロロメタン中６％メタノール）により精製することで、オフホワイト固形物（０．３０ｇ、４８％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ　８．１９（ｓ，２Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９７（ｂｒｓ，１Ｈ），４．７２（ｓ，２Ｈ），３．８５（ｓ，３Ｈ），３．８１（ｔ，Ｊ＝６Ｈｚ，２Ｈ）３．４３（ｑ，Ｊ＝１２．４　＆　１０．４Ｈｚ，２Ｈ），３．３１（ｔ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｍ，２Ｈ），２．８７（ｓ，２Ｈ），２．２１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），１．８０－１．６９（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５７５．６［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３３２】

工程２：１－（３－（（２－（（７－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オンの合成

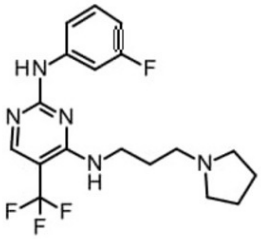
１－（３－（（２－（（７－メトキシ－２－（２，２，２－トリフルオロアセチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン（０．３０ｇ、０．５２ｍｍｏｌ）の、エタノール（１２ｍＬ）と水（６ｍＬ）の混合物溶液に、炭酸カリウム（０．３６ｇ、２．６０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を７０℃で３時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、水と酢酸エチルに分けた。水相を酢酸エチルで抽出し、合わせた有機層を乾燥し（$Na_2SO_4$）、濃縮した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、オフホワイト固形物（０．０５４ｇ、２１％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ　８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．２３（ｂｒｓ，１Ｈ），６．６７（ｓ，１Ｈ），３．７９（ｓ，５Ｈ），３．３８－３．３２（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｓ，２Ｈ），２．９１－２．９０（ｍ，２Ｈ），２．６０（ｓ，２Ｈ），２．２４－２．２２（ｍ，２Ｈ），１．７２－１．７１（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７９．３［Ｍ＋Ｈ］$^+$

【０３３３】

実施例５：Ｎ２－（３－フルオロフェニル）－Ｎ４－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０３３４】

【化６２】



【０３３５】

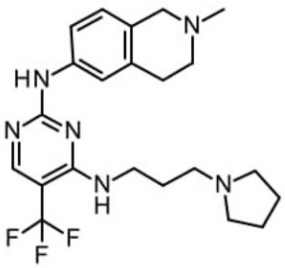
中間体６（１２０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（６ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１７４ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）と３－フルオロアニリン（３４ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製固形物をジエチルエーテルでトリチュレートして精製することで、オフホワイト固形物（６０ｍｇ、４０％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．８１（ｓ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．８５－７．７９（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝０．８Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｔｄ，Ｊ$_{1}$＝２．４，Ｊ$_{2}$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｑ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｂｒｓ，４Ｈ），１．８０－１．７４（ｍ，２Ｈ），１．６８（ｂｒｓ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３８４．４７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３３６】

実施例６：Ｎ２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－Ｎ４－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０３３７】

【化６３】



【０３３８】

中間体６（１２０ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（６ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（１７４ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）と中間体４（５０ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製固形物をジエチルエーテルでトリチュレートして精製することで、オフホワイト固形物（７０ｍｇ、４１．４％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．４５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ）７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝２．０，Ｊ$_{2}$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５１（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），３．４０（ｓ，２Ｈ），２．７７（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５７－２．５

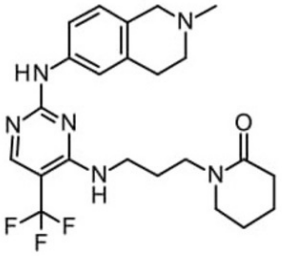
３（ｍ，４Ｈ），２．４２（ｂｒｓ，４Ｈ），２．３１（ｓ，３Ｈ），１．７９－１．７２（ｍ，２Ｈ），１．６７（ｂｒｓ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．５２（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３３９】

実施例７：１－（３－（（２－（（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０３４０】

【化６４】



【０３４１】

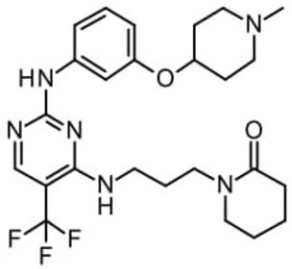
中間体１（１７０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（８ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２２８ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ）と中間体６（６５ｍｇ、０．４０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を１ＮＮａＯＨ溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製固形物をジエチルエーテルでトリチュレートして精製することで、オフホワイト固形物（５３ｍｇ、２２％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　９．４８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１５（ｓ，１Ｈ），７．５５（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｂｒｓ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｂｒｓ，４Ｈ），３．３１（ｂｒｓ，２Ｈ），３．１４－３．１８（ｍ，２Ｈ），２．８２－２．７６（ｍ，２Ｈ），２．５６（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），２．３２（ｓ，３Ｈ），２．２４－２．１８（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．６８（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６３．５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３４２】

実施例８：１－［３－［［２－［３－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０３４３】

【化６５】



【０３４４】

工程１：１－メチル－４－（３－ニトロフェノキシ）ピペリジンの合成

１－フルオロ－３－ニトロベンゼン（５ｇ、３５．４ｍｍｏｌ）のジメチルスルホキシ

ド（２５ｍＬ）溶液に、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（３．７４ｇ、３９．０ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１０℃で１０分間撹拌してから、１－メチルピペリジン－４－オール（６．１ｇ、５３．１ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を室温で3時間撹拌した。反応混合物を氷水にそそぎ、酢酸エチルで抽出した。有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮することで、黄色の油状物（４．０ｇ、４８％）を得て、これをさらに精製することなく工程２に使用した。

【０３４５】

工程２：３－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）アニリンの合成

パーシェーカ容器に、１－メチル－４－（３－ニトロフェノキシ）ピペリジン（４ｇ、１６．９ｍｍｏｌ）のメタノール（５０ｍＬ）溶液を充填し、１０％Ｐｄ／Ｃ（０．４０ｇ）を窒素雰囲気下で添加した。混合物を３０ｐｓｉで5時間かけて水素化した。反応混合物をセライトに通して濾過し、メタノールで洗浄した。濾液を濃縮することで黄色固形物（３．０ｇ、８６％）を得て、これを精製することなく次の工程に使用した.

【０３４６】

工程３：１－（３－（（２－（（３－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）－ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オンの合成

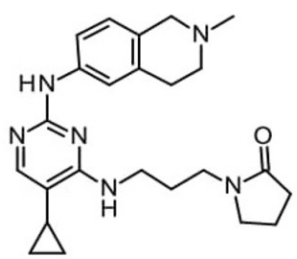
中間体１（１００ｍｇ、０．２９７ｍｍｏｌ）のｔ－ブタノール（５ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（０．９ｍＬ、１．１９ｍｍｏｌ）と３－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）アニリン（５０ｍｇ、０．２３８ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で４時間撹拌した。混合物を減圧下で濃縮し、残渣を水（２０ｍＬ）に懸濁し、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液で塩基性にし、酢酸エチル（３０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濃縮した。フラッシュカラムクロマトグラフィー（１００～２００メッシュのシリカゲルを使用、溶出として４％ＭｅＯＨ／ＤＣＭ）による精製、続いてさらに分取ＨＰＬＣによる精製によって、白色固形物（４０ｍｇ、２６％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$d_6$）：δ９．５５（ｓ，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｓ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．２３（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５６（ｄｄ，Ｊ＝１．８，７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２７（ｍ，１Ｈ），３．４２（ｑ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．３６－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．８７（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５６－２．５０（ｍ，１Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１７（ｓ，３Ｈ），２．０３－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．６９（ｍ，７Ｈ），１．５３－１．５０（ｍ，１Ｈ），１．３３－１．２９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５０７．５［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３４７】

実施例９：１－［３－［［５－シクロプロピル－２－［（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）アミノ］ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピロリジン－２－オン

【０３４８】

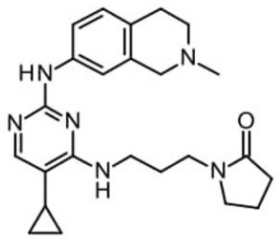
【化６６】



【０３４９】
中間体７（１６０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（５ｍＬ）撹拌溶液に、中間体４（７０．５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、続いてＴＦＡ（０．１７ｍＬ、２．１８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１００℃で５時間加熱し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を水（２０ｍＬ）に懸濁し、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液で塩基性にし、酢酸エチル（３０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。自動フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０～１０％ＭｅＯＨからの勾配溶出）による精製によって、黄色固形物（７０ｍｇ、３０％）を得た。$^1H$　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２７（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，２Ｈ），６．３８－６．４４（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４８（ｍ，４Ｈ），３．４３－３．３９（ｍ，４Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６７（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４５（ｓ，３Ｈ），２．４４－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．１０－２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８４－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４８（ｍ，１Ｈ），０．９４－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．５１－０．４７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２１．６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５０】
実施例１０：１－（３－（（５－シクロプロピル－２－（（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピロリジン－２－オン

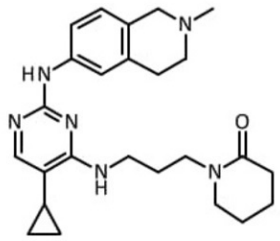
【０３５１】
【化６７】



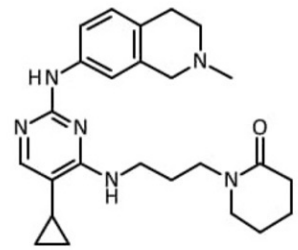
【０３５２】
中間体７（１６０ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（５ｍＬ）撹拌溶液に、中間体５（７０．５ｍｇ、０．４３ｍｍｏｌ）、続いてＴＦＡ（０．１７ｍＬ、２．１８ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を１００℃で５時間加熱し、次いで減圧下で蒸発させた。残渣を水（２０ｍＬ）に懸濁し、１Ｎ　ＮａＯＨ水溶液で塩基性にし、酢酸エチル（３０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３０ｍＬ）で洗浄し、無水$Na_2SO_4$で乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。自動フラッシュクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、０～１０％ＭｅＯＨからの勾配溶出）による精製によって、黄色固形物（７５ｍｇ、３３％）を得た。$^1H$　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，$CDCl_3$）：δ　７．６７（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．２８（ｍ，１Ｈ），７．０１（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．４５－６．３５（ｍ，１Ｈ），３．５６（ｓ，２Ｈ），３．５２－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．３９（ｍ，４Ｈ），　２．８６（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．６８（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．４５－２．４２（ｍ，５Ｈ），２．１０－　２．０３（ｍ，２Ｈ），１．８３－１．７８（ｍ，２Ｈ），１．５１－１．４８（ｍ，１Ｈ），０．９３－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．５１－　０．４９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２１．６０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３５３】
実施例１１：１－（３－（（５－シクロプロピル－２－（（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロ

ピル）ピペリジン－２－オン
【０３５４】
【化６８】



【０３５５】
中間体８（１７０ｍｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（６ｍＬ）溶液に、トリフルオロ酢酸（２５１ｍｇ、２．２ｍｍｏｌ）と中間体４（７１．４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を添加し、混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。ジエチルエーテルによるトリチュレーションによって、オフホワイト固形物（７０ｍｇ、２９％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．６７（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｓ，１Ｈ），７．２９－７．２５（ｍ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７２（ｂｒｓ，１Ｈ），６．４８（ｂｒｓ，１Ｈ），３．５２－３．４７（ｍ，６Ｈ），３．２９（ｂｒｓ，２Ｈ），２．９０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４４－２．４１（ｍ，５Ｈ），１．８６－１．７９（ｍ，６Ｈ），１．５１－１．４８（ｍ，１Ｈ），０．９３－０．８８（ｍ，２Ｈ），０．５０－０．４７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$
【０３５６】
実施例１２：１－（３－（（５－シクロプロピル－２－（（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン
【０３５７】
【化６９】



【０３５８】
中間体５に２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（７１．４ｍｇ、０．４４ｍｍｏｌ）を使用する以外は、実施例１１と同様に調製を行った。生成物を白色固形物（２５ｍｇ、１１％）として単離した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．７１（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｂｒｓ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．８２（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．３７（ｍ，６Ｈ），３．２５－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．７５－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２８－２．２１（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．６

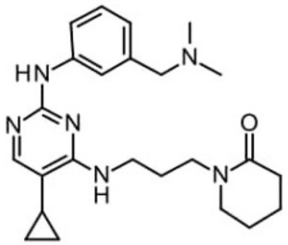
８（ｍ，６Ｈ），１．４８－１．４２（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７９（ｍ，２Ｈ），０．４８－０．４２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．５２（Ｍ＋Ｈ）＋

【０３５９】

実施例１３：１－（３－（５－シクロプロピル－２－（３－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル　アミノ）ピリミジン－４－イルアミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０３６０】

【化７０】



【０３６１】

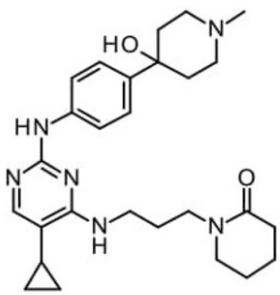
中間体８（０．２３ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（５ｍＬ）撹拌溶液に、３－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン（０．１１ｇ、０．７４ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（０．３１ｇ、２．９６ｍｍｏｌ）を添加し、得られた溶液を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出し、合わせた有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濃縮した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、白色固形物（５０ｍｇ、１６％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．８２（ｓ，１Ｈ），７．８０（ｓ，１Ｈ），７．６０（ｓ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．４６－３．３５（ｍ，５Ｈ），３．２４－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．１４（ｓ，６Ｈ），１．８１－１．７０（ｍ，６Ｈ），１．４８－１．４３（ｍ，１Ｈ），０．８５－０．７９（ｍ，２Ｈ），０．４９－０．４４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２３．５［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３６２】

実施例１４：１－（３－（（５－シクロプロピル－２－（（４－（４－ヒドロキシ－１－メチルピペリジン－４－イル）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０３６３】

【化７１】



【０３６４】

４－（４－アミノフェニル）－１－メチルピペリジン－４－オール（中間体９）（７８．４ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）、中間体８（１５０ｍｇ、０．４８ｍｍｏｌ）、ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（１３９ｍｇ、１．４４ｍｍｏｌ）の、１，４－ジオキサン（１

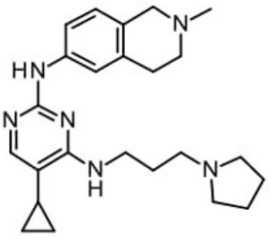
０ｍＬ）混合物を、アルゴンで５分間脱気してから、Ｘａｎｔｐｈｏｓ（２２．２ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）とＰｄ$_2$（ｄｂａ）$_3$（２６．４ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）を添加した。得られた反応混合物を１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を室温に降温し、セライトに通して濾過し、酢酸エチルで洗浄した。濾液を濃縮し、残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（ＤＣＭ中、２～５％ＭｅＯＨからの勾配溶出）によって精製することで、オフホワイト固形物（６０ｍｇ、２６％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　８．７７（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．５９（ｓ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，２Ｈ），６．８３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，１Ｈ），３．３９（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，４Ｈ），３．２３（ｔ，Ｊ＝５．６Ｈｚ，２Ｈ），２．５０－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．３２（ｔ，Ｊ＝１１．２Ｈｚ，２Ｈ），２．２３（ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，２Ｈ），２．１８（ｓ，３Ｈ），１．９２－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．６９（ｍ，６Ｈ），１．５５（ｄ，Ｊ＝１２．４Ｈｚ，２Ｈ），１．４６－１．４４（ｍ，１Ｈ），０．８４－０．７９（ｍ，２Ｈ），０．４７－０．４３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７９．５２（Ｍ＋Ｈ）$^+$

【０３６５】

実施例１５：５－シクロプロピル－Ｎ２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－Ｎ４－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０３６６】

【化７２】



【０３６７】

工程１：２－クロロ－５－シクロプロピル－Ｎ－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ピリミジン－４－アミンの合成

２，４－ジクロロ－５－シクロプロピルピリミジン（５００ｍｇ、２．６４ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（１０ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（１．３８ｍＬ、７．９２ｍｍｏｌ）と３－（ピロリジン－１－イル）プロパン－１－アミン（５０８ｍｇ、３．９６ｍｍｏｌ）を０℃で添加し、次いで混合物を１６時間かけて５０℃に加熱した。反応混合物を蒸発させ、残渣を酢酸エチル（３０ｍＬ）中で採取し、水（３０ｍＬ）で洗浄し、有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、濾液を濃縮した。粗製物をフラッシュカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、５０％酢酸エチル／石油エーテルで溶出）によって精製することで、白色固形物（４００ｍｇ、５３．８％）を得た。

【０３６８】

工程２：５－シクロプロピル－Ｎ２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－Ｎ４－（３－（ピロ－リジン－１－イル）プロピル）ピリミジン－２，４－ジアミンの合成

２－クロロ－５－シクロプロピル－Ｎ－（３－（ピロリジン－１－イル）プロピル）ピリミジン－４－アミン（２００ｍｇ、０．７１ｍｍｏｌ）のｔｅｒｔ－ブタノール（６ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（３２４ｍｇ、２．８４ｍｍｏｌ）と中間体４（９１ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）を室温で添加した。反応混合物を蒸発させ、残渣を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出し、合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製固形物をジエチルエーテ

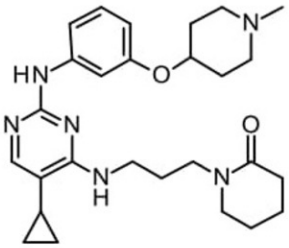
ルでトリチュレートして精製することで、オフホワイト固形物（７０ｍｇ、２７．６％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．６８（ｓ，１Ｈ），７．６１（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ１＝１．６，Ｊ２＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｔ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），３．４８（ｑ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，２Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），２．７５（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．５４（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，２Ｈ），２．４３（ｂｒｓ，６Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．８０－１．７６（ｍ，２Ｈ），１．６６（ｂｒｓ，４Ｈ），１．４３－１．４０（ｍ，１Ｈ），０．８１－０．７６（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．４２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４０７．５（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０３６９】

実施例１６：１－（３－（（５－シクロプロピル－２－（（３－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）フェニル）アミノ）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピペリジン－２－オン

【０３７０】

【化７３】



【０３７１】

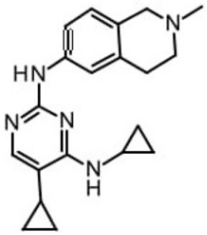
中間体８（０．１７ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）のｎ－ブタノール（５ｍＬ）撹拌溶液に、３－（（１－メチルピペリジン－４－イル）オキシ）アニリン（０．１ｇ、０．５５ｍｍｏｌ）とＴＦＡ（０．２３ｇ、２．２ｍｍｏｌ）を室温で添加し、得られた溶液を１００℃で５時間撹拌した。反応混合物を室温に降温して濃縮し、残渣を飽和重炭酸ナトリウム溶液（１０ｍＬ）で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層を無水Ｎａ$_{2}$ＳＯ$_{4}$で乾燥して濾過し、濾液を濃縮した。粗製物を分取ＨＰＬＣによって精製することで、白色固形物（９０ｍｇ、３７％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．６９（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１５－７．１１（ｍ，２Ｈ），６．８０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．５６－６．４４（ｍ，２Ｈ），４．４０－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．５３－３．４９（ｍ，４Ｈ），３．２９（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．９６（ｄ　，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），２．６３－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），２．２９（ｓ，３Ｈ），２．１８－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７９（ｍ，７Ｈ），１．６０－１．４４（ｍ，３Ｈ），０．９５－０．８９（ｍ，２Ｈ），０．５２－０．４７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７９．５８［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３７２】

実施例１７：Ｎ４，５－ジシクロプロピル－Ｎ２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０３７３】

【化７４】



【０３７４】

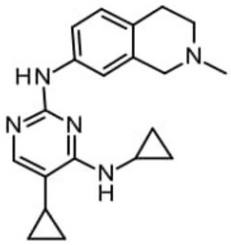
中間体１０（０．２ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のｔ－ブタノール（４ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（０．４３ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）と中間体４（０．１２ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製固形物をジエチルエーテルでトリチュレートして精製することで、オフホワイト固形物（０．０５ｇ、１６％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　８．７５（ｓ，１Ｈ），７．７９（ｓ，１Ｈ），７．５７（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｄｄ，Ｊ$_{1}$＝１．８Ｈｚ，Ｊ$_{2}$＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．３７（ｓ，２Ｈ），２．８５－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．７２（ｍ，２Ｈ），２．５６－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，３Ｈ），１．４９－１．４４（ｍ，１Ｈ），０．８０－０．７６（ｍ，４Ｈ），０．６４－０．５９（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．４１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３６．１９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０３７５】

実施例１８：Ｎ４，５－ジシクロプロピル－Ｎ２－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０３７６】

【化７５】



【０３７７】

中間体１０（０．２ｇ、０．９５ｍｍｏｌ）のｔ－ブタノール（４ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（０．４３ｇ、３．８２ｍｍｏｌ）と２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミン（０．１２ｇ、０．７６ｍｍｏｌ）を室温で添加し、混合物を１００℃で３時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、残渣を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮した。粗製固形物をジエチルエーテルでトリチュレートして精製することで、生成物をオフホワイト固形物（０．０６ｇ、１８．７％）として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（３００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　ｐｐｍ　８．７９（ｓ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．５７－７．５１（ｍ，２Ｈ），６．９３（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），３．５２（ｓ，２Ｈ），２．８６－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．８１－２．６８（ｍ，４Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，１Ｈ），０．８０－０．７４（ｍ，４Ｈ），

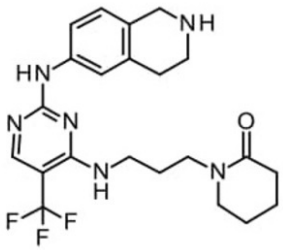
０．６９－０．５９（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．４１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３６．１９［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３７８】

実施例１９：１－［３－［［２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０３７９】

【化７６】



【０３８０】

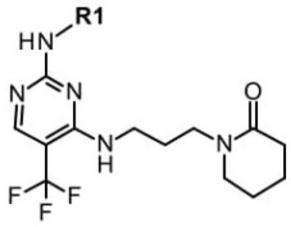
中間体１（０．０５０ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル６－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．０３９ｇ、０．１５６ｍｍｏｌ）をＩＰＡ（２ｍＬ）中で合わせ、８０℃で３時間加熱した。反応混合物を降温し、真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、真空下で濃縮した。生成物をＤＣＭに溶解してＴＦＡを添加し、得られた溶液を１５分間撹拌した。反応混合物をＳＣＸカートリッジに通し、生成物をＭｅＯＨ中、２Ｍ　$NH_3$で溶出した。溶出物を濃縮することで、生成物である１－［３－［［２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン（０．０４４ｇ、０．０９８ｍｍｏｌ、収率６６％）をオフホワイト固形物として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δｐｐｍ　９．５０（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｓ，１Ｈ），７．５１－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．３８－７．４４（ｍ，Ｊ＝１．００，１．００Ｈｚ，１Ｈ），７．２１－７．２３（ｍ，１Ｈ），７．１９－７．２６（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．７０Ｈｚ，１Ｈ），３．８５（ｓ，２Ｈ），３．４０－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．２３（ｓ，３Ｈ），２．９６－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．７３（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．７７（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４９．１［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０３８１】

実施例２０～２３

【０３８２】

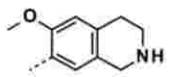
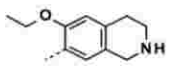
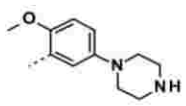
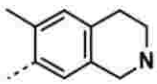
【化７７】



【０３８３】

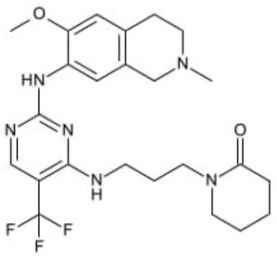
実施例２０～２３は、実施例１９と同様に、中間体１および適切なアミンから調製した。

【０３８４】
【表１】

| 実施例# | R1 | IUPAC名 | 1H NMR |
|---|---|---|---|
| 20 |  | 1-[3-[[2-[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 8.11-8.17 (m, 2H), 7.57-7.65 (m, 1H), 6.73-6.81 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.00 (s, 2H), 3.82-3.87 (m, 3H), 3.49-3.54 (m, 2H), 3.43-3.48 (m, 2H), 3.29 (br. s., 2H), 3.12-3.20 (m, 2H), 2.74-2.81 (m, 2H), 2.42-2.47 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 6H); LCMS (m/z): 479.1 $[M+H]^+$. |
| 21 |  | 1-[3-[[2-[(6-エトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 8.19 (s, 1H), 8.14 (s, 1H), 7.64 (s, 1H), 6.69-6.76 (m, 1H), 6.58 (s, 1H), 4.08 (q, J=7.17 Hz, 2H), 4.03 (s, 2H), 3.50-3.56 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.29 (t, J=5.27 Hz, 2H), 3.20 (t, J=5.95 Hz, 2H), 2.77-2.83 (m, 2H), 2.40-2.47 (m, 2H), 1.77-1.86 (m, 6H), 1.46 (t, J=6.87 Hz, 3H); LCMS (m/z): 493.1 $[M+H]^+$. |
| 22 |  | 4-[4-メトキシ-3-[[4-[3-(2-オキソ-1-ピペリジル)プロピルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]フェニル]ピペラジン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.16 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.70 Hz, 1H), 6.55-6.60 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.27-3.31 (m, 2H), 3.17-3.22 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 4H), 2.80-2.86 (m, 4H), 2.18-2.25 (m, 2H), 1.65-1.73 (m, 6H); LCMS (m/z): 508.1 $[M+H]^+$. |
| 23 |  | 6-メチル-7-[[4-[3-(2-オキソ-1-ピペリジル)プロピルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-1H-イソキノリン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 8.12 (s, 1H), 7.64-7.72 (m, 1H), 6.93 (s, 1H), 6.68-6.78 (m, 2H), 4.00 (s, 2H), 3.42-3.48 (m, 4H), 3.24-3.31 (m, 2H), 3.14 (t, J=5.95 Hz, 2H), 2.72-2.78 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 2H), 2.26 (s, 3H), 1.74-1.85 (m, 6H); LCMS (m/z): 463.1 $[M+H]^+$. |

【０３８５】
**実施例２４：１－［３－［［２－［（６－メトキシ－２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン**
【０３８６】

【化７８】



【０３８７】

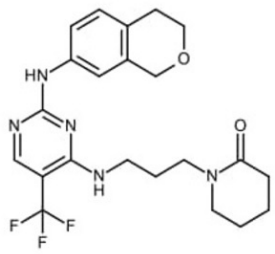
１－［３－［［２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）－ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン（０．１１０ｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ溶液に、ホルムアルデヒド（２２ｍＬ、０．２７６ｍｍｏｌ）、続いてナトリウムトリアセトキシボロヒドリド（０．０９８ｇ、０．４６０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を１時間撹拌して放置した。反応混合物をＤＣＭと飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、褐色のガム状物を得た。このガム状物をＭｅＯＨ中で採取し、分取ＨＰＬＣにかけることで、生成物（０．０３３ｇ、２９％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．２０－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．７６（ｓ，１Ｈ），３．８０（ｓ，３Ｈ），３．４２（ｓ，２Ｈ），３．３５－３．３９（ｍ，２Ｈ），３．３０（ｔ，Ｊ＝６．６４Ｈｚ，２Ｈ），３．２１（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），２．７８（ｓ，２Ｈ），２．５７（ｔ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，２Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２２（ｔ，Ｊ＝６．１８Ｈｚ，２Ｈ），１．６５－１．７６（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９３．１［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３８８】

実施例２５：１－［３－［［２－（イソクロマン－７－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０３８９】

【化７９】



【０３９０】

中間体１（０．０５０ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）とイソクロマン－７－アミン（０．０２２ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）をＩＰＡ中で合わせ、マイクロウェーブバイアルに密封し、８０℃で２時間加熱した。反応混合物を降温し、真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１０～１００％ＥｔＯＡｃ）により精製した。生成物を含有する画分を合わせ、濃縮することで、生成物である１－［３－［［２－（イソクロマン－７－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン（０．０１１ｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、収率１６％）をオフホワイト固形物として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　９．５７（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．４８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．１７－７．２５（ｍ，１Ｈ），７．０１－７．０７（ｍ，

１Ｈ），４．６５（ｓ，２Ｈ），３．８２－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．４０（ｑ，Ｊ＝６．１１Ｈｚ，２Ｈ），３．２９－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．２２（ｓ，２Ｈ），２．６８－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２７（ｍ，２Ｈ），１．６３－１．７８（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５０．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

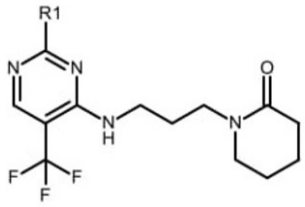
【０３９１】

実施例２６～３７

実施例２６～３７は、実施例２５と同様に、中間体１および適切なアミンから調製した。

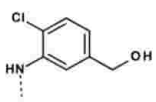
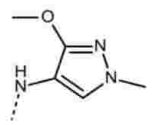
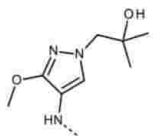
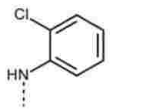
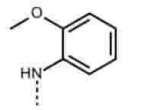
【０３９２】

【化８０】



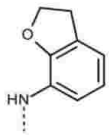
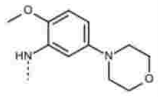
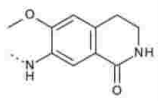
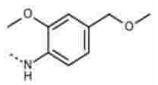
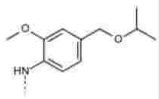
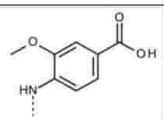

【０３９３】

【表２－１】

| 実施例# | R1 | 名称 | 分析データ |
|---|---|---|---|
| 26 |  | 1-[3-[[2-[2-クロロ-5-(ヒドロキシメチル)アニリノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.91-8.97 (m, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.74-7.77 (m, 1H), 7.35-7.46 (m, 2H), 7.10-7.14 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.26-3.32 (m, 2H), 3.20-3.25 (m, 2H), 3.14-3.19 (m, 2H), 2.16-2.24 (m, 2H), 1.57-1.73 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 458 [M+H]$^+$. |
| 27 |  | 1-[3-[[2-[(3-メトキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 9.87 (s, 1H), 8.54-8.65 (m, 1H), 7.90 (s, 1H), 7.37 (s, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.75 (s, 3H), 3.41-3.51 (m, 4H), 3.28-3.34 (m, 2H), 2.43-2.50 (m, 2H), 1.81-1.89 (m, 4H), 1.73-1.80 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 428 [M+H]$^+$. |
| 28 |  | 1-[3-[[2-[[1-(2-ヒドロキシ-2-メチル-プロピル)-3-メトキシ-ピラゾール-4-イル]アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.55-8.64 (m, 1H), 8.07 (s, 1H), 7.60-7.73 (m, 1H), 7.06-7.16 (m, 1H), 4.56-4.70 (m, 1H), 3.82 (br. s., 2H), 3.78 (s, 3H), 3.16-3.32 (m, 6H), 2.17-2.26 (m, 2H), 1.60-1.76 (m, 6H), 1.06 (s, 6H); LCMS (*m/z*): 486 [M+H]$^+$. |
| 29 |  | 1-[3-[[2-[(6-クロロシクロヘキサ-1,5-ジエン-1-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 8.45-8.51 (m, 1H), 8.16-8.21 (m, 1H), 7.47-7.60 (m, 1H), 7.36-7.42 (m, 1H), 7.23-7.30 (m, 1H), 6.94-7.01 (m, 1H), 6.81-6.89 (m, 1H), 3.43-3.54 (m, 4H), 3.25-3.32 (m, 2H), 2.40-2.49 (m, 2H), 1.77-1.87 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 428 [M+H]$^+$. |
| 30 |  | 1-[3-[[2-(2-メトキシアニリノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 8.42-8.48 (m, 1H), 8.13-8.18 (m, 1H), 7.65-7.75 (m, 1H), 6.94-7.02 (m, 2H), 6.87-6.92 (m, 1H), 6.66-6.76 (m, 1H), 3.90 (s, 3H), 3.52-3.59 (m, 2H), 3.45-3.49 (m, 2H), 3.25-3.32 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H), 1.78-1.87 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 424 [M+H]$^+$. |
| 31 | | 1-[3-[[2-(2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 8.14-8.17 (m, 1H), 8.09-8.13 (m, 1H), 7.21-7.27 (m, 1H), 6.87-6.91 (m, 1H), 6.82-6.87 (m, 1H), |

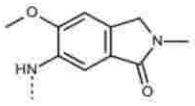
【０３９４】

【表２－２】

| 実施例# | R1 | 名称 | 分析データ |
|---|---|---|---|
| |  | | 6.67-6.74 (m, 1H), 4.63 (t, J=8.70 Hz, 2H), 3.44-3.55 (m, 4H), 3.22-3.34 (m, 4H), 2.40-2.49 (m, 2H), 1.74-1.88 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 436 $[M+H]^+$. |
| **32** |  | 1-[3-[[2-(2-メトキシ-5-モルホリノ-アニリノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.17 (s, 1H), 7.93 (s, 1H), 7.82 (d, J=2.75 Hz, 1H), 7.25-7.32 (m, 1H), 6.90 (d, J=8.70 Hz, 1H), 6.54-6.61 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.39-3.45 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 3.16-3.23 (m, 2H), 2.90-2.96 (m, 4H), 2.80-2.87 (m, 4H), 2.17-2.26 (m, 2H), 1.63-1.75 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 509 $[M+H]^+$. |
| **33** |  | 6-メトキシ-7-[[4-[3-(2-オキソ-1-ピペリジル)プロピルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]-3,4-ジヒドロ-2H-イソキノリン-1-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 9.25-9.30 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.65-7.70 (m, 1H), 6.66-6.70 (m, 1H), 3.95 (s, 3H), 3.66-3.71 (m, 2H), 3.54-3.60 (m, 2H), 3.45-3.51 (m, 2H), 3.27-3.35 (m, 2H), 2.93-3.00 (m, 2H), 2.41-2.48 (m, 2H), 1.91-1.98 (m, 2H), 1.78-1.85 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 493 $[M+H]^+$. |
| **34** |  | 1-[3-[[2-[2-メトキシ-4-(メトキシメチル)アニリノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 8.38-8.46 (m, 1H), 8.16 (d, J=0.92 Hz, 1H), 7.68-7.78 (m, 1H), 6.88-6.94 (m, 2H), 6.69-6.77 (m, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.92 (s, 3H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.45-3.50 (m, 2H), 3.40 (s, 3H), 3.25-3.33 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 2H), 1.80-1.89 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 468 $[M+H]^+$. |
| **35** |  | 1-[3-[[2-[4-(イソプロポキシメチル)-2-メトキシ-アニリノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) d 8.37-8.41 (m, 1H), 8.12-8.17 (m, 1H), 7.68-7.75 (m, 1H), 6.89-6.95 (m, 2H), 6.66-6.75 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 3.70 (spt, J=6.10 Hz, 1H), 3.51-3.58 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.27-3.32 (m, 2H), 2.41-2.49 (m, 2H), 1.80-1.88 (m, 6H), 1.23 (d, J=6.10 Hz, 6H); LCMS (*m/z*): 496 $[M+H]^+$. |
| **36** |  | 3-メトキシ-4-[[4-[3-(2-オキソ-1-ピペリジル)プロピルアミノ]-5-(トリフルオロメチル) | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.96-9.19 (m, 1H), 8.36-8.45 (m, 1H), 8.19-8.26 (m, 1H), 8.06-8.18 (m, 1H), 7.59-7.63 (m, 1H), |

【０３９５】

【表２－３】

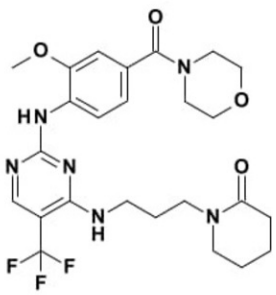
| 実施例# | R1 | 名称 | 分析データ |
|---|---|---|---|
| | | ピリミジン-2-イル]アミノ]安息香酸 | 7.50-7.54 (m, 1H), 3.92 (s, 3H), 3.40 (q, J=6.41 Hz, 2H), 3.23-3.31 (m, 2H), 3.13-3.20 (m, 2H), 2.13-2.20 (m, 2H), 1.69-1.77 (m, 2H), 1.58-1.68 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 468 $[M+H]^+$. |
| 37 |  | 5-メトキシ-2-メチル-6-[[4-[3-(2-オキソ-1-ピペリジル)プロピルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]イソインドリン-1-オン | $^1$H NMR (400 MHz, METHANOL-D3) d 8.23-8.36 (m, 2H), 7.31-7.36 (m, 1H), 4.48 (s, 2H), 3.98-4.02 (m, 3H), 3.55-3.60 (m, 2H), 3.38-3.44 (m, 2H), 3.26-3.28 (m, 2H), 3.17 (s, 3H), 2.25-2.36 (m, 2H), 1.84-1.93 (m, 2H), 1.69-1.81 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 493 $[M+H]^+$. |

【０３９６】

実施例３８：１－［３－［［２－［２－メトキシ－４－（モルホリン－４－カルボニル）アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０３９７】

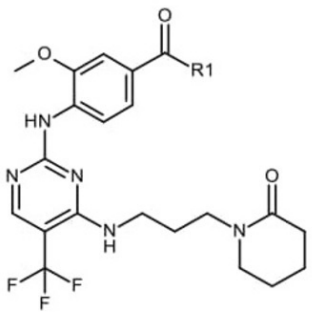
【化８１】



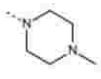
【０３９８】

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の３－メトキシ－４－［［４－［３－（２－オキソ－１－ピペリジル）プロピルアミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］安息香酸（０．０５０ｇ、０．１０７ｍｍｏｌ）に、ＨＡＴＵ（０．０４９ｇ、０．１２８ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．０３９ｍＬ、０．２１４ｍｍｏｌ）、およびモルホリン（０．０１０ｇ、０．１１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌した。反応混合物をＥｔＯＡｃと水で希釈し、有機層を分離し、水で洗浄し、真空下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中で取り上げ、分取ＨＰＬＣにかけることで、生成物（０．０２２ｇ、３８％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　８．２３（ｄ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．３０－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．０７－７．０９（ｍ，１Ｈ），７．０２－７．０６（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．６７（ｍ，８Ｈ），３．３５－３．４１（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．２４（ｍ，２Ｈ），２．１９－２．２５（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．７７（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５３７［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０３９９】
実施例３９～４１
【０４００】
【化８２】



【０４０１】
実施例３９～４１は、実施例３８と同様に、３－メトキシ－４－［［４－［３－（２－オキソ－１－ピペリジル）プロピルアミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］安息香酸および適切なアミンから調製した。
【０４０２】
【表３】

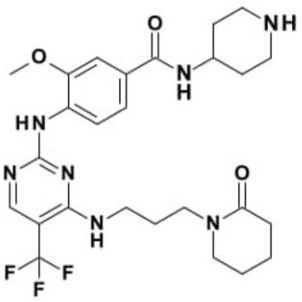
| 実施例# | R1 | IUPAC名 | 分析データ |
|---|---|---|---|
| 39 | -NHMe | 3-メトキシ-N-メチル-4-[[4-[3-(2-オキソ-1-ピペリジル)プロピルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンズアミド | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.29-8.36 (m, 1H), 8.20-8.25 (m, 1H), 8.16-8.19 (m, 1H), 8.06-8.10 (m, 1H), 7.42-7.48 (m, 2H), 7.29-7.34 (m, 1H), 3.88 (s, 3H), 3.34-3.38 (m, 2H), 3.25-3.28 (m, 2H), 3.15-3.21 (m, 2H), 2.72-2.77 (m, 3H), 2.16-2.21 (m, 2H), 1.62-1.74 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 481 $[M+H]^+$. |
| 40 | -$NMe_2$ | 3-メトキシ-N,N-ジメチル-4-[[4-[3-(2-オキソ-1-ピペリジル)プロピルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]ベンズアミド | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.14-8.20 (m, 2H), 8.08 (s, 1H), 7.24-7.31 (m, 1H), 7.02-7.05 (m, 1H), 6.96-7.01 (m, 1H), 3.84 (s, 3H), 3.31-3.37 (m, 2H), 3.24-3.29 (m, 2H), 3.15-3.20 (m, 2H), 2.93 (s, 6H), 2.15-2.22 (m, 2H), 1.61-1.73 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 495 $[M+H]^+$. |
| 41 |  | 1-[3-[[2-[2-メトキシ-4-(4-メチルピペラジン-1-カルボニル)アニリノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.17-8.21 (m, 1H), 8.16 (d, J=0.92 Hz, 1H), 8.08 (s, 1H), 7.24-7.32 (m, 1H), 7.01 (d, J=1.83 Hz, 1H), 6.98 (dd, J=1.83, 8.24 Hz, 1H), 3.85 (s, 3H), 3.32-3.57 (m, 6H), 3.24-3.28 (m, 2H), 3.18 (t, J=5.50 Hz, 2H), 2.12-2.42 (m, 9H), 1.60-1.74 (m, 6H); LCMS (*m/z*): 550 $[M+H]^+$. |

【０４０３】

実施例４２：３－メトキシ－４－［［４－［３－（２－オキソ－１－ピペリジル）プロピルアミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－Ｎ－（４－ピペリジル）ベンズアミド

【０４０４】

【化８３】



【０４０５】

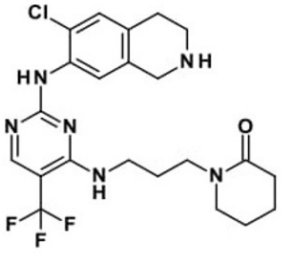
粗生成物を１：１のＤＣＭ－ＴＦＡ（２ｍＬ）中で３０分間撹拌することでＢＯＣ基の除去を行った以外、実施例３８と同様に、３－メトキシ－４－［［４－［３－（２－オキソ－１－ピペリジル）－プロピルアミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］安息香酸およびｔｅｒｔ－ブチル４－アミノピペリジン－１－カルボキシレートから調製した。反応混合物を真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　８．２３（ｄ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，１Ｈ），８．１８（ｄ，Ｊ＝０．９２Ｈｚ，１Ｈ），８．１３－８．１７（ｍ，１Ｈ），８．０９（ｓ，１Ｈ），７．４６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝１．８３Ｈｚ，１Ｈ），７．３０－７．３５（ｍ，１Ｈ），３．８９（ｓ，３Ｈ），３．８０－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．３３－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．２９（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．２１（ｍ，２Ｈ），２．９６－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．５４－２．６２（ｍ，２Ｈ），２．１９（ｓ，２Ｈ），１．６１－１．７８（ｍ，８Ｈ），１．３８－１．５１（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４０６】

実施例４３：１－［３－［［２－［（６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４０７】

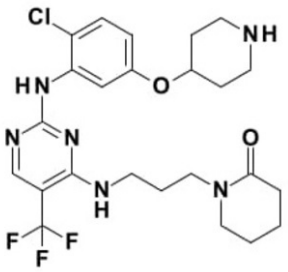
【化８４】



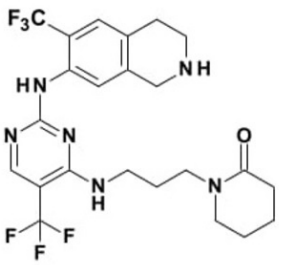
【０４０８】

実施例１９と同様に、中間体１および中間体１７から調製を行った。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　ｐｐｍ　８．７４（ｓ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．４０（ｓ，１Ｈ），７．１５－７．２３（ｍ，２Ｈ），３．８３（ｓ，２Ｈ），３．２１－３．２９（ｍ，４Ｈ），３．１５－３．２０（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．２１（ｓ，２Ｈ），１．５９－１．７４（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８３／４８５［Ｍ＋Ｈ$^{+}$］。

【０４０９】
実施例４４：１－［３－［［２－［２－クロロ－５－（４－ピペリジルオキシ）アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン
【０４１０】
【化８５】



【０４１１】
中間体１（０．０７ｇ、０．２０８ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル４－（３－アミノ－４－クロロ－フェノキシ）ピペリジン－１－カルボキシレート（０．０７５ｇ、０．２３０ｍｍｏｌ）をＩＰＡ（３ｍＬ）中で合わせ、８５℃で一晩加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡ（０．５ｍＬ）を添加した。反応混合物を１５分間撹拌し、ＳＣＸカートリッジに通し、ＭｅＯＨ中２Ｍ　$NH_3$で溶出した。分取ＨＰＬＣによる精製によって、生成物（０．０１２ｇ、１１％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：８．２６（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８４－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５４（ｓ，１Ｈ），４．２８－４．４６（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．５９（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０９－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．５０（ｍ，２Ｈ），１．９７－２．０９（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．８７（ｍ，６Ｈ），１．７０－１．７６（ｍ，２Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２７．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$
【０４１２】
実施例４５：１－［３－［［５－（トリフルオロメチル）－２－［［６－（トリフルオロメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル］アミノ］ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン
【０４１３】
【化８６】



【０４１４】
実施例１９と同様に、中間体１および６－（トリフルオロメチル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－アミンから調製を行った。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：８．１５（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９５（ｓ，１Ｈ），７．３５（ｓ，１Ｈ），７．１２（ｓ，１Ｈ），６．７０－６．８８（ｍ，１Ｈ），３．９７－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．３３（ｍ，２Ｈ）

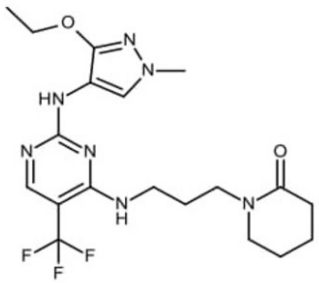
，３．１４－３．２２（ｍ，２Ｈ），２．７２－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．３３－２．５３（ｍ，２Ｈ），１．７６－１．８４（ｍ，６Ｈ）；ｍ／ｚ　５１７（Ｍ＋Ｈ）$^{+}$

【０４１５】

実施例４６：１－［３－［［２－［（３－エトキシ－１－メチル－ピラゾール－４－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４１６】

【化８７】



【０４１７】

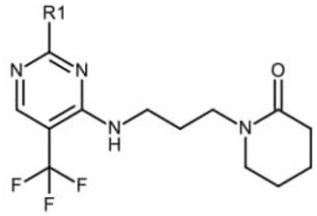
中間体１（０．０５０ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）、３－エトキシ－１－メチル－ピラゾール－４－アミンヒドロクロリド（０．０２９ｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）をマイクロウェーブバイアル中で合わせ、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を降温し、ＭｅＯＨに溶解し、分取ＨＰＬＣによって精製した。生成物をＳＣＸカートリッジに通すことで、生成物（０．０４２ｇ、６４％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：８．０４－８．２２（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．８０（ｍ，１Ｈ），６．３７－６．９２（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．３３（ｍ，２Ｈ），３．７５（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．２０－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．３７－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．８７（ｍ，６Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４１８】

実施例４７～５２

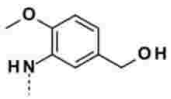
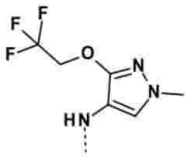
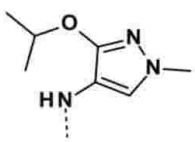
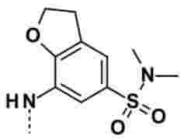
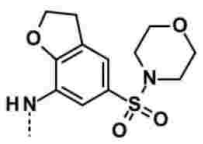
【０４１９】

【化８８】



【０４２０】

【表４】

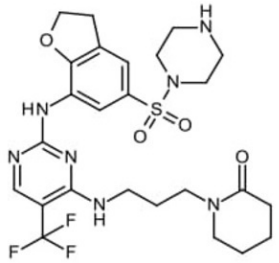
| 実施例# | R1 | IUPAC名 | 分析データ |
|---|---|---|---|
| 47 |  | 1-[3-[[2-[5-(ヒドロキシメチル)-2-メトキシ-アニリノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (クロロホルム-d) d: 8.57-8.67 (m, 1H), 8.13 (s, 1H), 7.80 (br. s., 1H), 6.94 (dd, J=8.2, 1.8 Hz, 1H), 6.84 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.33 (br. s., 1H), 4.66 (s, 2H), 4.05-4.19 (m, 1H), 3.89 (s, 3H), 3.54-3.74 (m, 2H), 3.40-3.53 (m, 2H), 3.20-3.33 (m, 2H), 2.33-2.47 (m, 2H), 1.66-1.93 (m, 6H); (*m/z*): 454 [M+H]$^+$ |
| 48 |  | 1-[3-[[2-[[1-メチル-3-(2,2,2-トリフルオロエトキシ)ピラゾール-4-イル]アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (クロロホルム-d) d: 8.06-8.19 (m, 1H), 7.70-7.85 (m, 1H), 6.35-6.85 (m, 2H), 4.49-4.69 (m, 2H), 3.75 (s, 3H), 3.39-3.57 (m, 4H), 3.21-3.37 (m, 2H), 2.45 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.73-1.94 (m, 6H); (*m/z*): 496 [M+H]$^+$ |
| 49 |  | 1-[3-[[2-[(3-イソプロポキシ-1-メチル-ピラゾール-4-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (クロロホルム-d) d: 8.03-8.22 (m, 1H), 7.69 (br. s., 1H), 6.82 (br. s., 1H), 6.39-6.66 (m, 1H), 4.73-4.98 (m, 1H), 3.75 (s, 3H), 3.38-3.60 (m, 4H), 3.22-3.36 (m, 2H), 2.45 (t, J=6.0 Hz, 2H), 1.72-1.92 (m, 6H), 1.36 (d, J=6.0 Hz, 6H); (*m/z*): 456 [M+H]$^+$ |
| 50 |  | N,N-ジメチル-7-[[4-[3-(2-オキソ-1-ピペリジル)プロピルアミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2-イル]アミノ]-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-スルホンアミド | $^1$H NMR (クロロホルム-d) d: 8.88 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.15 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.30 (br. s., 1H), 7.28 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.18 (br. s., 1H), 4.77 (t, J=8.7 Hz, 2H), 3.57-3.64 (m, 2H), 3.44-3.49 (m, 2H), 3.28-3.38 (m, 4H), 2.70 (s, 6H), 2.37-2.48 (m, 2H), 1.80-1.92 (m, 6H); (*m/z*): 543 [M+H]$^+$ |
| 51 |  | 1-[3-[[2-[(5-モルホリノスルホニル-2,3-ジヒドロベンゾフラン-7-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (クロロホルム-d) d: 8.86 (d, J=1.4 Hz, 1H), 8.16 (s, 1H), 7.31 (br. s., 1H), 7.22-7.25 (m, 1H), 7.19 (br. s., 1H), 4.78 (t, J=8.9 Hz, 2H), 3.71-3.79 (m, 4H), 3.55-3.63 (m, 2H), 3.43-3.47 (m, 2H), 3.27-3.41 (m, 4H), 2.96-3.05 (m, 4H), 2.37-2.48 (m, 2H), 1.81-1.92 (m, 6H); (*m/z*): 585 [M+H]$^+$ |

【０４２１】

**実施例５２：１－［３－［［２－［（５－ピペラジン－１－イルスルホニル－２，３－ジヒドロベンゾフラン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン**

【０４２２】

【化８９】



【０４２３】

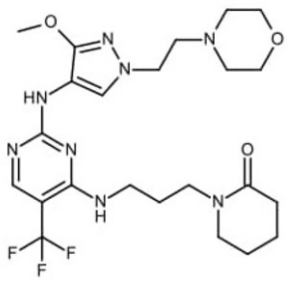
実施例１９と同様に、中間体１およびｔｅｒｔ－ブチル４－［（７－アミノ－２，３－ジヒドロベンゾフラン－５－イル）スルホニル］ピペラジン－１－カルボキシレートから調製を行った。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：８．８３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．２３（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０－７．２０（ｍ，１Ｈ），４．７４（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，２Ｈ），３．５２－３．６３（ｍ，２Ｈ），３．４１－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．２５－３．３７（ｍ，４Ｈ），２．８４－３．０４（ｍ，８Ｈ），２．３８－２．４８（ｍ，２Ｈ），１．７０－１．８８（ｍ，７Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５８４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$

【０４２４】

実施例５３：１－［３－［［２－［［３－メトキシ－１－（２－モルホリノエチル）ピラゾール－４－イル］アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４２５】

【化９０】



【０４２６】

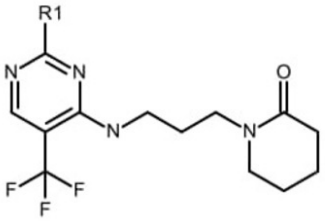
中間体１（０．０５０ｇ、０．１４９ｍｍｏｌ）、３－メトキシ－１－（２－モルホリノエチル）ピラゾール－４－アミン（０．０３７ｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）を合わせ、マイクロウェーブ下、１２０℃で加熱した。反応混合物を降温し、濃縮し、分取ＨＰＬＣ（低ｐＨ緩衝液）によって精製した。生成物をＳＣＸカートリッジに通すことで、最終生成物（０．０４６ｇ、収率５３％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：８．１０－８．１７（ｍ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），６．７８－６．９４（ｍ，１Ｈ），６．５８（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），４．０１－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．９５（ｓ，３Ｈ），３．６６－３．７３（ｍ，４Ｈ），３．４０－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．２２－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．７８（ｔ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，２Ｈ），２．４０－２．５３（ｍ，６Ｈ），１．７７－１．８９（ｍ，６Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４２７】

実施例５４～５５

【０４２８】

【化９１】

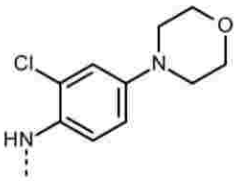
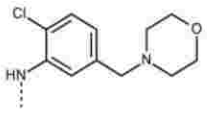


【０４２９】

実施例５３と同様に、中間体１および適切なアミンから調製を行った。

【０４３０】

【表５】

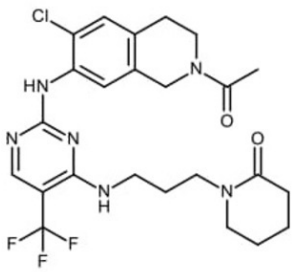
| 実施例# | R1 | IUPAC名 | 1H NMR |
|---|---|---|---|
| 54 |  | 1-[3-[[2-(2-クロロ-4-モルホリノ-アニリノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (クロロホルム-d) d: 8.14 (s, 1H), 7.97-8.05 (m, 1H), 7.23 (dd, J=8.7, 2.3 Hz, 1H), 7.08-7.15 (m, 1H), 7.01 (d, J=8.7 Hz, 1H), 6.85-6.95 (m, 1H), 3.85-3.93 (m, 4H), 3.48-3.54 (m, 4H), 3.27-3.34 (m, 2H), 2.98-3.08 (m, 4H), 2.39-2.50 (m, 2H), 1.78-1.89 (m, 6H);<br>LCMS (*m/z*): 513 [M+H]$^+$ |
| 55 |  | 1-[3-[[2-[2-クロロ-5-(モルホリノメチル)アニリノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピペリジン-2-オン | $^1$H NMR (クロロホルム-d) d: 8.52 (d, J=1.8 Hz, 1H), 8.18 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.56 (br. s, 1H), 7.34 (d, J=8.2 Hz, 1H), 6.93-7.05 (m, 2H), 3.69-3.77 (m, 4H), 3.43-3.60 (m, 6H), 3.25-3.34 (m, 2H), 2.39-2.64 (m, 6H), 1.73-1.91 (m, 6H).<br>LCMS (*m/z*): 527 [M+H]$^+$ |

【０４３１】

実施例５６：１－［３－［［２－［（２－アセチル－６－クロロ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４３２】

【化９２】



【０４３３】

１－［３－［［２－［（６－クロロ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）－ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン（０．０３０ｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）の、$Et_3N$（１８μＬ、０．１２４ｍｍｏｌ）およびＤＣＭ溶液に、塩化アセチル（５．５μＬ、０．７７

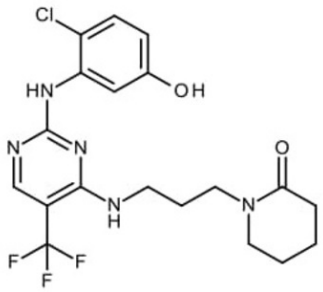
ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌して放置した。反応混合物を真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣにより精製することで、生成物（０．０１１ｇ、３４％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）シフト：８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．５３（ｓ，１Ｈ），７．１７－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．８８－７．０４（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．７４（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．５６（ｍ，４Ｈ），３．２７－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．９２（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．１６－２．３５（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．８９（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３４】

実施例５７：１－［３－［［２－（２－クロロ－５－ヒドロキシ－アニリノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４３５】

【化９３】




【０４３６】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル－（４－クロロ－３－ニトロ－フェノキシ）－ジメチル－シラン

４－クロロ－３－ニトロフェノール（０．５００ｇ、０．２８９ｍｍｏｌ）とＥｔ$_{3}$Ｎ（０．８４３ｇ、０．５７８ｍｍｏｌ）のＤＣＭ（２０ｍＬ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド（０．５２８ｇ、０．３１８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌して放置した。反応混合物をＤＣＭと水で希釈し、有機層を分離し、乾燥し、ＳｉＯ$_{2}$上に直接濃縮した。カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中０～１０％ＥｔＯＡｃ）による精製によって、所望の生成物であるｔｅｒｔ－ブチル－（４－クロロ－３－ニトロ－フェノキシ）－ジメチル－シラン（０．６３７ｇ、収率７３％）を淡黄色の油状物として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：７．３９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９９（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ），０．２４（ｓ，６Ｈ）。

【０４３７】

工程２：５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－クロロ－アニリン

ｔｅｒｔ－ブチル－（４－クロロ－３－ニトロ－フェノキシ）－ジメチル－シラン（０．６３７ｇ、２．１０ｍｍｏｌ）のＥｔＯＡｃ（３０ｍＬ）溶液に、ＳｎＣｌ$_{2}$．２Ｈ$_{2}$Ｏ（２．３７ｇ、１０．５ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を一晩撹拌して放置した。反応混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_{3}$（水溶液）にそそぎ、有機層を分離し、乾燥し、真空下で濃縮することで、生成物である５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－クロロ－アニリン（５３６ｍｇ、９４％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：７．０７（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．３０（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），６．２１（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），０．９７（ｓ，９Ｈ），０．１８（ｓ，６Ｈ）。

【０４３８】

工程３：１－［３－［［２－［５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－クロロ－アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

中間体１（０．１００ｇ、０．２９８ｍｍｏｌ）、５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－クロロ－アニリン（０．０８９ｇ、０．３２７ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）をマイクロウェーブバイアル中で合わせ、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を降温し、真空下、シリカ上で濃縮した。化合物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、黄色の油状物（０．１１４ｇ、６５％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）シフト：８．１６－８．１９（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．４６（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．７Ｈｚ，１Ｈ），３．４５－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．３０（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．５１（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．８６（ｍ，６Ｈ），０．９９（ｓ，９Ｈ），０．２２（ｓ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５８．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４３９】

工程４：１－［３－［［２－（２－クロロ－５－ヒドロキシ－アニリノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

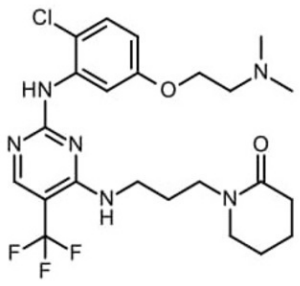
ＴＨＦ（５ｍＬ）中の１－［３－［［２－［５－［ｔｅｒｔ－ブチル（ジメチル）シリル］オキシ－２－クロロ－アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－プロピル］ピペリジン－２－オン（０．１１４ｇ、０．２０５ｍｍｏｌ）をＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、０．３１ｍＬ、０．３０７ｍｍｏｌ）に添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。反応混合物を真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィーによって精製することで、白色固形物（０．０９０ｇ、９９％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）シフト：１０．１０（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．４２（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．４６－６．７４（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．３０－３．３７（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．５２（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．８９（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４３．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４０】

実施例５８：１－［３－［［２－［２－クロロ－５－［２－（ジメチルアミノ）エトキシ］アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４４１】

【化９４】




【０４４２】

１－［３－［［２－（２－クロロ－５－ヒドロキシ－アニリノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン（０．０３０ｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）と$K_2CO_3$（０．０１９ｇ、０．１３５ｍｍｏｌ）のＤＭＦ（１ｍＬ）混合物に、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－エタンアミンヒドロクロリド（０．０１１ｇ、０．０８０ｍｍｏｌ）を添加した。反応混合物を７０℃で一晩加熱し、真空下で濃縮し、分取ＨＰＬＣによって精製することで、生成物（３ｍｇ、９％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：８．２５（ｄ，Ｊ＝２．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８５－６．９３（ｍ，１Ｈ），６．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．７，２．７Ｈｚ

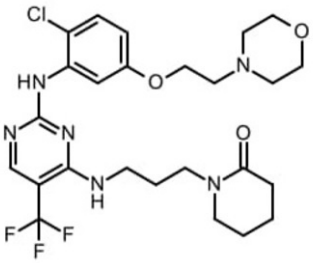
，１Ｈ），４．０５－４．１４（ｍ，２Ｈ），３．４４－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．７４－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．５０（ｍ，２Ｈ），２．３８（ｓ，６Ｈ），１．７７－１．８６（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５１５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４３】

実施例５９：１－［３－［［２－［２－クロロ－５－（２－モルホリノエトキシ）アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４４４】

【化９５】



【０４４５】

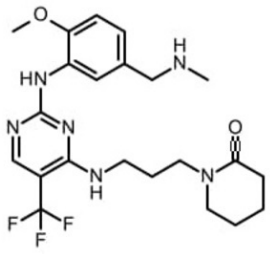
実施例５８と同様に、１－［３－［［２－（２－クロロ－５－ヒドロキシ－アニリノ）－５－（トリフルオロメチル）－ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オンおよび２－モルホリノエタンアミンヒドロクロリドから調製を行うことで、生成物（０．０１０ｇ、２７％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：８．２４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９（ｓ，１Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８６－７．０１（ｍ，１Ｈ），６．４７－６．５８（ｍ，１Ｈ），４．１２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），３．７０－３．７７（ｍ，４Ｈ），３．４４－３．５７（ｍ，４Ｈ），３．２６－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．８２（ｔ，Ｊ＝５．７Ｈｚ，２Ｈ），２．５６－２．６３（ｍ，４Ｈ），２．４１－２．５０（ｍ，２Ｈ），１．７８－１．８７（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５５７．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４６】

実施例６０：１－［３－［［２－［２－メトキシ－５－（メチルアミノメチル）アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４４７】

【化９６】



【０４４８】

工程１：４－メトキシ－３－［［４－［３－（２－オキソ－１－ピペリジル）プロピルアミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］ベンズアルデヒド

１－［３－［［２－［５－（ヒドロキシメチル）－２－メトキシ－アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン（０．１４０ｇ、０．３０９ｍｍｏｌ）のＴＨＦ（１０ｍＬ）溶液に、デス・マーチン・

ペルヨージナン（０．０８７ｇ、０．４６４ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で２時間撹拌して放置した。反応混合物を真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中４０～８０％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、薄褐色固形物（０．０８３ｇ、収率６０％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）ｄ：９．９０（ｓ，１Ｈ），９．１８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝０．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｓ，１Ｈ），７．５１（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－７．１３（ｍ，１Ｈ），７．００（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．５９－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．４５－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．３６（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．５２（ｍ，２Ｈ），１．９０－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．８０－１．８６（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５２．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４４９】

工程２：１－［３－［［２－［２－メトキシ－５－（メチルアミノメチル）アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

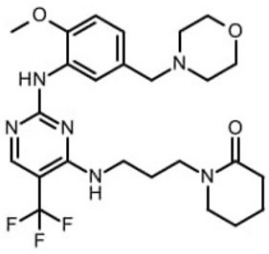
４－メトキシ－３－［［４－［３－（２－オキソ－１－ピペリジル）プロピルアミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］ベンズアルデヒド（０．０２７ｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）のＤＣＭ／ＭｅＯＨ（５ｍＬ）溶液に、メチルアミン（０．７μＬ、０．０７２ｍｍｏｌ）、続いてＮａ（ＯＡｃ）$_{3}$ＢＨ（０．０１９ｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌して放置した。反応混合物を真空下で濃縮し、ＭｅＯＨ中で採取し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ１）にかけた後、これをＳＣＸカートリッジに通すことで、所望の生成物（７ｍｇ、２０％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）：８．４８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，２．３Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．８６（ｍ，２Ｈ），３．８８（ｓ，３Ｈ），３．７２－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．５３－３．６０（ｍ，２Ｈ），３．４９－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．４７（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．３３（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．４７（ｍ，５Ｈ），１．７８－１．８６（ｍ，６Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６７．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５０】

実施例６１：１－［３－［［２－［２－メトキシ－５－（モルホリノメチル）アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４５１】

【化９７】



【０４５２】

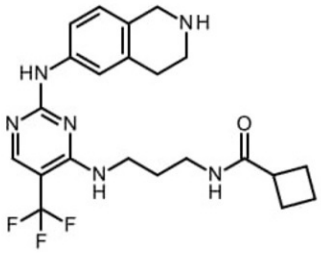
実施例６０と同様に、工程２でモルホリンを用いて調製を行った。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（クロロホルム－ｄ）シフト：８．４９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｓ，１Ｈ），７．６７－７．７４（ｍ，１Ｈ），６．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８２－６．８８（ｍ，２Ｈ），３．９０（ｓ，３Ｈ），３．７１－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．４６－３．６８（ｍ，６Ｈ），３．２６－３．３４（ｍ，２Ｈ），２．４０－２．７５（ｍ，６Ｈ），１．７８－１．９１（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：５２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４５３】

実施例６２：Ｎ－（３－（（２－（（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）シクロブタンカルボキサミド

【０４５４】

【化９８】

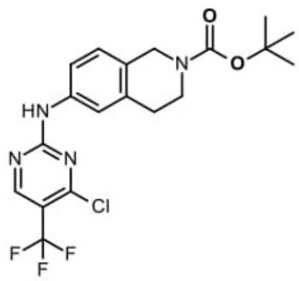


【０４５５】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

【０４５６】

【化９９】



【０４５７】

塩化亜鉛（３．０４ｍＬ、$Et_2O$中１Ｍ、３．０４ｍｍｏｌ）を、２，４－ジクロロ－５－トリフルオロメチルピリミジン（０．３００ｇ、１．３８ｍｍｏｌ）の１：１　ＤＣＥ：$^{t}$ＢｕＯＨ（１２ｍＬ）撹拌溶液に、０℃で滴加した。反応混合物を１時間撹拌してから、６－アミノ－２－Ｎ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン（３４１ｍｇ、１．３８ｍｍｏｌ）、続いてトリエチルアミン（０．２１ｍＬ、１．５２ｍｍｏｌ）の１：１　ＤＣＥ：$^{t}$ＢｕＯＨ（４ｍＬ）溶液で処理した。混合物を２時間撹拌してから真空下で濃縮し、次いでＤＣＭ中で採取し、真空下、シリカ上で濃縮した。粗製反応混合物をカラムクロマトグラフィー（１０ｇカラム、ＰＥ中６０～７０％ＥＡ）によって精製することで、白色固形物（３７０ｍｇ、７５％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）δ　ｐｐｍ　８．５９（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝８．２４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），３．６５（ｔ，Ｊ＝５．０４Ｈｚ，２Ｈ），２．８４（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）。

【０４５８】

工程２：Ｎ－（３－（（２－（（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）アミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）シクロブタンカルボキサミド

Ｎ－（３－アミノプロピル）シクロブタンカルボキサミド（１２ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）とトリエチルアミン（０．０２ｍＬ、０．１１９ｍｍｏｌ）を、ｔｅｒｔ－ブチル６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート（３４ｍｇ、０．０７９ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（２ｍＬ）懸濁液に添加した。反応混合物を７０℃で２時間撹拌し、次

いで室温に降温し、真空下で濃縮した。これをＤＣＭ（５ｍＬ）中で採取し、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、反応混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を濃縮し、得られた残渣を分取ＨＰＬＣ（ｐＨ１）によって精製し、次いで脱塩した（ＳＣＸカートリッジ）。溶媒を真空下で濃縮することで、白色固形物（２．１ｍｇ、６％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ　ｐｐｍ　９．４５（ｓ，１Ｈ），８．１２（ｓ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｓ，１Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝９．６２，２．２９Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｔ，Ｊ＝４．５８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝８．７０Ｈｚ，１Ｈ），３．７７（ｓ，２Ｈ），３．４０（ｑ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，２Ｈ），３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９２（ｍ，２Ｈ），２．６３（ｔ，Ｊ＝５．５０Ｈｚ，２Ｈ），２．０７（ｍ，２Ｈ），１．９５（ｍ，２Ｈ），１．８２（ｍ，１Ｈ），１．６７（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

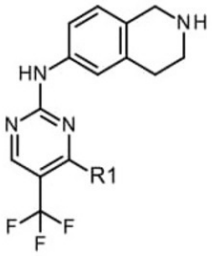
【０４５９】

実施例６３～６７

実施例６２と同様に、工程１でｔｅｒｔ－ブチル６－（（４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル）アミノ）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレートおよび適切なアミンから調製を行った。

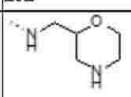
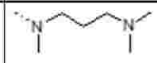
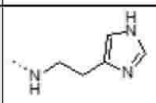
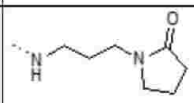
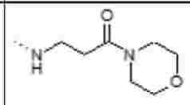
【０４６０】

【化１００】




【０４６１】

【表６－１】

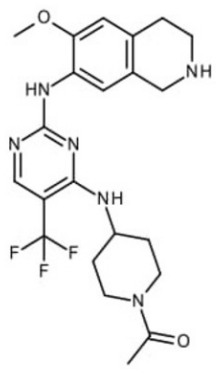
| Ex. | R1 | 名称 | 分析データ |
|---|---|---|---|
| 63 |  | N4-(モルホリン-2-イルメチル)-N2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | $^1$H NMR (クロロホルム-d) d: 8.15 (d, J=0.9 Hz, 1H), 7.34 (d, J=1.8 Hz, 1H), 7.28-7.32 (m, 1H), 7.22-7.26 (m, 1H), 6.97 (d, J=8.2 Hz, 1H), 5.60 (br. s., 1H), 3.99 (s, 2H), 3.88-3.95 (m, 1H), 3.59-3.76 (m, 3H), 3.38-3.47 (m, 1H), 3.14 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.76-2.96 (m, 5H), 2.60-2.70 (m, 1H); LCMS (*m/z*): 409.1 [M+H]$^+$. |
| 64 |  | N4-[3-(ジメチルアミノ)プロピル]-N4-メチル-N2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.28 (s, 1 H), 7.43 (br. s, NH), 7.30 (dd, *J*=8.24, 1.83 Hz, 1 H), 7.26 (s, 1 H), 6.94 (d, *J*=8.24 Hz, 1 H), 3.97 (s, 2 H), 3.61 (t, *J*=7.33 Hz, 2 H), 3.11 (m, *J*=1.37 Hz, 5 H), 2.77 (t, *J*=5.95 Hz, 2 H), 2.24 (t, *J*=6.87 Hz, 2 H), 2.18 (s, 6 H), 1.79 (quin, *J*=7.33 Hz, 2 H); LCMS (*m/z*): 409.2 [M+H]$^+$. |
| 65 |  | N4-[2-(1H-イミダゾール-5-イル)エチル]-N2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-*d*$_6$) δ ppm 9.61 (br. s, 1H), 8.15 (s, 1H), 7.65 (s, 1H), 7.55 (s, 1H), 7.50 (dd, *J*=9.16, 1.83 Hz, 1H), 7.31 (t, *J*=5.95 Hz, 1H), 7.04 (d, *J*=8.70 Hz, 1H), 6.79 (s, 1H), 4.14 (s, 2H), 3.66 (q, *J*=6.87 Hz, 2H), 3.26 (t, *J*=6.00 Hz, 2H), 2.80 (m, 4H); LCMS (*m/z*): 404.1 [M+H]$^+$. |
| 66 |  | 1-[3-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロピル]ピロリジン-2-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.11 (s, 1H), 7.39 (s, 1H), 7.34 (br. s, 1H), 7.28 (dd, *J*=7.33, 2.29 Hz, 1H), 6.94 (d, *J*=8.24 Hz, 1H), 6.51 (t, *J*=5.50 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.50 (dt, *J*=9.16, 5.95 Hz, 2H), 3.40 (t, *J*=6.87 Hz, 2H), 3.35 (t, *J*=6.40 Hz, 2H), 3.13 (t, *J*=5.95 Hz, 2H), 2.79 (t, *J*=5.95 Hz, 2H), 2.43 (t, *J*=7.33 Hz, 2H), 2.04 (quin, *J*=7.33 Hz, 2H), 1.79 (quin, *J*=6.07 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 435.1 [M+H]$^+$. |
| 67 |  | 1-モルホリノ-3-[[2-(1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-6-イルアミノ)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]アミノ]プロパン-1-オン | $^1$H NMR (400 MHz, クロロホルム-d) δ ppm 8.12 (s, 1H), 7.33 (s, 1H), 7.31 (dd, *J*=8.24, 2.29 Hz, 1H), 6.95 (d, *J*=8.24 Hz, 1H), 6.09 (t, *J*=5.50 Hz, 1H), 3.98 (s, 2H), 3.86 (dt, *J*=6.87, 5.50 Hz, 2H), 3.62 (m, 8H), 3.36 (t, *J*=5.04 Hz, 2H), 3.13 (t, *J*=5.95 Hz, 2H), 2.78 (t, *J*=5.95 Hz, 2H), 2.61 (t, |

【０４６２】

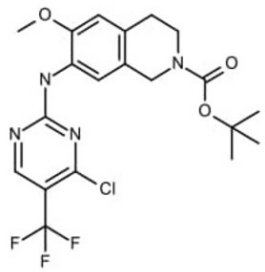
【表６－２】

| Ex. | R1 | 名称 | 分析データ |
|---|---|---|---|
| | | | *J*=5.95 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 451.1 [M+H]$^+$. |

【０４６３】
実施例６８：１－［４－［［２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－ピペリジル］エタノン
【０４６４】
【化１０１】



【０４６５】
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル７－［［４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート
【０４６６】
【化１０２】



【０４６７】
２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．３９０ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（１５ｍＬ）および$^{t}$ＢｕＯＨ（１５ｍＬ）溶液に、０℃でＺｎＣｌ$_{2}$（Ｅｔ$_{2}$Ｏ中１Ｍ）（３．９６ｍＬ、３．９６ｍｍｏｌ）を滴加し、１時間撹拌して放置した。次いで、ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．５００ｇ、１．７９ｍｍｏｌ）とＥｔ$_{3}$Ｎ（０．５２ｍＬ、３．５８ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥおよび$^{t}$ＢｕＯＨ溶液を滴加し、反応混合物を撹拌して放置し、週末にかけて温めた。反応混合物を真空下で濃縮し、ＤＣＭ中で採取し、シリカ上に吸収させた。化合物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中０～１５％ＥｔＯＡｃ）によって精製し、生成物を含有する画分を合わせて真空下で濃縮することで、生成物であるｔｅｒｔ－ブチル７－［［４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．７６０ｇ、１．６６ｍｍｏｌ、収率９２％）を無色の油状物として得て、これは静置後に固形化した。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．５７－８．６３（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．１４（ｍ，１Ｈ），６．６６－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．５９（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．６３－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．８５（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，９Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５８．９［Ｍ－ＣＯ$_{2}$$^{t}$Ｂｕ＋Ｈ］

＋。

【０４６８】

工程２：１－［４－［［２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－ピペリジル］エテノン

ｔｅｒｔ－ブチル７－［［４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．０４５ｇ、０．０９８ｍｍｏｌ）、１－（４－アミノ－１－ピペリジル）エタノン（０．０１５ｇ、０．１０８ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）をマイクロウェーブバイアル中で合わせ、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、ＴＦＡを添加し（１ｍＬ）、その後、残渣をＭｅＯＨ中で採取し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ１０）にかけることで、生成物（９ｍｇ、２０％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　８．１６（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），６．５５－６．６４（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．８０（ｓ，５Ｈ），３．００－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．９５（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．５７（ｍ，１Ｈ），１．９８－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．７５－１．８６（ｍ，２Ｈ），１．５６－１．６８（ｍ，１Ｈ），１．４３－１．５６（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６５．０［Ｍ＋Ｈ］＋。

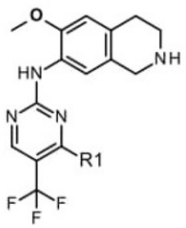
【０４６９】

実施例６９～７３

実施例６８と同様に、工程２でｔｅｒｔ－ブチル７－［［４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレートおよび適切なアミンから調製を行った。

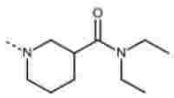
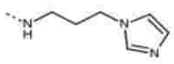
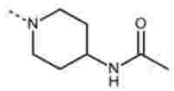
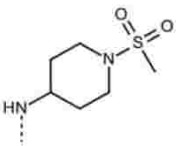
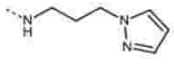
【０４７０】

【化１０３】




【０４７１】

【表７】

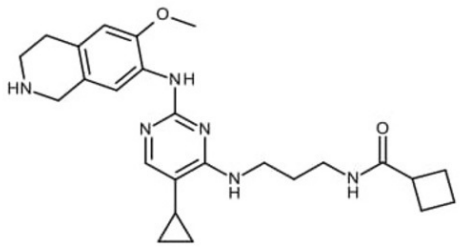
| Ex# | R1 | 名称 | 分析データ |
|---|---|---|---|
| *1* |  | N,N-ジエチル-1-[2-[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]ピペリジン-3-カルボキサミド | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.35 (s, 1H), 8.12-8.18 (m, 1H), 7.57 (s, 1H), 6.71 (s, 1H), 4.08-4.19 (m, 1H), 3.94-4.04 (m, 1H), 3.78 (s, 3H), 3.71 (s, 2H), 3.00-3.25 (m, 6H), 2.85-2.95 (m, 2H), 2.61-2.73 (m, 3H), 1.52-1.82 (m, 4H), 0.99 (t, J=7.10 Hz, 6H); LCMS (*m/z*): 507 [M+H]$^+$. |
| *2* |  | N4-(3-イミダゾール-1-イルプロピル)-N2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.13-8.17 (m, 1H), 7.97-8.01 (m, 1H), 7.67-7.71 (m, 1H), 7.59-7.62 (m, 1H), 7.19-7.25 (m, 1H), 7.15 (s, 1H), 6.86-6.88 (m, 1H), 6.72 (s, 1H), 3.91-3.97 (m, 2H), 3.75-3.81 (m, 5H), 3.37-3.40 (m, 2H), 2.90-2.97 (m, 2H), 2.62-2.69 (m, 2H), 1.95-2.04 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 448 [M+H]$^+$. |
| *3* |  | N-[1-[2-[(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)アミノ]-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-4-イル]-4-ピペリジル]アセトアミド | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.35 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.81-7.88 (m, 1H), 7.63-7.71 (m, 1H), 6.74 (s, 1H), 3.93-4.01 (m, 2H), 3.82-3.91 (m, 1H), 3.79 (s, 5H), 3.10-3.19 (m, 2H), 2.93-2.99 (m, 2H), 2.64-2.71 (m, 2H), 1.74-1.86 (m, 5H), 1.32-1.49 (m, 2H); LCMS (*m/z*): 465.0 [M+H]$^+$. |
| *4* |  | N2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-N4-(1-メチルスルホニル-4-ピペリジル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.11-8.18 (m, 1H), 7.96-8.03 (m, 1H), 7.57-7.65 (m, 1H), 6.63-6.73 (m, 2H), 4.06-4.18 (m, 1H), 3.70-3.80 (m, 5H), 3.53-3.64 (m, 2H), 2.84-2.93 (m, 5H), 2.65-2.76 (m, 2H), 2.62 (t, J=5.50 Hz, 2H), 1.79-1.87 (m, 2H), 1.64-1.76 (m, 2H). |
| *5* |  | N2-(6-メトキシ-1,2,3,4-テトラヒドロイソキノリン-7-イル)-N4-(3-ピラゾール-1-イルプロピル)-5-(トリフルオロメチル)ピリミジン-2,4-ジアミン | $^1$H NMR (400 MHz, DMSO-d6) d 8.13-8.17 (m, 1H), 7.99 (s, 1H), 7.75 (s, 1H), 7.70-7.73 (m, 1H), 7.40-7.45 (m, 1H), 7.17-7.27 (m, 1H), 6.76 (s, 1H), 6.19-6.24 (m,1H), 4.11 (t, J=7.10 Hz, 2H), 3.83-3.89 (m, 2H), 3.80 (s, 3H), 3.39-3.42 (m, 2H), 2.98-3.06 (m, 2H), 2.69-2.75 (m, 2H), 2.05 (t, J=6.87 Hz, 2H); LCMS (*m/z*): 448 [M+H]$^+$. |

【０４７２】

実施例７４：Ｎ－［３－［［５－シクロプロピル－２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］シクロブタンカルボキサミド

【０４７３】

【化１０４】

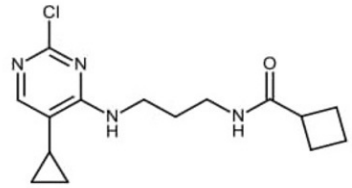


【０４７４】

工程１：Ｎ－［３－［（２－クロロ－５－シクロプロピル－ピリミジン－４－イル）アミノ］プロピル］シクロブタンカルボキサミド

【０４７５】

【化１０５】



【０４７６】

２，４－ジクロロ－５－シクロプロピル－ピリミジン（０．２９４ｇ、１．０８ｍｍｏｌ）、Ｎ－（３－アミノプロピル）シクロブタンカルボキサミド（０．１７０ｇ、０．８９９ｍｍｏｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．３３ｍＬ、１．７０ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（１０ｍＬ）を合わせ、５０℃で３時間加熱した。反応混合物を降温し、シリカ上で濃縮し、化合物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。画分を合わせ、濃縮することで、黄色の油状物（０．０３７ｇ、１３％）を得た。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３０９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７７】

工程２：Ｎ－［３－［［５－シクロプロピル－２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］シクロブタンカルボキサミド

Ｎ－［３－［（２－クロロ－５－シクロプロピル－ピリミジン－４－イル）アミノ］プロピル］シクロブタンカルボキサミド（０．０３７ｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．０３７ｇ、０．１３２ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）をマイクロウェーブバイアル中で合わせ、８０℃で一晩加熱した。反応混合物を濃縮し、ＤＣＭ（２ｍＬ）に溶解し、ＴＦＡを添加し（０．５ｍＬ）、その後、残渣をＳＣＸカートリッジに通し、生成物をＭｅＯＨ中の２Ｍ　$NH_3$で溶出した。溶出物を濃縮し、ＭｅＯＨ中で採取し、分取ＨＰＬＣ（ｐＨ１０）によって精製することで、白色固形物（０．０１３ｇ、収率２３％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．２０（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．３４（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），６．５７（ｓ，１Ｈ），５．９０－５．９６（ｍ，１Ｈ），５．８２－５．８９（ｍ，１Ｈ），３．９８（ｓ，２Ｈ），３．８３－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．５７－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．２９－３．３５（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．１９（ｍ，２Ｈ），２．８０－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．２１－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．０２－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．７４－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．４２－１．５２（ｍ，１Ｈ），０．８８－０．９６（ｍ，２Ｈ），０．４７－０．５４（ｍ，２Ｈ）．ＬＣ

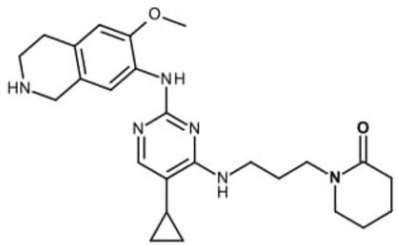
ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４７８】

実施例７５：１－［３－［［５－シクロプロピル－２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０４７９】

【化１０６】



【０４８０】

工程２で１－（３－アミノプロピル）ピペリジン－２－オンを使用したことを除き、実施例７４と同様に調製を行った。

【０４８１】

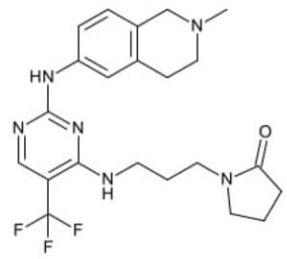
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．２６（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｓ，１Ｈ），７．４９（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），６．５２－６．５９（ｍ，２Ｈ），４．０７（ｓ，２Ｈ），３．８６（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．５６（ｍ，５Ｈ），３．２８－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．２６（ｍ，２Ｈ），２．７９－２．８６（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．４４（ｍ，２Ｈ），１．７９－１．８７（ｍ，６Ｈ），１．４８－１．５６（ｍ，１Ｈ），０．９０－０．９７（ｍ，２Ｈ），０．４６－０．５６（ｍ，２Ｈ）．

【０４８２】

実施例７６：１－［３－［［２－［（２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピロリジン－２－オン

【０４８３】

【化１０７】



【０４８４】

１－［３－［［２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピロリジン－２－オン（０．０４５ｇ、０．１４０ｍｍｏｌ）、２－メチル－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－６－アミン（０．０２７ｇ、０．１６８ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）を合わせ、マイクロウェーブバイアル中に密封し、８０℃で１８時間加熱した。反応混合物を降温して濃縮し、ＨＰＬＣにより精製することで、生成物（９ｍｇ、１４％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１２（ｓ，１Ｈ），７．３７－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．２５－７．２９（ｍ，１Ｈ），７．０６－７．１５（ｍ，１Ｈ），６．９２－６．９８（ｍ，１Ｈ），６．４

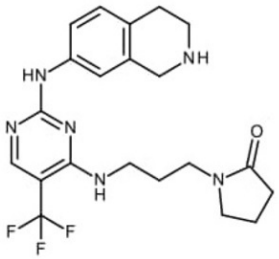
４－６．５５（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．５５（ｍ，４Ｈ），３．３２－３．４３（ｍ，４Ｈ），２．８５－２．９４（ｍ，２Ｈ），２．６４－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．３９－２．４７（ｍ，５Ｈ），１．９９－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．８０（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８５】

実施例７７：１－［３－［［２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピロリジン－２－オン

【０４８６】

【化１０８】



【０４８７】

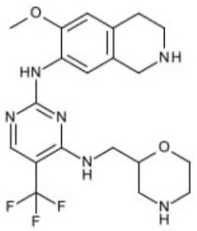
実施例１９と同様に、１－（３－（（２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル）アミノ）プロピル）ピロリジン－２－オンおよびｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレートから調製を行った。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１２（ｓ，１Ｈ），６．９１－７．００（ｍ，１Ｈ），６．５０－６．５７（ｍ，２Ｈ），６．０３－６．１３（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｓ，２Ｈ），４．０１（ｔ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，２Ｈ），３．４９－３．５５（ｍ，２Ｈ），３．３３－３．４４（ｍ，４Ｈ），２．７６－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．４７（ｍ，２Ｈ），２．０１－２．１１（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．８６（ｍ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３５．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４８８】

実施例７８：Ｎ２－（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－Ｎ４－（モルホリン－２－イルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０４８９】

【化１０９】

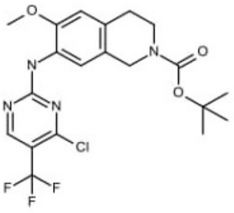


【０４９０】

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル７－［［４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート

【０４９１】

【化１１０】



【０４９２】

２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（０．１８５ｇ、０．８５３ｍｍｏｌ）の、ＤＣＥ（８ｍＬ）および$^{t}$ＢｕＯＨ（８ｍＬ）溶液に、$ZnCl_2$を５℃で滴加し、反応混合物を１時間撹拌して放置した。これに、ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．２３７ｇ、０．８５３ｍｍｏｌ）と$Et_3N$（０．１４ｍＬ、０．９３８ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を室温で一晩撹拌して放置した。反応混合物を真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中０～１０％ＥｔＯＡｃ）によって精製することで、生成物（０．１６０ｇ、４１％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．５７－８．６３（ｍ，１Ｈ），８．１０－８．１４（ｍ，１Ｈ），６．６６－６．６９（ｍ，１Ｈ），４．５４－４．５９（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．９０（ｍ，３Ｈ），３．６３－３．６９（ｍ，２Ｈ），２．７８－２．８５（ｍ，２Ｈ），１．５０－１．５２（ｍ，９Ｈ）；ＭＳ（ｍ／ｚ）：４５８．９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９３】

工程２：Ｎ２－（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）－Ｎ４－（モルホリン－２－イルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

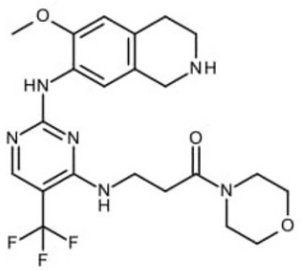
ｔｅｒｔ－ブチル－７－［［４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．０５０ｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル２－（アミノメチル）モルホリン－４－カルボキシレート（０．０２３ｇ、０．１０９ｍｍｏｌ）、$Et_3N$（２４ｍＬ、０．１６４ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）を合わせ、マイクロウェーブバイアル中で密封し、８０℃で１８時間加熱した。化合物をカラムクロマトグラフィー（ＰＥ中１０～４０％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、真空下で濃縮した。この残渣をＤＣＭ（１ｍＬ）中で採取し、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加した。反応混合物をＳＣＸカートリッジに通し、生成物をＭｅＯＨ中の２Ｍ　$NH_3$で溶出した。溶出物を真空下で濃縮し、$Et_2O$を用いてトリチュレートすることで、生成物（０．０３０ｇ、収率５８％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　８．１４（ｓ，１Ｈ），７．９９（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），６．９８－７．１０（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），３．７８－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．６９－３．７５（ｍ，１Ｈ），３．５５－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．４０（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．６０－２．７３（ｍ，５Ｈ），２．３１－２．３９（ｍ，１Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０４９４】

実施例７９：３－［［２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－モルホリノ－プロパン－１－オン

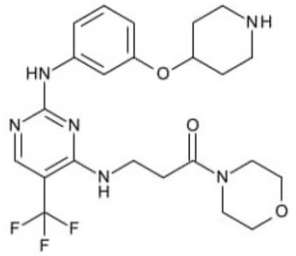
【０４９５】

【化１１１】



【０４９６】
工程１：３－［［２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－モルホリノ－プロパン－１－オン
ＩＰＡ中の３－アミノ－１－モルホリノ－プロパン－１－オン（０．７３２ｇ、４．６３ｍｍｏｌ）およびＥｔ$_3$Ｎ（１，３４ｍＬ、９．２６ｍｍｏｌ）に、２，４－ジクロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン（１．０ｇ、４．６７ｍｍｏｌ）を添加し、反応混合物を５０℃で一晩加熱した。反応混合物を降温し、真空下、シリカ上で濃縮し、カラムクロマトグラフィー（ＰＥ中０～１００％ＥｔＯＡｃ）によって精製した。生成物を含有する画分を合わせ、真空下で濃縮することで、生成物である３－［［２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－モルホリノ－プロパン－１－オン（０．４１９ｇ、１．２４ｍｍｏｌ、収率２７％）を白色固形物として得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．２２（ｓ，１Ｈ），６．６８－６．７９（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．９２（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６０－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．４２－３．４６（ｍ，２Ｈ），２．５９－２．６３（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３３９．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４９７】
工程２：３－［［２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－モルホリノ－プロパン－１－オン
３－［［２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］－１－モルホリノ－プロパン－１－オン（０．０５０ｇ、０．１４８ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．０４５ｇ、０．１６３ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）を合わせ、８０℃で３時間加熱した。反応混合物を降温し、真空下で濃縮し、ＤＣＭ中で採取し、その後、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、反応混合物を３０分間撹拌して放置した。反応混合物を真空下で濃縮し、ＭｅＯＨ中で採取して濃縮することで、生成物（０．０１１ｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、収率１５％）を得た。$^1$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６８（ｓ，１Ｈ），７．０１－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．７０（ｓ，１Ｈ），３．７９（ｓ，３Ｈ），３．７１（ｓ，２Ｈ），３．５８－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．４８－３．５４（ｍ，４Ｈ），３．４２－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．３５－３．３９（ｍ，２Ｈ），２．８６－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．５８－２．６６（ｍ，４Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４８１．０［Ｍ＋Ｈ］$^+$。
【０４９８】
実施例８０：１－モルホリノ－３－［［２－［３－（４－ピペリジルオキシ）アニリノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロパン－１－オン
【０４９９】

【化１１２】



【０５００】

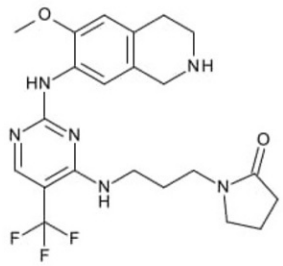
同様に調製を行った。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　９．５１－９．５９（ｍ，１Ｈ），８．２０（ｓ，１Ｈ），７．３５－７．４０（ｍ，１Ｈ），７．２６－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．０３－７．１５（ｍ，２Ｈ），６．５１－６．６１（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．３４（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．５１－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．５０（ｍ，４Ｈ），３．３５－３．３８（ｍ，２Ｈ），２．９０－２．９７（ｍ，２Ｈ），２．６３－２．７０（ｍ，２Ｈ），２．５１－２．５７（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．９６（ｍ，２Ｈ），１．３６－１．４９（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４９５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０１】

実施例８１：１－［３－［［２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピロリジン－２－オン

【０５０２】

【化１１３】



【０５０３】

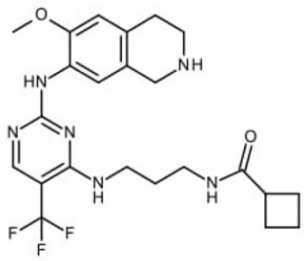
ｔｅｒｔ－ブチル－７－［［４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレート（０．０４０ｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）、１－（３－アミノプロピル）ピロリジン－２－オン（０．０１５ｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）、およびＩＰＡ（２ｍＬ）を合わせ、８０℃で３時間加熱した。反応混合物を降温し、真空下で濃縮し、ＤＣＭ中で採取し、その後、ＴＦＡ（１ｍＬ）を添加し、反応混合物を３０分間撹拌して放置した。反応混合物を真空下で濃縮し、ＭｅＯＨ中で採取して濃縮することで、生成物（３ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、収率７．４％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　８．１５（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｓ，１Ｈ），７．１０－７．２３（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｓ，１Ｈ），３．７７－３．８４（ｍ，５Ｈ），３．２９－３．３５（ｍ，４Ｈ），３．１７－３．２３（ｍ，２Ｈ），２．９１－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．６２－２．７１（ｍ，２Ｈ），２．１８－２．２６（ｍ，２Ｈ），１．８５－１．９７（ｍ，２Ｈ），１．６５－１．７６（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４６５．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０４】

実施例８２：Ｎ－［３－［［２－［（６－メトキシ－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イル）アミノ］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］シクロブタンカルボキサミド

【０５０５】

【化１１４】



【０５０６】

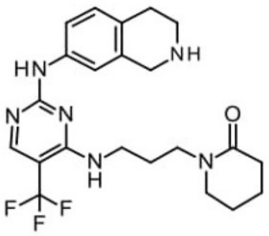
実施例８１と同様に、ｔｅｒｔ－ブチル－７－［［４－クロロ－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－イル］アミノ］－６－メトキシ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレートおよびＮ－（３－アミノプロピル）シクロブテン－カルボキサミドから調製を行った。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）ｄ　８．１０（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｓ，１Ｈ），７．７５（ｂｒ．ｓ，１Ｈ），７．６０－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．１３－７．２２（ｍ，１Ｈ），６．６９（ｓ，１Ｈ），３．７２－３．７８（ｍ，５Ｈ），３．３３－３．３９（ｍ，２Ｈ），２．９９－３．０６（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．９４（ｍ，３Ｈ），２．５８－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．０３－２．１２（ｍ，２Ｈ），１．９１－１．９９（ｍ，２Ｈ），１．７７－１．８９（ｍ，１Ｈ），１．６６－１．７４（ｍ，１Ｈ），１．５６－１．６４（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４７９．０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５０７】

実施例８３：１－［３－［［２－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－７－イルアミノ）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－４－イル］アミノ］プロピル］ピペリジン－２－オン

【０５０８】

【化１１５】



【０５０９】

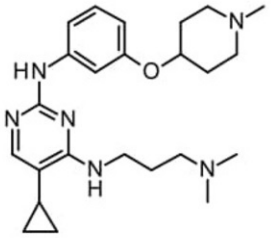
実施例１９と同様に、中間体１およびｔｅｒｔ－ブチル７－アミノ－３，４－ジヒドロ－１Ｈ－イソキノリン－２－カルボキシレートから調製を行った。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１２（ｓ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝８．７０Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．５８（ｍ，２Ｈ），６．２１－６．３３（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｓ，２Ｈ），３．９５－４．０８（ｍ，２Ｈ），３．４３－３．５３（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．３２（ｍ，２Ｈ），２．８０（ｓ，２Ｈ），２．４４（ｔ，Ｊ＝５．９５Ｈｚ，２Ｈ），１．７８－１．８６（ｍ，６Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４４９．１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１０】

実施例８４：５－シクロプロピル－Ｎ４－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－Ｎ２－（３－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５１１】

【化１１６】



【０５１２】

工程１：Ｎ１－（２－クロロ－５－シクロプロピルピリミジン－４－イル）－Ｎ３，Ｎ３－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン

２，４－ジクロロ－５－シクロプロピルピリミジン（０．２５ｇ、１．３２ｍｍｏｌ）のＩＰＡ（５ｍＬ）溶液に、ＤＩＰＥＡ（０．３４ｍＬ、１．９９ｍｍｏｌ）、続いてＮ１，Ｎ１－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン（０．１６ｇ、１．５９ｍｍｏｌ）を室温で添加し、６０℃で１６時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、得られた残渣を１０％メタノール／ＤＣＭ（３０ｍＬ）中で採取し、水（１０ｍＬ）で洗浄し、分離した有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗化合物をカラムクロマトグラフィー（シリカゲル、１００～２００メッシュ、１％メタノール／クロロホルムで溶出）によって精製することで、オフホワイト固形物（０．１５ｇ、４５％）を得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．８（ｓ，１Ｈ），７．７１（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．５８（ｍ，２Ｈ），２．５２－２．４９（ｍ，２Ｈ），２．２７（ｓ，６Ｈ），１．８１－１．７５（ｍ，２Ｈ），１．３７－１．３４（ｍ，１Ｈ），０．８９－０．８５（ｍ，２Ｈ），０．５６－０．５２（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：２５５［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５１３】

工程２：５－シクロプロピル－Ｎ４－（３－（ジメチルアミノ）プロピル）－Ｎ２－（３－（１－メチルピペリジン－４－イルオキシ）フェニル）－ピリミジン－２，４－ジアミン

Ｎ１－（２－クロロ－５－シクロプロピルピリミジン－４－イル）－Ｎ３，Ｎ３－ジメチルプロパン－１，３－ジアミン（０．１５ｇ、０．５９ｍｍｏｌ）のｔ－ブタノール（４ｍＬ）溶液に、ＴＦＡ（０．２７ｇ、２．３６ｍｍｏｌ）、続いて３－［（１－メチル－４－ピペリジル）オキシ］アニリン（０．０９７ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を室温で添加し、１００℃で４時間撹拌した。反応混合物を蒸発させ、得られた残渣を１Ｎ　ＮａＯＨ溶液で塩基性にし、酢酸エチル（２０ｍＬを２回）で抽出し、合わせた有機層をブライン溶液で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥し、真空下で濃縮した。粗製固形物をジエチルエーテルおよびｎ－ペンタンでトリチュレートすることによって精製することで、生成物をオフホワイト固形物（０．０６ｇ、２４％）として得た。$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）：δ　７．６８（ｓ，１Ｈ），７．３７．３８（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．１２（ｍ，２Ｈ），６．８８－６．８１（ｍ，２Ｈ），６．５６－６．５３（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３５（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．５９（ｍ，２Ｈ），２．９５（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），２．６０（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），２．４９－２．４６（ｍ，２Ｈ），２．２９－２．１６（ｍ，８Ｈ），２．１－１．８（ｍ，３Ｈ），１．７９－１．６４（ｍ，３Ｈ），１．６３－１．３５（ｍ，３Ｈ），０．８３－０．７８（ｍ，２Ｈ），０．５１－０．４７（ｍ，２Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２５［Ｍ＋Ｈ

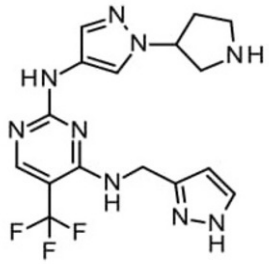
］＋。

【０５１４】

実施例８５：Ｎ４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イルメチル）－Ｎ２－（１－ピロリジン－３－イルピラゾール－４－イル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５１５】

【化１１７】



【０５１６】

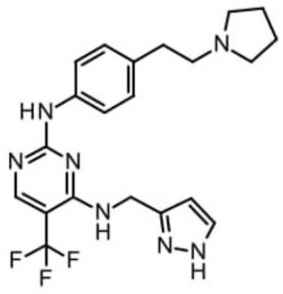
２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１－トリチルピラゾール－３－イル）メチル］ピリミジン－４－アミン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）とｔｅｒｔ－ブチル３－（４－アミノピラゾール－１－イル）ピロリジン－１－カルボキシレート（２７ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）をマイクロウェーブバイアル中、ブタノールの中で合わせて、１００℃で一晩加熱した。反応混合物を降温し、ＴＦＡを添加した。反応混合物をＳＣＸカートリッジに通し、生成物をＭｅＯＨ中の２Ｍ　$NH_3$で溶出した。溶出物を真空下で濃縮し、ＭｅＯＨ中で採取し、分取ＨＰＬＣによって精製した。$^1H$　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，メタノール－Ｄ３）８．０９（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．８２（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．５５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），７．４７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），６．２１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），４．６３－４．８８（ｍ，３Ｈ），３．２３（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），２．９５－３．１３（ｍ，１Ｈ），２．３０（ｄ，Ｊ＝７．７９Ｈｚ，１Ｈ），１．９７－２．２２（ｍ，１Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）３９４［Ｍ＋Ｈ］＋。

【０５１７】

実施例８６：Ｎ４－（１Ｈ－ピラゾール－３－イルメチル）－Ｎ２－［４－（２－ピロリジン－１－イルエチル）フェニル］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５１８】

【化１１８】



【０５１９】

２－クロロ－５－（トリフルオロメチル）－Ｎ－［（１－トリチルピラゾール－３－イル）メチル］ピリミジン－４－アミン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）および４－（エチレンピロリジン）アニリン（１９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を密封管中、ブタノール（３ｍＬ）の中で合わせて、１１０℃で１８時間加熱した。反応混合物を降温し、真空下で濃

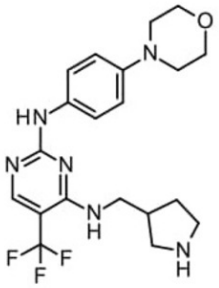
縮し、ＴＦＡを添加し、３０分間撹拌した。$Et_3SiH$を添加し、反応混合物を真空下で濃縮した。残渣をＭｅＯＨ中で採取し、ＳＣＸカートリッジに通し、生成物をＭｅＯＨ中の２Ｍ $NH_3$で溶出した。生成物を分取ＨＰＬＣによって精製した。$^1$Ｈ ＮＭＲ（ＤＭＳＯ－$d_6$）ｄ：９．５１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），８．１８（ｓ，１Ｈ），７．３２－７．６６（ｍ，４Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，２Ｈ），６．０４－６．１６（ｍ，１Ｈ），４．６２（ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），２．６２－２．６８（ｍ，２Ｈ），２．５３－２．６１（ｍ，２Ｈ），２．４３－２．４７（ｍ，４Ｈ），１．５６－１．７３（ｍ，５Ｈ）；ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３２［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２０】

実施例８７：Ｎ２－（４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－（ピロリジン－３－イルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５２１】

【化１１９】



【０５２２】

工程１：４－クロロ－Ｎ－（４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン

塩化亜鉛１Ｍのジエチルエーテル（３ｍＬ、３ｍｍｏｌ）溶液を、ピリジンの１：１ＤＣＥ：$^t$ＢｕＯＨ（１２ｍＬ）溶液に、氷で冷却しつつ滴加した。１時間撹拌した。４－モルホリノアニリン（２４６ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ）を添加した。トリエチルアミンの１：１ ＤＣＥ：$^t$ＢｕＯＨ（４ｍＬ）溶液を滴加した。この溶液を、引き続き冷却を行いつつ室温に温めた。３時間後、反応が完了した。反応混合物を濃縮乾固し、残渣を予めシリカ上に充填し、２：１ ＰＥ／ＥＡで精製することで、４－クロロ－Ｎ－（４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミンを黄色固形物（２７０ｍｇ、５５％）として得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）１０．４４（ｓ，１Ｈ），８．７０（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．６０（ｍ，２Ｈ），６．８７－７．０５（ｍ，２Ｈ），３．６１－３．８４（ｍ，４Ｈ），２．９６－３．１１（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：３５８［Ｍ＋Ｈ］$^+$。

【０５２３】

工程２：Ｎ２－（４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－（ピロリジン－３－イルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

４－クロロ－Ｎ－（４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２－アミン（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、３－アミノピロリジン（２８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）、およびトリエチルアミン（３０μＬ、０．２１ｍｍｏｌ）を密封ｃｈｒｏｍａｃｏｌバイアル中、ブタノールの中で合わせて、１０５℃で一晩加熱した。反応混合物を真空下で濃縮し、ＳＣＸに通し、ＨＰＬＣ精製（ｐＨ１０）にかけることで、生成物であるＮ２－（４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－（ピロリジン－３－イルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン（１０．８ｍｇ、１８％）を得た。$^1$Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ ８．１３（ｄ，Ｊ＝０．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｓ，１Ｈ），６．８５－６．９４（ｍ，２Ｈ），５．７７（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），３．８７（ｄｄ，Ｊ＝３．８９，５．７２Ｈｚ，４Ｈ），３．４１－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．１０－３．１６（ｍ

，４Ｈ），２．９９－３．０８（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７８（ｄｄ，Ｊ＝４．８１，１０．７６Ｈｚ，１Ｈ），２．４４－２．５４（ｍ，１Ｈ），１．９７（ｄｔｄ，Ｊ＝５．０４，８．３０，１３．１７Ｈｚ，１Ｈ），１．４６－１．５７（ｍ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２３［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

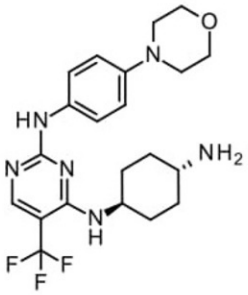
実施例８８～９２は、実施例８７と同様に調製した。

【０５２４】

実施例８８：Ｎ４－（４－アミノシクロヘキシル）－Ｎ２－（４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５２５】

【化１２０】



【０５２６】

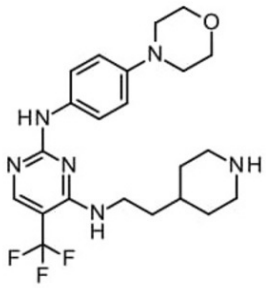
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１２（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），６．８７－６．９４（ｍ，２Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝６．４１Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９５－４．０５（ｍ，Ｊ＝３．９０，６．６０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．０９－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝８．７０Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．４０（ｍ，４Ｈ）．ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３７［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５２７】

実施例８９：Ｎ２－（４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－［２－（４－ピペリジル）エチル］－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５２８】

【化１２１】



【０５２９】

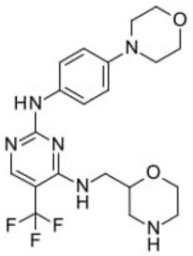
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１２（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．０５（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），６．８７－６．９４（ｍ，２Ｈ），４．９１（ｄ，Ｊ＝６．４１Ｈｚ，１Ｈ），３．９５－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．９５－４．０５，（ｍ，Ｊ＝３．９０，６．６０Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．９２（ｍ，４Ｈ），３．０９－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．７５－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．１８（ｄ，Ｊ＝８．７０Ｈｚ，２Ｈ），１．９３－２．０２（ｍ，２Ｈ），１．２２－１．４０（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４５１［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３０】

実施例９０：Ｎ２－（４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－（モルホリン－２－イルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５３１】

【化１２２】



【０５３２】

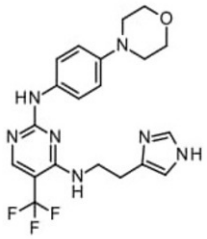
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１４（ｄ，Ｊ＝０．９２Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．４８（ｍ，２Ｈ），６．９９－７．０６（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．９４（ｍ，２Ｈ），５．５６（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），３．９０－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．８３－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．５９－３．７５（ｍ，３Ｈ），３．３７－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１８（ｍ，４Ｈ），２．８２－２．９７（ｍ，３Ｈ），２．６５（ｄｄ，Ｊ＝９．８５，１２．１４Ｈｚ，１Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３９［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３３】

実施例９１：Ｎ４－［２－（１Ｈ－イミダゾール－４－イル）エチル］－Ｎ２－（４－モルホリノフェニル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５３４】

【化１２３】



【０５３５】

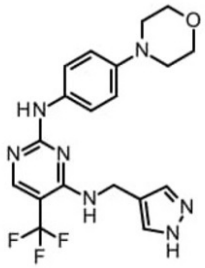
$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１１（ｓ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４５－７．５２（ｍ，２Ｈ），６．８７－６．９４（ｍ，２Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝０．９２Ｈｚ，１Ｈ），５．９１（ｂｒ．ｓ．，１Ｈ），３．８６－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．８８（ｄ，Ｊ＝４．５８Ｈｚ，４Ｈ），３．７５－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．１１－３．１４（ｍ，４Ｈ），２．９４（ｔ，Ｊ＝６．４１Ｈｚ，２Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４３４［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３６】

実施例９２：Ｎ２－（４－モルホリノフェニル）－Ｎ４－（１Ｈ－ピラゾール－４－イルメチル）－５－（トリフルオロメチル）ピリミジン－２，４－ジアミン

【０５３７】

【化１２４】



【０５３８】

$^{1}$Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，クロロホルム－ｄ）ｄ　８．１２－８．２０（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．６０（ｍ，２Ｈ），７．４５－７．５０（ｍ，２Ｈ），６．８８－６．９４（ｍ，２Ｈ），４．６０－４．６４（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．９１（ｍ，４Ｈ），３．１０－３．１６（ｍ，４Ｈ）。ＬＣＭＳ（ｍ／ｚ）：４２０［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$。

【０５３９】

実施例Ａ

放射測定アッセイを用いてＵＬＫ活性を測定することで、ガラスファイバ捕捉フィルタ法（ｇｌａｓｓ　ｆｉｂｅｒ　ｃａｐｔｕｒｅ　ｆｉｌｔｅｒ　ｍｅｔｈｏｄ）を用いてＭＢＰ基質に対する放射標識された$^{33}$Ｐの組込みを測定した。反応条件は、０．２ｍｇ／ｍＬ　ＭＢＰ、２０ｕＭ　ＡＴＰ（０．２５μＣｉ／ウェル）、５０ｍＭ　Ｔｒｉｓ　ＨＣｌ、ｐＨ７．５、１０ｍＭ　$MgCl_2$、０．１％ベーターメルカプトエタノール、０．１ｍＭ　ＥＧＴＡ、０．０１％　ＢＳＡであった。１０点の半対数化合物希釈系列（Ｔｅｎ　ｐｏｉｎｔ　Ｈａｌｆ　ｌｏｇ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄ　ｄｉｌｕｔｉｏｎ　ｓｅｒｉｅｓ）を１００％ＤＭＳＯ中で調製し、反応物に添加することで、最終アッセイ濃度の１０％ＤＭＳＯを得た。化合物を二通り試験し、値を１０％ＤＭＳＯのみの対照に正規化した。データを４パラメータ適合方程式（ｆｏｕｒ　ｐａｒａｍｅｔｅｒ　ｆｉｔ　ｅｑｕａｔｉｏｎ）に適合させ、示されるＩＣ５０値は、少なくとも２つの独立実験の平均値である。

【０５４０】

【表８－１】

表 1. ULK の生化学活性

| 実施例 | $IC_{50}$ | 実施例 | $IC_{50}$ |
|---|---|---|---|
| 1 | A | 47 | C |
| 2 | A | 48 | B |
| 3 | A | 49 | C |
| 4 | A | 50 | C |
| 5 | C | 51 | C |
| 6 | B | 52 | B |
| 7 | A | 53 | C |
| 8 | A | 54 | A |
| 9 | A | 55 | B |
| 10 | A | 56 | B |
| 11 | A | 57 | B |
| 12 | A | 58 | B |
| 13 | A | 59 | B |
| 14 | A | 60 | A |
| 15 | C | 61 | C |
| 16 | A | 62 | A |
| 17 | A | 63 | A |
| 18 | A | 64 | B |
| 19 | A | 65 | A |
| 20 | A | 66 | A |
| 21 | A | 67 | A |
| 22 | C | 68 | C |
| 23 | A | 69 | C |
| 24 | A | 70 | B |
| 25 | A | 71 | C |
| 26 | A | 72 | C |
| 27 | A | 73 | C |
| 28 | A | 74 | C |
| 29 | B | 75 | B |
| 30 | C | 76 | A |
| 31 | C | 77 | C |
| 32 | C | 78 | B |
| 33 | C | 79 | B |
| 34 | C | 80 | B |
| 35 | C | 81 | A |
| 36 | C | 82 | A |
| 37 | C | 83 | A |
| 38 | C | 84 | C |
| 39 | C | 85 | A |
| 40 | C | 86 | B |
| 41 | B | 87 | B |
| 42 | B | 88 | B |
| 43 | A | 89 | B |
| 44 | B | 90 | B |
| 45 | A | 91 | B |

【０５４１】

【表８－２】

| 実施例 | $IC_{50}$ | 実施例 | $IC_{50}$ |
|---|---|---|---|
| **46** | B | **92** | C |

A = $IC_{50}$ が 200 nM 未満

B = $IC_{50}$ が 200 nM 以上 1 μM 未満

C = $IC_{50}$ が 1 μM 以上

【国際調査報告】

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/000182

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D403/14 C07D405/14 C07D413/14
ADD.

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

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D

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

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| Y | CHAIKUAD APIRAT ET AL: "Conservation of structure, function and inhibitor binding in UNC-51-like kinase 1 and 2 (ULK1/2)", BIOCHEMICAL JOURNAL, vol. 476, no. 5, 15 March 2019 (2019-03-15), pages 875-887, XP055942673, GB ISSN: 0264-6021, DOI: 10.1042/BCJ20190038 Retrieved from the Internet: URL:https://portlandpress.com/biochemj/article-pdf/476/5/875/861084/bcj-2019-0038.pdf> see structure of MRT68921 and its activity ob ULK1/2 ----- -/-- | 1-38,70, 72-79 |

[x] Further documents are listed in the continuation of Box C.
[x] See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date
"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed
"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
"&" document member of the same patent family

| Date of the actual completion of the international search | Date of mailing of the international search report |
|---|---|
| 2 August 2022 | 17/10/2022 |

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

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

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/IB2022/000182

**Box No. II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)**

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

**Box No. III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)**

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

**see additional sheet**

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.

2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fees, this Authority did not invite payment of additional fees.

3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☒ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims;; it is covered by claims Nos.:
**1-38(completely); 70, 72-79(partially)**

**Remark on Protest**

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest and, where applicable, the payment of a protest fee.

☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest but the applicable protest fee was not paid within the time limit specified in the invitation.

☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/IB2022/000182

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

| Category* | Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages | Relevant to claim No. |
|---|---|---|
| X | EP 1 438 053 A1 (BOEHRINGER INGELHEIM PHARMA [DE] ET AL.)<br>21 July 2004 (2004-07-21)<br><br>see compounds (3) on p. 43, (36) to (38) on p. 84 and (150) on p. 95 | 1-8,<br>11-13,<br>15-19,<br>21,<br>25-28,<br>31,32,<br>34-36 |
| Y | WO 2020/231806 A1 (DECIPHERA PHARMACEUTICALS LLC [US])<br>19 November 2020 (2020-11-19)<br>see compounds 1-24, 26-35, 48, 49, 90-96, 108, 113, 126 and 130 as ULK1/2 inhibitors | 1-38,70,<br>72-79 |
| Y | REN HUIYU ET AL: "Design, Synthesis, and Characterization of an Orally Active Dual-Specific ULK1/2 Autophagy Inhibitor that Synergizes with the PARP Inhibitor Olaparib for the Treatment of Triple-Negative Breast Cancer",<br>JOURNAL OF MEDICINAL CHEMISTRY,<br>vol. 63, no. 23,<br>17 November 2020 (2020-11-17), pages 14609-14625, XP055943160,<br>US<br>ISSN: 0022-2623, DOI: 10.1021/acs.jmedchem.0c00873<br>see the 2,4-diaminopyrimidines in table 1 as ULK1/2 inhibitors | 1-38,70,<br>72-79 |

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

International Application No. PCT/IB2022/000182

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-38(completely); 70, 72-79(partially)

Compounds of formula (I) according to claim 1

---

2. claims: 39-69(completely); 70-79(partially)

Compounds of formulae (IIa) or (IIb) according to claim 39

---

3. claims: 71-79(partially)

Compounds 1 to 7 in claim 71 like in formula (I), but wherein A is pyrazole

---

4. claims: 71-79(partially)

Compounds 8 to 33 of claim 71 like of formula (I), but wherein A is phenyl

---

5. claims: 71-79(partially)

Compounds 34 to 44 of claim 71 wherein L2-C-Rc is defined like in claim 39 but with monocyclic residues in position 2 of the pyrimidine

---

6. claims: 71-79(partially)

Compounds 45 to 55 of claim 71 like in claim 39 but wherein the residue corresponding to L2-C-Rc is different from the definition in claim 39

---

# INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/IB2022/000182

| Patent document cited in search report | Publication date | Patent family member(s) | Publication date |
|---|---|---|---|
| EP 1438053 A1 | 21-07-2004 | AT 407678 T | 15-09-2008 |
| | | CA 2463989 A1 | 24-04-2003 |
| | | CY 1110442 T1 | 29-04-2015 |
| | | DK 1438053 T3 | 08-12-2008 |
| | | EP 1438053 A1 | 21-07-2004 |
| | | EP 2090571 A1 | 19-08-2009 |
| | | EP 2332924 A1 | 15-06-2011 |
| | | ES 2314106 T3 | 16-03-2009 |
| | | JP 4460292 B2 | 12-05-2010 |
| | | JP 2005509624 A | 14-04-2005 |
| | | PT 1438053 E | 25-09-2008 |
| | | US 2003171359 A1 | 11-09-2003 |
| | | US 2006100211 A1 | 11-05-2006 |
| | | US 2010152167 A1 | 17-06-2010 |
| | | UY 27487 A1 | 30-05-2003 |
| | | WO 03032997 A1 | 24-04-2003 |
| WO 2020231806 A1 | 19-11-2020 | AU 2020275392 A1 | 02-12-2021 |
| | | BR 112021022504 A2 | 12-04-2022 |
| | | CA 3139708 A1 | 19-11-2020 |
| | | CL 2021002952 A1 | 15-07-2022 |
| | | CN 114127057 A | 01-03-2022 |
| | | CO 2021016768 A2 | 08-04-2022 |
| | | EP 3966207 A1 | 16-03-2022 |
| | | IL 287787 A | 01-01-2022 |
| | | JP 2022531801 A | 11-07-2022 |
| | | KR 20220008873 A | 21-01-2022 |
| | | MA 55892 A | 16-03-2022 |
| | | PE 20220597 A1 | 22-04-2022 |
| | | SG 11202112336P A | 30-12-2021 |
| | | TW 202108573 A | 01-03-2021 |
| | | US 2020354352 A1 | 12-11-2020 |
| | | WO 2020231806 A1 | 19-11-2020 |

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

フロントページの続き

| (51)国際特許分類 | | ＦＩ | | | テーマコード（参考） |
|---|---|---|---|---|---|
| *Ｃ０７Ｄ 403/14 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 403/14 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 403/12 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 403/12 | | |
| *Ｃ０７Ｄ 413/12 (2006.01)* | | Ｃ０７Ｄ | 413/12 | | |
| *Ａ６１Ｋ 31/506(2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/506 | | |
| *Ａ６１Ｋ 31/5377(2006.01)* | | Ａ６１Ｋ | 31/5377 | | |
| *Ａ６１Ｐ 35/00 (2006.01)* | | Ａ６１Ｐ | 35/00 | | |
| *Ａ６１Ｐ 35/02 (2006.01)* | | Ａ６１Ｐ | 35/02 | | |
| *Ａ６１Ｐ 43/00 (2006.01)* | | Ａ６１Ｐ | 43/00 | １０５ | |

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

ィー ロンドン タヴィストック・スクエア リントン・ハウス ７－１２

(72)発明者 ムパムハンガ，チドチャング

イギリス ダブルシー１エイチ ９エルティー ロンドン タヴィストック・スクエア リントン・ハウス ７－１２

(72)発明者 オズボーン，サイモン

イギリス ダブルシー１エイチ ９エルティー ロンドン タヴィストック・スクエア リントン・ハウス ７－１２

Ｆターム（参考） 4C063 AA01 AA03 AA05 BB02 BB07 BB09 CC29 CC54 CC76 CC79
DD04 DD07 DD10 DD11 DD15 DD22 DD29 EE01
4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC50 BC73 GA02 GA07 GA09 GA12
MA01 MA04 NA14 ZB26 ZB27 ZC20 ZC41