

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号

特表2025-516213

(P2025-516213A)

(43)公表日 令和7年5月27日(2025.5.27)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
C 0 7 D 405/14 (2006.01)		C 0 7 D 405/14		C S P 4 C 0 8 6	
A 6 1 P 43/00 (2006.01)		A 6 1 P 43/00		1 1 1	
A 6 1 P 35/00 (2006.01)		A 6 1 P 35/00			
A 6 1 K 31/506 (2006.01)		A 6 1 K 31/506			
A 6 1 K 31/5377 (2006.01)		A 6 1 K 31/5377			
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全204頁) 最終頁に続く
(21)出願番号	特願2024-563509(P2024-563509)	(71)出願人	524049206		
(86)(22)出願日	令和5年4月28日(2023.4.28)		ベイジーン スイッツァランド ゲーエム		
(85)翻訳文提出日	令和6年10月28日(2024.10.28)		ベーハー		
(86)国際出願番号	PCT/CN2023/091483		スイス国 4 0 5 1 バーゼル, エッ		
(87)国際公開番号	WO2023/208173		エングラーベン 2 7		
(87)国際公開日	令和5年11月2日(2023.11.2)	(74)代理人	100078282		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/090344		弁理士 山本 秀策		
(32)優先日	令和4年4月29日(2022.4.29)	(74)代理人	100113413		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)		弁理士 森下 夏樹		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2022/105964	(74)代理人	100181674		
(32)優先日	令和4年7月15日(2022.7.15)		弁理士 飯田 貴敏		
(33)優先権主張国・地域又は機関	中国(CN)	(74)代理人	100181641		
(31)優先権主張番号	PCT/CN2023/085071		弁理士 石川 大輔		
	最終頁に続く	(74)代理人	230113332		
			弁護士 山本 健策		
			最終頁に続く		

(54)【発明の名称】 サイクリン依存性キナーゼ阻害剤としての置換 6 - (ピリミジン-4-イル) キノリン化合物

(57)【要約】

本開示は、6 - (ピリミジン-4-イル) キノリン構造を含む化合物、C D K 4の活性を選択的に阻害するためのその使用、及びがんを含む様々な疾患の治療としての化合物を含む薬学的組成物を提供する。

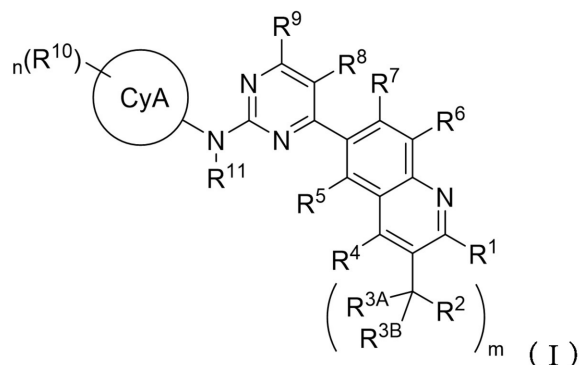
【選択図】 なし

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 (I) の化合物：

【化 1】



10

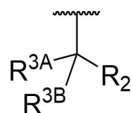
またはその N-オキシド、またはその薬学的に許容される塩、またはその立体異性体、またはその互変異性体、またはその重水素化類似体、またはそのプロドラッグであって、式中、

環 CyA が、3～8 員環であり、前記環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、前記環が、少なくとも 1 つの置換基 R^{10} で任意選択的に置換され、 n が、0、1、2、3、4、または 5 であり、

20

m が、0 または 1 であるが、但し、 $m = 0$ であるとき、全体として

【化 2】



30

部分が H で置き換えられることを条件とし、

R^1 が、H、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-COR^{1a}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$ 、または $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリーの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{1d} で任意選択的に置換され、

R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリーの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{1f} で任意選択的に置換され、

40

R^{1d} 及び R^{1f} が、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-H$ ハロ $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-H$ ハロ $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-C_{1-8}$ アルコキシ、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ハロシクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記ハロヘテロシクリル、前記アリール、前記ハロ

50

アリール、前記ヘテロアリール、または前記ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-ハロC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2a}$ 、 $-SO_2NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-COR^{2a}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}COR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CO_2R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}$ 、または $-NR^{2a}SO_2R^{2b}$ であり、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2d} で任意選択的に置換され、

R^{2a} 、 R^{2b} 、及び R^{2c} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールから選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、もしくは前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換されるか、または

(R^{2a} 及び R^{2b})、(R^{2b} 及び R^{2c})、もしくは(R^{2a} 及び R^{2c})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3~12員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換され、

R^{2d} 及び R^{2f} が、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-COR^{2g}$ 、 $-CO_2R^{2g}$ 、 $-CONR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}COR^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CO_2R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CONR^{2h}R^{2i}$ 、もしくは $-NR^{2g}SO_2R^{2h}$ から選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、もしくは前記ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-ハロC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換されるか、または

(2個の R^{2d})または(2個の R^{2f})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3~12員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-ハロC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{2g} 、 R^{2h} 、及び R^{2i} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、

10

20

30

40

50

前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-H$ $-C_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-H$ $-C_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{3A} 及び R^{3B} が、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくは $-CN$ であり、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、もしくは前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{3c} で任意選択的に置換されるか、または

R^{3A} 及び R^{3B} が、それらが結合している原子と一緒に、アシル ($-C(=O)-$) もしくは3~12員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{3c} で任意選択的に置換され、

R^{3c} が、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3d}$ 、 $-SO_2NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-COR^{3d}$ 、 $-CO_2R^{3d}$ 、 $-CONR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CO$ R^{3e} 、 $-NR^{3d}CO_2R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}$ 、または $-NR^{3d}SO_2$ R^{3e} から選択され、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-H$ $-C_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-H$ $-C_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} が、各々独立して、水素、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-H$ $-C_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-H$ $-C_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、または前記ヘテロシクリルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{4a} で任意選択的に置換され、

R^{4a} が、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SO_2R^{4b}$ 、 $-SO_2NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-COR^{4b}$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-CONR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO$ R^{4c} 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}$ 、または $-NR^{4b}SO_2$ R^{4c} から選択され、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-H$ $-C_1-8$ ア

10

20

30

40

50

ルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-H$ 口 C_1-8 アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} が、各々独立して、水素、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-H$ 口 C_1-8 アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-H$ 口 C_1-8 アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、各々独立して、 H 、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、または $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ から選択され、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{5d} で任意選択的に置換され、

R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} が、各々独立して、水素、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{5f} で任意選択的に置換され、

R^{5d} 及び R^{5f} が、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-H$ 口 C_1-8 アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-H$ 口 C_1-8 アルキル、前記 $-C_1-8$ アルコキシ、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ハロシクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記ハロヘテロシクリル、前記アリール、前記ハロアリール、前記ヘテロアリール、または前記ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-H$ 口 C_1-8 アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-H$ 口 C_1-8 アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{10} が、 H 、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-COR^{10a}$ 、 $-CO_2R^{10a}$ 、 $-CONR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}COR^{10b}$ 、 $-NR^{10a}CO_2R^{10b}$ 、または $-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}$ から選択され、前記 $-C_1-8$ アルキル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{10d} で任意選択的に置換され、

R^{10a} 、 R^{10b} 、及び R^{10c} が、各々独立して、水素、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール

、またはヘテロアリールから選択され、前記-C₁-₈アルキル、前記-C₂-₈アルケニル、前記-C₂-₈アルキニル、前記シクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記アリール、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基R^{10f}で任意選択的に置換され、

R^{10d}及びR^{10f}が、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、-C₁-₈アルキル、-ハロC₁-₈アルキル、-C₁-₈アルコキシ、-C₂-₈アルケニル、-C₂-₈アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、前記-C₁-₈アルキル、前記-ハロC₁-₈アルキル、前記-C₁-₈アルコキシ、前記-C₂-₈アルケニル、前記-C₂-₈アルキニル、前記シクロアルキル、前記ハロシクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記ハロヘテロシクリル、前記アリール、前記ハロアリール、前記ヘテロアリール、または前記ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、-C₁-₈アルキル、-ハロC₁-₈アルキル、-C₁-₈アルコキシ、-ハロC₁-₈アルコキシ、-C₂-₈アルケニル、-C₂-₈アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R¹¹が、H、-C₁-₈アルキル、-C₂-₈アルケニル、-C₂-₈アルキニルから選択され、前記-C₁-₈アルキル、前記-C₂-₈アルケニル、または前記-C₂-₈アルキニルの各々が、少なくとも1つの置換基R^{11a}で任意選択的に置換され、

R^{11a}が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、-C₁-₈アルキル、-ハロC₁-₈アルキル、-C₁-₈アルコキシ、-C₂-₈アルケニル、-C₂-₈アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、前記-C₁-₈アルキル、前記-ハロC₁-₈アルキル、前記-C₁-₈アルコキシ、前記-C₂-₈アルケニル、前記-C₂-₈アルキニル、前記シクロアルキル、前記ハロシクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記ハロヘテロシクリル、前記アリール、前記ハロアリール、前記ヘテロアリール、または前記ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、-C₁-₈アルキル、-ハロC₁-₈アルキル、-C₁-₈アルコキシ、-ハロC₁-₈アルコキシ、-C₂-₈アルケニル、-C₂-₈アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換される、前記化合物、またはそのN-オキシド、またはその薬学的に許容される塩、またはその立体異性体、またはその互変異性体、またはその重水素化類似体、またはそのプロドラッグ。

【請求項2】

前記化合物が、式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、または(IIe)から選択され、

10

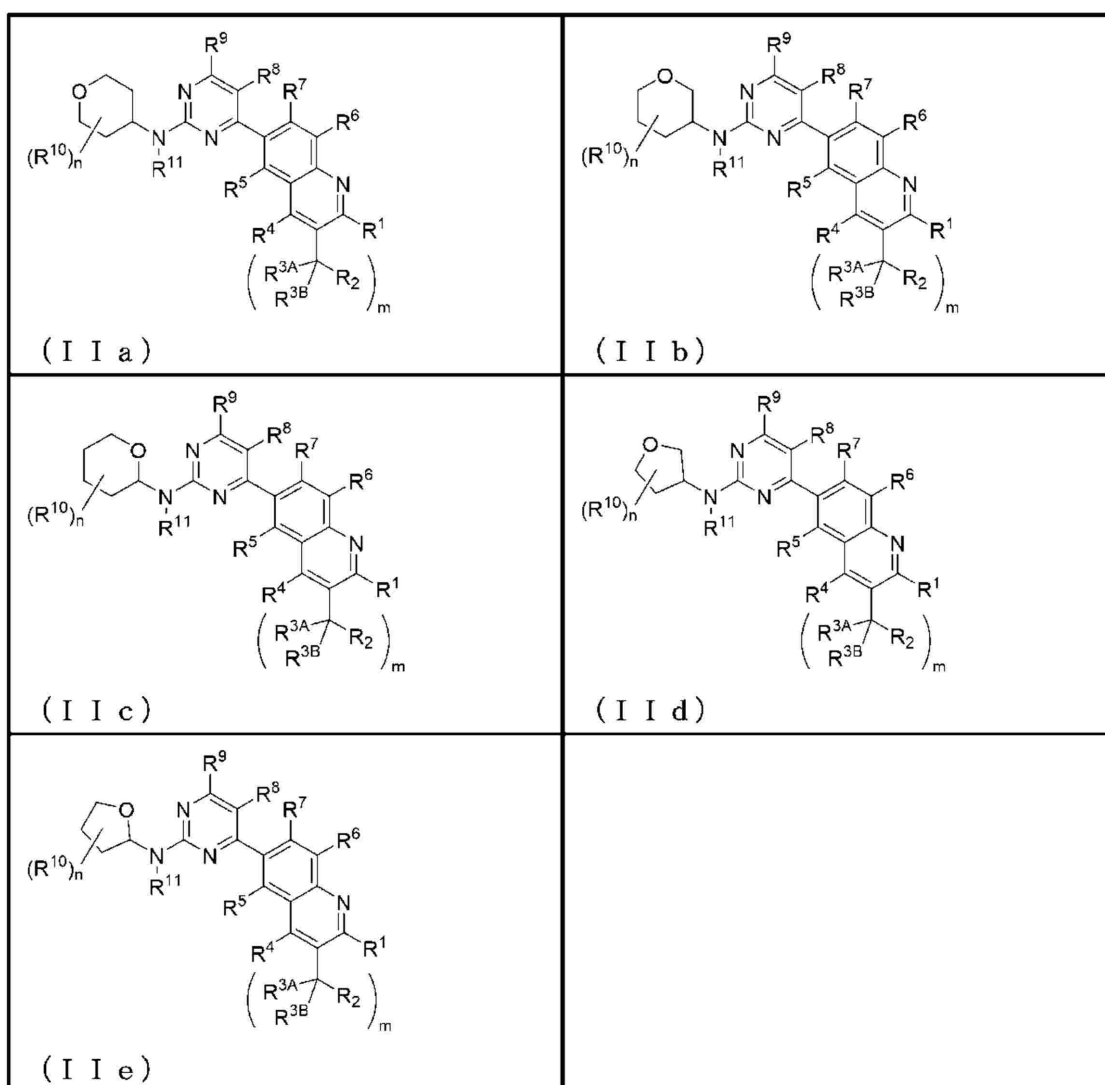
20

30

40

50

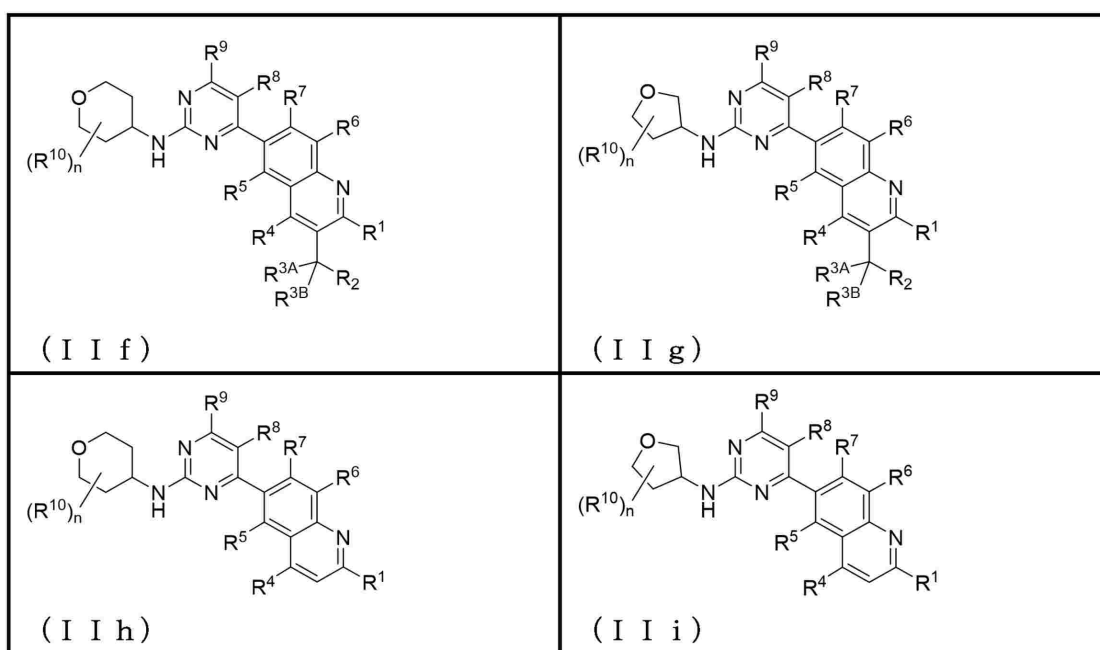
【化 3】



式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、 R^{11} 、 m 、及び n が各々、請求項 1 に定義されるとおりであり、

好ましくは、前記化合物が、式 (II f)、(II g)、(II h)、または (II i) から選択され、

【化 4】



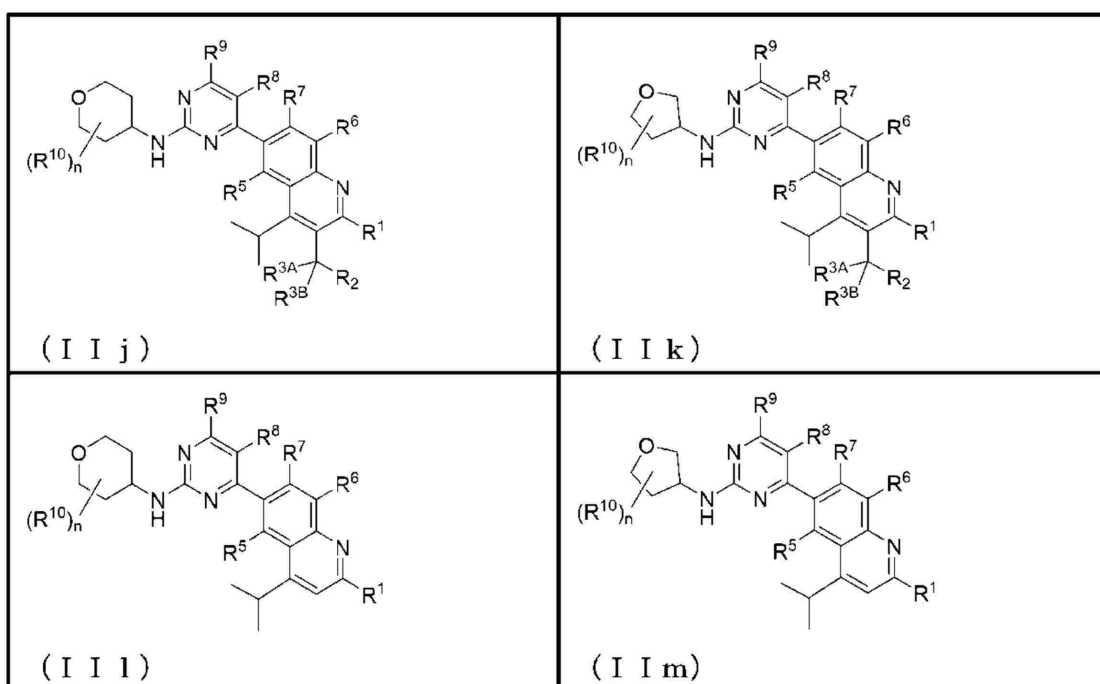
10

20

式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び n が各々、請求項 1 に定義されるとおりであり、

より好ましくは、前記化合物が、式 (II j)、(II k)、(II l)、または (II m) から選択され、

【化 5】



30

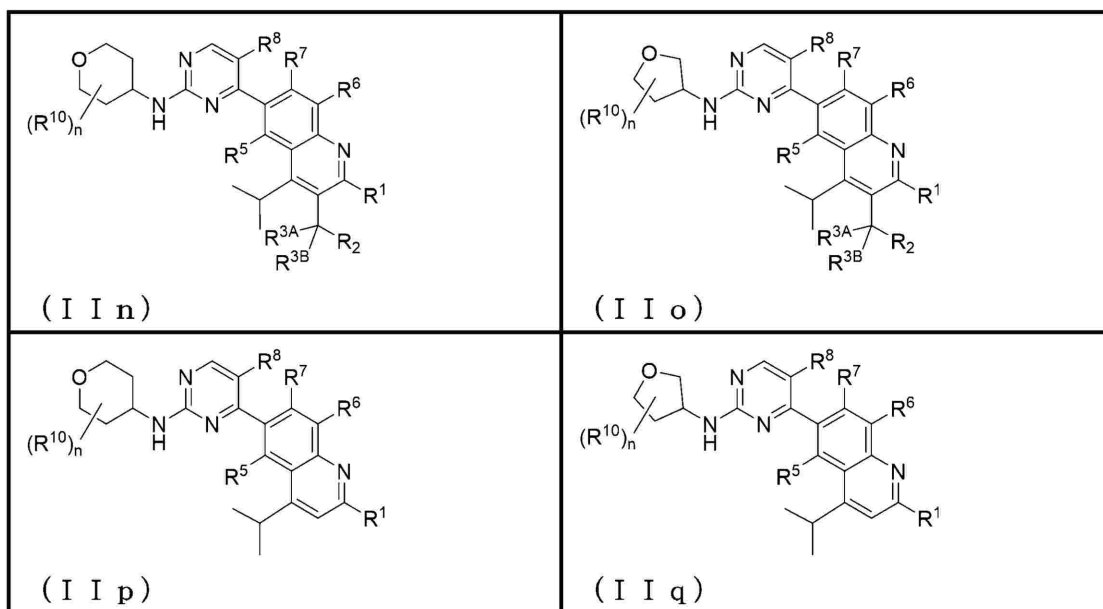
40

式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び n が各々、請求項 1 に定義されるとおりであり、

さらにより好ましくは、前記化合物が、式 (II n)、(II o)、(II p)、また

50

は (I I q) から選択され、
【化 6】



10

20

式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 m 、及び n が各々、請求項 1 に定義されるとおりである、請求項 1 に記載の化合物。

【請求項 3】

環 Cy A が、3、4、5、6、7、または 8 員環であり、前記環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、前記環が、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{10} で任意選択的に置換され、前記環が、飽和または不飽和環であり、

好ましくは、Cy A が、3、4、5、6、7、または 8 員飽和環であり、前記環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、前記環が、0、1、2、または 3 個の R^{10} で任意選択的に置換され、

30

より好ましくは、Cy A が、5、6、または 7 員飽和環であり、前記環が、環員（複数可）として、独立して、窒素または酸素から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、前記環が、0、1、2、または 3 個の R^{10} で任意選択的に置換され、

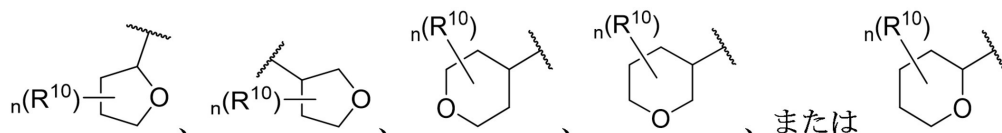
さらにより好ましくは、Cy A が、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルから選択される環であり、前記環が、0、1、2、または 3 個の R^{10} で任意選択的に置換される、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 4】

環 Cy A が、

40

【化 7】

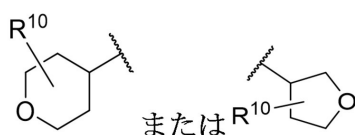


であり、

好ましくは、Cy A が、

50

【化 8】

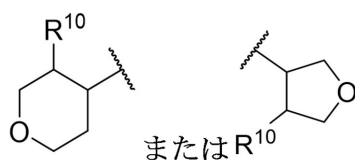


であり、

より好ましくは、C y A が、

【化 9】

10

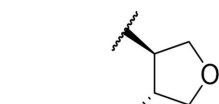
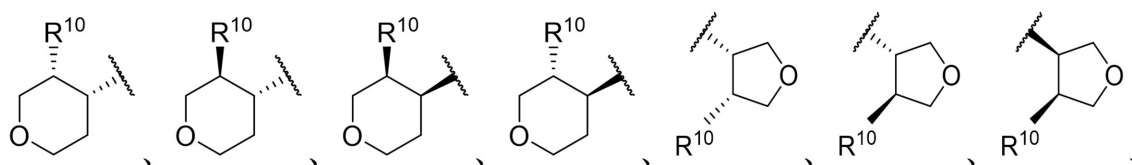


であり、

さらにより好ましくは、C y A が、

【化 10】

20



または R¹⁰

30

である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 5】

R¹⁰ が、-H、-F、-Cl、-Br、-I、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、-C₂₋₈アルケニル、-C₂₋₈アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、-CN、-OR^{10a}、-COR^{10a}、-CO₂R^{10a}、-CONR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}R^{10b}、-NR^{10a}COR^{10b}、-NR^{10a}CO₂R^{10b}、または-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}から選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記-C₂₋₈アルケニル、前記-C₂₋₈アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{10d}で任意選択的に置換され、

40

R^{10a}、R^{10b}、及び R^{10c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、-C₂₋₈アルケニル、-C₂₋₈アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選

50

択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{10f} で任意選択的に置換され、

R^{10d} 及び R^{10f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、前記メトキシ、前記エトキシ、前記プロポキシ、前記ブトキシ、前記ペントキシ、前記ヘキソキシ、前記ヘプトキシ、前記オクトキシ、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ハロシクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記ハロヘテロシクリル、前記フェニル、前記ハロアリール、前記ヘテロアリール、または前記ハロヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

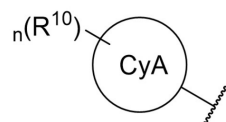
好ましくは、 R^{10} が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ から選択され、

より好ましくは、 R^{10} が、 $-OH$ である、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物

。

【請求項6】

【化11】



部分が、

10

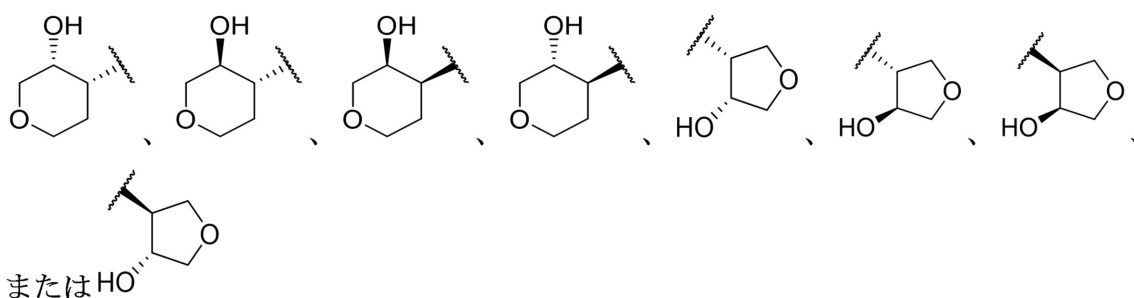
20

30

40

50

【化 1 2】



10

である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 7】

R^1 が、H、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロアルキル、ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-COR^{1a}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$ 、または $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$ であり、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ハロアルキル、または前記ヘテロシクリルの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{1d} で任意選択的に置換され、

20

R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリーの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{1f} で任意選択的に置換され、

30

R^{1d} 及び R^{1f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-H-C_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-H-C_{1-8}$ アルキル、前記メトキシ、前記エトキシ、前記プロポキシ、前記ブトキシ、前記ペントキシ、前記ヘキソキシ、前記ヘプトキシ、前記オクトキシ、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ハロシクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記ハロヘテロシクリル、前記フェニル、前記ハロアリール、前記ヘテロアリール、または前記ハロヘテロアリーの各々が、少なくとも 1 つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-H-C_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロプロピル、シク

40

50

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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^1 が、H、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロアルキル、ヘテロシクリル、または $-CN$ であり、

より好ましくは、 R^1 が、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、または $tert$ -ブチルであり、

好ましくは、 R^1 が、H、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、 $tert$ -ブチル、または

10

【化13】



である、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項8】

R^2 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2a}$ 、 $-SO_2NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-COR^{2a}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}COR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CO_2R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}$ 、または $-NR^{2a}SO_2R^{2b}$ であり、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2d} で任意選択的に置換され、

20

30

R^{2a} 、 R^{2b} 、及び R^{2c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、もしくはヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、もしくは前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換されるか、または

40

(R^{2a} 及び R^{2b})、(R^{2b} 及び R^{2c})、もしくは(R^{2a} 及び R^{2c})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換され、

R^{2d} 及び R^{2f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール

50

ル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-COR^{2g}$ 、 $-CO_2R^{2g}$ 、 $-CONR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}COR^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CO_2R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CONR^{2h}R^{2i}$ 、もしくは $-NR^{2g}SO_2R^{2h}$ から選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、もしくは前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールで任意選択的に置換されるか、または

隣接しているか、もしくはジェミナルであるときに、(2個の R^{2d})または(2個の R^{2f})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

R^{2g} 、 R^{2h} 、及び R^{2i} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換される、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項9】

R^2 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ[4.4]ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、ジアザ

10

20

30

40

50

スピロ [4.5] デカニル、オキサアザスピロ [4.5] デカニル、アザビシクロ [3.3.1] ノナニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサアザスピロ [2.5] オクタニル、オキサアザビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、オキサアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、ジアザスピロ [5.5] ウンデカニル、オキサアザビシクロ [3.3.1] ノナニル、アザビシクロ [3.2.1] オクタニル、アザビシクロ [2.1.1] ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ [3.2.1] オクタニル、フェニル、オキソ、 $-\text{CN}$ 、 $-\text{OR}^{2a}$ 、 $-\text{COR}^{2a}$ 、 $-\text{CO}_2\text{R}^{2a}$ 、 $-\text{CONR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{R}^{2b}$ 、 $-\text{NR}^{2a}\text{COR}^{2b}$ であり、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ピロリジニル、前記モルホリニル、前記チオモルホリニル、前記テトラヒドロフラニル、前記テトラヒドロピラニル、前記オキサゼパニル、前記オキセタニル、前記アゼチジニル、前記オキサアザスピロ [4.4] ノナニル、前記ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロリル、前記オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、前記ジアザスピロ [4.5] デカニル、前記オキサアザスピロ [4.5] デカニル、前記アザビシクロ [3.3.1] ノナニル、前記ピペリジニル、前記ピペラジニル、前記オキサアザスピロ [2.5] オクタニル、前記オキサアザビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、前記オキサアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、前記ジアザスピロ [5.5] ウンデカニル、前記オキサアザビシクロ [3.3.1] ノナニル、前記アザビシクロ [3.2.1] オクタニル、前記アザビシクロ [2.1.1] ヘキサニル、前記ピリジニル、前記ピリミジニル、前記ピラゾリル、前記オキサアザビシクロ [3.2.1] オクタニル、または前記フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2d} で任意選択的に置換され、

R^{2a} 及び R^{2b} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、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、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ [4.4] ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、ジアザスピロ [4.5] デカニル、オキサアザスピロ [4.5] デカニル、アザビシクロ [3.3.1] ノナニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサアザスピロ [2.5] オクタニル、オキサアザビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、オキサアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、ジアザスピロ [5.5] ウンデカニル、オキサアザビシクロ [3.3.1] ノナニル、アザビシクロ [3.2.1] オクタニル、アザビシクロ [2.1.1] ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ [3.2.1] オクタニル、もしくはフェニルから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、前記 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ピロリジニル、前記モルホリニル、前記チオモルホリニル、前記テトラヒドロフラニル、前記テトラヒドロピラニル、前記オキサゼパニル、前記オキセタニル、前記アゼチジニル、前記オキサアザスピロ [4.4] ノナニル、前記ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロリル、前記オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、前記ジアザスピロ [4.5] デカニル、前記オキサアザスピロ [4.5] デカニル、前記アザビシクロ [3.3.1] ノナニル、前記ピペリジニル、前記ピペラジニル、前記オキサアザスピロ [2.5] オクタニル、前記オキサアザビシクロ [3.1.1] ヘプタニル、前記オキサアザビシクロ [2.2.1] ヘプタニル、前記ジアザスピロ [5.5] ウンデカニル、前記オキサアザビシクロ [3.3.1] ノナニル、前記アザビシクロ [3.2.1] オクタニル、前記アザビシクロ [2.1.1] ヘキサニル、前記ピリジニル、前記ピリミジニル、前記ピラゾリル、前記オ

10

20

30

40

50

キサアザビシクロ〔3．2．1〕オクタニル、もしくは前記フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換されるか、または

(R^{2a} 及び R^{2b})、(R^{2b} 及び R^{2c})、もしくは(R^{2a} 及び R^{2c})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素もしくは酸素から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換され、

R^{2d} 及び R^{2f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ〔4．4〕ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3，4-c〕ピロリル、オクタヒドロピロロ〔3，4-c〕ピロリル、ジアザスピロ〔4．5〕デカニル、オキサアザスピロ〔4．5〕デカニル、アザビシクロ〔3．3．1〕ノナニル、ペリジニル、ペラジニル、オキサアザスピロ〔2．5〕オクタニル、オキサアザビシクロ〔3．1．1〕ヘプタニル、オキサアザビシクロ〔2．2．1〕ヘプタニル、ジアザスピロ〔5．5〕ウンデカニル、オキサアザビシクロ〔3．3．1〕ノナニル、アザビシクロ〔3．2．1〕オクタニル、アザビシクロ〔2．1．1〕ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ〔3．2．1〕オクタニル、フェニル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-COR^{2g}$ 、 $-CO_2R^{2g}$ 、 $-CONR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2g}R^{2h}$ 、もしくは $-NR^{2g}COR^{2h}$ から選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ピロリジニル、前記モルホリニル、前記チオモルホリニル、前記テトラヒドロフラニル、前記テトラヒドロピラニル、前記オキサゼパニル、前記オキセタニル、前記アゼチジニル、前記オキサアザスピロ〔4．4〕ノナニル、前記ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3，4-c〕ピロリル、前記オクタヒドロピロロ〔3，4-c〕ピロリル、前記ジアザスピロ〔4．5〕デカニル、前記オキサアザスピロ〔4．5〕デカニル、前記アザビシクロ〔3．3．1〕ノナニル、前記ペリジニル、前記ペラジニル、前記オキサアザスピロ〔2．5〕オクタニル、前記オキサアザビシクロ〔3．1．1〕ヘプタニル、前記オキサアザビシクロ〔2．2．1〕ヘプタニル、前記ジアザスピロ〔5．5〕ウンデカニル、前記オキサアザビシクロ〔3．3．1〕ノナニル、前記アザビシクロ〔3．2．1〕オクタニル、前記アザビシクロ〔2．1．1〕ヘキサニル、前記ピリジニル、前記ピリミジニル、前記ピラゾリル、前記オキサアザビシクロ〔3．2．1〕オクタニル、もしくは前記フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールで任意選択的に置換されるか、または

隣接しているか、もしくはジェミナルであるときに、(2個の R^{2d})または(2個の R^{2f})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキ

10

20

30

40

50

シル、ヘブチル、オクチル、 $-H-C_1-8$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、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、シクロヘブチル、シクロオクチル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

$R^2 g$ 、 $R^2 h$ 、及び $R^2 i$ が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、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、シクロヘブチル、シクロオクチル、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘブチル、前記オクチル、前記 $-C_2-8$ アルケニル、前記 $-C_2-8$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘブチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘブチル、オクチル、 $-H-C_1-8$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、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、シクロヘブチル、シクロオクチル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換される、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項10】

R^2 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ[4.4]ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、オキサアザスピロ[4.5]デカニル、アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、ビペリジニル、ビペラジニル、オキサアザスピロ[2.5]オクタニル、オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、オキサアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、オキサアザビシクロ[3.3.1]ノナニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、フェニル、 $-OR^{2a}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、または $-NR^{2a}COR^{2b}$ であり、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ピロリジニル、前記モルホリニル、前記チオモルホリニル、前記テトラヒドロフラニル、前記テトラヒドロピラニル、前記オキサゼパニル、前記オキセタニル、前記アゼチジニル、前記オキサアザスピロ[4.4]ノナニル、前記ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロリル、前記オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、前記ジアザスピロ[4.5]デカニル、前記オキサアザスピロ[4.5]デカニル、前記アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、前記ビペリジニル、前記ビペラジニル、前記オキサアザスピロ[2.5]オクタニル、前記オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、前記オキサアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、前記ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、前記オキサアザビシクロ[3.3.1]ノナニル、前記アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、前記アザビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、前記ピリジニル、前記ピリミジニル、前記ピラゾリル、前記オキサアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、または前記フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2d} で任意選択的に置換され、

R^{2a} 及び R^{2b} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル（ n -プロピルもしくはイソプロピル）、ブチル（ n -ブチル、sec-ブチル、イソブチル、もしくはtert-ブチル）、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、

シクロヘキシル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサーアザスピロ〔4.4〕ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3,4-c〕ピロリル、オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、オキサーアザスピロ〔4.5〕デカニル、アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサーアザスピロ〔2.5〕オクタニル、オキサーアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、オキサーアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカニル、オキサーアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサーアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、もしくはフェニルから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記ピロリジニル、前記モルホリニル、前記チオモルホリニル、前記テトラヒドロフラニル、前記テトラヒドロピラニル、前記オキサゼパニル、前記オキセタニル、前記アゼチジニル、前記オキサーアザスピロ〔4.4〕ノナニル、前記ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3,4-c〕ピロリル、前記オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、前記ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、前記オキサーアザスピロ〔4.5〕デカニル、前記アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、前記ピペリジニル、前記ピペラジニル、前記オキサーアザスピロ〔2.5〕オクタニル、前記オキサーアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、前記オキサーアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、前記ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカニル、前記オキサーアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、前記アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、前記アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサニル、前記ピリジニル、前記ピリミジニル、前記ピラゾリル、前記オキサーアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、もしくは前記フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換されるか、または

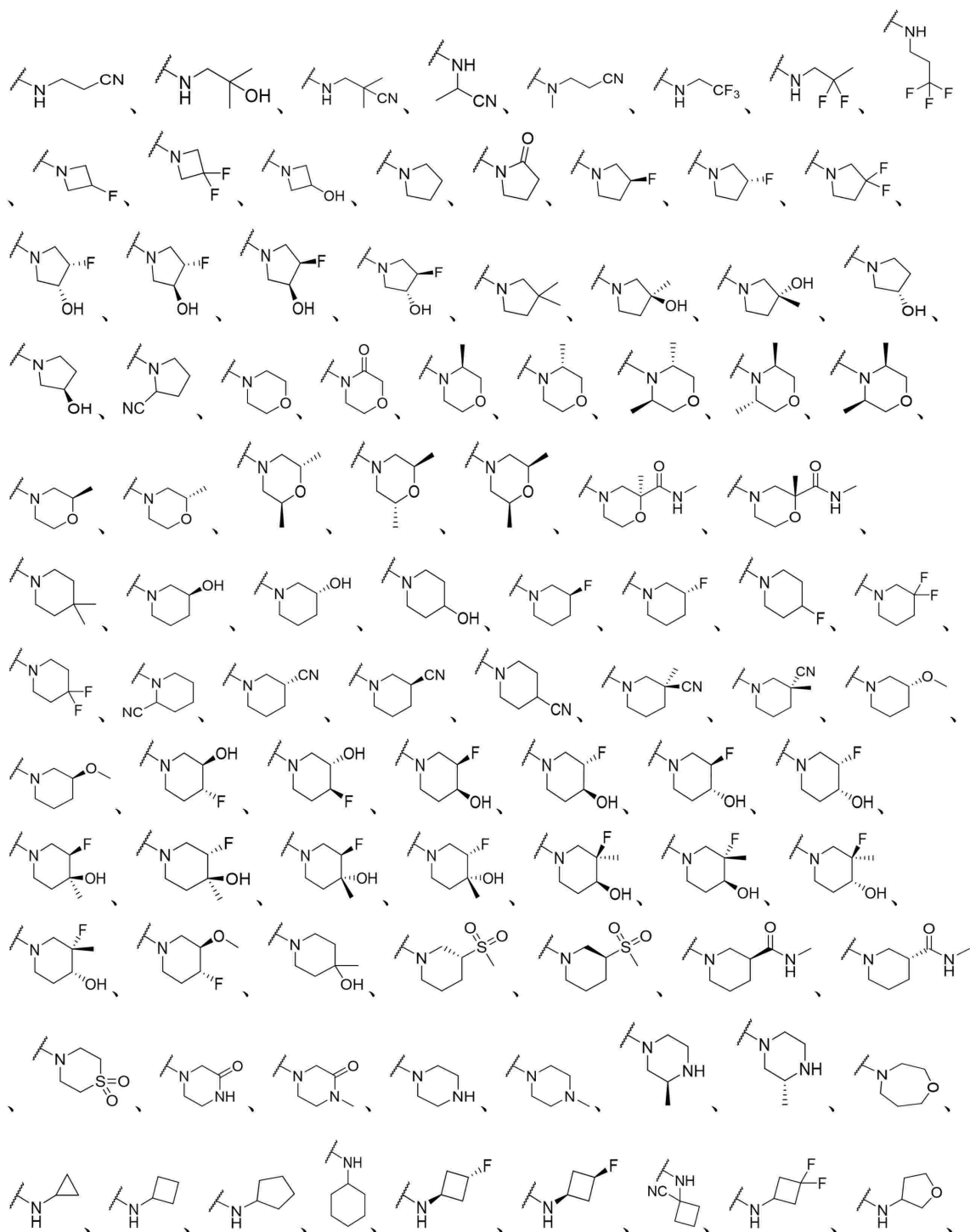
(R^{2a} 及び R^{2b})、(R^{2b} 及び R^{2c})、もしくは(R^{2a} 及び R^{2c})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素もしくは酸素から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換され、

R^{2d} 及び R^{2f} が、各々独立して、水素、-F、-Cl、-Br、-I、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OH、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、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサーアスピロ〔4.4〕ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3,4-c〕ピロリル、オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、オキサーアザスピロ〔4.5〕デカニル、アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、ペリジニル、ピペラジニル、オキサーアザビシクロ〔2.5〕オクタニル、オキサーアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、オキサーアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカニル、オキサーアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサーアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、フェニル、オキソ、-CN、-OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂C₃H₇、-COMe、-COEt、-COC₃H₇、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC₂H₅、-NHC₃H₇、-NHC₄H₉、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONHC₂H₅、-CONHC₃H₇、-CONHC₄H₉から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項 1 1】

R^2 が、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-OMe$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、

【化 1 4 - 1】



10

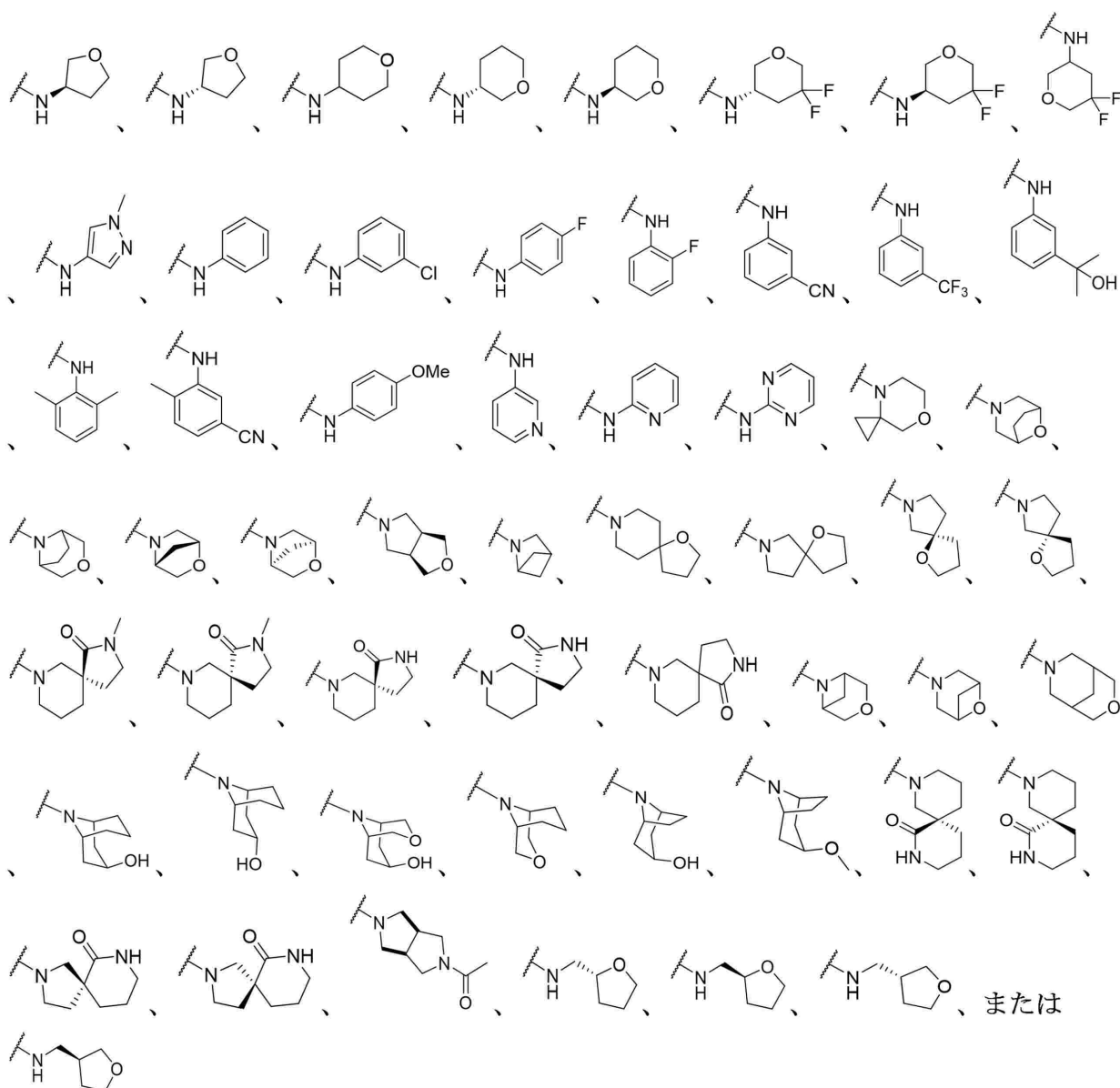
20

30

40

50

【化 1 4 - 2】



10

20

30

である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 1 2】

R^{3A} 及び R^{3B} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、または $-CN$ であり、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{3C} で任意選択的に置換されるか、あるいは

40

R^{3A} 及び R^{3B} が、それらが結合している原子と一緒に、アシル ($-C(=O)-$)、または 3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは 12 員環を形成し、前記環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、前記環が、単環、スピ

50

口環、縮合環、もしくは架橋環であり、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{3c} で任意選択的に置換され、

R^{3c} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3d}$ 、 $-SO_2NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-COR^{3d}$ 、 $-CO_2R^{3d}$ 、 $-CONR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}COR^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CO_2R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}$ 、または $-NR^{3d}SO_2R^{3e}$ から選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^{3A} 及び R^{3B} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、または $-CN$ であるか、あるいは

R^{3A} 及び R^{3B} が、それらが結合している原子と一緒に、アシル ($-C(=O)-$)、または3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、前記環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、または2個のヘテロ原子（複数可）を含み、前記環が、単環、スピロ環、縮合環、もしくは架橋環であり、前記環が、少なくとも1つの置換基 R^{3c} で任意選択的に置換され、

R^{3c} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ヘテロシクリル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{3d}$ 、 $-COR^{3d}$ 、 $-CO_2R^{3d}$ 、 $-CONR^{3d}R^{3e}$

、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{3d}\text{R}^{3e}$ 、 $-\text{NR}^{3d}\text{COR}^{3e}$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^{3d}$ から選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリルの各々が、少なくとも1つの置換基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{HOC}_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

10

R^{3d} 及び R^{3e} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、または前記シクロオクチルの各々が、少なくとも1つの置換基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{HOC}_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

20

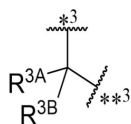
より好ましくは、 R^{3A} 及び R^{3B} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルであるか、あるいは

R^{3A} 及び R^{3B} が、それらが結合している原子と一緒に、アシル($-\text{C}(=\text{O})-$)、または3、4、5、6、7、もしくは8員環を形成し、前記環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、または酸化した硫黄から選択される0、1、または2個のヘテロ原子(複数可)を含み、前記環が、単環、スピロ環、縮合環、もしくは架橋環であり、前記環が、 $-\text{F}$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-\text{CF}_3$ 、オキソ、もしくは $-\text{CN}$ から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換される、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

30

【請求項13】

【化15】

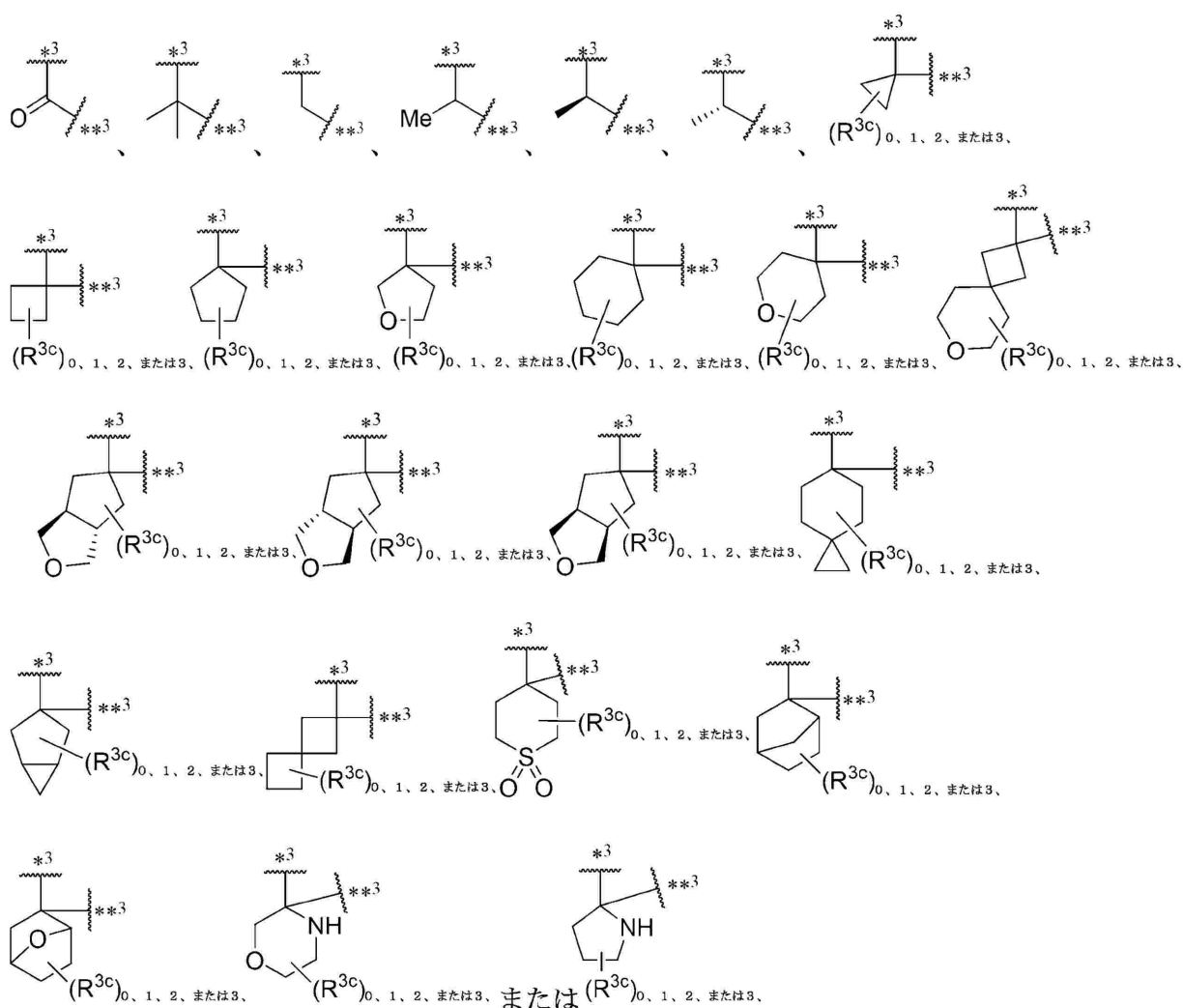


40

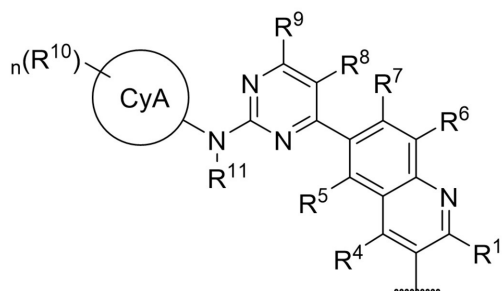
部分が、

50

【化 1 6】



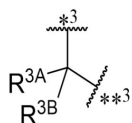
であり、
 式中、 $*^3$ が、
 【化 1 7】



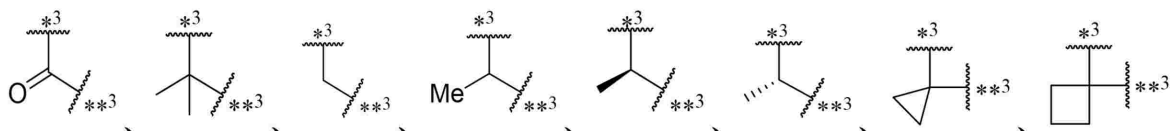
部分に結合している位置を指し、 $**^3$ が、
 【化 1 8】



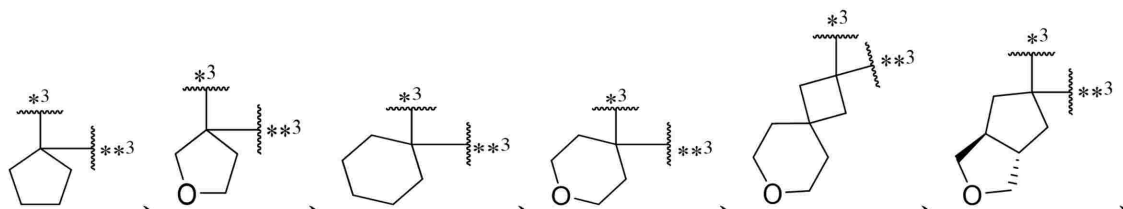
部分に結合している位置を指し、
好ましくは、
【化 1 9】



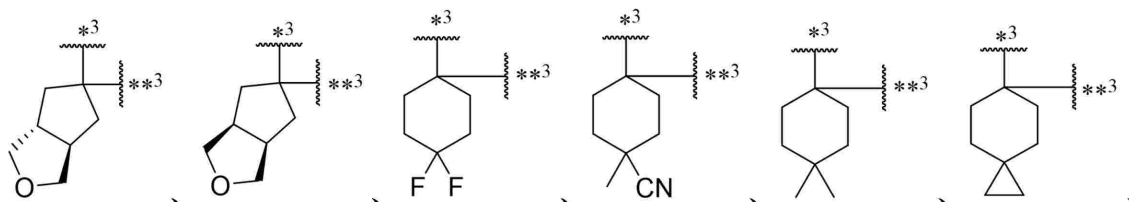
部分が、
【化 2 0】



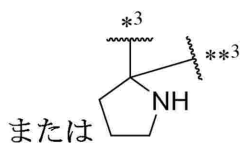
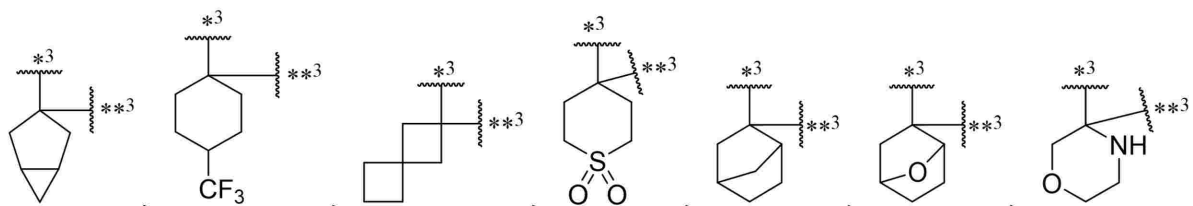
10



20



30

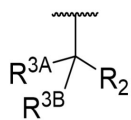


である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

40

【請求項 1 4】

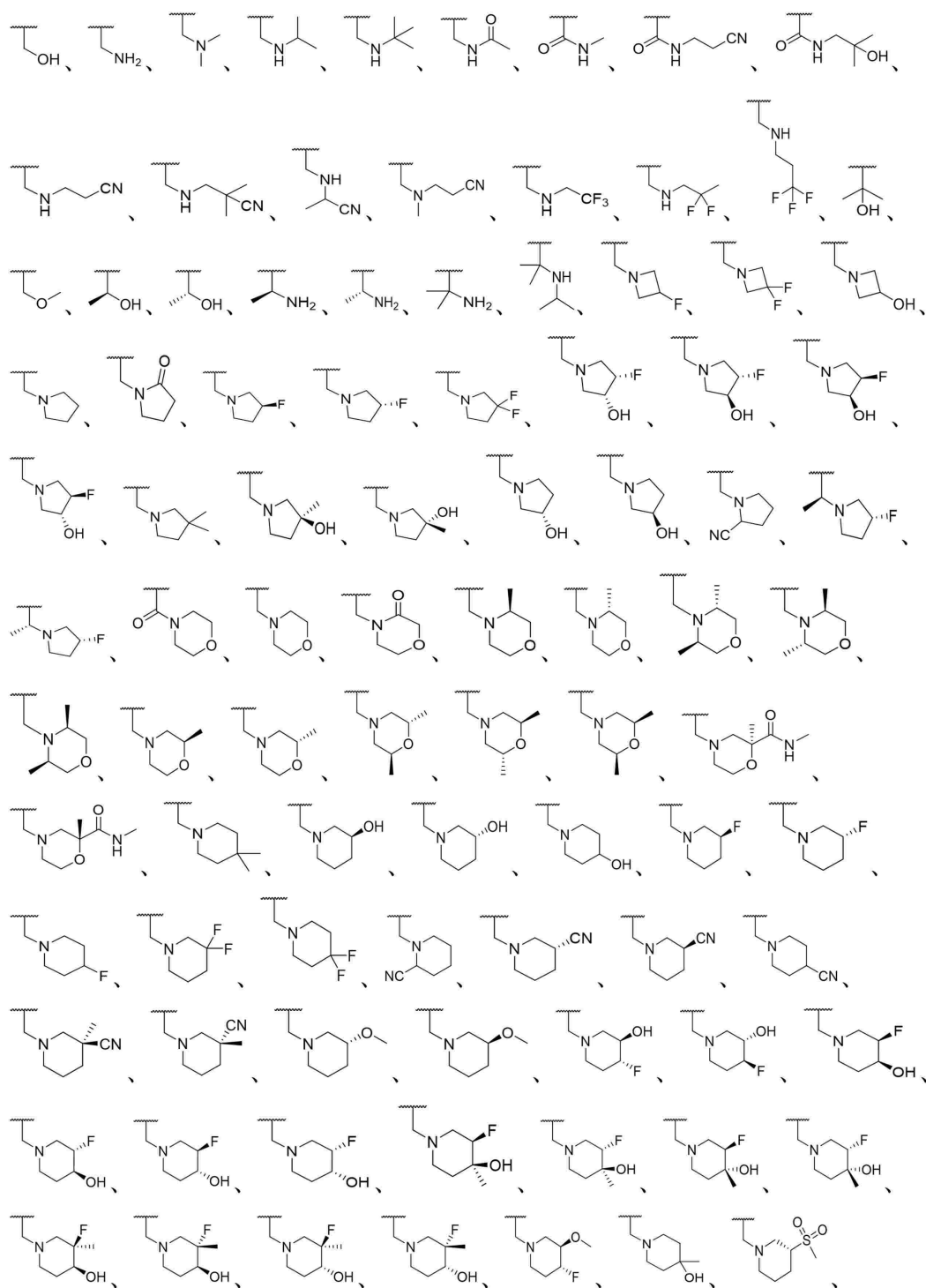
【化 2 1】



部分が、-Me、-Et、

50

【化 2 2 - 1】



10

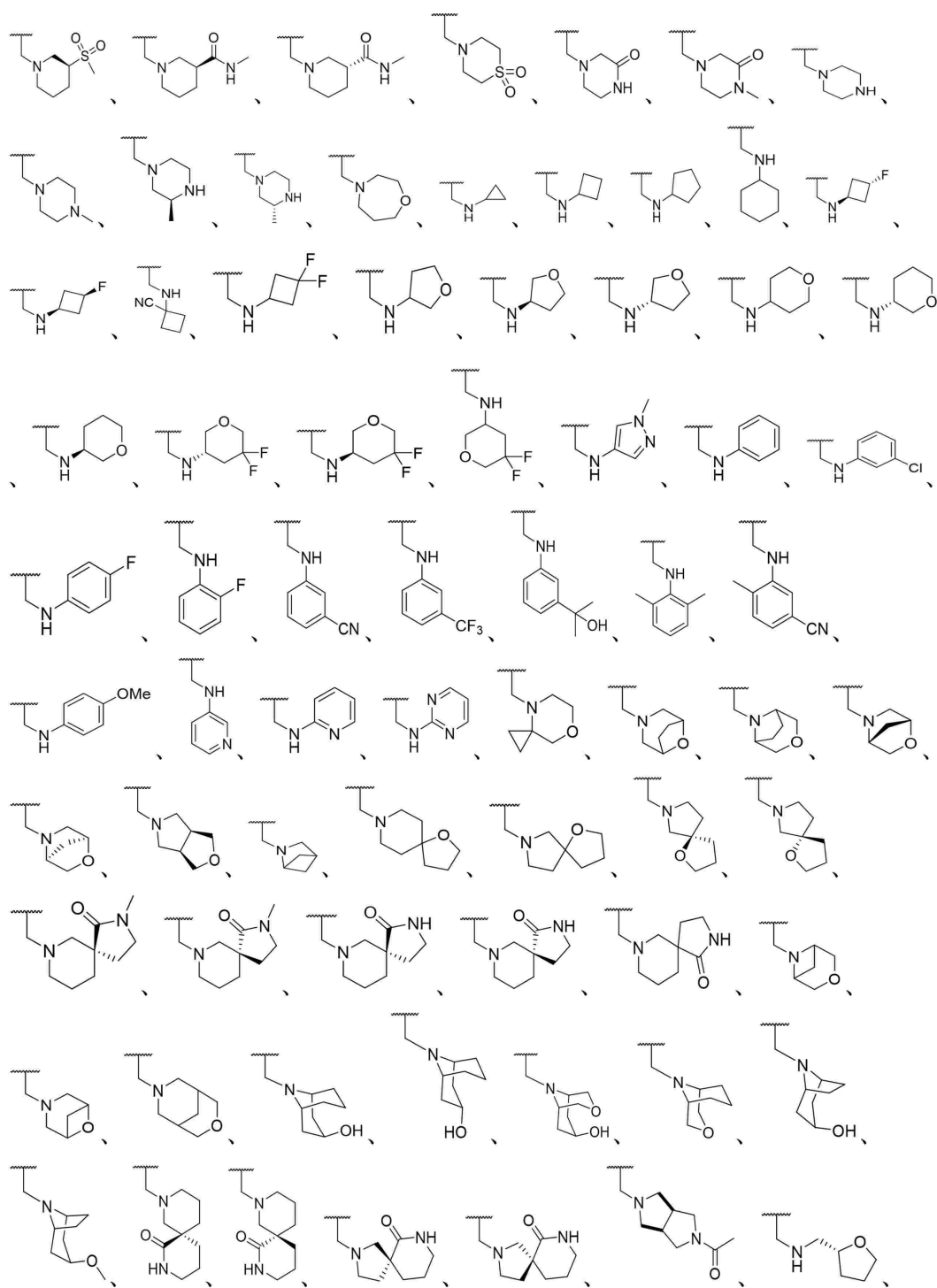
20

30

40

50

【化 2 2 - 2】



10

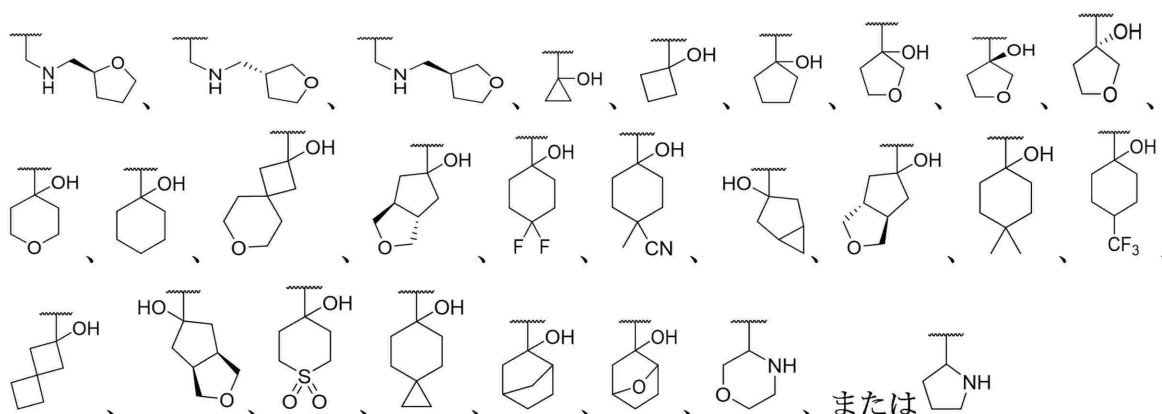
20

30

40

50

【化 2 2 - 3】



10

である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

【請求項 15】

R^4 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、またはヘテロシクリルであり、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、または前記ヘテロシクリルの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{4a} で任意選択的に置換され、

20

R^{4a} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SO_2R^{4b}$ 、 $-SO_2NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-COR^{4b}$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-CONR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}COR^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}$ 、または $-NR^{4b}SO_2R^{4c}$ から選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-ハロC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で任意選択的に置換され、

30

40

R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$

50

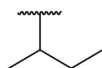
－ 8 アルキル、－ C_{1-8} アルコキシ、－ハロ C_{1-8} アルコキシ、－ C_{2-8} アルケニル、－ C_{2-8} アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^4 が、水素、－ F 、－ Cl 、－ Br 、－ I 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、－ C_{2-8} アルケニル、－ C_{2-8} アルキニル、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、またはヘテロシクリルであり、

より好ましくは、 R^4 が、メチル、エチル、 n －プロピル、イソ－プロピル、 n －ブチル、 sec －ブチル (

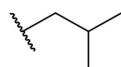
10

【化 2 3】



)、イソ－ブチル (

【化 2 4】



20

)、 $tert$ －ブチル (

【化 2 5】



) である、先行請求項のいずれか 1 項に記載の化合物。

30

【請求項 1 6】

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、各々独立して、 H 、－ F 、－ Cl 、－ Br 、－ I 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、－ C_{2-8} アルケニル、－ C_{2-8} アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、－ CN 、－ OR^{5a} 、－ COR^{5a} 、－ CO_2R^{5a} 、－ $CONR^{5a}$ 、 R^{5b} 、－ $NR^{5a}R^{5b}$ 、－ $NR^{5a}COR^{5b}$ 、－ $NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、または－ $NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ であり、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記－ C_{2-8} アルケニル、前記－ C_{2-8} アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^5 d で任意選択的に置換され、

40

R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、－ C_{2-8} アルケニル、－ C_{2-8} アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記－ C_{2-8} アルケニル、前記－ C_{2-8} アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ヘテロシクリル、前記フェニル、または

50

前記ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{5f} で任意選択的に置換され、
 R^{5d} 及び R^{5f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-HOC_{1-8}$ アルキル、前記メトキシ、前記エトキシ、前記プロポキシ、前記ブトキシ、前記ペントキシ、前記ヘキソキシ、前記ヘプトキシ、前記オクトキシ、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロプロピル、前記シクロブチル、前記シクロペンチル、前記シクロヘキシル、前記シクロヘプチル、前記シクロオクチル、前記ハロシクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記ハロヘテロシクリル、前記フェニル、前記ハロアリール、前記ヘテロアリール、または前記ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-HOC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、各々独立して、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、または $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ から選択され、

R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、

より好ましくは、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、各々独立して、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-CN$ から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項17】

R^5 、 R^6 、及び R^7 が、各々独立して、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルから選択され、及び／または

R^8 が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-CN$ から選択され、及び／または

R^9 が、 H から選択され、

好ましくは、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が、各々独立して、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル、エ

チル、プロピル、ブチルから選択され、及び／または

R^8 が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 $-CN$ から選択され、及び／または

R^9 が、 H から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

【請求項18】

R^{11} が、 H 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、または $-C_{2-8}$ アルキニルから選択され、前記メチル、前記エチル、前記プロピル、前記ブチル、前記ペンチル、前記ヘキシル、前記ヘプチル、前記オクチル、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、または前記 $-C_{2-8}$ アルキニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{11a} で任意選択的に置換され、

10

R^{11a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、前記 $-C_{1-8}$ アルキル、前記 $-HOC_{1-8}$ アルキル、前記 $-C_{1-8}$ アルコキシ、前記 $-C_{2-8}$ アルケニル、前記 $-C_{2-8}$ アルキニル、前記シクロアルキル、前記ハロシクロアルキル、前記ヘテロシクリル、前記ハロヘテロシクリル、前記アリール、前記ハロアリール、前記ヘテロアリール、または前記ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-HOC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキニル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

20

好ましくは、 R^{11} が、 H 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、または $-C_{2-8}$ アルキニルから選択され、

より好ましくは、 R^{11} が、 H 、メチル、エチル、プロピル、ブチルから選択され、
さらにより好ましくは、 R^{11} が、 H である、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

30

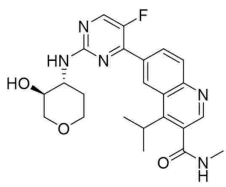
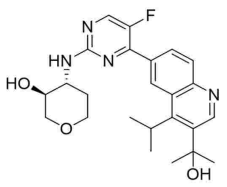
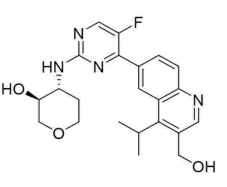
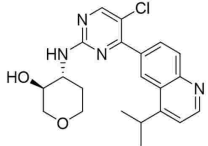
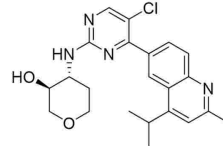
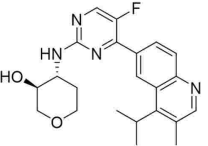
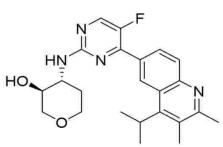
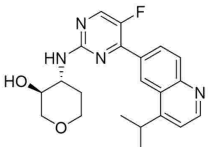
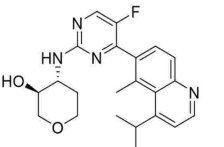
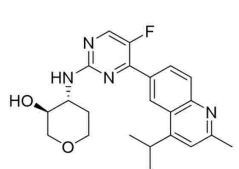
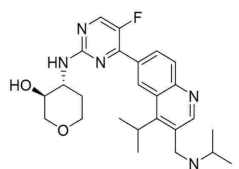
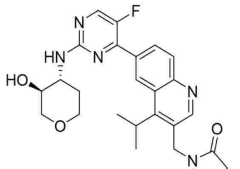
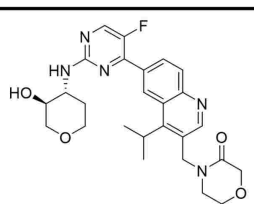
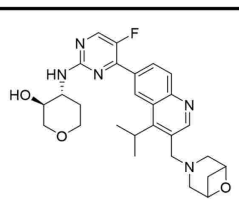
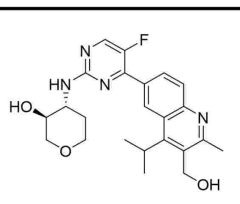
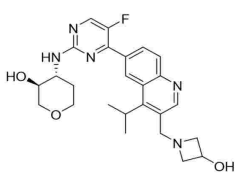
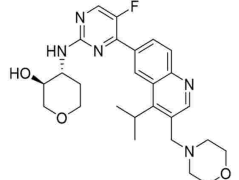
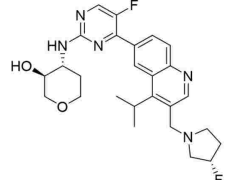
【請求項19】

前記化合物が、以下から選択される、先行請求項のいずれか1項に記載の化合物。

40

50

【化 2 6 - 1】

		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15
		
16	17	18

10

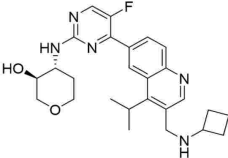
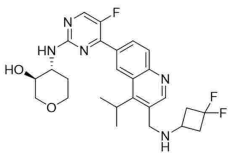
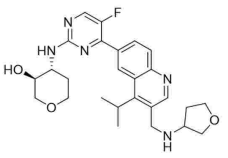
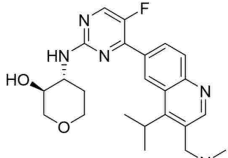
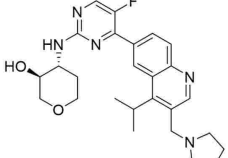
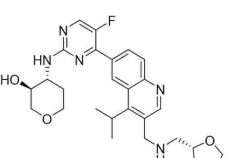
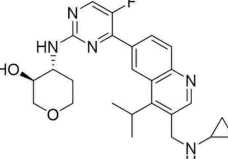
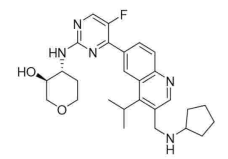
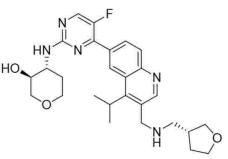
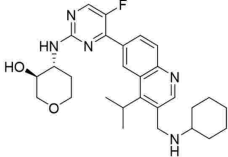
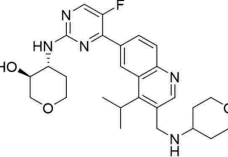
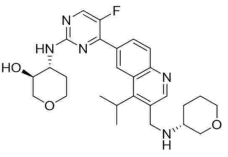
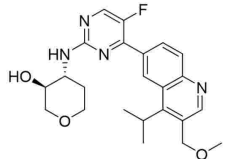
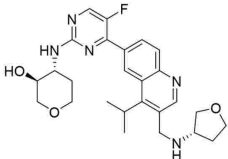
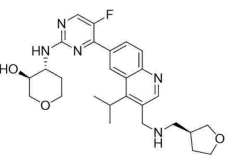
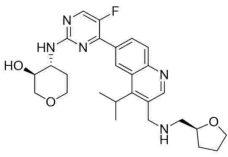
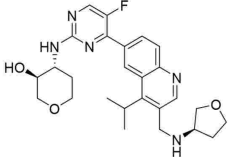
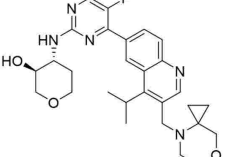
20

30

40

50

【化 2 6 - 2】

		
19	20	21
		
22	23	24
		
25	26	27
		
28	29	30
		
31	32	33
		
34	35	36

10

20

30

40

50

【化 2 6 - 3】

3 7	3 8	3 9
4 0	4 1	4 2
4 3	4 4	4 5
4 6	4 7	4 8
4 9	5 0	5 1
5 2	5 3	5 4

10

20

30

40

50

【化 2 6 - 4】

5 5	5 6	5 7
5 8	5 9	6 0
6 1	6 2	6 3
6 4	6 5	6 6
6 7	6 8	6 9
7 0	7 1	7 2

10

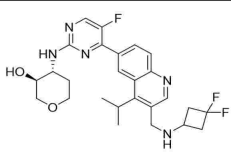
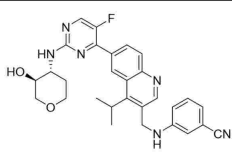
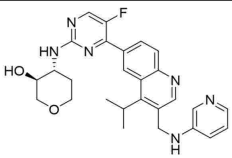
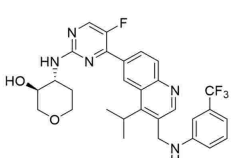
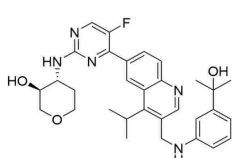
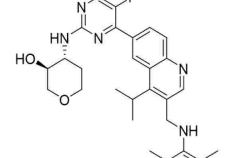
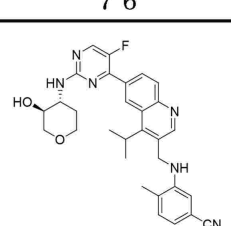
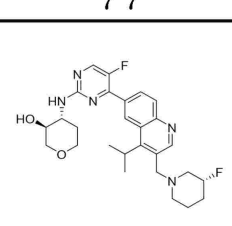
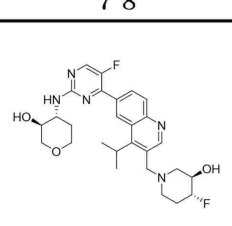
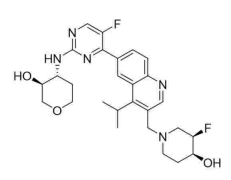
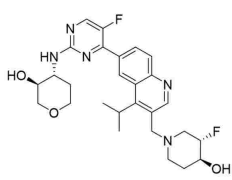
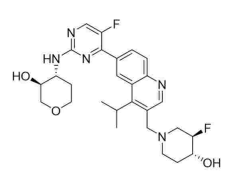
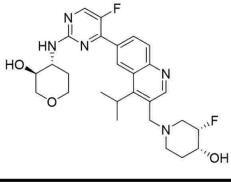
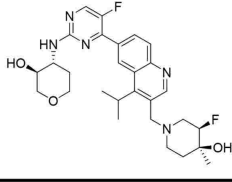
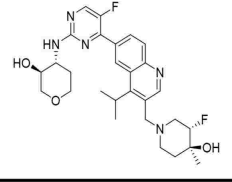
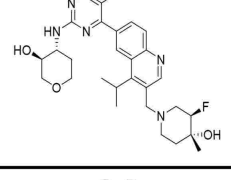
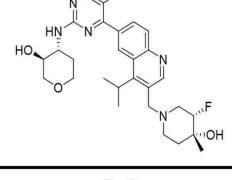
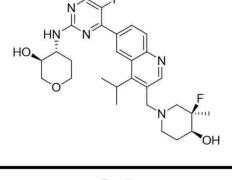
20

30

40

50

【化 2 6 - 5】

		
7 3	7 4	7 5
		
7 6	7 7	7 8
		
7 9	8 0	8 1
		
8 2	8 3	8 4
		
8 5	8 6	8 7
		
8 8	8 9	9 0

10

20

30

40

50

【化 2 6 - 6】

9 1	9 2	9 3
9 4	9 5	9 6
9 7	9 8	9 9
1 0 0	1 0 1	1 0 2
1 0 3	1 0 4	1 0 5
1 0 6	1 0 7	1 0 8

10

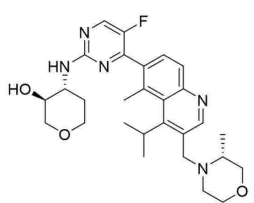
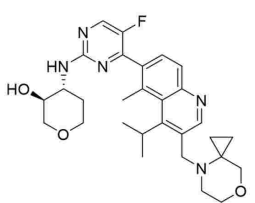
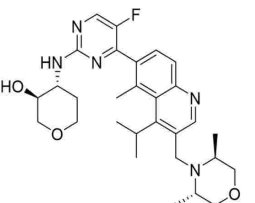
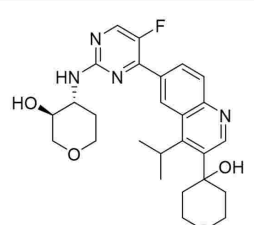
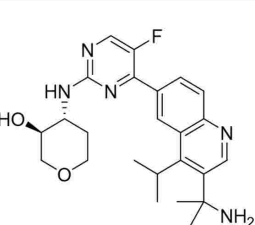
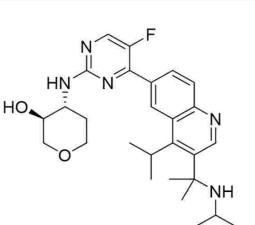
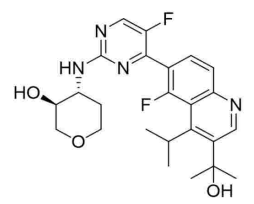
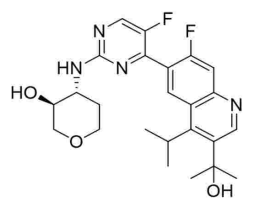
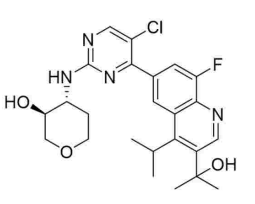
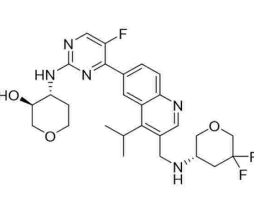
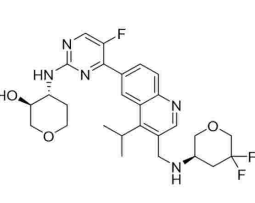
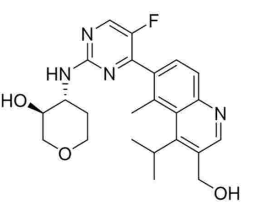
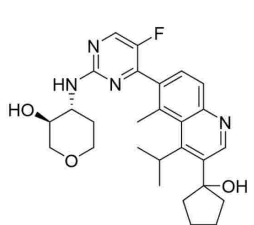
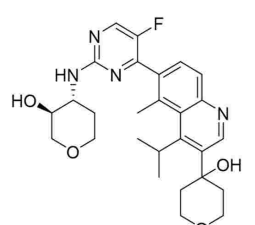
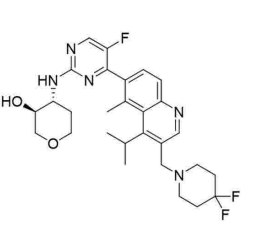
20

30

40

50

【化 2 6 - 7】

		
1 0 9	1 1 0	1 1 1
		
1 1 2	1 1 3	1 1 4
		
1 1 5	1 1 6	1 1 7
		
1 1 8	1 1 9	1 2 0
		
1 2 1	1 2 2	1 2 3

10

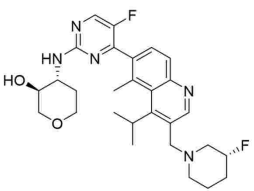
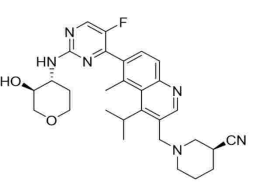
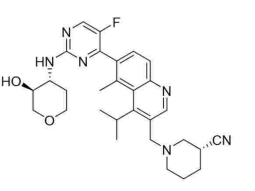
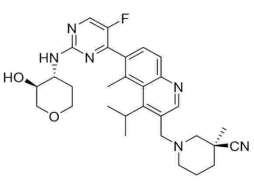
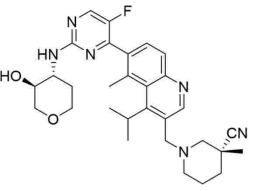
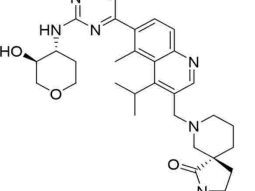
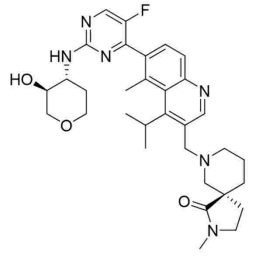
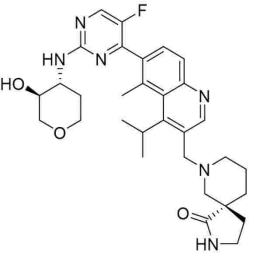
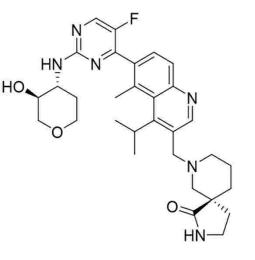
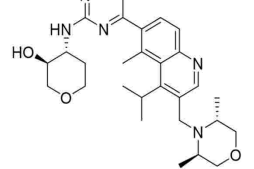
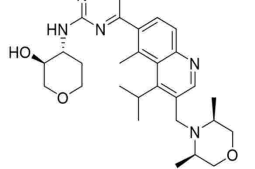
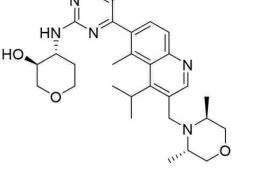
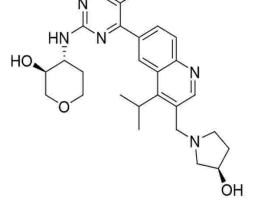
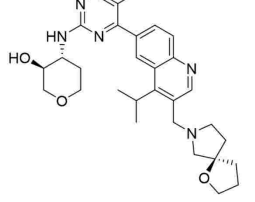
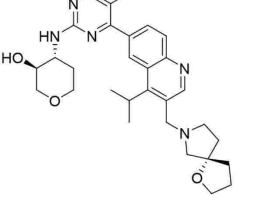
20

30

40

50

【化 2 6 - 8】

		
1 2 4	1 2 5	1 2 6
		
1 2 7	1 2 8	1 2 9
		
1 3 0	1 3 1	1 3 2
		
1 3 3	1 3 4	1 3 5
		
1 3 6	1 3 7	1 3 8

10

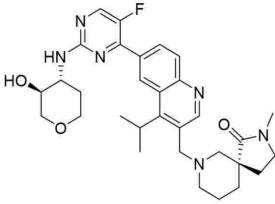
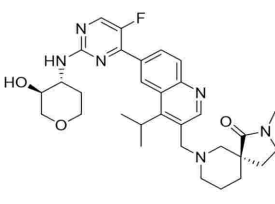
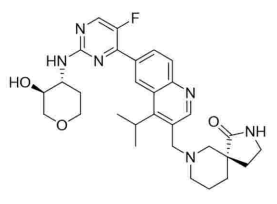
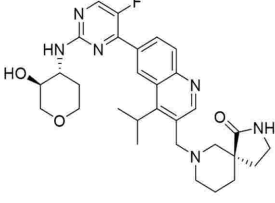
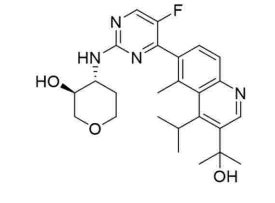
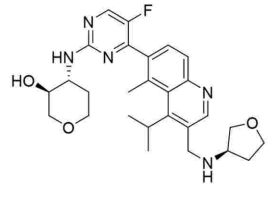
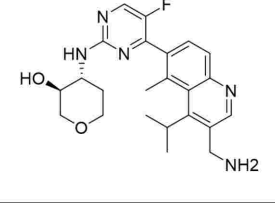
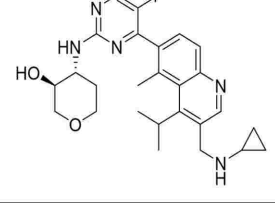
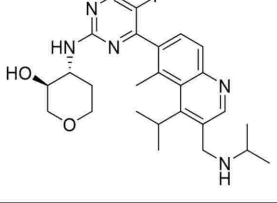
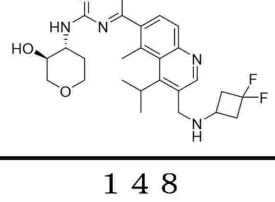
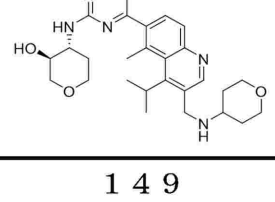
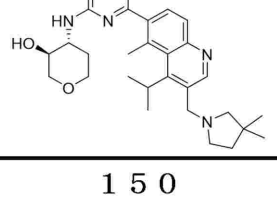
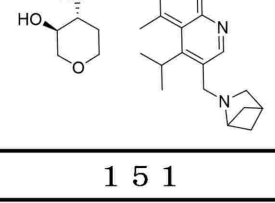
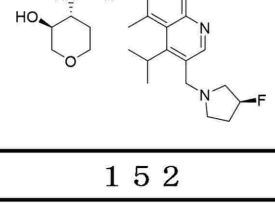
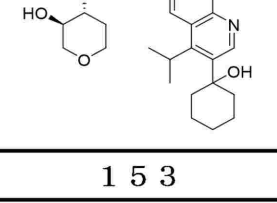
20

30

40

50

【化 2 6 - 9】

		
1 3 9	1 4 0	1 4 1
		
1 4 2	1 4 3	1 4 4
		
1 4 5	1 4 6	1 4 7
		
1 4 8	1 4 9	1 5 0
		
1 5 1	1 5 2	1 5 3

10

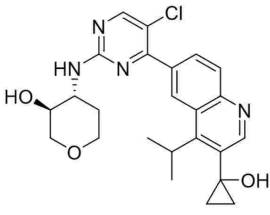
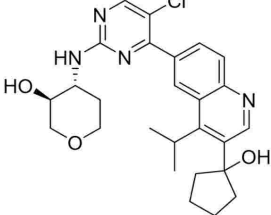
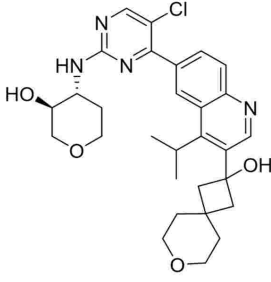
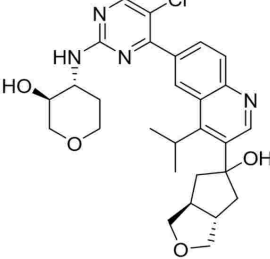
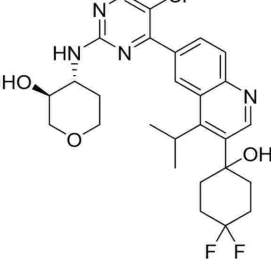
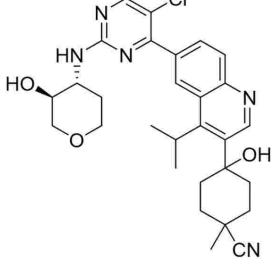
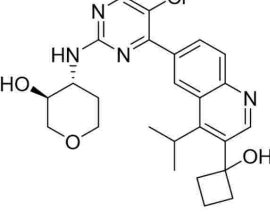
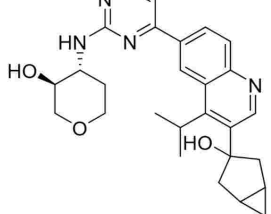
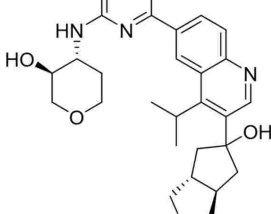
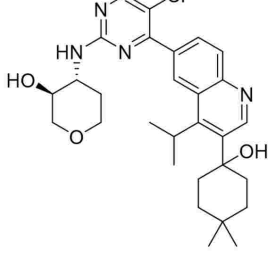
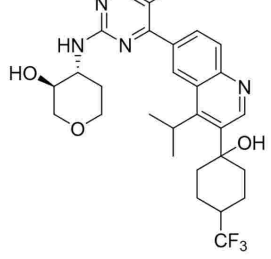
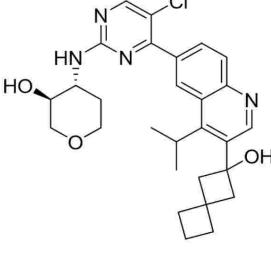
20

30

40

50

【化 26 - 10】

		
154	155	156
		
157	158	159
		
160	161	162
		
163	164	165

10

20

30

40

50

【化 2 6 - 1 1】

1 6 6	1 6 7	1 6 8
1 6 9	1 7 0	1 7 1
1 7 2	1 7 3	1 7 4
1 7 5	1 7 6	1 7 7
1 7 8	1 7 9	1 8 0

10

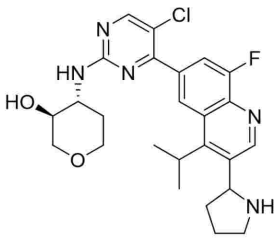
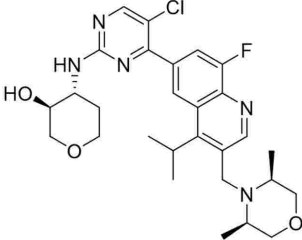
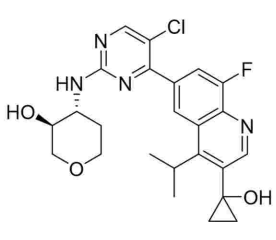
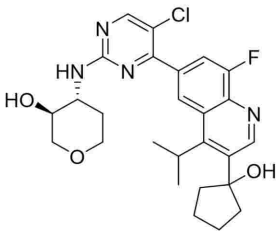
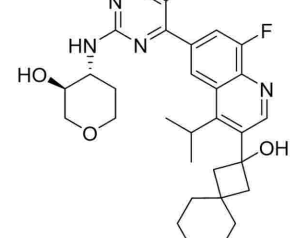
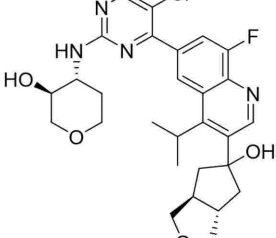
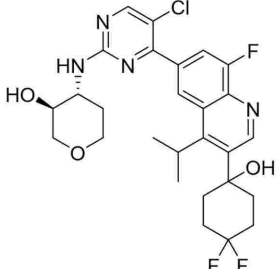
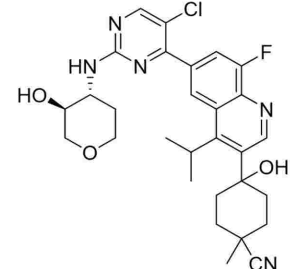
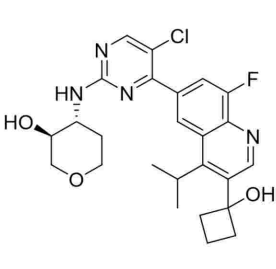
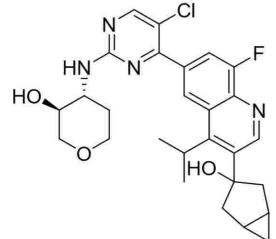
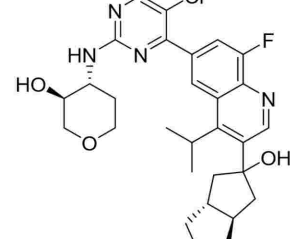
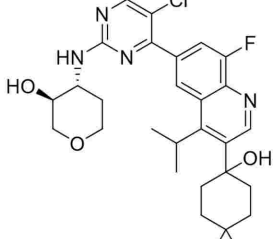
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 2】

		
1 8 1	1 8 2	1 8 3
		
1 8 4	1 8 5	1 8 6
		
1 8 7	1 8 8	1 8 9
		
1 9 0	1 9 1	1 9 2

10

20

30

40

50

【化 2 6 - 1 3】

1 9 3	1 9 4	1 9 5
1 9 6	1 9 7	1 9 8
1 9 9	2 0 0	2 0 1
2 0 2	2 0 3	2 0 4
2 0 5	2 0 6	2 0 7

10

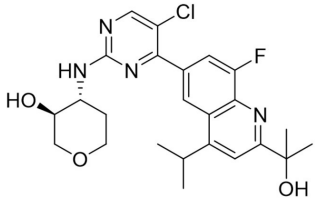
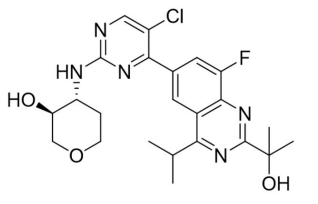
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 4】

		
2 0 8	2 0 9	

10

【請求項 2 0】

請求項 1 ～ 1 9 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、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを、薬学的に許容される賦形剤とともに含む、薬学的組成物。

【請求項 2 1】

阻害によって C D K 4 活性を減少させる方法であって、式 (I) の化合物または本明細書で例示される具体的な化合物を含む、請求項 1 ～ 1 9 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を個体に投与することを含む、前記方法。

【請求項 2 2】

疾患が、がん、好ましくは乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、骨癌、肝臓癌、及び子宮内膜癌から選択される、請求項 2 1 に記載の方法。

20

【請求項 2 3】

C D K 4 調節によって影響を受け得る疾患を治療するための薬剤の調製における、請求項 1 ～ 1 9 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、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグの使用。

【請求項 2 4】

疾患が、がん、好ましくは乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、骨癌、肝臓癌、及び子宮内膜癌である、請求項 2 3 に記載の使用。

【請求項 2 5】

患者における疾患または障害を治療する方法であって、治療有効量の請求項 1 ～ 1 9 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を、C D K 4 キナーゼ阻害剤として前記患者に投与することを含み、前記疾患または障害が、C D K 4 の阻害に関連する、前記方法。

30

【請求項 2 6】

前記疾患が、がん、好ましくは乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、骨癌、肝臓癌、及び子宮内膜癌から選択される、請求項 2 5 に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本開示は、6 - (ピリミジン - 4 - イル) キノリン構造を含む化合物、サイクリン依存性キナーゼ 4 (C D K 4) の活性を選択的に阻害するためのその使用、及びがんを含む様々な疾患の治療としての化合物を含む薬学的組成物を提供する。

40

【背景技術】

【0 0 0 2】

ヒトキナーゼは、人体内の他の分子にリン酸基 (PO_4^{3-}) を付加する大きな酵素群である [1. FASEB J. 1995 May; 9 (8): 576-96. 2. Enzyme Res. 2011; 2011: 794089.]. タンパク質、脂質、核酸を含む、ヒトゲノム及びその基質に存在する 500 個を超えるキナーゼをコードする遺伝子が存在する [3. Cell Signal. 2004 Sep; 16 (9): 983-9. 4

50

Cell. 2017 Aug 10; 170 (4): 605-635.]. キナーゼの誤調節が、がん、自己免疫、神経障害、糖尿病、及び心血管疾患を含む、多くの疾患において同定される。例えば、変異キナーゼは、構成的に活性になり、したがって、多様な細胞異常を引き起こし、がんの開始または増殖につながり得る。キナーゼ活性を阻害するために低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 Anticancer Ther. 2018 Dec; 18 (12): 1249-1270.]. これまでに、70個を超えるキナーゼ阻害剤が、FDA、EMA、またはCDEによって薬物として承認されている [6. Nat Rev Drug Discov. 2018 May; 17 (5): 353-377.].

10

【0003】

タンパク質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。タンパク質標的については、タンパク質キナーゼは、セリン、スレオニン、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.]. タンパク質キナーゼは、キナーゼ及びホスファターゼの拮抗作用による、タンパク質の可逆的リン酸化及び脱リン酸化を通して、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及び非リン酸化状態が異なるレベルの活性を有し得るため、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、異なるタンパク質キナーゼが、抗がん剤開発のための良好な標的であることが証明されている。

20

【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.]. 一方で、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。ヒトでは、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、4つの基本的なサイクリン型が見出されている。細胞周期を前進させるために、サイクリンは、細胞の内側の多くの標的タンパク質を活性化または不活性化しなければならない。そして、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提携することによって、細胞周期の事象を駆動する。CDKキナーゼ自体は不活性であるが、サイクリンとの結合がそれを活性化し、CDK/サイクリン複合体を機能的なホロ酵素にし、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様分岐を形成する26個のセリン/スレオニンタンパク質キナーゼがあり、これらのうち21個がCDKとして分類される。全ての現在同定されているCDKの中でも、CDK1、CDK2、CDK4、及びCDK6は、主に網膜芽細胞腫タンパク質をリン酸化及び不活性化し、E2F転写因子を放出することによって、細胞周期の直接モジュレーターとみなされ、E2F下流経路は、DNA複製の開始を調節する上で重要である。そして、CDK4/6は、G1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.].

30

40

【0005】

CDK4/6関連経路は、一般的に、乳癌、肺癌、及び膵臓癌などの多くの異なるがん型で調節不全である。そして、HR+、Her2-乳癌を治療するための単剤療法または内分泌療法との併用のいずれかとして使用されるようにFDAまたはCDEによって承認されている、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

50

む、4つの承認されたCDK4/6阻害剤がある。このアプローチは、診療所では良好な有効性を示す一方で、好中球減少症及び白血球減少症のような造血毒性が、CDK4/6二重阻害剤の臨床適用を制限し得る。そして、新たなデータは、CDK6/サイクリンD3の阻害が臨床観察される血液毒性を引き起こし得ることを示す[15. Cell. 2004 Aug 20; 118(4): 493-504. 16. Haematologica. 2021 Oct 1; 106(10): 2624-2632.] 一方で、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. Cancer Cell. 2006 Jan; 9(1): 23-32.]。選択的CDK4選択的阻害剤の開発は、乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、骨癌、肝臓癌、及び子宮内膜癌を含むがこれらに限定されない多くのがんにおいて、改善された有効性、緩和された血液学的毒性、及び拡大された臨床的利用を示し得る。

10

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

したがって、選択的CDK4阻害剤を開発する多大な必要性が残っている。ここで、本発明の発明者らは、より良好な有効性、改善された毒性プロファイル、及び耐性機構を克服する可能性などにつながる可能性のある、CDK4選択性の高い選択的CDK4阻害剤化合物を、CDK6を含む他の全てのキナーゼを見出した。

20

【課題を解決するための手段】

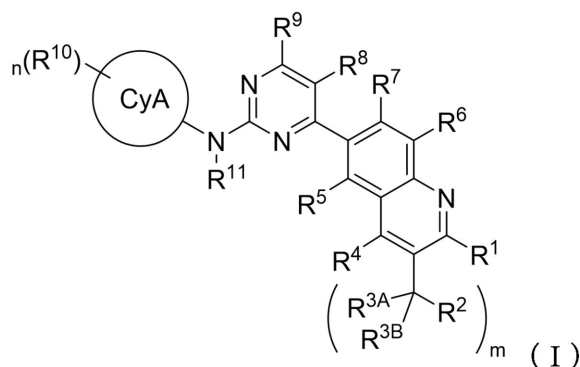
【0007】

本発明の1つの目的は、CDK4阻害剤として作用するように機能する化合物及び誘導体、ならびにそれらの調製方法及び使用を提供することである。

【0008】

態様1. 式(I)の化合物:

【化1】



30

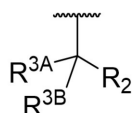
またはそのN-オキシド、またはその薬学的に許容される塩、またはその立体異性体、またはその互変異性体、またはその重水素化類似体、またはそのプロドラッグであって、式中、

40

環CyAが、3～8員環であり、当該環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、または2個のヘテロ原子（複数可）を含み、当該環が、少なくとも1つの置換基R¹⁰で任意選択的に置換され、nが、0、1、2、3、4、または5であり、mが、0または1であるが、但し、m=0であるとき、全体として

50

【化 2】



部分がHで置き換えられることを条件とし、

R^1 が、H、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-COR^{1a}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$ 、または $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$ であり、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{1d} で任意選択的に置換され、

R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{1f} で任意選択的に置換され、

R^{1d} 及び R^{1f} が、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{1-8}$ アルコキシ、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ハロシクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該ハロヘテロシクリル、当該アリール、当該ハロアリール、当該ヘテロアリール、または当該ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-ハロC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^2 が、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2a}$ 、 $-SO_2NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-COR^{2a}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}COR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CO_2R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}$ 、または $-NR^{2a}SO_2R^{2b}$ であり、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2d} で任意選択的に置換され、

R^{2a} 、 R^{2b} 、及び R^{2c} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、もしくはヘテロアリールから選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、もしくは当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換されるか、または

(R^{2a} 及び R^{2b})、(R^{2b} 及び R^{2c})、もしくは(R^{2a} 及び R^{2c})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3~12員環を形成し、当該環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、当該環が、少なくとも1つの置

10

20

30

40

50

換基 R^{2f} で任意選択的に置換され、

R^{2d} 及び R^{2f} が、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-COR^{2g}$ 、 $-CO_2R^{2g}$ 、 $-CONR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}COR^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CO_2R^{2h}$ 、 $-NR^{2g}CONR^{2h}R^{2i}$ 、もしくは $-NR^{2g}SO_2R^{2h}$ から選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、もしくは当該ヘテロアリのールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-HOC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換されるか、または

(2個の R^{2d}) または (2個の R^{2f}) が、それらが結合している原子 (複数可) と一緒に、3～12員環を形成し、当該環が、環員 (複数可) として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子 (複数可) を含み、当該環が、ハロゲン、ヒドロキシ、オキソ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-HOC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{2g} 、 R^{2h} 、及び R^{2i} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリのールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-HOC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{3A} 及び R^{3B} が、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、もしくは $-CN$ であり、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、もしくは当該ヘテロアリのールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{3c} で任意選択的に置換されるか、または

R^{3A} 及び R^{3B} が、それらが結合している原子と一緒に、アシル ($-C(=O)-$) もしくは3～12員環を形成し、当該環が、環員 (複数可) として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子 (複数可) を含み、当該環が、少なくとも1つの置換基 R^{3c} で任意選択的に置換され、

R^{3c} が、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3d}$ 、 $-SO_2NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-COR^{3d}$ 、 $-CO_2R^{3d}$ 、 $-CONR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CO_2R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CO_2R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}$ 、または $-NR^{3d}SO_2R^{3e}$ から選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘ

10

20

30

40

50

テロアリーの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルケニル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルケニル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^4 が、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、またはヘテロシクリルであり、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、または当該ヘテロシクリルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{4a} で任意選択的に置換され、

R^{4a} が、各々独立して、水素、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SO_2R^{4b}$ 、 $-SO_2NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-COR^{4b}$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-CONR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}$ 、または $-NR^{4b}SO_2R^{4c}$ から選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルケニル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルケニル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、各々独立して、H、ハロゲン、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、または $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ から選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{5d} で任意選択的に置換され、

R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} が、各々独立して、水素、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、

当該 $-C_2-8$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリのールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{5f} で任意選択的に置換され、

R^{5d} 及び R^{5f} が、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-ハロC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、当該 $-C_1-8$ アルキル、当該 $-ハロC_1-8$ アルキル、当該 $-C_1-8$ アルコキシ、当該 $-C_2-8$ アルケニル、当該 $-C_2-8$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ハロシクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該ハロヘテロシクリル、当該アリール、当該ハロアリール、当該ヘテロアリール、または当該ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-ハロC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-ハロC_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

10

R^{10} が、H、ハロゲン、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-COR^{10a}$ 、 $-CO_2R^{10a}$ 、 $-CONR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}COR^{10b}$ 、 $-NR^{10a}CO_2R^{10b}$ 、または $-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}$ から選択され、当該 $-C_1-8$ アルキル、当該 $-C_2-8$ アルケニル、当該 $-C_2-8$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリのールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{10d} で任意選択的に置換され、

20

R^{10a} 、 R^{10b} 、及び R^{10c} が、各々独立して、水素、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ヘテロシクリル、アリール、またはヘテロアリールから選択され、当該 $-C_1-8$ アルキル、当該 $-C_2-8$ アルケニル、当該 $-C_2-8$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該アリール、または当該ヘテロアリのールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{10f} で任意選択的に置換され、

30

R^{10d} 及び R^{10f} が、各々独立して、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-ハロC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、当該 $-C_1-8$ アルキル、当該 $-ハロC_1-8$ アルキル、当該 $-C_1-8$ アルコキシ、当該 $-C_2-8$ アルケニル、当該 $-C_2-8$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ハロシクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該ハロヘテロシクリル、当該アリール、当該ハロアリール、当該ヘテロアリール、または当該ハロヘテロアリのールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-ハロC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-ハロC_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

40

R^{11} が、H、 $-C_1-8$ アルキル、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニルから選択され、当該 $-C_1-8$ アルキル、当該 $-C_2-8$ アルケニル、または当該 $-C_2-8$ アルキニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{11a} で任意選択的に置換され、

R^{11a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_1-8$ アルキル、 $-ハロC_1-8$ アルキル、 $-C_1-8$ アルコキシ、 $-C_2-8$ アルケニル、 $-C_2-8$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、当該 $-C_1-8$ アルキル

50

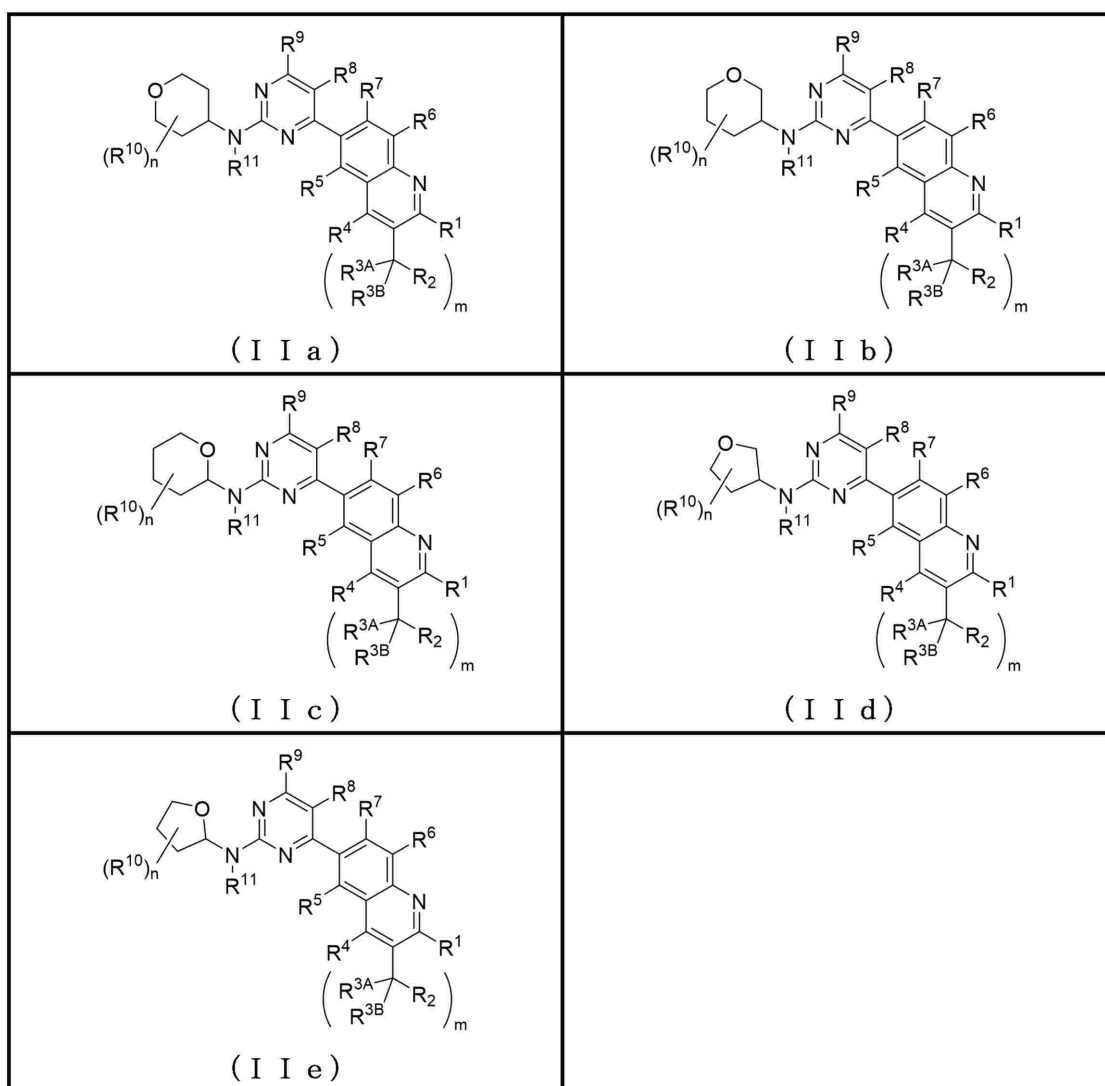
、当該ハロC₁–8アルキル、当該–C₁–8アルコキシ、当該–C₂–8アルケニル、当該–C₂–8アルキニル、当該シクロアルキル、当該ハロシクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該ハロヘテロシクリル、当該アリール、当該ハロアリール、当該ヘテロアリール、または当該ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、–C₁–8アルキル、–ハロC₁–8アルキル、–C₁–8アルコキシ、–ハロC₁–8アルコキシ、–C₂–8アルケニル、–C₂–8アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換される、化合物、またはそのN–オキシド、またはその薬学的に許容される塩、またはその立体異性体、またはその互変異性体、またはその重水素化類似体、またはそのプロドラッグ。

10

【0009】

態様2．化合物が、式(IIa)、(IIb)、(IIc)、(IId)、または(IIe)から選択され、

【化3】



20

30

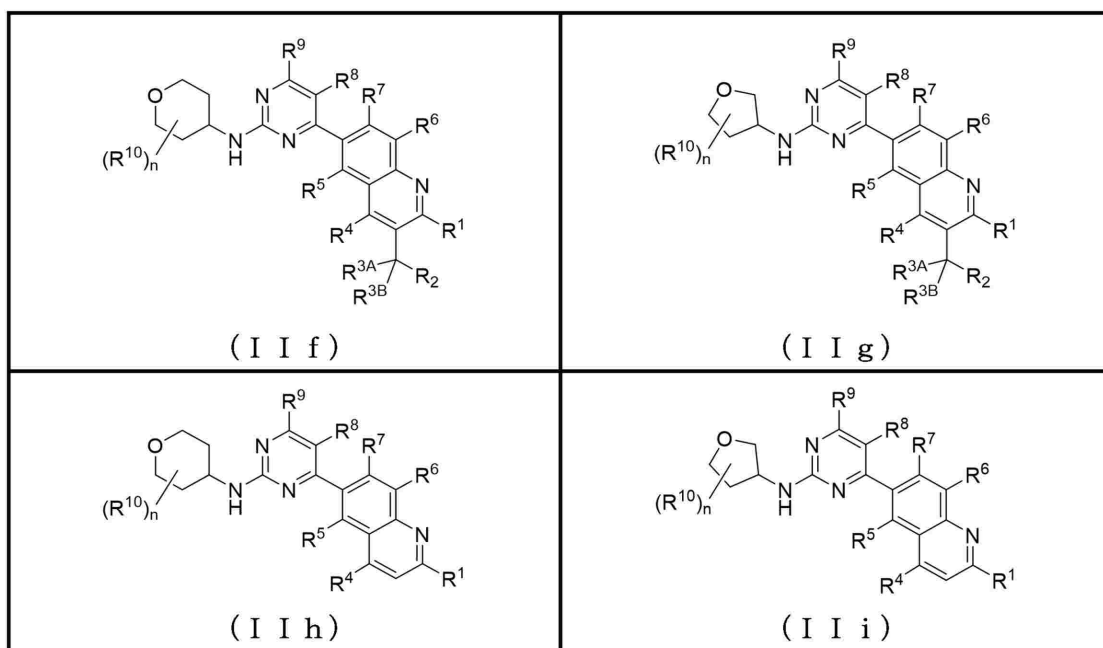
40

式中、R¹、R²、R^{3A}、R^{3B}、R⁴、R⁵、R⁶、R⁷、R⁸、R⁹、R¹⁰、R¹¹、m、及びnが各々、態様1に定義されるとおりであり、

好ましくは、化合物が、式(IIf)、(IIg)、(IIh)、または(IIi)から選択され、

50

【化 4】



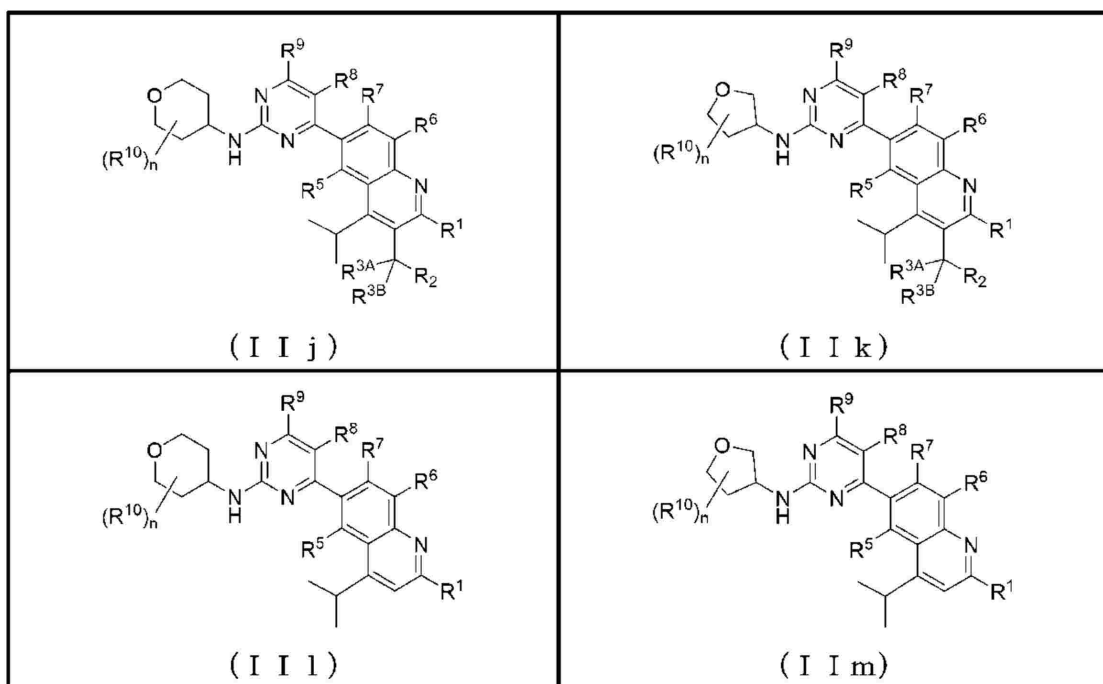
10

20

式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^4 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び n が各々、態様 1 に定義されるとおりであり、

より好ましくは、化合物が、式 (II j)、(II k)、(II l)、または (II m) から選択され、

【化 5】



30

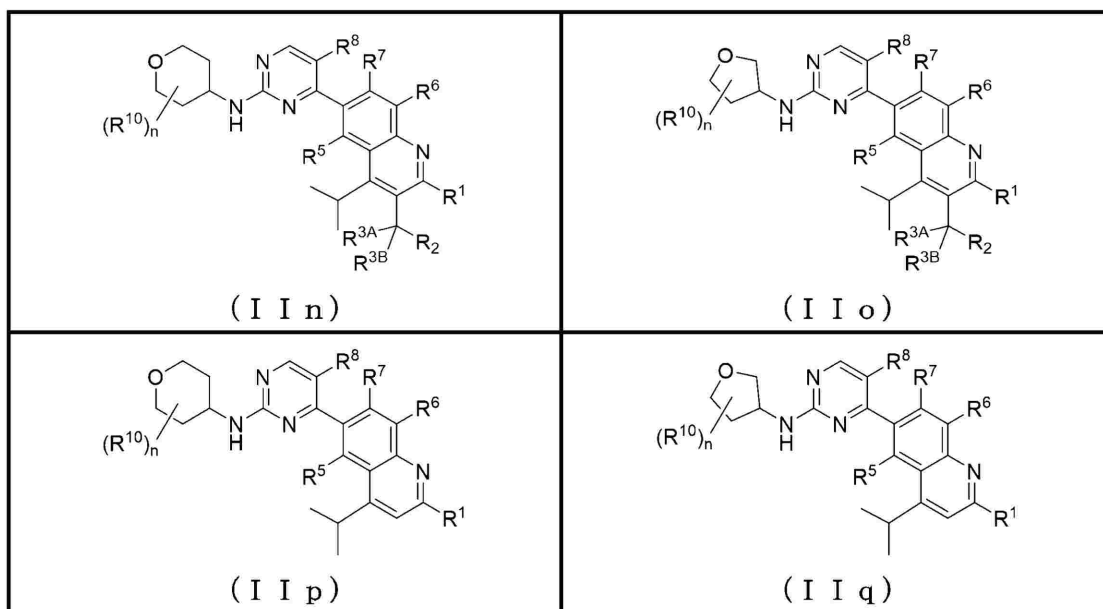
40

式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^9 、 R^{10} 、及び n が各々、態様 1 に定義されるとおりであり、

さらにより好ましくは、化合物が、式 (II n)、(II o)、(II p)、または (

50

ⅠⅠ q) から選択され、
【化 6】



10

20

式中、 R^1 、 R^2 、 R^{3A} 、 R^{3B} 、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、 R^{10} 、 m 、及び n が各々、態様 1 に定義されるとおりである、態様 1 に記載の化合物。

【0010】

態様 3. 環 Cy A が、3、4、5、6、7、または 8 員環であり、当該環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、当該環が、0、1、2、3、4、または 5 個の R^{10} で任意選択的に置換され、当該環が、飽和または不飽和環であり、

好ましくは、Cy A が、3、4、5、6、7、または 8 員飽和環であり、当該環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、当該環が、0、1、2、または 3 個の R^{10} で任意選択的に置換され、

30

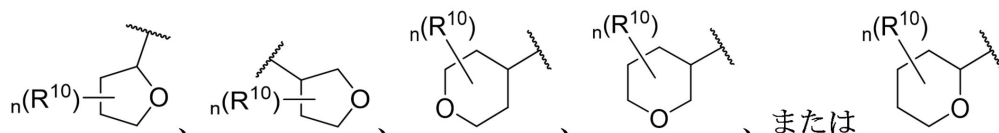
より好ましくは、Cy A が、5、6、または 7 員飽和環であり、当該環が、環員（複数可）として、独立して、窒素または酸素から選択される 1 または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、当該環が、0、1、2、または 3 個の R^{10} で任意選択的に置換され、

さらにより好ましくは、Cy A が、テトラヒドロフラニルまたはテトラヒドロピラニルから選択される環であり、当該環が、0、1、2、または 3 個の R^{10} で任意選択的に置換される、先行態様のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0011】

態様 4. 環 Cy A が、
【化 7】

40

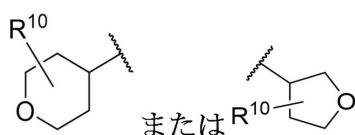


であり、

好ましくは、Cy A が、

50

【化 8】

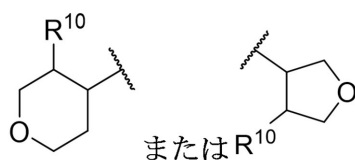


であり、

より好ましくは、C y A が、

【化 9】

10

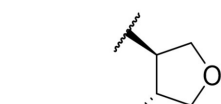
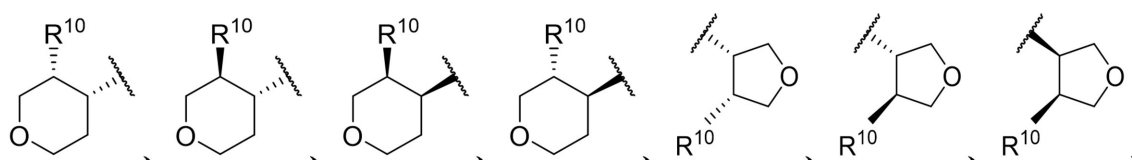


であり、

さらにより好ましくは、C y A が、

【化 10】

20



または R^{10}

30

である、先行態様のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0012】

態様 5. R^{10} が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{10a}$ 、 $-COR^{10a}$ 、 $-CO_2R^{10a}$ 、 $-CONR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}R^{10b}$ 、 $-NR^{10a}COR^{10b}$ 、 $-NR^{10a}CO_2R^{10b}$ 、または $-NR^{10a}CONR^{10b}R^{10c}$ から選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{10d} で任意選択的に置換され、

40

R^{10a} 、 R^{10b} 、及び R^{10c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選

50

択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{10f} で任意選択的に置換され、

R^{10d} 及び R^{10f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、当該メトキシ、当該エトキシ、当該プロポキシ、当該ブトキシ、当該ペントキシ、当該ヘキソキシ、当該ヘプトキシ、当該オクトキシ、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ハロシクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該ハロヘテロシクリル、当該フェニル、当該ハロアリール、当該ヘテロアリール、または当該ハロヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

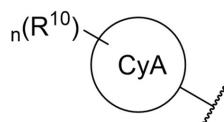
好ましくは、 R^{10} が、 $-H$ 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OH$ 、または $-NH_2$ から選択され、

より好ましくは、 R^{10} が、 $-OH$ である、先行態様のいずれか1つに記載の化合物。

【0013】

態様6.

【化11】



部分が、

10

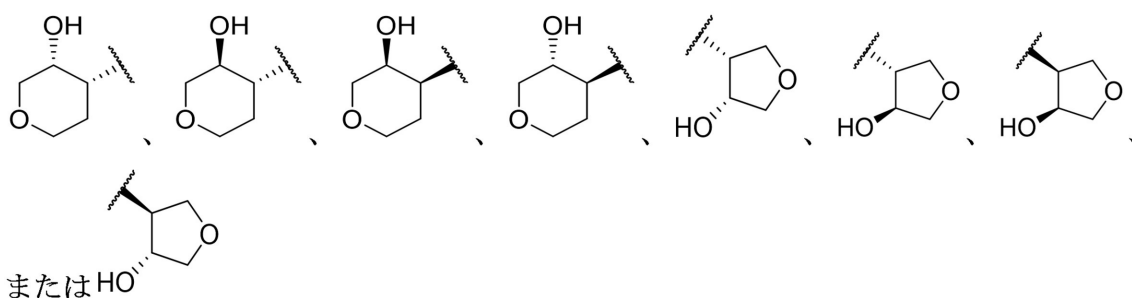
20

30

40

50

【化 1 2】



10

である、先行態様のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0014】

態様 7. R^1 が、H、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロアルキル、ヘテロシクリル、 $-CN$ 、 $-OR^{1a}$ 、 $-COR^{1a}$ 、 $-CO_2R^{1a}$ 、 $-CONR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}R^{1b}$ 、 $-NR^{1a}COR^{1b}$ 、 $-NR^{1a}CO_2R^{1b}$ 、または $-NR^{1a}CONR^{1b}R^{1c}$ であり、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ハロアルキル、または当該ヘテロシクリルの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{1d} で任意選択的に置換され、

20

R^{1a} 、 R^{1b} 、及び R^{1c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{1f} で任意選択的に置換され、

30

R^{1d} 及び R^{1f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-H$ ハロ C_{1-8} アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-H$ ハロ C_{1-8} アルキル、当該メトキシ、当該エトキシ、当該プロポキシ、当該ブトキシ、当該ペントキシ、当該ヘキソキシ、当該ヘプトキシ、当該オクトキシ、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ハロシクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該ハロヘテロシクリル、当該フェニル、当該ハロアリール、当該ヘテロアリール、または当該ハロヘテロアリールの各々が、少なくとも 1 つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-H$ ハロ C_{1-8} アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロプロピル、シク

40

50

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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^1 が、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロアルキル、ヘテロシクリル、または $-CN$ であり、

より好ましくは、 R^1 が、 H 、メチル、エチル、 n -プロピル、イソプロピル、 n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、または $tert$ -ブチルであり、

別の実施形態では、 R^1 が、

【化 13】

10



である、先行態様のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0015】

態様 8. R^2 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-SO_2R^{2a}$ 、 $-SO_2NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-COR^{2a}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}COR^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CO_2R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}CONR^{2b}R^{2c}$ 、または $-NR^{2a}SO_2R^{2b}$ であり、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリーの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{2d} で任意選択的に置換され、

20

30

R^{2a} 、 R^{2b} 、及び R^{2c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、もしくはヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、もしくは当該ヘテロアリーの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換されるか、または

40

(R^{2a} 及び R^{2b})、(R^{2b} 及び R^{2c})、もしくは(R^{2a} 及び R^{2c}) が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、当該環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、当該環が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換され、

R^{2d} 及び R^{2f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-SO_2NR^{2g}R^{2h}$ 、 $-COR^{2g}$

50

g、 $-\text{CO}_2\text{R}^2\text{g}$ 、 $-\text{CONR}^2\text{gR}^2\text{h}$ 、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^2\text{gR}^2\text{h}$ 、 $-\text{NR}^2\text{gCOR}^2\text{h}$ 、 $-\text{NR}^2\text{gCO}_2\text{R}^2\text{h}$ 、 $-\text{NR}^2\text{gCONR}^2\text{hR}^2\text{i}$ 、もしくは $-\text{NR}^2\text{gSO}_2\text{R}^2\text{h}$ から選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、当該 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、もしくは当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{ハロC}_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールで任意選択的に置換されるか、または

隣接しているか、もしくはジェミナルであるときに、(2個の R^2d)または(2個の R^2f)が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、当該環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、当該環が、少なくとも1つの置換基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{ハロC}_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

R^2g 、 R^2h 、及び R^2i が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、当該 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{ハロC}_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換される、先行態様のいずれか1つに記載の化合物。

【0016】

態様9. R^2 が、水素、 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ[4.4]ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、オキサアザスピロ[4.5]デカニル、アザビシ

クロ [3. 3. 1] ノナニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサアザスピロ [2. 5] オクタニル、オキサアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、オキサアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、ジアザスピロ [5. 5] ウンデカニル、オキサアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、フェニル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2a}$ 、 $-COR^{2a}$ 、 $-CO_2R^{2a}$ 、 $-CONR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、 $-NR^{2a}COR^{2b}$ であり、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ピロリジニル、当該モルホリニル、当該チオモルホリニル、当該テトラヒドロフラニル、当該テトラヒドロピラニル、当該オキサゼパニル、当該オキセタニル、当該アゼチジニル、当該オキサアザスピロ [4. 4] ノナニル、当該ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロリル、当該オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、当該ジアザスピロ [4. 5] デカニル、当該オキサアザスピロ [4. 5] デカニル、当該アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、当該ピペリジニル、当該ピペラジニル、当該オキサアザスピロ [2. 5] オクタニル、当該オキサアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、当該オキサアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、当該ジアザスピロ [5. 5] ウンデカニル、当該オキサアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、当該アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、当該アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサニル、当該ピリジニル、当該ピリミジニル、当該ピラゾリル、当該オキサアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、または当該フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2d} で任意選択的に置換され、

R^{2a} 及び R^{2b} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ [4. 4] ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロリル、オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、ジアザスピロ [4. 5] デカニル、オキサアザスピロ [4. 5] デカニル、アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサアザスピロ [2. 5] オクタニル、オキサアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、オキサアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、ジアザスピロ [5. 5] ウンデカニル、オキサアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、もしくはフェニルから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ピロリジニル、当該モルホリニル、当該チオモルホリニル、当該テトラヒドロフラニル、当該テトラヒドロピラニル、当該オキサゼパニル、当該オキセタニル、当該アゼチジニル、当該オキサアザスピロ [4. 4] ノナニル、当該ヘキサヒドロ-1H-フロ [3, 4-c] ピロリル、当該オクタヒドロピロロ [3, 4-c] ピロリル、当該ジアザスピロ [4. 5] デカニル、当該オキサアザスピロ [4. 5] デカニル、当該アザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、当該ピペリジニル、当該ピペラジニル、当該オキサアザスピロ [2. 5] オクタニル、当該オキサアザビシクロ [3. 1. 1] ヘプタニル、当該オキサアザビシクロ [2. 2. 1] ヘプタニル、当該ジアザスピロ [5. 5] ウンデカニル、当該オキサアザビシクロ [3. 3. 1] ノナニル、当該アザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、当該アザビシクロ [2. 1. 1] ヘキサニル、当該ピリジニル、当該ピリミジニル、当該ピラゾリル、当該オキサアザビシクロ [3. 2. 1] オクタニル、もしくは当該フェニルの各々が、少なく

10

20

30

40

50

とも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換されるか、または

(R^{2a} 及び R^{2b})、(R^{2b} 及び R^{2c})、もしくは(R^{2a} 及び R^{2c})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、当該環が、環員(複数可)として、独立して、窒素もしくは酸素から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、当該環が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換され、

R^{2d} 及び R^{2f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ[4.4]ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロリル、オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、ジアザスピロ[4.5]デカニル、オキサアザスピロ[4.5]デカニル、アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、ペリジニル、ペラジニル、オキサアザスピロ[2.5]オクタニル、オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、オキサアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、オキサアザビシクロ[3.3.1]ノナニル、アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、アザビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、フェニル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{2g}$ 、 $-SO_2R^{2g}$ 、 $-COR^{2g}$ 、 $-CO_2R^{2g}$ 、 $-CONR^{2g}R^{2h}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{2g}R^{2h}$ 、もしくは $-NR^{2g}COR^{2h}$ から選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ピロリジニル、当該モルホリニル、当該チオモルホリニル、当該テトラヒドロフラニル、当該テトラヒドロピラニル、当該オキサゼパニル、当該オキセタニル、当該アゼチジニル、当該オキサアザスピロ[4.4]ノナニル、当該ヘキサヒドロ-1H-フロ[3,4-c]ピロリル、当該オクタヒドロピロロ[3,4-c]ピロリル、当該ジアザスピロ[4.5]デカニル、当該オキサアザスピロ[4.5]デカニル、当該アザビシクロ[3.3.1]ノナニル、当該ペリジニル、当該ペラジニル、当該オキサアザスピロ[2.5]オクタニル、当該オキサアザビシクロ[3.1.1]ヘプタニル、当該オキサアザビシクロ[2.2.1]ヘプタニル、当該ジアザスピロ[5.5]ウンデカニル、当該オキサアザビシクロ[3.3.1]ノナニル、当該アザビシクロ[3.2.1]オクタニル、当該アザビシクロ[2.1.1]ヘキサニル、当該ピリジニル、当該ピリミジニル、当該ピラゾリル、当該オキサアザビシクロ[3.2.1]オクタニル、もしくは当該フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールで任意選択的に置換されるか、または

隣接しているか、もしくはジェミナルであるときに、(2個の R^{2d})または(2個の R^{2f})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、当該環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、もしくは任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、当該環が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、オキソ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ

10

20

30

40

50

、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、もしくはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

R^{2g} 、 R^{2h} 、及び R^{2i} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換される、先行態様のいずれか1つに記載の化合物。

10

20

【0017】

態様10. R^2 が、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ〔4.4〕ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3,4-c〕ピロリル、オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、オキサアザスピロ〔4.5〕デカニル、アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサアザスピロ〔2.5〕オクタニル、オキサアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、オキサアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカニル、オキサアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、フェニル、 $-OR^{2a}$ 、 $-NR^{2a}R^{2b}$ 、または $-NR^{2a}COR^{2b}$ であり、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ピロリジニル、当該モルホリニル、当該チオモルホリニル、当該テトラヒドロフラニル、当該テトラヒドロピラニル、当該オキサゼパニル、当該オキセタニル、当該アゼチジニル、当該オキサアザスピロ〔4.4〕ノナニル、当該ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3,4-c〕ピロリル、当該オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、当該ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、当該オキサアザスピロ〔4.5〕デカニル、当該アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、当該ピペリジニル、当該ピペラジニル、当該オキサアザスピロ〔2.5〕オクタニル、当該オキサアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、当該オキサアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、当該ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカニル、当該オキサアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、当該アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、当該アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサニル、当該ピリジニル、当該ピリミジニル、当該ピラゾリル、当該オキサアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、または当該フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2d} で任意選択的に置換され、

30

40

R^{2a} 及び R^{2b} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル（ n -プロピルもしくはイソプロピル）、ブチル（ n -ブチル、 sec -ブチル、イソブチル、もしくは $tert$ -ブチル）、ペンチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニ

50

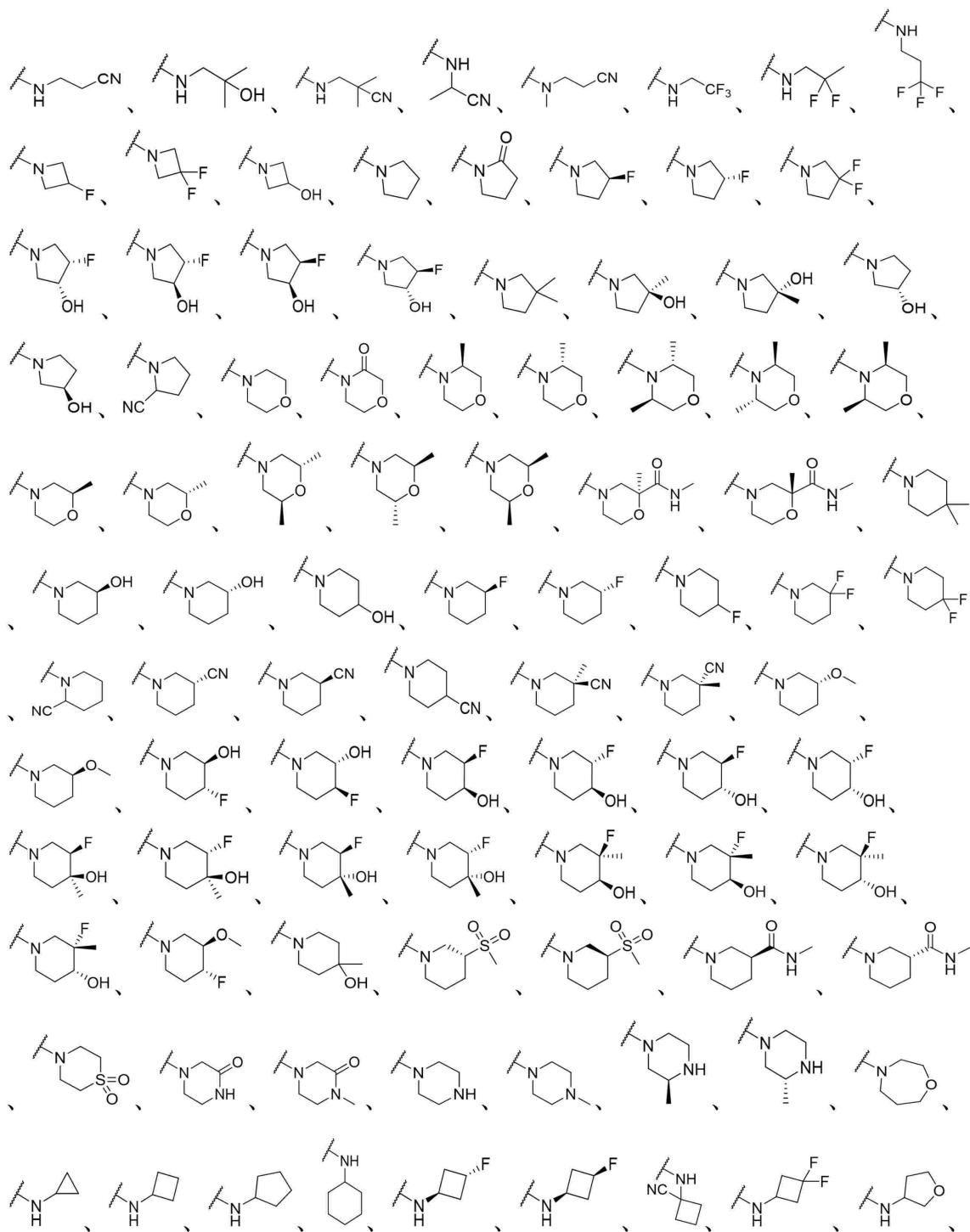
ル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアザスピロ〔4.4〕ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3,4-c〕ピロリル、オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、オキサアザスピロ〔4.5〕デカニル、アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、ピペリジニル、ピペラジニル、オキサアザスピロ〔2.5〕オクタニル、オキサアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、オキサアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカニル、オキサアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、もしくはフェニルから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該ピロリジニル、当該モルホリニル、当該チオモルホリニル、当該テトラヒドロフラニル、当該テトラヒドロピラニル、当該オキサゼパニル、当該オキセタニル、当該アゼチジニル、当該オキサアザスピロ〔4.4〕ノナニル、当該ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3,4-c〕ピロリル、当該オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、当該ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、当該オキサアザスピロ〔4.5〕デカニル、当該アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、当該ピペリジニル、当該ピペラジニル、当該オキサアザスピロ〔2.5〕オクタニル、当該オキサアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、当該オキサアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、当該ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカニル、当該オキサアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、当該アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、当該アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサニル、当該ピリジニル、当該ピリミジニル、当該ピラゾリル、当該オキサアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、もしくは当該フェニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換されるか、または

(R^{2a} 及び R^{2b})、(R^{2b} 及び R^{2c})、もしくは(R^{2a} 及び R^{2c})が、それらが結合している原子(複数可)と一緒に、3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、当該環が、環員(複数可)として、独立して、窒素もしくは酸素から選択される0、1、もしくは2個のヘテロ原子(複数可)を含み、当該環が、少なくとも1つの置換基 R^{2f} で任意選択的に置換され、

R^{2d} 及び R^{2f} が、各々独立して、水素、-F、-Cl、-Br、-I、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、-CF₃、-CF₂H、-CFH₂、-CH₂CF₃、-CF₂CH₃、-CH₂OH、-CH(CH₃)OH、-C(CH₃)₂OH、-CH₂CH₂OH、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、ピロリジニル、モルホリニル、チオモルホリニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル、オキサゼパニル、オキセタニル、アゼチジニル、オキサアスピロ〔4.4〕ノナニル、ヘキサヒドロ-1H-フロ〔3,4-c〕ピロリル、オクタヒドロピロロ〔3,4-c〕ピロリル、ジアザスピロ〔4.5〕デカニル、オキサアザスピロ〔4.5〕デカニル、アザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、ペリジニル、ピペラジニル、オキサアザビシクロ〔2.5〕オクタニル、オキサアザビシクロ〔3.1.1〕ヘプタニル、オキサアザビシクロ〔2.2.1〕ヘプタニル、ジアザスピロ〔5.5〕ウンデカニル、オキサアザビシクロ〔3.3.1〕ノナニル、アザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、アザビシクロ〔2.1.1〕ヘキサニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、オキサアザビシクロ〔3.2.1〕オクタニル、フェニル、オキソ、-CN、-OH、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、-SO₂Me、-SO₂Et、-SO₂C₃H₇、-COMe、-COEt、-COC₃H₇、-NH₂、-NHCH₃、-N(CH₃)₂、-NHC₂H₅、-NHC₃H₇、-NHC₄H₉、-CONH₂、-CONHCH₃、-CON(CH₃)₂、-CONHC₂H₅、-CONHC₃H₇、-CONHC₄H₉から選択される、先行態様のいずれか1つに記載の化合物。

[0018]

態様 11. R^2 が、 $-H$ 、 $-Me$ 、 $-OMe$ 、 $-OH$ 、 $-NH_2$ 、 $-NHCH_3$ 、 $-N(CH_3)_2$ 、 $-NHCH(CH_3)_2$ 、 $-NHC(CH_3)_3$ 、 $-NHCOCH_3$ 、
【化 14-1】



10

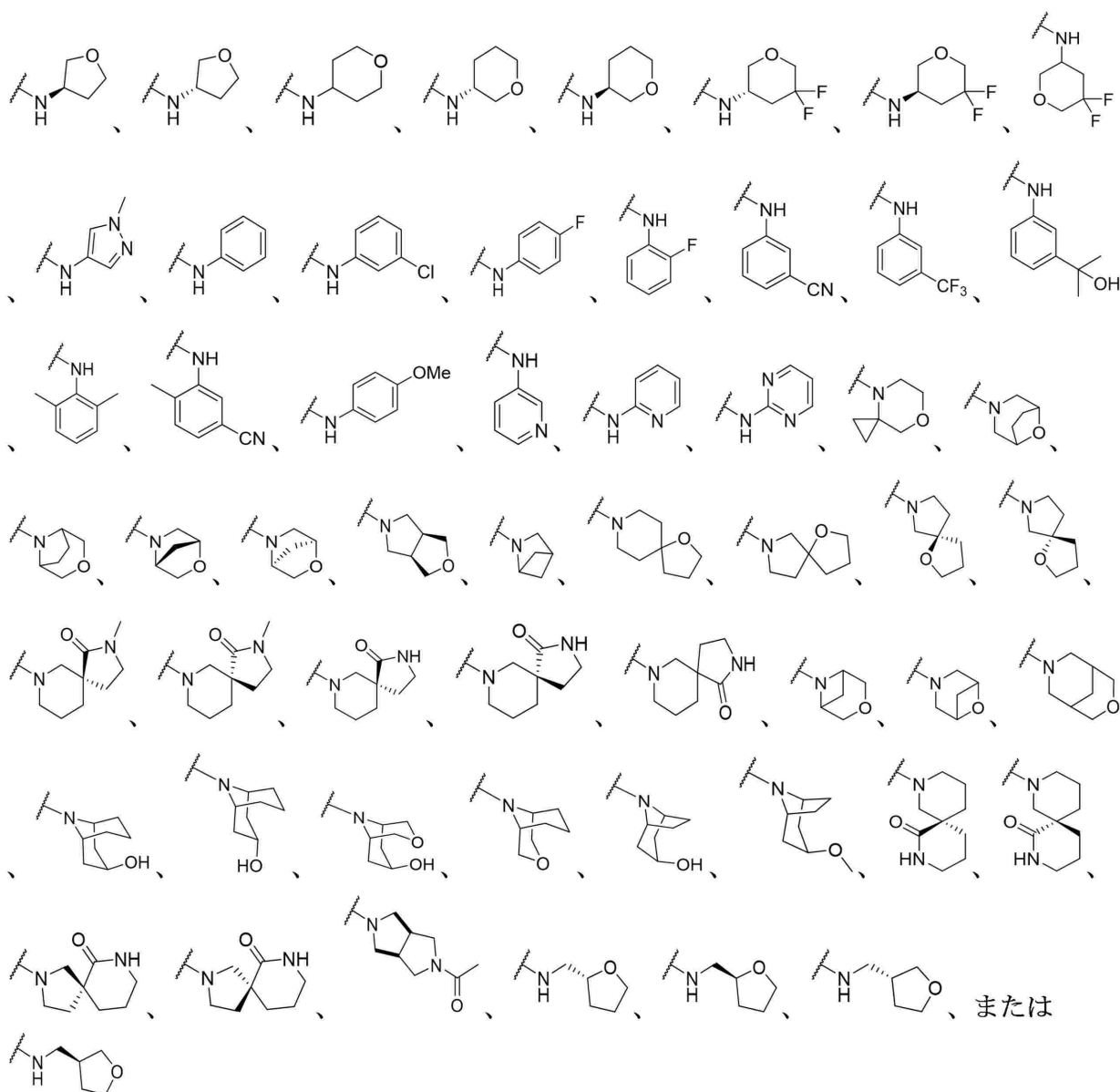
20

30

40

50

【化 1 4 - 2】



10

20

30

である、先行態様のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0019】

態様 12. R^{3A} 及び R^{3B} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、または $-CN$ であり、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{3C} で任意選択的に置換されるか、あるいは

40

R^{3A} 及び R^{3B} が、それらが結合している原子と一緒に、アシル ($-C(=O)-$)、または 3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは 12 員環を形成し、当該環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される 0、1、または 2 個のヘテロ原子（複数可）を含み、当該環が、単環、スピ

50

口環、縮合環、もしくは架橋環であり、当該環が、少なくとも1つの置換基 R^{3c} で任意選択的に置換され、

R^{3c} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{3d}$ 、 $-SO_2R^{3d}$ 、 $-SO_2NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-COR^{3d}$ 、 $-CO_2R^{3d}$ 、 $-CONR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{3d}R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}COR^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CO_2R^{3e}$ 、 $-NR^{3d}CONR^{3e}R^{3f}$ 、または $-NR^{3d}SO_2R^{3e}$ から選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

R^{3d} 、 R^{3e} 、及び R^{3f} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^{3A} 及び R^{3B} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、または $-CN$ であるか、あるいは

R^{3A} 及び R^{3B} が、それらが結合している原子と一緒に、アシル ($-C(=O)-$)、または3、4、5、6、7、8、9、10、11、もしくは12員環を形成し、当該環が、環員（複数可）として、独立して、窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される0、1、または2個のヘテロ原子（複数可）を含み、当該環が、単環、スピロ環、縮合環、もしくは架橋環であり、当該環が、少なくとも1つの置換基 R^{3c} で任意選択的に置換され、

R^{3c} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、ヘテロシクリル、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{3d}$ 、 $-COR^{3d}$ 、 $-CO_2R^{3d}$ 、 $-CONR^{3d}R^{3e}$

、 $-\text{NO}_2$ 、 $-\text{NR}^{3d}\text{R}^{3e}$ 、 $-\text{NR}^{3d}\text{COR}^{3e}$ 、または $-\text{SO}_2\text{R}^{3d}$ から選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリルの各々が、少なくとも1つの置換基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{HOC}_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

10

R^{3d} 及び R^{3e} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、またはシクロオクチルから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、または当該シクロオクチルの各々が、少なくとも1つの置換基 $-\text{F}$ 、 $-\text{Cl}$ 、 $-\text{Br}$ 、 $-\text{I}$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-\text{HOC}_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-\text{C}_{2-8}$ アルケニル、 $-\text{C}_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールで任意選択的に置換され、

20

より好ましくは、 R^{3A} 及び R^{3B} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチルであるか、あるいは

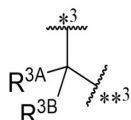
R^{3A} 及び R^{3B} が、それらが結合している原子と一緒に、アシル($-\text{C}(=\text{O})-$)、または3、4、5、6、7、もしくは8員環を形成し、当該環が、環員(複数可)として、独立して、窒素、酸素、または酸化した硫黄から選択される0、1、または2個のヘテロ原子(複数可)を含み、当該環が、単環、スピロ環、縮合環、もしくは架橋環であり、当該環が、 $-\text{F}$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、 $-\text{CF}_3$ 、オキソ、もしくは $-\text{CN}$ から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換される、先行態様のいずれか1つに記載の化合物。

30

【0020】

態様13.

【化15】

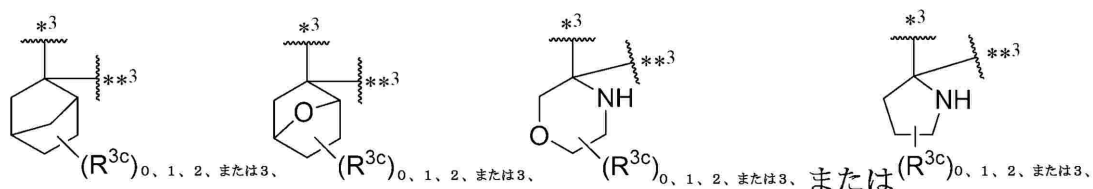
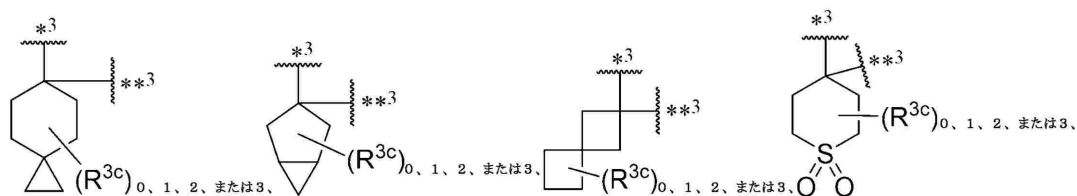
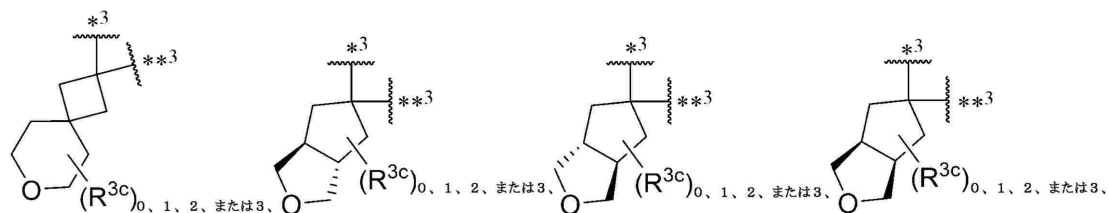
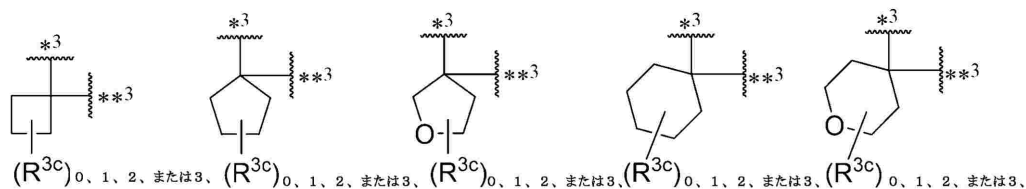
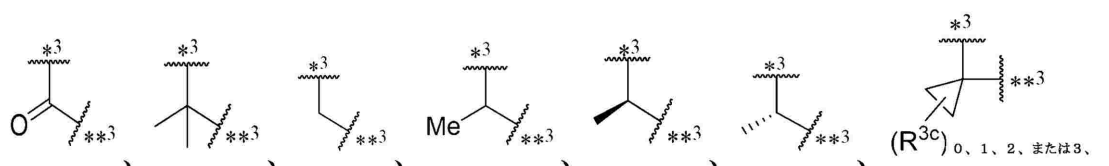


40

部分が、

50

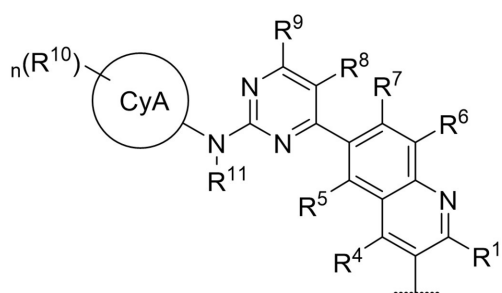
【化 1 6】



であり、

式中、*³が、

【化 1 7】

部分に結合している位置を指し、**³が、

10

20

30

40

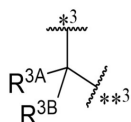
50

【化 1 8】



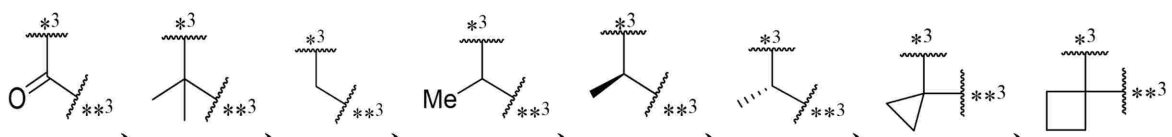
部分に結合している位置を指し、
好ましくは、

【化 1 9】



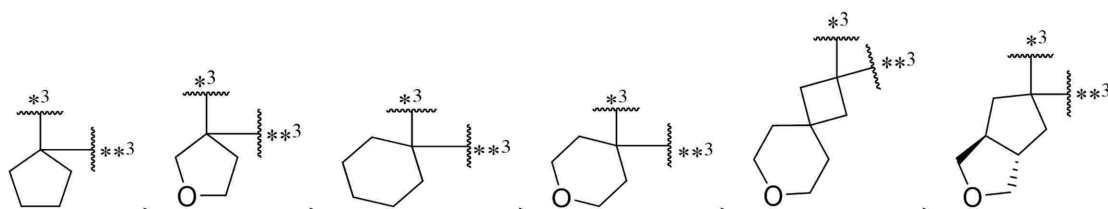
部分が、

【化 2 0】

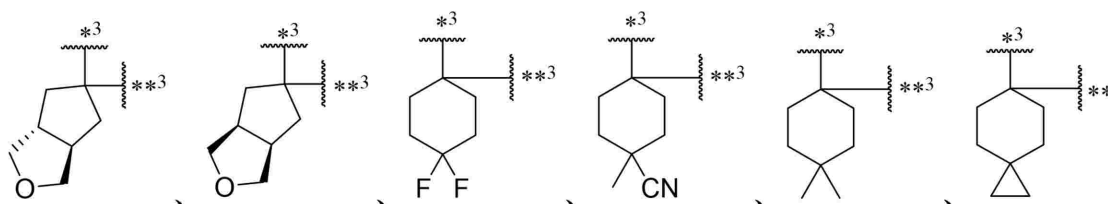


10

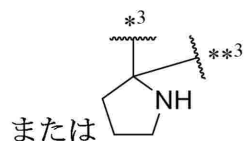
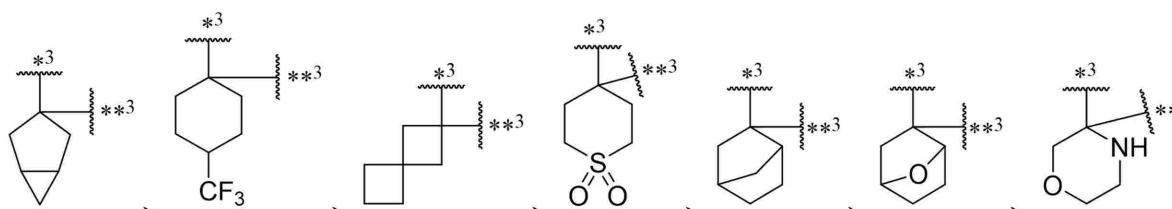
20



30



40



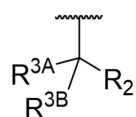
である、先行態様のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0 0 2 1】

態様 1 4 .

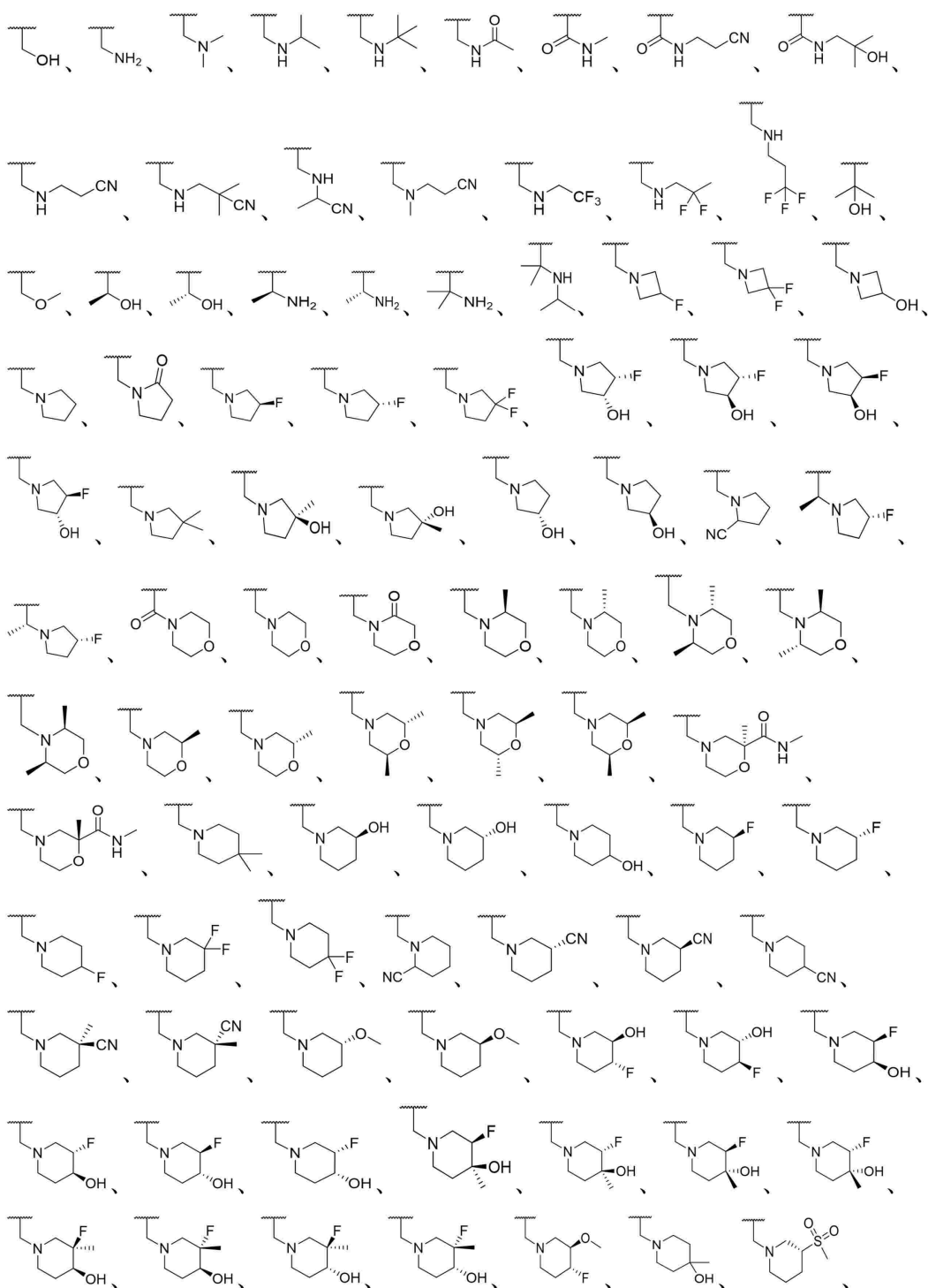
50

【化 2 1】



部分が、-Me、-Et、

【化 2 2 - 1】



10

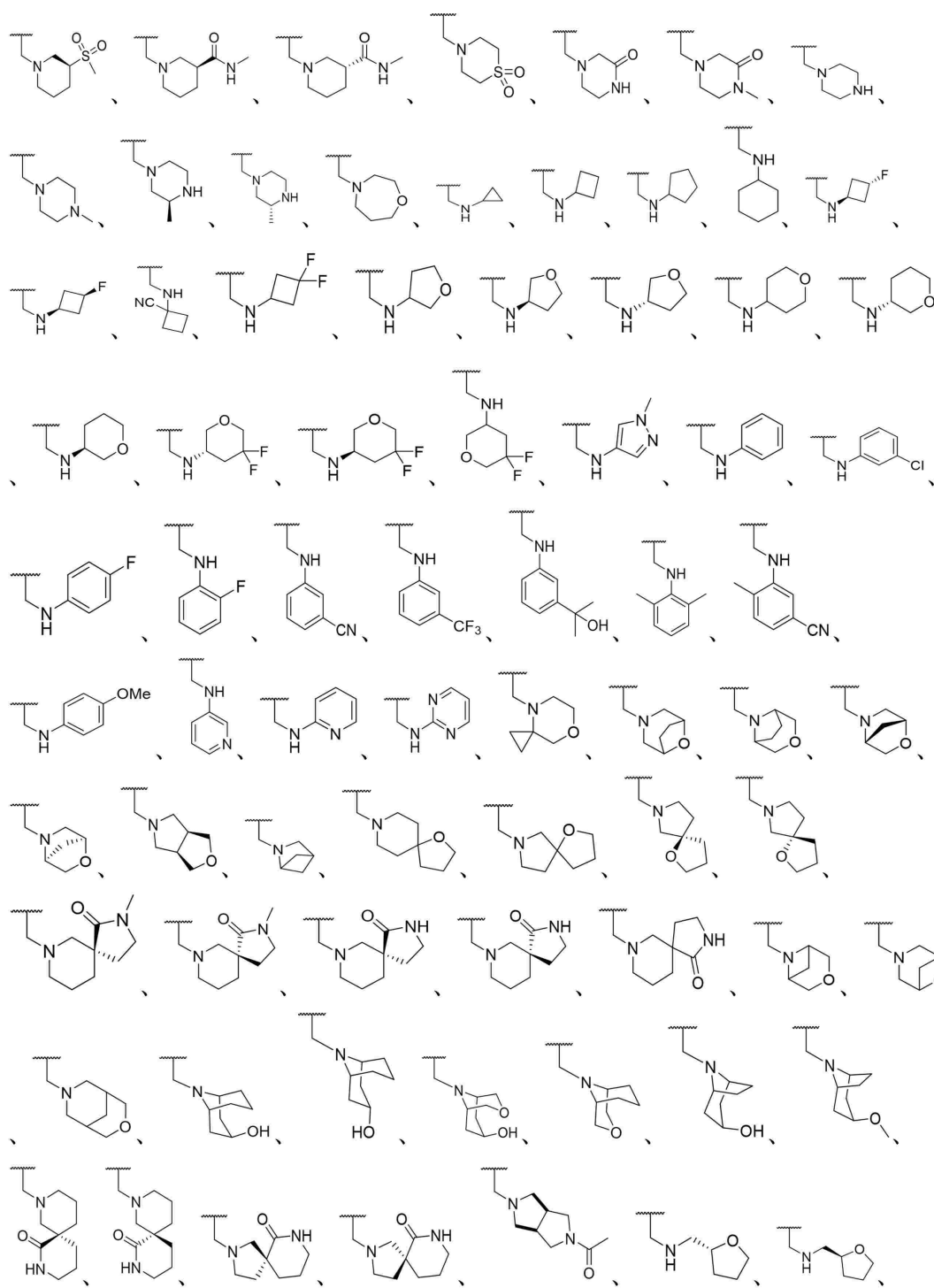
20

30

40

50

【化 2 2 - 2】



10

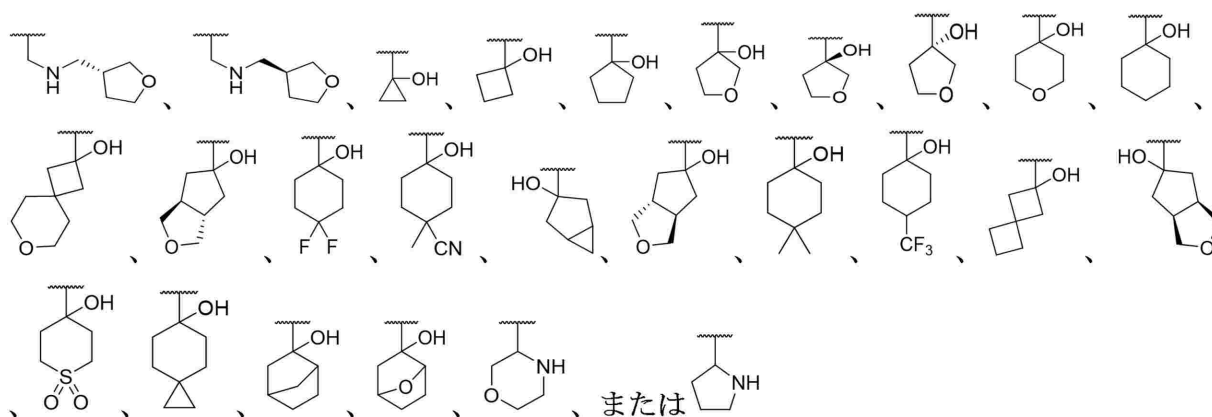
20

30

40

50

【化 2 2 - 3】



10

である、先行態様のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0022】

態様 15. R^4 が、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、またはヘテロシクリルであり、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、または当該ヘテロシクリルの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{4a} で任意選択的に置換され、

20

R^{4a} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、オキソ、 $-CN$ 、 $-OR^{4b}$ 、 $-SO_2R^{4b}$ 、 $-SO_2NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-COR^{4b}$ 、 $-CO_2R^{4b}$ 、 $-CONR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NO_2$ 、 $-NR^{4b}R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}COR^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CO_2R^{4c}$ 、 $-NR^{4b}CONR^{4c}R^{4d}$ 、または $-NR^{4b}SO_2R^{4c}$ から選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-ハロC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で任意選択的に置換され、

30

40

R^{4b} 、 R^{4c} 、及び R^{4d} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-ハロC_{1-8}$

50

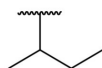
－ 8 アルキル、－ C_{1-8} アルコキシ、－ハロ C_{1-8} アルコキシ、－ C_{2-8} アルケニル、－ C_{2-8} アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも 1 つの置換基で任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^4 が、水素、－ F 、－ Cl 、－ Br 、－ I 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、－ C_{2-8} アルケニル、－ C_{2-8} アルキニル、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、またはヘテロシクリルであり、

より好ましくは、 R^4 が、メチル、エチル、 n －プロピル、イソ－プロピル、 n －ブチル、 sec －ブチル (

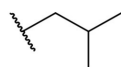
10

【化 2 3】



)、イソ－ブチル (

【化 2 4】



20

)、 $tert$ －ブチル (

【化 2 5】



) である、先行態様のいずれか 1 つに記載の化合物。

【0023】

30

態様 16. R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、各々独立して、 H 、－ F 、－ Cl 、－ Br 、－ I 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、－ C_{2-8} アルケニル、－ C_{2-8} アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、－ CN 、－ OR^{5a} 、－ COR^{5a} 、－ CO_2R^{5a} 、－ $CONR^{5a}R^{5b}$ 、－ $NR^{5a}R^{5b}$ 、－ $NR^{5a}COR^{5b}$ 、－ $NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、または－ $NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ であり、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該－ C_{2-8} アルケニル、当該－ C_{2-8} アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも 1 つの置換基 R^{5d} で任意選択的に置換され、

40

R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、－ C_{2-8} アルケニル、－ C_{2-8} アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該－ C_{2-8} アルケニル、当該－ C_{2-8} アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ヘテロシクリル、当該フェニル、または

50

当該ヘテロアリールの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{5f} で任意選択的に置換され、
 R^{5d} 及び R^{5f} が、各々独立して、水素、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、ヒドロキシ、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、フェニル、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-HOC_{1-8}$ アルキル、当該メトキシ、当該エトキシ、当該プロポキシ、当該ブトキシ、当該ペントキシ、当該ヘキソキシ、当該ヘプトキシ、当該オクトキシ、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロプロピル、当該シクロブチル、当該シクロペンチル、当該シクロヘキシル、当該シクロヘプチル、当該シクロオクチル、当該ハロシクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該ハロヘテロシクリル、当該フェニル、当該ハロアリール、当該ヘテロアリール、または当該ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HOC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-HOC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、各々独立して、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、 $-CN$ 、 $-OR^{5a}$ 、 $-COR^{5a}$ 、 $-CO_2R^{5a}$ 、 $-CONR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}R^{5b}$ 、 $-NR^{5a}COR^{5b}$ 、 $-NR^{5a}CO_2R^{5b}$ 、または $-NR^{5a}CONR^{5b}R^{5c}$ から選択され、

R^{5a} 、 R^{5b} 、及び R^{5c} が、各々独立して、水素、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、またはヘテロアリールから選択され、

より好ましくは、 R^5 、 R^6 、 R^7 、 R^8 、及び R^9 が、各々独立して、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、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、ヘテロシクリル、フェニル、ヘテロアリール、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-CN$ から選択される、先行態様のいずれか1つに記載の化合物。

【0024】

態様17. R^5 、 R^6 、及び R^7 が、各々独立して、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルから選択され、及び／または

R^8 が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、 $-Br$ 、 $-I$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、ペントキシ、ヘキソキシ、ヘプトキシ、オクトキシ、 $-CN$ から選択され、及び／または

R^9 が、 H から選択され、

好ましくは、 R^5 、 R^6 、及び R^7 が、各々独立して、 H 、 $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル、エ

チル、プロピル、ブチルから選択され、及び／または

R^8 が、 $-F$ 、 $-Cl$ 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、メトキシ、エトキシ、プロポキシ、ブトキシ、 $-CN$ から選択され、及び／または

R^9 が、 H から選択される、先行態様のいずれか1つに記載の化合物。

【0025】

態様18. R^{11} が、 H 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、または $-C_{2-8}$ アルキニルから選択され、当該メチル、当該エチル、当該プロピル、当該ブチル、当該ペンチル、当該ヘキシル、当該ヘプチル、当該オクチル、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、または当該 $-C_{2-8}$ アルキニルの各々が、少なくとも1つの置換基 R^{11a} で任意選択的に置換され、

R^{11a} が、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールから選択され、当該 $-C_{1-8}$ アルキル、当該 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、当該 $-C_{1-8}$ アルコキシ、当該 $-C_{2-8}$ アルケニル、当該 $-C_{2-8}$ アルキニル、当該シクロアルキル、当該ハロシクロアルキル、当該ヘテロシクリル、当該ハロヘテロシクリル、当該アリール、当該ハロアリール、当該ヘテロアリール、または当該ハロヘテロアリールの各々が、ハロゲン、ヒドロキシ、 $-C_{1-8}$ アルキル、 $-HaloC_{1-8}$ アルキル、 $-C_{1-8}$ アルコキシ、 $-HaloC_{1-8}$ アルコキシ、 $-C_{2-8}$ アルケニル、 $-C_{2-8}$ アルキニル、シクロアルキニル、ハロシクロアルキル、ヘテロシクリル、ハロヘテロシクリル、アリール、ハロアリール、ヘテロアリール、またはハロヘテロアリールからなる群から選択される少なくとも1つの置換基で任意選択的に置換され、

好ましくは、 R^{11} が、 H 、メチル、エチル、プロピル、ブチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチル、 $-C_{2-8}$ アルケニル、または $-C_{2-8}$ アルキニルから選択され、

より好ましくは、 R^{11} が、 H 、メチル、エチル、プロピル、ブチルから選択され、

さらにより好ましくは、 R^{11} が、 H である、先行態様のいずれか1つに記載の化合物

。

【0026】

態様19. 化合物が、以下から選択される、先行態様のいずれか1つに記載の化合物。

10

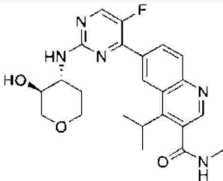
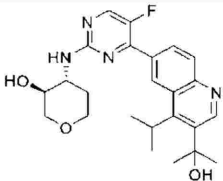
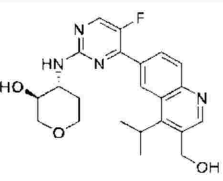
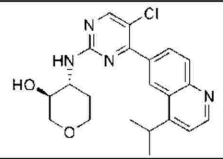
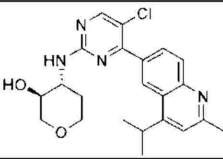
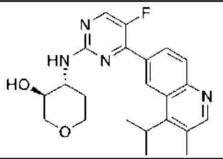
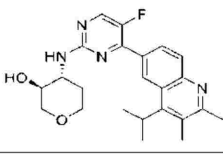
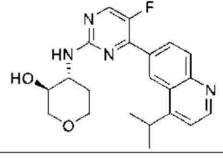
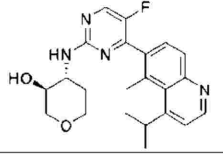
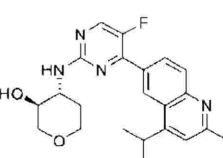
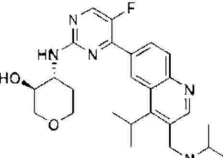
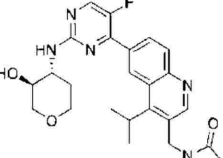
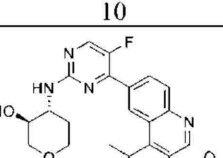
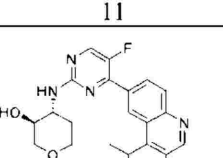
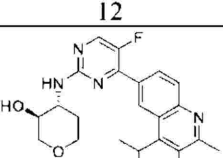
20

30

40

50

【化 2 6 - 1】

		
1	2	3
		
4	5	6
		
7	8	9
		
10	11	12
		
13	14	15

10

20

30

40

50

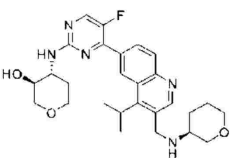
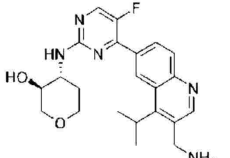
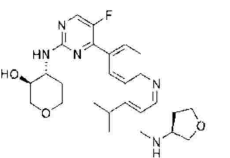
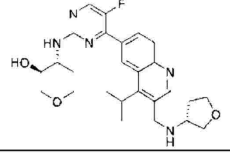
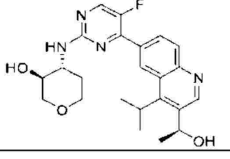
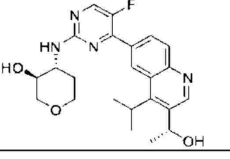
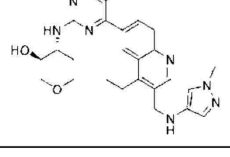
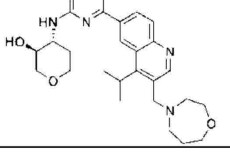
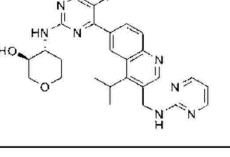
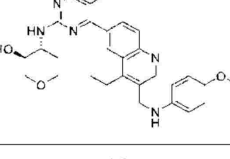
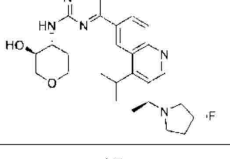
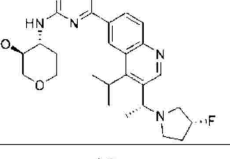
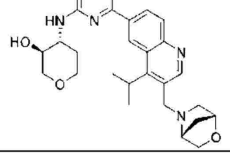
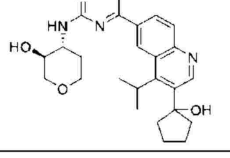
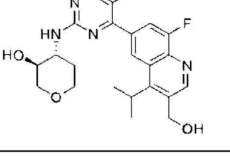
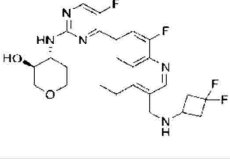
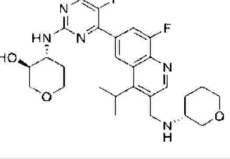
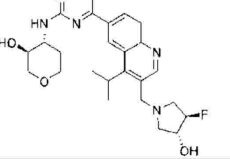
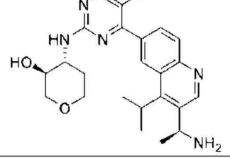
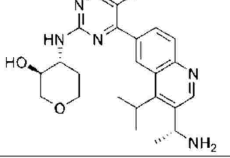
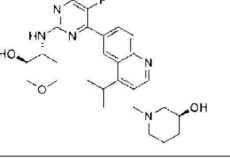
10

20

30

40

【化 2 6 - 3】

		
37	38	39
		
40	41	42
		
43	44	45
		
46	47	48
		
49	50	51
		
52	53	54
		
55	56	57

10

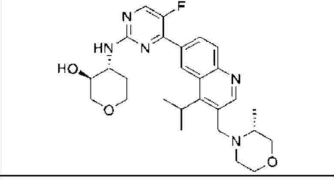
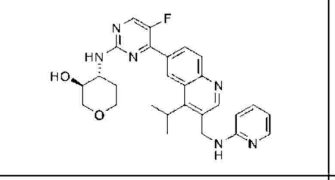
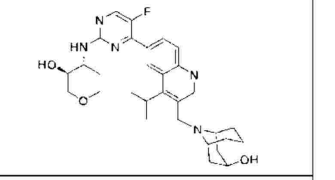
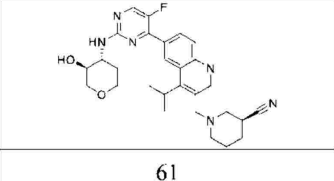
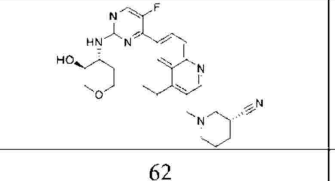
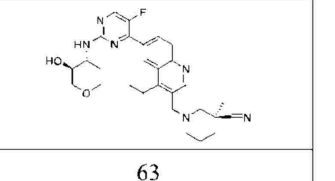
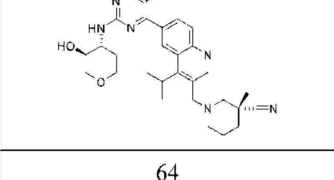
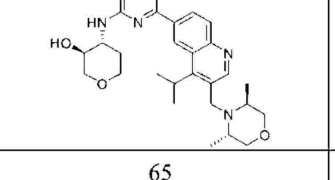
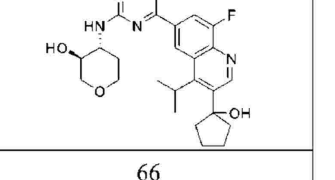
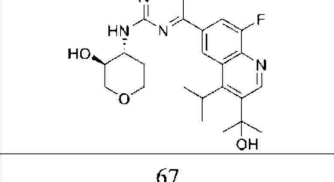
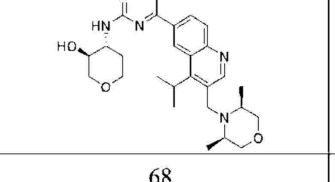
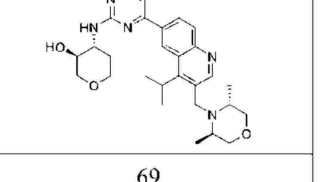
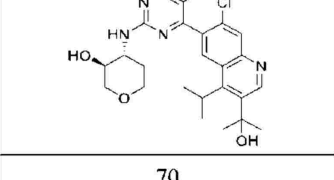
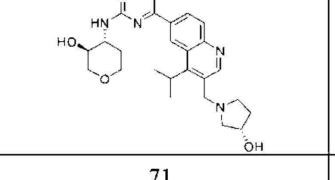
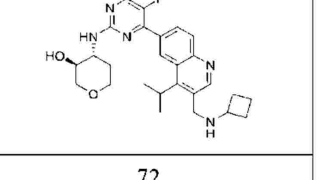
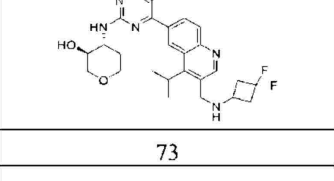
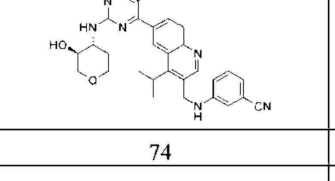
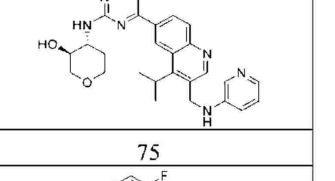
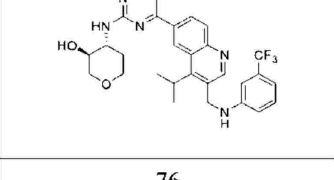
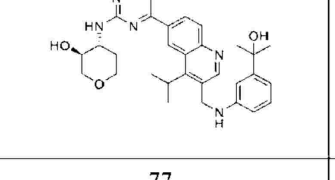
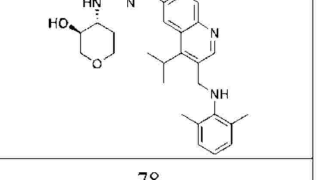
20

30

40

50

【化 2 6 - 4】

		
58	59	60
		
61	62	63
		
64	65	66
		
67	68	69
		
70	71	72
		
73	74	75
		
76	77	78

10

20

30

40

50

【化 2 6 - 5】

79	80	81
82	83	84
85	86	87
88	89	90
91	92	93
94	95	96
97	98	99

10

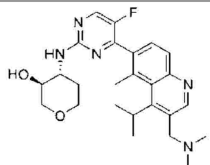
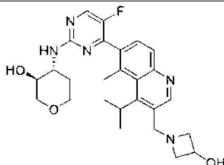
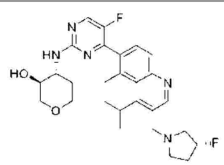
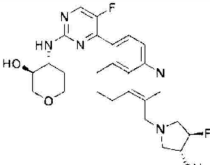
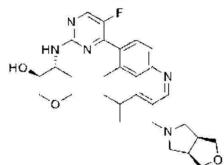
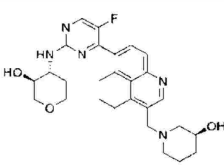
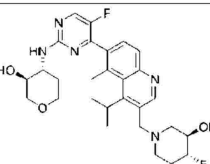
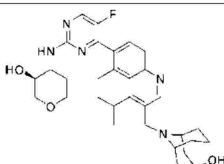
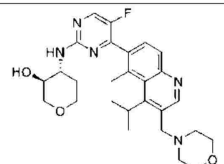
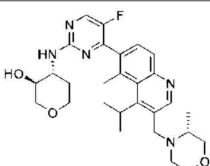
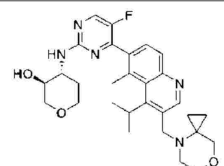
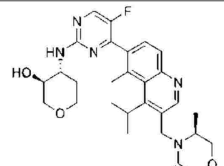
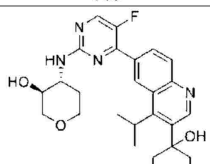
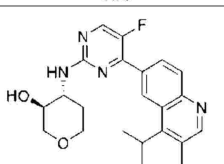
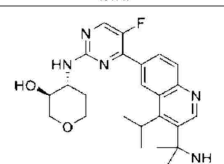
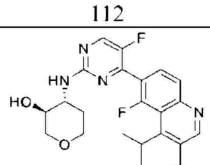
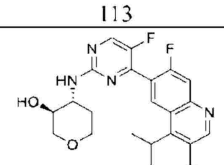
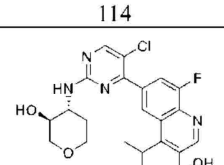
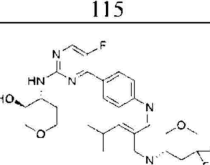
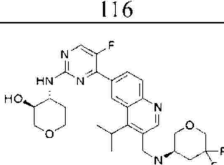
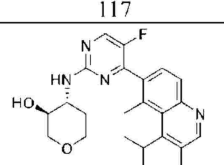
20

30

40

50

【化 2 6 - 6】

		
100	101	102
		
103	104	105
		
106	107	108
		
109	110	111
		
112	113	114
		
115	116	117
		
118	119	120

10

20

30

40

50

【化 26 - 7】

121	122	123
124	125	126
127	128	129
130	131	132
133	134	135
136	137	138

10

20

30

40

50

【化 2 6 - 8】

139	140	141
142	143	144
145	146	147
148	149	150
151	152	153
154	155	156
157	158	159

10

20

30

40

50

【化 26 - 9】

160	161	162
163	164	165
166	167	168
169	170	171
172	173	174
175	176	177

10

20

30

40

50

【化 2 6 - 1 0】

178	179	180
181	182	183
184	185	186
187	188	189
190	191	192
193	194	195

10

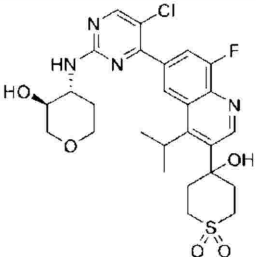
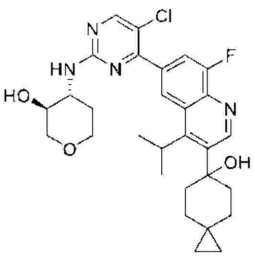
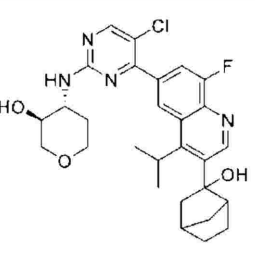
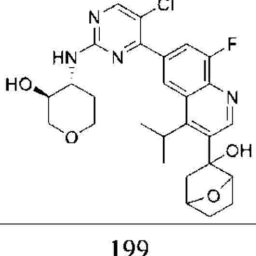
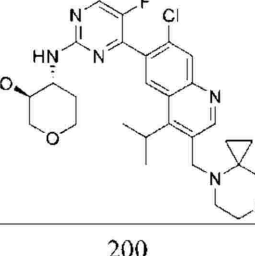
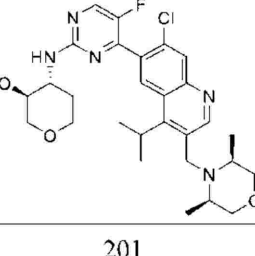
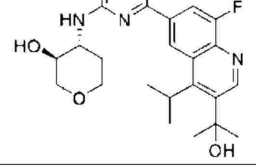
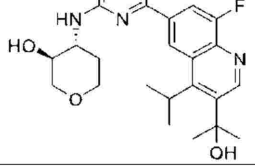
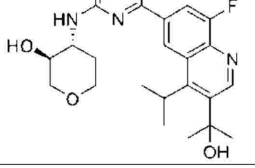
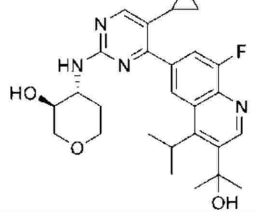
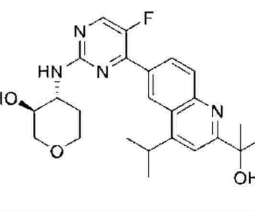
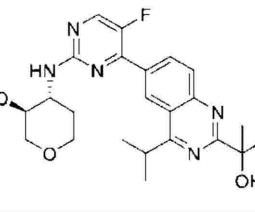
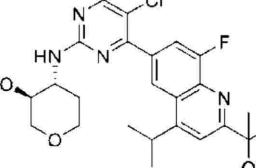
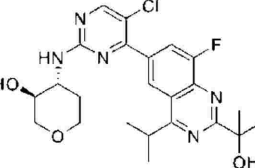
20

30

40

50

【化 2 6 - 1 1】

		
196	197	198
		
199	200	201
		
202	203	204
		
205	206	207
		
208	209	

10

20

30

【0027】

態様 20．態様 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグを、薬学的に許容される賦形剤とともに含む、薬学的組成物。

40

【0028】

態様 21．阻害によって CDK 4 活性を減少させる方法であって、式 (I) の化合物または本明細書で例示される具体的な化合物を含む、態様 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物またはその薬学的に許容される塩を個体に投与することを含む、方法。

【0029】

態様 22．疾患が、がん、好ましくは乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、骨癌、肝臓癌、及び子宮内膜癌から選択される、態様 21 に記載の方法。

【0030】

50

態様 23. CDK4 調節によって影響を受け得る疾患を治療するための薬剤の調製における、態様 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩、立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグの使用。

【0031】

態様 24. 疾患が、がん、好ましくは乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、骨癌、肝臓癌、及び子宮内膜癌である、態様 23 に記載の使用。

【0032】

態様 25. 患者における疾患または障害を治療する方法であって、治療有効量の態様 1～19 のいずれか 1 つに記載の化合物、またはその薬学的に許容される塩を、CDK4 キナーゼ阻害剤として患者に投与することを含み、疾患または障害が、CDK4 の阻害に関連する、方法。

10

【0033】

態様 26. 疾患が、がん、好ましくは乳癌、肺癌、膵臓癌、前立腺癌、骨癌、肝臓癌、及び子宮内膜癌から選択される、態様 25 に記載の方法。

【発明を実施するための形態】

【0034】

以下の用語は、本明細書の全体を通して示される意味を有する：

【0035】

本明細書の他の箇所で特に定義されない限り、本明細書で使用される他の全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。

20

【0036】

以下の用語は、本明細書の全体を通して示される意味を有する：

【0037】

添付の特許請求の範囲を含む、本明細書で使用される場合、「a」、「an」、及び「the」などの単数形の単語は、文脈により明らかにそうではないと指示されない限り、それらの対応する複数の参照を含む。

【0038】

「または」という用語は、文脈が別途明確に指示しない限り、「及び／または」という用語を意味し、互換的に使用される。

30

【0039】

「アルキル」という用語は、1～18 個、例えば、1～12 個、さらには 1～10 個、さらには 1～8 個、または 1～6 個、または 1～4 個の炭素原子を含む直鎖状及び分岐鎖状飽和炭化水素基から選択される炭化水素基を含む。1～6 個の炭素原子を含むアルキル基（すなわち、C₁₋₆ アルキル）の例としては、メチル、エチル、1-プロピルまたは n-プロピル（「n-Pr」）、2-プロピルまたはイソプロピル（「i-Pr」）、1-ブチルまたは n-ブチル（「n-Bu」）、2-メチル-1-プロピルまたはイソブチル（「i-Bu」）、1-メチルプロピルまたは s-ブチル（「s-Bu」）、1,1-ジメチルエチルまたは t-ブチル（「t-Bu」）、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチル、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2,3-ジメチル-2-ブチル、及び 3,3-ジメチル-2-ブチル基が挙げられるが、これらに限定されない。

40

【0040】

「プロピル」という用語は、1-プロピルまたは n-プロピル（「n-Pr」）、2-プロピルまたはイソプロピル（「i-Pr」）を含む。

【0041】

「ブチル」という用語は、1-ブチルまたは n-ブチル（「n-Bu」）、2-メチル-1-プロピルまたはイソブチル（「i-Bu」）、1-メチルプロピルまたは s-ブチ

50

ル（「s-Bu」）、1, 1-ジメチルエチルまたはt-ブチル（「t-Bu」）を含む。

【0042】

「ペンチル」という用語は、1-ペンチル、2-ペンチル、3-ペンチル、2-メチル-2-ブチル、3-メチル-2-ブチル、3-メチル-1-ブチル、2-メチル-1-ブチルを含む。

【0043】

「ヘキシル」という用語は、1-ヘキシル、2-ヘキシル、3-ヘキシル、2-メチル-2-ペンチル、3-メチル-2-ペンチル、4-メチル-2-ペンチル、3-メチル-3-ペンチル、2-メチル-3-ペンチル、2, 3-ジメチル-2-ブチル、及び3, 3-ジメチル-2-ブチルを含む。

10

【0044】

「アルキレン」という用語は、アルカンから2つの水素を取り除くことにより二価のアルキル基を含む。アルキレンには、メチレン、エチレン、プロピレンなどが含まれるが、これらに限定されない。

【0045】

「ハロゲン」という用語には、フルオロ（F）、クロロ（Cl）、ブロモ（Br）、及びヨード（I）が含まれる。

【0046】

「アルケニル」という用語は、少なくとも1つのC=C二重結合、及び2～18個、例えば、2～8個、さらに例えば、2～6個などの炭素原子を含む直鎖状及び分岐鎖状炭化水素基から選択される炭化水素基を含む。アルケニル基、例えば、C₂₋₆アルケニルの例としては、エテニルまたはビニル、プロプ-1-エニル、プロプ-2-エニル、2-メチルプロプ-1-エニル、ブト-1-エニル、ブト-2-エニル、ブト-3-エニル、ブター-1, 3-ジエニル、2-メチルブター-1, 3-ジエニル、ヘクス-1-エニル、ヘクス-2-エニル、ヘクス-3-エニル、ヘクス-4-エニル、及びヘキサ-1, 3-ジエニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0047】

「アルケニレン」という用語は、アルカンから2つの水素を取り除くことにより二価のアルキル基を意味する。アルケニレンとしては、ビニリデン、ブテニレンなどが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0048】

「アルキニル」という用語は、少なくとも1つのC≡C三重結合、及び2～18個、例えば、2～8個、さらに例えば、2～6個などの炭素原子を含む直鎖状及び分岐鎖状炭化水素基から選択される炭化水素基を含む。アルキニル基、例えば、C₂₋₆アルキニルの例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル（プロパルギル）、1-ブチニル、2-ブチニル、及び3-ブチニル基が挙げられるが、これらに限定されない。

【0049】

「アルキニレン」という用語は、アルキンから2つの水素を取り除くことにより二価のアルキニル基を意味する。アルケニレンには、エチニレンなどが含まれるが、これらに限定されない。

40

【0050】

「シクロアルキル」という用語は、縮合、架橋、またはスピロシクロアルキルを含めて単環式及び多環式（例えば、二環式及び三環式）基を含む、飽和環式炭化水素基から選択される炭化水素基を含む。

【0051】

例えば、シクロアルキル基は、3～12個、例えば、3～10個、さらに例えば、3～8個、さらに例えば、3～6個、3～5個、または3～4個の炭素原子を含み得る。さらに、例えば、シクロアルキル基は、3～12個、例えば、3～10個、さらに3～8個、3～6個の炭素原子を含む単環式基から選択され得る。単環式シクロアルキル基の例には

50

、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、シクロノニル、シクロデシル、シクロウンデシル、及びシクロドデシル基が含まれる。特に、飽和単環式シクロアルキル基、例えば、 $C_3 - 8$ シクロアルキルの例としては、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、及びシクロオクチル基が挙げられるが、これらに限定されない。好ましい実施形態では、シクロアルキルは、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、及びシクロヘキシルを含むが、これらに限定されない、3～6個の炭素原子を含む単環式環である ($C_3 - 6$ シクロアルキルと略される)。二環式シクロアルキル基の例には、[4, 4]、[4, 5]、[5, 5]、[5, 6]、及び[6, 6]環系から選択される縮合二環式環として、またはビシクロ[2. 2. 1]ヘプタン、ビシクロ[2. 2. 2]オクタン、及びビシクロ[3. 2. 2]ノナンから選択される架橋二環式環として配置される7～12個の環原子を有するものが含まれる。二環式シクロアルキル基のさらなる例には、[5, 6]及び[6, 6]環系から選択される二環式環として配置されるものが含まれる。
【0052】

10

「スピロシクロアルキル」という用語は、炭素原子を含み、1つの原子を共有する少なくとも2つの環によって形成される、環状構造を含む。

【0053】

「縮合シクロアルキル」という用語は、飽和であり、2つの隣接原子を共有する2つ以上の環によって形成される、本明細書で定義される二環式シクロアルキル基を含む。

【0054】

20

「架橋シクロアルキル」という用語は、炭素原子を含み、互いに隣接していない2つの原子を共有する2つの環によって形成される、環状構造を含む。「7～10員架橋シクロアルキル」という用語は、7～12個の炭素原子を含み、互いに隣接していない2つの原子を共有する2つの環によって形成される、環状構造を含む。

【0055】

縮合シクロアルキル、縮合シクロアルケニル、または縮合シクロアルキニルの例には、ビシクロ[1. 1. 0]ブチル、ビシクロ[2. 1. 0]ペンチル、ビシクロ[3. 1. 0]ヘキシル、ビシクロ[4. 1. 0]ヘプチル、ビシクロ[3. 3. 0]オクチル、ビシクロ[4. 2. 0]オクチル、デカリン、及びベンゾ3～8員シクロアルキル、ベンゾ $C_4 - 6$ シクロアルケニル、2, 3-ジヒドロ-1H-インデニル、1H-インデニル、1, 2, 3, 4-テトラリル、1, 4-ジヒドロナフチルなどが含まれるが、これらに限定されない。好ましい実施形態は、8～9員縮合環であり、上記の例の中に8～9個の環原子を含む環状構造を指す。

30

【0056】

単独でまたは他の用語と組み合わせて使用される「アリール」という用語は、以下から選択される基を含む：

- －5及び6員炭素環式芳香族環、例えば、フェニル、
- －少なくとも1つの環が炭素環式及び芳香族である、例えば、ナフチル及びインダニルである、7～12員二環式環系などの二環式環系、ならびに
- －少なくとも1つの環が炭素環式及び芳香族である、例えば、フルオレニルである、10～15員三環式環系などの三環式環系。

40

【0057】

「芳香族炭化水素環」及び「アリール」という用語は、本明細書の開示を通して互換的に使用される。いくつかの実施形態では、単環式または二環式芳香族炭化水素環は、5～10個の環形成炭素原子を有する（すなわち、 $C_5 - 10$ アリールである）。単環式または二環式芳香族炭化水素環の例には、フェニル、ナフト-1-イル、ナフト-2-イル、アントラセニル、フェナントレニルなどが含まれるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、芳香族炭化水素環は、ナフタレン環（ナフト-1-イルもしくはナフト-2-イル）またはフェニル環である。いくつかの実施形態では、芳香族炭化水素環は、フェニル環である。

50

【0058】

具体的には、「二環式縮合アリール」という用語は、本明細書で定義される二環式アリール環を含む。典型的な二環式縮合アリールは、ナフタレンである。

【0059】

「ヘテロアリール」という用語は、以下から選択される基を含む：

－窒素（N）、硫黄（S）、及び酸素（O）から選択される少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、1～4個、またはいくつかの実施形態では1～3個、いくつかの実施形態では1～2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素である、5、6、または7員芳香族単環式環、

－N、O、及びSから選択される、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、1～4個、またはいくつかの実施形態では1～3個、または他の実施形態では1もしくは2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1つの環が芳香族であり、少なくとも1つのヘテロ原子が芳香族環中に存在する、7～12員二環式環、ならびに

－N、O、及びSから選択される、少なくとも1つのヘテロ原子、例えば、1～4個、またはいくつかの実施形態では1～3個、または他の実施形態では1もしくは2個のヘテロ原子を含み、残りの環原子が炭素であり、少なくとも1つの環が芳香族であり、少なくとも1つのヘテロ原子が芳香族環中に存在する、11～14員三環式環。

【0060】

ヘテロアリール基中のS原子及びO原子の総数が1を超える場合、これらのヘテロ原子は、互いに隣接しない。いくつかの実施形態では、ヘテロアリール基中のS原子及びO原子の総数は、2を超えない。いくつかの実施形態では、芳香族複素環中のS原子及びO原子の総数は、1を超えない。ヘテロアリール基が1つより多くのヘテロ原子環員を含む場合、これらのヘテロ原子は、同じであるか、または異なり得る。ヘテロアリール基の環（複数可）中の窒素原子は、酸化されて、N－オキシドを形成し得る。

【0061】

具体的には、「二環式縮合ヘテロアリール」という用語は、本明細書で定義される7～12員、好ましくは7～10員、より好ましくは9または10員縮合二環式ヘテロアリール環を含む。典型的には、二環式縮合ヘテロアリールは、5員／5員、5員／6員、6員／6員、または6員／7員二環式である。基は、いずれかの環を介して分子の残りの部分と結合することができる。

【0062】

「ヘテロシクリル」、「ヘテロ環（heterocycle）」、または「ヘテロ環（heterocyclic）」は、互換的であり、環員として窒素、酸素、または任意選択的に酸化した硫黄から選択される1つ以上のヘテロ原子を含む非芳香族ヘテロシクリル基を含み、残りの環員は炭素であり、単環式、縮合、架橋、スピロ環を含み、すなわち、単環式、ヘテロシクリル、架橋ヘテロシクリル、スピロヘテロシクリル、及び縮合ヘテロ環基を含む。

【0063】

本明細書に開示される「少なくとも1つの置換基」という用語は、原子価の理論が満たされる限り、例えば、1～3個、さらに1または2個などの1～4個の置換基を含む。例えば、本明細書に開示される「少なくとも1つの置換基F」は、例えば、1～3個、さらに1または2個などの1～4個の置換基Fを含む。

【0064】

「二価」という用語は、2つの他の部分と共有結合を形成することができる連結基を指す。例えば、「二価のシクロアルキル基」は、対応するシクロアルカンから2つの水素を除去して連結基を形成することによって得られるシクロアルキル基を指す。「二価のアリール基」、「二価のヘテロシクリル基」、または「二価のヘテロアリール基」という用語も同様に理解されるべきである。

【0065】

本明細書に開示される化合物は、不斉中心を含み得、したがって、エナンチオマーとし

10

20

30

40

50

て存在し得る。「エナンチオマー」とは、互いに重ね合わせ不可能な鏡像である化合物の2個の立体異性体を指す。本明細書に開示される化合物が2つ以上の不斉中心を保有する場合、それらは追加的にジアステレオマーとして存在し得る。エナンチオマー及びジアステレオマーは、より広範なクラスの立体異性体に属する。実質的に純粋な分解されたエナンチオマー、そのラセミ混合物、ならびにジアステレオマーの混合物などの全てのそのような可能な立体異性体が含まれることが意図される。本明細書に開示される化合物及び／またはその薬学的に許容される塩の全ての立体異性体が含まれることが意図される。特に明記しない限り、1つの異性体への言及は、可能な異性体のいずれにも適用される。異性体組成が特定されていない場合は常に、全ての可能な異性体が含まれる。

【0066】

本明細書に開示される化合物がオレフィン二重結合を含む場合、特に明記しない限り、かかる二重結合には、E及びZ幾何異性体の両方が含まれることが意図される。

【0067】

本明細書に開示される化合物が二置換環状環系を含む場合、かかる環系に見出される置換基は、シス及びトランス形成を採用し得る。シスの形成は、両方の置換基が炭素上の2つの置換基の配置の上側に見出されることを意味する一方で、トランスは、それらが反対側にあることを意味する。例えば、二置換環状環系は、シクロヘキシルまたはシクロブチル環であり得る。

【0068】

反応生成物を互いに及び／または出発物質から分離することは有利であり得る。各ステップまたは一連のステップの所望の生成物は、当技術分野で一般的な技術によって、所望の均一度まで分離及び／または精製される（以下、分離される）。典型的には、かかる分離は、多相抽出、溶媒または溶媒混合物からの結晶化、蒸留、昇華、またはクロマトグラフィーを伴う。クロマトグラフィーは、例えば、逆相及び順相、サイズ排除、イオン交換、高、中、及び低圧液体クロマトグラフィー方法及び装置、小規模分析、模擬移動床（「SMB」）及び分取薄層または厚層クロマトグラフィー、ならびに小規模薄層及びフラッシュの技術を含む、任意の数の方法を伴い得る。当業者は、所望の分離を達成する可能性が最も高い技術を選択及び適用し得る。

【0069】

「ジアステレオマー」とは、2つ以上のキラル中心を有するが、互いに鏡像ではない化合物の立体異性体を指す。ジアステレオマー混合物は、クロマトグラフィー及び／または分別再結晶などの当業者に周知の方法によって、それらの物理的・化学的差異に基づいて、それらの個々のジアステレオマーに分離され得る。エナンチオマーは、適切な光学活性化合物（例えば、キラルアルコールまたはモッシャーの酸塩化物などのキラル補助物質）との反応により、エナンチオマー混合物をジアステレオマー混合物に変換し、ジアステレオマーを分離し、個々のジアステレオマー異性体に対応する純粋なエナンチオマーに変換（例えば、加水分解）することによって分離することができる。エナンチオマーは、キラルHPLCカラムの使用によって分離することもできる。

【0070】

単一の立体異性体、例えば、実質的に純粋なエナンチオマーは、光学活性分割剤を使用したジアステレオマーの形成などの方法を使用したラセミ混合物の分割によって取得され得る（Elieil, E. and Wilen, S. Stereochemistry of Organic Compounds. New York: John Wiley & Sons, Inc., 1994; Lochmuller, C. H., et al. "Chromatographic resolution of enantiomers: Selective review." J. Chromatogr., 113 (3) (1975): pp. 283-302）。本発明のキラル化合物のラセミ混合物は、（1）キラル化合物を用いたイオン性ジアステレオマー塩の形成及び分別結晶法または他の方法による分離、（2）キラル誘導体化試薬を用いたジアステレオマー化合物の形成、ジアステレオマーの分離、及び純粋な立体異性体への変換、ならびに（3）キラル条件下での

10

20

30

40

50

実質的に純粋なまたは濃縮された立体異性体の直接分離を含む、任意の好適な方法によって分離及び単離することができる。 Wainer, Irving W., Ed. Drug Stereochemistry: Analytical Methods and Pharmacology. New York: Marcel Dekker, Inc., 1993を参照されたい。

【0071】

本明細書に開示される化合物のいくつかは、互変異性体と呼ばれる、異なる水素結合点を伴って存在し得る。例えば、カルボニル-CH₂C(O)-基(ケト型)を含む化合物は、互変異性を経てヒドロキシル-CH=C(OH)-基(エノール型)を形成し得る。適用可能な場合、ケト及びエノール形態の両方、ならびにそれらの混合物も含まれることが意図されている。

10

【0072】

「プロドラッグ」とは、活性薬剤を放出するために体内での変換を必要とする活性薬剤の誘導体を指す。特定の実施形態では、変換は酵素的変換である。プロドラッグは、必ずしもそうとは限らないが、多くの場合、活性薬剤に変換されるまで薬理学的に不活性である。

【0073】

「薬学的に許容される塩」とは、健全な医学的判断の範囲内で、過度の毒性、刺激、アレルギー反応などを伴わずに、ヒト及び下等動物の組織と接触して使用するのに好適であり、かつ合理的な利益／リスク比に相当する塩を指す。薬学的に許容される塩は、本明細書に開示される化合物の最終的な単離及び精製中にインサイチュで、または遊離塩基官能基を好適な有機酸と反応させることによって、もしくは酸性基を好適な塩基と反応させることによって、別々に調製され得る。この用語はまた、本発明の化合物の立体異性体(エナンチオマー及び／またはジアステレオマーなど)、互変異性体、ならびにプロドラッグの塩も含む。

20

【0074】

加えて、本明細書に開示される化合物が酸付加塩として取得される場合、遊離塩基は、酸塩の溶液を塩基化することによって取得することができる。逆に、生成物が遊離塩基である場合、薬学的に許容される付加塩などの付加塩は、塩基化合物から酸付加塩を調製するための従来の手順に従って、遊離塩基を好適な有機溶媒に溶解させ、溶液を酸で処理することによって生成され得る。当業者は、無毒の薬学的に許容される付加塩を調製するために過度の実験なしに使用され得る様々な合成方法を認識するであろう。

30

【0075】

本明細書における「投与」、「投与する」、「治療する」、及び「治療」という用語は、動物、ヒト、実験対象、細胞、組織、器官、または生体液に適用される場合、動物、ヒト、対象、細胞、組織、器官、または生体液に対する外因性医薬品、治療薬、診断薬、または組成物の接触を意味する。細胞の治療は、試薬の細胞への接触、ならびに流体が細胞と接触する試薬の流体への接触を包含する。「投与」及び「治療」という用語はまた、例えば細胞の、試薬、診断、結合化合物による、または別の細胞による、インビトロ及びエキスピボ治療を意味する。本明細書における「対象」という用語は、任意の生物、好ましくは動物、より好ましくは哺乳動物(例えば、ラット、マウス、イヌ、ネコ、及びウサギ)、最も好ましくはヒトを含む。

40

【0076】

「有効量」または「治療有効量」という用語は、疾患、または疾患もしくは障害の臨床症状のうちの少なくとも1つを治療するために対象に投与されると、疾患、障害、または症状のためのそのような治療に影響を与えるのに十分である、化合物などの活性成分の量を指す。「治療有効量」は、化合物、疾患、障害、及び／または疾患もしくは障害の症状、疾患、障害、及び／または疾患もしくは障害の症状の重症度、治療される対象の年齢、及び／または治療される対象の体重によって変化し得る。任意の所与の事例における適切な量は、当業者には明白であり得るか、または慣例的な実験によって決定することができ

50

る。いくつかの実施形態では、「治療有効量」は、対象における疾患または障害を本明細書に定義されるように「治療する」ために有効である、本明細書に開示される少なくとも1つの化合物及び／またはその少なくとも1つの立体異性体、互変異性体、もしくはプロドラッグ、及び／またはその少なくとも1つの薬学的に許容される塩の量である。併用療法の場合、「治療有効量」という用語は、疾患、障害、または状態の効果的な治療のための併用対象物の総量を指す。

【0077】

「疾患」という用語は、任意の疾患、不快感、疾患、症状、または適応症を指し、「障害」または「状態」という用語と互換的であり得る。

【0078】

本明細書及び以下の特許請求の範囲の全体を通して、文脈上別段の要求がない限り、「含む (comprise)」という用語、ならびに「含む (comprises)」及び「含む (comprising)」などの変形は、その後の特徴の存在を特定することを意図するが、1つ以上の他の特徴の存在または追加を除外するものではない。本明細書で使用される場合、「含む (comprising)」という用語は、「含む (containing)」、「含む (including)」、または場合によっては「有する (having)」という用語に置き換えることができる。

【0079】

本明細書及び以下の特許請求の範囲の全体を通して、「 C_{n-m} 」という用語は、端点を含む範囲を示し、ここで、 n 及び m は整数であり、炭素の数を示す。例としては、 C_{1-8} 、 C_{1-6} などが挙げられる。

【0080】

本明細書の他の箇所で特に定義されない限り、本明細書で使用される他の全ての技術的及び科学的用語は、本発明が属する技術分野の当業者によって一般的に理解される意味を有する。

【実施例】

【0081】

一般的な合成

本明細書に開示される化合物とその塩は、既知の有機合成技法を使用して調製することができ、多数の可能な合成経路のいずれかに従って合成することができる。本明細書に開示される化合物を調製するための反応は、有機成分分野の当業者によって容易に選択され得る好適な溶媒中で実施され得る。好適な溶媒は、反応が実施される温度、例えば、溶媒の沸騰温度から変化し得る温度で、出発物質、中間体、または生成物と実質的に非反応性であり得る。所与の反応は、1つの溶媒または溶媒の混合物中で実施することができる。

【0082】

適切な保護基の選択は、当業者によって容易に決定することができる。

【0083】

反応は、NMR、UV、HPLC、LC-MS、及びTLCなどの当該技術分野で既知の任意の好適な方法に従ってモニタリングすることができる。化合物は、HPLC及び順相シリカクロマトグラフィーを含む様々な方法によって精製することができる。

【0084】

キラル分析HPLCを、様々なキラル実施例の保持時間分析に使用し、条件は、使用するカラム、移動相、溶媒比率に従って、以下のような方法に分けた。

【0085】

スキームI

10

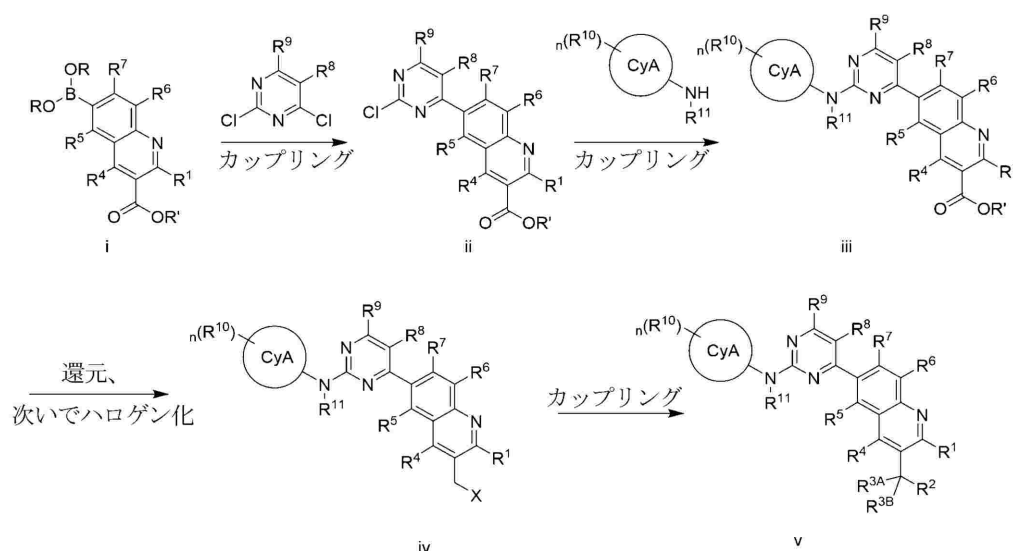
20

30

40

50

【化 2 7】



10

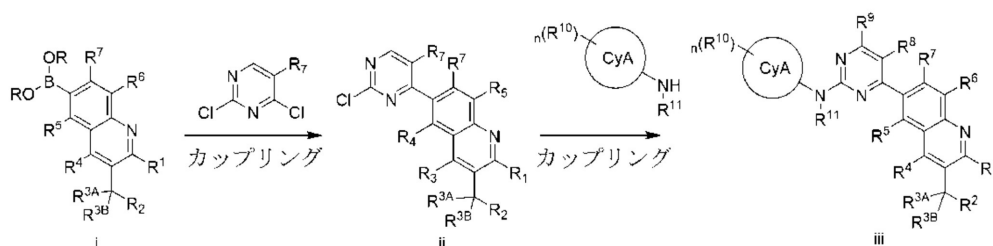
例えば、式 (I)、(II)、(III)、または (IV) の化合物を、スキーム I に示されるように形成することができる。化合物 (i) は、パラジウム触媒反応条件または塩基媒介カップリング条件下でハロゲン化ピリミジンと反応して、アミンとカップリングして化合物 (iii) を得ることができる化合物 (ii) を得ることができ、化合物 (iii) の還元及びハロゲン化は、化合物 (v) を得るためにカップリングに使用することができる化合物 (iv) を得る。

20

【0086】

スキーム II

【化 2 8】



30

例えば、式 (I)、(II)、(AIII)、(III)、(AIV)、または (IV) の化合物を、スキーム II に示されるように形成することができる。化合物 (i) は、パラジウム触媒反応条件下でハロゲン化ピリミジンと反応して、アミンとカップリングして化合物 (iii) を得ることができる化合物 (ii) を得ることができる。

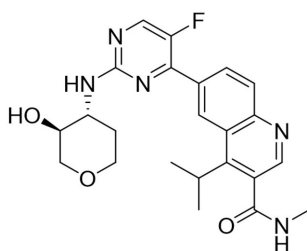
40

【0087】

実施例 1：6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-N-メチルキノリン-3-カルボキサミド

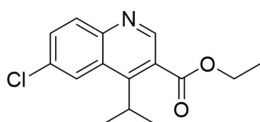
50

【化 2 9】



10

ステップ 1：エチル 6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート
【化 3 0】



窒素下で、イソプロピル臭化マグネシウム（15 mL、1 M、15 mmol）の溶液に、テトラヒドロフラン（21.4 mL、0.7 M、15 mmol）中の塩化亜鉛溶液を添加し、混合物を 50℃で 2 時間撹拌した。ジメチルホルムアミド（10 mL）、ヨウ化銅（I）（143 mg、0.75 mmol）及び（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（275 mg、0.375 mmol）中のエチル 4, 6-ジクロロキノリン-3-カルボキシレート（2 g、7.5 mmol）の溶液を添加し、結果として得られた混合物を 50℃で 2 時間撹拌した後、室温に冷却した。反応物をメタノール（10 mL）でクエンチし、溶媒を蒸発させた。残留物を濾過前に酢酸エチル及び水中に懸濁させた。濾液を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（16%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（1.5 g、71%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 278.2.

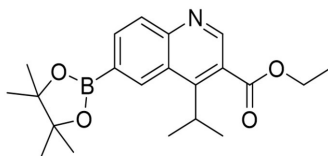
20

30

【0088】

ステップ 2：エチル 4-イソプロピル-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)キノリン-3-カルボキシレート

【化 3 1】



40

1, 4-ジオキサン（40 mL）中のエチル 6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート（1.3 g、4. mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（1.4 g、5.6 mmol）、（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（172 mg、0.24 mmol）及び酢酸カリウム（921 mg、9.4 mmol）の混合物を、室温まで冷却する前に、窒素下にて 80℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、粗生成物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (M+H)⁺ = 370.3.

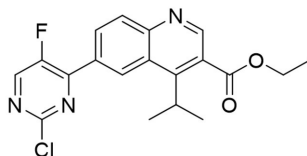
【0089】

ステップ 3：エチル 6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソ

50

プロピルキノリン-3-カルボキシレート

【化32】



1,4-ジオキサン (40 mL) 及び水 (5 mL) 中のエチル 4-イソプロピル-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)キノリン-3-カルボキシレート、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (785 mg、4.7 mmol)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)二塩化物 (176 mg、0.24 mmol) 及び K_2CO_3 (1.3 g、9.4 mmol) の混合物を、室温まで冷却する前に、80℃で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (3%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (790 mg、2つのステップに対して45%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1.

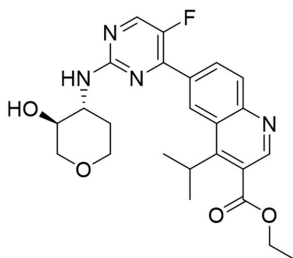
10

【0090】

20

ステップ4: エチル 6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【化33】



30

1,4-ジオキサン (30 mL) 中のエチル 6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート (790 mg、2.11 mmol)、(3S,4R)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (390 mg、2.53 mmol)、(SP-4-1)-[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 (89 mg、0.11 mmol) 及び炭酸セシウム (2.1 g、6.33 mmol) の反応混合物を、窒素下で、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (6%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (780 mg、81%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 455.8.

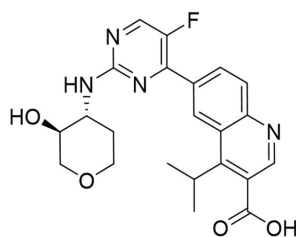
40

【0091】

ステップ5: 6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボン酸

50

【化 3 4】



10

テトラヒドロフラン（15 mL）中のエチル 6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート（150 mg、0.33 mmol）の溶液に、水酸化リチウム-水和物（30 mg、0.66 mmol）の水溶液を添加し、混合物を 55℃で一晩攪拌した後に、室温まで冷却した。この混合物を、1 N HCl で pH = 6 に酸性化した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、生成物（130 mg、92%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 427.3

【0092】

ステップ 6：6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピル-N-メチルキノリン-3-カルボキサミド

20

6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボン酸（100 mg、0.24 mmol）、メチルアミン塩酸塩（30 mg、0.47 mmol）、2-（1H-7-アザベンゾトリアゾール-1-イル）-1,1,3,3-テトラメチルウロニウムヘキサフルオロホスフェート（91 mg、0.24 mmol）、N,N-ジイソプロピルエチルアミン（61 mg、0.47 mmol）、及びジメチルホルムアミド（5 mL）の反応混合物を、50℃で 3 時間攪拌した後に、室温まで冷却した。水を添加し、水相を酢酸エチル（20 mL × 3）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を分取 HPLC（溶出液：水（0.1%ギ酸）／アセトニトリル（0.1%ギ酸））によって精製して、生成物（45 mg、43%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.08（s, 1H）, 8.74（s, 1H）, 8.60（d, J = 4.3 Hz, 1H）, 8.51（d, J = 3.5 Hz, 1H）, 8.35（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 8.19（d, J = 8.8 Hz, 1H）, 7.28（d, J = 7.7 Hz, 1H）, 4.97（d, J = 4.9 Hz, 1H）, 4.00 - 3.79（m, 3H）, 3.72（dd, J = 14.2, 7.0 Hz, 1H）, 3.55（s, 1H）, 3.38 - 3.36（m, 1H）, 3.06（t, J = 10.4 Hz, 1H）, 2.84（d, J = 4.3 Hz, 3H）, 2.03（s, 1H）, 1.55 - 1.49（m, 7H）。LC-MS (M+H)⁺ = 440.3.

30

40

【0093】

実施例 2：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

50

CC(C)(O)c1cnc2ccc(cc2c1-c1ncnc1F)N[C@@H]3OCC[C@H](O)C3CC(C)c1nc2cc(ccc2c1C3=NC=NC(F)=C3N[C@@H]4C[C@H](O)CCO4)cc5ccccc15

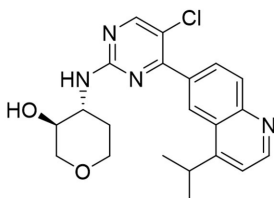
50

z, 1H), 5.39 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.78 (s, 2H), 4.01 – 3.77 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 3.06 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.06 – 1.99 (m, 1H), 1.59 – 1.47 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 413.3.

【0095】

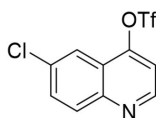
実施例4：(3S, 4R) - 4 - ((5-クロロ-4-(4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
【化37】

10



ステップ1：6-クロロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート
【化38】

20

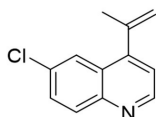


6-クロロキノリン-4-オール (3 g、16.7 mmol) 及び N, N-ジイソプロピルエチルアミン (2.59 g、20.1 mmol) を、ジクロロメタン (30 mL) 中に溶解させた。トリフルオロメタンスルホン酸無水物 (5.66 g、20.1 mmol) を 0℃ で滴加し、反応溶液を 0℃ で 2 時間攪拌した後に、水 (20 mL) を添加した。水層をジクロロメタン (50 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をフラッシュクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (4.1 g、79%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 312.0.

30

【0096】

ステップ2：6-クロロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)キノリン
【化39】



40

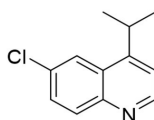
表題化合物 (700 mg、26%) を、6-クロロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロランから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 204.0.

【0097】

ステップ3：6-クロロ-4-イソプロピルキノリン

50

【化 4 0】



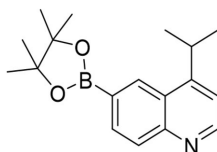
メタノール（10 mL）及び PtO_2 （30.5 mg）中の 6-クロロ-4-（プロブ-1-エン-2-イル）キノリン（610 mg、2.995 mmol）の混合物を、水素の 1 つの雰囲気下で 2.5 時間攪拌した。混合物を濾過し、濾液を真空下で濃縮した。粗残留物（616 mg）をさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 206.0$.

10

【0098】

ステップ 4：4-イソプロピル-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）キノリン

【化 4 1】



20

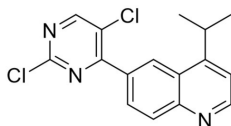
表題化合物（1.01 g、100%）を、6-クロロ-4-イソプロピルキノリン及び 4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）から、実施例 1 のステップ 2 と同様の方法で調製した。LC-MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 298.0$.

【0099】

ステップ 5：6-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン

30

【化 4 2】



表題化合物（500 mg、46%）を、2,4,5-トリクロロピリミジン及び 4-イソプロピル-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）キノリンから、実施例 1 のステップ 3 と同様の方法で調製した。LC-MS $(\text{M} + \text{H})^+ = 318.0$.

40

【0100】

ステップ 6：（3S,4R）-4-（（5-クロロ-4-（4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

6-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン（500 mg、1.57 mmol）及び N,N-ジイソプロピルエチルアミン（609 mg、4.71 mmol）を、アセトニトリル（20 mL）中に溶解させた。（3S,4R）-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩（362 mg、2.36 mmol）を添加し、混合物を 80℃ で 36 時間攪拌した後に、室温まで冷却した。溶媒を真空下で除去した後に、水（20 mL）を添加した。水層を酢酸エチル（40 mL × 3）で抽出

50

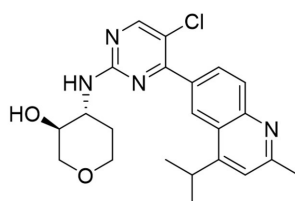
した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製して、表題生成物（40 mg、6.4%）を得た。¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆）
 δ 8.92（d，J=4.5 Hz，1H），8.60（s，1H），8.47（s，1H），8.14（d，J=8.2 Hz，1H），8.09（s，1H），7.56（s，1H），7.51（d，J=4.4 Hz，1H），4.95（d，J=5.3 Hz，1H），3.91－3.72（m，4H），3.51（s，1H），3.33－3.26（m，1H），3.03（t，J=10.1 Hz，1H），1.97（s，1H），1.61－1.41（m，1H），1.38（d，J=6.7 Hz，6H）。LC-MS（M+H）⁺=399.0。

10

【0101】

実施例5：（3S，4R）-4-（（5-クロロ-4-（4-イソプロピル-2-メチルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

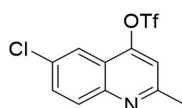
【化43】



20

ステップ1：6-クロロ-2-メチルキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート

【化44】



30

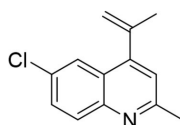
ジクロロメタン（20 mL）中の6-クロロ-2-メチルキノリン-4-オール（80 mg、4.13 mmol）及びピリジン（653 mg、8.26 mmol）の溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.75 g、6.20 mmol）を窒素雰囲気下にて0℃で添加した。結果として得られた混合物を、室温で12時間攪拌した後に、水（30 mL）を添加することによってクエンチした。結果として得られた混合物をジクロロメタン（20 mL×3）で抽出した。合わせた有機相をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（0～20% 勾配、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（700 mg、52%）を得た。LC-MS（M+H）⁺=325.9。

40

【0102】

ステップ2：6-クロロ-2-メチル-4-（プロプ-1-エン-2-イル）キノリン

【化45】



テトラヒドロフラン（10 mL）及び水（2 mL）中の6-クロロ-2-メチルキノリ

50

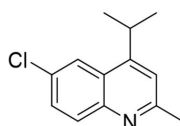
ン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート (650 mg、1.99 mmol) 及び 4, 4, 5, 5-テトラメチル-2-(プロプ-1-エン-2-イル)-1, 3, 2-ジオキサボロラン (302 mg、1.79 mmol) の溶液に、炭酸カリウム (552 mg、3.99 mmol) 及びテトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム(0) (115 mg、0.10 mmol) を添加した。結果として得られた混合物を、室温まで冷却し、減圧下で濃縮する前に、窒素雰囲気下にて 70 °C で 3 時間攪拌した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0 ~ 25 % 勾配、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (368 mg、84 %) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 218.0.

【0103】

10

ステップ3: 6-クロロ-4-イソプロピル-2-メチルキノリン

【化46】



メタノール (10 mL) 中の 6-クロロ-2-メチル-4-(プロプ-1-エン-2-イル)キノリン (342 mg、1.57 mmol) の溶液に、5 % Rh/C (324 mg、0.16 mmol) を添加した。結果として得られた混合物を、水素の 1 雰囲気下で室温で 12 時間攪拌した。混合物をセライトパッドを通して濾過し、濾液を減圧下で濃縮した。残留物を、水中のアセトニトリル (10 分で 0 ~ 25 %、v/v、0.1 % トリフルオロ酢酸を含有する両方の溶出液) で溶出するコンビフラッシュによって C18 カラム上で精製して、表題化合物 (285 mg、82 %) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 220.1.

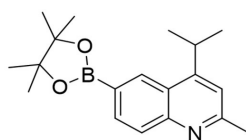
20

【0104】

ステップ4: 4-イソプロピル-2-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)キノリン

【化47】

30



1, 4-ジオキササン (10 mL) 中の 6-クロロ-4-イソプロピル-2-メチルキノリン (238 mg、1.08 mmol) 及びビス(ピナコラート)ジボロン (411 mg、1.62 mmol) の溶液に、酢酸カリウム (160 mg、1.62 mmol) 及びジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム(II) (80 mg、0.108 mmol) を添加した。結果として得られた混合物を、窒素雰囲気下にて 100 °C で 2 時間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (0 ~ 25 % 勾配、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (144 mg、42 %) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 312.1.

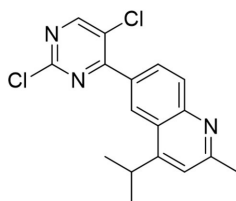
40

【0105】

ステップ5: 6-(2, 5-ジクロロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン

50

【化 4 8】



ジオキサン（5 mL）及び水（1 mL）中の2, 4, 5-トリクロロピリミジン（80 mg、0.44 mmol）及び4-イソプロピル-2-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）キノリン（163 mg、0.52 mmol）の溶液に、炭酸カリウム（90 mg、0.65 mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（50 mg、0.044 mmol）を添加した。結果として得られた混合物を、窒素雰囲気下にて100℃で2時間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、0.1%トリフルオロ酢酸（15分で0～35%、v/v）を含有する水中のアセトニトリルで溶出するコンビフラッシュによってC18カラム上で精製して、表題化合物（80 mg、55%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 332.0.

【0106】

ステップ6：(3S, 4R)-4-((5-クロロ-4-(4-イソプロピル-2-メチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

DMSO（4 mL）中の6-(2, 5-ジクロロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン（70 mg、0.21 mmol）、(3S, 4R)-4-アミノオキサン-3-オール塩酸塩（65 mg、0.42 mmol）、及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（0.11 mL、0.63 mmol）の溶液を、窒素雰囲気下で、90℃で2日間攪拌した。結果として得られた混合物を減圧下で濃縮した。残留物を、以下の条件下で分取HPLCによって精製した：カラム、XBridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm、5 µm；移動相、水中のアセトニトリル（10 mmol/LのNH₄HCO₃及び0.1%のNH₄OHを含む）、9分で31%～61%勾配；検出器、UV254 nm。表題化合物（10 mg、12%）を取得した。¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 8.55 (br s, 1H), 8.46 (s, 1H), 8.07–8.01 (m, 2H), 7.56–7.48 (m, 1H), 7.41 (s, 1H), 4.95 (d, J = 5.3 Hz, 1H), 3.94–3.65 (m, 4H), 3.57–3.47 (m, 1H), 3.39–3.29 (m, 1H), 3.11–2.98 (m, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.04–1.93 (m, 1H), 1.61–1.43 (m, 1H), 1.38 (d, J = 6.7 Hz, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 413.1.

【0107】

実施例6：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-メチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

10

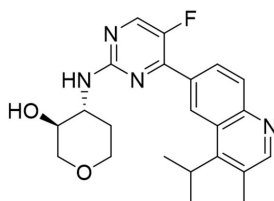
20

30

40

50

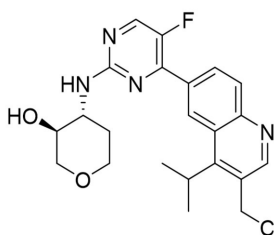
【化 4 9】



ステップ 1：(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

10

【化 5 0】



20

ジクロロメタン (5 mL) 中の (3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (80 mg、0.19 mmol) の溶液に、塩化チオニル (46 mg、0.39 mmol) を 0℃ で添加し、混合物を 1 時間攪拌した後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液でクエンチした。水層をジクロロメタン (30 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、85 mg の粗生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (M+H)⁺ = 431.2.

30

【0108】

ステップ 2：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-メチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

メタノール (5 mL) 中の (3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (85 mg、0.19 mmol) 及び 5% Pd/C (15 mg) の反応混合物を、水素の 1 雰囲気下で室温で 14 時間攪拌した。混合物を濾過し、蒸発させた。残留物を分取 HPLC (溶出液：水 (0.1% ギ酸) / アセトニトリル (0.1% ギ酸)) によって精製して、生成物 (4 mg、0.5%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.99 (s, 1H), 8.71 (s, 1H), 8.44 (d, J = 2.9 Hz, 1H), 8.19 (d, J = 9.0 Hz, 1H), 8.06 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.21 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.92 (s, 1H), 3.92 - 3.68 (m, 4H), 3.50 (s, 1H), 3.34 - 3.31 (m, 1H), 3.01 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.48 (s, 3H), 1.98 (s, 1H), 1.50 - 1.48 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 397.3.

40

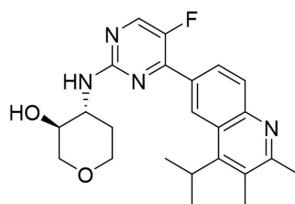
【0109】

実施例 7：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-2,3-ジメチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピ

50

ラン-3-オール

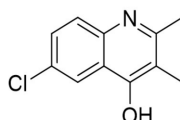
【化51】



10

ステップ1：6-クロロ-2,3-ジメチルキノリン-4-オール

【化52】



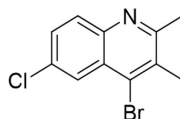
ポリリン酸（20 mL）中の4-クロロアニリン（6 g、46.9 mmol）、エチル2-メチル-3-オキソブタノエート（13.5 g、93.8 mmol）の反応混合物を、175℃で4時間攪拌した後に、室温まで冷却した。水を添加し、形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題化合物（8.1 g、82%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 208.0.

20

【0110】

ステップ2：4-ブロモ-6-クロロ-2,3-ジメチルキノリン

【化53】



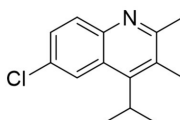
30

ジメチルホルムアミド（20 mL）中の6-クロロ-2,3-ジメチルキノリン-4-オール（2.1 g、10 mmol）の溶液に、三臭化リン（3.3 g、12.1 mmol）を添加し、反応溶液を室温で一晩攪拌した。反応物を水でクエンチし、沈殿物を濾過した。粗製物を、石油エーテル中の酢酸エチル（33%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（2 g、73%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 270.0, 272.0.

【0111】

ステップ3：6-クロロ-4-イソプロピル-2,3-ジメチルキノリン

【化54】



40

窒素下で、テトラヒドロフラン（3.7 mL、3.7 mmol）中の1 M イソプロピル臭化マグネシウムの溶液に、テトラヒドロフラン（5.3 mL、3.7 mmol）中の0.7 M 塩化亜鉛溶液を添加し、混合物を50℃で2時間攪拌した。ジメチルホルムアミド

50

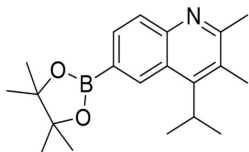
(10 mL)、ヨウ化銅 (I) (36 mg、0.37 mmol) 及び (1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) パラジウム (II) 二塩化物 (139 mg、0.19 mmol) 中の 4-ブromo-6-クロロ-2, 3-ジメチルキノリン (500 mg、1.85 mmol) の溶液を添加し、混合物を 50 °C で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応物をメタノール (10 mL) でクエンチし、溶媒を蒸発させた後に、酢酸エチル及び水を添加した。形成された沈殿物を濾過した。濾液を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0 ~ 16 % 勾配、v / v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (200 mg、43 %) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.16 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.86 (s, 1H), 7.39 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 6.08 (s, 1H), 5.05 (s, 1H), 2.52 (s, 3H), 1.62 (d, J = 6.9 Hz, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 234.0.

10

【0112】

ステップ4: 4-イソプロピル-2, 3-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)キノリン

【化55】



20

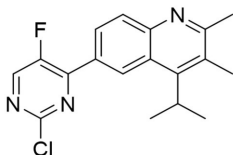
窒素下で、1, 4-ジオキサン (10 mL) 中の 6-クロロ-4-イソプロピル-2, 3-ジメチルキノリン (200 mg、0.85 mmol)、ビス(ピナコラート)ジボロン (326 mg、1.28 mmol)、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) パラジウム (II) 二塩化物 (63 mg、0.085 mmol)、及び酢酸カリウム (167 mg、1.7 mmol) の反応混合物を、80 °C で一晩攪拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、粗生成物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。対応するボロン酸については、LC-MS (M+H)⁺ = 244.1 であった。

30

【0113】

ステップ5: 6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2, 3-ジメチルキノリン

【化56】



40

1, 4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (3 mL) 中の 4-イソプロピル-2, 3-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)キノリン (粗製物)、2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (284 mg、1.7 mmol)、ジクロロビス(トリシクロヘキシルホスフィン)パラジウム (II) (62 mg、0.085 mmol)、及び炭酸カリウム (235 mg、1.7 mmol) の混合物を、窒素下で、70 °C で 2 時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチルで希釈した。有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留

50

物を、ジクロロメタン中のメタノール（0～3% 勾配、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（80mg、2つのステップに対して28%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 330.1.

【0114】

ステップ6：(3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-2,3-ジメチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

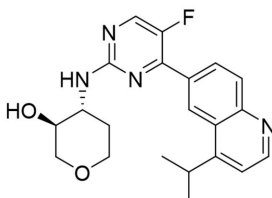
表題化合物（60mg、61%）を、6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2,3-ジメチルキノリン及び(3S, 4R) - 4 - アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールから、実施例1のステップ4と同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.01 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 8.19 (d, J = 8.1 Hz, 1H), 8.00 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.23 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 4.97 (d, J = 5.2 Hz, 1H), 3.86 - 3.85 (m, 4H), 3.55 (s, 1H), 3.39 - 3.33 (m, 1H), 3.06 (t, J = 10.4 Hz, 1H), 2.67 (s, 3H), 2.46 (s, 3H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.64 - 1.44 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 411.1.

10

【0115】

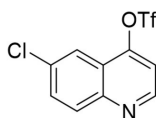
実施例8：(3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
【化57】

20



30

ステップ1：6-クロロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート
【化58】



6-クロロキノリン-4-オール（3g、16.71mmol）及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン（2.59g、20.05mmol）を、ジクロロメタン（30mL）中に溶解させた。トリフルオロメタンスルホン酸無水物（5.66g、20.05mmol）を0℃で滴加し、反応溶液を0℃で2時間攪拌した後に、水（20mL）を添加した。水層をジクロロメタンで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（4.1g、79%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 312.0.

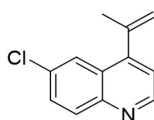
40

【0116】

ステップ2：6-クロロ-4-(プロパ-1-エン-2-イル)キノリン

50

【化 5 9】



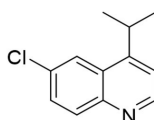
表題化合物（700mg、26%）を、6-クロロキノリン-4-イルトリフルオロメタンスルホネート及び4,4,5,5-テトラメチル-2-（プロプ-1-エン-2-イル）-1,3,2-ジオキサボロランから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS $(M+H)^+ = 204.0$.

10

【0117】

ステップ3：6-クロロ-4-イソプロピルキノリン

【化 6 0】



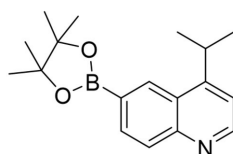
20

表題化合物（616mg、100%）を、6-クロロ-4-（プロプ-1-エン-2-イル）キノリンから、実施例4のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS $(M+H)^+ = 206.0$.

【0118】

ステップ4：4-イソプロピル-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）キノリン

【化 6 1】



30

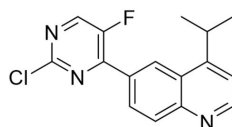
表題化合物（1.0g、100%）を、6-クロロ-4-イソプロピルキノリンから、実施例1のステップ2と同様の方法で調製した。LC-MS $(M+H)^+ = 298.0$.

【0119】

ステップ5：6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン

【化 6 2】

40



表題化合物（526mg、97%）を、2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン及び4-イソプロピル-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）キノリンから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS $(M+H)^+ = 302.0$.

50

【0120】

ステップ6：(3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物(150mg、23%)を、6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン及び(3S, 4R) - 4 - アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩から、実施例1のステップ4と同様の方法で調製した。

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.92 (d, J=4.5 Hz, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.7 Hz, 1H), 8.17 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.52 (d, J=4.4 Hz, 1H), 7.29 (d, J=7.3 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.97 - 3.71 (m, 4H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 3.38 (m, 1H), 3.07 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.13 - 1.93 (m, 1H), 1.56 - 1.39 (m, 1H), 1.40 (d, J=6.6 Hz, 6H). LC-MS (M+H)⁺=383.0.

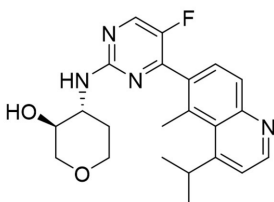
10

【0121】

実施例9：(3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-5-メチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化63】

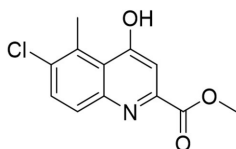
20



ステップ1：メチル 6-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルキノリン-2-カルボキシレート

30

【化64】



メタノール(110mL)中の4-クロロ-3-メチルアニリン(8g、56.5mmol)の溶液に、ジメチルブタ-2-イネジオエート(8.11g、57.1mmol)を0℃で滴加し、結果として得られた溶液を室温で1時間攪拌した。溶媒を真空中で除去した。残留物をコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物(4.24g、30%)を得た。LC-MS (M+H)⁺=252.0.

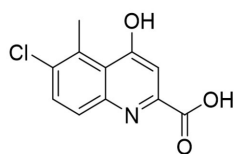
40

【0122】

ステップ2：6-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルキノリン-2-カルボン酸

50

【化 6 5】



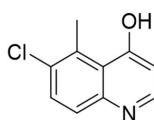
表題化合物（3.3 g、82.5%）を、メチル6-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルキノリン-2-カルボキシレートから、実施例1のステップ5と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 238.0.

10

【0123】

ステップ3：6-クロロ-5-メチルキノリン-4-オール

【化 6 6】



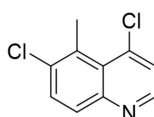
20

ジフェニルエーテル（30 mL）中の6-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルキノリン-2-カルボン酸（3.3 g、13.9 mmol）の溶液を、260℃で1時間攪拌した後に、室温まで冷却し、コンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（2.35 g、87%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 194.0.

【0124】

ステップ4：4,6-ジクロロ-5-メチルキノリン

【化 6 7】



30

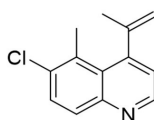
6-クロロ-5-メチルキノリン-4-オール（553 mg、2.86 mmol）をオキシ塩化リン（15 mL）中に溶解させ、溶液を3時間還流させた後、室温まで冷却し、真空中で濃縮した。酢酸エチル（20 mL）を添加し、pH = 8まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加した。水層を分離し、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（491 mg、81%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 212.0.

40

【0125】

ステップ5：6-クロロ-5-メチル-4-(プロパ-1-エン-2-イル)キノリン

【化 6 8】



表題化合物（191 mg、51%）を、4,6-ジクロロ-5-メチルキノリン及び4

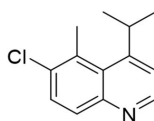
50

， 4， 5， 5-テトラメチル-2-（プロプ-1-エン-2-イル）-1， 3， 2-ジオキサボロランから、実施例 1 のステップ 3 と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）⁺=218.0.

【0126】

ステップ 6：6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン

【化 6 9】



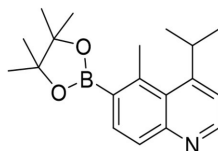
10

表題化合物（193mg、100%）を、6-クロロ-5-メチル-4-（プロプ-1-エン-2-イル）キノリンから、実施例 4 のステップ 3 と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）⁺=220.0.

【0127】

ステップ 7：4-イソプロピル-5-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）キノリン

【化 7 0】



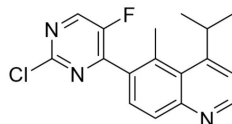
20

表題化合物（302mg、100%）を、6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリンから、実施例 1 のステップ 2 と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）⁺=312.0.

【0128】

ステップ 8：6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピル-5-メチルキノリン

【化 7 1】



30

表題化合物（72mg、24%）を、4-イソプロピル-5-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）キノリンから、実施例 1 のステップ 3 と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）⁺=316.0.

【0129】

ステップ 9：（3S， 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（4-イソプロピル-5-メチルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物（25mg、28%）を、6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピル-5-メチルキノリンから、実施例 1 のステップ 4 と同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz， DMSO-d₆） δ 8.84（d， J=4.5 Hz， 1H）， 8.47（s， 1H）， 7.96（d， J=8.6 Hz

40

50

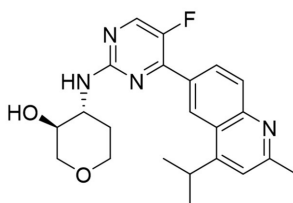
z, 1H), 7.64 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.62 (d, J=4.5 Hz, 1H), 7.30 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.94 (d, J=5.1 Hz, 1H), 4.22 – 4.02 (m, 1H), 3.85 – 3.70 (m, 3H), 3.58 – 3.42 (m, 1H), 3.32 – 3.22 (m, 1H), 3.03 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.71 (s, 3H), 1.98 (d, J=11.5 Hz, 1H), 1.55 – 1.35 (m, 1H), 1.34 (d, J=6.4 Hz, 6H). LC-MS (M+H)⁺=397.0.

【0130】

実施例10：(3S, 4R) – 4 – ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-2-メチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

10

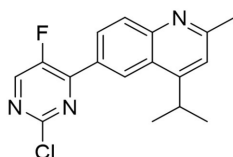
【化72】



20

ステップ1：6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン

【化73】



30

表題化合物(180mg、69%)を、4-イソプロピル-2-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)キノリン及び2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンから、実施例1のステップ3のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=316.1.

【0131】

ステップ2：(3S, 4R) – 4 – ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-2-メチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

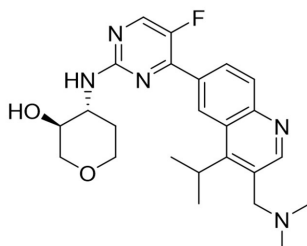
表題化合物(25mg、11%)を、6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン及び(3S, 4R) – 4 – アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールから、実施例1のステップ4のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.80 (s, 1H), 8.48 (d, J=3.6 Hz, 1H), 8.26 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.05 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.42 (s, 1H), 7.25 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.96 (s, 1H), 3.90 – 3.79 (m, 3H), 3.74 (dt, J=14.0, 7.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.39 – 3.33 (m, 1H), 3.07 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.68 (s, 3H), 2.12 – 1.92 (m, 1H), 1.55 – 1.47 (m, 1H), 1.42 – 1.35 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺=397.3.

40

50

【0132】

実施例11：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((ジメチルアミノ) メチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール
【化74】



10

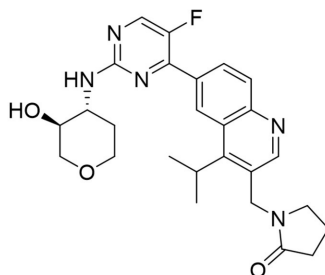
ジメチルホルムアミド (2 mL) 中の (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール (25 mg、0.058 mmol) の溶液に、ジメチルアミン塩酸塩 (9.5 mg、0.116 mmol) 及び N, N - ジイソプロピルエチルアミン (22.4 mg、0.174 mmol) を 25℃ で添加した。混合物を 25℃ で 5 時間攪拌した後、酢酸エチル (20 mL) で希釈した。有機溶液をブライ
ン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (5%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによ
ってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (7.4 mg、29%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.12 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.34 - 8.25 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J = 7.9 Hz, 1H), 4.52 - 4.94 (m, 1H), 4.04 - 3.90 (m, 1H), 3.92 - 3.80 (m, 3H), 3.66 - 3.61 (m, 2H), 3.57 - 3.50 (m, 1H), 3.42 - 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.20 (s, 6H), 2.09 - 2.01 (m, 1H), 1.62 - 1.49 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 440.1.

20

30

【0133】

実施例12：1 - ((6 - (5 - フルオロ - 2 - (((3S, 4R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - イソプロピルキノリン - 3 - イル) メチル) ピロリジン - 2 - オン
【化75】

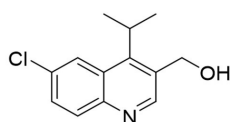


40

ステップ1：(6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メタノール

50

【化 7 6】



エチル 6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート (2.45 g、8.82 mmol) を、乾燥テトラヒドロフラン (20 mL) 中に溶解させた。テトラヒドロフラン (11.8 mL、1.5 M、17.64 mmol) 中の水素化ジイソブチルアルミニウム溶液を 0℃ で滴加し、反応溶液を室温で一晩攪拌した。飽和 NH₄Cl 溶液 (30 mL) を添加し、水層を酢酸エチル (100 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (1.73 g、56%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 236.0.

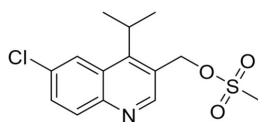
10

【0134】

ステップ 2: (6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル) メチルメタンスルホネート

【化 7 7】

20



(6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル) メタノール (868 mg、3.68 mmol) 及びメタンスルホン酸無水物 (770 mg、4.42 mmol) を、0℃ で乾燥ジクロロメタン (10 mL) 中に溶解させた。N, N-ジイソプロピルエチルアミン (571.2 mg、4.42 mmol) を 0℃ で添加し、反応溶液を 0℃ で 30 分間、次いで室温で 2 時間攪拌した。重炭酸ナトリウムの飽和水溶液 (10 mL) を添加し、水層を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (736 mg、63.4%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 314.0.

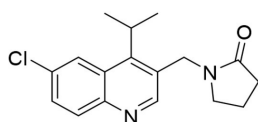
30

【0135】

ステップ 3: 1-((6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル) メチル) ピロリジン-2-オン

【化 7 8】

40



乾燥ジメチルホルムアミド (3 mL) 中のピロリジン-2-オン (81.4 mg、0.96 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (5 mg、60%、1.28 mmol) を窒素雰囲気下で、0℃ で添加し、反応混合物を 0℃ で 30 分間攪拌した。(6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル) メチルメタンスルホネート (200 mg、0.64 mmol) を添加し、混合物を室温で一晩攪拌した後に、水 (20 mL) を添加した。水層を酢酸エチル (30 mL × 3) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸

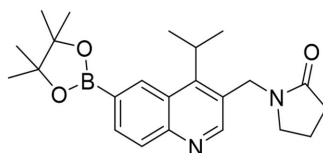
50

ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（96 mg、50%）を得た。LC-MS (M+H)⁺=303.0.

【0136】

ステップ4：1-((4-イソプロピル-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)キノリン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オン

【化79】



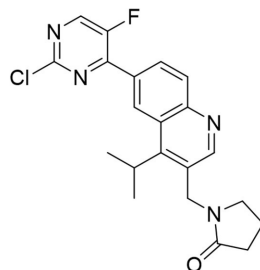
10

表題化合物（152 mg、100%）を、1-((6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オンから、実施例1のステップ2のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=395.0.

【0137】

ステップ5：1-((6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オン

【化80】



20

30

表題化合物（126 mg、100%）を、1-((4-イソプロピル-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)キノリン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オンから、実施例1のステップ3のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=399.0.

【0138】

ステップ6：1-((6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オン

40

表題化合物（46 mg、30%）を、1-((6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)ピロリジン-2-オンから、実施例1のステップ4のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.7 Hz, 1H), 8.31 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.16 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.68 (s, 2H), 4.01-3.68 (m, 4H), 3.67-3.47 (m, 1H), 3.37 (d, J=11.9 Hz, 1H), 3.15 (t, J=6.9 Hz, 2H), 3.05 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.30 (t, J=8.0 Hz, 2H)

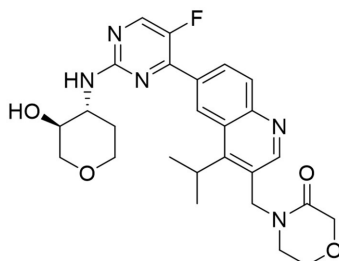
50

, 2.13 – 1.93 (m, 1H), 1.96 – 1.82 (m, 2H), 1.53 (t, J = 6.3 Hz, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 480.0.

【0139】

実施例13：4-((6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)モルホリン-3-オン

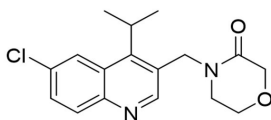
【化81】



10

ステップ1：4-((6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)モルホリン-3-オン

【化82】



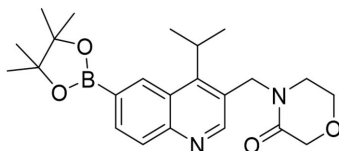
20

表題化合物(152mg、100%)を、(6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチルメタンスルホネートから、実施例12のステップ3のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 319.0.

【0140】

ステップ2：4-((4-イソプロピル-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)キノリン-3-イル)メチル)モルホリン-3-オン

【化83】



30

表題化合物(205mg、100%)を、4-((6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)モルホリン-3-オンから、実施例1のステップ2のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 411.0.

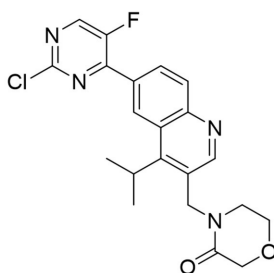
【0141】

ステップ3：4-((6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)モルホリン-3-オン

40

50

【化 8 4】



10

表題化合物（120mg、100%）を、4-（（4-イソプロピル-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）キノリン-3-イル）メチル）モルホリン-3-オンから、実施例1のステップ3のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=415.15.

【0142】

ステップ4：4-（（6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-イル）メチル）モルホリン-3-オン

表題化合物（25mg、10%）を、4-（（6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-イル）メチル）モルホリン-3-オンから、実施例1のステップ4のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.13（s, 1H）, 8.82（s, 1H）, 8.50（d, J=3.7Hz, 1H）, 8.31（d, J=8.5Hz, 1H）, 8.16（d, J=8.7Hz, 1H）, 7.28（d, J=7.6Hz, 1H）, 4.97（d, J=5.2Hz, 1H）, 4.92（s, 2H）, 4.14（s, 2H）, 3.93-3.81（m, 3H）, 3.89-3.69（m, 3H）, 3.60-3.48（m, 1H）, 3.37（d, J=11.3Hz, 1H）, 3.17（s, 2H）, 3.05（t, J=10.3Hz, 1H）, 2.12-1.92（s, 1H）, 1.64-1.44（m, 7H）. LC-MS (M+H)⁺=496.0.

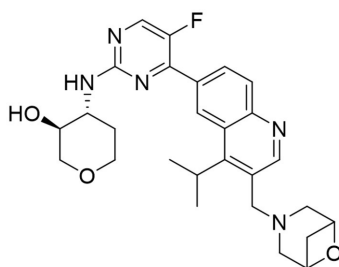
20

30

【0143】

実施例14：（3S,4R）-4-（（4-（3-（（6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタン-3-イル）メチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化 8 5】



40

表題化合物（20mg、35%）を、（3S,4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び6-オキサ-3-アザビシクロ[3.1.1]ヘプタンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.13（s, 1H）, 8.8

50

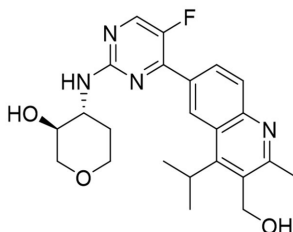
6 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.29 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.42 (d, J=6.0 Hz, 2H), 4.04 (dd, J=14.4, 7.0 Hz, 1H), 3.97 (s, 2H), 3.85 (dd, J=10.6, 5.1 Hz, 3H), 3.61 – 3.48 (m, 1H), 3.37 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.05 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.92 (d, J=11.1 Hz, 2H), 2.84 (q, J=6.6 Hz, 1H), 2.75 (d, J=11.2 Hz, 2H), 2.20 (d, J=7.6 Hz, 1H), 2.13 – 1.93 (s, 1H), 1.65 – 1.45 (m, 1H), 1.55 (d, J=9.0 Hz, 3H), 1.53 (d, J=9.0 Hz, 3H). LC-MS (M+H)⁺=494.0.

10

【0144】

実施例15：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

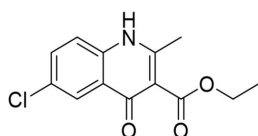
【化86】



20

ステップ1：エチル 6-クロロ-2-メチル-4-オキソ-1, 4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート

【化87】



30

窒素下で、ジメチルアセトアミド (50 mL) 中のエチル 3-オキソブタノエート (7.9 g、60.6 mmol) の溶液に、水素化ナトリウム (2.83 g、60%、70.7 mmol) を添加し、続いて 6-クロロ-2H-ベンゾ[d][1,3]オキサジン-2, 4(1H)-ジオン (10 g、50.5 mmol) を添加した。混合物を、120℃で1時間攪拌した後に、室温まで冷却した。混合物を真空中で濃縮した後に、水を添加した。形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて、生成物 (9 g、67%) を得た。LC-MS (M+H)⁺=265.9.

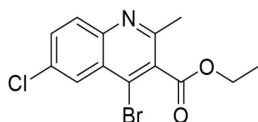
40

【0145】

ステップ2：エチル 4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルキノリン-3-カルボキシレート

50

【化 8 8】



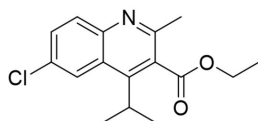
ジメチルホルムアミド（20 mL）中のエチル 6-クロロ-2-メチル-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-3-カルボキシレート（1 g、3.76 mmol）の溶液に、三臭化リン（1.32 g、4.89 mmol）を 0℃で添加した。溶液を室温で一晩攪拌した後に、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液を添加した。形成された沈殿物を濾過し、乾燥させて、粗生成物（900 mg、73%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 328.0, 330.0.

10

【0146】

ステップ 3：エチル 6-クロロ-4-イソプロピル-2-メチルキノリン-3-カルボキシレート

【化 8 9】



20

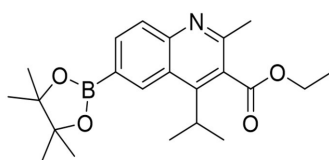
表題化合物（520 mg、65%）を、エチル 4-ブロモ-6-クロロ-2-メチルキノリン-3-カルボキシレートから、実施例 1 のステップ 1 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 292.1.

【0147】

ステップ 4：エチル 4-イソプロピル-2-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)キノリン-3-カルボキシレート

【化 9 0】

30



表題化合物を、エチル 6-クロロ-4-イソプロピル-2-メチルキノリン-3-カルボキシレートから、実施例 1 のステップ 2 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 384.1.

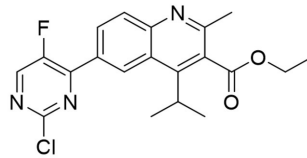
40

【0148】

ステップ 5：エチル 6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン-3-カルボキシレート

50

【化 9 1】



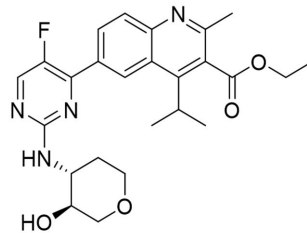
表題化合物（170mg、2つのステップにおいて24%）を、エチル4-イソプロピル-2-メチル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-3-カルボキシレートから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=388.2.

10

【0149】

ステップ6：エチル6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン-3-カルボキシレート

【化 9 2】



20

表題化合物（120mg、58%）を、エチル6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン-3-カルボキシレートから、実施例1のステップ4と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=469.3.

30

【0150】

ステップ7：(3S,4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物（2mg、5%）を、エチル6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピル-2-メチルキノリン-3-カルボキシレートから、実施例3と同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.07 (s, 1H), 8.48 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.24 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.02 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.97 (d, J=5.4 Hz, 1H), 4.74 (d, J=4.0 Hz, 2H), 4.11-3.94 (m, 1H), 3.94-3.75 (m, 3H), 3.59-3.49 (m, 1H), 3.39-3.25 (m, 1H), 3.05 (t, J=10.4 Hz, 1H), 2.79 (s, 3H), 2.03-1.99 (m, 1H), 1.70-1.40 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺=427.3.

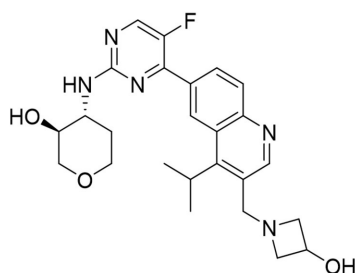
40

【0151】

実施例16：1-((6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)アゼチジン-3-オール

50

【化 9 3】



10

表題化合物（6.9 mg、25%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及びアゼチジン-3-オールから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：9.09（s, 1H）, 8.81（s, 1H）, 8.49（d, J=5.2 Hz, 1H）, 8.33-8.24（m, 1H）, 8.18-8.10（m, 1H）, 7.26（d, J=7.9 Hz, 1H）, 5.34（d, J=8.4 Hz, 1H）, 4.97（d, J=6.8 Hz, 1H）, 4.24-4.16（m, 1H）, 4.00-3.79（m, 7H）, 3.60-3.45（m, 3H）, 3.42-3.35（m, 1H）, 3.03（t, J=10.3 Hz, 1H）, 2.86（t, J=6.5 Hz, 1H）, 2.09-1.95（m, 1H）, 1.61-1.49（m, 7H）。LC-MS（M+H）⁺=468.1.

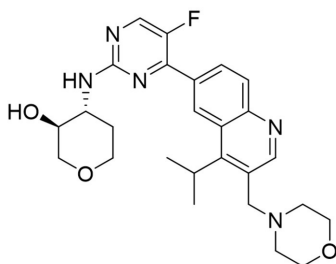
20

【0152】

実施例17：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（4-イソプロピル-3-（モルホリノメチル）キノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化 9 4】

30



表題化合物（9.1 mg、15%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及びモルホリンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：9.13（s, 1H）, 8.78（s, 1H）, 8.52-8.48（m, 1H）, 8.33-8.24（m, 1H）, 8.18-8.10（m, 1H）, 7.26（d, J=7.9 Hz, 1H）, 5.00-4.95（m, 1H）, 4.04-4.00（m, 1H）, 3.92-3.81（m, 3H）, 3.76-3.71（m, 2H）, 3.60-3.50（m, 5H）, 3.42-3.35（m, 1H）, 3.05（t, J=10.3 Hz, 1H）, 2.40（s, 3H）, 2.45-2.30（m, 1H）, 2.09-2.00（m, 1H）, 1.62-1.50（m, 7H）。LC-MS（M+H）⁺=482

40

50

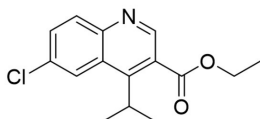
． 1 ．

【 0 1 5 3 】

実施例 17 はまた、以下のステップによっても得ることができる：

ステップ 1：エチル 6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【化 9 5】



10

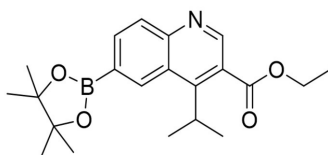
窒素下で、イソプロピル臭化マグネシウム（15 mL、1 M、15 mmol）の溶液に、テトラヒドロフラン（21.4 mL、0.7 M、15 mmol）中の塩化亜鉛溶液を添加し、混合物を 50℃で 2 時間撹拌した。ジメチルホルムアミド（10 mL）、ヨウ化銅（I）（143 mg、0.75 mmol）及び（1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（275 mg、0.375 mmol）中のエチル 4，6-ジクロロキノリン-3-カルボキシレート（2 g、7.5 mmol）の溶液を添加し、結果として得られた混合物を 50℃で 2 時間撹拌した後、室温に冷却した。反応物をメタノール（10 mL）でクエンチし、溶媒を蒸発させた。残留物を濾過前に酢酸エチル及び水中に懸濁させた。濾液を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（16%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（1.5 g、71%）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 278.2.

20

【 0 1 5 4 】

ステップ 2：エチル 4-イソプロピル-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）キノリン-3-カルボキシレート

【化 9 6】



30

1，4-ジオキサン（40 mL）中のエチル 6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート（1.3 g、4.0 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（1.4 g、5.6 mmol）、（1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（172 mg、0.24 mmol）及び酢酸カリウム（921 mg、9.4 mmol）の混合物を、室温まで冷却する前に、窒素下にて 80℃で一晩撹拌した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、粗生成物を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS（M+H）⁺ = 370.3.

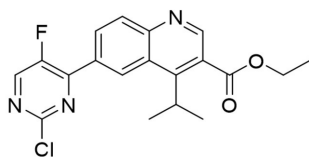
40

【 0 1 5 5 】

ステップ 3：エチル 6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

50

【化 9 7】



1, 4-ジオキサン (40 mL) 及び水 (5 mL) 中のエチル 4-イソプロピル-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) キノリン-3-カルボキシレート、2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (785 mg、4.7 mmol)、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) パラジウム (II) 二塩化物 (176 mg、0.24 mmol) 及び K_2CO_3 (1.3 g、9.4 mmol) の混合物を、室温まで冷却する前に、80℃で一晩攪拌した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (3%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (790 mg、2つのステップに対して45%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1.

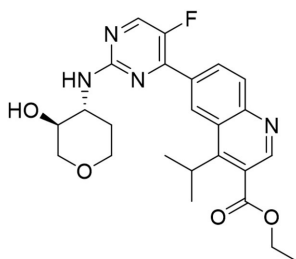
10

【0156】

ステップ4: エチル 6-(5-フルオロ-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) ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

20

【化 9 8】



30

1, 4-ジオキサン (30 mL) 中のエチル 6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート (790 mg、2.11 mmol)、(3S, 4R)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (390 mg、2.53 mmol)、(SP-4-1)-[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 (89 mg、0.11 mmol) 及び炭酸セシウム (2.1 g、6.33 mmol) の反応混合物を、窒素下で、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (6%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (780 mg、81%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 455.8.

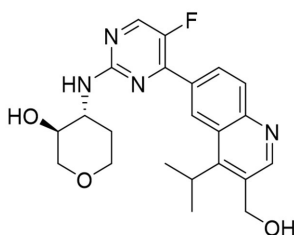
40

【0157】

ステップ5: (3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

50

【化 9 9】



10

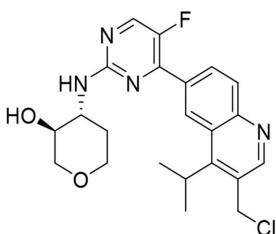
テトラヒドロフラン（10 mL）中のエチル 6-（5-フルオロ-2-（（3S, 4R）-3-ヒドロキシテトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル）アミノ）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート（50 mg、0.11 mmol）の溶液に、窒素下で、0℃で、水素化アルミニウムリチウム（13 mg、0.33 mmol）を添加し、室温で3時間攪拌した。反応物をメタノールでクエンチし、溶媒を蒸発させた。残留物を分取HPLC（溶出液：水（0.1%ギ酸）／アセトニトリル（0.1%ギ酸））によって精製して、生成物（6 mg、12%）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 413.3.

【0158】

ステップ6：（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

20

【化100】



30

ジクロロメタン（5 mL）中の（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（3-（ヒドロキシメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール（80 mg、0.19 mmol）の溶液に、塩化チオニル（46 mg、0.39 mmol）を0℃で添加し、混合物を1時間攪拌した後、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液でクエンチした。水層をジクロロメタン（30 mL）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、85 mgの粗生成物を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS（M+H）⁺ = 431.2.

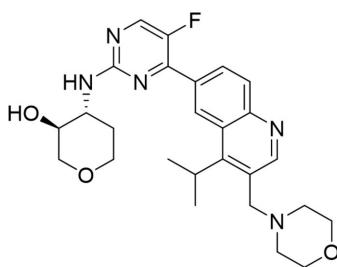
40

【0159】

ステップ7：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（4-イソプロピル-3-（モルホリノメチル）キノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

50

【化 1 0 1】



10

ジメチルホルムアミド（2 mL）中の（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール（59 mg、0.14 mmol）の溶液に、モルホリン（24 mg、0.27 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（35 mg、0.27 mmol）を25℃で添加した。混合物を25℃で5時間攪拌した後、酢酸エチル（20 mL）で希釈した。有機溶液をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール（5%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（9.1 mg、15%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ: 9.13 (s, 1H), 8.78 (s, 1H), 8.52 – 8.48 (m, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.00 – 4.95 (m, 1H), 4.04 – 4.00 (m, 1H), 3.92 – 3.81 (m, 3H), 3.76 – 3.71 (m, 2H), 3.60 – 3.50 (m, 5H), 3.42 – 3.35 (m, 1H), 3.05 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.40 (s, 3H), 2.45 – 2.30 (m, 1H), 2.09 – 2.00 (m, 1H), 1.62 – 1.50 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 482.1.

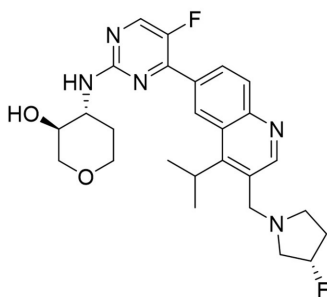
20

【0160】

実施例 18: （3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（3-（（S）-3-フルオロピロリジン-1-イル）メチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

30

【化 1 0 2】



40

表題化合物（8.1 mg、18%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（S）-3-フルオロピロリジンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ: 9.12 (s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.52 – 8.48 (m, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 5.

50

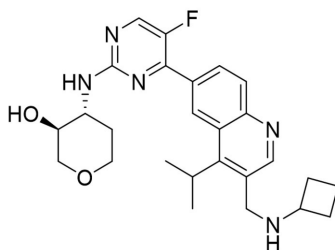
3.0 – 5.10 (m, 1H), 5.00 – 4.94 (m, 1H), 4.04 – 3.98 (m, 1H), 3.92 – 3.80 (m, 5H), 3.58 – 3.50 (m, 1H), 3.42 – 3.36 (m, 1H), 3.03 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.85 – 2.73 (m, 2H), 2.71 – 2.60 (m, 1H), 2.40 – 2.31 (m, 1H), 2.23 – 2.00 (m, 2H), 1.93 – 1.78 (m, 1H), 1.60 – 1.49 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 484.1.

【0161】

実施例 19: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (シクロブチルアミノ)メチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール

10

【化103】



20

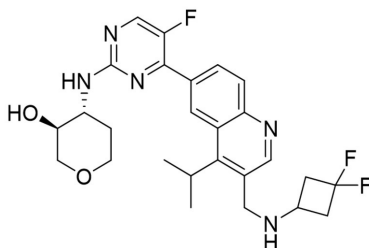
表題化合物 (20 mg、37%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール及びシクロブタンアミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (brs, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.32–8.23 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.25 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.06–3.77 (m, 6H), 3.63–3.49 (m, 1H), 3.43–3.35 (m, 1H), 3.26–3.13 (m, 1H), 3.13–3.00 (m, 1H), 2.19–2.00 (m, 3H), 1.82–1.69 (m, 3H), 1.67–1.48 (m, 9H). LC-MS (M+H)⁺ = 466.1.

30

【0162】

実施例 20: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((3,3-ジフルオロシクロブチル)アミノ)メチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール

【化104】



40

表題化合物 (15 mg、34%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール及び 3,3-ジフルオロシクロブタン

50

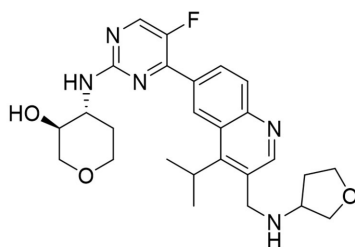
－１－アミンから、実施例１１のステップ１のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.97 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.06-3.78 (m, 6H), 3.59-3.53 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 1H), 3.23-3.17 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.79-2.73 (m, 3H), 2.44-2.30 (m, 2H), 2.11-2.01 (m, 1H), 1.68-1.47 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 502.2.

10

【0163】

実施例２１：(3S, 4R)－４－((5-フルオロ－４－(4-イソプロピル－３－((テトラヒドロフラン－３-イル)アミノ)メチル)キノリン－６-イル)ピリミジン－２-イル)アミノ)テトラヒドロ－２H-ピラン－３-オール

【化１０５】



20

表題化合物(18mg、44%)を、(3S, 4R)－４－((4-(3-(クロロメチル)－４-イソプロピルキノリン－６-イル)－５-フルオロピリミジン－２-イル)アミノ)テトラヒドロ－２H-ピラン－３-オール及びテトラヒドロフラン－３-アミンから、実施例１１のステップ１のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.32-8.22 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.03-3.81 (m, 6H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.62-3.44 (m, 2H), 3.42-3.35 (m, 2H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.36-2.30 (m, 1H), 2.10-1.89 (m, 2H), 1.83-1.67 (m, 1H), 1.64-1.47 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 482.1.

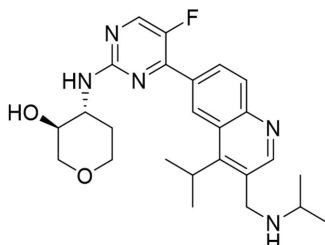
30

【0164】

実施例２２：(3S, 4R)－４－((5-フルオロ－４－(4-イソプロピル－３-(イソプロピルアミノ)メチル)キノリン－６-イル)ピリミジン－２-イル)アミノ)テトラヒドロ－２H-ピラン－３-オール

40

【化１０６】



50

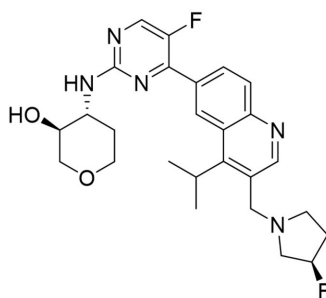
表題化合物（10 mg、12%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及びイソプロピルアミンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.10（brs, 1H）, 8.85（s, 1H）, 8.49（d, J=3.9 Hz, 1H）, 8.32-8.22（m, 1H）, 8.12（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.26（d, J=7.7 Hz, 1H）, 4.98（d, J=5.2 Hz, 1H）, 4.05-3.80（m, 6H）, 3.63-3.48（m, 1H）, 3.43-3.34（m, 1H）, 3.13-3.00（m, 1H）, 2.86-2.72（m, 1H）, 2.11-2.01（m, 1H）, 1.64-1.48（m, 7H）, 1.10-1.02（m, 6H）. LC-MS（M+H）⁺=454.3.

10

【0165】

実施例23：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（3-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）メチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化107】



20

表題化合物（9.2 mg、19%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（R）-3-フルオロピロリジンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：9.12（s, 1H）, 8.83（s, 1H）, 8.52-8.48（m, 1H）, 8.33-8.24（m, 1H）, 8.18-8.10（m, 1H）, 7.26（d, J=7.9 Hz, 1H）, 5.30-5.10（m, 1H）, 5.00-4.94（m, 1H）, 4.04-3.98（m, 1H）, 3.92-3.80（m, 5H）, 3.58-3.50（m, 1H）, 3.42-3.36（m, 1H）, 3.03（t, J=10.3 Hz, 1H）, 2.85-2.73（m, 2H）, 2.71-2.60（m, 1H）, 2.40-2.31（m, 1H）, 2.23-2.00（m, 2H）, 1.93-1.78（m, 1H）, 1.60-1.49（m, 7H）. LC-MS（M+H）⁺=484.1.

30

40

【0166】

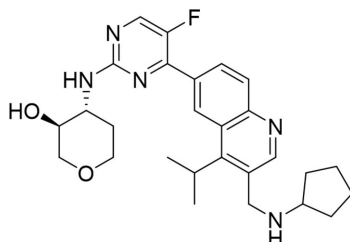
実施例24：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（4-イソプロピル-3-（（（R）-テトラヒドロフラン-2-イル）メチル）アミノ）メチル）キノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

50

CC(C)c1nc2cc(ccc2n1)C3=NC(=NC=C3F)N[C@@H]4C[C@H](O)CCO4CN[C@H]5CCOC5CC1(C)C2=CN(C2C(C)=C3C=CC=C(C=C3C4=CC=CC=C4N5C(=N)C(=C(C=C5)F)NC6COC(C6)O)C)CC1

50

実施例 26：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((シクロペンチルアミノ) メチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール
【化 110】



10

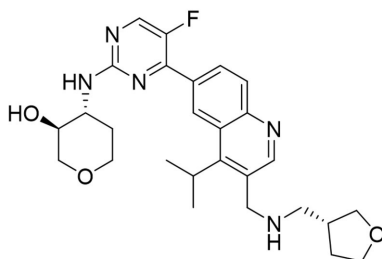
表題化合物 (20 mg、45%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール及びシクロペンタンアミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.5 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.99 - 3.86 (m, 6H), 3.55 (s, 1H), 3.36 (t, J=11.3 Hz, 2H), 3.14 - 2.99 (m, 2H), 2.04 (s, 1H), 1.80 - 1.55 (m, 10H), 1.54 - 1.42 (m) . LC-MS (M+H)⁺ = 480.1.

20

【0169】

実施例 27：(3S, 4R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピル - 3 - (((R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) メチル) アミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール
【化 111】

30



表題化合物 (10 mg、16%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール及び (R) - テトラヒドロフラン - 3 - イル) メタンアミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.98 (br s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 6H), 3.80 - 3.65 (m, 2H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 3.03 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.65 - 2.57 (m, 2H), 2.40 - 2.30 (m, 1H), 2.10 - 2.00 (m, 1H) 2.00 - 1.88 (m, 1H), 1.62 - 1.50

40

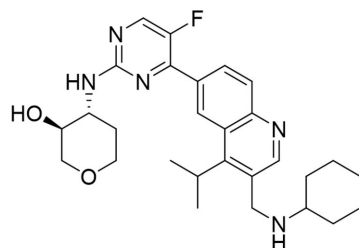
50

(m, 8H). LC-MS (M+H)⁺ = 496.2.

【0170】

実施例 28: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (シクロヘキシルアミノ) メチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール

【化 112】



10

表題化合物 (8mg、35%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール及びシクロヘキシルアミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.96 (s, 3H), 3.86 (s, 3H), 3.65 - 3.45 (m, 1H), 3.45 - 3.25 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.5 Hz, 1H), 2.49 - 2.41 (m, 2H), 2.14 - 1.94 (m, 1H), 1.89 (d, J = 10.6 Hz, 2H), 1.77 - 1.57 (m, 2H), 1.66 - 1.46 (m, 8H), 1.30 - 1.06 (m, 5H). LC-MS (M+H)⁺ = 494.0.

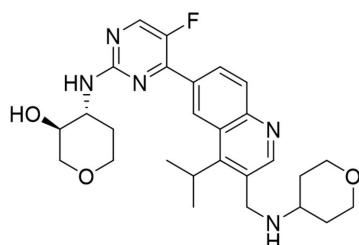
20

【0171】

実施例 29: (3S, 4R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - (4 - イソプロピル - 3 - ((テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) メチル) キノリン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール

30

【化 113】



40

表題化合物 (16mg、70%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール及びテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - アミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.3 Hz, 1H), 8.12 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 7.26 (d, J = 7.4 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 3.98 (s, 3H), 3.84 (d, J = 10.0 Hz

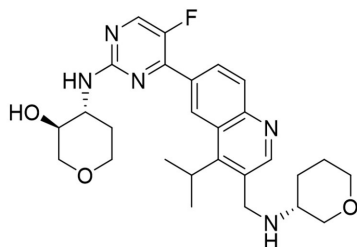
50

z, 5H), 3.64 – 3.44 (m, 1H), 3.46 – 3.19 (m, 4H), 3.05 (t, J=10.6 Hz, 1H), 2.75 – 2.55 (m, 1H), 2.13 – 1.93 (m, 1H), 1.84 (d, J=12.3 Hz, 2H), 1.68 – 1.44 (m, 7H), 1.32 (d, J=10.1 Hz, 2H). LC-MS (M+H)⁺ = 496.0.

【0172】

実施例30: (3S, 4R) – 4 – ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
【化114】

10



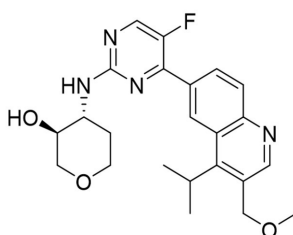
表題化合物 (16 mg、70%) を、(3S, 4R) – 4 – ((4 – (3 – (クロロメチル) – 4 – イソプロピルキノリン – 6 – イル) – 5 – フルオロピリミジン – 2 – イル)アミノ)テトラヒドロ – 2H – ピラン – 3 – オール及び (R) – テトラヒドロフラン – 3 – アミンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.9 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 4.97 (d, J=4.9 Hz, 1H), 4.06 – 3.92 (m, 3H), 3.91 – 3.71 (m, 4H), 3.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.64 – 3.44 (m, 1H), 3.48 – 3.17 (m, 2H), 3.06 (t, J=10.0 Hz, 2H), 2.66 – 2.46 (m, 2H), 2.09 – 1.89 (m, 2H), 1.71 – 1.37 (m, 9H), 1.40 – 1.20 (m, 1H). LC-MS (M+H)⁺ = 496.0.

20

30

【0173】

実施例31: (3S, 4R) – 4 – ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-(メトキシメチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
【化115】



40

ジメチルホルムアミド (1 mL) 中の (3S, 4R) – 4 – ((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-(メトキシメチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール (20 mg、0.046 mmol) の溶液に、メトキシドナトリウム (5 mg、0.092 mmol、2当量) を室温で添加

50

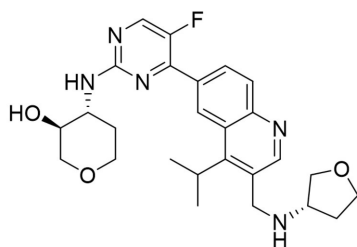
した。混合物を 80℃で 16 時間攪拌した後に、室温まで冷却し、水 (10 mL) を添加した。水層を酢酸エチル (30 mL) で抽出した。有機相をブライン (20 mL) で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (5%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (17 mg、80%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.87 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.0 Hz, 1H), 8.30 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.15 (d, J=8.7 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.70 (s, 2H), 4.00 – 3.75 (m, J=4.6 Hz, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.36 (s, 3H), 3.46 – 3.26 (m, 1H), 3.05 (t, J=10.6 Hz, 1H), 2.12 – 1.93 (m, 1H), 1.65 – 1.45 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺=427.1.

10

【0174】

実施例 32: (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4- (4-イソプロピル-3- (((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) キノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化 116】



20

表題化合物 (8.5 mg、15%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4- (3- (クロロメチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び (S) -テトラヒドロフラン-3-アミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 – 8.48 (m, 1H), 8.33 – 8.24 (m, 1H), 8.18 – 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.00 – 3.80 (m, 6H), 3.80 – 3.65 (m, 3H), 3.59 – 3.46 (m, 2H), 3.42 – 3.36 (m, 3H), 3.03 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.00 – 1.93 (m, 2H), 1.80 – 1.70 (m, 1H), 1.61 – 1.50 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺=482.1.

30

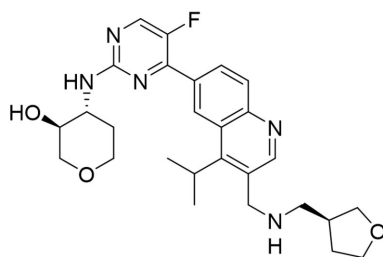
【0175】

実施例 33: (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4- (4-イソプロピル-3- ((((S) -テトラヒドロフラン-3-イル) メチル) アミノ) メチル) キノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

40

50

【化 1 1 7】



10

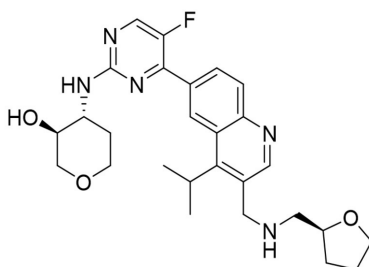
表題化合物（9.5 mg、16%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（S）-（テトラヒドロフラン-3-イル）メタンアミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.11（s, 1H）, 8.84（s, 1H）, 8.52 – 8.48（m, 1H）, 8.33 – 8.24（m, 1H）, 8.18 – 8.10（m, 1H）, 7.26（d, J=7.9 Hz, 1H）, 4.97（s, 1H）, 4.00 – 3.80（m, 6H）, 3.80 – 3.65（m, 2H）, 3.59 – 3.46（m, 2H）, 3.42 – 3.36（m, 3H）, 3.03（t, J=10.3 Hz, 1H）, 2.65 – 2.57（m, 2H）, 2.40 – 2.30（m, 1H）, 2.10 – 2.00（m, 1H）, 2.00 – 1.88（m, 1H）, 1.62 – 1.50（m, 8H）。LC-MS（M+H）⁺=496.1.

20

【0176】

実施例 34：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（4-イソプロピル-3-（（（（S）-テトラヒドロフラン-2-イル）メチル）アミノ）メチル）キノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化 1 1 8】



30

表題化合物（6 mg、12%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（S）-（テトラヒドロフラン-2-イル）メタンアミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.11（s, 1H）, 8.84（s, 1H）, 8.52 – 8.48（m, 1H）, 8.33 – 8.24（m, 1H）, 8.18 – 8.10（m, 1H）, 7.26（d, J=7.9 Hz, 1H）, 4.98（s, 1H）, 4.00 – 3.81（m, 7H）, 3.76 – 3.69（m, 1H）, 3.63 – 3.50（m, 2H）, 3.40 – 3.33（m, 2H）, 3.05（t, J=10.3 Hz, 1H）, 2.64 – 2.59（m, 2H）, 2.10 – 2.00（m, 1H）, 1.93 – 1.84（m, 1H）, 1.83 – 1.75（m, 2H）, 1.62 – 1.51（m, 8H）。LC-MS（M+H）⁺=496.1.

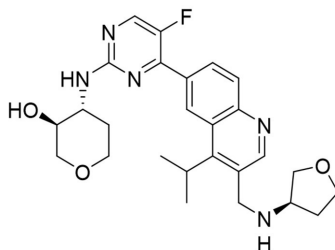
40

50

【0177】

実施例35：(3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4 - (4-イソプロピル-3 - (((R) - テトラヒドロフラン-3-イル) アミノ) メチル) キノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化119】



10

表題化合物 (11.5 mg、18%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び (R) - テトラヒドロフラン-3-アミンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.52 - 8.48 (m, 1H), 8.33 - 8.24 (m, 1H), 8.18 - 8.10 (m, 1H), 7.26 (d, J=7.9 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.00 - 3.80 (m, 6H), 3.80 - 3.65 (m, 3H), 3.59 - 3.46 (m, 2H), 3.42 - 3.36 (m, 3H), 3.03 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.00 - 1.93 (m, 2H), 1.80 - 1.70 (m, 1H), 1.61 - 1.50 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 482.1.

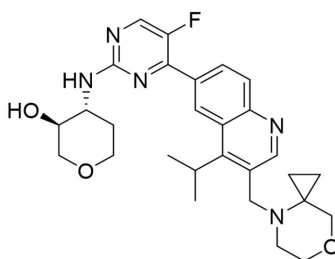
20

【0178】

実施例36：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((7-オキサ-4-アザスピロ [2.5] オクタン-4-イル) メチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

30

【化120】



40

表題化合物 (4 mg、17%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び 7-オキサ-4-アザスピロ [2.5] オクタン塩酸塩から、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 - 9.04 (m, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.6 Hz, 1H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.26 (d, J=8.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.13 - 4.01 (m, 2H), 3.97 - 3.79 (m, 4H), 3.68 (s, 2H), 3.52 (s, 3H), 3.31 - 3.29 (m, 1H), 3.10 - 3.00 (m, 1H)

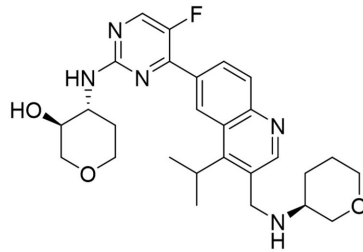
50

, 2.75 – 2.59 (m, 2H), 2.10 – 1.99 (m, 1H), 1.60 – 1.45 (m, 7H), 0.69 (s, 2H), 0.50 (s, 2H). LC-MS (M+H)⁺ = 508.1.

【0179】

実施例37: (3S, 4R) – 4 – ((5-フルオロ-4- (4-イソプロピル-3- (((S) – テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル) アミノ) メチル) キノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化121】

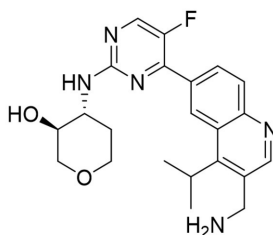


表題化合物 (12 mg、41%) を、(3S, 4R) – 4 – ((4- (3- (クロロメチル) – 4-イソプロピルキノリン-6-イル) – 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び (S) – テトラヒドロフラン-2H-ピラン-3-アミンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.4 Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.4 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.05 – 3.91 (m, 3H), 3.86 (d, J=8.1 Hz, 4H), 3.69 (d, J=11.4 Hz, 1H), 3.55 (s, 1H), 3.36 (t, J=11.2 Hz, 2H), 3.27 (t, J=10.9 Hz, 2H), 3.06 (t, J=9.8 Hz, 2H), 2.00 (s, 2H), 1.71 – 1.39 (m, 9H), 1.30 (d, J=10.4 Hz, 1H). LC-MS (M+H)⁺ = 496.0.

【0180】

実施例38: (3S, 4R) – 4 – ((4- (3- (アミノメチル) – 4-イソプロピルキノリン-6-イル) – 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化122】



ステップ1: (3S, 4R) – 4 – ((4- (3- (アジドメチル) – 4-イソプロピルキノリン-6-イル) – 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

10

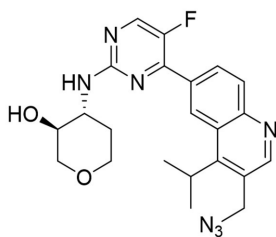
20

30

40

50

【化 1 2 3】



10

ジメチルホルムアミド（2 mL）中の（3 S，4 R）-4-（{5-フルオロ-4-〔3-（ヒドロキシメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル〕ピリミジン-2-イル} アミノ）オキササン-3-オール（190 mg、0.46 mmol）、及びジフェニルホスホリルアジド（255 mg、0.92 mmol）の溶液を、窒素雰囲気下で、50℃で5時間撹拌した。溶液を減圧下で濃縮し、残留物を、ジクロロメタン中のMeOH（0%～20%勾配、v/v）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（66 mg、32%）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 438.2.

【0181】

ステップ2：（3 S，4 R）-4-（（4-（3-（アミノメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-オール

20

テトラヒドロフラン／水（11 mL、10/1、v/v）中の（3 S，4 R）-4-（（4-（3-（アジドメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-オール（66 mg、0.15 mmol）及びトリフェニルホスフィン（79 mg、0.30 mmol）の溶液を、窒素雰囲気下で、50℃で3時間撹拌した。反応溶液を減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン（0%～20%勾配）中のMeOHで溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製し、次いで、以下の条件下で分取HPLCによって精製した：カラム、X Bridge Shield RP18 OBDカラム、30×150 mm、5 μm；移動相、水中のアセトニトリル（10 mmol/LのNH₄HCO₃及び0.1%のNH₄OHを含む）、9分で17%～47%勾配；検出器、UV 254 nm。表題化合物（14 mg、24%）を取得した。¹H-NMR（400 MHz，DMSO-d₆）δ 9.10（s，1H），8.90（s，1H），8.49（d，J=3.9 Hz，1H），8.26（d，J=8.8 Hz，1H），8.12（d，J=8.8 Hz，1H），7.26（d，J=7.8 Hz，1H），5.01-4.95（m，1H），4.04-3.80（m，6H），3.60-3.50（m，1H），3.42-3.34（m，1H），3.11-3.01（m，1H），2.10-1.85（m，3H），1.65-1.46（m，7H）。LC-MS（M+H）⁺ = 412.1.

30

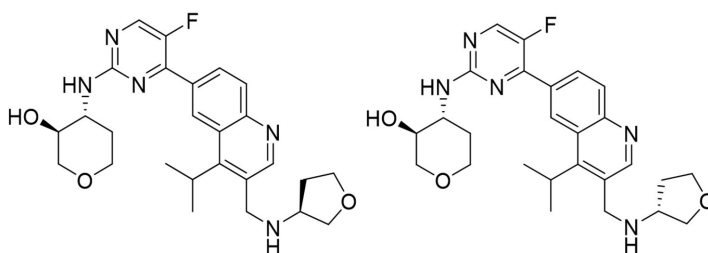
【0182】

実施例39及び実施例40：（3 S，4 R）-4-（（5-フルオロ-4-（4-イソプロピル-3-（（（S）-テトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）メチル）キノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-オール及び（3 S，4 R）-4-（（5-フルオロ-4-（4-イソプロピル-3-（（（R）-テトラヒドロフラン-3-イル）アミノ）メチル）キノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2 H-ピラン-3-オール

40

50

【化 1 2 4】



10

表題化合物を、(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及びラセミテトラヒドフラン-3-アミンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。実施例39及び実施例40を、キラルHPLCによって分離して、(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-((S)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-((R)-テトラヒドロフラン-3-イル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールを得た。分析キラルHPLC条件：CHIRALPAK ID-3、0.46×5 cm、3.0 μm。移動相：(ヘキサン：クロロメタン=3：1、v/v、メタノール中のNH₃の0.5% 2 M溶液を含有する)：EtOH、13分で20 mL/分。

20

【0183】

実施例39 (5 mg、10%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.98 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.04-3.80 (m, 6H), 3.78-3.65 (m, 3H), 3.61-3.44 (m, 2H), 3.41-3.36 (m, 1H), 3.34-3.26 (m, 1H), 3.13-3.00 (m, 1H), 2.40-2.22 (m, 1H), 2.09-1.91 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.62-1.42 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺=482.3. キラルHPLC：RT=2.083分。

30

【0184】

実施例40：(2 mg、3%) ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.8 Hz, 1H), 8.31-8.24 (m, 1H), 8.13 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.28 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.99 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.02-3.81 (m, 6H), 3.80-3.63 (m, 3H), 3.60-3.44 (m, 2H), 3.42-3.37 (m, 1H), 3.35-3.32 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.37-2.32 (m, 1H), 2.09-1.88 (m, 2H), 1.81-1.69 (m, 1H), 1.62-1.45 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺=482.3. キラルHPLC：RT=2.674分。

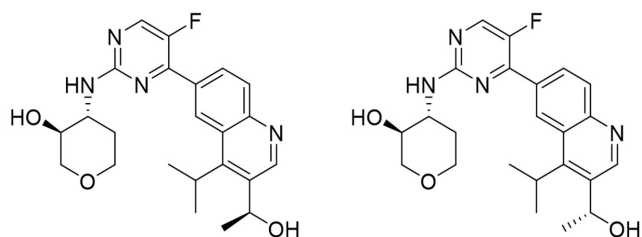
40

【0185】

実施例41及び実施例42：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-((S)-1-ヒドロキシエチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-((R)-1-ヒドロキシエチル)-4-イソプロピルキノ

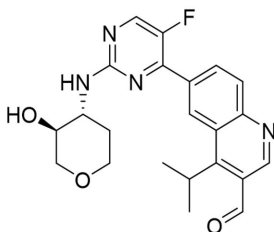
50

リン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
 【化125】



10

ステップ1：6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルバルデヒド
 【化126】



20

ジクロロメタン(20 mL)中の(3S, 4R)-4-({5-フルオロ-4-[3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル]ピリミジン-2-イル}アミノ)オキサン-3-オール(790 mg、1.92 mmol)及び二酸化マンガン(8.33 g、95.85 mmol)の混合物を、40℃で4時間攪拌した後に、室温まで冷却した。結果として得られた混合物を濾過し、濾過ケーキを酢酸エチル(6 mL×4)で洗浄した。濾液を減圧下で濃縮し、残留物を、ジクロロメタン中のメタノール(0%~10%勾配、v/v)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(748 mg、95%)を得た。LC-MS (M+H)⁺=411.2。

30

【0186】

ステップ2：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-(S)-1-ヒドロキシエチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-(R)-1-ヒドロキシエチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

テトラヒドロフラン(15 mL)中の臭化メチルマグネシウム(1.50 mL、ジエチルエーテル中の3 M溶液、4.50 mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン(2 mL)中の6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルバルデヒド(360 mg、0.877 mmol)を、窒素雰囲気下で、-10℃で滴加した。結果として得られた混合物を、窒素雰囲気下にて室温で3時間攪拌した後に、飽和塩化アンモニウム水溶液(20 mL)の添加によってクエンチした。水層を酢酸エチル(20 mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール(0%~20%勾配、v/v)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製した。残留物を、以下の条件下で分取HPLCによって精製した：カラム、XBridge Sh

40

50

ield RP18 OBDカラム、30×150mm、5μm；移動相、水中のアセトニトリル（10mmol/LのNH₄HCO₃及び0.1%のNH₃・H₂Oを含む）、9分で20%～50%勾配；検出器、UV254nm。実施例59及び実施例60の結果として得られた混合物を、キラルHPLC上でのキラル分離によって分離した。カラム：CHIRALPAK OD-H 4.6×150mm 5μm。移動相：ヘキサン：EtOH（0.1%ジエチルアミンを含む）=9：1、18分で1mL/分。

【0187】

実施例41（2.8mg、31%）：RT=6.355分。¹H-NMR（400MHz, CD₃OD）δ：9.22（s, 1H），9.08（s, 1H），8.42－8.37（m, 1H），8.37－8.33（m, 1H），8.13－8.08（m, 1H），5.49（s, 1H），4.10－3.90（m, 4H），3.70－3.60（m, 1H），3.57－3.47（m, 1H），3.28－3.20（m, 1H），2.25－2.16（m, 1H），1.71－1.52（m, 11H），1.37－1.26（m, 2H）。LC-MS（M+H）⁺=427.1.

10

【0188】

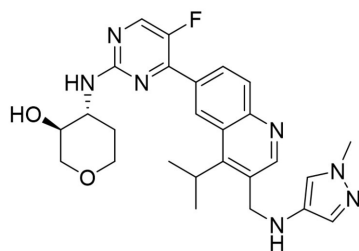
実施例42（3.2mg、36%）：RT=9.244分。¹H-NMR（400MHz, CD₃OD）δ：9.22（s, 1H），9.08（s, 1H），8.42－8.37（m, 1H），8.37－8.33（m, 1H），8.13－8.08（m, 1H），5.48（s, 1H），4.08－3.90（m, 4H），3.70－3.60（m, 1H），3.57－3.47（m, 1H），3.28－3.20（m, 1H），2.25－2.16（m, 1H），1.72－1.26（m, 13H）。LC-MS（M+H）⁺=427.2.

20

【0189】

実施例43：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（4-イソプロピル-3-（（1-メチル-1H-ピラゾール-4-イル）アミノ）メチル）キノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化127】



30

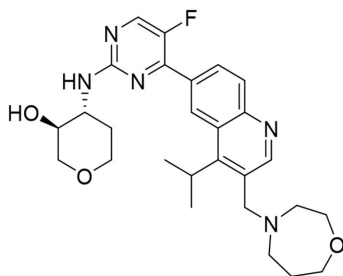
表題化合物（7.9mg、26.5%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び1-メチル-1H-ピラゾール-4-アミンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.11（s, 1H），8.88（s, 1H），8.50（s, 1H），8.31－8.25（m, 1H），8.16－8.11（m, 1H），7.26（d, J=7.9Hz, 1H），7.13（s, 1H），7.00（s, 1H），4.99－4.90（m, 2H），4.27（s, 2H），3.94－3.80（m, 4H），3.69（s, 3H），3.60－3.50（m, 1H），3.40－3.34（m, 1H），3.05（t, J=10.3Hz, 1H），2.10－2.00（m, 1H），1.62－1.50（m, 7H）。LC-MS（M+H）⁺=492.1.

40

【0190】

50

実施例 44：(3S, 4R)-4-((4-(3-((1, 4-オキサゼパン-4-イル)メチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
【化 128】



10

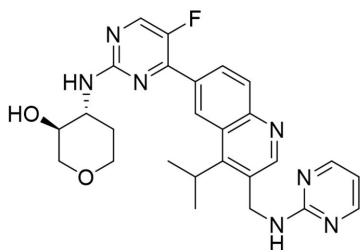
表題化合物 (6.2 mg、27%) を、(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び 1, 4-オキサゼパン塩酸塩から、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.79 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.13 (d, J=8.5 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.5 Hz, 1H), 5.10 - 4.87 (m, 1H), 4.13 - 3.97 (m, 1H), 3.94 - 3.79 (m, 5H), 3.74 - 3.65 (m, 2H), 3.65 - 3.49 (m, 3H), 3.43 - 3.35 (m, J=12.2 Hz, 1H), 3.06 (t, J=10.3 Hz, 1H), 2.74 - 2.59 (m, 4H), 2.13 - 1.98 (m, 1H), 1.89 - 1.76 (m, 2H), 1.66 - 1.57 (m, J=6.3 Hz, 6H), 1.57 - 1.44 (m, J=11.9 Hz, 1H). LC-MS (M+H)⁺=496.1.

20

【0191】

実施例 45：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-((ピリミジン-2-イルアミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
【化 129】

30



40

表題化合物 (1.08 mg、3.67%) を、(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及びピリミジン-2-アミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.49 (s, 1H), 8.37 - 8.17 (m, 3H), 8.12 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.81 (s, 1H), 7.26 (d, J=7.2 Hz, 1H), 6.60 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.73 (s, 2H)

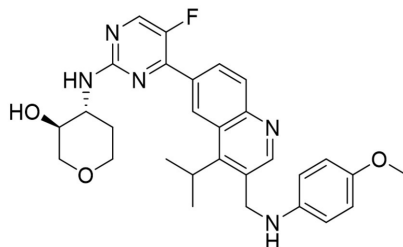
50

, 3.90 (d, $J=39.7$ Hz, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.38 (s, 1H), 3.05 (t, $J=10.6$ Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.53 (d, $J=24.2$ Hz, 7H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 490.0.

【0192】

実施例 46: (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4- (4-イソプロピル-3- ((4-メトキシフェニル) アミノ) メチル) キノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化130】

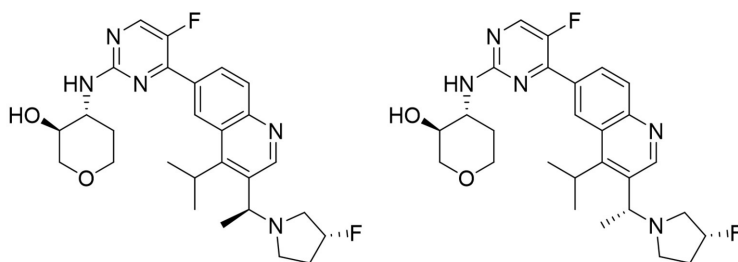


表題化合物 (18 mg、50%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピルキノリン-6-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び 4-メトキシアニリンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (s, 1H), 8.89 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.28 (d, $J=8.2$ Hz, 1H), 8.13 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.27 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 6.73 (d, $J=8.0$ Hz, 2H), 6.62 (d, $J=7.9$ Hz, 2H), 5.72 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.43 (s, 2H), 3.96 - 3.76 (m, 4H), 3.63 (s, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.47 - 3.27 (m, 1H), 3.05 (t, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.03 (s, 1H), 1.68 - 1.43 (m, 4H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 518.0.

【0193】

実施例 47 及び実施例 48: (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4- (3 - ((S) - 1 - ((R) - 3-フルオロピロリジン-1-イル) エチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4- (3 - ((R) - 1 - ((R) - 3-フルオロピロリジン-1-イル) エチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化131】



ステップ 1: 6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボン酸

10

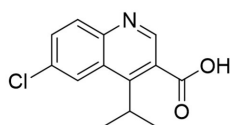
20

30

40

50

【化 1 3 2】



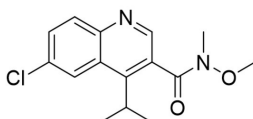
表題化合物（390mg、82%）を、エチル6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレートから、実施例1のステップ5と同様の方法で調製した。¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 13.75（s，1H），8.89（s，1H），8.39（s，1H），8.09（d，J=8.8Hz，1H），7.86（d，J=8.8Hz，1H），4.06－3.84（m，1H），1.48（d，J=6.9Hz，6H）。LC-MS（M+H）⁺=250.1。

10

【0194】

ステップ2：6-クロロ-4-イソプロピル-N-メトキシ-N-メチルキノリン-3-カルボキサミド

【化 1 3 3】



20

ジメチルホルムアミド（20mL）中の6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボン酸（390mg、1.56mmol）、N，O-ジメチルヒドロキシルアミン塩酸塩（183mg、1.87mmol）、（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（811mg、1.56mmol）、及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（402mg、3.12mmol）の混合物を、室温で一晩攪拌した後、水を添加した。混合物を酢酸エチル（40mL×3）で抽出した。合わせた有機層を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（50%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（340mg、74%）を得た。¹H-NMR（400MHz，DMSO-d₆） δ 8.76（s，1H），8.34（s，1H），8.09（d，J=8.9Hz，1H），7.83（d，J=8.5Hz，1H），3.66（s，1H），3.49（s，3H），3.35（s，3H），1.41（d，J=6.6Hz，6H）。LC-MS（M+H）⁺=293.1。

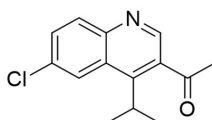
30

【0195】

ステップ3：1-（6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル）エタン-1-オン

40

【化 1 3 4】



テトラヒドロフラン（10mL）の6-クロロ-4-イソプロピル-N-メトキシ-N-メチルキノリン-3-カルボキサミド（340mg、1.16mmol）の溶液に、窒素下で、0℃で、ジエチルエーテル（0.9mL、1.4mmol）中の1.6Mのメチ

50

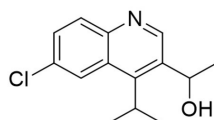
ルリチウムを添加した。反応溶液を2時間攪拌した後に、塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチした。混合物を酢酸エチル（20 mL × 3）で抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（50%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（150 mg、51%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 248.1.

【0196】

ステップ4：1-(6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)エタン-1-オール

【化135】

10



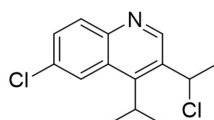
エタノール（5 mL）中の1-(6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)エタン-1-オン（150 mg、0.6 mmol）の溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（46 mg、1.2 mmol）を0℃で添加し、結果として得られた混合物を1時間攪拌した後、1N HClでクエンチした。形成された沈殿物（130 mg、粗製物）を濾過し、さらに精製することなく次のステップに使用した。LC-MS (M+H)⁺ = 250.1.

20

【0197】

ステップ5：6-クロロ-3-(1-クロロエチル)-4-イソプロピルキノリン

【化136】



30

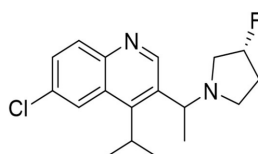
ジクロロメタン（10 mL）中の1-(6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)エタン-1-オール（130 mg、粗製物）の溶液に、塩化チオニル（0.2 mL）を0℃で添加し、反応溶液を1時間攪拌した後に、ジクロロメタンで希釈した。溶液を重炭酸ナトリウムの飽和水溶液で洗浄した。混合物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗生成物（130 mg、粗製物）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 268.0.

【0198】

ステップ6：6-クロロ-3-(1-((R)-3-フルオロピロリジン-1-イル)エチル)-4-イソプロピルキノリン

40

【化137】



ジメチルホルムアミド（5 mL）中の6-クロロ-3-(1-クロロエチル)-4-イソプロピルキノリン（130 mg、0.49 mmol）、(R)-3-フルオロピロリジン

50

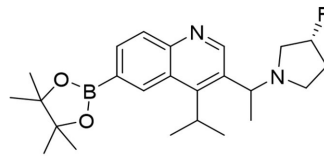
ン塩酸塩（123mg、0.97mmol）、及びN，N-ジイソプロピルエチルアミン（125mg、0.97mmol）の反応混合物を、100℃で一晩攪拌した後に、室温まで冷却した。溶媒を蒸発させ、残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（67%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（90mg、57%）を得た。LC-MS（M+H）⁺=321.2.

【0199】

ステップ7：3-（1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピル-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）キノリン

【化138】

10



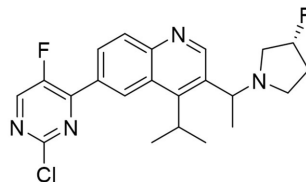
表題化合物を、6-クロロ-3-（1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピルキノリンから、実施例1のステップ2と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）⁺=413.4.

20

【0200】

ステップ8：6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-3-（1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピルキノリン

【化139】



30

表題化合物（80mg、2つのステップにおいて68%）を、3-（1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピル-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）キノリンから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）⁺=417.3

【0201】

ステップ9：（3S，4R）-4-（（5-フルオロ-4-（3-（（S）-1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（3S，4R）-4-（（5-フルオロ-4-（3-（（R）-1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

40

実施例47及び実施例48の混合物を、6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-3-（1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピルキノリンから、実施例1のステップ4と同様の方法で調製した。実施例47及び実施例48を、キラルHPLCで分離して、（3S，4R）-4-（（5-フルオロ-4-（3-（（S）-1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（3S，4R）-4-（（5-フルオロ-4-（3-（（R）-1-（（R）-3-フルオロピロリジン-1-イル）エチル）-4-イソプロピル

50

キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールを得た。分析キラルHPLC条件：CHIRALPAK ID-3、0.46×5 cm、3.0 μm。移動相：(ヘキサン：ジクロロメタン=1：1) ((0.5% 2 M NH₃-MeOH))：EtOH、11.5分で20 mL/分。

【0202】

実施例47 (10 mg、27%) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13-8.87 (m, 2H), 8.52-8.48 (m, 1H), 8.30-8.25 (m, 1H), 8.16-8.09 (m, 1H), 7.30-7.24 (m, 1H), 5.32-5.09 (m, 1H), 5.00-4.96 (m, 1H), 4.16-4.12 (m, 1H), 3.88-3.84 (m, 4H), 3.76-3.45 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 1H), 2.97-2.92 (m, 1H), 2.62-2.57 (m, 2H), 2.46-2.37 (m, 2H), 2.16-2.04 (m, 2H), 1.89-1.84 (m, 1H), 1.60-1.55 (m, 6H), 1.45-1.41 (m, 3H). LC-MS (M+H)⁺=498.2. キラルHPLC：t_R=2.127分。

10

【0203】

実施例47 (11 mg、29%) ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17-9.12 (m, 2H), 8.67-8.10 (m, 3H), 7.45-7.18 (m, 1H), 5.42-4.90 (m, 2H), 4.40-3.49 (m, 7H), 3.07-3.03 (m, 2H), 2.76-2.47 (m, 3H), 2.38-2.14 (m, 2H), 2.08-2.03 (m, 2H), 1.73-1.52 (m, 6H), 1.48-1.43 (m, 3H). LC-MS (M+H)⁺=498.2. キラルHPLC：t_R=2.760分。

20

【0204】

¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.11 (s, 1H), 9.01 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J=8.2 Hz, 1H), 8.12 (d, J=9.3 Hz, 1H), 7.27 (d, J=6.9 Hz, 1H), 5.21 (dd, J=55.7, 16.8 Hz, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.16 (s, 1H), 3.86 (s, 4H), 3.54 (s, 1H), 3.38-3.33 (m, 1H), 3.03-2.92 (m, 2H), 2.62 (d, J=27.6 Hz, 2H), 2.44-1.78 (m, 4H), 1.58-1.51 (m, 7H), 1.44 (s, 3H). LC-MS (M+H)⁺=498.1.

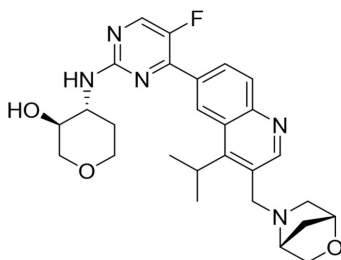
30

【0205】

実施例49：(3S, 4R)-4-((4-(3-((1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン-5-イル)メチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化140】

40



表題化合物 (11 mg、41%) を、(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)

50

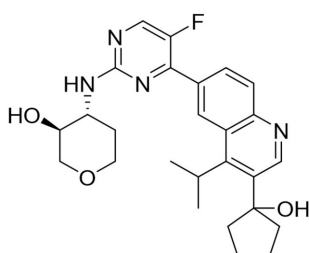
アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び(1R, 4R)-2-オキサ-5-アザビシクロ[2.2.1]ヘプタン塩酸塩から、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.10 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.48 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.26 (d, J=9.1 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.95 (d, J=5.2 Hz, 1H), 4.36 (s, 1H), 4.12-3.77 (m, 7H), 3.61-3.46 (m, 2H), 3.44-3.31 (m, 3H), 3.11-2.98 (m, 1H), 2.77-2.68 (m, 1H), 2.09-1.99 (m, 1H), 1.86-1.77 (m, 1H), 1.63-1.41 (m, 8H). LC-MS (M+H)⁺=494.3.

10

【0206】

実施例50: (3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(3-(1-ヒドロキシシクロペンチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

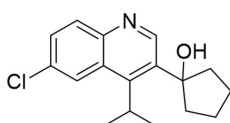
【化141】



20

ステップ1: 1-(6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)シクロペンタン-1-オール

【化142】



30

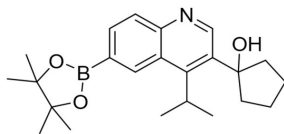
テトラヒドロフラン(3mL)中の1, 4-ジブロモブタン(500mg、2.31mmol)、マグネシウム(556mg、23.1mmol)及びヨウ素(10mg)の反応混合物を、50℃まで5分間加熱し、次いで、室温で1時間攪拌した後に、エチル6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート(200mg、0.72mmol)を添加した。結果として得られた混合物を50℃で6時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応物を塩化アンモニウムの飽和水溶液でクエンチし、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール(3%、v/v)を使用してカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(70mg、33%)を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.97 (s, 1H), 8.31 (s, 1H), 8.02 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.20 (s, 1H), 4.55-4.41 (m, 1H), 2.18 (s, 2H), 2.09 (s, 2H), 1.89 (s, 2H), 1.72 (s, 2H), 1.52 (d, J=7.1 Hz, 6H). LC-MS (M+H)⁺=290.2.

40

【0207】

50

ステップ2：1-（4-イソプロピル-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）キノリン-3-イル）シクロペンタン-1-オール
【化143】



表題化合物（1.8 g、91%）を、1-（6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル）シクロペンタン-1-オール及びビス（ピナコラート）ジボロンから、実施例1のステップ2と同様の方法で調製した。対応するホウ酸については、LC-MS（M+H）⁺=300.3であった。

10

【0208】

この化合物はまた、以下のステップによっても得ることができる：

【0209】

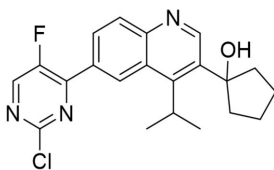
1，4-ジオキサン（50 mL）中の1-（6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル）シクロペンタン-1-オール（1.5 g、5.19 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（1.84 g、7.3 mmol）、（1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（223 mg、0.31 mmol）、及び酢酸カリウム（1.32 g、13.5 mmol）の混合物を、窒素下で、80℃で一晩攪拌した後に、室温まで冷却した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、粗生成物（1.8 g、91%）を得て、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。対応するホウ酸については、LC-MS（M+H）⁺=300.3であった。

20

【0210】

ステップ3：1-（6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-イル）シクロペンタン-1-オール

【化144】



30

表題化合物（80 mg、86%）を、1-（6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル）シクロペンタン-1-オール及び2，4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）⁺=386.2.

【0211】

この化合物はまた、以下のステップによっても得ることができる：

【0212】

1，4-ジオキサン（2 mL）及び水（0.25 mL）中の1-（6-クロロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル）シクロペンタン-1-オール（92 mg、0.24 mmol）、2，4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン（40 mg、0.24 mmol）、（1，1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（8.3 mg、0.012 mmol）、及び炭酸カリウム（65 mg、0.48 mmol）の混合物を、窒素下で、80℃で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール（3%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによ

40

50

ってシリカゲル上で精製して、表題化合物（80 mg、86%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 386.2.

【0213】

ステップ4: (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4 - (3 - (1-ヒドロキシシクロペンチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物（5 mg、61%）を、1 - (6 - (2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル) - 4-イソプロピルキノリン-3-イル) シクロペンタン-1-オール及び (3S, 4R) - 4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩から、実施例1のステップ4と同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.30 - 1.99 (m, 5H), 1.91 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.65 - 1.43 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 467.1.

10

【0214】

この化合物はまた、以下のステップによっても得ることができる:

20

【0215】

1, 4-ジオキサン (0.4 mL) 中の1 - (6 - (2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル) - 4-イソプロピルキノリン-3-イル) シクロペンタン-1-オール (6.6 mg、0.018 mmol)、(3S, 4R) - 4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩 (5.5 mg、0.035 mmol)、(SP-4-1) - [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 (1.6 mg、0.002 mmol) 及び炭酸セシウム (18 mg、0.054 mmol) の反応混合物を、窒素下で、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (6%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (5 mg、61%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.20 (s, 1H), 9.03 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.27 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 8.11 (d, J = 9.1 Hz, 1H), 7.25 (d, J = 7.8 Hz, 1H), 5.21 (s, 1H), 4.98 (s, 1H), 4.63 - 4.44 (m, 1H), 3.90 - 3.83 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.38 - 3.36 (m, 1H), 3.05 (t, J = 10.1 Hz, 1H), 2.30 - 1.99 (m, 5H), 1.91 (s, 2H), 1.74 (s, 2H), 1.65 - 1.43 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 467.1.

30

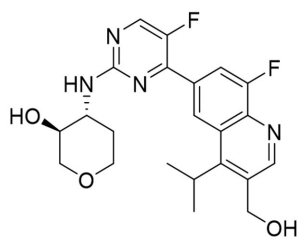
40

【0216】

実施例51: (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4 - (8-フルオロ-3 - (ヒドロキシメチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

50

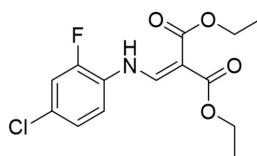
【化 1 4 5】



10

ステップ 1：ジエチル 2 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) メチレン) マロネート

【化 1 4 6】



20

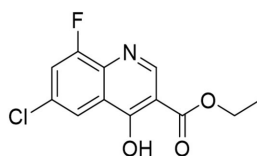
4 - クロロ - 2 - フルオロアニリン (2 5 g、1 7 1 . 2 m m o l) 及びジエチル 2 - (エトキシメチレン) マロネート (5 5 g) の溶液を、1 1 0 ° C で 4 時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を石油エーテル (6 0 0 m L) で処理した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題化合物 (4 3 . 9 g、8 1 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 1 0 . 8 7 (d , $J = 1 3 . 3$ H z , 1 H) , 8 . 4 4 (d , $J = 1 3 . 4$ H z , 1 H) , 7 . 7 2 - 7 . 6 7 (m , 1 H) , 7 . 6 0 (d , $J = 1 0 . 9$ H z , 1 H) , 7 . 3 3 (d , $J = 8 . 7$ H z , 1 H) , 4 . 2 2 (q , $J = 6 . 9$ H z , 2 H) , 4 . 1 4 (q , $J = 6 . 9$ H z , 2 H) , 1 . 3 3 - 1 . 1 9 (m , 6 H) . L C - M S (M + H) $^+ = 3 1 6 . 2$.

【0 2 1 7】

30

ステップ 2：エチル 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボキシレート

【化 1 4 7】



40

ジエチル 2 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) メチレン) マロネート (3 4 . 6 g、1 0 9 . 5 m m o l) 及びオキシジベンゼン (5 0 m L) の反応混合物を、2 6 0 ° C で 9 時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を石油エーテル (6 0 0 m L) で処理した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題生成物 (4 3 . 9 g、8 1 %) を得た。 $^1\text{H-NMR}$ (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 1 2 . 6 5 (s , 1 H) , 8 . 3 9 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d , $J = 9 . 8$ H z , 2 H) , 4 . 2 3 (q , $J = 6 . 8$ H z , 2 H) , 1 . 2 8 (t , $J = 7 . 0$ H z , 3 H) . L C - M S (M + H) $^+ = 2 7 0 . 1$.

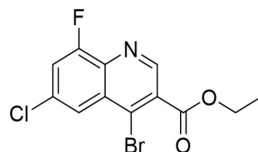
【0 2 1 8】

ステップ 3：エチル 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 3 - カルボキシレート

50

ート

【化 1 4 8】



ジメチルホルムアミド（80 mL）中のエチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート（5.5 g、20.4 mmol）の溶液に、三臭化リン（11 g、40.8 mmol）を添加し、混合物を 80℃で 4 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水に注いだ。沈殿物を濾過し、酢酸エチルで溶解した。混合物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（16%、v/v）で溶出するカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（5.2 g、76%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.09（s, 1H）, 8.15（s, 1H）, 8.10（d, J=10.0 Hz, 1H）, 4.46（q, J=7.0 Hz, 2H）, 1.39（t, J=7.0 Hz, 3H）。LC-MS（M+H）⁺=332.0, 334.0。

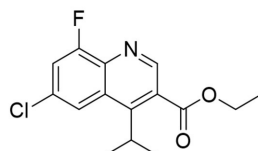
10

20

【0219】

ステップ 4：エチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【化 1 4 9】



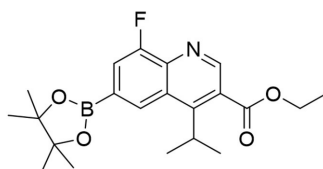
30

表題化合物（950 mg、86%）を、エチル 4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレートから、実施例 1 のステップ 1 と同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.92（s, 1H）, 8.25（s, 1H）, 7.93（d, J=10.0 Hz, 1H）, 4.42（q, J=7.0 Hz, 2H）, 4.04 - 3.82（m, 1H）, 1.44（d, J=6.9 Hz, 6H）, 1.37（t, J=7.0 Hz, 3H）。LC-MS（M+H）⁺=296.1。

【0220】

ステップ 5：エチル 8-フルオロ-4-イソプロピル-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）キノリン-3-カルボキシレート

【化 1 5 0】



40

表題化合物（0.7 g、100%）を、エチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-イソ

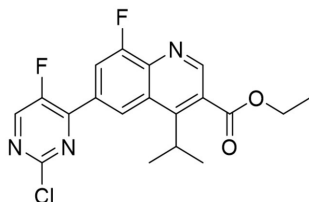
50

ロピルキノリン-3-カルボキシレート及びビス（ピナコラート）ジボロンから、実施例1のステップ2と同様の方法で調製した。対応するホウ酸については、LC-MS (M+H)⁺ = 306.1であった。

【0221】

ステップ6：エチル6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【化151】



10

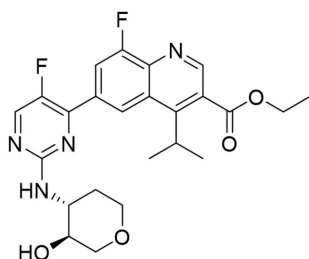
表題化合物（420mg、45%）を、エチル8-フルオロ-4-イソプロピル-6-（4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル）キノリン-3-カルボキシレート及び2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 9.08（d, J=14.4Hz, 2H）, 8.90（s, 1H）, 8.18（d, J=11.1Hz, 1H）, 4.44（q, J=6.3Hz, 2H）, 4.04-3.86（m, 1H）, 1.54（d, J=6.9Hz, 6H）, 1.38（t, J=6.9Hz, 3H）。LC-MS (M+H)⁺ = 392.2.

20

【0222】

ステップ7：エチル8-フルオロ-6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【化152】



30

表題化合物（300mg、59%）を、エチル6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート及び（3S,4R）-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩から、実施例1のステップ4と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 473.3.

40

【0223】

ステップ8：（3S,4R）-4-（（5-フルオロ-4-（8-フルオロ-3-（ヒドロキシメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物（56mg、26%）を、エチル8-フルオロ-6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレートから、実施例3と同様の方法で調製した。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.96（s, 1H）, 8.93（s, 1H）, 8.52（d, J=2.7Hz

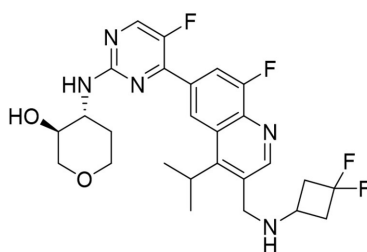
50

, 1 H), 8.07 (d, J=11.6 Hz, 1 H), 7.32 (d, J=7.7 Hz, 1 H), 5.48 (s, 1 H), 4.97 (s, 1 H), 4.81 (s, 2 H), 4.02 – 3.73 (m, 4 H), 3.54 (s, 1 H), 3.39 – 3.36 (m, 1 H), 3.07 (t, J=10.4 Hz, 1 H), 2.02 (s, 1 H), 1.63 – 1.42 (m, 7 H). LC-MS (M+H)⁺ = 431.1.

【0224】

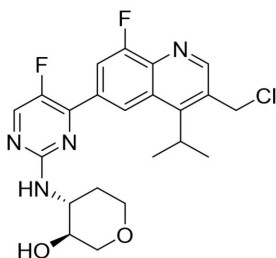
実施例 52: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) メチル) - 8 - フルオロ - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール
【化 153】

10



20

ステップ 1: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 8 - フルオロ - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール
【化 154】



30

ジクロロメタン (10 mL) 中の (3S, 4R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - (8 - フルオロ - 3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール (40 mg、0.093 mmol) の溶液に、塩化チオニル (0.1 mL) を 0℃ で添加し、反応溶液を 1 時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈した。この溶液を、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗表題化合物 (40 mg) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 449.3.

40

【0225】

ステップ 2: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((3, 3 - ジフルオロシクロブチル) アミノ) メチル) - 8 - フルオロ - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール

表題化合物 (17 mg、72%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 8 - フルオロ - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール及び 3, 3 - ジフルオロシクロブタン - 1 - アミン塩酸塩から、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1 H), 8.90 (s, 1 H), 8.52 (s, 1 H), 8.07 (d, J=11.

50

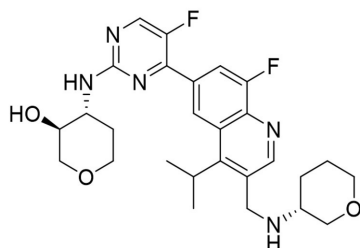
5 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.7 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.06 – 3.76 (m, 6H), 3.54 (s, 1H), 3.39 – 3.36 (m, 1H), 3.19 (s, 1H), 3.06 (t, J=10.1 Hz, 1H), 2.77 (s, 2H), 2.41 – 2.37 (m, 2H), 2.02 (s, 1H), 1.57 – 1.51 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 520.1.

【0226】

実施例53: (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-(8-フルオロ-4-イソプロピル-3-((R)-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル)アミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

10

【化155】



20

表題化合物 (14 mg、61%) を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-6-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び (R) - テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン塩酸塩から、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.95 (s, 1H), 8.91 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.06 (d, J=11.6 Hz, 1H), 7.32 (d, J=7.5 Hz, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.10 – 3.77 (m, 7H), 3.69 (d, J=11.0 Hz, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.39 – 3.24 (m, 3H), 3.06 (t, J=10.1 Hz, 2H), 2.56 (s, 1H), 2.01 – 1.97 (m, 2H), 1.75 – 1.38 (m, 9H), 1.38 – 1.17 (m, 1H). LC-MS (M+H)⁺ = 514.1.

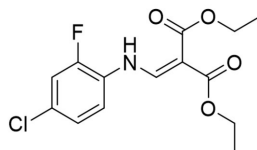
30

【0227】

実施例53はまた、以下のステップによっても得ることができる:

ステップ1: ジエチル 2 - ((4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)メチレン)マロネート

【化156】



40

4-クロロ-2-フルオロアニリン (25 g、171.2 mmol) 及びジエチル 2 - (エトキシメチレン)マロネート (55 g) の溶液を、110℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を石油エーテル (600 mL) で処理した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題化合物 (43.9 g、81%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.87 (d, J=13.3 Hz, 1H), 8.44

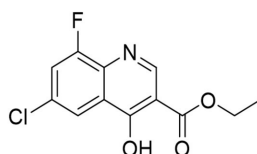
50

(d, $J = 13.4$ Hz, 1H), 7.72 – 7.67 (m, 1H), 7.60 (d, $J = 10.9$ Hz, 1H), 7.33 (d, $J = 8.7$ Hz, 1H), 4.22 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 4.14 (q, $J = 6.9$ Hz, 2H), 1.33 – 1.19 (m, 6H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 316.2.

【0228】

ステップ2：エチル6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート

【化157】



10

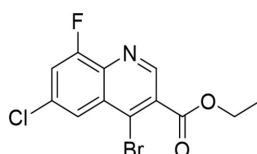
ジエチル2-((4-クロロ-2-フルオロフェニル)アミノ)メチレン)マロネート (34.6 g、109.5 mmol) 及びオキシジベンゼン (50 mL) の反応混合物を、260℃で9時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を石油エーテル (600 mL) で処理した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題生成物 (43.9 g、81%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 12.65 (s, 1H), 8.39 (s, 1H), 7.91 (d, $J = 9.8$ Hz, 2H), 4.23 (q, $J = 6.8$ Hz, 2H), 1.28 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 270.1.

20

【0229】

ステップ3：エチル4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート

【化158】



30

ジメチルホルムアミド (80 mL) 中のエチル6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート (5.5 g、20.4 mmol) の溶液に、三臭化リン (11 g、40.8 mmol) を添加し、混合物を80℃で4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水に注いだ。沈殿物を濾過し、酢酸エチルで溶解した。混合物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (16%、v/v) で溶出するカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (5.2 g、76%) を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.09 (s, 1H), 8.15 (s, 1H), 8.10 (d, $J = 10.0$ Hz, 1H), 4.46 (q, $J = 7.0$ Hz, 2H), 1.39 (t, $J = 7.0$ Hz, 3H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 332.0, 334.0.

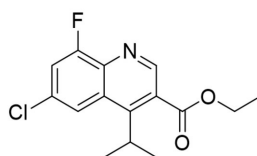
40

【0230】

ステップ4：エチル6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

50

【化 1 5 9】

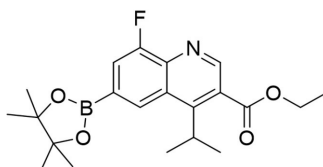


窒素下で、イソプロピル臭化マグネシウム（7.5 mL、1 M、7.5 mmol）の溶液に、テトラヒドロフラン（10.7 mL、0.7 M、7.5 mmol）中の塩化亜鉛溶液を添加し、混合物を50℃で2時間攪拌した。ジメチルホルムアミド（5 mL）、ヨウ化銅（I）（71 mg、0.37 mmol）、及び（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（139 mg、0.19 mmol）中のエチル 4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート（1.24 g、3.74 mmol）の溶液を添加し、結果として得られた混合物を50℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応物をメタノール（5 mL）でクエンチし、溶媒を蒸発させた。残留物を濾過前に酢酸エチル及び水中に懸濁させた。濾液を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（16%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（0.95 mg、86%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.92（s, 1H）, 8.25（s, 1H）, 7.93（d, J=10.0 Hz, 1H）, 4.42（q, J=7.0 Hz, 2H）, 4.04 - 3.82（m, 1H）, 1.44（d, J=6.9 Hz, 6H）, 1.37（t, J=7.0 Hz, 3H）。LC-MS（M+H）⁺=296.1。

【0231】

ステップ5：エチル 8-フルオロ-4-イソプロピル-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）キノリン-3-カルボキシレート

【化 1 6 0】



1, 4-ジオキサン（18 mL）中のエチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート（532 mg、1.8 mmol）、ビス（ピナコラート）ジボロン（635 mg、2.5 mmol）、（1, 1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（72 mg、0.1 mmol）、及び酢酸カリウム（459 mg、4.7 mmol）の混合物を、窒素下で、80℃で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、生成物（0.7 g、100%）を得、これをさらに精製することなく次のステップに使用した。対応するハウ酸については、LC-MS（M+H）⁺=306.1であった。

【0232】

ステップ6：エチル 6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

10

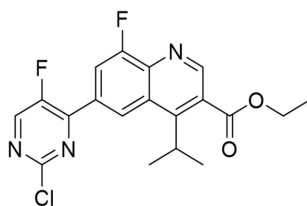
20

30

40

50

【化 1 6 1】



1, 4-ジオキサン (20 mL) 及び水 (2.5 mL) 中のエチル 8-フルオロ-4-イソプロピル-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) キノリン-3-カルボキシレート (921 mg、2.38 mmol)、2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン (478 mg、2.86 mmol)、(1, 1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン) パラジウム (II) 二塩化物 (103 mg、0.14 mmol)、及び炭酸カリウム (0.86 g、6.2 mmol) の混合物を、窒素下で、80℃で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (3%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (420 mg、45%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 392.2.

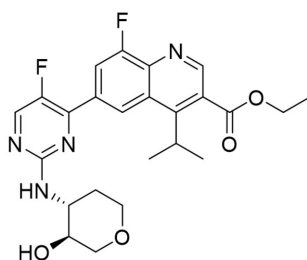
10

20

【0 2 3 3】

ステップ7：エチル 8-フルオロ-6-(5-フルオロ-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) ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【化 1 6 2】



30

1, 4-ジオキサン (15 mL) 中のエチル 6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート (423 mg、1.08 mmol)、(3S, 4R)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩 (198 mg、1.29 mmol)、(SP-4-1)-[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 (44 mg、0.054 mmol) 及び炭酸セシウム (1.1 g、3.24 mmol) の反応混合物を、窒素下で、100℃で一晩攪拌した。混合物を室温まで冷却し、溶媒を蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール (6%、v/v) で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (300 mg、59%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 473.3.

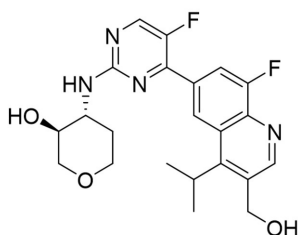
40

【0 2 3 4】

ステップ8：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(8-フルオロ-3-(ヒドロキシメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

50

【化 1 6 3】



10

テトラヒドロフラン（50 mL）中のエチル 8-フルオロ-6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート（236 mg、0.5 mmol）の溶液に、窒素下で、0℃で、水素化アルミニウムリチウム（57 mg、1.5 mmol）を添加し、室温で3時間攪拌した。反応物をメタノールでクエンチし、溶媒を蒸発させた。残留物を分取HPLC（溶出液：水（0.1%ギ酸）／アセトニトリル（0.1%ギ酸））によって精製して、生成物（56 mg、26%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.96（s, 1H）, 8.93（s, 1H）, 8.52（d, J=2.7 Hz, 1H）, 8.07（d, J=11.6 Hz, 1H）, 7.32（d, J=7.7 Hz, 1H）, 5.48（s, 1H）, 4.97（s, 1H）, 4.81（s, 2H）, 4.02-3.73（m, 4H）, 3.54（s, 1H）, 3.39-3.36（m, 1H）, 3.07（t, J=10.4 Hz, 1H）, 2.02（s, 1H）, 1.63-1.42（m, 7H）。LC-MS（M+H）⁺=431.1。

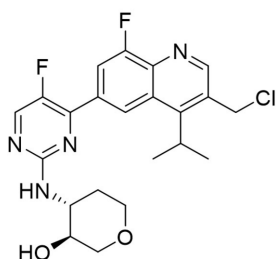
20

【0235】

ステップ9：（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化 1 6 4】

30



ジクロロメタン（10 mL）中の（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（8-フルオロ-3-（ヒドロキシメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール（40 mg、0.093 mmol）の溶液に、塩化チオニル（0.1 mL）を0℃で添加し、反応溶液を1時間攪拌した後、ジクロロメタンで希釈した。この溶液を、重炭酸ナトリウムの飽和水溶液、水、及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させて、粗表題化合物（40 mg）を得た。LC-MS（M+H）⁺=449.3。

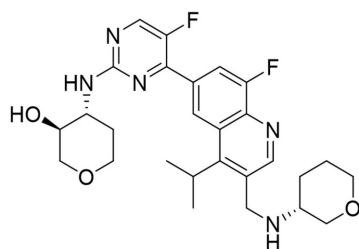
40

【0236】

ステップ10：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（8-フルオロ-4-イソプロピル-3-（（（R）-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル）アミノ）メチル）キノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

50

【化 1 6 5】



10

ジメチルホルムアミド（1.5 mL）中の（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール（20 mg、0.045 mmol）の溶液に、（R）-テトラヒドロ-2H-ピラン-3-アミン塩酸塩（12 mg、0.089 mmol）及びN, N-ジイソプロピルエチルアミン（17 mg、0.13 mmol）を25℃で添加した。混合物を25℃で5時間攪拌した後、酢酸エチル（15 mL）で希釈した。有機溶液をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール（5%、v/v）で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（14 mg、61%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.95（s, 1H）, 8.91（s, 1H）, 8.52（s, 1H）, 8.06（d, J=11.6 Hz, 1H）, 7.32（d, J=7.5 Hz, 1H）, 4.97（s, 1H）, 4.10 – 3.77（m, 7H）, 3.69（d, J=11.0 Hz, 1H）, 3.54（s, 1H）, 3.39 – 3.24（m, 3H）, 3.06（t, J=10.1 Hz, 2H）, 2.56（s, 1H）, 2.01 – 1.97（m, 2H）, 1.75 – 1.38（m, 9H）, 1.38 – 1.17（m, 1H）。LC-MS（M+H）⁺=514.1.

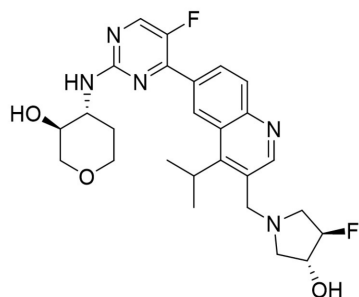
20

【0237】

実施例54：（3R, 4R）-4-フルオロ-1-（（6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-イル）メチル）ピロリジン-3-オール

30

【化 1 6 6】



40

表題化合物（11.5 mg、16.5%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（3R, 4R）-4-フルオロピロリジン-3-オールから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.11（s, 1H）, 8.82（s, 1H）, 8.52 – 8.48（m, 1H）, 8.31 – 8.25（m, 1H）, 8.17 – 8.12（m, 1H）, 7.26（d, J=7.

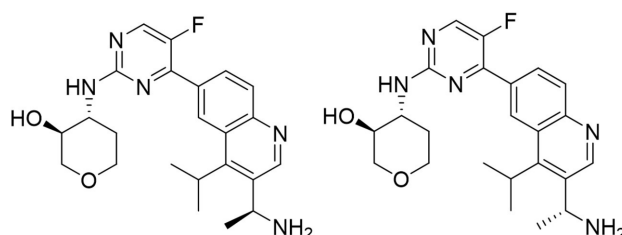
50

9 Hz, 1H), 5.37 – 5.32 (m, 1H), 4.99 – 4.95 (m, 1H), 4.90 – 4.72 (m, 1H), 4.22 – 4.09 (m, 1H), 4.02 – 3.95 (m, 1H), 3.94 – 3.78 (m, 5H), 3.60 – 3.50 (m, 1H), 3.40 – 3.35 (m, 1H), 3.12 – 3.00 (m, 2H), 2.84 – 2.68 (m, 2H), 2.24 – 2.18 (m, 1H), 2.10 – 2.00 (m, 1H) 1.61 – 1.48 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 500.1.

【0238】

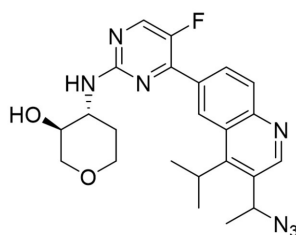
実施例55及び実施例56：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((S) - 1 - アミノエチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール及び(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((R) - 1 - アミノエチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール

【化167】



ステップ1：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (1 - アジドエチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール

【化168】



表題化合物(71mg、37%)を、(3S, 4R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - (3 - (1 - ヒドロキシエチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル)ピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オールから、実施例38のステップ1のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 452.2.

【0239】

ステップ2：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((S) - 1 - アミノエチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール及び(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((R) - 1 - アミノエチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール

実施例55及び実施例56の混合物を、(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (1 - アジドエチル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オールから、実施例38のステップ2のものと同様の方法で調製した。実施例55及び実施例56を、キラルHPLCによって

分離して、(3S, 4R)-4-((4-(3-((S)-1-アミノエチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び(3S, 4R)-4-((4-(3-((R)-1-アミノエチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールを得た。分析キラルHPLC条件: CHIRALPAK ID-3、0.46×5 cm、3.0 μm。移動相: (ヘキサン:ジクロロメタン=1:1、0.5% 2M NH₃-MeOHを含有する): EtOH、22.5分で20 mL/分。

【0240】

実施例55 (5 mg、17%): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.17 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.49 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.00-4.94 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.03-3.80 (m, 4H), 3.60-3.49 (m, 1H), 3.41-3.32 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.10-2.01 (m, 1H), 1.61-1.45 (m, 7H), 1.38 (d, J=6.5 Hz, 3H). LC-MS (M+H)⁺=426.1. キラルHPLC: RT=3.148分。

10

【0241】

実施例56 (5 mg、17%): ¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 9.18 (s, 1H), 9.08 (brs, 1H), 8.49 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.25 (d, J=8.8 Hz, 1H), 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.24 (d, J=7.8 Hz, 1H), 4.99-4.95 (m, 1H), 4.71-4.61 (m, 1H), 4.06-3.75 (m, 4H), 3.57-3.49 (m, 1H), 3.42-3.31 (m, 1H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.09-2.01 (m, 1H), 1.60-1.44 (m, 7H), 1.38 (d, J=6.6 Hz, 3H). LC-MS (M+H)⁺=426.1. キラルHPLC: RT=5.669分。

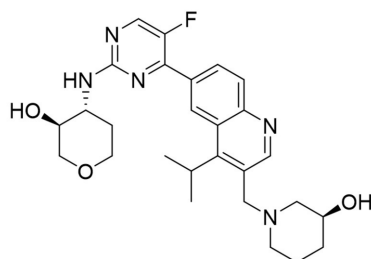
20

【0242】

実施例57: (S)-1-((6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)ピペリジン-3-オール

30

【化169】



40

【0243】

表題化合物 (16 mg、44%) を、(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び(3S)-ピペリジン-3-オール塩酸塩から、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.76 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.33-8.25 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.9 Hz, 1H), 7.27 (d, J=7.8 Hz

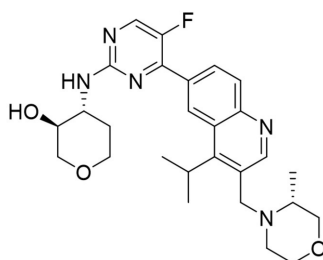
50

z, 1H), 4.99 (d, J=5.3 Hz, 1H), 4.59 (d, J=4.6 Hz, 1H), 4.04-3.92 (m, 1H), 3.90-3.81 (m, 3H), 3.80-3.72 (m, 1H), 3.68-3.61 (m, 1H), 3.61-3.50 (m, 1H), 3.43-3.35 (m, 2H), 3.11-3.01 (m, 1H), 2.79-2.71 (m, 1H), 2.69-2.61 (m, 1H), 2.10-2.02 (m, 1H), 2.00-1.90 (m, 1H), 1.84-1.74 (m, 2H), 1.65-1.45 (m, 8H), 1.41-1.33 (m, 1H), 1.16-1.02 (m, 1H). LC-MS (M+H)⁺=496.3.

【0244】

実施例58: (3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-((R)-3-メチルモルホリノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化170】



表題化合物 (8mg、24%) を、(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び (R)-3-メチルモルホリンから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.12 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 8.50 (d, J=3.9 Hz, 1H), 8.34-8.24 (m, 1H), 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.75-7.45 (m, 1H), 7.27 (d, J=7.8 Hz, 1H), 5.03-4.94 (m, 1H), 4.35-4.24 (m, 1H), 4.14-3.98 (m, 1H), 3.93-3.81 (m, 3H), 3.70-3.48 (m, 3H), 3.44-3.28 (m, 2H), 3.23-3.00 (m, 2H), 2.51-2.45 (m, 1H), 2.42-2.32 (m, 1H), 2.22-2.00 (m, 2H), 1.65-1.49 (m, 7H), 1.11 (d, J=6.2 Hz, 3H). LC-MS (M+H)⁺=496.4.

【0245】

実施例59: (3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(4-イソプロピル-3-(ピリジン-2-イルアミノ)メチル)キノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

10

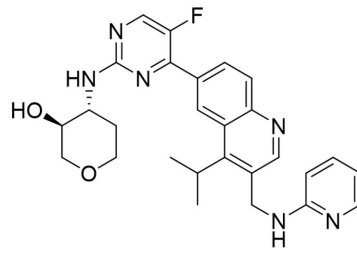
20

30

40

50

【化 1 7 1】



10

表題化合物（6.8 mg、24%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及びピリジン-2-アミンから、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.14（s, 1H）, 8.60（s, 1H）, 8.52（s, 1H）, 8.48（s, 1H）, 8.39-8.34（m, 1H）, 8.23-8.18（m, 1H）, 7.77-7.70（m, 1H）, 7.69-7.64（m, 1H）, 7.38-7.32（m, 1H）, 7.17-7.11（m, 1H）, 6.70-6.64（m, 1H）, 5.62（s, 2H）, 3.92-3.80（m, 2H）, 3.60-3.54（m, 2H）, 3.39-3.31（m, 2H）, 3.05（t, J=10.3 Hz, 1H）, 2.11-2.00（m, 1H）, 1.60-1.48（m, 7H）。LC-MS（M+H）⁺=489.2.

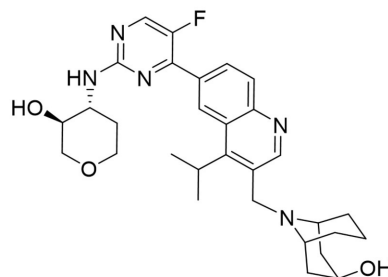
20

【0246】

実施例 60：（1R, 3R, 5S）-9-（（6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-イル）メチル）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オール

【化 1 7 2】

30



表題化合物（9 mg、32%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（1R, 3R, 5S）-9-アザビシクロ[3.3.1]ノナン-3-オール塩酸塩から、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（300 MHz, DMSO-d₆）δ 9.10（brs, 1H）, 8.77（s, 1H）, 8.48（d, J=3.9 Hz, 1H）, 8.30-8.21（m, 1H）, 8.11（d, J=8.8 Hz, 1H）, 7.24（d, J=7.8 Hz, 1H）, 4.95（d, J=5.2 Hz, 1H）, 4.42（d, J=4.5 Hz, 1H）, 4.07-3.91（m, 4H）, 3.90-3.78（m, 3H）, 3.61-3.46（m, 1H）, 3.42-3.32（m, 1H）, 3.11-2.98（m, 1H）, 2.93-2.

40

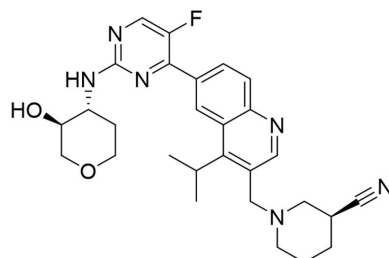
50

8.4 (m, 2H), 2.40–2.09 (m, 3H), 2.09–1.83 (m, 3H), 1.62–1.52 (m, 6H), 1.51–1.35 (m, 2H), 1.31–1.17 (m, 2H), 1.14–1.04 (m, 2H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 536.4.

【0247】

実施例61: (S)-1-((6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボニトリル

【化173】

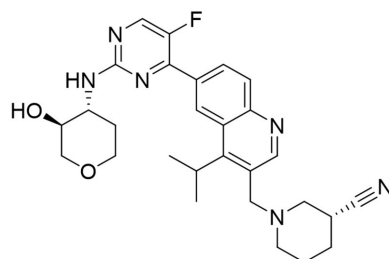


表題化合物 (12 mg、38%) を、(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び (S)-ピペリジン-3-カルボニトリルから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.13 (br s, 1H), 8.80–8.74 (m, 1H), 8.55–8.45 (m, 1H), 8.34–8.23 (m, 1H), 8.20–8.09 (m, 1H), 7.31–7.23 (m, 1H), 4.99–4.93 (m, 1H), 4.10–3.66 (m, 6H), 3.58–3.52 (m, 1H), 3.43–3.33 (m, 2H), 3.07–3.01 (m, 2H), 2.76–2.70 (m, 1H), 2.29–2.19 (m, 1H), 2.07–2.01 (m, 1H), 1.81–1.41 (m, 12H). LC-MS ($M+H$)⁺ = 505.4.

【0248】

実施例62: (R)-1-((6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-イル)メチル)ピペリジン-3-カルボニトリル

【化174】



表題化合物 (13 mg、37%) を、(3S, 4R)-4-((4-(3-(クロロメチル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び (R)-ピペリジン-3-カルボニトリルから、実施例11のステップ1のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 9.14 (br s, 1H), 8.80–8.74 (m, 1H), 8.53–8.46 (m, 1H), 8.29 (d, J = 8.

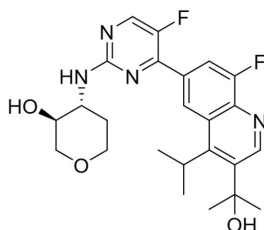
8 Hz, 1H), 8.14 (d, J=8.6 Hz, 1H), 7.26 (d, J=7.6 Hz, 1H), 5.02–4.94 (m, 1H), 4.04–3.80 (m, 4H), 3.77–3.65 (m, 2H), 3.60–3.54 (m, 1H), 3.45–3.36 (m, 2H), 3.13–2.99 (m, 2H), 2.78–2.68 (m, 1H), 2.28–2.22 (m, 1H), 2.11–2.00 (m, 1H), 1.82–1.42 (m, 12H). LC-MS (M+H)⁺=505.4.

【0249】

実施例67：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(8-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

10

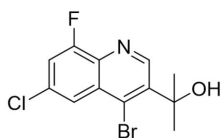
【化175】



20

ステップ1：2-(4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-イル)プロパン-2-オール

【化176】



テトラヒドロフラン(8 mL)中のエチル 4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-カルボキシレート(333 mg、1 mmol)の溶液に、窒素下で、-78℃で臭化メチルマグネシウム(3 mL、3 mmol、テトラヒドロフラン中の1 M)を添加し、混合物を2時間で0℃にゆっくりと温めた後、塩化アンモニウムの飽和水溶液によってクエンチした。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル(33%、v/v)で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(240 mg、75%)を得た。LC-MS (M+H)⁺=318.0, 320.0.

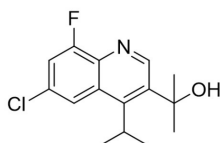
30

【0250】

ステップ2：2-(6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)プロパン-2-オール

40

【化177】



窒素下で、イソプロピル臭化マグネシウム(3 mL、テトラヒドロフラン中1 M、3 mmol)の溶液に、塩化亜鉛(3 mL、テトラヒドロフラン中1 M、3 mmol)を添加し、混合物を50℃で2時間攪拌した後、2-(4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロ

50

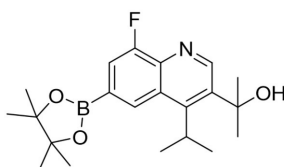
キノリン-3-イル)プロパン-2-オール(240mg、0.75mmol)を、N,N-ジメチルホルムアミド(10mL)、CuI(14mg、0.075mmol)、及び(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)二塩化物(28mg、0.038mmol)中に添加した。反応混合物を50℃で2時間攪拌した後、室温まで冷却した。反応物をメタノール(10mL)でクエンチし、溶媒を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、有機溶液を水及び塩化アンモニウムの飽和水溶液で洗浄した。水相を酢酸エチルで3回抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル(50%、v/v)で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(75mg、35%)を得た。LC-MS(M+H)⁺=282.2.

10

【0251】

ステップ3: 2-(8-フルオロ-4-イソプロピル-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)キノリン-3-イル)プロパン-2-オール

【化178】



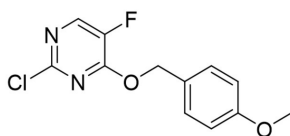
20

表題化合物(99mg、100%)を、2-(6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)プロパン-2-オール及びビス(ピナコラート)ジボロンから、実施例1のステップ2と同様の方法で調製した。対応するボロン酸については、LC-MS(M+H)⁺=292.2であった。

【0252】

ステップ4: 2-クロロ-5-フルオロ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリミジン

【化179】



30

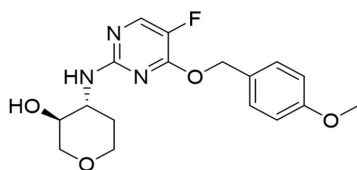
テトラヒドロフラン(30mL)中の水素化ナトリウム(925mg、23.13mmol、60%)の溶液に、テトラヒドロフラン(12.0mL)中の(4-メトキシフェニル)メタノール(2350mg、17.018mmol)を窒素雰囲気下にて0℃で滴加した。結果として得られた混合物を、窒素雰囲気下にて0℃で30分間攪拌した。上記の混合物に、テトラヒドロフラン(12mL)中の2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン(2375mg、14.23mmol)を0℃で20分にわたって滴加した。結果として得られた混合物を、飽和塩化アンモニウム水溶液(30mL)の添加によってクエンチする前に、窒素雰囲気下にて0℃でさらに2時間攪拌した。結果として得られた溶液を酢酸エチル(40mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル(0%~10%勾配、v/v)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(3300mg、86%)を生じさせた。LC-MS(M+H)⁺=269.2.

40

【0253】

50

ステップ5：(3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
【化180】

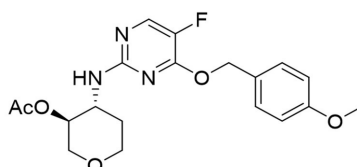


10

表題化合物(1900mg、73%)を、2-クロロ-5-フルオロ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリミジン及び(3S, 4R)-4-アミノオキサン-3-オール塩酸塩から、実施例1のステップ4のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 350.1.

【0254】

ステップ6：酢酸(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル
【化181】



20

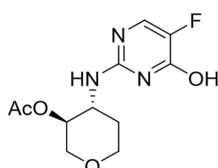
ジクロロメタン(40mL)中の(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール(1900mg、5.43mmol)及びトリエチルアミン(4400mg、43.47mmol)の溶液に、無水酢酸(3325mg、32.57mmol)を窒素雰囲気下にて0℃で滴加した。結果として得られた混合物を、飽和重炭酸ナトリウム水溶液(30mL)の添加によってクエンチする前に、窒素雰囲気下にて室温で16時間攪拌した。結果として得られた混合物をジクロロメタン(40mL×2)で抽出した。有機相を合わせ、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中の酢酸エチル(0%~25%勾配、v/v)で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物(1950mg、91%)を生じさせた。LC-MS (M+H)⁺ = 392.0.

30

【0255】

ステップ7：酢酸(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル
【化182】

40



メタノール(30mL)中の(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-((4-メトキシベンジル)オキシ)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルアセテート(1950mg、4.98mmol)の溶液に、10% Pd/C

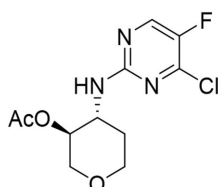
50

(945 mg、0.888 mmol) を窒素雰囲気下で添加した。混合物を、1 気圧の水素下にて室温で6 時間水素化した。反応物を、セライトパッドを通して濾過し、減圧下で濃縮して、表題化合物 (1200 mg、88%) を生じさせた。LC-MS (M+H)⁺ = 272.0.

【0256】

ステップ8：酢酸 (3S, 4R) - 4 - ((4-クロロ-5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル

【化183】



1, 2-ジクロロエタン (25 mL) 中の酢酸 (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-ヒドロキシピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イル (1200 mg、4.42 mmol) 及び N, N-ジエチルアニリン (1985 mg、13.31 mmol) の溶液に、塩化ホスホリル (2055 mg、13.42 mmol) を窒素雰囲気下にて室温で滴加した。結果として得られた混合物を、室温まで冷却し、濃縮する前に、窒素雰囲気下にて100℃で3 時間攪拌した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (0%~30% 勾配) で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (820 mg、63%) を生じさせた。LC-MS (M+H)⁺ = 290.0.

【0257】

ステップ9：(3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-(8-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物 (11 mg、20%) を、酢酸 2-(8-フルオロ-4-イソプロピル-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) キノリン-3-イル) プロパン-2-オール及び (3S, 4R) - 4 - ((4-クロロ-5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-イルから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。1H NMR (400 MHz, d-DM SO) δ 9.14 (s, 1H), 9.02 (s, 1H), 8.52 (s, 1H), 8.05 (d, J=11.7 Hz, 1H), 7.31 (d, J=7.7 Hz, 1H), 5.51 (s, 1H), 4.97 (s, 1H), 4.81 - 4.55 (m, 1H), 3.95 - 3.75 (m, 3H), 3.54 (s, 1H), 3.40 - 3.30 (m, 1H), 3.06 (t, J=10.1 Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.64 - 1.43 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺ = 459.1.

【0258】

実施例68：(3S, 4R) - 4 - ((4-(3-((3R, 5S) - 3, 5-ジメチルモルホリノ) メチル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) - 5-フルオロピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

10

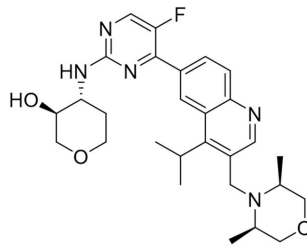
20

30

40

50

【化 1 8 4】



10

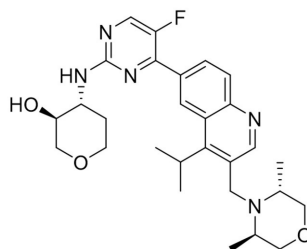
表題化合物（5.3 mg、18%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（3R, 5S）-3, 5-ジメチルモルホリン塩酸塩から、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：9.31（s, 1H）, 9.07（s, 1H）, 8.49（s, 1H）, 8.29 – 8.21（m, 1H）, 8.15 – 8.08（m, 1H）, 7.30 – 7.20（m, 1H）, 5.03 – 4.91（m, 1H）, 4.05 – 3.97（m, 2H）, 3.80 – 3.97（m, 4H）, 3.75 – 3.65（m, 2H）, 3.60 – 3.50（m, 1H）, 3.40 – 3.35（m, 1H）, 3.27 – 3.18（m, 2H）, 3.05（t, J=10.3 Hz, 1H）, 2.71 – 2.60（m, 2H）, 2.10 – 1.95（m, 1H）, 1.62 – 1.50（m, 7H）, 0.86 – 0.78（m, 6H）。LC-MS（M+H）⁺=510.1.

20

【0259】

実施例 69：（3S, 4R）-4-（（4-（3-（（3R, 5R）-3, 5-ジメチルモルホリノ）メチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化 1 8 5】



30

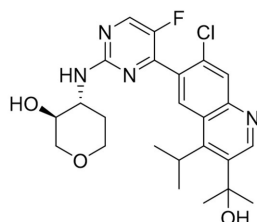
表題化合物（5.6 mg、19%）を、（3S, 4R）-4-（（4-（3-（クロロメチル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）-5-フルオロピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール及び（3R, 5R）-3, 5-ジメチルモルホリン塩酸塩から、実施例 11 のステップ 1 のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：9.12（s, 1H）, 8.89（s, 1H）, 8.50（s, 1H）, 8.31 – 8.24（m, 1H）, 8.15 – 8.10（m, 1H）, 7.30 – 7.22（m, 1H）, 5.00 – 4.94（m, 1H）, 4.30 – 4.21（m, 1H）, 4.20 – 4.10（m, 1H）, 3.95 – 3.80（m, 3H）, 3.63 – 3.50（m, 4H）, 3.40 – 3.35（m, 1H）, 3.28 – 3.19（m, 2H）, 3.05（t, J=10.3 Hz, 1H）, 2.71 – 2.60（m, 2H）, 2.10 – 1.95（m, 1H）, 1.62 – 1.50（m, 7H）, 1.07 – 1.00（m, 6H）。LC-MS（M+H）⁺=510.1.

40

50

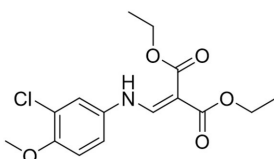
【0260】

実施例70：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (7 - クロロ - 3 - (2 - ヒドロキシプロパン - 2 - イル) - 4 - イソプロピルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール
【化186】



10

ステップ1：ジエチル 2 - (((3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) アミノ) メチレン) マロネート
【化187】

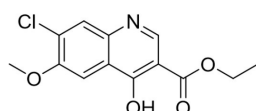


20

3 - クロロ - 4 - メトキシアニリン (8 . 0 g 、 5 0 . 7 6 m m o l) に、ジエチル 2 - (エトキシメチレン) マロネート (1 6 . 4 g 、 7 6 . 1 4 m m o l) を添加した。反応混合物を 1 1 0 ° C で 3 時間攪拌した後に、6 0 ° C まで冷却した。混合物を石油エーテル (5 0 0 m L) に注ぎ、沈殿物を濾過して、表題化合物 (1 4 . 1 g 、 8 5 %) を得た。
LC - MS (M + H) + = 3 2 8 . 1

【0261】

ステップ2：エチル 7 - クロロ - 4 - ヒドロキシ - 6 - メトキシキノリン - 3 - カルボキシレート
【化188】



30

ジエチル 2 - (((3 - クロロ - 4 - メトキシフェニル) アミノ) メチレン) マロネート (1 0 . 0 g 、 3 0 . 5 7 m m o l) 、 及びジフェニルエーテル (5 0 m L) の混合物を 2 6 0 ° C で 2 時間攪拌した後、6 0 ° C まで冷却した。混合物を石油エーテル (5 0 0 m L) に注ぎ、沈殿物を濾過して、表題化合物 (7 . 0 g 、 8 2 %) を得た。LC - MS (M + H) + = 2 8 2 . 1 .

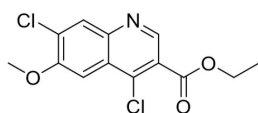
40

【0262】

ステップ3：エチル 4 , 7 - ジクロロ - 6 - メトキシキノリン - 3 - カルボキシレート

50

【化 1 8 9】



ジクロロメタン（50 mL）及びN，N－ジメチルホルムアミド（0.4 mL）中のエチル7－クロロ－4－ヒドロキシ－6－メトキシキノリン－3－カルボキシレート（5.0 g、17.73 mmol）の溶液に、オキサリルジクロリド（2.7 g、17.73 mmol）を添加した。反応混合物を40℃で3時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチル（50 mL）で希釈した。有機溶液をブライン（30 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（50%、v/v）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（3.9 g、76%）を得た。LC－MS（M+H）⁺=300.1

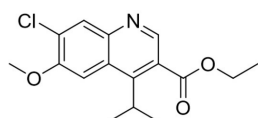
10

【0263】

ステップ4：エチル7－クロロ－4－イソプロピル－6－メトキシキノリン－3－カルボキシレート

【化 1 9 0】

20



イソプロピル臭化マグネシウム（4.0 mL、10.0 mmol、2.5 Mのテトラヒドロフラン）に、塩化亜鉛（14.3 mL、10.0 mmol、0.7 Mのテトラヒドロフラン）を添加した。反応混合物を50℃で1時間攪拌した後、室温まで冷却した。混合物に、エチル4，7－ジクロロ－6－メトキシキノリン－3－カルボキシレート（2.0 g、6.67 mmol）、CuI（128 mg、0.67 mmol）、（1，1’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（248 mg、0.34 mmol）を添加した。次いで、反応混合物を50℃で3時間攪拌した後、室温まで冷却し、酢酸エチル（50 mL）で希釈した。混合物をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（50%、v/v）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（1.4 g、69%）を得た。LC－MS（M+H）⁺=308.3.

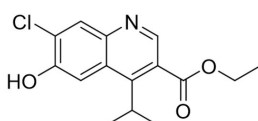
30

【0264】

ステップ5：エチル7－クロロ－6－ヒドロキシ－4－イソプロピルキノリン－3－カルボキシレート

【化 1 9 1】

40



ジクロロメタン（10 mL）中のエチル7－クロロ－4－イソプロピル－6－メトキシキノリン－3－カルボキシレート（1.1 g、3.57 mmol）の溶液に、BBr₃（17.8 mL、17.85 mmol、1 Mのジクロロメタン）を0℃で添加した。次いで、反応混合物を0℃で2時間攪拌した後に、酢酸エチル（30 mL）で希釈した。混合物

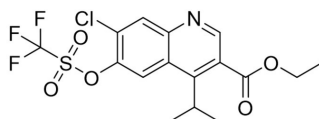
50

をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（50 %、v / v）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（750 mg、72 %）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 294.3.

【0265】

ステップ6：エチル7-クロロ-4-イソプロピル-6-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシキノリン-3-カルボキシレート

【化192】



10

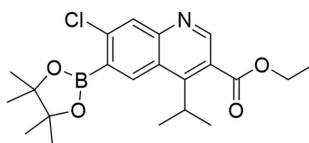
ジクロロメタン（10 mL）中のエチル7-クロロ-6-ヒドロキシ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート（720 mg、2.46 mmol）の溶液に、トリエチルアミン（596 mg、5.90 mmol）及びトリフルオロメタンスルホン酸無水物（1.39 g、4.92 mmol）を0℃で添加し、次いで反応混合物を0℃で2時間攪拌した後、酢酸エチル（30 mL）で希釈した。混合物をブライン（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（50 %、v / v）で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得て、表題化合物（889 mg、85 %）を得た。LC-MS（M+H）⁺ = 426.4.

20

【0266】

ステップ7：エチル7-クロロ-4-イソプロピル-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）キノリン-3-カルボキシレート

【化193】



30

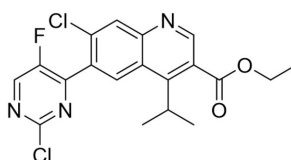
表題化合物（508 mg、92 %）を、エチル7-クロロ-4-イソプロピル-6-（（トリフルオロメチル）スルホニル）オキシキノリン-3-カルボキシレート及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）から、実施例1のステップ2と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）⁺ = 404.4.

【0267】

ステップ8：エチル7-クロロ-6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

40

【化194】



表題化合物（396 mg、76 %）を、エチル7-クロロ-4-イソプロピル-6-（

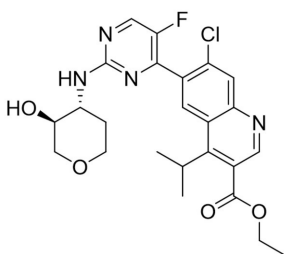
50

4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-3-カルボキシレート及び2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=408.1.

【0268】

ステップ9：エチル7-クロロ-6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

【化195】



10

表題化合物(221mg、72%)を、エチル7-クロロ-6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート及び(3S, 4R)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール塩酸塩から、実施例4のステップ6と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=489.3.

20

【0269】

ステップ10：(3S, 4R)-4-((4-(7-クロロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)-5-フルオロピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

テトラヒドロフラン(4mL)中のエチル7-クロロ-6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート(100mg、0.20mmol)の溶液に、メチルリチウム(0.6mL、0.96mmol、1.6Mのテトラヒドロフラン)を-40℃で添加した。次いで、反応混合物を0℃で2時間攪拌した後に、酢酸エチル(30mL)で希釈した。混合物をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル(50%、v/v)で溶出するシリカゲルカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物を得て、表題化合物(12mg、13%)を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ: 9.10 (s, 1H), 8.53 (s, 1H), 8.50 (s, 1H), 8.20 (s, 1H), 7.40 - 7.34 (m, 1H), 5.47 (s, 1H), 4.99 - 4.95 (m, 1H), 4.65 - 4.55 (m, 1H), 3.85 - 3.74 (m, 3H), 3.56 - 3.45 (m, 1H), 3.38 - 3.28 (m, 1H), 3.05 - 2.95 (m, 1H), 2.09 - 1.96 (m, 1H), 1.68 (s, 6H), 1.58 - 1.45 (m, 7H). LC-MS (M+H)⁺=475.3.

30

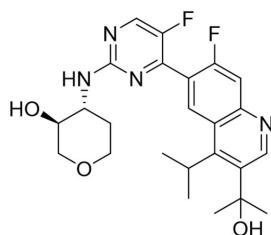
40

【0270】

実施例116：(3S, 4R)-4-((5-フルオロ-4-(7-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

50

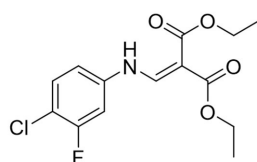
【化 1 9 6】



10

ステップ 1：ジエチル 2-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)メチレン)マロネート

【化 1 9 7】



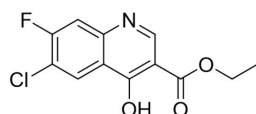
20

表題化合物 (26.4 g、81%) を、4-クロロ-3-フルオロアニリン及びジエチル 2-(エトキシメチレン)マロネートから、実施例 51 のステップ 1 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)+ = 316.2.

【0 2 7 1】

ステップ 2：エチル 6-クロロ-7-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート

【化 1 9 8】



30

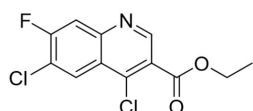
表題化合物及びエチル 6-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート (9.5 g、43%) の混合物を、2-((4-クロロ-3-フルオロフェニル)アミノ)メチレン)マロネートから、実施例 51 のステップ 2 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)+ = 270.1.

【0 2 7 2】

ステップ 3：エチル 4,6-ジクロロ-7-フルオロキノリン-3-カルボキシレート及びエチル 4,6-ジクロロ-5-フルオロキノリン-3-カルボキシレート

【化 1 9 9】

40

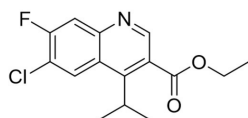


表題化合物 (5.5 g、84%) を、エチル 6-クロロ-7-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシレート及びエチル 6-クロロ-5-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキシレートの混合物から、実施例 51 のステップ 3 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)+ = 288.1.

【0 2 7 3】

50

ステップ４：エチル 6-クロロ-7-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート
【化 2 0 0】

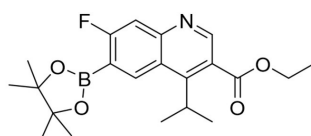


表題化合物（2.2 g、66%）を、エチル 4,6-ジクロロ-7-フルオロキノリン-3-カルボキシレートから、実施例 1 のステップ 1 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)+ = 296.3.

10

【0274】

ステップ５：エチル 7-フルオロ-4-イソプロピル-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)キノリン-3-カルボキシレート
【化 2 0 1】



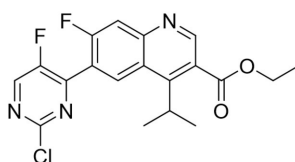
20

表題化合物（1.9 g、次のステップに使用される粗製物）を、エチル 6-クロロ-7-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレートから、実施例 1 のステップ 2 と同様の方法で調製した。対応するボロン酸については、LC-MS (M+H)+ = 306.3 であった。

【0275】

ステップ６：エチル 6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-7-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート
【化 2 0 2】

30



表題化合物（1.5 g、2つのステップに対して52%）を、エチル 7-フルオロ-4-イソプロピル-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)キノリン-3-カルボキシレート及び 2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンから、実施例 1 のステップ 3 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)+ = 392.1.

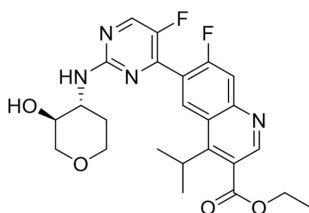
40

【0276】

ステップ７：エチル 7-フルオロ-6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート

50

【化 2 0 3】



表題化合物（1.1 g、61%）を、エチル 6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-7-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート及び（3S, 4R）-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールから、実施例 4 のステップ 6 と同様の方法で調製した。LC-MS（M+H）+= 473.4.

10

【0277】

ステップ 8：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（7-フルオロ-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物（9 mg、5%）を、エチル 7-フルオロ-6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキノリン-3-カルボキシレート及びメチルリチウムから、実施例 70 のステップ 10 と同様の方法で調製した。1H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 9.09（s, 1H）, 8.74（s, 1H）, 8.51（s, 1H）, 7.87（d, J=11.1 Hz, 1H）, 7.36（d, J=7.3 Hz, 1H）, 5.45（s, 1H）, 4.96（s, 1H）, 4.76-4.47（m, 1H）, 3.95-3.75（m, 3H）, 3.54（s, 1H）, 3.27-3.18（m, 1H）, 3.01-3.00（m, 1H）, 2.02（s, 1H）, 1.69（s, 6H）, 1.56-1.49（m, 7H）。LC-MS（M+H）+= 459.5.

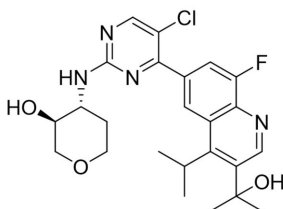
20

【0278】

実施例 117：（3S, 4R）-4-（（5-クロロ-4-（8-フルオロ-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

30

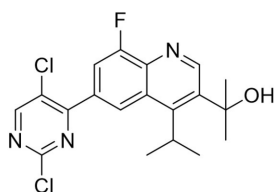
【化 2 0 4】



40

ステップ 1：2-（6-（2, 5-ジクロロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル）プロパン-2-オール

【化 2 0 5】



表題化合物（50 mg、48%）を、2-（8-フルオロ-4-イソプロピル-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）キノリン-3-イル）プロパン-2-オール及び2,4,5-トリクロロピリミジンから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=394.1.

10

【0279】

ステップ2：（3S,4R）-4-（（5-クロロ-4-（8-フルオロ-3-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物（17 mg、40%）を、2-（6-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル）プロパン-2-オール及び（3S,4R）-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールから、実施例4のステップ6と同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ：9.13（s, 1H）, 8.71（br, 1H）, 8.48（s, 1H）, 7.93（br, 1H）, 7.57（d, J=8.0 Hz, 1H）, 5.50（s, 1H）, 4.96（s, 1H）, 4.75-4.55（m, 1H）, 3.95-3.80（m, 3H）, 3.55-3.45（m, 1H）, 3.25-3.35（m, 1H）, 3.10-2.95（m, 1H）, 2.05-1.90（m, 1H）, 1.70（s, 6H）, 1.56（d, J=8.0 Hz, 6H）, 1.60-1.45（m, 1H）。LC-MS (M+H)⁺=475.1.

20

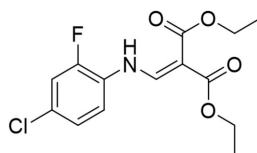
【0280】

実施例117は、以下の手順によって得ることができる：

ステップ1：ジエチル2-（（（4-クロロ-2-フルオロフェニル）アミノ）メチレン）マロネート

30

【化 2 0 6】



4-クロロ-2-フルオロアニリン（25 g、171.2 mmol）及びジエチル2-（エトキシメチレン）マロネート（55 g）の溶液を、110℃で4時間攪拌した。室温まで冷却した後、反応混合物を石油エーテル（600 mL）で処理した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題化合物（43.9 g、81%）を得た。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 10.87（d, J=13.3 Hz, 1H）, 8.44（d, J=13.4 Hz, 1H）, 7.72-7.67（m, 1H）, 7.60（d, J=10.9 Hz, 1H）, 7.33（d, J=8.7 Hz, 1H）, 4.22（q, J=6.9 Hz, 2H）, 4.14（q, J=6.9 Hz, 2H）, 1.33-1.19（m, 6H）。LC-MS (M+H)⁺=316.2.

40

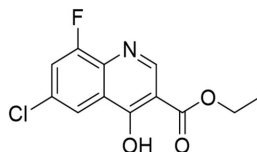
【0281】

ステップ2：エチル6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキノリン-3-カルボキ

50

シレート

【化 2 0 7】



ジエチル 2 - ((4 - クロロ - 2 - フルオロフェニル) アミノ) メチレン) マロネート (3 4 . 6 g 、 1 0 9 . 5 m m o l) 及びオキシジベンゼン (5 0 m L) の反応混合物を、260℃で9時間攪拌した。室温まで冷却した後、混合物を石油エーテル (6 0 0 m L) で処理した。沈殿物を濾過し、乾燥させて、表題生成物 (4 3 . 9 g 、 8 1 %) を得た。¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 1 2 . 6 5 (s , 1 H) , 8 . 3 9 (s , 1 H) , 7 . 9 1 (d , J = 9 . 8 H z , 2 H) , 4 . 2 3 (q , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 1 . 2 8 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) . L C - M S (M + H) ⁺ = 2 7 0 . 1 .

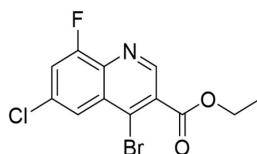
10

【 0 2 8 2 】

ステップ 3 : エチル 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 3 - カルボキシレート

20

【化 2 0 8】



ジメチルホルムアミド (8 0 m L) 中のエチル 6 - クロロ - 8 - フルオロ - 4 - ヒドロキシキノリン - 3 - カルボキシレート (5 . 5 g 、 2 0 . 4 m m o l) の溶液に、三臭化リン (1 1 g 、 4 0 . 8 m m o l) を添加し、混合物を80℃で4時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水に注いだ。沈殿物を濾過し、酢酸エチルで溶解した。混合物を水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (1 6 % 、 v / v) で溶出するカラムクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (5 . 2 g 、 7 6 %) を得た。¹H-NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 9 . 0 9 (s , 1 H) , 8 . 1 5 (s , 1 H) , 8 . 1 0 (d , J = 1 0 . 0 H z , 1 H) , 4 . 4 6 (q , J = 7 . 0 H z , 2 H) , 1 . 3 9 (t , J = 7 . 0 H z , 3 H) . L C - M S (M + H) ⁺ = 3 3 2 . 0 , 3 3 4 . 0 .

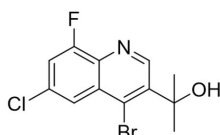
30

【 0 2 8 3 】

ステップ 4 : 2 - (4 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノリン - 3 - イル) プロパン - 2 - オール

40

【化 2 0 9】

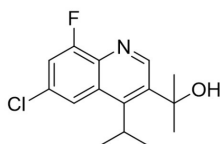


テトラヒドロフラン (8 m L) 中のエチル 4 - ブロモ - 6 - クロロ - 8 - フルオロキノ

50

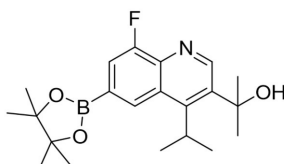
リン-3-カルボキシレート (333 mg、1 mmol) の溶液に、窒素下で、 -78°C で臭化メチルマグネシウム (3 mL、3 mmol、テトラヒドロフラン中の 1 M) を添加し、混合物を 2 時間で 0°C にゆっくりと温めた後、塩化アンモニウムの飽和水溶液によってクエンチした。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (33%、v/v) で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (240 mg、75%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 318.0, 320.0. [0284]

ステップ 5: 2-(6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)プロパン-2-オール
[化 210]



窒素下で、イソプロピル臭化マグネシウム (3 mL、テトラヒドロフラン中 1 M、3 mmol) の溶液に、塩化亜鉛 (3 mL、テトラヒドロフラン中 1 M、3 mmol) を添加し、混合物を 50°C で 2 時間撹拌した後、2-(4-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキノリン-3-イル)プロパン-2-オール (240 mg、0.75 mmol) を、N,N-ジメチルホルムアミド (10 mL)、CuI (14 mg、0.075 mmol)、及び (1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)二塩化物 (28 mg、0.038 mmol) 中に添加した。反応混合物を 50°C で 2 時間撹拌した後、室温まで冷却した。反応物をメタノール (10 mL) でクエンチし、溶媒を濃縮した。残留物を酢酸エチルで希釈し、有機溶液を水及び塩化アンモニウムの飽和水溶液で洗浄した。水相を酢酸エチルで 3 回抽出した。有機層を合わせ、水及びブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル (50%、v/v) で溶出するカラムクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物 (75 mg、35%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 282.2. [0285]

ステップ 6: 2-(8-フルオロ-4-イソプロピル-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)キノリン-3-イル)プロパン-2-オール
[化 211]

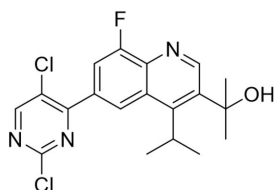


1,4-ジオキサン (2.5 mL) 中の 2-(6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)プロパン-2-オール (75 mg、0.265 mmol) 及びビス(ピナコラート)ジボロン (94 mg、0.37 mmol)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)二塩化物 (9 mg、0.013 mmol) 及び酢酸カリウム (39 mg、0.4 mmol) の混合物を、窒素下で、 80°C で一晩撹拌した後、室温まで冷却した。混合物を濾過し、濾液を蒸発させて、表題化合物 (99 mg、100%) を得た。対応するボロン酸については、LC-MS (M+H)⁺ = 292.2 であった。

【0286】

ステップ7：2-(6-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)プロパン-2-オール

【化212】



10

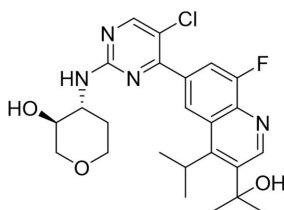
1,4-ジオキサン(4 mL)及び水(0.5 mL)中の2-(8-フルオロ-4-イソプロピル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-3-イル)プロパン-2-オール(99 mg、0.264 mmol)、2,4,5-トリクロロピリミジン(97 mg、0.53 mmol)、(1,1'-ビス(ジフェニルホスフィノ)フェロセン)パラジウム(II)ジクロリド(19 mg、0.026 mmol)、及び炭酸カリウム(0.14 g、1 mmol)の混合物を、窒素下で、80℃で一晩攪拌した後、室温まで冷却した。混合物を酢酸エチルで希釈し、ブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、蒸発させた。残留物を、ジクロロメタン中のメタノール(3%、v/v)で溶出するコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物(50 mg、48%)を得た。LC-MS (M+H)⁺=394.1.

20

【0287】

ステップ8：(3S,4R)-4-((5-クロロ-4-(8-フルオロ-3-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化213】



30

2-(6-(2,5-ジクロロピリミジン-4-イル)-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-3-イル)プロパン-2-オール(35 mg、0.089 mmol)及びN,N-ジイソプロピルエチルアミン(35 mg、0.27 mmol)を、アセトニトリル(1 mL)中に溶解させた。(3S,4R)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール(20 mg、0.17 mmol)を添加し、混合物を80℃で36時間攪拌した後、室温まで冷却した。溶媒を真空下で除去した後に、水(2 mL)を添加した。水層を酢酸エチル(3 mL×3)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗製物をフラッシュクロマトグラフィーによってシリカゲル上で精製して、表題生成物(17 mg、40%)を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ: 9.13 (s, 1H), 8.71 (br, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.93 (br, 1H), 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.50 (s, 1H), 4.96 (s, 1H), 4.75-4.55 (m, 1H), 3.95-3.80 (m, 3H), 3.55-3.45 (m, 1H), 3.25-3.35 (m, 1H), 3.10-2.95 (m, 1H), 2.05-1.90 (m, 1H), 1.70 (s, 6H), 1.56 (d, J=8.0 Hz, 6H), 1.60

40

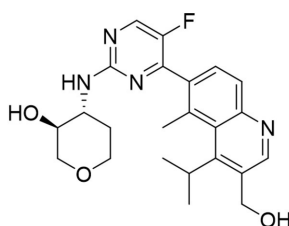
50

− 1 . 4 5 (m , 1 H) . L C − M S (M + H) ⁺ = 4 7 5 . 1 .

【 0 2 8 8 】

実施例 1 2 0 : (3 S , 4 R) − 4 − ((5 − フルオロ − 4 − (3 − (ヒドロキシメチル) − 4 − イソプロピル − 5 − メチルキノリン − 6 − イル) ピリミジン − 2 − イル) アミノ) テトラヒドロ − 2 H − ピラン − 3 − オール

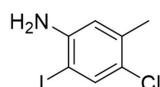
【 化 2 1 4 】



10

ステップ 1 : 4 − クロロ − 2 − ヨード − 5 − メチルアニリン

【 化 2 1 5 】



20

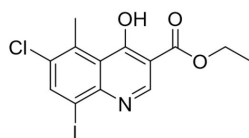
4 − クロロ − 3 − メチルアニリン (1 2 . 7 g 、 8 9 . 6 9 m m o l) を、酢酸 (1 5 0 m L) 中に溶解させた。N − ヨードスクシンイミド (2 0 . 2 g 、 8 9 . 6 9 m m o l) を 0 ° C で添加し、反応溶液を室温で 1 4 時間攪拌した。水 (5 0 m L) 及び酢酸エチル (2 0 0 m L) を添加する前に、酢酸を減圧によって除去した。p H = 8 まで飽和重炭酸ナトリウム水溶液を添加した。水層を有機層から分離し、次いで、酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、コンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (2 3 . 3 5 g 、 9 7 %) を得た。L C − M S (M + H) ⁺ = 2 6 8 . 0 .

【 0 2 8 9 】

30

ステップ 2 : エチル 6 − クロロ − 4 − ヒドロキシ − 8 − ヨード − 5 − メチルキノリン − 3 − カルボキシレート

【 化 2 1 6 】



40

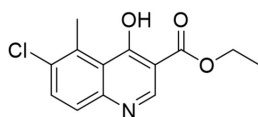
4 − クロロ − 2 − ヨード − 5 − メチルアニリン (1 4 . 3 5 g 、 5 3 . 6 5 m m o l) 及びジエチル 2 − (エトキシメチレン) マロネート (1 2 . 2 g 、 5 6 . 3 3 m m o l) の混合物を、1 2 0 ° C まで 4 時間攪拌した。ジフェニルエーテル (6 0 m L) を添加し、結果として得られた混合物を 2 6 0 ° C まで 3 時間加熱した後、6 0 ° C まで冷却し、酢酸エチル (1 0 0 m L) を添加し、結果として得られたスラリーを室温で 2 時間攪拌した。表題化合物 (1 0 . 5 g 、 5 0 %) を濾過によって得た。L C − M S (M + H) ⁺ = 3 9 2 . 0 .

【 0 2 9 0 】

ステップ 3 : エチル 6 − クロロ − 4 − ヒドロキシ − 5 − メチルキノリン − 3 − カルボキシレート

50

【化 2 1 7】



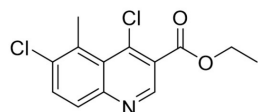
N, N-ジメチルホルムアミド (20 mL) 中のエチル 6-クロロ-4-ヒドロキシ-8-ヨード-5-メチルキノリン-3-カルボキシレート (1.76 g、4.49 mmol)、ギ酸ナトリウム (1.53 g、22.47 mmol)、及びテトラキス (トリフェニルホスフィン) パラジウム (0) (259.7 mg、0.2247 mmol) の溶液を、窒素雰囲気下で、120℃で1時間攪拌した後に、室温まで冷却し、続いて水 (50 mL) を添加した。沈殿物を濾過し、水及び酢酸エチルで洗浄して、表題化合物 (1.224 g、100%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 266.0.

10

【0291】

ステップ4：エチル 4, 6-ジクロロ-5-メチルキノリン-3-カルボキシレート

【化 2 1 8】



20

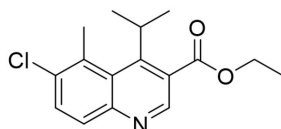
エチル 6-クロロ-4-ヒドロキシ-5-メチルキノリン-3-カルボキシレート (1.224 g、4.61 mmol) を、乾燥ジクロロメタン (20 mL) 及び N, N-ジメチルホルムアミド (0.1 mL) 中に溶解させた。二塩化オキサリル (643.2 mg、5.07 mmol) を 35℃で滴加し、反応溶液を 40℃で一晩攪拌した後に、0℃まで冷却した。pH = 8 まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し、水層を有機層から分離した。水層をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、コンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (1.31 g、100%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 284.0.

30

【0292】

ステップ5：エチル 6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン-3-カルボキシレート

【化 2 1 9】



40

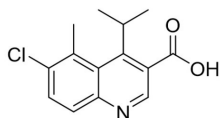
テトラヒドロフラン (1 N、6.92 mL、6.92 mmol) 中の塩化亜鉛溶液を、テトラヒドロフラン (6.92 mL、1 N、6.92 mmol) 中の塩化イソプロピルマグネシウム溶液に 0℃で添加し、反応混合物を、窒素下で、50℃に1時間加熱した後、0℃まで冷却した。エチル 4, 6-ジクロロ-5-メチルキノリン-3-カルボキシレート (1.31 g、4.61 mmol)、CuI (87.8 mg、0.461 mmol)、及び (1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン) パラジウム (II) 二塩化物 (168.7 mg、0.231 mmol) を添加し、結果として得られた混合物を窒素下で、50℃に2時間加熱した後に、0℃まで冷却した。飽和塩化アンモニウム溶液 (2

50

0 mL) を添加し、水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、コンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (1.35 g、100%) を得た。LC-MS ($M+H$)⁺ = 292.0.

【0293】

ステップ 6: 6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン-3-カルボン酸
【化220】



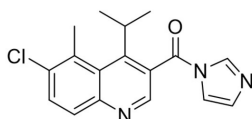
10

メタノール (3 mL) 中のエチル 6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン-3-カルボキシレート (200 mg、0.686 mmol) の溶液に、水酸化カリウム溶液 (2 N、1.02 mL、2.04 mmol) を添加した。結果として得られた混合物を 60 °C で一晩攪拌した後に、室温まで冷却し、濃縮した。水 (2 mL) を添加し、pH = 6 になるまで 2 N の HCl 溶液を添加した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、コンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (180 mg、99.6%) を得た。LC-MS ($M+H$)⁺ = 264.0.

20

【0294】

ステップ 7: (6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン-3-イル) (1H-イミダゾール-1-イル) メタノン
【化221】



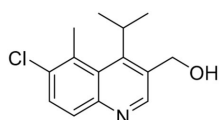
30

テトラヒドロフラン中の 6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン-3-カルボン酸 (60 mg、0.228 mmol) の溶液に、カルボニルジイミダゾール (73.81 mg、0.455 mmol) を添加し、反応混合物を室温で一晩攪拌した後に、0 °C で水を添加した。水層を酢酸エチルで 3 回抽出した。合わせた層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、コンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物 (71.4 mg、100%) を得た。LC-MS ($M+H$)⁺ = 314.0.

【0295】

ステップ 8: (6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン-3-イル) メタノール
【化222】

40



テトラヒドロフラン中の (6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン-3-イル) (1H-イミダゾール-1-イル) メタノン (71.4 mg、0.228 mmol)

50

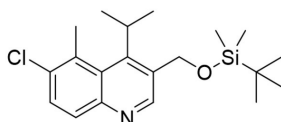
）の溶液に、水素化アルミニウムリチウム（ 9.5 mg 、 0.250 mmol ）を 0°C で添加し、反応混合物を 0°C で1時間攪拌した後に、室温で一晩攪拌した。硫酸ナトリウム十水和物を 0°C で反応混合物に添加し、混合物を30分間攪拌した後に、酢酸エチルを添加した。混合物を室温でさらに1時間攪拌した後に、濾過した。濾液を濃縮し、残留物を、コンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（ 25.6 mg 、 45% ）を得た。 $\text{LC-MS (M+H)}^+ = 250.0$ 。

【0296】

ステップ9：3-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン

【化223】

10



ジクロロメタン中の（6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン-3-イル）メタノール（ 184 mg 、 0.737 mmol ）及び1H-イミダゾール（ 88.53 mg 、 1.474 mmol ）の溶液に、tert-ブチルジメチルシリルクロリド（ 166.6 mg 、 1.105 mmol ）を 0°C で添加し、反応溶液を室温で一晩攪拌した後に、水を添加した。水層をジクロロメタンで3回抽出した。合わせた層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物をコンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物（ 212 mg 、 79% ）を得た。 $\text{LC-MS (M+H)}^+ = 364.0$ 。

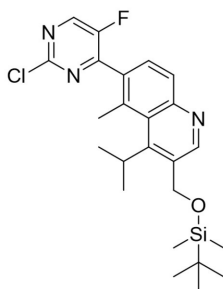
20

【0297】

ステップ10：3-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピル-5-メチルキノリン

【化224】

30



乾燥した1,4-ジオキサン（ 10 mL ）中の3-（（（tert-ブチルジメチルシリル）オキシ）メチル）-6-クロロ-4-イソプロピル-5-メチルキノリン（ 212 mg 、 0.583 mmol ）、4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ（1,3,2-ジオキサボロラン）（ 295.8 mg 、 1.165 mmol ）、酢酸カリウム（ 171.5 mg 、 1.75 mmol ）及びジクロロビス（トリシクロヘキシルホフィン）パラジウム（ 43 mg 、 0.0583 mmol ）の混合物を、窒素下で、 110°C で一晩攪拌した後に、室温まで冷却した。水（ 3 mL ）中の炭酸カリウム（ 241 mg 、 1.75 mmol ）、（1,1'-ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン）パラジウム（II）二塩化物（ 42.6 mg 、 0.0582 mmol ）、及び2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジン（ 291.8 mg 、 1.75 mmol ）を添加し、混合物を 70°C まで2時間加熱した後に、室温まで冷却し、濃縮した。水（ 2 mL ）を添加

40

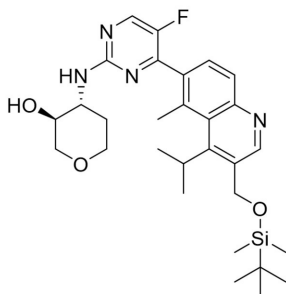
50

し、水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を、コンビフラッシュによってシリカゲル上で精製して、表題化合物(88mg、32.8%)を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 460.0.

【0298】

ステップ11: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - イソプロピル - 5 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール

【化225】



10

表題化合物(103mg、100%)を、3 - (((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 6 - (2 - クロロ - 5 - フルオロピリミジン - 4 - イル) - 4 - イソプロピル - 5 - メチルキノリン及び(3S, 4R) - 4 - アミノテトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オールヒドロゲンクロリドから、実施例1のステップ4と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 541.2.

20

【0299】

ステップ12: (3S, 4R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - (3 - (ヒドロキシメチル) - 4 - イソプロピル - 5 - メチルキノリン - 6 - イル) ピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール

テトラヒドロフラン(1mL)中の(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - ((tert-ブチルジメチルシリル) オキシ) メチル) - 4 - イソプロピル - 5 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール(103.43mg、0.191mmol)の溶液に、テトラヒドロフラン(1N、0.57mL、0.57mmol)中のフッ化テトラブチルアンモニウムを添加し、反応溶液を室温で2時間攪拌した後に、水(5mL)を添加した。水層を酢酸エチルで3回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残留物を分取HPLCによって精製して、表題化合物(46mg、56%)を得た。¹H-NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 8.90 (s, 1H), 8.48 (s, 1H), 7.87 (d, J = 8.5 Hz, 1H), 7.60 (d, J = 8.6 Hz, 1H), 7.29 (d, J = 7.5 Hz, 1H), 5.45 (t, J = 5.4 Hz, 1H), 4.94 (s, 1H), 4.90 (s, 2H), 4.10 - 3.95 (m, 1H), 3.85 - 3.70 (m, 3H), 3.55 - 3.40 (m, 1H), 3.30 (s, 1H), 3.04 (t, J = 10.3 Hz, 1H), 2.64 (s, 3H), 1.98 (d, J = 10.8 Hz, 1H), 1.55 - 1.35 (m, 1H), 1.43 (d, J = 6.4 Hz, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 427.0.

30

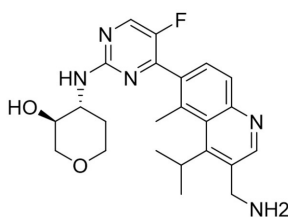
40

【0300】

実施例145: (3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 4 - イソプロピル - 5 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2H - ピラン - 3 - オール

50

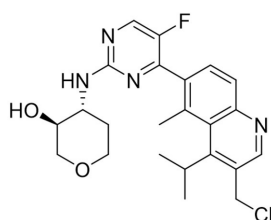
【化 2 2 6】



ステップ 1：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (クロロメチル) - 4 - イソプロピル
- 5 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テト
ラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール

10

【化 2 2 7】



20

ジクロロメタン (2 0 m L) 中の (3 S , 4 R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - (3 -
(ヒドロキシメチル) - 4 - イソプロピル - 5 - メチルキノリン - 6 - イル) ピリミジン
- 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール (3 4 9 m g 、 0 . 8 1
8 m m o l) に、塩化チオニル (1 1 6 . 8 m g 、 0 . 9 8 2 m m o l) を 0 ° C で添加し
、反応混合物を室温で 3 時間攪拌した。p H = 8 まで飽和重炭酸ナトリウム溶液を添加し
、水層をジクロロメタンで 3 回抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナト
リウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。表題化合物 (3 6 4 m g 、 1 0 0 %) を取得した
。L C - M S (M + H) ⁺ = 4 4 5 . 0 .

【0 3 0 1】

30

ステップ 2：(3S, 4R) - 4 - ((4 - (3 - (アミノメチル) - 4 - イソプロピル
- 5 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - フルオロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テト
ラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール

密封チューブ中において、メタノール (5 m L) 中の (3 S , 4 R) - 4 - ((4 - (3 -
(クロロメチル) - 4 - イソプロピル - 5 - メチルキノリン - 6 - イル) - 5 - フル
オロピリミジン - 2 - イル) アミノ) テトラヒドロ - 2 H - ピラン - 3 - オール (2 4 m
g 、 0 . 0 5 4 m m o l) 及び 7 N アンモニアの溶液を、5 0 ° C で一晩攪拌した後に、室
温まで冷却し、濃縮した。残留物を分取 H P L C によって精製して、表題化合物 (6 m g
、 2 5 %) を得た。¹ H - N M R (4 0 0 M H z , D M S O - d 6) δ 8 . 9 2 (s , 1 H) ,
8 . 4 7 (d , J = 1 . 7 H z , 1 H) , 8 . 2 6 (s , 1 H) , 7 . 8 7 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) ,
7 . 6 0 (d , J = 8 . 5 H z , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 7 . 7 H z , 1 H) , 5 . 7 5 - 4 . 2 5 (b r s ,
2 H) , 4 . 1 9 (s , 2 H) , 4 . 0 5 - 3 . 9 0 (m , 1 H) , 3 . 8 5 - 3 . 7 0 (m , 3 H) ,
3 . 5 5 - 3 . 4 5 (m , 1 H) , 3 . 3 2 (t , J = 1 1 . 2 H z , 1 H) , 3 . 0 4 (t , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) ,
2 . 6 2 (s , 3 H) , 1 . 9 8 (d , J = 1 0 . 6 H z , 1 H) , 1 . 5 7 - 1 . 3 1 (m , 1 H) ,
1 . 4 4 (d , J = 8 . 0 H z , 3 H) , 1 . 4 4 (d , J = 8 . 0 H z , 3 H) . L C - M S (M + H) ⁺ = 4 2 6 . 0 .

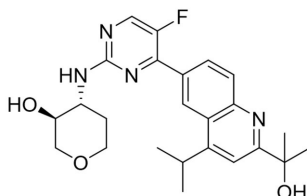
40

【0 3 0 2】

実施例 2 0 6：(3S, 4R) - 4 - ((5 - フルオロ - 4 - (2 - (2 - ヒドロキシブ

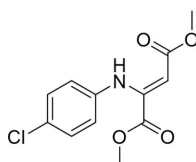
50

ロパン-2-イル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール
【化228】



10

ステップ1：ジメチル2-((4-クロロフェニル)アミノ)フマレート
【化229】



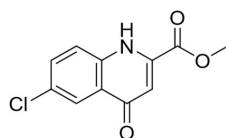
20

エタノール(40 mL)中の4-クロロアニリン(3.0 g、23.5 mmol)の溶液に、ジメチルブタ-2-イネジオエート(3.4 g、23.5 mmol)を添加した。混合物を室温で15時間攪拌した後に、真空下で濃縮した。表題化合物(6.5 g 粗製物)を得た。LC-MS (M+H)⁺=270.1.

【0303】

ステップ2：メチル6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボキシレート

【化230】



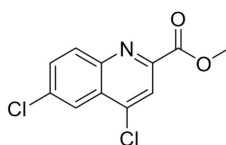
30

ジメチル2-((4-クロロフェニル)アミノ)フマレート(5.5 g、20 mmol)及びポリリン酸(30 mL)の混合物を、100℃で1時間攪拌した後に、室温まで冷却した。混合物を0℃の水(300 mL)で希釈し、1時間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、真空下で乾燥させて、表題化合物(3.0 g、63%)を得た。LC-MS (M+H)⁺=238.1.

【0304】

ステップ3：メチル4,6-ジクロロキノリン-2-カルボキシレート

【化231】



40

メチル6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボキシレート(3.0 g、12.6 mmol)及びオキシ塩化リン(30 mL)の混合物を、100℃で

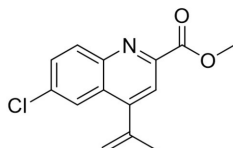
50

8 時間攪拌した。混合物を室温まで冷却し、氷水（200 mL）に注いだ。次いで、その混合物を 1 時間攪拌した後に、濾過した。沈殿物を真空下で乾燥させて、表題化合物（2.4 g、74%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 256.1.

【0305】

ステップ4：メチル 6-クロロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)キノリン-2-カルボキシレート

【化232】



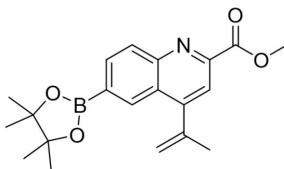
10

表題化合物（1.5 g、73%）を、メチル 4,6-ジクロロキノリン-2-カルボキシレート（2.0 g、7.8 mmol）及びカリウムイソプロペニルトリフルオロボレートから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 262.2.

【0306】

ステップ5：メチル 4-(プロプ-1-エン-2-イル)-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)キノリン-2-カルボキシレート

【化233】



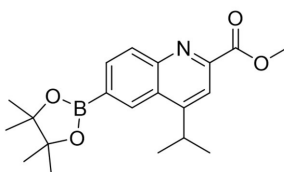
20

表題化合物（1.2 g、59%）を、6-クロロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)キノリン-2-カルボキシレートメチル及び4,4,4',4',5,5,5',5'-オクタメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)から、実施例1のステップ2と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 354.2.

【0307】

ステップ6：メチル 4-イソプロピル-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)キノリン-2-カルボキシレート

【化234】



40

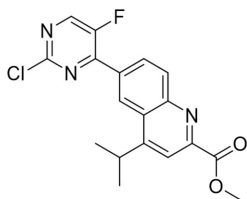
メタノール（30 mL）中のメチル 4-(プロプ-1-エン-2-イル)-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-2-カルボキシレート（1.0 g、3.8 mmol）の溶液に、パラジウム10%の炭素粉末（100 mg）を添加した。混合物を水素雰囲気（1気圧）下で、一晩攪拌した。混合物を濾過し、濃縮して、表題化合物（900 mg、90%）を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 356.2.

50

【0308】

ステップ7：メチル6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-2-カルボキシレート

【化235】



10

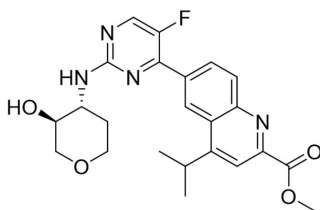
表題化合物(500mg、52%)を、メチル4-イソプロピル-6-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボロラン-2-イル)キノリン-2-カルボキシレート及び2,4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンから、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=360.1.

【0309】

ステップ8：メチル6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-2-カルボキシレート

20

【化236】



表題化合物(200mg、32%)を、メチル6-(2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-2-カルボキシレート及び(3S,4R)-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールから、実施例1のステップ4と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=441.2.

30

【0310】

ステップ9：(3S,4R)-4-((5-フルオロ-4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-イソプロピルキノリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

テトラヒドロフラン(5mL)中のメチル6-(5-フルオロ-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)ピリミジン-4-イル)-4-イソプロピルキノリン-2-カルボキシレート(100mg、0.23mmol)の溶液に、ヨウ化メチルマグネシウム(テトラヒドロフラン中の3M、0.4mL、1.2mmol)の溶液を-78℃で滴加した。混合物を-78℃で1時間攪拌した。混合物を水(10mL)で希釈し、酢酸エチル(3×10mL)で抽出した。合わせた有機層をブライン(20mL)で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮した。残留物を、ジクロロメタン中メタノール(5%、v/v)で溶出するTLCによって精製して、表題化合物(10mg、10%)を得た。¹H-NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 8.84(s, 1H), 8.49(d, J=3.7Hz, 1H), 8.28(d, J=8.8Hz, 1H), 8.10(d, J=8.8Hz, 1H), 7.87(s, 1H), 7.28(d, J=7.4Hz, 1H), 5.49(s, 1H), 4.97(d, J=5.2Hz, 1H), 3.92-

40

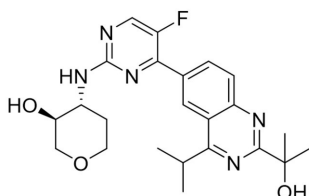
50

3.73 (m, 4H), 3.59 – 3.49 (m, 1H), 3.41 – 3.30 (m, 1H), 3.11 – 3.02 (m, 1H), 2.10 – 1.98 (m, 1H), 1.55 (s, 6H), 1.62 – 1.46 (m, 1H), 1.45 – 1.38 (m, 6H). LC-MS (M+H)⁺ = 441.6.

【0311】

実施例207: (3S, 4R) - 4 - ((5-フルオロ-4-(2-(2-ヒドロキシプロパン-2-イル)-4-イソプロピルキナゾリン-6-イル)ピリミジン-2-イル)アミノ)テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

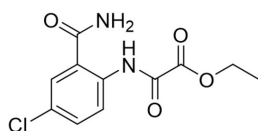
【化237】



10

ステップ1: エチル 2 - ((2-カルバモイル-4-クロロフェニル)アミノ) - 2-オキソアセテート

【化238】



20

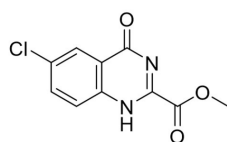
テトラヒドロフラン (170 mL) 中の 2-アミノ-5-クロロベンズアミド (10 g、58.6 mmol) 及びトリエチルアミン (18 g、178 mmol) の溶液に、テトラヒドロフラン (30 mL) 中のエチル 2-クロロ-2-オキソアセテート (10 g、73.3 mmol) の溶液を 0℃ で滴加した。混合物を 0℃ で 1 時間攪拌した。混合物を水 (200 mL) で希釈し、酢酸エチル (3×300 mL) で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、真空下で濃縮して、表題化合物 (15 g、93%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 271.2.

30

【0312】

ステップ2: メチル 6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボキシレート

【化239】



40

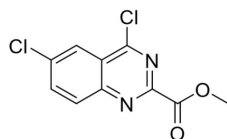
メタノール (500 mL) 中のエチル 2 - ((2-カルバモイル-4-クロロフェニル)アミノ) - 2-オキソアセテート (15 g、55 mmol) の溶液に、ナトリウムエトキシド (15 g、221 mmol) を添加した。混合物を室温で 15 時間攪拌した後、溶媒を真空下で除去した。残留物を塩酸塩溶液 (1 M、500 mL) で処理し、混合物を室温で 30 分間攪拌した。沈殿物を濾過によって収集し、水 (200 mL) で洗浄し、50℃ で 2 時間真空下で乾燥させて、表題化合物 (10 g、72%) を得た。LC-MS (M+H)⁺ = 239.2.

50

【0313】

ステップ3：メチル4,6-ジクロロキナゾリン-2-カルボキシレート

【化240】



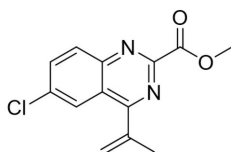
表題化合物（500mg、46%）を、メチル6-クロロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキナゾリン-2-カルボキシレートから、実施例206のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 257.2.

10

【0314】

ステップ4：メチル6-クロロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)キナゾリン-2-カルボキシレート

【化241】



20

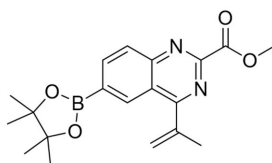
表題化合物（2.0g、46%）を、メチル4,6-ジクロロキナゾリン-2-カルボキシレート及びカリウムイソプロペニルトリフルオロボレート、カリウム塩から、実施例1のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 263.2.

【0315】

ステップ5：メチル4-(プロプ-1-エン-2-イル)-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)キナゾリン-2-カルボキシレート

30

【化242】



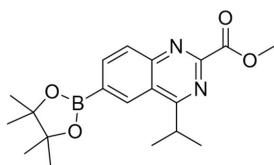
表題化合物（1.2g、59%）を、メチル6-クロロ-4-(プロプ-1-エン-2-イル)キナゾリン-2-カルボキシレート及び4,4,4',4',5,5,5',5'-テトラメチル-2,2'-ビ(1,3,2-ジオキサボロラン)から、実施例1のステップ2と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 355.2.

40

【0316】

ステップ6：メチル4-イソプロピル-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)キナゾリン-2-カルボキシレート

【化 2 4 3】



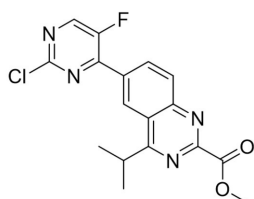
表題化合物（1.0 g、90%）を、4-（プロパー1-エン-2-イル）-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）キナゾリン-2-カルボキシレートから、実施例 206 のステップ 6 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 357.2.

10

【0317】

ステップ 7：メチル 6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキナゾリン-2-カルボキシレート

【化 2 4 4】



20

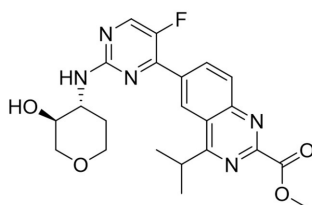
表題化合物（600 mg、59%）を、メチル 4-イソプロピル-6-（4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボロラン-2-イル）キナゾリン-2-カルボキシレート及び 2, 4-ジクロロ-5-フルオロピリミジンから、実施例 1 のステップ 3 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 361.2.

【0318】

ステップ 8：メチル 6-（5-フルオロ-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）ピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキナゾリン-2-カルボキシレート

30

【化 2 4 5】



40

表題化合物（350 mg、46%）を、メチル 6-（2-クロロ-5-フルオロピリミジン-4-イル）-4-イソプロピルキナゾリン-2-カルボキシレート及び（3S, 4R）-4-アミノテトラヒドロ-2H-ピラン-3-オールから、実施例 1 のステップ 4 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 442.2.

【0319】

ステップ 9：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4-イソプロピルキナゾリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物（10 mg、10%）を、メチル 6-（5-フルオロ-2-（（（3S, 4

50

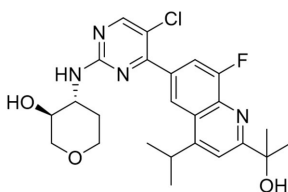
R) - 3 - ヒドロキシテトラヒドロ - 2 H - ピラン - 4 - イル) アミノ) ピリミジン - 4 - イル) - 4 - イソプロピルキナゾリン - 2 - カルボキシレート及びヨウ化メチルマグネシウムから、実施例 206 のステップ 9 と同様の方法で調製した。 $^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, DMSO- d_6) δ 8.93 (s, 1H), 8.57 - 8.46 (m, 2H), 8.15 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 7.34 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.96 (d, $J=5.2$ Hz, 1H), 4.10 - 4.00 (m, 1H), 3.89 - 3.79 (m, 3H), 3.58 - 3.48 (m, 1H), 3.36 (t, $J=10.3$ Hz, 1H), 3.07 (t, $J=10.3$ Hz, 1H), 2.02 (s, 1H), 1.60 (s, 6H), 1.64 - 1.45 (m, 1H), 1.41 (d, $J=6.7$ Hz, 6H). LC-MS ($M+H$) $^+$ = 442.5.

10

【0320】

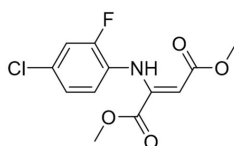
実施例 208: (3S, 4R) - 4 - ((5-クロロ-4- (8-フルオロ-2- (2-ヒドロキシプロパン-2-イル) - 4-イソプロピルキノリン-6-イル) ピリミジン-2-イル) アミノ) テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

【化246】



20

ステップ 1: ジメチル 2 - ((4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) フマレート
【化247】



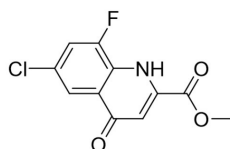
30

表題化合物 (10.5 g, 52%) を、4-クロロ-2-フルオロアニリン及びジメチルアセチレンジカルボキシレートから、実施例 206 のステップ 1 と同様の方法で調製した。LC-MS ($M+H$) $^+$ = 288.0.

【0321】

ステップ 2: メチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボキシレート

【化248】



40

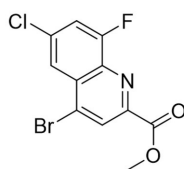
表題化合物 (3.5 g, 87%) を、ジメチル 2 - ((4-クロロ-2-フルオロフェニル) アミノ) フマレートから、実施例 206 のステップ 2 と同様の方法で調製した。LC-MS ($M+H$) $^+$ = 256.2.

【0322】

ステップ 3: メチル 4-ブromo-6-クロロ-8-フルオロキノリン-2-カルボキシレート

50

【化 2 4 9】



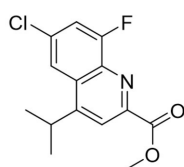
表題化合物（2.38 g、63%）を、メチル6-クロロ-8-フルオロ-4-オキソ-1,4-ジヒドロキノリン-2-カルボキシレート及び三臭化リンから、実施例206のステップ3と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 318.0.

10

【0323】

ステップ4：メチル6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-2-カルボキシレート

【化 2 5 0】



20

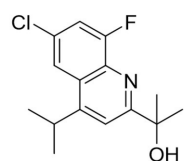
表題化合物（270 mg、30%）を、メチル4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキノリン-2-カルボキシレートから、実施例1のステップ1のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 282.2.

【0324】

ステップ5：2-(6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-2-イル)プロパン-2-オール

【化 2 5 1】

30



表題化合物（45 mg、26%）を、メチル6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-2-カルボキシレートから、実施例70のステップ10のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 282.0.

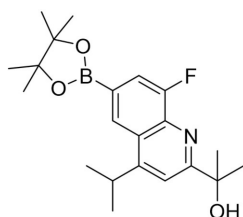
【0325】

ステップ6：2-(8-フルオロ-4-イソプロピル-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)キノリン-2-イル)プロパン-2-オール

40

50

【化 2 5 2】



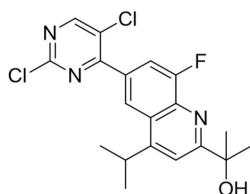
表題化合物（60 mg、90%）を、2-（6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-2-イル）プロパン-2-オールから、実施例1のステップ2のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 374.1.

10

【0326】

ステップ7：2-（6-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-2-イル）プロパン-2-オール

【化 2 5 3】



20

表題化合物（27 mg、42%）を、2-（8-フルオロ-4-イソプロピル-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）キノリン-2-イル）プロパン-2-オール及び2,4,5-トリクロロピリミジンから、実施例1のステップ3のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 394.0.

【0327】

ステップ8：（3S, 4R）-4-（（5-クロロ-4-（8-フルオロ-2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

30

表題化合物（16 mg、44%）を、2-（6-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-2-イル）プロパン-2-オール及び（3S, 4R）-4-アミノオキサン-3-オール塩酸塩から、実施例4のステップ6と同様の方法で調製した。¹H-NMR（400 MHz, DMSO-d₆）δ 8.48（s, 1H），8.50-8.37（m, 1H），7.96（s, 1H），7.98-7.84（m, 1H），7.60-7.56（m, 1H），5.52（s, 1H），4.94（d, J = 5.4 Hz, 1H），3.89-3.68（m, 4H），3.53-3.49（m, 1H），3.38-3.32（m, 1H），3.09-2.99（m, 1H），1.99-1.95（m, 1H），1.56（s, 6H），1.58-1.48（m, 1H），1.39（d, J = 6.7 Hz, 6H）。LC-MS (M+H)⁺ = 475.1.

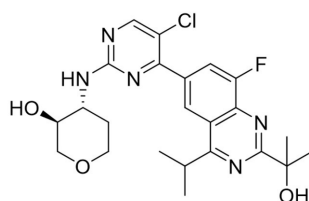
40

【0328】

実施例209：（3S, 4R）-4-（（5-フルオロ-4-（2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4-イソプロピルキノリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

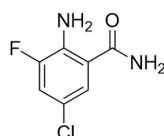
50

【化 2 5 4】



ステップ 1：2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロベンズアミド
【化 2 5 5】

10

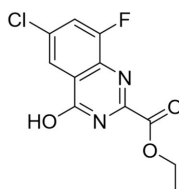


表題化合物（1.85 g、81%）を、2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロ安息香酸及び塩化アンモニウムから、実施例 1 のステップ 6 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 189.0.

20

【0329】

ステップ 2：エチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキナゾリン-2-カルボキシレート
【化 2 5 6】



30

テトラヒドロフラン（30 mL）中の 2-アミノ-5-クロロ-3-フルオロベンズアミド（1.57 g、8.38 mmol）及びジイソプロピルエチルアミン（1.72 g、12.64 mmol）の溶液に、エチルクロログリオキシレート（1.275 g、9.32 mmol）を窒素雰囲気下で、0℃で滴加した。結果として得られた混合物を、室温で 3 時間攪拌した後に、飽和重炭酸ナトリウム（30 mL）を室温で添加することによってクエンチした。結果として得られた混合物を 1 時間攪拌し、有機層を水層から分離した。水層を酢酸エチル（80 mL × 2）で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、減圧下で濃縮した。残留物を、石油エーテル中の酢酸エチル（0%～30% 勾配、v/v）で溶出するフラッシュクロマトグラフィーによって精製して、表題化合物（850 mg、37%）を生じさせた。LC-MS (M+H)⁺ = 270.9.

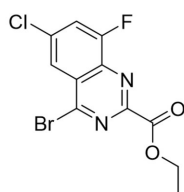
40

【0330】

ステップ 3：エチル 4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2-カルボキシレート

50

【化 2 5 7】



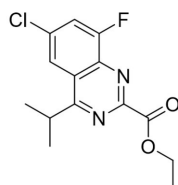
表題化合物（0.6 g、67%）を、エチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-ヒドロキシキナゾリン-2-カルボキシレート及びオキシ臭化リンから、実施例 206 のステップ 3 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 332.9.

10

【0331】

ステップ 4：エチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキナゾリン-2-カルボキシレート

【化 2 5 8】



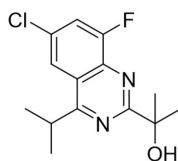
20

表題化合物（120 mg、22%）を、エチル 4-ブロモ-6-クロロ-8-フルオロキナゾリン-2-カルボキシレートから、実施例 1 のステップ 1 と同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 297.1.

【0332】

ステップ 5：2-（6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキナゾリン-2-イル）プロパン-2-オール

【化 2 5 9】



30

表題化合物（70 mg、61%）を、エチル 6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキナゾリン-2-カルボキシレートから、実施例 70 のステップ 10 のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺ = 283.0.

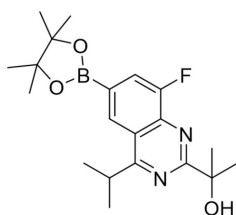
【0333】

ステップ 6：2-（8-フルオロ-4-イソプロピル-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）キナゾリン-2-イル）プロパン-2-オール

40

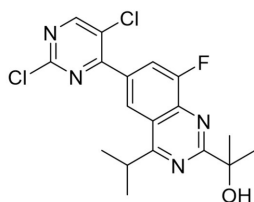
50

【化 2 6 0】



表題化合物（100mg、次のステップに使用する粗製物）を、2-（6-クロロ-8-フルオロ-4-イソプロピルキナゾリン-2-イル）プロパン-2-オールから、実施例1のステップ2のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=375.2
【0334】

ステップ7：2-（6-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキナゾリン-2-イル）プロパン-2-オール
【化 2 6 1】



表題化合物（40mg、2つのステップに対して41%）を、2-（8-フルオロ-4-イソプロピル-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）キナゾリン-2-イル）プロパン-2-オール及び2,4,5-トリクロロピリミジンから、実施例1のステップ3のものと同様の方法で調製した。LC-MS (M+H)⁺=395.0
【0335】

ステップ8：（3S,4R）-4-（（5-クロロ-4-（8-フルオロ-2-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）-4-イソプロピルキナゾリン-6-イル）ピリミジン-2-イル）アミノ）テトラヒドロ-2H-ピラン-3-オール

表題化合物（28mg、41%）を、2-（6-（2,5-ジクロロピリミジン-4-イル）-8-フルオロ-4-イソプロピルキノリン-2-イル）プロパン-2-オール及び（3S,4R）-4-アミノオキサン-3-オール塩酸塩から、実施例4のステップ6のものと同様の方法で調製した。¹H-NMR（400MHz, DMSO-d₆）δ 8.41（s, 1H）, 7.95-7.90（m, 1H）, 7.88-7.81（m, 1H）, 7.53-7.47（m, 1H）, 5.19（s, 1H）, 4.91（d, J=5.5Hz, 1H）, 3.89-3.75（m, 3H）, 3.53-3.41（m, 1H）, 3.39-3.28（m, 1H）, 3.10-3.00（m, 1H）, 2.97-2.85（m, 1H）, 1.96-1.89（m, 1H）, 1.55-1.39（m, 7H）, 1.19-1.13（m, 6H）。LC-MS (M+H)⁺=476.2.

【0336】

生物学的アッセイ

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）方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、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

10

20

30

40

50

チン基質、ならびに pH 7.0 で 50 mM の HEPES、0.02% NaN₃、0.01% BSA、0.1 mM のオルトバナデート、50 mM の MgCl₂、1 mM の DTT、及び 0.005% Tween-20 を含有する緩衝液中の 0~10 μM の化合物を含有する反応混合物において、384 ウェル低容量ブラックプレート中で実施した。キナーゼを化合物とともに室温で 60 分間インキュベートし、ATP 及び Rb (Ser 780) - ビオチン基質の添加によって反応を開始した。室温で 120 分間反応させた後、製造元の指示書 (Cisbio Bioassays) に従って、等量の停止／検出溶液を添加した。停止／検出溶液は、検出緩衝液 (Cisbio Bioassays) 中にストレプトアビジン-XL665 及び抗 pRb (Ser 780) 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 (ex 337 nm、em 665 nm / 620 nm) を PHERAstar FSX プレートリーダー (BMG Labtech) で記録した。増加する濃度の化合物の存在下での 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率を、665 nm と 620 nm での蛍光の比に基づいて計算した。各化合物の IC₅₀ 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。

10

20

30

40

50

【表 1 - 1】

表 1. 本明細書に開示される化合物の酵素活性 IC₅₀ (nM)

実施例番号	CDK4D1 IC ₅₀ (nM)	CDK6D3 IC ₅₀ (nM)
1	67	670
2	4.6	69
3	4.9	73.5
4	38	418
5	108	810
6	9.3	158
7	44	528
8	14	252
9	21	92.4
10	77	924
11	21	567
12	19	323
13	16	464
14	12	228
15	43	559
16	15	600
17	11	187
18	26	598
19	20	1220
20	12	600
21	15	495
22	7.1	397.6
23	19	361
24	20	620
25	8.3	224.1
26	33	990
27	23	828
28	19	703
29	20	860

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

30	11	550
31	25	275
32	11	484
33	22	792
34	27	783
35	16	592
36	14	224
37	27	945
38	4.4	176
39	25	750
40	33	759
41	10	170
42	32	480
43	41	533
44	25	475
45	22	286
46	65	1040
47	25	250
48	21	756
49	14	392
50	4.4	184.8
51	4.2	67.2
52	10	240
53	12	348
54	19	361
55	34	1088
56	3.5	213.5
57	18	486
58	14	406
59	46	3588
60	15	585
61	8.7	426.3
62	11	572
67	2.5	42.7
68	8.7	395
69	8.3	355
70	31	508
116	10.9	198
117	2.1	54
120	23.5	149
145	1.7	66.1
206	185	1500
207	536	3019
208	146	497
209	1772	4986

10

20

30

40

50

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/CN2023/091483
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER C07D405/14(2006.01)i; C07D405/04(2006.01)i; C07D401/04(2006.01)i; C07D401/14(2006.01)i; A61K31/5377(2006.01)i; A61P35/00(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) 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, EPTXT, ISI web of knowledge, STN: BEIGENE, PYRIMIDINE, QUINOLINE, CYCLIN DEPENDENT KINASE INHIBITORS, CDK4, KINASE, CANCER.		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 2009298830 A1 (MANN, G. et al.) 03 December 2009 (2009-12-03) claims 1-61, examples 1-62	1-26
A	WO 2009017838 A2 (EXELIXIS, INC. et al.) 05 February 2009 (2009-02-05) claims 1-19	1-26
A	US 2007117818 A1 (HASEGAWA, M. et al.) 24 May 2007 (2007-05-24) claims 1-10, examples 1-49	1-26
A	WO 2008124085 A2 (EXELIXIS, INC. et al.) 16 October 2008 (2008-10-16) claims 1-15, examples 1-62	1-26
☐ 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 12 June 2023		Date of mailing of the international search report 20 June 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 WU,HongXia Telephone No. (+86) 010-53962143

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

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/CN2023/091483

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.: **21-22,25-26**
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Claims 21-22, 25-26 are directed to methods for treating diseases in human, but the report has been made and based on the use of compound and composition in manufacture of medicaments for treating corresponding diseases.
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).

10

20

30

40

50

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/CN2023/091483

Patent document cited in search report			Publication date (day/month/year)	Patent family member(s)			Publication date (day/month/year)
US	2009298830	A1	03 December 2009	EA	200870217	A1	27 February 2009
				US	8440663	B2	14 May 2013
				AU	2007209928	A1	09 August 2007
				AU	2007209928	B2	28 March 2013
				WO	2007089768	A2	09 August 2007
				WO	2007089768	A3	20 September 2007
				KR	20080110998	A	22 December 2008
				NO	20083669	L	27 October 2008
				EP	1979329	A2	15 October 2008
				BRPI	0706747	A2	05 April 2011
				CA	2640398	A1	09 August 2007
				JP	2009525337	A	09 July 2009
				IL	192925	A0	11 February 2009
WO	2009017838	A2	05 February 2009	WO	2009017838	A3	02 July 2009
US	2007117818	A1	24 May 2007	WO	2005076854	A2	25 August 2005
				WO	2005076854	A3	22 December 2005
				JP	2007520558	A	26 July 2007
				EP	1713793	A2	25 October 2006
				EP	1713793	A4	02 September 2009
WO	2008124085	A2	16 October 2008	WO	2008124085	A3	15 April 2010

フロントページの続き

(51)国際特許分類	F I	テーマコード (参考)
C 0 7 D 413/14 (2006.01)	C 0 7 D 413/14	
C 0 7 D 498/08 (2006.01)	C 0 7 D 498/08	
A 6 1 K 31/5386(2006.01)	A 6 1 K 31/5386	
C 0 7 D 491/18 (2006.01)	C 0 7 D 491/18	
C 0 7 D 491/048 (2006.01)	C 0 7 D 491/048	
C 0 7 D 471/08 (2006.01)	C 0 7 D 471/08	
C 0 7 D 471/10 (2006.01)	C 0 7 D 471/10	1 0 1
C 0 7 D 491/10 (2006.01)	C 0 7 D 491/10	
C 0 7 D 409/14 (2006.01)	C 0 7 D 409/14	
C 0 7 D 493/08 (2006.01)	C 0 7 D 493/08	
A 6 1 K 31/517(2006.01)	A 6 1 K 31/517	

(32)優先日 令和5年3月30日(2023.3.30)

(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,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,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. T W E E N

(72)発明者 リ、ジン

中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6、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 3 0、タワー エー

(72)発明者 スー、ウェンチン

中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6、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 3 0、タワー エー

(72)発明者 ワン、ジウェイ

中華人民共和国 ベイジン 1 0 2 2 0 6、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 3 0、タワー エー

F ターム (参考) 4C086 AA01 AA02 AA03 BC42 BC45 BC73 CB05 CB22 GA13 GA16

MA01 MA04 NA14 NA15 ZB26 ZC20