(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-517629
(P2025-517629A)
(43)公表日　令和7年6月10日(2025.6.10)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 487/04 (2006.01)		C07D	487/04	140	4C086
A61K 31/519 (2006.01)		C07D	487/04	CSP	
A61P 43/00 (2006.01)		A61K	31/519		
A61P 35/00 (2006.01)		A61P	43/00	111	
		A61P	35/00		

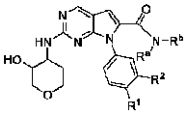
審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全70頁）

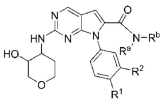
(21)出願番号　特願2024-564800(P2024-564800)
(86)(22)出願日　令和5年5月4日(2023.5.4)
(85)翻訳文提出日　令和6年11月1日(2024.11.1)
(86)国際出願番号　PCT/CN2023/092047
(87)国際公開番号　WO2023/213271
(87)国際公開日　令和5年11月9日(2023.11.9)
(31)優先権主張番号　PCT/CN2022/090877
(32)優先日　令和4年5月5日(2022.5.5)
(33)優先権主張国・地域又は機関
中国(CN)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ,NA,RW,SD,SL,ST,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,RU,TJ,TM),EP(AL,AT,BE,BG,CH,CY,CZ,DE,DK,EE,ES,FI,FR,GB,GR,HR,HU,IE,IS,IT,LT,LU,LV
最終頁に続く

(71)出願人　524049206
ベイジーン スイッツァランド ゲーエムベーハー
スイス国 ４０５１ バーゼル， エッシェングラーベン ２７
(74)代理人　100078282
弁理士　山本 秀策
(74)代理人　100113413
弁理士　森下 夏樹
(74)代理人　100181674
弁理士　飯田 貴敏
(74)代理人　100181641
弁理士　石川 大輔
(74)代理人　230113332
弁護士　山本 健策
最終頁に続く

(54)【発明の名称】　複素環式化合物、その組成物、及びそれを用いた治療方法

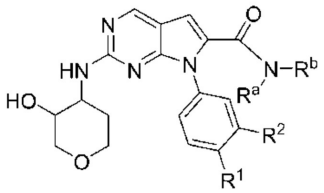
(57)【要約】
本明細書に提供されるのは、以下の構造を有する化合物：
【化１】


(I)


（I）、

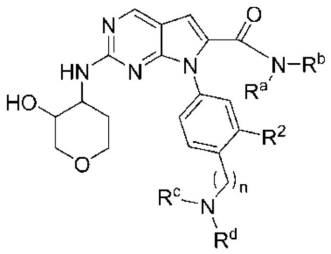
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマー（式中、置換基は本明細書で定義される通りである）、有効量の化合物を含む組成物、及びサイクリン依存性キナーゼの活性を阻害する方法である。
【選択図】なし

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）の化合物：
【化１】



（Ｉ）、

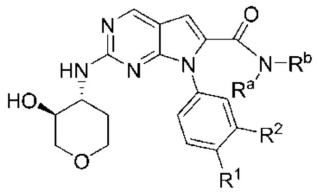
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、またはエナンチオマー（式中：
R^a及びR^bのそれぞれは、独立して、水素、または置換もしくは非置換のC_{1-8}アルキルであるか；
あるいはR^a及びR^bが、R^a及びR^bが接続されている窒素と一緒になって、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；
R^1及びR^2のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のC_{1-8}アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリル、置換もしくは非置換の飽和シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルアルキルであるか；あるいは、
R^1及びR^2が、R^1及びR^2が接続されている原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成している）。
【請求項２】
前記化合物が、式（Ｉａ）の化合物：
【化２】



（Ｉａ）

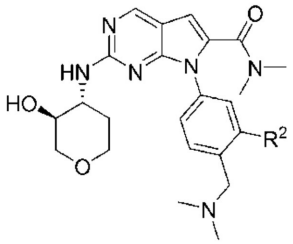
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーであり、
R^c及びR^dのそれぞれが、独立して、水素、または置換もしくは非置換のC_{1-8}アルキルであるか；
あるいはR^c及びR^dが、R^c及びR^dが接続されている窒素と一緒になって、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；ｎが、１、２、または３である、請求項１に記載の化合物。
【請求項３】

前記化合物が、式（Ｉｂ）の化合物：
【化３】



（Ｉｂ）

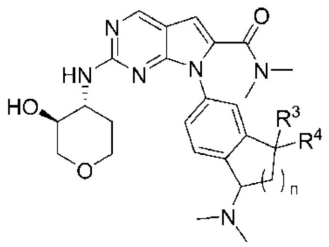
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーである、請求項１に記載の化合物。
【請求項４】
前記化合物が、式（ＩＩ）の化合物：
【化４】



（ＩＩ）、

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーであり、
式中、
Ｒ^{2}が、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のＣ$_{1-8}$アルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルである、請求項３に記載の化合物。
【請求項５】
Ｒ^{2}が、水素、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＦ$_{3}$、またはシクロプロピルである、請求項４に記載の化合物。
【請求項６】
Ｒ^{2}がＣｌである、請求項５に記載の化合物。
【請求項７】
Ｒ^{2}が水素である、請求項５に記載の化合物。
【請求項８】
Ｒ^{2}がシクロプロピルである、請求項５に記載の化合物。
【請求項９】
Ｒ^{2}がＦである、請求項５に記載の化合物。
【請求項１０】
Ｒ^{2}が－ＣＦ$_{3}$である、請求項５に記載の化合物。
【請求項１１】
前記化合物が、式（ＩＩＩ）の化合物：

【化５】



（ＩＩＩ）、

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーであり、式中、

Ｒ^{3}及びＲ^{4}のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換のＣ$_{1-8}$アルキルであるか；あるいは

Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が接続されている原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；

ｎが、１、２、または３である、請求項３に記載の化合物。

【請求項１２】

Ｒ^{3}及びＲ^{4}がＦであり、ｎが２である、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１３】

Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が接続されている原子と一緒になって、シクロプロピルを形成し、ｎが１である、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１４】

Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が接続されている原子と一緒になって、シクロプロピルを形成し、ｎが２である、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１５】

Ｒ^{3}及びＲ^{4}がＨであり、ｎが１である、請求項１１に記載の化合物。

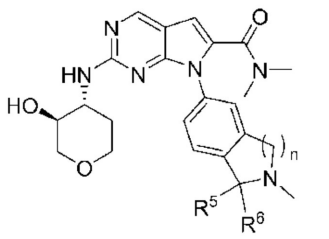
【請求項１６】

Ｒ^{3}及びＲ^{4}がＨであり、ｎが２である、請求項１１に記載の化合物。

【請求項１７】

前記化合物が、式（ＩＶ）の化合物：

【化６】



（ＩＶ）、

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーであり、

式中、
R^5及びR^6のそれぞれが、独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換のC_{1-8}アルキルであるか；あるいは
R^5及びR^6が、R^5及びR^6が接続されている原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；
nが、１、２、または３である、請求項３に記載の化合物。
【請求項１８】
R^5及びR^6がＨであり、ｎが２である、請求項１７に記載の化合物。
【請求項１９】
R^1がメチルであり、R^2がＨである、請求項３に記載の化合物。
【請求項２０】
前記化合物が、表１から選択される、請求項１～１９のいずれか１項に記載の化合物。
【請求項２１】
有効量の請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体、賦形剤、またはビヒクルと、を含む、医薬組成物。
【請求項２２】
細胞におけるサイクリン依存性キナーゼの活性を阻害する方法であって、前記細胞を、有効量の請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと接触させることを含む、前記方法。
【請求項２３】
前記サイクリン依存性キナーゼがＣＤＫ４である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２４】
前記化合物が、ＣＤＫ６よりもＣＤＫ４に対して選択的である、請求項２２に記載の方法。
【請求項２５】
前記化合物が、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ５、ＣＤＫ６、ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、ＣＤＫ１０、またはＣＤＫ１１よりもＣＤＫ４に対して選択的である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２６】
前記化合物が、ＣＤＫ６よりもＣＤＫ４に対して少なくとも５倍選択的である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２７】
前記化合物が、ＣＤＫ６よりもＣＤＫ４に対して少なくとも５０倍選択的である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２８】
前記化合物が、ＣＤＫ６よりもＣＤＫ４に対して少なくとも１００倍選択的である、請求項２４に記載の方法。
【請求項２９】
ＣＤＫ媒介性障害を治療または予防するための方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。
【請求項３０】
ＣＤＫ活性に応答性のがんを治療または予防するための方法であって、前記方法は、それを必要とする対象に、有効量の請求項１～２０のいずれか１項に記載の化合物を投与することを含む、前記方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】

【０００１】
本明細書では、サイクリン依存性キナーゼを阻害する化合物、本明細書に開示された化合物をがんの治療に使用する方法、及びそれを含む医薬組成物が提供される。
【背景技術】
【０００２】
ヒトキナーゼは、人体内の他の分子にリン酸基（PO_4^{3-}）を不可する酵素の大きなグループである［１．ＦＡＳＥＢ Ｊ．１９９５ Ｍａｙ；９（８）：５７６－９６．２．Ｅｎｚｙｍｅ Ｒｅｓ．２０１１；２０１１：７９４０８９．］。ヒトゲノムには５００を超えるキナーゼコード遺伝子が存在し、それらの基質にはタンパク質、脂質、及び核酸が含まれる。［３．Ｃｅｌｌ Ｓｉｇｎａｌ．２００４ Ｓｅｐ；１６（９）：９８３－９．４．Ｃｅｌｌ．２０１７ Ａｕｇ １０；１７０（４）：６０５－６３５．］。キナーゼの誤調節は、がん、自己免疫、神経障害、糖尿病、及び心血管疾患を含む多くの疾患で確認されている。例えば、変異したキナーゼは、構成的に活性になる場合があり、したがって、多様な細胞の異常を引き起こし、がんの開始または増殖をもたらす。キナーゼ活性を阻害するために小分子阻害剤を使用することは、がん及び他の疾患を治療するための成功した方法であることが証明されている［５．Ｅｘｐｅｒｔ Ｒｅｖ Ａｎｔｉ Ｃａｎｃｅｒ Ｔｈｅｒ．２０１８ Ｄｅｃ；１８（１２）：１２４９－１２７０．］。これまで、７０種類以上のキナーゼ阻害剤が薬物としてＦＤＡ、ＥＭＡ、またはＣＤＥによって承認されている［６．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｄｒｕｇ Ｄｉｓｃｏｖ．２０１８ Ｍａｙ；１７（５）：３５３－３７７．］。
【０００３】
プロテインキナーゼファミリーは、キナーゼスーパーファミリーの大部分を占める。タンパク質標的の場合、プロテインキナーゼは、セリン、トレオニン、チロシン、及びヒスチジンを含むアミノ酸をリン酸化することができる［７．Ｓｃｉｅｎｃｅ．２００２ Ｄｅｃ ６；２９８（５６００）：１９１２－３４．］。プロテインキナーゼは、キナーゼ及びホスファターゼのアンタゴニスト作用によって、タンパク質の可逆的リン酸化及び脱リン酸化を介して、細胞活性化プロセスにおいて主要な役割を果たし、標的タンパク質のリン酸化状態及び非リン酸化状態が異なる活性レベルを有し得るため、細胞シグナル伝達の重要な構成要素である［８．Ｂｉｏｃｈｉｍｉｅ．２０１４ Ｄｅｃ；１０７ Ｐｔ Ｂ：１６７－８７．９．Ｃｌｉｎ Ｔｒａｎｓｌ Ｏｎｃｏｌ。２００６ Ｍａｒ；８（３）：１５３－６０．］。ＥＧＦＲ、ＢＴＫ、ＡＬＫ、ＪＡＫ、ＰＩ３Ｋ、及びＣＤＫを含む異なるプロテインキナーゼは、がん治療薬開発のための良好な標的であることが証明されている。
【０００４】
過剰に活性化された細胞周期は、ヒトがんの一般的な特徴である［１０．Ｎａｔ Ｒｅｖ Ｃａｎｃｅｒ．２００９ Ｍａｒ；９（３）：１５３－６６．］。一方、サイクリンは、最も重要なコア細胞周期調節因子の１つである。Ｇ１サイクリン、Ｇ１／Ｓサイクリン、Ｓサイクリン、及びＭサイクリンを含む、ヒトに見られる４つの基本的なサイクリンタイプが存在する。細胞周期を前進させるためには、サイクリンが細胞内部の多くの標的タンパク質を活性化または不活性化する必要がある。また、これらのサイクリンは、主にサイクリン依存性キナーゼ（Ｃｄｋ）と呼ばれる酵素のファミリーと協力することによって、細胞周期のイベントを駆動する。Ｃｄｋキナーゼ自体は不活性であるが、サイクリンとの結合はそれを活性化し、ＣＤＫ／サイクリン複合体を機能的ホロエンザイムにし、それが標的タンパク質を修飾することを可能にすることができる［１１．Ｏｒｐｈａｎｅｔ Ｊ Ｒａｒｅ Ｄｉｓ．２０２０ Ａｕｇ ６；１５（１）：２０３．１２．Ｊ Ｍｏｌ Ｂｉｏｌ．１９９９ Ａｐｒ １６；２８７（５）：８２１－８．］。ヒトキノームのＣＭＧＣサブファミリーのＣＤＫ及びＣＤＫ様の分岐を形成する２６のセリン／トレオニンプロテインキナーゼが存在する。これらのうち、２１個がＣＤＫとして分類される。現在同定されているすべてのＣＤＫの中で、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ４、及びＣＤＫ６は、主にＲＢタンパク質をリン酸化して不活性化し、Ｅ２Ｆ転写因子を放出することによっ

て細胞周期を直接調節するものと考えられており、Ｅ２Ｆ下流経路は、ＤＮＡ複製の開始の調節に重要である。また、ＣＤＫ４／６は、Ｇ１の早期開始及びＧ１／Ｓ移行に不可欠である［１３．Ｃｅｌｌ Ｄｅａｔｈ Ｄｉｆｆｅｒ．１９９８ Ｆｅｂ；５（２）：１３２－４０．１４．Ｏｎｃｏｇｅｎｅ．２０１６ Ｓｅｐ １５；３５（３７）：４８２９－３５．］。ＣＤＫ４／６関連経路は、乳癌、肺癌、及び膵癌などの多くの異なるがん型で一般に調節不全である。さらに、ＨＲ＋、Ｈｅｒ２－乳癌を治療するための単剤または内分泌療法との併用のいずれかとしてＦＤＡまたはＣＤＥにより使用が承認された、パルボシクリブ、リボシクリブ、アベマシクリブ、及びトリラシクリブを含む４つの承認されたＣＤＫ４／６阻害剤が存在する。このアプローチは、臨床で良好な有効性を示すが、ＣＤＫ４／６阻害剤は、多かれ少なかれ好中球減少症及び白血球減少症のような造血毒性をもたらし、これらはＣＤＫ４／６阻害剤の臨床適用を大幅に制限する。また、ＣＤＫ６／サイクリンＤ３の阻害を示す新たなデータは、臨床的に観察された血液毒性を引き起こす可能性がある［１５．Ｃｅｌｌ．２００４ Ａｕｇ ２０；１１８（４）：４９３－５０４．１６．Ｈａｅｍａｔｏｌｏｇｉｃａ．２０２１ Ｏｃｔ １；１０６（１０）：２６２４－２６３２．］が、一方、ＣＤＫ４／サイクリンＤ１は異なるがんにおける発がん性ドライバーである［１７．Ｎａｔ Ｃｏｍｍｕｎ．２０１９ Ｄｅｃ ２０；１０（１）：５８１７．１８．１８．Ｃａｎｃｅｒ Ｃｅｌｌ．２００６ Ｊａｎ；９（１）：２３－３２．］。ＣＤＫ４選択的阻害剤を開発すると、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、骨癌、肝臓癌、及び子宮内膜癌が挙げられるがこれらに限定されない多くのがんで有効性の改善、血液毒性の軽減、及び臨床用途の拡大を含む利点がもたらされる可能性がある。

【０００５】

ＣＤＫ４のタンパク質構造とＣＤＫ４は非常に高い相同性を共有しているため、ＣＤＫ４選択的阻害剤を開発する必要性は依然としてある。これまでに報告された化合物のほとんどはＣＤＫ４／６二重阻害剤である。本明細書において、本発明者らは、より良い有効性、毒性プロファイルの改善、及び耐性機構を克服する可能性などをもたらす可能性のある、ＣＤＫ６を含む他のすべてのキナーゼに対してＣＤＫ４選択性が高い化合物を報告する。

【０００６】

本節におけるいずれの参考文献の引用または特定も、参考文献が本出願の先行技術であることを認めるものと解釈されるべきではない。

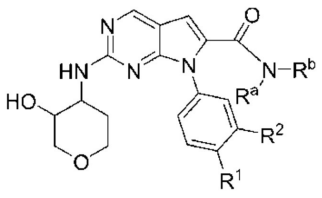
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００７】

本明細書に提供されるのは、以下の式（Ｉ）を有する化合物

【化１】



（Ｉ）、

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、またはエナンチオマーである：

（式中：

Ｒ^{a}及びＲ^{b}のそれぞれは、独立して、水素、または置換もしくは非置換のＣ$_{1-8}$アルキルであるか；

あるいはＲ^{a}及びＲ^{b}が、Ｒ^{a}及びＲ^{b}が接続されている窒素と一緒になって、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；

Ｒ^{1}及びＲ^{2}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリル、置換もしくは非置換の飽和シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルアルキルであるか；あるいは、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が接続されている原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成している）。

【０００８】

本明細書に提供されるのは、有効量の本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体、賦形剤、またはビヒクルと、を含む、医薬組成物である。

【０００９】

本明細書に提供されるのは、細胞におけるＣＤＫキナーゼの活性を阻害する方法であって、前記細胞を、有効量の本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと接触させることを含む、方法である。一実施形態では、ＣＤＫキナーゼは、ＣＤＫ４キナーゼである。

【００１０】

本明細書に提供されるのは、ＣＤＫ活性に応答性のがんを治療または予防するための方法であって、該方法は、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施形態では、ＣＤＫは、ＣＤＫ４キナーゼである。

【発明を実施するための形態】

【００１１】

定義

本明細書で使用される場合、「ＣＤＫ」という用語は、細胞周期を調節するプロテインキナーゼファミリーのメンバーである、サイクリン依存性キナーゼタンパク質を指す。既知のＣＤＫとしては、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ４、ＣＤＫ５、ＣＤＫ６、ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、ＣＤＫ１０、及びＣＤＫ１１が挙げられる。「ＣＤＫ阻害剤」は、（ｉ）例えばＣＤＫに結合することによってＣＤＫと直接相互作用し、（ｉｉ）ＣＤＫの発現または活性を低減する物質である。この用語には、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ４、ＣＤＫ５、ＣＤＫ６、ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、ＣＤＫ１０、及びＣＤＫ１１を含むＣＤＫの天然に存在するバリアントも含まれる。

【００１２】

本明細書（ｈｅｒｅｉｎ）で、かつ本明細書（ｔｈｅ　ｓｐｅｃｉｆｉｃａｔｉｏｎ）及び添付の特許請求の範囲で使用される場合、不定冠詞「ａ」及び「ａｎ」、ならびに定冠詞「ｔｈｅ」は、文脈が明らかにそうではないと指示しない限り、複数の指示対象及び単一の指示対象を含む。

【００１３】

本明細書で使用される場合、かつ別段の指定がない限り、「約」及び「およそ」という用語は、組成物または剤形の成分の用量、量、または重量パーセントと関連して使用される場合、指定の用量、量、または重量パーセントから得られたものと同等の薬理学的効果を提供するために当業者によって認識されている用量、量、または重量パーセントを意味する。特定の実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、この文脈で使用される場合、指定の用量、量、または重量パーセントの３０％以内、２０％以内、１５％以内、１０％以内、または５％以内の用量、量、または重量パーセントを企図する。

【００１４】

本明細書で使用される場合、かつ別段の指定がない限り、「約」及び「およそ」という用語は、特定の固体形態を特徴付けるために提供される数値または値、例えば、特定の温度または温度範囲（例えば、融解、脱水、脱溶媒和、またはガラス転移温度を説明するものなど）；質量変化（例えば、温度または湿度の関数としての質量変化）；溶媒または水

の含有量（例えば、質量またはパーセンテージの観点から）；またはピーク位置（例えば、ＩＲまたはラマン分光法またはＸＲＰＤによる分析におけるものなど）の範囲に関連して使用される場合、その値または値の範囲が、当業者に合理的とみなされる程度に逸脱し得るが、依然として固体形態を説明することを示す。結晶形態及び非晶質固体を特徴付けるための技法としては、熱重量分析（ＴＧＡ）、示差走査熱量測定法（ＤＳＣ）、Ｘ線粉末回折法（ＸＲＰＤ）、単結晶Ｘ線回折法、振動分光法、例えば、赤外（ＩＲ）及びラマン分光法、固体及び溶液核磁気共鳴（ＮＭＲ）分光法、光学顕微鏡法、ホットステージ光学顕微鏡法、走査電子顕微鏡法（ＳＥＭ）、電子結晶学及び定量分析、粒径分析（ＰＳＡ）、表面積分析、溶解度研究、ならびに溶解研究が挙げられるが、これらに限定されない。特定の実施形態では、「約」及び「およそ」という用語は、この文脈で使用される場合、数値または値の範囲が、列挙された値または値の範囲の３０％、２０％、１５％、１０％、９％、８％、７％、６％、５％、４％、３％、２％、１．５％、１％、０．５％、または０．２５％以内で変動し得ることを示す。例えば、いくつかの実施形態では、ＸＲＰＤピーク位置の値は、最大±０．２°２θ（または±０．２度２θ）変動し得るが、依然として特定のＸＲＰＤピークを説明する。

【００１５】

「アルキル」基は、飽和、部分飽和、または不飽和直鎖もしくは分岐鎖非環式の炭化水素であり、１～１０個の炭素原子、典型的には１～８個の炭素、いくつかの実施形態では１～６個、１～４個、または２～６個の炭素原子を有する。代表的なアルキル基としては、－メチル、－エチル、－ｎ－プロピル、－ｎ－ブチル、－ｎ－ペンチル、及び－ｎ－ヘキシルが挙げられ、飽和分岐鎖アルキルとしては、－イソプロピル、－ｓｅｃ－ブチル、－イソブチル、－ｔｅｒｔ－ブチル、－イソペンチル、－ネオペンチル、ｔｅｒｔ－ペンチル、－２－メチルペンチル、－３－メチルペンチル、－４－メチルペンチル、－２，３－ジメチルブチルなどが挙げられる。不飽和アルキル基の例としては、とりわけ、ビニル、アリル、－ＣＨ＝ＣＨ（CH_3）、－ＣＨ＝Ｃ（CH_3）$_2$、－Ｃ（CH_3）＝CH_2、－Ｃ（CH_3）＝ＣＨ（CH_3）、－Ｃ（CH_2CH_3）＝CH_2、－Ｃ≡ＣＨ、－Ｃ≡Ｃ（CH_3）、－Ｃ≡Ｃ（CH_2CH_3）、－CH_2Ｃ≡ＣＨ、－CH_2Ｃ≡Ｃ（CH_3）、及び－CH_2Ｃ≡Ｃ（CH_7CH_3）などが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。本明細書に記載のアルキル基が「置換されている」といわれる場合、それらは、明細書に開示される例示的な化合物及び実施形態に見られるような任意の置換基または複数の置換基、ならびにハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモ、またはフルオロ）、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、ジアルキルアミノ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、チオール、チオエーテル、イミン、イミド、アミジン、グアニジン、エナミン、アミノカルボニル、アシルアミノ、ホスホナート、ホスフィン、チオカルボニル、スルホニル、スルホン、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、尿素、ウレタン、オキシム、ヒドロキシルアミン、アルコキシアミン、アラルコキシアミン、Ｎ－オキシド、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドラゾン、アジド、イソシアネート、イソチオシアネート、シアネート、チオシアネート、Ｂ（ＯＨ）$_2$、またはＯ（アルキル）アミノカルボニルで置換されてもよい。

【００１６】

「シクロアルキル」基は、１～３個のアルキル基で任意選択で置換されていてもよい単一の環式環または複数の縮合環もしくは架橋環を有する３～１０個の炭素原子を有する飽和、部分飽和、または不飽和の環式アルキル基である。いくつかの実施形態では、シクロアルキル基は、３～８個の環員を有するが、他の実施形態では、環炭素原子の数は、３～５、３～６、または３～７の範囲である。１つを超える環を含むシクロアルキルは、縮合、スピロ、もしくは架橋、またはそれらの組み合わせであってもよい。このようなシクロアルキル基としては、例として、単環構造、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、シクロオクチル、１－メチルシクロプロピル、２－メチルシクロペンチル、２－メチルシクロオクチルなど、または多環もしく

は架橋環構造、例えば、１－ビシクロ［１．１．１］ペンチル、ビシクロ［２．１．１］ヘキシル、ビシクロ［２．２．１］ヘプチル、ビシクロ［２．２．２］オクチル、アダマンチルなどが挙げられる。不飽和シクロアルキル基の例としては、とりわけ、シクロヘキセニル、シクロペンテニル、シクロヘキサジエニル、ブタジエニル、ペンタジエニル、ヘキサジエニルが挙げられる。シクロアルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。このような置換シクロアルキル基としては、例として、シクロヘキサノールなどが挙げられる。

【００１７】

「アリール」基は、単一の環（例えば、フェニル）または複数の縮合環（例えば、ナフチルまたはアントリル）を有する６～１４個の炭素原子を有する芳香族炭素環式基である。いくつかの実施形態では、アリール基は、基の環部分に、６～１４個の炭素を有し、他の実施形態では、６～１２個またはさらには６～１０個の炭素原子を有する。具体的なアリールとしては、フェニル、ビフェニル、ナフチルなどが挙げられる。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。「アリール基」という語句にはまた、縮合環、例えば、縮合芳香族脂肪族環系（例えば、インダニル、テトラヒドロナフチルなど）を含む基も含まれる。

【００１８】

「ヘテロシクリル」は、環炭素原子のうちの１～４個が独立して、Ｏ、Ｓ、及びＮからなる群からのヘテロ原子で置き換えられる、芳香族（ヘテロアリールとも呼ばれる）または非芳香族のシクロアルキルである。いくつかの実施形態では、ヘテロシクリル基は、３～１０個の環員を含むが、他のこのような基は、３～５個、３～６個、または３～８個の環員を有する。ヘテロシクリルはまた、任意の環原子（すなわち、ヘテロ環式環の任意の炭素原子またはヘテロ原子）で他の基に結合することができる。ヘテロシクリル基は、置換されていても非置換であってもよい。ヘテロシクリル基としては、二環式環、三環式環、及び四環式環、ならびに架橋環系またはスピロ環式環系が挙げられるが、これらに限定されない複数の縮合環が挙げられ得る。ヘテロシクリル基は、不飽和、部分飽和、及び飽和の環系、例えば、イミダゾリル、イミダゾリニル、及びイミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オンまたはイミダゾリジン－２，４－ジオンイル）基などを包含する。ヘテロシクリルという語句には、例えば、１－及び２－アミノテトラリン、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、２，３－ジヒドロベンゾ［１，４］ジオキシニル、及びベンゾ［１，３］ジオキソリルなどの縮合芳香族及び非芳香族基を含むものを含む縮合環種が含まれる。この語句にはまた、ヘテロ原子を含む架橋多環式環系も含まれ、例えば、キヌクリジルが含まれるがこれに限定されない。ヘテロシクリル基の代表的な例としては、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、オキセタニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オニルまたはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ジオキソリル、フラニル、チオフェニル、ピロリル、ピロリニル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル）、チアゾリル、チアゾリニル、イソチアゾリル、チアジアゾリル、オキサジアゾリル、ピペリジル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－２－オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジオキシル、ジチアニル、ピラニル、ピリジル、ピリミジル、ピリダジニル、ピラジニル、トリアジニル、ジヒドロピリジル、ジヒドロジチイニル、ジヒドロジチオニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、インドリル（例えば、インドリル－２－オニルまたはイソインドリン－１－オニル）、インドリニル、イソインドリル、イソインドリニル、アザインドリル（ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジル）、インダゾリル、インドリジニル、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１

，２，３］トリアゾリル）、ベンズイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリルまたは１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾール－２（３Ｈ）－オニル）、ベンゾフラニル、ベンゾチオフェニル、ベンゾチアゾリル、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサジニル、ベンゾジチイニル、ベンゾオキサチイニル、ベンゾチアジニル、ベンゾオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］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［１，３］ジオキソリル、ピラゾロピリジル（例えば、１Ｈ－ピラゾロ［３，４－ｂ］ピリジル、１Ｈ－ピラゾロ［４，３－ｂ］ピリジル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンズイミダゾリルまたは１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル）、トリアゾロピリジル、イソオキサゾロピリジル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル）、キノリジニル、キノキサリニル、キナゾリニル、シンノリニル、フタラジニル、ナフチリジニル、プテリジニル、チアナフタレニル、ジヒドロベンゾチアジニル、ジヒドロベンゾフラニル、ジヒドロインドリル、ジヒドロベンゾジオキシニル、テトラヒドロインドリル、テトラヒドロインダゾリル、テトラヒドロベンズイミダゾリル、テトラヒドロベンゾトリアゾリル、テトラヒドロピロロピリジル、テトラヒドロピラゾロピリジル、テトラヒドロイミダゾピリジル、テトラヒドロトリアゾロピリジル、テトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オン、及びテトラヒドロキノリニルの基が挙げられるが、これらに限定されない。代表的な非芳香族ヘテロシクリル基は、縮合芳香族基を含む縮合環種を含まない。非芳香族ヘテロシクリル基の例としては、アジリジニル、アゼチジニル、アゼパニル、ピロリジル、イミダゾリジニル（例えば、イミダゾリジン－４－オニルまたはイミダゾリジン－２，４－ジオニル）、ピラゾリジニル、チアゾリジニル、テトラヒドロチオフェニル、テトラヒドロフラニル、ピペリジニル、ピペラジニル（例えば、ピペラジン－２－オニル）、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロピラニル（例えば、テトラヒドロ－２Ｈ－ピラニル）、テトラヒドロチオピラニル、オキサチアニル、ジチアニル、１，４－ジオキサスピロ［４．５］デカニル、ホモピペラジニル、キヌクリジル、またはテトラヒドロピリミジン－２（１Ｈ）－オンが挙げられる。代表的な置換ヘテロシクリル基は、一置換でも複数置換でもよく、例えば、以下に記載するものなどの各種置換基で、２－、３－、４－、５－、または６－置換でも、ジ置換されているピリジルまたはモルホリニル基であってよいがこれに限定されない。

【００１９】

「ヘテロアリール」基は、１～４個のヘテロ原子を環原子としてヘテロ芳香環系に有するアリール環系であり、環系の残りの原子は炭素原子である。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基は、基の環部分に、３～６個の環原子を有し、他の実施形態では、６～９個または６～１０個の原子を有する。好適なヘテロ原子としては、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられる。特定の実施形態では、ヘテロアリール環系は単環式または二環式である。非限定的な例としては、ピロリル、ピラゾリル、イミダゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、ベンゾイソオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］イソオキサゾリル）、チアゾリル、ピロリル、ピリダジニル、ピリミジル、ピラジニル、チオフェニル、ベンゾチオフェニル、フラニル、ベンゾフラニル、インドリル（例えば、インドリル－２－オニルまたはイソインドリン－１－オニル）、アザインドリル（ピロロピリジルまたは１Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジル）、インダゾリル、ベンゾイミダゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］イミダゾリル）、イミダゾピリジル（例えば、アザベンゾイミダゾリルまたは１Ｈ－イミダゾ［４，５－ｂ］ピリジル）、ピラゾロピリジル、トリアゾロピリジル、ベンゾトリアゾリル（例えば、１Ｈ－ベンゾ［ｄ］［１，２，３］トリアゾリル）、ベンゾオキサゾリル（例えば、ベンゾ［ｄ］オキサゾリル）、ベンゾチアゾリル、ベンゾチアジアゾリル、イソオキサゾロピリジル、チアナフタレニル、プリニル、キサンチニル、アデニニル、グアニニル、キノリニル、イソキノリニル（例えば、３，４－ジヒドロイソキノリン－１（２Ｈ）－オニル）、テトラヒドロキノリニル、キノキサリニル、及びキナゾリニルの基などの基が挙げられるが、これらに限定されない。

【００２０】

本明細書で使用される場合、「スピロ環式環」とは、隣接する環が単一の原子を介して結合している２つ以上の環を指す。スピロ環式環内の個々の環は、同一であっても異なっていてもよい。スピロ環式環内の個々の環は、置換されていても非置換であってもよく、一組のスピロ環式環内の他の個々の環とは異なる置換基を有してもよい。

【００２１】

「シクロアルキルアルキル」基は、式：　－アルキル－シクロアルキルのラジカルであり、式中、アルキル及びシクロアルキルは、上で定義されたとおりである。置換シクロアルキルアルキル基は、基のアルキル、シクロアルキル、またはアルキルとシクロアルキルの両方の部分で置換されていてもよい。代表的なシクロアルキルアルキル基としては、メチルシクロプロピル、メチルシクロブチル、メチルシクロペンチル、メチルシクロヘキシル、エチルシクロプロピル、エチルシクロブチル、エチルシクロペンチル、エチルシクロヘキシル、プロピルシクロペンチル、プロピルシクロヘキシルなどが挙げられるがこれらに限定されない。

【００２２】

「アラルキル」基は、式：－アルキル－アリールのラジカルであり、式中、アルキル及びアリールは、上で定義されたとおりである。置換アラルキル基は、基のアルキル、アリール、またはアルキルとアリールの両方の部分で置換されていてもよい。代表的なアラルキル基としては、ベンジル及びフェネチル基ならびに縮合（シクロアルキルアリール）アルキル基、例えば、４－エチル－インダニルが挙げられるがこれらに限定されない。

【００２３】

「ヘテロシクリルアルキル」基は、式：－アルキル－ヘテロシクリルのラジカルであり、式中、アルキル及びヘテロシクリルは、上で定義されたとおりである。置換ヘテロシクリルアルキル基は、基のアルキル、ヘテロシクリル、またはアルキルとヘテロシクリルの両方の部分で置換されていてもよい。代表的なヘテロシクリルアルキル基としては、４－エチル－モルホリニル、４－プロピルモルホリニル、フラン－２－イルメチル、フラン－３－イルメチル、ピリジン－３－イルメチル、テトラヒドロフラン－２－イルエチル、及びインドール－２－イルプロピルが挙げられるがこれらに限定されない。

【００２４】

「ハロゲン」は、フッ素、塩素、臭素、またはヨウ素である。

【００２５】

「ヒドロキシアルキル」基は、１つ以上のヒドロキシ基で置換された上記のアルキル基である。

【００２６】

「アルコキシ」または「アルコキシル」基は、－Ｏ－（アルキル）であり、式中、アルキルは、上で定義されたとおりである。

【００２７】

「アルコキシアルキル」基は、－（アルキル）－Ｏ－（アルキル）であり、式中、アルキルは上記で定義される。

【００２８】

「アミノ」基は、式：－ＮＨ$_2$のラジカルである。

【００２９】

「アルキルアミノ」基は、式：－ＮＨ－アルキルまたは－Ｎ（アルキル）$_2$のラジカルであり、式中、それぞれのアルキルは独立して、上で定義されたとおりである。

【００３０】

「カルボキシ」基は、式：－Ｃ（Ｏ）ＯＨのラジカルである。

【００３１】

「アミノカルボニル」基は、式：－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ$^{\#}$）$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ$^{\#}$）、または－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$のラジカルであり、式中、それぞれのＲ$^{\#}$は独立して、本明細書に定義される、置換もしくは非置換の、アルキル、シクロアルキル、アリール、アラルキル、ヘテロシクリル、またはヘテロシクリル基である。

【００３２】
「アシルアミノ」基は、式：－ＮＨＣ（Ｏ）（Ｒ＃）または－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）（Ｒ＃）のラジカルであり、式中、それぞれのアルキル及びＲ＃は独立して、上で定義されたとおりである。
【００３３】
「スルホニルアミノ」基は、式：－ＮＨＳＯ$_2$（Ｒ＃）または－Ｎ（アルキル）ＳＯ$_2$（Ｒ＃）のラジカルであり、式中、それぞれのアルキル及びＲ＃は、上で定義されたとおりである。
【００３４】
「尿素」基は、式：－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）$_2$、－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ＃）、－Ｎ（アルキル）Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）Ｎ（Ｒ＃）$_2$、－ＮＨＣ（Ｏ）ＮＨ（Ｒ＃）、または－ＮＨ（ＣＯ）ＮＨＲ＃のラジカルであり、式中、それぞれのアルキル及びＲ＃は独立して、上で定義されたとおりである。
【００３５】
アルキル基を例外として、本明細書に記載の基が「置換されている」といわれる場合、それらは任意の適切な置換基または複数の置換基で置換されていてもよい。置換基の例示的な例は、本明細書に開示される例示的な化合物及び実施形態に見られるもの、ならびにハロゲン（クロロ、ヨード、ブロモ、またはフルオロ）、アルキル、ヒドロキシル、アルコキシ、アルコキシアルキル、アミノ、アルキルアミノ、カルボキシ、ニトロ、シアノ、チオール、チオエーテル、イミン、イミド、アミジン、グアニジン、エナミン、アミノカルボニル、アシルアミノ、ホスホナート、ホスフィン、チオカルボニル、スルホニル、スルホン、スルホンアミド、ケトン、アルデヒド、エステル、尿素、ウレタン、オキシム、ヒドロキシルアミノ、アルコキシアミン、アラルコキシアミン、Ｎ－オキシド、ヒドラジン、ヒドラジド、ヒドラゾン、アジド、イソシアネート、イソチオシアネート、シアネート、チオシアネート、オキソ（＝Ｏ）、Ｂ（ＯＨ）$_2$、Ｏ（アルキル）アミノカルボニル、単環式であっても縮合もしくは非縮合の多環式であってもよいシクロアルキル（例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、もしくはシクロヘキシル）、または単環式であっても縮合もしくは非縮合の多環式であってもよいヘテロシクリル（例えば、ピロリジル、ピペリジル、ピペラジニル、モルホリニル、もしくはチアジニル）、単環式または縮合もしくは非縮合の多環式のアリールまたはヘテロアリール（例えば、フェニル、ナフチル、ピロリル、インドリル、フラニル、チオフェニル、イミダゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピラゾリル、ピリジル、キノリニル、イソキノリニル、アクリジニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリミジル、ベンゾイミダゾリル、ベンゾチオフェニル、またはベンゾフラニル）、アリールオキシ、アラルキルオキシ、ヘテロシクリルオキシ、及びヘテロシクリルアルコキシである。
【００３６】
本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される塩（複数可）」という用語は、無機酸及び無機塩基ならびに有機酸及び有機塩基を含む薬学的に許容される非毒性の酸または塩基から調製される塩を指す。式（Ｉ）の化合物の好適な薬学的に許容される塩基付加塩としては、当該技術分野で周知のものが挙げられるが、これらに限定されず、例えば、Ｒｅｍｉｎｇｔｏｎ’ｓ Ｐｈａｒｍａｃｅｕｔｉｃａｌ Ｓｃｉｅｎｃｅｓ，１８th ｅｄｓ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ（１９９０）またはＲｅｍｉｎｇｔｏｎ：Ｔｈｅ Ｓｃｉｅｎｃｅ ａｎｄ Ｐｒａｃｔｉｃｅ ｏｆ Ｐｈａｒｍａｃｙ，１９th ｅｄｓ．，Ｍａｃｋ Ｐｕｂｌｉｓｈｉｎｇ，Ｅａｓｔｏｎ ＰＡ（１９９５）を参照されたい。
【００３７】
本明細書で使用される場合、かつ別段の指示がない限り、「立体異性体」または「立体異性体的に純粋な」という用語は、化合物の他の立体異性体を実質的に含まない、その化合物の１つの立体異性体を意味する。例えば、キラル中心を１つ有する立体異性体的に純

粋な化合物は、その化合物の逆のエナンチオマーを実質的に含まない。キラル中心を２つ有する立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の他のジアステレオマーを実質的に含まない。典型的な立体異性体的に純粋な化合物は、その化合物の１つの立体異性体を約８０重量％超とその化合物の他の立体異性体を約２０重量％未満含み、その化合物の１つの立体異性体を約９０重量％超とその化合物の他の立体異性体を約１０重量％未満含み、その化合物の１つの立体異性体を約９５重量％超とその化合物の他の立体異性体を約５重量％未満含み、またはその化合物の１つの立体異性体を約９７重量％超とその化合物の他の立体異性体を約３重量％未満含む。化合物は、キラル中心を有することができ、ラセミ体、個々のエナンチオマーまたはジアステレオマー、及びそれらの混合物として存在することができる。すべてのそのような異性体型は、それらの混合物を含め、本明細書に開示する実施形態に含まれる。

【００３８】

そのような化合物の立体異性体的に純粋な形態の使用、ならびにそれらの形態の混合物の使用は、本明細書に開示される実施形態によって包含される。例えば、特定の化合物の等量または不等量のエナンチオマーを含む混合物を、本明細書に開示される方法及び組成物に使用することができる。これらの異性体は、不斉合成しても、キラルカラムまたはキラル分割剤のような標準的な技法を用いて分割してもよい。例えば、Ｊａｃｑｕｅｓ，Ｊ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｅｎａｎｔｉｏｍｅｒｓ，Ｒａｃｅｍａｔｅｓ　ａｎｄ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ（Ｗｉｌｅｙ－Ｉｎｔｅｒｓｃｉｅｎｃｅ，Ｎｅｗ　Ｙｏｒｋ，１９８１）；Ｗｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．，ｅｔ　ａｌ．，Ｔｅｔｒａｈｅｄｒｏｎ　３３：２７２５（１９７７）；Ｅｌｉｅｌ，Ｅ．Ｌ．，Ｓｔｅｒｅｏｃｈｅｍｉｓｔｒｙ　ｏｆ　Ｃａｒｂｏｎ　Ｃｏｍｐｏｕｎｄｓ（ＭｃＧｒａｗ－Ｈｉｌｌ，ＮＹ，１９６２）；及びＷｉｌｅｎ，Ｓ．Ｈ．，Ｔａｂｌｅｓ　ｏｆ　Ｒｅｓｏｌｖｉｎｇ　Ａｇｅｎｔｓ　ａｎｄ　Ｏｐｔｉｃａｌ　Ｒｅｓｏｌｕｔｉｏｎｓ　ｐ．２６８（Ｅ．Ｌ．Ｅｌｉｅｌ，Ｅｄ．，Ｕｎｉｖ．ｏｆ　Ｎｏｔｒｅ　Ｄａｍｅ　Ｐｒｅｓｓ，Ｎｏｔｒｅ　Ｄａｍｅ，ＩＮ，１９７２）を参照されたい。

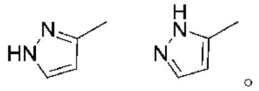
【００３９】

また、化合物が、Ｅ異性体及びＺ異性体、またはそれらの混合物、ならびにシス異性体及びトランス異性体、またはそれらの混合物を含むことができることにも留意されたい。特定の実施形態では、化合物は、Ｅ異性体またはＺ異性体のいずれかとして単離される。他の実施形態では、化合物は、Ｅ異性体とＺ異性体の混合物である。

【００４０】

「互変異性体」は、互いに平衡状態にある化合物の異性体型を指す。異性体型の濃度は、化合物が見出される環境に応じて異なり、例えば、化合物が固体であるか、または有機溶液もしくは水溶液中にあるのかどうかに応じて異なり得る。例えば、水溶液において、ピラゾールは、以下の異性体形態を示し得、これらは、互いの互変異性体と呼ばれる：

【化２】



。

【００４１】

当業者によって容易に理解されるように、多種多様な官能基及び他の構造は互変異性を呈し得、式（Ｉ）の化合物のすべての互変異性体は本発明の範囲内である。

【００４２】

また、化合物が、原子のうちの１個以上に不自然な割合の原子同位体を含み得ることにも留意されたい。例えば、化合物は、例えば、トリチウム（^{3}Ｈ）、ヨウ素－１２５（^{125}Ｉ）、硫黄－３５（^{35}Ｓ）、もしくは炭素－１４（^{14}Ｃ）などの放射性同位体で

放射標識されてもよく、または重水素（^{2}Ｈ）、炭素－１３（^{13}Ｃ）、もしくは窒素－１５（^{15}Ｎ）などの同位体的に濃縮されていてもよい。本明細書で使用される場合、「同位体分子種」とは、同位体的に濃縮されている化合物である。「同位体的に濃縮されている」という用語は、原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する原子を指す。「同位体的に濃縮されている」とは、原子の天然同位体組成以外の同位体組成を有する少なくとも１個の原子を有する化合物も指し得る。「同位体組成」という用語は、所与の原子に存在するそれぞれの同位体の量を指す。放射標識化合物及び同位体的に濃縮されている化合物は、治療剤、例えば、がん及び炎症治療剤、研究試薬、例えば、結合アッセイ試薬、及び診断剤、例えば、インビボイメージング剤として有用である。本明細書に記載の化合物のすべての同位体バリエーションは、放射性か否かにかかわらず、本明細書に提供される実施形態の範囲内に包含されるよう意図されている。いくつかの実施形態では、化合物の同位体分子種が提供され、例えば、同位体分子種は、重水素、炭素－１３、または窒素－１５が濃縮された化合物である。

【００４３】

本明細書で使用される、「治療すること」とは、障害、疾患、もしくは状態、または障害、疾患、もしくは状態に伴う１つ以上の症状を全体的にまたは部分的に軽減すること、あるいは、それら症状のさらなる進行もしくは悪化を遅延または停止させること、あるいは、障害、疾患、もしくは状態自体の原因（複数可）を軽減または根絶することを意味する。いくつかの実施形態では、「治療すること」とは、障害、疾患、もしくは状態の全体的もしくは部分的な軽減、またはそれらの症状のさらなる進行もしくは悪化の遅延もしくは停止を意味する。別の実施形態では、「治療すること」とは、疾患、疾患、もしくは状態、または状態に関連する症状の全体的または部分的な軽減を意味し、その状態は、ＣＤＫ、例えばＣＤＫ４の阻害によって治療可能または予防可能である。

【００４４】

本明細書で使用される場合、「予防すること」とは、障害、疾患、もしくは状態の発症、再発、または伝播を全体的にもしくは部分的に遅延及び／または予防する方法、対象が障害、疾患、もしくは状態を獲得するのを阻止すること、または、対象が障害、疾患、もしくは状態を獲得するリスクを低下させることを意味する。一実施形態では、状態は、ＣＤＫ、例えばＣＤＫ４の阻害によって治療可能または予防可能な状態である。

【００４５】

化合物に関連する「有効量」という用語は、本明細書に開示される障害、疾患、もしくは状態、またはその症状を治療または予防することができる量を意味する。

【００４６】

「対象」という用語には、ウシ、サル、ウマ、ヒツジ、ブタ、ニワトリ、シチメンチョウ、ウズラ、ネコ、イヌ、マウス、ラット、ウサギ、またはモルモットのような動物を含む動物が含まれ、一実施形態では、哺乳類が含まれ、別の実施形態では、ヒトが含まれるが、これらに限定されない。

化合物

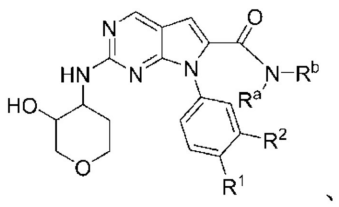
【００４７】

本実施形態は、非限定的な実施形態を例示することを目的とする詳細な説明及び実施例を参照することによって、さらに十分に理解することができる。

【００４８】

態様１：本明細書で提供されるのは、式（Ｉ）の化合物：

【化３】



（Ｉ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、またはエナンチオマーである：

（　式中：

Ｒ^{a}及びＲ^{b}のそれぞれは、独立して、水素、または置換もしくは非置換のＣ$_{1-8}$アルキルであるか；

あるいはＲ^{a}及びＲ^{b}が、Ｒ^{a}及びＲ^{b}が接続されている窒素と一緒になって、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；

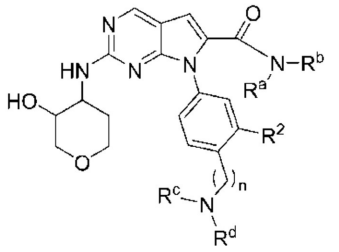
Ｒ^{1}及びＲ^{2}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のＣ$_{1-8}$アルキル、置換もしくは非置換のシクロアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリル、置換もしくは非置換の飽和シクロアルキルアルキル、置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルアルキルであるか；あるいは、

Ｒ^{1}及びＲ^{2}が、Ｒ^{1}及びＲ^{2}が接続されている原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成している）。

【００４９】

一実施形態では、化合物は、式（Ｉａ）の化合物：

【化４】



（Ｉａ）

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーであり、

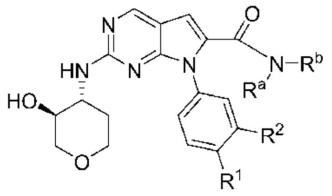
Ｒ^{c}及びＲ^{d}のそれぞれは、独立して、水素、または置換もしくは非置換のＣ$_{1-8}$アルキルであるか；

あるいはＲ^{c}及びＲ^{d}が、Ｒ^{c}及びＲ^{d}が接続されている窒素と一緒になって、置換または非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；ｎは、１、２、または３である。

【００５０】

一実施形態では、化合物は、式（Ｉｂ）の化合物：

【化５】



（Ｉｂ）

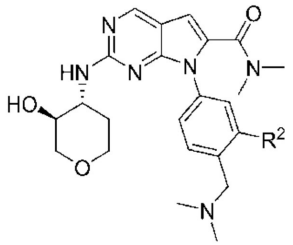
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーである。

【００５１】

好ましい一実施形態では、Ｒ^{1}は、アミノ、アルキルアミノ、またはジアルキルアミノで置換されたＣ$_{1-8}$アルキルである。

態様２：本明細書で提供されるのは、式（ＩＩ）の化合物：

【化６】



（ＩＩ）、

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーであり、

式中、

Ｒ^{2}は、水素、ハロゲン、置換もしくは非置換のＣ$_{1-8}$アルキル、または置換もしくは非置換のシクロアルキルである。

【００５２】

一実施形態では、Ｒ^{2}は、水素、Ｆ、Ｃｌ、－ＣＦ$_{3}$、またはシクロプロピルである。

【００５３】

一実施形態では、Ｒ^{2}はＣｌである。

【００５４】

一実施形態では、Ｒ^{2}は水素である。

【００５５】

一実施形態では、Ｒ^{2}はシクロプロピルである。

【００５６】

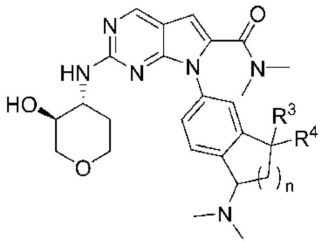
一実施形態では、Ｒ^{2}はＦである。

【００５７】

一実施形態では、Ｒ^{2}はＣＦ$_{3}$である。

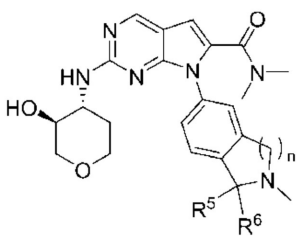
【００５８】

態様３：本明細書で提供されるのは、式（ＩＩＩ）の化合物：
【化７】



（ＩＩＩ）、

またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーであり、式中、
Ｒ^{3}及びＲ^{4}のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換のＣ$_{1-8}$アルキルであるか；あるいは
Ｒ^{3}及びＲ^{4}が、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が接続されている原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；
ｎは、１、２、または３である。
【００５９】
一実施形態では、Ｒ^{3}及びＲ^{4}はＦであり、ｎが２である。
【００６０】
一実施形態では、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が接続されている原子と一緒になって、シクロプロピルを形成し、ｎは１である。
【００６１】
一実施形態では、Ｒ^{3}及びＲ^{4}は、Ｒ^{3}及びＲ^{4}が接続されている原子と一緒になって、シクロプロピルを形成し、ｎは２である。
【００６２】
一実施形態では、Ｒ^{3}及びＲ^{4}はＨであり、ｎが１である。
【００６３】
一実施形態では、Ｒ^{3}及びＲ^{4}はＨであり、ｎが２である。
【００６４】
態様４：　本明細書で提供されるのは、式（ＩＶ）の化合物：
【化８】



（ＩＶ）、

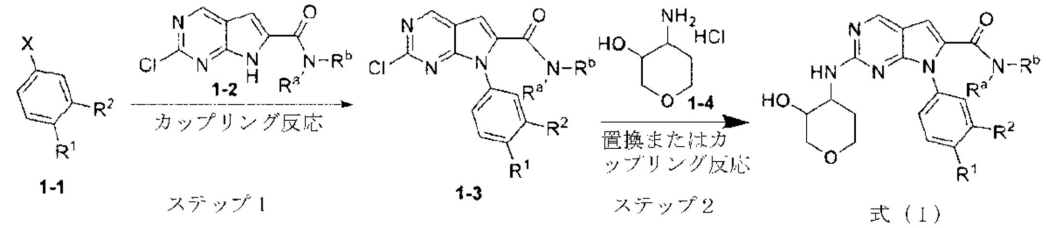
またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、立体異性体、もしくはエナンチオマーであり、
式中、
R^5及びR^6のそれぞれは、独立して、水素、ハロゲン、置換または非置換のC_{1-8}アルキルであるか；あるいは
R^5及びR^6が、R^5及びR^6が接続されている原子と一緒になって、置換もしくは非置換のシクロアルキル、または置換もしくは非置換の非芳香族ヘテロシクリルを形成しており；
ｎは、１、２、または３である。
【００６５】
一実施形態では、R^5及びR^6はＨであり、ｎが２である。
【００６６】
一実施形態では、R^1はメチルであり、R^2はＨである。
【００６７】
一実施形態では、化合物は、表１から選択される。
【００６８】
態様５：本明細書に提供されるのは、有効量の本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと、薬学的に許容される担体、賦形剤、またはビヒクルと、を含む、医薬組成物である。
【００６９】
本明細書に提供されるのは、細胞におけるサイクリン依存性キナーゼの活性を阻害する方法であって、前記細胞を、有効量の本明細書に提供される化合物、またはその薬学的に許容される塩、互変異性体、同位体置換体、立体異性体、もしくはプロドラッグと接触させることを含む、方法である。
【００７０】
一実施形態では、サイクリン依存性キナーゼは、ＣＤＫ４である。
【００７１】
一実施形態では、化合物は、ＣＤＫ６よりもＣＤＫ４に選択的である。
【００７２】
一実施形態では、化合物は、ＣＤＫ１、ＣＤＫ２、ＣＤＫ３、ＣＤＫ５、ＣＤＫ６、ＣＤＫ７、ＣＤＫ８、ＣＤＫ９、ＣＤＫ１０、またはＣＤＫ１１よりもＣＤＫ４に選択的である。
【００７３】
一実施形態では、化合物は、ＣＤＫ６よりもＣＤＫ４に少なくとも２０倍選択的である。一実施形態では、化合物は、ＣＤＫ６よりもＣＤＫ４に少なくとも５０倍選択的である。一実施形態では、化合物は、ＣＤＫ６よりもＣＤＫ４に少なくとも１００倍選択的である。
【００７４】
一実施形態では、本明細書に提供されるのは、ＣＤＫ媒介性障害を治療または予防するための方法であって、該方法は、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施形態では、ＣＤＫはＣＤＫ４である。
【００７５】
一実施形態では、本明細書に提供されるのは、ＣＤＫ活性に応答性のがんを治療または予防するための方法であって、該方法は、それを必要とする対象に、有効量の本明細書に提供される化合物を投与することを含む、方法である。一実施形態では、ＣＤＫはＣＤＫ４である。
【００７６】
化合物の製造方法

化合物は、従来の有機合成及び市販の出発材料を使用して作製することができる。一例であって限定するものではなく、式（Ｉ）、式（ＩＩ）、式（ＩＩＩ）、及び式（ＩＶ）の化合物は、以下に示されるスキーム１～４、ならびに本明細書に記載の実施例に概説されるように調製することができる。当業者には、例示的スキーム及び実施例に記載する手順を修正して所望の生成物に達する方法が知られることに留意されたい。一般的な保護基は、特定の官能基が望ましくない反応を受けることを防ぐために使用され得る。例示的な保護基は、“Ｐｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ”，４ｔｈ Ｅｄｉｔｉｏｎ，Ｐ．Ｇ．Ｍ．Ｗｕｔｓ；Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ，２００７、及びそこで引用される参考文献に記載される。

【００７７】

【化９】

スキーム１



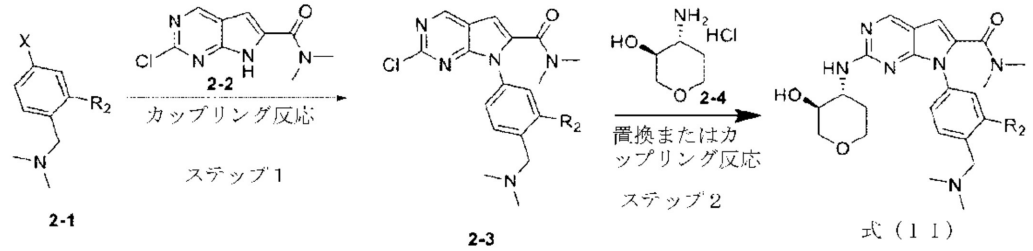
【００７８】

スキーム１に示すように、いくつかの実施形態では、式（Ｉ）として定義された化合物を調製するための方法が本明細書に提供される。化合物１－１（Ｘはハロゲンまたはボロンまたはボロンエステルであり得る）を、Ｃｈａｎ－ＬａｍまたはＵｌｌｍａｎカップリング反応条件（例えば、Ｃｕ（ＯＡｃ）２、ピリジン、ジオキサン、酸素）下で化合物１－３に変換する。次いで、化合物１－３を、置換またはカップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、Cs_2CO_3、ジオキサンなど）下で、式（Ｉ）として定義された化合物に変換する。

【００７９】

【化１０】

スキーム２



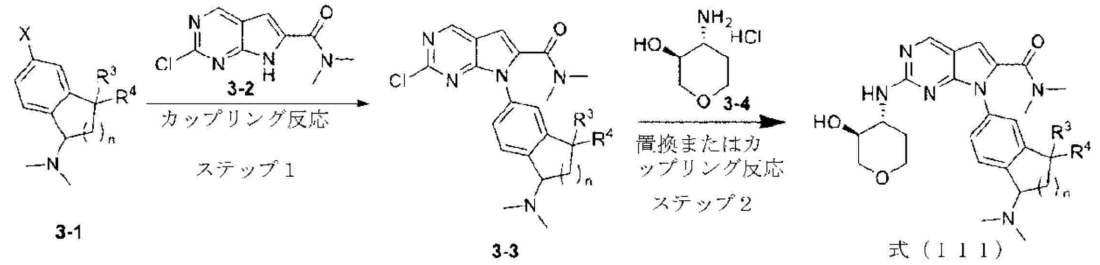
【００８０】

スキーム２に示すように、いくつかの実施形態では、式（ＩＩ）として定義された化合物を調製するための方法が本明細書に提供される。化合物２－１（Ｘはハロゲンまたはボロンまたはボロンエステルであり得る）を、Ｃｈａｎ－ＬａｍまたはＵｌｌｍａｎカップリング反応条件（例えば、Ｃｕ（ＯＡｃ）２、ピリジン、ジオキサン、酸素）下で化合物２－３に変換する。次いで、化合物２－３を、置換またはカップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、Cs_2CO_3、ジオキサンなど）下で、式（ＩＩ）として定義された化合物に変換する。

【００８１】

【化１１】

スキーム３



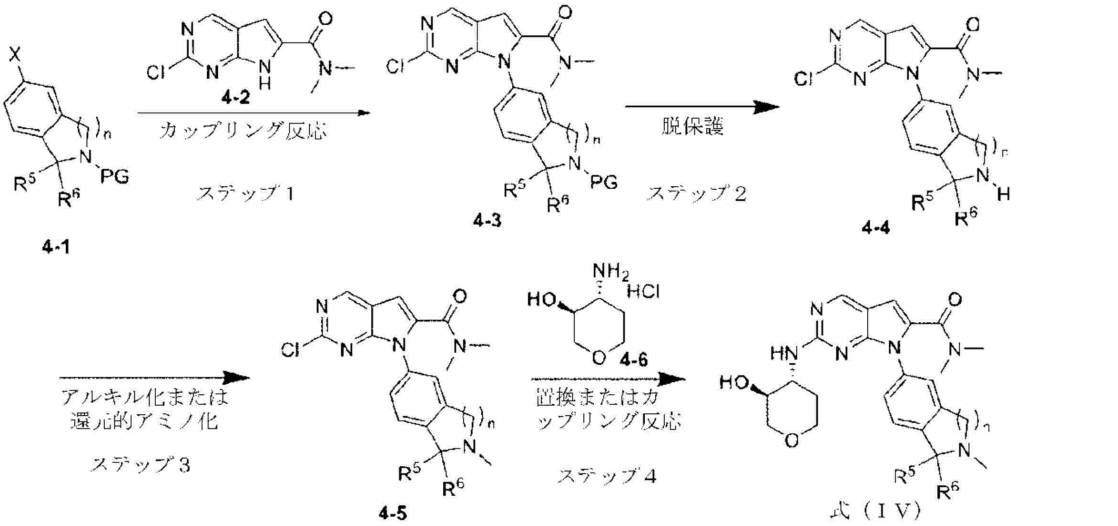
【００８２】

スキーム３に示すように、いくつかの実施形態では、式（ＩＩＩ）として定義された化合物を調製するための方法が本明細書に提供される。化合物３－１（Ｘはハロゲン、ボロン酸、またはボロン酸エステルであり得る）を、Ｃｈａｎ－ＬａｍまたはＵｌｌｍａｎカップリング反応条件（例えば、Ｃｕ（ＯＡｃ）２、ピリジン、ジオキサン、酸素）下で化合物３－３に変換する。次いで、化合物３－３を、置換またはカップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、Cs_2CO_3、ジオキサンなど）下で、式（ＩＩＩ）として定義された化合物に変換する。

【００８３】

【化１２】

スキーム４



【００８４】

スキーム４に示すように、いくつかの実施形態では、式（ＩＶ）として定義された化合物を調製するための方法が本明細書に提供される。化合物４－１（Ｘはハロゲン、ボロン酸、またはボロン酸エステルであり得る）を、Ｃｈａｎ－ＬａｍまたはＵｌｌｍａｎカップリング反応条件（例えば、Ｃｕ（ＯＡｃ）２、ピリジン、ジオキサン、酸素）下で化合物４－３に変換する。次いで、化合物４－３を、脱保護条件下（例えば、ＰＧがＢｏｃである場合、Ｂｏｃ基を脱保護するためのＴＦＡ）で化合物４－４に変換する。化合物４－４を、置換またはカップリング反応条件（例えば、パラジウム触媒、Cs_2CO_3、ジオキサンなど）下で、式（ＩＶ）として定義された化合物に変換する。

【００８５】

本実施形態は、非限定的な実施形態を例示することを目的とする詳細な説明及び実施例を参照することによって、さらに十分に理解することができる。

【実施例】

【００８６】
以下の実施例は、単に例示することを意図されており、いかなる形であれ限定するものとみなされるべきではない。別途の指示がない限り、以下に記述の反応は、窒素もしくはアルゴンの陽圧下、または乾燥管を用いて、無水溶媒中で行い、反応フラスコに、シリンジによる基質及び試薬の導入のためのゴム隔壁を取り付け、かつガラス器具をオーブンで乾燥し、及び／または加熱乾燥させた。特に明記しない限り、試薬及び材料はすべて市販のものである。使用されるすべての溶媒及び化学物質は、分析グレードまたは化学的純度のものである。溶媒は、使用前にすべて再蒸留される。無水溶媒はすべて、標準的な方法または参照方法に従って調製される。カラムクロマトグラフィー用のシリカゲル（１００～２００メッシュ）及び薄層クロマトグラフィー（ＴＬＣ）用のシリカゲル（ＧＦ２５４）は、中国のＴｓｉｎｇｄａｏ Ｈａｉｙａｎｇ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．またはＹａｎｔａｉ Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｃｏ．，Ｌｔｄ．から市販されているものであり、特に明記しない限り、すべて石油エーテル（６０～９０℃）／酢酸エチル（ｖ／ｖ）で溶出し、ヨウ素またはエタノール中のモリブドリン酸の溶液によって可視化した。特に明記しない限り、すべての抽出溶媒は無水Na_2SO_4で乾燥させた。^1H ＮＭＲスペクトルは、３００ＭＨｚ、４００ＭＨｚ、または５００ＭＨｚで動作するＢｒｕｃｋ－４００またはＶａｒｉａｎ機器で記録された。^1H－ＮＭＲスペクトルは、溶媒としてＣＤＣｌ$_3$、CD_2Cl_2、CD_3OD、D_2O、d_6－ＤＭＳＯ、d_6－アセトン、または$(CD_3)_2CO$を使用し、参照標準としてテトラメチルシラン（０．００ｐｐｍ）または残留溶媒（ＣＤＣｌ$_3$：７．２５ｐｐｍ；CD_3OD：３．３１ｐｐｍ；D_2O：４．７９ ｐｐｍ；d_6－ＤＭＳＯ：２．５０ｐｐｍ；d_6－アセトン：２．０５；$(CD_3)_2CO$：２．０５）を使用して得た。結合定数をヘルツで示した。ピークを、一重線（ｓ）、二重線（ｄ）、三重線（ｔ）、四重線（ｑ）、五重線（ｐ）、六重線（ｈ）、七重線（ｈｅｐｔ）、多重線（ｍ）、またはそれらの組み合わせとして報告し、ｂｒは、幅広線を表す。ＬＣ／ＭＳデータを、２１４ｎｍ及び２５４ｎｍで検出するダイオードアレイ検出器（ＤＡＤ）ならびにイオントラップ（ＥＳＩ源）を備えたＡｇｉｌｅｎｔ１１００，１２００高速液体クロマトグラフィー－イオントラップ質量分析器（ＬＣ－ＭＳＤトラップ）を使用して記録した。試薬を除くすべての化合物名は、ＣｈｅｍＤｒａｗ（登録商標）１９．１によって生成された。

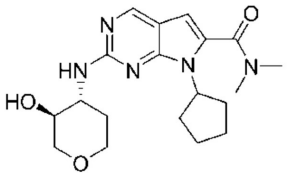
【００８７】
以下の実施例では、以下の略語を使用する。

ＡｃＯＨ 酢酸
Ａｑ． 水溶液
ＢＩＮＡＰ ２，２’－ビス（ジフェニルホスフィノ）－１，１’－ビナフタレン
ブライン 飽和塩化ナトリウム水溶液
Ｂｎ ベンジル
ＢｎＢｒ ベンジルブロミド
Ｂｏｃ Ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル
CH_2Cl_2またはＤＣＭ ジクロロメタン
ＣＡＮ 硝酸セリウム（ＩＶ）アンモニウム（硝酸セリウムアンモニウム）
ＤＡＳＴ ジエチルアミノ硫黄トリフルオリド
ＤＭＦ Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド
Ｄｐｐｆ １，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン
ＤＢＵ １，８－ジアザビシクロ［５．４．０］ウンデカ－７－エン
ＤＨＰ ３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ピラン
ＤＩＥＡまたはＤＩＰＥＡ Ｎ，Ｎ－ジイソプロピルエチルアミン
ＤＭＡＰ ４－Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノピリジン
ＤＭＢ （２，４－ジメトキシフェニル）メタンアミン
デス・マーチン／ＤＭＰ デス・マーチンペルヨージナン
ＤＭＦ Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

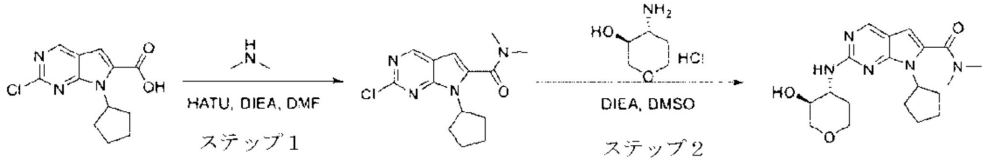
ＤＭＦ－ＤＭＡ　Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタールプルム
ＤＭＳＯ　ジメチルスルホキシド
ＤＭＥＤＡ　ジメチルエチレンジアミン
ＥＤＣＩ　１－エチル－３－（３－ジメチルプロピル）カルボジイミド塩酸塩
ＥｔＯＡｃまたはＥＡ　酢酸エチル
ＥｔＯＨ　エタノール
Et_3SiH　トリエチルシルヒドリド
Et_2Oまたはエーテル　ジエチルエーテル
ｇ　グラム
ｈまたはｈｒ　時間
ＨＡＴＵ　Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾール－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート
Ｈｅｘ　ヘキサン
ＨＣｌ　塩酸
ＨＭＤＳ　ヘキサメチルジシラザン
ＨＯＢＴ　１－ヒドロキシベンゾトリアゾール
ＨＰＬＣ　高速液体クロマトグラフィー
ＩＢＸ　２－イオジル安息香酸
ｉ－ＰｒＯＨ　イソプロピルアルコール
ＬＣＭＳ　液体クロマトグラフィー－質量分析
ＬＤＡ　リチウムジイソプロピルアミド
ＬｉＨＭＤＳ　リチウムビス（トリメチルシリル）アミド
$K_2OsO_4.H2O$　オスミウム（ＶＩ）酸カリウム二水和物
ｍｇ　ミリグラム
ｍＬ　ミリリットル
ｍｍｏｌ　ミリモル
ＭｅＣＮ　アセトニトリル
ＭｅＯＨ　メタノール
Ｍｉｎ　分
ｍｓまたはＭＳ　マススペクトル
ｍ－ＣＰＢＡ　２－クロラニルベンゼンカルボペルオキソ酸
ＭＰＬＣ　中圧液体クロマトグラフィー
Na_2SO_4　硫酸ナトリウム
$NaBH(OAc)_3$／ＳＴＡＢ　トリアセチル水素化ホウ素ナトリウム
ＮａＨＭＤＳ　ナトリウムビス（トリメチルシリル）アミド
ＮＢＳ　Ｎ－ブロモスクシンイミド
ＮＣＳ　Ｎ－クロロスクシンイミド
ＮＭＯ　４－メチルモルホリンＮ－オキシド
ＮＭＰ　Ｎ－メチルピロリドン
ＰＥ　石油エーテル
ＰＭＢ　（４－メトキシフェニル）メタンアミン
$POCl_3$　亜リン酸塩化物
ＰｙＢＯＰ　ベンゾトリアゾール－１－イル－オキシトリピロリジノホスホニウムヘキサフルオロホスフェート
$Pddppf Cl_2$　［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］ジクロロパラジウム（ＩＩ）
$Pd_2(dba)_3$　トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム
Ｐｒｅｐ　分取
ＰＴＳＡ　４－メチルベンゼンスルホン酸
ＲｔまたはＲｔ　室温

ｓａｔ．　飽和
ＳＥＭＣｌ　（２－（クロロメトキシ）エチル）トリメチルシラン
ＴＢＳＣｌ　ｔｅｒｔ－ブチルジメチルシリルクロリド
ＴＥＡ／Ｅｔ３Ｎ　トリエチルアミン
ｔ－ＢｕＯＫ　カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
ｔ－ＢｕＯＮａ　ナトリウムｔｅｒｔ－ブトキシド
Ｔ$_3$Ｐ　ｎ－プロピルホスホン酸環状無水物
ＴＭＳＣＮ　シアン化トリメチルシリル
ＴＦＡ　トリフルオロ酢酸
ＴＦＡＡ　トリフルオロ酢酸無水物
ＴＨＦ　テトラヒドロフラン
ＴＬＣ　薄層クロマトグラフィー
ｔＢｕＸＰｈｏｓｐｄ－Ｇ３　メタンスルホナト（２－ジ－ｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピル－１，１’－ビフェニル）（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）
ｔＢｕＸＰｈｏｓ　２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル
ＵＨＰ　過酸化水素尿素
Ｍｌ　マイクロリットル
キサントホス　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
ＸＰｈｏｓ　２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル
４ＣｚＩＰＮ　（４ｒ，６ｒ）－２，４，５，６－テトラ（９Ｈ－カルバゾール－９－イル）イソフタロニトリル

【００８８】
化合物の合成
【００８９】
実施例１：７－シクロペンチル－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【化１３】

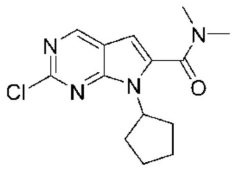


【００９０】
合成経路
【化１４】



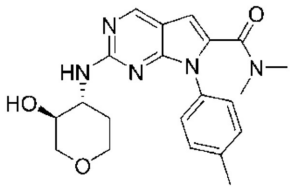
【００９１】
ステップ１：２－クロロ－７－シクロペンチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化１５】



【００９２】
５０ｍＬの丸底フラスコに、２－クロロ－７－シクロペンチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボン酸（３００ｍｇ、１．１３ｍｍｏｌ）を入れ、ＤＭＦ（２０ｍＬ）を加えた。次いで、ジメチルアミン塩酸塩（１３７ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（２９１ｍｇ、２．２６ｍｍｏｌ）、及びＨＡＴＵ（５１５ｍｇ、１．３６ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温にて２時間撹拌した。反応混合物を水（３０ｍＬ）でクエンチし、ＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ×３）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２５ｍＬ×３）で洗浄し、硫酸ナトリウム上で乾燥させ、減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物（３６０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２９３．１．
【００９３】
ステップ２： ７－シクロペンチル－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【００９４】
５０ｍＬの丸底フラスコに、２－クロロ－７－シクロペンチル－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（３００ｍｇ、１．０２ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール塩酸塩（４６８ｍｇ、３．０６ｍｍｏｌ）、ＤＩＥＡ（３２９ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）、及びＤＭＳＯ（５ｍＬ）を加えた。得られた溶液を１２０℃で１時間撹拌した。反応物を水（２０ｍＬ）でクエンチした。得られた混合物をＥＡ（１５ｍＬ×３）で抽出した。得られた混合物をブライン（１５ｍＬ×３）で洗浄した。有機層を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製して、表題生成物（５７．２ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）δ ８．５６（ｓ，１Ｈ），６．７９－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．４７（ｓ，１Ｈ），５．００－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．７８－４．６２（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，１Ｈ），３．６２－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．４０－３．３３（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．９６（ｍ，７Ｈ），２．４１－２．２６（ｍ，２Ｈ），２．１７－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８８（ｍ，４Ｈ），１．７２－１．５６（ｍ，２Ｈ），１．５５－１．４０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３７４．０．
【００９５】
実施例２：２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（ｐ－トリル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

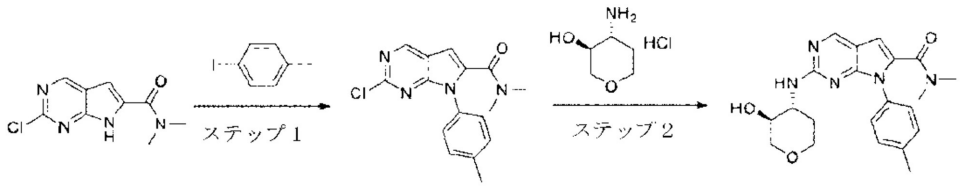
【化１６】



【００９６】

合成経路

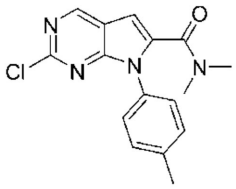
【化１７】



【００９７】

ステップ１：２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（ｐ－トリル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化１８】



【００９８】

ＤＭＳＯ（５ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（２００ｍｇ、０．８９３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３３．８ｍｇ、０．１７８ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－プロリン（１０．２ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）、及びK_2CO_3（２４６ｍｇ、１．７８５ｍｍｏｌ）の混合物を、９０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣによって精製（ＰＥ／ＥＡ＝３：１）して、表題生成物（７０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３１５．２．

【００９９】

ステップ２：２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（ｐ－トリル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【０１００】

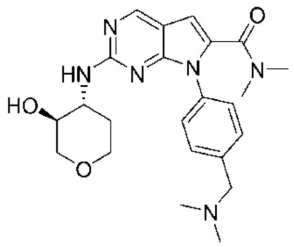
ジオキサン（１ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（ｐ－トリル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（７０ｍｇ、０．２２２ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール塩酸塩（５１ｍｇ、０．３３３ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１４５ｍｇ、０４４４ｍｍｏｌ）、及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（１５．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）の混合物を、１００℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を真

空下で濃縮した。粗生成物（１０ｍｇ）を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物（３８ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$） δ ８．５７ （ｓ，１Ｈ），７．３６ － ７．２４ （ｍ，４Ｈ），６．７０ （ｓ，１Ｈ），４．１４ － ３．９３ （ｍ，２Ｈ），３．９２ － ３．７６ （ｍ，１Ｈ），３．６９ － ３．５７ （ｍ，１Ｈ），３．５１ － ３．３８ （ｍ，１Ｈ），３．２６ － ３．１３ （ｍ，１Ｈ），３．０６ － ２．８３ （ｍ，６Ｈ），２．４４ （ｓ，３Ｈ），２．０５－１．９５ （ｍ，１Ｈ），１．８３－１．６４ （ｍ，１Ｈ）．ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３９６．１．

【０１０１】

実施例３：７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

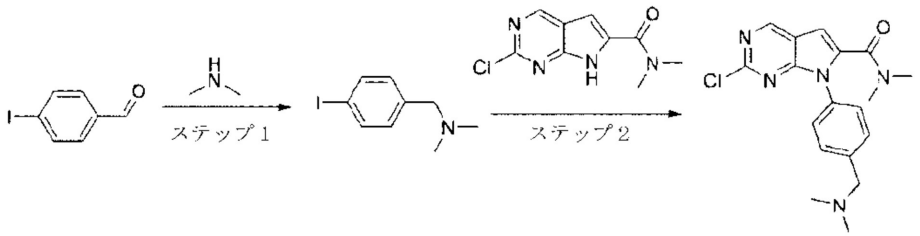
【化１９】

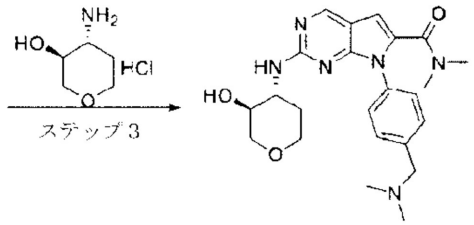


【０１０２】

合成経路

【化２０】

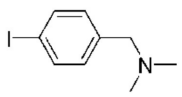




【０１０３】

ステップ１：１－（４－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン

【化２１】



【０１０４】

ＤＣＥ（１０ｍＬ）及びＭｅＯＨ（１０ｍＬ）中の４－ヨードベンゾアルデヒド（１．

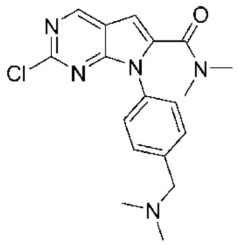
５ｇ、６．４９ｍｍｏｌ）の溶液に、ジメチルアミン（６．４６ｍＬ、１２．９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）を室温で添加した。３時間撹拌した後、ＳＴＡＢ（２．７５ｇ、１３．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。得られた混合物をH_2Oでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を濃縮した。残渣をシリカゲルカラム（ＰＥ：ＥｔＯＡｃ＝１００：０～５０：５０）で精製した。これにより、表題生成物（１．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２６１．９．

【０１０５】

ステップ２：２－クロロ－７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化２２】



【０１０６】

４０ｍＬバイアルに、１－（４－ヨードフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（５００ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（４３１ｍｇ、１．９２ｍｍｏｌ）、（Ｓ）－プロリン（２２ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）、K_2CO_3（５２８ｍｇ、３．８３ｍｍｏｌ）、ＣｕＩ（３６ｍｇ、０．１９２ｍｍｏｌ）、及びＤＭＳＯ（５ｍＬ）を入れた。得られた混合物を９０℃で１６時間撹拌した。混合物をH_2Oでクエンチし、ＥｔＯＡｃで抽出した。有機層を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物（８０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３５８．１．

【０１０７】

ステップ３：７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【０１０８】

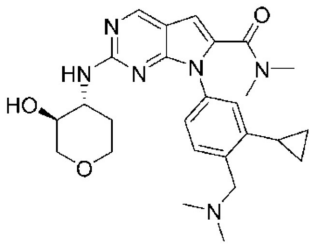
２０ｍＬバイアルに、２－クロロ－７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール塩酸塩（５１．４ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（２１９ｍｇ、０．６７ｍｍｏｌ）、［１，３－ビス［２，６－ビス（１－エチルプロピル）フェニル］－４，５－ジクロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン］ジクロロ（２－メチルピリジン）パラジウム（１８ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（１ｍＬ）を入れた。混合物を９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を、ＤＣＭ／ＭｅＯＨ（６：１）を用いてシリカゲルカラムに供して、粗生成物を得た。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物（９．３ｍｇ）を得た。^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．７９（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｓ，１Ｈ），４．８９（ｓ，２Ｈ），４．４１－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．６６－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．３９－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．１２（ｍ，４Ｈ），３．０８

（ｓ，３Ｈ），２．９１（ｓ，６Ｈ），２．０７－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８０－１．６０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］＋４３９．２．

【０１０９】

実施例４：７－（３－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

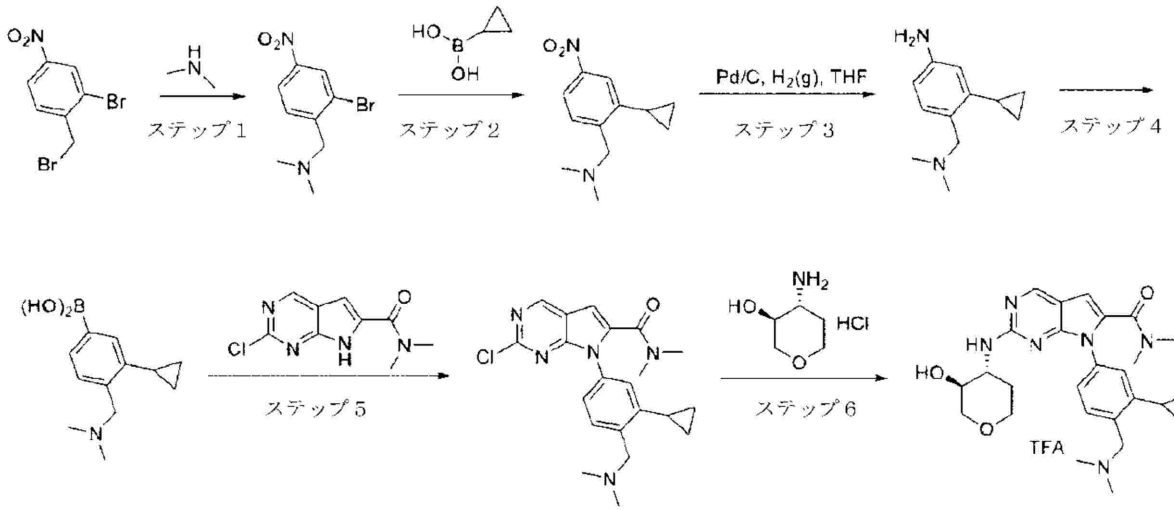
【化２３】



【０１１０】

合成経路

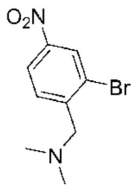
【化２４】



【０１１１】

ステップ１：１－（２－ブロモ－４－ニトロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン

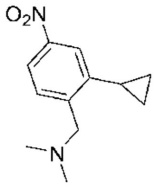
【化２５】



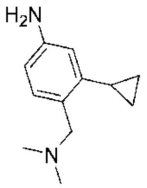
【０１１２】

ＭｅＯＨ（５２ｍＬ）中の２－ブロモ－１－（ブロモメチル）－４－ニトロベンゼン（

５．２０ｇ、１７．６ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン（１．９９ｇ、４４．１ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（４．５ｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２５９．０．
【０１１３】
ステップ２：１－（２－シクロプロピル－４－ニトロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン
【化２６】

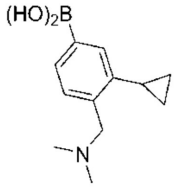


【０１１４】
トルエン／H_2O（３０ｍＬ／１０ｍＬ）中の１－（２－ブロモ－４－ニトロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（３．０ｇ、１１．６ｍｍｏｌ）、シクロプロピルボロン酸（２．９８ｇ、３４．７ｍｍｏｌ）、$Pd(OAc)_2$（０．２６ｇ、１．２ｍｍｏｌ）、トリシクロヘキシルホスファン（０．６５ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、及びK_3PO_4（１１．０６ｇ、５２．１ｍｍｏｌ）の溶液を、１１０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）で抽出した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１．３ｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２２１．０．
【０１１５】
ステップ３：３－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン
【化２７】



【０１１６】
ＴＨＦ（１３ｍＬ）中の１－（２－シクロプロピル－４－ニトロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（１．３ｇ、５．９０ｍｍｏｌ）の溶液を、水素雰囲気下、室温で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＴＨＦ（３×２０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物（１．２ｇ）をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ １９１．１．
【０１１７】
ステップ４：（３－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ボロン酸

【化２８】



【０１１８】

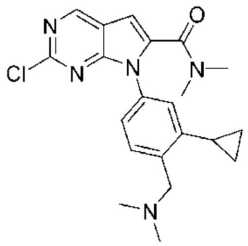
ＨＣｌ（３Ｍ）／ＭｅＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（７ｍＬ／１４ｍＬ／７ｍＬ）中の３－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）アニリン（１．１ｇ、５．８ｍｍｏｌ）及びＮａＮＯ$_2$（０．４０ｇ、５．８ｍｍｏｌ）の混合物を０℃で３０分間撹拌した。上記の混合物に、ジボロン酸（１．５５ｇ、１７．３ｍｍｏｌ）を０℃で添加した。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×１５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（４００ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２２０．０．

【０１１９】

ステップ５：２－クロロ－７－（３－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化２９】



【０１２０】

１，４－ジオキサン（５ｍＬ）中の（３－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ボロン酸（３５０ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（４３５ｍｇ、２．４０ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（４８５ｍｇ、４．８０ｍｍｏｌ）、及び２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（３５９ｍｇ、１．６０ｍｍｏｌ）の溶液を、８０℃で１６時間酸素雰囲気下で撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。得られた残渣を分取ＴＬＣ（ＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$／ＭｅＯＨ＝１０：１）によって精製して、表題生成物（８０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３９８．１．

【０１２１】

ステップ６：７－（３－シクロプロピル－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【０１２２】

１，４－ジオキサン中の２－クロロ－７－（３－シクロプロピル－４－（（ジメチルア

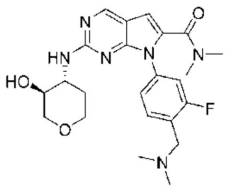
ミノ）メチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（８０ｍｇ、０．２０ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１９６．５ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）、［１，３－ビス［２，６－ビス（１－エチルプロピル）フェニル］－４，５－ジクロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン］ジクロロ（２－メチルピリジン）パラジウム（１７ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノキサン－３－オール（３５．３ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物（６ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （３００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．７４ （ｓ， １Ｈ）， ７．６３ － ７．５７ （ｍ， １Ｈ）， ７．３８ － ７．３０ （ｍ， １Ｈ）， ７．３０ － ７．２１ （ｍ， １Ｈ）， ６．９６ （ｓ， １Ｈ）， ４．６３ （ｓ， ２Ｈ）， ４．０２ － ３．７８ （ｍ， ３Ｈ）， ３．６８ － ３．５３ （ｍ， １Ｈ）， ３．４７ － ３．３５ （ｍ，， １Ｈ）， ３．２０ － ３．０６ （ｍ， ４Ｈ）， ２．９８ （ｓ， ９Ｈ）， ２．３１ － １．９８ （ｍ， ２Ｈ）， １．７６ － １．５５ （ｍ， １Ｈ）， １．２０ － １．１０ （ｍ， ２Ｈ）， ０．９２ － ０．７７ （ｍ， ２Ｈ）．ＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４７９．３．

【０１２３】

実施例５：７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

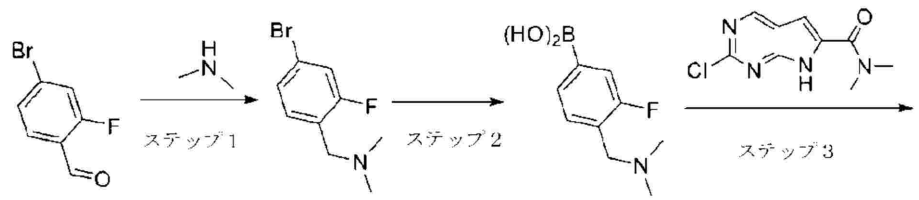
【化３０】

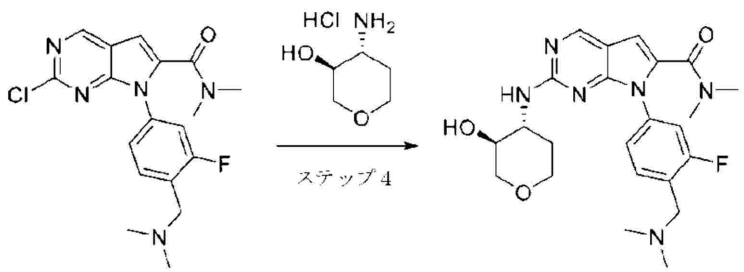


【０１２４】

合成経路

【化３１】

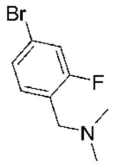




【０１２５】

ステップ１：１－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン

【化３２】



【０１２６】

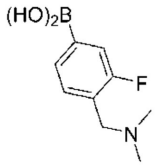
２５０ｍＬの丸底フラスコに、４－ブロモ－２－フルオロベンズアルデヒド（３．０ｇ、１５ｍｍｏｌ）、ＤＣＥ（５０ｍＬ）、及びジメチルアミン（２９．５ｍＬ、２９．５ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中１Ｍ）を室温で加えた。室温で１時間撹拌した後、ＳＴＡＢ（６．２６ｇ、２９．５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。反応物を、飽和NH_4Cl（水溶液）によって室温でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２３２．１．

【０１２７】

ステップ２：（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）ボロン酸

【化３３】



【０１２８】

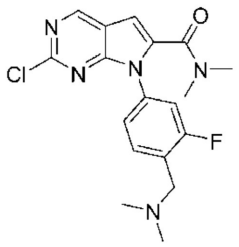
１－（４－ブロモ－２－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（１．０ｇ、４．３ｍｍｏｌ）及びＴＨＦ（１０ｍＬ）の混合物に、Ｎ－ブチルリチウム（５．１９ｍＬ、１２．９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．５Ｍ）を加えた。反応混合物を－７８℃で３０分間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（２ｍＬ）中のホウ酸トリイソプロピル（２．０３ｇ、１０．７７ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、混合物をさらに１時間撹拌した。反応物を、NH_4Cl（水溶液）によってクエンチし、得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（３００ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ １９８．２．

【０１２９】

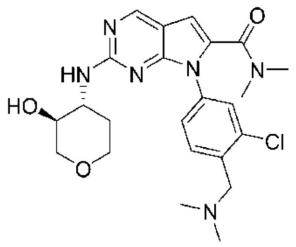
ステップ３：２－クロロ－７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化３４】

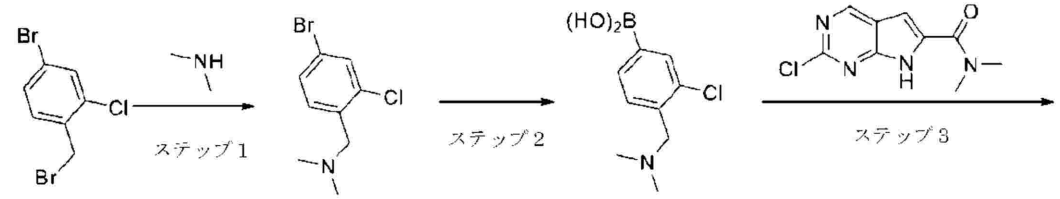


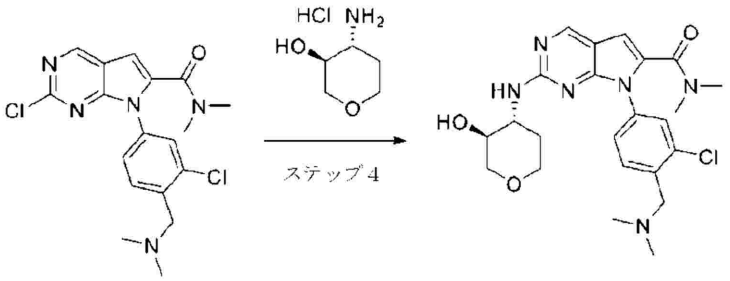
【０１３０】
２０ｍＬの底部フラスコに、（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）ボロン酸（３００ｍｇ、１．５２ｍｍｏｌ）、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド、ピリジン（６０２．２ｍｇ、７．６１ｍｍｏｌ）、酢酸銅（４１５ｍｇ、２．２８ｍｍｏｌ）、ジオキサン（１０ｍＬ）、及び４Ａ　ＭＳ（１００ｍｇ）を室温で入れた。得られた混合物を酸素雰囲気下で、８０℃で一晩撹拌した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１６０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３７６．２．
【０１３１】
ステップ４：７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【０１３２】
１０ｍＬ丸底フラスコに、２－クロロ－７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－フルオロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１５０ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール塩酸塩（７０．１ｍｇ、０．５９ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（３９０．１ｍｇ、１．１９ｍｍｏｌ）、［１，３－ビス［２，６－ビス（１－エチルプロピル）フェニル］－４，５－ジクロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン］ジクロロ（２－メチルピリジン）パラジウム（３３．５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（５ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。残渣生成物を逆相フラッシュによって精製して、表題生成物（１３．７ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６５（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．０２（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｓ，２Ｈ），３．９７－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．２６（ｓ，３Ｈ），３．１７－３．０９（ｍ，１Ｈ），３．０３（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｓ，６Ｈ），２．１２－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４５７．１．
【０１３３】
実施例６：７－（３－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化３５】

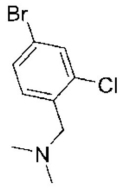


【０１３４】
合成経路
【化３６】



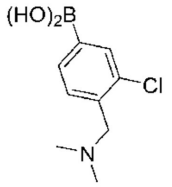


【０１３５】
ステップ１： １－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン
【化３７】

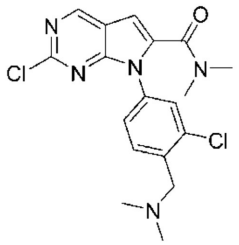


【０１３６】
ＭｅＯＨ中の４－ブロモ－１－（ブロモメチル）－２－クロロベンゼン（２．０ｇ、７．０ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン（０．６３ｇ、１４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で５時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１．２ｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２４８．０．
【０１３７】
ステップ２：（３－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ボロン酸

【化３８】



【０１３８】
ＴＨＦ中の１－（４－ブロモ－２－クロロフェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（１．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）の溶液を、ブチルリチウム（０．７７ｇ、１２ｍｍｏｌ）によって－７８℃で１時間処理し、続いてホウ酸トリイソプロピル（１．８９ｇ、１０．０ｍｍｏｌ）を－７８℃で滴下した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣をＣ１８カラムクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（５００ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２１４．０．
【０１３９】
ステップ３：２－クロロ－７－（３－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【化３９】



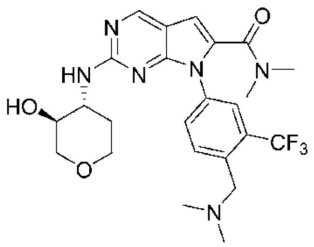
【０１４０】
１，４－ジオキサン中の（３－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）ボロン酸（４００ｍｇ、１．８７ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_{2}$（５１０．５ｍｇ、２．８１ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（３７９．２ｍｇ、３．７４ｍｍｏｌ）、及び２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（２９４．６ｍｇ、１．３１ｍｍｏｌ）の溶液を、酸素雰囲気下で８０℃で１６時間撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×１０ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１３０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３９２．０．
【０１４１】
ステップ４：７－（３－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【０１４２】
１，４－ジオキサン中の２－クロロ－７－（３－クロロ－４－（（ジメチルアミノ）メチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（７０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１７４．４ｍｇ、０．５

３ｍｍｏｌ）、及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノオキサン－３－オール（３１．３６ｍｇ、０．２６ｍｍｏｌ）の溶液を、１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濾過し、濾過ケークをＭｅＯＨ（３×５ｍＬ）で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物を（１２．３ｍｇ）得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$） δ ８．６８ （ｓ， １Ｈ）， ７．５９ － ７．５１ （ｍ， １Ｈ）， ７．３２ － ７．２４ （ｍ， １Ｈ）， ６．９８ （ｓ， １Ｈ）， ６．８０ （ｓ， １Ｈ）， ４．９６ － ４．８７ （ｍ， １Ｈ）， ３．８５ － ３．７６ （ｍ， ２Ｈ）， ３．６０ － ３．４４ （ｍ， ３Ｈ）， ３．１５ － ２．７８ （ｍ， ８Ｈ）， ２．２３ （ｓ， ６Ｈ）， ２．１２ － １．９８ （ｍ， １Ｈ）， １．５３－１．３８ （ｍ， １Ｈ）．ＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４７３．２．

【０１４３】

実施例７：７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

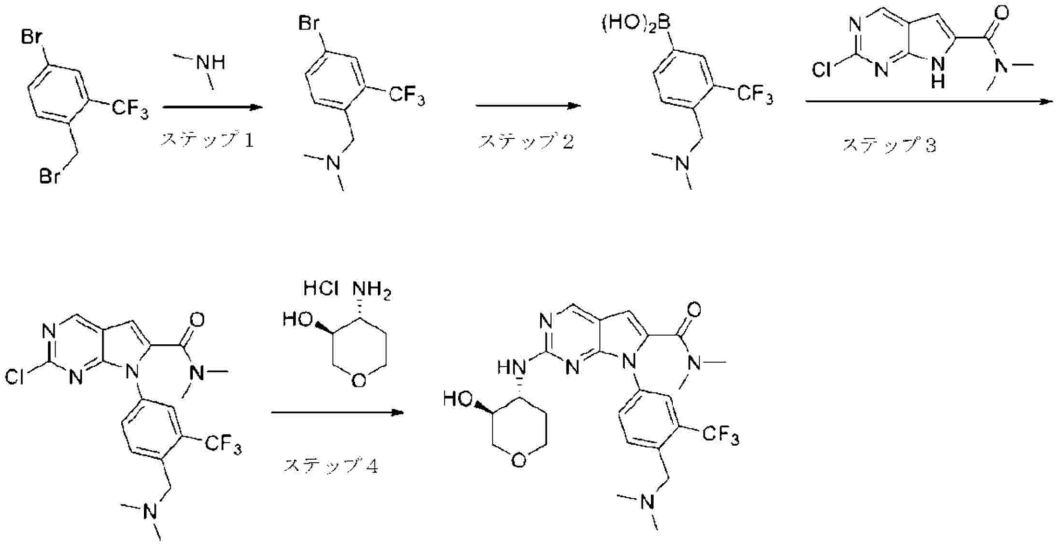
【化４０】



【０１４４】

合成経路

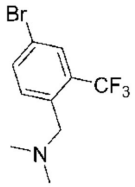
【化４１】



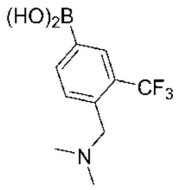
【０１４５】

ステップ１： １－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン

【化４２】

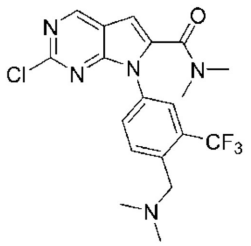


【０１４６】
２５０ｍＬの丸底フラスコに、ＭｅＯＨ（６０ｍＬ）、４－ブロモ－１－（ブロモメチル）－２－（トリフルオロメチル）ベンゼン（３．７ｇ、１２ｍｍｏｌ）、及びジメチルアミン（１１．９ｍＬ、２３．８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）室温で添加した。得られた混合物を室温で５時間撹拌した。得られた混合物を真空下で濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（２．０ｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２８２．０．
【０１４７】
ステップ２：（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸
【化４３】



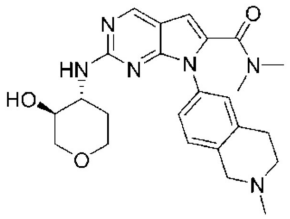
【０１４８】
５０ｍＬの丸底フラスコ中で、ＴＨＦ（２０ｍＬ）中の１－（４－ブロモ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチルメタンアミン（１．８０ｇ、６．３８ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム溶液（３．３ｍＬ、８．２９ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を－７８℃で滴下した。反応混合物を６０分間撹拌した。次いで、ＴＨＦ（４ｍＬ）中のホウ酸トリイソプロピル（１．９ｇ、１０．２ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、混合物を室温でさらに６０分間撹拌した。反応をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）でクエンチし、混合物を真空下で濃縮して、粗生成物（４．０ｇ）を得た。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（０．８０ｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２４８．０．
【０１４９】
ステップ３：２－クロロ－７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化４４】



【０１５０】
２５ｍＬバイアルに、ジオキサン（４ｍＬ）、（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（０．５ｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（４５０ｍｇ、２．０２ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．６１ｇ、６．１ｍｍｏｌ）、及び$Cu(OAc)_2$（０．５６ｇ、３．０３ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を酸素雰囲気下で、８０℃で４時間撹拌した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）によって精製して、表題生成物（２００ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４２６．１．
【０１５１】
ステップ４：７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【０１５２】
１０ｍＬ密閉チューブに、ジオキサン（４ｍＬ）、２－クロロ－７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）－３－（トリフルオロメチル）フェニル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール酸塩（５３．９ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン－ｏ－ピコリン（２０ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２２９ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。粗生成物（３０ｍｇ）を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物（５．４ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．６６（ｓ，１Ｈ），７．９５－７．８３（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５６（ｍ，１Ｈ），６．８８（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８３（ｍ，３Ｈ），３．６７（ｓ，２Ｈ），３．６４－３．５０（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．９５（ｍ，７Ｈ），２．３１（ｓ，６Ｈ），２．１９－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６３（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５０７．４．
【０１５３】
実施例８：２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

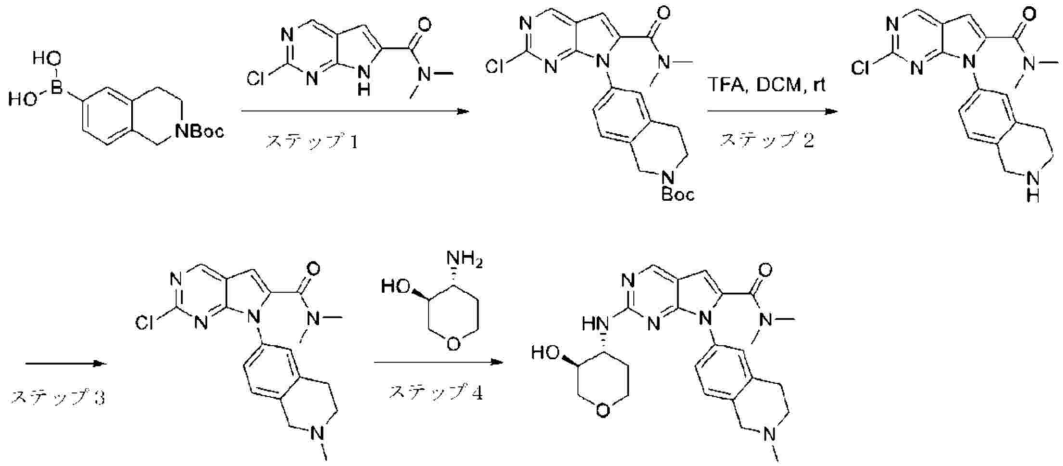
【化４５】



【０１５４】

合成経路

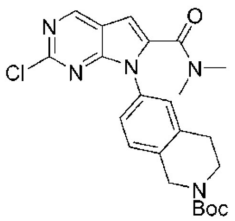
【化４６】



【０１５５】

ステップ１：ｔｅｒｔ－ブチル６－（２－クロロ－６－（ジメチルカルバモイル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｂ］ピリジン－５－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボキシレート

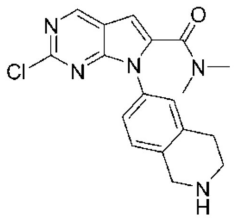
【化４７】



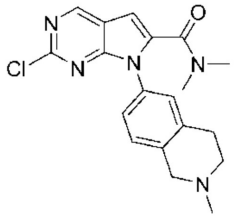
【０１５６】

１，４－ジオキサン（９ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（０．５６ｇ、２．００ｍｍｏｌ）及び（２－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）ボロン酸（０．３０ｇ、１．３４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$Cu(OAc)_2$（０．２４ｇ、１．３３ｍｍｏｌ）、ピリジン（０．３２ｇ、４．０ｍｍｏｌ）、及び４Ａ　ＭＳ（０．３ｇ）を室温で加えた。得られた混合物を酸素雰囲気下で、８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、

濾液を減圧下で濃縮した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）によって精製して、表題生成物（０．１ｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４５６．１．
【０１５７】
ステップ２：２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【化４８】



【０１５８】
ＤＣＭ（２ｍＬ）中の６－（２－クロロ－６－（ジメチルカルバモイル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－３，４－ジヒドロイソキノリン－２（１Ｈ）－カルボン酸ｔｅｒｔ－ブチル（１００ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）の溶液に、ＴＦＡ（１ｍＬ）を室温で滴下した。反応混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣ（ＰＥ／ＥＡ＝１：１）によって精製して、表題生成物（５０ｍｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３５６．２．
【０１５９】
ステップ３：２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【化４９】



【０１６０】
ＤＣＥ（４ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（５０ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）の溶液に、ホルムアルデヒド（３４ｍｇ、水中４０ｗｔ％）を室温で滴下した。反応混合物を室温で２時間撹拌した。上記混合物に、ＳＴＡＢ（４８ｍｇ、０．２２６ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＣＬによって精製して、表題生成物（１３ｍｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３７０．２．
【０１６１】
ステップ４：２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒ

ドロイソキノリン－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【０１６２】

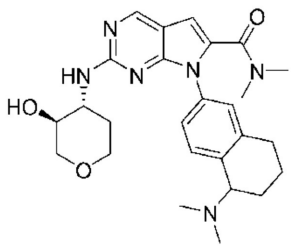
１，４－ジオキサン（１ｍＬ）中の２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７－（２－メチル－１，２，３，４－テトラヒドロイソキノリン－６－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１３ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール（６．００ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Cs_2CO_3（４０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びＰｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン（ｏ－ピコリン）（３．００ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ添加した。得られた混合物を１００℃で３時間撹拌した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物（６．１ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ （４００ ＭＨｚ， CD_3OD） δ ８．７８ （ｓ， １Ｈ）， ７．５４ － ７．４５ （ｍ， １Ｈ）， ７．４４ － ７．３３ （ｍ， ２Ｈ）， ７．００ （ｓ， １Ｈ）， ４．８０ － ４．３７ （ｍ， ２Ｈ）， ４．０１ － ３．６３ （ｍ， ５Ｈ）， ３．４１ （ｍ， １Ｈ）， ３．２４ － ３．１３ （ｍ， ７Ｈ）， ３．００ （ｓ， ３Ｈ）， ２．１１ － ２．０３ （ｍ， １Ｈ）， １．８１ － １．６４ （ｍ， １Ｈ）．ＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４５１．２．

【０１６３】

実施例９：７－（５－（ジメチルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

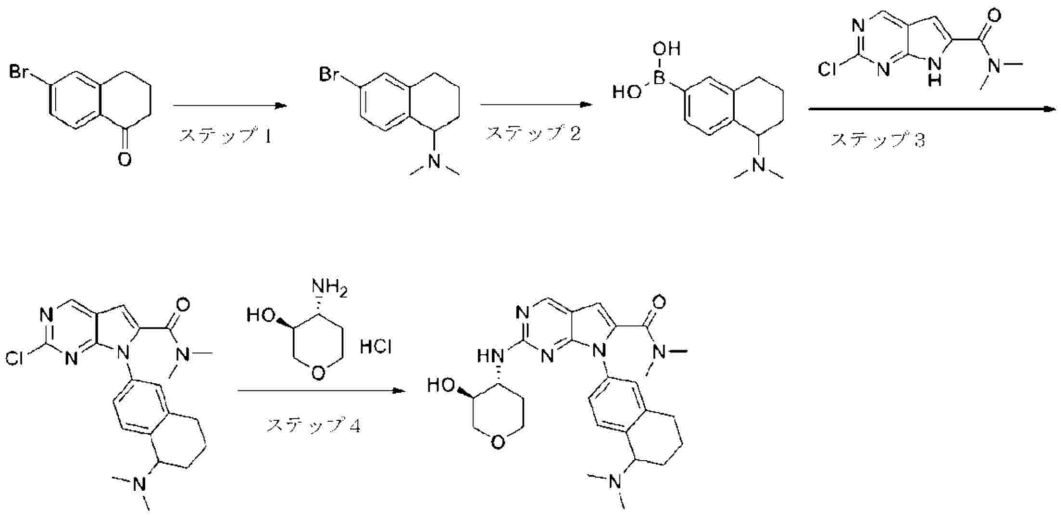
【化５０】



【０１６４】

合成経路

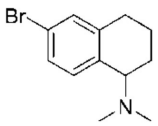
【化５１】



【０１６５】

ステップ１：６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－アミン

【化５２】



【０１６６】

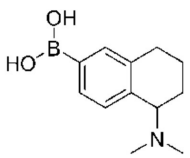
６－ブロモ－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－オン（２．３ｇ、１０ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（３０ｍＬ）、及びジメチルアミン（２８．８ｍｌ、５１．８ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）の混合物に、$TiCl_4$（２１．２ｍＬ、２１．２ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１Ｍ）を０～５℃で添加した。得られた溶液を同じ温度で２時間撹拌した。次いで、ＳＴＡＢ（６．９５ｇ、３１．０ｍｍｏｌ）を０℃で加え、得られた混合物を室温で撹拌した。１００ｍＬの水を添加することにより混合物をクエンチし、$NaHCO_3$でｐＨを８に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出し、合わせた有機相を濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（１．１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２５４．３．

【０１６７】

ステップ２：（５－（ジメチルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）ボロン酸

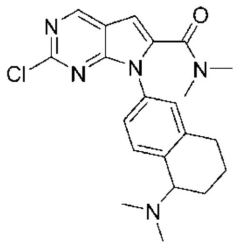
【化５３】



【０１６８】

ＴＨＦ（１０ｍＬ）中の６－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒド

ロナフタレン－１－アミン（０．８０ｇ、３．２ｍｍｏｌ）の溶液に、ｎ－ブチルリチウム溶液（１．６４ｍＬ、４．１２ｍｍｏｌ、ヘキサン中２．５Ｍ）を－７８℃で滴下した。反応混合物を－７８℃で６０分間撹拌した。次いで、２ｍＬのＴＨＦ中のホウ酸トリイソプロピル（０．９５ｇ、５．１ｍｍｏｌ）の溶液を滴下し、混合物を室温でさらに１時間撹拌した。反応をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）でクエンチした。合わせた有機相を真空下で濃縮し、残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製し、表題生成物（０．５０ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２２０．０．
【０１６９】
ステップ３：２－クロロ－７－（５－（ジメチルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【化５４】



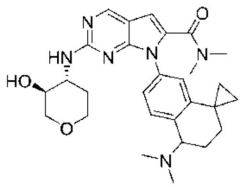
【０１７０】
２５ｍＬバイアルに、ジオキサン（４ｍＬ）、（５－（ジメチルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）ボロン酸（０．５０ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（０．５１ｇ、２．３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（０．６９ｇ、６．８ｍｍｏｌ）、及び$Cu(OAc)_2$（０．６２ｇ、３．４ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を酸素雰囲気下で、８０℃で４時間撹拌した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３９８．２．
【０１７１】
ステップ４：７－（５－（ジメチルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【０１７２】
１０ｍＬ密閉チューブに、ジオキサン（４ｍＬ）、２－クロロ－７－（５－（ジメチルアミノ）－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール塩酸塩（３８．５ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、Ｐｄ－ＰＥＰＰＳＩ－ＩＰｅｎｔＣｌ２－メチルピリジン－ｏ－ピコリン（２１．１ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）、及びCs_2CO_3（２４５．７ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。溶媒を除去し、粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物（４．２ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．６３（ｓ，１Ｈ），７．６８－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．２４－７．１３（ｍ，２Ｈ），６．７８（ｓ，１Ｈ），３．９４－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．６１－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．３７（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．１２（ｍ，１Ｈ），３．０

３－２．９２（ｍ，６Ｈ），２．８９－２．７４（ｍ，２Ｈ），２．３０（ｓ，６Ｈ），２．２２－１．５５（ｍ，６Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］＋４７９．４．

【０１７３】

実施例１０：７－（４’－（ジメチルアミノ）－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－７’－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

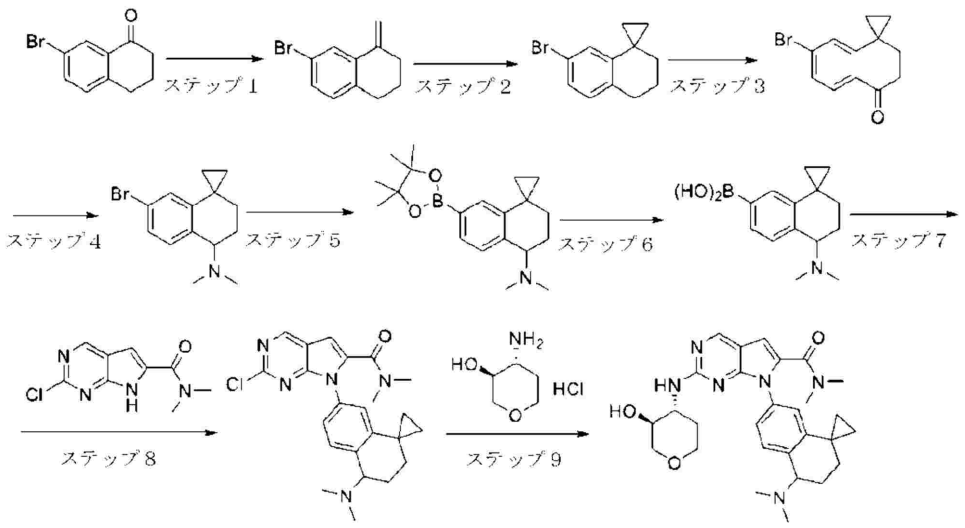
【化５５】



【０１７４】

合成経路

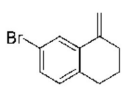
【化５６】



【０１７５】

ステップ１：７－ブロモ－１－メチレン－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン

【化５７】



【０１７６】

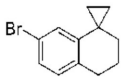
トルエン中のブロモ（メチル）トリフェニル－ラムダ５－ホスファン（４．８６ｇ、１３．６ｍｍｏｌ）及びｔ－ＢｕＯＫ（２．３０ｇ、２０．５ｍｍｏｌ）の混合物を１１０℃で４０分間撹拌した。上記の混合物に、７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ナフタレン－１－オン（３ｇ、１３．３３ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を１１０℃で

さらに１５分間撹拌した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１．７ｇ）を得た。

【０１７７】

ステップ２：７’－ブロモ－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］

【化５８】



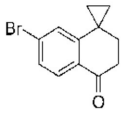
【０１７８】

ＤＣＥ中の７－ブロモ－１－メチレン－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン（２．０ｇ、９．０ｍｍｏｌ）及びクロロヨードメタン（６．４８ｍＬ、８９．６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ジエチル亜鉛（７１．７ｍＬ、７１．７ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を０℃で３時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（水溶液）で０℃でクエンチした。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物（１．９ｇ）をさらに精製することなく次のステップで直接使用した。

【０１７９】

ステップ３：７’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロ－４’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－４’－オン

【化５９】



【０１８０】

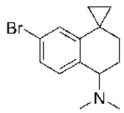
ｔ－ＢｕＯＨ中の７’－ブロモ－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］（１．９ｇ、８．０ｍｍｏｌ）及び$KMnO_4$（１．９０ｇ、１２．０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、KH_2PO_4（２．１８ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）及びNa_2HPO_4（２．２７ｇ、１６．０ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２００ｍＬ）で希釈した。得られた混合物を２００ｍＬのブラインで洗浄した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２５１．１．

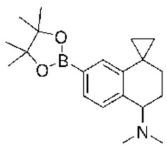
【０１８１】

ステップ４：７’－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－４’－アミン

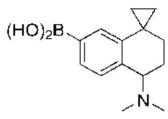
【化６０】



【０１８２】
ＴＨＦ中の７’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロ－４’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－４’－オン（１．０ｇ、４．０ｍｍｏｌ）及びジメチルアミン（９．９６ｍＬ、１９．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、$TiCl_4$（８ｍＬ、８．０ｍｍｏｌ）を０℃で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。上記混合物に、ＳＴＡＢ（１．６９ｇ、７．９６ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温でさらに２時間撹拌した。反応物を室温で水でクエンチした。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（３００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（７００ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２８０．２．
【０１８３】
ステップ５：Ｎ，Ｎ－ジメチル－７’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－４’－アミン
【化６１】



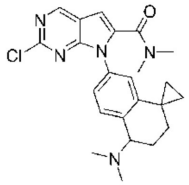
【０１８４】
ジオキサン中の７’－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－４’－アミン（５５０ｍｇ、１．９６ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラート）ジボロン（７４７．６ｍｇ、２．９４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＫＯＡｃ（３８５．２ｍｇ、３．９２ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（１４３．６ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×６０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（４５０ｍｇ）を得た。
【０１８５】
ステップ６：（４’－（ジメチルアミノ）－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－７’－イル）ボロン酸
【化６２】



【０１８６】
ＴＨＦ／Ｈ$_2$Ｏ中のＮ，Ｎ－ジメチル－７’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－４’－アミン（４００ｍｇ、１．２２ｍｍｏｌ）及びＮａＩＯ$_4$（７８４．２ｍｇ、３．６６ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ（０．８ｍＬ、０．８５ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。混合物を飽和ＮａＨＣＯ$_3$（水溶液）でｐＨ８に塩基性化した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×４０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（２００ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２４６．３．

【０１８７】
ステップ７：２－クロロ－７－（４’－（ジメチルアミノ）－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－７’－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化６３】

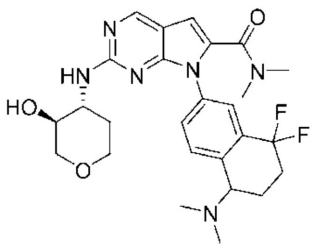


【０１８８】
１，４－ジオキサン中の（４’－（ジメチルアミノ）－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－７’－イル）ボロン酸（１７０ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（２０２．５ｍｇ、０．９０ｍｍｏｌ）の混合物に、ピリジン（０．１８ｍＬ、１．４ｍｍｏｌ）、Ｃｕ（ＯＡｃ）$_2$（１２５．９ｍｇ、０．６９ｍｍｏｌ）、４Ａ　ＭＳ（３４０ｍｇ）を室温で加えた。得られた混合物を酸素雰囲気下で、８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（５０ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（６０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４２４．０．

【０１８９】
ステップ８：７－（４’－（ジメチルアミノ）－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－７’－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

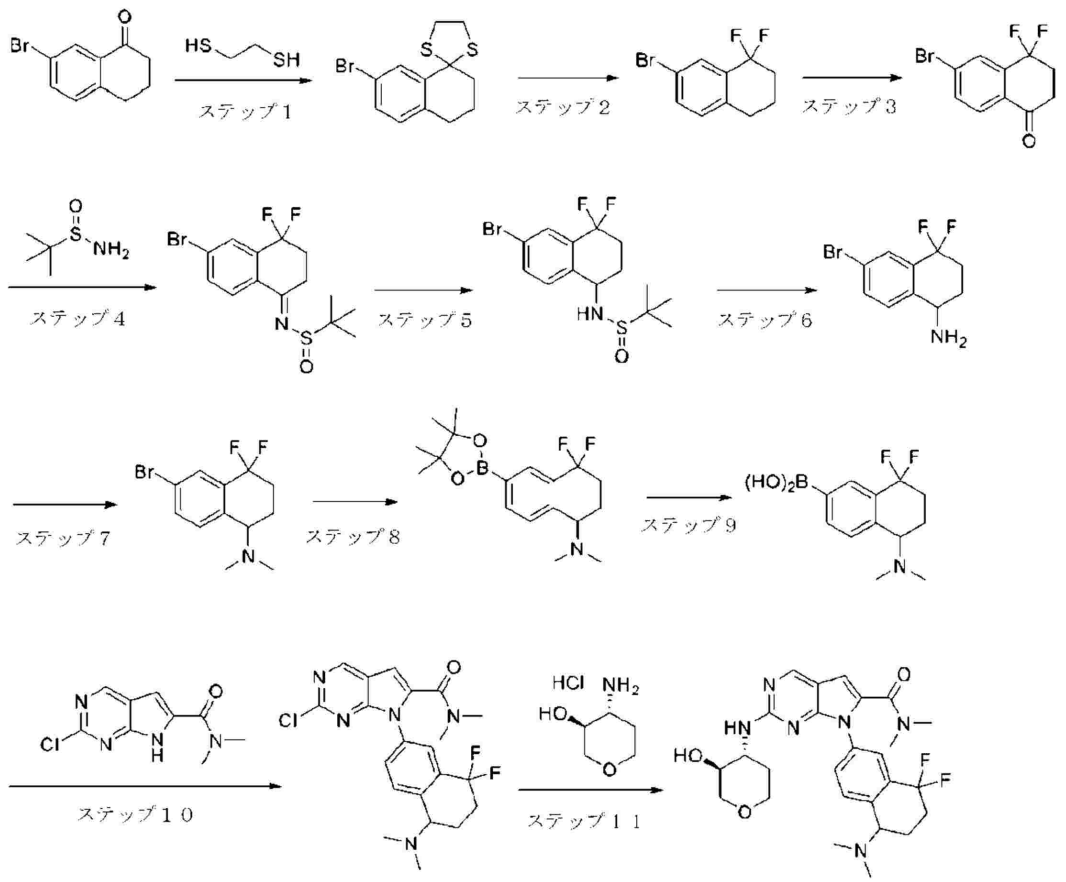
【０１９０】
１，４－ジオキサン中の２－クロロ－７－（４’－（ジメチルアミノ）－３’，４’－ジヒドロ－２’Ｈ－スピロ［シクロプロパン－１，１’－ナフタレン］－７’－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（５５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノオキサン－３－オール塩酸塩（２９．８ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｃｓ$_2$ＣＯ$_3$（１２６．８ｍｇ、０．３９ｍｍｏｌ）及び［１，３－ビス［２，６－ビス（１－エチルプロピル）フェニル］－４，５－ジクロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン］ジクロロ（２－メチルピリジン）パラジウム（１０．９ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）を室温で添加した。

得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×２０ｍＬ）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で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣで精製して、表題生成物（１７ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．７５（ｓ，１Ｈ），７．６３－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，１Ｈ），７．０９－６．９４（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．７９（ｍ，３Ｈ），３．７１－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．０７（ｍ，４Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，６Ｈ），２．９３－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．３０（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．８３（ｍ，２Ｈ），１．８１－１．６０（ｍ，１Ｈ），１．２２－０．９５（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５０５．３．
【０１９１】
実施例１１：７－（５－（ジメチルアミノ）－８，８－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【化６４】



【０１９２】
合成経路

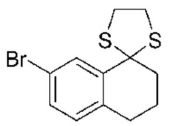
【化６５】



【０１９３】

ステップ１：７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－スピロ［ナフタレン－１，２’－［１，３］ジチオラン］

【化６６】



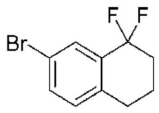
【０１９４】

１５０ｍＬ丸底フラスコに、７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ナフタレン－１－オン（１１ｇ、４９ｍｍｏｌ）、１，２－エタンジチオール（９．２ｇ、９８ｍｍｏｌ）、ＰＴＳＡ（０．８４ｇ、４．９ｍｍｏｌ）、及びトルエン（１５０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１３ｇ）を得た。

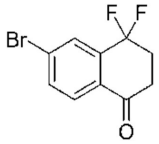
【０１９５】

ステップ２：７－ブロモ－１，１－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン

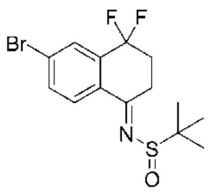
【化６７】



【０１９６】
ＮＩＳ（３８．８ｇ、１７３ｍｍｏｌ）及びＤＣＭ（３０ｍＬ）の混合物を－７８℃まで冷却した。ＨＦ－ピリジン（３４．２ｇ、３４５ｍｍｏｌ）を加え、続いて７－ブロモ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－スピロ［ナフタレン－１，２’－［１，３］ジチオラン］（１３ｇ、４３．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応物を－７８℃で１時間撹拌し、次いで、０℃でさらに１２時間撹拌した。反応混合物を$NaHCO_3$でクエンチし、ＤＣＭ（３×２５ｍｌ）で抽出した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（５．８ｇ）を得た。
【０１９７】
ステップ３：６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－オン
【化６８】



【０１９８】
２５０ｍＬの丸底フラスコに、７－ブロモ－１，１－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン（５．８０ｇ、２３．５ｍｍｏｌ）、$KMnO_4$（１１．１ｇ、７０．４ｍｍｏｌ）、KH_2PO_4（１２．８ｇ、９３．９ｍｍｏｌ）、Na_2HPO_4（１３．３ｇ、９３．９ｍｍｏｌ）、ｔ－ＢｕＯＨ（６０ｍＬ）、及びH_2O（３６ｍＬ）を室温で添加した。混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（２×２００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×５０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（５．３ｇ）を得た。
【０１９９】
ステップ４：（Ｅ）－Ｎ－（６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－イリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド
【化６９】



【０２００】
１００ｍＬ丸底フラスコに、６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－オン（５．３ｇ、２０ｍｍｏｌ）、２－メチルプロパン－２－スル

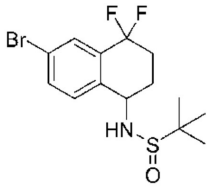
フィンアミド（４．９２ｇ、４０．６ｍｍｏｌ）、チタンエトキシド（１３．９ｇ、６０．９ｍｍｏｌ）、及びＴＨＦ（６０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を８０℃で３時間撹拌した。反応物を室温で水（１０ｍＬ）でクエンチした。溶媒を除去し、残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（５．３ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３６４．０．

【０２０１】

ステップ５：Ｎ－（６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化７０】



【０２０２】

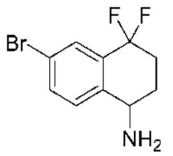
６０ｍＬの丸底フラスコに、（Ｅ）－Ｎ－（６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－３，４－ジヒドロナフタレン－１（２Ｈ）－イリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５．３０ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）、$NaBH_4$（１．１０ｇ、２９．１ｍｍｏｌ）、及びＭｅＯＨ（６０ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（５．０ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３６６．０．

【０２０３】

ステップ６：６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－アミン

【化７１】



【０２０４】

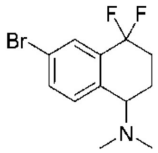
１００ｍＬの丸底フラスコに、１，４－ジオキサン（１．４９ｇ、４０．９ｍｍｏｌ）中のＮ－（６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（５．０ｇ、１４ｍｍｏｌ）及びＨＣｌ（気体）を室温で添加した。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（２．５ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ２６２．０．

【０２０５】

ステップ７：６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－アミン

【化７２】



【０２０６】

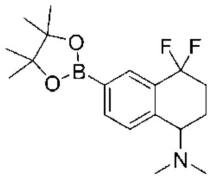
５０ｍＬ丸底フラスコに、６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－アミン（２．４ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＮａＯＡｃ（０．７５ｇ、９．２ｍｍｏｌ）、ＡｃＯＨ（２．７５ｇ、４５．８ｍｍｏｌ）、ホルムアルデヒド（２．７５ｇ、９１．６ｍｍｏｌ）、及びＤＣＥ（３０ｍＬ）を室温で添加した。混合物を飽和$NaHCO_3$（水溶液）でｐＨ８～１０に酸性化した。得られた混合物を５０℃で撹拌した。上記混合物に、ＳＴＡＢ（５．８２ｇ、２７．５ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を室温でさらに３時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（１．２ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２８９．９．

【０２０７】

ステップ８：４，４－ジフルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－アミン

【化７３】



【０２０８】

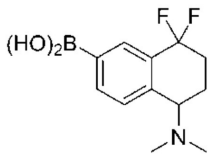
５０ｍＬ丸底フラスコに、６－ブロモ－４，４－ジフルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－アミン（１．２ｇ、４．１ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラート）ジボロン（２．１０ｇ、８．２７ｍｍｏｌ）、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（０．３０ｇ、０．４１ｍｍｏｌ）、ＫＯＡｃ（０．８１ｇ、８．３ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（１５ｍＬ）を室温で添加した。反応混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３３８．２．

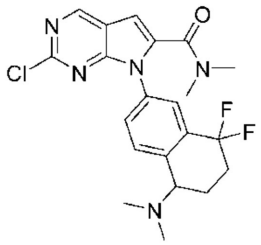
【０２０９】

ステップ９：（５－（ジメチルアミノ）－８，８－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）ボロン酸

【化７４】



【０２１０】
５０ｍＬの丸底フラスコに、４，４－ジフルオロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－６－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１，２，３，４－テトラヒドロナフタレン－１－アミン（１．０ｇ、２．９ｍｍｏｌ）、過ヨウ素酸ナトリウム（１．８９ｇ、８．８３ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１２ｍＬ）、及びH_2O（３ｍＬ）を室温で添加した。得られた混合物を室温で２時間撹拌した。残渣を逆相フラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題生成物（３００ｍｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２５６．１．
【０２１１】
ステップ１０：２－クロロ－７－（５－（ジメチルアミノ）－８，８－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【化７５】



【０２１２】
（５－（ジメチルアミノ）－８，８－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）ボロン酸（３００ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１７６ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、トリエチルアミン（２３８ｍｇ、２．３５ｍｍｏｌ）、$Cu(OAc)_2$（２１４ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、ジオキサン（５ｍＬ）、及び４Ａ ＭＳ（１００ｍｇ）の混合物を、酸素雰囲気下、８０℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物（５２ｍｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ， ｍ／ｅ） ［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４３４．０．
【０２１３】
ステップ１１：７－（５－（ジメチルアミノ）－８，８－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【０２１４】
２－クロロ－７－（５－（ジメチルアミノ）－８，８－ジフルオロ－５，６，７，８－テトラヒドロナフタレン－２－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１００ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－

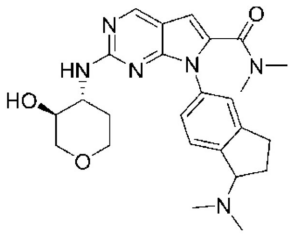
４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オールヒドロクロリド（５３ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（１７．５ｍｇ、０．２３ｍｍｏｌ）、［１，３－ビス［２，６－ビス（１－エチルプロピル）フェニル］－４，５－ジクロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン］ジクロロ（２－メチルピリジン）パラジウム（１９．３ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）、及びジオキサン（５ｍＬ）の混合物を１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物（５．４ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．７７（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０１（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．０５（ｓ，１Ｈ），５．０８－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．５４（ｍ，１Ｈ），３．４４－３．３４（ｍ，１Ｈ），３．２４（ｓ，３Ｈ），３．１５－２．８０（ｍ，１０Ｈ），２．６８－２．３６（ｍ，４Ｈ），２．１３－２．０２（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．５８（ｍ，１Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ５１５．１．

【０２１５】

実施例１２：７－（１－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

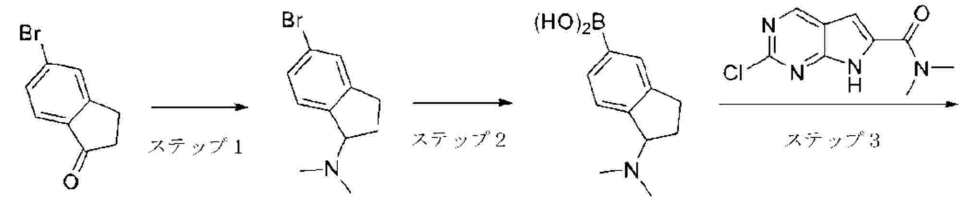
【化７６】

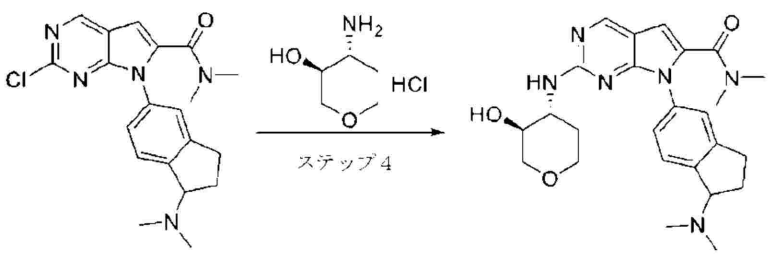


【０２１６】

合成経路

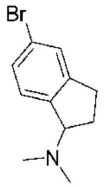
【化７７】



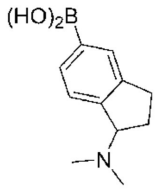


【０２１７】

ステップ１：５－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－アミン
【化７８】

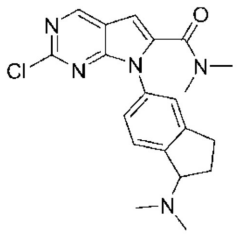


【０２１８】
５－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（５．０ｇ、２４ｍｍｏｌ）、ＴＨＦ（１２０ｍＬ）、ジメチルアミン（５９．５ｍＬ、１１９ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２Ｍ）の混合物に、$TiCl_4$（４７．６ｍＬ、４７．６ｍｍｏｌ、ＤＣＭ中１Ｍ）を０～５℃で添加した。得られた溶液を同じ温度で２時間撹拌した。続いて、０℃でＳＴＡＢ（１５．１ｇ、７１．４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。水（１００ｍＬ）を添加することにより混合物をクエンチし、$NaHCO_3$でｐＨを８に調整した。得られた混合物をＥｔＯＡｃで抽出した。合わせた有機層を濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（３．５ｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） $[M+H]^+$ ２４０．１．
【０２１９】
ステップ２：（１－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ボロン酸
【化７９】



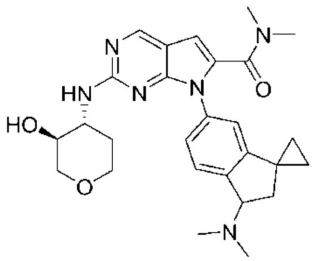
【０２２０】
ＴＨＦ（４０ｍＬ）中の５－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－アミン（３．５０ｇ、１４．６ｍｍｏｌ）の混合物に、ｎ－ブチルリチウム（１１．７ｍＬ、２９．３ｍｍｏｌ、ＴＨＦ中２．５Ｍ）を－７８℃で添加した。混合物を同じ温度で１時間撹拌した。次いで、ホウ酸トリイソプロピル（４４ｇ、２３ｍｍｏｌ）を－７８℃で加えた。得られた溶液を室温で一晩撹拌した。混合物をＭｅＯＨ（２０ｍＬ）により０℃でクエンチした。得られた混合物を濃縮した。残渣を逆相ＨＰＬＣによって精製して、表題生成物（１．６ｇ）を得た。
ＭＳ （ＥＳＩ，ｍ／ｅ） $[M+H]^+$ ２０６．１．
【０２２１】
ステップ３：２－クロロ－７－（１－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化８０】

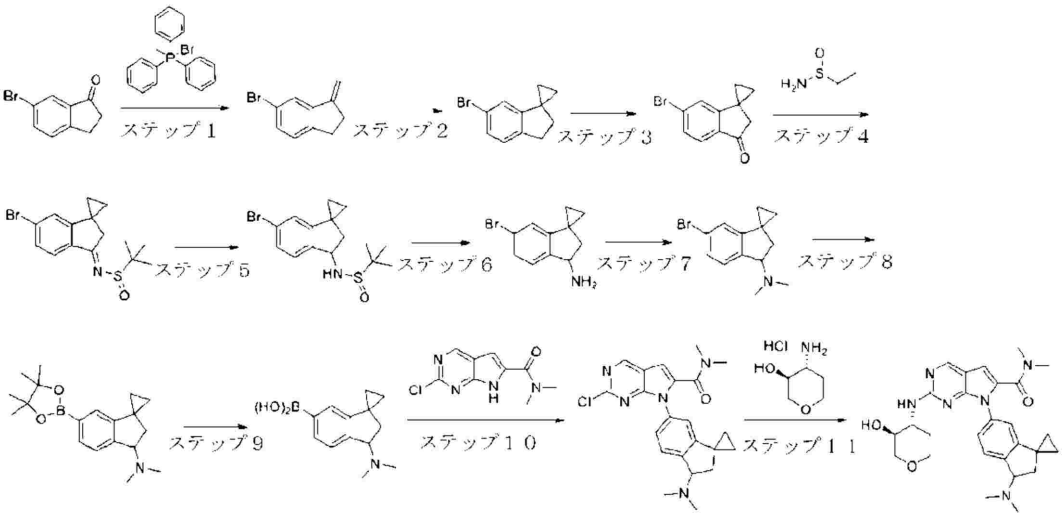


【０２２２】
（１－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）ボロン酸（１．５ｇ、７．３ｍｍｏｌ）、ＴＥＡ（２．２２ｇ、２２．０ｍｍｏｌ）、酢酸銅（１．９９ｇ、１０．９ｍｍｏｌ）、ジオキサン（１５ｍＬ）、及び４Ａ　ＭＳ（１．５ｇ）、２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１．６４ｇ、７．３ｍｍｏｌ）の混合物を、酸素雰囲気下で、８０℃で２時間撹拌した。混合物を濾過し、濾液を濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物（３００ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ３８４．０．
【０２２３】
ステップ４：７－（１－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド
【０２２４】
２－クロロ－７－（１－（ジメチルアミノ）－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－５－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（３００ｍｇ、０．７８ｍｍｏｌ）、（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－３－オール塩酸塩（１７９ｍｇ、１．１７ｍｍｏｌ）、Cs_2CO_3（７６４ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）、［１，３－ビス［２，６－ビス（１－エチルプロピル）フェニル］－４，５－ジクロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン］ジクロロ（２－メチルピリジン）パラジウム（６７ｍｇ、０．０８ｍｏｌ）、及びジオキサン（５ｍＬ）の混合物を、９０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を濃縮した。残渣をシリカゲルカラムで精製し、表題生成物（７０ｍｇ）を得た。
^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．６４（ｓ，１Ｈ），７．５５－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，１Ｈ），７．２９－７．２０（ｍ，１Ｈ），６．７９（ｓ，１Ｈ），４．５３－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．７２（ｍ，３Ｈ），３．６０－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４５－３．３６（ｍ，１Ｈ），３．１９－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．３２（ｓ，６Ｈ），２．２７－２．１０（ｍ，７Ｈ），１．６６－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５２（ｍ，１Ｈ），１．１６－０．９２（ｍ，４Ｈ）．
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ ４６５．２．
【０２２５】
実施例１３：７－（３’－（ジメチルアミノ）－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－６’－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

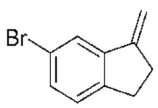
【化８１】



【０２２６】
合成経路
【化８２】

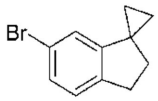


【０２２７】
ステップ１：６－ブロモ－１－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン
【化８３】

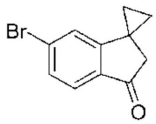


【０２２８】
ＴＨＦ（１００ｍＬ）中の６－ブロモ－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン－１－オン（５．０ｇ、２４ｍｍｏｌ）及びブロモ（メチル）トリフェニル－ラムダ５－ホスファン（１６．９ｇ、４７．４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ｔ－ＢｕＯＫ（４７．６ｍＬ、４７．６ｍｍｏｌ）を室温で少しずつ加えた。得られた混合物を室温で３時間撹拌した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（３．７ｇ）を得た。
【０２２９】
ステップ２：６’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］

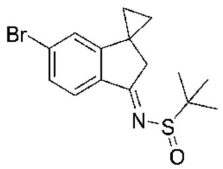
【化８４】



【０２３０】
ＤＣＥ（１２２ｍＬ）中の６－ブロモ－１－メチレン－２，３－ジヒドロ－１Ｈ－インデン（３．６ｇ、１７ｍｍｏｌ）及びＩＣＨ$_2$Ｃｌ（２４．２ｇ、１３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、ＺｎＥｔ$_2$（１０３ｍＬ、１０３．００ｍｍｏｌ）を０℃で滴下した。混合物を室温で３時間撹拌した。反応物を飽和ＮＨ$_4$Ｃｌ（水溶液）でクエンチした。得られた混合物をＣＨ$_2$Ｃｌ$_2$（３×１５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×３００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（２．５ｇ）を得た。
【０２３１】
ステップ３：６’－ブロモスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’（２’Ｈ）－オン
【化８５】



【０２３２】
ｔ－ＢｕＯＨ／Ｈ$_2$Ｏ（２０ｍＬ／１０ｍＬ）中の６’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］（２．０ｇ、９．０ｍｍｏｌ）及びＫＨ$_2$ＰＯ$_4$（２．４４ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｎａ$_2$ＨＰＯ$_4$（２．５５ｇ、１７．９ｍｍｏｌ）及びＫＭｎＯ$_4$（２．１２ｇ、１３．４ｍｍｏｌ）を添加した。得られた混合物を室温で一晩撹拌した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Ｎａ$_2$ＳＯ$_4$上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１．２ｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２３６．９．
【０２３３】
ステップ４：（Ｅ）－Ｎ－（６’－ブロモスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’（２’Ｈ）－イリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド
【化８６】



【０２３４】

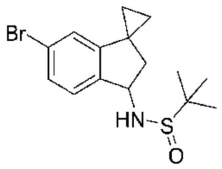
ＴＨＦ（２０ｍｌ）中の６’－ブロモスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’（２’Ｈ）－オン（１．３４ｇ、５．６５ｍｍｏｌ）及び２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．３７ｇ、１１．３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、Ｔｉ（ＯＥｔ）$_4$（３．８７ｇ、１７．０ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃で４時間撹拌した。反応物を水でクエンチした。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２×２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（１．２４ｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３４０．０．

【０２３５】

ステップ５：Ｎ－（６’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド

【化８７】



【０２３６】

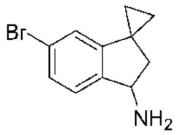
ＭｅＯＨ（２４ｍＬ）中の（Ｅ）－Ｎ－（６’－ブロモスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’（２’Ｈ）－イリデン）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（１．２４ｇ、３．６４ｍｍｏｌ）及び$NaBH_4$（２７６ｍｇ、７．２８ｍｍｏｌ）の混合物を室温で２時間撹拌した。反応物を飽和NH_4Cl（水溶液）でクエンチした。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×１００ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（２００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（７７０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３４２．０．

【０２３７】

ステップ６：６’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’－アミン

【化８８】

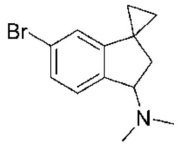


【０２３８】

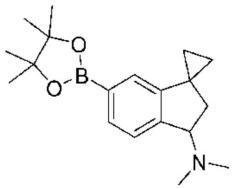
１，４－ジオキサン（１１．５ｍＬ）中のＮ－（６’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’－イル）－２－メチルプロパン－２－スルフィンアミド（７７０ｍｇ、２．２４ｍｍｏｌ）及びＨＣｌ（１，４－ジオキサン中４Ｍ）（１．７ｍＬ、６．７４ｍｍｏｌ）の溶液を、室温で３０分間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。粗生成物を、さらなる精製を伴わずに次のステップで直接使用した。

【０２３９】

ステップ７：６’－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’－アミン
【化８９】

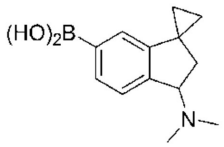


【０２４０】
ＤＣＥ（２５ｍＬ）中の６’－ブロモ－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’－アミン（５５０ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）及びＮａＯＡｃ（１８９ｍｇ、２．３１ｍｍｏｌ）の混合物に、ＡｃＯＨ（１０ｍＬ）及びホルムアルデヒド（６９４ｍｇ、２３．１ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を５０℃で２時間撹拌した。上記混合物に、ＳＴＡＢ（１．４７ｇ、６．９３ｍｍｏｌ）を５０℃で加えた。得られた混合物を５０℃でさらに２時間撹拌した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製し、表題生成物（３９０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２６６．０．
【０２４１】
ステップ８：Ｎ，Ｎ－ジメチル－６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’－アミン
【化９０】



【０２４２】
１，４－ジオキサン（６ｍＬ）中の６’－ブロモ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’－アミン（３９０ｍｇ、１．４６ｍｍｏｌ）及びビス（ピナコラート）ジボロン（５５６ｍｇ、２．１９ｍｍｏｌ）の混合物に、ＫＯＡｃ（２８７．６ｍｇ、２．９３ｍｍｏｌ）及び$Pd(dppf)Cl_2$（１０７ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を８０℃で２時間撹拌した。得られた混合物をＥｔＯＡｃ（３×５０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（１００ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物（２５０ｍｇ）を得た。
ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ３１４．０．
【０２４３】
ステップ９：（３’－（ジメチルアミノ）－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－６’－イル）ボロン酸

【化９１】



【０２４４】

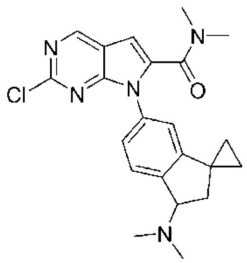
ＴＨＦ／H_2O（４ｍＬ／１ｍＬ）中のＮ，Ｎ－ジメチル－６’－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－３’－アミン（２５０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）及び過ヨウ素酸ナトリウム（５１２ｍｇ、２．３４ｍｍｏｌ）の混合物に、ＨＣｌ（１Ｍ、０．５６ｍＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を室温で１時間撹拌した。得られた混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物（１１０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ２３２．０．

【０２４５】

ステップ１０：２－クロロ－７－（３’－（ジメチルアミノ）－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－６’－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【化９２】



【０２４６】

ＡＣＮ中の（３’－（ジメチルアミノ）－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－６’－イル）ボロン酸（１１０ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及び２－クロロ－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１３２ｍｇ、０．５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に、酢酸銅（８６ｍｇ、０．４７ｍｍｏｌ）及びＴＥＡ（０．１３ｍｌ、０．９５ｍｍｏｌ）を加えた。上記の混合物に４ＡＭＳを添加した。得られた混合物を酸素雰囲気下で、８０℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＴＬＣによって精製して、表題生成物（７０ｍｇ）を得た。

ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４１０．０．

【０２４７】

ステップ１１：７－（３’－（ジメチルアミノ）－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－６’－イル）－２－（（（３Ｓ，４Ｒ）－３－ヒドロキシテトラヒドロ－２Ｈ－ピラン－４－イル）アミノ）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド

【０２４８】

１，４－ジオキサン（２．４ｍＬ）中の２－クロロ－７－（３’－（ジメチルアミノ）

－２’，３’－ジヒドロスピロ［シクロプロパン－１，１’－インデン］－６’－イル）－Ｎ，Ｎ－ジメチル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－６－カルボキサミド（１０４ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）及び（３Ｓ，４Ｒ）－４－アミノオキサン－３－オール塩酸塩（５８ｍｇ、０．３８ｍｍｏｌ）の混合物に、Cs_2CO_3（２４７．６ｍｇ、０．７６ｍｍｏｌ）及び［１，３－ビス［２，６－ビス（１－エチルプロピル）フェニル］－４，５－ジクロロ－１，３－ジヒドロ－２Ｈ－イミダゾール－２－イリデン］ジクロロ（２－メチルピリジン）パラジウム（２１．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。得られた混合物を１００℃で一晩撹拌した。得られた混合物を、ＥｔＯＡｃ（３×３０ｍＬ）で抽出した。合わせた有機層をブライン（６０ｍＬ）で洗浄し、無水Na_2SO_4上で乾燥させた。濾過後、濾液を減圧下で濃縮した。粗生成物を分取ＨＰＬＣで精製し、表題生成物（１０．９ｍｇ）を得た。

^{1}Ｈ ＮＭＲ（３００ ＭＨｚ，CD_3OD）δ ８．６２（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．２３－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．８７－６．８１（ｍ，１Ｈ），６．７７（ｓ，１Ｈ），４．６２－４．５１（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．７７（ｍ，３Ｈ），３．６１－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４７－３．３５（ｍ，１Ｈ），３．１９－３．０８（ｍ，１Ｈ），２．９３（ｓ，６Ｈ），２．３８－２．２２（ｍ，７Ｈ），２．２１－２．０４（ｍ，２Ｈ），１．６７－１．５１（ｍ，１Ｈ），１．１６－０．９２（ｍ，４Ｈ）．ＭＳ（ＥＳＩ，ｍ／ｅ）［Ｍ＋Ｈ］$^+$ ４９１．３．

【０２４９】

アッセイ

生化学アッセイ

ＣＤＫ４／サイクリンＤ１及びＣＤＫ６／サイクリンＤ３の生化学的アッセイ

【０２５０】

本明細書に開示される化合物を、時間分解蛍光共鳴エネルギー移動（ＴＲ－ＦＲＥＴ）法に基づくアッセイにおいて、ＣＤＫ４／サイクリンＤ１またはＣＤＫ６／サイクリンＤ３キナーゼの阻害について試験した。アッセイを、５０ｍＭのＨＥＰＥＳ（ｐＨ７．０）、０．０２％ＮａＮ３、０．０１％ＢＳＡ、０．１ｍＭのオルトバナデート、５０ｍＭのＭｇＣｌ２、１ｍＭのＤＴＴ、及び０．００５％Ｔｗｅｅｎ－２０を含む緩衝液中のＣＤＫ４／サイクリンＤ１またはＣＤＫ６／サイクリンＤ３、１ｍＭのＡＴＰ、０．１５μＭのＲｂ（Ｓｅｒ７８０）－ビオチン基質、及び０～１０μＭの化合物を含む反応混合物中で、３８４ウェル低容量黒色プレート内で実施した。キナーゼを本明細書に化合物と共に室温で６０分間インキュベートし、ＡＴＰ及びＲｂ（Ｓｅｒ７８０）－ビオチン基質を加えることによって反応を開始した。室温で１２０分間反応させた後、製造者の使用説明書（Ｃｉｓｂｉｏ Ｂｉｏａｓｓａｙｓ）に従って、等量の停止／検出溶液を加えた。停止／検出溶液は、検出緩衝液（Ｃｉｓｂｉｏ Ｂｉｏａｓｓａｙｓ）中ストレプトアビジン－ＸＬ６６５及び抗ｐＲｂ（Ｓｅｒ７８０）ｍＡｂ－Ｅｕクリプテートを含有していた。プレートを室温で６０分間インキュベートし、ＴＲ－ＦＲＥＴシグナル（励起３３７ｎｍ、発光６６５／６２０ｎｍ）を、ＰＨＥＲＡｓｔａｒ ＦＳＸプレートリーダー（ＢＭＧ Ｌａｂｔｅｃｈ）で記録した。濃度が増加する化合物の存在下における、ＣＤＫ４／サイクリンＤ１またはＣＤＫ６／サイクリンＤ３キナーゼ活性の阻害パーセンテージを、６２０ｎｍにおける蛍光に対する、６６５ｎｍにおける蛍光の比率に基づき計算した。それぞれの化合物のIC_{50}を、Ｄｏｔｍａｔｉｃｓによる４パラメータロジスティック方程式にデータを当てはめて導き出した。

【０２５１】

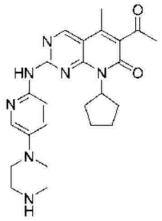
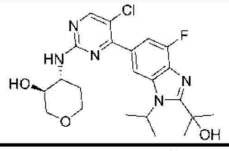
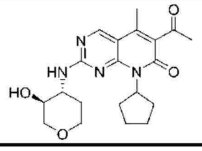
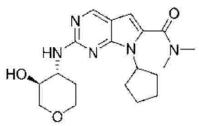
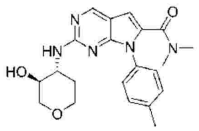
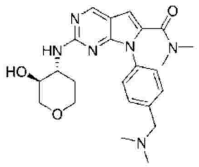
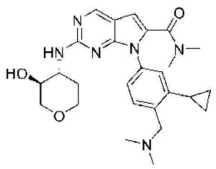
活性の表

表１の化合物のそれぞれを、ＣＤＫ４生化学アッセイのうちの１つ以上で試験し、その中で活性を有することが見出された。

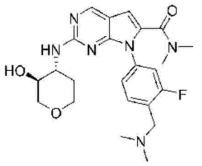
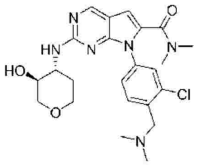
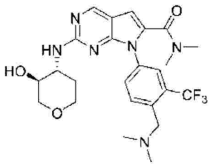
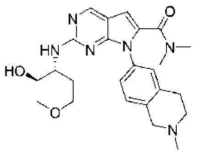
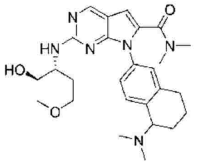
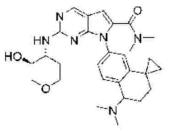
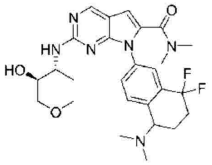
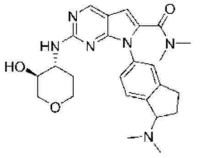
【０２５２】

【表１－１】

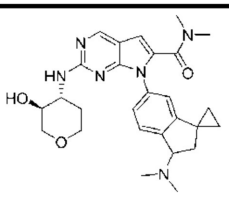
表１．

化合物番号	構造	ＣＤＫ４／サイクリンＤ１　ＩＣ５０（ｎＭ）	ＣＤＫ６／サイクリンＤ３　ＩＣ５０（ｎＭ）
パルボシクリブ		１０	１４
ＷＯ２０１９２０７４６３の実施例Ａ９４		５．０	１２０
ＷＯ２０２０２１２８６５の実施例２		８．８	３７
実施例１		６８	１０４１
実施例２		３６０	８４０３
実施例３		７２	３５４０
実施例４		９．７	７７８

【表１－２】

実施例５		５１	５０５９
実施例６		２２	２７７２
実施例７		５．９	７１０
実施例８		１４３	６７５９
実施例９		１２	７７９
実施例１０		１３	５８４
実施例１１		２．１	１０３
実施例１２		４２	３４７１

【表１－３】

実施例１３		３８	２６８２

【０２５３】
いずれかの先行技術の刊行物が本明細書で言及される場合、そのような言及は、その刊行物が任意の国における当該技術分野における共通の一般知識の一部を構成することを認めることを制定するものではないことを理解されたい。
【０２５４】
添付される特許請求の範囲及び先述された本発明の説明において、明示された言葉または必然的な暗示によって文脈上そうではないことが要求される場合を除き、「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅ）」という用語、または「含む（ｃｏｍｐｒｉｓｅｓ）」もしくは「含んでいる（ｃｏｍｐｒｉｓｉｎｇ）」などの変形は、包括的な意味合いで、すなわち、その叙述された特徴の存在を明確に示すように、しかし本発明のさまざまな実施形態においてさらなる特徴の存在または付加を排除しないように、使用されるものである。
【０２５５】
前述の発明は、理解を明確にするために例示及び実施例によってある程度詳細に説明されてきたが、当業者には、特定の軽微な変更及び修正が実施されることは明白である。したがって、説明及び実施例は、本発明の範囲を限定するものとして解釈されるべきではない。
【０２５６】
多くの参考文献が引用されており、それらの開示は、参照することによりそれらの全体が本明細書に組み込まれる。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/092047

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

C07D487/04(2006.01)i; C07D 471/04(2006.01)i; C07D 495/04(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/444(2006.01)i; A61P 35/00(2006.01)i

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)

IPC:C07D,A61K,A61P

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

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

CNABS,CNTXT,ENTXTC,VEN,WPABSC,CAPLUS(STN),REGISTRY(STN),CNKI:cyclin-dependent kinases,inhibit, BEIGENE,CDK,structure search

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2020140052 A1 (SPV THERAPEUTICS INC) 02 July 2020 (2020-07-02) line 9 of page 1- line 11 of page 14 in description, examples,Table on pages 14-20	1-30
A	CN 102918043 A (NOVARTIS AG) 06 February 2013 (2013-02-06) claims 1-24, paragraphs 0009-0029 and 0242-0250, examples	1-30
A	US 7319102 B1 (THE PROCTER & GAMBLE COMPANY) 15 January 2008 (2008-01-15) examples 1-10,Table I- Table IV, lines 11-20 of column 1	1-30

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

* Special categories of cited documents:
"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
"D" document cited by the applicant in the international application
"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
01 August 2023	**08 August 2023**
Name and mailing address of the ISA/CN **CHINA NATIONAL INTELLECTUAL PROPERTY ADMINISTRATION** **6, Xitucheng Rd., Jimen Bridge, Haidian District, Beijing 100088, China**	Authorized officer **WANG,Chao** Telephone No. **(+86) 010-53962337**

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (July 2022)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/CN2023/092047

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.: **22-30**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 22-30 are directed to methods for the treatment of the human body by therapy, and thus relate to the subject-matter for which an international search is not required. The search has been established and based on the subject matter of the use in the manufacture of medicament.

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).

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.
PCT/CN2023/092047

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
WO	2020140052	A1	02 July 2020	US	2022056037	A1	24 February 2022
CN	102918043	A	06 February 2013	CL	2012002270	A1	26 October 2012
				ECSP	12012111	A	28 September 2012
				PE	20121815	A1	03 February 2013
				AR	080198	A1	21 March 2012
				NI	201200135	A	30 October 2012
				US	2015099737	A1	09 April 2015
				US	9309252	B2	12 April 2016
				JP	2013519707	A	30 May 2013
				JP	5788415	B2	30 September 2015
				SG	183218	A1	27 September 2012
				DOP	2012000225	A	15 January 2013
				HK	1176616	A1	02 August 2013
				RS	54263	B1	29 February 2016
				HN	2012001744	A	24 August 2015
				MA	34066	B1	05 March 2013
				TW	201130848	A	16 September 2011
				TWI	503322	B	11 October 2015
				KR	20130006625	A	17 January 2013
				KR	101812357	B1	26 December 2017
				HRP	20151071	T1	06 November 2015
				TN	2012000413	A1	30 January 2014
				SMT	201500265	B	08 January 2016
				UA	108369	C2	27 April 2015
				SI	2536730	T1	30 October 2015
				US	2013150342	A1	13 June 2013
				US	8957074	B2	17 February 2015
				WO	2011101409	A1	25 August 2011
				UY	33227	A	30 September 2011
				PL	2536730	T3	31 December 2015
				EA	201201161	A1	29 March 2013
				EA	022355	B1	30 December 2015
				DK	2536730	T3	28 September 2015
				ME	02202	B	20 February 2016
				NZ	601754	A	30 April 2014
				GEP	20146146	B	25 August 2014
				IL	221520	A	30 July 2015
				EP	2536730	A1	26 December 2012
				EP	2536730	B1	08 July 2015
				CA	2790637	A1	25 August 2011
				CA	2790637	C	10 April 2018
				ES	2548532	T3	19 October 2015
				BR	112012020922	A2	03 May 2016
				BR	112012020922	B1	22 December 2020
				AU	2011217286	A1	30 August 2012
				AU	2011217286	B2	19 June 2014
				MX	2012009613	A	12 September 2012
				ZA	201206079	B	29 May 2013
				PT	2536730	E	29 October 2015
US	7319102	B1	15 January 2008	US	2008139588	A1	12 June 2008

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 2022)

フロントページの続き

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

（特許庁注：以下のものは登録商標）

１．ＴＷＥＥＮ

(72)発明者　ユー、チャオ
中華人民共和国 ベイジン １０２２０６、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー ３０
(72)発明者　スン、ハンズー
中華人民共和国 ベイジン １０２２０６、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー ３０
(72)発明者　ワン、ツァ
中華人民共和国 ベイジン １０２２０６、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー ３０
(72)発明者　ワン、ジウェイ
中華人民共和国 ベイジン １０２２０６、チャンピン ディストリクト、チョングアンクン ライフ サイエンス パーク、サイエンス パーク ロード、ナンバー ３０

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB05 MA01 MA04 NA14 ZB26 ZC20