

(19)日本国特許庁(JP)

(12)特許公報(B2)

(11)特許番号

特許第7614255号

(P7614255)

(45)発行日 令和7年1月15日(2025.1.15)

(24)登録日 令和7年1月6日(2025.1.6)

(51)国際特許分類

F I

C 0 7 D 487/04 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 1 4 3

C 0 7 D 519/00 (2006.01)

C 0 7 D 487/04 C S P

C 0 7 D 221/04 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 0 1

A 6 1 K 31/519 (2006.01)

C 0 7 D 519/00 3 1 1

A 6 1 P 35/02 (2006.01)

C 0 7 D 221/04

請求項の数 36 (全126頁) 最終頁に続く

(21)出願番号 特願2023-100100(P2023-100100)

(22)出願日 令和5年6月19日(2023.6.19)

(62)分割の表示 特願2020-547089(P2020-547089)
の分割

原出願日 平成31年2月26日(2019.2.26)

(65)公開番号 特開2023-113969(P2023-113969
A)

(43)公開日 令和5年8月16日(2023.8.16)

審査請求日 令和5年7月19日(2023.7.19)

(31)優先権主張番号 62/641,149

(32)優先日 平成30年3月9日(2018.3.9)

(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)

(31)優先権主張番号 62/755,163

(32)優先日 平成30年11月2日(2018.11.2)

最終頁に続く

(73)特許権者 518346476

リキュウム アイピー ホールディング
ス リミテッド ライアビリティーカン
パニーアメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
2 1 サン ディエゴ サイエンス センタ
ー ドライブ 1 0 2 7 5 スイート 2 0 0

(74)代理人 110002860

弁理士法人秀和特許事務所

(72)発明者 ファン, ピーター キンファ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1
2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5
ロード トゥザキュア 1 0 8 3 5

(72)発明者 バンカー, ケビン デュアン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1

最終頁に続く

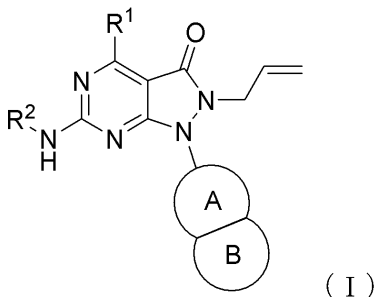
(54)【発明の名称】 置換1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン

(57)【特許請求の範囲】

【請求項1】

以下の構造を有する、式(I)の化合物又はその薬学的に許容される塩を調製する方法
であって、

【化1】



(式中、

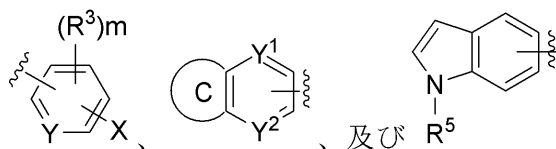
R¹は、水素、ハロゲン、及び置換又は非置換のC₁~C₆アルキルからなる群から選択
され、環Aは、置換又は非置換のフェニル及び置換又は非置換の5~6員単環式ヘテロアリー
ルからなる群から選択され、

環Bは、置換又は非置換の単環式5~7員カルボシクリル及び置換又は非置換の5~7

員単環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^2 は、

【化 2】



からなる群から選択され、

m は、0、1、2、又は3であり、

R^3 は、ハロゲン及び置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

X は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換の4～6員単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換のアミン ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、置換又は非置換の $-NH-$ (CH_2) $_{1-6}$ -アミン、一置換アミン、二置換アミン、アミノ、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、置換又は非置換の ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アシル、置換又は非置換の C -アミド、置換又は非置換の N -アミド、置換又は非置換の C -カルボキシ、置換又は非置換の O -カルボキシ、置換又は非置換の O -カルバミル、及び置換又は非置換の N -カルバミルからなる群から選択され、

Y は、 CH 又は N であり、

Y^1 は、 CR^{4A} 又は N であり、

Y^2 は、 CR^{4B} 又は N であり、

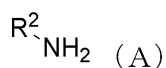
環 C は、置換又は非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換又は非置換の単環式5～10員ヘテロアリール、置換又は非置換の単環式5～7員カルボシクリル、置換又は非置換の5～7員単環式ヘテロシクリル、及び置換又は非置換の7～10員二環式ヘテロシクリルからなる群から選択され、

R^{4A} 及び R^{4B} は、独立して、水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルからなる群から選択され、

R^5 は、置換又は非置換の5～7員単環式ヘテロシクリルである)

以下の構造を有する、式 (A) の化合物と、

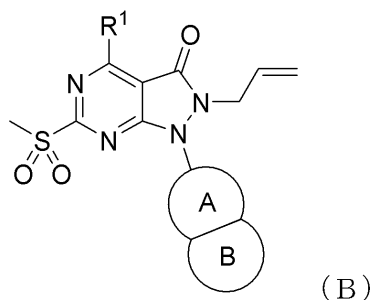
【化 3】



(式中、 R^2 は、上記の定義の通りである)

以下の構造を有する、式 (B) の化合物と、をカップリングすることを含む、方法：

【化 4】



(式中、 R^1 、環 A、および環 B は、上記の定義の通りである)。

【請求項 2】

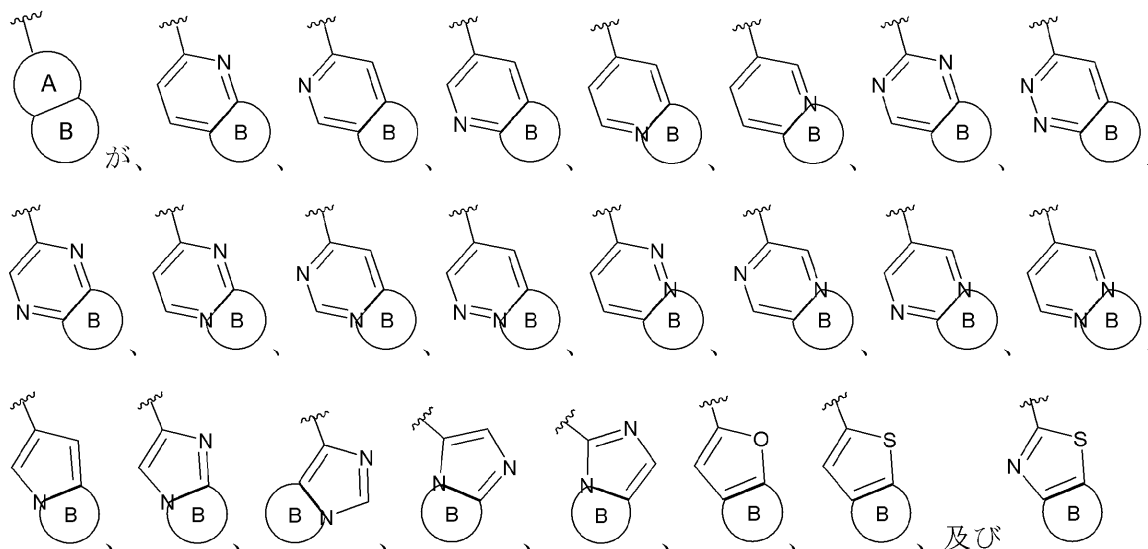
R^1 が、水素である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 3】

環 A が、置換又は非置換の 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリアルである、請求項 1 又は 2 に記載の方法。

【請求項 4】

【化 5】



10

20

からなる群から選択され、前記基のそれぞれが、置換又は非置換である、請求項 1 ～ 3 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 5】

環 A が、非置換である、請求項 1 ～ 4 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 6】

環 B が、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員カルボシクリルである、請求項 1 ～ 5 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 7】

環 B が、置換の単環式 5 員カルボシクリルである、請求項 1 ～ 6 のいずれか一項に記載の方法。

30

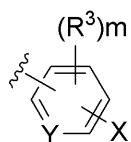
【請求項 8】

環 B が、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、非置換 $\text{—NH—C(O)—C}_1\text{—C}_6\text{アルキル}$ 、非置換 $\text{C}_1\text{—C}_6\text{ハロアルキル}$ 、及び非置換 $\text{C}_1\text{—C}_6\text{アルキル}$ からなる群から独立して選択される 1、2、又は 3 個の置換基で置換されている、請求項 1 ～ 7 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 9】

R^2 が、

【化 6】



40

であり、

Y が、CH である、請求項 1 ～ 8 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 10】

X が、置換又は非置換の 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクリルである、請求項 1 ～ 9 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 11】

X が、置換又は非置換のアゼチジン、置換又は非置換のオキセタン、置換又は非置換の

50

ジアゼチジン、置換又は非置換のアザオキセタン、置換又は非置換のピロリジン、置換又は非置換のテトラヒドロフラン、置換又は非置換のイミダゾリン、置換又は非置換のピラゾリジン、置換又は非置換のピペリジン、置換又は非置換のテトラヒドロピラン、置換又は非置換のピペラジン、置換又は非置換のモルホリン、及び置換又は非置換のジオキサンからなる群から選択される、請求項1～10のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 1 2】

X が、置換されている、請求項 1 ～ 11 のいずれか一項に記載の方法。

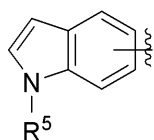
【請求項 13】

X が、フッ素、非置換 C₁～C₆ アルキル、非置換 C₁～C₆ ヒドロキシアルキル、非置換アミン（C₁～C₆ アルキル）、及び非置換（C₁～C₆ アルキル）アシルからなる群から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換されている、請求項 1～12 のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 14】

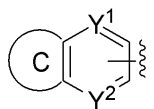
 $\mathbb{R}^2$ が、

【化 7】



又は

【化 8】



である、請求項 1～8 のいずれか一項に記載の方法。

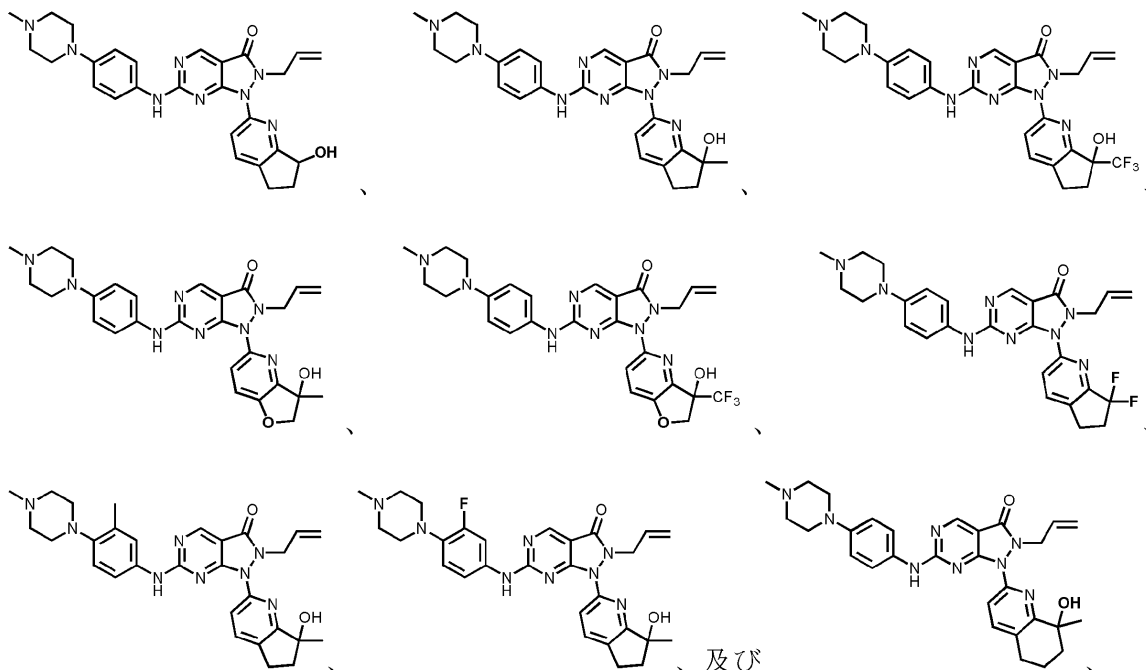
【請求項 15】

mが0である、請求項1～13のいずれか一項に記載の方法。

【請求項 16】

前記式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩が、

【化 9】



及び

10

20

30

40

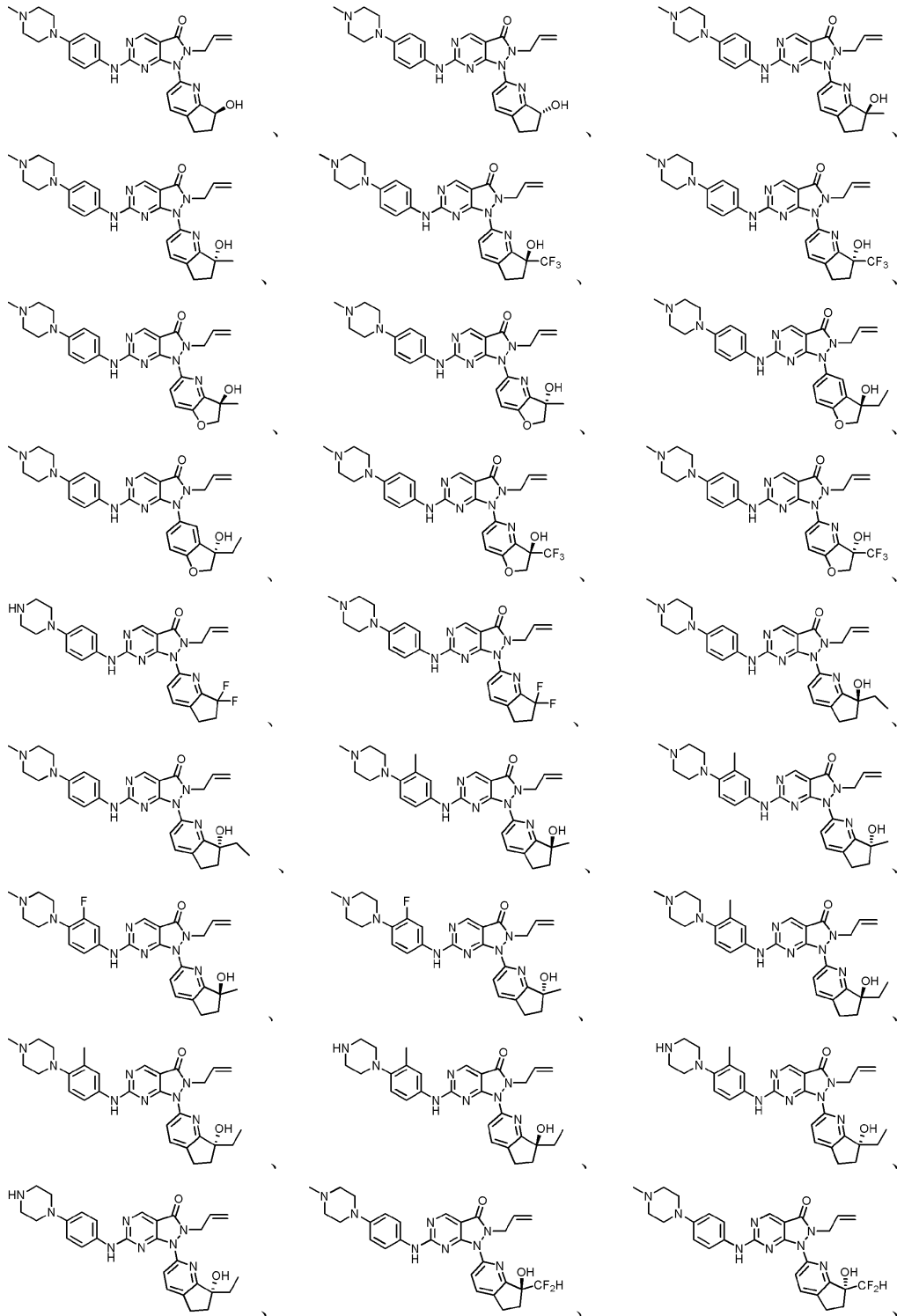
50

又は前記のいずれかの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 17】

前記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が、

【化 10】



10

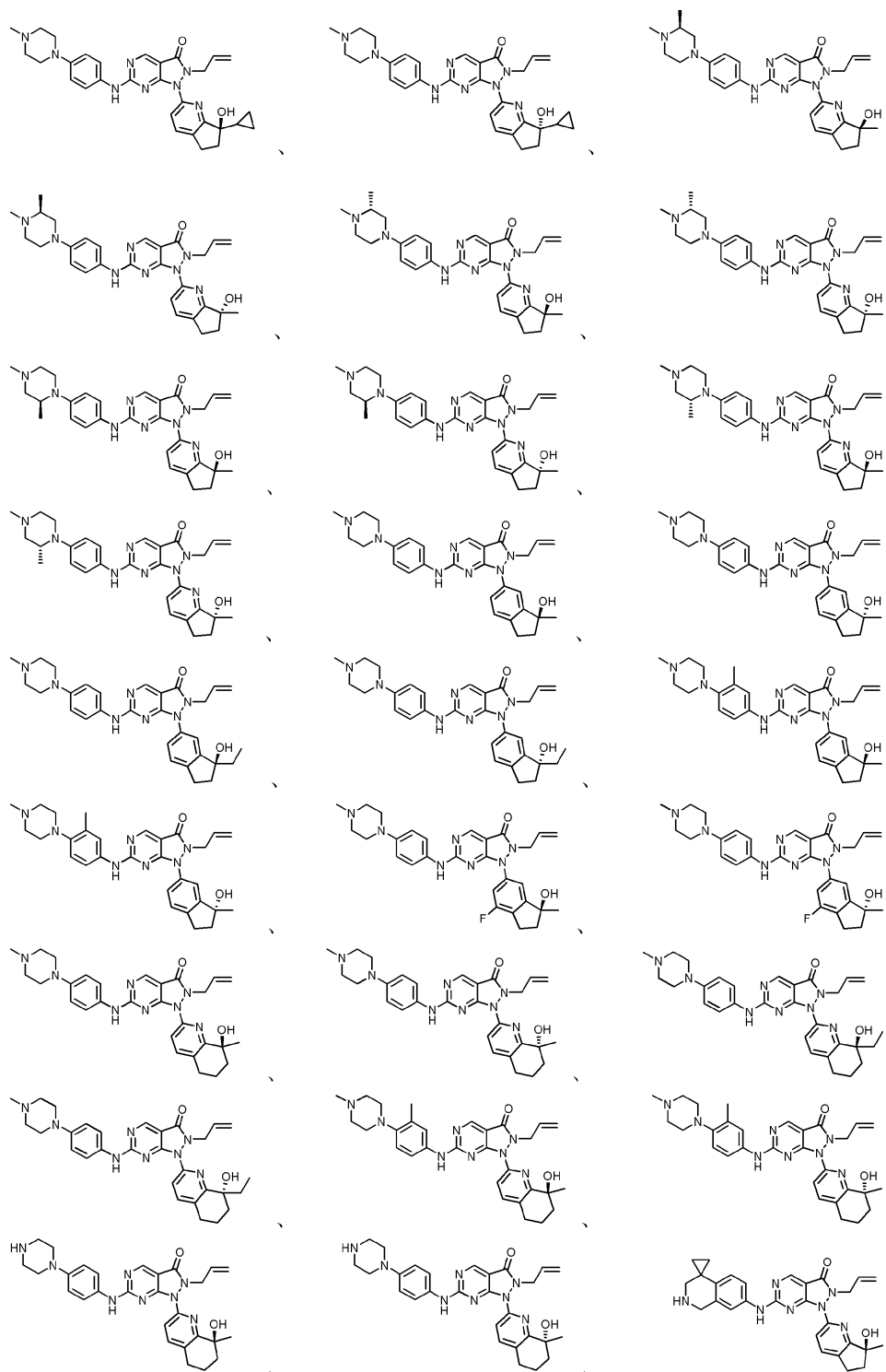
20

30

40

50

【化 1 1】



10

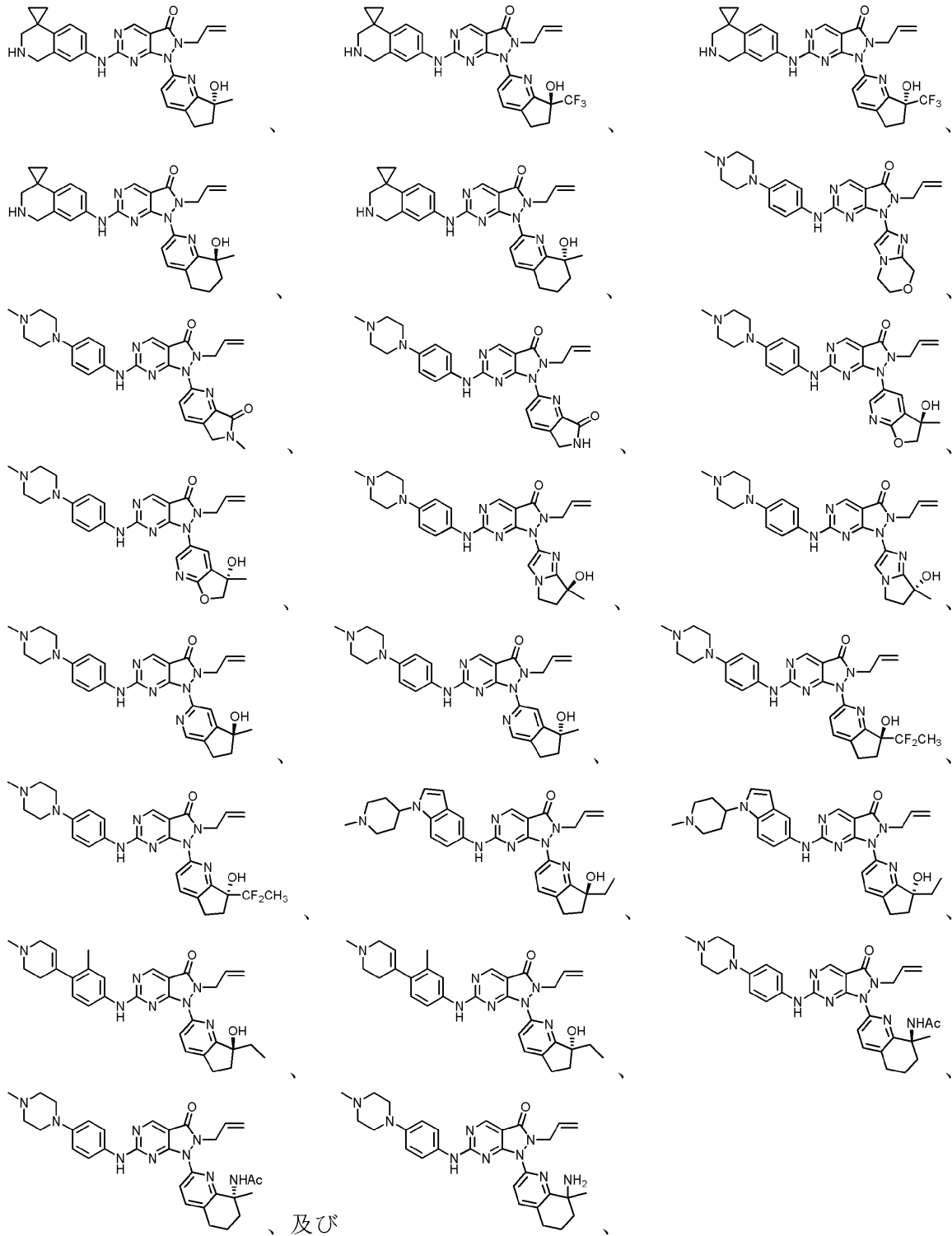
20

30

40

50

【化 1 2】



又は前記いずれかの薬学的に許容される塩からなる群から選択される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 1 8】

前記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が、

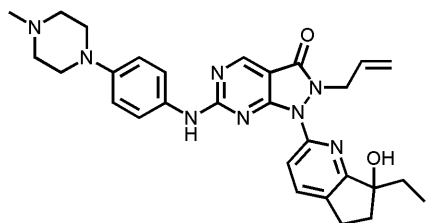
10

20

30

40

【化 13】



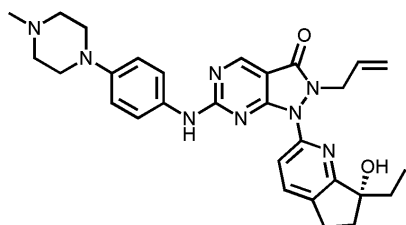
又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 19】

10

前記式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩が、

【化 14】



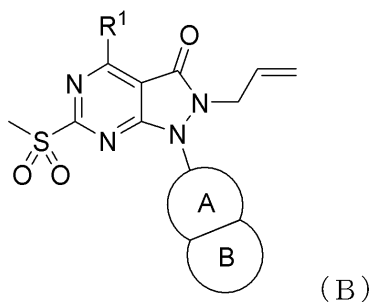
又はその薬学的に許容される塩である、請求項 1 に記載の方法。

20

【請求項 20】

以下の構造を有する、式 (B) の化合物又はその薬学的に許容される塩

【化 15】



30

(式中、

R^1 は、水素、ハロゲン、及び置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルからなる群から選択され、

環 A は、置換又は非置換のフェニル及び置換又は非置換の 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリールからなる群から選択され、

環 B は、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員カルボシクリル及び置換又は非置換の 5 ～ 7 員単環式ヘテロシクリルからなる群から選択される)。

【請求項 21】

40

R^1 が、水素である、請求項 20 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

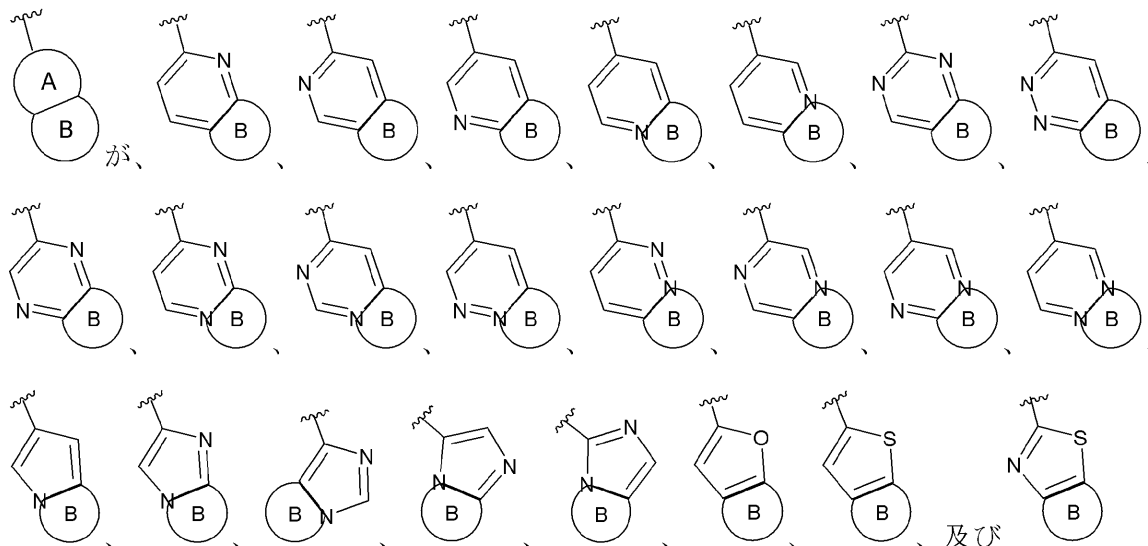
【請求項 22】

環 A が、置換又は非置換の 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリールである、請求項 20 または 21 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 23】

50

【化 1 6】



からなる群から選択され、前記基のそれぞれが、置換又は非置換である、請求項 2 0 ～ 2 2 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 4】

環 A が、非置換である、請求項 2 0 ～ 2 3 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 5】

環 B が、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員カルボシクリルである、請求項 2 0 ～ 2 4 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 6】

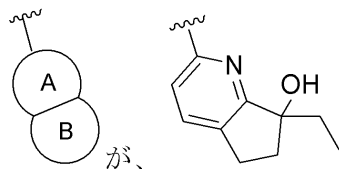
環 B が、置換の単環式 5 員カルボシクリルである、請求項 2 0 ～ 2 5 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 7】

環 B が、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、非置換 $\text{—NH—C(O)—C}_1\text{—C}_6$ アルキル、非置換 $\text{C}_1\text{—C}_6$ ハロアルキル、及び非置換 $\text{C}_1\text{—C}_6$ アルキルからなる群から独立して選択される 1、2、又は 3 個の置換基で置換されている、請求項 2 0 ～ 2 6 のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 8】

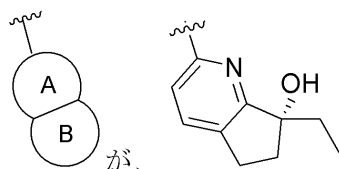
【化 1 7】



である、請求項 2 0 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 2 9】

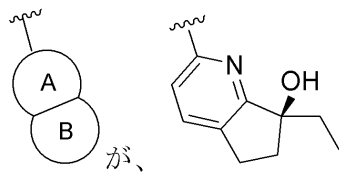
【化 1 8】



である、請求項 20 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 30】

【化 19】

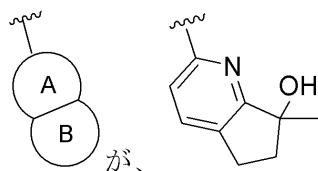


である、請求項 20 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

10

【請求項 31】

【化 20】

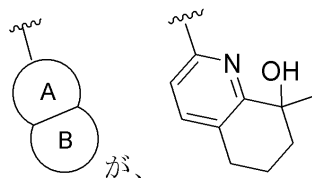


である、請求項 20 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

20

【請求項 32】

【化 21】



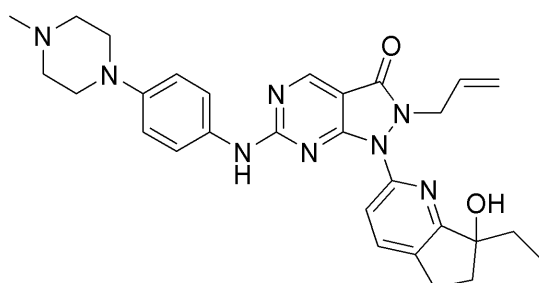
である、請求項 20 に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項 33】

以下の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を調製する方法であって、

30

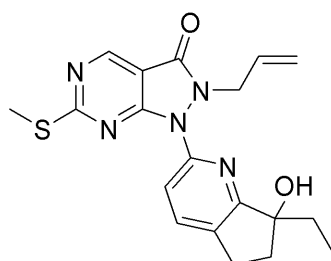
【化 22】



以下の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、

40

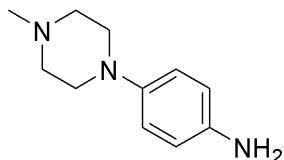
【化 23】



50

メタクロロペルオキシ安息香酸（m-C P B A）及び以下の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と反応させることを含む、方法：

【化 2 4】



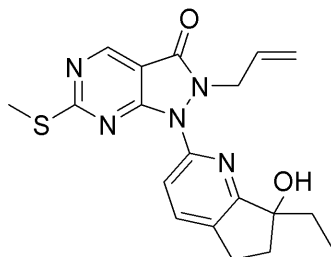
。

10

【請求項 3 4】

さらに、以下の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を調製するために、

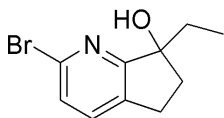
【化 2 5】



20

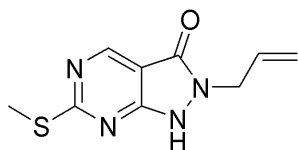
以下の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩を、

【化 2 6】



以下の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩と反応させることを含む、請求項 3 3 に記載の方法：

【化 2 7】



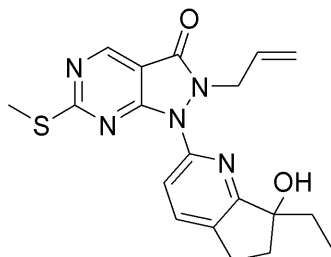
30

。

【請求項 3 5】

以下の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩：

【化 2 8】



40

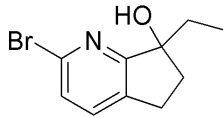
。

【請求項 3 6】

以下の構造を有する化合物又はその薬学的に許容される塩：

50

【化 29】



。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

任意の優先権出願を参照することによる組み込み

10

例えば、本出願と共に提出される出願データシート又は請求において、2018年3月9日に出願された米国仮出願第62/641149号及び2018年11月2日に出願された米国仮出願第62/755163号を含む、外国又は国内の優先権の主張が確認される任意の、そして、全ての出願が、37 CFR 1.57並びに規則4.18及び20.6に基づき、参照により本明細書に組み込まれる。

【0002】

本出願は、WEE1阻害剤である化合物、及び癌などの過剰な細胞増殖を特徴とする病態を治療するためにそれらを使用する方法に関する。

【背景技術】

【0003】

20

WEE1キナーゼは、有糸分裂開始前のDNA修復のため、G2-M細胞周期チェックポイントでの停止において役割を果たしている。正常細胞は、G1停止中に損傷したDNAを修復する。癌細胞は、多くの場合、G1-Sチェックポイントを欠き、DNA修復のための機能的G2-Mチェックポイントに依存している。WEE1は、様々な癌種において過剰発現している。

【発明の概要】

【0004】

いくつかの実施形態は、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【0005】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、有効量の1つ以上の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩と、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はこれらの組み合わせとを含むことができる、薬学的組成物に関する。

30

【0006】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌を有する対象に投与することを含み得る、本明細書に記載の癌を寛解させる及び／又は治療するための方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、本明細書に記載の癌を寛解させる及び／又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載される更に別の実施形態は、本明細書に記載の癌を寛解させる及び／又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

40

【0007】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、悪性増殖又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される

50

塩)を含む薬学的組成物と接触させることを含み得る、悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害する方法に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は、本明細書に記載の癌によるものである。本明細書に記載される別の実施形態は、悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物の使用に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は本明細書に記載の癌によるものである。本明細書に記載される更に別の実施形態は、悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害するための、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は本明細書に記載の癌によるものである。

10

【0008】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、悪性増殖又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物と接触させることを含み得る、本明細書に記載の癌を有する対象において、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療するための方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、悪性増殖又は腫瘍と接触させることを含み得る、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物の使用に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は本明細書に記載の癌によるものである。本明細書に記載される更に別の実施形態は、悪性増殖又は腫瘍と接触させることを含み得る、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は本明細書に記載の癌によるものである。

20

【0009】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌由来の癌細胞に提供することを含み得る、細胞中のWEE1の活性を阻害(例えば、TP53変異型細胞におけるWEE1の活性阻害、TP53野生型細胞におけるWEE1の活性阻害、p53欠損細胞におけるWEE1の活性阻害、及び／又は、細胞中のWEE1の過剰発現の低下)する方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、WEE1の活性を阻害(例えば、TP53変異型細胞におけるWEE1の活性阻害、TP53野生型細胞におけるWEE1の活性阻害、p53欠損細胞におけるWEE1の活性阻害、及び／又は、細胞中のWEE1の過剰発現の低下)するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載される更に別の実施形態は、WEE1の活性を阻害(例えば、TP53変異型細胞におけるWEE1の活性阻害、TP53野生型細胞におけるWEE1の活性阻害、p53欠損細胞におけるWEE1の活性阻害、及び／又は、細胞中のWEE1の過剰発現の低下)するための、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩)を含む薬学的組成物に関する。

30

40

【0010】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、

50

式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を用いて、WEE1の活性を阻害（例えば、TP53変異型細胞におけるWEE1の活性阻害、TP53野生型細胞におけるWEE1の活性阻害、p53欠損細胞におけるWEE1の活性阻害、及び／又は、細胞中のWEE1の過剰発現の低下）することを含み得る、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療する方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、WEE1の活性を阻害（例えば、TP53変異型細胞におけるWEE1の活性阻害、TP53野生型細胞におけるWEE1の活性阻害、p53欠損細胞におけるWEE1の活性阻害、及び／又は、細胞中のWEE1の過剰発現の低下）することによって、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載される更に別の実施形態は、WEE1の活性を阻害（例えば、TP53変異型細胞におけるWEE1の活性阻害、TP53野生型細胞におけるWEE1の活性阻害、p53欠損細胞におけるWEE1の活性阻害、及び／又は、細胞中のWEE1の過剰発現の低下）することによって、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

【発明を実施するための形態】

【0011】

WEE1は、細胞DNA損傷に応答して有糸分裂の開始を阻止する、ATR媒介性G2細胞周期チェックポイント制御の重要な構成要素である、チロシンキナーゼである。ATRは、CHK1をリン酸化して活性化し、次にWEE1を活性化して、Tyrl5でのサイクリン依存性キナーゼ1（CDK1）の選択的リン酸化をもたらし、それによって、CDK1-サイクリンB複合体を安定化させて、細胞周期の進行を停止させる。このプロセスは、有糸分裂開始前に、腫瘍細胞が損傷したDNAを修復する時間を与えることによって、生存上の利点を付与する。WEE1を阻害すると、G2チェックポイントを阻害し、DNA損傷を伴う癌細胞に予定外の有糸分裂を開始させ、分裂期細胞死による細胞死を起こす。したがって、WEE1の阻害は、シスプラチンなどのDNA損傷剤に対する腫瘍の感受性を高め、腫瘍の細胞死を誘導する可能性を有する。

【0012】

定義

別段の定めがない限り、本明細書で使用される全ての技術及び科学用語は、当業者によって一般的に理解されるものと同じ意味を有する。本明細書で参照される全ての特許、出願、公開出願、及び他の出版物は、特に明記しない限り、参照によりそれらの全体が組み込まれる。本明細書のある用語に対して複数の定義が存在する場合、特に明記しない限り、この節にある定義が優先される。

【0013】

ある基が「任意に置換」されていると記載されるときはいつでも、その基は、非置換であってもよく、又は示された置換基のうちの1つ以上で置換されていてもよい。同様に、ある基が「非置換又は置換」であると記載されるとき、置換の場合は、置換基（複数可）が指示された置換基のうちの1つ以上から選択されてもよい。置換基が指示されていない場合、指示された「任意に置換された」又は「置換された」基が、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、シクロアルキル（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、ヘテロシクリル（アルキル）、ヒドロキシ、アルコキシ、アシル、シアノ、ハロゲン、チオカルボニル、O-カルバミル、N-カルバミル、O-チオカルバミル、N-チオカルバミル、C-アミド、N-アミド、S-スルホンアミド、N-スルホンアミド、C-カルボキシ、O-カルボキシ、ニトロ、スルフェニル、スルフィニル、スルホニル、ハ

ロアルキル、ヒドロキシアルキル、ハロアルコキシ、アミノ、一置換アミン基、二置換アミン基、及びアミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）から個々に、かつ独立して選択された1つ以上の基（複数可）で置換されてもよいことを意味する。

【0014】

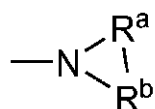
本明細書で使用される場合、「a」及び「b」が整数である「 $C_a \sim C_b$ 」は、基における炭素原子の数を指す。示された基は、「a」～「b」個（a及びbを含む）の炭素原子を含有することができる。したがって、例えば、「 $C_1 \sim C_4$ アルキル」基は、1～4個の炭素を有する全てのアルキル基、つまり、 CH_3- 、 CH_3CH_2- 、 $CH_3CH_2CH_2-$ 、 $(CH_3)_2CH-$ 、 $CH_3CH_2CH_2CH_2-$ 、 $CH_3CH_2CH(CH_3)-$ 、及び $(CH_3)_3C-$ を指す。「a」及び「b」が指定されない場合、これらの定義に記載される最も広い範囲が想定されるものとする。

10

【0015】

2つの「R」基が「一緒になって」と記載される場合、R基とR基が結合する原子とは、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、又は複素環を形成することができる。例えば、限定することなく、 NR^aR^b 基の R^a と R^b が「一緒になって」と示される場合、それらが互いに共有結合して環を形成することを意味する。

【化1】



20

【0016】

本明細書で使用される場合、「アルキル」という用語は、完全に飽和した脂肪族炭化水素基を指す。アルキル部分は、分枝鎖又は直鎖であってもよい。分枝鎖アルキル基の例としては、イソプロピル、sec-ブチル、tert-ブチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。直鎖アルキル基の例としては、メチル、エチル、n-プロピル、n-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル、n-ヘプチルなどが挙げられるが、これらに限定されない。アルキル基は、1～30個の炭素原子を有してもよい（本明細書中に現れる場合は常に、「1～30」などの数値範囲は、所与の範囲内の各整数を指し、例えば、「1～30個の炭素原子」とは、アルキル基が、1個の炭素原子、2個の炭素原子、3個の炭素原子など、最大30個の炭素原子からなってもよいことを意味するが、この定義は、数値範囲が指定されていない用語「アルキル」の存在も含む）。アルキル基はまた、1～12個の炭素原子を有する中間サイズのアシル基であってもよい。アルキル基はまた、1～6個の炭素原子を有する低級アルキルであってもよい。アルキル基は、置換されていても非置換であってもよい。

30

【0017】

本明細書で使用される場合、「アルケニル」という用語は、1-プロペニル、2-プロペニル、2-メチル-1-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニルなどが挙げられるが、これらに限定されない、炭素二重結合（複数可）を含有する2～20個の炭素原子の一価直鎖又は分枝鎖基を指す。アルケニル基は、非置換であっても置換であってもよい。

40

【0018】

本明細書で使用される場合、「アルキニル」という用語は、1-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニルなどが挙げられるが、これらに限定されない、炭素三重結合（複数可）を含有する2～20個の炭素原子の一価直鎖又は分枝鎖基を指す。アルキニル基は、非置換であっても置換であってもよい。

【0019】

本明細書で使用される場合、「シクロアルキル」は、完全に飽和した（二重結合又は三重結合なし）単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に結合されてもよい。本明細書で使用される場合、「縮合」という用語は、2個の原子と1つの結合を共有する2つの環を指す。本明細書で使

50

用される場合、「架橋シクロアルキル」という用語は、シクロアルキルが非隣接原子を接続する1個以上の原子の連結を含有する、化合物を指す。本明細書で使用される場合、「スピロ」という用語は、1個の原子を共有する2つの環を指し、2つの環は、架橋によって結合されていない。シクロアルキル基は、環（複数可）中に3～30個の原子、環（複数可）中に3～20個の原子、環（複数可）中に3～10個の原子、環（複数可）中に3～8個の原子、又は環（複数可）中に3～6個の原子を含有することができる。シクロアルキル基は、非置換であっても置換であってもよい。モノシクロアルキル基の例としては、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が挙げられるが、決してこれらに限定されない。縮合シクロアルキル基の例は、デカヒドロナフタレニル、ドデカヒドロ-1H-フェナレニル、及びテトラデカヒドロアントラセニルであり、架橋シクロアルキル基の例は、ビスクロ[1.1.1]ペンチル、アダマンタニル、及びノルボルナニルであり、スピロシクロアルキル基の例としては、スピロ[3.3]ヘプタン及びスピロ[4.5]デカンが挙げられる。

【0020】

本明細書で使用される場合、「シクロアルケニル」は、少なくとも1つの環中に1つ以上の二重結合を含有する、単環式又は多環式炭化水素環系を指すが、2つ以上が存在する場合、二重結合は、全ての環全体にわたって完全に非局在化したπ電子系を形成することができない（そうでなければ、その基は、本明細書に定義される「アリール」である）。シクロアルケニル基は、環（複数可）中に3～10個の原子、環（複数可）中に3～8個の原子、又は環（複数可）中に3～6個の原子を含有することができる。2つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に接続されてもよい。シクロアルケニル基は、非置換であっても置換であってもよい。

【0021】

本明細書で使用される場合、「カルボシクリル」は、非芳香族単環式又は多環式炭化水素環系を指す。2つ以上の環からなる場合、環は、本明細書に記載のとおり、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に結合されてもよい。カルボシクリル基は、環（複数可）中に3～30個の原子、環（複数可）中に3～20個の原子、環（複数可）中に3～10個の原子、環（複数可）中に3～8個の原子、又は環（複数可）中に3～6個の原子を含有することができる。カルボシクリル基は、非置換であっても置換であってもよい。カルボシクリル基の例としては、本明細書に定義のとおり、シクロアルキル基及びシクロアルケニル基、並びに1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、2, 3-ジヒドロ-1H-インデン、5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン、及び6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジンの非芳香族部分が挙げられるが、決してこれらに限定されるものではない。

【0022】

本明細書で使用される場合、「アリール」は、全ての環全体にわたって完全に非局在化したπ電子系を有する、炭素環式（全てが炭素の）単環式又は多環式芳香環系（2つの炭素環が化学結合を共有する縮合環系を含む）を指す。アリール基中の炭素原子の数は異なり得る。例えば、アリール基は、C₆～C₁₄アリール基、C₆～C₁₀アリール基、又はC₆アリール基であってもよい。アリール基の例としては、ベンゼン、ナフタレン、及びアズレンが挙げられるが、これらに限定されない。アリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0023】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアリール」は、1個以上のヘテロ原子（例えば、1個、2個、又は3個のヘテロ原子）、つまり、窒素、酸素、及び硫黄が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素を含有する、単環式又は多環式芳香環系（完全に非局在化したπ電子系を有する環系）を指す。ヘテロアリール基の環（複数可）中の原子の数は異なり得る。例えば、ヘテロアリール基は、環（複数可）中に4～14個の原子、環（複数可）中に5～10個の原子、又は環（複数可）中に5～6個の原子、例えば、9個の炭素原子及び1個のヘテロ原子、8個の炭素原子及び2個のヘテロ原子、7個の炭素

原子及び 3 個のヘテロ原子、8 個の炭素原子及び 1 個のヘテロ原子、7 個の炭素原子及び 2 個のヘテロ原子、6 個の炭素原子及び 3 個のヘテロ原子、5 個の炭素原子及び 4 個のヘテロ原子、5 個の炭素原子及び 1 個のヘテロ原子、4 個の炭素原子及び 2 個のヘテロ原子、3 個の炭素原子及び 3 個のヘテロ原子、4 個の炭素原子及び 1 個のヘテロ原子、3 個の炭素原子及び 2 個のヘテロ原子、又は 2 個の炭素原子及び 3 個のヘテロ原子を含有することができる。更に、「ヘテロアリール」という用語は、少なくとも 1 つのアリール環及び少なくとも 1 つのヘテロアリール環、又は少なくとも 2 つのヘテロアリール環など、2 つの環が少なくとも 1 つの化学結合を共有する、縮合環系を含む。ヘテロアリール環の例としては、フラン、フラザン、チオフエン、ベンゾチオフエン、フタラジン、ピロール、オキサゾール、ベンゾオキサゾール、1, 2, 3-オキサジアゾール、1, 2, 4-オキサジアゾール、チアゾール、1, 2, 3-チアジアゾール、1, 2, 4-チアジアゾール、ベンゾチアゾール、イミダゾール、ベンズイミダゾール、インドール、インダゾール、ピラゾール、ベンゾピラゾール、イソオキサゾール、ベンゾイソオキサゾール、イソチアゾール、トリアゾール、ベンゾトリアゾール、チアジアゾール、テトラゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、プテリジン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、キノキサリン、シンノリン、及びトリアジンが挙げられるが、これらに限定されない。ヘテロアリール基は、置換されていても非置換であってもよい。

【0024】

本明細書で使用される場合、「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」は、炭素原子と 1～5 個のヘテロ原子と一緒に前述の環系を構成する、3 員、4 員、5 員、6 員、7 員、8 員、9 員、10 員、最大 18 員の単環式、二環式、及び三環式環系を指す。複素環は、そのように位置している 1 つ以上の不飽和結合を任意に含有してもよいが、完全に非局在化した π 電子系は、全ての環全体にわたって発生しない。ヘテロ原子（複数可）は、酸素、硫黄、及び窒素が挙げられるが、これらに限定されない、炭素以外の元素である。複素環は、ラクタム、ラクトン、環状イミド、環状チオイミド、及び環状カルバメートなどのオキソ系及びチオ系を含むように定義するために、1 つ以上のカルボニル又はチオカルボニル官能基を更に含有してもよい。2 つ以上の環からなる場合、環は、縮合、架橋、又はスピロ様式で一緒に結合されてもよい。本明細書で使用される場合、「縮合」という用語は、2 個の原子と 1 つの結合を共有する 2 つの環を指す。本明細書で使用される場合、「架橋ヘテロシクリル」又は「架橋ヘテロアリシクリル」という用語は、ヘテロシクリル又はヘテロアリシクリルが非隣接原子を接続する 1 個以上の原子の連結を含有する、化合物を指す。本明細書で使用される場合、「スピロ」という用語は、1 個の原子を共有する 2 つの環を指し、2 つの環は、架橋によって結合されていない。ヘテロシクリル及びヘテロアリシクリル基は、環（複数可）中に 3～30 個の原子、環（複数可）中に 3～20 個の原子、環（複数可）中に 3～10 個の原子、環（複数可）中に 3～8 個の原子、又は環（複数可）中に 3～6 個の原子を含有することができる。例えば、5 個の炭素原子及び 1 個のヘテロ原子、4 個の炭素原子及び 2 個のヘテロ原子、3 個の炭素原子及び 3 個のヘテロ原子、4 個の炭素原子及び 1 個のヘテロ原子、3 個の炭素原子及び 2 個のヘテロ原子、2 個の炭素原子及び 3 個のヘテロ原子、1 個の炭素原子及び 4 個のヘテロ原子、3 個の炭素原子及び 1 個のヘテロ原子、又は 2 個の炭素原子及び 1 個のヘテロ原子。加えて、ヘテロ脂環式環中の任意の窒素は、四級化されてもよい。ヘテロシクリル又はヘテロ脂環式基は、置換されていても非置換であってもよい。そのような「ヘテロシクリル」又は「ヘテロアリシクリル」基の例としては、1, 3-ジオキシシン、1, 3-ジオキサン、1, 4-ジオキサン、1, 2-ジオキソラン、1, 3-ジオキソラン、1, 4-ジオキソラン、1, 3-オキサチアン、1, 4-オキサチン、1, 3-オキサチオラン、1, 3-ジチオール、1, 3-ジチオラン、1, 4-オキサチアン、テトラヒドロ-1, 4-チアジン、2H-1, 2-オキサジン、マレイミド、スクシンイミド、バルビツール酸、チオバルビツール酸、ジオキソピペラジン、ヒダントイン、ジヒドロウラシル、トリオキサン、ヘキサヒドロ-1, 3, 5-トリアジン、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾ

10

20

30

40

50

リン、チアゾリジン、モルホリン、オキシラン、ピペリジンN-オキシド、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、アゼパン、ピロリドン、ピロリジオン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、2-オキソピロリジン、テトラヒドロピラン、4H-ピラン、テトラヒドロチオピラン、チアモルホリン、チアモルホリンスルホキシド、チアモルホリンスルホン、及びそれらのベンゾ縮合類似体（例えば、ベンズイミダゾリジノン、テトラヒドロキノリン、及び／又は3,4-メチレンジオキシフェニル）が挙げられるが、これらに限定されない。スピロヘテロシクリル基の例としては、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3.4]オクタン、及び2-アザスピロ[3.4]オクタンが挙げられる。

10

【0025】

本明細書で使用される場合、「アラルキル」及び「アリアル（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続されるアリアル基を指す。アラルキルの低級アルキレン及びアリアル基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、ベンジル、2-フェニルアルキル、3-フェニルアルキル、及びナフチルアルキルが挙げられるが、これらに限定されない。

【0026】

本明細書で使用される場合、「ヘテロアラルキル」及び「ヘテロアリアル（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続されるヘテロアリアル基を指す。ヘテロアラルキルの低級アルキレン及びヘテロアリアル基は、置換されていても非置換であってもよい。例としては、2-チエニルアルキル、3-チエニルアルキル、フリルアルキル、チエニルアルキル、ピロリルアルキル、ピリジルアルキル、イソオキサゾリルアルキル、及びイミダゾリルアルキル、並びにそれらのベンゾ縮合類似体が挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0027】

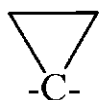
「ヘテロアリシクリル（アルキル）」及び「ヘテロシクリル（アルキル）」は、低級アルキレン基を介して置換基として接続される複素環式又はヘテロ脂環式基を指す。（ヘテロアリシクリル）アルキルの低級アルキレン及びヘテロシクリルは、置換されていても非置換であってもよい。例としては、テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル（メチル）、ピペリジン-4-イル（エチル）、ピペリジン-4-イル（プロピル）、テトラヒドロ-2H-チオピラン-4-イル（メチル）、及び1,3-チアジナン-4-イル（メチル）が挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0028】

本明細書で使用される場合、「低級アルキレン基」は、直鎖-CH₂-連結基であり、それらの末端炭素原子を介して分子断片を接続するように結合を形成する。例としては、メチレン（-CH₂-）、エチレン（-CH₂CH₂-）、プロピレン（-CH₂CH₂CH₂-）、及びブチレン（-CH₂CH₂CH₂CH₂-）が挙げられるが、これらに限定されない。低級アルキレン基は、シクロアルキル基（例えば、

【化2】



40

）で、低級アルキレン基の1つ以上の水素を置き換えることによって、かつ／又は同じ炭素上の両方の水素を置換することによって置換され得る。

【0029】

本明細書で使用される場合、「ヒドロキシ」という用語は、-OH基を指す。

【0030】

本明細書で使用される場合、「アルコキシ」は、式-ORを指し、式中、Rは、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル

50

、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）である。アルコキシの非限定的なリストは、メトキシ、エトキシ、*n*-プロポキシ、1-メチルエトキシ（イソプロポキシ）、*n*-ブトキシ、イソブトキシ、*sec*-ブトキシ、*tert*-ブトキシ、フェノキシ、及びベンゾキシである。アルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0031】

本明細書で使用される場合、「アシル」は、カルボニル基を介して置換基として接続される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、及びヘテロシクリル（アルキル）を指す。例としては、ホルミル、アセチル、プロパノイル、ベンゾイル、及びアクリルが含まれる。アシルは、置換されていても非置換であってもよい。

10

【0032】

「シアノ」基は、「-CN」基を指す。

【0033】

本明細書で使用される場合、「ハロゲン原子」又は「ハロゲン」という用語は、フッ素、塩素、臭素、及びヨウ素などの元素周期律表の第7列の放射安定性原子のうちのいずれか1つを意味する。

【0034】

「チオカルボニル」基は、「-C(=S)R」基を指し、式中、Rは、O-カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。チオカルボニルは、置換されていても非置換であってもよい。

20

【0035】

「O-カルバミル」基は、「-OC(=O)N(R_AR_B)」基を指し、式中、R_A及びR_Bは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。O-カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0036】

「N-カルバミル」基は、「ROC(=O)N(R_A)-」基を指し、式中、R及びR_Aは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-カルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

30

【0037】

「O-チオカルバミル」基は、「-OC(=S)-N(R_AR_B)」基を指し、式中、R_A及びR_Bは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。O-チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

40

【0038】

「N-チオカルバミル」基は、「ROC(=S)N(R_A)-」基を指し、式中、R及びR_Aは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-チオカルバミルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0039】

「C-アミド」基は、「-C(=O)N(R_AR_B)」基を指し、式中、R_A及びR_Bは、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケ

50

ニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。C-アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0040】

「N-アミド」基は、「 $RC(=O)N(R_A)-$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-アミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0041】

「S-スルホンアミド」基は、「 $-SO_2N(R_AR_B)-$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。S-スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0042】

「N-スルホンアミド」基は、「 $RSO_2N(R_A)-$ 」基を指し、式中、R及び R_A は、独立して、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。N-スルホンアミドは、置換されていても非置換であってもよい。

【0043】

「O-カルボキシ」基は、「 $RC(=O)O-$ 」基を指し、式中、Rは、本明細書に定義される水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。O-カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0044】

「エステル」及び「C-カルボキシ」という用語は、「 $-C(=O)OR$ 」基を指し、式中、Rは、O-カルボキシに関して定義されるものと同じであってもよい。エステル及びC-カルボキシは、置換されていても非置換であってもよい。

【0045】

「ニトロ」基は、「 $-NO_2$ 」基を指す。

【0046】

「スルフェニル」基は、「 $-SR$ 」基を指し、式中、Rは、水素、アルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル（アルキル）、アリール（アルキル）、ヘテロアリール（アルキル）、又はヘテロシクリル（アルキル）であってもよい。スルフェニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0047】

「スルフィニル」基は、「 $-S(=O)-R$ 」基を指し、式中、Rは、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルフィニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0048】

「スルホニル」基は、「 SO_2R 」基を指し、式中、Rは、スルフェニルに関して定義されるものと同じであってもよい。スルホニルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0049】

本明細書で使用される場合、「ハロアルキル」は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられたアルキル基を指す（例えば、モノ-ハロアルキル、ジ-ハロア

10

20

30

40

50

ルキル、トリ-ハロアルキル、及びポリハロアルキル)。そのような基としては、クロロメチル、フルオロメチル、ジフルオロメチル、トリフルオロメチル、1-クロロ-2-フルオロメチル、2-フルオロイソブチル、及びペンタフルオロエチルが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルキルは、置換されていても非置換であってもよい。

【0050】

本明細書で使用される場合、「ハロアルコキシ」は、水素原子のうちの1つ以上がハロゲンによって置き換えられたアルコキシ基を指す(例えば、モノ-ハロアルコキシ、ジ-ハロアルコキシ、及びトリ-ハロアルコキシ)。そのような基としては、クロロメトキシ、フルオロメトキシ、ジフルオロメトキシ、トリフルオロメトキシ、1-クロロ-2-フルオロメトキシ、及び2-フルオロイソブトキシが挙げられるが、これらに限定されない。ハロアルコキシは、置換されていても非置換であってもよい。

10

【0051】

本明細書で使用される場合、「アミノ」という用語は、 $-NH_2$ 基を指す。

【0052】

「一置換アミン」基は、「 $-NHR_A$ 」基を指し、式中、 R_A は、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。 R_A は、置換されていても非置換であってもよい。一置換アミノ基の例としては、 $-NH$ (メチル)、 $-NH$ (フェニル)などが挙げられるが、これらに限定されない。

20

【0053】

「二置換アミン」基は、「 $-NR_AR_B$ 」基を指し、式中、 R_A 及び R_B は独立して、本明細書に定義されるアルキル、アルケニル、アルキニル、シクロアルキル、シクロアルケニル、アリール、ヘテロアリール、ヘテロシクリル、シクロアルキル(アルキル)、アリール(アルキル)、ヘテロアリール(アルキル)、又はヘテロシクリル(アルキル)であってもよい。 R_A 及び R_B は、独立して、置換されていても非置換であってもよい。二置換アミノ基の例としては、 $-N$ (メチル) $_2$ 、 $-N$ (フェニル)(メチル)、 $-N$ (エチル)(メチル)などが挙げられるが、これらに限定されない。

【0054】

本明細書で使用する時、「アミン(アルキル)」基は、「 $-(アルキレン)-NRR'R''$ 」基を指し、式中、 R' 及び R'' は、本明細書に定義されるとおり、独立して水素又はアルキルである。アミン(アルキル)は、置換されていても非置換であってもよい。アミン(アルキル)基の例としては、 $-CH_2NH$ (メチル)、 $-CH_2NH$ (フェニル)、 $-CH_2CH_2NH$ (メチル)、 $-CH_2CH_2NH$ (フェニル)、 $-CH_2N$ (メチル) $_2$ 、 $-CH_2N$ (フェニル)(メチル)、 $-NCH_2$ (エチル)(メチル)、 $-CH_2CH_2N$ (メチル) $_2$ 、 $-CH_2CH_2N$ (フェニル)(メチル)、 $-NCH_2CH_2$ (エチル)(メチル)などが挙げられるが、これらに限定されない。

30

【0055】

置換基の数が指定されない場合(例えば、ハロアルキル)、1つ以上の置換基が存在してもよい。例えば、「ハロアルキル」は、同じ又は異なるハロゲンのうちの1つ以上を含んでもよい。別の例として、「 $C_1 \sim C_3$ アルコキシフェニル」は、1個、2個、又は3個の原子を含有する同じ又は異なるアルコキシ基のうちの1つ以上を含んでもよい。

40

【0056】

本明細書で使用される場合、ラジカルは、ラジカルを含有する種が別の種に共有結合され得るような、単一の不対電子を有する種を示す。したがって、これに関して、ラジカルは必ずしもフリーラジカルではない。むしろ、ラジカルは、より大きい分子の特定の部分を示す。「ラジカル」という用語は、「基」という用語と互換的に使用され得る。

【0057】

「薬学的に許容される塩」という用語は、それが投与される生物に著しい刺激をもたらさず、かつ化合物の生物活性及び特性を無効にしない化合物の塩を指す。いくつかの実施

50

形態では、塩は、化合物の酸付加塩である。薬学的塩は、化合物を無機酸、例えば、ハロゲン化水素酸（例えば、塩酸又は臭化水素酸）、硫酸、硝酸、及びリン酸（2，3－ジヒドロキシプロピルニ水素リン酸塩など）と反応させることによって得られ得る。薬学的塩はまた、化合物を有機酸、例えば、脂肪族又は芳香族のカルボン酸又はスルホン酸、例えば、ギ酸、酢酸、コハク酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、ニコチン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p－トルエンスルホン酸、トリフルオロ酢酸、安息香酸、サリチル酸、2－オキソペンタン二酸、又はナフタレンスルホン酸と反応させることによって得ることもできる。薬学的塩はまた、化合物を塩基と反応させて、塩、例えば、アンモニウム塩、アルカリ金属塩、例えば、ナトリウム、カリウム、又はリチウム塩、アルカリ土類金属塩、例えば、カルシウム又はマグネシウム塩、炭酸塩の塩、重炭酸塩の塩、有機塩基の塩、例えば、ジシクロヘキシルアミン、N－メチル－D－グルカミン、トリス（ヒドロキシメチル）メチルアミン、C₁～C₇アルキルアミン、シクロヘキシルアミン、トリエタノールアミン、エチレンジアミン、並びにアルギニン及びリシンなどのアミノ酸を有する塩を形成することによって得ることができる。式（I）の化合物に関して、当業者は、塩が窒素ベースの基（例えば、NH₂）のプロトン化によって形成される場合、窒素ベースの基が正電荷と会合し得（例えば、NH₂がNH₃⁺になり得）、正電荷が負の電荷を持つ対イオン（Cl⁻など）によってバランスがとられ得ることを理解している。

【0058】

1つ以上のキラル中心を有する本明細書に記載の任意の化合物において、絶対立体化学が明示的に示されない場合、各中心が独立して、R配置若しくはS配置、又はこれらの混合物であってもよいことが理解される。したがって、本明細書に提供される化合物は、鏡像異性的に純粋な、鏡像異性的に豊富な、ラセミ混合物、ジアステレオマー的に純粋な化合物、ジアステレオマー的に豊富な化合物、又は立体異性混合物であってもよい。加えて、E又はZと定義され得る幾何異性体を生成する1つ以上の二重結合（複数可）を有する、本明細書に記載の任意の化合物において、各二重結合が独立して、E又はZ、これらの混合物であってもよいことが理解される。同様に、記載の任意の化合物において、全ての互変異性型もまた含まれるよう意図されることが理解される。

【0059】

本明細書に開示の化合物が満たされていない原子価を有する場合、その原子価が、水素又はその同位体、例えば、水素－1（プロチウム）及び水素－2（重水素）で満たされることを理解されたい。

【0060】

本明細書に記載の化合物が同位体で標識され得ることが理解される。重水素などの同位体での置換は、例えば、インビボ半減期の増加又は必要投与量の低減など、より大きい代謝安定性に起因するある特定の治療上の利点をもたらし得る。化合物構造中に表される各化学元素は、前述の元素の任意の同位体を含んでもよい。例えば、化合物構造において、水素原子は、化合物中に存在すると明確に開示され得るか、又は理解され得る。水素原子が存在し得る化合物の任意の位置において、水素原子は、水素－1（プロチウム）及び水素－2（重水素）が挙げられるが、これらに限定されない、水素の任意の同位体であってもよい。したがって、本明細書における化合物に対する言及は、文脈が明確にそうでないと示さない限り、全ての可能な同位体形態を包含する。

【0061】

本明細書に記載の方法及び組み合わせが、結晶形態（多形体としても既知であり、化合物の同じ元素組成の異なる結晶充填配置を含む）、非晶相、塩、溶媒和物、及び水和物を含むことが理解される。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物は、水、エタノールなどの製薬的に許容される溶媒を有する溶媒和形態で存在する。他の実施形態では、本明細書に記載の化合物は、非溶媒和形態で存在する。溶媒和物は、化学量論量又は非化学量論量のいずれかの溶媒を含有し、水、エタノールなどの製薬的に許容される溶媒での結晶化プロセス中に形成されてもよい。溶媒が水である場合に水和物が形成されるか、

又は溶媒がアルコールである場合にアルコラートが形成される。加えて、本明細書に提供される化合物は、非溶媒和並びに溶媒和形態で存在することができる。概して、溶媒和形態は、本明細書に提供される化合物及び方法の目的で、非溶媒和形態と同等であると見なされる。

【0062】

値の範囲が提供される場合、上限及び下限、並びにその範囲の上限と下限との間に介在する各値が、実施形態内に包含されることが理解される。

【0063】

本願で使用される用語及び語句並びにこれらの変化形、特に添付の特許請求の範囲にあるものは、特に明記しない限り、限定的ではなく非限定的であると解釈されるべきである。上記の例として、「含むこと」という用語は、「限定することなく含むこと」、「含むが、これらに限定されないこと」などを意味するよう解釈されるべきである。本明細書で使用される場合、「備えること」という用語は、「含むこと」、「含有すること」、又は「特徴とする」と同義語であり、包括的又は非限定的であり、追加の列挙されていない要素又は方法の工程を除外しない。「有すること」という用語は、「少なくとも有すること」と解釈されるべきである。「含む」という用語は、「含むが、これらに限定されない」と解釈されるべきである。「例」という用語は、考察中の項目の徹底的又は限定的なリストではなく例示的な実例を提供するために使用される。「好ましくは」、「好ましい」、「所望の」、又は「望ましい」のような用語、並びに同様の意味の単語の使用は、ある特定の特徴がその構造又は機能にとって重大、本質的、又は重要でさえあるということを暗示するものとして理解されるべきではなく、むしろ単に特定の実施形態で利用されてもされなくてもよい代替又は追加の特徴を強調することを目的とする。加えて、「備えること」という用語は、「少なくとも有すること」又は「少なくとも含むこと」という語句の同意語として解釈されるものとする。化合物、組成物、又はデバイスの文脈で使用される場合、「備えること」という用語は、化合物、組成物、又はデバイスが少なくとも列挙された特徴又は構成要素を含むが、追加の特徴又は構成要素も含んでもよいことを意味する。

【0064】

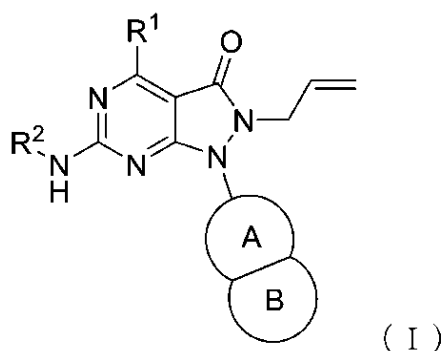
本明細書の実質的にいかなる複数形及び／又は単数形の使用に関しても、当業者は、文脈及び／又は用途に応じて適切に、複数形から単数形、及び／又は単数形から複数形に変換することができる。様々な単数形／複数形の入れ替えは、明確にするために本明細書で明示的に記載され得る。不定冠詞「a」又は「an」は、複数を除外しない。ある特定の手段が相互に異なる従属請求項に列挙されるという単なる事実は、利益を得るためにこれらの手段の組み合わせを使用することができないということを示すものではない。請求項中のいかなる参照符号も、その範囲を限定するものと解釈されるべきではない。

【0065】

化合物

本明細書に開示のいくつかの実施形態は、以下の構造を有する式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、

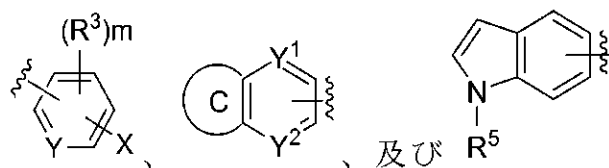
【化3】



式中、R¹は、水素、ハロゲン、及び置換又は非置換のC₁～C₆アルキルから選択してよ

く、環 A は、置換又は非置換のフェニル及び置換又は非置換の 5～6 員単環式ヘテロアリアルから選択してよく、環 B は、置換又は非置換の単環式 5～7 員カルボシクリル及び置換又は非置換の 5～7 員単環式ヘテロシクリルから選択してよく、 R^2 は、

【化 4】

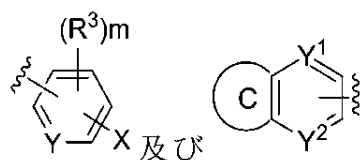


から選択してよく、 m は 0、1、2、又は 3 であってよく、 R^3 は、ハロゲン及び置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択してよく、 X は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換の 4～6 員単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換のアミン ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、置換又は非置換の $-NH-$ (CH_2) $_1 \sim 6$ -アミン、一置換アミン、二置換アミン、アミノ、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、置換又は非置換の ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アシル、置換又は非置換の C -アミド、置換又は非置換の N -アミド、置換又は非置換の C -カルボキシ、置換又は非置換の O -カルボキシ、置換又は非置換の O -カルバミル、及び置換又は非置換の N -カルバミルから選択してよく、 Y は、 CH 又は N (窒素) であってよく、 Y^1 は、 CR^{4A} 又は N (窒素) であってよく、 Y^2 は、 CR^{4B} 又は N (窒素) であってよく、環 C は、置換又は非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換又は非置換の単環式 5～10 員ヘテロアリアル、置換又は非置換の単環式 5～7 員カルボシクリル、置換又は非置換の 5～7 員単環式ヘテロシクリル、及び置換又は非置換の 7～10 員二環式ヘテロシクリルから選択してよく、 R^{4A} 及び R^{4B} は、独立して、水素、ハロゲン、及び非置換 $C_1 \sim 4$ アルキルから選択してよく、 R^5 は、置換又は非置換の 5～7 員単環式ヘテロシクリルであってよい。

【0066】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、式 (I) の化合物又はその薬学的に許容される塩に関し、式中、 R^1 は、水素、ハロゲン、及び置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択してよく、環 A は、置換又は非置換のフェニル及び置換又は非置換の 5～6 員単環式ヘテロアリアルから選択してよく、環 B は、置換又は非置換の単環式 5～7 員カルボシクリル及び置換又は非置換の 5～7 員単環式ヘテロシクリルから選択してよく、 R^2 は、

【化 5】



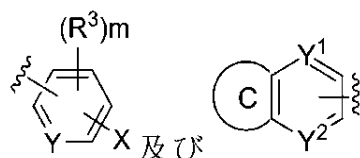
から選択してよく、 m は 0、1、2、又は 3 であってよく、 R^3 は、ハロゲン及び置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキルから選択してよく、 X は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換の 4～6 員単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換のアミン ($C_1 \sim C_6$ アルキル)、置換又は非置換の $-NH-$ (CH_2) $_1 \sim 6$ -アミン、一置換アミン、二置換アミン、アミノ、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ、置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、置換又は非置換の ($C_1 \sim C_6$ アルキル) アシル、置換又は非置換の C -アミド、置換又は非置換の N -アミド、置換又は非置換の C -カルボキシ、置換又は非置換の O -カルボキシ、置換又は非置換の O -カルバミル、及び置換又は非置換の N -カルバミルから選択してよく、 Y は、 CH 又は N (窒素) であってよく、 Y^1 は、 CR^{4A} 又は N (窒素) であってよく、 Y^2 は、 CR^{4B} 又は N (窒素) であってよく、環 C は、置換又は非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換

又は非置換の単環式 5 ～ 10 員ヘテロアリール、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員カルボシクリル、置換又は非置換の 5 ～ 7 員単環式ヘテロシクリル、及び置換又は非置換の 7 ～ 10 員二環式ヘテロシクリルから選択してよく、 R^{4A} 及び R^{4B} は、独立して、水素、ハロゲン、及び非置換 C_{1-4} アルキルから選択してよい。

【0067】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、ハロゲン、及び置換又は非置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択してよい。いくつかの実施形態では、環 A は、置換又は非置換のフェニル及び置換又は非置換の 5 ～ 6 員単環式ヘテロアリールからなる群から選択してよい。いくつかの実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員カルボシクリル及び置換又は非置換の 5 ～ 7 員単環式ヘテロシクリルからなる群から選択してよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、

【化 6】



からなる群から選択してよい。いくつかの実施形態では、m は 0、1、2、又は 3 であってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロゲン及び置換又は非置換の C_{1-6} アルキルからなる群から選択してよい。いくつかの実施形態では、X は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換の 4 ～ 6 員単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換のアミン (C_{1-6} アルキル)、置換又は非置換の $-NH-(CH_2)_{1-6}$ アミン、一置換アミン、二置換アミン、アミノ、置換又は非置換の C_{1-6} アルキル、置換又は非置換の C_{1-6} アルコキシ、置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ、置換又は非置換の (C_{1-6} アルキル) アシル、置換又は非置換の C-アミド、置換又は非置換の N-アミド、置換又は非置換の C-カルボキシ、置換又は非置換の O-カルボキシ、置換又は非置換の O-カルバミル、及び置換又は非置換の N-カルバミルからなる群から選択してよい。いくつかの実施形態では、Y は、CH 又は N であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CR^{4A} 又は N であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、 CR^{4B} 又は N であってよい。いくつかの実施形態では、環 C は、置換又は非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換又は非置換の単環式 5 ～ 10 員ヘテロアリール、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員カルボシクリル、置換又は非置換の 5 ～ 7 員単環式ヘテロシクリル、及び置換又は非置換の 7 ～ 10 員二環式ヘテロシクリルからなる群から選択してよい。いくつかの実施形態では、 R^{4A} 及び R^{4B} は、独立して、水素、ハロゲン、及び非置換 C_{1-4} アルキルからなる群から選択してよい。

【0068】

いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素、ハロゲン、及び C_{1-6} アルキルから選択してよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、水素であってよい。他の実施形態では、 R^1 は、ハロゲンであってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、フルオロであってよい。更に他の実施形態では、 R^1 は、非置換 C_{1-6} アルキル (メチル、エチル、n-プロピル、イソプロピル、n-ブチル、イソブチル、sec-ブチル、tert-ブチル、ペンチル (直鎖又は分枝鎖)、又はヘキシル (直鎖又は分枝鎖) など) であってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換メチルであってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、置換 C_{1-6} アルキル、例えば、本明細書に記載のものであってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、非置換 C_{1-6} ハロアルキル (C_{1-6} フルオロアルキル、 C_{1-6} クロロアルキル、又は C_{1-6} クロロフルオロアルキルなど) であってよい。いくつかの実施形態では、 R^1 は、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、又は $-CH_2CF_3$ であってよい。

【0069】

いくつかの実施形態では、環 A は、置換又は非置換のフェニル及び置換又は非置換の 5

～6員単環式ヘテロアリールから選択してよい。

【0070】

いくつかの実施形態では、環Aは、置換フェニルであってよい。他の実施形態では、環Aは、非置換フェニルであってよい。

【0071】

いくつかの実施形態では、環Aは、置換5～6員単環式ヘテロアリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Aは、非置換5～6員単環式ヘテロアリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Aは、置換又は非置換のピロール、置換又は非置換のフラン、置換又は非置換のチオフェン、置換又は非置換のイミダゾール、置換又は非置換のピラゾール、置換又は非置換のオキサゾール、置換又は非置換のチアゾール、置換又は非置換のピリジン、置換又は非置換のピラジン、置換又は非置換のピリミジン、及び置換又は非置換のピリダジンから選択してよい。

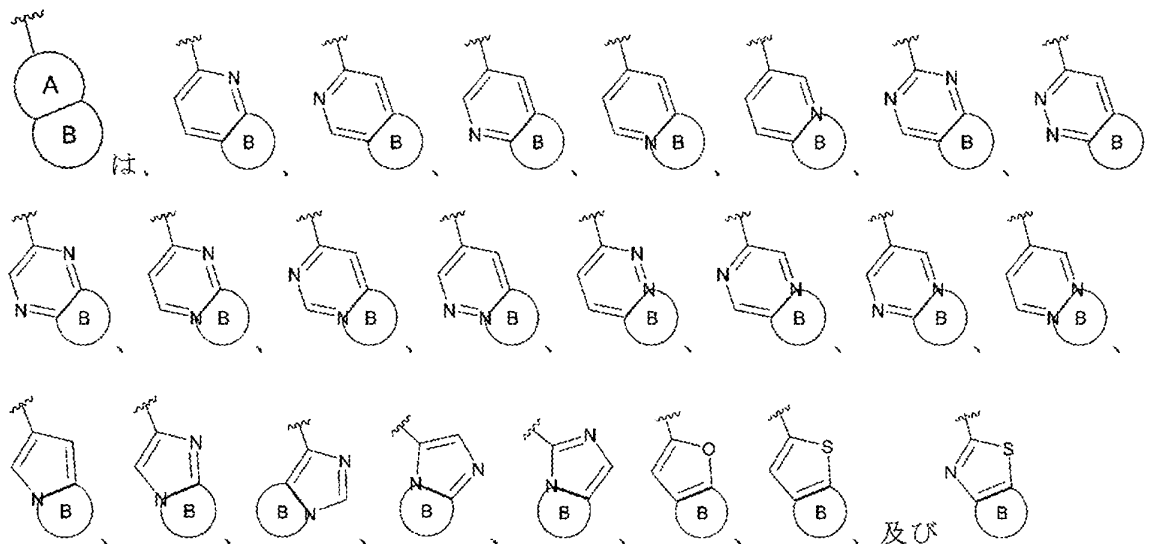
【0072】

置換されている場合、環Aは、ハロゲン、非置換C₁～C₄ハロアルキル、及び非置換C₁～C₄アルキルから選択される1つ以上の置換基で置換され得る。いくつかの実施形態では、環Aは、ハロゲン（例えば、フルオロ）で一置換されている。

【0073】

いくつかの実施形態では、

【化7】



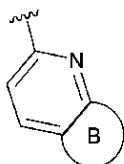
から選択してよく、上述の基のそれぞれは、置換又は非置換である。いくつかの実施形態では、

【化8】



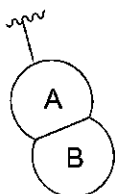
は、置換又は非置換の

【化 9】



であってよい。いくつかの実施形態では、

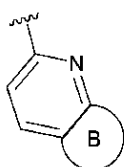
【化 10】



10

は、置換又は非置換の

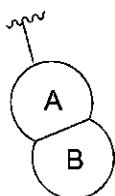
【化 11】



20

であってよく、ここで、環 A は、非置換である。他の実施形態では、

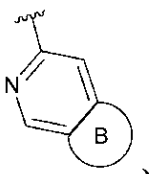
【化 12】



30

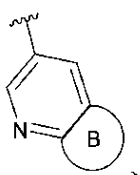
は、置換又は非置換の

【化 13】



置換又は非置換の

【化 14】

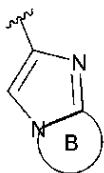


40

及び置換又は非置換

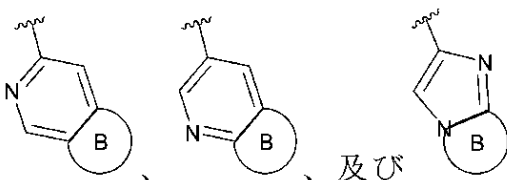
50

【化 1 5】



から選択してよい。本明細書に記載のとおり、

【化 1 6】



の環 A 部分は、非置換であってよい。

【0 0 7 4】

いくつかの実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員カルボシクリル及び置換又は非置換の 5 ～ 7 員単環式ヘテロシクリルから選択してよい。

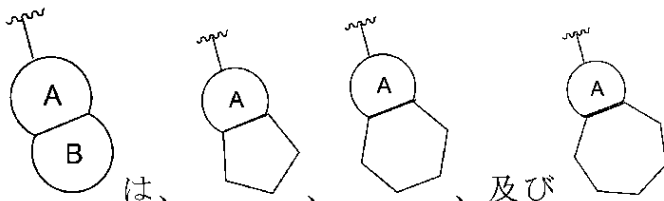
【0 0 7 5】

いくつかの実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員カルボシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 5 員カルボシクリルであってよい。他の実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 6 員カルボシクリルであってよい。更に他の実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 7 員カルボシクリルであってよい。

【0 0 7 6】

いくつかの実施形態では、

【化 1 7】



から選択してよく、上述の基のそれぞれは、置換又は非置換である。

【0 0 7 7】

いくつかの実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 5 ～ 7 員ヘテロシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 5 員ヘテロシクリルであってよい。他の実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 6 員ヘテロシクリルであってよい。更に他の実施形態では、環 B は、置換又は非置換の単環式 7 員ヘテロシクリルであってよい。

【0 0 7 8】

いくつかの実施形態では、

10

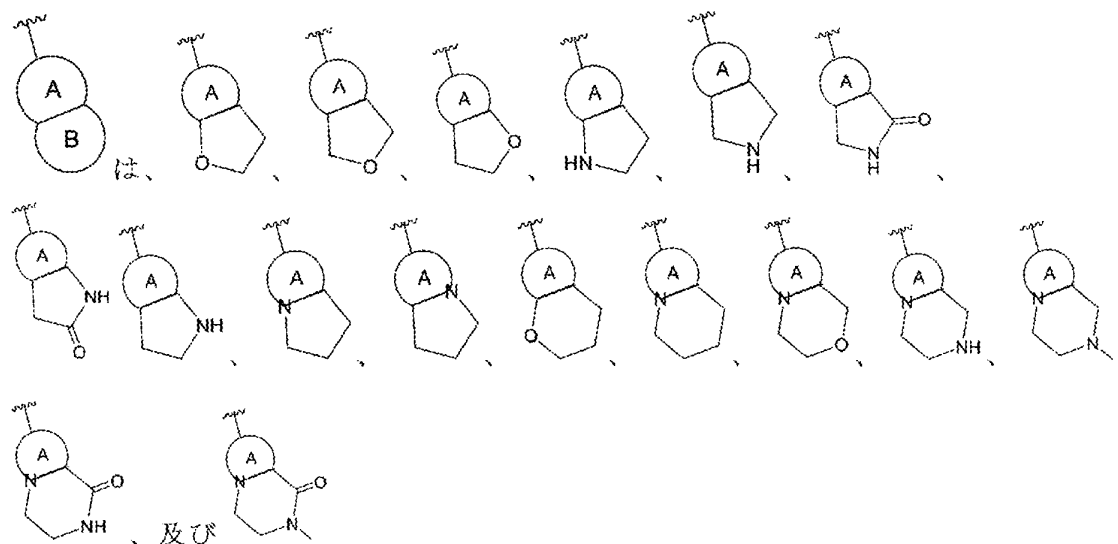
20

30

40

50

【化 18】



10

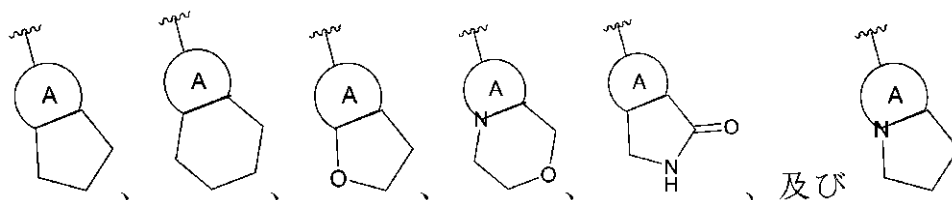
から選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。

【0079】

20

いくつかの実施形態では、環Bは、

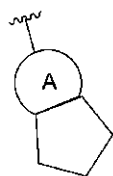
【化 19】



から選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。いくつかの実施形態では、環Bは、置換又は非置換の

30

【化 20】



であってよい。

【0080】

いくつかの実施形態では、環Bが置換されている場合、環Bは、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、非置換N-結合アミド（例えば、 $-NHC(O)C_1\sim C_6$ アルキル）、非置換 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル（本明細書に記載のものなど）、及び置換又は非置換の $C_1\sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）から独立して選択される1、2、又は3個の置換基で置換され得る。いくつかの実施形態では、環Bが置換されている場合、環Bは、ハロゲン、ヒドロキシ、アミノ、非置換N-結合アミド（例えば、 $-NHC(O)C_1\sim C_6$ アルキル）、及び置換又は非置換の $C_1\sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）から独立して選択される1、2、又は3個の置換基で置換され得る。いくつかの実施形態では、環Bは、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、非置換 $-NHC(O)C_1\sim C_6$ アルキル、非置換 $C_1\sim C_6$ ハロアルキル（本明細書に記載のものなど）、及び非置換 $C_1\sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）から独立して選択される1、2、又は3個の置換基

40

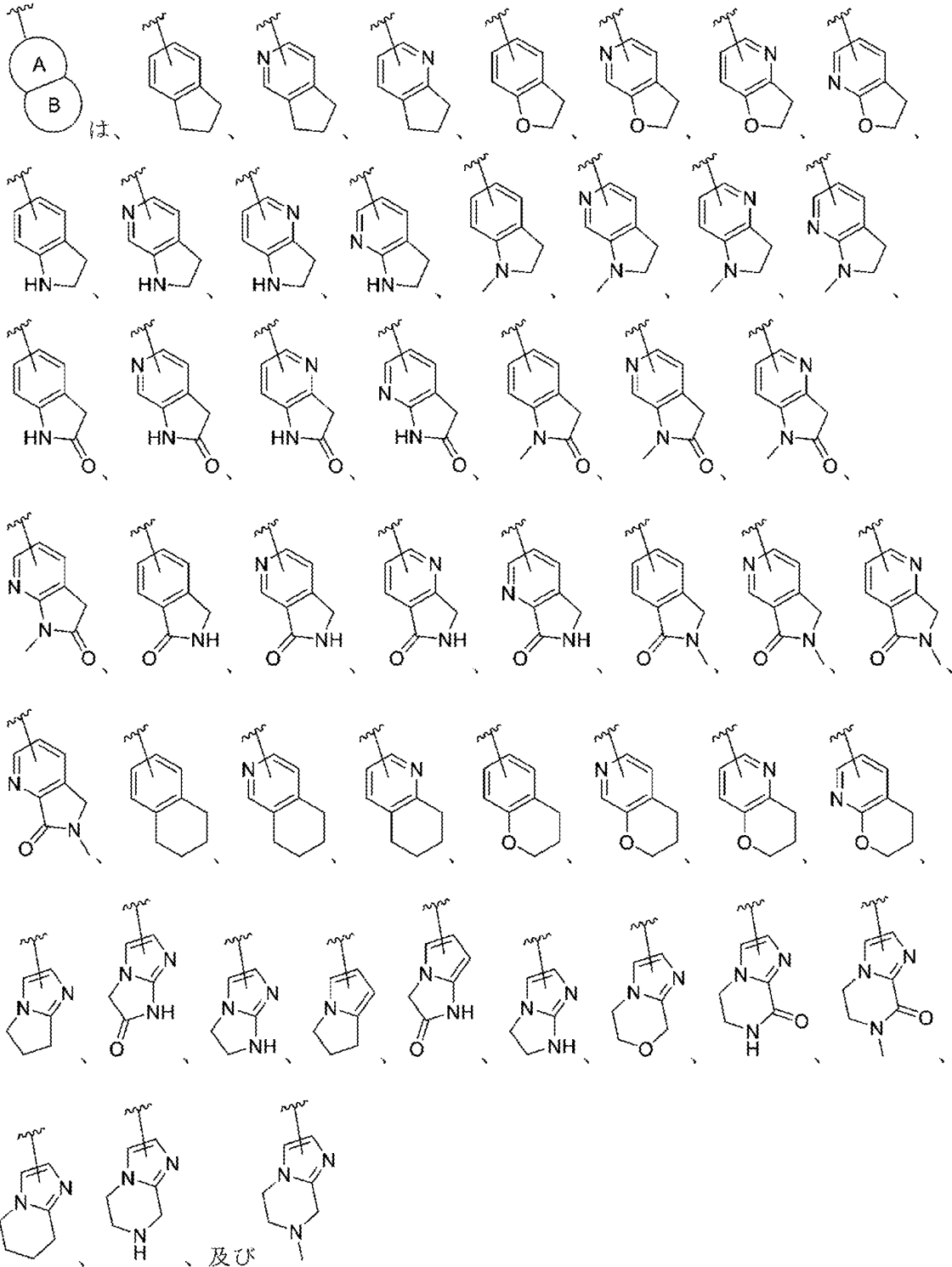
50

で置換され得る。いくつかの実施形態では、環Bは、フルオロ、ヒドロキシ- CF_3 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、非置換メチル、非置換エチル、及び $-\text{NHC}(\text{O})\text{CH}_3$ から独立して選択される1又は2個の置換基で置換され得る。

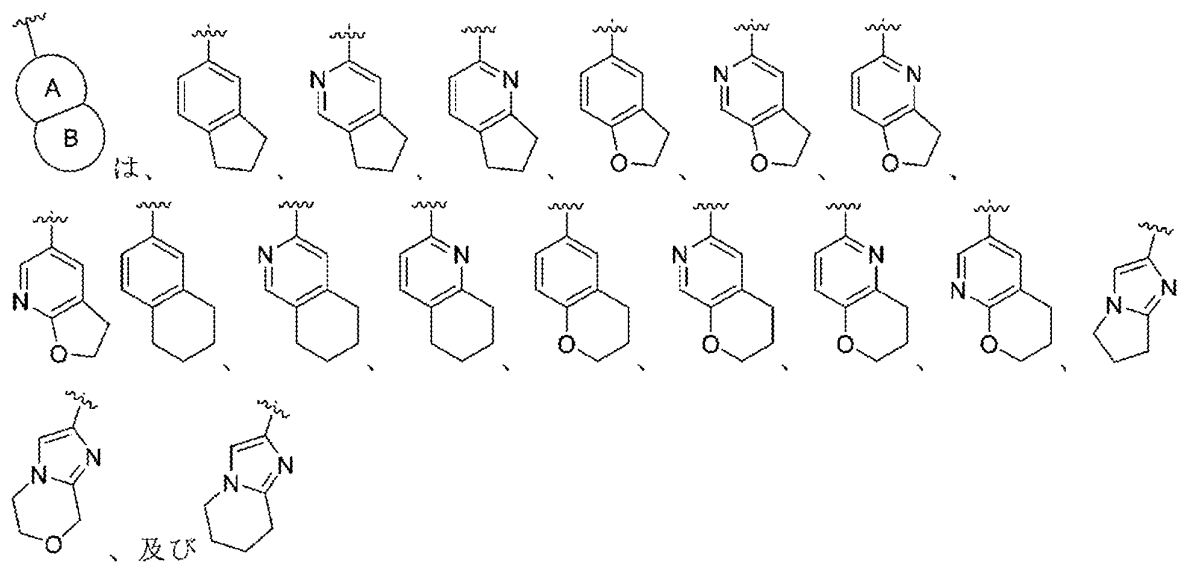
【0081】

いくつかの実施形態では、

【化21】



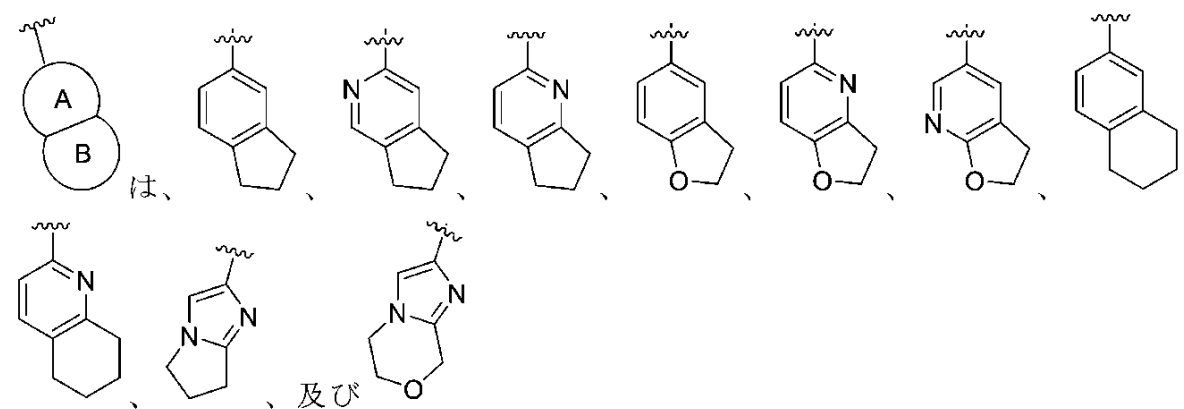
【化 2 2】



10

から選択してよく、上述の基のそれぞれは、置換又は非置換である。いくつかの実施形態では、

【化 2 3】

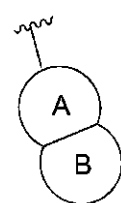


20

30

から選択してよく、上述の基のそれぞれは、置換又は非置換である。いくつかの実施形態では、

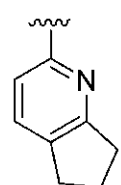
【化 2 4】



40

は、置換又は非置換の

【化 2 5】



であってよい。いくつかの実施形態では、

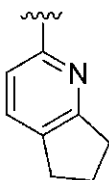
50

【化 2 6】



は、置換されていてよく、又は

【化 2 7】



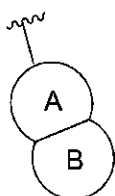
10

であってよい。

【0 0 8 3】

環 A 及び環 B はいずれも、置換されていて非置換であってもよい。いくつかの実施形態では、

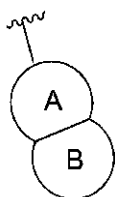
【化 2 8】



20

の環 A 及び環 B は、独立して、置換されていて非置換であってもよい。いくつかの実施形態では、

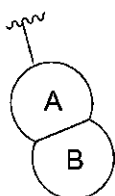
【化 2 9】



30

の環 A 及び環 B は、両方とも非置換であってもよい。いくつかの実施形態では、

【化 3 0】

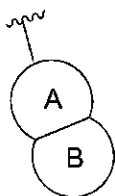


40

の環 A 及び環 B は、両方とも独立して置換されていてよい。いくつかの実施形態では、

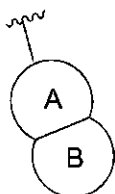
50

【化 3 1】



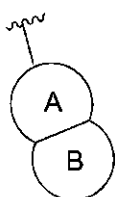
の環 A は、置換されていてよく、

【化 3 2】



の環 B は、非置換であってよい。いくつかの実施形態では、

【化 3 3】



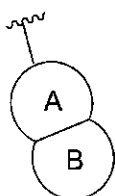
の環 A は、非置換であってよく、

【化 3 4】



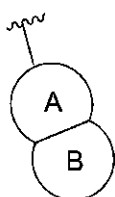
の環 B は、置換されていてよい。いくつかの実施形態では、

【化 3 5】



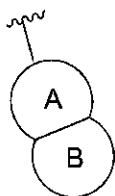
の環 A は、非置換であってよく、

【化 3 6】



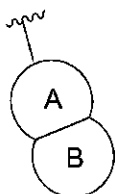
の環 B は、ハロゲン、ヒドロキシ、及び置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）から独立して選択される 1、2、又は 3 個の置換基で置換されていてよい。いくつかの実施形態では、

【化 3 7】



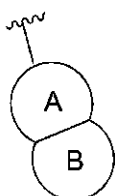
の環 A は非置換であってよく、

【化 3 8】



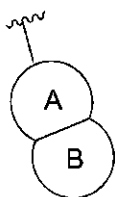
の環 B は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、非置換 N-結合アミド（例えば、 $-\text{NHCO}$ $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル）、非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ ハロアルキル（本明細書に記載のものなど）、及び非置換 $\text{C}_1 \sim \text{C}_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）から独立して選択される 1、2、又は 3 個の置換基で置換され得る。いくつかの実施形態では、

【化 3 9】



の環 A は非置換であってよく、

【化 4 0】

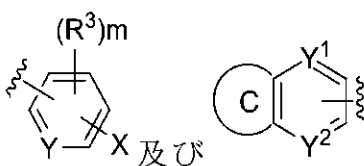


の環 B は、フルオロ、ヒドロキシ、アミノ、 $-\text{CF}_3$ 、 $-\text{CHF}_2$ 、 $-\text{CF}_2\text{CH}_3$ 、非置換メチル、非置換エチル、及び $-\text{NHCOCH}_3$ から独立して選択される 1 又は 2 個の置換基で置換され得る。

【0084】

いくつかの実施形態では、 R^2 は、

【化 4 1】



から選択してよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、

10

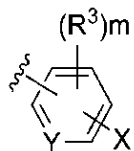
20

30

40

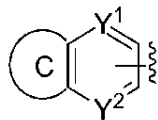
50

【化 4 2】



であってよい。いくつかの実施形態では、 R^2 は、

【化 4 3】



であってよい。

【0085】

いくつかの実施形態では、Y は、CH 又は N（窒素）であってよい。いくつかの実施形態では、Y は、CH であってよい。いくつかの実施形態では、Y は、N（窒素）であってよい。

【0086】

いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロゲン及び置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）から選択してよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、ハロゲンであってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）であってよい。いくつかの実施形態では、 R^3 は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）であってよい。

【0087】

いくつかの実施形態では、m は 0、1、2、又は 3 であってよい。いくつかの実施形態では、m は 0 であってよい。いくつかの実施形態では、m は 1 であってよい。いくつかの実施形態では、m は 2 であってよい。いくつかの実施形態では、m は 3 であってよい。m が 2 又は 3 である場合、 R^3 基は、互いに同一であっても異なってもよい。

【0088】

いくつかの実施形態では、X は、水素、ハロゲン、ヒドロキシ、シアノ、置換又は非置換の 4～6 員単環式ヘテロシクリル、置換又は非置換のアミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）、置換又は非置換の $-NH-(CH_2)_{1-6}$ -アミン、一置換アミン、二置換アミン、アミノ、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、イソプロポキシ、n-ブトキシ、イソブトキシ、sec-ブトキシ、tert-ブトキシ、ペントキシ（直鎖又は分枝鎖）、又はヘキソキシ（直鎖又は分枝鎖）など）、置換又は非置換の $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ（シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、又はシクロヘキソキシなど）、置換又は非置換の（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アシル、置換又は非置換の C-アミド、置換又は非置換の N-アミド、置換又は非置換の C-カルボキシ、置換又は非置換の O-カルボキシ、置換又は非置換の O-カルバミル、及び置換又は非置換の N-カルバミルから選択してよい。

【0089】

いくつかの実施形態では、X は、水素であってよい。他の実施形態では、X は、ハロゲンであってよい。いくつかの実施形態では、X は、フルオロであってよい。いくつかの実施形態では、X は、クロロであってよい。更に他の実施形態では、X は、ヒドロキシであってもよい。なお更に他の実施形態では、X は、シアノであってよい。いくつかの実施形態では、X は、アミノであってよい。

【0090】

いくつかの実施形態では、X は、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）であってよい。いくつかの実施形態では、X は、非置換メチル、非置換エチル、又は

10

20

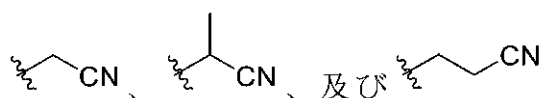
30

40

50

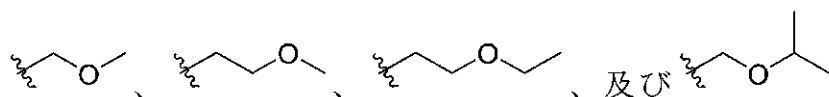
非置換イソプロピルであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、置換 $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換 $C_1 \sim C_6$ ハロアルキル（ $C_1 \sim C_6$ フルオロアルキル、 $C_1 \sim C_6$ クロロアルキル、又は $C_1 \sim C_6$ クロロフルオロアルキルなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CHF_2$ 、 $-CF_3$ 、 $-CF_2CH_3$ 、及び $-CH_2CF_3$ から選択してよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換 $C_1 \sim C_6$ ヒドロキシアルキル（ $C_1 \sim C_6$ モノヒドロキシアルキル又は $C_1 \sim C_6$ ジヒドロキシアルキルなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、 $-CH_2OH$ 、 $-CH_2CH_2OH$ 、 $-CH(OH)CH_3$ 、及び $-C(OH)(CH_3)_2$ から選択してよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換 $C_1 \sim C_6$ シアノアルキル（ $C_1 \sim C_6$ モノシアノアルキル又は $C_1 \sim C_6$ ジシアノアルキルなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、

【化44】



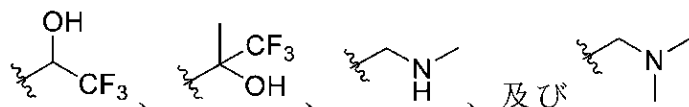
から選択してよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシアルキル（ $C_1 \sim C_6$ モノアルコキシアルキル又は $C_1 \sim C_6$ ジアルコキシアルキルなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、

【化45】



から選択してよい。いくつかの実施形態では、Xは、

【化46】



から選択される置換 $C_1 \sim C_6$ アルキルであってよい。

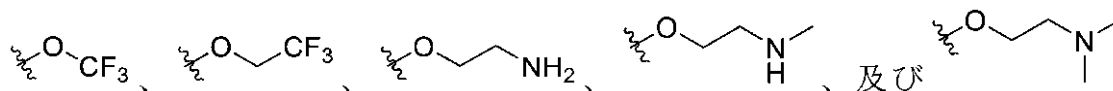
【0091】

いくつかの実施形態では、Xは、非置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（本明細書に記載のものなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換メトキシ、非置換エトキシ、又は非置換イソプロポキシであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、置換 $C_1 \sim C_6$ アルコキシ（本明細書に記載のものなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、ハロゲン、アミノ、一置換アミン（本明細書に記載のものなど）、及び二置換アミン（本明細書に記載のものなど）から独立して選択される1、2、又は3個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、ハロゲン、アミノ、一置換アミン（本明細書に記載のものなど）、及び二置換アミン（本明細書に記載のものなど）から選択される1個の置換基で置換された $C_1 \sim C_6$ アルコキシであってよい。

【0092】

いくつかの実施形態では、Xは、

【化47】



から選択してよい。

【0093】

いくつかの実施形態では、Xは、置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ（本明細書に記載のものなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換 $C_3 \sim C_6$ シクロアルコキシ（本明細書に記載のものなど）であってよい。

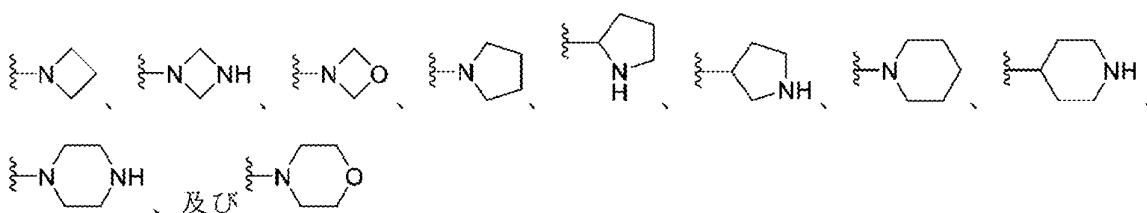
【0094】

いくつかの実施形態では、Xは、置換（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アシル、例えば、置換-（CO）-CH₃であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アシル、例えば、非置換-（CO）-CH₃であってよい。

【0095】

いくつかの実施形態では、Xは、置換4～6員単環式ヘテロシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換4～6員単環式ヘテロシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、アゼチジン、オキセタン、ジアゼチジン、アザオキセタン、ピロリジン、テトラヒドロフラン、イミダゾリン、ピラゾリジン、ピペリジン、テトラヒドロピラン、ピペラジン、モルホリン、及びジオキサンから選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。（余白）。いくつかの実施形態では、Xは、

【化48】

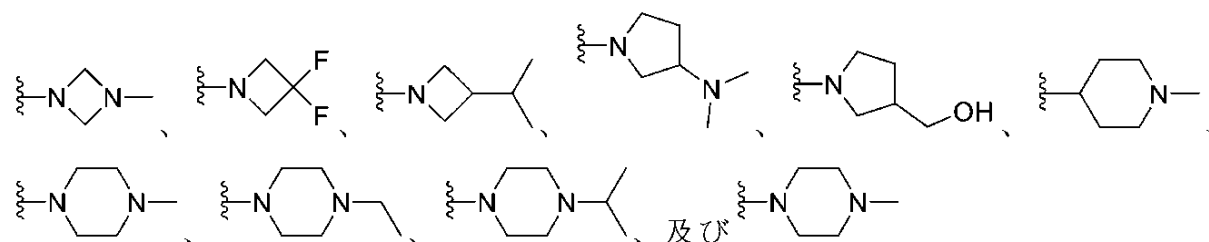


から選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。

【0096】

いくつかの実施形態では、Xは、ハロゲン、置換又は非置換の $C_1 \sim C_6$ アルキル（本明細書に記載のものなど）、一置換アミン（本明細書に記載のものなど）、二置換アミン（本明細書に記載のものなど）、アミノ、置換又は非置換のアミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）、及び置換又は非置換の（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）アシルから独立して選択される1又は2個の置換基で置換された4～6員単環式ヘテロシクリル（本明細書に記載のものなど）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、フルオロ、非置換メチル、非置換エチル、非置換イソプロピル、-CH₂OH、及び-N（CH₃）₂から独立して選択される1又は2個の置換基で置換された4～6員単環式ヘテロシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、

【化49】

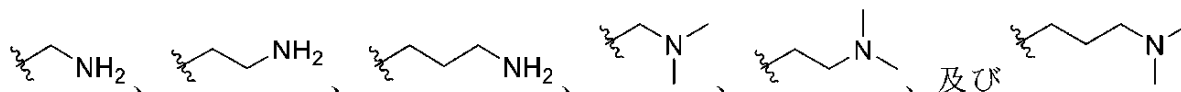


から選択してよい。

【0097】

いくつかの実施形態では、Xは、置換アミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換アミン（ $C_1 \sim C_6$ アルキル）であってよい。いくつかの実施形態では、Xは、

【化50】



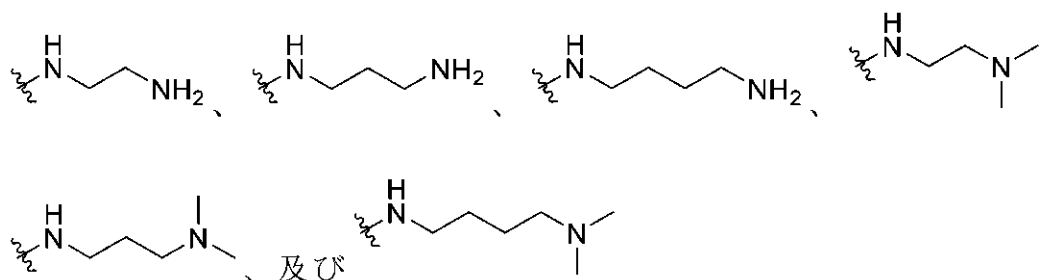
から選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。(余白)。

【0098】

いくつかの実施形態では、Xは、置換-NH-(CH₂)₁₋₆アミンであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換-NH-(CH₂)₁₋₆アミンであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、

10

【化51】



20

から選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。

【0099】

いくつかの実施形態では、Xは、一置換アミンであってよい。いくつかの実施形態では、一置換アミンの置換基は、非置換C₁~C₆アルキル(本明細書に記載のものなど)又は非置換C₃~C₆シクロアルキル(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など)である。

【0100】

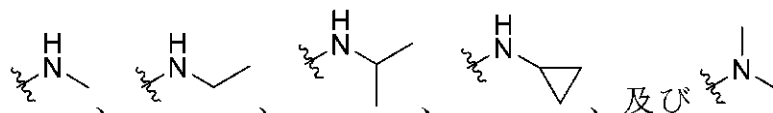
いくつかの実施形態では、Xは、二置換アミンであってよい。いくつかの実施形態では、二置換アミンの2個の置換基は、独立して、非置換C₁~C₆アルキル(本明細書に記載のものなど)及び非置換C₃~C₆シクロアルキル(本明細書に記載のものなど)から選択される。

30

【0101】

いくつかの実施形態では、Xは、

【化52】



40

から選択してよい。

【0102】

いくつかの実施形態では、Xは、置換又は非置換のC-アミドであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、置換又は非置換のN-アミドであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、置換又は非置換のC-カルボキシであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、置換又は非置換のO-カルボキシであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、置換又は非置換のO-カルバミルであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、置換又は非置換のN-カルバミルであってよい。いくつかの実施形態では、Xは、非置換C₁~C₆ヒドロキシアルコキシ(本明細書に記載のものなど)で一置換され得る。

【0103】

50

いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CR^4A 又はN（窒素）であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、 CR^4A であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^1 は、N（窒素）であってよい。

【0104】

いくつかの実施形態では、 Y^2 は、 CR^4B 又はN（窒素）であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、 CR^4B であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^2 は、N（窒素）であってよい。

【0105】

いくつかの実施形態では、 Y^1 及び Y^2 は、それぞれN（窒素）であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^1 は CR^4A であってよく、 Y^2 は CR^4B であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^1 は CR^4A であってよく、 Y^2 はN（窒素）であってよい。いくつかの実施形態では、 Y^1 はN（窒素）であってよく、 Y^2 は CR^4B であってよい。

【0106】

いくつかの実施形態では、 R^4A は、水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4A は、ハロゲンであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4A は、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル（本明細書に記載されるものなど）であってよい。

【0107】

いくつかの実施形態では、 R^4B は水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4B は、ハロゲンであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4B は、非置換 $C_1\sim 4$ アルキル（本明細書に記載されるものなど）であってよい。

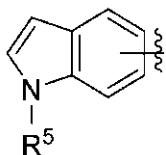
【0108】

いくつかの実施形態では、 R^4A 及び R^4B は、それぞれ水素であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4A 及び R^4B は、それぞれハロゲンであってよい（ここで、ハロゲンは、互いに同一であっても異なってもよい）。いくつかの実施形態では、 R^4A 及び R^4B は、それぞれ非置換 $C_1\sim 4$ アルキル（本明細書に記載されるものなど、ここで、 $C_1\sim 4$ アルキルは、互いに同一であっても異なってもよい）であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4A 及び R^4B のうち的一方が水素であってよく、 R^4A 及び R^4B のうちの他方がハロゲンであってよい。いくつかの実施形態では、 R^4A 及び R^4B のうち的一方が水素であってよく、 R^4A 及び R^4B のうちの他方が非置換 $C_1\sim 4$ アルキル（本明細書に記載されるものなど）であってよい。いくつかの実施形態では、 R^4A 及び R^4B のうち的一方がハロゲンであってよく、 R^4A 及び R^4B のうちの他方が非置換 $C_1\sim 4$ アルキル（本明細書に記載されるものなど）であってよい。

【0109】

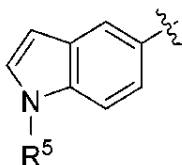
いくつかの実施形態では、 R^2 は

【化53】



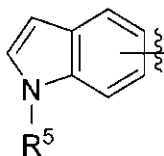
であってよい。例えば、 R^2 は、

【化54】



であってよい。 R^2 が

【化 5 5】



であるとき、いくつかの実施形態では、 R^5 は、置換5～7員単環式ヘテロシクリルであってよい。他の実施形態では、 R^5 は、非置換5～7員単環式ヘテロシクリルであってよい。 R^5 基の例としては、置換又は非置換のピペリジニル、置換又は非置換のピロリジニル、及び置換又は非置換のアゼパニルが挙げられる。置換されている場合、 R^5 基の導入可能な置換基としては、非置換 $C_1 \sim 4$ アルキル、ハロゲン、ヒドロキシ、及び非置換 $C_1 \sim 4$ ハロアルキルが挙げられる。

10

【0 1 1 0】

いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の $C_6 \sim C_{10}$ アリール、置換又は非置換の単環式5～10員ヘテロアリール、置換又は非置換の単環式5～7員カルボシクリル、置換又は非置換の5～7員単環式ヘテロシクリル、及び置換又は非置換の7～10員二環式ヘテロシクリルから選択してよい。

【0 1 1 1】

いくつかの実施形態では、環Cは、置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、非置換 $C_6 \sim C_{10}$ アリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、置換 C_6 アリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、非置換 C_6 アリールであってよい。

20

【0 1 1 2】

いくつかの実施形態では、環Cは、置換5～10員ヘテロアリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、非置換5～10員ヘテロアリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、置換5～6員ヘテロアリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、非置換5～6員ヘテロアリールであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、フラン、チオフェン、ピロール、オキサゾール、チアゾール、イミダゾール、ベンゾイミダゾール、インドール、ピラゾール、イソオキサゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、ピラジン、プリン、キノリン、イソキノリン、キナゾリン、及びキノキサリンから選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。

30

【0 1 1 3】

いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の単環式5員カルボシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の単環式6員カルボシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の単環式7員カルボシクリルであってよい。

【0 1 1 4】

いくつかの実施形態では、環Cは、環Cであってよく、置換又は非置換の5員単環式ヘテロシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の6員単環式ヘテロシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の7員単環式ヘテロシクリルであってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、イミダゾリン、イミダゾリジン、イソオキサゾリン、イソオキサゾリジン、オキサゾリン、オキサゾリジン、オキサゾリジノン、チアゾリン、チアゾリジン、モルホリン、ピペリジン、ピペラジン、ピロリジン、ピロリドン、4-ピペリドン、ピラゾリン、ピラゾリジン、テトラヒドロピラン、アゼピン、オキゼピン、及びジアゼピンから選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。

40

【0 1 1 5】

いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の7員二環式ヘテロシクリル（例えば、縮合、架橋又はスピロヘテロシクリル）であってよい。いくつかの実施形態では、環

50

Cは、置換又は非置換の8員二環式ヘテロシクリル（縮合、架橋又はスピロヘテロシクリルなど）であってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の9員二環式ヘテロシクリル（例えば、縮合、架橋又はスピロヘテロシクリル）であってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、置換又は非置換の10員二環式ヘテロシクリル（縮合、架橋又はスピロヘテロシクリルなど）であってよい。いくつかの実施形態では、環Cは、ピロリジジン、インドリン、1,2,3,4テトラヒドロキノリン、2-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサ-6-アザスピロ[3.3]ヘプタン、2,6-ジアザスピロ[3.3]ヘプタン、2-オキサスピロ[3.4]オクタン、及び2-アザスピロ[3.4]オクタンから選択してよく、上述の基のそれぞれは、任意の-NH基を含む、置換又は非置換である。

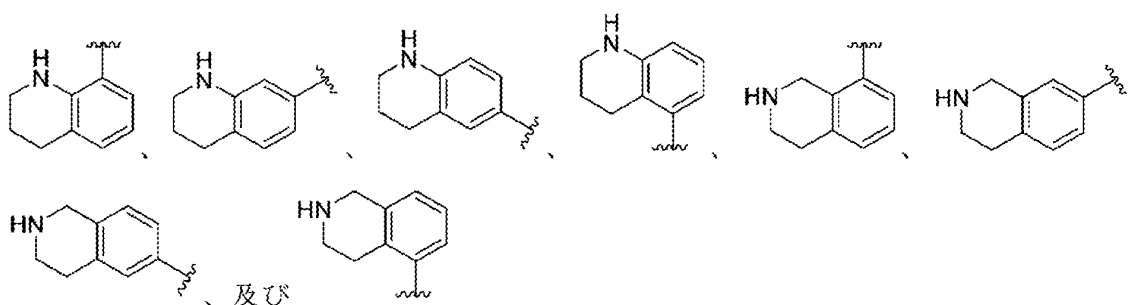
【0116】

いくつかの実施形態では、環Cは、非置換C₁~C₆アルキル（本明細書に記載される）及び非置換（C₁~C₆アルキル）アシルから独立して選択される1個以上の置換基で置換され得る。いくつかの実施形態では、環Cは、非置換C₁~C₆アルキル（本明細書に記載される）及び非置換（C₁~C₆アルキル）アシルから選択される1個の置換基で置換され得る。

【0117】

いくつかの実施形態では、R²は、

【化56】



から選択されるであってよく、上述の基のそれぞれは、置換されていても非置換であってよい。

【0118】

式(I)の化合物の例として、以下が挙げられる。

10

20

30

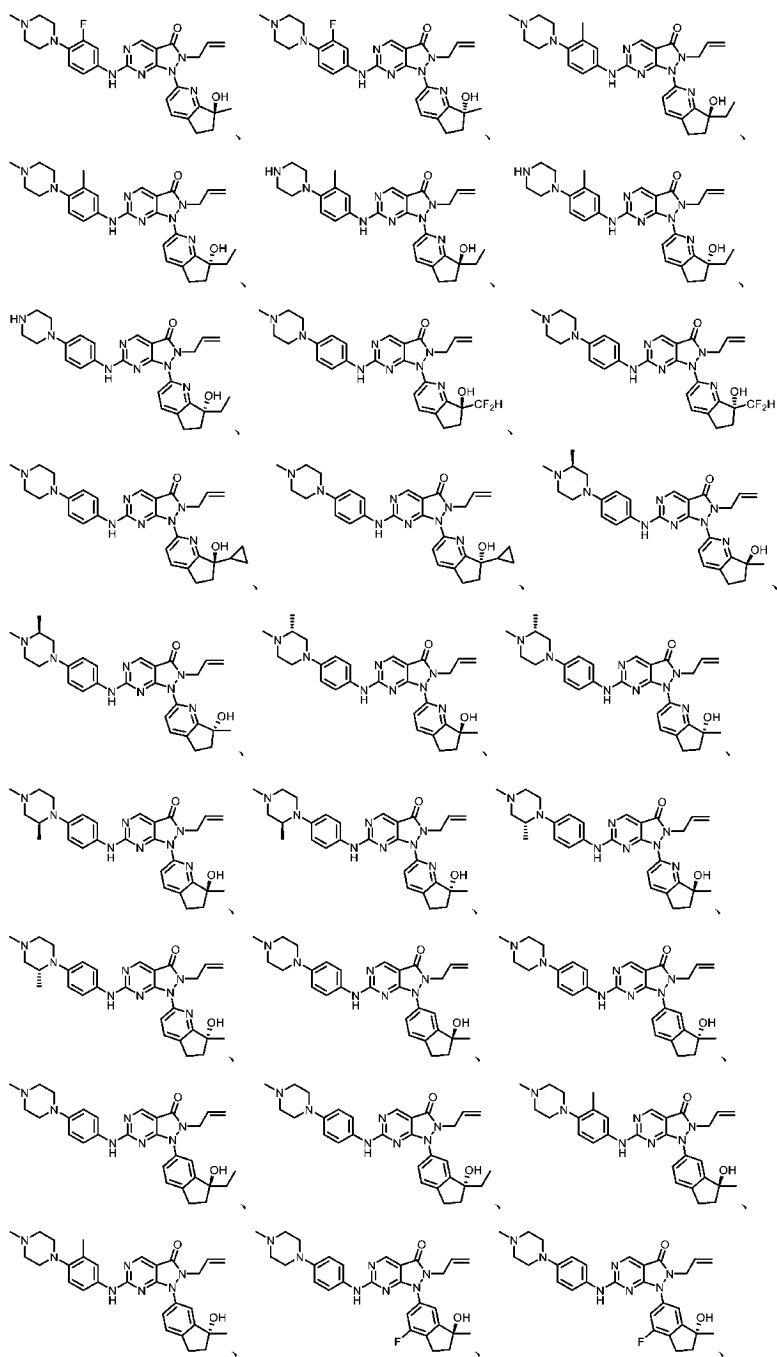
40

50

Chemical structures of 12 compounds (1-12) from the 1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzofuro[3,2-c]pyridine series. Each structure features a 4-(piperidin-1-yl)phenyl group connected via an amine linkage to a pyrimidine ring, which is fused to a 1,2,3,4-tetrahydro-5H-benzofuro[3,2-c]pyridine core. The structures vary in substituents on the benzofuro[3,2-c]pyridine ring, including hydroxyl, trifluoromethyl, and difluoromethyl groups.

50

【化 58】



10

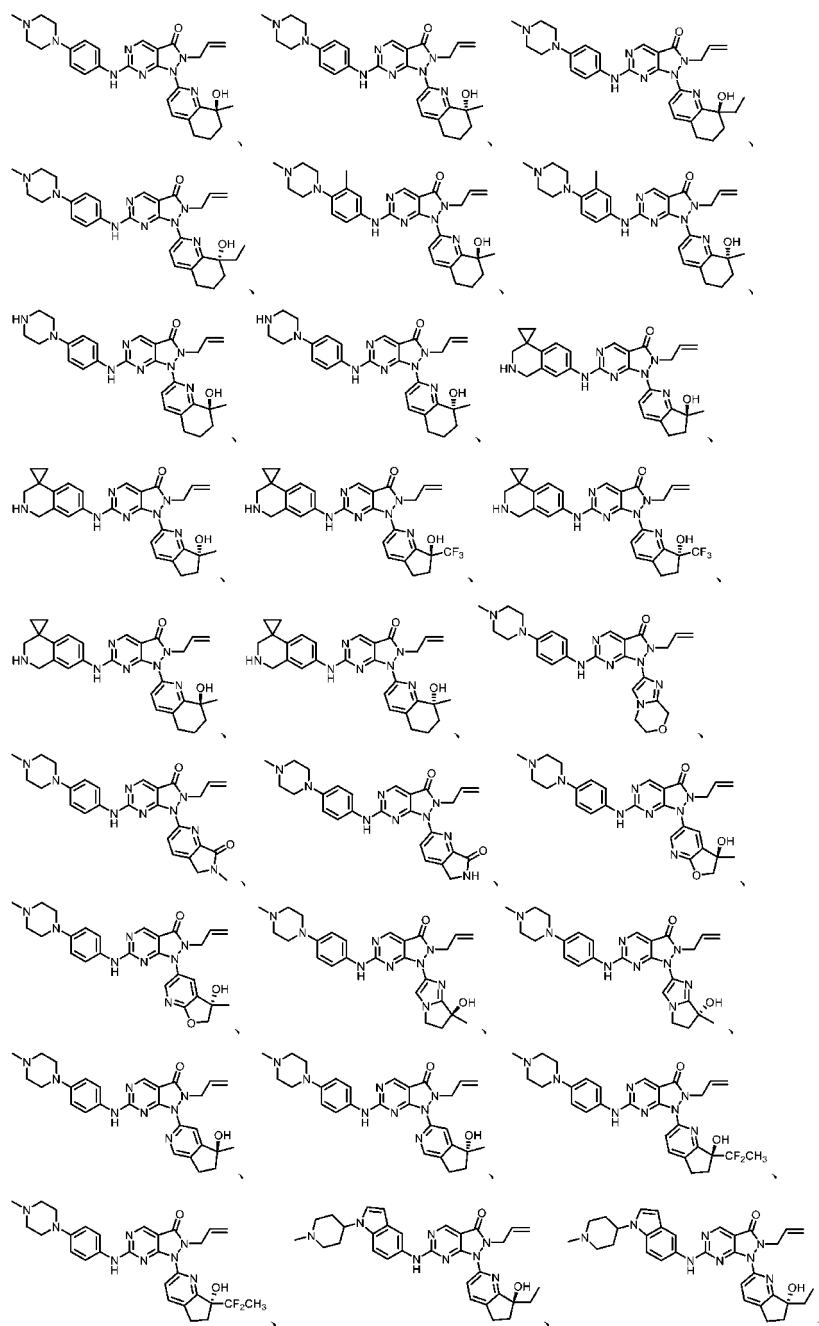
20

30

40

50

【化59】

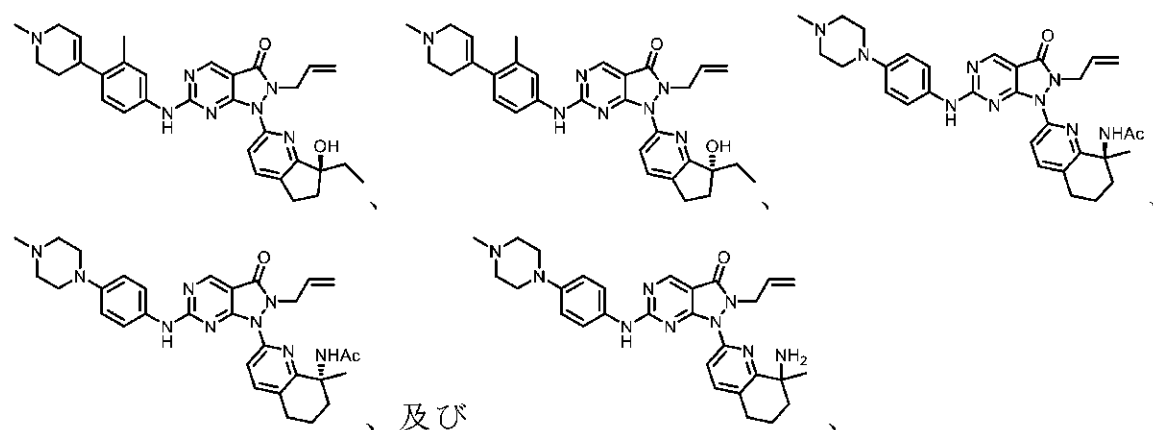


10

20

30

【化60】



40

又は上記のいずれかの薬学的に許容される塩。

50

【0119】

合成

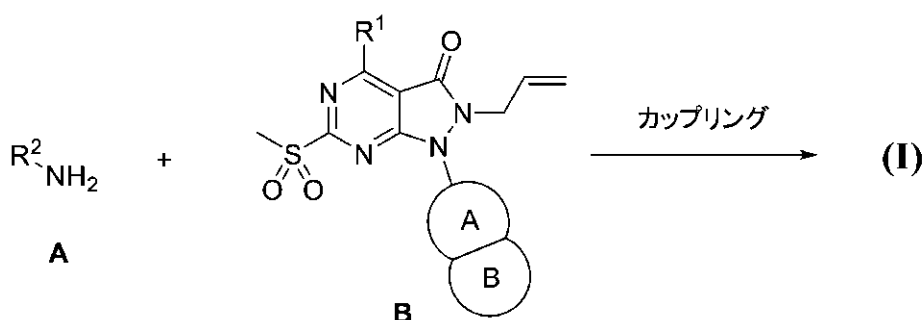
式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩は、本明細書に提供の詳細な教示によって導かれる既知の技術を使用して、当業者によって様々な方法で作製され得る。例えば、実施形態では、式（I）の化合物は、本明細書に示される一般スキーム1に従って調製される。

【0120】

概して、一般スキーム1に示される式（I）の化合物を形成するための一般式A及びBの化合物間のカップリング反応は、本明細書の実施例に記載される反応と同様の方法で、実施例に記載される試薬と条件を適切に調節して実施することができる。一般式A及びBの出発化合物又は他の前駆体を形成するために必要とされる任意の予備反応ステップは、当業者によって実行することができる。一般スキーム1では、環A、環B、 R^1 、及び R^2 は、本明細書に記載されるとおりであってよい。

【化61】

一般スキーム1



【0121】

薬学的組成物

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の1つ以上の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）と、薬学的に許容される担体、希釈剤、賦形剤、又はこれらの組み合わせとを含むことができる、薬学的組成物に関する。

【0122】

「薬学的組成物」という用語は、本明細書に開示の1つ以上の化合物及び／又は塩と、希釈剤又は担体などの他の化学構成成分との混合物を指す。薬学的組成物は、生物への化合物の投与を促進する。薬学的組成物はまた、化合物を、無機又は有機酸、例えば、塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸、リン酸、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、及びサリチル酸と反応させることによって得られ得る。薬学的組成物は、概して、特定の意図した投与経路に合わせて調整される。

【0123】

「生理学的に許容される」という用語は、化合物の生物活性及び特性を無効にすることも、組成物の送達が意図される動物に相当な損傷又は負傷を引き起こすこともしない、担体、希釈剤、又は賦形剤を定義する。

【0124】

本明細書で使用される場合、「担体」は、細胞又は組織への化合物の組み込みを促進する化合物を指す。例えば、限定することなく、ジメチルスルホキシド（DMSO）は、対象の細胞又は組織への多くの有機化合物の取り込みを促進する、一般的に利用される担体である。

【0125】

本明細書で使用される場合、「希釈剤」は、明らかな薬理活性はないが、薬学的に必要

又は望ましくあり得る、薬学的組成物中成分を指す。例えば、希釈剤は、製造及び／又は投与には質量が小さ過ぎる、効力のある薬物のかさを増加させるために使用されてもよい。それはまた、注射、摂取、又は吸入によって投与される薬物の溶解のための液体であってもよい。当該技術分野において一般的な希釈剤の形態は、ヒト血液の pH 及び等張性を模倣するリン酸緩衝生理食塩水などであるが、これに限定されない緩衝水溶液である。

【0126】

本明細書で使用される場合、「賦形剤」は、限定することなく、かさ、稠度、安定性、結合能力、潤滑、崩壊能力などを組成物に提供するために、薬学的組成物に添加される本質的に不活性の物質を指す。例えば、酸化防止剤及び金属キレート剤などの安定剤は、賦形剤である。一実施形態では、薬学的組成物は、酸化防止剤及び又は金属キレート剤を含む。「希釈剤」は、ある種の賦形剤である。

10

【0127】

本明細書に記載の薬学的組成物は、ヒト患者自身に、あるいは薬学的組成物が併用療法としての他の活性成分、若しくは担体、希釈剤、賦形剤、又はこれらの組み合わせと混合される薬学的組成物中で投与され得る。適切な製剤化は、選択される投与経路によって決まる。本明細書に記載の化合物の製剤化及び投与のための技術は、当業者に既知である。

【0128】

本明細書に開示の薬学的組成物は、例えば、従来の混合、溶解、顆粒化、ドラジェ作製、水簸、乳化、封入、捕捉、又は錠剤化プロセスによって、それ自体が既知である様式で製造され得る。加えて、活性成分が、その意図した目的を達成するために有効な量で含有される。本明細書に開示の薬剤の組み合わせで使用される化合物の多くは、薬学的に適合する対イオンを有する塩として提供されてもよい。

20

【0129】

筋肉内、皮下、静脈内、髄内注射、くも膜下、直接心室内、腹腔内、鼻腔内、及び眼内注射を含む、経口、直腸、肺内、局所、エアロゾル、注射、注入、及び非経口送達が挙げられるが、これらに限定されない、化合物、塩、及び／又は組成物を投与する複数の技術が当該技術分野において存在する。いくつかの実施形態では、式 (I) の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、経口的に投与できる。

【0130】

また、全身的よりも局所的に、例えば、多くの場合、デポー又は持続放出製剤中で化合物を患部に直接注射又は埋め込むことによって化合物、塩、及び／又は組成物を投与し得る。更に、標的薬物送達システムで、例えば、組織特異的抗体でコーティングされたりリポソームで化合物を投与し得る。リポソームは、臓器によって選択的に標的化され、かつ取り込まれる。例えば、呼吸器疾患又は病態を標的化するための鼻腔内又は肺内送達が望ましくあり得る。

30

【0131】

組成物は、望ましい場合、活性成分を含有する1つ以上の単位剤形を含み得る、パック又はディスペンサデバイス中に提供されてもよい。パックは、例えば、ブリスターパックなどの金属又はプラスチック箔を含んでもよい。パック又はディスペンサデバイスは、投与に関する説明書が添付されていてもよい。パック又はディスペンサはまた、薬剤の製造、使用、又は販売を規制する行政機関によって規定された形式の、容器に関連する注意書きが添付されていてもよく、その注意書きは、ヒト又は動物投与のための薬物の形態の機関による承認を反映する。そのような注意書きは、例えば、処方薬に関し米国食品医薬品局によって承認されたラベル、又は承認された製品添付文書であってもよい。適合する薬学的担体中で製剤化される本明細書に記載の化合物及び／又は塩を含むことができる組成物はまた、示された病態の治療のために調製され、適切な容器内に配置され、かつラベル付けされてもよい。

40

【0132】

使用及び治療方法

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物（例え

50

ば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌を有する対象に投与することを含み得る、本明細書に記載の癌を寛解させる及び／又は治療するための方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、本明細書に記載の癌を寛解させる及び／又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載される更に別の実施形態は、本明細書に記載の癌を寛解させる及び／又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

10

【0133】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、悪性増殖又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物と接触させることを含み得る、悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害する方法に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は、本明細書に記載の癌によるものである。本明細書に記載される別の実施形態は、悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は本明細書に記載の癌によるものである。本明細書に記載される更に別の実施形態は、悪性増殖又は腫瘍の複製を阻害するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は本明細書に記載の癌によるものである。

20

【0134】

本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、悪性増殖又は腫瘍を、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物と接触させることを含み得る、本明細書に記載の癌を有する対象において、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療するための方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、悪性増殖又は腫瘍と接触させることを含み得る、癌を寛解させる又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は本明細書に記載の癌によるものである。本明細書に記載される更に別の実施形態は、悪性増殖又は腫瘍と接触させることを含み得る、癌を寛解させる又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関し、ここで、悪性増殖又は腫瘍は本明細書に記載の癌によるものである。

30

40

【0135】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（Ⅰ）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌由来の癌細胞に提供することを含み得る、WEE1の活性を阻害（例えば、TP53変異型細胞におけるWEE1の活性阻害、TP53野生型細胞におけるWEE1の活性阻害、p53欠損細胞におけるWEE1の活性阻害、及び／又は、細胞中

50

のW E E 1の過剰発現の低下) する方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、W E E 1の活性を阻害(例えば、T P 5 3変異型細胞におけるW E E 1の活性阻害、T P 5 3野生型細胞におけるW E E 1の活性阻害、p 5 3欠損細胞におけるW E E 1の活性阻害、及び／又は、細胞中のW E E 1の過剰発現の低下) するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) 又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載される更に別の実施形態は、W E E 1の活性を阻害(例えば、T P 5 3変異型細胞におけるW E E 1の活性阻害、T P 5 3野生型細胞におけるW E E 1の活性阻害、p 5 3欠損細胞におけるW E E 1の活性阻害、及び／又は、細胞中のW E E 1の過剰発現の低下) するための、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) 又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を含む薬学的組成物に関する。本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) 又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌由来の癌細胞に提供することを含み得る、W E E 1の活性を阻害(例えば、T P 5 3変異型細胞におけるW E E 1の活性阻害、T P 5 3野生型細胞におけるW E E 1の活性阻害、p 5 3欠損細胞におけるW E E 1の活性阻害、及び／又は、細胞中のW E E 1の過剰発現の低下) する方法に関する。本明細書に記載の別の実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) 又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌由来の癌細胞と接触させることによって、W E E 1の活性を阻害することを含み得る、W E E 1の活性を阻害(例えば、T P 5 3変異型細胞におけるW E E 1の活性阻害、T P 5 3野生型細胞におけるW E E 1の活性阻害、p 5 3欠損細胞におけるW E E 1の活性阻害、及び／又は、細胞中のW E E 1の過剰発現の低下) する方法に関する。

【0136】

本明細書に記載のいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) 又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を含む薬学的組成物を用いて、W E E 1の活性を阻害(例えば、T P 5 3変異型細胞におけるW E E 1の活性阻害、T P 5 3野生型細胞におけるW E E 1の活性阻害、p 5 3欠損細胞におけるW E E 1の活性阻害、及び／又は、細胞中のW E E 1の過剰発現の低下) することを含み得る、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療する方法に関する。本明細書に記載される別の実施形態は、W E E 1の活性を阻害(例えば、T P 5 3変異型細胞におけるW E E 1の活性阻害、T P 5 3野生型細胞におけるW E E 1の活性阻害、p 5 3欠損細胞におけるW E E 1の活性阻害、及び／又は、細胞中のW E E 1の過剰発現の低下) することによって、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) 又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に記載される更に別の実施形態は、W E E 1の活性を阻害(例えば、T P 5 3変異型細胞におけるW E E 1の活性阻害、T P 5 3野生型細胞におけるW E E 1の活性阻害、p 5 3欠損細胞におけるW E E 1の活性阻害、及び／又は、細胞中のW E E 1の過剰発現の低下) することによって、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療するための、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) 又は有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) を含む薬学的組成物に関する。本明細書に記載されるいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物(例えば、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩) 又は有効量の本明細書に記載の化

合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を、癌細胞と接触させることを含み得る、本発明に記載の癌を寛解させる又は治療する方法に関し、このとき化合物は、W E E 1の活性を阻害（例えば、T P 5 3変異型細胞におけるW E E 1の活性阻害、T P 5 3野生型細胞におけるW E E 1の活性阻害、p 5 3欠損細胞におけるW E E 1の活性阻害、及び／又は、細胞中のW E E 1の過剰発現の低下）する。

【0137】

本明細書に開示されるいくつかの実施形態は、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を、本明細書に記載の癌、又は本明細書に記載の癌由来の癌細胞を有する対象に提供することを含み得る、W E E 1の活性を阻害する方法に関する。本明細書に開示される別の実施形態は、W E E 1の活性を阻害するための薬剤の製造における、有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物の使用に関する。本明細書に開示される更に別の実施形態は、W E E 1の活性を阻害するための、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物に関する。

【0138】

好適な癌の例としては、脳癌、脳頸部癌、食道癌、甲状腺癌、小細胞癌、非小細胞癌、乳癌、肺癌（例えば、非小細胞肺癌及び小細胞肺癌）、胃癌、胆嚢／胆管癌、肝臓癌、膵臓癌、結腸癌、直腸癌、卵巣癌、絨毛癌、子宮体癌、子宮頸癌、腎盂／尿管癌、膀胱癌、前立腺癌、陰茎癌、精巣癌、胎児癌、ウィルムス癌、皮膚癌、悪性黒色腫、神経芽細胞腫、骨肉腫、ユーイング腫瘍、軟部肉腫、急性白血病、慢性リンパ性白血病、慢性骨髄性白血病、真性多血症、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫、ホジキンリンパ腫、及び非ホジキンリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。

【0139】

本明細書に記載されるように、癌は、1種以上の抗癌剤に対して耐性を持つようになり得る。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）又は有効量の本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩）を含む薬学的組成物を使用して、1種以上の抗癌剤（例えば、1種以上のW E E 1阻害剤）に対して耐性を持つようになった癌を治療する及び／又は寛解させることができる。対象が耐性を持つようになり得る抗癌剤の例として、W E E 1阻害剤（例えば、A Z D 1 7 7 5）が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、1種以上の抗癌剤に対して耐性を持つようになった癌は、本明細書に記載される癌であってよい。

【0140】

いくつかの既知のW E E 1阻害剤は、治療されている対象における1つ以上の望ましくない副作用を引き起こす可能性がある。望ましくない副作用の例としては、血小板減少症、好中球減少症、貧血症、下痢、嘔吐、悪心、腹痛、及び便秘が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、本明細書に記載の化合物（例えば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩）は、既知のW E E 1阻害剤に関連する1つ以上の副作用の数及び／又は重篤度を低下させることができる。いくつかの実施形態では、式（I）の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、既知のW E E 1阻害剤（例えば、A Z D 1 7 7 5、正式にはM K 1 7 7 5として知られている（C A S番号：9 5 5 3 6 5 - 8 0 - 7、2-アリル-1-（6-（2-ヒドロキシプロパン-2-イル）ピリジン-2-イル）-6-（4-（4-メチルピペラジン-1-イル）フェニルアミノ）-1, 2-ジヒドロピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン））を投与された対象が経験する同じ副作用の重篤度と比較して、25%未満の副作用（本明細書に記載されるもののうち1

つなど)の重篤度をもたらし得る。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、既知のWEE1阻害剤(例えば、AZD1775)を投与された対象が経験する副作用の数と比較して、25%未満の副作用の数をもたらし得る。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、既知のWEE1阻害剤(例えば、AZD1775)を投与された対象が経験するのと同じ副作用の重篤度と比較して、約10%~約30%未満の範囲だけ低い副作用(本明細書に記載のものうちの1つなど)の重篤度をもたらす。いくつかの実施形態では、式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、既知のWEE1阻害剤(例えば、AZD1775)を投与された対象が経験する副作用の数と比較して、約10%~約30%未満の範囲内の副作用の数をもたらす。

10

【0141】

WEE1の活性の阻害が有益である、癌の増殖を治療、寛解、及び／又は阻害するのに使用され得る、1つ以上の式(I)の化合物、又はその薬学的に許容される塩は、「化合物」という見出しで、段落【0064】~【0112】に記載される実施形態のいずれかに提供される。

【0142】

本明細書で使用される場合、「対象」とは、治療、観察、又は実験の対象である動物を指す。「動物」には、冷血及び温血の脊椎動物及び無脊椎動物、例えば、魚、甲殻類、爬虫類、及び特に、哺乳類が含まれる。「哺乳類」には、マウス、ラット、ウサギ、モルモット、イヌ、ネコ、ヒツジ、ヤギ、ウシ、ウマ、霊長類、例えば、サル、チンパンジー、及び類人猿、並びに特に、ヒトが挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの実施形態では、対象はヒトであり得る。いくつかの実施形態では、対象は、小児及び／又は乳児、例えば、発熱した小児又は乳児であり得る。他の実施形態では、対象は、成人であり得る。

20

【0143】

本明細書で使用される場合、「治療する」、「治療すること」、「治療」、「治療的」、及び「療法」という用語は、必ずしも疾病又は病態の完全な治癒又は消滅を意味するとは限らない。疾病又は病態の任意の望ましくない兆候又は症状の任意の程度の任意の軽減が、治療及び／又は療法と見なされ得る。更に、治療は、対象の健康又は外観の全体的な感覚を悪化させ得る行為を含む可能性がある。

30

【0144】

「治療有効量」及び「有効量」という用語は、指示された生物学的又は医学的応答を誘発する、活性化化合物又は薬剤の量を示すために使用される。例えば、治療有効量の化合物、塩又は組成物は、疾病又は病態の症状を予防、緩和、若しくは改善するか、又は治療される対象の生存を延長するために必要な量であり得る。この応答は、組織、系、動物、又はヒトにおいて生じ得、治療される疾病又は病態の徴候又は症状の緩和を含む。有効量の決定は、本明細書に提供される開示を考慮して、十分当業者の能力の範囲内である。用量として必要とされる本明細書に開示の化合物の治療有効量は、投与経路、ヒトなどの治療されている動物の種類、及び考慮中の特定の動物の身体特性によって決まる。用量は、所望の効果を達成するように合わせて調整され得るが、体重、食生活、併用投薬、及び医療分野の当業者が認識するであろう他の要因などの要因によって決まる。

40

【0145】

例えば、化合物又は放射線の有効量は、(a)癌によって引き起こされる1つ以上の症状の軽減、緩和、若しくは消失、(b)腫瘍サイズの低減、(c)腫瘍の除去、及び／又は(d)腫瘍の長期疾患安定化(成長停止)をもたらす量である。肺癌(非小細胞肺癌など)の治療において、治療有効量は、咳、息切れ、及び／又は疼痛を緩和又は除去する量である。別の例として、WEE1阻害剤の有効量、つまり治療有効量は、WEE1活性及び／又はリン酸化(例えば、CDC2のリン酸化)の低減をもたらす量である。WEE1の活性の低下は当業者に既知であり、WEE1内因性キナーゼ活性及び下流の基質のリン酸化の分析によって決定することができる。

50

【0146】

治療で使用するために必要とされる式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の量は、選択された特定の化合物又は塩だけではなく、投与経路、治療されている疾病又は病態の性質及び／又は症状、並びに患者の年齢及び状態によっても変化し、最終的に、主治医又は臨床医の判断による。薬学的に許容される塩の投与の場合、投与量は、遊離塩基として計算され得る。当業者によって理解されるように、ある特定の状況において、特に侵襲性の疾病又は病態を効果的かつ積極的に治療するために、本明細書に記載の投与量範囲を超えるか、又ははるかに超えさえする量で、本明細書に開示の化合物を投与することが必要である場合がある。

【0147】

しかしながら、概して、好適な用量は多くの場合、約0.05mg/kg～約10mg/kgの範囲内である。例えば、好適な用量は、1日当たり体重の約0.10mg/kg～約7.5mg/kg、例えば、1日当たりレシピエントの体重の約0.15mg/kg～約5.0mg/kg、1日当たりレシピエントの体重の約0.2mg/kg～4.0mg/kgの範囲内、又はこの間の任意の量であってもよい。化合物は、単位剤形で投与されてもよく、例えば、単位剤形当たり1～500mg、10～100mg、又は5～50mg、又はこの間の任意の量の活性成分を含有する。

【0148】

所望の用量は、単回用量で、又は例えば、1日当たり2回、3回、4回、若しくはそれ以上の部分用量として、適切な間隔で投与される分割用量として、便利に提供されてもよい。部分用量自体は、例えば、多くの別個の大まかに間隔が置かれた投与に更に分割されてもよい。

【0149】

当業者には容易に明らかになるように、投与される有用なインビボ投与量及び特定の投与方法は、年齢、体重、苦痛の重症度、及び治療される哺乳動物種、用いられる特定の化合物、並びにこれらの化合物が用いられる特定の用途に応じて異なる。有効な投与量レベル、つまり所望の結果を達成するために必要な投与量レベルの決定は、日常的な方法、例えば、ヒト臨床試験、インビボ研究、及びインビトロ研究を使用して、当業者によって達成され得る。例えば、式（I）の化合物又はその薬学的に許容される塩の有用な投与量は、それらのインビトロ活性及び動物モデルにおけるインビボ活性を比較することによって決定され得る。そのような比較は、シスプラチン及び／又はゲムシタビン）などの確立された薬物との比較によって行われ得る。

【0150】

投与量及び間隔は、調節作用又は最小有効濃度（minimal effective concentration、MEC）を維持するのに十分である活性部分の血漿レベルを提供するように個々に調節されてもよい。MECは、各化合物に対して異なるが、インビボ及び／又はインビトロデータから推定され得る。MECを達成するために必要な投与量は、個々の特徴及び投与経路によって決まる。しかしながら、HPLCアッセイ又はバイオアッセイが血漿濃度を決定するために使用され得る。投与間隔もまたMEC値を使用して決定され得る。組成物は、10～90%の期間、好ましくは30～90%、最も好ましくは50～90%にわたって、MECを超える血漿レベルを維持するレジメンを使用して投与されるべきである。局所投与又は選択的取り込みの場合、薬物の有効局所濃度は、血漿濃度に関連しない場合がある。

【0151】

主治医が、毒性又は臓器機能不全により、投与をどのように及びいつ終了、中断、又は調節するのかわかることに留意されたい。反対に、主治医は、臨床応答が適切ではない（毒性を除外する）場合、治療をより高いレベルに調節することも知っている。対象となる疾患の管理において投与される用量の大きさは、治療しようとする疾病又は病態の重症度並びに投与経路によって変動する。疾病又は病態の重症度は、例えば、部分的には、標準的な予後評価方法によって評価されてもよい。更に、用量及び恐らく投薬回数はまた、個

10

20

30

40

50

々の患者の年齢、体重、及び応答によっても変化する。上記で考察されるものに匹敵するプログラムが、獣医学で使用されてもよい。

【0152】

本明細書に開示の化合物、塩、及び組成物は、既知の方法を使用して有効性及び毒性に関して評価され得る。例えば、ある特定の化学部分を共有する特定の化合物又は化合物のサブセットの毒物学は、哺乳動物、及び好ましくはヒト細胞株などの細胞株に対するインビトロ毒性を決定することによって確立され得る。そのような研究の結果は、多くの場合、哺乳動物、又は特にヒトなどの動物における毒性を予測する。あるいは、マウス、ラット、ウサギ、イヌ、又はサルなどの動物モデルにおける特定の化合物の毒性は、既知の方法を使用して決定されてもよい。特定の化合物の有効性は、インビトロ方法、動物モデル、又はヒト臨床試験などのいくつかの認められている方法を使用して確立され得る。有効性を決定するためのモデルを選択する場合、当業者は、適切なモデル、用量、投与経路、及び／又は養生法を選択するための最先端の技術によって導かれ得る。

10

【実施例】

【0153】

更なる実施形態が、以下の実施例において更に詳細に開示され、それらは、特許請求の範囲を決して限定しない。

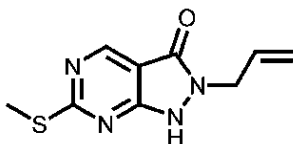
【0154】

中間体1

2-アリル-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

20

【化62】



Matheson et al., ACS Chem. Biol. (2016) 11:2066-2067に記載の手順に従って、中間体1を調製した。MS (LCMS) 223.0 [M+H]⁺。

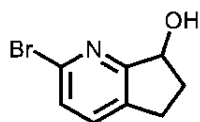
30

【0155】

中間体2

2-ブromo-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール

【化63】



ステップ1. 水(2.25 L)中プロピオールアミド(62 g、898.55 mmol)、エチル2-オキシシクロペンタンカルボキシレート(140.35 g、898.55 mmol)及びNa₂CO₃(94.3 g、898.55 mmol)の混合物を室温で18時間攪拌した。混合物をEtOAc(3×500 mL)で抽出した。合わせた有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濃縮して、エチル1-(3-アミノ-3-オキソプロパー-1-エニル)-2-オキシシクロペンタンカルボキシレート(40 g、20%)をオフホワイトの固形物として得た。MS (LCMS) 226.3 [M+H]⁺。

40

【0156】

ステップ2. 濃HCl(390 mL)中エチル1-(3-アミノ-3-オキソプロパー-1-エニル)-2-オキシシクロペンタンカルボキシレート(39 g、173.33 mmol)の溶液を、封管中、110℃で18時間攪拌した。溶媒を除去し、0℃におけるpHを8~9に調整するためにNaHCO₃水溶液を添加した。得られた固形物を濾過し、

50

Et₂O (2×100mL) で洗浄して、6,7-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] ピリジン-2 (5H) -オン (15 g、64% 収率) をオフホワイトの固形物として得た。MS (LCMS) 135.9 [M+H]⁺。

【0157】

ステップ3. PBr₃ (180mL) 中6,7-ジヒドロ-1H-シクロペンタ [b] ピリジン-2 (5H) -オン (18 g、133.33mmol) の溶液を180℃で18時間加熱した。次いで、反応物を室温まで放冷し、氷冷水に注いだ。飽和NaHCO₃でpHを8~9に調整した。得られた溶液を、セライトパッドを通して濾過した。濾液をEtOAc (2×500mL) で抽出した。合わせた有機抽出物を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (7 g、26%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (LCMS) 197.8 [M+H]⁺。

10

【0158】

ステップ4. DCM (120mL) 中2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン (4 g、20.41mmol) の攪拌溶液にm-CPBA (10.5 g、61.22mmol) を添加した。混合物を還流させながら16時間加熱し、飽和NaHCO₃でクエンチし、5%MeOH/DCMで抽出した (2×100mL)。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮して、2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン1-オキシド (3.3 g、76% 収率) をオフホワイトの固形物として得た。MS (LCMS) 213.8 [M+H]⁺。

20

【0159】

ステップ5. Ac₂O (30mL) 中2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-1-オキシド (3.2 g、15.09mmol) の溶液を100℃で16時間加熱した。Ac₂Oを減圧下で除去した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、7% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (2 g、52%) を油状物として得た。MS (LCMS) 255.9 [M+H]⁺。

【0160】

ステップ6. THF/H₂O (20mL、1:1) 中2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (2 g、7.84mmol) の攪拌溶液に、LiOH·H₂O (0.755 g、31.49mmol) を室温で添加した。反応物を3時間攪拌した後、水で希釈し、EtOAc (2×50mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、40% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体2 (1.2 g、71%) を褐色の固形物として得た。MS (LCMS) 214.1 [M+H]⁺。

30

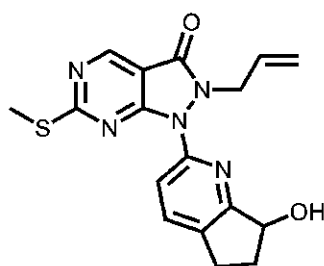
【0161】

中間体3

2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3 (2H) -オン

40

【化64】



1,4-ジオキサン (30mL) 中、中間体1 (450mg、2.02mmol)、中

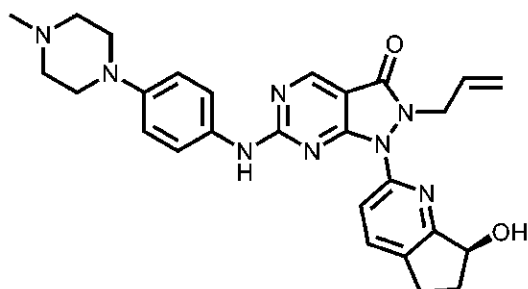
50

間体 2 (558 mg、2.62 mmol)、CuI (384 mg、2.02 mmol) 及び K_2CO_3 (390 mg、2.83 mmol) の溶液に、N, N'-ジメチルエチレンジアミン (0.43 mL、4.02 mmol) を 80℃ で添加した。懸濁液を 95℃ で 18 時間加熱した。混合物を室温まで冷却し、 NH_4OH 水溶液 (30 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾燥固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、40% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体 3 (280 mg、38%) を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) 356.4 $[M+H]^+$ 。

【0162】

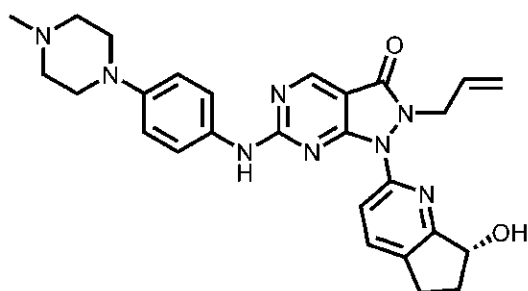
実施例 1 A

(S)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-3-オン [化 65]



実施例 1 B

(R)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-3-オン [化 66]



トルエン (20 mL) 中、中間体 3 (280 mg、0.79 mmol) の溶液に、m-CPBA (201 mg、1.17 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌した。DIPEA (0.69 mL、3.94 mmol) 及び 4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (178 mg、0.93 mmol) を添加し、混合物を室温で 18 時間攪拌した。飽和 $NaHCO_3$ (25 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機抽出物をブライン (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮した。残渣を逆相 HPLC (アセトニトリル / 水) により精製して、ラセミ体 2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ [3,4-d]ピリミジン-3(2H)-オン (87 mg、30% 収率) を黄色の固形物として得た。エナンチオマーを SFC クロマトグラフィー (Chiralpak AD-H、40% (エタノール中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 1 A、19 mg) 及びピーク 2 (実施例 1 B、25 mg) を得た。実施例 1 A

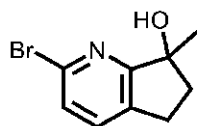
：黄色の固形物； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.08 (brs, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.73–5.62 (m, 1H), 5.57–5.39 (m, 1H), 5.04–4.86 (m, 3H), 4.68–4.52 (m, 2H), 3.13–3.06 (m, 4H), 3.05–2.94 (m, 1H), 2.86–2.75 (m, 1H), 2.47–2.37 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.92–1.83 (m, 1H); MS (LCMS) 499.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 実施例1B：黄色の固形物； ^1H NMR (DMSO- d_6 , 400 MHz) δ 10.05 (brs, 1H), 8.80 (s, 1H), 7.93 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.66 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.60–7.53 (m, 2H), 6.90 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.73–5.62 (m, 1H), 5.57–5.39 (m, 1H), 5.04–4.86 (m, 3H), 4.68–4.52 (m, 2H), 3.13–3.06 (m, 4H), 3.05–2.94 (m, 1H), 2.86–2.75 (m, 1H), 2.47–2.37 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 1.91–1.83 (m, 1H); MS (LCMS) 499.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$. 絶対立体化学は、実施例1A及び実施例1Bに任意に割り当てた。

【0163】

中間体4

2-ブロモ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール

【化67】



ステップ1. DCM (15 mL) 中ラセミ体2-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール (1.4 g, 6.60 mmol) の攪拌溶液に、Dess-Martinペルヨージナン (3.0 g, 7.26 mmol) を添加した。混合物を室温で16時間攪拌し、飽和NaHCO₃溶液でクエンチし、DCMで抽出した (2×30 mL)。合わせた有機層を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 40% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、2-ブロモ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン (780 mg, 60%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (LCMS) 212.0 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0164】

ステップ2. THF (10 mL) 中2-ブロモ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7(6H)-オン (400 mg, 1.90 mmol) の攪拌溶液に、0℃でヨウ化メチルマグネシウム (2M THF, 7.5 mL) を添加した。反応物を0℃から室温まで16時間攪拌し、飽和NH₄Cl水溶液でクエンチし、EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機層を減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂, 30% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体4 (200 mg, 46%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (LCMS) 227.9 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0165】

中間体5

2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

10

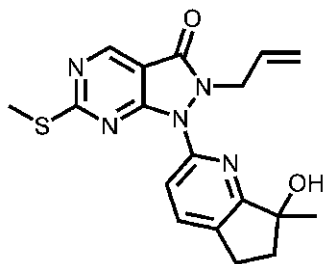
20

30

40

50

【化 6 8】



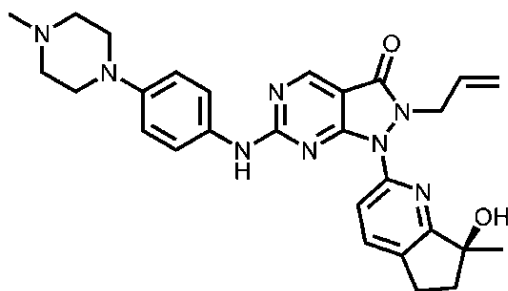
中間体 1 及び中間体 4 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 5 を調製した。MS (LCMS) 370.1 [M+H]⁺。

【0166】

実施例 2 A

(S)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

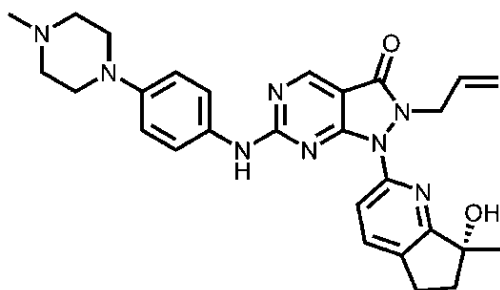
【化 6 9】



実施例 2 B

(R)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化 7 0】



THF/H₂O (20 mL、1:1) 中、中間体 5 (330 mg、0.89 mmol) の攪拌溶液に、オキソン (673 mg、2.68 mmol) を添加し、混合物を室温で 1 時間攪拌し、水 (50 mL) で希釈し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、スルホキシド及びスルホンの混合物 (330 mg、0.822 mmol) を半固形物として得た。トルエン (10 mL) 中スルホキシド及びスルホンの混合物 (330 mg、0.82 mmol) に、DIPEA (0.43 mL、2.46 mmol)、続いて、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (188 mg、0.99 mmol) を添加し、反応物を室温で 16

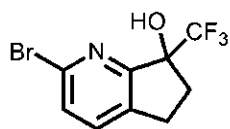
時間攪拌した。混合物をEtOAc (50 mL) で希釈し、水 (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮し、残渣をフラッシュクロマトグラフィー (中性アルミナ、5%メタノール/DCM) により精製して、ラセミ体 2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン (260 mg) をオフホワイトの固形物として得た。エナンチオマーをSFCクロマトグラフィー (Chiralpak AD-H、15% (メタノール中15mMアンモニア)) により分離して、ピーク1 (実施例2A、105 mg) 及びピーク2 (実施例2B、96 mg) を得た。実施例2A：黄色の固形物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, J=6.8 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, J=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.86 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (LCMS) 513.4 [M+H]⁺。実施例2B：黄色の固形物として；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.16 (s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.97-7.89 (m, 1H), 7.68 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.62-7.55 (m, 2H), 6.91 (d, J=9.6 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.17 (br s, 1H), 4.98 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.85 (d, J=16.4 Hz, 1H), 4.79-4.55 (m, 2H), 3.12-3.07 (m, 4H), 3.02-2.91 (m, 1H), 2.85-2.72 (m, 1H), 2.47-2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.2 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (LCMS) 513.5 [M+H]⁺。絶対立体化学は、実施例2A及び実施例2Bに任意に割り当てた。

【0167】

中間体6

2-ブromo-7-(トリフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール

【化71】



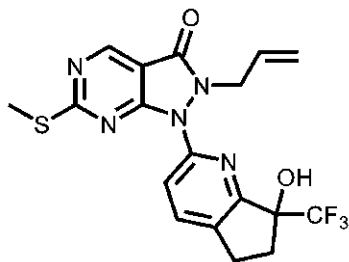
THF (20 mL) 中 2-ブromo-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オン (1.5 g、7.08 mmol) の攪拌溶液に、TMSCF₃ (3.2 mL、21.23 mmol)、続いて、TBAF (THF 中 1 M) (0.7 mL、0.71 mmol) を 0°C で添加した。反応物を 0°C から室温まで 12 時間攪拌し、6 N HCl でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、30% EtOAc/石油エーテル) により精製して、中間体6 (825 mg、41%) を褐色の固形物として得た。MS (LCMS) 281.9 [M+H]⁺。

【0168】

中間体7

2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン

【化 7 2】



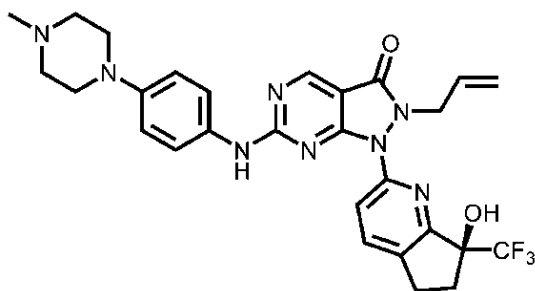
中間体 1 及び中間体 6 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 7 を調製した。MS (LCMS) 424.3 [M+H]⁺。

【0169】

実施例 3 A

(S)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

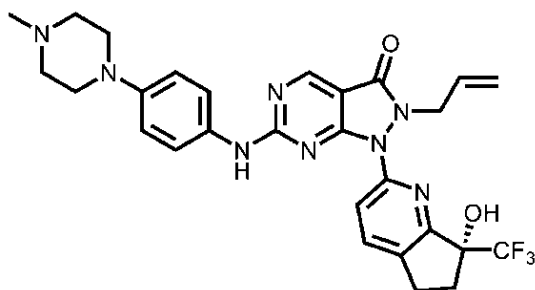
【化 7 3】



実施例 3 B

(R)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化 7 4】



中間体 7 を使用して、実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って実施例 3 A 及び 3 B を調製して、ラセミ体 2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-(トリフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (330 mg) を得た。エナンチオマーを SFC クロマトグラフィー (Chiralpak AD-H、40% (メタノール中 15 mM アンモニア)) により分離して、ピーク 1 (実施例 3 A、126 mg) 及びピーク 2 (実施例 3 B、150 mg) を得た。実施例 3 A: 黄色の固形物; ¹H NMR (400

10

20

30

40

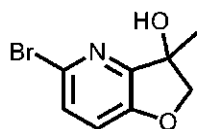
50

MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.68–5.60 (m, 1H), 4.96 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 4.61–4.53 (m, 1H), 3.14–3.02 (m, 5H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.61–2.60 (m, 1H), 2.49–2.44 (m, 4H), 2.22 (br s, 4H); MS (LCMS) 567.5 [M+H]⁺. 実施例3B: 黄色の固形物; ¹H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.20 (s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.07 (br s, 1H), 7.92 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.65–7.58 (m, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 6.79 (s, 1H), 5.70–5.60 (m, 1H), 4.96 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.79 (d, $J=16.4$ Hz, 2H), 4.61–4.53 (m, 1H), 3.16–3.02 (m, 5H), 3.00–2.90 (m, 1H), 2.61–2.56 (m, 1H), 2.49–2.44 (m, 4H), 2.25 (br s, 4H); MS (LCMS) 567.6 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例3A及び実施例3Bに任意に割り当てた。

【0170】

中間体8

5-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-オール
【化75】



ステップ1. 国際公開第2008/069311号に従って、2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-5-アミンを調製した。MS (LCMS) 137.1 [M+H]⁺。

【0171】

ステップ2. CH₂Br₂ (200 mL) 中2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-5-アミン (9.0 g、66.17 mmol) の攪拌溶液に、CuBr₂ (7.303 g、33.08 mmol) を添加し、続いて、亜硝酸イソアミル (8.515 g、72.78 mmol) を滴下した。反応物を室温で2時間攪拌し、飽和NaHCO₃水溶液 (50 mL) でクエンチし、セライトパッドを通して濾過した。濾液をDCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc/石油エーテル) により精製して、5-ブロモ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン (6.0 g、45%) を褐色の固形物として得た。MS (ESI) 200.2 [M+H]⁺。

【0172】

ステップ3. DCM (100 mL) 中5-ブロモ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン (6.0 g、30.15 mmol) の攪拌溶液に、m-CPBA (6.27 g、36.18 mmol) を0℃で添加し、混合物を室温で16時間攪拌した。反応混合物を減圧下で濃縮し、残渣をn-ペンタンを使用して微粉化し、乾燥させて、粗5-ブロモ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン4-オキシド (9.5 g) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI) 216.2 [M+H]⁺。無水酢酸 (100 mL) を5-ブロモ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン4-オキシド (9.5 g、44.18 mmol) に添加し、90℃で1時間加熱した。反応物を室温まで冷却し、減圧下で濃縮し、残渣を飽和NaHCO₃水溶液 (100 mL) で希釈し、EtOAc (3×60 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、EtOAc/石油エー

テル)により精製して、5-ブロモ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イルアセテート(5.0g、65%)を褐色の固形物として得た。MS(E SI) 258.2 [M+H]⁺。

【0173】

ステップ4. THF/H₂O(1:1、30mL)中5-ブロモ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-イルアセテート(5.0g、19.45mmol)の攪拌溶液に、LiOH・H₂O(2.45g、58.35mmol)を添加し、室温で2時間攪拌した。混合物をEtOAc(3×100mL)で抽出し、合わせた有機層を水(100mL)及びブライン(100mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブロモ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-オール(2.5g、59%)をオフホワイトの固形物として得た。MS(E SI) 216.1 [M+H]⁺。

10

【0174】

ステップ5. アセトン(30mL)中5-ブロモ-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-オール(2.6g、12.09mmol)の攪拌溶液に、新たに調製したジョーンズ試薬(25mL、CrO₃(3当量)及びH₂SO₄水溶液(3当量)を0℃で添加し、反応物を0℃で30分間攪拌した。反応物をEtOAc(60mL)で希釈し、氷冷水(50mL)及びブライン(50mL)で洗浄した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブロモフロ[3,2-b]ピリジン-3(2H)-オン(1.2g、46%収率)を褐色の固体として得た。MS(E SI) 214.4 [M+H]⁺。

20

【0175】

ステップ6. Et₂O(15mL)中5-ブロモフロ[3,2-b]ピリジン-3(2H)-オン(1.1g、5.16mmol)の0℃の溶液に、ヨウ化メチルマグネシウム(8.6mL、Et₂O中3.0M、25.80mmol)を添加した。反応物を0℃で1時間攪拌し、NH₄Cl水溶液(30mL)でクエンチし、EtOAc(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、30%EtOAc/石油エーテル)により精製して、中間体8(510mg、43%収率)を褐色の固形物として得た。MS(E SI) 230.3 [M+H]⁺。

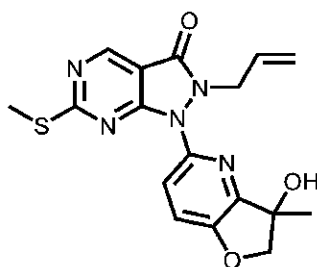
30

【0176】

中間体9

2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化76】



40

中間体1及び中間体8を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体9を調製した；MS(E SI) 372.6 [M+H]⁺。

【0177】

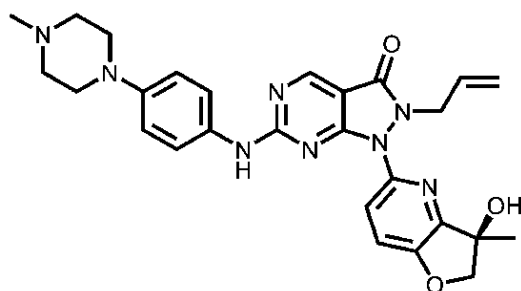
実施例4A

(S)-2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フ

50

エニル) アミノ) - 1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン

【化 77】

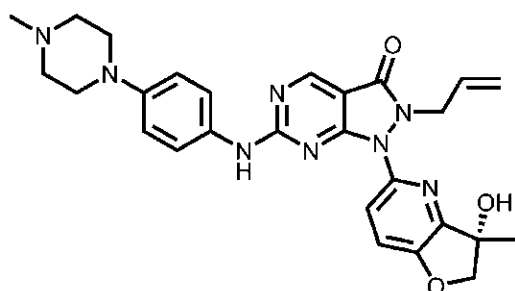


10

実施例 4 B

(R)-2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) - 1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン

【化 78】



20

中間体 9 を使用して、実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って実施例 4 A 及び 4 B を調製し、ラセミ体 2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ [3, 2-b] ピリジン-5-イル) - 6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) - アミノ) - 1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン (350 mg) を得た。エナンチオマーを SFC クロマトグラフィー (Chiralpak AD-H, 40% (エタノール中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 4 A, 120 mg) 及びピーク 2 (実施例 4 B, 120 mg) を得た。実施例 4 A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.85 (d, $J=16.8$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.07 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) 515.6 $[M+H]^+$. 実施例 4 B: 黄色の固形物として; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.70-7.53 (m, 4H), 6.85 (d, $J=16.8$ Hz, 2H), 5.81 (s, 1H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.01 (d, $J=9.2$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.50-4.43 (m, 4H), 3.07 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.44 (t, $J=4.4$ Hz, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.55 (s, 3H); MS (ESI) 515.5 $[M+H]^+$. 絶対立体化学は、実施例 4 A 及び実施例 4 B に任意に割り当てた。

30

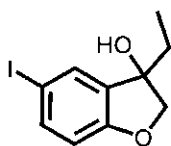
40

【0178】

中間体 10

50

3-エチル-5-ヨード-2,3-ジヒドロベンゾフラン-3-オール
【化79】



ステップ1. 国際公開第2008/068974号に従って、5-ヨードベンゾフラン-3(2H)-オンを調製した。MS(ESI)m/z 260.9 [M+H]⁺。

【0179】

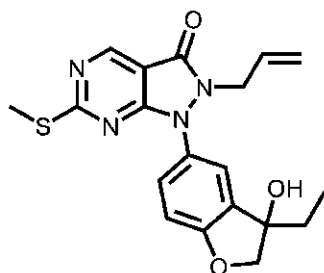
ステップ2. トルエン(20mL)中5-ヨードベンゾフラン-3(2H)-オン(2g、7.69mmol)の攪拌した0℃の溶液に、3.0M EtMgBr(12.82mL、38.46mmol)を滴下した。混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を水(50mL)でクエンチし、EtOAc(2×100mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、20%EtOAc/石油エーテル)により精製して、中間体10(1.5g、67%)を黄色の固形物として得た。MS(ESI) 272.9 [M+H-H₂O]⁺。

【0180】

中間体11

2-アリル-1-(3-エチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化80】



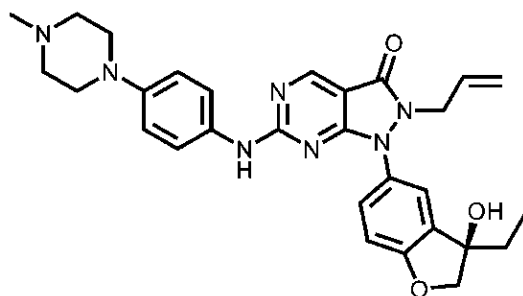
中間体1及び中間体10を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体11を調製した。MS(ESI) 385.1 [M+H]⁺。

【0181】

実施例5A

(R)-2-アリル-1-(3-エチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

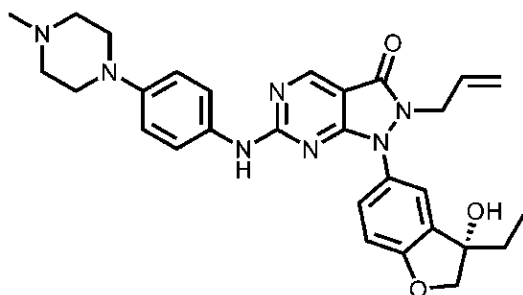
【化81】



実施例5B

(S)-2-アリル-1-(3-エチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化82】



10

中間体11を使用して実施例2A及び2Bについて記載の手順に従って実施例5A及び5Bを調製し、ラセミ体2-アリル-1-(3-エチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロベンゾフラン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(380mg)を得た。エナンチオマーをSFCクロマトグラフィー(Chiralpak AD-H、45%(エタノール中0.5%DEA))により分離して、ピーク1(実施例5A、123mg)及びピーク2(実施例5B、141mg)を得た。実施例5A:黄色の固形物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.95(b r s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.51(d, J=2Hz, 2H), 7.30-7.28(m, 2H), 6.97(d, J=8.8Hz, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 5.70-5.64(m, 1H), 5.55(s, 1H), 5.08(d, J=10.4Hz, 1H), 4.93(d, J=10.4Hz, 1H), 4.46(d, J=10.4Hz, 1H), 4.32(d, J=10.4Hz, 1H), 4.20(s, 2H), 3.05-3.03(m, 4H), 2.44-2.42(m, 4H), 2.20(s, 3H), 1.91-1.82(m, 2H), 0.84(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI) 528.2 [M+H]⁺. 実施例5B:黄色の固形物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 9.95(b r s, 1H), 8.77(s, 1H), 7.51(d, J=2Hz, 2H), 7.30-7.28(m, 2H), 6.97(d, J=8.8Hz, 1H), 6.82(d, J=8.8Hz, 2H), 5.70-5.64(m, 1H), 5.55(s, 1H), 5.08(d, J=10.4Hz, 1H), 4.93(d, J=10.4Hz, 1H), 4.46(d, J=10.4Hz, 1H), 4.32(d, J=10.4Hz, 1H), 4.20(s, 2H), 3.05-3.03(m, 4H), 2.44-2.42(m, 4H), 2.20(s, 3H), 1.91-1.82(m, 2H), 0.84(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI) 528.2 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例5A及び実施例5Bに任意に割り当てた。

20

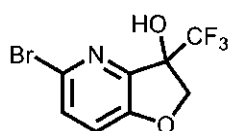
30

【0182】

中間体12

5-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-3-オール

【化83】



40

KOH/セライトの重量による1/1混合物を細かく粉碎した。KOH/セライト混合物(720mg)をガラス製のスポイトに充填した。5-ブロモフロ[3,2-b]ピリ

50

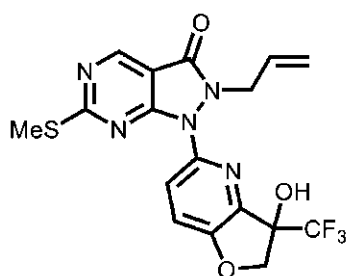
ジン-3 (2H)-オン (500 mg、2.35 mmol) 及び Me_3SiCF_3 (666 mg、4.69 mmol) を DMF (2.0 mL) に溶解させた。シリンジを使用して、溶液をガラス製のスポイトに添加した。生成物を 4.0 mL の DMF で溶出した。反応を 4×500 mg スケールで繰り返した。合わせた反応混合物を飽和 NH_4Cl (50 mL) でクエンチした。水層を Et_2O (2×75 mL) で抽出し、合わせた有機層をブライン (2×100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、20% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体 12 (530 mg、16%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI) 284.2 [M+H]⁺。

【0183】

中間体 13

2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化84】



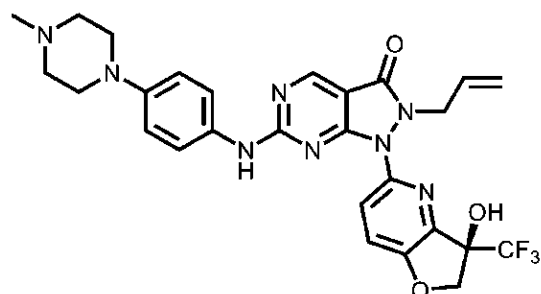
中間体 1 及び中間体 12 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 13 を調製した。MS (ESI) 426.4 [M+H]⁺。

【0184】

実施例 6A

(R)-2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化85】



実施例 6B

(S)-2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

10

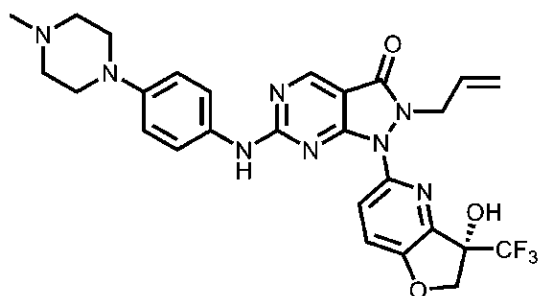
20

30

40

50

【化 8 6】



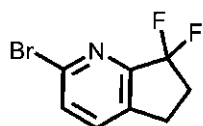
中間体 13 を使用して実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って実施例 6 A 及び 6 B を調製し、ラセミ体 2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-(トリフルオロメチル)-2,3-ジヒドロフロ[3,2-b]ピリジン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)-アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (170 mg) を得た。エナンチオマーを SFC クロマトグラフィー (Chiral Pak IG、40.0%、(MeOH 中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 6 A、35 mg) 及びピーク 2 (実施例 6 B、40 mg) を得た。実施例 6 A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87–7.85 (m, 2H), 7.60–7.55 (m, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.67–5.62 (m, 1H), 5.00–4.93 (m, 2H), 4.83 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=12$ Hz, 2H), 4.48–4.42 (m, 1H), 3.10–3.08 (m, 4H), 2.47–2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 569.2 [M+H] $^+$ 。実施例 6 B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.87–7.85 (m, 2H), 7.60–7.55 (m, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.67–5.62 (m, 1H), 5.00–4.93 (m, 2H), 4.83 (d, $J=16$ Hz, 1H), 4.63 (d, $J=12$ Hz, 1H), 4.59 (d, $J=12$ Hz, 2H), 4.48–4.42 (m, 1H), 3.10–3.08 (m, 4H), 2.47–2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 569.2 [M+H] $^+$ 。絶対立体化学は、実施例 6 A 及び実施例 6 B に任意に割り当てた。

【0185】

中間体 14

2-ブromo-7,7-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン

【化 8 7】



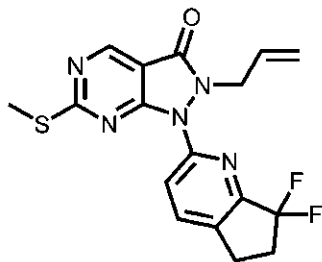
DCM (50 mL) 中 2-ブromo-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オン (2.0 g、9.43 mmol) の攪拌した室温の溶液に、DAST (3.7 mL、28.30 mmol) を添加し、混合物を室温で 4 日間攪拌した。反応物を 0℃で NaHCO₃ 水溶液 (25 mL) でクエンチし、DCM (3×30 mL) で抽出した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、3% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体 14 (0.8 g、36% 収率) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI) 233.9 [M+H] $^+$ 。

【0186】

中間体15

2-アリル-1-(7,7-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化88】



10

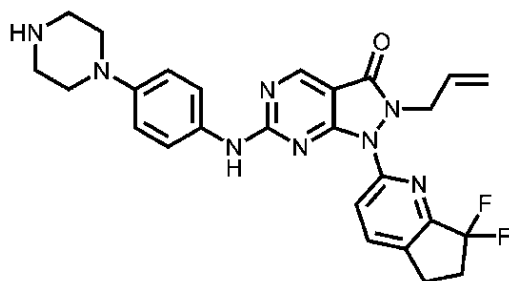
中間体1及び中間体14を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体15を調製した；MS (ESI) 376.4 [M+H]⁺。

【0187】

実施例7

2-アリル-1-(7,7-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化89】



30

ステップ1. 実施例2A及び2Bについて記載された手順に従って、tert-ブチル4-(4-アミノフェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート及び中間体15を使用して、tert-ブチル4-(4-(2-アリル-1-(7,7-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(120mg、19%収率)を得た。MS (ESI) 605.2 [M+H]⁺。

【0188】

ステップ2. Et₂O(10mL)中tert-ブチル4-(4-(2-アリル-1-(7,7-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-6-イル)アミノ)フェニル)ピペラジン-1-カルボキシレート(250mg、0.41mmol)の攪拌溶液に、Et₂O(5mL)中2M HClを0℃で添加した。混合物を室温で4時間攪拌し、減圧下で濃縮し、Et₂Oを使用して微粉化して、塩酸塩形態の実施例7(94mg、42%)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.28(br s, 1H), 8.95(br s, 2H), 8.87(s, 1H), 8.17(d, J=8.4Hz, 1H), 8.05(d, J=8.0Hz, 1H), 7.62(br s, 2H), 7.00(d, J=8.8Hz, 2H), 5.75-5.65(m, 1H), 5.01(d, J=10.4Hz, 1H), 4.

40

50

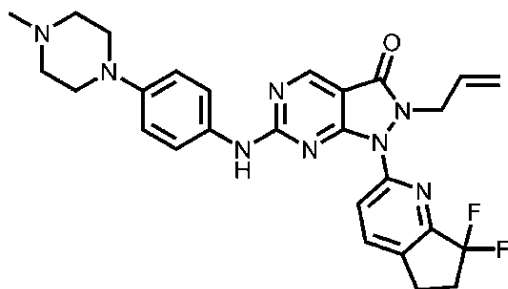
8.6 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=5.6$ Hz, 2H), 3.38–3.20 (m, 8H), 3.14–3.05 (m, 2H), 2.78–2.62 (m, 2H); MS (ESI) 505.4 $[M+H]^+$.

【0189】

実施例 8

2-アリル-1-(7,7-ジフルオロ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン

【化90】



10

実施例 2A 及び 2B について記載の手順に従って、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン及び中間体 15 を使用して、実施例 8 (120 mg、19%) を黄色の固形物として得た。 ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.24 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.18 (br s, 1H), 8.06 (br s, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.94 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.75–5.65 (m, 1H), 5.00 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.61 (d, $J=5.2$ Hz, 2H), 3.10 (br s, 6H), 2.78–2.62 (m, 2H), 2.52–2.42 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 519.3 $[M+H]^+$.

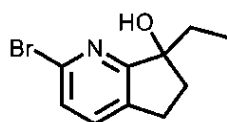
20

【0190】

中間体 16

2-ブromo-7-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール

【化91】



30

PhMe (20 mL) 中 2-ブromo-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オン (2 g、9.43 mmol) の 0°C 溶液に、DEE 中 3 M EtMgBr (9.4 mL、28.29 mmol) を滴下した。氷浴を外し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。TLC による完了後、反応物を 0°C まで冷却し、飽和 NH_4Cl (30 mL) 溶液でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、30% EtOAc/ヘキサン) により精製して、中間体 16 (860 mg、38%) を油状物として得た。MS (ESI) 244.2 $[M+H]^+$.

40

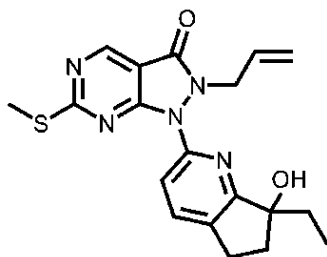
【0191】

中間体 17

2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン

50

【化 9 2】



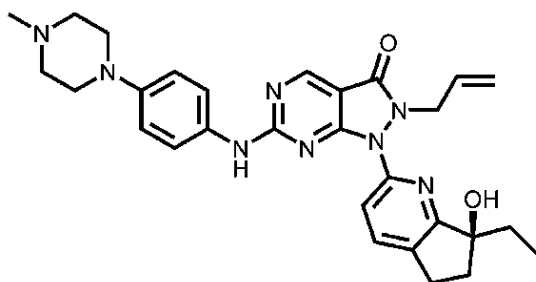
中間体 1 及び中間体 16 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 17 を調製した。MS (LCMS) 384.5 [M+H]⁺。

【0192】

実施例 9 A

(S)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

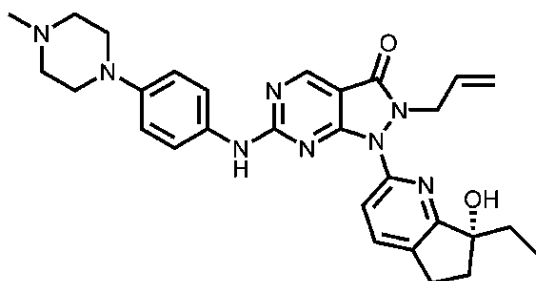
【化 9 3】



実施例 9 B

(R)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化 9 4】



トルエン (90 mL) 中、中間体 17 (4.5 g、11.7 mmol) の 0℃ の溶液に、m-CPBA (3.7 g、12.9 mmol) を添加した。氷浴を外し、反応物を 30 分間攪拌した。TLC による完了後、4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリン (2.9 g、15.2 mmol) 及び DIPEA (10.9 mL、61.05 mmol) を 0℃ で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応は TLC により完了したと判定され、水 (100 mL) を反応物に添加し、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 NaHCO₃ 溶液 (250 mL)、ブライン (300 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させた。粗物質を 30% Et

20／ペンタンを使用して微粉化して、ラセミ体 2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン(5.2g、84%)を得た。ラセミ物質(3.5g)をSFCクロマトグラフィー(Chiralpak AD-H、35%(メタノール中0.5%DEA))により分離して、ピーク1(実施例9A、1.38g)及びピーク2(実施例9B、1.26g)を得た。実施例9A;黄色の固形物;¹H

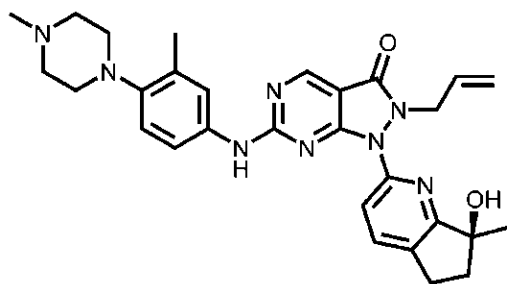
NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.05(br s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.92(br s, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(br s, 2H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 5.70-5.63(m, 1H), 5.05(s, 1H), 4.99(d, J=10.4Hz, 1H), 4.85(d, J=17.6Hz, 1H), 4.74(br s, 1H), 4.56(d, J=10.8Hz, 1H) 3.09-3.08(m, 4H) 3.01-2.81(m, 1H), 2.80-2.74(m, 1H), 2.46-2.44(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.20-2.17(m, 1H), 2.03-1.98(m, 1H), 1.91-1.86(m, 1H), 1.73-1.67(m, 1H), 0.87(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI) 527.5 [M+H]⁺. 実施例9B;黄色の固形物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.05(br s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.92(br s, 1H), 7.70(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(br s, 2H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 5.70-5.63(m, 1H), 5.05(s, 1H), 4.99(d, J=10.4Hz, 1H), 4.85(d, J=17.6Hz, 1H), 4.74(br s, 1H), 4.56(d, J=10.8Hz, 1H) 3.09-3.08(m, 4H) 3.01-2.81(m, 1H), 2.80-2.74(m, 1H), 2.46-2.44(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.20-2.17(m, 1H), 2.03-1.98(m, 1H), 1.91-1.86(m, 1H), 1.73-1.67(m, 1H), 0.87(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI) 527.5 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例9A及び実施例9Bに任意に割り当てた。

【0193】

実施例10A

(S)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン

【化95】



実施例10B

(R)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン

10

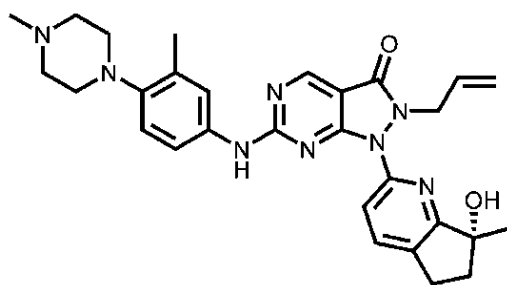
20

30

40

50

【化 96】



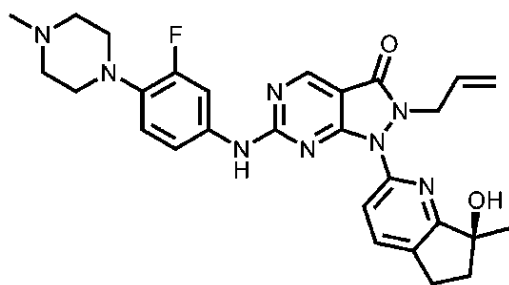
中間体 5 を使用して、実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って、実施例 10 A 及び 10 B を調製し、ラセミ体 2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) -6-((3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン (400 mg) を得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiralpak AD-H、20% (メタノール中 15 mM アンモニア)) により分離して、ピーク 1 (実施例 10 A、120 mg) 及びピーク 2 (実施例 10 B、125 mg) を得た。実施例 10 A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.41 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.79-4.69 (m, 1H), 4.66-4.56 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 1H), 2.84-2.75 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.23 (s, 6H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 527.5 $[M+H]^+$. 実施例 10 B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.13 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.90 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.66 (br s, 1H), 7.41 (q, $J=8.4$, 2 Hz, 1H), 6.98 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.72-5.63 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.68 (m, 1H), 4.64-4.56 (m, 1H), 2.99-2.93 (m, 1H), 2.82-2.77 (m, 5H), 2.51-2.42 (m, 4H), 2.24 (s, 3H), 2.23 (s, 3H), 2.13 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 527.4 $[M+H]^+$. 絶対立体化学は、実施例 10 A 及び実施例 10 B に任意に割り当てた。

【0194】

実施例 11 A

(S)-2-アリル-6-((3-フルオロ-4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) -1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン

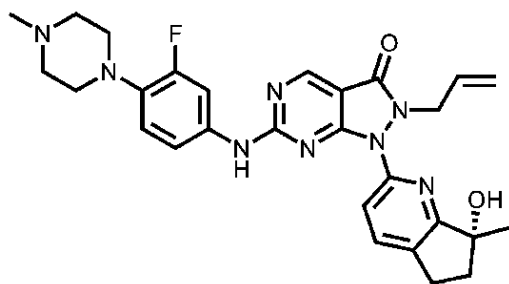
【化 9 7】



実施例 11 B

(R) - 2 - アリル - 6 - ((3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン

【化 9 8】



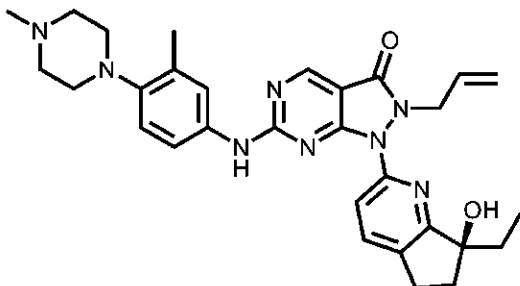
中間体 5 を使用して、実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って、実施例 11 A 及び 11 B を調製し、ラセミ体 2 - アリル - 6 - ((3 - フルオロ - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6 , 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (370 mg) を得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiral Pak AD-H、25%、(EtOH 中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 11 A、90 mg) 及びピーク 2 (実施例 11 B、90 mg) を得た。実施例 11 A：黄色の固形物；¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8 Hz, 1H), 7.02 (t, J=9.6 Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.01 (d, J=10 Hz, 1H), 4.89 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H) ; MS (ESI) 531.4 [M+H]⁺。実施例 11 B：¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 10.25 (br s, 1H), 8.88 (s, 1H), 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.71 (d, J=7.8 Hz, 1H), 7.39 (d, J=8 Hz, 1H), 7.02 (t, J=9.6 Hz, 1H), 5.73-5.64 (m, 1H), 5.19 (s, 1H), 5.01 (d, J=10 Hz, 1H), 4.89 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.72-4.61 (m, 2H), 3.02-2.96 (m, 5H), 2.84-2.76 (m, 1H), 2.51-2.47 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, J=6.6 Hz, 2H), 1.45 (s, 3H) ; MS (ESI) 531.4。絶対立体化学は、実施例 11 A 及び実施例 11 B に任意に割り当てた。

【0195】

実施例12A

(S)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化99】

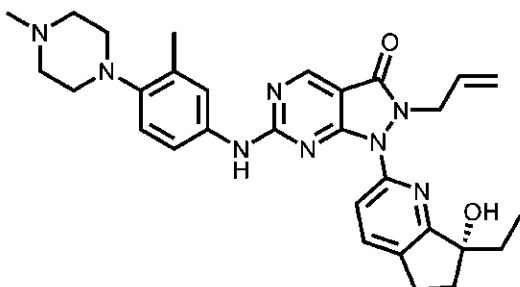


10

実施例12B

(R)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化100】



20

30

中間体17及び3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)アニリンを使用して、実施例9A及び9Bについて記載の手順に従って実施例12A及び12Bを調製し、ラセミ体2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(500mg)を得た。エナンチオマーをSFCクロマトグラフィー(Chiral Pak AD-H、35%(MeOH中0.5%DEA))により分離して、ピーク1(実施例12A、169mg)及びピーク2(実施例12B、166mg)を得た。実施例12A：黄色の固形物；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.05 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, J=8 Hz, 1H), 7.71 (d, J=8 Hz, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (dd, J=8.4 Hz, J=8.4 Hz, 1H), 6.98 (d, J=8.8 Hz, 1H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.85 (d, J=16.8 Hz, 1H), 4.77-4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, J=16.4 Hz, J=6.4 Hz, 1H), 3.09-2.93 (m, 1H), 2.81-2.74 (m, 4H), 2.5-2.49 (m, 4H), 2.32-2.17 (m, 7H), 2.05-1.98 (m, 1H), 1.92-1.80 (m, 1H), 1.73-1.69 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 0.87 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 541.3 [M+H]⁺. 実

40

50

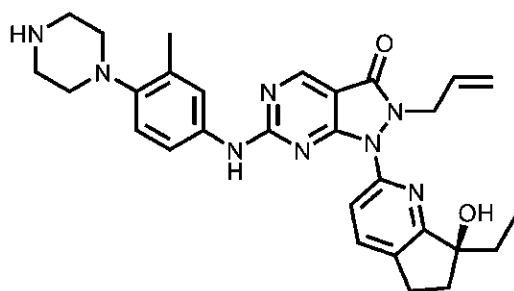
実施例 12 B：黄色の固形物； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.05 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.71 (d, $J=8\text{ Hz}$, 1H), 7.65 (br s, 1H), 7.42 (dd, $J=8.4\text{ Hz}$, $J=8.4\text{ Hz}$, 1H), 6.98 (d, $J=8.8\text{ Hz}$, 1H), 5.70–5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4\text{ Hz}$, 1H), 4.85 (d, $J=16.8\text{ Hz}$, 1H), 4.77–4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=16.4\text{ Hz}$, $J=6.4\text{ Hz}$, 1H) 3.09–2.93 (m, 1H) 2.81–2.74 (m, 4H), 2.5–2.49 (m, 4H), 2.32–2.17 (m, 7H), 2.05–1.98 (m, 1H), 1.91–1.80 (m, 1H), 1.73–1.67 (m, 1H), 1.91–1.86 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.6\text{ Hz}$, 3H)；MS (ESI) 541.3 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。絶対立体化学は、実施例 12 A 及び実施例 12 B に任意に割り当てた。

【0196】

実施例 13 A

(S)–2–アリル–1–(7–エチル–7–ヒドロキシ–6, 7–ジヒドロ–5H–シクロペンタ [b] ピリジン–2–イル)–6–((3–メチル–4–(ピペラジン–1–イル)フェニル)アミノ)–1, 2–ジヒドロ–3H–ピラゾロ [3, 4–d] ピリミジン–3–オン

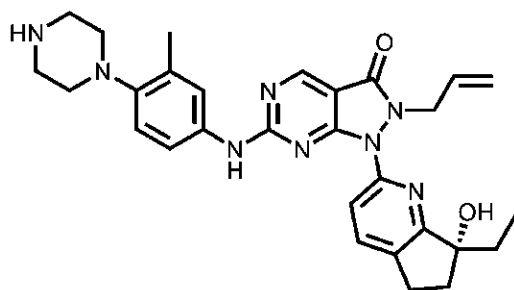
【化101】



実施例 13 B

(R)–2–アリル–1–(7–エチル–7–ヒドロキシ–6, 7–ジヒドロ–5H–シクロペンタ [b] ピリジン–2–イル)–6–((3–メチル–4–(ピペラジン–1–イル)フェニル)アミノ)–1, 2–ジヒドロ–3H–ピラゾロ [3, 4–d] ピリミジン–3–オン

【化102】



ステップ 1：中間体 17 及び 1–(4–(4–アミノ–2–メチルフェニル)ピペラジン–1–イル)–2, 2, 2–トリフルオロエタン–1–オンを使用して、実施例 9 A 及び 9 B について記載の手順に従って、2–アリル–1–(7–エチル–7–ヒドロキシ–6, 7–ジヒドロ–5H–シクロペンタ [b] ピリジン–2–イル)–6–((3–メチル–4–(4–(2, 2, 2–トリフルオロアセチル)ピペラジン–1–イル)フェニル)アミノ)–1, 2–ジヒドロ–3H–ピラゾロ [3, 4–d] ピリミジン–3–オンを調製した。MS (ESI) 623.2 $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【0197】

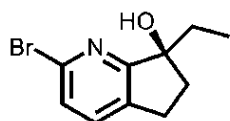
ステップ2：メタノール（15 mL）中2-アリル-1-（7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル）-6-（（3-メチル-4-（4-（2,2,2-トリフルオロアセチル）ピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン（900 mg、1.45 mmol）の攪拌溶液に、 K_2CO_3 （399 mg、2.89 mmol）を添加した。反応物を室温で4時間攪拌した。TLCによる完了後、溶媒を蒸発させた。反応物を水（30 mL）で希釈し、固体化合物を濾過して、ラセミ体2-アリル-1-（7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル）-6-（（3-メチル-4-（ピペラジン-1-イル）フェニル）アミノ）-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン（500 mg、86%）を淡黄色の固形物として得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー（Chiral Pak AD-H、40%（MeOH中0.5% DEA））により分離して、ピーク1（実施例13A、162 mg）及びピーク2（実施例13B、108 mg）を得た。実施例13A：黄色の固形物； ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.67–5.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4.77–4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=6.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.39–3.32 (m, 1H), 2.84–2.83 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.22–2.19 (m, 1H), 2.02–2.01 (m, 1H), 1.89–1.86 (m, 1H), 1.73–1.69 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 [M+H] $^+$. 実施例13B：黄色の固形物； ^1H NMR（400 MHz, DMSO- d_6 ） δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.89 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.71 (d, $J=8.1$ Hz, 1H), 7.67 (brs, 1H), 7.41 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 6.96 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 5.67–5.66 (m, 1H), 5.05 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.5$ Hz, 1H), 4.85 (d, $J=18$ Hz, 1H), 4.77–4.74 (m, 1H), 4.56 (dd, $J=6.3, 6.6$ Hz, 1H), 3.39–3.32 (m, 1H), 2.84–2.83 (m, 1H), 2.79–2.71 (m, 9H), 2.24 (s, 3H), 2.22–2.19 (m, 1H), 2.02–2.01 (m, 1H), 1.89–1.86 (m, 1H), 1.73–1.69 (m, 1H), 0.86 (t, $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.4 [M+H] $^+$. 絶対立体化学は、実施例13A及び実施例13Bに任意に割り当てた。

【0198】

中間体18

(S)-2-ブロモ-7-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール

【化103】



中間体19

(R)-2-ブロモ-7-エチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール

10

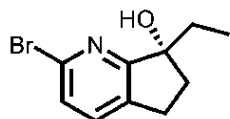
20

30

40

50

【化104】



ラセミ体中間体16 (6 g、24.79 mmol) を、SFC精製 (Lux Cellulose-2、10%エタノール) により精製した。中間体18 (1.9 g、7.88 mmol) 及び中間体19 (1.8 g、7.47 mmol)。中間体18：無色の油状物； $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0.5$, CHCl_3) -27.31° ；MS (ESI) 242.3 $[M+H]^+$ 。中間体19：無色の油状物； $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0.5$, CHCl_3) -35.53° ；MS (ESI) 242.3 $[M+H]^+$ 。

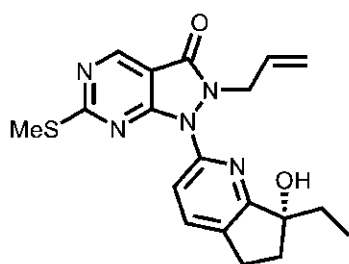
10

【0199】

中間体20

(R)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化105】



20

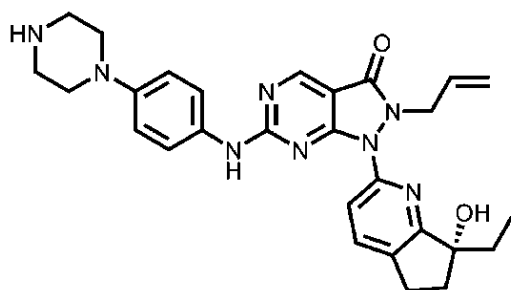
中間体1及び中間体19を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体20を調製した。 $[\alpha]_D^{25}$ ($c=0.1$, CHCl_3) $+17.84^\circ$ ；MS (LCMS) 384.5 $[M+H]^+$ 。

【0200】

実施例14

(R)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化106】



40

ステップ1：中間体20を使用して、実施例9A及び9Bについて記載の手順に従って、(R)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(4-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンを調製した。MS (ESI) 609.6 $[M+H]^+$ 。

【0201】

50

ステップ2: MeOH (6 mL) 中 (R)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(4-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-オン (350 mg、0.575 mmol) の攪拌溶液に、K₂CO₃ (238 mg、1.72 mmol) を0℃で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で16時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を減圧下で濃縮した。水(15 mL)を添加し、混合物を10分間攪拌した。混合物を飽和NaHCO₃で希釈し、EtOAc (3×40 mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗混合物を分取HPLC(水/CH₃CN)により精製して、実施例14 (220 mg、74%) をオフホワイトの固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) 10.25 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.90 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.90 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.63 (m, 1H), 5.04 (s, 1H), 4.99 (d, J=9.2 Hz, 1H), 4.85 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.57-4.54 (m, 1H), 3.02-2.93 (m, 5H), 2.86-2.74 (m, 5H), 2.22-2.06 (m, 1H), 2.05-1.99 (m, 1H), 1.91-1.86 (m, 1H), 1.73-1.67 (m, 1H), 0.8 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺.

10

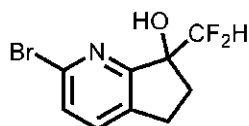
【0202】

20

中間体21

2-ブロモ-7-(ジフルオロメチル)-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オール

【化107】



1,2-DME (10 mL) 中 Me₃SiCF₂H (1.175 g、9.48 mmol) の攪拌溶液に、18-クラウン-6 (625 mg、2.37 mmol) 及び CsF (715 mg、4.739 mmol) を0℃で添加し、反応物を15分間攪拌した。反応物に、2-ブロモ-5,6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ[b]ピリジン-7-オン (1 g、4.74 mmol) を0℃で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で16時間攪拌した。反応はTLCにより完了したと判定され、反応物を水(30 mL)で希釈し、EtOAc (2×50 mL)で抽出した。分離した有機層をブラインで洗浄し、乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮して、粗化合物を得た。上記の反応を4×1 gのスケールで繰り返した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、EtOAc/石油エーテル)により精製して、中間体21 (470 mg) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI) 266.3 [M+H]⁺.

30

【0203】

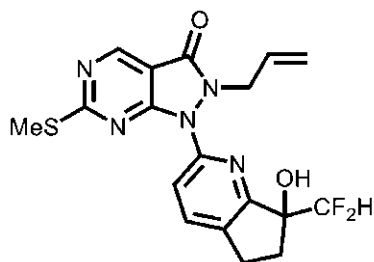
40

中間体22

2-アリル-1-(7-(ジフルオロメチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

50

【化 1 0 8】



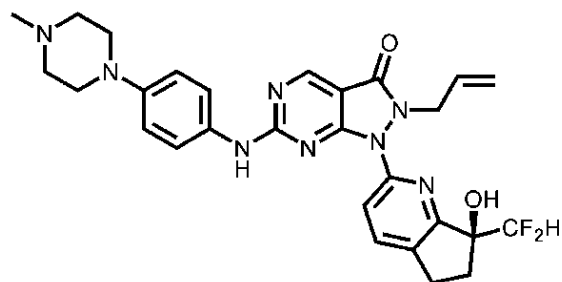
中間体 1 及び中間体 2 1 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 2 2 を調製した；MS (ESI) 406.3 [M+H]⁺。

【0 2 0 4】

実施例 1 5 A

(S)-2-アリル-1-(7-(ジフルオロメチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

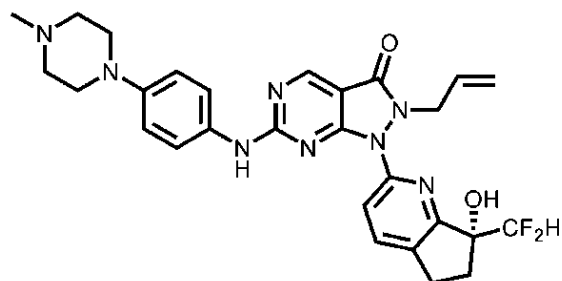
【化 1 0 9】



実施例 1 5 B

(R)-2-アリル-1-(7-(ジフルオロメチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化 1 1 0】



中間体 2 2 を使用して、実施例 9 A 及び 9 B について記載の手順に従って実施例 1 5 A 及び 1 5 B を調製して、ラセミ体 2-アリル-1-(7-(ジフルオロメチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (120 mg) を得た。エナンチオマーを SFC クロマトグラフィー (Chiral Pak AD-H, 30.0% (メタノール中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 1 5 A、35 mg) 及びピーク 2 (実施例 1 5 B、35 mg) を得た。実施例 1 5 A：黄色の固形物；¹H NMR (

400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.26 (t, $J=59.1$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68–5.61 (m, 1H), 4.97 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60–4.54 (m, 1H), 3.10–2.90 (m, 6H), 2.47–2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.11–2.04 (m, 1H); MS (ESI) 549.2 $[M+H]^+$. 実施例 15 B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.2 (br s, 1H), 8.83 (s, 1H), 8.02 (br s, 1H), 7.82 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.93 (d, $J=8.7$ Hz, 2H), 6.26 (t, $J=59.1$ Hz, 1H), 6.22 (s, 1H), 5.68–5.61 (m, 1H), 4.97 (d, $J=9.9$ Hz, 1H), 4.82 (d, $J=17.4$ Hz, 1H), 4.74 (br s, 1H), 4.60–4.54 (m, 1H), 3.10–2.90 (m, 6H), 2.47–2.46 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.11–2.04 (m, 1H); MS (ESI) 549.2 $[M+H]^+$. 絶対立体化学は、実施例 15 A 及び実施例 15 B に任意に割り当てた。

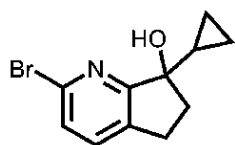
10

【0205】

中間体 23

【化111】

20



THF (50 mL) 中 2-ブromo-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7 (6H) -オン (4 g, 18.80 mmol) の 0°C の溶液に、THF 中 3 M シクロプロピルマグネシウムブロミド溶液 (31 mL, 94.3 mmol) を添加した。氷浴を外し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。TLC による完了後、反応物を NH_4Cl 水溶液 (200 mL) でクエンチした。混合物を EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、30% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、2-中間体 23 (3 g, 63%) を無色の油状物として得た。MS (ESI) 255.9 $[M+H]^+$ 。

30

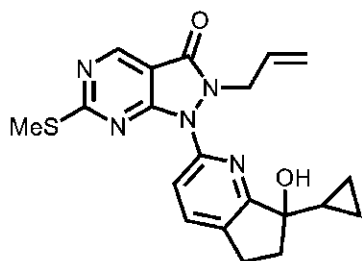
【0206】

中間体 24

2-アリル-1-(7-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン

【化112】

40



中間体 1 及び中間体 23 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 24 を調製した。MS (ESI) 396.5 $[M+H]^+$ 。

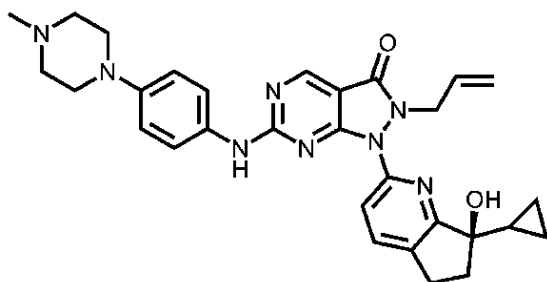
50

【0207】

実施例16A

(R)-2-アリル-1-(7-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化113】

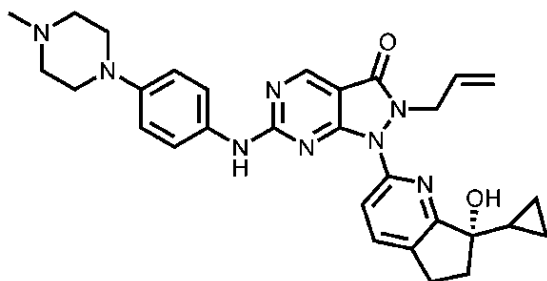


10

実施例16B

(S)-2-アリル-1-(7-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化114】



20

30

中間体24を使用して、実施例2A及び2Bについて記載の手順に従って、実施例16A及び16Bを調製して、ラセミ体2-アリル-1-(7-シクロプロピル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(400mg)を得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー(Chiral Pak AD-H、45%(メタノール中0.5%DEA))により分離して、ピーク1(実施例16A、159mg)及びピーク2(実施例16B、111mg)を得た。実施例16A:黄色の固形物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.13(br s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.92(m, 1H), 7.71(d, J=7.6Hz, 1H), 7.58(m, 2H), 6.92(J=7.6Hz, 2H), 5.70-5.64(m, 1H), 5.04(s, 1H), 4.98(d, J=10Hz, 1H), 4.87-4.77(m, 2H), 4.65(m, 1H), 3.09(s, 4H), 2.93-2.79(m, 2H), 2.46(m, 4H), 2.22(s, 3H), 2.09-1.99(m, 2H), 1.22-1.21(m, 1H), 0.44-0.30(m, 4H); MS(ESI) 539.5[M+H]⁺. 実施例16B:黄色の固形物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.13(br s, 1H), 8.82(s, 1H), 7.92(m, 1H), 7.71(d, J=8.4Hz, 1H), 7.58(m, 2H), 6.92(J=8.7Hz, 2H), 5.70-5.64(m, 1H), 5.04(s, 1H), 4.

40

50

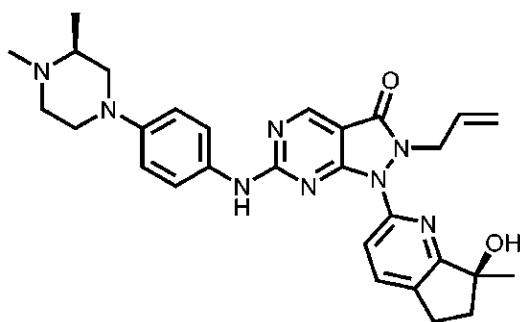
9.8 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.87–4.77 (m, 2H), 4.65 (m, 1H), 3.09 (s, 4H), 2.93–2.79 (m, 2H), 2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.09–1.99 (m, 2H), 1.22–1.21 (m, 1H), 0.44–0.30 (m, 4H); MS (ESI) 539.5 $[M+H]^+$.
絶対立体化学は、実施例 16 A 及び実施例 16 B に任意に割り当てた。

【0208】

実施例 17 A

2-アリル-6-((4-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((S)-7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

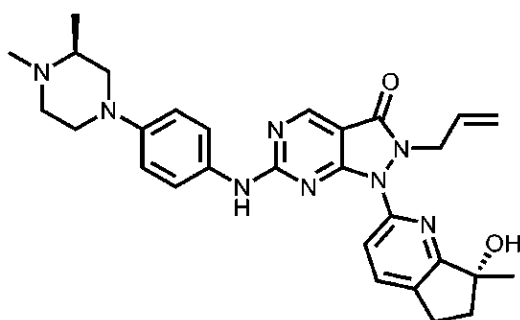
【化115】



実施例 17 B

2-アリル-6-((4-((S)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((R)-7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化116】



中間体 5 及び (S)-4-((3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アニリン)を使用
して、実施例 9 A 及び 9 B について記載の手順に従って、実施例 17 A 及び 17 B を調製
して、ジアステレオマーの混合物 2-アリル-6-((4-((S)-3,4-ジメチル
ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((7-ヒドロキシ-7-メチル-6,
7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3
H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (500 mg) を得た。ジアステレオ
マーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiral Pak IG、(メタノール：ヘ
キサン (80：20) 中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 17 A、
130 mg) 及びピーク 2 (実施例 17 B、75 mg) を得た。実施例 17 A：黄色の固
形物； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.1 (br s, 1H),
8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8$
.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H

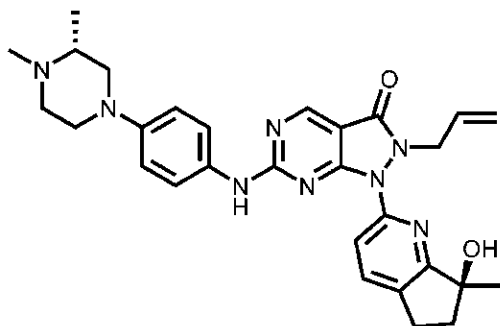
), 5.71–5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J=17.6 Hz, 1H), 4.78–4.71 (m, 1H), 4.65–4.57 (m, 1H), 3.47 (t, J=10.8 Hz, 2H), 3.00–2.93 (m, 1H), 2.83–2.67 (m, 3H), 2.34–2.22 (m, 5H), 2.13 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.0 Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 [M+H]⁺. 実施例 17B: 黄色の固形物; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.93 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.68 (d, J=8.8 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.91 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.71–5.63 (m, 1H), 5.17 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.86 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.76–4.70 (m, 1H), 4.65–4.57 (m, 1H), 3.52–3.47 (m, 2H), 3.01–2.93 (m, 1H), 2.83–2.67 (m, 3H), 2.36–2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d, J=6.0 Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例 17A 及び実施例 17B に任意に割り当てた。

【0209】

実施例 18A

2-アリル-6-((4-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((S)-7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

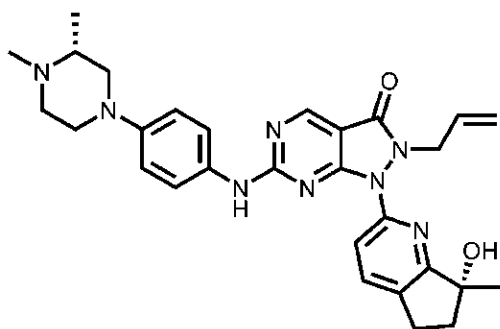
【化117】



実施例 18B

2-アリル-6-((4-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((R)-7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化118】



中間体 5 及び (R)-4-(3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アニリンを使用

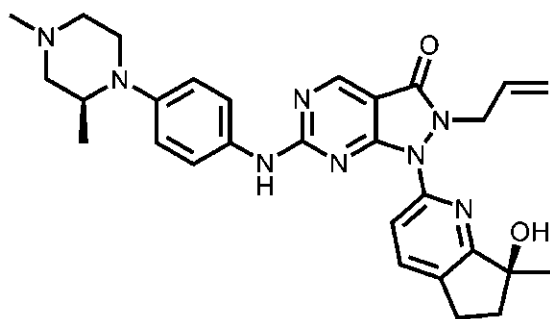
して、実施例 9 A 及び 9 B について記載の手順に従って、実施例 18 A 及び 18 B を調製し、ジアステレオマーの混合物 2-アリル-6-((4-((R)-3,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンを得た。ジアステレオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiralpak AD-H、20.0% (メタノール中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 18 A、94 mg) 及びピーク 2 (実施例 18 B、85 mg) を得た。実施例 18 A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.91 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.78-4.55 (m, 2H), 3.47 (t, $J=10.4$ Hz, 2H), 3.31-2.93 (m, 1H), 2.83-2.67 (m, 3H), 2.36-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.05 (d, $J=5.6$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 $[M+H]^+$ 。実施例 18 B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=6.8$ Hz, 1H), 7.68 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.57 (m, 2H), 6.91 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.72-5.62 (m, 1H), 5.16 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.0$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.76-4.70 (m, 1H), 4.61-4.58 (m, 1H), 3.48 (m, 2H), 3.01-2.93 (m, 1H), 2.83-2.71 (m, 3H), 2.32-2.11 (m, 8H), 1.45 (s, 3H), 1.07 (m, 3H); MS (ESI) 527.3 $[M+H]^+$ 。三級アルコールにおける絶対立体化学は、実施例 18 A 及び実施例 18 B に任意に割り当てた。

【0210】

実施例 19 A

2-アリル-6-((4-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((S)-7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化119】



実施例 19 B

2-アリル-6-((4-((S)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((R)-7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

10

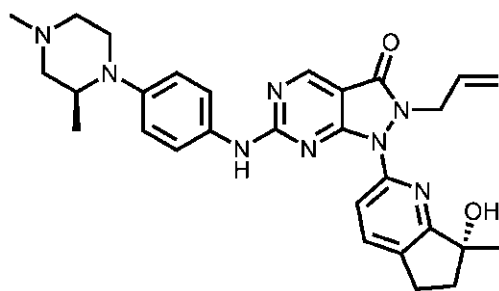
20

30

40

50

【化 1 2 0】



中間体 5 及び (S) - 4 - (2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) アニリンを使用して、実施例 9 A 及び 9 B について記載の手順に従って、実施例 19 A 及び 19 B を調製し、ジアステレオマーの混合物 2 - アリル - 6 - ((4 - ((S) - 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - (7 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (400 mg) を得た。ジアステレオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiralpak AD-H、25.0% (MeOH 中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 19 A、158 mg) 及びピーク 2 (実施例 19 B、103 mg) を得た。実施例 19 A：黄色の固形物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.6 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, J=9.2 Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, J=6.8 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.97 (d, J=6.4 Hz, 3H)；MS (ESI) 527.3 [M+H]⁺。実施例 19 B：黄色の固形物；¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, J=7.2 Hz, 1H), 7.69 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, J=8.0 Hz, 2H), 5.71-5.64 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, J=10.4 Hz, 1H), 4.86 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.92 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.58-2.51 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.13 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H)；MS (ESI) 527.2 [M+H]⁺。三級アルコールにおける絶対立体化学は、実施例 19 A 及び実施例 19 B に任意に割り当てた。

【0 2 1 1】

実施例 20 A

2 - アリル - 6 - ((4 - ((R) - 2, 4 - ジメチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 - ((S) - 7 - ヒドロキシ - 7 - メチル - 6, 7 - ジヒドロ - 5 H - シクロペンタ [b] ピリジン - 2 - イル) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン

10

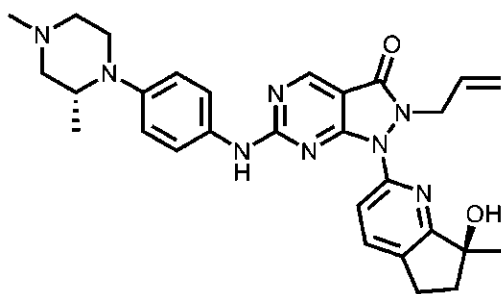
20

30

40

50

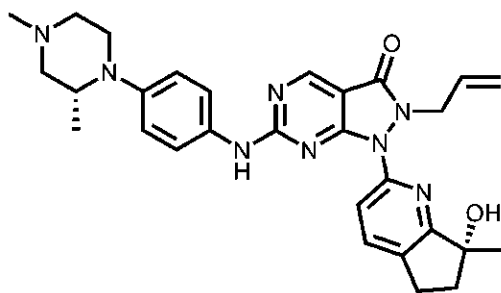
【化 1 2 1】



実施例 20 B

2-アリル-6-((4-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((R)-7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化 1 2 2】



中間体 5 及び (R)-4-(2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)アニリンを使用して、実施例 9 A 及び 9 B について記載の手順に従って、実施例 20 A 及び 20 B を調製して、ジアステレオマーの混合物 2-アリル-6-((4-((R)-2,4-ジメチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-((R)-7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (400 mg) を得た。ジアステレオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiralpak AD-H, 20.0% (MeOH 中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 20 A, 170 mg) 及びピーク 2 (実施例 20 B, 170 mg) を得た。実施例 20 A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3.16 (m, 1H), 3.00-2.93 (m, 2H), 2.83-2.72 (m, 2H), 2.59-2.52 (m, 1H), 2.34-2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, $J=7.2$ Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, $J=6.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 527.2 $[M+H]^+$. 実施例 20 B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.1 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 7.92 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.69 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.88 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.71-5.63 (m, 1H), 5.18 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.78-4.71 (m, 1H), 4.65-4.57 (m, 1H), 3.87 (br s, 1H), 3.21-3

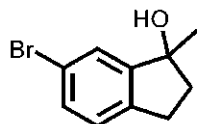
. 16 (m, 1H), 3.00–2.93 (m, 2H), 2.83–2.72 (m, 2H), 2.59–2.51 (m, 1H), 2.34–2.28 (m, 1H), 2.20 (s, 3H), 2.12 (t, J=7.2 Hz, 3H), 1.45 (s, 3H), 0.96 (d, J=6.4 Hz, 3H); MS (ESI) 527.3 [M+H]⁺. 三級アルコールにおける絶対立体化学は、実施例20A及び実施例20Bに任意に割り当てた。

【0212】

中間体25

6-ブロモ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化123】



10

THF (100 mL) 中無水CeCl₃ (17.5 g、71.08 mmol) の懸濁液を室温で1時間攪拌し、-78℃まで冷却した。DEE中1.6 M MeLi (44 mL、71.08 mmol) を-78℃で添加し、反応物を30分間攪拌した。これに、THF (100 mL) 中6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (10 g、47.39 mmol) の溶液を-78℃で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で2時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物をNH₄Cl水溶液 (200 mL) でクエンチした。混合物をEtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、30% EtOAc/石油エーテル) により精製して、中間体25 (6 g、55%) を無色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 7.43 (d, J=2.0 Hz, 1H), 7.35 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H), 7.16 (d, J=8.0 Hz, 1H), 5.14 (s, 1H), 2.89–2.81 (m, 1H), 2.75–2.66 (m, 1H), 2.07 (t, J=4.4 Hz, 2H), 1.40 (s, 3H)。

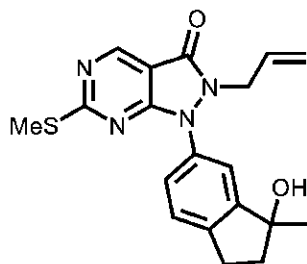
20

【0213】

中間体26

2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化124】



40

中間体1及び中間体25を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体26を調製した。MS (ESI) 369.4 [M+H]⁺。

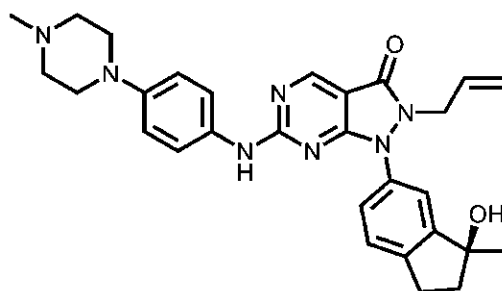
【0214】

実施例21A

(S)-2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

50

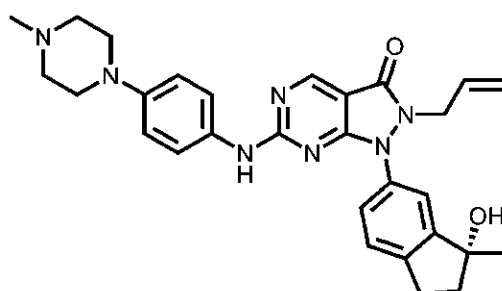
【化 1 2 5】



実施例 2 1 B

(R) - 2 - アリル - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン

【化 1 2 6】



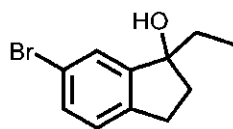
中間体 2 6 を使用して、実施例 2 A 及び実施例 2 B について記載の手順に従って、実施例 2 1 A 及び 2 1 B を調製し、ラセミ体 2 - アリル - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (350 mg) を得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiralpak IG、40.0% (メタノール中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 2 1 A、70 mg) 及びピーク 2 (実施例 2 1 B、71 mg) を得た。実施例 2 1 A：黄色の固形物； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.68–5.62 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.99–2.92 (m, 1H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.50–2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H)；MS (ESI) 512.3 $[M+H]^+$ 。実施例 2 1 B：黄色の固形物； ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.03 (br s, 1H), 8.79 (s, 1H), 7.54 (br s, 2H), 7.38–7.34 (m, 2H), 7.27 (dd, $J=8.0, 2.0$ Hz, 1H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.68–5.62 (m, 1H), 5.15 (s, 1H), 5.09 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.93 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.24 (br s, 2H), 3.05 (s, 4H), 2.99–2.92 (m, 1H), 2.85–2.77 (m, 1H), 2.50–2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.11 (t, $J=6.8$ Hz, 2H), 1.43 (s, 3H)；MS (ESI) 512.3 $[M+H]^+$ 。絶対立体化学は、実施例 2 1 A 及び実施例 2 1 B に任意に割り当てた。

【0 2 1 5】

中間体 27

6-ブロモ-1-エチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化127】



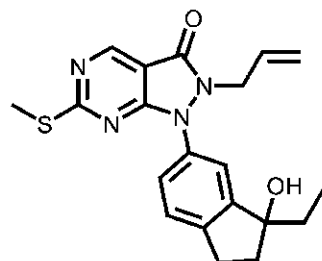
トルエン (50 mL) 中 6-ブロモ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (5.0 g、23.68 mmol) の攪拌溶液に、EtMgBr (23.70 mL、71.07 mmol) を 0℃ で滴下した。氷浴を外し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。反応物を飽和 NH₄Cl 水溶液 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、20% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体 27 (4 g、70%) を無色の液状物として得た。MS (ESI) 223.1 [M+H-H₂O]⁺。

【0216】

中間体 28

2-アリル-1-(3-エチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化128】



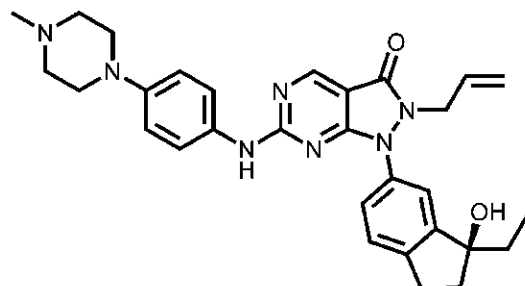
中間体 1 及び中間体 27 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 28 を調製した。MS (ESI) 383.4 [M+H]⁺。

【0217】

実施例 22A

(S)-2-アリル-1-(3-エチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

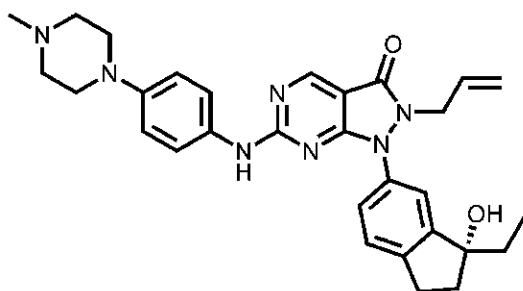
【化129】



実施例 22B

(R)-2-アリル-1-(3-エチル-3-ヒドロキシ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)ア

ミノ) - 1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン
【化130】



10

中間体28を使用して、実施例9A及び9Bについて記載の手順に従って、実施例22A及び22Bを調製し、ラセミ体2-アリル-1-(3-エチル-3-ヒドロキシ-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン(340mg)を得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー(Chiralpak IG、35.0%(メタノール中0.5%DEA))により分離して、ピーク1(実施例22A、102mg)及びピーク2(実施例22B、91mg)を得た。実施例22A:黄色の固形物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.01(br s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.55(br s, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=6.8Hz, 2H), 6.85(d, J=9.2Hz, 2H), 5.71-5.62(m, 1H), 5.08(d, J=10.4Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.92(d, J=17.2Hz, 1H), 4.23-4.19(m, 2H), 3.06-3.04(m, 4H), 2.98-2.91(m, 1H), 2.81-2.75(m, 1H), 2.44-2.32(m, 4H), 2.21-2.16(m, 4H), 2.05-1.98(m, 1H), 1.82-1.75(m, 1H), 1.69-1.62(m, 1H), 0.86(t, J=7.6Hz, 3H); MS(ESI) 526.2 [M+H]⁺. 実施例22B:¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.01(br s, 1H), 8.79(s, 1H), 7.55(br s, 2H), 7.38(d, J=8.4Hz, 1H), 7.28(d, J=6.8Hz, 2H), 6.85(d, J=9.2Hz, 2H), 5.67-5.63(m, 1H), 5.09(d, J=10.4Hz, 1H), 5.02(s, 1H), 4.92(d, J=17.2Hz, 1H), 4.23-4.22(m, 2H), 3.06-3.04(m, 4H), 2.94-2.91(m, 1H), 2.81-2.77(m, 1H), 2.45-2.42(m, 4H), 2.21-2.16(m, 4H), 2.03-2.00(m, 1H), 1.82-1.75(m, 1H), 1.67-1.64(m, 1H), 0.86(t, J=7.6Hz, 3H); MS(ESI) 526.3 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例22A及び実施例22Bに任意に割り当てた。

20

30

【0218】

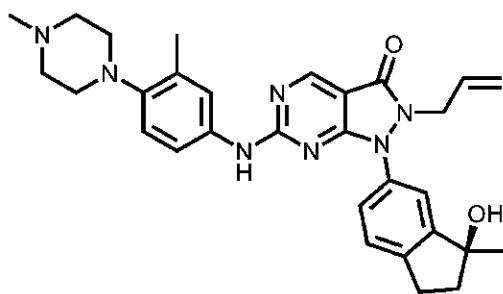
実施例23A

(S)-2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-((3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン

40

50

【化 1 3 1】

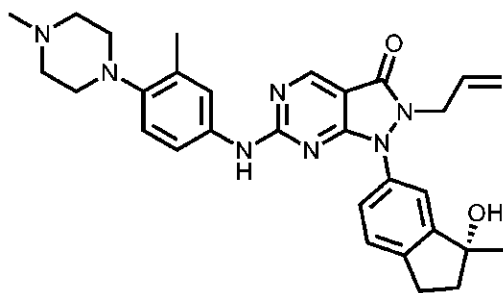


10

実施例 2 3 B

(R) - 2 - アリル - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 5 - イル) - 6 - ((3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン

【化 1 3 2】



20

中間体 2 6 及び 3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンを使用
して、実施例 9 A 及び 9 B について記載の手順に従って実施例 2 3 A 及び 2 4 b を調製し
、ラセミ体 2 - アリル - 1 - (3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1 H -
インデン - 5 - イル) - 6 - ((3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル)
フェニル) アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 -
オン (6 3 5 m g) を得た。エナンチオマーを S F C クロマトグラフィー (C h i r a
l P a k A D - H、4 0 % (イソプロピルアルコール中 0 . 5 % イソプロピルアミン)
により分離して、ピーク 1 (実施例 2 3 A、2 2 3 m g) 及びピーク 2 (実施例 2 3 B
、2 2 3 m g) を得た。実施例 2 3 A : 黄色の固形物 ; ^1H NMR (4 0 0 M H z , D
M S O - d_6) δ 1 0 . 0 0 (b r s , 1 H) , 8 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 4 7 - 7
. 2 9 (m , 5 H) , 6 . 9 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 5 . 7 1 - 5 . 6 4 (m
 , 1 H) , 5 . 1 4 (s , 1 H) , 5 . 0 9 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 4 . 9 3
(d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 5 (b r s , 2 H) , 2 . 9 9 - 2 . 9 1 (m
 , 1 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 6 (m , 5 H) , 2 . 4 5 (b r s , 4 H) , 2 . 2 2 (s
 , 3 H) , 2 . 1 7 (s , 3 H) , 2 . 1 2 - 2 . 0 9 (m , 2 H) , 1 . 4 2 (s , 3
 H) ; MS (E S I) 5 2 6 . 3 [M + H] $^+$. 実施例 2 3 B : 黄色の固形物 ; ^1H N M
R (4 0 0 M H z , D M S O - d_6) δ 1 0 . 0 0 (b r s , 1 H) , 8 . 8 1 (s ,
 1 H) , 7 . 4 7 - 7 . 2 9 (m , 5 H) , 6 . 9 3 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 5
. 7 1 - 5 . 6 4 (m , 1 H) , 5 . 1 4 (s , 1 H) , 5 . 0 9 (d , J = 1 0 . 4 H
z , 1 H) , 4 . 9 3 (d , J = 1 7 . 2 H z , 1 H) , 4 . 2 5 (b r s , 2 H) , 2
. 9 9 - 2 . 9 1 (m , 1 H) , 2 . 8 5 - 2 . 7 6 (m , 5 H) , 2 . 4 5 (b r s ,
 4 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 2 . 1 7 (s , 3 H) , 2 . 1 2 - 2 . 0 9 (m , 2 H
) , 1 . 4 2 (s , 3 H) ; MS (E S I) 5 2 6 . 7 [M + H] $^+$. 絶対立体化学は、
実施例 2 3 A 及び実施例 2 3 B に任意に割り当てた。

30

40

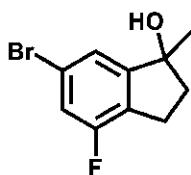
【0 2 1 9】

50

中間体 29

6-ブロモ-4-フルオロ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール

【化133】



ステップ1：国際公開第2005/095387号に従って、6-ブロモ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オンを調製した。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃-d₆) δ 7.70 (s, 1H), 7.42 (d, J=9.6 Hz, 1H), 3.10 (t, J=6.0 Hz, 2H), 2.75 (t, J=6.4 Hz, 2H)。

【0220】

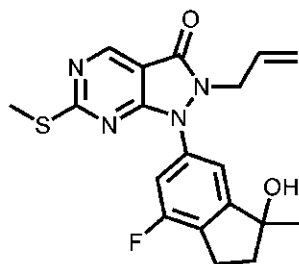
ステップ2：ジエチルエーテル (60 mL) 中6-ブロモ-4-フルオロ-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オン (6 g、26 mmol) の0℃の溶液に、DEE (87 mL、262 mmol) 中3.0 M MeMgBrを滴下した。氷浴を外し、反応物を室温で16時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (150 mL)、ブライン (150 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮させた。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、10% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、6-ブロモ-4-フルオロ-1-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-1-オール (3 g、47%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (400 MHz, CDCl₃) δ 7.28 (d, J=1.6 Hz, 1H), 7.11 (dd, J=10.0, 4.8 Hz, 1H), 3.03–2.95 (m, 1H), 2.85–2.74 (m, 1H), 2.30–2.18 (m, 2H), 1.58 (s, 3H)。

【0221】

中間体 30

2-アリル-1-(7-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化134】



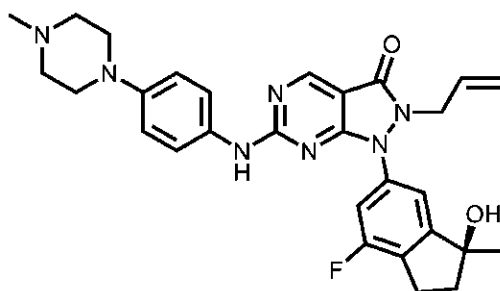
中間体1及び中間体29を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体30を調製した。MS (ESI) 387.3 [M+H]⁺。

【0222】

実施例 24A

(S)-2-アリル-1-(7-フルオロ-3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロ-1H-インデン-5-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

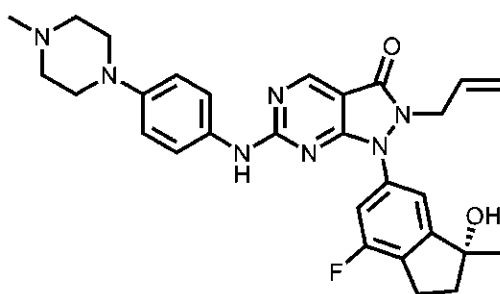
【化 1 3 5】



実施例 2 4 B

(R) - 2 - アリル - 1 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 6 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン

【化 1 3 6】

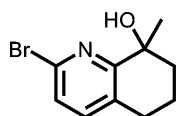


中間体 30 を使用して、実施例 9 A 及び 9 B について記載の手順に従って実施例 2 4 A 及び 2 4 B を調製し、ラセミ体 2 - アリル - 1 - (7 - フルオロ - 3 - ヒドロキシ - 3 - メチル - 2, 3 - ジヒドロ - 1H - インデン - 5 - イル) - 6 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) - アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (165 mg) を得た。エナンチオマーを SFC クロマトグラフィー (Chiral Pak AD-H、30% (IPA 中 0.5% イソプロピルアミン)) により分離して、ピーク 1 (実施例 2 4 A、43 mg) 及びピーク 2 (実施例 2 4 B、47 mg) を得た。実施例 2 4 A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.21 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.71–5.64 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (d, $J=10.8$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.05–2.78 (m, 6H), 2.50–2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16–2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 530.3 $[M+H]^+$. 実施例 2 4 B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.10 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.55 (br s, 2H), 7.21 (d, $J=9.6$ Hz, 2H), 6.86 (d, $J=9.2$ Hz, 2H), 5.71–5.64 (m, 1H), 5.31 (s, 1H), 5.09 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.96 (d, $J=16.8$ Hz, 1H), 4.28 (br s, 2H), 3.05–2.78 (m, 6H), 2.50–2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16–2.13 (m, 2H), 1.44 (s, 3H); MS (ESI) 530.3 $[M+H]^+$. 絶対立体化学は、実施例 2 4 A 及び実施例 2 4 B に任意に割り当てた。

【0 2 2 3】

中間体 3 1

2-ブロモ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-オール
【化137】



ステップ1: CH_3CN (30 mL) 中2-クロロ-6,7-ジヒドロキノリン-8 (5H)-オン (1.7 g, 9.39 mmol) の攪拌溶液に、 TMS-Br (2.86 g, 18.78 mmol) を添加し、反応物をCEM-マイクロ波にて150℃で20分間加熱した。TLCにより完了後、反応物をDCM (100 mL) で希釈し、 NaHCO_3 (50 mL) 水溶液で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィー (SiO_2 、20% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、2-ブロモ-6,7-ジヒドロキノリン-8 (5H)-オン (1.2 g, 57%) を褐色の油状物として得た。MS (ESI) 226.3 [M+H]。

【0224】

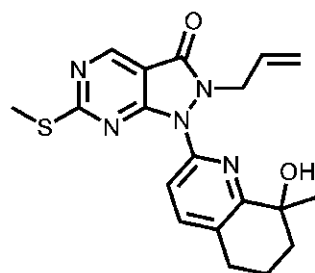
ステップ2: DEE (30 mL) 中2-ブロモ-6,7-ジヒドロキノリン-8 (5H)-オン (1.20 g, 5.33 mmol) の0℃の溶液に、DEE中3.0M CH_3MgI (8.88 mL, 26.65 mmol) を滴下した。混合物を室温まで温め、16時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を水 (25 mL) でクエンチし、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、20% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体31 (900 mg, 70%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI) 241.9 [M+H]⁺。

【0225】

中間体32

2-アリル-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化138】



中間体1及び中間体31を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体32を調製した。MS (ESI) 384.1 [M+H]⁺。

【0226】

実施例25A

(S)-2-アリル-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

10

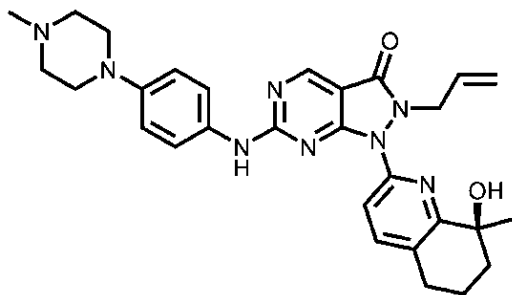
20

30

40

50

【化 1 3 9】

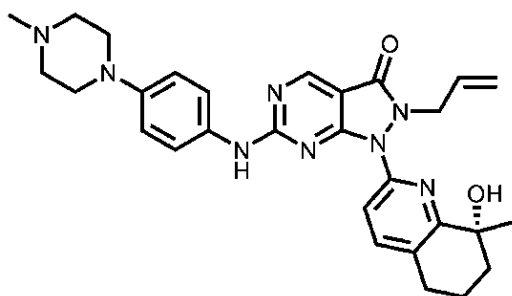


10

実施例 2 5 B

(R) - 2 - アリル - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 6 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン

【化 1 4 0】



20

中間体 3 2 を使用して、実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って実施例 2 5 A 及び 2 5 B を調製し、ラセミ体 2 - アリル - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 6 - ((4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (4 5 0 m g) を得た。エナンチオマーをキラル S F C クロマトグラフィー (Chiral Pak AD-H、4 5 % (メタノール中 0 . 5 % D E A)) により分離して、ピーク 1 (実施例 2 5 A、1 6 0 m g) 及びピーク 2 (実施例 2 5 B、1 6 5 m g) を得た。実施例 2 5 A：黄色の固形物；¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 0 4 (b r s , 1 H) , 8 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 7 . 2 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 5 7 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 6 . 9 2 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 5 . 7 2 - 5 . 6 1 (m , 1 H) , 4 . 9 8 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 4 . 8 9 (s , 1 H) , 4 . 8 4 (s , 1 H) , 4 . 8 1 (b r s , 1 H) , 4 . 6 5 (d d , J = 1 6 . 0 , 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 1 4 - 3 . 0 7 (m , 4 H) , 2 . 8 3 - 2 . 7 5 (m , 2 H) , 2 . 4 9 - 2 . 4 3 (m , 4 H) , 2 . 2 3 (s , 3 H) , 1 . 9 8 - 1 . 8 7 (m , 2 H) , 1 . 8 2 (d , J = 1 0 . 8 H z , 1 H) , 1 . 7 7 - 1 . 6 8 (m , 1 H) , 1 . 4 9 (s , 3 H) ; MS (E S I) 5 2 7 . 3 [M + H] ⁺. 実施例 2 5 B：黄色の固形物；¹H NMR (4 0 0 M H z , D M S O - d ₆) δ 1 0 . 0 4 (b r s , 1 H) , 8 . 8 1 (s , 1 H) , 7 . 7 7 (d , J = 8 . 4 H z , 1 H) , 7 . 6 9 (d , J = 7 . 6 H z , 1 H) , 7 . 5 6 (d , J = 6 . 8 H z , 2 H) , 6 . 9 2 (d , J = 8 . 8 H z , 2 H) , 5 . 7 1 - 5 . 6 1 (m , 1 H) , 4 . 9 8 (d , J = 1 0 . 4 H z , 1 H) , 4 . 8 9 (s , 1 H) , 4 . 8 4 (s , 1 H) , 4 . 8 1 (s , 1 H) , 4 . 6 6 (d d , J = 1 5 . 6 , 5 . 2 H z , 1 H) , 3 . 0 9 (s , 4 H) , 2 . 8 6 - 2 . 7 2 (m , 2 H) , 2 . 4 7 - 2 . 4 4 (m , 4 H) , 2 . 2 2 (s , 3 H) , 1 . 9 6 - 1 . 9 3 (m , 2 H) , 1 . 8 3 - 1 . 7 7 (m , 1 H) , 1 . 7 3 - 1 . 7 0 (m , 1 H) , 1 . 4 9 (s , 3 H) ; MS (E S I) 5 2 7 . 3 [M + H] ⁺. 絶対立体化学は、実施例 2 5 A

30

40

50

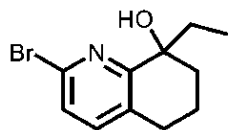
及び実施例 25B に任意に割り当てた。

【0227】

中間体 33

2-ブromo-8-エチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-8-オール

【化141】



10

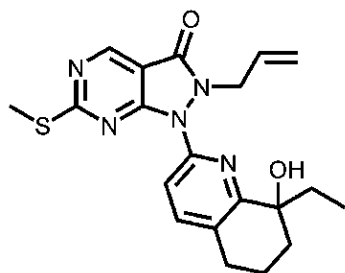
ジエチルエーテル (40 mL) 中 2-ブromo-6, 7-ジヒドロキノリン-8 (5H)-オン (2.00 g, 8.88 mmol) の 0℃ の溶液に、DEE 中 3.0 M MeMgBr (14.82 mL, 44.44 mmol) を滴下した。氷浴を外し、混合物を室温まで温め、16 時間攪拌した。TLC による完了後、反応物を水 (50 mL) でクエンチし、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を水、ブラインで洗浄し、(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂、10% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体 33 (900 mg, 40%) を淡黄色の油状物として得た。MS (ESI) 256.2 [M+H]⁺。

【0228】

中間体 34

2-アリル-1-(8-エチル-8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン

【化142】



30

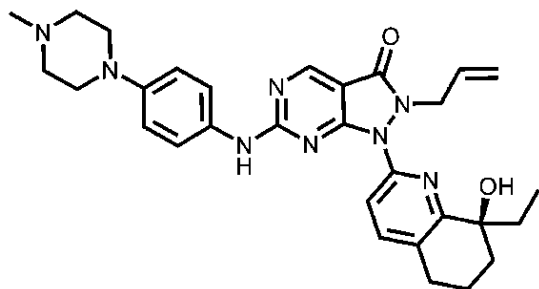
中間体 1 及び中間体 33 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 34 を調製した。MS (ESI) 398.0 [M+H]⁺。

【0229】

実施例 26A

(S)-2-アリル-1-(8-エチル-8-ヒドロキシ-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン

【化143】

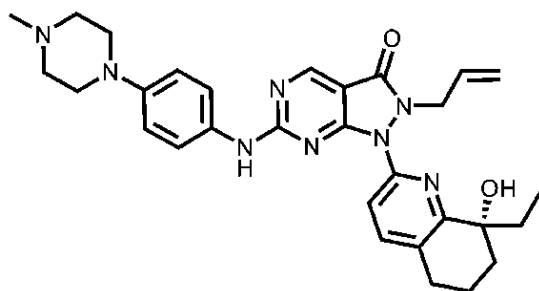


40

実施例 26B

50

(R)-2-アリル-1-(8-エチル-8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン
【化144】



10

中間体34を使用して、実施例2A及び2Bについて記載の手順に従って実施例26A及び26Bを調製し、ラセミ体2-アリル-1-(8-エチル-8-ヒドロキシ-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン(600mg)を得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー(Chiral Pak AD-H、35%(メタノール中0.5%DEA))により分離して、ピーク1(実施例26A、160mg)及びピーク2(実施例26B、136mg)を得た。実施例26A:黄色の固形物。¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.11(br s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.69(d, J=7.8Hz, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 5.70-5.61(m, 1H), 4.99(d, J=9.6Hz, 1H), 4.86(d, J=17.2Hz, 1H), 4.81(br s, 1H), 4.73(s, 1H), 4.59(dd, J=16, 5.6Hz, 1H), 3.12-3.06(m, 4H), 2.85-2.67(m, 2H), 2.49-2.40(m, 4H), 2.22(s, 3H), 1.96-1.71(m, 6H), 0.78(t, J=7.6Hz, 3H); MS(ESI) 541.3 実施例26B:黄色の固形物;¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.11(br s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.78(d, J=8.4Hz, 1H), 7.69(d, J=7.8Hz, 1H), 7.60-7.54(m, 2H), 6.93(d, J=8.8Hz, 2H), 5.70-5.61(m, 1H), 4.99(d, J=9.6Hz, 1H), 4.86(d, J=17.2Hz, 1H), 4.81(br s, 1H), 4.73(s, 1H), 4.59(dd, J=16, 5.6Hz, 1H), 3.12-3.06(m, 4H), 2.85-2.67(m, 2H), 2.49-2.40(m, 4H), 2.22(s, 3H), 1.96-1.71(m, 6H), 0.78(t, J=7.6Hz, 3H). MS(ESI) 541.3 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例26A及び実施例26Bに任意に割り当てた。

20

30

【0230】

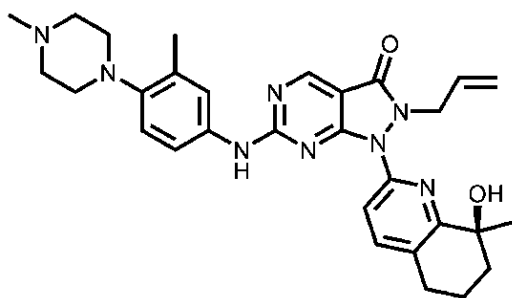
40

実施例27A

(S)-2-アリル-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((3-メチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

50

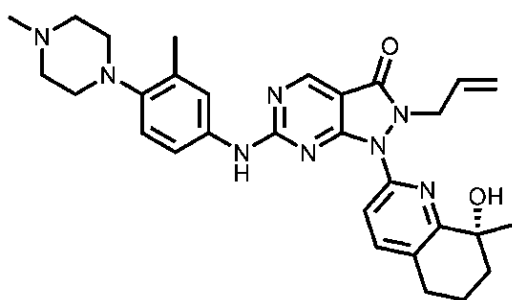
【化 1 4 5】



実施例 2 7 B

(R) - 2 - アリル - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 6 - ((3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン

【化 1 4 6】



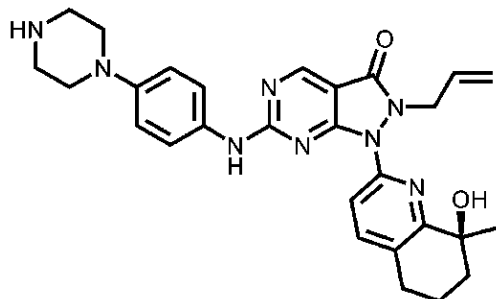
中間体 3 2 及び 3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) アニリンを使用し、実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って実施例 2 7 A 及び 2 7 B を調製し、ラセミ体 2 - アリル - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5, 6, 7, 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 6 - ((3 - メチル - 4 - (4 - メチルピペラジン - 1 - イル) フェニル) アミノ) - 1, 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3, 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (800 mg) を得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiral Pak AD-H、50% (メタノール中 0.5% DEA)) により分離して、ピーク 1 (実施例 2 7 A、69 mg) 及びピーク 2 (実施例 2 7 B、68 mg) を得た。実施例 2 7 A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.47 (s, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 541.2 $[M+H]^+$. 実施例 2 7 B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.12 (brs, 1H), 8.84 (s, 1H), 7.75-7.67 (m, 3H), 7.39 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 6.99 (d, $J=8.8$ Hz, 1H), 5.71-5.61 (m, 1H), 4.98 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.89 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 4.84-4.80 (m, 1H), 4.67-4.61 (m, 1H), 2.85-2.67 (m, 6H), 2.52-2.48 (m, 4H), 2.25-2.24 (m, 6H), 1.96-1.92 (m, 2H), 1.83-1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 541.2 $[M+H]^+$. 絶対立体化学は、実施例 2 7 A 及び実施例 2 7 B に任意に割り当てた。

【0231】

実施例28A

(S)-2-アリル-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化147】

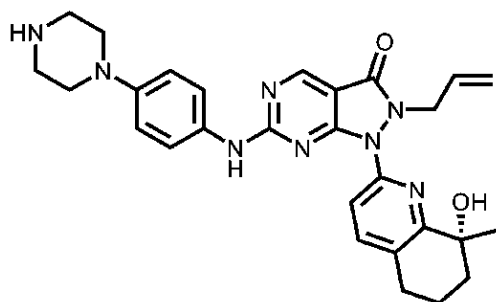


10

実施例28B

(R)-2-アリル-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化148】



20

ステップ1：中間体32を使用して、実施例9A及び実施例9Bについて記載の手順を用いて、2-アリル-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オンを合成した。MS(ESI) 609.5 [M+H]⁺。

30

【0232】

ステップ2：MeOH(6mL)中2-アリル-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(4-(2,2,2-トリフルオロアセチル)ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-オン(400mg、0.66mmol)の0℃の溶液に、K₂CO₃(272mg、1.97mmol)を添加した。氷浴を外し、反応物を室温で16時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を減圧下で濃縮した。水(10mL)を添加し、混合物を10分間攪拌した。得られた固形物を濾過し、真空下で乾燥させて、ラセミ体2-アリル-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(ピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3(2H)-オン(260mg)を得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー(Chiral Pak AD-n、40%(メタノール中0.5%DEA))により分離して、ピーク1(実施例28A、39mg)及びピーク2(実施例28B、33mg)を得た。実施例28A：黄色の固形物；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.10(br s, 1H), 8.81(s, 1H), 7.76(d, J=8.4Hz, 1H), 7.69(d, J

40

50

= 8.4 Hz, 1H), 7.56 (br s, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.69–5.62 (m, 1H), 4.98 (d, J = 10.0 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84–4.80 (m, 2H), 4.67–4.61 (m, 1H), 3.00–2.99 (m, 4H), 2.83–2.76 (m, 6H), 1.96–1.91 (m, 2H), 1.83–1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺. 実施例 28B: 黄色の固形物; ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.09 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 7.77 (d, J = 8.4 Hz, 1H), 7.69 (d, J = 8.0 Hz, 1H), 7.57 (d, J = 7.2 Hz, 2H), 6.90 (d, J = 8.8 Hz, 2H), 5.71–5.621 (m, 1H), 4.98 (d, J = 9.2 Hz, 1H), 4.88 (s, 1H), 4.84–4.81 (m, 2H), 4.67–4.62 (s, 1H), 3.01–2.99 (m, 4H), 2.84–2.74 (m, 6H), 1.96–1.92 (m, 2H), 1.83–1.70 (m, 2H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 513.3 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例 28A 及び実施例 28B に任意に割り当てた。

10

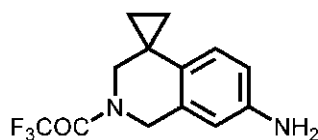
【0233】

中間体 35

1-(7'-アミノ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2'-(3'H)-イル)-2, 2, 2-トリフルオロエタン-1-オン

【化149】

20



ステップ1: 米国特許第7507748号に従って、7'-ニトロ-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]を調製した。

【0234】

ステップ2: DCM (40 mL) 中 7'-ニトロ-2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] (2.5 g, 12.25 mmol) の攪拌溶液に、TEA (3.69 g, 36.75 mmol) 及び無水トリフルオロ酢酸 (3.08 g, 14.70 mmol) を 0°C で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で 16 時間攪拌した。TLC による完了後、反応物を DCM (100 mL) で希釈し、水 (100 mL) 及びブライン (50 mL) で洗浄した。有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗生成物をカラムクロマトグラフィー (SiO₂, 10% EtOAc/石油エーテル) により精製して、2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7'-ニトロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2'-(3'H)-イル)エタン-1-オン (1.7 g, 46%) を黄色の油状物として得た。¹H NMR (300 MHz, DMSO-d₆) δ 8.26 (dd, J = 20.7 Hz, 2.4 Hz, 1H), 8.05–8.00 (m, 1H), 7.13 (d, J = 8.7 Hz, 1H), 5.04 (d, J = 12.3 Hz, 2H), 3.74 (d, J = 6.9 Hz, 2H), 1.24–1.15 (m, 4H)。

30

40

【0235】

ステップ3: EtOH (17 mL) 中の 2, 2, 2-トリフルオロ-1-(7'-ニトロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-2'-(3'H)-イル)エタン-1-オン (1.7 g, 5.66 mmol) の攪拌溶液に、SnCl₂ (6.44 g, 33.99 mmol) 及び NH₄Cl (1.81 g, 33.99 mmol) を添加した。反応物を 80°C で 2 時間加熱した。TLC による完了後、反応物を減圧下で濃縮し、残渣を水 (50 mL) に溶解させ、飽和 NaHCO₃ を使用して pH-8 に塩基性化し、EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過

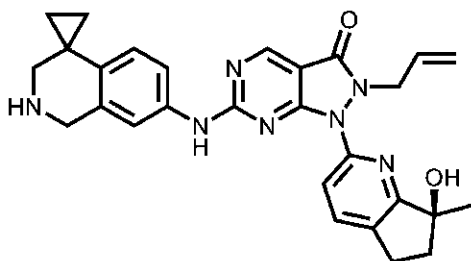
50

し、減圧下で濃縮して、中間体 35 (1.4 g、91%) を淡黄色の固形物として得た。
MS (ESI) 270.9 [M+H]⁺。

【0236】

実施例 29A

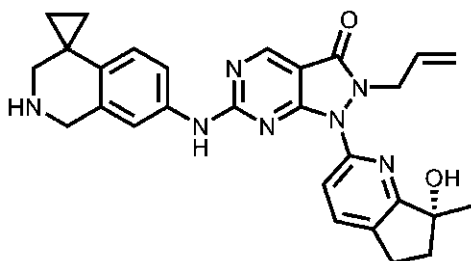
(S)-2-アリル-6-((2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン
【化150】



10

実施例 29B

(R)-2-アリル-6-((2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン
【化151】



20

30

ステップ1：中間体 5 及び中間体 35 を使用して、実施例 9A 及び 9B について記載の
手順に従って、2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5
H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((2'-((2,2,2-トリフルオ
ロアセチル)-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-イソキノ
リン]-7'-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミ
ジン-3-オンを調製した。MS (ESI) 592.4 [M+H]⁺。

【0237】

ステップ2：MeOH (6 mL) 中 2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-
6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((2'-((2,2,2-トリフルオ
ロアセチル)-2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパ
ン-1,4'-イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾ
ロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (135 mg、0.23 mmol) の 0℃ の溶液
に、K₂CO₃ (94 mg、0.68 mmol) を添加した。氷浴を外し、反応物を室温
で 16 時間攪拌した。TLC による完了後、反応物を減圧下で濃縮した。水 (10 mL)
を粗化合物に添加し、10 分間攪拌した。沈殿物を濾過し、真空下で乾燥させて、ラセミ
体 2-アリル-6-((2',3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1,4'-
イソキノリン]-7'-イル)アミノ)-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジ
ヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピ
ラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (85 mg) をオフホワイトの固形物として

40

50

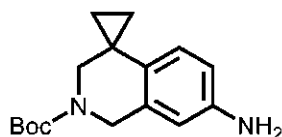
得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー（Chiral Pak IA、45%（メタノール中0.5%DEA））により分離して、ピーク1（実施例29A、30mg）及びピーク2（実施例29B、25mg）を得た。実施例29A：黄色の固形物； ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）10.16（brs，1H），8.85（s，1H），7.90（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），7.70（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），7.55（brs，1H），7.32（d， $J=8.0\text{Hz}$ ，1H），6.66（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），5.71–5.63（m，1H），5.18（s，1H），4.99（d， $J=9.6\text{Hz}$ ，1H），4.85（d， $J=17.6\text{Hz}$ ，1H），4.74（d， $J=10.0\text{Hz}$ ，1H），4.60（dd， $J=16.4\text{Hz}$ ，6.0Hz，1H），3.91（s，2H），3.03–2.94（m，1H），2.87–2.72（m，3H），2.13（t， $J=6.8\text{Hz}$ ，2H），1.45（s，3H），0.88（s，2H），0.77（s，2H）。MS（ESI）496.2 [M+H] $^+$ 。実施例29B：黄色の固形物； ^1H NMR（400MHz，DMSO- d_6 ）10.16（brs，1H），8.85（s，1H），7.90（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），7.70（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），7.55（brs，1H），7.32（d， $J=8.8\text{Hz}$ ，1H），6.66（d， $J=8.4\text{Hz}$ ，1H），5.71–5.63（m，1H），5.18（s，1H），4.99（d， $J=10.4\text{Hz}$ ，1H），4.85（d， $J=18\text{Hz}$ ，1H），4.74（d， $J=14\text{Hz}$ ，1H），4.60（dd， $J=16\text{Hz}$ ，5.2Hz，1H），3.91（s，2H），3.01–2.96（m，1H），2.84–2.67（m，3H），2.13（t， $J=6.8\text{Hz}$ ，2H），1.45（s，3H），0.88（s，2H），0.77（s，2H）。MS（ESI）496.2 [M+H] $^+$ 。絶対立体化学は、実施例29A及び実施例29Bに任意に割り当てた。

【0238】

中間体36

tert-ブチル7'-アミノ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1，4'-イソキノリン]-2'（3'H）-カルボキシレート

【化152】



ステップ1：1，4-ジオキサン：H₂O（45mL、2：1）中7'-ニトロ-2'，3'-ジヒドロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1，4'-イソキノリン]（3g、14.63mmol）の攪拌溶液に、1N NaOH（15mL）を0℃で添加した。5分後、ジ-tert-ブチルジカーボネート（3.7mL、16.91mmol）を0℃で添加し、反応物を室温で2時間攪拌した。反応物をKHSO₄（pH：2～3）で酸性化し、次いで、混合物を酢酸エチル（2×100mL）で抽出した。合わせた有機層を、水（25mL）で洗浄し、Na₂SO₄上で乾燥し、濃縮した。得られた粗混合物をカラムクロマトグラフィー（SiO₂、20%EA/pet. エーテル）により精製して、tert-ブチル7'-ニトロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1，4'-イソキノリン]-2'（3'H）-カルボキシレート（2.5g、56%）を淡黄色固体として得た。MS（LCMS）249.0 [M-C₄H₁₀] $^+$ 。

【0239】

ステップ2：EtOH（50mL）中tert-ブチル7'-ニトロ-1'H-スピロ[シクロプロパン-1，4'-イソキノリン]-2'（3'H）-カルボキシレート（1.0g、3.28mmol）の攪拌溶液に、SnCl₂（3.74g、19.67mmol）、続いて、NH₄Cl（1.04g、19.67mmol）を室温で添加した。反応物を70℃で1時間攪拌した。LCMSによる完了後、粗反応物を減圧下で濃縮し、水（50m

L) で希釈し、飽和 NaHCO_3 (pH: 8~9) で塩基性化した。次いで、混合物をセライトパッドを通して濾過し、30% MeOH:DCM (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、濃縮して、中間体 36 (615 mg、93%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (LCMS) 275.4 [M+H]⁺。

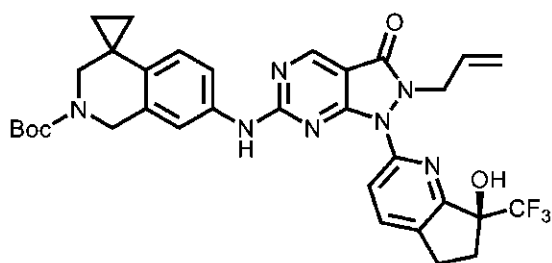
【0240】

中間体 37A

tert-ブチル (S) - 7' - ((2-アリル-1- (7-ヒドロキシ-7- (トリフルオロメチル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) - 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) アミノ) - 1' H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボキシレート

10

【化153】

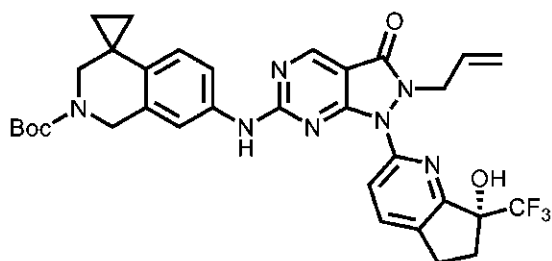


20

中間体 37B

tert-ブチル (R) - 7' - ((2-アリル-1- (7-ヒドロキシ-7- (トリフルオロメチル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) - 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) アミノ) - 1' H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボキシレート

【化154】



30

中間体 7 及び中間体 36 を使用して、実施例 2A 及び 2B について記載の手順に従って、中間体 37A 及び 37B を調製し、ラセミ体 tert-ブチル-7' - ((2-アリル-1- (7-ヒドロキシ-7- (トリフルオロメチル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] -ピリジン-2-イル) - 3-オキソ-2, 3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-6-イル) アミノ) - 1' H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] - 2' (3' H) - カルボキシレート (364 mg) を得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiralpak IC、35% メタノール) により分離し、ピーク 1 (中間体 37A、140 mg) 及びピーク 2 (中間体 37B、135 mg) を得た。中間体 37A: 黄色の固形物; MS (ESI) 650.5 [M+H]⁺。中間体 37B: 黄色の固形物; MS (ESI) 650.5 [M+H]⁺。絶対立体化学は、中間体 37A 及び中間体 37B に任意に割り当てた。

40

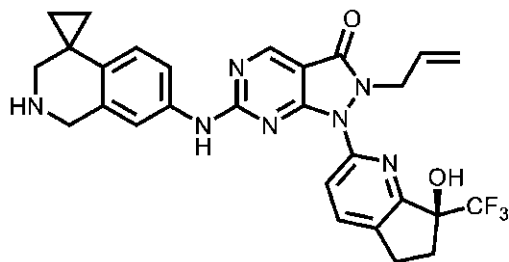
【0241】

実施例 30A

(S) - 2-アリル-6- ((2', 3'-ジヒドロ-1' H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン] - 7'-イル) アミノ) - 1- (7-ヒドロキシ-7- (トリフ

50

ルオロメチル) - 6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル) -
1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン
【化155】



10

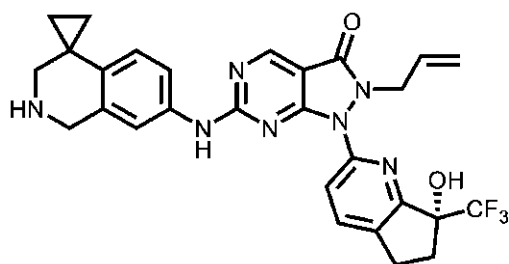
DCM (4 mL) 中、中間体 37A (140 mg、0.22 mmol) の攪拌溶液に、
Et₂O (1 mL) 中 2 M HCl を 0℃ で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で 4 時
間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、ジエチルエーテルを使用して微粉化して、高真空
下で乾燥させた後、HCl 塩として実施例 30A (60 mg、50%) を得た。¹H N
MR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.39 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.97 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.33-2.23 (s, 1H), 1.09 (s, 4H); MS (ESI) 550.5 [M+H]⁺.

20

【0242】

実施例 30B

【化156】



30

塩酸塩として実施例 30A の手順に従って実施例 30B を調製した。¹H NMR (4
00 MHz, DMSO-d₆) δ 10.38 (brs, 1H), 9.4 (s, 2H), 8.91 (s, 1H), 8.08 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.95 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.73 (s, 1H), 7.47 (d, J=8.8 Hz, 1H), 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H), 5.70-5.60 (m, 1H), 4.97 (d, J=15.4 Hz, 1H), 4.81-4.77 (m, 2H), 4.60-4.55 (m, 1H), 4.43-4.33 (m, 2H), 3.26 (brs, 1H), 3.13-2.94 (m, 2H), 2.67-2.56 (m, 2H), 2.33-2.23 (s, 1H), 1.09 (s, 4H); MS (ESI) 550.5 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例 30A 及び実施例 30B に任意に割り当てた。

40

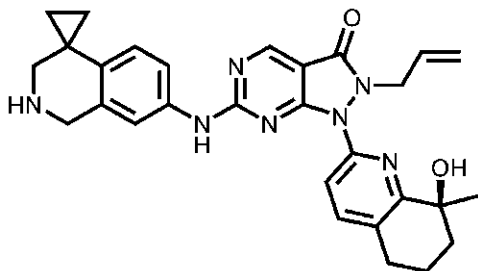
【0243】

実施例 31A

(S)-2-アリル-6-((2', 3'-ジヒドロ-1'H-スピロ [シクロプロパン-1, 4'-イソキノリン]-7'-イル) アミノ)-1-(8-ヒドロキシ-8-メチル-5, 6, 7, 8-テトラヒドロキノン-2-イル)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン

50

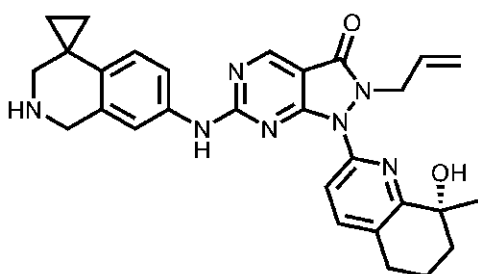
【化 1 5 7】



実施例 3 1 B

(R) - 2-アリル - 6 - ((2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - イソキノリン] - 7 ' - イル) アミノ) - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン

【化 1 5 8】



ステップ 1 : 中間体 3 2 及び中間体 3 5 を使用して、実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って、2-アリル - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 6 - ((2 ' - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - イソキノリン] - 7 ' - イル) アミノ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (3 6 4 m g 、 2 6 %) を調製した。MS (ESI) 6 0 6 . 4 [M + H] ⁺。

【 0 2 4 4 】

ステップ 2 : MeOH (1 2 m L) 中 2-アリル - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 6 - ((2 ' - (2 , 2 , 2 - トリフルオロアセチル) - 2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - イソキノリン] - 7 ' - イル) アミノ) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (4 0 0 m g 、 0 . 6 6 m m o l) の攪拌溶液に K₂CO₃ (1 8 3 m g 、 1 . 3 2 m m o l) を添加し、反応物を室温で 1 6 時間攪拌した。TLC による完了後、溶媒を蒸発させた。反応混合物を水 (2 0 m L) で希釈し、DCM 中 1 0 % MeOH (2 × 5 0 m L) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄) 、濾過し、減圧下で濃縮して、ラセミ体 2-アリル - 6 - ((2 ' , 3 ' - ジヒドロ - 1 ' H - スピロ [シクロプロパン - 1 , 4 ' - イソキノリン] - 7 ' - イル) アミノ) - 1 - (8 - ヒドロキシ - 8 - メチル - 5 , 6 , 7 , 8 - テトラヒドロキノリン - 2 - イル) - 1 , 2 - ジヒドロ - 3 H - ピラゾロ [3 , 4 - d] ピリミジン - 3 - オン (3 1 0 m g) を淡黄色の固形物として得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiralpak AD-H 、 (IPA 中 0 . 5 % イソプロピルアミン)) により分離して、ピーク 1 (実施例 3 1 A 、 1 2 0 m g) 及びピーク 2 (実施例 3 1 B 、 1 2 3 m g) を得た。実施例 3 1 A : 黄色の固形物 ; ¹H NMR (4 0 0 M H z , DMSO - d₆) δ 1 0 . 1 5 (b r s , 1 H) , 8 . 8 5 (s , 1 H) , 7 . 7 5 - 7 . 6 9 (m , 2 H) , 7 . 5 6 (b r s , 1 H) , 7 . 3 0 (d , J = 8 . 0 H z , 1 H) , 6 . 6 7 (d , J = 8 . 8 H z , 1 H) , 5 . 7 1 - 5 . 6 1 (m , 1 H) , 4 . 9 9 (d , J = 9 . 2 H z , 1 H) , 4 . 9 0 - 4 . 8 1 (m , 3 H) , 4 . 6 7 - 4 . 6 2 (d d , J = 1 6 H z ,

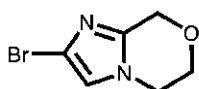
$J = 6.0 \text{ Hz}$, 1 H), 3.92 (s, 2 H) , $2.86 - 2.66 \text{ (m, 4 H)}$, $1.96 - 1.92 \text{ (m, 2 H)}$, $1.84 - 1.71 \text{ (m, 2 H)}$, 1.49 (s, 3 H) , 0.88 (s, 2 H) , 0.78 (s, 2 H) ; MS (ESI) 510.2 [M+H]^+ . 実施例 31B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz , DMSO-d_6) δ $10.15 \text{ (br s, 1 H)}$, 8.85 (s, 1 H) , $7.75 - 7.69 \text{ (m, 2 H)}$, 7.56 (br s, 1 H) , $7.30 \text{ (d, } J = 7.6 \text{ Hz, 1 H)}$, $6.67 \text{ (d, } J = 8.4 \text{ Hz, 1 H)}$, $5.70 - 5.63 \text{ (m, 1 H)}$, $4.99 \text{ (d, } J = 9.2 \text{ Hz, 1 H)}$, $4.89 - 4.80 \text{ (m, 3 H)}$, $4.67 - 4.62 \text{ (dd, } J = 16 \text{ Hz, } J = 5.6 \text{ Hz, 1 H)}$, 3.92 (s, 2 H) , $2.86 - 2.74 \text{ (m, 4 H)}$, $1.96 - 1.92 \text{ (m, 2 H)}$, $1.84 - 1.78 \text{ (m, 1 H)}$, $1.73 - 1.71 \text{ (m, 1 H)}$, 1.49 (s, 3 H) , 0.88 (s, 2 H) , 0.78 (s, 2 H) ; MS (ESI) 510.2 [M+H]^+ . 絶対立体化学は、実施例 31A 及び実施例 31B に任意に割り当てた。

10

【0245】

中間体 38

2-ブromo-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン
【化159】



20

ステップ1: 国際公開第2016138821号の手順に従って、5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジンを合成した。

【0246】

ステップ2: CH_3CN (30 mL) 中5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン (3 g , 24.16 mmol) の攪拌溶液に、NBS (9.04 g , 50.80 mmol) を 0°C で少しずつ添加した。反応物を 0°C で2時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を濃縮した。粗混合物を CCl_4 ($5 \times 30 \text{ mL}$) を使用して微粉化し、濾過し、濾液を真空下で濃縮して、2, 3-ジブromo-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン (3 g , 44%) を白色の固形物として得た。MS (ESI) 281.1 [M+H]^+ 。

30

【0247】

ステップ3: 乾燥THF中2, 3-ジブromo-5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン (500 mg , 1.76 mmol) の攪拌溶液に、 1.6 M iPrMgCl (1.65 mL , 2.85 mmol) を 0°C で滴下した。反応物を 0°C で2時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を水 (25 mL) でクエンチし、 EtOAc ($2 \times 30 \text{ mL}$) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 , $3\% \text{ MeOH}/\text{DCM}$) により精製して、中間体38 (280 mg , 77%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI) $m/z 203.3 \text{ [M+H]}^+$ 。

40

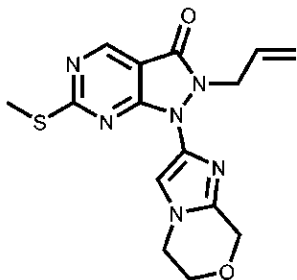
【0248】

中間体 39

2-アリル-1-(5, 6-ジヒドロ-8H-イミダゾ[2, 1-c][1, 4]オキサジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3, 4-d]ピリミジン-3-オン

50

【化 1 6 0】



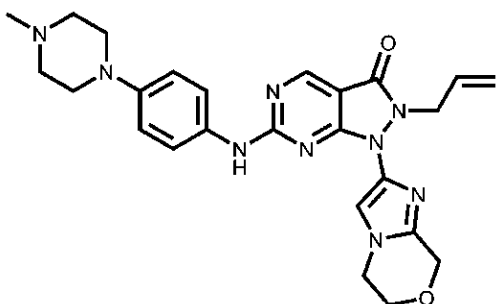
中間体 1 及び中間体 38 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 39 を調製した。混合物を 20 分間脱気し、次いで、マイクロ波にて、100℃で 2 時間加熱した。MS (ESI) 345.5 [M+H]⁺。

【0249】

実施例 32

2-アリル-1-(5,6-ジヒドロ-8-イミダゾ[2,1-c][1,4]オキサジン-2-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化 1 6 1】



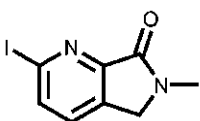
中間体 39 を使用して、実施例 2A 及び 2B について記載の手順に従って、実施例 32 (5mg) を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 9.94 (s, 1H), 8.77 (s, 1H), 7.53-7.48 (m, 3H), 6.86 (d, J=8.8Hz, 1H), 5.76 (s, 1H), 5.73-5.71 (m, 1H), 5.11 (d, J=10.8Hz, 1H), 5.03 (d, J=17.6Hz, 1H), 4.71 (s, 2H), 4.24 (s, 2H), 4.10-4.05 (m, 4H), 3.06 (t, J=4.4Hz, 4H), 2.50-2.42 (m, 4H), 2.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z 488.2 [M+H]⁺。

【0250】

中間体 40

2-ヨード-6-メチル-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-オン

【化 1 6 2】



ステップ 1: CH₃CN (50mL) 中 6-クロロ-3-メチルピコリネート (10g、54mmol) の攪拌溶液に、NaI (40g、270mmol)、続いて、TMS-Cl (36mL、270mmol) を室温で添加した。反応物を 8 時間還流させた。TLC による完了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水 (100mL) で希釈し、EtOAc (3×100mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧

下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、50% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、6-ヨード-3-メチルピコリン酸 (8 g、57%) をオフホワイトの固形物として得た。 ^1H NMR (300 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 13.50 (br s, 1H), 7.72 (d, $J=3\text{ Hz}$, 2H), 2.41 (s, 3H)。
【0251】

ステップ2: MeOH (80 mL) 中6-ヨード-3-メチルピコリン酸 (8 g、30 mmol) の攪拌溶液に、 H_2SO_4 (4.8 mL、91 mmol) を0℃で滴下した。氷浴を外し、混合物を還流下で12時間攪拌した。TLCによる完了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水 (100 mL) で希釈した。飽和 NaHCO_3 を使用してpHを9に調整し、反応物をEtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、20% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、メチル6-ヨード-3-メチルピコリネート (7 g、83%) を淡黄色の固形物として得た。MS (ESI) 278.3 [M+H]⁺。
【0252】

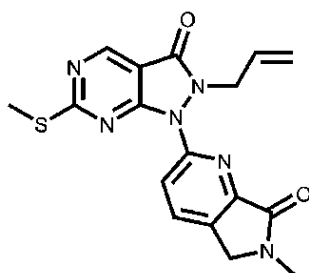
ステップ3: CCl_4 (100 mL) 中メチル6-ヨード-3-メチルピコリネート (8.5 g、30 mmol) の攪拌溶液に、NBS (7.1 g、39 mmol)、AIBN (492 mg、3 mmol) を添加した。反応物を65℃で16時間加熱した。TLCによる完了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水 (100 mL) に懸濁した。混合物をDCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた抽出物を乾燥させ (Na_2SO_4)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、15% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、メチル3-(ブロモメチル)-6-ヨードピコリネート (4.31 g、40%) を褐色の液状物として得た。MS (ESI) 356.1 [M+H]⁺。
【0253】

ステップ4: THF (10 mL) 中メチル3-(ブロモメチル)-6-ヨードピコリネート (3 g、8.4 mmol) の攪拌した室温の溶液に、THF中2.0 Mメチルアミン (42 mL、84 mmol) を添加した。反応物を室温で24時間攪拌した。TLCによる完了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水 (30 mL) で希釈した。得られた沈殿物を濾過し、乾燥させて、中間体40 (1.3 g、56%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI) 275.2 [M+H]⁺。
【0254】

中間体41

2-アリル-1-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化163】

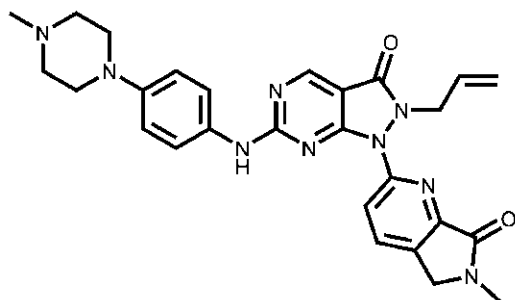


中間体1及び中間体40を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体41を調製した。混合物を20分間脱気し、次いで、マイクロ波にて、100℃で2時間加熱した。MS (ESI) 369.4 [M+H]⁺。
【0255】

実施例33

2-アリル-1-(6-メチル-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,

4-b] ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン
【化164】



10

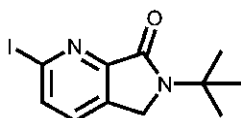
中間体41を使用して、実施例2A及び2Bについて記載の手順に従って、実施例33 (150mg)を調製した。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.11 (s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.33 (d, J=7.2Hz, 1H), 8.06 (d, J=8Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.94 (d, J=8.8Hz, 2H), 5.73-5.66 (m, 1H), 5.00 (d, J=10Hz, 1H), 4.86 (d, J=17.2Hz, 1H), 4.63-4.61 (m, 2H), 4.55 (s, 2H), 3.13 (s, 3H), 3.11-3.09 (m, 4H), 2.47-2.44 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 512.3 [M+H]⁺。

20

【0256】

中間体42

6-(tert-ブチル)-2-ヨード-5,6-ジヒドロ-7H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-7-オン
【化165】



30

THF (5mL) 中メチル3-(ブROMOMETHYL)-6-ヨードピコリネート (500mg、1.4mmol) の攪拌した室温の溶液に、tert-ブチルアミン (256mg、3.50mmol) を添加した。反応物を室温で16時間攪拌した。TLCによる完了後、溶媒を蒸発させ、残渣を水 (30mL) で希釈した。沈殿した固形物を濾過し、乾燥させて、中間体42 (220mg、49%) をオフホワイトの固形物として得た。¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 7.96 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.77 (d, J=8.0Hz, 1H), 4.54 (s, 2H), 1.49 (s, 9H)。

【0257】

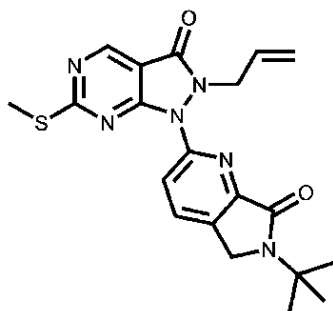
中間体43

2-アリル-1-(6-(tert-ブチル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

40

50

【化 1 6 6】



10

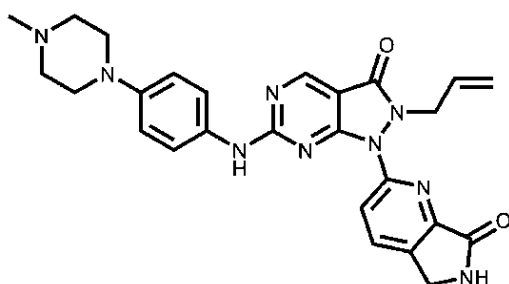
中間体 1 及び中間体 4 2 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 4 3 を調製した。混合物を 20 分間脱気し、次いで、マイクロ波にて、100℃で 2 時間加熱した。MS (ESI) 411.14 [M+H]⁺。

【0 2 5 8】

実施例 3 4

2-アリル-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1-(7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化 1 6 7】



20

ステップ 1：中間体 4 3 を使用して、実施例 2 A 及び 2 B について記載の手順に従って、2-アリル-1-(6-(tert-ブチル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (150 mg) を調製した。MS (ESI) 554.0 [M+H]⁺。

30

【0 2 5 9】

ステップ 2：2-アリル-1-(6-(tert-ブチル)-7-オキソ-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[3,4-b]ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (150 mg、7.05 mmol) の攪拌溶液に、トリフルオロメタンスルホン酸 (0.7 mL) を 0℃で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で 2 時間攪拌した。TLC による完了後、反応物を NaHCO₃ で中和し、次いで、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣を逆相 HPLC (H₂O/CH₃CN 勾配) により精製して、実施例 3 4 (10 mg) をオフホワイトの固形物として得た。¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.20 (br s, 1H), 9.09 (br s, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.32 (d, J=7.2 Hz, 1H), 8.07 (d, J=8.4 Hz, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.94 (d, J=8.4 Hz, 2H), 5.74-5.67 (m, 1H), 5.01 (d, J=10.0 Hz, 1H), 4.80 (d, J=18.0 Hz, 1H), 4.63 (br s, 2H), 4.46 (br s, 2H), 3.10 (s, 4H), 2.47-2.45 (m, 4H), 2.22 (s, 3H); MS (ESI) 498.2 [M+H]⁺。

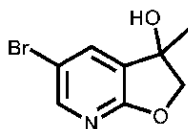
40

50

【0260】

中間体44

5-ブロモ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-3-オール
【化168】



ステップ1：DME（200mL）中エチル2-ヒドロキシアセテート（27.67g、266.14mmol）の攪拌溶液に、60%NaH（8.744g、380.2mmol）を0℃で少しずつ添加した。氷浴を外し、反応物を30分間攪拌した。エチル5-ブロモ-2-クロロニコチネート（20g、76.04mmol）を添加し、反応物を16時間還流させた。TLCによる完了後、反応物を減圧下で濃縮し、残渣を水（150mL）に溶解した。酢酸を使用して混合物をpH4に調整した。混合物をEtOAc（3×80mL）で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、30%EtOAc／石油エーテル）により精製して、エチル5-ブロモ-3-オキソ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート（8.5g、30%）をオフホワイトの固形物として得た。

MS（ESI）285.9 [M+H]⁺。

【0261】

ステップ2：エチル5-ブロモ-3-オキソ-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-2-カルボキシレート（9g、31.57mmol）と50%H₂SO₄水溶液（90mL）との混合物を60℃まで加熱し、16時間攪拌した。TLCによる完了後、反応混合物を氷冷水（200mL）で希釈し、EtOAc（2×200mL）で抽出した。合わせた有機層を水（150mL）、ブライン（200mL）で洗浄し、乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮して、5-ブロモフロ[2,3-b]ピリジン-3（2H）-オン（4.5g、66%）を淡褐色の固形物として得た。MS（ESI）213.8 [M+H]⁺。

【0262】

ステップ3：ジエチルエーテル（40mL）中5-ブロモフロ[2,3-b]ピリジン-3（2H）-オン（4g、18.77mmol）の攪拌溶液に、DEE（31mL、93.85mmol）中3.0M CH₃MgIを0℃で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で1時間攪拌した。反応混合物を飽和NH₄Cl（50mL）でクエンチし、EtOAc（3×50mL）で抽出した。有機層を乾燥させ（Na₂SO₄）、濾過し、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー（SiO₂、20%EtOAc／石油エーテル）により精製して、中間体44（2.0g、46%）を褐色の固形物として得た。MS（ESI）229.9 [M+H]⁺。

【0263】

中間体45

2-アリル-1-（3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-5-イル）-6-（メチルチオ）-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

10

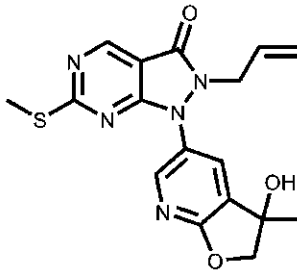
20

30

40

50

【化 1 6 9】



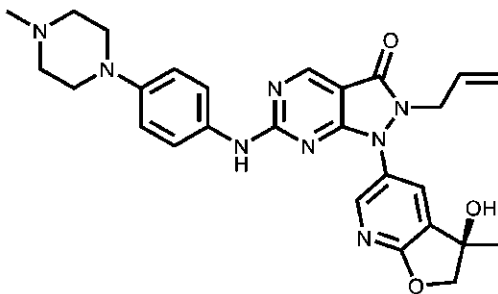
中間体 1 及び中間体 4 4 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 4 5 を調製した。混合物を 20 分間脱気し、次いで、マイクロ波にて、100℃で6時間加熱した。MS (ESI) 372.4 [M+H]⁺。

【0 2 6 4】

実施例 3 5 A

2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

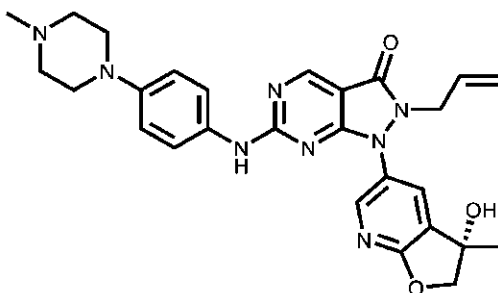
【化 1 7 0】



実施例 3 5 B

(S)-2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化 1 7 1】



中間体 4 5 を使用して、実施例 2 A 及び実施例 2 B について記載の手順に従って、実施例 3 5 A 及び 3 5 B を調製し、ラセミ体 2-アリル-1-(3-ヒドロキシ-3-メチル-2,3-ジヒドロフロ[2,3-b]ピリジン-5-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (150mg) を得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiral Pak AD-H、(35.0% (IPA 中 0.5% イソプロピルアミン)) により分離して、ピーク 1 (実施例 3 5 A、48mg) 及びピーク 2 (実施例 3 5 B、46mg) を得た。実施例 3 5 A: 黄色の固形物; ¹H NMR (

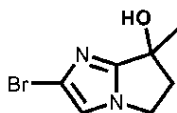
400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.30 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.18 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.84 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.73–5.64 (m, 1H), 5.11 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.09–3.01 (m, 4H), 2.46–2.41 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI) 515.2 [M+H]⁺. 実施例35B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.04 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.17 (d, $J=2.4$ Hz, 1H), 7.83 (br s, 1H), 7.49 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 6.83 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 5.83 (s, 1H), 5.74–5.65 (m, 1H), 5.11 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.97 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.44 (s, 2H), 4.23 (br s, 2H), 3.09–3.01 (m, 4H), 2.47–2.39 (m, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.57 (s, 3H); MS (ESI) 515.2 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例35A及び実施例35Bに任意に割り当てた。

【0265】

中間体46

2-ブロモ-7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-オール

【化172】



ステップ1: 米国特許出願公開第2012/0214762号に従って、5, 6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-オンを調製した。

【0266】

ステップ2: THF (150 mL) 中5, 6-ジヒドロ-7H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-オン (15 g、123.0 mmol) の0℃溶液に、3M MeMgBr (49 mL、147.0 mmol) を滴下した。氷浴を外し、反応物を室温で5時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を飽和NH₄Cl溶液で0℃でクエンチした。混合物を10% MeOH/DCM (2×200 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (Na₂SO₄)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、3% MeOH/DCM) により精製して、7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-オール (5.1 g、30%) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) 139.1 [M+H]⁺。

【0267】

ステップ3: DCM (140 mL) 中7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-オール (14 g、0.101 mol) の0℃の溶液に、NaHCO₃ (0.111 mmol) 及びNBS (37.7 g、0.212 mol) を10分かけて少しずつ添加した。氷浴を外し、反応物を室温で3時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、3% MeOH/DCM) により精製して、2, 3-ジブロモ-7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-オール (7 g、23%) を黄色の固形物として得た。MS (ESI) 296.8 [M+H]⁺。

【0268】

ステップ4: THF (70 mL) 中2, 3-ジブロモ-7-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1, 2-a]イミダゾール-7-オール (7 g、23.7 mmol) の0℃に、THF中1.3M i-PrMgCl (29 mL、37.9 mmol) を滴下し

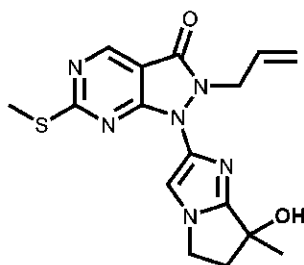
た。氷浴を外し、反応物を室温で2時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を飽和NH₄Cl(100mL)でクエンチし、EtOAc(2×300mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、溶媒を減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、3%MeOH/DCM)により精製して、中間体46(3.5g、68%)をオフホワイトの固形物として得た。MS(ESI)217.3[M+H]⁺。

【0269】

中間体47

2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化173】



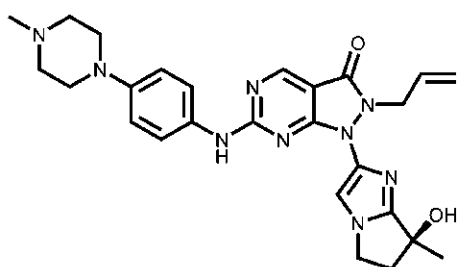
中間体1及び中間体46を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体47を調製した。MS(ESI)359.1[M+H]⁺。

【0270】

実施例36A

(S)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化174】



実施例36B

(R)-2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

10

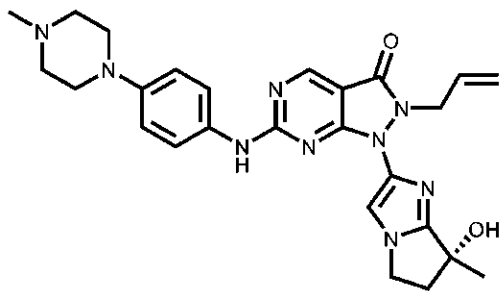
20

30

40

50

【化 1 7 5】



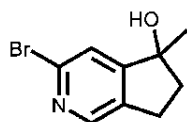
中間体 4 7 を使用して、実施例 2 A 及び実施例 2 B について記載の手順に従って、実施例 3 6 A 及び 3 6 B を調製し、ラセミ体 2-アリル-1-(7-ヒドロキシ-7-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-ピロロ[1,2-a]イミダゾール-2-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (250mg) を得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiralpak OJ-H、10.0% (エタノール中 0.5% DEA) により分離して、ピーク 1 (実施例 3 6 A、53mg) 及びピーク 2 (実施例 3 6 B、66mg) を得た。実施例 3 6 A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (br s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.50 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.10 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J=17.2\text{ Hz}$, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H) 3.05 (s, 4H), 2.44 (s, 1H) 2.43 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.49 (s, 3H); MS (ESI) 502.2 $[M+H]^+$. 実施例 3 6 B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400MHz, DMSO- d_6) δ 9.92 (br s, 1H), 8.77 (s, 2H), 7.50 (d, $J=8.4\text{ Hz}$, 2H), 7.45 (s, 1H), 6.85 (d, $J=7.2\text{ Hz}$, 2H), 5.75-5.68 (m, 1H), 5.55 (s, 1H), 5.10 (d, $J=10.0\text{ Hz}$, 1H), 5.02 (d, $J=17.2\text{ Hz}$, 1H), 4.24 (s, 2H), 4.12-4.02 (m, 2H), 3.06 (s, 4H), 2.46 (s, 1H), 2.45 (s, 4H), 2.21 (s, 3H), 1.50 (s, 3H); MS (ESI) 502.3 $[M+H]^+$. 絶対立体化学は、実施例 3 6 A 及び実施例 3 6 B に任意に割り当てた。

【0 2 7 1】

中間体 4 8

3-ブロモ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-オール

【化 1 7 6】



ステップ 1: 3-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-オンを、Sakairi, M., Arzneimittel Forschung, 62 (11), 537-544; 2012 に従って調製した。

【0 2 7 2】

ステップ 2: ジブロモメタン (2mL) 中 3-アミノ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-オン (200mg、1.34mmol) の 0℃ の溶液に、 CuBr_2 (0.149g、0.668mmol) を少しずつ添加した。次いで、亜硝酸イソアミル (0.179g、1.49mmol) を滴下した。反応混合物を室温まで加温

し、16時間撹拌した。反応物を水(50mL)でクエンチし、飽和NaHCO₃で塩基性化し、DCM(2×50mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、30%EtOAc／石油エーテル)により精製して、3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-オン(60mg、21%)を褐色の固形物として得た。MS(ESI) 212.3 [M+H]⁺。

【0273】

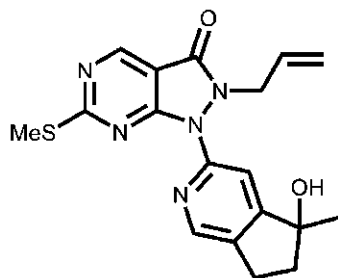
ステップ3: Et₂O(2mL)中3-ブロモ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-5-オン(50mg、0.23mmol)の0℃の溶液に、Et₂O(0.4mL、1.15mmol)中3.0M MeMgBrを添加した。氷浴を外し、反応物を室温で16時間撹拌した。TLCによる完了後、反応物を氷水(15mL)に注ぎ、EtOAc(2×20mL)で抽出した。有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、減圧下で濃縮した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー(SiO₂、30%EtOAc／石油エーテル)により精製して、中間体48(15mg、28%)を褐色の固形物として得た。MS(ESI) 228.4 [M+H]⁺。

【0274】

中間体49

2-アリル-1-(5-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化177】



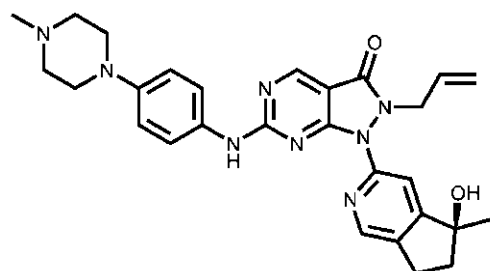
中間体1及び中間体48を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体49を調製した。MS(ESI) 370.4 [M+H]⁺。

【0275】

実施例37A

(S)-2-アリル-1-(5-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化178】

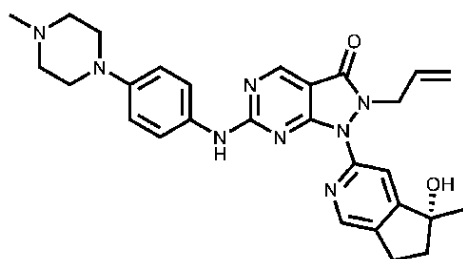


実施例37B

(R)-2-アリル-1-(5-ヒドロキシ-5-メチル-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[c]ピリジン-3-イル)-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-

イル) フェニル) アミノ) - 1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン

【化179】



10

中間体49を使用して、実施例9A及び実施例9Bについて記載の手順に従って、実施例37A及び37Bを調製し、ラセミ体2-アリル-1-(5-ヒドロキシ-5-メチル-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [c] ピリジン-3-イル) -6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル) フェニル) アミノ) -1, 2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3, 4-d] ピリミジン-3-オン (25mg) を得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー (Chiralpak AD-H 20.0% (メタノール中0.5% DEA)) により分離して、ピーク1 (実施例37A、10mg) 及びピーク2 (実施例37B、10mg) を得た。実施例37A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.93 (d, $J=8.8$ Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d, $J=10$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.07-3.03 (m, 4H), 3.02-2.81 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 513.4 $[M+H]^+$. 実施例37B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.14 (br s, 1H), 8.81 (s, 1H), 8.37 (s, 1H), 7.75 (br s, 1H), 7.58 (br s, 2H), 6.93 (d, $J=12.4$ Hz, 2H), 5.70-5.61 (m, 1H), 5.49 (s, 1H), 5.02 (d, $J=9.6$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.2$ Hz, 1H), 4.65-4.45 (m, 2H), 3.08-3.06 (m, 4H), 3.04-2.81 (m, 2H), 2.46-2.43 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.16 (t, $J=7.6$ Hz, 2H), 1.45 (s, 3H); MS (ESI) 513.7 $[M+H]^+$. 絶対立体化学は、実施例37A及び実施例37Bに任意に割り当てた。

20

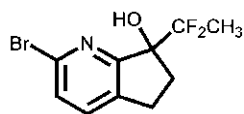
30

【0276】

中間体50

2-ブロモ-7-(1, 1-ジフルオロエチル)-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール

【化180】



40

ステップ1: THF (50 mL) 中2-ブロモ-5, 6-ジヒドロ-7H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オン (5 g、23.58 mmol) の攪拌溶液に、THF (70.7 mL、35.37 mmol) 中0.5 M $i\text{PrMgCl}$ を0℃で滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。完了時、反応物を0℃まで冷却し、飽和 NH_4Cl (100 mL) 溶液でクエンチし、 EtOAc (2×200 mL) で抽出した。合わせた抽出物をブライン (200 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾燥固した。残渣を

50

フラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、15% EtOAc / ヘキサン) により精製して、2-ブロモ-7- (プロパー-1-エン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (1.7 g、28%) を黄色の液状物として得た。MS (ESI) 254.1 [M+H]⁺。

【0277】

ステップ2: THF (25 mL) 中2-ブロモ-7- (プロパー-1-エン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (2.5 g、9.82 mmol) の溶液に、60% NaH (590 mg、14.76 mmol) を0℃で添加した。混合物を30分間攪拌し、無水酢酸 (1.39 mL、14.76 mmol) を0℃で滴下した。反応物を室温で16時間攪拌した。TLCによる完了後、反応物を氷水でクエンチし、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。合わせた抽出物を水 (100 mL)、ブライン (100 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、蒸発乾燥固した。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (中性アルミナ、10% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、2-ブロモ-7- (プロパー-1-エン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (1.7 g、58%) を黄色の液状物として得た。MS (ESI) 296.0 [M+H]⁺。

【0278】

ステップ3: MeOH (40 mL) 中2-ブロモ-7- (プロパー-1-エン-2-イル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (3.4 g、11.5 mmol) の攪拌溶液に-78℃で30分間オゾンガスをパージした。TLCによる完了時、反応物を1 mL のジメチルスルフィドで-78℃でクエンチし、室温で1時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、水 (100 mL) 及び EtOAc (200 mL) で希釈した。有機層を分離し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させて、7-アセチル-2-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (2.1 g、61%) を白色の固形物として得た。MS (ESI) m/z 298.1 [M+H]⁺。

【0279】

ステップ4: 封管において、7-アセチル-2-ブロモ-6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (800 mg、2.69 mmol) に DAST (8.9 mL、67.34 mmol) を添加し、反応物を室温で2日間攪拌した。完了時、反応混合物を破碎氷に滴下し、EtOAc (2×100 mL) で抽出した。有機層を分離し、水 (2×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させた。残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO_2 、10% EtOAc / ヘキサン) により精製して、2-ブロモ-7- (1, 1-ジフルオロエチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (85 mg、10%) を褐色の油状物として得た。MS (ESI) 320.1 [M+H]⁺。

【0280】

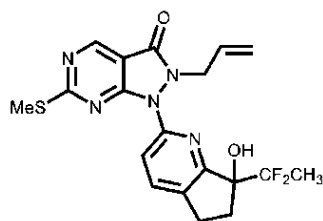
ステップ5: MeOH (5 mL) 中2-ブロモ-7- (1, 1-ジフルオロエチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-イルアセテート (300 mg、0.937 mmol) の攪拌溶液に、 K_2CO_3 (259 mg、1.88 mmol) を0℃で添加した。氷浴を外し、反応物を室温で3時間攪拌した。TLCによる完了時、反応混合物を減圧下で濃縮した。水 (20 mL) を添加し、混合物を EtOAc (2×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を水 (2×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na_2SO_4)、減圧下で蒸発させて、(2-ブロモ-7- (1, 1-ジフルオロエチル) -6, 7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-7-オール (230 mg、0.83 mmol、88%) を褐色の液状物として得た。MS (ESI) 278.0 [M+H]⁺。

【0281】

中間体 51

2-アリル-1- (7- (1, 1-ジフルオロエチル) -7-ヒドロキシ-6, 7-ジ

ヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-(メチルチオ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン
【化181】



10

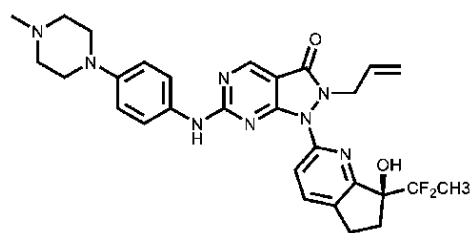
中間体1及び中間体50を使用して、中間体3について記載の手順に従って中間体51を調製した。MS (ESI) 420.2 [M+H]⁺。

【0282】

実施例38A

(S)-2-アリル-1-(7-(1,1-ジフルオロエチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン

【化182】

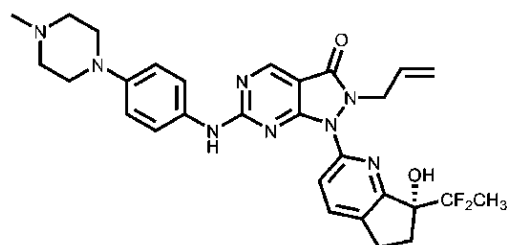


20

実施例38B

(R)-2-アリル-1-(7-(1,1-ジフルオロエチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン

【化183】



30

中間体51を使用して、実施例9A及び9Bについて記載の手順に従って、実施例38A及び38Bを調製して、ラセミ体2-アリル-1-(7-(1,1-ジフルオロエチル)-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ [b] ピリジン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ [3,4-d] ピリミジン-3-オン (105mg)を得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー (Chiral Pak AD-H、(30.0% (MeOH中0.5%DEA)))により分離して、ピーク1 (実施例38A、10mg)及びピーク2 (実施例38B、20mg)を得た。実施例38A: ¹H NMR (400MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.0Hz, 1H), 7.57

40

50

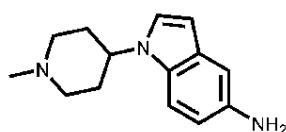
(br s, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.6–5.62 (m, 1H), 4.99 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.86–4.77 (m, 2H), 4.5 (m, 1H), 3.09 (s, 5H), 3.01–2.99 (m, 1H), 2.98–2.89 (m, 1H), 2.50–2.46 (m, 4H), 2.22 (s, 3H), 2.20–2.10 (m, 1H), 1.92 (t, J=19.6 Hz, 3H); MS (ESI) 563.5 [M+H]⁺. 実施例38B: ¹H NMR (400 MHz, DMSO-d₆) δ 10.03 (br s, 1H), 8.82 (s, 1H), 8.01 (br s, 1H), 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H), 7.57 (br s, 2H), 6.92 (d, J=8.8 Hz, 2H), 6.12 (s, 1H), 5.66–5.64 (m, 1H), 5.00–4.97 (d, J=9.6 Hz, 1H), 4.85–4.81 (m, 2H), 4.57 (m, 1H), 3.09–2.86 (m, 5H), 2.89–2.88 (m, 1H), 2.57–2.50 (m, 5H), 2.22 (s, 3H), 2.15–2.05 (m, 1H) 1.92 (t, J=19.6 Hz, 3H); MS (ESI) 563.5 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例38A及び実施例38Bに任意に割り当てた。

【0283】

中間体52

1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-アミン

【化184】



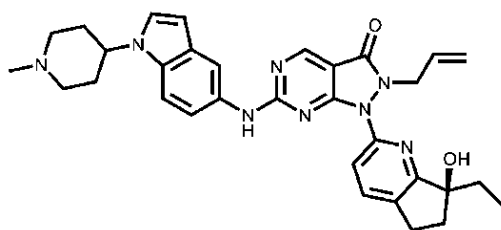
欧州特許第2141163号に記載の手順に従って、中間体52を調製した。MS (ESI) 230.6 [M+H]⁺。

【0284】

実施例39A

(S)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

【化185】



実施例39B

(R)-2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-((1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

10

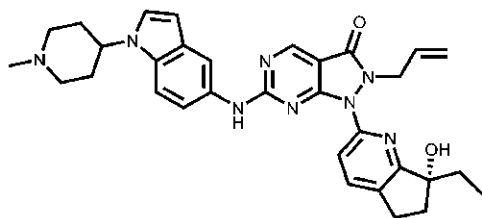
20

30

40

50

【化 186】



中間体 17 及び中間体 52 を使用して、実施例 9A 及び 9B について記載の手順に従って実施例 39A 及び 39B を調製し、ラセミ体 2-アリル-1-(7-エチル-7-ヒドロキシ-6,7-ジヒドロ-5H-シクロペンタ[b]ピリジン-2-イル)-6-(1-(1-メチルピペリジン-4-イル)-1H-インドール-5-イル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン (240 mg) を得た。エナンチオマーをキラル SFC クロマトグラフィー (Chiral Pak AD-H、(30.0% (MeOH 中 0.5% DEA))) により分離して、ピーク 1 (実施例 39A、69 mg) 及びピーク 2 (実施例 39B、67 mg) を得た。実施例 39A: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ 10.21 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.0$ Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 1H), 6.43 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.73–5.63 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=16.4$ Hz, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.60–4.50 (m, 1H), 4.35–4.25 (m, 1H), 3.01–2.89 (m, 3H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24–2.12 (m, 3H), 2.03–1.86 (m, 6H), 1.73–1.68 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 565.5 $[M+H]^+$ 。実施例 39B: 黄色の固形物; ^1H NMR (400 MHz, DMSO- d_6) δ

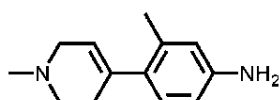
10.21 (br s, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.09 (br s, 1H), 7.90 (d, $J=7.6$ Hz, 1H), 7.77 (d, $J=8.4$ Hz, 1H), 7.49–7.46 (m, 2H), 7.40–7.30 (m, 1H), 6.43 (d, $J=3.2$ Hz, 1H), 5.71–5.63 (m, 1H), 5.06 (s, 1H), 4.99 (d, $J=10.4$ Hz, 1H), 4.86 (d, $J=17.6$ Hz, 1H), 4.83–4.70 (m, 1H), 4.60–4.55 (m, 1H), 4.35–4.25 (m, 1H), 3.00–2.89 (m, 3H), 2.82–2.75 (m, 1H), 2.24 (s, 3H), 2.24–2.12 (m, 6H), 2.03–1.86 (m, 6H), 1.73–1.68 (m, 1H), 0.87 (t, $J=7.4$ Hz, 3H); MS (ESI) 565.4 $[M+H]^+$ 。絶対立体化学は、実施例 39A 及び実施例 39B に任意に割り当てた。

【0285】

中間体 53

3-メチル-4-(1-メチル-1,2,3,6-テトラヒドロピリジン-4-イル)アニリン

【化 187】



国際公開第 2014/134308 号に記載の手順に従って、中間体 53 を調製した。MS (ESI) 203.4 $[M+H]^+$ 。

【0286】

50

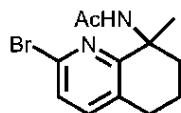
0.5 (s, 1H), 4.99 (d, J=10 Hz, 1H), 4.85 (d, J=17.2 Hz, 1H), 4.74–4.59 (m, 2H), 2.97–2.95 (m, 3H), 2.82–2.80 (m, 1H), 2.56–2.50 (m, 2H), 2.28–2.19 (m, 9H), 2.01–1.69 (m, 3H), 0.86 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) 538.2 [M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例 40A 及び実施例 40B に任意に割り当てた。

【0287】

中間体 54

N-(2-ブロモ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アセトアミド

【化190】

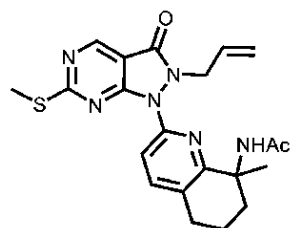


アセトニトリル (6 mL) 中、中間体 31 (250 mg、1.037 mmol) の攪拌溶液に、クロロスルホン酸 (0.2 mL) を室温で添加し、2 時間攪拌した。反応物を減圧下で濃縮し、水 (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×10 mL) で抽出し、乾燥させ (Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。上記の反応を 3×250 mg スケールで繰り返した。合わせた残渣をフラッシュクロマトグラフィー (SiO₂、40% EtOAc / 石油エーテル) により精製して、中間体 54 (480 mg、41%) をオフホワイトの固形物として得た。MS (ESI) 283.1 [M+1]⁺。

【0288】

中間体 55

【化191】



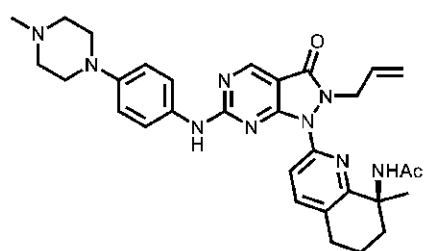
中間体 1 及び中間体 54 を使用して、中間体 3 について記載の手順に従って中間体 55 を調製した。MS (ESI) 425.1 [M+H]⁺。

【0289】

実施例 41A

(S)-N-(2-(2-アリル-6-(4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アセトアミド

【化192】



実施例 41B

10

20

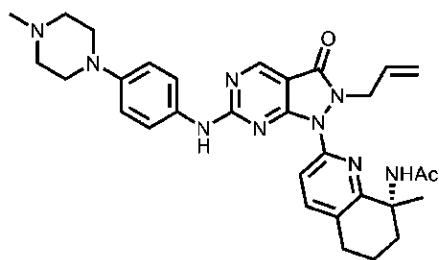
30

40

50

(R)-N-(2-(2-アリル-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アセトアミド

【化193】



10

中間体17及び中間体55を使用して、実施例9A及び9Bについて記載の手順に従って実施例41A及び41Bを調製し、ラセミ体N-(2-(2-アリル-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アセトアミド(220mg)を得た。エナンチオマーをキラルSFCクロマトグラフィー(Chiralpak IC、(40.0%(MeOH中0.5%DEA))により分離して、ピーク1(実施例41A、70mg)及びピーク2(実施例41B、50mg)を得た。実施例41A：黄色の固形物；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.12(b r s, 1H), 8.80(s, 1H), 8.18(s, 1H), 7.71(d, J=7.6Hz, 1H), 7.60(d, J=8.0Hz, 3H), 6.96(d, J=8.8Hz, 2H), 5.60-5.55(m, 1H), 4.97(d, J=10.0Hz, 1H), 4.87(d, J=17.2Hz, 1H), 4.75-4.70(m, 1H), 4.53-4.51(m, 1H), 3.30-3.10(m, 4H), 2.93-2.76(m, 6H), 2.68-2.58(m, 4H), 1.86-1.68(m, 6H), 1.40(s, 3H); MS(ESI) 568.2[M+H]⁺. 実施例41B：黄色の固形物；¹H NMR(400MHz, DMSO-d₆) δ 10.12(b r s, 1H), 8.79(s, 1H), 8.17(s, 1H), 7.71(d, J=7.6Hz, 1H), 7.60(d, J=8.0Hz, 3H), 6.92(d, J=8.8Hz, 2H), 5.60-5.55(m, 1H), 4.97(d, J=10.4Hz, 1H), 4.87(d, J=17.2Hz, 1H), 4.73-4.69(m, 1H), 4.53-4.48(m, 1H), 3.10(s, 4H), 2.79(m, 2H), 2.63-2.58(m, 1H), 2.47-2.44(m, 4H), 2.22(s, 3H), 1.84-1.68(m, 6H), 1.40(s, 3H); MS(ESI) 568.2[M+H]⁺. 絶対立体化学は、実施例41A及び実施例41Bに任意に割り当てた。

20

30

【0290】

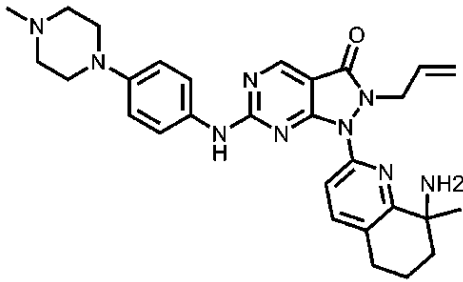
実施例42

40

2-アリル-1-(8-アミノ-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-2-イル)-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-1,2-ジヒドロ-3H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-3-オン

50

【化194】



圧力管内のN-(2-(2-アリル-6-((4-(4-メチルピペラジン-1-イル)フェニル)アミノ)-3-オキソ-2,3-ジヒドロ-1H-ピラゾロ[3,4-d]ピリミジン-1-イル)-8-メチル-5,6,7,8-テトラヒドロキノリン-8-イル)アセトアミド(500mg、0.881mmol)の攪拌溶液に、1,4-ジオキサン(10mL)及び6M HCl(10mL)を添加した。反応物を100℃で16時間加熱した。反応物を減圧下で濃縮し、pHを1M NaOHで8に調整した。混合物を10% MeOH/DCM(3×50mL)で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ(Na₂SO₄)、濾過し、減圧下で濃縮した。粗残渣を、HPLCクロマトグラフィー(C18、水/CH₃CN)により精製して、実施例42(90mg、19%)を淡黄色の固形物として得た。¹H NMR(300MHz, DMSO-d₆) δ 10.15(brs, 1H), 8.81(s, 1H), 7.74(d, J=8.1Hz, 1H), 7.65-7.52(m, 3H), 6.92(d, J=9.3Hz, 2H), 5.76-5.60(m, 1H), 5.00(d, J=10.2Hz, 1H), 4.86(d, J=17.1Hz, 1H), 4.74-4.60(m, 2H), 3.15-3.05(m, 4H), 2.85-2.75(m, 2H), 2.48-2.43(m, 4H), 2.25(s, 3H), 1.90-1.75(m, 6H), 1.35(s, 3H); MS(ESI) 526.2 [M+H]⁺。

【0291】

手順A

Wee1結合アッセイ

蛍光共鳴エネルギー移動(Fluorescence Resonance Energy Transfer、FRET)ア

ッセイを使用することによって、Wee1キナーゼを測定した。384ウェルプレートにおいて、Wee1キナーゼ(最終濃度2nM)を、AlexaFluor標識トレーサー178(最終濃度50nM、K_d=24nM)、Eu抗GST抗体(最終濃度2nM)、次いで、阻害剤(0.003~10マイクロモル濃度)と、最終体積16μLのキナーゼ緩衝液(50mM HEPES pH7.5、0.01%BRIJ-35、10mM MgCl₂、1mM EGTA)中で混合した。プレートを30秒間振盪し、室温で60分間インキュベートし、蛍光プレートリーダーに記録した。結果を表1に示す。

【0292】

手順B

H23細胞増殖アッセイ

H23[ATCC(CRL-5800(商標))]細胞を増殖させ、10%FBS及び1%ペニシリン-ストレプトマイシンを含むRPMI-1640培地で維持した。細胞を、DMSOで希釈した化合物で処理し、9点5倍連続希釈を行った。プレートを、37℃、5%CO₂中に置き、4日間インキュベートした。プレートを短時間(2分間)振盪し、室温で10分間インキュベートした後に、100μLのCellTiter-Glo試薬(Promega)をアッセイプレートに添加することによって現像した。プレートを、CellTiter-Gloプロトコルに従ってM5eプレートリーダーで読み取る。GraphPad Prismソフトウェアを使用してIC₅₀値を得る。結果を表1に示す。

す。

【 0 2 9 3 】

【 表 1 - 1 】

表 1. W e e 1 酵素及び細胞データ

実施例番号	W e e 1 酵素 (n M)	H 2 3 (n M)
A Z D 1 7 7 5	A	B
1 A	A	C
1 B	A	
2 A	A	C
2 B	A	B
3 A	A	C
3 B	A	B
4 A	A	C
4 B	A	C
5 A	--	C
5 B	--	B
6 A	--	C
6 B	--	B
7	A	C
8	A	B
9 A	A	B
9 B	A	B
1 0 A	A	B
1 0 B	A	B
1 1 A	A	C
1 1 B	A	B
1 2 A	A	B
1 2 B	A	A
1 3 A	--	B
1 3 B	--	A
1 4	--	B
1 5 A	A	C
1 5 B	A	B
1 6 A	--	B
1 6 B	A	B
1 7 A	--	B
1 7 B	--	B
1 8 A	--	B
1 8 B	--	B
1 9 A	--	C
1 9 B	--	B
2 0 A	--	C
2 0 B	--	B
2 1 A	A	C
2 1 B	A	B
2 2 A	B	C
2 2 B	A	B
2 3 A	--	B
2 3 B	--	A
2 4 A	--	B
2 4 B	--	B
2 5 A	A	B
2 5 B	A	B

【 0 2 9 4 】

10

20

30

40

50

【表 1 - 2】

(表 1 の続き)

実施例番号	W e e 1 酵素 (nM)	H 2 3 (nM)
2 6 A	A	C
2 6 B	A	A
2 7 A	A	B
2 7 B	A	B
2 8 A	--	B
2 8 B	--	B
3 0 A	A	B
3 0 B	A	B
3 1 A	--	A
3 1 B	--	A
3 2	B	C
3 3	B	C
3 4	A	--
3 5 A	B	C
3 5 B	B	C
3 6 A	B	C
3 6 B	C	C
3 7 A	--	C
3 7 B	--	C
3 8 A	--	C
3 8 B	--	B
3 9 A	--	B
3 9 B	--	B
4 0 A	--	B
4 0 B	--	A
4 1 A	--	C
4 1 B	--	C

W e e 1 酵素の IC_{50} に関しては、 $A = \text{単一} IC_{50} \leq 10 \text{ nM}$; $B = \text{単一} IC_{50} > 10 \text{ nM}$ かつ $< 100 \text{ nM}$; $C = \text{単一} IC_{50} \geq 100 \text{ nM}$ である。H 2 3 の IC_{50} に関しては、 $A = \text{単一} IC_{50} \leq 100 \text{ nM}$; $B = \text{単一} IC_{50} > 100 \text{ nM}$ かつ $< 1000 \text{ nM}$; $C = \text{単一} IC_{50} \geq 1000 \text{ nM}$ である。

【0295】

その上、上文は、明確さと理解のために、図及び実施例としてある程度詳細に記述されているが、本開示の趣旨を逸脱することなく数多くの様々な修正がなされ得ることが、当業者によって理解される。したがって、本明細書に開示される形態は例示にすぎず、本開示の範囲を限定することは意図されていないが、それどころか本発明の真の範囲及び趣旨に沿った全ての修正及び代替案を包含することも明確に理解するべきである。

フロントページの続き

(51)国際特許分類

A 6 1 P 35/00 (2006.01)

F I

A 6 1 K 31/519

A 6 1 P 35/02

A 6 1 P 35/00

(33)優先権主張国・地域又は機関

米国(US)

2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード トウ ザ キュア 1 0 8 3 5

(72)発明者 ボーレン, ブラント クレイトン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード トウ ザ
キュア 1 0 8 3 5

(72)発明者 ヘッジ, サイー ガジャナン

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード トウ ザ
キュア 1 0 8 3 5

(72)発明者 リー, フィ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード トウ ザ
キュア 1 0 8 3 5

(72)発明者 ウンニ, アディティア クリシュナ

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード トウ ザ
キュア 1 0 8 3 5

(72)発明者 アブラハム, サニー

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード トウ ザ
キュア 1 0 8 3 5

(72)発明者 ホプキンス, チャド ダニエル

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード トウ ザ
キュア 1 0 8 3 5

(72)発明者 バリワル, スニール

アメリカ合衆国 カリフォルニア 9 2 1 2 1 サン ディエゴ スイート 2 0 5 ロード トウ ザ
キュア 1 0 8 3 5

審査官 阿久津 江梨子

(56)参考文献 特表 2 0 2 1 - 5 1 6 2 4 2 (J P, A)

特開 2 0 1 0 - 1 3 2 6 8 9 (J P, A)

国際公開第 2 0 0 9 / 0 5 4 3 3 2 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 7 / 0 7 5 6 2 9 (W O, A 1)

国際公開第 2 0 1 9 / 0 3 7 6 7 8 (W O, A 1)

特表 2 0 2 0 - 5 2 9 9 9 3 (J P, A)

国際公開第 2 0 1 8 / 1 7 1 6 3 3 (W O, A 1)

(58)調査した分野 (Int.Cl., D B名)

C 0 7 D

A 6 1 K

A 6 1 P

C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)