(12) 特許協力条約に基づいて公開された国際出願

(19) 世界知的所有権機関
国際事務局

(43) 国際公開日
2020年8月20日(20.08.2020)

WIPO | PCT

(10) 国際公開番号
WO 2020/166680 A1

(51) 国際特許分類:
A61P 35/00 (2006.01) *A61K 31/519* (2006.01)
C07D 487/04 (2006.01) *A61K 31/53* (2006.01)
C07D 519/00 (2006.01) *A61K 31/5377* (2006.01)

(21) 国際出願番号： PCT/JP2020/005684

(22) 国際出願日： 2020年2月14日(14.02.2020)

(25) 国際出願の言語： 日本語

(26) 国際公開の言語： 日本語

(30) 優先権データ：
特願 2019-025844 2019年2月15日(15.02.2019) JP

(71) 出願人: 大鵬薬品工業株式会社 (**TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.**) [JP/JP]; 〒1018444 東京都千代田区神田錦町１－２７ Tokyo (JP).

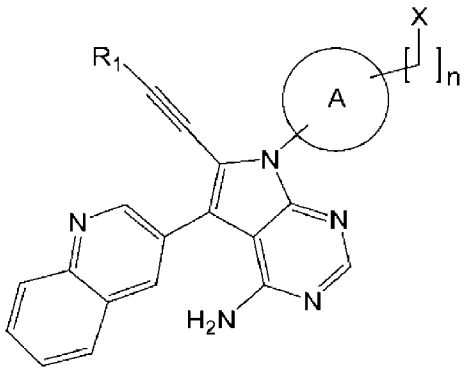
(72) 発明者: 山本 冬樹 (**YAMAMOTO Fuyuki**); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 水谷 尊志 (**MIZUTANI Takashi**); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 春日 秀文 (**KASUGA Hidefumi**); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 渕田 大和 (**FUCHIDA Hirokazu**); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 原 翔輝 (**HARA Shoki**); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 小早川 優 (**KOBAYAKAWA Yu**); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP). 荻野 悦夫 (**OGINO Yoshio**); 〒3002611 茨城県つくば市大久保３ 大鵬薬品工業株式会社内 Ibaraki (JP).

(74) 代理人: 小林 浩, 外 (**KOBAYASHI Hiroshi** et al.); 〒1040028 東京都中央区八重洲二丁目８番７号 福岡ビル９階 阿部・井窪・片山法律事務所 Tokyo (JP).

(81) 指定国(表示のない限り、全ての種類の国内保護が可能): AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL,

(54) **Title:** 7H-PYRROLO[2,3-D]PYRIMIDINE-4-AMINE DERIVATIVE

(54) 発明の名称： ７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン誘導体



（Ｉ）

(57) **Abstract:** The present invention provides a novel compound inhibiting EGFR or a salt of the compound. According to one embodiment of the present invention, provided is a compound represented by general formula (I) or a pharmaceutically acceptable salt thereof.

(57) 要約：本発明はＥＧＦＲを阻害する新規な化合物又はその塩を提供するものである。本発明の一態様によれば、下記一般式（Ｉ）で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

WO 2020/166680 A1

［続葉有］

ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, WS, ZA, ZM, ZW.

(84) 指定国(表示のない限り、全ての種類の広域保護が可能): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), ユーラシア (AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), ヨーロッパ (AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

添付公開書類:

— 国際調査報告 (条約第21条(3))

— 明細書の別個の部分として表した配列リスト (規則5.2(a))

明　細　書

発明の名称 ：

７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン誘導体

技術分野

[0001] 本発明は、上皮成長因子受容体（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ　Ｒｅｃｅｐｔｏｒ；ＥＧＦＲ）阻害作用を有する置換化合物及びこれらを有効成分として含有する医薬組成物に関するものである。

背景技術

[0002] ＥＧＦＲは受容体型チロシンキナーゼであり、正常組織においてはリガンドである上皮成長因子（Ｅｐｉｄｅｒｍａｌ　Ｇｒｏｗｔｈ　Ｆａｃｔｏｒ；ＥＧＦ）と結合して生理機能を発揮し、上皮組織において増殖やアポトーシス阻害等に寄与している（非特許文献１）。

[0003] また、ＥＧＦＲは癌遺伝子の一つでもあり、ＥＧＦＲ遺伝子の増幅や蛋白質の高発現や変異が様々な癌種、例えば頭頸部癌、乳癌、大腸癌、食道癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、脳腫瘍等で知られている（非特許文献２）。東アジア及び欧米各国では、人口１０万人あたり約９０人から１０５人が毎年癌で死亡しており死因の上位を占めている（非特許文献３）。中でも肺癌による死亡者数は世界全体では年間約１４０万人にも達しており、非小細胞肺癌は肺癌の８０％以上を占めるため有効な治療法の開発が望まれている（非特許文献４）。

[0004] 近年これらの癌の原因遺伝子が特定されつつあり、ＥＧＦＲ遺伝子の変異もその一つで活性型変異ＥＧＦＲ蛋白質をもたらす。活性型変異ＥＧＦＲ蛋白質とは、例えば、例えば、エクソン１９の一部（７４６－７５０アミノ酸等）が欠失したもの（ＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９））や８５８番アミノ酸がロイシンからアルギニンへ変異したもの（ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ））等で、日本においては、例えば非小細胞肺癌の２０－４０％で、また、欧米においても非小細胞肺癌の１０－１５％でこの様な変異が報告されている。これらの変

異を有する非小細胞肺癌はＥＧＦＲのキナーゼ活性を阻害する薬剤（ＥＧＦＲ阻害剤）のゲフィチニブ（ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ）（商品名Ｉｒｅｓｓａ（登録商標））及びエルロチニブ（ｅｒｌｏｔｉｎｉｂ）（商品名Ｔａｒｃｅｖａ（登録商標））に対する感受性が高いので、これらの薬剤が日本や欧米で治療薬として用いられている。しかし、使用開始から６－１２ヶ月経つとｇｅｆｉｔｉｎｉｂ及びｅｒｌｏｔｉｎｉｂに対する耐性を獲得して治療効果が弱くなるため、この獲得耐性が高感受性変異型ＥＧＦＲを有する非小細胞肺癌の治療上で深刻な問題となっている。この獲得耐性の約５０％は、ＥＧＦＲ遺伝子に第２の変異が生じた結果７９０番アミノ酸がスレオニンからメチオニンへ変化した耐性型変異ＥＧＦＲ蛋白質（ＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９／Ｔ７９０Ｍ）やＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ））の出現によることが判明し、この薬剤耐性変異型ＥＧＦＲを有する非小細胞肺癌にも有効な治療薬の開発が重要な課題となった（非特許文献５）。

[0005] その後、耐性型変異ＥＧＦＲ蛋白質（ＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９／Ｔ７９０Ｍ）やＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｌ８５８Ｒ））に対して有効なＥＧＦＲ阻害剤の開発が行われオシメルチニブ（ｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂ）（商品名Ｔａｇｒｉｓｓｏ（登録商標））が日本や欧米で承認された。その結果、ＥＧＦＲ陽性肺癌に対する一次治療薬であるｇｅｆｉｔｉｎｉｂやｅｒｌｏｔｉｎｉｂの後に処方される二次治療薬として臨床で使用されるようになった。しかし、ｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂ使用後、約１０ヵ月が経過すると再度効果が弱くなり、耐性を獲得することがわかった。遺伝子解析の結果、ｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂ耐性型変異として更に７９７番アミノ酸がシステインからセリンに変化したＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）やＥＧＦＲ（Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ／Ｌ８５８Ｒ）が出現することが判明した。そこで、活性型変異と二つの耐性変異が生じたＥＧＦＲ三重変異を有する非小細胞性肺癌にも有効な治療法の開発が求められている（非特許文献６）。

[0006] 最近、ｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂは従来のＥＧＦＲ陽性非小細胞性肺癌に対する二次治療薬としての利用に加え、一次治療薬としても臨床でも用いられ

る治療体系に変化した。この場合は活性型変異に加え、新たな耐性変異として７９７番アミノ酸がセリンに変異した二重変異型のＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９／Ｃ７９７Ｓ）若しくはＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）が生じることが報告されている。従って、ｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂに薬剤耐性若しくは不応答になったＥＧＦＲ陽性肺癌細胞に効果を示すためには当該二重変異耐性型ＥＧＦＲタンパク質を阻害するＥＧＦＲ阻害剤の開発が必要とされている（非特許文献７）。

先行技術文献

特許文献

[0007] 特許文献1：国際公開ＷＯ２０１３／１１８８１７号パンフレット

非特許文献

[0008] 非特許文献1：Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，ｖｏｌ．６，ｐｐ８０３－８１１（２００６）

非特許文献2：Ｃｕｒｒｅｎｔ Ｏｐｉｎｉｏｎ ｉｎ Ｏｎｃｏｌｏｇｙ，ｖｏｌ． １３，ｐｐ５０６－５１３（２００１）

非特許文献3：Ｉｎｔｅｒｎａｔｉｏｎａｌ Ａｇｅｎｃｙ ｆｏｒ Ｒｅｓｅａｒｃｈ ｏｎ Ｃａｎｃｅｒ，ＷＨＯ，Ｃａｎｃｅｒ Ｆａｃｔ Ｓｈｅｅｔｓ，“Ａｌｌ Ｃａｎｃｅｒｓ”（２０１８）[平成３１年２月１３日検索]、インターネット<URL: http://gco.iarc.fr/today/data/factsheets/cancers/39-All-cancers-fact-sheet.pdf>

非特許文献4：Ｌｕｎｇ Ｃａｎｃｅｒ，ｖｏｌ．６９，ｐｐ１－１２（２０１０）

非特許文献5：Ｎａｔｕｒｅ Ｒｅｖ．Ｃａｎｃｅｒ，ｖｏｌ．１０，ｐｐ７６０－７７４（２０１０）

非特許文献6：ＥＳＭＯ Ｏｐｅｎ，ｖｏｌ．１，ｅ０００００６０（２０１６）

非特許文献7：Ｊ． Ｃｌｉｎ． Ｏｎｃｏｌ．，ｖｏｌ． ３６，ｐｐ８４１－８４９（２０１８）

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0009] このような治療体系の状況からｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂが二次治療で使用される場合の耐性型変異と一次治療で使用される場合の耐性型変異の二つの場合で有効な薬剤の開発が求められている。すなわち、活性型変異に加えて７９０番アミノ酸がメチオニンに変異し且つ７９７番アミノ酸がセリンに変異しｅｒｌｏｔｉｎｉｂ、ｇｅｆｉｔｉｎｉｂ、ｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂ薬剤耐性変異型ＥＧＦＲを発現している細胞、若しくは活性型変異に加えて７９７番アミノ酸がセリンに変化しｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂ薬剤耐性型変異ＥＧＦＲを発現している細胞に対する阻害活性に比べて野生型ＥＧＦＲに対する阻害活性が弱い薬剤を投与することにより、皮膚あるいは消化管における副作用が強く発現しない投与量において薬剤耐性変異型ＥＧＦＲを有する非小細胞肺癌細胞の増殖を抑制可能であることが期待される。

[0010] 上記のように、ＥＧＦＲ阻害剤は、癌治療においての効果が期待されているが、活性型変異とｏｓｉｍｅｒｔｉｎｉｂ耐性変異が生じた癌においては、臨床上の効果が十分でないのが現状である。

[0011] 上記のような状況から、ＥＧＦＲを阻害する新規な化合物又はその塩が求められている。更に、変異型ＥＧＦＲ、例えばＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９／Ｃ７９７Ｓ）、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）、ＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）やＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）を阻害するが、野生型のＥＧＦＲ（ＷＴ）への阻害活性が弱い新規な化合物又はその塩も求められている。

課題を解決するための手段

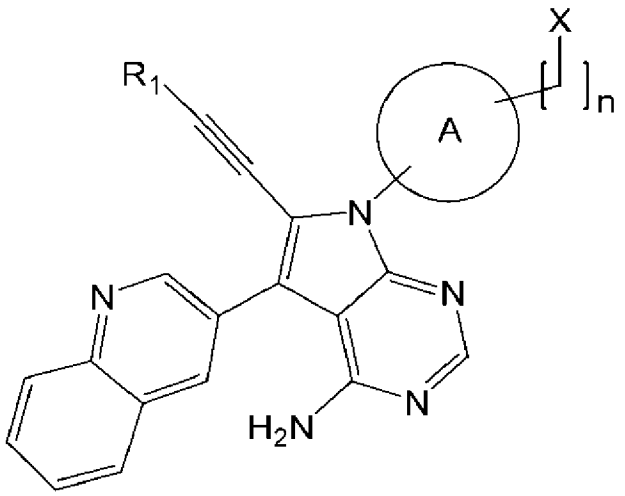
[0012] 本発明者らは、鋭意探索した結果、後述の式(Ｉ)で表されるピリミジン系の新規な化合物（７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン誘導体）を見出した。これらの化合物は、ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジンを基本骨格とし、その５位がキノリン環で置換され、そして７位にはビシクロ環で置換された構造を特徴とする新規な化合物である。

[0013] すなわち、本発明の一形態は、次の［１］～［１６］を提供する。

［１］

下記一般式（Ｉ）

[化1]



（Ｉ）

［式中、

Ｒ[1]は水素原子又は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ３アルキル基であり、

ＸはＮＲ[2]Ｒ[3]、ＯＲ[4]又は置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

Ｒ[2]は水素原子、又は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

Ｒ[3]は、水素原子、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ[5]、Ｃ(＝Ｓ)Ｒ[6]、Ｓ(＝Ｏ)$_2$Ｒ[7]、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、又は置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基であり、

Ｒ[4]は、水素原子、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよいカルボニルアミノ基であり、

Ｒ[5]は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい４－１０員の単

環式若しくは多環式の飽和複素環基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6は、水素原子、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、

R^7は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよい５－１０員の飽和若しくは不飽和複素環基、置換基を有してもよい６－１０員の芳香族炭化水素基であり、

環Ａは、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン又はビシクロ［２．２．２］オクタンであり、

ｎは、０から３のいずれかの整数を示す。］

で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［２］

R^1が、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である、［１］に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［３］

Ｘが、NR^2R^3、OR^4又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2が、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

R^3が、Ｃ(＝Ｏ)R^5、Ｃ(＝Ｓ)R^6又はＣ１－Ｃ６アルキル基（置換基としてシアノ基、ハロゲン原子、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の不飽和複素環基を有してもよい）であり、

R^4が、水素原子であり、

R^5が、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6が、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基である、［１］又は［２］に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［４］

ｎが、０又は１である、［１］～［３］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［５］

R^1が水素原子である、［１］～［４］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［６］

Ｘが、NR^2R^3又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2が、水素原子であり、

R^3が、Ｃ(＝Ｏ)R^5であり、

R^5が、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基である、［１］～［５］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［７］

Ｘが、ＮＲ^{2}Ｒ^{3}又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和複素環基であり、

Ｒ^{2}が、水素原子であり、

Ｒ^{3}が、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ^{5}であり、

Ｒ^{5}が、ハロゲン原子を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基である、［１］～［６］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［８］

環Ａが、ビシクロ［２．２．１］ヘプタンである、［１］～［７］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［９］

ｎが、０である、［１］～［８］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［１０］

前記置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、カルボニルアミノ基、オキソ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、飽和若しくは不飽和複素環基及び芳香族炭化水素基から選択される、［１］～［９］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［１０－１］

前記置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、モノ又はジ

アルキルアミノアルキル基、カルボニルアミノ基、オキソ基、オキシド基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホスフィンオキシド基、飽和若しくは不飽和複素環基、複素環アルキル基及び芳香族炭化水素基から選択される、［１］～［９］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［１１］

以下の化合物群：

（１）６－エチニル－７－（４－モルホリノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

（２）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（３）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド

（４）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

（５）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド

（６）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－２－カルボキサミド

（７）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル

）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

（８）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド

から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

［１１－１］

以下の化合物群：

（１）６－エチニル－７－（４－モルホリノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

（２）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（３）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド

（４）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

（５）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド

（６）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－２－カルボキサミド

（７）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

（８）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド

（９）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキサミド

（１０）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（１１）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）イソオキサゾール－５－カルボキサミド

から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

［１２］

［１］～［１１－１］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む抗腫瘍剤。

［１３］

［１］～［１１－１］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な担体を含有する医薬組成物。

［１４］

［１］～［１１－１］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を投与することを特徴とする腫瘍の治療方法。

［１４－１］

有効量の［１］～［１１－１］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的

に許容可能な塩を、それを必要とする対象に投与することを特徴とする腫瘍の治療方法。

［１５］

腫瘍を治療するための、［１］～［１１－１］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

［１６］

抗腫瘍剤の製造のための、［１］～［１１－１］のいずれかに記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

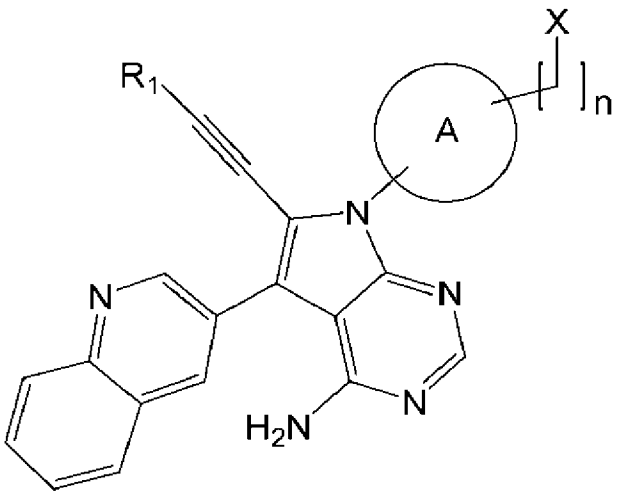
発明の効果

[0014] 本発明の一態様によれば、ＥＧＦＲを阻害する上記一般式（Ｉ）で表される新規な化合物又はその塩が提供される。

発明を実施するための形態

[0015] 下記式（Ｉ）：

[化2]



（Ｉ）

［式中、

R^1は水素原子又は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ３アルキル基であり、

ＸはＮ$R^2$$R^3$、Ｏ$R^4$又は置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2は水素原子、又は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

R^3は、水素原子、Ｃ(＝Ｏ)R^5、Ｃ(＝Ｓ) R^6、Ｓ(＝Ｏ) $_2R^7$、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、又は置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基であり、

R^4は、水素原子、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよいカルボニルアミノ基であり、

R^5は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい４－１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6は、水素原子、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、

R^7は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよい５－１０員の飽和若しくは不飽和複素環基、置換基を有してもよい６－１０員の芳香族炭化水素基であり、

環Ａは、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン又はビシクロ［２．２．２］オクタンであり、

ｎは、０から３のいずれかの整数を示す。］

で表される本発明の化合物は、ピロロ[２，３－ｄ]ピリミジンを基本骨格とする化合物であり、新規な化合物である。

[0016] ［置換基の定義］

本明細書において、「置換基」としては、そうでないことが明示されていない場合、例えば、水素原子、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、カルボニルアミノ基、オキソ基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、飽和若しくは不飽和複素環基、芳香族炭化水素基、等が挙げられ、前記置換基が存在する場合、そうでないことが明示されていない場合、その個数は典型的には１個、２個又は３個であり、好ましくは１個又は２個であり、最も好ましくは１個である。

[0017] 本発明の一態様において、置換基は、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、カルボニルアミノ基、オキソ基、オキシド基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホスフィンオキシド基、飽和若しくは不飽和複素環基、複素環アルキル基及び芳香族炭化水素基から選択されてもよい。

[0018] 本明細書において、「ハロゲン原子」としては、具体的には塩素原子、臭素原子、フッ素原子、ヨウ素原子が挙げられ、好ましくは塩素原子、フッ素原子である。

[0019] 本明細書において、「アルキル基」とは、直鎖状若しくは分枝状の飽和炭化水素基を示し、具体的にはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基、ｎ－ブチル基、イソブチル基、ｓｅｃ－ブチル基、ｔｅｒｔ－ブチル基、ペンチル基、ヘキシル基等が挙げられる。

[0020] 本明細書において、「ハロアルキル基」とは、直鎖状若しくは分枝状の飽和炭化水素基の１個～全ての水素原子が前記のハロゲン原子で置換した基を示し、具体的にはモノフルオロメチル基、ジフルオロメチル基、トリフルオ

ロメチル基、１－フルオロエチル基、２－フルオロエチル基、１，１－ジフルオロエチル基、１，２－ジフルオロエチル基、２，２－ジフルオロエチル基、２，２，２－トリフルオロエチル基等が挙げられる。

[0021] 本明細書において、「アラルキル基」とは、アルキル基の水素原子の１つがアリール基で置換されている基を示し、具体的には、ベンジル基（フェニルメチル基）、フェネチル基（フェニルエチル基）、ナフチルメチル基及びナフチルエチル基等が挙げられる。

[0022] 本明細書において、「アルコキシ基」とは、前記アルキル基を有するオキシ基を示し、具体的にはメトキシ基、エトキシ基、ｎ－プロポキシ基、イソプロポキシ基、ｔｅｒｔ－ブトキシ基等が挙げられる。

[0023] 本明細書において、「シクロアルキル基」とは、単環式若しくは多環式の飽和炭化水素基を示し、具体的にはシクロプロピル基、シクロブチル基、シクロペンチル基、シクロヘキシル基、シクロヘプチル基等が挙げられる。

[0024] 本明細書において、「モノ－Ｃ１－Ｃ６アルキルアミノ基」とは、１個の水素原子の代わりに炭素数１～６の直鎖状若しくは分枝状の炭化水素基で置換されたアミノ基を示し、具体的にはメチルアミノ基、エチルアミノ基、ｎ－プロピルアミノ基、イソプロピルアミノ基、ｎ－ブチルアミノ基、イソブチルアミノ基、ｓｅｃ－ブチルアミノ基、ｔｅｒｔ－ブチルアミノ基、ペンチルアミノ基、ヘキシルアミノ基等が挙げられる。

[0025] 本明細書において、「ジ－Ｃ１－Ｃ６アルキルアミノ基」とは、２個の水素原子の代わりに炭素数１～６の直鎖状若しくは分枝状の炭化水素基で置換したアミノ基を示し、具体的にはジメチルアミノ基、ジエチルアミノ基、エチルメチルアミノ基等が挙げられる。

[0026] 本明細書において「モノ又はジアルキルアミノアルキル基」としては、モノ又はジアルキルアミノ基を少なくとも１個有する前記アルキル基を示し、例えば、メチルアミノメチル基、メチルアミノエチル基、エチルアミノメチル基、エチルアミノプロピル基、ジメチルアミノメチル等のモノ又はジ－Ｃ１－Ｃ６アルキルアミノ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基が挙げられる。

[0027] 本明細書において「アルコキシアルキル基」としては、前記アルコキシ基を少なくとも１個有する前記アルキル基を示し、例えば、メトキシメチル基、エトキシエチル基、メトキシエチル基(例えば、２－メトキシエチル基)、メトキシプロピル基等のＣ１－Ｃ６アルコキシ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基が挙げられる。

[0028] 本明細書において「ホスフィンオキシド基」としては、前記オキシド基を少なくとも１個有するホスホニル基(例えば、－Ｐ（＝Ｏ）$Ｒ_2$（Ｒはそれぞれハロゲン原子、アルキル基又はアリール基）で示される基）を示し、例えば、メチルホスフィンオキシド基、ジメチルホスフィンオキシド基、ジフェニルホスフィンオキシド基が挙げられる。

[0029] 本明細書において、「飽和複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも１個（好ましくは１～５個、より好ましくは１～３個）有する単環式若しくは多環式の完全飽和の複素環基を示し、具体的にはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン等が挙げられる。

[0030] 本明細書において、「不飽和複素環基」とは、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を少なくとも１個（好ましくは１～５個、より好ましくは１～３個）有する単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基を示し、具体的には完全不飽和の不飽和複素環基としてはピロリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、フラニル基、オキサゾリル基、イソキサゾリル基（あるいはイソオキサゾリル基）、オキサジアゾリル基、チオフェニル基、チアゾリル基、イソチアゾリル基、チアジアゾリル基、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、インドリル基、イソインドリル基、インダゾリル基、ベンゾイミダゾリル基、ベンゾトリアゾリル基、アザインドリル基、ピ

ロロピリジニル基、イミダゾピリジニル基、イミダゾピラジニル基、ピラゾロピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、ピロロピリミジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリミジニル基、ベンゾフラニル基、ベンゾオキサゾリル基、ベンゾチオフェニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾフラニル基、キノリル基、イソキノリル基、キナゾリニル基、キノキサリル基等が挙げられ、部分飽和の不飽和複素環基としてインドリニル基、メチレンジオキシフェニル基、エチレンジオキシフェニル基、ジヒドロベンゾフラニル基等が挙げられる。

[0031] 本明細書において、「芳香族炭化水素基」とは、不飽和結合を有する炭素及び水素からなる環状の置換基であって、環状のπ電子系に４ｅ＋２個（eは１以上の整数）の電子が含まれる置換基を示し、具体的にはフェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基等が挙げられる。

[0032] 本明細書において、「複素環アルキル基」とは、前記飽和もしくは不飽和複素環を有する前記アルキル基を示し、具体的にはピリジルメチル基、ピロリジルメチル基、モルホリノメチル基等が挙げられる。

[0033] 本明細書において、「ビシクロ環」とは、少なくとも２つ（例えば、２つ又は３つ）の飽和炭化水素環が、隣接する環と少なくとも２個ずつの炭素原子を共有している多環式（例えば２環式、３環式）の飽和炭化水素を示し、具体的にはビシクロ［３．２．１］オクタン、ビシクロ［３．１．１］ヘプタン、ビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン、ビシクロ［２．１．１］ヘキサン、ビシクロ［１．１．１］ペンタン等が挙げられ、好ましくはビシクロ［２．２．２］オクタン、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン等が挙げられる。

[0034] 本明細書において、「スピロ環」とはただ一つの原子に結合した環を有する二環式有機化合物であり、例えば、スピロ［４．５］デカン、６－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］ヘプタン等が挙げられる。

[0035] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[1]は「水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基」である。

[0036] Ｒ[1]で示される「Ｃ１－Ｃ３アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。

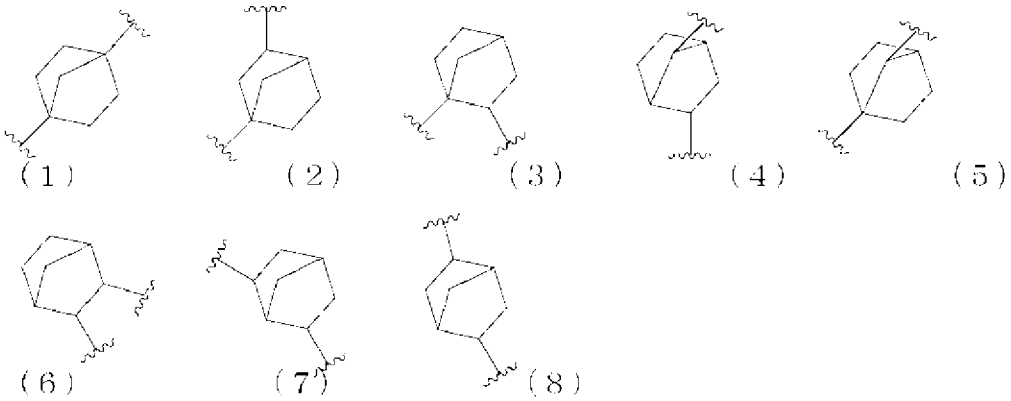
Ｒ[1]は、好ましくは水素原子又はメチル基であり、最も好ましくは水素原子である。

[0037] 本明細書における基の記載において「ＣＡ－ＣＢ」とは、炭素数がＡ～Ｂの基であることを示す。例えば、「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」は炭素数１～６のアルキル基を示し、「Ｃ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基」は、炭素数６～１０の芳香族炭化水素基が結合した基を示す。また「Ａ～Ｂ員」とは、環を構成する原子数（環員数）がＡ～Ｂであることを示す。例えば、「４～１０員飽和複素環式基」とは、環員数が４～１０である飽和複素環式基を意味する。

[0038] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、環Ａは、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン又はビシクロ［２．２．２］オクタンであり、好ましくはビシクロ［２．２．１］ヘプタンである。

[0039] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、環Ａの結合形式は限定されず、ビシクロ［２．２．１］ヘプタンの場合、例えば以下のパターンを含む。好ましくは（１）である。

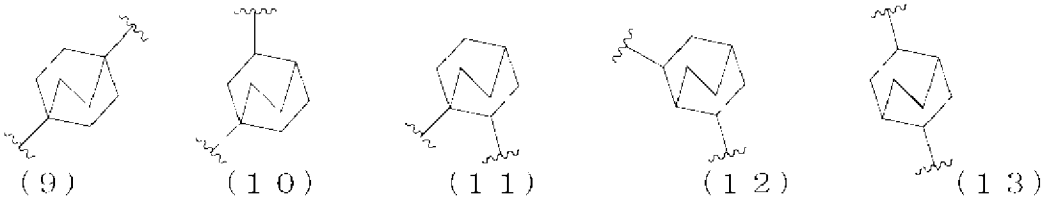
[化3]



ビシクロ［２．２．２］オクタンの場合、例えば以下のパターンを含む。

好ましくは（９）である。

[化4]



（９） （１０） （１１） （１２） （１３）

[0040] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、ＸはＮＲ^{2}Ｒ^{3}、ＯＲ^{4}又は置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基である。

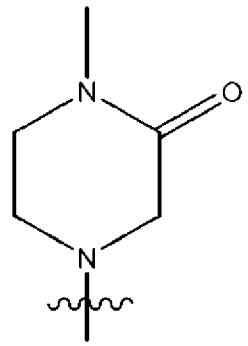
[0041] Ｘで示される「置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」における「単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、より好ましくはピリジニル基、ピリミジニル基、ピペラジニル基、ピペラジル基、モルホリノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン、６－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］ヘプタンであり、より好ましくはモルホリノ基、ピペラジニル基であり、より好ましくはモルホリノ基である。

[0042] Ｘで示される「置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」における「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはオキソ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはオキソ基、又はメチル基である。

[0043] Ｘで示される「置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、ピリジニル基、ピリミジニル基、ピラジニル基、

ピペラジニル基、１－メチル－２－オキソピペラジニル基、モルホリノ基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペラジニル基、６－オキサ－３－アザビシクロ［３．１．１］ヘプタン、６－オキサ－３－アザビシクロ［３．２．１］ヘプタン、又は下記式で表されるピペラジニル系の置換基

[化5]



であり、さらに好ましくはピペラジニル基、モルホリノ基、又は上記式で表されるピペラジニル系の置換基であり、より好ましくはモルホリノ基である。

[0044] Ｘは、好ましくは、ＮＲ^{2}Ｒ^{3}、ＯＲ^{4}又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、より好ましくはＮＲ^{2}Ｒ^{3}、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、より好ましくはＮＲ^{2}Ｒ^{3}、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和複素環基であり、より好ましくはＮＲ^{2}Ｒ^{3}である。

[0045] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ^{2}は、水素原子、又は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基である。

[0046] Ｒ^{2}で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0047] Ｒ^{2}で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「

置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはハロゲン原子である。

[0048] R^2で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基であり、最も好ましくはメチル基である。

[0049] R^2は、好ましくは、水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくは水素原子又はメチル基であり、最も好ましくは水素原子である。

[0050] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、R^3は、水素原子、Ｃ（＝Ｏ）R^5、Ｃ（＝Ｓ）R^6、Ｓ（＝Ｏ）$_2R^7$、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、又は置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基である。

[0051] R^3で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくはメチル基、エチル基、ｎ－プロピル基、イソプロピル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0052] R^3で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはハロゲン原子、シアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の不飽和複素環基であり、より好ましくは、シアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の不飽和複素環基であり、より好ましくはシアノ基又はピリジニル基である。

[0053] R^3で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくは置換基としてシアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の不飽和複素環基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはメチル基、シアノメチル基又はピリジニルメチル基である。

[0054] R^3で示される「置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基」とし

ては、好ましくはＣ３－Ｃ５シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

[0055] Ｒ[3]は、好ましくは、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ[5]、Ｃ(＝Ｓ) Ｒ[6]、又は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくは、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ[5]；Ｃ(＝Ｓ) Ｒ[6]；又は置換基としてシアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の不飽和複素環基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくは、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ[5]、又はＣ(＝Ｓ) Ｒ[6]であり、最も好ましくは、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ[5]である。

[0056] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[4]は水素原子、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよいカルボニルアミノ基である。

[0057] Ｒ[4]で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0058] Ｒ[4]で示される「置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基」としては、好ましくはＣ３－Ｃ７シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

[0059] Ｒ[4]で示される「置換基を有してもよいカルボニルアミノ基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基を有してもよいカルボニルアミノ基であり、より好ましくはメチルカルボニルアミノ基、ジメチルカルボニルアミノ基である。

[0060] Ｒ[4]は、好ましくは水素原子又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくは水素原子である。

[0061] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[5]は、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい４－１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式

の芳香族炭化水素基である。

[0062] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「Ｃ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくは、メチル基である。

[0063] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」における「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ又はジアルキルアミノ基であり、より好ましくはフッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、モノメチルアミノ基、ジメチルアミノ基であり、最も好ましくは、フッ素原子である。

[0064] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくは、置換基としてハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又はＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくは置換基としてフッ素原子、メトキシ基、エトキシ基、モノメチルアミノ基又はジメチルアミノ基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはフッ素原子を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、最も好ましくはジフルオロメチル基である。

[0065] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基」としては、好ましくはＣ３－Ｃ５シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

[0066] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６アルコキシ基であり、より好ましくはメトキシ基、エトキシ基、ピラジン－２－イルメトキシ基であり、より好ましくはエトキシ基、ピラジン－２－イルメトキシ基である。

[0067] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよいアミノ基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６モノアルキルアミノ基であり、より好ましくはエチルアミノ基である。

[0068] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよい４－１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環

式の完全飽和の複素環基であり、より好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、モルホリノ基である。

[0069] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」の「５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であり、好ましくはピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、ピラゾリル基であり、より好ましくはイソキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基であり、より好ましくはピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基である。

[0070] 本発明の一態様において、Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」の「５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」は、イミダゾピリジル基又はイミダゾピラジル基であってもよい。

[0071] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」の「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、又はＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフッ素原子、塩素原子、シアノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、モノフルオロメチル基、メトキシエチル基、メトキシ基、モノフルオロメトキシ基、ジメチルアミノ基、メチルスルホニル基、シクロプロピル基

、又はフェニル基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、最も好ましくはメチル基である。

[0072] 本発明の一態様において、Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」の「置換基」は、ヒドロキシアルキル基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、ホスフィンオキシド基又はモルホリノメチル基であってもよく、好ましくはヒドロキシメチル基、メチルアミノメチル基、ジメチルアミノメチル基又はモルホリノメチル基であってもよい。

[0073] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」としては、置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、及びＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であり、より好ましくは、置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、及びＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、ピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、又はピラゾリル基であり、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、ピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、

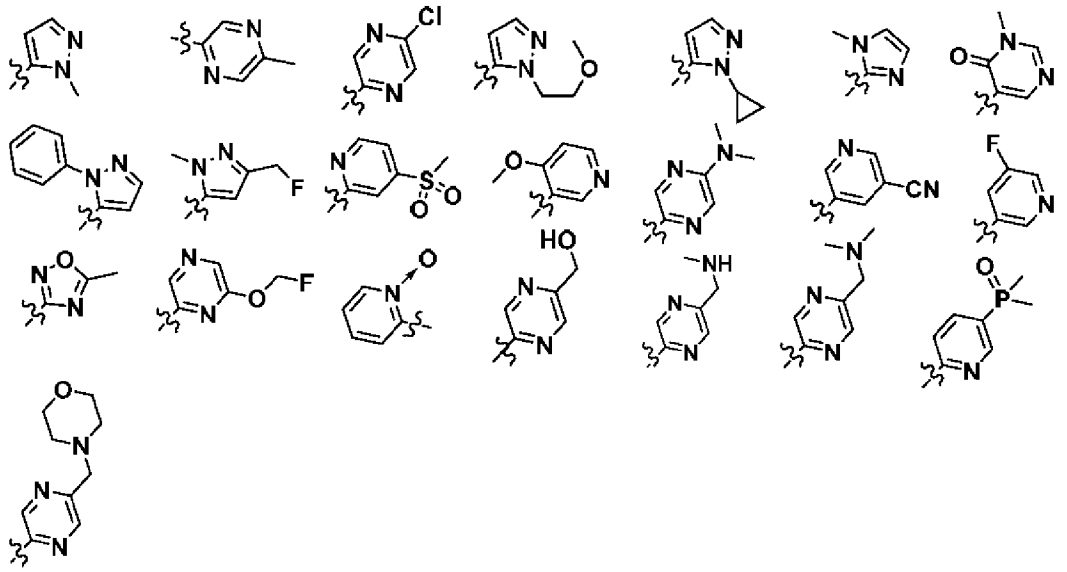
オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、又はピラゾリル基であり、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基であり、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基である。

[0074] 本発明の一態様において、R^5で示される「置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」としては、置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、ヒドロキシアルキル基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、ホスフィンオキシド基、モルホリノメチル基、及びＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であり、より好ましくは、置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、ヒドロキアルキル基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、ホスフィンオキシド基、モルホリノメチル基及びＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、ピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリ

ジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピラジル基又はピラゾリル基であり、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、ピリダジニル基、ピリミジニル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリジニル基、イミダゾリル基、フラニル基、イソキサゾリル基、トリアゾロピリジニル基、トリアゾリル基、トリアジニル基、チアゾリル基、チアジアゾリル基、イミダゾピラジニル基、イミダゾピリジル基、イミダゾピラジル基又はピラゾリル基であり、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、イソキサゾリル基、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基であり、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、ピラゾリル基、オキサゾリル基、オキサジアゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基あってもよい。

[0075] 本発明の一態様において、R^5で示される「置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基」としては、例えば下記の構造が含まれる。

[化6]



[0076] Ｒ[5]で示される「置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基」としては、好ましくは６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

[0077] Ｒ[5]は、好ましくは、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基としてハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又はＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基；Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基；Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基；置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、及びＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基；又は６－１０員の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、ハロゲン原子を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基；Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基である。

[0078] 本発明の一態様において、Ｒ[5]は、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルコキシ基、置換基を有してもよ

いアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、置換基としてハロゲン原子、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、又はＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基；Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基；Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基；置換基としてハロゲン原子、シアノ基、オキソ基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ－Ｃ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６ヒドロキシアルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６ハロアルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルキルスルホニル基、Ｃ３－Ｃ７シクロアルキル基、ホスフィンオキシド基及びＣ６－Ｃ１０芳香族炭化水素基からなる群から選ばれる基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基、複素環アルキル基；又は６－１０員の芳香族炭化水素基であり、より好ましくは、ハロゲン原子を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基；Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であってもよい。

[0079] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、R^6は、水素原子、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多

環式の飽和複素環基である。

[0080] Ｒ^{6}で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはエチル基である。

[0081] Ｒ^{6}で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６モノアルキルアミノ基であり、より好ましくは、エチルアミノ基である。

[0082] Ｒ^{6}で示される「置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基」としては、好ましくはＣ３－Ｃ７シクロアルキル基であり、より好ましくはＣ３－Ｃ５シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基、シクロブチル基である。

[0083] Ｒ^{6}で示される「置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」の「窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」としては、好ましくはアゼチジニル基、ピロリジニル基、ピペリジニル基、ピペラジニル基、ヘキサメチレンイミノ基、モルホリノ基、チオモルホリノ基、ホモピペラジニル基、オキセタニル基、テトラヒドロフラニル基、テトラヒドロピラニル基、２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタンであり、より好ましくは２，６ジアザシクロ［３．３］ヘプタンである。

[0084] Ｒ^{6}で示される「置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」の「置換基」としては、好ましくは前記の置換基であり、より好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはメチル基である。

[0085] Ｒ^{6}で示される「置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基」としては、好ましくは、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有し

てもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、より好ましくは２－メチル－２，６ジアザシクロ［３．３］ヘプタンである。

[0086] Ｒ[6]は、好ましくは、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、より好ましくは、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、より好ましくはエチルアミノ基、又は２－メチル－２，６ジアザシクロ［３．３］ヘプタンである。

[0087] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、Ｒ[7]は、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基、置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基である。

[0088] Ｒ[7]で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６アルキル基であり、より好ましくはメチル基又はエチル基である。

[0089] Ｒ[7]で示される「置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基」としては、好ましくはＣ３－Ｃ７シクロアルキル基であり、より好ましくはシクロプロピル基又はシクロブチル基である。

[0090] Ｒ[7]で示される「置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６ハロアルキル基」としては、好ましくはＣ１－Ｃ６ハロアルキル基であり、より好ましくはトリフルオロエチル基である。

[0091] Ｒ[7]で示される「置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基」としては、好ましくは窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５－１０員の単環

式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、より好ましくはピリジニル基又はピリミジニル基である。

[0092] R^7で示される「置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基」としては、好ましくは６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、より好ましくはフェニル基である。

[0093] 本発明の一般式（Ｉ）で表される化合物において、ｎは０から３のいずれかの整数であり、好ましくは、０又は１であり、さらに好ましくは０である。

[0094] 本発明の好ましい一態様において、一般式（Ｉ）中、

R^1は水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基であり、

ＸはＮ$R^2$$R^3$、Ｏ$R^4$又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2は水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

R^3は、水素原子、Ｃ（＝Ｏ）R^5、Ｃ（＝Ｓ）R^6又はＣ１－Ｃ６アルキル基（置換基としてシアノ基、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の不飽和複素環基を有してもよい）であり、

R^4は、水素原子であり、

R^5は、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6は、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、

環Ａは、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン又はビシクロ［２．２．２］オ

クタンであり、

ｎは、０又は１である、化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。

[0095] より好ましくは、本発明の一般式（Ｉ）中、

Ｒ[1]は、水素原子であり、

Ｘは、ＮＲ[2]Ｒ[3]又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

Ｒ[2]は、水素原子であり、

Ｒ[3]は、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ[5]であり、

Ｒ[5]は、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

環Ａは、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン又はビシクロ［２．２．２］オクタンであり、

ｎは、０又は１である化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。

[0096] より好ましくは、本発明の一般式（Ｉ）中、

Ｒ[1]は、水素原子であり、

Ｘは、ＮＲ[2]Ｒ[3]又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和複素環基であり、

Ｒ[2]は、水素原子であり、

Ｒ[3]は、Ｃ（＝Ｏ）Ｒ[5]であり、

Ｒ[5]は、ハロゲン原子を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基であり、

環Ａは、ビシクロ［２．２．１］ヘプタンであり、

ｎは、０である、化合物又はその薬学的に許容可能な塩である。

[0097] 具体的な本発明の化合物としては、以下の実施例にて製造される化合物が

例示できるが、これらには限定されない。

本発明の一実施形態は、以下の（１）～（８）から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩である。これらの化合物は特に薬理活性が強く、高い血中濃度の持続がみられ、経口吸収性が良好である。

（１）６－エチニル－７－（４－モルホリノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

（２）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（３）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド

（４）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

（５）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド

（６）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－２－カルボキサミド

（７）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

（８）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル

）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド

（９）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキサミド

（１０）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（１１）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）イソオキサゾール－５－カルボキサミド

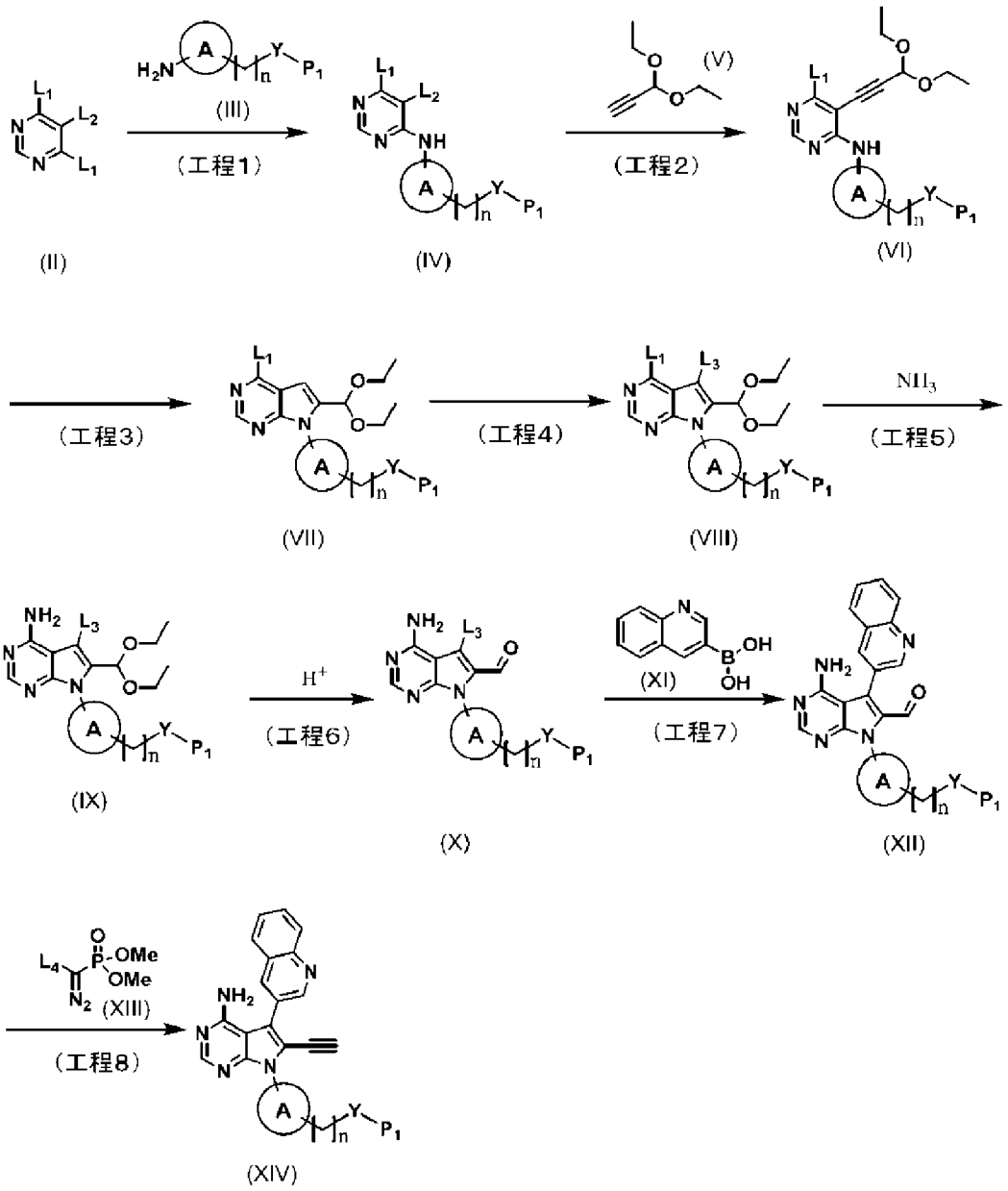
[0098] ＜式（I）で表される化合物の製造方法＞

次に、本発明に係る化合物の製造法について説明する。

本発明の式（Ｉ）で表される化合物は、例えば、下記の製造法又は実施例に示す方法等により製造することができる。ただし、本発明の式（Ｉ）で表される化合物の製造法はこれら反応例に限定されるものではない。各工程で得られる生成物は、公知の分離精製手段、例えば濃縮、減圧濃縮、結晶化、溶媒抽出、再沈殿、クロマトグラフィーなどにより単離精製するか又は単離精製することなく、次工程に付すことができる。また、下記の製造法において、記載の有無にかかわらず必要に応じて保護基の導入、又は脱保護を行っても良く、各工程の順序は適宜変更してもよい。

［製造法１］

[化7]



[式中、ＹはＮＨ又はＯ、Ｐ$_1$は水素原子又はアミノ基の保護基、Ｌ$_1$、Ｌ$_2$、Ｌ$_3$及びＬ$_4$は脱離基を示し、環Ａ及びｎは、前記と同義である。]

[0099] （工程１）

本工程は、一般式（ＩＩ）で表される化合物と、一般式（ＩＩＩ）で表される化合物を塩基存在下において反応させて、一般式（ＩＶ）で表される化合物を製造する方法である。

一般式（ＩＩ）においてＬ$_1$で表される脱離基としては、フッ素原子又は塩素原子である。またＬ$_2$で表される脱離基としては、ヨウ素原子又は臭素原子である。一般式（ＩＩ）及び（ＩＩＩ）で表される化合物は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

一般式（ＩＩＩ）で表される化合物は、一般式（ＩＩ）で表される化合物１モルに対して、１～１０モル用いることができ、好ましくは１～３モル用いることができる。

本工程において用いられる塩基は、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

当該塩基の使用量は、通常、一般式（ＩＩ）で表される化合物１モルに対して、１モルから過剰モル、好ましくは１から３モルである。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等又はその混合溶媒等が好適である。

反応温度は、通常、０℃から２００℃、好ましくは５０℃から１２０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは３０分間から２４時間である。

[0100] （工程２）

本工程は、式（ＩＶ）で表される化合物と式（Ｖ）で表される化合物の薗頭反応により、式（ＶＩ）で表される化合物を製造する工程である。

薗頭反応の方法としては、通常公知の方法（例えば、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ， Ｖｏｌ．１０７， ｐ．８７４（２００７））に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができ、例えば、遷移金属触媒及び塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

遷移金属触媒としては、例えばパラジウム触媒（例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等）、銅触媒（例、臭化銅、ヨウ化銅等）等が単独又は組み合わせて用いられる。

使用しうる遷移金属触媒の量は、式（ＩＶ）で表される化合物１モルに対して、０．００１～１モルの範囲内が適当である。

必要であればパラジウムのリガンドとして、トリフェニルホスフィン、トリ（２－フリル）ホスフィン、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９’－ジメチルキサンテン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフェニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピルビフェニルなどを用いることができる。

使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

本工程には塩基として、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、4－ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム－ｔｅｒｔ－ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは３０分間から２４時間である。

反応温度は、通常、２５℃から２００℃、好ましくは３０℃から１００℃である。

[0101]（工程３）

本工程は、一般式（ＶＩ）で表される化合物を塩基存在下において反応させて、一般式（ＶＩＩ）で表される化合物を製造する方法である。

本工程には塩基として、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

使用しうる反応溶媒としては、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは３０分間から２４時間である。

反応温度は、通常、２５℃から２００℃、好ましくは５０℃から１００℃である。

[0102]（工程４）

本工程は、式（ＶＩＩ）で表される化合物を塩基の存在下又は非存在下においてハロゲン化し、式（ＶＩＩＩ）で表される化合物を製造する工程である。

一般式（ＶＩＩＩ）においてＬ$_3$で表される脱離基としては、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

本工程は、Ｎ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミド、臭素、及び、ヨウ素などを用いて行うことが出来る。

溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン等の反応に支障のない適当な溶媒中で行うことが出来る。

使用しうる塩基として、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム－ｔｅｒｔ－ブチラート等が挙げられる。

反応温度は、通常、０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし還流温度である。

反応時間は、通常、１０分ないし３日間、好ましくは３０分ないし２４時間である。

[0103] （工程５）

本工程は、一般式（ＶＩＩＩ）で表される化合物と、アンモニア又はその塩とを反応させて、一般式（ＩＸ）で表される化合物を製造する方法である。

本工程において用いられるアンモニア又はその塩の量は、一般式（ＶＩＩＩ）で表される化合物1 モルに対して、通常、等モル～過剰モルである。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適ある。

反応温度は、通常、０℃から２００℃、好ましくは７０℃から１２０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは１時間から２４時間で

ある。

[0104] （工程６）

本工程は、構造式（ＩＸ)で表される化合物から、酸性条件下で、構造式（Ｘ)で表される化合物を製造する方法である。

酸としては塩酸、酢酸、トリフルオロ酢酸、硫酸、メタンスルホン酸、トシル酸等が挙げられる。酸の使用量は、構造式（ＩＸ）で表される化合物１モルに対して、１モルから過剰量、好ましくは１モルから１００モルである。

反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等あるいはそれらの混合物が用いられる。

反応温度は、通常、０℃から２００℃、好ましくは２５℃から８０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは１時間から２４時間である。

[0105] （工程７）

本工程は、一般式（Ｘ)で表される化合物を、３－キノリンボロン酸とカップリング反応させることにより、構造式（ＸＩＩ)で表される化合物を製造する方法である。

本工程は、通常公知の方法（例えば、Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，　Ｖｏｌ．　９５，　ｐ２４５７，　１９９５）に準じて行うことができ、例えば、遷移金属触媒及び塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

３－キノリンボロン酸の使用量は、一般式（Ｘ）で表される化合物1モルに対して、１から１０モル用いることができ、好ましくは１から３モルである。

遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒（例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、１，１‘－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド等）、ニッケル触媒（例、塩化ニッケル等）等が用いられ、必要に応じて、リガンド（例、トリフェニルホスフィン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン等）を添加し、金属酸化物（例、酸化銅、酸化銀等）等を共触媒として用いてもよい。

遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式（Ｘ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１から１モル、好ましくは０．０１から０．５モル、リガンドの使用量は、一般式（Ｘ)で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１から４モル、好ましくは０．０１から２モル、共触媒の使用量は、一般式（Ｘ）で表される化合物1 モルに対して、通常０．０００１から４モル、好ましくは０．０１から２モルである。

塩基としては、例えば、有機アミン化合物（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、アルカリ金属塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等）、金属水素化物（例、水素化カリウム、水素化ナトリウム等）、アルカリ金属アルコキシド、（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム－ｔｅｒｔ－プトキシド等）等が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式（Ｘ)で表される化合物１モル対して、通常０．１から１０モル、好ましくは１から５モルである。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等）、ニトリル系溶媒（例、アセトニトリル等）、エーテル系溶媒（例、１，２－ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、ジメチルホル

ムアミド、ジメチルスルホキシド等）、水あるいはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は、通常、０℃から２００℃、好ましくは６０℃から１２０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは１時間から２４時間である。

[0106]（工程８）

本工程は、式（ＸＩＩ）で表される化合物を式（ＸＩＩＩ）で表される化合物と反応させて、式（ＸＩＶ）で表される化合物を製造する工程である。

一般式（ＸＩＩＩ）においてL_4で表される脱離基としては、水素原子又はアセチル基である。

本工程は、通常公知の方法（例えば、Ｓｙｎｔｈｅｔｉｃ Ｃｏｍｍｕｎｉｃａｔｉｏｎｓ，Ｖｏｌ．１９，ｐ５６１，１９８９５）に準じて行うことができ、例えば、塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

塩基としては、例えば、アルカリ金属塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等）、金属水素化物（例、水素化カリウム、水素化ナトリウム等）、アルカリ金属アルコキシド、（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウム－ｔｅｒｔ－ブトキシド等）等が挙げられる。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ニトリル系溶媒（例、アセトニトリル等）、エーテル系溶媒（例、１，２－ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）、水あるいはそれらの混合物等が挙げられる。

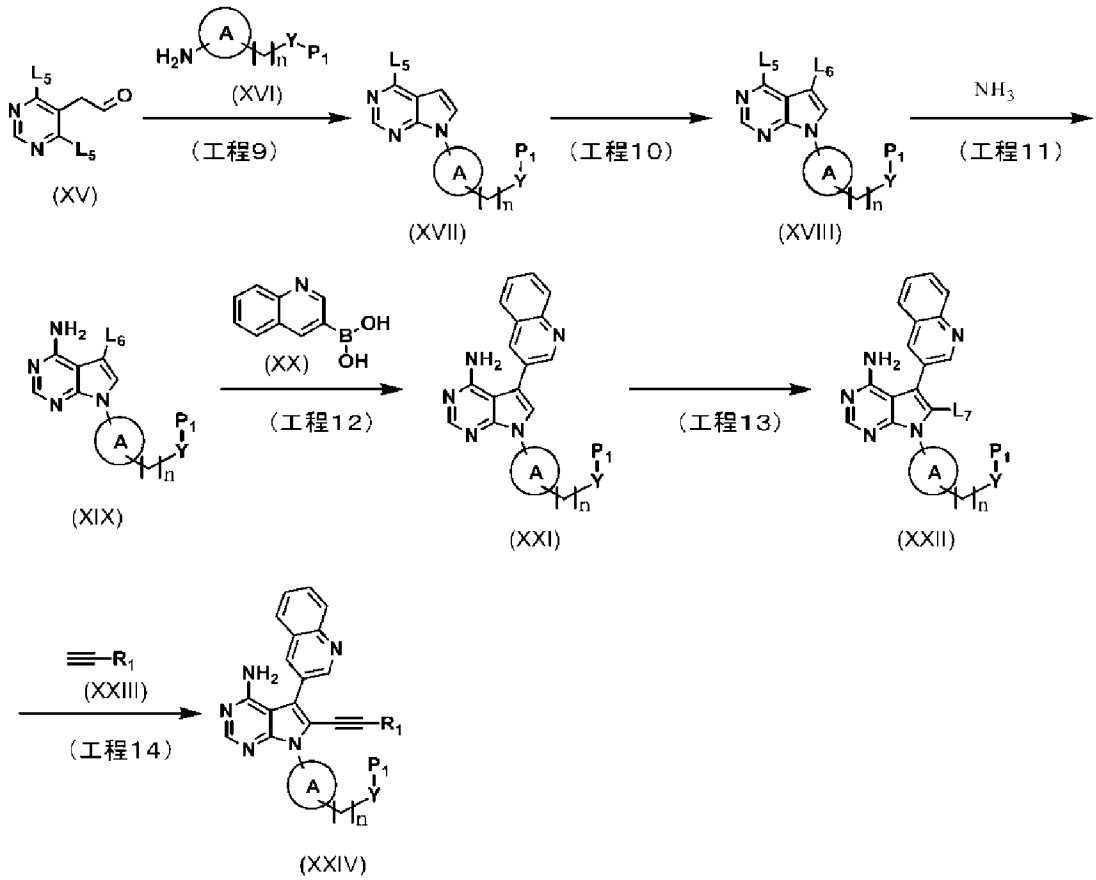
反応温度は、通常、－１００℃から１００℃、好ましくは－７８℃から５

０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは１時間から２４時間である。

[0107] ［製造法２］

[化8]



［式中、ＹはＮＨ又はＯ、Ｐ$_1$は水素原子又はアミノ基の保護基、Ｌ$_5$、Ｌ$_6$及びＬ$_7$は脱離基を示し、Ｒ$_1$、環Ａ及びｎは、前記と同義である。］

[0108] （工程９）

本工程は、一般式（ＸＶ）で表される化合物と、一般式（ＸＶＩ）で表される化合物を塩基存在下において反応させて、一般式（ＸＶＩＩ）で表される化合物を製造する方法である。

一般式（ＸＶ）においてＬ$_5$で表される脱離基としては、フッ素原子又は塩素原子である。一般式（ＸＶ）及び（ＸＶＩ）で表される化合物は、市販品

、又は公知の方法に準じて製造することができる。

一般式（ＸＶＩ）で表される化合物は、一般式（ＸＶ）で表される化合物１モルに対して、１～１０モル用いることができ、好ましくは１～３モル用いることができる。

本工程において用いられる塩基は、例えばトリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、リン酸カリウム、カリウムｔｅｒｔ－ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

当該塩基の使用量は、通常、一般式（ＸＶ）で表される化合物１モルに対して、１モルから過剰モル、好ましくは１から３モルである。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えばテトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルスルホキシド、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン等、メタノール、エタノール、イソプロパノール又はその混合溶媒等が好適である。

反応温度は、通常、０℃から２００℃、好ましくは５０℃から１２０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは３０分間から２４時間である。

[0109] （工程１０）

本工程は、式（ＸＶＩＩ）で表される化合物を塩基の存在下又は非存在下においてハロゲン化し、式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物を製造する工程である。

一般式（ＸＶＩＩＩ）においてＬ$_6$で表される脱離基としては、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

本工程は、Ｎ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－ヨードスクシンイミド、臭素、及び、ヨウ素などを用いて行うことが出来る

。

溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン等の反応に支障のない適当な溶媒中で行うことが出来る。

使用しうる塩基として、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム－ｔｅｒｔ－ブチラート等が挙げられる。

反応温度は、通常、０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし還流温度である。

反応時間は、通常、１０分ないし３日間、好ましくは３０分ないし２４時間である。

[0110] （工程１１）

本工程は、一般式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物と、アンモニア又はその塩とを反応させて、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物を製造する方法である。

本工程において用いられるアンモニア又はその塩の量は、一般式（ＸＶＩＩＩ）で表される化合物１モルに対して、通常、等モル～過剰モルである。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、水、メタノール、エタノール、イソプロパノール、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、ジメチルホルムアミド、Ｎ－メチルピロリドン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適ある。

反応温度は、通常、０℃から２００℃、好ましくは７０℃から１２０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは１時間から２４時間で

ある。

[0111] （工程１２）

本工程は、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物を、３－キノリンボロン酸（一般式（ＸＸ））とカップリング反応させることにより、構造式（ＸＸＩ）で表される化合物を製造する方法である。

本工程は、通常公知の方法（例えば、Ｃｈｅｍｉｃａｌ　Ｒｅｖｉｅｗｓ，Ｖｏｌ．　９５，ｐ２４５７，１９９５）に準じて行うことができ、例えば、遷移金属触媒及び塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

３－キノリンボロン酸の使用量は、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、１から１０モル用いることができ、好ましくは１から３モルである

遷移金属触媒としては、例えば、パラジウム触媒（例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン－パラジウム（ＩＩ）ジクロリド、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）等）、ニッケル触媒（例、塩化ニッケル等）等が用いられ、必要に応じて、リガンド（例、トリフェニルホスフィン、トリ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィン等）を添加し、金属酸化物（例、酸化銅、酸化銀等）等を共触媒として用いてもよい。

遷移金属触媒の使用量は、触媒の種類により異なるが、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１から１モル、好ましくは０．０１から０．５モル、リガンドの使用量は、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１から４モル、好ましくは０．０１から２モル、共触媒の使用量は、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モルに対して、通常０．０００１から４モル、好ましくは０．０１から２モルである。

塩基としては、例えば、有機アミン化合物（例、トリメチルアミン、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン等）、アルカリ金属塩（例、炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、リン酸カリウム、水酸化ナトリウム等）、金属水素化物（例、水素化カリウム、水素化ナトリウム等）、アルカリ金属アルコキシド、（例、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド等）等が挙げられる。

塩基の使用量は、一般式（ＸＩＸ）で表される化合物１モル対して、通常０．１から１０モル、好ましくは１から５モルである。

溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、炭化水素系溶媒（例、ベンゼン、トルエン、キシレン等）、ハロゲン化炭化水素系溶媒（例、クロロホルム、１，２－ジクロロエタン等）、ニトリル系溶媒（例、アセトニトリル等）、エーテル系溶媒（例、１，２－ジメトキエタン、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン等）、アルコール系溶媒（例、メタノール、エタノール等）、非プロトン性極性溶媒（例、ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド等）、水あるいはそれらの混合物等が挙げられる。

反応温度は、通常、０℃から２００℃、好ましくは６０℃から１２０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは１時間から２４時間である。

[0112] （工程１３）

本工程は、式（ＸＸＩ）で表される化合物を塩基の存在下又は非存在下においてハロゲン化し、式（ＸＸＩＩ）で表される化合物を製造する工程である。

一般式（ＸＸＩＩ）においてＬ$_7$で表される脱離基としては、塩素原子、臭素原子又はヨウ素原子である。

本工程は、Ｎ－クロロスクシンイミド、Ｎ－ブロモスクシンイミド、Ｎ－

ヨードスクシンイミド、臭素、及び、ヨウ素などを用いて行うことが出来る。

溶媒としては、反応に支障のないものであれば特に限定されないが、例えば、アセトニトリル、酢酸エチル、テトラヒドロフラン、メタノール、エタノール、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリドン等の反応に支障のない適当な溶媒中で行うことが出来る。

使用しうる塩基として、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、テトラブチルアンモニウムフルオリド等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム－ｔｅｒｔ－ブチラート等が挙げられる。

反応温度は、通常、０℃ないし１００℃、好ましくは室温ないし還流温度である。

反応時間は、通常、１０分ないし３日間、好ましくは３０分ないし２４時間である。

[0113] （工程１４）

本工程は、式（ＸＸＩＩ）で表される化合物と式（ＸＸＩＩＩ）で表される化合物の薗頭反応により、式（ＸＸＩＶ）で表される化合物を製造する工程である。

薗頭反応の方法としては、通常公知の方法（例えば、Ｃｈｅｍｉｃａｌ Ｒｅｖｉｅｗｓ，Ｖｏｌ．１０７，ｐ．８７４（２００７））に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができ、例えば、遷移金属触媒及び塩基存在下、反応に悪影響を及ぼさない溶媒中で実施できる。

遷移金属触媒としては、例えばパラジウム触媒（例、酢酸パラジウム、塩化パラジウム、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム、ジクロロ［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）等）、銅触媒（例、臭化銅、ヨウ化銅等）

等が単独又は組み合わせて用いられる。

使用しうる遷移金属触媒の量は、式（ＸＸＩＩ）で表される化合物１モルに対して、０．００１～１モルの範囲内が適当である。

必要であればパラジウムのリガンドとして、トリフェニルホスフィン、トリ（２－フリル）ホスフィン、１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン、４，５－ビス（ジフェニルホスフィノ）－９，９’－ジメチルキサンテン、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピルビフエニル、２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，６’－ジメトキシビフェニル、２－ジ－ｔｅｒｔ－ブチルホスフィノ－３，４，５，６－テトラメチル－２’，４’，６’－トリ－ｉ－プロピルビフェニルなどを用いることができる。

使用しうる反応溶媒としては、反応に関与しなければ特に限定されないが、例えば、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、１，２－ジメトキシエタン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチル－２－ピロリドン、ベンゼン、トルエン、アセトニトリル、ジメチルスルホキシド、水、又はこれらの混合溶媒を挙げることができる。

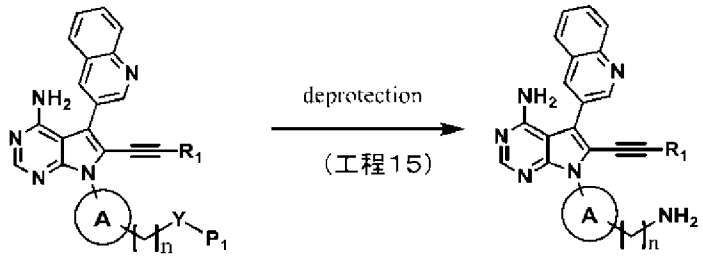
本工程には塩基として、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、４－ジメチルアミノピリジン等の有機塩基又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム、リン酸カリウム、リン酸ナトリウム、カリウム－ｔｅｒｔ－ブチラート等の無機塩基を使用することができる。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは３０分間から２４時間である。

反応温度は、通常、２５℃から２００℃、好ましくは３０℃から１００℃である。

[0114] ［製造法３］

[化9]



［式中、ＹはＮＨ、Ｐ$_1$はアミノ基の保護基を示し、環Ａ、Ｒ$_1$及びｎは、前記と同義である。］

[0115]（工程１５）

本工程は、式（ＸＸＩＶ）で表される化合物のアミノ基の保護を脱保護して、式（ＸＸＶ）で表される化合物を製造する工程である。

脱保護の方法としては、通常公知の方法、例えばＰｒｏｔｅｃｔｉｖｅ Ｇｒｏｕｐｓ ｉｎ Ｏｒｇａｎｉｃ Ｓｙｎｔｈｅｓｉｓ，Ｔ．Ｗ．Ｇｒｅｅｎｅ，Ｊｏｈｎ Ｗｉｌｅｙ ＆ Ｓｏｎｓ（１９８１年）に記載の方法、又はそれに準じる方法により行うことができる。

保護基としてｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル基を用いた場合、脱保護試薬には塩酸、硫酸、メタンスルホン酸、トリフルオロ酢酸等が挙げられる。試薬の使用量は、化合物（ＸＸＩＶ）１モルに対して、好ましくは１～１００モルである。

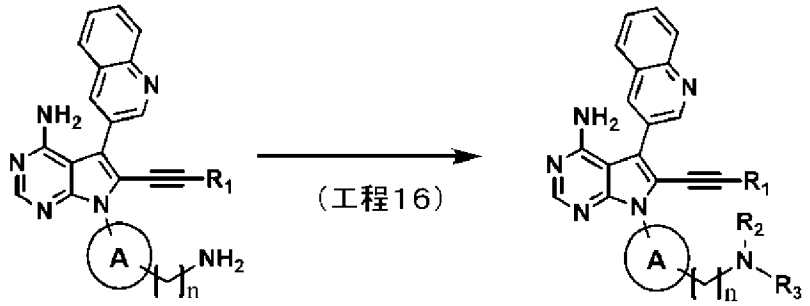
反応に用いる溶媒としては、反応に悪影響を及ぼさないものであればよく、例えば、水、メタノール、エタノール、塩化メチレン、クロロホルム等又はそれらの混合溶媒が用いられる。

反応温度は、通常、０℃から２００℃、好ましくは０℃から８０℃である。

反応時間は、通常、５分間から７日間、好ましくは１時間から４８時間である。

[0116]［製造法４］

[化10]



(XXV) (XXVI)

［式中、環Ａ、Ｒ$_1$、Ｒ$_2$、Ｒ$_3$及びｎは、前記と同義である。］

[0117]（工程１６）

本工程は、一般式（ＸＸＶ）で表される化合物とカルボン酸あるいは酸ハロゲン化物、若しくは酸無水物、若しくはイソシアネート、若しくはイソチオシアネート、若しくはアミンとのアシル化反応により、一般式（ＸＸＶＩ）で表される本発明の化合物を製造する方法である。

上記アシル化試薬は一般式（ＸＸＶ）で表される化合物１モルに対して、０．５～１０モル、好ましくは１～３モル用いて行われる。なお、当該アシル化試薬は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

反応温度は、通常、－７８～２００℃、好ましくは０～７０℃である。

反応時間は、通常、５分～３日間、好ましくは５分～１０時間である。

反応は、必要に応じて縮合剤を用いることができ、縮合剤としては、例えば、ジフェニルリン酸アジド、Ｎ，Ｎ’－ジシクロヘキシルカルボジイミド、ベンゾトリアゾール－１－イルオキシ－トリスジメチルアミノホスホニウ

ム塩、４－（４，６－ジメトキシ－１，３，５－トリアジン－２－イル）－４－メチルモルホリニウムクロライド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミド、１－エチル－３－（３－ジメチルアミノプロピル）カルボジイミドと１－ヒドロキシベンゾトリアゾールの組み合わせ、２－クロロ－１，３－ジメチルイミダゾリニウムクロライド、Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾ－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルヘキサウロニウム　ヘキサフルオロホスフェート、カルボニルジイミダゾール等が挙げられる。

[0118] また、上記反応は必要に応じて塩基を添加することができる。塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、カリウム－ｔｅｒｔ－ブチラート、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式（ＸＸＶ）で表される化合物１モルに対して、１～１００モルであり、好ましくは１～１０モルである。

また本工程は、一般式（ＸＸＶ）で表される化合物とハロゲン化アルキルを塩基存在下において反応させて、一般式（ＸＸＶＩ）で表される化合物を製造することもできる。

ハロゲン化アルキルは一般式（ＸＸＶ）で表される化合物１モルに対して、０．５～１０モル、好ましくは１～３モル用いて行われる。なお、当該ハロゲン化アルキルは、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、ベンゼン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセト

アミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オン、ジメチルスルホキシド等又はその混合溶媒等が好適である。

塩基としては、例えば、トリエチルアミン、ジイソプロピルエチルアミン、ピリジン、ルチジン、コリジン、４－（Ｎ，Ｎ－ジメチルアミノ）ピリジン、カリウム－ｔｅｒｔ－ブチラート、ナトリウム　ｔｅｒｔ－ブチラート、ナトリウムメトキシド、ナトリウムエトキシド、リチウムヘキサメチルジシラジド、ナトリウムヘキサメチルジシラジド、カリウムヘキサメチルジシラジド、ブチルリチウム等の有機塩基、又は炭酸水素ナトリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸セシウム、水酸化ナトリウム、水素化ナトリウム等の無機塩基が挙げられる。添加量としては、一般式（ＸＸＶ）で表される化合物１モルに対して、１～１００モルであり、好ましくは１～１０モルである。

反応温度は、通常、－７８～２００℃、好ましくは５０～１００℃である。

反応時間は、通常、５分～３日間、好ましくは５分～１０時間である。

また本工程は、一般式（ＸＸＶ）で表される化合物とアルデヒド試薬を還元剤存在下、還元的アミノ化反応に伏すことにより、一般式（ＸＸＶＩ）で表される化合物を製造することもできる。

[0119] アルデヒド試薬は一般式（ＸＸＶ）で表される化合物１モルに対して、０．５～１０モル、好ましくは１～３モル用いて行われる。なお、当該アルデヒド試薬は、市販品、又は公知の方法に準じて製造することができる。

還元剤としては、特に限定されないが、水素化金属錯体等、例えば０．１モルないし大過剰の水素化ホウ素ナトリウム、水素化シアノホウ素ナトリウム、水素化トリアセトキシボロヒドリド等が挙げられる。

反応は必要に応じて添加剤を加えてもよく、酸、塩基、無機塩又は有機塩等、例えば０．０１モルないし大過剰のトリフルオロ酢酸、ギ酸、酢酸、塩酸、炭酸カリウム、水酸化ナトリウム、水酸化リチウム、硫酸ナトリウム、硫酸マグネシウム、オルトチタン酸テトライソプロピル、塩化亜鉛等が挙げ

られる。

反応溶媒は、反応に支障のないものであれば、特に限定されないが、例えば、トルエン、塩化メチレン、クロロホルム、テトラヒドロフラン、１，４－ジオキサン、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミド、Ｎ－メチルピロリジン－２－オン、ジメチルスルホキシド、メタノール、エタノール、２－プロパノール、ｔｅｒｔ－ブチルアルコール等又はその混合溶媒等が好適である。

反応温度は、通常、－７８～２００℃、好ましくは０～６０℃である。

反応時間は、通常、５分～３日間、好ましくは５分～１０時間である。

[0120] 本発明の化合物が、光学異性体、立体異性体、回転異性体、互変異性体等の異性体を有する場合には、特に明記しない限り、いずれの異性体も混合物も本発明の化合物に包含される。例えば、本発明の化合物に光学異性体が存在する場合には、特に明記しない限り、ラセミ体及びラセミ体から分割された光学異性体も本発明の化合物に包含される。

本発明の化合物の塩とは、薬学的に許容可能な塩を意味し、塩基付加塩又は酸付加塩を挙げることができる。

[0121] 本発明の化合物又はその塩は、アモルファスであっても、結晶であってもよく、結晶形が単一であっても多形混合物であっても本発明の化合物又はその塩に包含される。結晶は、公知の結晶化法を適用して、結晶化することによって製造することができる。本発明の化合物又はその塩は、溶媒和物（例えば、水和物等）であっても、無溶媒和物であってもよく、いずれも本発明の化合物又はその塩に包含される。同位元素（例えば、^{3}Ｈ、^{14}Ｃ、^{35}Ｓ、^{125}Ｉなど）などで標識された化合物も、本発明の化合物又はその塩に包含される。

[0122] 本発明の化合物又はその塩は医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的に許容可能な担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤が採用される。こ

れらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

本発明の一実施形態は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む抗腫瘍剤を提供する。本発明の一実施形態において、抗腫瘍剤は経口投与用の抗腫瘍剤である。また、本発明の一実施形態は、腫瘍の予防及び/又は治療方法であって、それを必要とする対象に、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の有効量を投与することを含む方法を提供する。また、本発明の一実施形態は、腫瘍の予防及び/又は治療方法であって、それを必要とする対象に、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の有効量を経口投与することを含む方法を提供する。また、本発明の一実施形態は、抗腫瘍剤を製造するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。また、本発明の一実施形態は、経口投与用の抗腫瘍剤を製造するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用が提供される。また、本発明の一実施形態は、腫瘍の予防及び/又は治療に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。また、本発明の一実施形態は、経口投与して腫瘍の予防及び/又は治療に使用するための本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩が提供される。

[0123] 本明細書において、本発明の化合物の「有効量」という用語は、対象の生物学的または医学的応答、例えば、酵素やタンパク質活性の減少もしくは阻害を引き起こし、または症状を改善し、状態を緩和し、疾患の進行を遅くもしくは遅延させ、または疾患を予防する、などの、本発明の化合物の量（治療有効量）を指す。

本明細書において、「対象」という用語は、哺乳動物および非哺乳動物を包含する。哺乳動物の例としては、限定されないが、ヒト、チンパンジー、類人猿、サル、ウシ、ウマ、ヒツジ、ヤギ、ブタ、ウサギ、イヌ、ネコ、ラット、マウス、モルモット、ハリネズミ、カンガルー、モグラ、イノシシ、クマ、トラ、ライオンなどが挙げられる。非哺乳動物の例としては、限定されないが、鳥類、魚類、は虫類などが挙げられる。一実施形態において、対象はヒトであり、本明細書で開示される症状、状態、または疾患のための処

置を必要とすると診断されたヒトであってもよい。

[0124] 本発明の一形態は、本発明の化合物又はその塩を含む医薬組成物が提供される。本発明の一実施形態の医薬組成物は、本発明の化合物又はその薬学的に許容可能な塩、及び薬学的に許容可能な担体を含む。また、本発明の一実施形態は、医薬組成物を製造するための本発明の化合物又はその塩の使用が提供される。本発明の別の一実施形態は、医薬として使用するための本発明の化合物又はその塩が提供される。

[0125] 本発明の化合物 又はその塩は医薬として用いるにあたっては、必要に応じて薬学的に許容可能な担体を配合し、予防又は治療目的に応じて各種の投与形態を採用可能であり、該形態としては、例えば、経口剤、注射剤、坐剤、軟膏剤、貼付剤等のいずれでもよく、好ましくは、経口剤が採用される。これらの投与形態は、各々当業者に公知慣用の製剤方法により製造できる。

[0126] 薬学的に許容可能な担体としては、製剤素材として慣用の各種有機或いは無機担体物質が用いられ、固形製剤における賦形剤、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、コーティング剤、着色剤、液状製剤における溶剤、溶解補助剤、懸濁化剤、等張化剤、緩衝剤、無痛化剤等として配合される。また、必要に応じて防腐剤、抗酸化剤、甘味剤、安定化剤等の製剤添加物を用いることもできる。

[0127] 経口用固形製剤を調製する場合は、本発明の化合物に賦形剤、必要に応じて、結合剤、崩壊剤、滑沢剤、着色剤、矯味・矯臭剤等を加えた後、常法により錠剤、被覆錠剤、顆粒剤、散剤、カプセル剤等を製造することができる。

注射剤を調製する場合は、本発明の化合物にｐＨ調節剤、緩衝剤、安定化剤、等張化剤、局所麻酔剤等を添加し、常法により皮下、筋肉内及び静脈内用注射剤を製造することができる。

[0128] 上記の各投与単位形態中に配合されるべき本発明の化合物の量は、これを適用すべき対象の症状、その剤形等により一定ではないが、一般に投与単位形態あたり、経口剤では０．０５～１０００ｍｇ、注射剤では０．０１～５

００ｍｇ、坐剤では１～１０００ｍｇとするのが好ましい。

また、上記投与形態を有する薬剤の１日あたりの投与量は、対象の症状、体重、年齢、性別等によって異なり一概には決定できないが、本発明の化合物として通常成人（体重５０ｋｇ）１日あたり０．０５～５０００ｍｇ、好ましくは０．１～１０００ｍｇとすればよい。

[0129] 本発明の対象となる腫瘍は特に制限はされないが、例えば、頭頸部癌、消化器癌（食道癌、胃癌、十二指腸癌、肝臓癌、胆道癌（胆嚢・胆管癌等）、膵臓癌、大腸癌（結腸直腸癌、結腸癌、直腸癌、肛門癌等)等）、肺癌（非小細胞肺癌、小細胞肺癌、中皮腫（胸膜中皮腫、腹膜中皮腫、心膜中皮腫、清掃中皮腫等））、乳癌、生殖器癌（卵巣癌、外陰部癌、子宮癌（子宮頚癌、子宮体癌、子宮内膜癌等）等）、泌尿器癌（腎癌、膀胱癌、前立腺癌、精巣腫瘍、尿路上皮癌、腎盂癌、尿道癌等）、造血器腫瘍（白血病、悪性リンパ腫、多発性骨髄腫等）、骨・軟部腫瘍、横紋筋肉腫、皮膚癌、脳腫瘍、悪性神経鞘腫、神経内分泌腫瘍、甲状腺癌等が挙げられる。好ましくは、頭頸部癌、乳癌、大腸癌、食道癌、膵臓癌、肺癌、卵巣癌、腎癌、膀胱癌、皮膚癌、脳腫瘍であり、特に好ましくは肺癌である。なお、ここで癌には、原発巣のみならず、他の臓器（肝臓など）に転移した癌を含む。更に、本発明の化合物又はその塩は、変異型ＥＧＦＲに対する優れた阻害活性を有している。そのような変異型ＥＧＦＲの例として、薬剤耐性変異型ＥＧＦＲや高感受性変異型ＥＧＦＲがあげられる。そのため、本発明の化合物又はその塩は、変異型ＥＧＦＲを有する前述の悪性腫瘍に対しても、抗腫瘍剤として有用である。

[0130] 本発明の一態様による化合物又はその塩は、優れたＥＧＦＲ阻害活性を有する。中でもＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９／Ｃ７９７Ｓ）、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）、ＥＧＦＲ（Ｄｅｌ１９／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）やＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）に対して優れた阻害活性を有し、抗腫瘍剤として有用である。また、変異型ＥＧＦＲに対する優れた選択性を有しており、野生型ＥＧＦＲや他のキナーゼによる副作用が少ないとい

う利点を有する。

[0131] 本明細書において「野生型ＥＧＦＲ」とは、例えば、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号：ＮＰ＿００５２１９．２のアミノ酸配列で示される。

本明細書において「エクソン１９」とは、野生型ＥＧＦＲ（例えば、ＧｅｎＢａｎｋアクセッション番号：ＮＰ＿００５２１９．２）のアミノ酸配列における７２９－８２３の領域を示す。

[0132] 本明細書において「Ｄｅｌ１９」とは、野生型ＥＧＦＲのエクソン１９領域において１つ以上のアミノ酸を欠失した変異を示す。当該領域の欠失に加えて１又は複数の任意のアミノ酸が挿入された変異も包含する。エクソン１９欠失変異としては、エクソン１９領域の７４６番グルタミン酸から７５０番アラニンの５アミノ酸が欠失した変異（Ｄｅｌ　Ｅ７４６－Ａ７５０（又はｄ７４６－７５０とも称す））、エクソン１９領域の７４７番ロイシンから７５３番プロリンの７アミノ酸が欠失後にセリンが挿入された変異（Ｄｅｌ　７４７－Ｐ７５３ｉｎｓＳ）、エクソン１９領域の７４７番ロイシンから７５１番トレオニンの５アミノ酸が欠失した変異（Ｄｅｌ　Ｌ７４７－Ｔ７５１）、エクソン１９領域の７４７番ロイシンから７５０番アラニンの４アミノ酸が欠失後にプロリンが挿入された変異（Ｄｅｌ　７４７－Ａ７５０ｉｎｓＰ）等を示す。好ましくは、エクソン１９領域の７４６番グルタミン酸から７５０番アラニンの５アミノ酸が欠失した変異（Ｄｅｌ　Ｅ７４６－Ａ７５０）が挙げられる。

[0133] 以下に実施例及び試験例を示し、本発明をさらに詳しく説明するが、本発明はこれら実施例に制限されるものではない。

実施例で用いた各種試薬は、特に記載の無い限り市販品を使用した。シリカゲルカラムクロマトグラフィー、及び、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーには、照光サイエンティフィック社製、又は、バイオタージ社製プレパックドカラムを用いた。

逆相分取ＨＰＬＣカラムクロマトグラフィーは下記条件にて実施した。インジェクション量とグラディエントは適宜設定して実施した。

カラム：ＯＳＡＫＡ　ＳＯＤＡ製ＣＡＰＣＥＬＬ　ＰＡＫ　Ｃ１８　ＭＧＩＩＩ，３０×５０ｍｍ，５μｍ

ＵＶ検出：２５４ｎｍ

カラム流速：４０ｍＬ／ｍｉｎ

移動相：水／アセトニトリル（０．１％ギ酸）

インジェクション量：０．１－１．０ｍＬ

グラディエント　水／アセトニトリル　１０％→９０％（７分）

ＮＭＲスペクトルは、ＡＬ４００（４００ＭＨｚ；日本電子（ＪＥＯＬ））、Ｍｅｒｃｕｒｙ４００（４００ＭＨｚ；アジレント・テクノロジー）、ＡＶＡＮＣＥ　ＮＥＯ（４００ＭＨｚ；ブルカー）、ＡＶＡＮＣＥ　ＩＩＩ　ＨＤ（５００ＭＨｚ；ブルカー）型スペクトロメータを使用し、重溶媒中にテトラメチルシランを含む場合は内部基準としてテトラメチルシランを用い、それ以外の場合には内部基準としてＮＭＲ溶媒を用いて測定し、全δ値をｐｐｍで示した。

またＬＣＭＳスペクトルはＷａｔｅｒｓ社製ＳＱＤを用いて下記２つの条件にて測定し、［Ｍ＋Ｈ］＋値を示した。

ＭＳ検出：ＥＳＩ　ｐｏｓｉｔｉｖｅ

ＵＶ検出：２５４及び２１０ｎｍ

カラム流速：０．５ｍＬ／ｍｉｎ

移動相：水／アセトニトリル（０．１％ギ酸）

インジェクション量：１μＬ

カラム：Ａｃｑｕｉｔｙ　ＢＥＨ、２．１Ｘ５０ｍｍ、１．７μｍ

グラディエント：

Ｔｉｍｅ（ｍｉｎ）	水／アセトニトリル（０．１％ギ酸）	
０	９５	５
０．１	９５	５
２．１	５	９５

３．０　ＳＴＯＰ

略号の意味を以下に示す。

ｓ：シングレット

ｄ：ダブレット

ｔ：トリプレット

ｑ：カルテット

ｄｄ：ダブルダブレット

ｍ：マルチプレット

ｂｒ：ブロード

ｂｒｓ：ブロードシングレット

ＤＭＳＯ－ｄ６：重ジメチルスルホキシド

ＣＤＣｌ３：重クロロホルム

ＴＨＦ：テトラヒドロフラン

ＤＭＦ：Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミド

ＤＭＡ：Ｎ，Ｎ－ジメチルアセトアミド

ＤＭＥ：１，２－ジメトキシエタン

ＤＭＳＯ：ジメチルスルホキシド

ＨＡＴＵ：Ｏ－（７－アザベンゾトリアゾ－１－イル）－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルヘキサウロニウムヘキサフルオロホスフェート。

ＤＩＰＥＡ：ジイソプロピルエチルアミン

ＴＢＡＦ：テトラブチルアンモニウムフルオリド

ＮＭＰ：Ｎ－メチルピロリジン－２－オン

ＤＭＰＵ：Ｎ，Ｎ－ジメチルプロピレン尿素

ＷＳＣ：１－（３－ジメチルアミノプロピル）－３－エチルカルボジイミド塩酸塩

ＨＯＢＴ：１－ヒドロキシベンゾトリアゾール

ＮＢＳ：Ｎ－ブロモスクシンイミド

[0134] ［製造例１］

７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの製造

（工程１）

４，６－ジクロロ－５－ヨードピリミジン（０．３８ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（０．３０ｇ）、ＤＩＰＥＡ（０．６９ｍｌ）、ＴＨＦ（３ｍｌ）の混合物を７０℃で終夜撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－クロロ－５－ヨードピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（１－１））を得た。

[0135] （工程２）

製造例（１－１）の化合物（３９０ｍｇ）、トリ（２－フリル）ホスフィン（３９ｍｇ）、トリス（ジベンジリデンアセトン）ジパラジウム（０）（３８ｍｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（３２ｍｇ）、プロパルギルアルデヒドジエチルアセタール（０．２４ｍｌ）、ＤＩＰＥＡ（０．２２ｍｌ）、ＤＭＦ（５．９ｍｌ）の混合物を７０℃にて３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、酢酸エチルで希釈し、水、飽和食塩水で洗浄した。有機層を無水硫酸マグネシウムにて乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（（６－クロロ－５－（３，３－ジエトキシプロピン－１－イル）ピリミジン－４－イル）アミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（１－２））を得た。

[0136] （工程３）

製造例（１－２）の化合物（３２５ｍｇ）、ＴＢＡＦ（ＴＨＦ溶液、１Ｍ、０．７ｍｌ）、ＴＨＦ（３．５ｍｌ）の混合物を７０℃にて１時間撹拌し

た。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮し、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、（４－（４－クロロ－６－（ジエトキシメチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（１－３））を得た。

[0137]（工程４）

製造例（１－３）の化合物（３２９ｍｇ）、ＤＭＦ（３．３ｍｌ）の混合物に、室温にてＮＢＳ（７２ｍｇ）を加え、１時間撹拌した。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（５－ブロモ－４－クロロ－６－（ジエトキシメチル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（１－４））を得た。

[0138]（工程５）

製造例（１－４）の化合物（３５８ｍｇ）、ＤＭＥ（２ｍｌ）、アンモニア水（２ｍｌ）の混合物を耐圧反応容器に入れ、９０℃にて１２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した後、有機層を濃縮した。得られた残渣にＴＨＦ（１．８ｍｌ）、酢酸（１．８ｍｌ）、水（０．４ｍｌ）を加え、４５℃にて１６時間撹拌した。反応混合物を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－５－ブロモ－６－ホルミル－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（１－５））を得た。

[0139]（工程６）

製造例（１－５）の化合物（４．１ｇ）、３－キノリンボロン酸（１．８

ｇ）、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（０）（４６０ｍｇ）、炭酸ナトリウム（２．１ｇ）、ＤＭＥ（４ｍｌ）、水（２１ｍｌ）の混合物を窒素雰囲気下で２時間加熱環流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－６－ホルミル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（１－６））を得た。

[0140] （工程７）

製造例（１－６）の化合物（３．９ｇ）、ジメチル（１－ジアゾ－２－オキソプロピル）ホスホネート（４．８ｍｌ）、炭酸カリウム（３．３ｇ）、メタノール（６０ｍｌ）の混合物を室温にて終夜撹拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（１－７））を得た。

[0141] （工程８）

製造例（１－７）の化合物のジクロロメタン（４０ｍｌ）溶液に、トリフルオロ酢酸（４０ｍｌ）を加え、室温にて１０分間撹拌した。反応混合物を水で希釈し、水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチルで３回抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過し、ろ液を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物（７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン）を得た。

[0142] ［製造例２］

７－（４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの製造

製造例１の工程１で用いたｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメートの代わりに、ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）カーバメートを用いる以外は、製造例１（工程１－８）と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物（７－（４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン）を得た。

[0143] ［製造例３］

ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメートの製造

（工程１）

２－（４，６－ジクロロピリミジン－５－イル）アセトアルデヒド（４．６ｇ）、ｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（５．０ｇ）、ＤＩＰＥＡ（７．７ｍｌ）、アセトニトリル（５０ｍｌ）の混合物を１００℃にて２時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却後、濃縮した。酢酸エチル（５０ｍｌ）と水（１０ｍｌ）で希釈後、不溶物を濾過した。有機層を飽和食塩水塩化アンモニウム水溶液、次いで飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、濃縮することで粗ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（３－１））を得た。

[0144] （工程２）

製造例（３－１）の化合物のＮＭＰ（５０ｍｌ）溶液に、０℃にてＮＢＳ

（４．３ｇ）を加え、室温で３０分間撹拌した。反応混合物に飽和亜硫酸ナトリウム水溶液（５ｍｌ）と水（１００ｍｌ）を徐々に加え、１０分間撹拌した。生じた固体を濾取し、水で洗浄することでｔｅｒｔ－ブチル（４－（５－ブロモ－４－クロロ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（３－２））を得た。

[0145]（工程３）

製造例（３－２）の化合物（１１．１ｇ）、ＤＭＥ（１１０ｍｌ）、アンモニア水（５５ｍｌ）の混合物を耐圧反応容器に入れ、１００℃にて１６時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、水（１５０ｍｌ）を加え、３０分撹拌した。生じた固体を濾取し、水で洗浄することでｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－５－ブロモ－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（３－３））を得た。

[0146]（工程４）

製造例（３－３）の化合物（４．３ｇ）、３－キノリンボロン酸（２．１ｇ）、クロロ（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）［２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）（２４０ｍｇ）、炭酸ナトリウム（２．２ｇ）、ＴＨＦ（４４ｍｌ）、水（２２ｍｌ）の混合物を窒素雰囲気下で２時間加熱環流した。反応混合物を室温まで冷却し、酢酸エチル（４４ｍｌ）、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液（１０ｍｌ）を加え、終夜撹拌した。有機層を分離後、水層を酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製した。得られた固体をアセトニトリル（２５ｍｌ）に懸濁させ５時間加熱環流し、０℃に冷却した。固体を濾取し、アセトニトリルで洗浄することでｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル

）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（３－４））を得た。

[0147]（工程５）

製造例（３－４）の化合物（６０ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液に、０℃にてＮＢＳ（２５ｍｇ）を加え、１５分間撹拌した。反応混合物に５％亜硫酸ナトリウム水溶液、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を水と飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することでｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（製造例（３－５））を得た。

[0148]［実施例１］

<u>Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ベンズアミド</u>

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．０１３ｍｌ）を加え、ベンゾイルクロリド（０．００６ｍｌ）を加えた。室温で３０分間撹拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0149]［実施例２］

<u>Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキサミド</u>

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－

１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．０１３ｍｌ）、ピリミジン－５－カルボン酸（２４ｍｇ）を加え、ＨＡＴＵ（１０ｍｇ）を加えた。室温で３０分間撹拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0150] ［実施例３］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリダジン－４－カルボキサミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．０１３ｍｌ）、ピリダジン－４－カルボン酸（２４ｍｇ）を加え、ＨＡＴＵ（１０ｍｇ）を加えた。室温で３０分間撹拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0151] ［実施例４］

２－（（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）アミノ）アセトニトリル

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）、アセトニトリル（１ｍｌ）の混合溶液にＤＩＰＥＡ（０．０１３ｍｌ）、ブロモアセトニトリル（０．００３ｍｌ）を加えた。室温にて１時間、５０℃にて終夜撹拌し、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0152] ［実施例５］

４－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチルピペラジン－２－オン

（工程１）製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ｍｇ）のジクロロメタン（０．５ｍｌ）溶液にトリエチルアミン（０．０１１ｍｌ）、ブロモ酢酸メチル（０．００５ｍｌ）を加え、室温で終夜撹拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、メチル（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）グリシネートを得た。

（工程２）上記工程１で得られたメチル（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）グリシネートのメタノール（０．２ｍｌ）溶液に、ｔｅｒｔ－ブチルメチル（２－オキソエチル）カーバメート（０．０１ｍｌ）を加え、撹拌下、０．５Ｍシアノ水素化ホウ素ナトリウム－０．２５Ｍ塩化亜鉛メタノール溶液（０．３ｍｌ）を加え、６０℃で終夜撹拌した。反応混合物に再び０．５Ｍシアノ水素化ホウ素ナトリウム－０．２５Ｍ塩化亜鉛メタノール溶液（０．３ｍｌ）を加え、さらに１日撹拌した。室温まで冷却後、トリフルオロ酢酸（０．５ｍｌ）を加え、３日間撹拌した。反応混合物を濃縮後、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で中和し、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0153] ［実施例６］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

実施例１で用いた７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンとベンゾイルクロリドの代わりに、７－（１－アミノ－４－ビシクロ［２．２．２］オクタンイル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンと１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニルクロリドをそれぞれ用いる以外は、実施例１と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0154] ［実施例７］

４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－オール

製造例１（工程１）で用いたｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメートの代わりに、４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－オールを用いる以外は、製造例１（工程１－７）と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0155] ［実施例８］

６－エチニル－７－（４－（（ピリジン－３－イルメチル）アミノ）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

製造例２で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０ｍｇ）のＴＨＦ（０．５ｍｌ）溶液に炭酸カリウム（１７ｍｇ）、ＤＩＰＥＡ（０．０２ｍｌ）、３－（ク

ロロメチル）ピリジン塩酸塩（２０ｍｇ）を加えた。反応混合物を８０℃にて２日間撹拌した。室温まで冷却後、混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0156] ［実施例９］

６－エチニル－７－（４－モルホリノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４０ｍｇ）、ＤＩＰＥＡ（０．１１ｍｌ）、１－ブロモ－２－（２－ブロモエトキシ）エタン（０．２６ｍｌ）、ＤＭＦ（５ｍｌ）の混合物を８０℃で終夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、上記表題化合物を得た。

[0157] ［実施例１０］

（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メタノール

製造例１（工程１）で用いたｔｅｒｔ－ブチル（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメートの代わりに、（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メタノールを用いる以外は、製造例１（工程１－７）と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0158] ［実施例１１］

７－（４－（ジメチルアミノ）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０ｍｇ）のメタノール（０．５ｍｌ）、ＴＨＦ（０．５ｍｌ）混合溶液に３７％ホルムアルデヒド水溶液（０．０１ｍｌ）を加え、別途調整した０．５Ｍシアノ水素化ホウ素ナトリウム－０．２５Ｍ塩化亜鉛メタノール溶液（０．１ｍｌ）を加えて室温で３０分間撹拌した後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0159] ［実施例１２］

エチル（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート

実施例１で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、クロロギ酸エチルを用いる以外は、実施例１と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0160] ［実施例１３］

Ｎ－（（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（工程１）実施例１０で得られる（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メタノール（２００ｍｇ）のジクロロメタン（４．９ｍｌ）、ＴＨＦ（４．９ｍｌ）の混合溶液に氷浴下メタンスルホニルクロリド（０．０７６ｍｌ）、トリエチルアミン（０．２７２ｍｌ）を加えた。室温にて１．５時間撹拌し、反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー

にて精製し、濃縮した。残渣を酢酸エチルで洗浄し、（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メチルメタンスルホネートを得た。

（工程２）（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メチルメタンスルホネート（１３９ｍｇ）、アジ化ナトリウム（５５ｍｇ）、ＤＭＳＯ（５．７ｍｌ）の混合溶液を８０℃で２４時間撹拌した後、６０℃で終夜撹拌した。反応混合物を水で希釈し、濾過、残渣を水で洗浄した。得られた残渣のＴＨＦ溶液（５．６ｍｌ）にトリフェニルホスフィン（０．０８９ｍｇ）を加え、４０℃にて終夜撹拌した。反応混合物に水（０．１０ｍｌ）を加え、４０℃にて６時間撹拌し、反応混合物を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、７－（４－（アミノメチル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンを得た。

（工程３）７－（４－（アミノメチル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｍｇ）、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸（１．７ｍｇ）、ＨＡＴＵ（６．９ｍｇ）のＤＭＳＯ溶液（０．５ｍｌ）にＤＩＰＥＡ（０．００６４ｍｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0161] ［実施例１４］

Ｎ－（（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メチル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド

実施例１３（工程３）で用いた１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに、５－メチルピラジン－２－カルボン酸を用いる以外は、実施例１３（工程３）と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0162] ［実施例１５］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－クロロピラジン－２－カルボキサミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．００４ｍｌ）、５－クロロピラジン－２－カルボン酸（５ｍｇ）を加え、ＷＳＣ（４ｍｇ）とＨＯＢＴ（３ｍｇ）を加えた。５０℃にて２時間撹拌後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0163] ［実施例１６］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボキサミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（４ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液に、ＤＭＦ（０．０５ｍｌ）とＤＩＰＥＡ（０．００６ｍｌ）、［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボン酸（１．７ｍｇ）を加え、ＨＡＴＵ（６ｍｇ）を加えた。室温で２時間撹拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0164] ［実施例１７］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

実施例２で用いたＴＨＦの代わりにＤＭＳＯを、ピリミジン－５－カルボン酸の代わりに、１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸をそれぞれ用いる以外は、実施例２と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0165] ［実施例１８］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１，２，３－チアジアゾール－５－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに１，２，３－チアジアゾール－５－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0166] ［実施例１９］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１，２，４－トリアジン－３－カルボキサミド

実施例１３（工程３）で用いた７－（４－（アミノメチル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの代わりに、７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンを、５－メチルピラジン－２－カルボン酸の代わりに、１，２，４－トリアジン－３－カルボン酸ナトリウムを用いる以外は、実施例１３

（工程３）と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0167] ［実施例２０］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0168] ［実施例２１］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１Ｈ－ピラゾール－１－カルボキサミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９．５ｍｇ）のＤＭＦ（０．４ｍｌ）溶液にカルボニルジイミダゾール（８ｍｇ）を加え、室温で１時間撹拌した。ピラゾール（５ｍｇ）を加え、室温で終夜撹拌後、反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0169] ［実施例２２］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５

－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－５－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0170] ［実施例２３］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0171] ［実施例２４］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

実施例１で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボニルクロリドを用いる以外は、実施例１と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0172] ［実施例２５］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに１－メチル－６－オキソ－１，６－ジヒドロピリミジン－５－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うこと

により、上記表題化合物を得た。

[0173] ［実施例２６］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに１－フェニル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0174] ［実施例２７］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド

７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２５ｍｇ）のジクロロメタン溶液（２ｍｌ）に、氷浴下にて２，２－ジフルオロ酢酸無水物（０．００７９ｍｌ）のジクロロメタン溶液（０．５ｍｌ）を加え、氷浴下にて１時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0175] ［実施例２８］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－２－メトキシアセトアミド

実施例１３（工程３）で用いた７－（４－（アミノメチル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの代わりに、７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニ

ル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンを、５－メチルピラジン－２－カルボン酸の代わりに、２－メトキシ酢酸を用いる以外は、実施例１３（工程３）と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0176] ［実施例２９］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－３－（フルオロメチル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（工程１）カリウムｔｅｒｔ－ブトキシド（６．１ｇ）のＴＨＦ（５０ｍｌ）懸濁溶液に２－アセチルフラン（３．０ｇ）、シュウ酸ジエチル（８．０ｇ）の１，２－ジメトキシエタン（５０ｍｌ）混合溶液を加えた。室温で２時間攪拌後、溶媒を減圧流去し１Ｍ塩酸（２０ｍｌ）を加えた。酢酸エチルで抽出後、有機層を水で洗浄し、濃縮することで４－（フラン－２－イル）－２，４－ジオキソブタン酸エチルを得た。

（工程２）工程１で得られた４－（フラン－２－イル）－２，４－ジオキソブタン酸エチル（２．４ｇ）の１，１，１，３，３，３－ヘキサフルオロイソプロパノール（２５ｍｌ）溶液に、メチルヒドラジン（１．１ｍｌ）を加え室温にて攪拌した。反応終了後、濃縮し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、５－（フラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチルを得た。

（工程３）リチウム水素化アルミニウム（０．５ｇ）のＴＨＦ（１０ｍｌ）懸濁溶液に、５－（フラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－カルボン酸エチル（１．５ｇ）を氷浴下加えた。反応液を６０℃で攪拌し、反応終了後室温に冷却して、硫酸ナトリウム飽和水溶液（５ｍｌ）を加えた。残渣を濾過し、溶液を濃縮した後にシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで（５－（フラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタノールを得た。

（工程４）５－（フラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－３－イル）メタノール（０．１６ｇ）のジクロロメタン（２ｍｌ）溶液にビス（２－メトキシエチル）アミノサルファートフルオリド（０．３４ｍｌ）を氷浴下加えた。室温にて１時間攪拌後、炭酸水素ナトリウム飽和水溶液（１ｍｌ）を加え、酢酸エチルで抽出した後、有機層を水で洗浄した。有機層を濃縮後、得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで３－（フルオロメチル）－５－（フラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾールを得た。

（工程５）３－（フルオロメチル）－５－（フラン－２－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール（６２ｍｇ）のアセトニトリル（２ｍｌ）、四塩化炭素（２ｍｌ）、水（３ｍｌ）の混合溶液に過ヨウ素酸ナトリウム（０．７３ｇ）と塩化ルテニウム（ＩＩＩ）水和物（５ｍｇ）を加えて室温にて攪拌した。反応終了後、残渣を濾過し濾液を濃縮することで５－（フルオロメチル）－２－メチル－ピラゾール－３－カルボン酸を得た。

（工程６）製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｍｇ）のＴＨＦ（２ｍｌ）溶液に、ＤＭＦ（０．０２ｍｌ）とＤＩＰＥＡ（０．００７ｍｌ）、５－（フルオロメチル）－２－メチル－ピラゾール－３－カルボン酸（２．０ｍｇ）を加え、ＨＡＴＵ（７ｍｇ）を加えた。室温で２時間撹拌後、反応混合物を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0177] ［実施例３０］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－４－（メチルスルホニル）ピコリンアミド

（工程１）メチル４－クロロピコリン酸（３４３ｍｇ）、メタンスルフィン酸ナトリウム（２０４ｍｇ）、塩化銅（Ｉ）（１９．８ｍｇ）、キノリン（

２６ｍｇ）、ＮＭＰ（３ｍｌ）の混合物を、マイクロウェーブ照射下、１４０℃にて５．５時間撹拌した。反応混合物を水と酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、４－（メチルスルホニル）ピコリン酸メチルを得た。

（工程２）４－（メチルスルホニル）ピコリン酸メチル（１１３ｍｇ）のＴＨＦ溶液（１．３ｍｌ）に、０．２Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（２．６ｍｌ）を加え、室温にて３０分撹拌した。反応混合物を濃縮し、４－（メチルスルホニル）ピコリン酸ナトリウムを得た。

（工程３）実施例１３（工程３）で用いた７－（４－（アミノメチル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの代わりに、７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンを、５－メチルピラジン－２－カルボン酸の代わりに、４－（メチルスルホニル）ピコリン酸ナトリウムを用いる以外は、実施例１３（工程３）と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0178] ［実施例３１］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－４－メトキシニコチンアミド

実施例２９で用いた５－（フルオロメチル）－２－メチル－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに４－メトキシニコチン酸を用いる以外は、実施例２９（工程６）と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0179] ［実施例３２］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（ジメチルアミノ）ピラジン－２－カルボキサ

ミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに５－（ジメチルアミノ）ピラジン－２－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0180] ［実施例３３］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－（プロピン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（工程１）製造例３で得られるｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－６－ブロモ－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート（４０ｍｇ）のＤＭＳＯ（２ｍｌ）溶液に、ビス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（ＩＩ）ジクロライド（１０ｍｇ）、ヨウ化銅（Ｉ）（６ｍｇ）、ＤＩＰＥＡ（０．０２ｍｌ）、プロピンＤＭＦ溶液（１Ｍ、０．１５ｍｌ）を加え、窒素雰囲気下、８０℃にて終夜撹拌した。反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、ｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－６－（プロピン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメートを得た。

（工程２）製造例１（工程８）で用いたｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメートの代わりに上記工程１で得られたｔｅｒｔ－ブチル（４－（４－アミノ－６－（プロピン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメートを用いる以外は製造例１（工程８）と同

様の方法を行うことにより、７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（プロピン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンを得た。

（工程３）実施例１５で用いた７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンと５－クロロピラジン－２－カルボン酸の代わりに上記工程２で得られた７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（プロピン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンと１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸を用いる以外は、実施例１５と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0181] ［実施例３４］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－シアノニコチンアミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．００４ｍｌ）、５－シアノピリジン－３－カルボン酸（５ｍｇ）を加え、ＷＳＣ（４ｍｇ）とＨＯＢＴ（３ｍｇ）を加えた。５０℃にて２時間撹拌後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0182] ［実施例３５］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－フルオロニコチンアミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［

２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｍｇ）のＤＭＳＯ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．００４ｍｌ）、５－フルオロピリジン－３－カルボン酸（５ｍｇ）を加え、ＷＳＣ（４ｍｇ）とＨＯＢＴ（３ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0183] ［実施例３６］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボン酸リチウムを用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0184] ［実施例３７］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド

実施例２９で用いた５－（フルオロメチル）－２－メチル－ピラゾール－３－カルボン酸の代わりに５－メチルピラジン－２－カルボン酸を用いる以外は、実施例２９（工程６）と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0185] ［実施例３８］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－（フルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボキサミド

（工程１）６－ブロモピラジン－２－オール（２２１ｍｇ）、４－メチルベ

ンゼンスルホン酸フルオロメチル（２００ｍｇ）、炭酸セシウム（３８３ｍｇ）、ＤＭＰＵ（１．６ｍｌ）の混合物を、７０℃にて４時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、２－ブロモ－６－（フルオロメトキシ）ピラジンを得た。

（工程２）２－ブロモ－６－（フルオロメトキシ）ピラジン（１７９ｍｇ）のＤＭＡ（１．５ｍｌ）とメタノール（３ｍｌ）の混合溶液を耐圧管に入れ、酢酸ナトリウム（１２４ｍｇ）と［１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセン］パラジウム（ＩＩ）ジクロリド　ジクロロメタン付加物（２８ｍｇ）を加え、一酸化炭素雰囲気下、５０℃にて１８時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却した後、水と酢酸エチルで希釈し、不溶物を濾別し、ろ液を酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、６－（フルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボン酸メチルを得た。

（工程３）実施例３０（工程２）で用いた４－（メチルスルホニル）ピコリン酸メチルの代わりに、６－（フルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボン酸メチルを用いる以外は、実施例３０（工程２）と同様の方法を行うことにより６－（フルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボン酸ナトリウムを得た。

（工程４）実施例１３（工程３）で用いた７－（４－（アミノメチル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの代わりに、７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンを、５－メチルピラジン－２－カルボン酸の代わりに、６－（フルオロメトキシ）ピラジン－２－カルボン酸ナトリウムを用いる

以外は、実施例１３（工程３）と同様の方法を行うことにより上記表題化合物を得た。

[0186] ［実施例３９］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）アセトアミド

実施例１で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、無水酢酸を用いる以外は、実施例１と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0187] ［実施例４０］

７－（４－（（ジメチルアミノ）メチル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

（工程１）実施例１０で得られる（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）メタノール（３０ｍｇ）、デス－マーチンペルヨージナン（４７ｍｇ）、ジクロロメタン（２．９ｍｌ）の混合物を、室温にて１０分間撹拌した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム水溶液と飽和重曹水で希釈し、酢酸エチルで抽出した。有機層を食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後、濾過、ろ液を濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルバルデヒドを得た。

（工程２）４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルバルデヒド（５ｍｇ）のメタノール溶液（０．５ｍｌ）に２ＭジメチルアミンＴＨＦ溶液（０．０１２ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温にて３０分間撹拌した後、０．５Ｍシアノ水素化ホウ素ナトリウ

ム－０．２５M塩化亜鉛メタノール溶液（０．０７ｍｌ）を加えた。反応混合物を４０℃にて３０分間撹拌した後、反応混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0188] ［実施例４１］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）フラン－２－カルボキサミド

実施例１で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、２－フランカルボニルクロリドを用いる以外は、実施例１と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0189] ［実施例４２］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりにイミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－８－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0190] ［実施例４３］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）イソニコチンアミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９ｍｇ）のＴＨＦ（０．５ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．００８ｍｌ）、イソニコチン酸（４２ｍｇ）を加え、

ＨＡＴＵ（１３ｍｇ）を加えた。室温で３０分間撹拌後、ジクロロメタン（０．５ｍｌ）を加え、終夜撹拌した後反応混合物を濃縮した。得られた残渣を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0191] ［実施例４４］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）イソオキサゾール－５－カルボキサミド

実施例１で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、イソキサゾール－５－カルボニルクロリドを用いる以外は、実施例１と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0192] ［実施例４５］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ニコチンアミド

実施例４３で用いたイソニコチン酸の代わりに、ニコチン酸を用いる以外は、実施例４３と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0193] ［実施例４６］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－２－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりにオキサゾール－２－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0194] ［実施例４７］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－５－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりにオキサゾール－５－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0195] ［実施例４８］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

実施例２で用いたピリミジン－５－カルボン酸の代わりに、２－ピラジンカルボン酸を用いる以外は、実施例２と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0196] ［実施例４９］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド

実施例１７で用いた１－（２－メトキシエチル）－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりにピリダジン－３－カルボン酸を用いる以外は、実施例１７と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0197] ［実施例５０］

１－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－３－エチルウレア

実施例１で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、エチルイソシアネートを用いる以外は、実施例１と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0198] ［実施例５１］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリミジン－２－カルボキサミド

７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０ｍｇ）、ピリミジン－２－カルボン酸（２．５ｍｇ）、ＨＡＴＵ（１４．５ｍｇ）、ＤＩＰＥＡ（０．０１３ｍｌ）のＴＨＦ（１ｍｌ）とＤＭＦ（０．０１ｍｌ）の混合溶液を室温にて３時間撹拌した。反応混合物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0199] ［実施例５２］

１－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－３－エチルチオウレア

実施例１で用いたベンゾイルクロリドの代わりに、エチルイソチオシアネートを用いる以外は、実施例１と同様の方法を行うことにより、上記表題化合物を得た。

[0200] ［実施例５３］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）チアゾール－２－カルボキサミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．００４ｍｌ）、チアゾール－２－カルボン酸（５ｍｇ）を加え、ＷＳＣ（４ｍｇ）とＨＯＢＴ（３ｍｇ）を加えた。５０℃にて１時間撹拌後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0201] ［実施例５４］

６－エチニル－７－（４－（（（２－フルオロエチル）アミノ）メチル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）

－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

実施例４０（工程１）で得られる４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－カルバルデヒド（７．７ｍｇ）、２－フルオロエチルアミン塩酸塩（３．８ｍｇ）、ＤＩＰＥＡ（０．００６６ｍｌ）のメタノール（０．５ｍｌ）とＴＨＦ（０．５ｍｌ）の混合溶液を室温にて３０分間撹拌した。反応混合物に０．５Ｍシアノ水素化ホウ素ナトリウム－０．２５Ｍ塩化亜鉛メタノール溶液（０．１ｍｌ）を加えた。反応混合物を室温にて３０分間撹拌した後、反応混合物を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、濃縮した。得られた残渣を逆相ＨＰＬＣにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0202] ［実施例５５］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－２－（ジメチルアミノ）アセトアミド

製造例２で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（５ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．００４ｍｌ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルグリシン（０．００３ｍｌ）を加え、ＷＳＣ（４ｍｇ）とＨＯＢＴ（３ｍｇ）を加えた。６０℃にて２時間撹拌後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0203] ［実施例５６］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．２］オクタン－１－イル）－６－メチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン－２－カルボチオアミド

製造例２で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．２］オクタン－

１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１０ｍｇ）のＤＭＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．０１３ｍｌ）、１，１’－チオカルボニルジイミダゾール（９ｍｇ）を加え、室温にて３０分撹拌した。さらに２－メチル－２，６－ジアザスピロ［３．３］ヘプタン２塩酸塩（９ｍｇ）を加え、６０℃にて４時間撹拌した。反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0204] ［実施例５７］

Ｎ－［４－（４－アミノ－６－エチニル－５－キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル］－Ｎ，５－ジメチルピラジン－２－カルボキサミド

（工程１）実施例３７で得られるＮ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド（１００ｍｇ）、Ｎ，Ｎ－ジメチルホルムアミドジメチルアセタール（１ｍｌ）の混合物を６０℃にて３時間撹拌した。反応混合物を室温まで冷却し、ジイソプロピルエーテル（１ｍｌ）を加え、室温にて１時間撹拌した。得られた固体を濾取し、ジイソプロピルエーテルで洗浄することで粗（Ｅ）－Ｎ－（４－（４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミドを得た。

（工程２）上記工程１で得られた粗（Ｅ）－Ｎ－（４－（４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド（１０ｍｇ）、ＴＨＦ（１ｍｌ）の混合物にヨードメタン（０．０２ｍｌ）、

過剰量の水素化ナトリウムを加え、室温にて１５分間撹拌した。反応混合物にＤＭＦ（０．２ｍｌ）を加え、さらに３０分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0205] ［実施例５８］

Ｎ－［４－（４－アミノ－６－エチニル－５－キノリン－３－イルピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル］－Ｎ－メチルオキサゾール－２－カルボキサミド

（工程１）実施例５７で用いたＮ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミドの代わりに実施例４６で得られたＮ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－２－カルボキサミドを用いる以外は実施例５７（工程１）と同様の方法を行うことにより、粗（Ｅ）－Ｎ－（４－（４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－２－カルボキサミドを得た。

（工程２）上記工程１で得られた粗（Ｅ）－Ｎ－（４－（４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－２－カルボキサミド（７ｍｇ）、ＴＨＦ（２ｍｌ）の混合物にヨードメタン（０．０２ｍｌ）、過剰量の水素化ナトリウムを加え、室温にて１５分間撹拌し、５０℃にて２０分間撹拌した。反応混合物を水、酢酸エチルで希釈し、有機層を水、飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸ナトリウムで乾燥濾過し濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し（Ｅ）－Ｎ－（４－（４－（（（ジ

メチルアミノ）メチレン）アミノ）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－Ｎ－メチルオキサゾール－２－カルボキサミドを得た。

（工程３）上記工程２で得られた（Ｅ）－Ｎ－（４－（４－（（（ジメチルアミノ）メチレン）アミノ）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－Ｎ－メチルオキサゾール－２－カルボキサミド（７ｍｇ）、７Ｍアンモニアメタノール溶液（１ｍｌ）の混合物を室温にて終夜撹拌した後、６０℃にて４時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、逆相分取ＨＰＬＣ（水：アセトニトリル（０．１％ギ酸））にて精製し、上記表題化合物を得た。

[0206] ［実施例５９］

ピラジン－２－イルメチル（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カーバメート

ピラジン－２－イルメタノール（１００ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液に１，１’－カルボニルジイミダゾール（１４７ｍｇ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応混合物に製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１５ｍｇ）を加え、４０℃で１２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、得られた残渣を逆相ＨＰＬＣにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0207] ［実施例６０］

２－（（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カルバモイル）ピリジン１－オキシド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１

－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２０ｍｇ）のＤＭＳＯ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．０１３ｍｌ）、ピコリン酸－Ｎ－オキシド（７ｍｇ）を加え、ＷＳＣ（１５ｍｇ）とＨＯＢＴ（１２ｍｇ）を加えた。室温にて２２時間撹拌後、反応混合物を逆相分取ＨＰＬＣにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0208] ［実施例６１］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）モルホリン－４－カルボキサミド

製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（７．５ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．０３ｍｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル　４－（クロロカルボニル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４．７ｍｇ）を加え、室温にて１０分間撹拌した。反応混合物を濃縮後、逆相分取ＨＰＬＣにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0209] ［実施例６２］

（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）モルホリン－２－カルボキサミド

（工程１）製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（６０ｍｇ）のＤＭＳＯ（２ｍｌ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．０４ｍｌ）、（Ｓ）－４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）モルホリン－２－カルボン酸（３３ｍｇ）、ＨＡＴＵ（６９ｍｇ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応混合物に水を加え、酢酸エチルで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾

燥し、濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、ｔｅｒｔ－ブチル　（Ｓ）－２－（（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カルバモイル）モルホリン－４－カルボキシレートを得た。

（工程２）上記工程１で得られたｔｅｒｔ－ブチル　（Ｓ）－２－（（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）カルバモイル）モルホリン－４－カルボキシレート（８７ｍｇ）にクロロホルム（１ｍｌ）、トリフルオロ酢酸（０．５ｍｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応混合物を濃縮し、塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製することで、表題化合物を得た。

[0210] ［実施例６３］

（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－４－メチルモルホリン－２－カルボキサミド

実施例６３で得た（Ｓ）－Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－４－メチルモルホリン－２－カルボキサミド（７２ｍｇ）、ＴＨＦ（２ｍｌ）、３７％ホルムアルデヒド水溶液（０．０５ｍｌ）の混合物に、０．５Ｍシアノ水素化ホウ素ナトリウム－０．２５Ｍ塩化亜鉛メタノール溶液（０．５ｍｌ）を加え、室温にて１５分間攪拌した。反応混合物に水を加え、クロロホルムで抽出した。有機層を無水硫酸マグネシウムで乾燥後を濃縮した。得られた残渣を塩基性シリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製し、表題化合物を得た。

[0211] ［実施例６４］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７

Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－3－カルボキサミド

実施例１６で用いた［１，２，４］トリアゾロ［１，５－ａ］ピリジン－６－カルボン酸の代わりに、イミダゾ［１，２－ａ］ピリジン－３－カルボン酸を用いる以外は、実施例１６と同様の方法をおこなうことにより、上記表題化合物を得た。

[0212] ［実施例６５］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボキサミド

実施例１３（工程３）で用いた１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボン酸の代わりに、イミダゾ［１，２－ａ］ピラジン－３－カルボン酸を用いる以外は、実施例１３（工程３）と同様の方法をおこなうことにより、上記表題化合物を得た。

[0213] ［実施例６６］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（ヒドロキシメチル）ピラジン－２－カルボキサミド

（工程１）５－ホルミルピラジンカルボン酸メチル（０．２ｇ）のメタノール（１．０ｍｌ）溶液にモレキュラーシーブ３Ａ（０．１ｇ）、オルトギ酸メチル（０．２６ｍｌ）、パラトルエンスルホン酸一水和物（０．２３ｇ）を加え、７０℃で終夜攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することにより５－（ジメトキシメチル）ピラジンカルボン酸メチルを得た。

（工程２）上記工程１で得られる５－（ジメトキシメチル）ピラジンカルボン酸メチル（０．２６ｇ）のＴＨＦ（１．２ｍｌ）、メタノール（１．２ｍ

Ｉ）の混合溶媒に０℃にて０．５Ｍ水酸化ナトリウム水溶液（２．４ｍＩ）を加え、１時間攪拌した。反応混合物を濃縮することにより５－（ジメトキシメチル）ピラジンカルボン酸ナトリウムを得た。

（工程３）製造例１で得られる７－（４－アミノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２００ｍｇ）のＤＭＳＯ（５．１ｍＩ）溶液にＤＩＰＥＡ（０．２６ｍＩ）、上記工程２で得られる５－（ジメトキシメチル）ピラジンカルボン酸ナトリウム（０．１１ｇ）、ＨＡＴＵ（０．２９ｇ）を加え、室温にて１時間撹拌した。反応混合物に水（１０ｍＩ）を加え、室温にて１時間攪拌した後に固体を濾取した。得られた固体を酢酸エチル（４ｍＩ）、メタノール（４ｍＩ）の混合溶媒に懸濁させ、室温にて１時間攪拌した。固体を濾取し、メタノールで洗浄することにより、Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－5－（ジメトキシメチル）ピラジン－２－カルボキサミドを得た。

（工程４）上記工程３で得られるＮ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－5－（ジメトキシメチル）ピラジン－２－カルボキサミド（０．３３ｇ）のＴＨＦ（３．３ｍＩ）溶液に、トリフルオロ酢酸（３．３ｍＩ）、水（１．６ｍＩ）を加え、６０℃にて終夜攪拌した。反応混合物を水酸化ナトリウム水溶液で中和し、酢酸エチル－ＴＨＦ（１：１）で抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸マグネシウムで乾燥後濃縮することで粗Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－ホルミルピラジン－２－カルボキサミドを得た。

（工程５）上記工程４で得られる粗Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル

－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－ホルミルピラジン－２－カルボキサミド（１０ｍｇ）のＴＨＦ（１ｍｌ）、メタノール（１ｍｌ）の混合溶液に、水素化ホウ素ナトリウム（１．４ｍｇ）を加え、室温で１時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣を逆相分取ＨＰＬＣにて精製し、上記表題化合物を得た。

[0214] ［実施例６７］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（（メチルアミノ）メチル）ピラジン－２－カルボキサミド

実施例６６（工程４）で得られる粗Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－ホルミルピラジン－２－カルボキサミド（１０ｍｇ）のＴＨＦ（０．５ｍｌ）、メタノール（０．５ｍｌ）混合溶液に２Ｍメチルアミンメタノール溶液（０．０３ｍｌ）を加え、室温で３０分間攪拌した。反応混合物に０．５Ｍシアノ水素化ホウ素ナトリウム－０．２５Ｍ塩化亜鉛メタノール溶液（０．１ｍｌ）を加え、室温にて１．５時間攪拌した。反応混合物にさらに２Ｍメチルアミンメタノール溶液（０．０３ｍｌ）を加えた後、３０分後に０．５Ｍシアノ水素化ホウ素ナトリウム－０．２５Ｍ塩化亜鉛メタノール溶液（０．１ｍｌ）を加え、室温にて１時間攪拌した。反応混合物を濃縮後、逆相分取ＨＰＬＣにて精製することで、上記表題化合物を得た。

[0215] ［実施例６８］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（（ジメチルアミノ）メチル）ピラジン－２－カルボキサミド

実施例６７で用いた２Ｍメチルアミンメタノール溶液の代わりに、ジメチルアミン塩酸塩を用い、さらにＤＩＰＥＡ（０．０６ｍｌ）を加える以外は、実施例６７と同様の方法をおこなうことにより、上記表題化合物を得た。

[0216] ［実施例６９］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（モルホリノメチル）ピラジン－２－カルボキサミド

実施例６７で用いた２Ｍメチルアミンメタノール溶液の代わりにモルホリンを用いる以外は、実施例６７と同様の方法をおこなうことにより、上記表題化合物を得た。

[0217] ［実施例７０］

Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－5－（ジメチルホスホリル）ピコリンアミド

（工程１）６-ブロモニコチン酸メチル（０．０５ｇ）の１，４－ジオキサン（１ｍｌ）溶液にりん酸三カリウム（０．１５ｇ）、ジメチルホスフィンオキシド（０．０３６ｍｌ）、ニッケル（ＩＩ）１、３－ビス（ジフェニルホスフィノ）プロパンクロリド（０．０１３ｇ）を加え、窒素雰囲気下、１２０℃で１２時間攪拌した。反応混合物を濃縮し、残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィーにて精製することで、５－（ジメチルホスホリル）ピコリン酸メチルを得た。

（工程２）上記工程１で得られる５－（ジメチルホスホリル）ピコリン酸メチル（０．０１９ｇ）のＴＨＦ（０．５ｍｌ）、メタノール（０．５ｍｌ）溶液に１Ｎ水酸化ナトリウム水溶液（０．５ｍｌ）を加え、室温で２時間攪拌した。反応混合物に１Ｎ塩酸（０．５ｍｌ）を加え、濃縮することで粗５－（ジメチルホスホリル）ピコリン酸を得た。

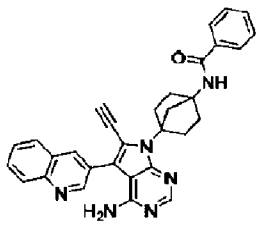
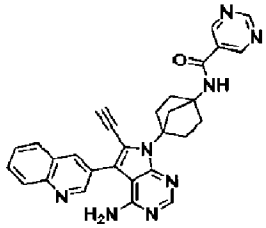
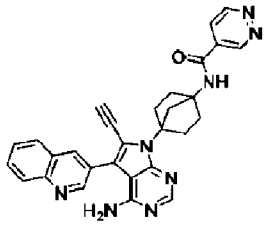
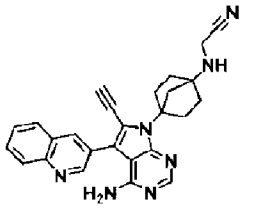
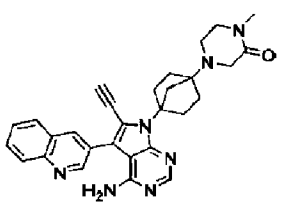
（工程３）実施例１３（工程３）で用いた１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－

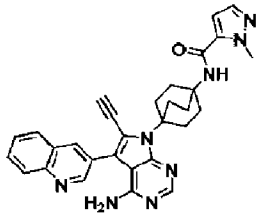
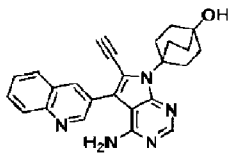
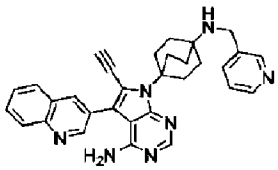
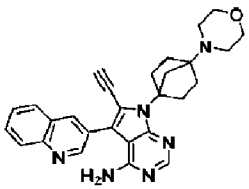
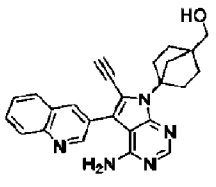
５－カルボン酸の代わりに、上記工程２で得られる粗５－（ジメチルホスホリル）ピコリン酸を用いる以外は、実施例１３（工程３）と同様の方法をおこなうことにより、上記表題化合物を得た。

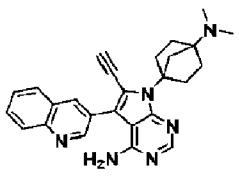
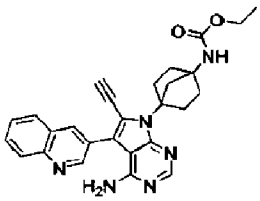
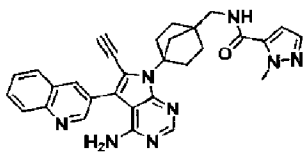
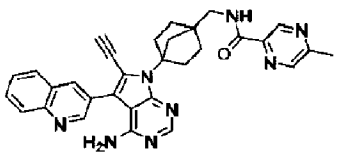
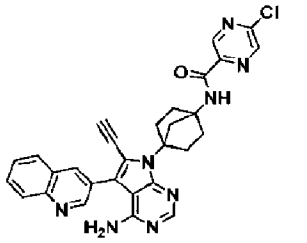
[0218] 実施例１～７０の化合物の化学構造式及び物性値を以下の表１に示す。

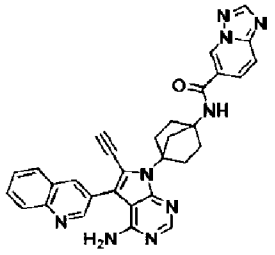
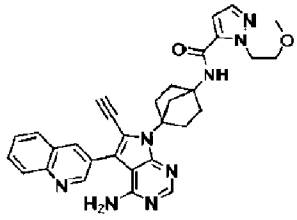
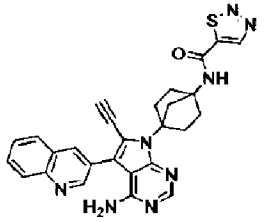
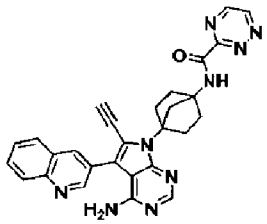
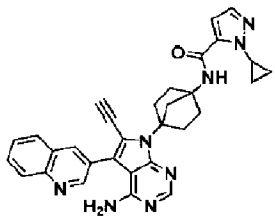
[表1]

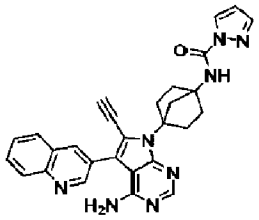
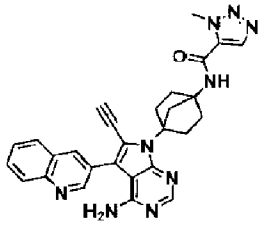
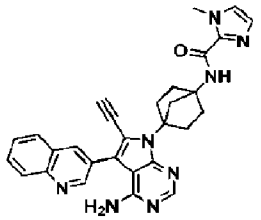
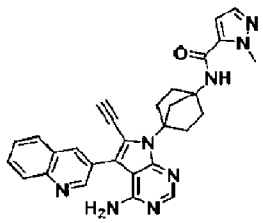
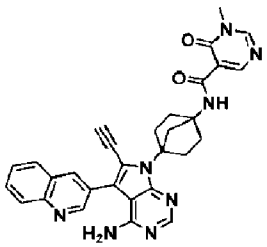
表 1

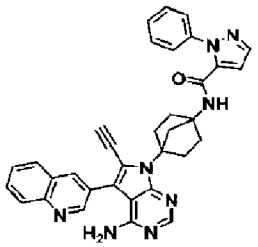
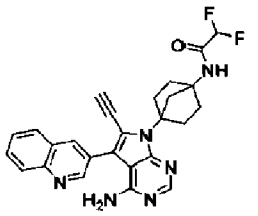
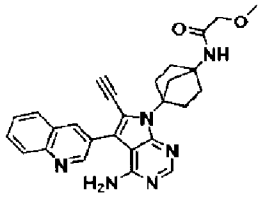
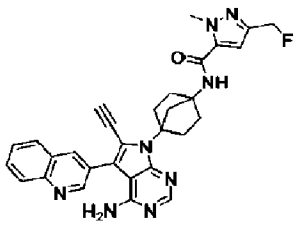
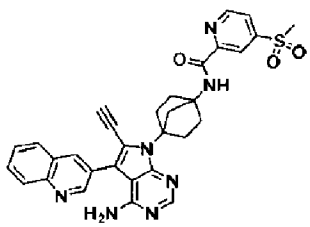
化合物番号	構造式	NMR	ESI-MS [M+H]+
1		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.61 (1H, br s), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.90-7.87 (2H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.53-7.43 (3H, m), 6.30 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 3.08 (2H, br s), 2.88-2.82 (2H, m), 2.16-2.02 (6H, m).	499
2		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.30 (1H, s), 9.19 (2H, s), 9.05 (1H, br s), 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.07-8.03 (2H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.31 (2H, br s), 4.66 (1H, s), 3.10 (2H, br s), 2.88-2.83 (2H, m), 2.14-2.04 (6H, m).	501
3		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.57 (1H, br s), 9.42 (1H, d, J = 5.1 Hz), 9.19 (1H, s), 8.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.41-8.39 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (3H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.67-7.62 (1H, m), 6.31 (2H, br s), 4.66 (1H, s), 3.10 (2H, br s), 2.88-2.82 (2H, m), 2.14-2.04 (6H, m).	501
4		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.59 (1H, s), 3.67 (2H, d, J = 6.8 Hz), 3.06 (1H, t, J = 6.8 Hz), 2.84-2.78 (2H, m), 2.65 (2H, s), 2.01-1.94 (2H, m), 1.86-1.79 (2H, m), 1.64-1.57 (2H, m).	434
5		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.19 (1H, s), 8.07-8.05 (1H, m), 8.04-8.02 (1H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.65-7.62 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.27 (2H, t, J = 5.4 Hz), 3.15 (2H, s), 2.85-2.80 (5H, m), 2.78 (2H, t, J = 5.4 Hz), 2.70 (2H, br s), 2.08-2.01 (2H, m), 1.85-1.78 (2H, m), 1.68-1.62 (2H, m).	492

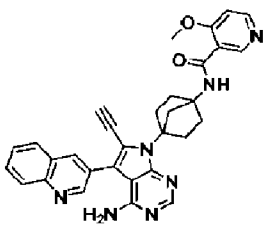
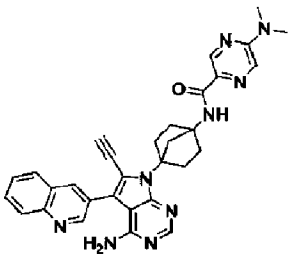
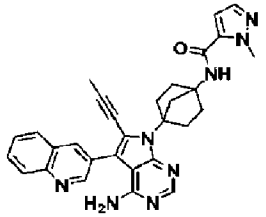
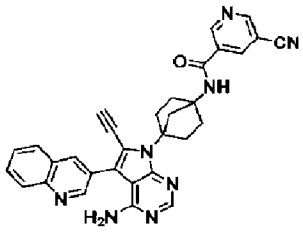
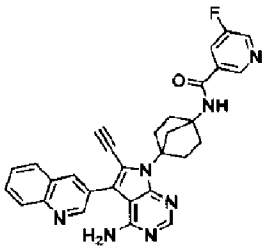
6		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.92 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.37-8.34 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.06-7.99 (2H, m), 7.81-7.74 (2H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.83 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.20 (2H, br s), 4.66 (1H, s), 3.98 (3H, s), 2.79-2.70 (6H, m), 2.19-2.09 (6H, m).	517
7		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.09 (1H, s), 8.20-8.16 (3H, m), 7.91-7.88 (1H, m), 7.84-7.80 (1H, m), 7.68-7.63 (1H, m), 3.50 (1H, s), 2.91-2.79 (6H, m), 1.98-1.88 (6H, m).	410
8		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.93 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.53-8.51 (1H, m), 8.43-8.36 (2H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-8.01 (2H, m), 7.81-7.72 (2H, m), 7.65-7.61 (1H, m), 7.34-7.29 (1H, m), 6.21 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.67 (2H, s), 2.75-2.70 (6H, m), 1.79-1.74 (6H, m).	500
9		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.19 (1H, s), 8.09-8.02 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.27 (2H, brs), 4.63 (1H, s), 3.62-3.60 (4H, m),2.86-2.81 (2H, m), 2.68 (2H, s), 2.56-2.54 (4H, m),2.09-2.01 (2H, m), 1.86-1.81 (2H, m), 1.66-1.62 (2H, m).	465
10		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (1H, m), 8.40-8.39 (1H, m), 8.19 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.25 (2H, brs), 4.65-4.62 (2H, m), 3.51 (2H, d, J = 4 Hz), 2.81-2.77 (2H, m), 2.51-2.49 (2H, m), 1.95-1.90 (2H, m), 1.76-1.71 (2H, m), 1.43-1.40 (2H, m).	410

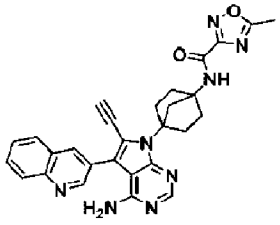
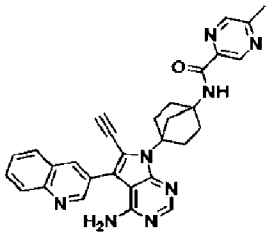
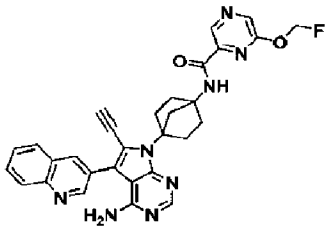
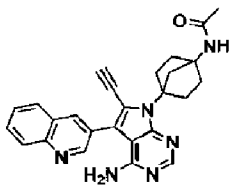
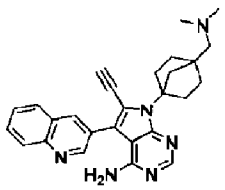
11		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.93 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.38-8.34 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.07-7.98 (2H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.24 (2H, br s), 4.61 (1H, s), 2.87-2.77 (2H, m), 2.63 (2H, s), 2.21 (6H, s), 2.06-1.93 (2H, m), 1.83-1.73 (2H, m), 1.63-1.52 (2H, m).	423
12		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.38 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.48 (1H, br s), 6.28 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.98 (2H, q, J = 7.0 Hz), 2.88 (2H, br s), 2.82-2.76 (2H, m), 2.07-1.96 (4H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.17 (3H, t, J = 7.0 Hz).	467
13		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97-8.96 (1H, m), 8.61-8.58 (1H, m), 8.39 (1H, brs), 8.18 (1H, s), 8.07-8.03 (2H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.45 (1H, m), 6.89 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 4.60 (1H, s), 4.04 (3H, s), 3.46-3.45 (2H, m), 2.79-2.75 (2H, m), 2.57 (2H, s), 1.99-1.93 (2H, m), 1.78-1.72 (2H, m), 1.51-1.49 (2H, m).	517
14		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.07 (1H, s), 8.96 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.91-8.88 (1H, m), 8.64 (1H, s), 8.38 (1H, brs), 8.19 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 4.60 (1H, s), 3.55 (2H, d, J = 6.6 Hz), 2.79-2.74 (2H, m), 2.60-2.57 (5H, m), 1.99-1.92 (2H, m), 1.79-1.73 (2H, m), 1.50-1.47 (2H, m).	529
15		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.18-9.18 (1H, m), 9.13 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.52-8.51 (1H, m), 8.29-8.29 (1H, m), 8.25 (1H, s), 8.22 (1H, s), 8.19 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.91-7.89 (1H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 3.46 (1H, s), 3.23 (2H, s), 3.02-2.98 (2H, m), 2.29-2.14 (6H, m).	535, 537

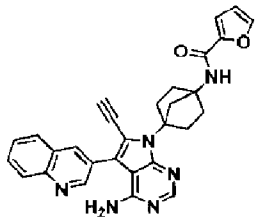
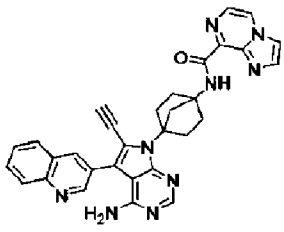
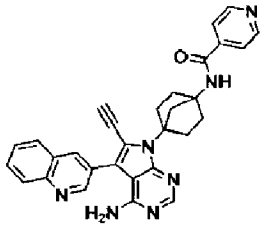
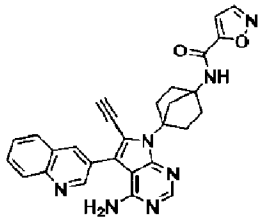
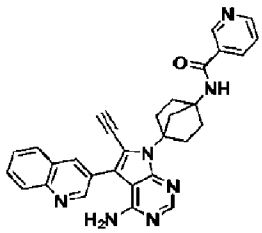
16		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.54-9.52 (1H, m), 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.90 (1H, s), 8.60 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.10-7.99 (3H, m), 7.88 (1H, d, J = 9.5 Hz), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.28 (2H, br s), 4.64 (1H, s), 3.09 (2H, s), 2.89-2.80 (2H, m), 2.17-2.02 (6H, m).	540
17		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.64-8.61 (1H, m), 8.39-8.37 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-8.00 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.45 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.87 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.26 (2H, br s), 4.65-4.60 (2H, m), 4.63 (1H, s), 3.65-3.60 (2H, m), 3.18 (3H, s), 3.06-3.01 (2H, m), 2.86-2.79 (2H, m), 2.09-1.97 (6H, m).	547
18		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.40 (1H, s), 9.37 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.40-8.36 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-8.00 (2H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.65-7.60 (1H, m), 6.28 (2H, br s), 4.64 (1H, s), 3.10-3.04 (2H, m), 2.89-2.77 (2H, m), 2.12-2.01 (6H, m).	507
19		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.58 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.24 (1H, brs), 9.06-8.95 (2H, m), 8.41 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 8.14-7.97 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.30 (2H, brs), 4.66 (1H, s), 3.14 (2H, brs), 2.92-2.87 (2H, m), 2.27-2.00 (6H, m)	502
20		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.61 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.66-7.59 (1H, m), 7.36 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.84 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.27 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 4.49-4.41 (1H, m), 3.05 (2H, s), 2.87-2.78 (2H, m), 2.11-1.98 (6H, m), 1.07-1.02 (2H, m), 0.95-0.89 (2H, m).	529

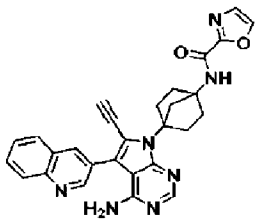
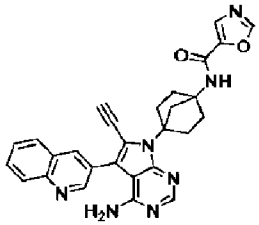
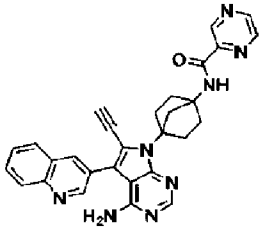
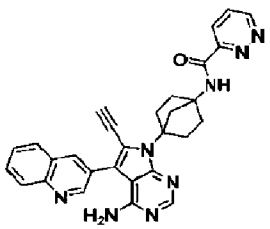
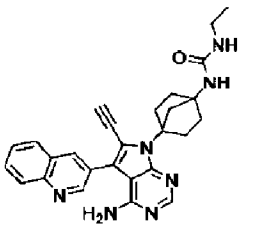
21		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.15 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.34 (1H, s), 8.31 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.24 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.20-8.17 (1H, m), 7.91-7.89 (1H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.66-7.61 (2H, m), 7.54 (1H, br s), 6.42-6.40 (1H, m), 4.96 (2H, br s), 3.44 (1H, s), 3.21 (2H, br s), 3.04-2.99 (2H, m), 2.31-2.09 (6H, m).	489
22		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.96-8.91 (2H, m), 8.38-8.35 (1H, m), 8.27 (1H, s), 8.17 (1H, s), 8.06-7.99 (2H, m), 7.79-7.74 (1H, m), 7.66-7.58 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 4.18 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.87-2.76 (2H, m), 2.09-1.99 (6H, m).	504
23		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.41-8.36 (1H, m), 8.28 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.81-7.73 (1H, m), 7.67-7.57 (1H, m), 7.34-7.30 (1H, m), 6.96-6.93 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.93 (3H, s), 3.05 (2H, s), 2.87-2.78 (2H, m), 2.20-2.10 (2H, m), 2.08-1.98 (2H, m), 1.97-1.88 (2H, m).	503
24		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.63-8.60 (1H, m), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.44 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 6.33-6.24 (2H, m), 4.66 (1H, s), 4.04 (3H, s), 3.06 (2H, s), 2.86-2.81 (2H, m), 2.09-2.03 (6H, m).	503
25		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.49 (1H, s), 8.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.72 (1H, s), 8.66 (1H, s), 8.39-8.35 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.06-7.99 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.26 (2H, br s), 4.64 (1H, s), 3.49 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.88-2.78 (2H, m), 2.16-1.88 (6H, m).	531

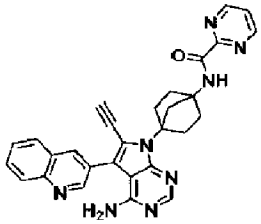
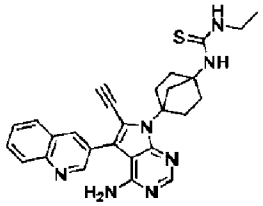
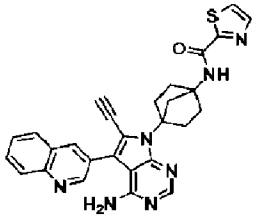
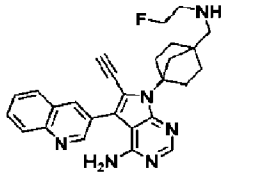
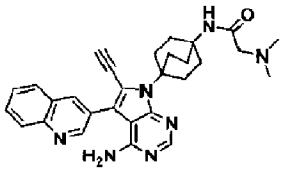
26		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.90 (1H, s), 8.39-8.34 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.81-7.74 (1H, m), 7.70 (1H, d, J = 1.8 Hz), 7.65-7.59 (1H, m), 7.50-7.34 (5H, m), 6.86 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.27 (2H, br s), 4.61 (1H, s), 2.97 (2H, s), 2.86-2.75 (2H, m), 2.10-1.88 (6H, m).	565
27		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.10 (1H, brs), 8.97 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, brs), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.29-6.02 (3H, m), 4.65 (1H, s), 3.01 (2H, s), 2.83 (2H, t, J = 7.7 Hz), 2.08-1.93 (6H, m).	473
28		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39 (1H, brs), 8.19 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.87 (1H, brs), 7.82-7.78 (1H, s), 7.66-7.62 (1H, m), 6.28 (2H, brs), 4.64 (1H, s), 3.79 (2H, s), 3.32 (3H, s), 2.98 (2H, s), 2.83-2.79 (2H, m), 2.09-1.86 (6H, m).	467
29		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.71-8.67 (1H, m), 8.40-8.37 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.08-8.00 (2H, m), 7.81-7.75 (1H, m), 7.66-7.59 (1H, m), 7.10-7.06 (1H, m), 6.28 (2H, br s), 5.30 (2H, d, J = 48.4 Hz), 4.64 (1H, s), 4.04 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.85-2.77 (2H, m), 2.10-1.99 (6H, m).	535
30		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.01-8.95 (3H, m), 8.44 (1H, brs), 8.41 (1H, brs), 8.21 (1H, s), 8.13-8.12 (1H, m), 8.08-8.04 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.30 (2H, brs), 4.65 (1H, s), 3.40 (3H, s), 3.14 (2H, s), 2.91-2.88 (2H, m), 2.22-2.05 (6H, m).	578

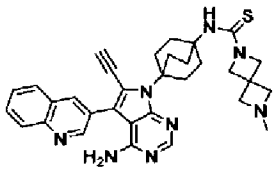
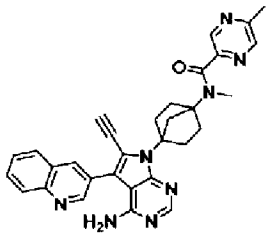
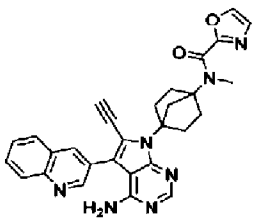
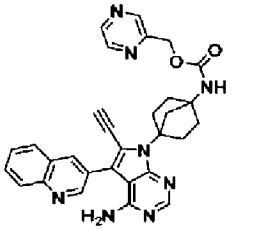
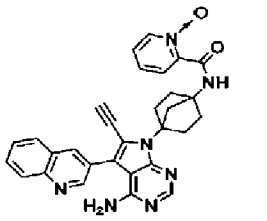
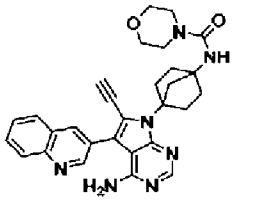
31		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97-8.93 (1H, m), 8.56 (1H, s), 8.48 (1H, d, J = 5.9 Hz), 8.39-8.36 (1H, m), 8.34 (1H, s), 8.18 (1H, s), 8.06-7.99 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 7.15 (1H, d, J = 5.9 Hz), 6.27 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.91 (3H, s), 3.04 (2H, s), 2.86-2.77 (2H, m), 2.18-1.88 (6H, m).	530
32		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.99 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.64-8.63 (1H, m), 8.44-8.41 (1H, m), 8.24-8.18 (2H, m), 8.11-8.03 (3H, m), 7.84-7.78 (1H, m), 7.69-7.63 (1H, m), 6.35 (2H, br s), 4.67 (1H, s), 3.17 (6H, s), 3.12-3.09 (2H, m), 2.91-2.82 (2H, m), 2.27-2.16 (2H, m), 2.12-2.03 (2H, m), 2.03-1.91 (2H, m). 500M Hz	544
33		1H-NMR (CDCl3) δ:9.15 (1H, d, J=2.0Hz), 8.26 (1H, d, J=2.0Hz), 8.24 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.19 (1H, d, J=8.1Hz), 7.90 (1H, d, J=8.1Hz), 7.80 (1H, t, J=8.1Hz), 7.64 (1H, t, J=8.1Hz), 7.46 (1H, d, J=1.7Hz), 6.51 (1H, d, J=1.7Hz), 6.28 (2H, brs), 4.19 (3H, s), 3.18 (2H, s), 2.83-3.01 (2H, m), 2.09-2.27 (6H, m), 2.01 (3H, s)	517
34		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.17 (1H, d, J = 2.2 Hz), 9.14 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.98 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.42-8.41 (1H, m), 8.30-8.30 (1H, m), 8.21-8.18 (2H, m), 7.92-7.89 (1H, m), 7.84-7.79 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.55 (1H, s), 3.48 (1H, s), 3.24-3.21 (2H, m), 3.04-2.99 (2H, m), 2.27-2.19 (6H, m).	525
35		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.15-9.12 (1H, m), 8.78 (1H, s), 8.60 (1H, d, J = 2.6 Hz), 8.31-8.30 (2H, m), 8.18 (1H, d, J = 8.4 Hz), 7.90-7.87 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.65-7.61 (1H, m), 6.48 (1H, br s), 5.28 (2H, brs), 3.45 (1H, s), 3.22 (2H, s), 3.03-2.98 (2H, m), 2.25-2.19 (6H, m).	518

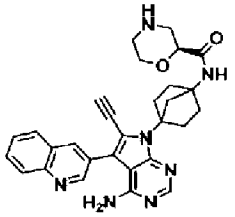
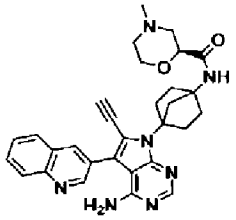
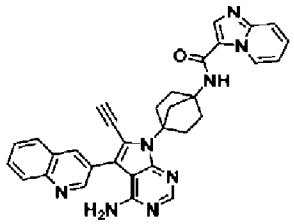
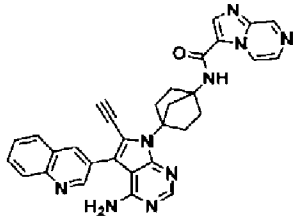
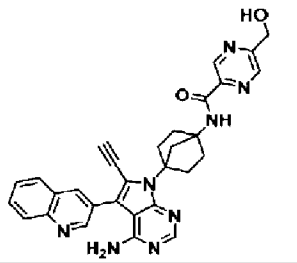
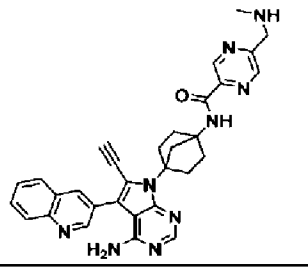
36		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.14-9.09 (1H, m), 8.97-8.92 (1H, m), 8.39-8.35 (1H, m), 8.20-8.15 (1H, m), 8.07-7.98 (2H, m), 7.80-7.73 (1H, m), 7.65-7.58 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.04 (2H, s), 2.87-2.78 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.15-1.93 (6H, m).	505
37		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.04-9.01 (1H, m), 8.94 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.75 (1H, s), 8.58 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.17 (1H, s), 8.06-7.98 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.26 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.09 (2H, s), 2.88-2.78 (2H, m), 2.57 (3H, s), 2.22-1.94 (6H, m).	515
38		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.98 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.93 (1H, brs), 8.78 (1H, brs), 8.69 (1H, s), 8.41 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.08-8.04 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.67-7.63 (1H, m), 6.46-6.33 (4H, m), 4.67 (1H, s), 3.14 (2H, brs), 2.98-2.79 (2H, m), 2.22-2.04 (6H, m).	549
39		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39-8.38 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.12 (1H, br s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.61 (1H, m), 6.28 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 2.93-2.91 (2H, m), 2.82-2.76 (2H, m), 2.06-1.93 (4H, m), 1.85-1.79 (5H, m).	437
40		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.21-8.17 (2H, m), 8.08-8.02 (2H, m), 7.81-7.78 (1H, m), 7.66-7.63 (1H, m), 6.25 (2H, brs), 4.62 (1H, s), 2.81-2.72 (2H, m), 2.56-2.53 (2H, m), 2.49-2.35 (2H, m), 2.27 (6H, s), 2.01-1.86 (2H, m), 1.80-1.69 (2H, m), 1.58-1.44 (2H, m).	437

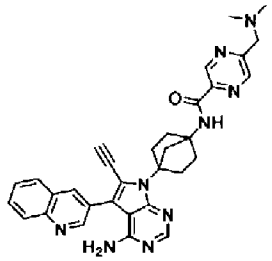
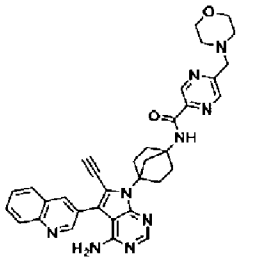
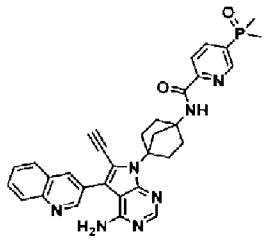
41		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.48 (1H, s), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.19 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.82-7.77 (2H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.16-7.15 (1H, m), 6.61 (1H, dd, J = 3.3, 1.8 Hz), 6.29 (2H, br s), 4.64 (1H, s), 3.05 (2H, br s), 2.87-2.81 (2H, m), 2.14-1.98 (6H, m).	489
42		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.86 (1H, s), 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.76 (1H, d, J = 4.4 Hz), 8.41-8.38 (1H, m), 8.26 (1H, s), 8.20 (1H, s), 8.07-7.99 (3H, m), 7.94-7.91 (1H, m), 7.80-7.75 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 3.13 (2H, s), 2.92-2.83 (2H, m), 2.29-2.18 (2H, m), 2.15-1.98 (4H, m).	540
43		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.03 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.99 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.85 (1H, s), 8.70 (1H, dd, J = 4.8, 1.5 Hz), 8.46-8.45 (1H, m), 8.30 (1H, d, J = 3.3 Hz), 8.25-8.22 (1H, m), 8.10-8.05 (2H, m), 7.85-7.80 (1H, m), 7.69-7.65 (1H, m), 7.51 (1H, dd, J = 8.1, 4.8 Hz), 6.90 (2H, br s), 4.74 (1H, s), 3.09 (2H, br s), 2.89-2.82 (2H, m), 2.17-2.03 (6H, m).	500
44		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.16 (1H, br s), 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.73 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.40 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.19 (1H, s), 8.07-8.03 (2H, m), 7.82-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.11 (1H, d, J = 1.8 Hz), 6.30 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 3.09-3.04 (2H, m), 2.86-2.80 (2H, m), 2.10-2.01 (6H, m).	490
45		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.98 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.94 (1H, s), 8.73-8.71 (2H, m), 8.44 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.26 (1H, s), 8.09-8.04 (2H, m), 7.84-7.78 (3H, m), 7.68-7.64 (1H, m), 6.68 (1H, s), 6.68 (1H, s), 4.71 (1H, s), 3.09 (2H, s), 2.89-2.81 (2H, m), 2.18-2.02 (6H, m).	500

46		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.04 (1H, s), 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.40-8.36 (1H, m), 8.30-8.28 (1H, m), 8.18-8.15 (1H, m), 8.07-8.00 (2H, m), 7.80-7.74 (1H, m), 7.65-7.59 (1H, m), 7.43 (1H, s), 6.26 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.05 (2H, s), 2.87-2.77 (2H, m), 2.18-1.92 (6H, m).	490
47		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.95 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.81 (1H, s), 8.52 (1H, s), 8.40-8.36 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-7.99 (2H, m), 7.81 (1H, s), 7.80-7.74 (1H, m), 7.66-7.59 (1H, m), 6.29 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.04 (2H, s), 2.88-2.77 (2H, m), 2.11-1.99 (6H, m).	468
48		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.20-9.19 (1H, m), 8.97 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.88-8.87 (2H, m), 8.73-8.72 (1H, m), 8.41-8.40 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.08-8.03 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 6.30 (2H, br s), 4.65 (1H, s), 3.12 (2H, br s), 2.89-2.84 (2H, m), 2.23-2.16 (2H, m), 2.11-1.99 (4H, m).	501
49		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.40-9.36 (1H, m), 9.22-9.16 (1H, m), 8.97-8.92 (1H, m), 8.40-8.35 (1H, m), 8.23-8.15 (2H, m), 8.07-7.98 (2H, m), 7.92-7.86 (1H, m), 7.80-7.72 (1H, m), 7.66-7.56 (1H, m), 6.22 (2H, br s), 4.61 (1H, s), 3.16-3.09 (2H, m), 2.90-2.78 (2H, m), 2.26-1.94 (6H, m).	501
50		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.8 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.61 (1H, m), 6.27 (2H, br s), 6.14 (1H, s), 5.64 (1H, t, J = 5.5 Hz), 4.63 (1H, s), 3.03-2.97 (2H, m), 2.87 (2H, br s), 2.83-2.77 (2H, m), 2.05-1.92 (4H, m), 1.76-1.69 (2H, m), 0.98 (3H, t, J = 7.1 Hz).	466

51		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 9.01-8.94 (3H, m), 8.87 (1H, brs), 8.41 (1H, brs), 8.22 (1H, s), 8.08-8.04 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.71-7.62 (2H, m), 6.34 (2H, brs), 4.66 (1H, s), 3.11 (2H, s). 2.91-2.86 (2H, m), 2.14-1.91 (6H, m).	501
52		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.96 (1H, d, J = 2.2 Hz), 8.39 (1H, d, J = 1.5 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.69-7.62 (2H, m), 7.16 (1H, br s), 6.28 (2H, br s), 4.63 (1H, s), 3.41-3.35 (2H, m), 3.10 (2H, br s), 2.84-2.76 (2H, m), 2.20-1.97 (6H, m), 1.06 (3H, t, J = 7.1 Hz).	482
53		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.13 (1H, s), 8.22 (3H, s), 7.91-7.81 (3H, m), 7.65-7.57 (3H, m), 3.45 (1H, s), 3.24-3.18 (2H, m), 3.03-2.94 (2H, m), 2.32-2.08 (6H, m).	506
54		1H-NMR (DMSO-D6) δ: 8.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39 (1H, d, J = 2.1 Hz), 8.19 (1H, s), 8.09 - 8.01 (2H, m), 7.83-7.77 (1H, m), 7.68-7.61 (1H, m), 6.26 (2H, brs), 4.62 (1H, s), 4.60-4.38 (2H, m), 2.92 - 2.71 (6H, m) 2.55-2.52 (2H, m), 2.04-1.88 (2H, m) 1.82-1.68 (2H, m), 1.54-1.41 (2H, m).	455
55		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.10-9.07 (1H, m), 8.20-8.18 (3H, m), 7.89-7.87 (2H, m), 7.82-7.78 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 3.49 (1H, s), 3.05 (2H, s), 2.86-2.81 (6H, m), 2.41 (6H, s), 2.19-2.15 (6H, m).	494

56		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.09 (1H, s), 8.25 (1H, s), 8.21 (1H, s), 8.18 (1H, d, J = 8.8 Hz), 7.88 (1H, d, J = 7.7 Hz), 7.82-7.78 (1H, m), 7.65-7.61 (1H, m), 5.07 (1H, s), 4.24 (4H, s), 4.00 (4H, s), 3.49 (1H, s), 2.86-2.82 (6H, m), 2.68 (3H, s), 2.41-2.37 (6H, m).	563
57		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.06 (1H, s), 8.80 (1H, s), 8.45 (1H, s), 8.41 (1H, s), 8.34 (1H, s), 8.16 (1H, d, J=7.5Hz), 7.88 (1H, d, J=7.5Hz), 7.77 (1H, t, J=7.5Hz), 7.61 (1H, t, J=7.5Hz), 3.50 (1H, s), 3.21-3.37 (2H, m), 3.16 (3H, brs), 2.90-3.05 (2H, m), 2.64 (3H, s), 2.50-2.75 (2H, m), 2.15-2.25 (2H, m), 2.03-2.13 (2H, m)	529
58		1H-NMR (CDCl3) δ: 9.14 (1H, d, J=1.8Hz), 8.30 (1H, d, J=1.8Hz), 8.23 (1H, s),8.21 (1H, d, J=7.5Hz), 8.19 (1H, s), 7.91 (1H, d, J=7.5Hz), 7.82 (1H, t, J=7.5Hz), 7.76 (1H, s), 7.66 (1H, t, J=7.5Hz), 3.49 (1H, s), 3.47 (3H, s), 3.26 (2H, brs), 2.89-3.01 (2H, m), 2.53-2.73 (2H, m), 2.13-2.26 (2H, m), 2.02-2.11 (2H, m)	504
59		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.97 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.73 8.70 (1H, m), 8.67 8.65 (1H, m), 8.64 8.61 (1H, m), 8.41-8.39 (1H, m), 8.20 (1H, s), 8.10-8.03 (2H, m), 7.87 (1H, br s), 7.83-7.78 (1H, m), 7.68 7.63 (1H, m), 6.22 (2H, br s), 5.17 (2H, s), 4.64 (1H, s), 2.97-2.90 (2H, m), 2.86-2.77 (2H, m), 2.10-2.00 (4H, m), 1.88-1.73 (2H, m).	531
60		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 11.72 (1H, s), 8.97 (1H, d, J=2.0 Hz), 8.44 8.48 (1H, m), 8.40 (1H, br d, J=2.0 Hz), 8.24-8.28 (1H, m), 8.21 (1H, s), 8.02-8.08 (2H, m), 7.77-7.82 (1H, m), 7.61-7.67 (3H, m), 6.30 (2H, br s), 4.66 (1H, s), 3.10 (2H, s), 2.83-2.93 (2H, m), 1.95-2.22 (6H, m).	516
61		1H NMR (CHLOROFORM-d): δ 9.04-9.10 (1H, m), 8.30 (1H, br s), 8.19-8.25 (1H, m), 8.16 (1H, br d, J=8.3 Hz), 7.90 (1H, br dd, J=3.0 and 7.9 Hz), 7.73-7.85 (1H, m), 7.58-7.72 (1H, m), 7.27-7.30 (1H, m), 3.60-3.75 (4H, m), 3.50 (1H, s), 3.29-3.41 (4H, m), 2.48-3.12 (6H, m), 1.86-2.27 (4H, m)	508

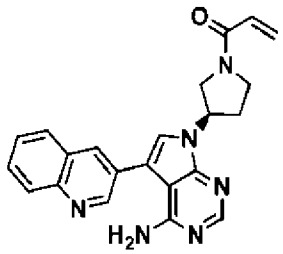
62		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.39-8.38 (1H, m), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.66-7.62 (1H, m), 7.57 (1H, br s), 6.26 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.83-3.74 (2H, m), 3.50-3.44 (1H, m), 3.00-2.94 (3H, m), 2.82-2.74 (2H, m), 2.69-2.57 (3H, m), 2.07-1.94 (4H, m), 1.89-1.82 (2H, m).	508
63		1H-NMR (DMSO-D6) δ : 8.95 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.38 (1H, d, J = 2.3 Hz), 8.18 (1H, s), 8.07-8.02 (2H, m), 7.81-7.77 (1H, m), 7.67-7.62 (2H, m), 6.27 (2H, br s), 4.62 (1H, s), 3.89-3.85 (2H, m), 3.61-3.52 (1H, m), 2.98-2.76 (5H, m), 2.60-2.56 (1H, m), 2.19 (3H, s), 2.07-1.83 (8H, m).	522
64		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.49 (d, J = 7.0 Hz, 1H), 8.97 (m, 1H), 8.63 (s, 1H), 8.45 (s, 1H), 8.41 - 8.38 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.07 - 8.02 (m, 2H), 7.81 - 7.75 (m, 1H), 7.70 - 7.60 (m, 2H), 7.47 - 7.40 (m, 1H), 7.12 - 7.06 (m, 1H), 6.29 (br s, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.12 - 3.10 (m, 2H), 2.93 - 2.75 (m, 2H), 2.18 - 2.03 (m, 6H)	539
65		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.38 - 9.35 (m, 1H), 9.21 - 9.18 (m, 1H), 8.98 - 8.97 (m, 1H), 8.92 (s, 1H), 8.61 (s, 1H), 8.42 - 8.38 (m, 1H), 8.20 (s, 1H), 8.11 - 8.00 (m, 3H), 7.83 - 7.76 (m, 1H), 7.67 - 7.61 (m, 1H), 6.28 (br s, 2H), 4.66 (s, 1H), 3.12 (s, 2H), 2.97 - 2.77 (m, 2H), 2.18 - 2.04 (m, 6H)	540
66		1H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ = 9.11-9.10 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.85 (s, 1H), 8.75 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 6.29 (brs, 2H), 5.76 (t, J = 5.8 Hz, 1H), 4.74 (d, J = 5.9 Hz, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.18-3.09 (m, 2H), 2.97-2.78 (m, 2H), 2.23-1.98 (m, 6H).	531
67		1H NMR (400 MHz, DMSO d6) δ = 9.11 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74-8.73 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21-8.19 (m, 2H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 6.30 (brs, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.91 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.90-2.88 (m, 2H), 2.33 (s, 3H), 2.24-2.01 (m, 6H)	544

68		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.11 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.86 (s, 1H), 8.72-8.71 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 6.30 (brs, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.69 (s, 2H), 3.13 (s, 2H), 2.91-2.83 (m, 2H), 2.22-1.99 (m, 12H)	558
69		1H NMR (400 MHz, DMSO-d6) δ = 9.12 9.11 (m, 1H), 8.98 (m, 1H), 8.84 (s, 1H), 8.74 (m, 1H), 8.41 (m, 1H), 8.21 (s, 1H), 8.08-8.04 (m, 2H), 7.82-7.78 (m, 1H), 7.67-7.63 (m, 1H), 6.30 (brs, 2H), 4.65 (s, 1H), 3.76 (s, 2H), 3.61-3.58 (m, 4H), 3.13 (s, 2H), 2.91-2.85 (m, 2H), 2.46-2.44 (m, 4H), 2.22-1.99 (m, 6H)	600
70		1H-NMR (400 MHz, CDCl3) δ = 9.17 (d, 1H, J=2.3Hz), 8.93 (m, 1H), 8.45 (m, 1H), 8.35 (m, 2H), 8.23 (m, 2H), 7.95 (m, 1H), 7.86 (m, 1H), 7.71 (m, 1H), 3.54 (s, 1H), 3.26 (m, 2H), 3.03 (m, 2H), 2.28 (s, 6H), 1.91 (s, 3H), 1.89 (s, 3H)	576

[0219] 比較例A

（R）－1－（3－（4－アミノ－5－（キノリン－3－イル）－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－7－イル）ピロリジン－1－イル）プロパ－2－エン－1－オン

[化11]

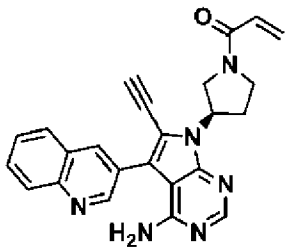


[0220] 比較例B

（R）－1－（3－（4－アミノ－6－エチニル－5－（キノリン－3－イル）－7H－ピロロ［2，3－d］ピリミジン－7－イル）ピロリジン－1

－イル）プロパ－２－エン－１－オン

[化12]



国際公開ＷＯ２０１３／１１８８１７号パンフレットに記載の方法に準じて合成した。

[0221] 試験例

上記実施例及び比較例の化合物を、以下の試験法を用いて評価した。

試験例１　各種ＥＧＦＲキナーゼ活性阻害作用試験（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）

１）ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定　　上記実施例及び比較例の化合物のＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。この阻害活性測定の材料のうち、キナーゼ蛋白質はアミノ末端にグルタチオン－Ｓ－トランスフェラーゼ（ＧＳＴ）タグを融合させたヒトＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）の細胞質内ドメインをバキュロウイルス発現系により昆虫細胞Ｓｆ９で発現させ、グルタチオンセファロースカラムにて精製したもの(配列番号１)を用いた。基質ペプチドとしてはパーキンエルマー社のＬａｂＣｈｉｐ（登録商標）シリーズ試薬ＦＬ－Ｐｅｐｔｉｄｅ　２２を参考に、Ｎ末端をビオチン化したペプチド（ｂｉｏｔｉｎ－ＥＥＰＬＹＷＳＦＰＡＫＫＫ）を合成した。

[0222] 阻害活性測定方法は以下の通りである。まず、本発明の化合物それぞれをジメチルスルホキシド（ＤＭＳＯ）で溶解したのち、ＤＭＳＯで系列希釈を調製した。次に、化合物の系列希釈溶液（キナーゼ反応時のＤＭＳＯの終濃度は２．５％）あるいはＤＭＳＯ（終濃度は２．５％）と、キナーゼ反応用

緩衝液（カルナバイオサイエンス株式会社）中に基質ペプチド（終濃度は２５０ｎＭ）、塩化マグネシウム（終濃度は１０ｍＭ）、塩化マンガン（終濃度は１０ｍＭ）、ＡＴＰ（終濃度は６μＭ）を含む溶液を混合し、更にＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）蛋白質を加えて２５℃で１２０分間インキュベーションしキナーゼ反応を行った。そこへ、終濃度２４ｍＭになるようＥＤＴＡを加えて反応を停止させ、ユーロピウムラベル化抗リン酸化チロシン抗体ＰＴ６６（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社）とＳｕｒｅＬｉｇｈｔ　ＡＰＣ－ＳＡ（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ社）を含むリン酸化チロシン検出液を添加し、室温で２時間以上静置した。バックグラウンドとしては、化合物のＤＭＳＯ溶液の代わりにＤＭＳＯを用い、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）蛋白質添加前にＥＤＴＡを添加して２５℃で１２０分間インキュベーションした。これにも検出液を添加して２時間以上静置した。最後に、全ての当該試験サンプルについてＰＨＥＲＡｓｔａｒ　ＦＳ（ＢＭＧ　ＬＡＢＴＥＣＨ社）で波長３３７ｎｍの励起光照射時の蛍光量を６２０ｎｍと６６５ｎｍの二波長で測定し、二波長の蛍光量の比をデータとして得た。

[0223] 測定データの解析では、まずＤＭＳＯを終濃度２．５％添加してキナーゼ反応を行ったサンプルにおける蛍光量比データをリン酸化反応阻害率０％、バックグラウンドにおける蛍光量比データをリン酸化反応阻害率１００％とし、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）によるリン酸化反応を５０％抑制する化合物濃度をＩＣ５０値（ｎＭ）と定義した。

[0224] また、対照化合物として、以下の既知のＥＧＦＲ阻害活性を有する比較例Ａ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３）及び比較例Ｂ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３５）を用いた。

[0225] 測定データを表２に示す。

[表2]

表2

	EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)		EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)
実施例1	<0.3	実施例31	<0.3
実施例2	<0.3	実施例32	<0.3
実施例3	<0.3	実施例33	<0.3
実施例4	0.36	実施例34	<0.3
実施例5	0.32	実施例35	<0.3
実施例6	<0.3	実施例36	<0.3
実施例7	0.80	実施例37	<0.3
実施例8	<0.3	実施例38	<0.3
実施例9	<0.3	実施例39	<0.3
実施例10	<0.3	実施例40	<0.3
実施例11	<0.3	実施例41	<0.3
実施例12	<0.3	実施例42	<0.3
実施例13	<0.3	実施例43	<0.3
実施例14	<0.3	実施例44	<0.3
実施例15	<0.3	実施例45	<0.3
実施例16	<0.3	実施例46	<0.3
実施例17	<0.3	実施例47	<0.3
実施例18	<0.3	実施例48	<0.3
実施例19	<0.3	実施例49	<0.3
実施例20	<0.3	実施例50	<0.3
実施例21	<0.3	実施例51	<0.3
実施例22	<0.3	実施例52	<0.3
実施例23	<0.3	実施例53	<0.3
実施例24	<0.3	実施例54	<0.3
実施例25	<0.3	実施例55	<0.3
実施例26	<0.3	実施例56	<0.3
実施例27	<0.3	実施例57	<0.3
実施例28	<0.3	実施例58	<0.3
実施例29	<0.3	比較例A	142
実施例30	<0.3	比較例B	26

[0226] 2）ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定

本発明の化合物のＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

[0227] 用いた材料、測定方法、データ解析方法は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０

／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定のセクションに示したものとほぼ同様である。但し、材料のうちキナーゼ蛋白質はアミノ末端にＧＳＴタグを融合したヒトＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）の細胞質内ドメインをバキュロウイルス発現系により昆虫細胞Ｓｆ９で発現させ、グルタチオンセファロースカラムにて精製したもの(配列番号２)を用いた。測定方法のうちＡＴＰの終濃度は０．５μＭとした。最終的に、データ解析により各化合物のＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）に対するＩＣ５０値（ｎＭ）を求めた。

[0228] また、対照化合物として、以下の既知のＥＧＦＲ阻害活性を有する比較例Ａ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３)及び比較例Ｂ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３５）を用いた。

[0229] 測定データを表３に示す。

[表3]

表3

	EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)		EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)
実施例1	0.46	実施例31	0.52
実施例2	<0.3	実施例34	<0.3
実施例3	<0.3	実施例35	0.50
実施例4	0.38	実施例36	0.56
実施例6	0.70	実施例37	0.52
実施例10	0.56	実施例38	0.66
実施例11	0.69	実施例39	0.36
実施例12	0.39	実施例41	0.39
実施例15	0.52	実施例42	<0.3
実施例16	0.36	実施例44	0.32
実施例17	0.79	実施例46	0.41
実施例18	0.42	実施例47	0.59
実施例19	<0.3	実施例48	<0.3
実施例20	0.44	実施例49	0.47
実施例22	0.42	実施例50	0.68
実施例23	0.42	実施例51	0.34
実施例24	<0.3	実施例52	0.60
実施例25	0.60	実施例53	0.69
実施例26	0.62	実施例58	1.5
実施例27	0.47	比較例A	102
実施例28	1.1	比較例B	43
実施例29	0.31		
実施例30	0.33		

[0230] ３）ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定

本発明の化合物のＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

[0231] 用いた材料、測定方法、データ解析方法は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定のセクションに示したものとほぼ同様である。但し、材料のうちキナーゼ蛋白質はＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ社より購入した精製リコンビナントヒトＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）蛋白質を、キナーゼ反応用緩衝液は，１３．５ｍＭ　Ｔｒｉｓ（ｐＨ７．５），２ｍＭ　ｄｉｔｈｉｏｔｈｒｅｉｔｏｌ，０．００９％

Ｔｗｅｅｎ－２０を用い、測定方法のうちＡＴＰの終濃度は１４μＭ、塩化マグネシウムの終濃度は２０ｍＭ、塩化マンガンの終濃度は１２．５ｍＭ、キナーゼ反応のインキュベーションは６０分間、キナーゼ反応停止に用いたＥＤＴＡの終濃度は４０ｍＭとした。最終的に、データ解析により各化合物のＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）に対するＩＣ５０値（ｎＭ）を求めた。

[0232] また、対照化合物として、以下の既知のＥＧＦＲ阻害活性を有する比較例Ａ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３)及び比較例Ｂ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３５）を用いた。

[0233] 測定データを表４に示す。

[表4]

表4

	EGFR (d746-750/C797S) IC50値(nM)		EGFR (d746-750/C797S) IC50値(nM)
実施例1	1.8	実施例31	0.49
実施例2	0.29	実施例32	0.59
実施例3	<0.3	実施例33	1.9
実施例4	1.0	実施例34	0.46
実施例5	1.2	実施例35	0.55
実施例6	2.1	実施例36	0.61
実施例7	2.3	実施例37	0.50
実施例8	0.73	実施例38	0.56
実施例9	0.36	実施例39	0.75
実施例10	0.62	実施例40	2.6
実施例11	1.6	実施例41	1.4
実施例12	2.4	実施例42	0.48
実施例13	0.67	実施例43	0.73
実施例14	0.79	実施例44	0.73
実施例15	0.79	実施例45	0.67
実施例16	0.45	実施例46	0.43
実施例17	0.61	実施例47	0.33
実施例18	0.78	実施例48	0.46
実施例19	<0.3	実施例49	0.49
実施例20	0.68	実施例50	0.97
実施例21	0.78	実施例51	0.83
実施例22	<0.3	実施例52	1.5
実施例23	0.70	実施例53	0.88
実施例24	0.50	実施例54	1.5
実施例25	0.40	実施例55	0.86
実施例26	0.71	実施例56	0.84
実施例27	1.2	実施例57	2.5
実施例28	0.89	実施例58	2.2
実施例29	0.32	比較例A	264
実施例30	0.64	比較例B	93

[0234] ４）ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定

本発明の化合物のＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

[0235] 用いた材料、測定方法、データ解析方法は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定のセクションに示したものとほぼ同様

である。但し、材料のうちキナーゼ蛋白質はＳｉｇｎａｌＣｈｅｍ社より購入した精製リコンビナントヒトＥＧＦＲ（Ｃ７９７Ｓ／Ｌ８５８Ｒ）蛋白質を用い、測定方法のうちＡＴＰの終濃度は４μＭ、キナーゼ反応のインキュベーションは９０分間とした。最終的に、データ解析により各化合物のＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）に対するＩＣ５０値（ｎＭ）を求めた。

[0236] また、対照化合物として、以下の既知のＥＧＦＲ阻害活性を有する比較例Ａ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３)及び比較例Ｂ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３５）を用いた。

[0237] 測定データを表５に示す。

[表5]

表5

	EGFR (L858R/C797S) IC50値(nM)		EGFR (L858R/C797S) IC50値(nM)
実施例1	2.8	実施例31	0.62
実施例2	0.46	実施例32	0.78
実施例3	0.37	実施例33	2.3
実施例4	1.5	実施例34	0.45
実施例5	2.8	実施例35	0.84
実施例6	4.6	実施例36	0.99
実施例7	2.9	実施例37	0.69
実施例8	1.4	実施例38	0.97
実施例9	1.0	実施例39	1.4
実施例10	0.95	実施例40	4.0
実施例11	2.4	実施例41	1.9
実施例12	3.8	実施例42	0.43
実施例13	0.69	実施例43	0.49
実施例14	1.3	実施例44	0.94
実施例15	1.0	実施例45	0.53
実施例16	0.49	実施例46	0.43
実施例17	0.66	実施例47	0.36
実施例18	0.67	実施例48	0.60
実施例19	0.30	実施例49	0.63
実施例20	1.2	実施例50	2.0
実施例21	0.98	実施例51	0.99
実施例22	0.35	実施例52	2.6
実施例23	0.84	実施例53	1.2
実施例24	0.59	実施例54	2.8
実施例25	0.59	実施例55	1.2
実施例26	0.84	実施例56	0.90
実施例27	2.4	実施例57	4.4
実施例28	1.7	実施例58	3.4
実施例29	0.39	比較例A	187
実施例30	1.2	比較例B	97

[0238] ５）ＥＧＦＲ（ＷＴ）

本発明の化合物のＥＧＦＲ（ＷＴ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。

[0239] 用いた材料、測定方法、データ解析方法は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定のセクションに示したものとほぼ同様である。但し、材料のうちキナーゼ蛋白質としては、カルナバ

イオサイセンス社より購入した精製リコンビナントヒトＥＧＦＲ（ＷＴ）を用い、測定方法のうち、ＡＴＰの終濃度は１．５μＭとした。最終的に、データ解析により各化合物のＥＧＦＲ（ＷＴ）に対するＩＣ５０値（ｎＭ）を求めた。

[0240] また、対照化合物として、以下の既知のＥＧＦＲ阻害活性を有する比較例Ａ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３)及び比較例Ｂ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３５）を用いた。

[0241] 測定データを表６に示す。

[表6]

表６

	EGFR (WT) IC50値(nM)		EGFR (WT) IC50値(nM)
実施例１	2.1	実施例３１	1.5
実施例２	0.52	実施例３２	1.0
実施例３	0.45	実施例３３	1.9
実施例４	2.9	実施例３４	0.84
実施例５	4.0	実施例３５	1.3
実施例６	5.2	実施例３６	2.6
実施例７	2.5	実施例３７	0.92
実施例８	3.2	実施例３８	1.6
実施例９	2.6	実施例３９	1.5
実施例１０	1.1	実施例４０	5.0
実施例１１	11	実施例４１	2.1
実施例１２	2.1	実施例４２	0.31
実施例１３	0.61	実施例４３	1.7
実施例１４	1.7	実施例４４	0.80
実施例１５	1.5	実施例４５	1.9
実施例１６	0.53	実施例４６	0.79
実施例１７	2.6	実施例４７	0.41
実施例１８	1.4	実施例４８	0.75
実施例１９	0.39	実施例４９	0.86
実施例２０	2.1	実施例５０	1.2
実施例２１	1.7	実施例５１	0.94
実施例２２	0.55	実施例５２	0.88
実施例２３	1.4	実施例５３	1.9
実施例２４	0.73	実施例５４	6.3
実施例２５	0.51	実施例５５	1.2
実施例２６	2.1	実施例５６	0.94
実施例２７	2.4	実施例５７	5.9
実施例２８	3.2	実施例５８	3.9
実施例２９	0.62	比較例Ａ	1.6
実施例３０	1.9	比較例Ｂ	0.95

[0242] 試験例１の１）から５）の結果から、本発明の化合物は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）のみならず、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）及びＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）に対しても、既知の化合物と比較して強力な阻害活性を持つことが確認された。また、比較例Ａ、Ｂとの対

比から６位のアルキンと７位にビシクロ環構造を持つことが、阻害活性に著しい影響を与えることが明らかとなった。このような置換基による活性の違いは全く明らかにされておらず、驚くべき知見である。

[0243] 試験例２　野生型及び変異型ＥＧＦＲ発現細胞株に対する増殖抑制活性試験（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）

（１）ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）を遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ｂａ／Ｆ３－ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）を遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ｂａ／Ｆ３－ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）、野生型ＥＧＦＲを遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ｂａ／Ｆ３－ＥＧＦＲ（ＷＴ）をそれぞれＲＰＭＩ－１６４０細胞培養培地（ＲＰＭＩ－１６４０、１０％ＦＢＳ、ペニシリン１００　ｕｎｉｔ／ｍｌ、ストレプトマイシン０．１ｍｇ／ｍｌ）に懸濁させた。マウス細胞株Ｂａ／Ｆ３－ＥＧＦＲ（ＷＴ）にはＲＰＭＩ－１６４０細胞培地にＥＧＦ最終濃度５０ｎｇ／ｍｌを含んだ培地を用い懸濁した。なお、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）を遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ｂａ／Ｆ３－ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）を遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ｂａ／Ｆ３－ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）、野生型ＥＧＦＲを遺伝子導入し安定発現しているマウス細胞株Ｂａ／Ｆ３－ＥＧＦＲ（ＷＴ）は、ＷＯ２０１８／０７９３１０における試験例１に準じて、配列番号１と配列番号２の蛋白質をコードするヌクレオチド配列を用いて作製した。細胞懸濁液を９６ウェル平底プレートの各ウェルに播種した。本発明の化合物をＤＭＳＯに溶解し、ＤＭＳＯを用いて被検化合物の系列希釈を調製した（終濃度の１０００倍）。被検化合物のＤＭＳＯ溶液あるいはＤＭＳＯを各細胞のＲＰＭＩ－１６４０細胞培養培地で希釈し、これを細胞培養プレートの各ウェルにＤＭＳＯの終濃度が０．１％になるように加え、５％炭酸ガス含有の

培養器中３７℃で３日間培養した。被検化合物ＤＭＳＯ溶液添加前及び添加培養後の細胞数の計測はＣｅｌｌＴｉｔｅｒ－Ｇｌｏ（登録商標）（プロメガ社）を用いて、プロメガ社の推奨するプロトコールに基づき行った。

[0244] 各細胞において、以下の式より被検化合物を種々の濃度で添加したウェルの細胞増殖阻害率を算出した。そして、被検化合物毎に各濃度における阻害率をプロットし、カーブフィッティングソフトウエアＸＬｆｉｔ（ＩＤＢＳ社）により細胞生存率が５０％になる被検化合物の濃度ＩＣ５０（ｎＭ）を求めた。

細胞生存率（％）＝T／C　Ｘ　１００

Ｔ：被検化合物溶液を添加して３日間培養したウェルの発光強度

Ｃ：ＤＭＳＯを添加して３日間培養したウェルの発光強度

[0245] また、対照化合物として、以下の既知のＥＧＦＲ阻害活性を有する比較例Ａ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３)及び比較例Ｂ（ＷＯ２０１３／１１８８１７における実施例３５）を用いた。

[0246] これらの結果を表７に示す。

[表7]

表７

	BaF3_EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)	BaF3_EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)	BaF3_EGFR (WT) IC50値(nM)
実施例2	20	185	2646
実施例3	56	529	3330
実施例13	239	910	3596
実施例14	204	952	3500
実施例24	34	403	3790
実施例37	21	270	2972
実施例43	57	417	3287
実施例45	42	305	3397
実施例46	19	204	2412
実施例48	24	223	2487
実施例49	19	290	3072
比較例A	3658	2258	2462
比較例B	1075	3586	1046

[0247] 本発明の化合物は、野生型ＥＧＦＲ発現細胞株に対して弱い増殖抑制効果を示した。これに比較して、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）発現細胞株、及びＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）発現細胞株に対しては強い増殖抑制効果を持つことが示された。この結果より、本発明の化合物は変異型ＥＧＦＲ発現細胞株に対して、選択的に増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。

[0248] 試験例３　各種ＥＧＦＲキナーゼ活性阻害作用試験（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）

１）ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定　　試験例１の１）と同じ手順で、上記実施例の化合物のＥＧＦ

Ｒ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表８に示す。

[表8]

表８

	EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)
実施例59	0.37
実施例60	<0.3
実施例61	<0.3
実施例62	<0.3
実施例63	<0.3
実施例64	<0.3
実施例65	<0.3
実施例66	<0.3
実施例67	<0.3
実施例68	<0.3
実施例69	<0.3
実施例70	<0.3

[0249] ２）ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定

試験例１の２）と同じ手順で、本発明の化合物のＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表９に示す。

[表9]

表９

	EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)
実施例59	0.47
実施例60	<0.3
実施例61	1.6
実施例62	<0.3
実施例63	<0.3
実施例64	<0.3
実施例65	<0.3
実施例66	<0.3
実施例67	<0.3
実施例68	<0.3
実施例69	<0.3
実施例70	<0.3

[0250] ３）ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定

試験例１の３）と同じ手順で、本発明の化合物のＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表１０に示す。

[表10]

表１０

	EGFR (d746-750/C797S) IC50値(nM)
実施例59	0.83
実施例60	0.30
実施例61	0.54
実施例62	0.34
実施例63	0.51
実施例64	0.86
実施例65	0.40
実施例66	<0.3
実施例67	0.30
実施例68	<0.3
実施例69	<0.3
実施例70	0.70

[0251] ４）ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ阻害活性測定

試験例１の４）と同じ手順で、本発明の化合物のＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表１１に示す。

[表11]

表１１

	EGFR (L858R/C797S) IC50値(nM)
実施例59	1.7
実施例60	0.48
実施例61	1.1
実施例64	0.32
実施例65	<0.3
実施例66	<0.3
実施例67	0.37
実施例68	0.36
実施例69	0.59
実施例70	1.6

[0252] ５）ＥＧＦＲ（ＷＴ）

試験例１の５）と同じ手順で、本発明の化合物のＥＧＦＲ（ＷＴ）キナーゼ活性に対する阻害活性を測定した。測定データを表１２に示す。

[表12]

表１２

	EGFR (WT) IC50値(nM)
実施例59	2.2
実施例60	0.72
実施例61	2.7
実施例62	1.6
実施例63	2.8
実施例64	0.41
実施例65	<0.3
実施例66	<0.3
実施例67	0.35
実施例68	0.43
実施例69	0.74
実施例70	0.94

[0253] 試験例２の１）から５）の結果から、本発明の化合物は、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｃ７９７Ｓ）、ＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｃ７９７Ｓ）のみならず、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）及びＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）に対しても、強力な阻害活性を持つことが確認された。

[0254] 試験例４　野生型及び変異型ＥＧＦＲ発現細胞株に対する増殖抑制活性試験（ｉｎ　ｖｉｔｒｏ）

試験例２と同じ手順で、本発明の化合物の野生型及び変異型ＥＧＦＲ発現細胞株に対する増殖抑制活性を試験した。測定データを表１３に示す。

[表13]

表１３

	BaF3_EGFR (d746-750/T790M/C797S) IC50値(nM)	BaF3_EGFR (L858R/T790M/C797S) IC50値(nM)	BaF3_EGFR (WT) IC50値(nM)
実施例1	98	887	3485
実施例9	59	592	>2000
実施例16	32	283	1922
実施例18	124	1268	2475
実施例20	31	245	2652
実施例23	31	649	3189
実施例27	110	754	>2000
実施例35	44	348	2957
実施例36	59	448	>2000
実施例39	98	658	2362
実施例41	102	843	3244
実施例44	30	268	2264
実施例47	33	382	2064
実施例53	162	978	3289
実施例63	73	672	2994

[0255] 本発明の化合物は、野生型ＥＧＦＲ発現細胞株に対して弱い増殖抑制効果を示した。これに比較して、ＥＧＦＲ（ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）発現細胞株、及びＥＧＦＲ（Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ）発現細胞株に対しては強い増殖抑制効果を持つことが示された。この結果より、本発明の化合物は変異型ＥＧＦＲ発現細胞株に対して、選択的に増殖抑制作用を示すことが明らかとなった。

[0256] 配列：

EGFR ｄ７４６－７５０／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSM
AIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLC
HKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQ
ATFGGGDHPPKSDGSRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGA
FGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKTSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQLMPFG
SLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGLAKLLGAE
EKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEKGERLP
QPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFYRALMD
EEDMDDVVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNGLQSCPIKEDSFLQRYSSD
PTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNPEYLNT
VQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSSEFIGA
（配列番号１）

EGFR Ｌ８５８Ｒ／Ｔ７９０Ｍ／Ｃ７９７Ｓ

MSPILGYWKIKGLVQPTRLLLEYLEEKYEEHLYERDEGDKWRNKKFELGLEFPNLPYYIDGDVKLTQSM
AIIRYIADKHNMLGGCPKERAEISMLEGAVLDIRYGVSRIAYSKDFETLKVDFLSKLPEMLKMFEDRLC
HKTYLNGDHVTHPDFMLYDALDVVLYMDPMCLDAFPKLVCFKKRIEAIPQIDKYLKSSKYIAWPLQGWQ
ATFGGGDHPPKSDGSRRRHIVRKRTLRRLLQERELVEPLTPSGEAPNQALLRILKETEFKKIKVLGSGA
FGTVYKGLWIPEGEKVKIPVAIKELREATSPKANKEILDEAYVMASVDNPHVCRLLGICLTSTVQLIMQ
LMPFGSLLDYVREHKDNIGSQYLLNWCVQIAKGMNYLEDRRLVHRDLAARNVLVKTPQHVKITDFGRAK
LLGAEEKEYHAEGGKVPIKWMALESILHRIYTHQSDVWSYGVTVWELMTFGSKPYDGIPASEISSILEK
GERLPQPPICTIDVYMIMVKCWMIDADSRPKFRELIIEFSKMARDPQRYLVIQGDERMHLPSPTDSNFY
RALMDEEDMDDVVDADEYLIPQQGFFSSPSTSRTPLLSSLSATSNNSTVACIDRNGLQSCPIKEDSFLQ
RYSSDPTGALTEDSIDDTFLPVPEYINQSVPKRPAGSVQNPVYHNQPLNPAPSRDPHYQDPHSTAVGNP
EYLNTVQPTCVNSTFDSPAHWAQKGSHQISLDNPDYQQDFFPKEAKPNGIFKGSTAENAEYLRVAPQSS

EFIGA（配列番号２）

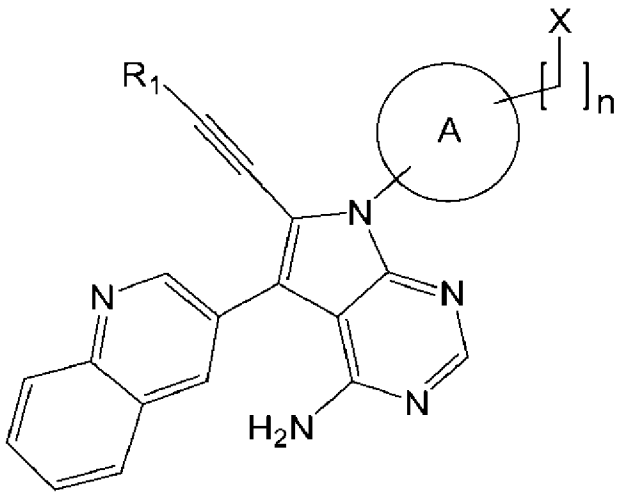
配列表フリーテキスト

[0257] 配列番号１及び２：合成タンパク質

請求の範囲

[請求項1] 下記一般式（Ｉ）

[化1]



（Ｉ）

[式中、

Ｒ[1]は水素原子又は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ３アルキル基であり、

ＸはＮＲ[2]Ｒ[3]、ＯＲ[4]又は置換基を有してもよい単環式若しくは多環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

Ｒ[2]は水素原子、又は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

Ｒ[3]は、水素原子、Ｃ(＝Ｏ)Ｒ[5]、Ｃ(＝Ｓ）Ｒ[6]、Ｓ(＝Ｏ）$_2$Ｒ[7]、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、又は置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基であり、

Ｒ[4]は、水素原子、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよいカルボニルアミノ基であり、

Ｒ[5]は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよいＣ１－

Ｃ６アルコキシ基、置換基を有してもよいアミノ基、置換基を有してもよい４－１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、置換基を有してもよい６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6は、水素原子、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、又は置換基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基であり、

R^7は置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、置換基を有してもよいＣ３－Ｃ７シクロアルキル基、置換基を有してもよい５－１０員の飽和若しくは不飽和複素環基、置換基を有してもよい６－１０員の芳香族炭化水素基であり、

環Ａは、ビシクロ［２．２．１］ヘプタン又はビシクロ［２．２．２］オクタンであり、

ｎは、０から３のいずれかの整数を示す。］

で表される化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項2] R^1が、水素原子又はＣ１－Ｃ３アルキル基である、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項3] Ｘが、NR^2R^3、OR^4又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2が、水素原子、又はＣ１－Ｃ６アルキル基であり、

R^3が、Ｃ(＝Ｏ)R^5、Ｃ(＝Ｓ)R^6又はＣ１－Ｃ６アルキル基（置換基としてシアノ基、ハロゲン原子、又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環

式の不飽和複素環基を有してもよい）であり、

R^4が、水素原子であり、

R^5が、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基であり、

R^6が、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する４～１０員の単環式若しくは多環式の飽和複素環基である、請求項１又は２に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項4] ｎが、０又は１である、請求項１～３のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項5] R^1が水素原子である、請求項１～４のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項6] Ｘが、NR^2R^3又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和若しくは不飽和複素環基であり、

R^2が、水素原子であり、

R^3が、Ｃ(＝Ｏ)R^5であり、

R^5が、置換基を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、Ｃ１－Ｃ６アルコキシ基、Ｃ１－Ｃ６モノ若しくはジアルキルアミノ基、置換基を有してもよい５－１０員の単環式若しくは多環式の不飽和複素環基、又は６－１０員の単環式若しくは多環式の芳香族炭化水素基である、請求項１～５のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項7] Ｘが、NR^2R^3又は窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択さ

れるヘテロ原子を１～３個有する５～７員の単環式の飽和複素環基であり、

R^2が、水素原子であり、

R^3が、Ｃ(＝Ｏ)R^5であり、

R^5が、ハロゲン原子を有してもよいＣ１－Ｃ６アルキル基、又はＣ１－Ｃ６アルキル基を有してもよい、窒素原子、酸素原子及び硫黄原子から選択されるヘテロ原子を１～４個有する５～１０員の単環式若しくは多環式の完全不飽和又は部分飽和の複素環基である、請求項１～６のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項8] 環Ａが、ビシクロ［２．２．１］ヘプタンである、請求項１～７のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項9] ｎが、０である、請求項１～８のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項10] 前記置換基が、ハロゲン原子、シアノ基、ニトロ基、アミノ基、ヒドロキシル基、アルキル基、ハロアルキル基、シクロアルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、メチルスルホニル基、アルコキシアルキル基、ヒドロキシアルキル基、フルオロメトキシ基、モノ又はジアルキルアミノ基、モノ又はジアルキルアミノアルキル基、カルボニルアミノ基、オキソ基、オキシド基、カルボキシル基、アルコキシカルボニル基、ホスフィンオキシド基、飽和若しくは不飽和複素環基、複素環アルキル基及び芳香族炭化水素基から選択される、請求項１～９のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項11] 以下の化合物群：

（１）６－エチニル－７－（４－モルホリノビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

（２）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３

－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－メチル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（３）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－２，２－ジフルオロアセトアミド

（４）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチル－１，２，４－オキサジアゾール－３－カルボキサミド

（５）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－５－メチルピラジン－２－カルボキサミド

（６）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）オキサゾール－２－カルボキサミド

（７）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピラジン－２－カルボキサミド

（８）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリダジン－３－カルボキサミド

（９）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３

－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）ピリミジン－５－カルボキサミド

（１０）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）－１－シクロプロピル－１Ｈ－ピラゾール－５－カルボキサミド

（１１）Ｎ－（４－（４－アミノ－６－エチニル－５－（キノリン－３－イル）－７Ｈ－ピロロ［２，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ビシクロ［２．２．１］ヘプタン－１－イル）イソオキサゾール－５－カルボキサミド

から選択される化合物、又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項12] 請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を有効成分として含む抗腫瘍剤。

[請求項13] 請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩及び薬学的に許容可能な担体を含有する医薬組成物。

[請求項14] 有効量の請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩を、それを必要とする対象に投与することを特徴とする腫瘍の治療方法。

[請求項15] 腫瘍を治療するための、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩。

[請求項16] 抗腫瘍剤の製造のための、請求項１～１１のいずれか１項に記載の化合物又はその薬学的に許容可能な塩の使用。

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/JP2020/005684

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
A61P 35/00(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i
FI: C07D487/04 140; C07D519/00 311; A61K31/519; A61K31/5377; A61K31/53; A61P35/00; C07D487/04 CSP
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
A61P35/00; C07D487/04; C07D519/00; A61K31/519; A61K31/53; A61K31/5377

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

Published examined utility model applications of Japan	1922-1996
Published unexamined utility model applications of Japan	1971-2020
Registered utility model specifications of Japan	1996-2020
Published registered utility model applications of Japan	1994-2020

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

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2013/118817 A1 (TAIHO PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 15.08.2013 (2013-08-15) entire text	1-16
A	WO 2015/178955 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC.) 26.11.2015 (2015-11-26) entire text	1-16
A	WO 2014/078578 A1 (PHARMACYCLICS INC.) 22.05.2014 (2014-05-22) entire text	1-16
A	WO 2007/075554 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.) 05.07.2007 (2007-07-05) entire text	1-16

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

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

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
06 April 2020 (06.04.2020)	12 May 2020 (12.05.2020)

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan	Telephone No.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No.
PCT/JP2020/005684

Patent Documents referred in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
WO 2013/118817 A1	15 Aug. 2013	TW 201336847 A	
WO 2015/178955 A1	26 Nov. 2015	JP 2017-519733 A	
		US 2017/0114063 A1	
		EP 3145512 A4	
		TW 201623307 A	
WO 2014/078578 A1	22 May 2014	JP 2015-537033 A	
		US 2015/0239897 A1	
		US 2016/0375026 A1	
		US 2014/0142126 A1	
		EP 2920180 A4	
		CN 104854107 A	
		KR 10-2015-0084923 A	
WO 2007/075554 A2	05 Jul. 2007	JP 2009-520028 A	
		US 2008/0014200 A1	
		US 2008/0267957 A1	
		US 2008/0299113 A1	
		WO 2008/076143 A1	
		EP 1979002 A2	

国際調査報告

国際出願番号
PCT/JP2020/005684

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61P 35/00(2006.01)i; C07D 487/04(2006.01)i; C07D 519/00(2006.01)i; A61K 31/519(2006.01)i; A61K 31/53(2006.01)i; A61K 31/5377(2006.01)i
FI: C07D487/04 140; C07D519/00 311; A61K31/519; A61K31/5377; A61K31/53; A61P35/00; C07D487/04 CSP

B. 調査を行った分野

調査を行った最小限資料（国際特許分類（ＩＰＣ））

A61P35/00; C07D487/04; C07D519/00; A61K31/519; A61K31/53; A61K31/5377

最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの

日本国実用新案公報	１９２２－１９９６年
日本国公開実用新案公報	１９７１－２０２０年
日本国実用新案登録公報	１９９６－２０２０年
日本国登録実用新案公報	１９９４－２０２０年

国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）

CAplus/REGISTRY (STN)

C. 関連すると認められる文献

引用文献のカテゴリー*	引用文献名　及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する請求項の番号
A	WO 2013/118817 A1 (大鵬薬品工業株式会社) 15.08.2013 (2013-08-15) 全文	1-16
A	WO 2015/178955 A1 (ETERNITY BIOSCIENCE INC.) 26.11.2015 (2015-11-26) 全文	1-16
A	WO 2014/078578 A1 (PHARMACYCLICS, INC.) 22.05.2014 (2014-05-22) 全文	1-16
A	WO 2007/075554 A2 (OSI PHARMACEUTICALS, INC.) 05.07.2007 (2007-07-05) 全文	1-16

☐ Ｃ欄の続きにも文献が列挙されている。

☑ パテントファミリーに関する別紙を参照。

＊ 引用文献のカテゴリー
“A” 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの
“E” 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日以後に公表されたもの
“L” 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す）
“O” 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献
“P” 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献
“T” 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの
“X” 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの
“Y” 特に関連のある文献であって、当該文献と他の１以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの
“&” 同一パテントファミリー文献

国際調査を完了した日	国際調査報告の発送日
06.04.2020	12.05.2020

名称及びあて先
日本国特許庁(ISA/JP)
〒100-8915
日本国
東京都千代田区霞が関三丁目４番３号

権限のある職員（特許庁審査官）
早川　裕之 4P 4500

電話番号 03-3581-1101 内線 3492

国際調査報告
パテントファミリーに関する情報

国際出願番号
PCT/JP2020/005684

引用文献	公表日	パテントファミリー文献	公表日
WO 2013/118817 A1	15.08.2013	TW 201336847 A	
WO 2015/178955 A1	26.11.2015	JP 2017-519733 A	
		US 2017/0114063 A1	
		EP 3145512 A4	
		TW 201623307 A	
WO 2014/078578 A1	22.05.2014	JP 2015-537033 A	
		US 2015/0239897 A1	
		US 2016/0375026 A1	
		US 2014/0142126 A1	
		EP 2920180 A4	
		CN 104854107 A	
		KR 10-2015-0084923 A	
WO 2007/075554 A2	05.07.2007	JP 2009-520028 A	
		US 2008/0014200 A1	
		US 2008/0267957 A1	
		US 2008/0299113 A1	
		WO 2008/076143 A1	
		EP 1979002 A2	