

(19) 日本国特許庁 (JP)

(12) 特 許 公 報 (B2)

(11) 特許番号

特許第5265550号  
(P5265550)

(45) 発行日 平成25年8月14日 (2013. 8. 14)

(24) 登録日 平成25年5月10日 (2013. 5. 10)

(51) Int. Cl.

F I

C O 7 D 471/04 (2006. 01)  
A 6 1 P 43/00 (2006. 01)  
A 6 1 P 35/00 (2006. 01)  
A 6 1 P 35/04 (2006. 01)  
A 6 1 P 29/00 (2006. 01)

C O 7 D 471/04 1 1 2 Z  
A 6 1 P 43/00 1 1 1  
A 6 1 P 35/00  
A 6 1 P 35/04  
A 6 1 P 29/00

請求項の数 34 (全 225 頁) 最終頁に続く

(21) 出願番号 特願2009-528477 (P2009-528477)  
(86) (22) 出願日 平成19年9月13日 (2007. 9. 13)  
(65) 公表番号 特表2010-503702 (P2010-503702A)  
(43) 公表日 平成22年2月4日 (2010. 2. 4)  
(86) 国際出願番号 PCT/US2007/078408  
(87) 国際公開番号 W02008/034008  
(87) 国際公開日 平成20年3月20日 (2008. 3. 20)  
審査請求日 平成22年9月7日 (2010. 9. 7)  
(31) 優先権主張番号 60/844, 552  
(32) 優先日 平成18年9月14日 (2006. 9. 14)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)  
(31) 優先権主張番号 11/854, 354  
(32) 優先日 平成19年9月12日 (2007. 9. 12)  
(33) 優先権主張国 米国 (US)

(73) 特許権者 505247306  
デシファラ ファーマスーティカルズ,  
エルエルシー  
アメリカ合衆国66044カンザス州ロー  
レンス、スウィート200、マサチューセ  
ッツ643番  
(74) 代理人 100068526  
弁理士 田村 恭生  
(74) 代理人 100100158  
弁理士 鮫島 睦  
(74) 代理人 100138900  
弁理士 新田 昌宏

最終頁に続く

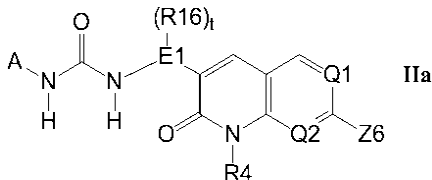
(54) 【発明の名称】 増殖性疾患の治療に有用なキナーゼ阻害剤

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

式 I I a の化合物またはその塩：

【化 1】



[式中、Q 1 は N であり、Q 2 は C R 3 であり、

E 1 はフェニル基であり、

A はフェニル基、ナフチル基、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、-CH R<sub>4</sub> R<sub>8</sub>、ピリジ  
ニル基及びベンゾチエニル基からなる群から選択され、

A が 1 つ以上の置換可能な s p<sup>2</sup> 混成炭素原子を有するとき、各 s p<sup>2</sup> 混成炭素原子は  
、Z 3 置換基によって任意に置換されてもよく、

A が 1 つ以上の置換可能な s p<sup>3</sup> 混成炭素原子を有するとき、各 s p<sup>3</sup> 混成炭素原子は  
、R 3 置換基によって任意に置換されてもよく、

各 Z 3 は水素、メチル、エチル、イソプロピル、C<sub>3</sub> - C<sub>4</sub> カルボシクリル基、ハロゲ  
ン、フルオロアルキル基（アルキル部分は部分的又は完全にフッ素化されてもよい）及び  
シアノからなる群から各々独立に選択され、

Z 6 は (R 3)<sub>2</sub>N- であり、

各 R 3 は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> アルキル基及び C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基からなる群から各々独立に選択され、

各 R 4 は以下からなる群から各々独立に選択され：C<sub>1</sub> - C<sub>4</sub> アルキル基、分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> アルキル基及び C<sub>3</sub> - C<sub>5</sub> カルボシクリル、

各 R 8 は C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基及び Z 3 置換されたフェニル基からなる群から各々独立に選択され、

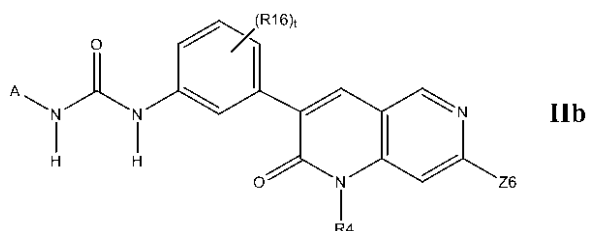
各 R 1 6 は水素、メチル、エチル、ハロゲン、フルオロアルキル基（アルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化されてもよい）、シアノ基及び C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル基からなる群から各々独立に選択され、

t は 1 から 3 である】。

【請求項 2】

式 I I b で表される、請求項 1 記載の化合物。

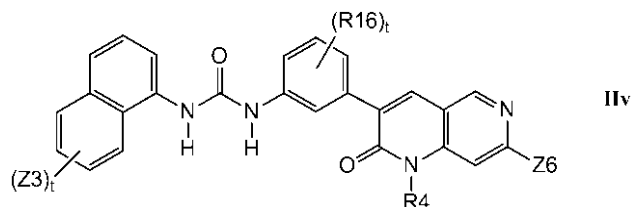
【化 2】



【請求項 3】

式 I I v で表される、請求項 2 記載の化合物：

【化 3】

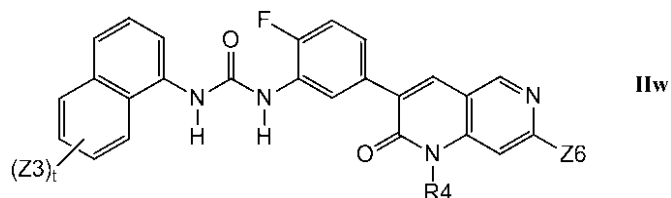


〔式中、R 1 6 はメチル、エチル、シアノ基、-エチニル基又はハロゲンであり、Z 3 はナフチル環を含む縮合フェニル環であることができる〕。

【請求項 4】

式 I I w で表される、請求項 3 記載の化合物。

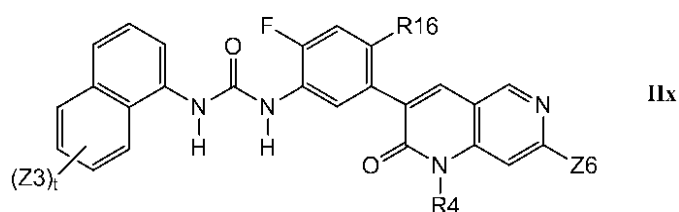
【化 4】



【請求項 5】

式 I I x で表される、請求項 3 記載の化合物：

【化 5】

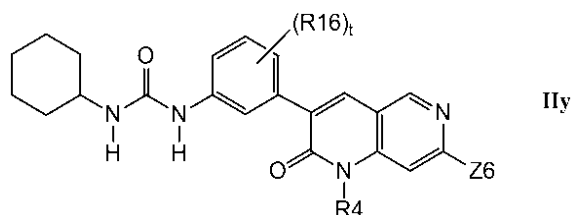


〔式中、R 1 6 はメチル、エチル、シアノ基、-エチニル基又はハロゲンである〕。

## 【請求項 6】

式 I I y で表される、請求項 2 記載の化合物：

## 【化 6】



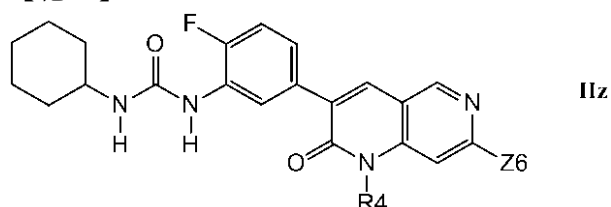
[式中、R 1 6 はメチル、エチル、シアノ基、－エチニル又はハロゲンである]。

10

## 【請求項 7】

式 I I z で表される、請求項 6 記載の化合物。

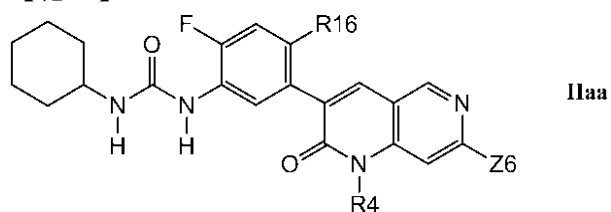
## 【化 7】



## 【請求項 8】

式 I I a a で表される、請求項 6 記載の化合物：

## 【化 8】



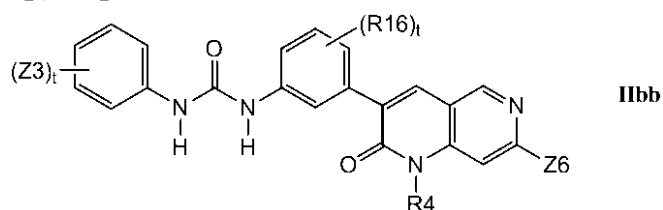
[式中、R 1 6 はメチル基、シアノ基、－エチニル又はハロゲンである]。

20

## 【請求項 9】

式 I I b b で表される、請求項 2 記載の化合物：

## 【化 9】



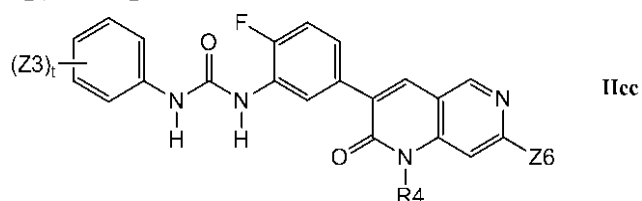
[式中、R 1 6 はメチル、エチル、シアノ基、－エチニル又はハロゲンである]。

30

## 【請求項 10】

式 I I c c で表される、請求項 9 記載の化合物。

## 【化 10】



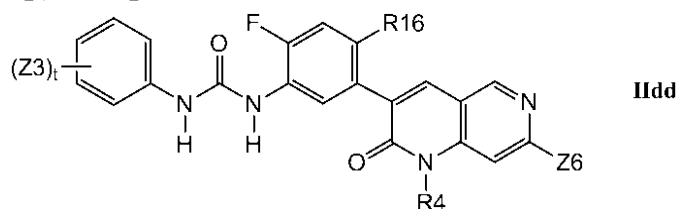
## 【請求項 11】

式 I I d d で表される、請求項 9 記載の化合物：

40

50

## 【化 1 1】



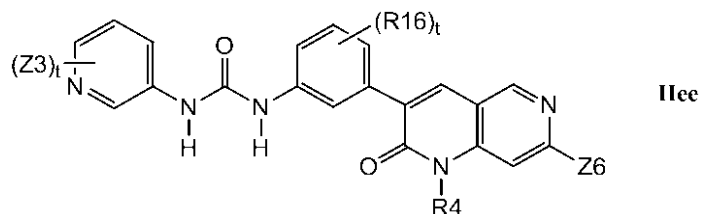
〔式中、R 1 6 はメチル、エチル、シアノ基、－エチニル又はハロゲンである〕。

## 【請求項 1 2】

式 I I e e で表される、請求項 2 記載の化合物：

10

## 【化 1 2】



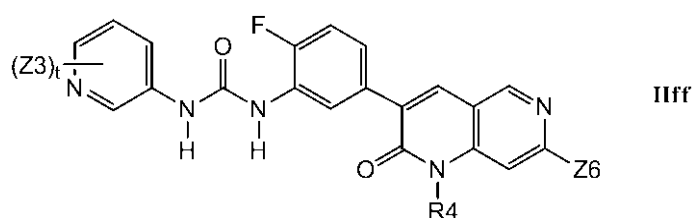
〔式中、R 1 6 はメチル、エチル、シアノ基、－エチニル又はハロゲンである〕。

## 【請求項 1 3】

式 I I f f で表される、請求項 1 2 記載の化合物。

20

## 【化 1 3】

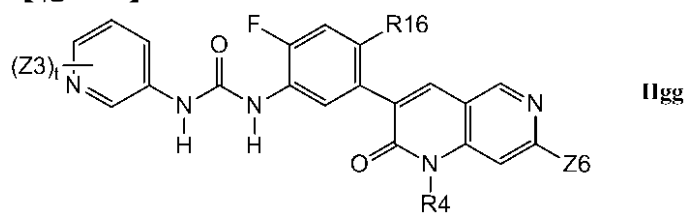


## 【請求項 1 4】

式 I I g g で表される、請求項 1 2 記載の化合物：

## 【化 1 4】

30



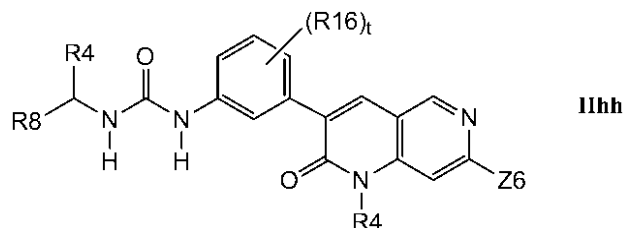
〔式中、R 1 6 はメチル、エチル、シアノ基、－エチニル又はハロゲンである〕。

## 【請求項 1 5】

式 I I h h で表される、請求項 2 記載の化合物：

## 【化 1 5】

40

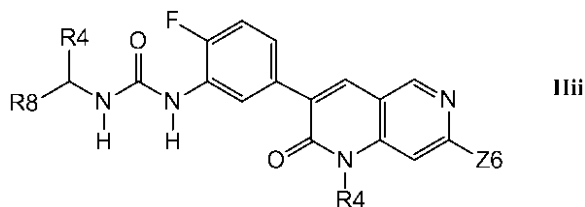


〔式中、R 1 6 はメチル、エチル、シアノ基、－エチニル又はハロゲンである〕。

## 【請求項 1 6】

式 I I i i で表される、請求項 1 5 記載の化合物。

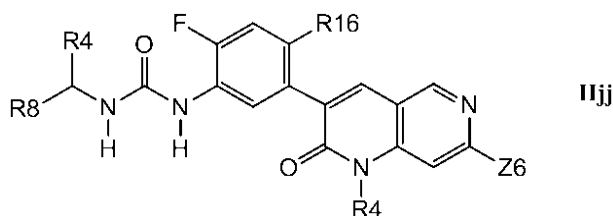
## 【化 1 6】



## 【請求項 1 7】

式 I I j j で表される、請求項 1 5 記載の化合物：

## 【化 1 7】



〔式中、R 1 6 はメチル基、シアノ基、－エチニル又はハロゲンである〕。

## 【請求項 1 8】

以下からなる群から選択される化合物：

- 1－（2－フルオロ－5－（1－メチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）フェニル）－3－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、1－（2－フルオロ－4－メチル－5－（1－メチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）フェニル）－3－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3－（2－フルオロ－4－メチル－5－（1－メチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）フェニル）尿素、1－（4－クロロ－2－フルオロ－5－（1－メチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）フェニル）－3－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、1－（5－（1－エチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）－2－フルオロ－4－メチルフェニル）－3－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、1－（5－（1－エチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）－2－フルオロ－4－メチルフェニル）－3－（ナフタレン－1－イル）尿素、1－（2－フルオロ－5－（1－イソプロピル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）フェニル）－3－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、1－シクロヘキシル－3－（2－フルオロ－5－（1－イソプロピル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）フェニル）尿素、1－（5－（1－エチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）－2－フルオロフェニル）－3－（ナフタレン－1－イル）尿素、1－（2－フルオロ－5－（1－イソプロピル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）フェニル）－3－（2－フルオロ－5－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、1－（4－クロロ－5－（1－エチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）－2－フルオロフェニル）－3－（3－（トリフルオロメチル）フェニル）尿素、1－（4－クロロ－3－（トリフルオロメチル）フェニル）－3－（5－（1－エチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）－2－フルオロフェニル）尿素、1－（4－クロロ－5－（1－エチル－7－（メチルアミノ）－2－オキソ－1，2－ジヒドロ－1，6－ナフチリジン－3－イル）－2－フルオロフェニル）－3－フェニル尿素、1－（4－クロロ－5－（1－エチル－7－（メチルアミノ）

10

20

30

40

50

-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2, 3-ジフルオロフェニル)尿素、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素、1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニル尿素、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)尿素、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-シクロヘキシル尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-シクロヘキシル尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニル尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-シアノフェニル)尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2, 3-ジフルオロフェニル)尿素、1-(4-クロロ-3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-シクロヘキシル尿素、1-シクロプロピル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、(R)-1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(1-フェニルエチル)尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(4-メチル-5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)尿素、1-(2, 4-ジフルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)尿素、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(4-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)ピリジン

-3-イル) 尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチル  
 アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニ  
 ル)-3-(5-(トリフルオロメチル) ピリジン-3-イル) 尿素、1-(5-(7-ア  
 ミノ-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)  
 -2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル)  
 尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-  
 オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-(2-  
 フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素、1-シクロヘキシル-3-(  
 5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナ  
 フチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素、1-シクロヘキシル-3-  
 (2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-  
 1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル) 尿素、  
 1-シクロヘキシル-3-(5-(1-シクロペンチル-7-(メチルアミノ)-2-オ  
 キソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)  
 尿素、1-シクロヘキシル-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキ  
 ソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) 尿  
 素、1-シクロヘキシル-3-(2, 4-ジフルオロ-5-(1-メチル-7-(メチル  
 アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)  
 尿素、1-(4-シアノ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-  
 2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-シ  
 クロヘキシル 尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチル  
 アミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)  
 -3-(1R, 2R)-2-メチルシクロヘキシル) 尿素、1-(2-フルオロ-4-  
 メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-  
 1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-(1S, 2S)-2-メチルシク  
 ロヘキシル) 尿素及び1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチ  
 ルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェ  
 ニル)-3-(1r, 4r)-4-メチルシクロヘキシル) 尿素。

10

20

【請求項 19】

1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-  
 ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニル  
 尿素である化合物。

30

【請求項 20】

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オ  
 キソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-フェニル  
 尿素である化合物。

【請求項 21】

1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1  
 , 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(ナフト  
 レン-1-イル) 尿素である化合物。

40

【請求項 22】

1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1  
 , 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフトレン-1-イ  
 ル) 尿素である化合物。

【請求項 23】

1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-  
 ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2, 3-  
 ジフルオロフェニル) 尿素である化合物。

【請求項 24】

請求項 1 ~ 23 のいずれか記載の化合物又はその塩と薬理学的に許容できる担体とを含

50

有する医薬組成物であって、前記担体が補助剤、賦形剤、希釈剤及び安定化剤からなる群から選択される添加物を含有する、医薬組成物。

【請求項 25】

1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニル尿素又はその塩と薬理学的に許容できる担体とを含有する医薬組成物であって、前記担体が補助剤、賦形剤、希釈剤及び安定化剤からなる群から選択される添加物を含有する、医薬組成物。

【請求項 26】

1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニル尿素又はその塩と薬理学的に許容できる担体とを含有する医薬組成物であって、前記担体が補助剤、賦形剤、希釈剤及び安定化剤からなる群から選択される添加物を含有する、医薬組成物。

【請求項 27】

1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)尿素又はその塩と薬理学的に許容できる担体とを含有する医薬組成物であって、前記担体が補助剤、賦形剤、希釈剤及び安定化剤からなる群から選択される添加物を含有する、医薬組成物。

【請求項 28】

1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)尿素又はその塩と薬理学的に許容できる担体とを含有する医薬組成物であって、前記担体が補助剤、賦形剤、希釈剤及び安定化剤からなる群から選択される添加物を含有する、医薬組成物。

【請求項 29】

1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)尿素又はその塩と薬理学的に許容できる担体とを含有する医薬組成物であって、前記担体が補助剤、賦形剤、希釈剤及び安定化剤からなる群から選択される添加物を含有する、医薬組成物。

【請求項 30】

癌、過剰増殖性疾患、転移に起因する二次的癌成長、過剰な血管新生によって特徴づけられる疾患、炎症、骨関節炎、呼吸器疾患、脳卒中、全身ショック、免疫疾患、心血管疾患及び脈管形成を特徴とする疾患からなる群から選択される病状の治療剤であって、請求項 1～23 のいずれか記載の化合物を含む、治療剤。

【請求項 31】

慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、消化管間質腫瘍、好酸球増加症候群、神経膠芽腫、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、頸部癌腫、一次固形腫瘍の二次転移、糖尿病性網膜症及び年齢関連性黄斑変性などの様々な網膜症を含む、失明につながる過剰な増殖を特徴とする眼性疾患、慢性関節リウマチ、黒色腫、大腸癌、甲状腺ガン、ヒト炎症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、喘息、痛風の関節炎、敗血症、感染性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再灌流障害、神経性外傷、神経性虚血、乾癬、再狭窄、慢性閉塞性肺疾患、骨再吸収疾患、対宿主性移植片反応、クローン疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、発熱及びそれらの組み合わせからなる群から選択される病状の治療剤であって、請求項 1～23 のいずれか記載の化合物を含む、治療剤。

【請求項 32】

経口投与、非経口投与、吸入投与及び皮下投与からなる群から選択される投与形態であ

10

20

30

40

50

る、請求項 30 又は 31 のいずれか記載の治療剤。

【請求項 33】

癌、過剰増殖性疾患、転移に起因する二次的癌成長、過剰な血管新生によって特徴づけられる疾患、炎症、骨関節炎、呼吸器疾患、脳卒中、全身ショック、免疫疾患、心血管疾患及び脈管形成を特徴とする疾患からなる群から選択される病状に罹患する個体を治療するための医薬の製造における請求項 1～23 のいずれか記載の化合物の使用。

【請求項 34】

慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、消化管間質腫瘍、好酸球増加症候群、神経膠芽腫、卵巣癌、膵癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、頸部癌腫、一次固形腫瘍の二次転移、糖尿病性網膜症及び年齢関連性黄斑変性などの様々な網膜症を含む、失明につながる過剰な増殖を特徴とする眼性疾患、慢性関節リウマチ、黒色腫、大腸癌、甲状腺ガン、ヒト炎症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、喘息、痛風の関節炎、敗血症、感染性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、再灌流障害、神経性外傷、神経性虚血、乾癬、再狭窄、慢性閉塞性肺疾患、骨再吸収疾患、対宿主性移植片反応、クローン疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、発熱及びそれらの組み合わせからなる群から選択される病状に罹患する個体を治療するための医薬の製造における請求項 1～23 のいずれか記載の化合物の使用。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本特許出願は、2006年9月14日に出願の米国仮特許出願第60/844552号の優先権を主張する。この特許出願の内容を、本願明細書において援用する。

【0002】

本発明は様々な疾患の治療用の新規なキナーゼ阻害剤及び有用なモジュレーター化合物に関する。より詳細には、本発明はかかる化合物、キナーゼ/化合物付加物、疾患を治療する方法、及び化合物の合成方法に関する。好適には当該化合物は、Raf キナーゼのキナーゼ活性、及びそれによるの疾患の多形の調節にとり有用である。

【背景技術】

【0003】

プロテインキナーゼファミリーの幾つかのメンバーは、様々な増殖性疾患の病因に明らかに関与し、すなわちこれらの疾患における重要な治療標的である。本発明に関連する増殖性疾患の幾つかとして、癌、慢性関節リウマチ、アテローム性動脈硬化症及び網膜症が挙げられる。これらの疾患の病理の原因である又は関与するキナーゼの重要な例としては、限定されないが、Braf、Craf、Abl、KDR(VEGF)EGFR/HER1、HER2、HER3、cMET、FLT-3、PDGFR-a、PDGFR-b、p38、cKIT及びJAK2が挙げられる。

【0004】

細胞表面成長因子受容体活性化の下流の主なシグナリング経路は、Ras-RAF-MEK-ERK-MAPキナーゼ経路であり（非特許文献1：Peyssonnaud, C. ら、Biol. Cell (2001) 93:53-62）、突然変異がこのシグナル伝達カスケードに関与するタンパク質の1つ以上で生じるときに、癌が生じる。細胞の増殖及び分化が異常に調整され、細胞生存メカニズムが活性化され、無秩序な癌細胞がプログラムされた細胞死を凌駕してしまう。すなわちp21-Rasタンパク質の突然変異は、このシグナリング経路の調節不全の大きな原因であり、ヒト癌の増殖を生じさせることが示された。P21-Ras突然変異は、約30%のヒト癌において同定されている（非特許文献2：Boltonら、Ann. Rep. Med. Chem. (1994) 29:165-174）。P21-Rasタンパク質の発癌性突然変異は構成的なシグナル伝達カスケード活性化につながり、RAF-MEK-ERK-MAPキナーゼ経路の下流の構成要素の無秩序な活性化を引き起こす（非特許文献3：Magnusonら、Semin. Cancer Biol. (1994) 5:247-253）。このシグナル伝達カスケ

ードに關与する3つのRAFキナーゼは、ARAF、BRAF及びCRAFとして公知である（非特許文献4：Peyssonnaud, C. ら、*Biol. Cell* (2001) 93:53-62、非特許文献5：Avruch, J., *Recent Prog. Horm. Res.* (2001) 56:127-155、非特許文献6：Kolch, W., *Biochem. J.* (2000) 351:289-305）。これらのRAFキナーゼアイソフォームの全ては、Rasによって活性化され、それにより、変異を受け上方制御されたp21-Rasタンパク質活性の結果生じる癌において活性化される。初期のp21-Rasタンパク質レベルにおける、このシグナル伝達カスケードの活性化に加えて、p21-Rasの下流カスケードの活性化を生じさせるBRAFキナーゼにおける突然変異もまた発見されている（非特許文献7：Davies, H., ら、*Nature* (2002) 417:949-954）。BRAFキナーゼの位置600におけるドミナントな1部位突然変異は、特に顕著であり、観察されたヒト悪性黒色腫の約80%に關与することが示されている。この突然変異では、負荷電アミノ酸であるグルタミン酸で、天然の中性アミノ酸であるバリンが置換されている。この1部位突然変異は、変異BRAFキナーゼを構成的に活性化するのに十分であり、シグナリング経路調節不全及びヒト癌に結びつく。それゆえ、BRAFキナーゼの小分子阻害剤は、シグナリング突然変異が上流のp21-Rasタンパク質のレベルで生じるものであれ、又はBRAFキナーゼのレベルで生じるものであれ、ヒト悪性の治療への合理的なアプローチである。

10

## 【0005】

報告された大多数の小分子キナーゼ阻害剤は、3つの方法のうちのいずれか1つに結合することがわかっている。大部分の報告された阻害剤は、活性部位のATP結合領域と相互作用し、ATPと占有を争うことによってそれらの効果を及ぼす。他の阻害剤は、「DFGインコンホメーション」ポケットとして公知のタンパク質の別の疎水性領域と結合することが示されており、またその他のものは、ATP領域及び「DFGインコンホメーション」ポケットの両方と結合することが示されている。RAFキナーゼの阻害剤に特有の例は、非特許文献8：Lowinger ら、*Current Pharmaceutical Design* (2002) 8:2269-2278、非特許文献9：Dumas, J. ら、*Current Opinion in Drug Discovery & Development* (2004) 7:600-616、特許文献1：Dumas, J. ら、国際公開第2003/068223A1号(2003)、特許文献2：Dumas, J. ら、国際公開第99/32455A1号(1999)、及び非特許文献10：Wan, P. T. C., ら、*Cell* (2004) 116:855-867に記載されている。

20

30

## 【0006】

生理的に、キナーゼは、キナーゼタンパク質の特異的な活性化ループ配列がスイッチ制御ポケット（詳しくは特許文献3：国際公開第2004/061084号を参照）と呼ばれる同じタンパク質上の特異的なポケットに結合する、共通の活性化／非活性化メカニズムにより制御される。活性化ループの特定のアミノ酸残基が、例えばリン酸化、酸化又はニトロシル化によって修飾されると、かかる結合が行われる。スイッチポケットへの活性化ループの結合により、そのタンパク質の高次構造が活性型に変化する（非特許文献11：Huse, M. and Kuriyan, J. *Cell* (1999) 275-282）。

40

## 【先行技術文献】

## 【特許文献】

## 【0007】

【特許文献1】国際公開第2003/068223A1号

【特許文献2】国際公開第99/32455A1号

【特許文献3】国際公開第2004/061084号

## 【非特許文献】

## 【非特許文献】

## 【0008】

【非特許文献1】Peyssonnaud, C. ら、*Biol. Cell* (2001) 9

50

3 : 53 - 62

【非特許文献2】Boltonら、Ann. Rep. Med. Chem. (1994) 29 : 165 - 174

【非特許文献3】Magnusonら、Semin. Cancer Biol. (1994) 5 : 247 - 253

【非特許文献4】Peyssonnaud, C. ら、Biol. Cell (2001) 93 : 53 - 62

【非特許文献5】Avruch, J. , Recent Prog. Horm. Res. (2001) 56 : 127 - 155

【非特許文献6】Kolch, W. , Biochem. J. (2000) 351 : 289 - 305 10

【非特許文献7】Davies, H. , ら、Nature (2002) 417 : 949 - 954

【非特許文献8】Lowingerら、Current Pharmaceutical Design (2002) 8 : 2269 - 2278

【非特許文献9】Dumas, J. ら、Current Opinion in Drug Discovery & Development (2004) 7 : 600 - 616

【非特許文献10】Wan, P. T. C. , ら、Cell (2004) 116 : 855 - 867

【非特許文献11】Huse, M. and Kuriyan, J. Cell (109) 275 - 282 20

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0009】

本発明の化合物は、限定されないが、悪性黒色腫、結腸直腸癌、卵巣癌、乳頭甲状腺の癌、肺癌、腎臓癌、膀胱癌、神経膠芽腫、脊髄増殖性疾患及び中皮腫などの、哺乳類の癌（特にヒト癌）の治療に有効利用できる。本発明の化合物はまた、慢性関節リウマチ、網膜症（糖尿病性網膜神経障害及び黄斑変性）、心血管疾患及び代謝性疾患などの炎症性疾患の治療に有効利用できる。

【課題を解決するための手段】

30

【0010】

以下の説明は、様々な化合物及びその部分に関するものである。

カルボシクリル基とは、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、シクロヘプタニル基、シクロオクタニル基、ノルボラニル基、ノルボレニル基、ビスクロ〔2. 2. 2〕オクタニル基及びビスクロ〔2. 2. 2〕オクテニル基などの炭素環をいう。

ハロゲンとは、フッ素、塩素、臭素及びヨウ素をいう。

アリール基とは、少なくとも1つの環状炭素上の炭素原子間で分配される脱分極したπ電子を有する（芳香族性を有する）ことを特徴とする基であり、好適なアリール環としては、フェニル基、ナフチル基、テトラヒドロナフチル基、インデニル基及びインダニル基などの単環若しくは縮合二環系のことをいう。

40

ヘテロアリール基とは、少なくとも1つの炭素環上、又は複素環上の炭素原子又は窒素原子、酸素原子若しくは硫黄原子を含むヘテロ原子間で分配される脱分極したπ電子を有する（芳香族性を有する）、単環若しくは縮合二環系のことを指し、かかるヘテロアリール環としては、限定されないがピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、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、トリアジニル基、インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアゾロニル基、ベンゾキサゾリ

50

ル基、ベンゾキサゾロニル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズイミダゾロニル基、ベンズトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、イミダゾロノピリジニル基、チアゾロピリジニル基、チアゾロノピリジニル基、オキサゾロピリジニル基、オキサゾロノピリジニル基、イソキサゾロピリジニル基、イソチアゾロピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリミジニル基、イミダゾロノピリミジニル基、チアゾロピリジミニル基、チアゾロノピリミジニル基、オキサゾロピリジミニル基、オキサゾロノピリミジニル基、イソキサゾロピリミジニル基、イソチアゾロピリミジニル基、トリアゾロピリミジニル基、ジヒドロプリノニル基、ピロロピリミジニル基、プリニル基、ピラゾロピリミジニル基、フタリミジニル基、フタリミジニル基、ピラジニルピリジニル基、ピリジノピリミジニル基、ピリミジノピリミジニル基、シノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、ベンゾジオキシニル基、ベンズイソチアゾリン-1, 1, 3-トリオニル基、ジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、ジヒドロイソキノリル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾキサピニル基又はベンゾキサゼピニル基などが挙げられる。

10

ヘテロシクリル基とは、炭素、並びに酸素、窒素又は硫黄原子などのヘテロ原子を含む単環のことを指し、環上の炭素原子又はヘテロ原子間で脱分極した $\pi$ 電子が分配されている（芳香族性を有する）ことを特徴とし、当該ヘテロシクリル環としては、オキセタニル基、アゼタジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、チアゾリニル基、チアゾリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサリニル基、ペペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S-ジオキシド、ピペラジニル基、アゼピニル基、オキセピニル基、ジアゼピニル基、トロパニル基及びホモトロパニル基などが挙げられるが、これに限定されない。

20

ポリアリール基とは、少なくとも1つの炭素環上の炭素原子間で分配されている脱分極した $\pi$ 電子（芳香族性）を有する、2つ以上の単環若しくは縮合二環アリール系のことを指し、そこに含まれる環は任意に結合してもよい。

ポリヘテロアリール基とは、少なくとも1つの炭素環若しくは複素環上の炭素原子、又は窒素、酸素若しくは硫黄などのヘテロ原子間で分配される脱分極した $\pi$ 電子を有する（芳香族性を有する）、2つ以上の単環式若しくは縮合二環式系のことを指し、そこに含まれる環は任意に結合してもよく、ポリヘテロアリール系中の単環若しくは縮合二環のうちの少なくとも1つは、上記で大まかに定義したヘテロアリール基であり、また他の環は、上記で大まかに定義したアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロシクリル基である。

30

ポリヘテロシクリル基とは、カーボン、及び酸素、窒素若しくは硫黄などのヘテロ原子を含む2つ以上の単環若しくは縮合二環系をいう。また、環上炭素原子又はヘテロ原子で分配される脱分極された $\pi$ 電子（芳香族性）がなく、その中に含まれる環は任意に連結されてもよく、ポリヘテロアリール系中の単環若しくは縮合二環のうちの少なくとも1つは、上記で大まかに定義したヘテロアリール基であってもよく、また他の環は、上記で大まかに定義したアリール基、ヘテロアリール基又はヘテロシクリル基であってもよい。

40

低級アルキル基とは、直鎖状若しくは分岐鎖状の $C_1-C_6$ アルキル基をいう。

部分に関して「置換された」というときは、更なる置換基が、当該部分上のいかなる部位にも結合するという事実を指す。

#### 【0011】

塩という用語は、遊離酸のアルカリ金属塩、及び遊離塩基の付加塩などを形成するために共通に使用される薬理学的に許容できる塩のことを指す。薬理学的に許容できる限り、塩の性質は特に限定されない。適切な薬理学的に許容できる酸付加塩は、無機酸、又は有機酸から調製できる。かかる無機酸の例としては、塩化水素、臭化水素、ヨウ化水素、硝酸、炭酸、硫酸及びリン酸である。適切な有機酸は、脂肪族、脂環式、芳香族、アリール脂肪族及びカルボン酸及びスルホン酸を含むヘテロシクリル化合物から選択でき、その例

50

としては蟻酸、酢酸、プロピオン酸、琥珀酸、グリコール酸、グルコン酸、乳酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、グルクロン酸、マレイン酸、フマル酸、ピルビン酸、アスパラギン酸、グルタミン酸、安息香酸、アントラニル酸、メシル酸、ステアリン酸、サリチル酸、p-ヒドロキシ安息香酸、フェニル酢酸、マンデル酸、エンボン酸（パモ酸）、メタンスルホン酸、エタンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、パントテン酸、トルエンスルホン酸、2-ヒドロキシエタンスルホン酸、スルファニル酸、シクロヘキシルアミノスルホン酸、アルギン酸、3-ヒドロキシ酪酸、ガラクトアル酸及びガラクトツロン酸などが挙げられる。本発明の遊離酸含有化合物の薬理的に許容できる好適な塩には、金属塩及び有機塩が包含される。より好適な金属塩としては、適切なアルカリ金属（グループI a）塩、アルカリ土類金属（グループII a）塩及び他の生理的に許容できる金属の塩が包含されるが、これらに限定されない。かかる塩は、アルミニウム、カルシウム、リチウム、マグネシウム、カリウム、ナトリウム及び亜鉛から調製できる。好適な有機塩は、第一級アミン、第二級アミン、第三級アミン及び第四級アンモニウム塩（例えばトロメタミン、ジエチルアミン、テトラ-N-メチルアンモニウム、N, N'-ジベンジルエチレンジアミン、クロロプロカイン、コリン、ジエタノールアミン、エチレンジアミン、メグルミン（N-メチルグルカミン）及びプロカイン）から調製できる。

10

#### 【0012】

プロドラッグという用語は、*in vivo*で活性型に戻る、活性化合物の派生物をいう。例えば、活性医薬品のカルボン酸をエステル化してプロドラッグを調製し、当該エステルは*in vivo*でその後変化し、カルボン酸の形に復帰する。Ettmayerら、J. Med. Chem., 2004, 47(10), 2393-2404、及びLorenzら、J. Pharm. Exp. Therapeutics, 2005, 883-8900を参照のこと。

20

#### 【発明を実施するための形態】

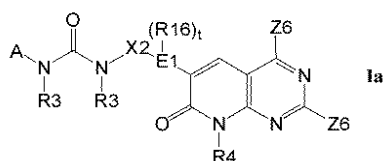
#### 【0013】

1. 本発明の第1の態様：化合物、調製及び方法：

本発明の第1の態様において、当該化合物は式I aで表される。

#### 【化1】

30



E1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、ピロリジニルピペリジニル基、フェニル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、フリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基及びナフチル基からなる群から選択され、

Aはフェニル基、ナフチル基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>カルボシクリル基、インダニル基、テトラニル基、インデニル基、G1、G2、G3、G4及び-CH(R4)R8からなる群から選択され、

40

G1はピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、ピリジニル基及びピリミジニル基からなる群から選択されるヘテロアリアル基であり、

G2は以下からなる群から選択される縮合二環式ヘテロアリアル基であり：インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアゾロニル基、ベンゾキ

50

サゾリル基、ベンゾキサゾロニル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズイミダゾロニル基、ベンズトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、イミダゾロノピリジニル基、チアゾロピリジニル基、チアゾロノピリジニル基、オキサゾロピリジニル基、オキサゾロノピリジニル基、イソキサゾロピリジニル基、イソチアゾロピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリミジニル基、イミダゾロノピリミジニル基、チアゾロピリジミニル基、チアゾロノピリミジニル基、オキサゾロピリジミニル基、オキサゾロノピリミジニル基、イソキサゾロピリミジニル基、イソチアゾロピリミジニル基、トリアゾロピリミジニル基、ジヒドロプリノニル基、ピロロピリミジニル基、プリニル基、ピラゾロピリミジニル基、フタリミジニル基、フタリミジニル基、ピラジニルピリジニル基、ピリジノピリミジニル基、ピリミジノピリミジニル基、シノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、ベンゾジオキシル基、ベンズイソチアゾリン-1, 1, 3-トリオニル基、ジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、ジヒドロイソキノリル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾキサピニル基及びベンゾキサゼピニル基、

10

G 3は以下からなる群から選択される非縮合二環式ヘテロアリール基であり：ピリジルピリジミニル基、ピリミジニルピリミジニル基、オキサゾリルピリミジニル基、チアゾリルピリミジニル基、イミダゾリルピリミジニル基、イソキサゾリルピリミジニル基、イソチアゾリルピリミジニル基、ピラゾリルピリミジニル基、トリアゾリルピリミジニル基、オキサジアゾイルピリミジニル基、チアジアゾイルピリミジニル基、モルホリニルピリミジニル基、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル基及びチオモルホリニルピリミジニル基、

20

G 4は以下からなる群から選択されるヘテロシクリル基であり：オキセタニル基、アゼタジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾロニル基、ピラニル基、チオピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサリニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、チオモルホリニル S-オキシド、チオモルホリニル S-ジオキシド、ピペラジニル基、アゼピニル基、オキセピニル基、ジアゼピニル基、トロパニル基及びホモトロパニル基、

A 環は1つ以上の-X 1-A 1部分で任意に置換されてもよく、

X 1は $-(CH_2)_n-(O)_r-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-(NR_3)_r-$ 、 $-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-(S)_r-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-(C(=O))_r-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-(C(=O)-NR_3)_r-(CH_2)_n-$ 及び $-(CH_2)_n-(SO_2-NR_3)_r-(CH_2)_n-$ からなる群から選択され、式中、アルキレン基はいずれも直鎖状若しくは分岐鎖状であってもよく、

30

X 2は、 $C_1-C_6$ アルキル基、分岐状 $C_2-C_6$ アルキル基及び直接の結合からなる群から選択され、式中、E 1は式I aのNR 3基に直接結合し、

A 1は水素、アリール基、G 1、G 2、G 3、G 4、 $C_1-C_6$ アルキル基、分岐 $C_3-C_8$ アルキル基、R 19置換された $C_3-C_8$ カルボシクリル基、フルオロ $C_1-C_6$ アルキル基（式中、アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されてもよい）、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシ基、 $-N(R_4)_2$ 、 $-R_5$ 、 $-C(O)N(R_4)_2$ 、 $C(O)R_5$ 、 $C_1-C_6$ アルコキシ基又はフルオロ $C_1-C_6$ アルコキシ基であり（式中、アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されてもよい）、

40

A 及びA 1が1つ以上の置換可能なsp<sup>2</sup>混成炭素原子を有するとき、各sp<sup>2</sup>混成炭素原子は、Z 1又はZ 3置換基によって任意に置換されてもよく、

A 及びA 1が1つ以上の置換可能なsp<sup>3</sup>混成炭素原子を有するとき、各sp<sup>3</sup>混成炭素原子は、Z 2又はR 3置換基によって任意に置換されてもよく、

A 及びA 1が1つ以上の置換可能な窒素原子を有するとき、各窒素原子はZ 4置換基によって任意に置換されてもよく、

各Z 1は水素、ヒドロキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $C_1-C_6$ アルコキシ、 $C_1-C_6$ アルコキシ $C_1-C_6$ アルキル、 $(R_4)_2NC_1-C_6$ アルキル、 $(R_4)_2NC_2-C$

50

$C_6$  アルキル  $N(R_4) - (CH_2)_n$ 、 $(R_4)_2 NC_2 - C_6$  アルキル  $O - (CH_2)_n$ 、 $(R_3)_2 N - C(=O) -$ 、 $(R_4)_2 N - C(=O) -$ 、 $(R_4)_2 N - CO - C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル、 $-$ カルボキシ  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル  $C_1 - C_6$  アルキル、 $(R_3)_2 NSO_2 -$ 、 $-SOR_3$ 、 $(R_4)_2 NSO_2 -$ 、 $-SO_2 R_3$ 、 $-SOR_4$ 、 $-C(=O)R_6$ 、 $-C(=NOH)R_6$ 、 $-C(=NOR_3)R_6$ 、 $-(CH_2)_n N(R_4)C(O)R_8$ 、 $-(CH_2)_n - G1$ 、 $-(CH_2)_n - G4$ 、フェノキシ、 $-(CH_2)_n - O - (CH_2)_n - G1$ 、 $-(CH_2)_n - O - (CH_2)_n - G4$ 、 $-(CH_2)_n - NR_3 - (CH_2)_n - アリール$ 、 $-(CH_2)_n - NR_3 - (CH_2)_n - G1$ 、 $-(CH_2)_n - NR_3 - (CH_2)_n - G4$ 、 $-S(O)_2 R_5$ 、 $-N=S(O)R_6 R_8$ 、 $-S(O)(=NR_3)R_6$ 、 $-(CH_2)_n NHC(O)NHS(O)_2 R_8$ 、 $-(CH_2)_n NHS(O)_2 NHC(O)R_8$ 、 $-C(O)NHS(O)_2 R_8$ 、 $-S(O)_2 NHC(O)R_8$ 、 $-(CH_2)_n NHC(O)(CH_2)_n R_5$ 、 $-(CH_2)_n NHS(O)_2 (CH_2)_n R_5$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NH(CH_2)_q R_5$ 、 $-(CH_2)_n C(O)R_5$ 、 $-(CH_2)_n OC(O)R_5$ 、 $-(CH_2)_n S(O)_2 NH(CH_2)_q R_5$ 、 $-CH(OH)(CH_2)_p R_5$ 、 $-CH(OH)CH(OH)R_4$ 、 $-(CH_2)_n N(R_4)_2$ 、 $-(CH_2)_n R_5$ 、 $-C(=NH)R_5$ 、 $-C(=NH)N(R_4)_2$ 、 $-C(=NOR_3)R_5$ 、 $-C(=NOR_3)N(R_4)_2$  及び  $-NHC(=NH)R_8$  からなる群から各々独立に選択され、

10

$Z1$  がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上の  $C_1 - C_6$  アルキル基で更に置換されてもよく、

20

各  $Z2$  は水素、アリール、 $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_3 - C_8$  カルボシクリル、ヒドロキシ、ヒドロキシ  $C_1 - C_6$  アルキル、シアノ、 $(R_3)_2 N -$ 、 $(R_4)_2 N -$ 、 $(R_4)_2 NC_1 - C_6$  アルキル、 $(R_4)_2 NC_2 - C_6$  アルキル  $N(R_4) - (CH_2)_n -$ 、 $(R_4)_2 NC_2 - C_6$  アルキル  $O - (CH_2)_n -$ 、 $(R_3)_2 N - C(=O) -$ 、 $(R_4)_2 N - C(=O) -$ 、 $(R_4)_2 N - CO - C_1 - C_6$  アルキル、カルボキシ、カルボキシ  $C_1 - C_6$  アルキル、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル、 $C_1 - C_6$  アルコキシカルボニル  $C_1 - C_6$  アルキル、 $(R_3)_2 NSO_2 -$ 、 $(R_4)_2 NSO_2 -$ 、 $-SO_2 R_5$ 、 $-SO_2 R_8$ 、 $-(CH_2)_n N(R_4)C(O)R_8$ 、 $-C(O)R_8$ 、 $=O$ 、 $=NOH$ 、 $=N(OR_6)$ 、 $-(CH_2)_n - G1$ 、 $-(CH_2)_n - G4$ 、 $-(CH_2)_n - O - (CH_2)_n - G1$ 、 $-(CH_2)_n - O - (CH_2)_n - G4$ 、 $-(CH_2)_n - NR_3 - (CH_2)_n - アリール$ 、 $-(CH_2)_n - NR_3 - (CH_2)_n - G1$ 、 $-(CH_2)_n - NR_3 - (CH_2)_n - G4$ 、 $-(CH_2)_n NHC(O)NHS(O)_2 R_8$ 、 $-(CH_2)_n NHS(O)_2 NHC(O)R_8$ 、 $-C(O)NHS(O)_2 R_8$ 、 $-(CH_2)_n NHC(O)(CH_2)_n R_5$ 、 $-(CH_2)_n NHS(O)_2 R_5$ 、 $-(CH_2)_n C(O)NH(CH_2)_q R_5$ 、 $-(CH_2)_n C(O)R_5$ 、 $-(CH_2)_n OC(O)R_5$  及び  $-(CH_2)_n R_5$  からなる群から各々独立に選択され、

30

$Z2$  がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上の  $C_1 - C_6$  アルキル基で更に置換されてもよく、

40

各  $Z3$  は水素、 $C_1 - C_6$  アルキル基、分岐  $C_3 - C_7$  アルキル基、 $C_3 - C_8$  カルボシクリル基、ハロゲン、フルオロアルキル基（アルキル部分は部分的又は完全にフッ素化されてもよい）、シアノ、ヒドロキシ基、メトキシ、オキソ、 $(R_3)_2 N - C(=O) -$ 、 $(R_4)_2 N - C(=O) -$ 、 $-N(R_4) - C(=O)R_8$ 、 $(R_3)_2 NSO_2 -$ 、 $(R_4)_2 NSO_2 -$ 、 $-N(R_4)SO_2 R_5$ 、 $-N(R_4)SO_2 R_8$ 、 $-(CH_2)_n - N(R_3)_2$ 、 $-(CH_2)_n - N(R_4)_2$ 、 $-O - (CH_2)_q - N(R_4)_2$ 、 $-O - (CH_2)_q - O - アルキル$ 、 $-N(R_3) - (CH_2)_q - O - アルキル$ 、 $-N(R_3) - (CH_2)_q - N(R_4)_2$ 、 $-O - (CH_2)_q - R_5$ 、 $-N(R_3) - (CH_2)_q - R_5$ 、 $-C(=O)R_5$ 、 $-C(=O)R_8$  及びニトロ基からなる群から各々独立に選択され、

50

Z 3がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基で更に置換されてもよく、

各Z 4は以下からなる群から各々独立に選択され：水素、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、(R 4)<sub>2</sub>N－C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、(R 4)<sub>2</sub>N－C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキルN (R 4)－C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、(R 4)<sub>2</sub>N－C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキル－O－C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、(R 4)<sub>2</sub>N－CO－C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、カルボキシC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、－C<sub>2</sub>－C<sub>6</sub>アルキルN (R 4) C (O) R 8、R 8－C (=NR 3)－、－SO<sub>2</sub> R 8、－COR 8、－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－G 1、－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－G 4、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－O－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－G 1、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－O－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－G 4、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－NR 3－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－G 1、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－NR 3－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－G 4、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHC (O) (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> R 5、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C (O) NH (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> R 5、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C (O) R 5、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC (O) R 5、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R 5、－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR 4 (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> R 5及び－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> R 5、

10

Z 4がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基で更に置換されてもよく、

各Z 6は以下からなる群から各々独立に選択され：水素、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、分岐C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ、－OR 4、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキルチオ、(R 3)<sub>2</sub>N－、(R 4)<sub>2</sub>N－、－R 5、－N (R 3) COR 8、－N (R 4) COR 8、－N (R 3) SO<sub>2</sub> R 6－、－CON (R 3)<sub>2</sub>、－CON (R 4)<sub>2</sub>、－COR 5、－SO<sub>2</sub> N (R 4)<sub>2</sub>、ハロゲン、フルオロC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル（アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されてもよい）、シアノ、フルオロC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシ（アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されてもよい）、－O－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－N (R 4)<sub>2</sub>、－N (R 3)－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－N (R 4)<sub>2</sub>、－O－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－O－アルキル、－N (R 3)－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－O－アルキル、－O－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－R 5、－N (R 3)－(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>－R 5、－(NR 3)<sub>r</sub>－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－R 17、－(O)<sub>r</sub>－R 17、－(S)<sub>r</sub>－R 17及び－(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>－R 17、

20

Z 6がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上のC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基で更に置換されてもよく、

30

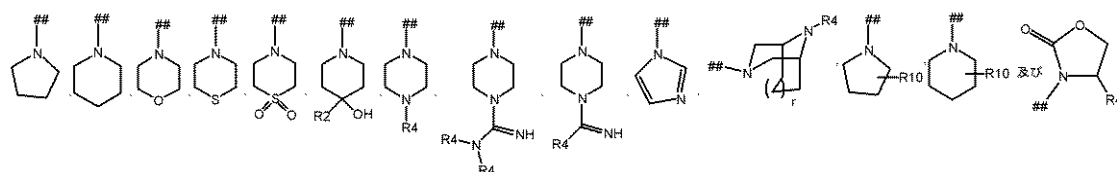
式中、各R 3は水素、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、分岐C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>カルボシクリル基及びZ 3置換されたフェニル基からなる群から各々独立に選択され、

各R 4は以下からなる群から各々独立に選択され：水素、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、ジヒドロキシC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、分岐C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>アルキル、分岐ヒドロキシC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、分岐C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル、分岐ジヒドロキシC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル－(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>－N (R 7)<sub>2</sub>、－(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>－R 5、－(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub>－C (O) N (R 7)<sub>2</sub>、－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> C (O) R 5、－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－C (O) OR 3、C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>カルボシクリル、ヒドロキシ置換されたC<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>カルボシクリル、アルコキシ置換されたC<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>カルボシクリル、ジヒドロキシ置換されたC<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>カルボシクリル及び－(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>－R 17、

40

各R 5は以下からなる群から各々独立に選択され、

【化 2】



式中、シンボル (##) はR 5部分の結合部位であり、

各R 6は、C<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、分岐C<sub>3</sub>－C<sub>7</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>カルボシク

50

リル基、フェニル基、G 1 及び G 4 からなる群から各々独立に選択され、

各 R 7 は以下からなる群から各々独立に選択され：水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、ヒドロキシ C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、ジヒドロキシ C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> アルキル基、分岐ヒドロキシ C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、分岐 C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、分岐ジヒドロキシ C<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、- (CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> - R 5、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - C (O) R 5、- (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - C (O) OR 3、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、ヒドロキシ置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、アルコキシ置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、ジヒドロキシ置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基及び - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - R 1 7、

各 R 8 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> アルキル基、フルオロアルキル基、（アルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化されてもよい）、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 3 置換されたフェニル基、Z 3 置換されたフェニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、Z 3 置換された G 1、Z 3 置換された G 1 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、Z 2 置換された G 4、Z 2 置換された G 4 - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、OH、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基、N (R 3)<sub>2</sub>、N (R 4)<sub>2</sub> 及び R 5 からなる群から各々独立に選択され、

各 R 1 0 は CO<sub>2</sub> H、CO<sub>2</sub> C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、CON (R 4)<sub>2</sub>、OH、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基及び - N (R 4)<sub>2</sub> からなる群から各々独立に選択され、

R 1 6 は水素、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> アルキル基、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、ハロゲン、フルオロアルキル基（アルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化されてもよい）、シアノ基、ヒドロキシル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> フルオロアルコキシ基（アルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化されてもよい）、- N (R 3)<sub>2</sub>、- N (R 4)<sub>2</sub>、C<sub>2</sub> - C<sub>3</sub> アルキニル基及びニトロ基からなる群から各々独立に選択され、

各 R 1 7 は以下からなる群から選択され：フェニル基、ナフチル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、オキセタニル基、アゼタジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサリニル基、アゼピニル基、オキセピニル基、ジアゼピニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基、

式中、R 1 7 は 1 つ以上の Z 2、Z 3 又は Z 4 部分で更に置換されてもよく、

R 1 9 は水素又は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基であり、

R 3 か R 4 部分の 2 つは、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基及び分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基からなる群から各々独立に選択され、同じ窒素原子に結合し、C<sub>3</sub> - C<sub>7</sub> ヘテロシクリル環を形成でき、k は 1 又は 2 であり、n は 0 から 6 であり、p は 1 から 4 であり、q は 2 から 6 であり、r は 0 又は 1 であり、t は 1 から 3 である。

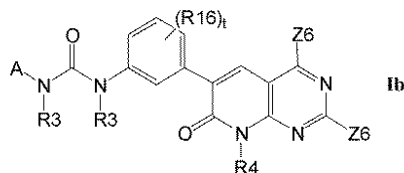
【0014】

1. 1 :

好適な E 1 - X 2 部分を例示する式 I a の化合物：

第 1 節の実施態様において、好適な化合物は式 I b の構造を有する。

【化 3】



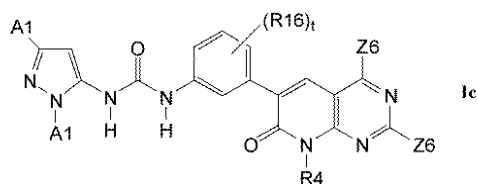
【0015】

1. 2 :

好適な A 部分を例示する式 I a の化合物：

第 1. 1 節の実施態様において、好適な化合物は式 I c の構造を有する。

【化 4】



【0016】

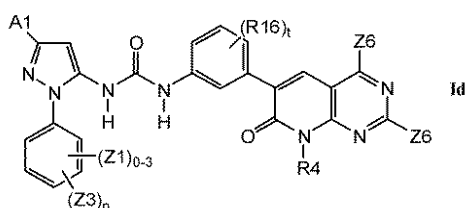
10

1. 3 :

好適な A 1 部分を例示する式 I a の化合物：

第 1. 2 節の実施態様において、好適な化合物は式 I d の構造を有する。

【化 5】



20

A 1 は分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

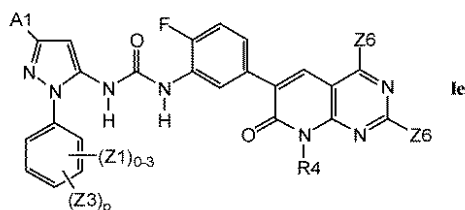
【0017】

1. 3 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I d の化合物：

第 1. 3 節の実施態様において、好適な化合物は式 I e の構造を有する。

【化 6】



30

【0018】

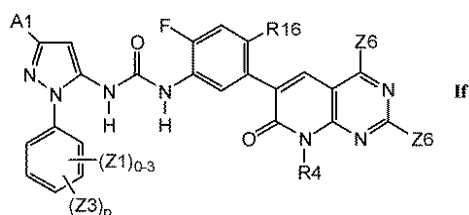
1. 3 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I d の更なる化合物：

第 1. 3 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I f の構造を有する。

40

【化 7】



R 1 6 はメチル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

【0019】

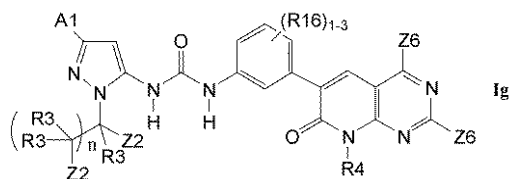
50

## 1. 4 :

更なる好適な A 1 部分を例示する式 I a の化合物 :

第 1. 2 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は、式 I g の構造を有する。

## 【化 8】



10

A 1 は分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

## 【0020】

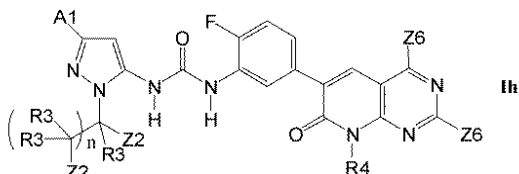
## 1. 4 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I g の更なる化合物 :

第 1. 4 節の実施態様において、好適な化合物は式 I h の構造を有する。

20

## 【化 9】



## 【0021】

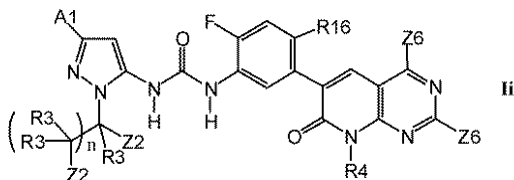
## 1. 4 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I g の更なる化合物 :

第 1. 4 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I i の構造を有する。

30

## 【化 10】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

## 【0022】

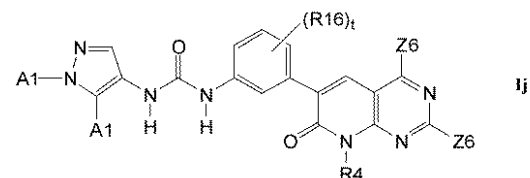
## 1. 5 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物 :

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I j の構造を有する。

40

## 【化 11】



A 1 は分岐 Z 2 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボ

50

シクリル基、Z<sub>2</sub>置換されたC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基（式中、アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z<sub>3</sub>置換されたフェニル基及びZ<sub>3</sub>置換されたG<sub>1</sub>からなる群から選択され、

R<sub>16</sub>はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、－CCH又はハロゲンである。

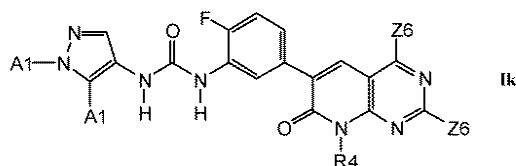
【0023】

1. 5 a :

より好適なX<sub>2</sub>－E<sub>1</sub>部分を例示する式I<sub>j</sub>の更なる化合物：

第1. 5節の実施態様において、好適な化合物は式I<sub>k</sub>の構造を有する。

【化12】



10

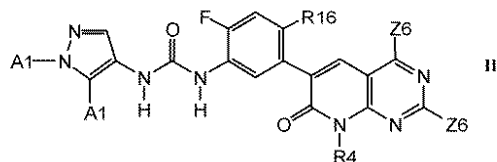
【0024】

1. 5 b :

より好適なX<sub>2</sub>－E<sub>1</sub>部分を例示する式I<sub>j</sub>の更なる化合物：

第1. 5節の他の実施態様において、好適な化合物は式I<sub>l</sub>の構造を有する。

【化13】



20

R<sub>16</sub>はメチル基、シアノ基、－CCH、フッ素又は塩素である。

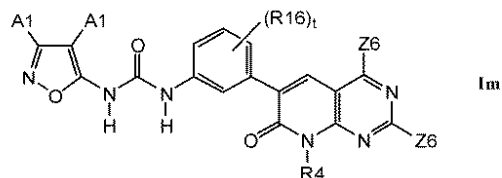
【0025】

1. 6 :

更に好適なA部分を例示する式I<sub>a</sub>の化合物：

第1. 1節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式I<sub>m</sub>の構造を有する。

【化14】



30

A<sub>1</sub>は水素、Z<sub>2</sub>置換された分岐C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>アルキル基、R<sub>19</sub>置換されたC<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>カルボシクリル基、Z<sub>2</sub>置換されたC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z<sub>3</sub>置換されたフェニル基及びZ<sub>3</sub>置換されたG<sub>1</sub>からなる群から選択され、

R<sub>16</sub>はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ、－CCH又はハロゲンである。

【0026】

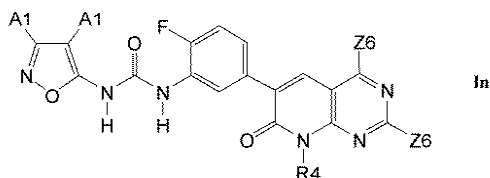
1. 6 a :

より好適なX<sub>2</sub>－E<sub>1</sub>部分を例示する式I<sub>m</sub>の更なる化合物：

第1. 6節の実施態様において、好適な化合物は式I<sub>n</sub>の構造を有する。

40

## 【化 1 5】



## 【 0 0 2 7】

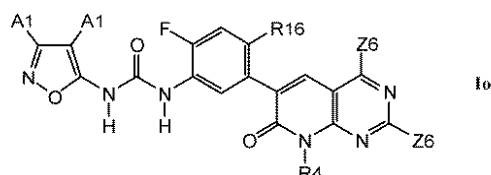
## 1. 6 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I m の更なる化合物：

10

第 1. 6 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I o の構造を有する。

## 【化 1 6】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

## 【 0 0 2 8】

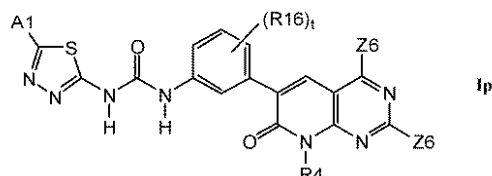
20

## 1. 7 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物：

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I p の構造を有する。

## 【化 1 7】



A 1 は Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

30

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ、-CCH 又はハロゲンである。

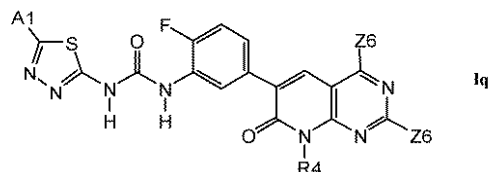
## 【 0 0 2 9】

## 1. 7 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I p の更なる化合物：

第 1. 7 節の実施態様において、好適な化合物は式 I q の構造を有する。

## 【化 1 8】



40

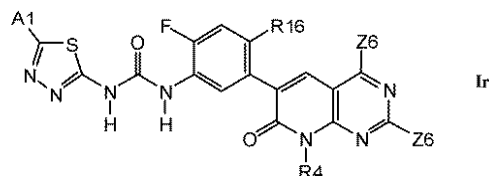
## 【 0 0 3 0】

## 1. 7 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I p の更なる化合物：

第 1. 7 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I r の構造を有する。

## 【化 19】



R 1 6 はメチル基、シアノ基、 $-CCH_3$ 、フッ素又は塩素である。

## 【0031】

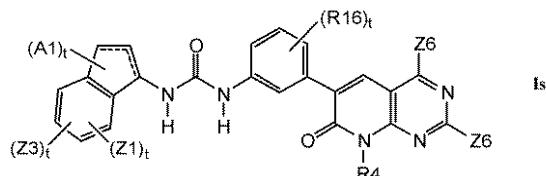
## 1. 8 :

10

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物 :

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I s の構造を有する。

## 【化 20】



式中、点線で表される結合は、飽和若しくは不飽和結合であり、

20

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐  $C_3-C_8$  アルキル基、R 1 9 置換された  $C_3-C_8$  カルボシクリル基、Z 2 置換された  $C_1-C_6$  アルキル基、ハロゲン、シアノ基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、フルオロ  $C_1-C_6$  アルコキシ基、フルオロ  $C_1-C_6$  アルキル基 (式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている)、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は  $C_1-C_6$  アルキル基、シアノ、 $-CCH_3$  又はハロゲンである。

## 【0032】

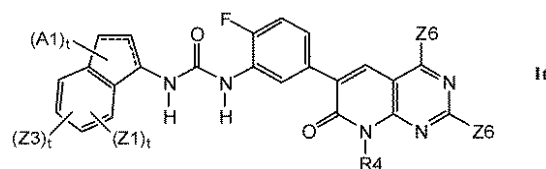
## 1. 8 a :

より好適な X 2-E 1 部分を例示する式 I s の更なる化合物 :

第 1. 8 節の実施態様において、好適な化合物は式 I t の構造を有する。

30

## 【化 21】



## 【0033】

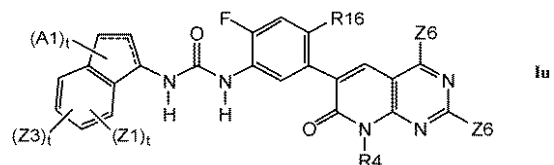
## 1. 8 b :

より好適な X 2-E 1 部分を例示する式 I s の更なる化合物 :

第 1. 8 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I u の構造を有する。

40

## 【化 22】



R 1 6 はメチル基、シアノ基、若しくは  $-CCH_3$ 、フッ素又は塩素である。

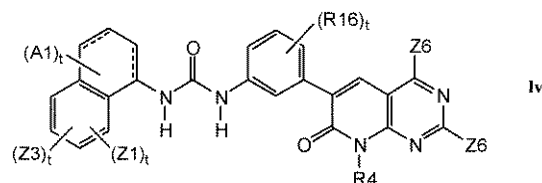
## 【0034】

## 1. 9 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物 :

50

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I v の構造を有する。  
【化 2 3】



式中、点線で表される結合は飽和若しくは不飽和結合であり、

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、ハロゲン、シアノ基である、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ、-CCH 又はハロゲンである。

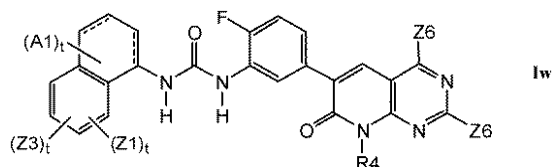
【0035】

1. 9 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I v の更なる化合物：

第 1. 9 節の実施態様において、好適な化合物は式 I w の構造を有する。

【化 2 4】



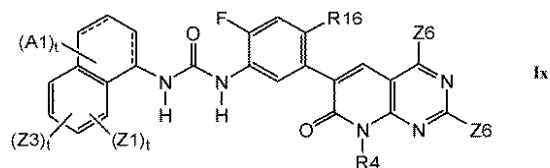
【0036】

1. 9 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I v の更なる化合物：

第 1. 9 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I x の構造を有する。

【化 2 5】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

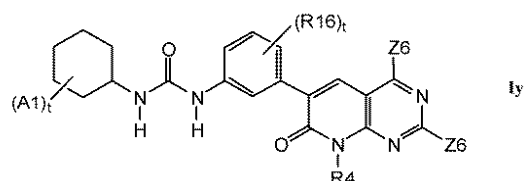
【0037】

1. 10 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物：

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I y の構造を有する。

【化 2 6】



A 1 は Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及

10

20

30

40

50

び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

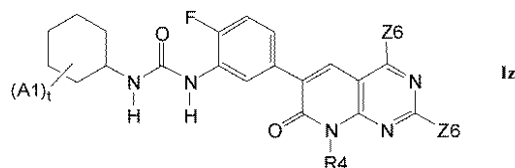
【0038】

1. 10 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I y の更なる化合物：

第 1. 10 節の実施態様において、好適な化合物は式 I z の構造を有する。

【化 2 7】



10

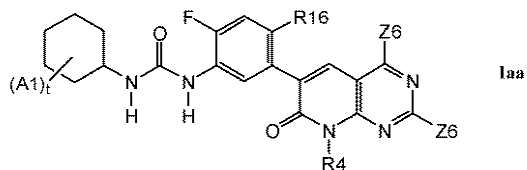
【0039】

1. 10 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I y の更なる化合物：

第 1. 10 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I a a の構造を有する。

【化 2 8】



20

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

【0040】

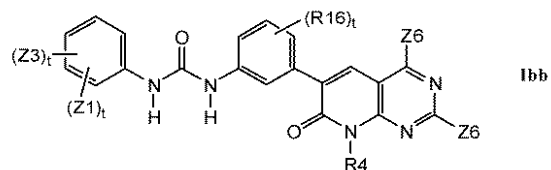
1. 11 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a のの化合物：

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I b b の構造を有する。

。

【化 2 9】



30

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

【0041】

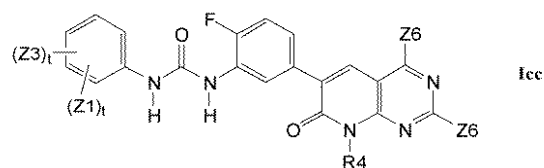
1. 11 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I b b の更なる化合物：

第 1. 11 節の実施態様において、好適な化合物は式 I c c の構造を有する。

40

【化 3 0】



【0042】

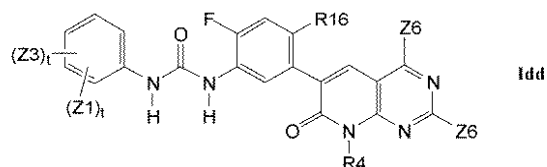
1. 11 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I b b の更なる化合物：

第 1. 11 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I d d の構造を有する。

50

## 【化 3 1】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

## 【0043】

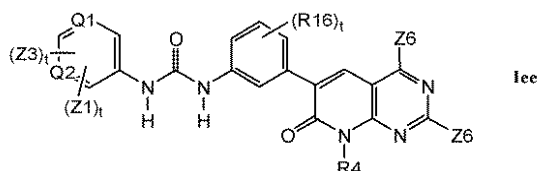
## 1. 12 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物：

10

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I e e の構造を有する。

## 【化 3 2】



式中、Q 1 及び Q 2 は個々独立に N 及び CH からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

20

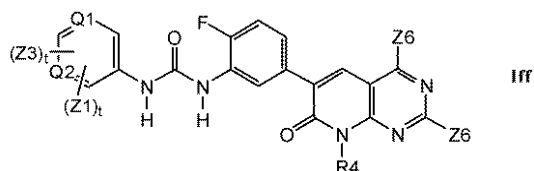
## 【0044】

## 1. 12 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I e e の更なる化合物：

第 1. 1 2 節の実施態様において、好適な化合物は式 I f f の構造を有する。

## 【化 3 3】



30

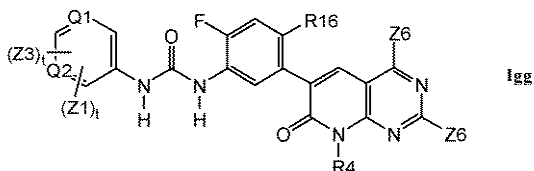
## 【0045】

## 1. 12 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I e e の更なる化合物：

第 1. 1 2 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I g g の構造を有する。

## 【化 3 4】



40

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

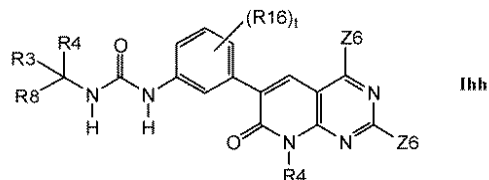
## 【0046】

## 1. 13 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物：

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I h h の構造を有する。

## 【化 3 5】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

## 【0047】

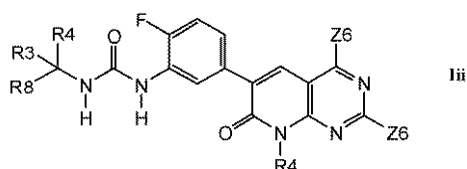
## 1. 13a:

10

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I h h の更なる化合物：

第 1. 13 節の実施態様において、好適な化合物は式 I i i の構造を有する。

## 【化 3 6】



## 【0048】

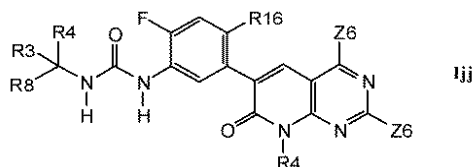
20

## 1. 13b:

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I h h の更なる化合物：

第 1. 13 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I j j の構造を有する。

## 【化 3 7】



R 1 6 はメチル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

30

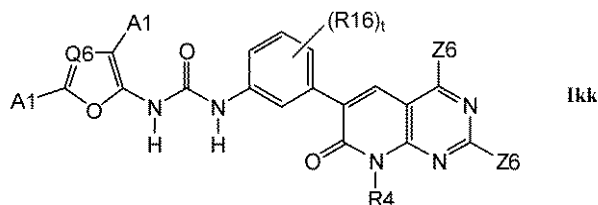
## 【0049】

## 1. 14:

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物：

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I k k の構造を有する。

## 【化 3 8】



40

式中、Q 6 は N 又は C A 1 であり、

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

## 【0050】

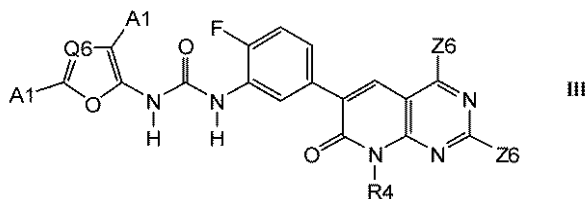
50

1. 14 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I k k の更なる化合物 :

第 1. 14 節の実施態様において、好適な化合物は式 I l l の構造を有する。

【化 3 9】



III

10

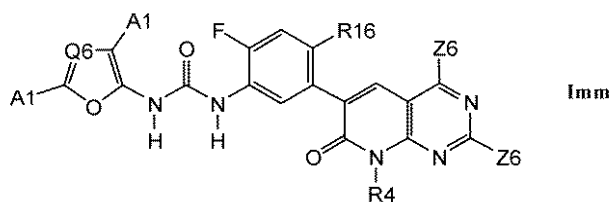
【0051】

1. 14 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I k k の更なる化合物 :

第 1. 14 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I m m の構造を有する。

【化 4 0】



Imm

20

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

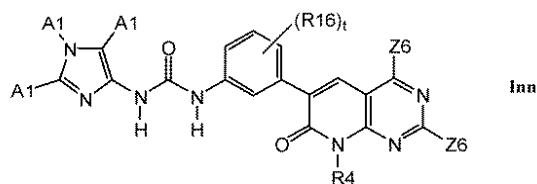
【0052】

1. 15 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物 :

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I n n の構造を有する。

【化 4 1】



Inn

30

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

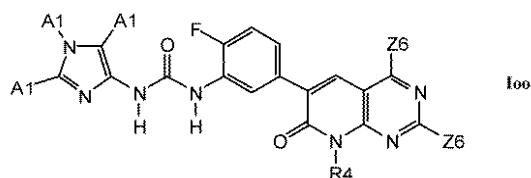
【0053】

1. 15 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I n n の更なる化合物 :

第 1. 15 節の実施態様において、好適な化合物は式 I o o の構造を有する。

【化 4 2】



Ioo

50

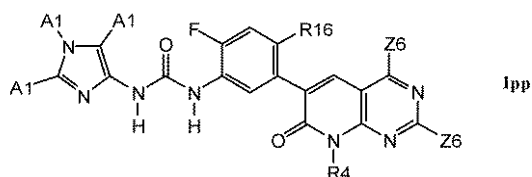
【 0 0 5 4 】

1. 1 5 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I n n の更なる化合物 :

第 1. 1 5 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I p p の構造を有する。

【化 4 3】



Ipp

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

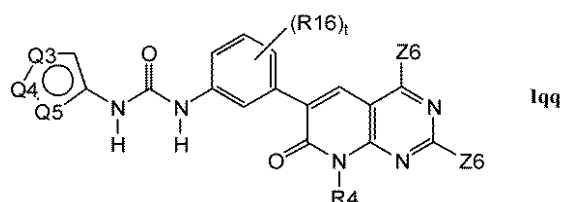
【 0 0 5 5 】

1. 1 6 :

更に好適な A 部分を例示する式 I a の化合物 :

第 1. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I q q の構造を有する。

【化 4 4】



Iqq

式中、Q 3、Q 4 及び Q 5 は N - A 1 及び C A 1 からなる群から選択され、Q 3、Q 4 又は Q 5 のうちの 1 つのみは N - A 1 であり、

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

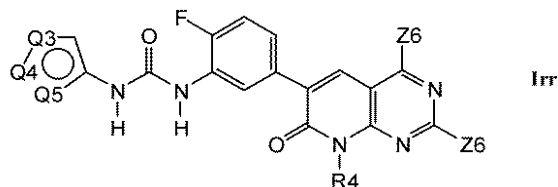
【 0 0 5 6 】

1. 1 6 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I q q の更なる化合物 :

第 1. 1 6 節の実施態様において、好適な化合物は式 I r r の構造を有する。

【化 4 5】



Irr

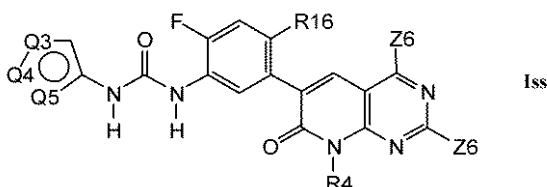
【 0 0 5 7 】

1. 1 6 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I q q の更なる化合物 :

第 1. 1 6 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I s s の構造を有する。

【化 4 6】



Iss

10

20

30

40

50

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

【0058】

1. 17:

方法:

1. 17 a:

タンパク質の調節方法:

本発明は、RAS-RAF-MEK-ERK-MAPキナーゼ経路における、RAFキナーゼ及び他のキナーゼのキナーゼ活性 (A-Raf、B-Raf 及び C-Raf を含むがこれに限らない) を調整する方法に関する。上記キナーゼは、前述のいずれかの野生型キナーゼ、その発癌形態、その異常な融合タンパク質形態又は多形体であってもよい。上記の方法は、本発明の化合物 (特にセクション 1. 1-1. 16 に記載されるそれら) とキナーゼとを接触させるステップを有してなる。キナーゼは活性化されてもよく、又は活性化されなくともよく、それらはリン酸化、硫酸化、脂肪酸アシル化グリコシル化、ニトロシル化、シスチニル化 (すなわちキナーゼの近位側のシステイン残基を各々反応させてジスルフィド結合を形成させる) 又は酸化により調整されうる。キナーゼ活性とは、リン酸転移反応触媒、キナーゼの細胞内局在化、及びキナーゼ形態の調節を通じたシグナリング複合体形成への他のタンパク質の補充からなる群から選択される。

【0059】

1. 17 b:

治療方法:

本発明の方法 (特にセクション 1. 1-1. 16) はまた、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、消化管間質腫瘍、好酸球増加症候群、神経膠芽腫、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、頸部癌腫、主要固形腫瘍の二次転移、糖尿病性網膜症及び年齢関連性黄斑変性などの様々な網膜症を含む、失明につながる過剰な増殖を特徴とする眼性疾患、慢性関節リウマチ、黒色腫、大腸癌、甲状腺ガン、RAS-RAF-MEK-ERK-MAPキナーゼ経路の突然変異によって生じる疾患、ヒト炎症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、喘息、痛風の関節炎、敗血症、感染性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、最灌流障害、神経性外傷、神経性虚血、乾癬、再狭窄、慢性閉塞性肺疾患、骨再吸収疾患、対宿主性移植片反応、クローン疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、発熱及びそれらの組み合わせ、からなる群から選択される症状に罹患する患者を治療することを包含する。

【0060】

1. 18:

医薬用調製物:

本発明の化合物 (特にセクション 1. 1-1. 16) は、1つ以上のかかる化合物を薬理的に許容できる担体と組み合わせることにより、医薬組成物を形成しうる。更に当該組成物は、補助剤、賦形剤、希釈剤及び安定化剤からなる群から選択される添加物を含有してもよい。

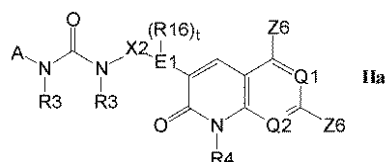
【0061】

2.

本発明の第2の態様—化合物、方法、調製及び付加物:

式 I I a で表される化合物が更に挙げられる。

【化 47】



式中、Q 1 及び Q 2 のうちの 1 つは N であり、その他は C R 3 であり、

E 1 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、ピ

10

20

30

40

50

ロリジニルピペリジニル基、フェニル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、ピロリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、フリル基、イミダゾリル基、ピリジル基、ピリミジニル基及びナフチル基からなる群から選択され、

Aはフェニル基、ナフチル基、 $C_3 - C_8$ カルボシクリル基、インダニル基、テトラリニル基、インデニル基、G1、G2、G3、G4及び $-CHR_4R_8$ からなる群から選択され、

G1はピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、ピリジニル基及びピリミジニル基からなる群から選択されるヘテロアリアル基であり、G2は以下からなる群から選択される縮合二環式ヘテロアリアル基であり：インドリル基、インドリニル基、イソインドリル基、イソインドリニル基、インダゾリル基、ベンゾフラニル基、ベンゾチエニル基、ベンゾチアゾリル基、ベンゾチアゾロニル基、ベンゾキサゾリル基、ベンゾキサゾロニル基、ベンズイソキサゾリル基、ベンズイソチアゾリル基、ベンズイミダゾリル基、ベンズイミダゾロニル基、ベンズトリアゾリル基、イミダゾピリジニル基、ピラゾロピリジニル基、イミダゾロノピリジニル基、チアゾロピリジニル基、チアゾロノピリジニル基、オキサゾロピリジニル基、オキサゾロノピリジニル基、イソキサゾロピリジニル基、イソチアゾロピリジニル基、トリアゾロピリジニル基、イミダゾピリミジニル基、ピラゾロピリミジニル基、イミダゾロノピリミジニル基、チアゾロピリジミニル基、チアゾロノピリミジニル基、オキサゾロピリジミニル基、オキサゾロノピリミジニル基、イソキサゾロピリミジニル基、イソチアゾロピリミジニル基、トリアゾロピリミジニル基、ジヒドロプリノニル基、ピロロピリミジニル基、プリニル基、ピラゾロピリミジニル基、フタリミジニル基、フタリミジニル基、ピラジニルピリジニル基、ピリジノピリミジニル基、ピリミジノピリミジニル基、シノリニル基、キノキサリニル基、キナゾリニル基、キノリニル基、イソキノリニル基、フタラジニル基、ベンゾジオキシル基、ベンズイソチアゾリン-1, 1, 3-トリオニル基、ジヒドロキノリニル基、テトラヒドロキノリニル基、ジヒドロイソキノリル基、テトラヒドロイソキノリニル基、ベンゾアゼピニル基、ベンゾジアゼピニル基、ベンゾキサピニル基及びベンゾキサゼピニル基、

G3は以下からなる群から選択される非縮合二環式ヘテロアリアル基であり：ピリジルピリジミニル基、ピリミジニルピリミジニル基、オキサゾリルピリミジニル基、チアゾリルピリミジニル基、イミダゾリルピリミジニル基、イソキサゾリルピリミジニル基、イソチアゾリルピリミジニル基、ピラゾリルピリミジニル基、トリアゾリルピリミジニル基、オキサジアゾイルピリミジニル基、チアジアゾイルピリミジニル基、モルホリニルピリミジニル基、ジオキソチオモルホリニルピリミジニル基及びチオモルホリニルピリミジニル基、

G4は以下からなる群から選択されるヘテロシクリル基であり：オキセタニル基、アゼタジニル基、テトラヒドロフラニル基、ピロリジニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、イミダゾロニル基、ピラニル基、チオピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサリニル基、ピペリジニル基、モルホリニル基、チオモルホリニル基、チオモルホリニル  $S$ -オキシド、チオモルホリニル  $S$ -ジオキシド、ピペラジニル基、アゼピニル基、オキセピニル基、ジアゼピニル基、トロパニル基及びホモトロパニル基、

A環は1つ以上の $-X1-A1$ 部分で任意に置換されてもよく、

X1は $-(CH_2)_n-(O)_r-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-(NR_3)_r-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-(S)_r-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-(C(=O))_r-(CH_2)_n-$ 、 $-(CH_2)_n-(C(=O)-NR_3)_r-(CH_2)_n-$ 及び $-(CH_2)_n-(SO_2-NR_3)_r-(CH_2)_n-$ からなる群から選択され、式中、アルキレン基はいずれも直鎖状若しくは分岐鎖状であってもよく、

X2は、 $C_1 - C_6$ アルキル基、分岐状 $C_2 - C_6$ アルキル基及び直接の結合からなる

10

20

30

40

50

群から選択され、式中、E 1 は式 I a の NR 3 基に直接結合し、

A 1 は水素、アリール基、G 1、G 2、G 3、G 4、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 19 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されてもよい）、ハロゲン、シアノ基、ヒドロキシ基、-N(R 4)<sub>2</sub>、-R 5、-C(O)N(R 4)<sub>2</sub>、C(O)R 5、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基又はフルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基であり（式中、アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されてもよい）、

A 及び A 1 が 1 つ以上の置換可能な s p 2 混成炭素原子を有するとき、各 s p 2 混成炭素原子は、Z 1 又は Z 3 置換基によって任意に置換されてもよく、

A 及び A 1 が 1 つ以上の置換可能な s p 3 混成炭素原子を有するとき、各 s p 3 混成炭素原子は、Z 2 又は R 3 置換基によって任意に置換されてもよく、

A 及び A 1 が 1 つ以上の置換可能な窒素原子を有するとき、各窒素原子は Z 4 置換基によって任意に置換されてもよく、

各 Z 1 は水素、ヒドロキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、(R 4)<sub>2</sub> NC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、(R 4)<sub>2</sub> NC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル N(R 4) - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、(R 4)<sub>2</sub> NC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>、(R 3)<sub>2</sub> N - C(=O) -、(R 4)<sub>2</sub> N - C(=O) -、(R 4)<sub>2</sub> N - CO - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル -、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル -、-カルボキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、(R 3)<sub>2</sub> NSO<sub>2</sub> -、-SOR 3、(R 4)<sub>2</sub> NSO<sub>2</sub> -、-SO<sub>2</sub> R 3、-SOR 4、-C(=O) R 6、-C(=NOH) R 6、-C(=NOR 3) R 6、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(R 4) C(O) R 8、-((CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 1、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 4、フェノキシ、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 1、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 4、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NR 3 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NR 3 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 1、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NR 3 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 4、-S(O)<sub>2</sub> R 5、-N=S(O) R 6 R 8、-S(O)(=NR 3) R 6、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHC(O) NHS(O)<sub>2</sub> R 8、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHS(O)<sub>2</sub> NHC(O) R 8、-C(O) NHS(O)<sub>2</sub> R 8、-S(O)<sub>2</sub> NHC(O) R 8、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> R 5、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHS(O)<sub>2</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> R 5、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> C(O) NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> R 5、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> C(O) R 5、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> OC(O) R 5、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> S(O)<sub>2</sub> NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub> R 5、-CH(OH)(CH<sub>2</sub>)<sub>p</sub> R 5、-CH(OH)CH(OH) R 4、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(R 4)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> R 5、-C(=NH) R 5、-C(=NH)N(R 4)<sub>2</sub>、-C(=NOR 3) R 5、-C(=NOR 3)N(R 4)<sub>2</sub> 及び -NHC(=NH) R 8 からなる群から各々独立に選択され、

Z 1 がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は 1 つ以上の C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基で更に置換されてもよく、

各 Z 2 は水素、アリール、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル、ヒドロキシ、ヒドロキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル -、シアノ、(R 3)<sub>2</sub> N -、(R 4)<sub>2</sub> N -、(R 4)<sub>2</sub> NC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル -、(R 4)<sub>2</sub> NC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル N(R 4) - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、(R 4)<sub>2</sub> NC<sub>2</sub> - C<sub>6</sub> アルキル O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> -、(R 3)<sub>2</sub> N - C(=O) -、(R 4)<sub>2</sub> N - C(=O) -、(R 4)<sub>2</sub> N - CO - C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル -、カルボキシ、カルボキシ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシカルボニル C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル、(R 3)<sub>2</sub> NSO<sub>2</sub> -、(R 4)<sub>2</sub> NSO<sub>2</sub> -、-SO<sub>2</sub> R 5、-SO<sub>2</sub> R 8、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> N(R 4) C(O) R 8、-C(O) R 8、=O、=NOH、=N(OR 6)、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 1、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 4、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 1、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - O - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 4、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NR 3 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - アリール、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NR 3 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 1、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - NR 3 - (CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> - G 4、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHC(O) NHS(O)<sub>2</sub> R 8、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHS(O)<sub>2</sub> NHC(O) R 8、-C(O) NHS(O)<sub>2</sub> R 8、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub> R 5、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>

NHS (O)<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>OC(O)R<sub>5</sub>及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>からなる群から各々独立に選択され、

Z<sub>2</sub>がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で更に置換されてもよく、

各Z<sub>3</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、分岐C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>カルボシクリル基、ハロゲン、フルオロアルキル基（アルキル部分は部分的又は完全にフッ素化されてもよい）、シアノ、ヒドロキシ基、メトキシ、オキソ、(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-C(=O)-、(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-C(=O)-、-N(R<sub>4</sub>)-C(=O)R<sub>8</sub>、(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-、(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>NSO<sub>2</sub>-、-N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>5</sub>、-N(R<sub>4</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-アルキル、-N(R<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-アルキル、-N(R<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>5</sub>、-N(R<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>5</sub>、-C(=O)R<sub>5</sub>、-C(=O)R<sub>8</sub>及びニトロ基からなる群から各々独立に選択され、

10

Z<sub>3</sub>がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で更に置換されてもよく、

各Z<sub>4</sub>は以下からなる群から各々独立に選択され：水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルN(R<sub>4</sub>)-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル-O-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-CO-C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、カルボキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシカルボニルC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、-C<sub>2</sub>-C<sub>6</sub>アルキルN(R<sub>4</sub>)C(O)R<sub>8</sub>、R<sub>8</sub>-C(=NR<sub>3</sub>)-、-SO<sub>2</sub>R<sub>8</sub>、-COR<sub>8</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>4</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>4</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>1</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-NR<sub>3</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-G<sub>4</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NHC(O)(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)NH(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>C(O)R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>OC(O)R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>5</sub>、-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>NR<sub>4</sub>(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>5</sub>及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>O(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>R<sub>5</sub>、

20

30

Z<sub>4</sub>がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で更に置換されてもよく、

各Z<sub>6</sub>は以下からなる群から各々独立に選択され：水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、分岐C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>アルキル、ヒドロキシル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ、-OR<sub>4</sub>、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキルチオ、(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>N-、(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>N-、-R<sub>5</sub>、-N(R<sub>3</sub>)COR<sub>8</sub>、-N(R<sub>4</sub>)COR<sub>8</sub>、-N(R<sub>3</sub>)SO<sub>2</sub>R<sub>6</sub>-、-CON(R<sub>3</sub>)<sub>2</sub>、-CON(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-COR<sub>5</sub>、-SO<sub>2</sub>N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、ハロゲン、フルオロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル（アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されてもよい）、シアノ、フルオロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシ（アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されてもよい）、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-N(R<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-N(R<sub>4</sub>)<sub>2</sub>、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-アルキル、-N(R<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-O-アルキル、-O-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>5</sub>、-N(R<sub>3</sub>)-(CH<sub>2</sub>)<sub>q</sub>-R<sub>5</sub>、-(NR<sub>3</sub>)<sub>r</sub>-(CH<sub>2</sub>)<sub>n</sub>-R<sub>17</sub>、-(O)<sub>r</sub>-R<sub>17</sub>、-(S)<sub>r</sub>-R<sub>17</sub>及び-(CH<sub>2</sub>)<sub>r</sub>-R<sub>17</sub>、

40

Z<sub>6</sub>がアルキル又はアルキレン部分を含むとき、かかる部分は1つ以上のC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基で更に置換されてもよく、式中、

各R<sub>3</sub>は水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、分岐C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>アルキル基、C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>カルボシクリル基及びZ<sub>3</sub>置換されたフェニル基からなる群から各々独立に選択され、

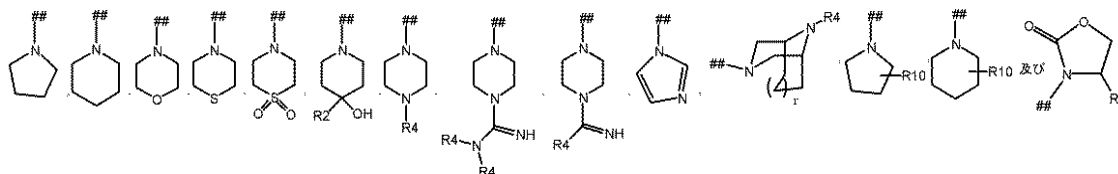
各R<sub>4</sub>は以下からなる群から各々独立に選択され：水素、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、ジヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルコキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、分岐C<sub>3</sub>-C<sub>7</sub>アルキル、分岐ヒドロキシC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル、分岐C

50

$1-C_6$  アルコキシ  $C_1-C_6$  アルキル、分岐ジヒドロキシ  $C_1-C_6$  アルキル- $(CH_2)_p-N(R_7)_2$ 、 $-(CH_2)_p-R_5$ 、 $-(CH_2)_p-C(O)N(R_7)_2$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)R_5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR_3$ 、 $C_3-C_8$  カルボシクリル、ヒドロキシ置換された  $C_3-C_8$  カルボシクリル、アルコキシ置換された  $C_3-C_8$  カルボシクリル、ジヒドロキシ置換された  $C_3-C_8$  カルボシクリル及び  $-(CH_2)_n-R_{17}$ 、

各  $R_5$  は以下からなる群から各々独立に選択され、

【化 48】



10

式中、シンボル (##) は  $R_5$  部分の結合部位であり、

各  $R_6$  は、 $C_1-C_6$  アルキル基、分岐  $C_3-C_7$  アルキル基、 $C_3-C_8$  カルボシクリル基、フェニル基、G1 及び G4 からなる群から各々独立に選択され、

各  $R_7$  は以下からなる群から各々独立に選択され：水素、 $C_1-C_6$  アルキル基、ヒドロキシ  $C_2-C_6$  アルキル基、ジヒドロキシ  $C_2-C_6$  アルキル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ  $C_2-C_6$  アルキル基、分岐  $C_3-C_7$  アルキル基、分岐ヒドロキシ  $C_2-C_6$  アルキル基、分岐  $C_1-C_6$  アルコキシ  $C_2-C_6$  アルキル基、分岐ジヒドロキシ  $C_2-C_6$  アルキル基、 $-(CH_2)_q-R_5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)R_5$ 、 $-(CH_2)_n-C(O)OR_3$ 、 $C_3-C_8$  カルボシクリル基、ヒドロキシ置換された  $C_3-C_8$  カルボシクリル基、アルコキシ置換された  $C_3-C_8$  カルボシクリル基、ジヒドロキシ置換された  $C_3-C_8$  カルボシクリル基及び  $-(CH_2)_n-R_{17}$ 、

20

各  $R_8$  は  $C_1-C_6$  アルキル基、分岐  $C_3-C_7$  アルキル基、フルオロアルキル基、(アルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化されてもよい)、 $C_3-C_8$  カルボシクリル基、Z3 置換されたフェニル基、Z3 置換されたフェニル  $C_1-C_6$  アルキル基、Z3 置換された G1、Z3 置換された G1- $C_1-C_6$  アルキル基、Z2 置換された G4、Z2 置換された G4- $C_1-C_6$  アルキル基、OH、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、 $N(R_3)_2$ 、 $N(R_4)_2$  及び  $R_5$  からなる群から各々独立に選択され、

30

各  $R_{10}$  は  $CO_2H$ 、 $CO_2C_1-C_6$  アルキル基、 $CON(R_4)_2$ 、OH、 $C_1-C_6$  アルコキシ基及び  $N(R_4)_2$  からなる群から各々独立に選択され、

$R_{16}$  は水素、 $C_1-C_6$  アルキル基、分岐  $C_3-C_7$  アルキル基、 $C_3-C_8$  カルボシクリル基、ハロゲン、フルオロアルキル基 (アルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化されてもよい)、シアノ基、ヒドロキシル基、 $C_1-C_6$  アルコキシ基、 $C_1-C_6$  フルオロアルコキシ基 (アルキル部分は部分的に又は完全にフッ素化されてもよい)、 $N(R_3)_2$ 、 $N(R_4)_2$ 、 $C_2-C_3$  アルキニル基及びニトロ基からなる群から各々独立に選択され、

各  $R_{17}$  は以下からなる群から選択され：フェニル基、ナフチル基、ピロリル基、フリル基、チエニル基、オキサゾリル基、チアゾリル基、イソキサゾリル基、イソチアゾリル基、イミダゾリル基、ピラゾリル基、オキサジアゾリル基、チアジアゾリル基、トリアゾリル基、テトラゾリル基、ピラジニル基、ピリダジニル基、トリアジニル基、オキセタニル基、アゼタジニル基、テトラヒドロフラニル基、オキサゾリニル基、オキサゾリジニル基、ピラニル基、チオピラニル基、テトラヒドロピラニル基、ジオキサリニル基、アゼピニル基、オキセピニル基、ジアゼピニル基、ピロリジニル基及びピペリジニル基、式中、

40

$R_{17}$  は 1 つ以上の Z2、Z3 又は Z4 部分で更に置換されてもよく、

$R_{19}$  は水素又は  $C_1-C_6$  アルキル基であり、

$R_3$  か  $R_4$  部分の 2 つは、 $C_1-C_6$  アルキル基及び分岐  $C_3-C_6$  アルキル基、ヒドロキシアルキル基及びアルコキシアルキル基からなる群から各々独立に選択され、同じ窒素原子に結合し、 $C_3-C_7$  ヘテロシクリル環を形成でき、

50

kは1又は2であり、nは0から6であり、pは1から4であり、qは2から6であり、rは0又は1であり、tは1から3である。

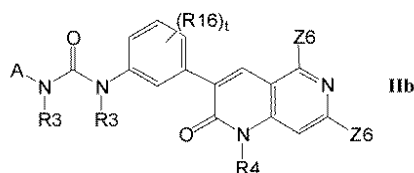
【0062】

2. 1:

好適なE1-X2部分を例示する式IIaの化合物:

第2節の実施態様において、好適な化合物は式IIbの構造を有する。

【化49】



10

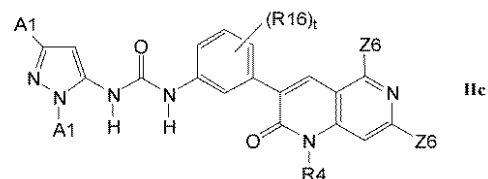
【0063】

2. 2:

好適なA部分を例示する式IIaの化合物:

第2. 1節の実施態様において、好適な化合物は式IIcの構造を有する。

【化50】



20

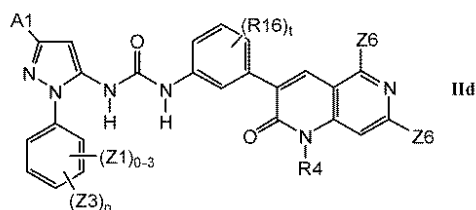
【0064】

2. 3:

好適なA1部分を例示する式IIaの化合物:

第2. 2節の実施態様において、好適な化合物は式IIdの構造を有する

【化51】



30

A1は分岐C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、R19置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>カルボシクリル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z3置換されたフェニル基及びZ3置換されたG1からなる群から選択され、

R16はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

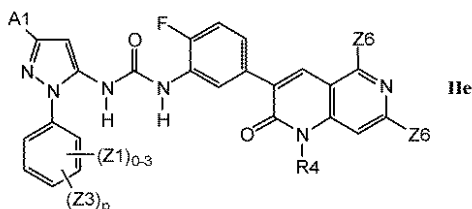
【0065】

2. 3a:

より好適なX2-E1部分を例示する式IIdの化合物:

第2. 3節の実施態様において、好適な化合物は式IIeの構造を有する。

【化52】



50

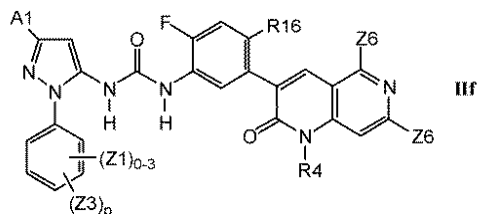
【0066】

2. 3b:

より好適なX2-E1部分を例示する式II dの更なる化合物:

第2. 3節の他の実施態様において、好適な化合物は式II fの構造を有する。

【化53】



10

R16はメチル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

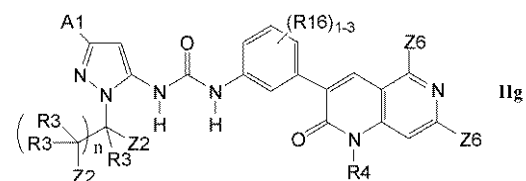
【0067】

2. 4:

付加的な好適なA1部分を例示する式II aの化合物:

第2. 2節の異なる実施形態において、更なる好適な化合物は式II gの構造を有する。

【化54】



20

A1は分岐C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>アルキル基、R19置換されたC<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>カルボシクリル、C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z3置換されたフェニル基及びZ3置換されたG1からなる群から選択され、

R16はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

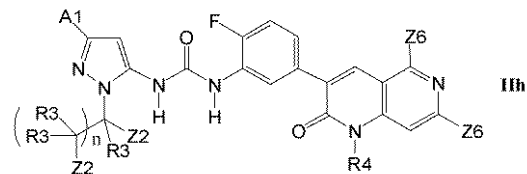
【0068】

2. 4a:

より好適なX2-E1部分を例示する式II gの更なる化合物:

第2. 4節の実施態様において、好適な化合物は式II hの構造を有する。

【化55】



40

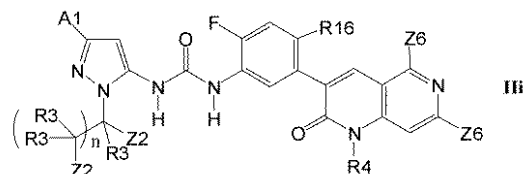
【0069】

2. 4b:

より好適なX2-E1部分を例示する式II gの更なる化合物:

第2. 4節の他の実施態様において、好適な化合物は式II iの構造を有する。

【化56】



R16はメチル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

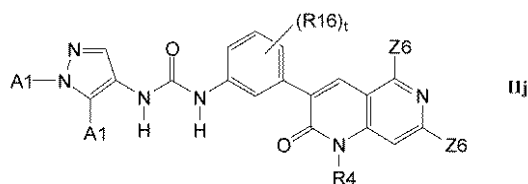
50

【0070】

2. 5:

更に好適なA部分を例示する式I I aの化合物： 第2. 1節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式I I jの構造を有する。

【化57】



10

A1は分岐Z2置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、R19置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>カルボシクリル基、Z2置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z3置換されたフェニル基及びZ3置換されたG1からなる群から選択され、

R16はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

【0071】

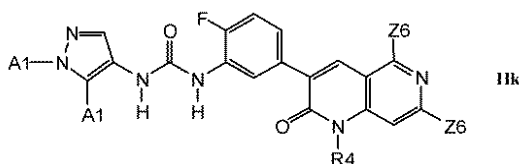
2. 5 a:

より好適なX2 - E1部分を例示する式I I jの更なる化合物：

第2. 5節の実施態様において、好適な化合物は式I I kの構造を有する。

20

【化58】



【0072】

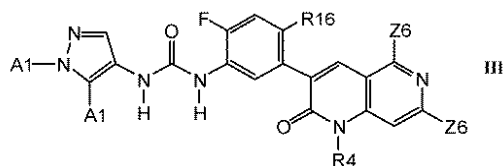
2. 5 b:

より好適なX2 - E1部分を例示する式I I jの更なる化合物：

第2. 5節の他の実施態様において、好適な化合物は式I I lの構造を有する。

30

【化59】



R16はメチル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

【0073】

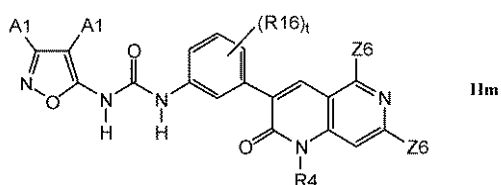
2. 6:

更に好適なA部分を例示する式I I aの化合物：

40

第2. 1節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式I I mの構造を有する。

【化60】



A1は水素、Z2置換された分岐C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、R19置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>

50

カルボシクリル基、Z<sub>2</sub>置換されたC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基（アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z<sub>3</sub>置換されたフェニル基及びZ<sub>3</sub>置換されたG<sub>1</sub>からなる群から選択され、

R<sub>16</sub>はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、－CCH又はハロゲンである。

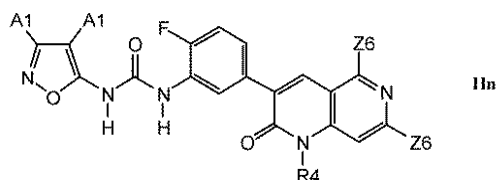
【0074】

2. 6 a :

より好適なX<sub>2</sub>－E<sub>1</sub>部分を例示する式I I mの更なる化合物：

第2. 6節の実施態様において、好適な化合物は式I I nの構造を有する。

【化61】



10

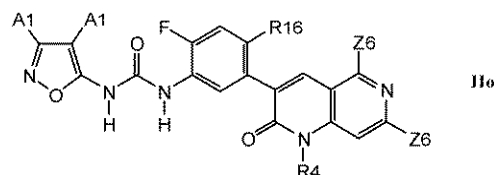
【0075】

2. 6 b :

より好適なX<sub>2</sub>－E<sub>1</sub>部分を例示する式I I mの更なる化合物：

第2. 6節の他の実施態様において、好適な化合物は式I I oの構造を有する。

【化62】



20

R<sub>16</sub>はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、－CCH、フッ素又は塩素である。

【0076】

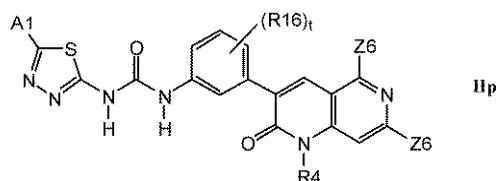
2. 7 :

更に好適なA部分を例示する式I I aの化合物：

第2. 1節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式I I pの構造を有する。

30

【化63】



A<sub>1</sub>はZ<sub>2</sub>置換された分岐C<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>アルキル基、R<sub>19</sub>置換されたC<sub>3</sub>－C<sub>8</sub>カルボシクリル基、Z<sub>2</sub>置換されたC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z<sub>3</sub>置換されたフェニル基及びZ<sub>3</sub>置換されたG<sub>1</sub>からなる群から選択され、

40

R<sub>16</sub>はC<sub>1</sub>－C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、－CCH又はハロゲンである。

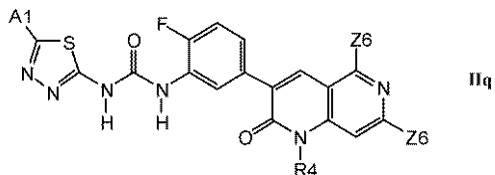
【0077】

2. 7 a :

より好適なX<sub>2</sub>－E<sub>1</sub>部分を例示する式I I pの更なる化合物：

第2. 7節の実施態様において、好適な化合物は式I I qの構造を有する。

## 【化 6 4】



## 【0078】

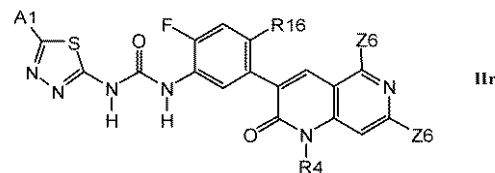
## 2. 7 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I p の更なる化合物：

第 2. 7 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I I r の構造を有する。

10

## 【化 6 5】



R 1 6 はメチル基、シアノ基、 $-CCH_3$ 、フッ素又は塩素である。

## 【0079】

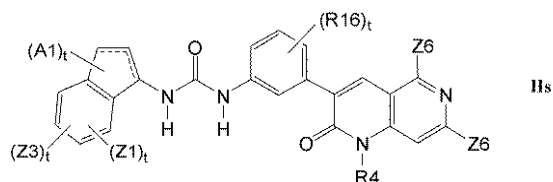
## 2. 8 :

更に好適な A 部分を例示する式 I I a の化合物：

20

第 2. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I I s の構造を有する。

## 【化 6 6】



式中、点線で表される結合は、飽和若しくは不飽和結合である、

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐  $C_3 - C_8$  アルキル基、R 1 9 置換された  $C_3 - C_8$  カルボシクリル基、Z 2 置換された  $C_1 - C_6$  アルキル、ハロゲン、シアノ基、 $C_1 - C_6$  アルコキシ基、フルオロ  $C_1 - C_6$  アルコキシ基、フルオロ  $C_1 - C_6$  アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

30

R 1 6 は  $C_1 - C_6$  アルキル基、シアノ基、 $-CCH_3$  又はハロゲンである。

## 【0080】

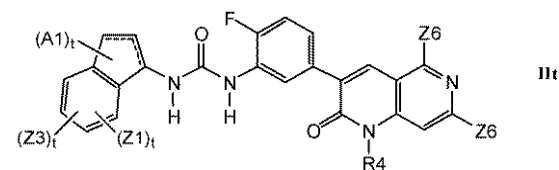
## 2. 8 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I s の更なる化合物：

第 2. 8 節の実施態様において、好適な化合物は式 I I t の構造を有する。

## 【化 6 7】

40



## 【0081】

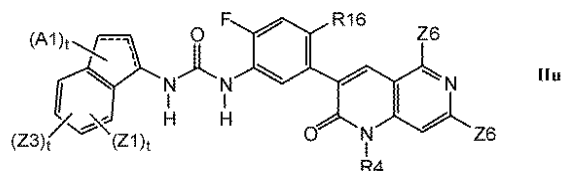
## 2. 8 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I s の更なる化合物：

第 2. 8 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I I u の構造を有する。

50

## 【化 6 8】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-C C H、フッ素又は塩素である。

## 【 0 0 8 2】

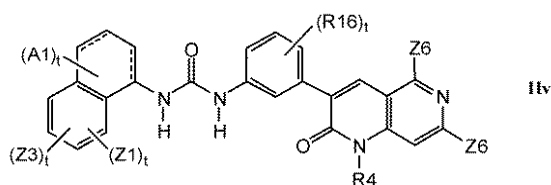
2. 9 :

10

更に好適な A 部分を例示する式 I I a の化合物 :

第 2. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I I v の構造を有する。

## 【化 6 9】



20

式中、点線で表される結合は、飽和若しくは不飽和結合であり、

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、ハロゲン、シアノ基、C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルコキシ基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、(式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている)、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-C C H 又はハロゲンである。

## 【 0 0 8 3】

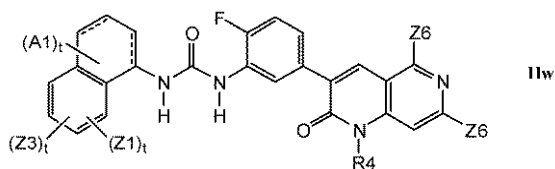
2. 9 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I v の更なる化合物 :

30

第 2. 9 節の実施態様において、好適な化合物は式 I I w の構造を有する。

## 【化 7 0】



## 【 0 0 8 4】

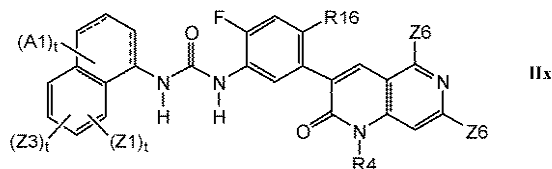
2. 9 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I v の更なる化合物 :

40

第 2. 9 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I I x の構造を有する。

## 【化 7 1】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-C C H、フッ素又は塩素である。

## 【 0 0 8 5】

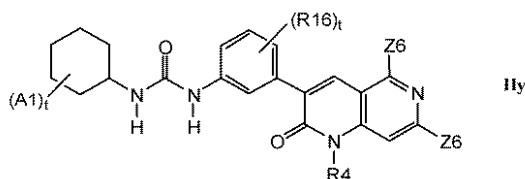
50

2. 10 :

更に好適なA部分を例示する式 I I a の化合物 :

第2. 1節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I I y の構造を有する。

## 【化72】



10

A1はZ2置換された分岐C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>アルキル基、R19置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub>カルボシクリル基、Z2置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、フルオロC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z3置換されたフェニル基及びZ3置換されたG1からなる群から選択され、

R16はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

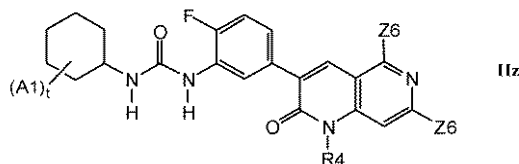
## 【0086】

2. 10 a :

より好適なX2 - E1部分を例示する式 I I y の更なる化合物 :

第2. 10節の実施態様において、好適な化合物は式 I I z の構造を有する。

## 【化73】



20

## 【0087】

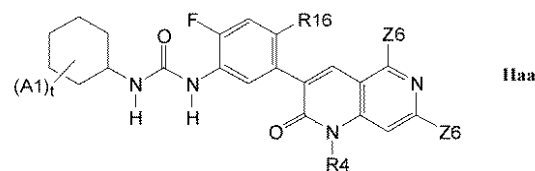
2. 10 b :

より好適なX2 - E1部分を例示する式 I I y の更なる化合物 :

第2. 10節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I I a a の構造を有する。

30

## 【化74】



R16はメチル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

## 【0088】

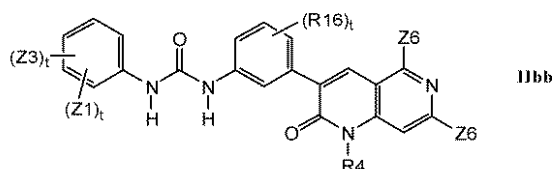
2. 11 :

更に好適なA部分を例示する式 I I a の化合物 :

40

第2. 1節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I I b b の構造を有する。

## 【化75】



R16はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、若しくは-CCH又はハロゲンである。

50

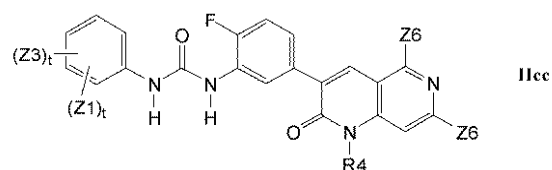
【0089】

2. 11a:

より好適なX2-E1部分を例示する式IIbbの更なる化合物:

第2. 11節の実施態様において、好適な化合物は式IIccの構造を有する。

【化76】



10

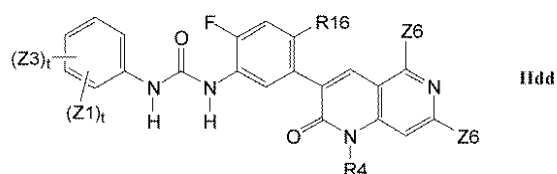
【0090】

2. 11b:

より好適なX2-E1部分を例示する式IIbbの更なる化合物:

第2. 11節の他の実施態様において、好適な化合物は式IIddの構造を有する。

【化77】



20

R16はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

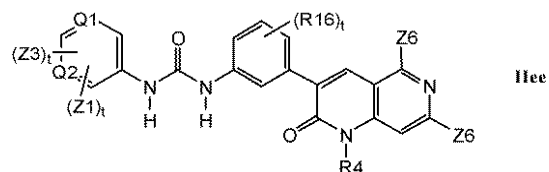
【0091】

2. 12:

更に好適なA部分を例示する式IIaの化合物:

第2. 1節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式IIeeの構造を有する。

【化78】



30

式中、Q1及びQ2は個々独立にN及びCHからなる群から選択され、

R16はC<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

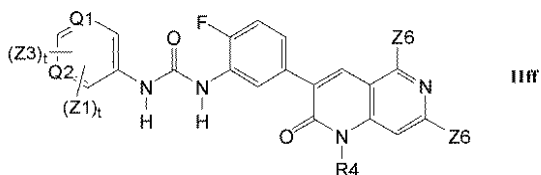
【0092】

2. 12a:

より好適なX2-E1部分を例示する式IIeeの更なる化合物:

第2. 12節の実施態様において、好適な化合物は式IIffの構造を有する。

【化79】



40

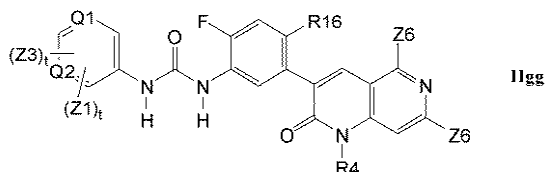
【0093】

2. 12b:

より好適なX2-E1部分を例示する式IIeeの更なる化合物:

第2. 12節の他の実施態様において、好適な化合物は式IIggの構造を有する。

## 【化 8 0】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

## 【0094】

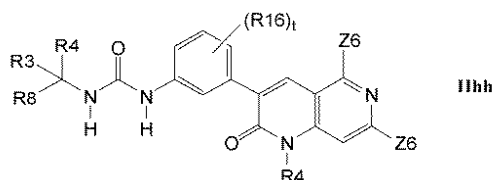
## 2. 13 :

更に好適な A 部分を例示する式 I I a の化合物：

10

第 2. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I I h h の構造を有する。

## 【化 8 1】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

## 【0095】

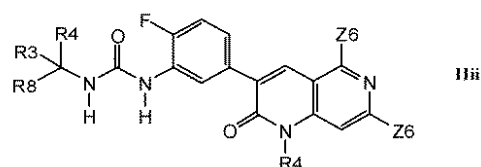
20

## 2. 13 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I h h の更なる化合物：

第 2. 1 3 節の実施態様において、好適な化合物は式 I I i i の構造を有する。

## 【化 8 2】



## 【0096】

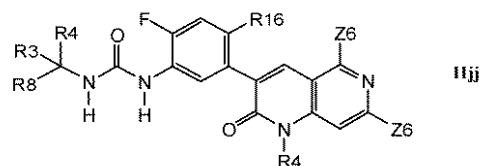
30

## 2. 13 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I h h の更なる化合物：

第 2. 1 3 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I I j j の構造を有する。

## 【化 8 3】



R 1 6 はメチル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

## 【0097】

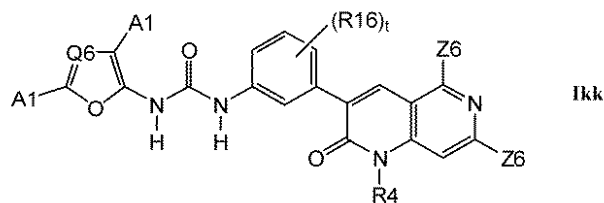
## 2. 14 :

更に好適な A 部分を例示する式 I I a の化合物：

第 2. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I I k k の構造を有する。

40

## 【化 8 4】



式中、Q 6 は N 又は C A 1 であり、

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及び Z 3 置換された G 1 からなる群から選択され、

R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH 又はハロゲンである。

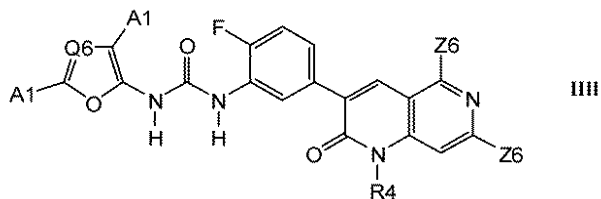
## 【0098】

## 2. 14 a :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I k k の更なる化合物：

第 2. 14 節の実施態様において、好適な化合物は式 I I l l の構造を有する。

## 【化 8 5】



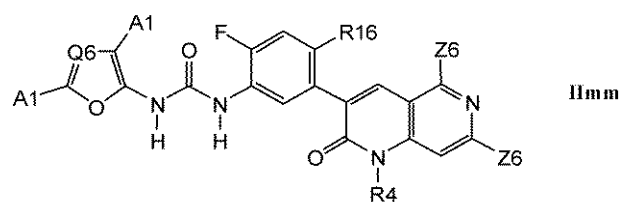
## 【0099】

## 2. 14 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I k k の更なる化合物：

第 2. 14 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I I m m の構造を有する。

## 【化 8 6】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

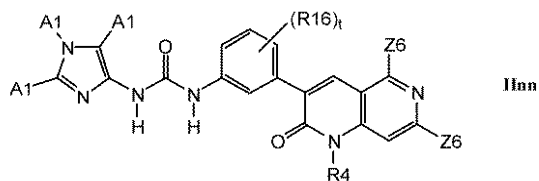
## 【0100】

## 2. 15 :

更に好適な A 部分を例示する式 I I a の化合物：

第 2. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I n n の構造を有する。

## 【化 8 7】



A 1 は水素、Z 2 置換された分岐 C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換された C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換された C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロ C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル

10

20

30

40

50

基（アルキル基は完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及びZ 3 置換されたG 1 からなる群から選択され、

R 1 6 はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

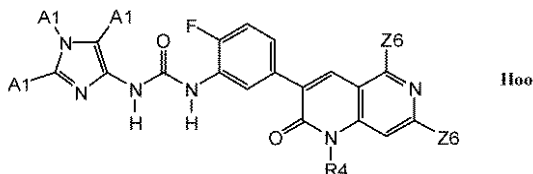
【0101】

2. 15 a :

より好適なX 2 - E 1 部分を例示する式 I I n n の更なる化合物：

第2. 15 節の実施態様において、好適な化合物は式 I o o の構造を有する。

【化88】



10

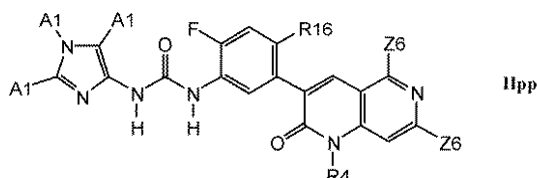
【0102】

2. 15 b :

より好適なX 2 - E 1 部分を例示する式 I I n n の更なる化合物：

第2. 15 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I I p p の構造を有する。

【化89】



20

R 1 6 はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

【0103】

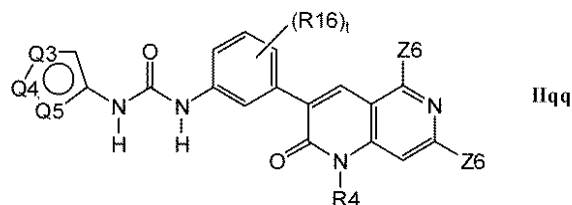
2. 16 :

更に好適なA 部分を例示する式 I I a の化合物：

第2. 1 節の異なる実施態様において、更なる好適な化合物は式 I I q q の構造を有する。

30

【化90】



式中、Q 3、Q 4 及びQ 5 はN - A 1 及びC A 1 からなる群から選択され、Q 3、Q 4 又はQ 5 のうちの1 つのみがN - A 1 であり、

40

A 1 は水素、Z 2 置換された分岐C<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> アルキル基、R 1 9 置換されたC<sub>3</sub> - C<sub>8</sub> カルボシクリル基、Z 2 置換されたC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、フルオロC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基（式中、アルキルは完全に又は部分的にフッ素化されている）、Z 3 置換されたフェニル基及びZ 3 置換されたG 1 からなる群から選択され、

R 1 6 はC<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH又はハロゲンである。

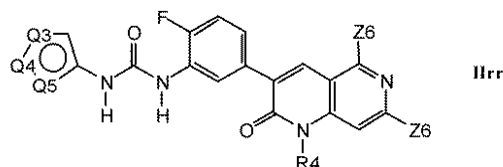
【0104】

2. 16 a :

より好適なX 2 - E 1 部分を例示する式 I I q q の更なる化合物：

第2. 16 節の実施態様において、好適な化合物は式 I I r r の構造を有する。

## 【化 9 1】



## 【0105】

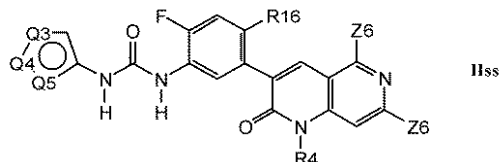
## 2. 16 b :

より好適な X 2 - E 1 部分を例示する式 I I q q の更なる化合物：

第 2. 16 節の他の実施態様において、好適な化合物は式 I I s s の構造を有する。

10

## 【化 9 2】



R 1 6 は C<sub>1</sub> - C<sub>6</sub> アルキル基、シアノ基、-CCH、フッ素又は塩素である。

## 【0106】

## 2. 17 :

方法：

20

## 2. 17 a :

タンパク質の調節方法：

本発明は、R A S - R A F - M E K - E R K - M A P キナーゼ経路における、R A F キナーゼ及び他のキナーゼのキナーゼ活性（A - R a f、B - R a f 及び C - R a f を含むがこれに限らない）を調整する方法に関する。上記キナーゼは、前述のいずれかの野生型キナーゼ、その発癌形態、その異常な融合タンパク質形態又は多形体であってもよい。上記の方法は、本発明の化合物（特にセクション 2. 1 - 2. 16 に記載されるそれら）とキナーゼとを接触させるステップを有してなる。キナーゼは活性化されてもよく、又は活性化されなくともよく、それらはリン酸化、硫酸化、脂肪酸アシル化グリコシル化、ニトロシル化、シスチニル化（すなわちキナーゼの近位側のシステイン残基を各々反応させてジスルフィド結合を形成させる）又は酸化により調整されうる。キナーゼ活性とは、リン酸転移反応触媒、キナーゼの細胞内局在化、及びキナーゼ形態の調節を通じたシグナリング複合体形成への他のタンパク質の補充からなる群から選択される。

30

## 【0107】

## 2. 17 b :

治療方法：

本発明の方法（特にセクション 2. 1 - 2. 16）はまた、慢性骨髄性白血病、急性リンパ球性白血病、消化管間質腫瘍、好酸球増加症候群、神経膠芽腫、卵巣癌、膀胱癌、前立腺癌、肺癌、乳癌、腎臓癌、頸部癌腫、腫瘍固形腫瘍の二次転移、糖尿病性網膜症及び年齢関連性黄斑変性などの様々な網膜症を含む、失明につながる過剰な増殖を特徴とする眼性疾患、慢性関節リウマチ、黒色腫、大腸癌、甲状腺ガン、R A S - R A F - M E K - E R K - M A P キナーゼ経路の突然変異によって生じる疾患、ヒト炎症、リウマチ様脊椎炎、骨関節炎、喘息、痛風の関節炎、敗血症、感染性ショック、エンドトキシンショック、グラム陰性敗血症、毒性ショック症候群、成人呼吸窮迫症候群、脳卒中、最灌流障害、神経性外傷、神経性虚血、乾癬、再狭窄、慢性閉塞性肺疾患、骨再吸収疾患、対宿主性移植片反応、クローン疾患、潰瘍性大腸炎、炎症性腸疾患、発熱及びそれらの組み合わせ、からなる群から選択される症状に罹患する患者を治療することを包含する。

40

## 【0108】

## 2. 18 :

医薬用調製物：

50

本発明の化合物（特にセクション 2. 1-2. 16）は、1つ以上のかかる化合物を薬理的に許容できる担体と組み合わせることにより、医薬組成物を形成しうる。更に当該組成物は、補助剤、賦形剤、希釈剤及び安定化剤からなる群から選択される添加物を含有してもよい。

【0109】

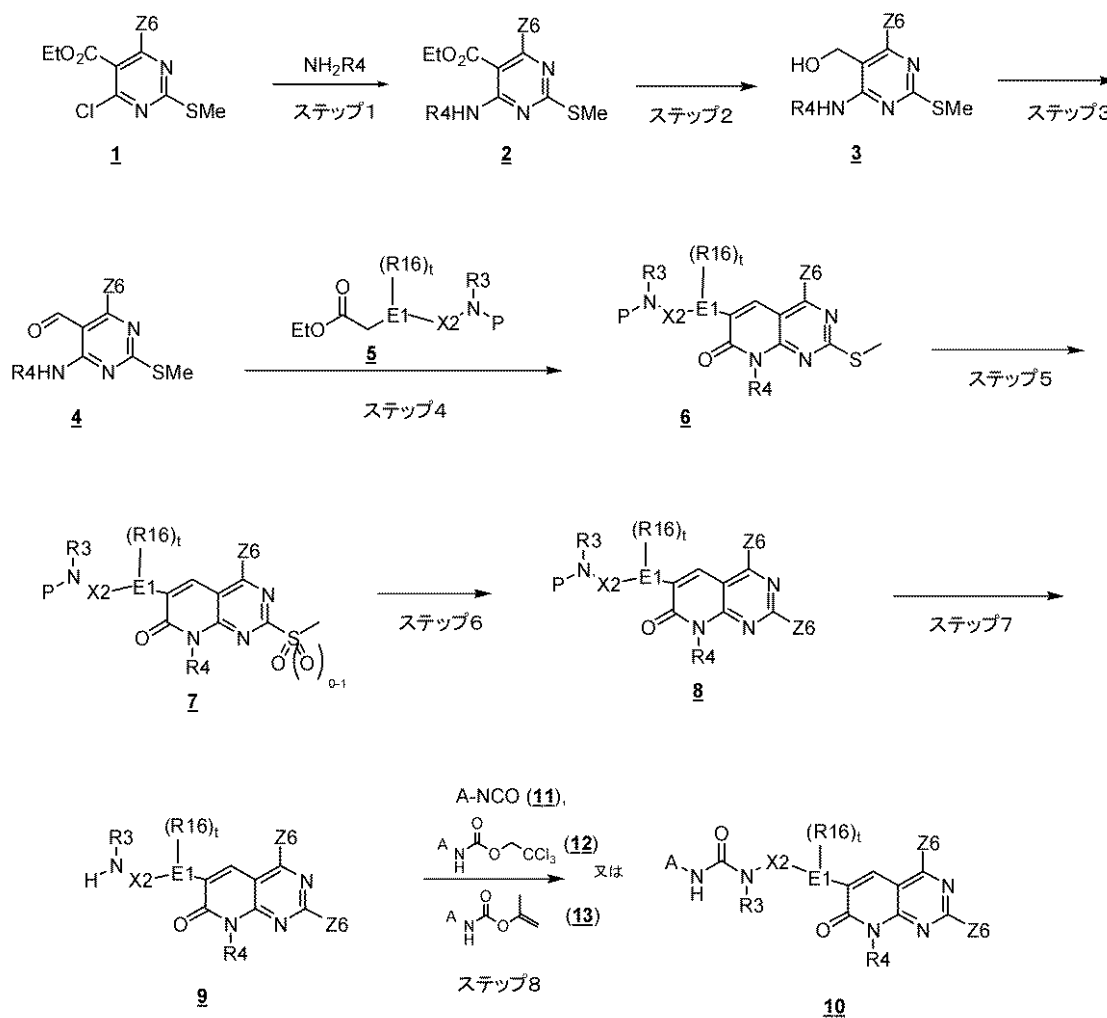
3.

本発明の化合物の合成

式 I a 及び I I a の化合物は、以下の反応式において例示される一般合成方法、及び添付の実施例により調製される。

【化 9 3】

反応式 1



【0110】

式 I a の化合物は、反応式 1 に示すように調製される。ステップ 1 において、適切なクロロピリミジンエステル 1 を R 4-置換アミンと反応させ、式 2 の化合物を得る。反応式 1（ステップ 1）の好適な条件は、任意に塩基（例えばトリエチルアミン）を添加した極性溶媒（例えば DMF、THF、アセトニトリル、ジオキサン、水又はその混合物）及び 0℃～100℃の温度である。エステル 2 の還元により、アルコール 3 が得られる。ステップ 2 の変換における好適な試薬は、0℃～室温の、THF 中の水素化アルミニウムリチウムである。ステップ 3 に示すように、オキシダント（例えば二酸化マンガン）でアルコール 3 を酸化することによりアルデヒド 4 を調製できる。エステル 5（ステップ 4）でアルデヒド 4 を縮合させ、ピリドピリミジノン 6 を得る。ステップ 4 の好適な条件は、1 時

間～4日間、炭酸カリウム又は炭酸セシウムの存在下、DMF又はDMAc中で任意に加熱（30～150℃）することである。反応式1（ステップ4）のその他の好適な条件は、例えばDMAc中で、アルデヒド4、エステル5及びアルミナに担持されたフッ素化カリウムを、30分～48時間にわたり、攪拌及び任意に超音波処理及び／又は任意に加熱（30～150℃）しながら混合することである。式5から8の基“P”は、水素原子又は任意のアミン保護基（例えばtert-ブチルカルバメート（Boc）、ベンジルカルバメート（Cbz）、アセトアミド等）を表す。式5から8のR<sup>3</sup>-N-P-X<sup>2</sup>部分は、ステップ7で適切な条件下で還元することにより、アミノ基又はアミノメチル基に変換できるニトロ基若しくはシアノ基のようなアミノ基の代わりを表してもよいことは、当業者に周知である。

10

#### 【0111】

反応式1（ステップ5）において、6のチオメチル部分をスルホキシド又はスルホンに酸化して7を得ることができる。かかる変換における好適な試薬としては、過酸化安息香酸、オキシソ、オキサジリジン又は当業者にとり、硫黄原子の標準的なオキシダントとして公知の他のオキシダントが挙げられる。実際には、スルホキシド及びスルホンの混合物を、事前の分離なしでステップ6で使用する。ステップ6において、7のスルホン又はスルホキシド部分を、任意にカリウムtert-ブトキシド、ナトリウム水素化物等などの塩基の存在下で、又は強酸（例えば塩酸）の存在下で、Z<sub>6</sub>-H（例えばNH（R<sub>4</sub>）<sub>2</sub>、HOR<sub>4</sub>又はHSR<sub>4</sub>）部分と7を接触させることにより、ヘテロ原子を介してピリドピリミジノンに連結したZ<sub>6</sub>部分に変換し、8を得ることができる。かかる変換のための好適な溶媒としては、0℃～200℃の温度のジオキサン、DMF、THF、アルコール溶媒又はニートのZ<sub>6</sub>-Hが挙げられる。当業者に自明のように、特定の例では、式8の化合物を、ステップ6の条件を使用して、式6の化合物から直接に調製できる。Z<sub>6</sub>が水素である場合、好適な方法は、適切な水素化触媒（例えばエタノール、メタノール、酢酸エチル又はTHFなどの適切な溶媒中のレーニーNickel（登録商標）又はカーボン上のPd）の存在下で、水素ガスへ式6又は7の化合物を曝すことである。

20

#### 【0112】

反応式1（ステップ7）において、適当な脱保護条件（例えばBocの場合には酸加水分解又はCbzの場合には水素化処理）により式8の任意の保護基Pを必要に応じて除去し、式9の化合物を得ることができる。ステップ7では、適当な化学反応（例えばZn／塩化アンモニウムによるニトロ基の還元、又はPd触媒による水素化処理）によって、アミンの代替基（例えばニトロ基）のアミンへの変換を行ってもよい。最後に、式9の化合物の式10の化合物への変換（式Iaの一態様）を、ステップ8において、式A-NC<sub>2</sub>Oのイソシアネート（11）との反応によって実施できる。イソシアネート11は、直接反応に導入してもよく、又は例えば、9の存在下で、アシルアジドの分解（クルティウス転位）によりin situで調製できることも理解されるであろう。特定のカルバメート（例えばトリクロロエチルカルバメート（12）及びイソプロペニルカルバメート（13））もイソシアネート同等物として機能し、ステップ8で使用することは当業者に自明である。

30

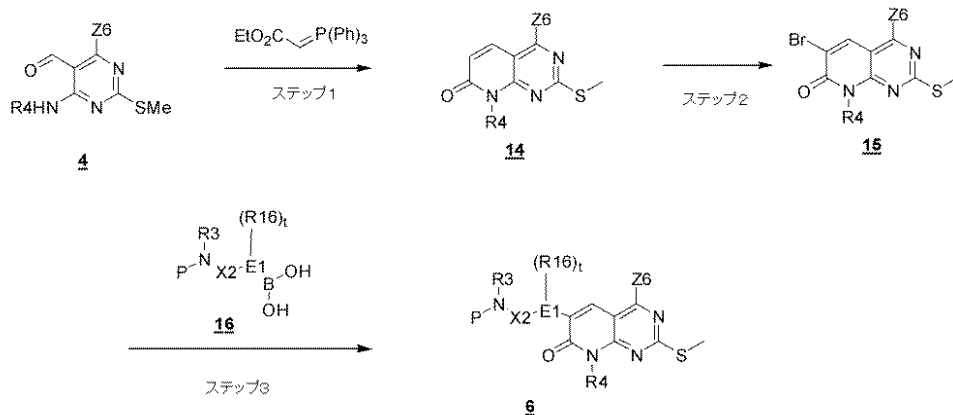
#### 【0113】

中間体6の代替調製方法が、反応式2に示される。エチル（トリフェニルホスホラニリデン）アセテートによる、反応式1のアルデヒド4の処理により、式14の化合物が得られる。N-ブロモスクシニミド（ステップ2）による14の臭素化により、臭化物15が得られる。ステップ3において、パラジウム触媒の存在下で、ホウ酸16と15をスズキカップリングすることにより、反応式1に図示するような、式10の化合物の調製に有用な式6の化合物が得られる。

40

## 【化 9 4】

## 反応式2



10

## 【0 1 1 4】

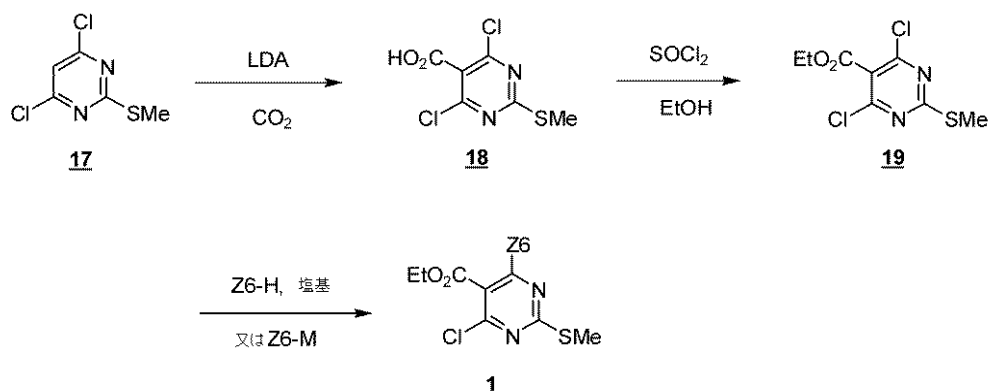
市販されていないピリミジン1は、周知の中間体17〔瀬戸その他、B i o r g, M e d, C h e m. L e t t. 2005、15、1485〕から容易に調製できる（反応式3）。即ちLDAによる17のリチル化、次にCO<sub>2</sub>によるクエンチにより酸18が得られる。酸18のエステル19への変換により、本発明のZ6基を導入するための足場が形成される。Z6部分を、Z6窒素原子、Z6酸素原子又はZ6硫黄原子を介してピリミジン環に結合させる場合、式1の化合物は、-78℃～200℃の温度で、ニート（溶媒としてのZ6-H）で、又はDMF、DMSO又はアルコール溶媒などの適切な溶媒中で、適切な塩基（例えばトリエチルアミン、炭酸カリウム又はカリウムt e r t -ブトキシド）の存在下で、式19の化合物と、アミンZ6-H、アルコールZ6-H又はチオールZ6-Hとを接触させることにより調製できる。Z6部分がZ6炭素原子を介してピリミジンに結合する場合、好適な方法は、例えばパラジウム触媒の存在下で、式Z6-Mの物質と、化合物19とを接触させることであり、その場合、Mは遷移金属により媒介されるクロスカップリング反応に関与する物質である。適切なM基としては、限定されないが、ホウ酸及びホウ酸エステル、亜鉛、銅、スズ、シリコン、マグネシウム、リチウム及びアルミニウムなどである。

20

30

## 【化 9 5】

## 反応式3



40

## 【0 1 1 5】

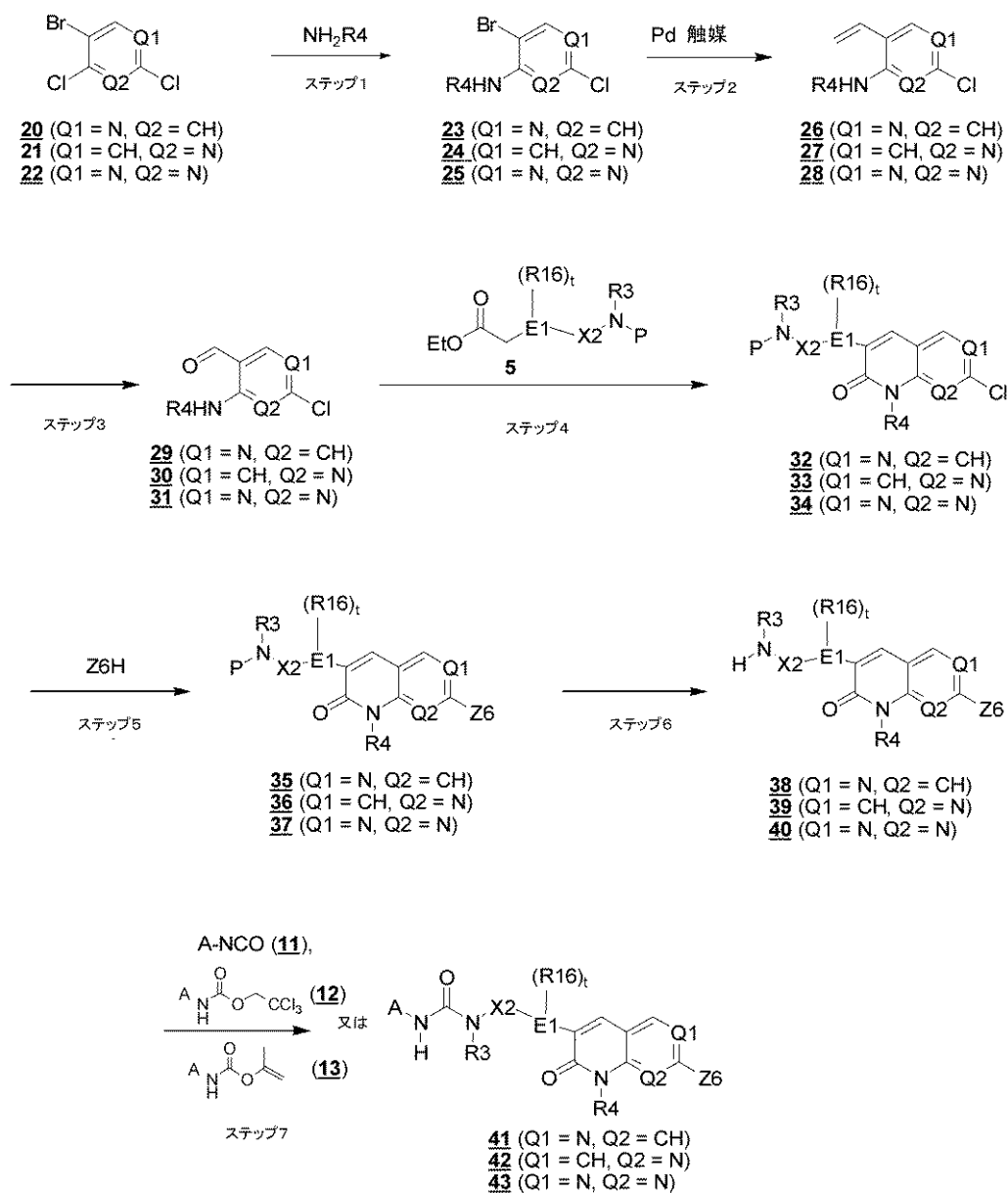
式I a及びI I aの化合物は、反応式4（下記）に表す更なる方法により調製できる。ステップ1に示すように、R4-置換アミンを、5-ブromo-2,6-ジクロロピリミジ

50

ン(22、市販品)、3-ブromo-2,6-ジクロロピリジン(21、Pier ratその他の手順により調製可能、J. Comb. Chem. 2005、7、879-886)、又は5-ブromo-2,4-ジクロロピリジン(20、Schlosserその他の手順により調製可能、J. Org. Chem. 2005、70、2494-2502)と反応させることにより、それぞれ化合物23ないし25が得られる。ステップ2において、パラジウム触媒の存在下、トリブチルビニルスズで臭化物23から25を処理することにより、式26から28の化合物が得られる。ステップ3において、オレフィン部分の酸化裂開により式29から31のアルデヒドが得られる。

【化96】

反応式4



【0116】

反応式4(ステップ4)において、エステル5による29から31の縮合により、32から34が得られる。ステップ4の好適な条件は、例えば1時間から4日間にわたり、炭酸カリウム又は炭酸セシウムの存在下で、DMF又はDMAc中で任意に加熱(30~150℃)することである。反応式4(ステップ4)のその他の好適な条件は、例えばDM

10

20

30

40

50

A c 中で、アルデヒド 29 から 31、エステル 5 及びアルミナに担持されたフッ素化カリウムを、30 分～48 時間にわたり、攪拌及び任意に超音波処理及び／又は任意に加熱（30～150℃）しながら混合することである。反応式 1 にて説明したように、式 32 から 37 の基“P”は、水素原子又は任意のアミン保護基（例えばtert-ブチルカルバメート（Boc）、ベンジルカルバメート（Cbz）、アセトアミド等）を表す。式 32 から 37 の R3-N-P-X2 部分は、ステップ 7 で適切な条件下で還元することにより、アミノ基又はアミノメチル基に変換できるニトロ基若しくはシアノ基のようなアミノ基の代わりを表してもよいことは、当業者に周知である。

#### 【0117】

反応式 4（ステップ 5）に示すように、式 32 から 34 の化合物を、Z6 部分による 32 から 34 のクロリド部分の置換によって、式 35 から 37 の化合物に変換できる。Z6 の性質に応じて、これを実施するための幾つかの方法が存在する。Z6 部分が Z6 窒素原子を介して Q1 を有する環に結合するとき、好適な方法は、例えばニート又は溶媒（例えばN-メチルピロリジノン、DMF、DMSO又はアルコール溶媒）中のアミン Z6-H の過剰量とともに、室温から 200℃の温度で、式 32 から 34 の化合物を加熱することである。アリール及びヘテロアリールアミン Z6-H である場合、別の好適な方法は、適切な溶媒（例えばDMF、DMSO又はアルコール溶媒）中で、アミン Z6-H の過剰量、及び酸触媒（例えばTsOH、HCl、HOAc等）とともに、化合物 32 から 34 を加熱することである。アリール及びヘテロアリールアミン Z6-H である場合の別の好適な方法は、例えば遷移金属触媒（例えば 1, 4-ジオキサン又はDMFなどの適切な溶媒中のパラジウム触媒）の存在下で、化合物 32 から 34 を加熱することである。Z6 部分が Z6 酸素又は硫黄原子を介して Q を有する環に結合する場合、好適な方法は、室温から 200℃の温度で、ニート又は極性溶媒（例えばDMF又はDMSO）中の Z6-H を使用して、強塩基（例えばNaH又はカリウムtert-ブトキシド）の存在下、アルコール又はチオール Z6-H と 32 から 34 を加熱することである。Z6 部分が Z6 炭素原子を介してピリドピリミジンに結合する場合、好適な方法は、パラジウム触媒の存在下で、式 Z6-M の物質と化合物 32-34 とを接触させることであり、その場合、M は遷移金属により触媒されるクロスカップリング反応に関与する物質である。適切な M 基としては、限定されないが、ホウ酸及びホウ酸エステル、亜鉛、トリアルキルスズ、シリコン、マグネシウム、リチウム及びアルミニウムなどである。Z6 が水素である場合、好適な方法は、適切な水素化触媒（例えばエタノール、酢酸エチル又はTHFなどの適切な溶媒中のレーニーNickel（登録商標）又はカーボン上のPd）の存在下で、水素ガスへ式 32 から 34 の化合物を曝すことである。

#### 【0118】

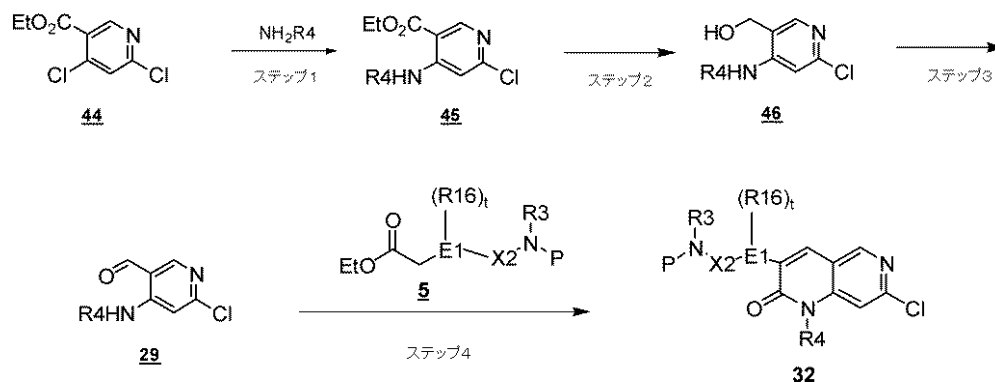
反応式 4（ステップ 6）に示すように、任意の保護基 P の除去により式 38 から 40 の化合物が得られ、それは反応式 1 に記載の方法により、式 41 から 43（式 Ia 及び Ia の例）の化合物に更に変換することができる（ステップ 7）。

#### 【0119】

反応式 5 は、アミン 32 及び一般式 Ia の化合物の調製にとり有用な、クロロピリジンアルデヒド 29 の調製のための、他の好適な方法を例示する。すなわち、反応式 1 と同様、エチル 4, 6-ジクロロニコチネート（44）を R4-置換アミンと反応させ、式 45 の化合物を得る。反応式 5（ステップ 1）の好適な条件は、任意に塩基（例えばトリエチルアミン）を添加した極性溶媒（例えばDMF、THF、アセトニトリル、ジオキサン、水又はその混合物）及び 0℃～100℃の温度である。エステル 45 の還元により、アルコール 46 が得られる。ステップ 2 の変換における好適な試薬としては、0℃から室温の、THF 中の水素化アルミニウムリチウムが挙げられる。ステップ 3 に示すように、オキシダント（例えば二酸化マンガン）によるアルコール 46 の酸化によりアルデヒド 29 を調製できる。反応式 4 によるアルデヒド 29 のエステル 5 による縮合により、32（式 Ia の化合物の調製のために有用）が得られる。

【化 9 7】

反応式5

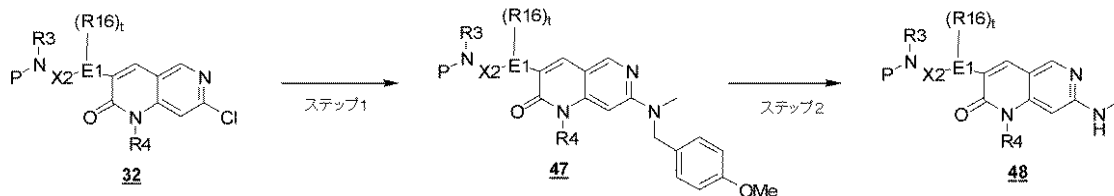


【0120】

上記の反応式及び添付の実施例において、Z6部分を保護基と共に導入できることが理解されるが、更なる脱保護処置が必要となることは当然である。例えば、反応式6は、Z6がNHMeである式48のピリドピリジン系を調製する際の好適な経路を示す。反応式6 (ステップ1) において、クロロピリジン32を(4-メトキシベンジル)メチルアミンと反応させ、47を得る。ステップ1は、150℃～200℃の温度で、ニート(4-メトキシベンジル)メチルアミン中で実施できる。又は更に好ましくは、ステップ1は、150℃～200℃の温度で、N-メチルピロリジノン中のわずかに過剰量の(4-メトキシベンジル)メチルアミン及びDBU(1,8-ジアザビシクロ[5.4.0]ウンデセ-7-エン)を使用して実施できる。ステップ2では、トリフルオロ酢酸により、47から4-メトキシベンジル保護基を除去することによりアミン48が得られる。

【化 9 8】

反応式6



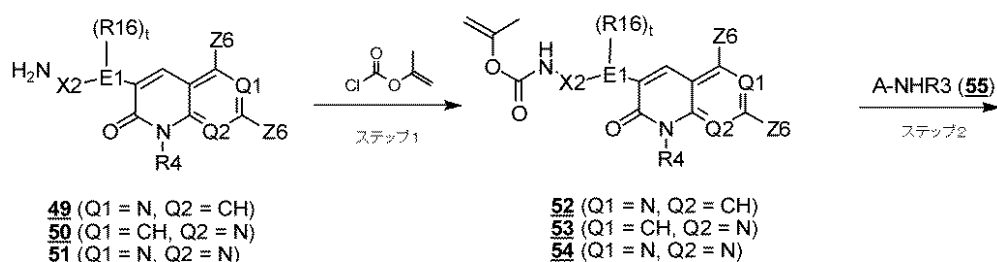
【0121】

上記の反応式1及び4に記載されている尿素の形成方法に加えて、式Ia及びIIaの尿素は、反応式7に示すように調製することもできる。反応式7(ステップ1)において、式49から51のアミンをイソプロペニルクロロホルメートと反応させ、対応するイソプロペニルカルバメート52ないし54を得る。ステップ2において、カルバメート52から54を式A-NHR3(55)のアミンと反応させ、式56から58の尿素を得る。R3がHでない場合、一置換尿素56から58を更に任意に、R3で二置換された尿素59から61に変換することができる。すなわち、ステップ3では、DMFなどの適切な溶媒中の、塩基(例えば炭酸カリウム、NaH、カリウムt-ブトキシド又はBEMP)の存在下で、NH-尿素56から58をハロゲン化アルキルに曝することにより、新規に導入されたR3基がアルキル基である尿素59から61が得られる。あるいは、酢酸銅(II)及びフェニルホウ酸に尿素56から58を曝することにより、新規に導入されたR3がフェニル基である、同様の化合物59から61が得られる(Chanら、Tetrahedron Lett. 2003, 44, 3863-3865; Chanら、Tetra-

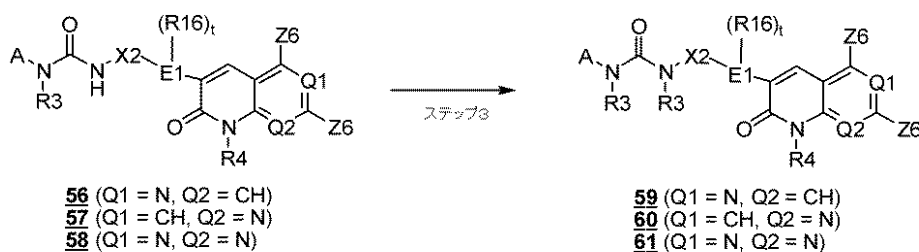
edron Lett. 1998, 39, 2933-2936; Chan, D. M. T. Tetrahedron Lett. 1996, 37, 9013-9016)。

【化99】

反応式7



10



20

【0122】

一般的方法A：

開始材料のEtOAc中のピラゾールアミン（1当量）溶液に、0℃において、2，2，2-トリクロロエチルクロロホルメート（1.1当量）及び飽和NaHCO<sub>3</sub>（2-3当量）を添加した。室温で3時間攪拌した後、層分離し、水性層をEtOAcで抽出した。合わせた有機抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空内で濃縮し、ピラゾールアミンの粗TROCKカルバメートを得た。DMSO中のカルバメート（1当量）に、ジイソプロピルエチルアミン（2当量）及び適切なアミン（2当量）を添加し、混合液を60℃で16時間（又は全ての開始カルバメートが消費されるまで）攪拌した。水を混合液に添加し、生成物をEtOAc（2×25mL）で抽出した。合わせた有機抽出液を塩水溶液で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空内で濃縮し、粗生成物を得、カラムクロマトグラフィで精製し、標題化合物を得た。

30

【0123】

一般的方法B：

EtOAc（2mL）中のアミン（通常0.67mmol）の懸濁液に、1N NaOH水溶液を添加した。反応混合液を0℃に冷却し、30秒間、イソプロペニルクロロホルメート（0.1mL、0.94mmol）で処理した。反応混合液を0℃で15分、及び室温で1時間攪拌した。反応液を、THF-EtOAc（1：1、40mL）に注ぎ、H<sub>2</sub>O（2×10mL）及び塩水（2×10mL）で洗浄した。有機相を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空濃縮し、残余物をカラムクロマトグラフィ精製し、標題の（プロペ-1-エン-2-イル）カルバメートを得た。上記カルバメート（通常0.26mmol）に、60℃で18時間にわたり、THF（2mL）中の適切なアミン（通常0.26mmol）及び1-メチルピロリジン（触媒量）を添加した。混合液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（2mL）及びヘキサン（0.5mL）溶液で希釈し、10分間攪拌した。得られる固体をフィルターで濾過し、乾燥させ、得られる固体を0.1N HCl溶液で処理し、凍結乾燥することにより、アミン塩酸に変換した。

40

【0124】

一般的方法C：

50

室温で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (18 ml) 中のアミン (2 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (4 mmol、2.00 当量) の溶液を攪拌し、それに  $\text{Tro-C-Cl}$  (1.87 mmol、1.05 当量) を添加した。4 時間後に、反応液を 3M  $\text{HCl}$  (1×) (飽和)、 $\text{NaHCO}_3$  (1×) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濾過し、蒸発濃縮し、標題の 2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメートを得た。上記の材料を次の反応でそのまま用いた。

2, 2, 2-トリクロロエチルカルバメート (0.7 mmol、1.00 当量)、適当量 (0.7 mmol、1.00 当量) 及び  $\text{iPr}_2\text{NEt}$  (1.54 mmol、2.20 当量) を  $\text{DMSO}$  (3 ml) 中で混合し、70℃で加熱しながら攪拌した。18 時間後、反応完了後の反応液を塩水 (30 ml) で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (3×) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2×) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させ、粗生成物を得、フラッシュカラムクロマトグラフィで精製した。

10

#### 【0125】

##### 一般方法 D:

カルボン酸 (0.50 mmol、1.00 当量) 及び 1, 4-ジオキサン (5.0 ml) 中の  $\text{DPPA}$  (0.75 mmol、1.50 当量) を含む溶液を室温で攪拌し、 $\text{Et}_3\text{N}$  (1.5 mmol、3.00 当量) を添加した。室温で 30 分間攪拌した後、適切なアミン (0.76 mmol、1.50 当量) を添加し、混合液を 100℃で加熱した。2 時間後、反応完了後の反応液を室温に冷却し、塩水で希釈し、 $\text{EtOAc}$  (2×) で抽出した。合わせた有機相を 3M  $\text{HCl}$  (1×) (飽和)、 $\text{NaHCO}_3$  (2×) 及び塩水 (1×) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させて粗生成物を得、フラッシュカラムクロマトグラフィで精製し、標題の尿素を得た。

20

#### 【0126】

##### 一般方法 E:

$\text{THF}$  中のアリアルスルホン及び／又はアリアルスルホキシド (0.4 mmol) の溶液に、適切なアミン (2 mmol、5 当量) を添加し、反応液を室温で 2 時間攪拌した。混合液を  $\text{EtOAc}$  (3 mL) で希釈し、得られる固体を濾過し、洗浄し、乾燥させ、所望の生成物アリアルアミンを得た。

#### 【0127】

##### 一般方法 F:

室温で、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (5 ml) 中のイソシアネート (0.51 mmol、1.00 当量) 及びピリジン (0.0418 ml、0.51 mmol、1.00 当量) の懸濁液を攪拌し、それに適切なアミン (0.51 mmol、1.00 当量) を添加した。濃い懸濁液が徐々に形成された。3.5 時間後、固体を濾過して回収し、 $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で十分洗浄し、フィルタ上で乾燥させ、所望の尿素を得た。

30

#### 【0128】

##### 一般的方法 G:

$\text{THF}$  (100 mL) 中のアミン (11 mmol) の溶液に、 $\text{Ar}$  下、-78℃で  $\text{LiHMDs}$  (22 mmol) を添加した。20 分後に、プロプ-1-エン-2-イルクロホルメート (11 mmol) を添加し、反応液を 30 分間攪拌した。混合液を -78℃で 2N  $\text{HCl}$  (15 mL) でクエンチし、室温に加温した。それを塩水 (50 mL) 及び  $\text{EtOAc}$  (50 mL) で希釈し、有機層を分離し、塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィ又は再結晶により精製し、適切なプロプ-1-エン-2-イルカルバメートを得た。

40

#### 【0129】

上記のカルバメート (通常 0.26 mmol) に、60℃で 18 時間にわたり、 $\text{THF}$  (2 mL) 中の適切なアミン (通常 0.26 mmol)、及び 1-メチルピロリジン (触媒量) を添加した。混合液を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (2 mL) 及びヘキサン (0.5 mL) 溶液で希釈し、10 分間攪拌した。得られる固体をフィルターで濾過し、乾燥させ、得られる固体を 0.1N  $\text{HCl}$  溶液で処理し、凍結乾燥し、アミン塩酸に変えた。

50

## 【実施例】

## 【0130】

## 実施例 A 1 :

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中の実施例 A 3 (6.0 g、19 mmol) の溶液に、*m*-クロロ過酸化安息香酸 (mCPBA、6.5 g、38 mmol) を一度に添加した。室温で2時間攪拌した後、NaHCO<sub>3</sub> (飽和) 水溶液及びNaHSO<sub>3</sub> 水溶液を添加し攪拌を2、3分間継続した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、真空内で濃縮した。残余物をDMSO (5 mL) 中に溶解させ、ジオキサン中のアンモニア (2 M、200 mL、400 mmol) を添加した。得られる反応混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残余物を逆相調製用-HPLCで精製し、2-アミノ-6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (1.9 g、35%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.63 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.39 (br s, 2H) 7.12 (d, J=6.0 Hz, 1H) 7.03 (t, J=12.0 Hz, 1H) 6.80 (m, 1H) 3.53 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 286.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

## 【0131】

## 実施例 A 2 :

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、実施例 A 9 (3.50 g、10.6 mmol) を mCPBA (2.87 g、11.7 mmol、70 重量%) で酸化し、中間体の 6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-エチル-2-(メチルスルフィニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (2.35 g、61%の収率) を得た。ジオキサン (15.5 mL、2 eq) 中の中間体 (1.40 g、3.86 mmol) 及び 0.5 M のアンモニアを反応させ、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、2-アミノ-6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-エチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (0.65 g、56%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.63 (s, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.27 (s, 1H) 7.10 (dd, J=2.4、8.8 Hz, 1H) 7.00 (dd, J=8.8、11.6 Hz, 1H) 6.75 (m, 1H) 5.14 (s, 2H) 4.31 (q, J=6.8 Hz, 2H) 1.18 (t, J=6.8 Hz, 3H); LC-MS (EI) m/z: 300.0 (M+H<sup>+</sup>)。 20 30

## 【0132】

## 実施例 A 3 :

DMF (100 mL) 中の実施例 C 1 (15 g、82 mmol)、エチル 2-(3-アミノ-4-フルオロフェニル) 酢酸塩 (19.4 g、98 mmol; 久世ら、Tetrahedron (2005) 61、5754-5762 の方法により調製) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (34.0 g、246 mmol) の混合物を、一晩 110 °C で加熱した。混合液を水に注ぎ、生成物を酢酸エチル (3×200 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮した。シリカゲルクロマトグラフィで精製し、6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (13.0 g、50%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.91 (s, 1H) 7.99 (s, 1H) 7.15 (dd, J=8.7、2.1 Hz, 1H) 7.04 (dd, J=11.4、8.4、1H) 6.80 (m, 1H) 5.21 (br s, 2H) 3.65 (s, 3H) 2.60 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 317.2 (M+H<sup>+</sup>)。 40

## 【0133】

## 実施例 A 4 :

一般的方法 E を使用して、実施例 2 (0.94 g、2.73 mmol) からの 6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-エチル-2-(メチルスルフィニル) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン及び 2.0 M のメチルアミン/THF (2.73 mL、5.5 mmol) を、室温で一晩攪拌した。水 (50 mL) を添加し、生成物 50

を EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、粗生成物を得た。この粗生成物を、10 分間 60% の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサン溶液 (10 mL) と一緒に攪拌した。得られる固体を、フィルターで濾過し、60% の CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサン溶液で洗浄し、乾燥させ、固体として 6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-エチル-2-(メチルアミノ)ピリド [2, 3-d]ピリミジン-7 (8H)-オン (0.32 g、37% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.62 (s, 1H) 7.82-7.77 (m, 2H) 7.11 (dd, J=8.8 Hz, 1.6 Hz, 1H) 7.00 (dd, J=11.2 Hz, 8.0 Hz, 1H) 6.78-6.74 (m, 1H) 5.14 (s, 2H) 4.39-4.35 (m, 2H) 2.89 (d, J=4.4 Hz, 3H) 1.26-1.22 (m, 3H); MS (ESI) m/z : 314.3 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0134】

#### 実施例 A 5 :

実施例 A 27 と同様のツーステップ手順を使用して、実施例 A 55 (1.3 g、3.2 mmol) 及び 4-メトキシベンジルアミン (10 mL) を、7-アミノ-3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (0.55 g、54% の収率、2 ステップ) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.34 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.07 (dd, J=9.2, 2.4 Hz, 1H) 6.97 (m, 1H) 6.75 (m, 1H) 6.50 (s, 2H) 6.24 (s, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.47 (s, 3H); MS (ESI) m/z (M+H<sup>+</sup>) : 285.3。 20

#### 【0135】

#### 実施例 A 6 :

実施例 A 1 と同様の手順を使用し、実施例 A 10 (0.200 g、0.605 mmol) 及び N,N-ジメチルエチレンジアミン (0.334 mL、3.03 mmol) を反応させ、黄色の泡状物として 6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチルピリド [2, 3-d]ピリミジン-7 (8H)-オン (0.095 g、42% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.40 (s, 1H) 7.36 (s, 1H) 6.85 (d, J=11.6 Hz, 1H) 6.62 (d, J=9.2 Hz, 1H) 6.11 (s, 1H) 3.79 (s, 3H) 3.57 (q, J=5.6 Hz, 2H) 2.56 (t, J=6.0 Hz, 2H) 2.29 (s, 6H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 371.2 (M+H<sup>+</sup>)。 30

#### 【0136】

#### 実施例 A 7 :

実施例 A 11 (0.050 g、0.16 mmol) 及び N,N-ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (2.0 mL、18 mmol) の混合物を、一晚 N<sub>2</sub> 下で 175℃ で加熱した。反応を室温に冷却し溶媒を減圧下で除去した。残余物を、飽和 NaHCO<sub>3</sub> (6 mL) でクエンチし、EtOAc (2×10 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (6 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、淡黄色の泡状物として 3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (0.050 g、86% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.28 (s, 1H) 7.43 (s, 1H) 6.86 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.64 (d, J=9.2 Hz, 1H) 6.06 (s, 1H) 5.58 (m, 1H) 3.60 (s, 3H) 3.40 (q, J=5.2 Hz, 2H) 2.60 (t, J=6.0 Hz, 2H) 2.28 (s, 6H) 2.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 370.2 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0137】

#### 実施例 A 8 :

実施例 C 2 及び実施例 A 2 と同様の手順を使用して、ジオキサン (2 mL) 中のエチル 50

4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート、シクロプロピルアミン、エチル2-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)アセテート(久世ら、Tetrahedron (2005) 61、5754-5762の方法によって調製)及び0.5 Mのアンモニアを反応させ、オフホワイトの固体(67 mg)として2-アミノ-6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-シクロプロピルピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.57 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.15 (br s, 1H) 7.06 (dd, J = 9.2 Hz, 2.4 Hz, 1H) 6.99 (dd, J = 11.2 Hz, 11.6 Hz, 1H) 6.75-6.71 (m, 1H) 2.88-2.82 (m, 1H) 1.18-1.13 (m, 2H) 0.83-0.78 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 312.0 (M+H<sup>+</sup>).

【0138】

実施例A9:

方法1:

DMAc (200 mL) 中の実施例C2 (8.0 g、0.041 mol) 及びエチル2-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)アセテート (8.0 g、0.041 mol) の溶液に、KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40重量%、40 g、0.275 mol) を添加し、混合液を室温で1時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過液を乾燥させ濃縮した。残余物をエチルエーテルで洗浄し、6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (10.9 g、81%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.88 (s, 1H) 7.96 (s, 1H) 7.10 (dd, J = 9.2、2.4 Hz, 1H) 7.00 (dd, J = 11.4、8.6 Hz, 1H) 6.76 (m, 1H) 5.17 (s, 2H) 4.36 (q, J = 6.8 Hz, 2H) 2.57 (s, 3H) 1.22 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 331.1 [M+H]<sup>+</sup>.

【0139】

方法2:

実施例C2からの化合物 (2.08 g、10.5 mmol)、エチル2-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)アセテート (2.29 g、11.6 mmol) 及び粉末状のK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (4.37 g、31.6 mmol) を、DMF (15 mL) に添加し、N<sub>2</sub>雰囲気下で110℃で加熱しながら激しく攪拌した。反応完了後の反応液を、部分的に冷却し、H<sub>2</sub>O (60 mL) で希釈し、生成物を沈殿させた。懸濁液を氷中で完全に冷却した。固体を、フィルターで濾過し、水 (100 mL) で洗浄し、粗生成物 (6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (3.50 g、100%の収率) を得た。

【0140】

実施例A10:

DMF (10 mL) 中の実施例D4 (2 g、8.0 mmol)、6-ブロモ-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (2.5 g、8.8 mmol) 及び炭酸カリウム (3.3 g、23.9 mmol) の溶液に、20分にわたり窒素でバブリングし、テトラキス(トリフェニルホスフィン)パラジウム (460 mg、0.4 mmol) を添加し、更に窒素バブリングを30分間継続した。得られる混合物を、80℃で16時間加熱した。過剰なDMFを減圧下で除去し、残余物を水及びEtOAcで分けた。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、濃縮しフィルターで濾過し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (1.1 g、42.3%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.86 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 6.87 (d, J = 12.0 Hz, 1H) 6.58 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 4.96 (br s, 2H) 3.62 (s, 3H) 2.59 (s, 3H) 1.95 (s, 3H)。MS (ESI) m/z:

331.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0141】

方法2：

実施例C1 (3 g、16.4 mmol) 及び実施例D1 (3.46 g、16.4 mmol) を、DMAc (30 mL) に添加した。KF/AI<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 重量%、19 g、130 mmol) を添加し、得られるスラリーを室温で30分間激しく攪拌した。固体を濾過して除去し、濾過物ケーキをDMAcで洗浄した。合わせた有機相を真空濃縮し、残余物を得、更に水によってスラリー化し、濾過し、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (700 mg、13%の収率) を得た。

10

【0142】

方法3：

Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (40.0 g、123 mmol) を、DMF (100 mL) 中の実施例D1 (10.00 g、47 mmol、1当量) の溶液及び実施例C1 (8.0 g、44 mmol、0.92当量) に添加した。反応混合液を室温で15時間攪拌した。水 (800 mL) を、攪拌しながら添加した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、粗生成物を得た。50℃で20分間加熱しながら粗生成物をメタノール中でスラリー化した。熱い懸濁液を濾過して固体を回収し、真空内で乾燥させ、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (11.4 g、73%の収率) を得た。

20

【0143】

実施例A11：

実施例C3 (2 g、11.8 mmol) のDMAc (40 mL) 中の溶液に、実施例D1 (2.5 g、11.8 mmol)、次にKF/AI<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 重量%、10 g、68 mmol) を添加した。反応混合液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過液を水に注ぎ、沈殿物を濾過して回収し、乾燥させ、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2(1H)-オン (2.5 g、69%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.72 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.62 (s, 1H) 6.88 (d, J=12.3 Hz, 1H) 6.60 (d, J=6 Hz, 1H) 4.95 (s, 2H) 3.60 (s, 3H) 1.95 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 318.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0144】

実施例A12：

実施例A1と同様の手順を使用して、実施例A3 (4.0 g、12.6 mmol)、mCPBA (3.43 g、13.9 mmol) 及びメチルアミン塩酸塩 (1.73 g、25.3 mmol) を反応させ、黄色の固体 (3.00 g、79%の収率) として6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.70 及び 8.62 (br s, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.78 (m, 1H) 7.11 (dd, J=8.8、2.0 Hz, 1H) 7.00 (dd, J=11.6、8.0 Hz, 1H) 6.77 (m, 1H) 5.13 (s, 2H) 3.59 及び 3.54 (s, 3H) 2.91 (d, J=4.4 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 300.3 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0145】

実施例A13：

EtOH (30 mL) 中の実施例A3 (2.5 g、7.9 mmol) の溶液はレーニーNickel (登録商標) (水中の50%スラリー、10 g、85 mmol) で処理し、混合液を3時間還流した。冷却した反応液をフィルターで濾過し、濾過液を濃縮し、粗生成物を得、それを冷却したMeOH (2 mL) で洗浄し、6-(3-アミノ-4-フルオ

50

【 0 1 4 6 】

ジオキサン（1 mL）中の実施例 A 10（500 mg、1.5 mmol）の溶液及び  $\text{NH}_3\text{H}_2\text{O}$ （5 mL）を、3 時間鋼製容器中で 180℃ で加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、2-アミノ-6-（5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル）-8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7（8H）-オン（110 mg、24% の収率）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（300 Hz,  $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta$  8.58（s, 1H）7.59（s, 1H）7.25（s, 2H）6.85（d,  $J=12.6$  Hz, 1H）6.57（d,  $J=9.3$  Hz, 1H）4.88（s, 2H）3.53（s, 3H）1.95（s, 3H）；MS（ESI） $m/z$ ：300.3  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

【 0 1 4 7 】

実施例 A 3 と同様に、4-アミノ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルバルデヒド (1 g、5.9 mmol、Barvian ら、J. Med. Chem. (2000) 43、4606-4616 に従い調製)、 $K_2CO_3$  (2.4 g、17.4 mmol) 及び (3-アミノ-4-フルオロフェニル)-酸エチルエステル (1.4 g、7.1 mmol) を反応させ、6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (1.1 g (56%) の収率) を得た。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  12.51 (br s, 1H) 8.87 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.12 (dd,  $J=9.0, 2.1$  Hz, 1H) 7.02 (dd,  $J=11.4, 8.4$  Hz, 1H) 6.80 (m, 1H) 5.19 (s, 2H) 2.55 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 303.2  $[M+H]^+$ 。

【 0 1 4 8 】

DMAc中の実施例C1 (2.4 g、13 mmol)、実施例D2 (2.8 g、13 mmol) 及びKF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40重量%、10 g、69 mmol)の混合物を、室温で10分間攪拌した。反応混合液を水に注ぎ、混合液をEtOAc (3×)で抽出した。合わせた有機抽出物を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、クロマトグラフィを行い、6-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (2.5 g、58%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.91 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.13-7.06 (t, J=10.8 Hz, 1H) 6.86-6.80 (t, J=7.8 Hz, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.62 (s, 3H) 2.59 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 335.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【 0 1 4 9 】

実施例D3 (3 g、13 mmol) 及び実施例C1 (2.4 g、13 mmol) のDMAc (50 mL) 中の溶液に、KF/AI<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40重量%、10 g、69 mmol) を添加した。得られる混合物を、室温で1時間攪拌した。反応をフィルターで濾過し、濾過液を真空濃縮し、水に注いだ。沈殿物を、濾過して回収し、Et<sub>2</sub>Oで洗浄し、6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-メチル-2-メチルスルファニル-8H-ピリド[2,3-d]ピリミジン-7-オン (2.9 g、64%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.59 (s, 1H) 7.58 (

s, 1H) 7.09 (d, J=10.4 Hz, 1H) 6.73 (d, J=9.2 Hz, 1H) 3.75 (s, 3H) 3.72 (br s, 2H) 2.62 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 351.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0150】

実施例A18:

無水DMAc (50 mL) 中の実施例C2 (2.0 g、10.2 mmol)、実施例D3 (2.3 g、10.2 mmol) 及びKF/A1<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40重量部、4 g、27 mmol) の溶液を、室温で10分間攪拌した。反応混合液を水に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (2.5 g、67.6%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.89 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.23 (d, J=11.1 Hz, 1H) 6.75 (d, J=9.3 Hz, 1H) 5.40 (s, 2H) 4.35 (q, J=6.6 Hz, 2H) 2.59 (s, 3H) 1.22 (t, J=6.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 365.2 [M+H]<sup>+</sup>.

10

【0151】

実施例A19:

DMAc (10 mL) 中の実施例C4 (1 g、4.2 mmol)、エチル (3-アミノ-4-フルオロフェニル)-アセテート (0.83 g、4.2 mmol) 及びDMAc (10 mL) 中のKF/A1<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40重量部、2 g、34 mmol) を、実施例A17の手順により反応させ、6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-シクロペンチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (1 g、64%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.63 (s, 1H), 7.60 (s, 1H) 7.13 (dd, J=8.4, 2.0 Hz, 1H) 7.03 (dd, J=10.8, 8.4 Hz, 1H) 6.92 (m, 1H) 6.05 (m, 1H) 2.64 (s, 3H) 2.41-2.32 (m, 2H) 2.13-2.05 (m, 2H) 1.95-1.87 (m, 2H) 1.72-1.65 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 371.0 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0152】

実施例A20:

実施例A10 (1.30 g、3.93 mmol) のエタノール (20 mL) 中の溶液に、レーニーNickel (登録商標) (水中の50%スラリー、5.08 g、43.3 mmol) を添加した。反応混合液を一晩還流した。混合物をセライトで濾過し、EtOHで洗浄した。合わせた濾過液を蒸発させた。残余物をEtOAcで処理し、固体をフィルターで濾過し、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (0.65 g、58%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.10 (s, 1H) 9.08 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 6.90 (d, J=12.8 Hz, 1H) 6.61 (d, J=9.2 Hz, 1H) 4.00 (br s, 2H) 3.67 (s, 3H) 1.97 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 285.0 (M+H<sup>+</sup>).

30

40

【0153】

実施例A21:

実施例C4 (2 g、8.4 mmol) 及び実施例D1 (1.78 g、8.4 mmol) を、実施例A19の手順により反応させ、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-シクロペンチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (0.9 g、27%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 8.53 (s, 1H) 7.39 (s, 1H) 6.82 (d, J=11.6 Hz, 1H) 6.59 (d, J=8.8 Hz, 1H) 5.98 (m, 1H) 2.57 (s, 3H) 2.26 (m, 2H) 2.03-1.97 (m, 5H) 1.85-1.83 (

50

m, 2H) 1.62–1.60 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 385.0 [M+H]<sup>+</sup>。

【0154】

実施例A22:

メタノール (50 mL) 中の実施例A25 (2.0 g、6.3 mmol) を、10%の Pd(OH)<sub>2</sub> (Pearlmanの触媒、0.5 g、0.35 mmol) の存在下、50℃で一晩水素化した (45 psi)。反応混合液を濾過し、減圧下で濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.81 g、45%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.91 (s, 1H) 8.54 (d, J=6.0 Hz, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.51 (d, J=6.4 Hz, 1H) 7.14 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H) 7.02 (dd, J=11.6, 8.4 Hz, 1H) 6.81 (m, 1H) 5.18 (s, 2H) 4.27 (q, 7.2 Hz, 2H) 1.21 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z (M+H<sup>+</sup>): 284.2。

【0155】

実施例A23:

鋼製容器に、実施例A25 (2.5 g、7.8 mmol) 及び4-メトキシベンジルアミン (20 mL) を添加した。容器を封止し、混合液を180℃で6時間加熱した。冷却した反応液混合液を氷水 (100 mL) 中でAcOH (15 mL) の溶液に注ぎ、次に EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた抽出液を、塩水 (3×50 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮した。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィにより精製し、7-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (2.8 g、85%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.39 (s, 1H) 7.76 (s (J=, 6.0 Hz, 1H) 7.45 (br s, 1H) 7.28 (d, J=7.6 Hz, 2H) 7.07 (d, J=8.0 Hz, 1H) 6.96 (m, 1H) 6.86 (d, J=8.4 Hz, 2H) 6.74 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 5.08 (s, 2H) 4.46 (d, J=5.6 Hz, 2H) 4.08 (q, J=7.2, 14.0 Hz, 2H) 3.69 (s, 3H) 1.12 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z 419.3 (M+H<sup>+</sup>)。

【0156】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> 中のTFAの溶液 (10%、50 mL) に、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(4-メトキシベンジルアミノ)-1H-[1,6]のナフチリジン-2-オン (2.0 g、4.78 mmol) を添加した。得られる混合物を、一晩50℃で攪拌した。反応混合液を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (100 mL) に注ぎ、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×75 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮した。残余物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、7-アミノ-3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.45 g、32%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.35 (s, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.09 (dd, J=9.0, 2.1 Hz, 1H) 6.97 (dd, J=11.4, 8.4 Hz, 1H) 6.75 (m, 1H) 6.44 (s, 2H) 6.31 (s, 1H) 5.09 (s, 2H) 4.08 (q, J=7.2 Hz, 2H) 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H) MS (ESI) m/z (M+H<sup>+</sup>): 299.3。

【0157】

実施例A24:

実施例A23の2-ステップ手順を使用して、実施例A25 (0.85 g、2.7 mmol) 及び4-メトキシベンジルメチルアミン (10 mL) を反応させ、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジ

ン-2 (1H) -オン (0.45 g、32%の収率、2ステップ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.40 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.11 (d, J=9.0 Hz, 1H) 6.95 (m, 2H) 6.76 (m, 1H) 6.19 (s, 1H) 5.09 (s, 2H) 4.14 (m, 2H) 2.85 (brs, 3H) 1.20 (t, J=6.0, 3H) ; MS (ESI) m/z (M+H<sup>+</sup>) : 313.3。

【0158】

実施例 A 25 :

DMF (100 mL) 中の実施例 C 5 (6.0 g、0.033 mol)、エチル 2-(3-アミノ-4-フルオロフェニル) アセテート (6.4 g、0.033 mol) 及び K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9.17 g、0.066 mol) の溶液を、一晩 80℃で加熱した。反応混合液を水に注ぎ、EtOAc (3×200 mL) で抽出した。合わせた抽出物を、飽和塩水 (3×100 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、クロマトグラフィにより精製し、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン (7.0 g、67.9%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.75 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.13 (dd, J=8.8, 2.0 Hz, 1H) 7.02 (dd, J=11.6, 8.4 Hz, 1H) 6.80 (m, 1H) 5.20 (s, 2H) 4.25 (q, J=6.8 Hz, 2H) 1.19 (t, J=6.8 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 318.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0159】

実施例 A 26 :

実施例 A 11 (1.36 g、4.28 mmol、1.00 当量)、4-メトキシ-N-メチルベンジルアミン (0.971 g、6.42 mmol、1.50 当量) 及び DBU (0.960 mL、6.42 mmol、1.50 当量) を、NMP (20 mL) に添加し、Ar 下で 180℃で一晩加熱しながら攪拌した。反応完了後の反応液を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O (200 mL) 上に注いだ。固体を直ちに分離し、濾過して回収し、H<sub>2</sub>O で十分に洗浄した。固体をフィルタ上で湿り気がある程度まで乾燥させ、次に EtOAc に溶解させた。溶液を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>) 濾過し、蒸発させ、もろい茶色の泡状物として 7-(4-メトキシベンジル) (メチル) アミノ-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン (1.86 g、100%の収率) を得た。次の反応においてそのまま用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.45 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.16 (d, J=8.8 Hz, 2H) 6.85 (d, J=8.8 Hz, 2H) 6.86-6.82 (m, 1H) 6.57 (d, J=9.6 Hz, 1H) 6.29 (s, 1H) 4.88 (brs, 2H) 4.85 (s, 2H) 3.69 (s, 3H) 3.52 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 1.94 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 433.3 (M+H<sup>+</sup>)。

【0160】

7-(4-メトキシベンジル) (メチル) アミノ-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン (1.86 g、4.3 mmol、1.0 当量) 及び CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H (9.5 mL、13.8 g、121 mmol、28 当量) を混合し、室温で一晩攪拌した。混合物がわずかにアルカリ性となるまで、反応完了後の反応液を徐々に 2 M の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> で処理した。得られる懸濁液を室温で 1 時間攪拌した。固体を濾過によって回収し、H<sub>2</sub>O で十分洗浄し、空气中で部分的に乾燥させ、更に 65℃で高真空下で乾燥させた。粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ (100% の EtOAc ~ 25% の THF/EtOAc) により精製し、オフホワイトの固体として 3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-7-(メチルアミノ)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H) -オン (0.86 g、64%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.35 (s, 1H) 7.58 (s, 1H) 6.99 (q, J=4.8 Hz, 1H) 6.56 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.56 (d, J=9.2 Hz, 1H) 6.15 (s

, 1H) 4. 87 (b r s, 2H) 3. 48 (s, 3H) 2. 84 (d, J = 5. 2 Hz, 3H) 1. 94 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 313. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0161】

実施例A27:

4-メトキシベンジルアミン (30 ml) 中の実施例A11 (2. 2 g、6. 9 mmol) の溶液を140℃で2時間還流した。室温に冷却した後に、反応混合液を酢酸の20%の水溶液に注ぎ、30分間攪拌した。混合物を濾過し、7-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (2. 3 g、79%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8. 81 (s, 1H) 7. 99 (s, 1H) 7. 81-7. 78 (d, J = 9 Hz, 2H) 7. 35-7. 32 (d, J = 9 Hz, 2H) 7. 26 (d, J = 12 Hz, 1H) 7. 14 (d (J = 9 Hz, 1H) 6. 79 (s, 1H) 5. 05-5. 02 (d, J = 9 Hz, 2H) 4. 86 (m, 1H) 4. 20 (s, 3H) 3. 85 (s, 3H) 2. 52 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 419. 1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0162】

トリフルオロ酢酸 (2 mL、26. 9 mmol) を、DCM (10 mL) 中の7-(4-メトキシベンジルアミノ)-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (0. 8 g、1. 9 mmol) の溶液に添加し、反応混合液を50℃で2時間還流した。室温に冷却した後に、反応混合液を水で洗浄し、合わせた水性層を飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液でpH 7-8に中和した。次に、水性層をEtOAc (3×50 mL) で抽出し、抽出液を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 濃縮し、7-アミノ-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (0. 3 g、53%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8. 29 (s, 1H) 7. 57 (s, 1H) 6. 83 (d, J = 12. 4 Hz, 1H) 6. 56 (d, J = 9. 6 Hz, 1H) 6. 48 (s, 2H) 6. 24 (s, 1H) 4. 87 (s, 2H) 3. 45 (s, 3H) 1. 94 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 299. 0 [M+H]<sup>+</sup>。

20

【0163】

実施例A28:

実施例D3 (3 g、12. 9 mmol)、実施例C3 (2. 2 g、12. 9 mmol) 及びKF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40%、6 g、41 mmol) をDMAc (40 mL) に添加し、得られる混合液を室温で約1時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過液を真空濃縮した。残余物をEt<sub>2</sub>Oで洗浄し、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (2. 6 g、59. 6%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8. 74 (s, 1H) 8. 00 (s, 1H) 7. 63 (s, 1H) 7. 23 (d, J = 11. 2 Hz, 1H) 6. 75 (d, J = 9. 2 Hz, 1H) 5. 40 (s, 2H) 3. 60 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 338. 1 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0164】

3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (2. 5 g、7. 4 mmol) 及び4-メトキシ-N-メチルベンジルアミン (4 mL) の混合物を、N<sub>2</sub>下で約3時間、180℃で加熱した。冷却後、反応混合液をEt<sub>2</sub>Oで希釈した。沈殿物を濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、7-(4-メトキシベンジル (メチル) アミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (3 g、89%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8. 47 (s, 1H) 7. 77 (s, 1H) 7. 22 (m, 2H) 7. 17 (d, J = 8. 0 Hz, 2H) 6. 86 (d, J = 8. 4 Hz, 2H) 5. 86 (d, J = 9. 6 Hz, 1H) 6. 30 (s, 1H) 5. 32 (s, 2H) 4. 87 (s, 1H) 3. 72 (s,

40

50

3 H) 3.52 (s, 3 H) 3.09 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 453.2 [M+H]<sup>+</sup>.

【0165】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (50 mL) 中の 7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (3 g、6.6 mmol) の溶液を TFA (20 mL) で処理し、混合液を一晩還流加熱した。混合液を減圧下で濃縮し、残余物を 10% の HCl (50 mL) 水溶液に溶解させ、水性層を EtOAc で洗浄した。水性層を、NaHCO<sub>3</sub> 水溶液で pH 8 に中和し、更に EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-メチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (1.6 g、72% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.36 (s, 1 H) 7.66 (s, 1 H) 7.17 (d, J = 10.8 Hz, 1 H) 7.05 (m, 1 H) 6.71 (d, J = 9.6 Hz, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 5.30 (s, 2 H) 3.47 (s, 3 H) 3.42 (s, 1 H) 2.84 (d, J = 4.4 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: 333.1 [M+H]<sup>+</sup>

10

【0166】

実施例 A 29:

実施例 C 3 (2 g、9.3 mmol)、実施例 D 2 (1.6 g、9.3 mmol) 及び KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40%、5 g、34.4 mmol) を DMAc に添加し、10 分間攪拌した。反応混合液を水に注ぎ、酢酸エチルで抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮した。残余物を、クロマトグラフィーで精製し、3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (2 g、68% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.41 (s, 1 H) 7.73 (s, 1 H) 7.06-7.03 (m, 1 H) 6.81-6.75 (m, 1 H) 6.15 (s, 1 H) 4.98 (s, 2 H) 3.48 (s, 3 H); MS (ESI) m/z: 322.7 [M+H]<sup>+</sup>.

20

【0167】

3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (2.4 g、7.5 mmol) 及び 4-メトキシ-N-メチルベンジルアミン (10 mL) を、密封容器で混合し、一晩 200 °C で加熱した。揮発性物質を真空内で除去し、残余物をカラムクロマトグラフィーで精製し、7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (3 g、91% の収率) を得た。それをそれ以上精製せずに次のステップで用いた。

30

【0168】

DCM (100 mL) 中の 7-((4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ)-3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (3 g、6.8 mmol) の溶液に CF<sub>3</sub>COOH (20 mL) を添加し、得られる混合液を 25 °C で 6 時間攪拌した。水を添加し、混合液を水で抽出した。合わせた水性層を、NH<sub>3</sub>H<sub>2</sub>O で pH 7 に中和した。沈殿物を濾過して回収し、乾燥させ、3-(5-アミノ-2,4-ジフルオロフェニル)-1-メチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (661 mg、30% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.39 (s, 1 H) 7.78 (s, 1 H) 7.08-6.93 (m, 2 H) 6.80 (dd, J = 10.2, 8.1 Hz, 1 H) 6.16 (s, 1 H) 5.00 (s, 2 H) 3.50 (s, 3 H) 2.84 (d, J = 4.8 Hz, 3 H); MS (ESI) m/z: 317.0 [M+H]<sup>+</sup>.

40

【0169】

実施例 A 30:

実施例 A 26 の調製において記載されていると同様の方法で、実施例 A 34 (1.6

50

1 g、4.85 mmol) を、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.16 g、2ステップで73%の収率)に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.36(s, 1H) 7.58(s, 1H) 6.94-6.92(brm, 1H) 6.83(d, J=12.0 Hz, 1H) 6.57(d, J=9.6 Hz, 1H) 4.87(brs, 2H) 4.12(q, J=6.8 Hz, 2H) 2.84(d, J=4.8 Hz, 3H) 1.94(s, 3H) 1.185(t, J=7.2 Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 327.2 (M+H)。

【0170】

実施例 A 3 1:

実施例 A 3 4(2.5 g、7.5 mmol) 及び 4-メトキシベンジルアミン(30 ml) を、実施例 A 2 7 の 2-ステップ手順によって反応させ、7-アミノ-3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(0.9 g、46%の収率、2ステップ)を得た。<sup>1</sup>H-NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.30(s, 1H) 7.56(s, 1H) 6.83(d, J=12.3 Hz, 1H) 6.57(d, J=9.6 Hz, 1H) 6.40(s, 2H) 6.32(s, 1H) 4.85(s, 2H) 4.07(q, J=6.9 Hz, 2H) 1.94(s, 3H) 1.19(t, J=6.9 Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 313.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0171】

実施例 A 3 2:

実施例 C 5(3.5 g、19 mmol)、実施例 D 3(4.4 g、19 mmol) 及び KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(40重量%、10 g、69 mmol) を、実施例 A 1 7 の手順により反応させ、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(4 g、60%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.75(s, 1H) 8.01(s, 1H) 7.72(s, 1H) 7.24(d, J=10.8 Hz, 1H) 6.76(d, J=9.2 Hz, 1H) 5.40(s, 2H) 4.26-4.24(m, 2H) 1.18(t, J=6.8 Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 352.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0172】

実施例 A 3 3:

実施例 A 2 8、ステップ 2 及び 3 の手順を使用して、実施例 A 3 2(3 g、8.5 mmol) を、3-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1 g、2つステップで32%)に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.46(s, 1H) 7.75(s, 1H) 7.1(d, J=11.2 Hz, 1H) 6.73(d, J=9.6 Hz, 1H) 6.43(s, 1H) 4.95(brs, 1H) 4.14(m, 2H) 2.92(s, 3H) 1.14(t, J=6.8 Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 347.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0173】

実施例 A 3 4:

実施例 D 1(1.32 g、6.25 mmol、1.00 当量)、実施例 C 5(1.15 g、6.25 mmol、1.00 当量) 及び KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub>(40.00 重量部、9.08 g、62.5 mmol、10.00 当量) を、DMAc(35 ml) に添加し、2 時間超音波で破碎した。反応完了後の反応液をセライトで濾過し、EtOAc(3×35 ml) で洗浄した。合わせた濾過液を、H<sub>2</sub>O(3×50~75 ml) で洗浄し、合わせた水性層を、EtOAc(1×) で抽出した。合わせた有機相を塩水(2×) で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、粗生成物をフラッシュカラムクロマトグラフィ(5%の EtOAc/ヘキサン~100%の EtOAc) により精製し、もろい泡状物として 3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-1-エチ

10

20

30

40

50

ル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.61 g、78%の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 332.0 (M+H)、334.0、M+2+H。

【0174】

実施例 A 35:

EtOH (100 mL) 中のエチル 4, 6-ジクロロニコチネート (16 g、73 mmol)、アニリン (8.2 g、88 mmol) 及び濃塩酸 (0.5 mL) の溶液を一晩還流加熱した。溶媒を減圧下で除去し、水を添加し、溶液を pH 8 にアルカリ化し、EtOAc で抽出した。合わせた抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、残余物をクロマトグラフィで精製し、エチル 6-クロロ-4-(フェニルアミノ)ニコチネート (10 g、50%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.73 (s, 1H) 8.67 (s, 1H) 7.50-7.46 (m, 2H) 7.36-7.31 (m, 3H) 6.78 (s, 1H) 4.37 (q, J=7.2 Hz, 2H) 1.35 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0175】

無水 THF (40 mL) 中のエチル 6-クロロ-4-(フェニルアミノ)ニコチネート (19 g、89 mmol) の溶液を、無水 THF (80 mL) 中の LiAlH<sub>4</sub> (8.5 g、223 mmol) の 0℃ 懸濁液に滴加した。添加終了後、反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。混合液を、10%の NaOH 水溶液 (8.5 mL) 及び水 (8.5 mL) を添加してクエンチした。固体を濾過して除去し、有機相を真空濃縮し、(6-クロロ-4-(フェニルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール (12 g、80%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.09 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 7.39-7.10 (m, 5H) 6.73 (s, 1H) 5.37 (s, 1H) 4.52 (s, 2H)。

【0176】

MnO<sub>2</sub> (39 g、448 mmol) を CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (100 mL) 中の (6-クロロ-4-フェニルアミノ-ピリジン-3-イル)-メタノール (13 g、56 mmol) の溶液に添加し、混合液を室温で一晩攪拌した。固体を濾過して除去し、濾過液を濃縮し、6-クロロ-4-(フェニルアミノ)ニコチンアルデヒド (11 g、86%の収率) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.18 (s, 1H) 9.99 (s, 1H) 8.62 (s, 1H) 7.49-7.31 (m, 5H) 6.80 (s, 1H)。DMAc (30 mL) 中の 6-クロロ-4-(フェニルアミノ)ニコチンアルデヒド (3 g、13 mmol)、エチル 2-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)アセテート (2.6 g、13 mmol) 及び KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40 重量%、10 g、69 mmol) の混合液を、室温で 2 時間攪拌した。固体を濾過して除去し、濾過液を真空濃縮した。再結晶 (EtOAc) し、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-フェニル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (2.6 g、55%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.81 (s, 1H) 8.20 (s, 1H) 7.62-7.56 (m, 3H) 7.40 (d, J=7.2 Hz, 2H) 7.13 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.02 (t, J=10.0 Hz, 1H) 6.82 (m, 1H) 6.26 (s, 1H) 5.19 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 366.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0177】

実施例 A 36:

4-メトキシベンジルメチルアミン (5 mL) 中の実施例 A 35 (2.5 g、7 mmol) の懸濁液を、3 時間 160℃ で加熱した。反応混合液を室温に冷却し、エーテルで希釈した。得られる白い沈殿物を濾過して回収し、乾燥させ、7-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ-3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-フェニル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (3 g、77%) を得た。それをそれ以上精製せず、次のステップで用いた。CF<sub>3</sub>CO<sub>2</sub>H 及び CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3:7、30 mL) の混合液中の 7-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ-3-(3-アミノ-4

ーフルオロフェニル)ー1ーフェニルー1, 6ーナフチリジンー2 (1H)ーオン (3.0 g、6 mmol) の懸濁液を、一晚還流加熱した。次に、溶媒を減圧下で除去し、残余物を再結晶化し (EtOAcー石油エーテル)、3ー(3ーアミノー4ーフルオロフェニル)ー7ー(メチルアミノ)ー1ーフェニルー1, 6ーナフチリジンー2 (1H)ーオン (1 g、45%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.43 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.60ー7.50 (m, 3H) 7.31ー7.29 (m, 2H) 7.10ー6.75 (m, 4H) 5.26 (s, 1H) 5.08 (s, 2H) 2.63 (brs, 3H) ; MS (ESI) m/z : 361.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0178】

実施例 A 37 :

密封容器中の実施例 A 60 (1.1 g、3.7 mmol) 及び 28%の水酸化アンモニウム (6.0 mL) の混合液を 160℃で2時間加熱した。室温への冷却後、反応混合液を濾過し、固体を冷却した EtOAc で洗浄し、2ーアミノー6ー(3ーアミノフェニル)ー8ーメチルピリド [2, 3-d] ピリミジンー7 (8H)ーオン (440 mg、45%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 8.61 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.24 (brs, 2H) 7.02 (t, J=8.0 Hz, 1H) 6.84 (s, 1H) 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1H) 6.51 (d, J=8.0 Hz, 1H) 5.05 (brs, 2H) 3.54 (s, 3H)。MS (ESI) m/z : 268.1 (M+H<sup>+</sup>)。

【0179】

実施例 A 38 :

実施例 A 28 と同様の手順を使用して、実施例 A 55 を、3ー(3ーアミノー4ーフルオロフェニル)ー1ーメチルー7ー(メチルアミノ)ー1, 6ーナフチリジンー2 (1H)ーオン (1.6 g、59%の収率) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.39 (s, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.07 (d, J=8.7 Hz, 1H) 7.05ー6.93 (m, 2H) 6.75 (m, 1H) 6.13 (s, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.50 (s, 3H) 2.84 (d, J=4.8 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 299.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0180】

実施例 A 39 :

THF (11.400 mL、22.80 mmol、5.00 当量) 中の実施例 A 10 (1.500 g、4.54 mmol、1.0 当量)、3ークロロ過安息香酸 (70 重量%、269 mg、1.090 mmol、1.20 当量) 及び 2.0 M の MeNH<sub>2</sub> を、実施例 A 1 と同様の手順を使用して反応させ、橙色泡状物として粗製の 6ー(5ーアミノー4ーフルオロー2ーメチルフェニル)ー8ーメチルー2ー(メチルアミノ)ピリド [2, 3-d] ピリミジンー7 (8H)ーオン (1.56 g、105%の収率) を得た。それをそのまま用いた。MS (ESI) m/z : 314.3 (M+H)。

【0181】

実施例 A 40 :

ジメチルアセトアミド (30 mL) 中に、4ーアミノニコチンアルデヒド (1.50 g、12.3 mmol) 及びエチル 2ー(3ーアミノー4ーフルオロフェニル)アセテート (2.42 g、12.3 mmol) を添加した。これに、40%の KF/アルミナ (8.92 g、61.4 mmol) を添加し、混合液を室温で 48 時間攪拌した。混合液をセライトパッドで濾過し、パッドを酢酸エチル (2×30 mL) で洗浄し、濾過液を水 (100 mL) で希釈し、その二相混合液から沈殿させた。固体を濾過して回収し、水 (2×25 mL) で洗浄し、アブデルハルデン中で 3 時間 65℃、高真空ライン中で乾燥させ、3ー(3ーアミノー4ーフルオロフェニル)ー1, 6ーナフチリジンー2 (1H)ーオン (1.55 g、49%の収率) として同定した。それをそのまま使用した。MS (ESI) m/z : 256.0 (M+H<sup>+</sup>)。

【0182】

10

20

30

40

50

実施例 A 4 1 :

実施例 C 2 (5.0 g、25 mmol)、実施例 D 1 (5.8 g、27 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (22.7 g、70 mmol) を、DMF (150 mL) 中で混合し、60 °Cで一晩攪拌した。得られる混合液を減圧下で濃縮し、残余物をエチルエーテルで洗浄し、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-エチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (3.59 g、42%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  8.88 (s, 1H) 7.82 (s, 1H) 6.89 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 6.61 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H) 4.96 (s, 2H) 4.38 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H) 2.61 (s, 3H) 1.96 (s, 3H) 1.24 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 345.2  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

10

【0183】

実施例 A 4 2 :

実施例 C 6 (4.2 g、19.9 mmol)、実施例 D 1 (4.2 g、20 mmol) 及び  $\text{Cs}_2\text{CO}_3$  (16.86 g、51.74 mmol) を、DMF (80 mL) に添加し、一晩還流加熱した。反応混合液を水に注ぎ、混合液を酢酸エチルで抽出した。合わせた抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (1.47 g、20%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  8.83 (s, 1H) 7.75 (s, 1H) 6.86 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 6.58 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H) 5.71 (m, 1H) 4.92 (s, 2H) 2.58 (s, 3H) 1.93 (s, 3H) 1.53 (d,  $J=7.2$  Hz, 6H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 359.0  $[\text{M}+\text{H}]^+$ 。

20

【0184】

実施例 A 4 3 :

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、実施例 A 10 (0.200 g、0.605 mmol) 及び  $\text{N}'$ ,  $\text{N}'$ -ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (0.378 mL、3.03 mmol) を反応させ、黄色の固体として6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-2-(3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ)-8-メチルピリド [2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (0.076 g、33%の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 385.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )

30

【0185】

実施例 A 4 4 :

塩化メチレン (50 mL) 中に、2-メチル-5-ニトロ安息香酸 (3.00 g、16.6 mmol) 及び微小滴のジメチルホルムアミドを添加した。溶液を0 °Cに冷却し、これに塩化オキサリル (3.15 g、24.8 mmol) を添加した。15分後に、混合液を室温に加温し、更に2時間攪拌した。混合液を、減圧下で蒸発させ、残余物をTHF (60 mL) 中に溶解させ、0 °Cに冷却した。これに、2.00 N TMS-ジアゾメタン (18.6 mL、37.3 mmol) を添加し、混合液を0 °Cで5時間攪拌した。溶液を減圧下で蒸発させ、新規な残余物をベンジルアルコール (15 mL) 及び2, 4, 6-トリジン (10 mL) で処理し、180 °Cで15分間加熱した。室温に冷却して、酢酸エチル (100 mL) で希釈した後に、得られる溶液を水 ( $2 \times 100$  mL)、5%のクエン酸 (100 mL、水性相のpHが酸性となるまで)、水 (100 mL) 次に塩水 (100 mL) の順番で洗浄した。溶媒を減圧下で除去し、得られる油状物を大過剰のベンジルアルコールを除去するために65 °C、高真空ラインで乾燥させ、油状物をクロマトグラフィ (Biotage Si-40カラム、10-40%の酢酸エチル/ヘキサン-1398 mL) で精製し、油状物 (2.465 g、52%の収率) としてベンジル2-(2-メチル-5-ニトロフェニル)アセテートを得た。それをそのまま用いた。

40

【0186】

50

THF：エタノール（１：１、１００ｍＬ）の溶液に、粗ベンジル２－（２－メチル－５－ニトロフェニル）アセテート（２．４６ｇ、８．６２ｍｍｏｌ）及び塩化アンモニウム（４．６１ｇ、８６．２ｍｍｏｌ）を添加した。これに、亜鉛末（５．６４ｇ、８６．２ｍｍｏｌ）を添加し、得られるスラリーを室温で４時間攪拌した。スラリーをセライトで濾過し、エタノール（２×５０ｍＬ）で洗浄し、合わせた濾過液を減圧下で蒸発させ、油状の塊を得た。これを、酢酸エチル（７５ｍＬ）及び塩水（７５ｍＬ）の混合液に溶解させた。有機相を乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、減圧下で蒸発させ、油状物としてベンジル２－（５－アミノ－２－メチルフェニル）アセテートを得た。生成物：非同定化合物＝６：４の混合物であると考えられる。それをそのまま使用した。

#### 【０１８７】

ジメチルアセトアミド（３５ｍＬ）中に、実施例Ｃ１（１．３１ｇ、７．１３ｍｍｏｌ）及び粗ベンジル２－（５－アミノ－２－メチルフェニル）アセテート（２．００ｇ、５．０９ｍｍｏｌ）を添加した。これにKF／アルミナ（１１．１ｇ、７６．４ｍｍｏｌ）を添加し、混合液を１．５時間室温で超音波を使って破碎した。反応混合液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ （１００ｍＬ）で希釈し、濾過して不溶物を含まない状態とした。濾過液を、水（１００ｍＬ）及び塩水（１００ｍＬ）で洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空内で濃縮してジメチルアセトアミドを除去し、油状物を得た。油状物を酢酸エチル（３０ｍＬ）で処理し、一晚にわたり、沈殿物を形成させた。固体を濾過して回収し、酢酸エチル（２×１００ｍＬ）で洗浄し、次に真空内で乾燥させ、単離された固体を、メタノール（１５ｍＬ）中で還流しながら加温し、濾過し、高真空ラインで乾燥させ、６－（５－アミノ－２－メチルフェニル）－８－メチル－２－（メチルチオ）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（８７９ｍｇ、５５％の収率）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（３００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta$  １．９３（s，３H）２．４８（s，３H）２．６０（s，３H）４．８９（br s，１H）６．３９（s，１H）６．４８－６．５０（m，１H）６．８６－６．８８（m，１H）７．７９（s，１H）８．８７（s，２H）；MS（ESI） $m/z$ ：３１３．０（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

#### 【０１８８】

##### 実施例Ａ４５：

実施例Ａ６０の手順の後に、実施例Ｃ２（０．４２ｇ、２．１ｍｍｏｌ）、エチル２－（３－アミノフェニル）アセテート（０．３８ｇ、２．１ｍｍｏｌ）及び $\text{K}_2\text{CO}_3$ （０．４４ｇ、３．２ｍｍｏｌ）を反応させ、６－（３－アミノフェニル）－８－エチル－２－（メチルチオ）ピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－７（８Ｈ）－オン（０．４４ｇ、６６％の収率）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（４００MHz， $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta$  ８．９３（s，１H）７．９９（s，１H）７．０８（t， $J=8.0\text{Hz}$ ，１H）６．９１（t， $J=2.0\text{Hz}$ ，１H）６．７８（dt， $J=7.6, 1.2\text{Hz}$ ，１H）６．６０（m，１H）５．１４（s，２H）４．０４（q， $J=7.2\text{Hz}$ ，２H）２．６２（s，３H）１．２６，t， $J=3\text{H}$ ；MS（ESI） $m/z$ ：３１３．２〔 $\text{M}+\text{H}$ 〕 $^+$ 。

#### 【０１８９】

##### 実施例Ａ４６：

－１５℃で攪拌している発煙 $\text{HNO}_3$ （１５ｍＬ）に、内部温度を－１０℃以下に維持しながら、２－ブロモ－４－フルオロフェニル酢酸（１０ｇ、４３ｍｍｏｌ）を少しずつ添加した。添加終了後、反応液を１５分にわたり攪拌し、＋５℃に加温した。混合液を、氷（５００ｇ）上に注いだ。わずかに粘着性の固体として生成物が得られ、それをスパチュラで砕いて粉状にした。氷が完全に溶けるまで、懸濁液を激しく攪拌した。まだ冷たいうちに、固体を濾過によって回収し、十分に $\text{H}_2\text{O}$ （１Ｌ）で洗浄した。固体を真空下で乾燥させ、淡黄色の固体として２－（２－ブロモ－４－フルオロ－５－ニトロフェニル）酢酸（６．０４ｇ、５１％の収率）を得た。それを次の反応においてそのまま用いた。

#### 【０１９０】

２－（２－ブロモ－４－フルオロ－５－ニトロフェニル）酢酸（６．０４ｇ、２１．７ｍｍｏｌ）及び濃 $\text{H}_2\text{SO}_4$ （１．２ｍＬ）を、 $\text{EtOH}$ （１００ｍＬ）に添加し、８５

10

20

30

40

50

℃で加熱しながら攪拌した。1. 5時間後、反応完了後の反応液を室温に冷却し、できるだけ完全に濃縮し、残余物をMTBE (50 mL) に溶解させ、H<sub>2</sub>O (2×)、塩水 (2×) で洗浄し、乾燥 (MgSO<sub>4</sub>) させ、濾過し、蒸発させ、濃いオレンジ色の油状物を得た。粗製の油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、エチル 2- (2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル) アセテート (5. 8 g、87% の収率) を得た。

#### 【0191】

エチル 2- (2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル) アセテート (1. 00 g、3. 27 mmol)、PdCl<sub>2</sub> (PPh<sub>3</sub>)<sub>2</sub> (115 mg、0. 16 mmol)、CuI (44 mg、0. 23 mmol) 及びトリメチルシリルアセチレン (0. 7 mL、4. 9 mmol) を、Et<sub>3</sub>N (5 mL) に溶解させた。混合液から真空により直ちにガスを除去し、フラスコにN<sub>2</sub> を添加した。混合液を、50℃で一晩加熱した。水を添加し、次に溶液をEtOAc (3×) で抽出した。有機相を、NH<sub>4</sub>Cl、塩水で洗浄し、乾燥させた (MgSO<sub>4</sub>)。溶媒を除去し、次に残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、エチル 2- (4-フルオロ-5-ニトロ-2- (2- (トリメチルシリル) エチニル) フェニル) アセテート (0. 66 g、62% の収率) を得た。

#### 【0192】

MeOH/THF (1:1、20 mL) 中のエチル 2- (4-フルオロ-5-ニトロ-2- (2- (トリメチルシリル) エチニル) フェニル) アセテート (0. 66 g、2. 04 mmol) の攪拌懸濁液に、NH<sub>4</sub>Cl (1. 09 g、20. 4 mmol)、次にZnの粉末 (1. 33 g、20. 4 mmol) を添加した。1. 5時間攪拌した後、混合液をセライトで濾過し、MeOHでリンスした。合わせた濾過液を濃縮し、塩水で希釈し、THF (2×) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (1×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮し、エチル 2- (5-アミノ-4-フルオロ-2- (2- (トリメチルシリル) エチニル) フェニル) アセテート (0. 54 g、90% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6. 86 (d, J = 12. 0 Hz, 1H) 6. 47 (d, J = 8. 8 Hz, 1H) 5. 47 (br s, 2H) 3. 88 (d, J = 6. 8 Hz, 2H) 3. 43 (s, 2H) 1. 00 (d, J = 6. 8 Hz, 3H) 0. 00 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 294. 0 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0193】

4 mL のDMF中のエチル 2- (5-アミノ-4-フルオロ-2- (2- (トリメチルシリル) エチニル) フェニル) アセテート (0. 30 g、1. 02 mmol) 及び実施例 C1 (0. 19 g、1. 02 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0. 87 g、2. 66 mmol) を添加し、更に反応混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を水 (50 mL) で希釈し、攪拌し、濾過し、水で洗浄し、粗生成物を得た。粗生成物を濾過し、真空下で乾燥させ、6- (5-アミノ-2-エチニル-4-フルオロフェニル) -8-メチル-2- (メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (300 mg、71% の収率) を得た。それを次の反応にそのまま用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8. 87 (s, 1H) 7. 90 (s, 1H) 7. 15 (d, J = 12. 0 Hz, 1H) 6. 69 (d, J = 9. 2 Hz, 1H) 5. 65 (s, 2H) 3. 77 (s, 1H) 3. 60 (s, 3H) 2. 57 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 341. 0 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0194】

実施例 A1 と同様の手順を使用して、6- (5-アミノ-2-エチニル-4-フルオロフェニル) -8-メチル-2- (メチルチオ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (0. 250 g、0. 734 mmol)、MCPBA (0. 217 g、0. 881 mmol) 及び2 Mのメチルアミン (1. 5 mL、2. 95 mmol) を反応させ、6- (5-アミノ-2-エチニル-4-フルオロフェニル) -8-メチル-2- (メチルアミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H) -オン (140 mg、59% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8. 59 (s, 1H)

7.82 (m, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.15 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H) 6.71 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H) 5.61 (s, 2H) 3.78 (s, 1H) 3.58 (s, 3H) 2.90 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H); MS (ESI)  $m/z$ : 324.2 ( $M+H^+$ ).

【0195】

実施例 A 47:

エチル 2-(4-フルオロ-5-ニトロ-2-(2-(トリメチルシリル)エチニル)フェニル)アセテート (0.85 g, 2.6 mmol) 及び  $K_2CO_3$  (3.6 g) を THF/MeOH (5:1, 30 mL) に溶解させ、混合液を室温で一晩攪拌した。反応混合液を  $Et_2O$  で希釈し、飽和  $NH_4Cl$  溶液で洗浄し、有機層を乾燥させ ( $MgSO_4$ ) 濾過し、濃縮し、残余物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-(2-エチニル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸を得た。

10

【0196】

エチル 2-(2-エチニル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)酢酸及び濃  $H_2SO_4$  を、 $EtOH$  (5 mL) に添加し、85℃で加熱しながら攪拌した。4時間後、反応完了後の反応液を室温に冷却し、できるだけ完全に濃縮し、残余物を MTBE (50 mL) に溶解させ、 $H_2O$  (2×)、塩水 (2×) で洗浄し、乾燥 ( $MgSO_4$ ) させ、濾過し、蒸発させ、濃いオレンジ色の油状物として所望の生成物を得た。粗製の油状物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-(2-エチニル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセテート (160 mg, 21% の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 252.0 ( $M+H^+$ ).

20

【0197】

エチル 2-(2-エチニル-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセテート (160 mg, 0.64 mmol) を MeOH (5 mL) 及び  $EtOAc$  (5 mL) に溶解させ、更に Pd-C (20 mg) を添加した。反応混合液を室温で一晩 Parr 水素化装置 (46 psi) に入れ、振盪した。反応混合液を濾過し、メタノールで洗浄し、濃縮し、エチル 2-(5-アミノ-2-エチル-4-フルオロフェニル)アセテート (135 mg, 93% の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 226.2 ( $M+H^+$ ).

【0198】

エチル 2-(5-アミノ-2-エチル-4-フルオロフェニル)アセテート (135 mg, 0.6 mmol) 及び実施例 C1 (110 mg, 0.6 mmol) の DMF (2 mL) 中の溶液に、炭酸セシウム (500 mg, 1.5 mmol) を添加し、室温で一晩攪拌した。反応混合液を水 (50 mL) で希釈し、攪拌し、濾過し、洗浄し、粗生成物を得た。粗生成物を、室温で一晩  $EtOH$  中で攪拌した。固体をフィルターで濾過し、洗浄し、乾燥させ、6-(5-アミノ-2-エチル-4-フルオロフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (100 mg, 48% の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ 、主な異性体):  $\delta$  8.87 (s, 1H) 7.81 (s, 1H) 6.91 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H) 6.54 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H) 4.98 (s, 2H) 3.63 (s, 3H) 2.60 (s, 3H) 2.26 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 0.97 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H) MS (ESI)  $m/z$ : 345.0 ( $M+H^+$ ).

30

40

【0199】

実施例 A 48:

エチル 2-(2-ブロモ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセテート (1.0 g, 3.27 mmol) 及びシアン化亜鉛 (0.77 g, 6.54 mmol) を、DMF (8 mL) に添加し、真空下でガスを除去し、アルゴン (4×) を充填した。パラジウムテトラキス(トリフェニルホスフィン) (380 mg, 0.32 mmol) を添加し、反応液をマイクロ波を使い 160℃で 30 分間加熱した。溶液を  $EtOAc$  で希釈し、更に固体をフィルターで濾過し、濾過液を塩水 (3×) で洗浄し、乾燥 ( $Na_2SO_4$ ) させ、真空濃縮し、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィーで精製し、エチル 2-(2-シ

50

アノ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル) アセテート (0.3 g、37%の収率) を得た。

#### 【0200】

メタノール及びEtOAc (1:1、10 mL) 中のエチル2-(2-シアノ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル) アセテートの溶液に、10%のPd/Cを添加した。溶液を室温で3日間、H<sub>2</sub> (1気圧) 下で攪拌した。溶液を濾過し、蒸発させ、エチル2-(5-アミノ-2-シアノ-4-フルオロフェニル) アセテート (0.21 g、81%の収率) を得た。

#### 【0201】

4 mLのDMF中のエチル2-(5-アミノ-2-シアノ-4-フルオロフェニル) アセテート (0.21 g、0.95 mmol) 及び実施例C1 (0.17 g、0.95 mmol) の溶液に、炭酸セシウム (0.80 g、2.46 mmol) を添加し、更に反応混合液を室温で一晩攪拌した。反応混合液を水 (50 mL) で希釈し、攪拌し、濾過し、水で洗浄し、粗生成物を得た。粗生成物を濾過し、真空中で乾燥させ、4-アミノ-5-フルオロ-2-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) ベンゾニトリル (125 mg、39%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.94 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.61 (d, J=11.6 Hz, 1H) 6.82 (d, J=8.8 Hz, 1H) 6.35 (s, 2H) 3.65 (s, 3H) 2.62 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 342.0 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0202】

##### 実施例A49:

実施例A1と同様の手順を使用して、THF (1 mL) 中の実施例A59 (0.18 g、0.52 mmol)、MCPBA (0.1 g、0.57 mmol) 及び2M メチルアミンを反応させ、淡黄色の固体 (105 mg、61%の収率) として6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルアミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.57 (s, 1H) 7.72 (s, 1H) 7.06 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H) 6.97 (dd, J=11.2 Hz, 8.4 Hz, 1H) 6.72-6.68 (m, 1H) 5.77-5.74 (m, 1H) 5.11 (br s, 2H) 2.88 (d, J=4.8 Hz, 3H) 1.57-1.51 (m, 6H); MS (ESI) m/z: 328.3 (M+H<sup>+</sup>)。 30

#### 【0203】

##### 実施例A50:

実施例A1と同様の手順を使用して、THF (3当量) 中の実施例A41 (0.6 g、1.7 mmol) 及び2Mのメチルアミンを反応させ、白色固体 (0.31 g、54%の収率) として6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-エチル-2-(メチルアミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>): δ 8.53 (s, 1H) 7.55 (s, 1H) 6.85-6.82 (m, 2H) 6.70 (d, J=9.6 Hz, 1H) 4.46-4.43 (m, 2H) 3.05 (d, J=4.8 Hz, 3H) 1.31-1.27 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 328.0 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0204】

##### 実施例A51:

実施例A1と同様の手順を使用して、THF (3当量) 中の実施例A42 (0.5、1.4 mmol)、MCPBA (0.26 g、1.5 mmol) 及び2Mのメチルアミンを反応させ、泡状物 (0.33 g、69%の収率) として6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルアミノ) ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.62-8.54 (m, 1H) 7.72-7.69 (m, 1H) 7.54 (s, 50

$^1\text{H}$ ) 6.84 (d,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 1H) 6.57 (d,  $J=9.6\text{ Hz}$ , 1H) 5.74 (brs, 2H) 4.90 (brs, 2H) 2.88 (d,  $J=4.4\text{ Hz}$ , 1H) 1.94 (s, 3H) 1.56–1.50 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 342.0 ( $M+H^+$ ).

#### 【0205】

##### 実施例 A 5 2 :

DME (10 ml) 中の 6-ブromo-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (0.78 g, 2 mmol, J. Med. Chem., 48, 2371, 2005) のガス除去された溶液に、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.1 g, 5% の mol)、4-フルオロ-3-ニトロフェニルホウ酸 (0.5 g, 3 mmol) 及び 2M の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液 (3 ml, 6 mmol) を添加し、混合液を 16 時間 80 °C で加熱した。混合液を水 (40 mL) に注ぎ、生成物を EtOAc (3 × 25 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィで精製し、オフホワイトの固体 (0.82 g, 88% の収率) として、6-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オンを得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.94 (s, 1H) 8.52 (dd,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 2.4 Hz, 1H) 8.28 (s, 1H) 8.15–8.12 (m, 1H) 7.70 (dd,  $J=11.6\text{ Hz}$ , 8.8 Hz, 1H) 5.81–5.78 (m, 1H) 2.63 (s, 3H) 1.60 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 375.0 ( $M+H^+$ ).

#### 【0206】

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、ジオキサン (8 mL) 中の 6-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (0.82 g, 2.2 mmol)、MCPBA (0.38 g, 2.2 mmol) 及び 0.5 M のアンモニアを反応させ、黄色の固体 (0.52 g, 69% の収率) として 2-アミノ-6-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オンを得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>):  $\delta$  8.61 (s, 1H) 8.44 (dd,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 2.4 Hz, 1H) 8.03–8.00 (m, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.48 (dd,  $J=10.8\text{ Hz}$ , 7.6 Hz, 1H) 5.96–5.92 (m, 1H) 2.63 (s, 3H) 1.64 (d,  $J=6.4\text{ Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 344.3 ( $M+H^+$ ).

#### 【0207】

EtOAc 及びメタノール (5:1, 30 mL) 中の 2-アミノ-6-(4-フルオロ-3-ニトロフェニル)-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (0.52 g, 1.5 mmol) の溶液に、カーボン上のパラジウム (10% mol, 50 mg) を添加し混合液を室温で 16 時間水素雰囲気下で攪拌した。混合液をセライトパッドで濾過し、パッドを EtOAc (2 × 10 mL) で洗浄し、合わせた濾過液を真空濃縮、粗生成物を得た。シリカゲルクロマトグラフィで精製し、オフホワイトの固体 (0.34 g, 72% の収率) として、2-アミノ-6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-イソプロピルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オンを得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.60 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.22 (s, 2H) 7.08 (dd,  $J=9.2\text{ Hz}$ , 1.2 Hz, 1H) 6.99 (dd,  $J=10.8\text{ Hz}$ , 8.4 Hz, 1H) 6.74–6.70 (m, 1H) 5.78–5.76 (m, 1H) 5.13 (s, 2H) 1.53 (d,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 314.0 ( $M+H^+$ ).

#### 【0208】

##### 実施例 A 5 3 :

実施例 A 7 と同様の手順を使用して、N, N-ジメチルプロパン-1, 3-ジアミン (

10

20

30

40

50

3. 27 g、32 mmol) 及び実施例 A 11 (100 mg、0.32 mmol) を反応させ、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-7-(3-(ジメチルアミノ)プロピルアミノ)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(93 mg、77%の収率)を得た。MS (ESI) m/z: 384.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0209】

実施例 A 54:

THF/MeOH (2:1、15 mL) 中の実施例 A 11 (0.200 g、0.629 mmol)、KOAc (0.093 g、0.944 mmol) 及び10%のPd/C (0.33 g、0.031 mmol) の溶液を、H<sub>2</sub> 雰囲気下で室温で一晩攪拌した。混合液をセライトで濾過し、MeOHでリンスした。合わせた濾過液を濃縮し、飽和NaHCO<sub>3</sub>で希釈し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (1×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、濃縮し、黄色の固体として3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.161 g、90%) を得た。MS (ESI) m/z: 284.0 (M+H<sup>+</sup>)。

【0210】

実施例 A 55:

DMF (20 mL) 中のエチル (3-アミノ-4-フルオロフェニル) アセテート (3.5 g、17.6 mmol) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (6.1 g、44.1 mmol) の混合液を、室温で30分間攪拌した。実施例 C 3 (2.5 g、14.7 mmol) を上記の混合液に添加し、得られる混合液を10時間80℃で攪拌した。DMFを減圧下で除去し粗残余物をH<sub>2</sub>Oに懸濁させ、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (4 g、90%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.75 (s, 1H) 8.07 (s, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.13-7.00 (m, 2H) 6.80 (m, 1H) 5.21 (s, 2H) 3.61 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: 304.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0211】

実施例 A 56:

実施例 A 7と同様の手順を使用して、N,N-ジメチルエタン-1,2-ジアミン (6.0 mL、55 mmol) 及び実施例 A 55 (150 mg、0.49 mmol) を反応させ、黄色の固体として3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (151 mg、86%の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 356.3 (M+H<sup>+</sup>)。

【0212】

実施例 A 57:

実施例 A 60 (1.1 g、3.7 mmol) 及び25%のCH<sub>3</sub>NH<sub>2</sub>/EtOH溶液 (10 mL) の混合液を、2時間銅製容器中で160℃で加熱した。冷却した反応液混合液を濾過し、固体を再結晶させ (EtOH)、6-(3-アミノフェニル)-8-メチル-2-メチルアミノ-8H-ピリド [2,3-d] ピリミジン-7-オン (610 mg、59%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.69 及び 8.61 (s, 1H) 7.78 (m, 2H) 7.01 (t, J=7.8 Hz, 1H) 6.85 (br s, 1H) 6.73 (d, J=7.8 Hz, 1H) 6.51 (d, J=7.8 Hz, 1H) 5.05 (br s, 2H) 3.56 及び 3.52 (s, 3H) 2.88 (m, 3H)。MS (ESI) m/z: 282.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0213】

実施例 A 58:

KF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40重量%、10 g、69 mmol) を、DMAc (80 mL) 中の実施例 C 7 (6 g、30 mmol) 及びエチル (3-アミノ-4-フルオロフェニル) アセテート (6 g、30 mmol) の溶液に添加した。反応混合液を室温で1時間攪拌し

た。混合液を濾過し、濾過液を真空下で濃縮し、残余物を水に注ぎ、沈殿物を濾過して回収し、エチルエーテルで洗浄し、真空内で乾燥させ、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(7g、70%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400Hz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.71(s, 1H) 8.00(s, 1H) 7.76(s, 1H) 7.11(dd, J=9.2、2.4Hz, 1H) 7.05(dd, J=11.6、8.4Hz, 1H) 6.76(m, 1H) 5.18(s, 2H) 5.15(m, 1H) 1.52(d, J=7.2Hz, 1H); MS(ESI) m/z: 332.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0214】

3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-7-クロロ-1-イソプロピル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(4g、12.1mmol)及び(4-メトキシベンジル)メチルアミン(15mL)の混合液から減圧下でガスを除去し、4時間N<sub>2</sub>下で、180℃で加熱した。冷却後、反応混合液をEt<sub>2</sub>Oで希釈した。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、真空内で乾燥させ、(4-メトキシベンジル)メチルアミンHCl塩で汚染された固体として3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-[(4-メトキシベンジル)-メチル-アミノ]-1H-[1,6]のナフチリジン-2-オン(5.3g)を得た。

#### 【0215】

上記の調製された3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-[(4-メトキシベンジル)-メチル-アミノ]-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(5.3g)を、DCM(150mL)中でTFA(50mL)と混合し、得られる混合液を一晩還流加熱した。揮発性物質を減圧下で除去し、残余物を10%のHCl水溶液に溶解させた。水性層をEtOAc(3×100mL)で洗浄し、水性層をpH11にアルカリ化し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出液を、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、3-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-1-イソプロピル-7-メチルアミノ-1H-[1,6]ナフチリジン-2-オン(1.26g、2ステップの収率32%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.36(s, 1H) 7.70(s, 1H) 7.06(dd, J=8.4、2.0Hz, 1H) 6.94(dd, J=11.6、8.4Hz, 1H) 6.88(m, 1H) 6.72(m, 1H) 6.39(s, 1H) 5.07(m, 1H) 5.06(s, 2H) 2.83(d, J=4.8Hz, 1H) 1.51(d, J=6.8Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 327.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0216】

実施例A59:

方法1:

DMF(5mL)中の実施例A15(0.5g、1.7mmol)の溶液に、室温でNaH(0.048g、2.0mmol)を加えた。30分間攪拌した後に、2-ヨードプロパン(0.56g、3.3mmol)を添加し、混合液を室温で3時間攪拌し、飽和NH<sub>4</sub>Cl溶液を添加し、生成物を酢酸エチル(2×35mL)で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、粗残余物を得た。シリカゲルクロマトグラフィで精製し、淡い橙色固体(0.18g、32%の収率)として、6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.88(s, 1H) 7.93(s, 1H) 7.10(dd, J=8.8Hz, 2.0Hz, 1H) 7.02(dd, J=11.2Hz, 8.4Hz, 1H) 6.77-6.73(m, 1H) 5.78-5.74(m, 1H) 5.19(brs, 2H) 2.60(s, 3H) 1.56(d, J=7.2Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 345.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0217】

方法2:

10

20

30

40

50

実施例C6 (3.0 g、14.2 mmol)、エチル2-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)アセテート (2.8 g、14.2 mmol) 及びKF/Al<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40重量%、9 g、62 mmol) を、DMAc (30 mL) に添加し、室温で12時間攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過液を減圧下で濃縮し、エチルエーテルで洗浄し、真空内で乾燥させ、6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (2.1 g、42.9%の収率) を得た。

#### 【0218】

##### 実施例A60:

クロトリメチルシラン (13.3 g、122 mmol) をEtOH (100 mL) 中の2-(3-ニトロフェニル)アセトニトリル (10 g、61.2 mmol) の溶液に添加し、混合液を一晩還流した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水を添加し混合液をNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 飽和水溶液 pH=7 に中和し、EtOAc (3×70 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、エチル2-(3-ニトロフェニル)アセテート (12 g、94%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.15 (s, 1H) 8.10 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.71 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.61 (t, J=8.0 Hz, 1H) 4.06 (q, J=7.2 Hz, 2H) 3.85 (s, 2H) 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

#### 【0219】

メタノール (100 mL) 中のエチル2-(3-ニトロフェニル)アセテート (12 g、57.4 mmol) 及びPd/C (1.2 g、10%) の混合液を、12時間室温で水素化した (45 psi)。混合液を濾過し、濾過液を濃縮し、エチル2-(3-アミノフェニル)アセテート (10 g、97%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.91 (t, J=7.6 Hz, 1H) 6.42-6.40 (m, 2H) 6.35 (d, J=7.6 Hz, 1H) 5.00 (s, 2H) 4.03 (q, J=7.2 Hz, 2H) 3.41 (s, 2H) 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

#### 【0220】

実施例C1 (5.1 g、27.9 mmol)、エチル2-(3-アミノフェニル)アセテート (5.0 g、29.3 mmol) 及びK<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (7.7 g、55.8 mmol) をDMF (60 mL) に添加し、得られる混合液を10時間100℃で攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水 (100 mL) で希釈し、水性層をEtOAc (3×70 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、6-(3-アミノフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (5.2 g、62.7%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.89 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.05 (t, J=8.0 Hz, 1H) 6.87 (s, 1H) 7.76 (d, J=7.6 Hz, 1H) 6.57 (d, J=8.4 Hz, 1H) 5.11 (s, 2H) 3.64 (s, 3H) 2.59 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 299.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0221】

##### 実施例A61:

実施例C3 (3.2 g、18.8 mmol)、実施例D6 (4.0 g、18.8 mmol) 及びCs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (12.3 g、37.6 mmol) をDMF (80 mL) に添加し、4時間攪拌しながら80℃に加熱し、反応混合液を水 (600 mL) に注ぎ、沈殿物を濾過して回収し、減圧下で乾燥させ、3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (5.0 g、83%の収率) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.74 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.09 (d, J=8.4 Hz, 1H) 6.57 (dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 1H) 6.52 (s, 1H) 5.31 (s, 2H) 3.60 (s, 3H)。

## 【0222】

3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-7-クロロ-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(5g、15.67mmol)、4-メトキシベンジルメチルアミン(3.6g、23.5mmol)及びNMP(80mL)中のDBU(3.7g、23.5mmol)の混合液を、N<sub>2</sub>下、4時間180℃で加熱した。反応液を室温に冷却し、水(600mL)に注いだ。沈殿物を濾過して回収し、真空内で乾燥させ、7-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ-3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(6.5g、95%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.46(s, 1H) 7.68(s, 1H) 7.16(d, J=8.8Hz, 2H) 7.06(d, J=8.4Hz, 1H) 6.85(d, J=8.8Hz, 2H) 6.54-6.51(m, 2H) 6.29(s, 1H) 5.23(s, 2H) 4.85(s, 2H) 3.69(s, 3H) 3.51(s, 3H) 3.07(s, 3H)。

10

## 【0223】

トリフルオロ酢酸(10mL、134mmol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(50mL)中の7-(4-メトキシベンジル)(メチル)アミノ-3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1-メチル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(4g、9.2mmol)の溶液に添加した。混合液を、3時間還流加熱した。反応混合液を減圧下で濃縮し、HCl水溶液に溶解させ、EtOAc(3×50mL)で洗浄し、水性層を、pH8の飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液でpH8に中和し、EtOAc(3×50mL)で抽出した。合わせた抽出液を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、減圧下で濃縮し、残余物を、クロマトグラフィーで精製し、3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1-メチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.7g、58%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.36(s, 1H) 7.63(s, 1H) 7.06-7.00(m, 2H) 6.54-6.50(m, 2H) 6.14(s, 1H) 5.21(s, 2H) 3.48(s, 3H) 2.84(d, J=4.8Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 314.9 [M+H]<sup>+</sup>。

20

## 【0224】

## 実施例A62:

実施例61の3-ステップ手順を使用して、実施例C5(3.5g、18.8mmol)、実施例D6(4.0g、18.8mmol)、Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>(12.3g、37.6mmol)、4-メトキシベンジルメチルアミン(3.6g、23.5mmol)及びトリフルオロ酢酸(10mL、134mmol)を反応させ、3-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.68g、3つのステップで27%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.36(s, 1H) 7.62(s, 1H) 7.05(dd, J=7.2, 2.0Hz, 1H) 6.96(q, J=4.8Hz, 1H) 6.54-6.50(m, 2H) 6.21(s, 1H) 5.21(s, 2H) 4.11(q, J=7.2Hz, 2H) 2.84(d, J=4.8Hz, 3H) 1.18(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 329.2 [M+H]<sup>+</sup>。

30

40

## 【0225】

## 実施例A63:

実施例A1と同様の手順を使用して、THF(6mL)中の実施例A18(1.01g、2.77mmol)及び2Mのメチルアミンを反応させ、シリカゲルクロマトグラフィーで精製し、オレンジ色の固体(0.55g、57%の収率)として6-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)-8-エチル-2-(メチルアミノ)ピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オンを得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.59(s, 1H) 7.84-7.81(m, 1H) 7.67(s, 1H) 6.20(d, J=11.2Hz, 1H) 6.72(d, J=9.6Hz, 1H) 5.33(s, 2H) 4.35-4.30(m, 2H) 2.89(d, J=6.0Hz, 3H)

50

) 1. 21 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 348.0 ( $M+H^+$ ).

#### 【0226】

##### 実施例 A 64:

実施例 D 6 (1.0 g、4.68 mmol)、実施例 C 1 (0.858 g、4.68 mmol) 及び Cs<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (3.96 g、12.2 mmol) を、実施例 A 10 (方法 3) の手順によって DMF (18 mL) 中に添加し、6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (1.37 g、88% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.90 (s, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.10 (d,  $J = 8.0 \text{ Hz}$ , 1H) 6.58 (dd,  $J = 8.8, 2.4 \text{ Hz}$ , 1H) 6.53 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H) 5.33 (s, 2H) 3.64 (s, 3H) 2.61 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 330.0 ( $M+H^+$ ).

10

#### 【0227】

6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-8-メチル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (0.500 g、1.5 mmol)、mCPBA (0.481 g、1.953 mmol) 及びメチルアミン (0.76 mL、THF 中 2.0 M、1.52 mmol) を、実施例 A 1 と同様に反応させ、6-(5-アミノ-2-クロロフェニル)-8-メチル-2-(メチルアミノ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7 (8H)-オン (0.378 g、80% の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 316.0 ( $M+H^+$ ).

20

#### 【0228】

##### 実施例 A 65:

実施例 C 5 (1.8 g、10 mmol) 及びエチル 2-(5-アミノ-2-メチルフェニル)アセテート (1.9 g、10 mmol) 及び KF/AI<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (40%、5.4 g、37 mmol) を、実施例 A 11 の手順によって、DMAc (40 mL) に添加し、3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.9 g、61% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.73 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.68 (s, 1H) 6.87 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H) 6.49 (d,  $J = 8.4 \text{ Hz}$ , 1H) 6.41 (m, 1H) 4.89 (s, 2H) 4.24 (q,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 2H) 1.92 (s, 3H) 1.16 (t,  $J = 7.2 \text{ Hz}$ , 3H).

30

#### 【0229】

実施例 A 26 と同様の手順を使用して、3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-7-クロロ-1-エチル-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (1.9 g、6.4 mmol)、4-メトキシベンジルメチルアミン (1.5 g、9.6 mmol)、DBU (1.6 g、9.6 mmol) 及びトリフルオロ酢酸 (10 mL、134 mmol) を反応させ、3-(5-アミノ-2-メチルフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1, 6-ナフチリジン-2 (1H)-オン (0.84 g、43% の収率、2 ステップ) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  8.36 (s, 1H) 7.56 (s, 1H) 6.91-6.82 (m, 2H) 6.47-6.39 (m, 2H) 6.22 (s, 1H) 4.80 (s, 2H) 4.13 (q,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 2H) 2.84 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 3H) 1.92 (s, 3H) 1.19 (t,  $J = 6.9 \text{ Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 308.9 [ $M+H$ ]<sup>+</sup>.

40

#### 【0230】

##### 実施例 B 1:

フェニルヒドラジン及び 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリルを、文献手順に従って反応させ、3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミンを得た。国際公開第 2006/071940 号を参照。

#### 【0231】

50

実施例 B 2 :

メチルヒドラジン及び 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリルを、文献手順に従って反応させ、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-アミンを得た。国際公開第 2006/071940 号を参照。

## 【0232】

実施例 B 3 :

3-(2-アミノ-2-オキソエチル)フェニルヒドラジン及び 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリルを、文献手順に従って反応させ、2-(3-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾル-1-イル)フェニル)アセトアミドを得た。WO 2006/071940 を参照。

10

## 【0233】

実施例 B 4 :

MeOH 中の 5-ニトロ-1H-インダゾール (25 g、0.153 mmol) 及び 10% の Pd/C (2.0 g) の混合液を、一晚 H<sub>2</sub> (1 気圧) 下で攪拌した。濾過後、濾過液を濃縮し、黄色の固体として 1H-インダゾル-5-イルアミン (20 g、97% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.50 (brs, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.21 (d, J=8.7 Hz, 1H) 6.77 (d, J=8.7 Hz, 1H) 6.74 (s, 1H) 4.71 (brs, 1H) 3.15 (d, J=4.8 Hz, 2H) ; MS (ESI) m/z : 134 (M+H<sup>+</sup>) 。

## 【0234】

20

濃 HCl (50 mL) 中の 1H-インダゾル-5-イルアミン (20 g、153 mmol) の溶液に、NaNO<sub>2</sub> (19 g、158 mmol) の水溶液 (50 mL) を 0℃ で添加し、得られる混合液を、1 時間攪拌した。次に濃 HCl (70 mL) (0℃ に予め冷却) 中の SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (90 g、306 mmol) の溶液を添加し、反応溶液を室温で 2 時間攪拌した。沈殿物を濾過し、エーテルで洗浄し、黄色の固体として (1H-インダゾル-5-イル)-ヒドラジン塩酸塩を得た。それを精製せずに次の反応にそのまま用いた。。

## 【0235】

EtOH (200 mL) 中の (1H-インダゾル-5-イル)-ヒドラジン塩酸塩及び 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (19 g、1.05 当量) の混合液を、一晚還流加熱した。反応液を濃縮し、残余物をカラムクロマトグラフィで精製し、3-tert-ブチル-1-(1H-インダゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-アミン (23 g、2 ステップで 60%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.24 (s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.75 (d, J=9.0 Hz, 1H) 7.45 (dd, J=9.0 Hz, 1.8 Hz, 1H) 5.7 (s, 1H) 1.31 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 256 (M+H<sup>+</sup>) 。

30

## 【0236】

ジオキサン (100 mL) 中の 3-tert-ブチル-1-(1H-インダゾル-5-イル)-1H-ピラゾル-5-アミン (14 g、48 mmol) の溶液に、室温の 10% の NaOH (50 mL) を添加し、混合液を 0.5 時間攪拌した。Boc 無水物 (12 g、1.2 当量) を混合液に添加し、溶液を 3 時間攪拌した。混合液を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製し、tert-ブチル 5-(5-アミノ-3-tert-ブチル-1H-ピラゾル-1-イル)-1H-インダゾール-1-カルボキシレート (7.8 g、46%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.44 (s, 1H) 8.10 (d, J=9.0 Hz, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.82 (d, J=9.0 Hz, 1H) 5.39 (s, 1H) 5.24 (brs, 2H) 1.65 (s, 9H) 1.21 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 356 (M+H<sup>+</sup>) 。

40

## 【0237】

実施例 B 5 :

50

フェニルヒドラジン及び3-オキソ-3-(チオフェン-2-イル)プロパンニトリルを、文献手順に従って反応させ、1-フェニル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾル-5-アミンを得た。国際公開第2006/071940号を参照。

**【0238】**実施例B6：

メチルヒドラジン(0.35g、7.6mmol)及び2-チオニルアセトニトリル(1.1g、7.6mmol)を、18時間、エタノール中で、濃塩酸(1滴)の存在下、80℃で加熱した。溶媒を除去し、飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液(35mL)を添加し、生成物を酢酸エチル(2x30mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)濃縮し、固体として1-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾル-5-アミン(1.25g、92%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.34(dd, J=4.8Hz, 1.2Hz, 1H) 7.19(dd, J=3.6Hz, 1.2Hz, 1H) 7.00(dd, J=4.8Hz, 3.6Hz, 1H) 5.80(s, 1H) 5.29(s, 2H) 3.51(s, 3H); MS(ESI) m/z: 180.0 (M+H<sup>+</sup>)。 10

**【0239】**実施例B7：

3-フルオロフェニルホウ酸(0.70g、5.0mmol)、エチル3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.981g、5.0mmol)、Cu(OAc)<sub>2</sub>(0.908g、5.0mmol)、ピリジン(2.45mL、30mmol)及び4A MS(1.9g)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(48mL)に添加し、4日間室温で空気に曝しながら攪拌した。反応混合液をEtOAc(150mL)で希釈し、3M HCl(2x50mL)、H<sub>2</sub>O(50mL)及び塩水(50mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィにより精製し、無色油状物としてエチル3-tert-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.786g、54%の収率)を得た。MS(ESI) m/z: 291 (M+H<sup>+</sup>)。 20

**【0240】**

1:1:1=THF/EtOH/H<sub>2</sub>O(36mL)中の、エチル3-tert-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート(0.786g、2.71mmol)の攪拌溶液に、室温でLiOH·H<sub>2</sub>O(0.568g、13.5mmol)を添加した。室温で一晩攪拌した後に、反応混合液を3M HCl(30mL)で希釈し、EtOAc(3x50mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水(2x30mL)で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、白色固体として3-tert-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.602g、85%の収率)を得た。MS(ESI) m/z: 263 (M+H<sup>+</sup>)。 30

**【0241】**

1,4-ジオキササン(9mL)中の3-tert-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.26g、0.60mmol)及びTEA(0.13mL、0.90mmol)の攪拌溶液に、DPPA(0.16mL、0.75mmol)を添加し、室温で30分間攪拌した後、2,2,2-トリクロロエタノール(0.58mL、6.0mmol)を添加し、反応液を2時間100℃で加熱した。反応混合液を塩水(10mL)で希釈し、EtOAc(3x20mL)で抽出した。合わせた有機相を、5%のクエン酸(10mL)、(飽和)NaHCO<sub>3</sub>(10mL)で洗浄し、乾燥(MgSO<sub>4</sub>)させ、濾過し、蒸発させ、粗生成物をクロマトグラフィにより精製し、無色油状物として2,2,2-トリクロロエチル 3-tert-ブチル-1-(3-フルオロフェニル)-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート(0.180g、73%の収率)を得た。MS(ESI) m/z: 410 (M+H<sup>+</sup>)。 40

**【0242】**実施例B8：

## 方法 1 :

キノリン-6-イルアミン (5 g、35 mmol) の濃 HCl (12 mL) 溶液に、NaNO<sub>2</sub> (2.42 g、35 mmol) の水溶液 (4 mL) を 0℃ で滴加した。得られる混合液を、1 時間攪拌し、次に 0℃ で濃塩酸 (15 mL) 中の SnCl<sub>2</sub> · 2H<sub>2</sub>O (15.8 g、70 mmol) の溶液を滴下して処理した。反応混合液を室温で 2 時間攪拌した。沈殿物を集められて、EtOH 及び Et<sub>2</sub>O で洗浄し、黄色の粉末として 1-(キノリン-6-イル) ヒドラジン塩酸塩 (4.3 g、77% の収率) を得た。それを精製せずに次の反応にそのまま用いた。

## 【0243】

EtOH (50 mL) 及び濃塩酸 (5 mL) 中の 1-(キノリン-6-イル) ヒドラジン塩酸塩 (4.0 g、20.5 mmol) 及びの 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (3.6 g、30 mmol) の混合液を、一晩還流加熱した。溶媒を除去した後、残余物をカラムクロマトグラフィで精製し、3-tert-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾル-5-アミン (2.8 g、51% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.84 (d, J=4.2 Hz, 1H) 8.37 (d, J=7.5 Hz, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.04 (s, 2H) 7.52, m, 1H 5.46 (s, 1H) 5.40 (br s, 2H) 1.29 (s, 9H)。MS (ESI) m/z (M+H<sup>+</sup>) : 267.2。

## 【0244】

## 方法 2 :

メチレンクロライド (100 mL) 中のトリフルオロメタンスルホン酸無水物 (42.8 g、0.15 mol) の溶液を、メチレンクロライド (500 mL) 中の 6-ヒドロキシキノリン (20.00 g、0.138 mol) 及びピリジン (23 g、0.277 mol) の 0℃ の溶液に滴加した。冷却浴槽を除去し、得られる溶液を 4 時間室温で攪拌した。反応混合液を水 (3×300 mL) で洗浄し、有機相を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空下で濃縮し、油状物として粗キノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (40 g、>100% の収率) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.00 (d, 1H, J=2.8 Hz) 8.50 (d, 1H, J=8.0 Hz) 8.21 (d, J=2.8 Hz, 1H) 8.18 (d, J=9.2 Hz, 1H) 7.80 (m, 1H) 7.64 (m, 1H) ; MS (ESI) m/z : 277.9 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0245】

ガスを除去されたトルエン (1 L) 中のキノリン-6-イルトリフルオロメタンスルホネート (40 g、0.14 mol)、ベンゾフェノンヒドラゾン (35.6 g、0.18 mol) 炭酸セシウム (74 g、0.23 mol) 及び 1, 1'-ビス (ジフェニルホスフィノ) フェロセン (2.5 g、4.5 mmol) の懸濁液に、パラジウムアセテート (0.013 g、0.058 mmol) を添加した。得られる混合液を、窒素雰囲気下で 90℃ に加熱した。16 時間後、混合液を真空濃縮し、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (石油エーテル中の 20-30% の EtOAc) で精製し、1-(ジフェニルメチレン)-2-(キノリン-6-イル) ヒドラジン (32 g、68.6% の収率) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.22 (s, 1H) 8.58 (t, J=1.8 Hz, 1H) 8.13 (d, J=3.6 Hz, 1H) 7.80 (d, J=3.6 Hz, 1H) 7.61 (d, J=3.9 Hz, 1H) 7.59-7.51 (m, 4H) 7.50 (d, J=3.6 Hz, 2H) 7.33-7.39 (m, 6H) ; MS (ESI) m/z : 324 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0246】

エタノール (500 mL) 中の 1-(ジフェニルメチレン)-2-(キノリン-6-イル) ヒドラジン (32 g、99 mmol) 及び 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (26 g、0.15 mol) の溶液を濃 HCl (80 mL、12 N、0.96 mol) で処理し、混合液を一晩還流加熱した。冷却した反応液混合液を真空下で濃縮し、残余物を Et<sub>2</sub>O で洗浄してジフェニルケトン除去し、粗生成物を、EtOAc に溶解

させ、飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液で中和した(pH8)。有機層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮し、残余物を、シリカゲルクロマトグラフィで更に精製し、3-*t*-ブチル-1-(キノリン-6-イル)-1*H*-ピラゾル-5-アミン(23g、87%の収率)を得た。 $^1\text{H}$ -NMR(300MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.86(m, 1H) 8.39(d,  $J=5.7\text{Hz}$ , 1H) 8.11-8.02(m, 3H) 7.54(m, 1H) 5.46(s, 1H) 5.42(b r s, 2H) 1.23(s, 9H); MS(ESI)  $m/z$  ( $M+H^+$ ): 267.2。

#### 【0247】

##### 実施例B9:

メチルヒドラジン(0.46、10mmol)及び2-フルオロフェニルアセトニトリル(1.63g、10mmol)を、エタノール(30mL)中、濃塩酸(1滴)の存在下、80℃で18時間加熱した。溶媒を除去し、飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液(35mL)を添加し、生成物を酢酸エチル(2×30mL)で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮して粗生成物を得、クロマトグラフィ(メタノール/ $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ )により精製し、濃厚な残余物として3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾル-5-アミン(1.25g、65%の収率)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  7.86(td,  $J=8.8\text{Hz}$ , 2.4Hz, 1H) 7.28-7.15(m, 3H) 5.71(d,  $J=4.4\text{Hz}$ , 1H) 5.28(b r s, 2H) 3.58(s, 3H); MS(ESI)  $m/z$ : 192.0( $M+H^+$ )。

#### 【0248】

酢酸エチル(30mL)及び $\text{NaHCO}_3$ 溶液(30mL)中の3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾル-5-アミン(1.19g、6.22mmol)の二相溶液に、イソペンチルクロロホルメート(1.28g、10.6mmol)を添加し、混合液を24時間室温で攪拌した。両方の層を分離し、水性層を酢酸エチル(1×30mL)で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濃縮し、粗生成物を得、それをクロマトグラフィ(酢酸エチル/ヘキサン)により精製し、糊のような塊としてプロプ-1-エン-2-イル3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1*H*-ピラゾル-5-イルカルバメート(1.15g、82%の収率)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  10.09(b r s, 1H) 7.90(td,  $J=8.0\text{Hz}$ , 1.6Hz, 1H) 7.38-7.22(m, 3H) 6.54(d,  $J=3.6\text{Hz}$ , 1H) 4.79-4.77(m, 2H) 3.76(s, 3H) 1.96(s, 3H); MS(ESI)  $m/z$ : 276.0( $M+H^+$ )。

#### 【0249】

##### 実施例B10:

EtOH(50mL)中の実施例B27(5.0g、31.4mmol)からの塩酸5-ヒドラジニル-2-メチルピリジン及び4,4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル(8.3g、66.3mmol)の混合液を、一晩還流加熱した。反応液を濃縮し、残余物をEtOAcに溶解させ、飽和 $\text{Na}_2\text{CO}_3$ 溶液で中和した。有機層を乾燥させ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮し、カラムクロマトグラフィで精製し、3-*tert*-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1*H*-ピラゾル-5-アミン(5.2g、71%の収率)を得た。 $^1\text{H}$  NMR(400MHz,  $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$  8.72(s, 1H) 7.81(dd,  $J=8.0$ , 2.4Hz, 1H) 7.23(d,  $J=8.4\text{Hz}$ , 1H) 5.54(s, 1H) 3.71(b r s, 1H) 2.58(s, 3H) 1.29(s, 9H); MS(ESI)  $m/z$ : 231.2( $M+H^+$ )。

#### 【0250】

##### 実施例B11:

無水THF(8.0mL)中の実施例B35(0.240g、0.86mmol)の攪拌溶液中に、室温で $\text{LiAlH}_4$ (THF中1.0M、2.6mL、2.6mmol)を添加し、得られる混合液を室温で1時間攪拌した。反応を $\text{H}_2\text{O}$ (0.10mL)、3M

10

20

30

40

50

NaOH (0.10 mL) 及び H<sub>2</sub>O (0.20 mL) の添加により慎重にクエンチし、混合液を室温で一晩攪拌した。懸濁液をセライトで濾過し、EtOAc (20 mL) で洗浄した。濾過液を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、黄色の油状物として 2-(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オール (0.208、105% の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 232.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0251】

DMF (2.0 mL) 中の 2-(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパン-1-オール (0.208 g、0.85 mmol) の溶液に、イミダゾール (0.32 g、4.7 mmol) 及び TBSCl (0.39 g、2.6 mmol) を添加した。得られる混合液を、室温で5時間攪拌した。溶媒を、減圧下で除去し、残留物を H<sub>2</sub>O (10 mL) で希釈し、EtOAc (2×20 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィにより精製し、淡黄色油状物として 3-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミン (0.125 g、42% の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 346.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0252】

##### 実施例 B12:

実施例 B11 と同様の手順を使用して、実施例 B36 を、42% の収率で、3-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾル-5-アミンに変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 5.59 (s, 1H) 3.69 (s, 3H) 3.55 (s, 2H) 1.26 (s, 6H) 0.89 (s, 9H) 0.00 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 284.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0253】

##### 実施例 B13:

カリウムtert-ブトキシド (0.51 g、4.5 mmol) を、DMSO (10 mL) に溶解させ、この溶液にエチル 3-(チオフエン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (1.01 g、4.5 mmol) を少しずつ添加し、15分間 Ar 下で攪拌した。この溶液に、徐々に 2-ヨードプロパン (1.2 g、6.8 mmol) を添加し、室温で1時間攪拌した。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液を添加し、生成物を EtOAc (2×40 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、糊のような塊 (0.88 g、73% の収率) として、エチル 1-イソプロピル-3-(チオフエン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, Acetone-d<sub>6</sub>): δ 7.47 (dd, J = 3.2 Hz, 1.2 Hz, 1H) 7.42 (dd, J = 4.8 Hz, 1.2 Hz, 1H) 7.12-7.09 (m, 2H) 5.57-5.51 (m, 1H) 4.37 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 1.50 (d, J = 6.8 Hz, 6H) 1.38 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 265.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0254】

THF (10 mL) 中のエチル 1-イソプロピル-3-(チオフエン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.88 g、3.3 mmol) の溶液に、LiOH 水溶液 (0.42 g、10 mmol、5 mL) を添加し、混合液を室温で16時間攪拌した。溶媒を除去し、濃い液体を水 (5 mL) で希釈し、3M HCl 溶液で酸性化 (pH 4~5) した。生成物を沈殿させ、濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、白色固体 (0.69 g、88% の収率) として 1-イソプロピル-3-(チオフエン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を得た。

#### 【0255】

ジオキサン (10 mL) 中の 1-イソプロピル-3-(チオフエン-2-イル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.68 g、2.9 mmol) の溶液に、トリエチルア

ミン (0.44 g、4.3 mmol)、ジフェニルホスホリルアジド (0.95 g、3.5 mmol) 及びトリクロロエタノール (0.86 g、5.8 mmol) を添加し、混合液を 90℃ で 4 時間加熱した。混合液を 3 M の HCl (40 mL) 溶液に注ぎ、生成物を EtOAc (2 × 40 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、白色固体として 2, 2, 2-トリクロロエチル 1-イソプロピル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾル-5-イルカルバメート (0.88 g、80% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) : δ 7.36–7.34 (m, 3H) 7.07 (dd, J = 5.6 Hz, 4.0 Hz, 1H), 6.52 (s, 1H) 5.83 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 4.95 (s, 2H) 4.66–4.62 (m, 1H) 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z : 382.0 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0256】

##### 実施例 B14 :

実施例 B8 (方法 1) と同様の手順において、2-メチルキノリン-6-アミン (1.00 g、6.32 mmol) 及び 4, 4-ジメチル-3-オキソペンタンニトリル (1.03 g、8.22 mmol) を反応させ、固体として 3-tert-ブチル-1-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-ピラゾル-5-アミン (428 mg、24% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.24 (s, 9H) 2.66 (s, 3H) 5.37 (s, 2H) 5.43 (s, 1H) 7.44 (d, J = 8.4, 1H) 7.97 (s, 2H) 8.05 (s, 1H) 8.28 (d, J = 8.4, 1H); MS (ESI) m/z : 281.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0257】

##### 実施例 B15 :

MeOH (35 mL) 中の KCN (1.90 g、29.1 mmol) の懸濁液に、室温で MeOH (72 mL) 中の 3-ブロモ-1, 1, 1-トリフルオロプロパン-2-オンナオキシム (5.00 g、24.3 mmol) を滴加した。反応混合液を室温で 3 時間攪拌した。溶液を蒸発させ、次に残余物を EtOAc に溶解させ、室温で攪拌した。固体をフィルターで濾過し、濾過液を蒸発させ、粗生成物を得た。粗生成物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (Biotage : 25 M (10%~60% の EtOAc / ヘキサン) : 550 mL) により精製し、3-(トリフルオロメチル) イソキサゾール-5-アミン (1.38 g、37% の収率) を得た。MS (ESI) m/z : 153.0 (M+H<sup>+</sup>)。 30

#### 【0258】

一般的方法 G を使用して、LiHMDS (1.0 M、18 mL、18.2 mmol) の存在下、3-(トリフルオロメチル) イソキサゾール-5-アミン (1.38 g、9.1 mmol) 及びイソプロペニルクロロホルメート (1.1 g、9.1 mmol) を反応させ、プロプ-1-エン-2-イル 3-(トリフルオロメチル) イソキサゾール-5-イルカルバメート (0.82 g、38% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.3 (s, 1H) 6.48 (s, 1H) 4.83 (m, 1H) 4.80 (m, 1H) 1.93 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 237.0 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0259】

##### 実施例 B16 :

カリウム-tert-ブトキシド (0.29 g、2.5 mmol) を DMSO (5 mL) に溶解させ、この溶液にアルゴン雰囲気下で、実施例 B37 (0.50 g、2.5 mmol) を少しずつ添加した。15 分後に、2-ヨードエタン (0.31 mL、3.8 mmol) を、徐々に添加し、1.5 時間攪拌した後に、LC-MS で解析し、出発原料の消失及び生成物の形成が示された。飽和 NH<sub>4</sub>Cl 溶液を添加し、生成物を酢酸エチル (2 × 40 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、粗生成物を得た。粗生成物を、シリカゲルカラムクロマトグラフィ (Biotage : 25 M、5%~35% の EtOAc / ヘキサン : 340 mL、35%~100% の EtOAc / ヘキサン : 300 mL) により精製し、エチル 3-tert-ブチル-1-エチル-1 50

H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.35 g、61%の収率)を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 225.3 ( $M+H^+$ )。

#### 【0260】

エタノール：ジオキサン：水 (1:1:1、6 mL) 混合液中のエチル 3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.35 g、1.6 mmol) 溶液に、水酸化リチウム (0.15 g、6.2 mmol) を添加した。反応混合液を室温で一晩攪拌した。溶液を EtOAc (50 mL) 及び 5% のクエン酸 (50 mL) で希釈した。有機相を分離し、塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、減圧下で蒸発させ、黄色の固体として 3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.30 g、98%の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  6.64 (s, 1H) 4.40 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 1.27 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H) 1.22 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 197.3 ( $M+H^+$ )。

#### 【0261】

##### 実施例 B17:

カリウムtert-ブトキシド (2.6 g、23 mmol) を、DMSO (10 mL) に溶解させ、この溶液に実施例 B37 (4.5 g、23 mmol) を少しずつ添加し、15 分間 Ar 下で攪拌した。この溶液に、室温で 45 分間攪拌しながら 0 °C の tert-ブチルプロモアセテート (5.4 g、28 mmol) を徐々に添加した。飽和  $NH_4Cl$  溶液を添加し、生成物を酢酸エチル (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濃縮し、糊のような塊として (7.0 g) 結合生成物を得た。上記の糊のような塊を、TFA (10 mL) に溶解させ、室温で 3 時間攪拌した。溶媒を除去し、残余物に水 (100 mL) を添加し、生成物を DCM (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濃縮し、糊のような塊として 2-(3-tert-ブチル-5-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル) 酢酸 (5.8 g、100%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, アセトン- $d_6$ ):  $\delta$  6.78 (s, 1H) 5.25 (s, 2H) 4.30 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 1.35–1.30 (m, 12H); MS (ESI)  $m/z$ : 255.2 ( $M+H^+$ )。

#### 【0262】

DMF (5 mL) 中の酸 (0.41 g、1.6 mmol) の溶液に、PyBop (0.84 g、1.6 mmol)、DIEA (0.42 g、3.2 mmol) 及びジメチルアミン塩酸塩 (0.26 g、3.2 mmol) を添加した。室温で 1 時間混合液を攪拌した後、水 (50 mL) を添加し、生成物を酢酸エチル (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を 3M HCl 溶液 (1×30 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、濃縮して粗生成物を得、クロマトグラフィ (EtOAc/DCM) により精製し、濃厚なペーストとしてエチル 3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.25 g、55%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, アセトン- $d_6$ ):  $\delta$  6.73 (s, 1H) 5.35 (s, 2H) 4.27 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.15 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 1.33–1.28 (m, 12H); MS (ESI)  $m/z$ : 282.3 ( $M+H^+$ )。

#### 【0263】

THF (10 mL) 中のエチル 3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (1.16 g、4 mmol) の溶液に、Ar 下で 0 °C の 1M のボラン/THF (12 mL、12 mmol) を添加し、60 °C で 12 時間攪拌を続けた。混合液を 0 °C に冷却し、3M HCl 溶液でクエンチし、30 分間 60 °C で加熱した。混合液を固体の  $NaHCO_3$  で pH 8 周辺にアルカリ化し、生成物を  $CHCl_3$  (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $Na_2SO_4$ )、真空内で濃縮し、粗生成物を得、それをシリカゲルクロ

マトグラフィで精製し、糊のような塊（0.47 g、43%の収率）として、エチル 3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>): δ 6.73 (s, 1H) 4.66 (t, J=6.8 Hz, 2H) 4.35 (q, J=7.2 Hz, 2H) 2.80 (t, J=7.2 Hz, 2H) 2.34 (s, 6H) 1.38 (t, J=7.2 Hz, 3H) 1.31 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 268.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0264】

THF (10 mL) 中のエチル 3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.47 g、1.8 mmol) の溶液に、LiOH 水溶液 (0.22 g、5.3 mmol、5 mL) を添加し、混合液を室温で 16 時間攪拌した。溶媒を除去し、濃い液体を水 (5 mL) で希釈し、50%の酢酸水溶液によって、pH 5-6 に酸性化した。生成物を EtOAc (2×50 mL) で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、糊のような塊 (0.12 g、29%の収率) として 3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.56 (s, 1H) 4.66 (t, J=6.0 Hz, 2H) 3.17 (t, J=6.0 Hz, 2H) 2.53 (s, 6H) 1.17 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 240.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0265】

##### 実施例 B18:

3-tert-ブチルイソキサゾール-5-アミンを、国際公開第 99/32111 号に開示される方法に従って調製した、0.250。

#### 【0266】

##### 実施例 B19:

EtOH (300 mL) 中の 1, 1, 3, 3-テトラメトキシプロパン (37 g、226 mmol)、tert-ブチル-ヒドラジン塩酸塩 (28 g、226 mmol) 及び濃 HCl (60 mL、720 mmol) の混合液を、一晚還流加熱した。混合液を水に注ぎ、得られる混合液をエーテルで抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、1-tert-ブチル-1H-ピラゾール (25 g、89%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.73 (s, 1H) 7.38 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 1.47 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 125.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0267】

HNO<sub>3</sub> (11.7 g、185 mmol) を、0℃の濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (30 mL) 中の 1-tert-ブチル-1H-ピラゾール (23 g、185 mmol) の混合液に滴下して添加した。得られる混合液を、0℃で 30 分間攪拌し、粉碎された氷上に注いだ。水性混合液を、EtOAc で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、1-tert-ブチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (20 g、64%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.85 (s, 1H) 8.23 (s, 1H) 1.52 (s, 9H)。

#### 【0268】

MeOH (100 mL) 中の 1-tert-ブチル-4-ニトロ-1H-ピラゾール (20 g、118 mmol) 及び Pd/C (10%、2 g、1.9 mmol) の混合液を、16 時間室温で、1 気圧の水素雰囲気下で水素化した。反応混合液を濾過し、濾過液を真空濃縮し、1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イルアミン (15 g、93%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.08 (s, 1H) 6.90 (s, 1H) 3.70 (s, 2H) 1.41 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 140.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0269】

10

20

30

40

50

実施例 B 2 0 :

国際公開第 9 9 / 3 2 1 1 1 号に開示される方法に従って調製した。

【 0 2 7 0 】実施例 B 2 1 :

4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-ブチロニトリル及びフェニルヒドラジンを、実施例 B 2 2 の手順によって反応させ、1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-アミンを得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 7.59-7.50 (m, 4H) 7.42 (m, 1H) 5.78 (s, 1H) 5.73 (brs, 2H)。

【 0 2 7 1 】

10

実施例 B 2 2 :

THF (100 mL) 中のエチルトリフルオロアセテート (14.2 g, 0.1 mol) 及び無水アセトニトリル (5.0 g, 0.12 mol) の溶液を 80 °C で THF (100 mL) 中の NaH (60%, 6.0 g, 0.15 mol) の懸濁液に滴加した。得られる混合液を、一晩還流加熱し、次に室温に冷却した。反応混合液を真空濃縮し、残余物を EtOAc 及び 10% の HCl 水溶液で希釈した。有機層を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、粗製の 4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-ブチロニトリル (15 g) を得た。それをそれ以上精製せずに用いた。

【 0 2 7 2 】

EtOH (50 mL) 中のメチルヒドラジン (5.0 g, 60 mmol) 及び 4, 4, 4-トリフルオロ-3-オキソ-ブチロニトリル (9.8 g, 71 mmol) の溶液を濃塩酸 (5 mL) で処理し、得られる混合液を一晩還流加熱した。溶媒を真空内で除去し、粗生成物は EtOAc に溶解し、洗浄液が pH 8 となるまで飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液で洗浄した。有機相を濃縮し、調製用 HPLC で精製し、2-メチル-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾル-3-イルアミン (2.07 g, 21% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 5.57 (s, 1H) 5.54 (brs, 2H) 3.55 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 166.1 (M+H<sup>+</sup>)。

20

【 0 2 7 3 】実施例 B 2 3 :

実施例 B 3 7 (3.3 g, 17 mmol) を DMSO (40 mL) 中のカリウム t-ブトキシド (1.9 g, 17 mmol) の溶液に添加し、反応液を 15 分間のアルゴン下で攪拌した。2-ブロモプロパン (2.9 g, 24 mmol) を添加し、反応液を室温で 2 時間攪拌した。次に水を添加し、溶液を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。有機相を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮し、クロマトグラフィで、エチル 3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (1.65 g, 41% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.64 (s, 1H) 5.31 (m, 1H) 4.22 (q, J=7.2 Hz, 2H) 1.37 (d, J=6.4 Hz, 6H) 1.24 (t, J=7.2 Hz, 3H) 1.14 (s, 9H)。MS (ESI) m/z: (M+H<sup>+</sup>) 239.2。

30

【 0 2 7 4 】

40

水 (12 mL) 中の LiOH (2.3 g, 9 mmol) の溶液を、THF (24 mL) 中のエチル 3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (2.3 g, 9 mmol) の溶液に添加し、反応混合液を一晩 50 °C で加熱した。反応液を減圧下で濃縮し、水で希釈した。溶液の pH を 5 に調整し、溶液を EtOAc で抽出した。有機相を水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、減圧下で濃縮し、3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (1.85 g, 93% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 6.62 (s, 1H) 5.37 (m, 1H) 1.35 (d, J=6.6 Hz, 6H) 1.22 (s, 9H)。MS (ESI) m/z: (M+H<sup>+</sup>) 211.2

【 0 2 7 5 】

50

1, 4-ジオキサン (80 mL) 中の 3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (7.92 g、38 mmol) 及びトリエチルアミン (5.7 g、56 mmol) の攪拌溶液に、ジフェニルホスホリルアジド (12 g、44 mmol) を添加した。得られる反応混合液を室温で30分攪拌した。2, 2, 2-トリクロロエタノール (78 g、527 mmol) を添加し反応液を100℃で加熱した。4時間後、反応完了後の反応液を塩水で希釈し、EtOAcで抽出した。有機層を水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、クロマトグラフィで残余物の精製を行い、2, 2, 2-トリクロロエチル 3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イルカルバメート (4.0 g、31%の収率) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : 9.85 (s, 1H) 5.94 (s, 1H) 4.90 (s, 2H) 4.37 (m, 1H) 1.27 (d, J=7.2 Hz, 6H) 1.18 (s, 9H)。MS (ESI) m/z : 356.1 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0276】

##### 実施例 B 2 4 :

4-フルオロフェニルホウ酸 (1.0 g、7.15 mmol) を、ピリジン (15 mL) 中で、銅 (I I) アセテート (1.95 g、10.7 mmol) の存在下、実施例 B 3 8 (1.56 g、10.7 mmol) と80℃で3時間反応させ、生成物エチル 1-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.95 g、48%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.45 (m, 2H) 7.30 (m, 2H) 6.9 (s, 1H) 4.17 (q, J=6 Hz, 2H) 2.9 (m, 1H) 1.25 (d, J=6 Hz, 6H) 1.18 (d, J=6 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 277.0 (M+H<sup>+</sup>)。エチルエステル (0.9 g、3.3 mmol) を、THF/エタノール/水混合液中の水酸化リチウム-水和物 (0.67 g、16.0 mmol) で加水分解し、1-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.71 g、88%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.47 (m, 2H) 7.30 (m, 2H) 6.89 (s, 1H) 2.97 (m, 1H) 1.25 (d, J=6 Hz, 6H) 1.17 (t, J=6 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 249.0 (M+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0277】

##### 実施例 B 2 5 :

3-シアノフェニルホウ酸 (0.4 g、2.74 mmol) を、ピリジン (3.5 mL) 中、銅 (I I) アセテート (0.5 g、2.74 mmol) の存在下、実施例 B 3 8 (0.5 g、2.74 mmol) と80℃で3時間反応させ、エチル 1-(3-シアノフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.18 g、24%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.06 (m, 1H) 7.92 (m, 1H) 7.83 (m, 1H) 7.69 (m, 1H) 7.02 (s, 1H) 4.20 (q, J=6 Hz, 1H) 3.00 (m, 1H) 1.26 (d, J=6 Hz, 6H) 1.20 (t, J=6 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 284.2 (M+H<sup>+</sup>)。水酸化リチウム-水和物によるエステルの加水分解で、94%の収率で1-(3-シアノフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.02 (m, 1H) 7.89 (m, 1H) 7.83 (m, 1H) 7.67 (m, 1H) 6.97 (s, 1H) 3.00 (m, 1H) 1.26 (q, J=6 Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z : 256.0 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0278】

##### 実施例 B 2 6 :

6-(2-(ジフェニルメチレン)ヒドラジニル)キノリン (4.0 g、12.3 mmol) 及び4-メチル-3-オキソペンタンニトリル (1.5 g、13.5 mmol) を、実施例 B 8 (方法2) の手順により反応させ、5-イソプロピル-2-キノリン-6 50

ーイル-2H-ピラゾル-3-イルアミン (1.1 g、35.5%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 8.93 (dd, J=4.4、1.6 Hz, 1H) 8.21-8.18 (m, 2H) 8.05-8.02 (m, 2H) 7.44 (dd, J=8.4、4.4 Hz, 1H) 5.56 (s, 1H) 3.85 (br s, 2H) 2.97 (m, 1H) 1.31 (d, J=6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 253.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0279】

##### 実施例 B 27:

濃HCl (40 mL) 中の6-メチルピリジン-3-アミン (12 g、0.11 mol) の0℃溶液に、NaNO<sub>2</sub> (7.7 g、110 mmol) の水溶液 (30 mL) を添加し、得られる混合液を1時間0℃で攪拌した。濃HCl (60 mL) 中のSnCl<sub>2</sub> (50 g、0.22 mol) の溶液を0℃で添加した。反応溶液を室温に加温し、2時間攪拌した。沈殿物を濾過して回収し、5-ヒドラジニル-2-メチルピリジン塩酸塩 (10 g、57%の収率) を得た。それをそれ以上精製しないで用いた。

#### 【0280】

エタノール (50 mL) 中の5-ヒドラジニル-2-メチルピリジン塩酸塩 (5.0 g、31 mmol) 及び4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブチロニトリル (9.0 g、65 mmol) の混合液を、濃HCl (5.0 mL、60 mmol) で処理し、得られる混合液を一晩還流加熱した。溶媒を真空内で除去し、残余物をEtOAcに溶解させ、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>溶液により中和した。有機層を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、調製用HPLCで精製し、2-(6-メチル-ピリジン-3-イル)-5-トリフルオロメチル-2H-ピラゾル-3-イルアミン (1.3 g、2つのステップで10%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) δ 9.17 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.40 (dd, J=8.4、2.4 Hz, 1H) 7.62 (d, J=8.4 Hz, 1H) 5.97 (s, 1H) 2.80 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 243.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0281】

##### 実施例 B 28:

無水THF (80 mL) 中のエチルシクロペンタンカルボキシレート (市販のシクロペンタンカルボキシン酸のエステル化により調製、30 g、0.21 mol) 及びアセトニトリル (10.1 g、0.25 mol) の溶液を、無水THF (80 mL) 中のNaH (12.5 g、0.31 mol) の懸濁液に滴加し、得られる混合液を一晩還流した。反応混合液を減圧下で濃縮し、水及びEtOAcで分けた。水性層を分離し、pH 8に調整し、EtOAcで抽出した。合わせた抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (26 g、90%の収率) を得た。それをそれ以上精製せずに次のステップで用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 4.06 (s, 2H) 2.92 (m, 1H) 1.41-1.77 (m, 8H)。

#### 【0282】

ヒドロキシルアミンヒドロクロリド (6 g、86 mmol) 及び3-シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (10 g、73 mmol) を、NaOH (9 g、225 mmol) の水 (100 mL) 溶液に添加し、得られる混合液を一晩50℃で加熱した。沈殿物を濾過して回収し、水で洗浄し、乾燥させ、3-シクロペンチルイソキサゾル-5-アミン (6.7 g、61%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.43 (s, 2H) 4.77 (s, 1H) 2.84 (m, 1H) 1.87-1.51、m、8H; MS (ESI) m/z: 153.1 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0283】

##### 実施例 B 29:

ヘキサン (242 mL、387 mmol) 中のnBuLiの溶液を、無水THF (300 mL) 中のジイソプロピルアミン (39.1 g、387 mmol) の-78℃溶液に添

加し、得られる混合液を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した。無水THF (150 mL) 中のエチルシクロペンタンカルボキシレート (50 g、352 mmol) の溶液を混合液に滴加し、反応混合液を1時間 $-78^{\circ}\text{C}$ で攪拌した。ヨードメタン (79.2 g、558 mmol) を滴加し、得られる混合液を室温に加温し、一晩攪拌した。混合液を、水に注ぎ、エチルエーテルで抽出した。合わせた抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、真空内で濃縮し、エチル1-メチルシクロペンタンカルボキシレート (47 g、85%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  4.03 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) (1.37) - 2.03 (m, 8H) 1.15 - 1.12 (m, 6H)。

#### 【0284】

エチル1-メチルシクロペンタンカルボキシレート (47 g、301 mmol)、アセトニトリル (14.5 g、363 mmol)、NaH (18 g、450 mmol)、NaOH (6.8 g、170 mmol) 及びヒドロキシルアミン塩酸塩 (4 g、57 mmol) を、実施例B28と同様の手順によって、順次反応させ、3-(1-メチルシクロペンチル) イソキサゾール-5-アミン (7 g、2つのステップで70%) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  6.41 (s, 2H) 4.81 (s, 1H) 1.91 - 1.86 (m, 2H) 1.67 - 1.48 (m, 6H) 1.19 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 167.1 ( $M+H^+$ )。

#### 【0285】

##### 実施例B30:

$\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (300 mL) 中の $\text{Na}_2\text{CO}_3$  (36 g、339 mmol) の懸濁液に、実施例B19からの1-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール (21 g、170 mmol) 及び $\text{Br}_2$  (9 mL) を添加し、得られる混合液を室温で一晩攪拌した。固体を濾過して除去し、濾過物ケーキを $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ で洗浄し、濾過液を、水及び塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濃縮し、粗4-ブロモ-1-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール (29 g、85%) を得た。それをそれ以上精製をせずに使用した。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  7.49 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 1.53 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 203 [ $M+H$ ] $^+$ 。

#### 【0286】

無水THF (100 mL) 中の4-ブロモ-1-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール (15 g、74.3 mmol) の $-78^{\circ}\text{C}$ 溶液に、 $\text{N}_2$ 下で*n*-BuLi (ヘキサン中2.5 M、53 mL、132 mmol) を添加し、得られる混合液を $-78^{\circ}\text{C}$ で30分間攪拌した。過剰なドライアイス $-78^{\circ}\text{C}$ で添加し、混合液を室温に徐々に加温し、一晩攪拌した。反応液を真空濃縮し、水を添加し、2N HCl水溶液を添加してpH3に調整した。水溶液をEtOAcで抽出した。抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、真空内で濃縮し、残余物を再結晶させ (EtOAc-石油エーテル)、1-*t*-ブチル-1*H*-ピラゾール-4-カルボン酸 (8.0 g、67%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{CDCl}_3$ ) :  $\delta$  8.10 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 1.64 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 168.9 [ $M+H$ ] $^+$ 。

#### 【0287】

##### 実施例B31:

シクロペンチル-3-オキソプロパンニトリル (8 g、0.058 mol)、メチルヒドラジン (40%の水溶液、32.5 g、0.29 mol) 及び濃HCl (40 mL、0.48 mol) をEtOH (200 mL) に添加し、反応混合液を一晩還流加熱した。混合液を真空濃縮し、水に注ぎ、EtOAc (3×100 mL) で洗浄した。水性の部分は $\text{NaHCO}_3$ 水溶液でpH8にアルカリ化し、混合液をEtOAc (3×100 mL) で抽出した。抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、真空内で濃縮し、EtOAcから結晶化させ、5-シクロペンチル-2-メチル-2*H*-ピラゾール-3-イルアミン (2.1 g、22%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  5.05 (s, 1H) 4.95 (s, 2H) 3.39 (s, 3H) 2.75 (m, 1H) 1.78 (m, 2H) 1.62 - 1.50 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 16

6. 2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0288】

実施例 B 3 2 :

飽和重炭酸ナトリウム：トルエン：エタノール（1：2：1）の混合液（20 mL）に、メチル 2-tert-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート（2.71 g、11.85 mmol）、フェニルホウ酸（2.88 g、23.7 mmol）を溶解させ、これにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（300 mg）を添加した。反応液を一晩、Ar 下、75℃で攪拌した。酢酸エチル（75 mL）及び水（75 mL）で希釈した後、混合液をセライトでろ過し、有機相を分離した。有機相を 5%のクエン酸（75 mL）、塩水、75 mL で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、減圧下で蒸発させ、半固体／油状物を得た。この固体をクロマトグラフィ（Biotage Si-40 カラム、5-30%の酢酸エチル／ヘキサン-900 mL）で精製し、澄んだ濃い油状物を得た。それはメチル 2-tert-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-カルボキシレート（2.58 g、81%の収率）として同定される白色固体に凝固した。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.39（s, 9H）3.70（s, 3H）7.49-7.52（m, 3H）7.61-7.63（m, 2H）9.04（s, 1H）；MS（ESI）m/z：271.3（M+H<sup>+</sup>）。

【0289】

1：1：1＝メタノール：ジオキサン：水（15 mL）の混合液に、メチル 2-tert-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-カルボキシレート（2.58 g、9.54 mmol）及び水酸化リチウム水和物（1.20 g、28.6 mmol）を添加した。溶液を室温で一晩攪拌した。混合液を酢酸エチル（70 mL）で希釈し、5%のクエン酸（100 mL）で洗浄し、有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、減圧下で蒸発させ、2-tert-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-カルボン酸（2.31 g、94%の収率）として同定される白色固体を得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）δ 1.38（s, 9H）7.48-7.50（m, 3H）7.64-7.67（m, 2H）9.01（s, 1H）12.75（s, 1H）；MS（ESI）m/z：257.3（M+H<sup>+</sup>）。

【0290】

実施例 B 3 3 :

エタノール（25 mL）中に、ピバルアミジン塩酸塩（1.138 g、8.33 mmol）を添加した。これをエタノール（2.70 g、8.33 mmol）中の 21%のナトリウムエトキシドで処理し、15 分間室温で攪拌した。これに、エタノール（10 mL）中のエチル 2-（エトキシメチレン）-4,4,4-トリフルオロ-3-オキソブタノエート（2.00 g、8.33 mmol）を添加し、室温で一晩攪拌した。混合液を、1 時間還流加温し、室温に冷却し、減圧下で蒸発させ、スラリーを得た。そのスラリーを、酢酸エチル（75 mL）及び 5%のクエン酸（75 mL）の混合液に溶解させ、有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、減圧下で蒸発させ、エチル 2-tert-ブチル-4-（トリフルオロメチル）ピリミジン-5-カルボキシレート（1.67 g、72%の収率）として同定される濃い油状物を得た。MS（ESI）m/z：277.0（M+H<sup>+</sup>）。

【0291】

実施例 B 3 4 :

実施例 B 3 2 と同様の手順を使用して、メチル 2-tert-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート（0.849 g、3.71 mmol）、N-メチルインドル-5-ホウ酸（1.30 g、7.43 mmol）及びテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（86 mg）を反応させ、メチル 2-tert-ブチル-4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）ピリミジン-5-カルボキシレート（898 mg、74%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 1.40（s, 9H）3.70（s, 3H）3.82（s, 3H）6.57（s, 1H）7

. 41-7. 44 (m, 2H) 7. 53 (d (J=, 8. 6 Hz, 1H) 7. 92 (s, 1H) 8. 94 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 324. 0 (M+H<sup>+</sup>).

【0292】

実施例B32と同様の手順を使用して、メチル2-tert-ブチル-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-5-カルボキシレート(898mg、2. 78mmol)及び水酸化リチウム水和物(466mg、11. 11mmol)を反応させ、2-tert-ブチル-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-5-カルボン酸(833mg、97%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1. 39 (s, 9H) 3. 82 (s, 3H) 6. 54 (s, 1H) 7. 40 (s, 1H) 7. 52 (m, 2H) 7. 94 (s, 1H) 8. 91 (s, 1H) 12. 70 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 310. 0 (M+H<sup>+</sup>).

10

【0293】

実施例B35:

THF(100mL)中の無水アセトニトリル(2. 3g、56mmol)の溶液を、THF(100mL)中のNaH(60%、2. 8g、70mmol)及びメチル2-シアノ-2-メチルプロパノエート(6g、47mmol)の混合液に80℃で滴加した。得られる反応混合液を8時間還流加熱した。溶媒を真空内で除去し、残余物をEtOAcで希釈し、10%のHCl、水及び塩水で洗浄し、有機相を乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、粗2, 2-ジメチル-3-オキソペンタンジニトリル(4g)を得た。それをそれ以上精製せずに次のステップ反応に用いた。

20

【0294】

EtOH(50mL)中の2, 2-ジメチル-3-オキソペンタンジニトリル(4. 0g、29mmol)及びフェニルヒドラジンHCl塩(4. 6g、31mmol)の溶液を2N HCl溶液(10mL、20mmol)で処理した。反応混合液を4時間還流加熱した。冷却後、混合液をNaHCO<sub>3</sub>によりpH7-8に中和し、次にEtOAc(3×100mL)で抽出した。有機相を濃縮し、残余物をクロマトグラフィで精製し、2-(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパンニトリル(3. 5g、33%の収率、2ステップ)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7. 56-7. 31 (m, 5H) 5. 52 (s, 1H) 5. 45 (brs, 2H) 1. 61 (s, 6H); MS (ESI) m/z: 227. 1 (M+H<sup>+</sup>).

30

【0295】

EtOH(10mL)中の2-(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロピオニトリル(1. 0g、7. 4mmol)及びNaOH水溶液(2M、11mL、22mmol)を70℃で12時間加熱した。反応混合液をエーテル及び水との間に分割し、水性相をHClによってpH4-5に酸性化し、EtOAc(3×50mL)で抽出し、抽出液を真空濃縮し、粗2-(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパン酸(0. 7g、39%の収率)を得た。それをそれ以上精製しないで用いた。

【0296】

濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(0. 5mL)をEtOH(10mL)中の2-(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパン酸(0. 7g、28. 5mmol)の溶液に添加し、反応液を45℃で2時間加熱した。反応溶液をNaHCO<sub>3</sub>水溶液により中和し、次にEtOAc(3×20mL)で抽出した。合わせた抽出液を、NaHCO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、エチル2-(5-アミノ-1-フェニル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパノエート(710mg、91%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7. 62 (d, J=7. 6 Hz, 2H) 7. 52 (t, J=7. 6 Hz, 2H) 7. 35 (t, J=7. 6 Hz, 1H) 5. 47 (s, 1H) 5. 35 (brs, 2H) 4. 12 (q, J=7. 2 Hz, 2H) 1. 50 (s, 6H) 1. 22 (t, J=7. 2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 274. 1 (M+H<sup>+</sup>).

40

50

## 【0297】

## 実施例B36：

EtOH (100 mL) 中の 2, 2-ジメチル-3-オキソペンタンジニトリル (9 g、66 mmol) 及びメチルヒドラジン (3 g、66 mmol) の溶液を、濃 HCl (16.5 mL、198 mmol) で処理し、得られる混合液を一晩還流した。溶媒を減圧下で除去し、残余物をクロマトグラフィで精製し、2-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパンニトリル (2.7 g、25% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 5.56 (s, 1H) 3.63 (s, 3H) 1.67 (s, 6H) ; MS (ESI) m/z : 165.2 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0298】

EtOH (30 mL) 中の 2-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパンニトリル (1.4 g、8.5 mmol) の混合液を、濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (3 mL) で処理し、得られる混合液を10日間還流した。反応混合液を飽和 NaHCO<sub>3</sub> 水溶液中で中和し、混合液を EtOAc で抽出した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、再結晶 (EtOAc / 石油エーテル) させ、エチル 2-(5-アミノ-1-メチル-1H-ピラゾル-3-イル)-2-メチルプロパノエート (0.8 g、44% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 5.13 (s, 1H) 5.04 (s, 2H) 4.00 (q, J = 6.9 Hz, 2H) 3.41 (s, 3H) 1.11 (t, J = 6.9 Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z : 212.0 [M+H]<sup>+</sup>。

## 【0299】

## 実施例B37：

ナトリウム金属 (13.8 g、0.5 mol) を、氷冷無水 EtOH (700 mL) に少しずつ添加した。Na の完全な溶解の後、3, 3-ジメチルブタン-2-オン (50 g、0.5 mol) とシュウ酸ジエチルエステル (77 mL、0.5 mol) の混合液を滴加した。反応混合液を氷-塩浴槽において攪拌し、TLC で反応の完了をモニターした。酢酸 (38.1 mL、0.5 mol) を添加し、混合液を室温で30分間攪拌した。反応混合液を氷-塩浴槽において冷却し、ヒドラジン水和物 (29.4 g、0.5 mol) で処理した。添加終了後、混合液を室温に加温し、TLC によって反応が完了したと判断されるまで攪拌した。反応混合液を減圧下で濃縮し、EtOAc に再溶解させた。EtOAc 溶液を NaHCO<sub>3</sub>、塩水及び水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、得られる固体を冷却した石油エーテルで洗浄し、白色固体としてエチル 3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (49 g、2つのステップで50%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 6.65 (s, 1H) 4.38 (q, J = 6.8 Hz, 2H) 1.39 (t, J = 6.8 Hz, 3H) 1.35 (s, 1H) ; MS (ESI) m/z : 197.2 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0300】

## 実施例B38：

実施例B37と同様の手順を使用して、3-メチルブタン-2-オン (100 g、1.16 mol) を、オフホワイトの固体であるエチル 3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (90 g、42% の収率、2ステップ) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 12.00 (s, 1H) 6.57 (s, 1H) 4.30 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 3.00 (m, 1H) 1.46 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 1.28 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z : 183.3 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0301】

## 実施例B39：

硝酸 (2 mL) を、0℃で酢酸 (40 mL) 中のインダゾール (5.0 g、42 mmol) の攪拌溶液に添加した。得られる混合液を、室温で30分間攪拌した。無水酢酸 (6 mL) を一度に添加し、混合液を室温で一晩攪拌した。溶媒を減圧下で除去し、残余物を

クロマトグラフィで精製し、3-ニトロ-1H-インダゾール (3.4 g、49%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 14.46 (s, 1H) 8.12 (m, 1H) 7.76 (m, 1H) 7.57 (m, 1H) 7.48 (m, 1H)。

#### 【0302】

濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (2 mL) を2-メチルプロパン-2-オール (30 mL) 中の3-ニトロ-1H-インダゾール (3.4 g、21 mmol) の懸濁液に添加し、得られる混合液を鋼製容器中で180℃に加熱した。反応混合液を室温に冷却し、EtOAcで希釈した。有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、1-tert-ブチル-3-ニトロ-1H-インダゾール (3.4 g、76%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.18-8.15 (m, 2H) 7.59-7.49 (m, 2H) 1.76 (s, 9H)。

10

#### 【0303】

MeOH (50 mL) 中の1-tert-ブチル-3-ニトロ-1H-インダゾール (3.0 g、14 mmol) 及びPd/C (1 g) の混合液を、室温で2時間、水素化した (1気圧)。反応混合液を濾過し、濾過液を濃縮し、クロマトグラフィで精製し、1-tert-ブチル-1H-インダゾール-3-イルアミン (1.7 g、68%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.67 (m, 1H) 7.52 (m, 1H) 7.19 (m, 1H) 6.89 (m, 1H) 5.32 (s, 2H) 1.58 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 190.1 [M+H<sup>+</sup>]。

20

#### 【0304】

##### 実施例B40:

エタノール (40 mL) に、tert-ブチルカルバミジンヒドロクロリド (3.71 g、27.2 mmol) を添加した。これを、エタノール中の21%のナトリウムエトキシド (8.80 g、27.2 mmol) で処理し、15分間室温で撹拌した。これに、ジエチルエトキシシメチレンマロネート (5.87 g、27.2 mmol) を添加し、反応混合液を室温で一晩撹拌した。反応混合液を1時間還流し、次に室温に冷却した。溶液を蒸発し、残余物を水 (100 mL) に溶解させ、酢酸でpH 3-4 (湿式のリトマス) に調整した。混合液から沈殿物が形成された。固体を、濾過して回収し、水 (50 mL) で洗浄し、真空下で乾燥させ、エチル2-tert-ブチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート (2.18 g、36%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.6 (br s, 1H) 8.44 (s, 1H) 4.20 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 1.25 (s, 9H) 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 225.0 (M+H<sup>+</sup>)。

30

#### 【0305】

冷却 (~0℃) POCl<sub>3</sub> (20 mL) に、撹拌しながらトリエチルアミン (0.55 mL) を添加した。これに、エチル2-tert-ブチル-4-ヒドロキシピリミジン-5-カルボキシレート (2.18 g、9.72 mmol) を少しずつ添加した。次に混合液を40℃に加熱し、1時間Ar下で撹拌した。POCl<sub>3</sub> がなくなるまで混合液を蒸発させ、CHCl<sub>3</sub> (100 mL) で希釈し、慎重に氷 (300 mL) に注いだ。溶液を溶解させるため、室温で撹拌した。有機相を分離し、重炭酸ナトリウム (100 mL)、水 (100 mL) で洗浄し、乾燥させた (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)。溶媒を蒸発させ、エチル2-tert-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート (2.0 g、85%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.12 (s, 1H) 4.34 (q, J = 6.8 Hz, 2H) 1.33 (s, 9H) 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 243.0 (M+H<sup>+</sup>)。

40

#### 【0306】

NMP (3 mL) 中のエチル2-tert-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート (0.30 g、1.24 mmol) の溶液に、モルホリン (0.54 g、6.16 mmol) を添加し、80℃で1.5時間加熱した。反応液をLC-MSによりチ

50

エックし、水を添加し、溶液を酢酸エチル（3×）で抽出した。有機層を塩水で洗浄し、乾燥（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）させ、溶媒を除去し、tert-ブチル4-（5-（3-tert-ブチル-5-（エトキシカルボニル）-1H-ピラゾル-1-イル）ピリジン-2-イル）ピペラジン-1-カルボキシレートを得た。MS（ESI）m/z：294.0（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【0307】

室温で1：1：1のTHF/EtOH/H<sub>2</sub>O（9ml）中のエチル2-tert-ブチル-4-モルホリノピリミジン-5-カルボキシレート（0.36g、1.24mmol）の攪拌懸濁液に、LiOH・H<sub>2</sub>O（130mg、4.95mmol）を添加し、混合液を室温で一晩攪拌した。反応混合液をLC-MSによりチェックし、反応完了後の反応液を濃縮して水性残余物を得、3M HClで酸性化し（pH3-4）、溶液をEtOAc（3×）で抽出した。塩水（1×）で合わせた有機相を洗浄し、乾燥（MgSO<sub>4</sub>）させ、濾過し、濃縮した。粗生成物をイソプロパノール中に溶解させ、固体（LiCl及びNaCl）をフィルターで濾過し、イソプロパノールで洗浄した。濾過液を濃縮し、所望の生成物2-tert-ブチル-4-モルホリノピリミジン-5-カルボン酸（0.15g、46%の収率）を得た。MS（ESI）m/z：266.0（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【0308】

##### 実施例B41：

飽和NaHCO<sub>3</sub>：トルエン：エタノール（1：2：1）の混合液（8mL）に、実施例B40のエチル2-tert-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート（300mg、1.24mmol）、3-フルオロフェニルホウ酸（350mg、2.47mmol）を溶解させ、これにテトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（29mg）を添加した。混合液をAr下で75℃で一晩加熱した。混合液をEtOAc（25mL）及び水（25mL）で希釈した。混合液を不溶物を取り除くために濾過し、5%のクエン酸（25mL）、次に飽和重炭酸ナトリウム（25mL）及び塩水（25mL）で洗浄し及び有機相た。溶媒を減圧で蒸発させ、残余物をシリカゲルカラムクロマトグラフィ（Biotage：25M、5-50%のEtOAc/ヘキサン-550mL）で精製し、エチル2-tert-ブチル-4-（3-フルオロフェニル）ピリミジン-5-カルボキシレート（0.27g、72%の収率）を得た。

#### 【0309】

実施例B40の手順を使用して、2-tert-ブチル-4-（3-フルオロフェニル）ピリミジン-5-カルボキシレート（0.27g、0.89mmol）をLiOH・H<sub>2</sub>O（86mg、3.57mmol）で処理し、2-tert-ブチル-4-モルホリノピリミジン-5-カルボン酸（0.23g、92%の収率）を得た。MS（ESI）m/z：275.0（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【0310】

##### 実施例B42：

実施例B41と同様の手順を使用して、実施例B40のエチル2-tert-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート（0.30g、1.24mmol）、ピリジン-3-イルホウ酸（1.8g、1.48mmol）を、テトラキス（トリフェニルホスフィン）パラジウム（0）（71mg、0.062mmol）の存在下で反応させ、エチル2-tert-ブチル-4-（ピリジン-3-イル）ピリミジン-5-カルボキシレート（0.10g、28%の収率）を得た。

#### 【0311】

実施例B39と同様の手順を使用して、エチル2-tert-ブチル-4-（ピリジン-3-イル）ピリミジン-5-カルボキシレート（0.17g、0.60mmol）をLiOH・H<sub>2</sub>O（57mg、2.38mmol）で処理し、2-tert-ブチル-4-（ピリジン-3-イル）ピリミジン-5-カルボン酸（0.11g、72%の収率）を得た。MS（ESI）m/z：258.0（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【0312】

実施例 B 4 3 :

実施例 B 4 0 と同様の手順を使用して、実施例 B 4 0 からのエチル 2-tert-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート (0.30 g、1.24 mmol) 及び 1-メチルピペラジン (0.62 g、6.18 mmol) を NMP (触媒量) の存在下で反応させ、2-tert-ブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-カルボン酸 (0.11 g、32% の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 279.0 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0313】

実施例 B 4 4 :

実施例 B 4 0 と同様の手順を使用して、実施例 B 4 0 からの 2-tert-ブチル-4-クロロピリミジン-5-カルボキシレート (0.30 g、1.24 mmol) 及び tert-ブチルピペラジン-1-カルボキシレート (1.15 g、6.18 mmol) を、NMP (触媒量) の存在下で反応させ、4-(4-(tert-ブトキシカルボニル)ピペラジン-1-イル)-2-tert-ブチルピリミジン-5-カルボン酸 (0.36 g、80% の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 365.0 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0314】

実施例 B 4 5 :

エタノール (10 mL) に、(1.35 g、10.8 mmol) tert-ブチルヒドラジン塩酸塩及びエチル 2-((ジメチルアミノ)メチレン)-3-オキソブタノエート (2.00 g、10.8 mmol) を添加した。混合液を還流加温し、2 時間攪拌し、室温に冷却し、一晚攪拌した。混合液を減圧下で蒸発させて油状物を得、それをエーテル (25 mL) に溶解させ、水 (25 mL)、飽和重炭酸ナトリウム (25 mL) 及び塩水 (25 mL) で順次洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で蒸発させ、クロマトグラフィ (Bio tag S1-25 カラム、10-40% の酢酸エチル/ヘキサン) により精製し、油状物としてエチル 1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (1.48 g、65% の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 211.0 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0315】

エタノール：水：ジオキサン (1:1:1、21 mL) の混合液に、エチル 1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (1.48 g、7.04 mmol) 及び水酸化リチウム水和物 (886 mg、21.12 mmol) を添加した。反応液を 40℃ で 3 時間、更に室温で一晩攪拌した。反応液を水 (25 mL) 及びエーテル (25 mL) で希釈した。エーテル層を廃棄し、水性相を 1N HCl で酸性 (pH ≈ 4) にした。酸性相を次に酢酸エチル (2 × 25 mL) で抽出し、合わせた酢酸エチル層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、減圧下で蒸発させ、白色固体 (1.12 g、87% の収率) として 1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.56 (s, 9H) 2.67 (s, 3H) 7.65 (s, 1H) 12.13 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 183.0 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0316】

実施例 B 4 6 :

実施例 B 4 5 と同様の手順を使用して、エチル 1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (750 mg、2.84 mmol) を、水酸化リチウム水和物 (357 mg、8.51 mmol) を使用して 1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボン酸 (646 mg、94% の収率) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.63 (s, 9H) 7.92 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 259.0 (M+Na<sup>+</sup>)。

## 【0317】

実施例 B 4 7 :

実施例 B 1 7 と同様の手順を使用して、1-（2-（ジメチルアミノ）-2-オキソエチル）-5-イソプロピル-1H-ピラゾール-3-カルボン酸を、白色固体（0.35 g）として、エチル 3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートから合成した。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 6.56（s, 1H）5.21（s, 2H）3.10（s, 3H）2.92-2.88（m, 4H）1.31（t, J=7.2 Hz, 3H）1.20（d, J=6.8 Hz, 6H）；MS（ESI）m/z：240.0（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【0318】

##### 実施例 B 4 8：

NaH（6.8 g, 0.17 mol）を DMF（150 mL）中の 1H-ピラゾール（10 g, 0.15 mol）の 0℃ 溶液に少しずつ添加し、得られる混合液を室温で 30 分間攪拌した。2-ヨードプロパン（30 mL, 0.3 mol）を 0℃ で上記の混合液に滴加し、反応混合液を 10 時間室温で攪拌した。H<sub>2</sub>O を添加し、混合液をエチルエーテル（3×100 mL）で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空内で濃縮し、残余物を減圧下で蒸留し、1-イソプロピル-1H-ピラゾール（6.6 g, 40% の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 7.68（d, J=1.6 Hz, 1H）7.38（d, J=1.2 Hz, 1H）6.17（t, J=2.0 Hz, 1H）4.46（m, 1H）1.37（d, J=6.8 Hz, 6H）。

#### 【0319】

濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>（50 mL）中の 1-イソプロピル-1H-ピラゾール（5 g, 45.5 mmol）の溶液に、0℃ で KNO<sub>3</sub>（5.0 g, 50 mmol）を徐々に添加した。添加の後、得られる混合液を 500℃ で 8 時間加熱した。反応混合液を室温に冷却し、氷水に注ぎ、混合液を EtOAc で抽出した。合わせた有機相を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液、塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> で乾燥させ、真空内で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで、1-イソプロピル-4-ニトロ-1H-ピラゾール（3.2 g, 46% の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.99（s, 1H）8.32（s, 1H）4.65（m, 1H）1.51（d, J=6.8 Hz, 6H）。

#### 【0320】

EtOH（30 mL）中の 1-イソプロピル-4-ニトロ-1H-ピラゾール（3 g, 19 mmol）の溶液を、10% の Pd/C（300 mg）の存在下で、2 時間水素雰囲気下で攪拌した。触媒を濾過して除去し、濾過液を減圧下で濃縮し、1-イソプロピル-1H-ピラゾール-4-イルアミン（1.8 g, 75.0% の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 6.99（s, 1H）6.84（s, 1H）4.23（m, 1H）3.70（s, 2H）1.28（d, J=6.8 Hz, 6H）；MS（ESI）m/z：126.2 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0321】

##### 実施例 B 4 9：

冷却した（～0℃）リン酸オキシクロリド（40 mL）に、攪拌しながら慎重にトリエチルアミン（1.87 mL）添加した。これに、エチル 4-ヒドロキシ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート（5.00 g, 27.4 mmol）を少しずつ添加した。混合液を次に 40℃ に加温し、アルゴン雰囲気下で 2 時間攪拌した。リン酸オキシクロリドを含まなくなるまで混合液を蒸発させ、クロロホルム（150 mL）で希釈し、慎重に氷（～400 mL）に注ぎ、室温に加温した。有機相を分離し、飽和重炭酸ナトリウム（75 mL）、次に塩水（100 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を蒸発させ、濃い油状物を得、それをクロマトグラフィ（Biotage Si-40 カラム、15-40% の酢酸エチル/ヘキサン）により精製し、澄んだ油状物（2.96 g, 53% の収率）としてエチル 4-クロロ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレートを得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 1.31（t, 3H）2.66（s, 3H）4.34（q, 2H）9.06（s, 1H）；MS（ESI）m/z：2

0 1. 0 (M+H<sup>+</sup>)。

【0322】

飽和NaHCO<sub>3</sub>：トルエン：エタノール（1：2：1）（12 mL）の混合液に、エチル4-クロロ-2-メチルピリミジン-5-カルボキシレート（500 mg、2.49 mmol）、N-メチルインドール-5-ホウ酸（872 mg、4.98 mmol）を溶解させ、これにテトラキス（トリフェニルホスフィン）-パラジウム（0）（58 mg）を添加した。反応液を一晩、Ar下、75℃で攪拌した。反応液を室温に冷却し、酢酸エチル（25 mL）及び水（25 mL）で希釈し、フィルターで濾過し不溶物を除去した。有機相を、5%のクエン酸（25 mL）、飽和重炭酸ナトリウム（25 mL）及び塩水（25 mL）で洗浄し、減圧下で蒸発して、赤みがかった濃厚な泡状物を得、クロマトグラフィ（Biotage Si-25カラム、15-40%の酢酸エチル／ヘキサン）で精製し、濃い澄んだ油状物としてエチル2-メチル-4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）ピリミジン-5-カルボキシレートを得た。油状物は一晩で凝固した（391 mg、53%の収率）。MS（ESI）m/z：296.0（M+H<sup>+</sup>）。

10

【0323】

エタノール：水：ジオキサン（1：1：1、9 mL）の混合液に、エチル2-メチル-4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）ピリミジン-5-カルボキシレート（391 mg、1.324 mmol）及び水酸化リチウム水和物（222 mg、5.30 mmol）を添加した。混合液を室温で一晩攪拌した。混合液を酢酸エチル（25 mL）及び5%のクエン酸（20 mL）で希釈した。有機相を分離し、塩水（20 mL）で洗浄し、硫酸ナトリウムで乾燥させ、溶媒を減圧下で蒸発させ、黄褐色の固体（132 mg、37%の収率）として2-メチル-4-（1-メチル-1H-インドール-5-イル）ピリミジン-5-カルボン酸を得た。MS（ESI）m/z：268.0（M+H<sup>+</sup>）。

20

【0324】

実施例B50：

水（150 mL）中の1, 1, 3, 3-テトラメトキシプロパン（13.6 g、83 mmol）及びN2-シクロペンチル-N1-（tert-ブトキシカルボニル）ヒドラジン（16.6 g、83 mmol、Ranatungeその他、J. Med. Chem.（2004）47, p2180-2193）の混合液を、濃HCl（21 mL、252 mmol）で処理した。得られる混合液を、一晩還流加熱した。反応完了後の反応混合液をエーテルで抽出し、抽出液を塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空内で濃縮し、1-シクロペンチル-1H-ピラゾールを得た（8.0 g、71%の収率）。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.52（s, 1H）7.43（s, 1H）6.24（s, 1H）4.68（m, 1H）2.20-1.71（m, 8H）。MS（ESI）m/z：137.1 [M+H<sup>+</sup>]

30

【0325】

Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>（13 g、124 mmol）のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>（100 mL）中の懸濁液に、1-シクロペンチル-1H-ピラゾール（8.35 g、62 mmol）及びBr<sub>2</sub>（3.2 mL）を添加した。得られる混合液を、室温で一晩攪拌した。固体を濾過して除去し、濾過物ケーキをDCMで洗浄し、合わせた濾過液を、水、塩水で洗浄し、無水MgSO<sub>4</sub>で乾燥させ、溶媒を濃縮乾燥し、4-ブロモ-1-シクロペンチル-1H-ピラゾール（14 g、93%）を得た。<sup>1</sup>H NMR（300 MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ 7.46（s, 1H）7.44（s, 1H）4.64（m, 1H）2.18-1.67、m、8H；MS（ESI）m/z：215.0 [M+H]<sup>+</sup>。

40

【0326】

実施例B30の手順を使用して、4-ブロモ-1-シクロペンチル-1H-ピラゾール（9.0 g、42 mmol）、n-BuLi（2.5 M、18.5 mL、46.2 mmol）及びCO<sub>2</sub>を反応させ、1-シクロペンチル-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（3.5 g、47%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.31（s, 1H）7.85（s, 1H）4.78（m, 1H）1.70-2.56（

50

m, 8H); MS (ESI) m/z: 181.1 [M+H]<sup>+</sup>。

【0327】

実施例C1:

EtOH (400 mL) 中のエチル4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (42 g、181 mmol) の溶液を、0℃でEtOH (100 mL) 中のメチルアミン (12.3 g、397 mmol) の溶液で処理し、混合液を3時間撹拌した。混合液を濃縮し、次にH<sub>2</sub>O (200 mL) 及びCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (500 mL) で分けた。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、白色固体 (36.0 g、88%の収率) としてエチル4-(メチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレートを得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, CDCl<sub>3</sub>): 8.59 (s, 1H) 8.18 (br s, 1H) 4.31 (q, J=7.2 Hz, 2H) 3.05 (d, J=4.8 Hz, 3H) 2.52 (s, 3H) 1.34 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 228.1 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0328】

THF (300 mL) 中のエチル4-(メチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (30 g、132 mmol) の溶液に、LiAlH<sub>4</sub> (7.5 g、198 mmol) を添加した。反応混合液を室温で1時間撹拌した。反応を、10 mLの水及び7 mLの10% NaOH水溶液で慎重にクエンチした。混合液を1時間撹拌し、濾過し、濾過液を濃縮し、(4-(メチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)メタノール (22.0 g、90%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 7.79 (s, 1H) 6.79 (m, 1H) 5.04 (t, J=5.4 Hz, 1H) 4.27 (d, J=5.4 Hz, 2H) 2.83 (d, J=4.8 Hz, 3H) 2.40 (s, 3H)。MS (ESI) m/z: 186.1 (M+H<sup>+</sup>)。

20

【0329】

CHCl<sub>3</sub> (300 mL) 中の(4-(メチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)メタノール (22.0 g、119 mmol) 及びMnO<sub>2</sub> (44 g、506 mmol) の混合液を、室温で3時間撹拌した。反応液をフィルターで濾過し、濾過液を濃縮し、薄い色の固体 (20 g、92%の収率) として4-(メチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルバルデヒドを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 9.71 (s, 1H) 8.60 (br s, 1H) 8.49 (s, 1H) 2.96 (d, 4.8 Hz J=, 3H) 2.48 (s, 3H) MS (ESI) m/z: 184.0 (M+H<sup>+</sup>)。

30

【0330】

実施例C2:

CH<sub>3</sub>CN (100 mL) 中のエチル4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (19 g、82 mmol) の0℃溶液に、エチルアミン水溶液 (70%、8.1 g、126 mmol) を添加した。得られる混合液を、8時間室温で撹拌した。有機溶液を減圧下で除去し、残余物をEtOAc及びH<sub>2</sub>Oで分けた。水性層を酢酸エチル (3×30 mL) で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、エチル4-(エチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (19.5 g、99.1%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): 8.49 (s, 1H) 8.26 (t, J=4.8 Hz, 1H) 4.23 (q, J=7.2 Hz, 2H) 3.48 (q, J=7.2 Hz, 2H) 2.44 (s, 3H) 1.26 (t, J=7.2 Hz, 3H) 1.13 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

40

【0331】

無水THF (100 mL) 中のエチル4-(エチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (19.5 g、81.9 mmol) の溶液に、N<sub>2</sub>雰囲気下、0℃で、LiAlH<sub>4</sub> (12.3 g、327.6 mmol) を少しずつ添加した。30分間撹拌した後に、水及び2NのNaOH水溶液を添加して反応をクエンチした。懸濁液を濾過し、濾過液を濃縮し、(4-(エチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン

50

ー5-イル)メタノール(15 g、92.0%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.78 (s, 1H) 6.74 (t, J=4.8 Hz, 1H) 5.05 (t, J=5.2 Hz, 1H) 4.26 (d, J=5.2 Hz, 2H) 3.36 (m, 2H) 2.37 (s, 3H) 1.10 (m, 3H)。

#### 【0332】

活性MnO<sub>2</sub>(52 g、0.6 mol)を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(300 mL)中の(4-(エチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)メタノール(15 g、0.075 mol)の溶液に添加し、反応混合液を室温で一晩撹拌した。反応溶液を濾過し、濾過液を濃縮し、4-(エチルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルバルデヒド(14 g、93%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.71 (s, 1H) 8.67 (br s, 1H) 8.49 (s, 1H) 3.51 (m, 2H) 2.48 (s, 3H) 1.17 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

#### 【0333】

##### 実施例C3:

CH<sub>3</sub>CN(30 mL)中のエチル4,6-ジクロロニコチネート(5 g、22.8 mmol)の溶液に、0℃でメチルアミン水溶液(65%、5.2 g、45.6 mmol)を滴加した。得られる混合液を、8時間室温で撹拌した。有機溶液を減圧下で除去して粗生成物を得、それをH<sub>2</sub>Oに懸濁させ、EtOAc(3×20 mL)で抽出した。合わせた抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ(MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、エチル6-クロロ-4-(メチルアミノ)ニコチネート(4 g、82%の収率)を得た。それをそれ以上精製せずに次のステップで用いた。<sup>1</sup>H NMR(300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.48 (s, 1H) 8.04 (d, J=4.5 Hz, 1H) 6.71 (s, 1H) 4.27 (q, J=6.9 Hz, 2H) 2.85 (d, J=5.1 Hz, 3H) 1.29 (t, J=6.9 Hz, 3H)。

#### 【0334】

THF(40 mL)中のエチル6-クロロ-4-(メチルアミノ)ニコチネート(4 g、18.7 mmol)の0℃溶液に、N<sub>2</sub>雰囲気下で、LiAlH<sub>4</sub>(1.4 g、37.4 mmol)を少しずつ添加した。20分間撹拌した後、水、次に2N NaOH水溶液で反応液を慎重にクエンチした。懸濁液を濾過し、濾過液を濃縮し、(6-クロロ-4-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(2.9 g、90.6%の収率)を得た。精製せずに次のステップで用いた。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.96 (s, 1H) 6.63 (s, 1H) 6.46 (s, 1H) 5.04 (s, 1H) 4.39 (m, 2H) 2.81-2.68 (m, 3H)。

#### 【0335】

無水DCM(25 mL)中の(6-クロロ-4-(メチルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール(2.9 g、16.7 mmol)及びMnO<sub>2</sub>(11.7 g、133.6 mmol)の混合液を、30℃で6時間撹拌した。反応混合液を室温に冷却し、濾過した。濾過液を真空濃縮し、6-クロロ-4-(メチルアミノ)ニコチンアルデヒド(2.5 g、87%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.83 (s, 1H) 8.52 (br s, 1H) 8.40 (s, 1H) 6.75 (s, 1H) 2.87 (d, J=5.8 Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 171.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0336】

##### 実施例C4:

エチル4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート(17 g、73 mmol)及びシクロペンチルアミン(12.4 g、146 mmol)を、実施例C1の3-ステップ手順により反応させ、4-シクロペンチルアミノ-2-メチルスルファニル-ピリミジン-5-カルバルデヒド(8.5 g、3つのステップで49%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.73 (s, 1H) 8.55 (d, J=6.4 Hz, 1H) 8.51 (s, 1H) 4.43 (m, 1H) 2.50 (s, 3H、(DMSOにより不明瞭化) 2.03-1.98 (m, 2H) 1.69-1.48 (

m, 6 H) ; MS (ESI) m/z : 238.3 [M+H]<sup>+</sup>。

【0337】

実施例 C 5 :

CH<sub>3</sub>CN (50 mL) 中のエチル 4, 6-ジクロロニコチネート (4.4 g、20 mmol) の溶液に、エチルアミン水溶液 (65%、2.7 g、39 mmol) を 0℃ で滴加し、得られる混合液を室温で一晩攪拌した。反応液を濃縮し、残余物を水で洗浄し、エチル 6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチネート (3.9 g、91% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.51 (s, 1H) 8.08 (s, 1H) 6.53 (m, 1H) 4.19 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 2.78 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 1.28 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 1.13 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 229.1 [M+H]<sup>+</sup>。

10

【0338】

無水 THF (50 mL) 中のエチル 6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチネート (3.9 g、17 mmol) の溶液に、-50℃ で LiAlH<sub>4</sub> (3.6 g、95 mmol) を添加し、得られる混合液を 0℃ に加温し、1 時間攪拌した。次に、混合液を 10% の NaOH 水溶液 (3.6 mL) を添加してクエンチした。混合液を濾過し、濾過液を水及び EtOAc で分けた。水性層を、EtOAc (3×100 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、(6-クロロ-4-(エチルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール (2.5 g、79% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.84 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 6.17 (m, 1H) 5.25 (t, J = 5.2 Hz, 1H) 4.44 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 3.23 (m, 2H) 1.23 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

20

【0339】

DCM (30 mL) 中の (6-クロロ-4-(エチルアミノ)ピリジン-3-イル)メタノール (2.5 g、13.4 mmol) の溶液に、MnO<sub>2</sub> (5.8 g、67 mmol) を添加し、反応混合液を室温で一晩攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過液を真空濃縮し、6-クロロ-4-(エチルアミノ)ニコチンアルデヒド (2.2 g、89% の収率) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>) : δ 9.82 (s, 1H) 8.51 (br s, 1H) 8.27 (s, 1H) 6.56 (s, 1H) 3.28 (m, 2H) 1.31 (t, J = 7.2 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 185.0 [M+H]<sup>+</sup>。

30

【0340】

実施例 C 6 :

CH<sub>3</sub>CN (100 mL) 中のエチル 4-クロロ-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (15 g、64.7 mmol) の溶液に、0℃ で イソプロピルアミン水溶液 (7.6 g、0.13 mol) を滴加した。得られる混合液を 8 時間室温で攪拌した。有機溶液を減圧下で除去し、残余物を水及び EtOAc との間に分割し、水性層を EtOAc (3×50 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、エチル 4-(イソプロピルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (16.4 g、99.6% の収率) を得た。それをそれ以上精製せずに次のステップで用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.51 (s, 1H) 8.05 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 4.31-4.22 (m, 3H) 2.46 (s, 3H) 1.27 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 1.20 (d, J = 6.4 Hz, 6H)。

40

【0341】

無水 THF (100 mL) 中のエチル 4-(イソプロピルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルボキシレート (16.4 g、64.4 mmol) の溶液に、N<sub>2</sub> 雰囲気下、0℃ で LAH (6.1 g、0.16 mol) を少しずつ添加し、反応混合液を 30 分間室温で攪拌した。反応を、水 (6 mL)、2N NaOH 水溶液 (6 mL) でクエンチした。懸濁液を濾過し、濾過液を濃縮し、(4-(イソプロピルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)メタノール (13.5 g、98.4% の収率) を得

50

た。それをそれ以上精製せずに次のステップで用いた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  7.79 (s, 1H) 6.37 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H) 5.10 (t,  $J=5.6$  Hz, 1H) 4.28–4.20 (m, 3H) 2.38 (s, 3H) 1.13 (d,  $J=6.4$  Hz, 6H)。

【0342】

DCM (100 mL) 中の (4-(イソプロピルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-イル)メタノール (13.5 g、63.4 mmol) の溶液に、酸化マンガン (IV) (45 g、0.5 mol) を添加し、混合液を室温で一晩攪拌した。反応混合液を濾過し、濾過液を濃縮し、4-(イソプロピルアミノ)-2-(メチルチオ)ピリミジン-5-カルバルデヒド (12.2 g、91%の収率) を得た。それをそれ以上精製せずに次のステップで用いた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  9.71 (s, 1H) 8.50 (s, 1H) 8.41 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H) 4.33 (m, 1H) 2.47 (s, 3H) 1.21 (d,  $J=6.4$  Hz, 6H)。

10

【0343】

実施例 C 7 :

実施例 C 5 の 3 ステップ手順を使用して、エチル 4, 6-ジクロロニコチネート (20 g、91 mmol) 及びイソプロピルアミン (水中 60%、18 g、182 mmol) を、6-クロロ-4-(イソプロピルアミノ)ニコチンアルデヒド (16 g、81%の収率) に変えた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  9.82 (s, 1H) 8.43–8.39 (m, 2H) 6.83 (s, 1H) 3.84 (m, 1H) 1.17 (d,  $J=6.4$  Hz, 6H)。

20

【0344】

実施例 D 1 :

-15℃で発煙  $\text{HNO}_3$  (90.00 重量%、30.0 mL、45 g、643 mmol、7.21 当量) を攪拌し、4-フルオロ-2-メチルフェニル酢酸 (15.00 g、89.2 mmol、1.00 当量) を、内部温度を-10℃より低い温度に維持できるように少しずつ添加した。添加終了後、反応液を15分にわたり、+5℃に加温しながら攪拌した。混合液を、氷 (400 g) に注いだ。わずかに粘着性の固体として生成物を分離した。スパチュラで操作すると粉末状になった。氷が完全に溶解するまで懸濁液を激しく攪拌した。まだ冷たいうちに、固体を濾過して回収し、十分に  $\text{H}_2\text{O}$  で洗浄し、フィルタで乾燥させ、淡黄色の固体として粗 2-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)酢酸 (18.43 g、97%の収率) を得た。それを次の反応でそのまま用いた。 $^1\text{H NMR}$  (400 MHz, アセトン- $d_6$ ) :  $\delta$  8.06 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H) 7.36 (d,  $J=12.0$  Hz, 3.84 (s, 2H) 2.44 (s, 3H)

30

【0345】

2-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)酢酸 (18.43 g、86.5 mmol、1.00 当量) 及び濃  $\text{H}_2\text{SO}_4$  (4.00 mL) を EtOH (300 mL) に添加し、85℃で加熱攪拌した。2.5 時間後、反応完了後の反応液を室温に冷却し、できるだけ完全に濃縮し、残余物を MTBE (250 mL) に溶解させ、 $\text{H}_2\text{O}$  (2×) 及び塩水 (2×) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させ、濃いオレンジ色の油状物としてエチル 2-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)アセテート (16.79 g、81%の収率) を得た。これを次の反応において直接用いた。MS (ESI) m/z : 242.0 (M+H) $^+$ 。

40

【0346】

$\text{H}_2$  取り込みが終了するまで室温で2時間、EtOH (60 mL) 中のエチル 2-(4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロフェニル)アセテート (16.79 g、69.6 mmol、1.00) を、 $\text{H}_2$  (3.5 気圧) 下、10%の Pd/C (50%の  $\text{H}_2\text{O}$ ) (7.41 g、3.48 mmol、0.050 当量) とともに振盪した。反応完了後の反応液をセライトで濾過し、EtOH で洗浄した。ケーキを EtOH で十分洗浄し、合わせた濾過液を濃縮し、ポンプを使い、茶色の油状物としてエチル 2-(5-アミノ-4-フル

50

オロ-2-メチルフェニル) アセテート (13.18 g、90%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.80 (d, J = 12.4 Hz, 1H) 6.59 (d, J = 9.6 Hz, 1H) 4.86 (s, 2H) 4.05 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 3.46 (s, 2H) 2.05 (s, 3H) 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 212.2 (M+H)<sup>+</sup>。

【0347】

実施例 D 2 :

0℃のH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 mL) 中の (2, 4-ジフルオロ-フェニル) 酢酸 (14.5 g、0.084 mol) の溶液に、69%のHNO<sub>3</sub> (6 mL) を滴加した。0℃で35分間攪拌した後に、反応混合液を氷水に注いだ。水性層をEtOAcで抽出し、有機抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、残余物をクロマトグラフィで精製し、(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル) 酢酸 (16 g、87.5%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.30 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 7.68 (m, 1H) 3.75 (s, 2H)。

【0348】

EtOH (200 mL) 及び98%のH<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (14 mL) 中の、(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル) 酢酸 (16 g、74 mmol) の溶液を、N<sub>2</sub> 雰囲気下で80℃で2.5時間還流した。反応混合液を氷水に注ぎ、得られる溶液をエーテルで抽出した。合わせた有機抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、残余物をカラムクロマトグラフィで精製し、エチル 2-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル) アセテート (16 g、89%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.22 (t, J = 8.1 Hz, 1H) 7.55 (t, J = 11.1 Hz, 1H) 4.06 (m, 2H) 3.77 (s, 2H) 1.13 (t, J = 6.9 Hz, 3H)。

【0349】

EtOAc 中のエチル 2-(2, 4-ジフルオロ-5-ニトロフェニル) アセテート (16 g、130 mmol) 及び10%のPd/C (1.6 g、1.5 mmol) の混合液を、室温で12時間、30 psi で水素化した。触媒をろ過して除去し、濾過液を蒸発させ、次に、残余物をカラムクロマトグラフィで精製し、エチル 2-(5-アミノ-2, 4-ジフルオロフェニル) アセテート (14 g、99%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 6.98 (t, J = 9.9 Hz, 1H) 6.70 (t, J = 7.8 Hz, 1H) 4.50 (s, 2H) 4.06 (m, 2H) 3.53 (s, 2H) 1.16 (t, J = 6.9 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 216.2 [M+H]<sup>+</sup>。

【0350】

実施例 D 3 :

HNO<sub>3</sub> (10.35 g、98.6 mmol) を、-10℃の濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (60 mL) 中の 2-(2-クロロ-4-フルオロフェニル) 酢酸 (16.9 g、89.6 mmol) の攪拌溶液に滴加した。添加終了後、得られる混合液を0℃で10分間攪拌し、氷水に慎重に注いだ。オフホワイトの固体を濾過して回収し、乾燥させ、2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル) 酢酸 (20.5 g、98.2%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 12.71 (br s, 1H) 8.33 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.92 (d, J = 11.2 Hz, 1H) 3.85 (s, 2H)。

【0351】

エタノール (150 mL) 中の 2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル) 酢酸 (20.5 g、88 mmol) の溶液を、0℃でスルフリルジクロリド (21 g、0.17 mol) で処理し、混合液を1時間還流加熱した。反応混合液を減圧下で濃縮し、飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液でpHを7-8との間に調整した。次に、得られる混合液をEtOAc (3×100 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (MgS

O<sub>4</sub>)、濃縮し、エチル 2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセテート (22.5 g、97.8%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.32 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.91 (d, J = 11.2 Hz, 1H) 4.09 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 3.92 (s, 2H) 1.17 (t, J = 7.2 Hz, 3H)。

#### 【0352】

エタノール (200 mL) 中のエチル 2-(2-クロロ-4-フルオロ-5-ニトロフェニル)アセテート (22.5 g、86.2 mmol) の溶液を、5 時間水素 (30 psi) 雰囲気下で、レーニー-Ni (水中の 20% のスラリー、~5.0 g、17 mmol) と共に攪拌した。触媒を濾過して除去し、濾過液を濃縮し、エチル 2-(5-アミノ-2-クロロ-4-フルオロフェニル)アセテート (19 g、95% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.10 (d, J = 11.2 Hz, 1H) 6.71 (d, J = 9.2 Hz, 1H) 5.27 (s, 2H) 4.05 (q, J = 6.8 Hz, 2H) 3.57 (s, 2H) 1.14 (t, J = 6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 232.0 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0353】

##### 実施例 D4:

濃 H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (200 mL) 中の 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチルベンゼン (30 g、0.16 mol) の攪拌溶液に、KNO<sub>3</sub> (16.1 g、0.16 mol) を 0℃ で少しずつ添加した。得られる混合液を 0℃ で 30 分間攪拌した後、反応液を氷水に注ぎ、EtOAc (3 × 100 mL) で抽出した。合わせた有機層を飽和 Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> 溶液及び塩水で洗浄し、乾燥させ、濾過し、濃縮し、1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン (20 g、53.6% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.15 (d, J = 7.2 Hz, 1H) 7.52 (d, J = 12 Hz, 1H) 2.35 (s, 3H)。

#### 【0354】

メタノール (300 mL) 中の 1-ブロモ-4-フルオロ-2-メチル-5-ニトロベンゼン (20 g、85.8 mmol) の溶液に、レーニー-Ni (20 重量%、~2.0 g、水中懸濁液 (数回アセトンで洗浄)) を添加し、得られる混合液を 2 時間水素雰囲気下で水素化した。触媒を濾過し、濃縮し、残余物を再結晶化 (石油エーテル) させ、5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニルアミン (10 g、57.5% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.12 (d, J = 10.2 Hz, 1H) 6.78 (d, J = 10.9 Hz, 1H) 4.85 (s, 2H) 2.29 (s, 3H) 1.26 (s, 12H)。

#### 【0355】

DMF (10 mL) 中の 5-ブロモ-2-フルオロ-4-メチルフェニルアミン (3.5 g、17.2 mmol)、ビス (ピナコラト) ジボロン (3.9 g、15.5 mmol) 及び KOAc (4.2 g、51.6 mmol) の溶液に、20 分間窒素でバブリングした。上記の混合液に、dppf (954 mg、1.7 mmol) 及び PdCl<sub>2</sub> (151 mg、0.86 mmol) を添加し、30 分間窒素でバブリングを継続し、得られる混合液を窒素下で 80℃ で 16 時間加熱した。過剰な DMF を減圧下で除去し、残余物を水及び EtOAc で分けた。有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ、フィルターで濾過し、濃縮し、シリカゲルカラムクロマトグラフィで精製し、2-フルオロ-4-メチル-5-(4,4,5,5-テトラメチル-1,3,2-ジオキサボラン-2-イル)フェニルアミン (2 g、47% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 7.10 (d, J = 10.4 Hz, 1H) 6.76 (d, J = 12.8 Hz, 1H) 4.85 (s, 2H) 2.27 (s, 3H) 1.24 (s, 12H); MS (ESI) m/z: 252.1 [M+H]<sup>+</sup>。

#### 【0356】

##### 実施例 D5:

3-オキソペンタンジオン酸 (101 g、0.5 mmol)、ジエチルエステル、トリエチルオルトホルメート (81.4 g、0.55 mol) 及び無水酢酸 (102 g、1 mol) を混合し、2時間120℃で加熱した。得られる混合液を室温に冷却し、DCM (1000 mL) に溶解させた。更に0℃へ冷却後、アンモニア (30%、80 mL) を添加し、反応混合液を一晩室温に加温した。生成物を水 (2×1000 mL) で抽出した。次に、水性層を濃HClでpH5に酸性化した。沈殿物を濾過して回収し、エチル4,6-ジヒドロキシニコチネート (60.0 g、60%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.99 (s, 1H) 5.58 (s, 1H) 4.23 (q, J=6.8, 14.0 Hz, 2H) 1.25 (t, J=7.2 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : 184.1 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0357】

エチル4,6-ジヒドロキシニコチネート (60 g、0.328 mol) を徐々に、POCl<sub>3</sub> (500 mL) が入っている2 Lのフラスコに添加した。添加終了後、反応混合液を2時間還流加熱した。得られる混合液を、減圧下でPOCl<sub>3</sub>を取り除くために蒸留した。残余物を氷水に注ぎ、30分間攪拌し、EtOAc (3×500 mL) によって抽出した。合わせた抽出液を塩水 (300 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、エチル4,6-ジクロロニコチネート (65 g (90.1%) の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.80 (s, 1H) 7.95 (s, 1H) 4.34 (q, J=6.9 Hz, 2H) 1.31 (t, J=6.9 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z : 220.1 (M+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0358】

##### 実施例D6:

濃H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> (100 mL) 中の(2-クロロフェニル)酢酸 (15 g、88 mmol) の混合液を、-20℃に冷却し、濃HNO<sub>3</sub> (9.4 g、97 mmol) で処理 (滴加) した。得られる混合液を、更に30分間-20℃で攪拌した。反応混合液を氷水に注ぎ、混合液をEtOAc (3×200 mL) で抽出し、合わせた有機相を塩水で洗浄し、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮し、(2-クロロ-5-ニトロフェニル)酢酸 (15 g、79%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.58 (s, 1H) 8.35 (m, 1H) 7.96 (m, 1H) 4.12 (s, 2H)。 30

#### 【0359】

チオニルクロリド (16.7 g、0.14 mol) をEtOH (300 mL) 中の(2-クロロ-5-ニトロフェニル)酢酸 (15 g、0.07 mol) の0℃溶液に滴加し、得られる混合液を一晩還流加熱した。反応混合液を減圧下で濃縮し、残留物を氷水に注ぎ、EtOAc (2×300 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、NaHCO<sub>3</sub>溶液を飽和させて、Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮し、エチル2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)アセテート (17 g、99%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.35 (d, J=2.8 Hz, 1H) 8.12 (dd, J=8.4, 2.8 Hz, 1H) 7.72 (d, J=8.4 Hz, 1H) 4.10 (q, J=7.2 Hz, 2H) 3.96 (s, 2H) 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H)。 40

#### 【0360】

鉄粉 (2.5 g、44.7 mmol) を、EtOH (100 mL) 中のエチル2-(2-クロロ-5-ニトロフェニル)アセテート (8 g、4.68 mmol) 及び濃塩酸 (12 M、3.9 mL、46.8 mmol) の溶液に少しずつ添加した。得られる混合液を、50℃で2時間加熱した。混合液を濾過し、濾過物ケーキをpH8となるまで飽和Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液で洗浄し、濾過物ケーキをEtOAcで更に洗浄し、合わせた濾過液をEtOAc及び水で分けた。有機相をNa<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>で乾燥させ、真空濃縮し、エチル2-(5-アミノ-2-クロロフェニル)アセテート (5.6 g、56%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 7.00 (d, J=8.4 Hz, 1H) 6.50 (s (J=、2.8 Hz, 1H) 6.44 (dd, J=8.4 Hz, 2.8 Hz, 50

1H) 5.20 (s, 2H) 4.05 (q, J=7.2 Hz, 2H) 3.56 (s, 2H)  
) 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H)。

【0361】

実施例1：

一般的方法Aを使用して、実施例B1 (0.16 g, 0.42 mmol) 及び実施例A  
1 (0.12 g, 0.42 mmol) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (85 mg、  
38%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒ  
ドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3  
-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H N  
MR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.03 (s, 1H) 8.94 (s, 1H) 8.71 (s, 1H) 8.42 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.  
58-7.52 (m, 4H) 7.45-7.42 (m, 1H) 7.28 (d, J=8.8  
Hz, 1H) 6.41 (s, 1H) 3.73 (s, 3H) 1.28 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 527.2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0362】

実施例2：

一般的方法Aを使用して、実施例B2 (0.15 g, 0.46 mmol) 及び実施例A  
1 (0.13 g, 0.46 mmol) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (80 mg、  
37%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒ  
ドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3  
-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NM  
R (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.99 (br s, 1H) 8.87 (s, 1H)  
) 8.68 (s, 1H) 8.43 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.  
41-7.38 (m, 2H) 7.31-7.29 (m, 2H) 6.12 (s, 1H) 3  
.63 (s, 3H) 3.57 (s, 3H) 1.21 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z  
: 465.2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

【0363】

実施例3：

一般的方法Aを使用して、実施例B3 (0.075 g, 0.17 mmol) 及び実施例  
A1 (0.05 g, 0.17 mmol) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (41 mg  
, 42%の収率) として1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル) フェニル)  
-3-tert-ブチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(2-アミノ-8-  
メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-  
2-フルオロフェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  
δ 9.03 (s, 1H) 8.95 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.44-8.42  
(m, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.54 (br s, 1H) 7.49-7.42 (m,  
2H) 7.38-7.26 (m, 4H) 6.94 (br s, 1H) 6.41 (s, 1H)  
3.58 (s, 3H) 3.48 (s, 2H) 1.28 (s, 9H) ; MS (ESI) m/  
z : 584.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

【0364】

実施例4：

一般的方法Aを使用して、実施例B4 (0.075 g, 0.14 mmol) 及び実施例  
A1 (0.04 g, 0.14 mmol) を反応させ、次にジオキサン溶液中のHClによ  
って脱保護し、アミンヒドロクロリド塩として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7  
-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオ  
ロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-(1H-インダゾル-5-イル)-1  
H-ピラゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>)  
: δ 9.01 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.45-8.4  
2 (m, 1H) 8.20 (s, 1H) 7.90 (s, 2H) 7.70 (d, J=8.8 H  
z, 1H) 7.45 (dd, J=8.8 Hz, 2.0 Hz, 1H) 7.28-7.25 (

40

50

m, 2H) 6.42 (s, 1H) 3.58 (s, 3H) 1.28 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 567.3 (M+H<sup>+</sup>).

【0365】

実施例5:

一般的方法Bを使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミン (0.071g, 0.19mmol) 及び実施例A1 (0.054g, 0.19mmol) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (36mg, 38%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.05 (s, 1H) 8.97 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.42 (d, J=7.2Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.57-7.44 (m, 5H) 7.28 (d, J=8.0Hz, 1H) 6.37 (s, 1H) 3.62 (s, 3H) 2.89-2.86 (m, 1H) 1.23 (s, J=, 7.2Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 513.3 (M+H<sup>+</sup>).

10

【0366】

実施例6:

THF (10mL) 中の実施例B17で得たエチル3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.48g, 1.7mmol) の溶液に、水 (5mL) 中の水酸化リチウム (0.21g, 5.1mmol) の溶液を添加し、混合液を室温で16時間攪拌した。溶媒を除去し、残余物を3M HClで酸性化し、生成物をEtOAc (2×30mL) で抽出した。合わせた有機抽出液を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) 濃縮し、糊のような塊として3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.4、93%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6.69 (s, 1H) 5.30 (s, 2H) 3.02 (s, 3H) 2.82 (s, 3H) 1.24 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 254.0 (M+H<sup>+</sup>).

20

【0367】

一般的方法Dを使用して、3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.055g, 0.22mmol) 及び実施例A1 (0.23g, 0.88mmol) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (81mg, 70%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.55 (br s, 1H) 9.16 (s, 1H) 8.78 (s, 1H) 8.47-8.42 (m, 1H) 7.32-7.30 (m, 2H) 6.28 (s, 1H) 5.10 (s, 2H) 3.58 (s, 3H) 3.07 (s, 3H) 2.88 (s, 3H) 1.24 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 536.2 (M+H<sup>+</sup>).

30

40

【0368】

実施例7:

一般的方法Bを使用して、実施例B21のカルバメート (0.055g, 0.18mmol) 及び実施例A1 (0.05g, 0.18mmol) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (55mg, 58%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.24 (s, 1H) 9.16 (s, 1H) 8.71 (s, 1H) 8.41-8.39 (m, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.65-7.56 (m, 5H) 7.31-7.28 (m, 2H) 6.9

50

0 (s, 1H) 3.65 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 539.0 (M+H<sup>+</sup>)  
。

【0369】

実施例 8:

一般的方法 A を使用して、実施例 B 2 (0.075 g、0.23 mmol) 及び実施例 A 2 (0.07 g、0.23 mmol) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (32 mg、29%の収率) として 1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.31 (s, 1H) 9.01 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 8.41 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.31 (d, J=8.4 Hz, 1H) 6.17 (s, 1H) 4.32 (q, J=6.8 Hz, 1H) 3.67 (s, 3H) 1.24-1.20 (m, 12H); MS (ESI) m/z: 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0370】

実施例 9:

一般的方法 C を使用して、実施例 B 5 (400 mg、0.96 mmol) 及び実施例 A 1 (288 mg、2.88 mmol) を反応させ、HCl 塩として 1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-フェニル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素 (208 mg、39%の収率) を得た。<sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>) δ 3.58 (s, 3H) 6.87 (s, 1H) 7.10-7.12 (m, 1H) 7.28-7.31 (m, 2H) 7.47-7.61 (m, 7H) 7.91 (s, 1H) 7.70-8.30 (br s, 2H) 8.43 (d, 1H) 8.80 (s, 1H) 9.19 (s, 2H); MS (ESI) m/z: 553.0 (M+H<sup>+</sup>)。

20

【0371】

実施例 10:

一般的方法 A を使用して、実施例 B 6 (0.071 g、0.2 mmol) 及び実施例 A 1 (0.057 g、0.2 mmol) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (25 mg、25%の収率) として 1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-メチル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.39 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.45-8.43 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.42 (d, J=4.8 Hz, 1H) 7.34-7.31 (m, 3H) 7.06 (dd, J=4.8 Hz, 3.6 Hz, 1H) 6.60 (s, 1H) 3.58 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 491.0 (M+H<sup>+</sup>)。

30

【0372】

実施例 11:

一般的方法 A を使用して、実施例 B 1 (0.075 g、0.25 mmol) 及び実施例 A 2 (0.075 g) を反応させ、アミンヒドロクロリド塩 (56 mg、41%の収率) として 1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.04 (s, 1H) 8.94 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 8.42-8.40 (m, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.58-7.52 (m, 4H) 7.46-7.42 (m, 1H) 7.29-7.27 (m, 2H) 6.41 (s, 1H) 4.32 (q, J=6.8 Hz, 1H) 1.28 (s, 9H) 1.22 (t, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 541.3 (M+H<sup>+</sup>)。

40

【0373】

50

実施例 12:

一般的方法 A を使用して、実施例 B 2 (0.500 g、3.3 mmol) 及び実施例 A 3 (0.382 g、1.21 mmol) を反応させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ (12-100% の EtOAc / ヘキサン) により精製し、泡状物として 1-(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(2-fluoro-5-(8-methyl-2-(methylthio)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)urea (0.180 g、30% の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 496.0 ( $M+H^+$ )。

**【0374】**

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、1-(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(2-fluoro-5-(8-methyl-2-(methylthio)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)urea (0.180 g、0.363 mmol) 及び MeNH<sub>2</sub> · HCl (0.0502 g、0.743 mmol、2.00 当量) を反応させ、HCl 塩として 1-(3-tert-butyl-1-methyl-1H-pyrazol-5-yl)-3-(2-fluoro-5-(8-methyl-2-(methylamino)-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)phenyl)urea (0.0451 g、24% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.49 (br s, 1H) 9.07 (s, 1H) 8.44-8.41 (m, 1H) 7.97 (br s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.33-7.27 (m, 2H) 6.23 (s, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.63 (br s, 3H) 2.94 (s, 3H) 1.24 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 479.2 ( $M+H^+$ )。

**【0375】**実施例 13:

一般的方法 A を使用して、実施例 B 7 (0.180 g、0.444 mmol) 及び実施例 A 1 (0.138 g、0.484 mmol) を反応させ、白い泡状物として 1-(5-(2-amino-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-2-fluorophenyl)-3-(3-tert-butyl-1-(3-fluorophenyl)-1H-pyrazol-5-yl)urea (0.08 g、33% の収率) を得た。これを、HCl と反応させ、対応する HCl 塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.15 (s, 2H) 8.81 (s, 1H) 8.39 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.59-7.56 (m, 1H) 7.45-7.41 (m, 2H) 7.30-7.26 (m, 3H) 6.42 (s, 1H) 3.57 (s, 3H) 1.28 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 545 ( $M+H^+$ )。

**【0376】**実施例 14:

一般的方法 A を使用して、実施例 B 8 (0.10 g、0.23 mmol) 及び実施例 A 1 (65 mg、0.23 mmol) を反応させ、HCl 塩 (43 mg、32% の収率) として 1-(5-(2-amino-8-methyl-7-oxo-7,8-dihydropyrido[2,3-d]pyrimidin-6-yl)-2-fluorophenyl)-3-(3-tert-butyl-1-(キノリン-6-yl)-1H-pyrazol-5-yl)urea を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.08 (br s, 1H) 9.02 (dd, J = 1.2、3.6 Hz, 1H) 8.97 (m, 1H) 8.69 (s, 1H) 8.60 (m, 1H) 8.40 (dd, J = 1.6、8.0 Hz, 1H) 8.21 (m, 2H) 8.02 (dd, J = 2.4、8.4 Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.69 (dd, J = 4.0、8.4 Hz, 1H) 7.39 (br m, 1H) 7.27 (m, 2H) 6.49 (s, 1H) 3.58 (s, 3H) 1.32 (s, 9H); LC-MS (EI)  $m/z$ : 578.3 ( $M+H^+$ )。

**【0377】**実施例 15:

10

20

30

40

50

一般的方法Bを使用して、実施例B9 (0.071 g、0.26 mmol) 及び実施例A1 (0.074 g、0.26 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素 (49 mg、38%の収率) を得た。この固体を、0.1N HCl 溶液で処理し、アミンヒドロクロリド塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.32 (br s, 1H) 9.01 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.43 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.94-7.90 (m, 2H) 7.35-7.21 (m, 5H) 6.67 (d, J=4.8 Hz, 1H) 3.80 (s, 3H) 3.57 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 503.3 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0378】

##### 実施例16:

一般的方法Aを使用して、実施例B10 (85 mg、0.21 mmol) 及び実施例A2 (63 mg、0.21 mmol) を反応させ、HCl 塩 (68 mg、54%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.35 (br s, 1H) 9.13 (br s, 1H) 8.85 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.35 (dd, J=1.6、8.4 Hz, 1H) 8.25 (m, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.74 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.71 (br s, 1H) 7.29 (m, 2H) 6.46 (s, 1H) 4.31 (q, J=7.2 Hz, 2H) 2.66 (s, 3H) 1.29 (s, 9H) 1.22 (t, J=7.2 Hz, 3H); LC-MS (EI) m/z: 556.3 (M+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0379】

##### 実施例17:

一般的方法Aを使用して、実施例B2のTROCカルバメート (0.071 g、0.23 mmol) 及び実施例A4 (0.071 g、0.23 mmol) を反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素 (45 mg、40%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.60 (s, 1H) 9.12 (s, 1H) 8.72 (br s, 1H) 8.40 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.98 (br s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.33-7.27 (m, 2H) 6.24 (s, 1H) 4.36 (br s, 2H) 3.79 (s, 3H) 2.93 (s, 3H) 1.24 (s, 12H); MS (ESI) m/z: 493.2 (M+H<sup>+</sup>)。 30

#### 【0380】

##### 実施例18:

実施例12と同様の手順を使用して、実施例B10 (0.051 g、0.23 mmol)、実施例A3 (0.072 g、0.23 mmol) 及びメチルアミンを反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-(6-メチルピリジン-3-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (57 mg、46%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.17 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 8.79 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.69 (br s, 1H) 8.38 (dd, J=2.0及び5.6 Hz, 1H) 8.15 (m, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.67 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.29 (m, 2H) 6.46 (s, 1H) 3.60 (br m, 3H) 2.93 (br s, 3H) 2.64 (s, 3H) 1.29 (s, 9H); LC-MS (EI) m/z: 556.3 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0381】

実施例 19 :

一般的方法 B を使用して、3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-アミンのカルバメート (0.051 g、0.23 mmol) 及び実施例 A4 (0.072 g、0.23 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素 (78 mg、71% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.10 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 8.71 (brs, 1H) 8.40 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 7.96-7.87 (m, 2H) 7.35-7.27 (m, 2H) 6.19 (d, J = 7.6 Hz, 1H) 4.37 (brs, 2H) 3.69 (d, J = 5.2 Hz, 3H) 2.92 (s, 3H) 2.85-2.81 (m, 1H) 1.25-1.17 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 479.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0382】実施例 20 :

DMF (5 mL) 中の実施例 B17 で得た 2-(3-tert-ブチル-5-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾル-1-イル)酢酸 (0.77 g、3.02 mmol) の溶液に、EDC (0.75 g、3.93 mmol)、HOBt (0.55 g、3.62 mmol) 及びモルホリン (0.39 g、4.53 mmol) を添加した。室温で 4 時間混合液を撹拌した後に、水 (50 mL) 及び 3M HCl (5 mL) を添加し、生成物を EtOAc (3×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を LiCl 水溶液で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、クロマトグラフィ (EtOAc/CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) で精製し、固体として エチル 3-tert-ブチル-1-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.67 g、69% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): δ 6.74 (s, 1H) 5.40 (s, 2H) 4.27 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 3.73 (brs, 2H) 3.65-3.62 (m, 4H) 3.51 (brs, 2H) 1.32 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 1.29 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 324.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0383】

THF (10 mL) 中のエチル 3-tert-ブチル-1-(2-モルホリノ-2-オキソエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (0.34 g、1 mmol) の溶液に、Ar 雰囲気下で、0℃の THF (4 mL の 1M 溶液、4 mmol) 中のボランを添加し、混合液を 12 時間 60℃で撹拌した。混合液を 0℃に冷却し、3M HCl 溶液でクエンチし、60℃で 30 分間加熱した。固体の NaHCO<sub>3</sub> によって混合液を pH ~ 8 にアルカリ化し、生成物を CHCl<sub>3</sub> (2×30 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、糊のような塊として エチル 3-tert-ブチル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートアミン (0.25 g、76% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): δ 6.69 (s, 1H) 4.60 (t, J = 6.4 Hz, 2H) 4.33 (q, J = 7.2 Hz, 2H) 3.59-3.53 (m, 4H) 2.69 (t, J = 6.4 Hz, 2H) 2.43-2.38 (m, 4H) 1.36 (t, J = 7.2 Hz, 3H) 1.29 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 310.3 (M+H<sup>+</sup>).

【0384】

THF (5 mL) 中のエチル 3-tert-ブチル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボキシレートアミン (0.43 g、1.4 mmol) の溶液に、LiOH (0.17 g、4.2 mmol) の水 (2 mL) 溶液を添加し、混合液を室温で 16 時間撹拌した。溶媒を除去し、次に濃い液体を水 (5 mL) で希釈し、50% の酢酸水溶液で pH を 4-5 に調整した。生成物を EtOAc (3×25 mL) で抽出し、合わせた有機層を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、糊のような塊として 3-tert-ブチル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.16 g、41% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-

$d_6$ ) :  $\delta$  6.65 (s, 1H) 4.54 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H) 3.58–3.52 (m, 4H) 2.69 (t,  $J=6.4$  Hz, 2H) 2.44 (brs, 4H) 1.28 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 282.3 ( $M+H^+$ )。

#### 【0385】

一般的方法Dを使用して、3-tert-ブチル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.048g、0.17mmol)、実施例A1(0.097g、0.34mmol)、トリエチルアミン(0.035g、0.34mmol)及びジフェニルリン酸アリールアジド(0.07g、0.26mmol)を反応させ、アミンヒドロクロリド塩として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-(2-モルホリノエチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(38mg、40%の収率)を得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.90 (s, 1H) 9.20 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 8.41 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.30 (d,  $J=8.4$  Hz, 2H) 6.18 (s, 1H) 4.50–4.48 (m, 2H) 3.89–3.80 (m, 4H) 3.57 (s, 3H) 3.33–3.30 (m, 4H) 1.24 (m, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 564.3 ( $M+H^+$ )。

10

#### 【0386】

##### 実施例21:

実施例20と同様の手順を使用して、実施例B17からの2-(3-tert-ブチル-5-(エトキシカルボニル)-1H-ピラゾール-1-イル)酢酸、ベンジルピペラジン-1-カルボキシレート及び実施例A1を反応させ、固体としてベンジル4-(2-(5-(3-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(117mg)を得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.88 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.67 (s, 1H) 8.42–8.40 (m, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.38–7.28 (m, 9H) 6.11 (s, 1H) 5.05 (s, 2H) 4.04 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H) 3.57 (s, 3H) 3.36 (brs, 4H) 2.68 (t,  $J=6.8$  Hz, 2H) 2.40 (brs, 2H) 1.18 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 697.0 ( $M+H^+$ )。

20

30

#### 【0387】

EtOAc(10mL)中のベンジル4-(2-(5-(3-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)ウレイド)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-1-イル)エチル)ピペラジン-1-カルボキシレート(0.11g、0.16mmol)の溶液に、水酸化パラジウム(10mgの10%)を添加し、混合液を室温で18時間 $H_2$ 雰囲気下で攪拌した。次に、混合液をセライトパッドで濾過し、パッドをEtOAc(2×5mL)で洗浄し、濾過液を濃縮して固体を得、溶離剤としてアセトニトリル及び水を使用するクロマトグラフィで精製し、アミンヒドロクロリド塩(62mg、70%の収率)として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-(2-(ピペラジン-1-イル)エチル)-1H-ピラゾール-5-イル)尿素を得た。 $^1H$  NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.20 (brs, 1H) 9.16 (s, 1H) 8.71 (s, 1H) 8.41–8.39 (m, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.31–7.29 (m, 2H) 6.18 (s, 1H) 4.44 (brs, 2H) 3.57 (s, 3H) 3.52–3.39 (m, 8H) 1.23 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 562.8 ( $M+H^+$ )。

40

#### 【0388】

##### 実施例22:

50

一般的方法Eを使用して、実施例12からの1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.199g、0.389mmol)及びN<sup>1</sup>, N<sup>1</sup>-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.214ml、1.94mmol、5.00当量)を反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素を得た。それをHClで処理し、白色固体としてヒドロクロリド塩(20.8mg、10%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.07(s, 1H) 8.91(b r s, 1H) 8.80-8.75(b r s, 1H) 8.47-8.44(m, 1H) 8.01(b r s, 1H) 7.97(s, 1H) 7.33-7.27(m, 2H) 6.10(s, 1H) 3.77-3.72(m, 2H) 3.63(s, 3H) 3.51(b r s, 3H) 3.37-3.33(b r m, 2H) 2.86(m, 6H) 1.21(s, 9H); MS(ESI) m/z: 536.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0389】

##### 実施例23:

一般的方法Fを使用して、実施例A1(76mg、0.27mmol)及び1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(80mg、0.43mmol)を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(67mg、53%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.43(s, 1H) 8.69(s, 2H) 8.41(m, 1H) 8.07(s, 1H) 7.90(s, 1H) 7.53(m, 2H) 7.35-7.25(m, 5H) 3.59(s, 3H); MS(ESI) m/z: 473.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0390】

##### 実施例24:

一般的方法Dを使用して、トリエチルアミン(0.032g、0.32mmol)及びジフェニルリン酸アリアルアジド(0.07g、0.26mmol)の存在下、実施例B17(0.051g、0.21mmol)及び実施例A1(0.12g、0.43mmol)を反応させ、アミンヒドロクロリド塩(0.036g、32%の収率)として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.63(b r s, 1H) 9.44(s, 1H) 9.02(s, 1H) 8.67(s, 1H) 8.41-8.38(m, 1H) 7.88(s, 1H) 7.36-7.27(m, 3H) 7.18-7.15(m, 1H) 6.18(s, 1H) 4.37(t, J=6.4Hz, 2H) 3.55-3.51(m, 2H) 2.84(s, 3H) 2.82(s, 3H) 1.23(s, 9H); MS(ESI) m/z: 522.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0391】

##### 実施例25:

一般的方法Aを使用して、実施例B2(0.071g、0.22mmol)及び実施例A8(0.067g、0.22mmol)を反応させ、ヒドロクロリド塩(0.062g、59%の収率)として1-(5-(2-アミノ-8-シクロプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.12(s, 1H) 8.92(s, 1H) 8.66(s, 1H) 8.38-8.36(m, 1H) 7.30-7.28(m

10

20

30

40

50

, 2H) 6.13 (s, 1H) 3.64 (s, 3H) 2.89–2.84 (m, 1H) 1.21 (s, 9H) 1.19–1.14 (m, 2H) 0.85–0.81 (m, 2H); MS (ESI)  $m/z$ : 491.2 ( $M+H^+$ ).

【0392】

実施例26:

一般的方法Fを使用して、実施例A1 (75mg、0.26mmol) 及び1-フルオロ-2-イソシアナト-4-メチルベンゼン (0.050mL、0.39mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-5-メチルフェニル)尿素 (46mg、40%の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.08 (d,  $J=1.8$ Hz, 1H) 9.00 (d,  $J=2.2$ Hz, 1H) 8.69 (s, 1H) 8.48 (m, 1H) 8.03 (dd,  $J=7.9$ 、1.6Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.34–7.25 (m, 4H) 7.12 (dd,  $J=11.4$ , 8.6Hz, 1H) 6.81 (m, 1H) 3.58 (s, 3H) 2.27 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 437.3 ( $M+H^+$ ).

10

【0393】

実施例27:

一般的方法Cを使用して、実施例B13 (0.081g、0.21mmol) 及び実施例A2 (0.063g、0.21mmol) を反応させ、ヒドロクロリド塩 (0.059g、52%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-イソプロピル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.13 (s, 1H) 8.94 (s, 1H) 8.70 (s, 1H) 8.42–8.40 (m, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.41 (dd,  $J=5.2$ Hz, 1.2Hz, 1H) 7.34–7.30 (m, 3H) 7.06 (dd,  $J=5.2$ Hz, 3.2Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 4.54–4.49 (m, 1H) 4.32 (q,  $J=7.2$ Hz, 2H) 1.42 (d,  $J=6.4$ Hz, 6H) 1.22 (t,  $J=7.2$ Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 533.3 ( $M+H^+$ ).

20

【0394】

実施例28:

一般的方法Aを使用して、実施例B13 (0.081g、0.21mmol) 及び実施例A1 (0.060g、0.21mmol) を反応させ、ヒドロクロリド塩 (0.049g、45%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-イソプロピル-3-(チオフェン-2-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.23 (s, 1H) 8.99 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.44–8.41 (m, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.41 (dd,  $J=5.2$ Hz, 1.2Hz, 1H) 7.34–7.30 (m, 3H) 7.06 (dd,  $J=5.2$ Hz, 4.0Hz, 1H) 6.57 (s, 1H) 4.52 (q,  $J=6.0$ Hz, 1H) 3.58 (s, 3H) 1.42 (d,  $J=6.0$ Hz, 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 519.0 ( $M+H^+$ ).

30

40

【0395】

実施例29:

一般的方法Bを使用して、実施例B9 (0.61g、0.22mmol) 及び実施例A2 (0.066g、0.22mmol) を反応させ、ヒドロクロリド塩 (0.071g (62%) の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。 $^1H$  NMR (400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.46 (s, 1H) 9.09 (s

50

, 1H) 8.76 (s, 1H) 8.41 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 7.94–7.88 (m, 2H) 7.35–7.21 (m, 5H) 6.66 (d,  $J=4.0$  Hz, 1H) 4.32 (q,  $J=7.2$  Hz, 2H) 3.81 (s, 3H) 1.23 (t,  $J=7.2$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 517.3 ( $M+H^+$ ).

【0396】

実施例30:

一般的方法Fを使用して、4-クロロ-2-イソシアナト-1-メチルベンゼン (0.112 g、0.668 mmol) 及び実施例A2 (0.100 g、0.334 mmol) を酢酸エチル中で反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(5-クロロ-2-メチルフェニル)尿素を得た。更にヒドロクロリド塩に変えた (120 mg、77%の収率)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.38 (s, 1H) 8.78 (br s, 1H) 8.66 (s, 1H) 8.45 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 8.07 (m, 1H) 7.94 (m, 1H) 7.31 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 7.20 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 6.98 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 4.30 (q,  $J=6.0$  Hz, 2H) 2.26 (s, 3H) 1.22 (t,  $J=6.0$  Hz, 3H); MS (ESI,  $m/z$ : 467.0 ( $M+H^+$ )).

【0397】

実施例31:

一般的方法Fを使用して、4-クロロ-1-イソシアナト-2-メチルベンゼン (0.112 g、0.668 mmol) 及び実施例A2 (0.100 g、0.334 mmol) を酢酸エチル中で反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-クロロ-2-メチルフェニル)尿素を得た。更にそれをヒドロクロリド塩に変えた (125 mg、80%の収率)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.16 (m, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.46–8.43 (m, 2H) 7.93 (s, 1H) 7.91 (m, 1H) 7.31–7.27 (m, 3H) 7.20 (dd,  $J=8.0, 2.5$  Hz, 1H) 4.32 (q,  $J=6.0$  Hz, 2H) 2.26 (s, 3H) 1.22 (t,  $J=6.0$  Hz, 3H); MS (ESI,  $m/z$ : 467.0 ( $M+H^+$ )).

【0398】

実施例32:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナトナフタレン (0.112 g、0.668 mmol) 及び実施例A2 (0.100 g、0.334 mmol) を酢酸エチル中で反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)尿素を得た。更にそれをヒドロクロリド塩に変えた (130 mg、83%の収率)。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.36 (s, 1H) 9.26 (s, 1H) 8.77, m, 1H 8.50 (d ( $J=8$  Hz, 1H) 8.23 (d,  $J=8$  Hz, 1H) 8.06 (d,  $J=8$  Hz, 1H) 7.94 (m, 1H) 7.66–7.46 (m, 4H) 7.31 (m, 4H) 4.32 (q,  $J=6.0$  Hz, 2H) 2.26 (s, 3H) 1.22 (t,  $J=6.0$  Hz, 3H); MS (ESI,  $m/z$ : 469.0 ( $M+H^+$ )).

【0399】

実施例33:

一般的方法Fを使用して、1-クロロ-3-イソシアナト-2-メチルベンゼン (0.112 g、0.668 mmol) 及び実施例A2 (0.100 g、0.334 mmol) を酢酸エチル中で反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-クロロ-2-メチルフェニル)尿素を得た。更にそれをヒドロクロリド塩に変え

た (128 mg、82%の収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.12 (s, 1H) 8.74 (m, 1H) 8.66 (s, 1H) 8.43 (d (J = 8 Hz, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.78 (m, 1H) 7.29 (m, 2H) 7.17 (m, 1H) 4.32 (q, J = 6.0 Hz 2H) 2.26 (s, 3H) 1.22 (t, J = 6.0 Hz, 3H) ; MS (ESI, m/z : 467.0 (M+H<sup>+</sup>))。

#### 【0400】

##### 実施例34:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (12 mL) 中の4-(1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)フェニール (1.05 g、6.48 mmol) 及びトリエチルアミン (1.82 mL、13.0 mmol) の溶液を0℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸塩化物 (0.83 mL、7.77 mmol) で処理した。得られるオレンジ色の反応液を0℃で30分、更に室温で30分攪拌した。反応液をEtOAc (50 mL) に注ぎ、水 (20 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub>水溶液 (20 mL) 及び塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、ベージュ色の固体として4-(1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (1.94 g、102%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.43 (s, 1H) 8.22 (d, J = 8.6 Hz, 2H) 7.78 (d, J = 8.6 Hz, 2H)。

#### 【0401】

4-(1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)フェニルトリフルオロメタンスルホネート (0.645 g、2.19 mmol)、ビス(ピナコラト)ジボロン (0.72 g、2.85 mol) 及びカリウムアセテート (0.645 g、6.58 mmol) を、DMF (4 mL) に添加した。得られる混合液のガスを真空下で除去し、アルゴンで充填した (4回)。Pd(dppf)Cl<sub>2</sub> (96 mg、0.12 mmol) を添加し、反応液を一晚95℃に加温した。反応液をEtOAc (50 mL) で希釈し、水 (2×15 mL) 及び塩水 (2×10 mL) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィを使って、白色固体として2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール (504 mg、86%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.50 (s, 1H) 8.10 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 7.97 (d, J = 8.0 Hz, 2H) 1.39 (s, 12H)。

#### 【0402】

2-(4-(4, 4, 5, 5-テトラメチル-1, 3, 2-ジオキサボラン-2-イル)フェニル)-1, 3, 4-オキサジアゾール (0.504 g、1.85 mmol) のTHF (10 mL) 及び水 (5 mL) 中の溶液を、過ヨウ素酸ナトリウム (1.19 g、5.56 mmol) で処理した。得られるスラリーを、室温で5時間攪拌した。氷酢酸 (0.21 mL、3.7 mmol) を添加し、混合液を1時間攪拌し、濾過した。フィルタ処理した固体を酢酸エチル (75 mL) 及びTHF-メタノール (1:1、100 mL) で洗浄し、濾過液を真空濃縮し、白色固体を得た。固体を、THF (75 mL) 及び0.1 MのHCl水溶液10 mLに懸濁し、溶解を促進するために超音波で破碎した。不溶物をフィルターで濾過し、有機層を酢酸エチル (25 mL) で希釈し、0.1 MのNa<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>3</sub> (2×20 mL)、水 (2×20 mL) 及び塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、白色粉体として4-(1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)フェニルホウ酸 (304 mg、86%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.37 (s, 1H) 8.32 (s, 2H) 7.99 (s, 4H)。

#### 【0403】

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (6 mL) 中の4-(1, 3, 4-オキサジアゾル-2-イル)フェニルホウ酸 (303 mg、1.60 mmol) 及び粉末状の4Aのモレキュラーシーブ (300 mg) の混合液を、2時間還流加熱した。エチル3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (310 mg、1.6 mmol)、ピリジン (0.13 mL

10

20

30

40

50

、1.6 mmol) 及び酢酸銅 (II) (290 mg、1.6 mmol) を添加し、反応混合液を24時間還流した。反応液をフィルターで濾過し、固体をEtOAc (40 mL) 及びMeOH (40 mL) で洗浄し、合わせた濾過液及び洗浄液を真空内で濃縮し、EtOAc (40 mL) 及び水 (20 mL) で分けた。有機相を水 (20 mL)、飽和NaHCO<sub>3</sub> 水溶液 (20 mL)、水 (20 mL) 及び塩水 (20 mL) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、油状の残余物をクロマトグラフィーで精製し、開始エステルの混入した粘度の高い油状物としてエチル1-(4-(1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (440 mg、>100%の収率) を得た。混合液をそれ以上精製せず用いた。

#### 【0404】

THF (3 mL)、メタノール (1 mL)、及び水 (1 mL) からなる混合液中のエチル1-(4-(1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボキシレート (440 mg、1.29 mmol) の溶液を、0℃に冷却し、水酸化リチウム (62 mg、2.59 mmol) で処理した。反応混合液を0℃で3時間攪拌し、次に、4時間室温で加温した。水 (15 mL) を添加し、混合液をエーテル (2×10 mL) で抽出した。水性部分を、1MのHCl水溶液 (2.5 mL、2.5 mmol) を添加して酸性化し、EtOAc (3×20 mL) で抽出した。有機相を乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、1-(4-(1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (355 mg、88%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 13.35 (br s, 1H) 9.40 (d, J=3.4 Hz, 1H) 8.11 (m, 2H) 7.69 (m, 2H) 7.01 (d, J=3.2 Hz, 1H) 1.32 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 313.0 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0405】

一般的方法Dを使用して、1-(4-(1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (95 mg、0.30 mmol)、実施例A1 (87 mg、0.30 mmol) 及びピリジン (0.015 mL、0.19 mmol) を反応させ、粗生成物を得た。生成物を、シリカゲルクロマトグラフィー (100%のEtOAc) で精製し、EtOAcから更に結晶化し、1-(1-(4-(1,3,4-オキサジアゾル-2-イル)フェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.39 (s, 1H) 9.03 (br s, 1H) 8.99 (br s, 1H) 8.67 (s, 1H) 8.39 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H) 8.19 (d, J=8.6 Hz, 2H) 7.86 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.82 (d, J=8.6 Hz, 2H) 7.33-7.24 (m, 4H) 6.47 (s, 1H) 3.57 (s, 3H) 1.30 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 595.2 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0406】

#### 実施例35：

一般的方法Aを使用して、実施例37のピラゾールアミンのTROCカルバメート (0.2 g、0.53 mmol) 及び実施例A2 (0.160 g、0.53 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素を得た。それをヒドロクロリド塩 (140 mg、50%の収率) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.10 (s, 1H) 9.05 (s, 1H) 8.79 (s, 1H) 8.40 (d, J=8 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.54 (m, 4H) 7.43 (m, 1H) 7.27 (d, J=8 Hz, 1H) 6.36 (s, 1H) 4.32 (q, J=6.0 Hz, 2H) 2.89 (m, 1H) 1.22 (m, 9H) ; MS (ESI, m/z : 527.2, (

10

20

30

40

50

M+H<sup>+</sup>)。

【0407】

実施例36：

一般的方法Cを使用して、実施例B14 (420mg、1.50mmol)を、LC分析に基づいて、73%のモノTroc、2, 2, 2-トリクロロエチル 3-tert-ブチル-1-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-ピラゾル-5-イルカルバメート及び16%のビスTrocに変えた。それを次の反応でそれ以上精製しないで用いた (667mg)。MS (ESI) m/z: 456.5 (M+H<sup>+</sup>)。実施例A1 (136mg、0.475mmol)及び上記のTroc混合液 (200mg、0.453mmol)を反応させ、ヒドロクロリド塩 (22mg、8%の収率)として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-(2-メチルキノリン-6-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.32 (s, 9H) 2.96 (s, 3H) 3.56 (s, 3H) 6.49 (s, 1H) 7.26-7.28 (m, 2H) 7.70 (br s, 2H) 7.88 (s, 1H) 7.95 (d, J=8.7, 1H) 8.31-8.35 (m, 2H) 8.42-8.44 (m, 1H) 8.50 (m, 1H) 8.74 (s, 1H) 9.01 (m, 1H) 9.17 (s, 1H) 9.46 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 592.3 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0408】

20

実施例37：

一般的方法Bを使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミンのカルバメート (1.01g、5.02mmol)及び実施例A12 (0.69g、2.3mmol)を反応させ、オフホワイトの固体 (0.75g (62%)の収率)として1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.99 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) 8.75-8.66 (m, 1H) 8.42 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.83-7.81 (m, 1H) 7.58-7.51 (m, 4H) 7.46-7.41 (m, 1H) 7.32-7.23 (m, 2H) 6.37 (s, 1H) 3.63-3.56 (m, 3H) 2.93-2.87 (m, 4H) 1.23 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 527.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

【0409】

実施例38：

一般的方法Bを使用して、実施例B1 (1.01g、4.69mmol)及び実施例A12 (1.25g、4.18mmol)を反応させ、オフホワイトの固体 (1.39g (62%)の収率)として1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.00 (s, 1H) 8.89 (s, 1H) 8.75-8.67 (m, 1H) 8.42 (dd, J=8.0Hz, 1.6Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.83-7.81 (m, 1H) 7.58-7.51 (m, 4H) 7.46-7.41 (m, 1H) 7.32-7.23 (m, 2H) 6.41 (s, 1H) 3.63-3.56 (m, 3H) 2.92 (d, J=4.0Hz, 3H) 1.28 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 541.3 (M+H<sup>+</sup>)。

40

【0410】

実施例39：

一般的方法Bを用いて、実施例B9 (0.61g、0.22mmol)及び実施例A12 (0.066g、0.22mmol)を反応させ、ヒドロクロリド塩 (0.071g (

50

62%)の収率)として1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(2-フルオロフェニル)-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.33(s, 1H) 9.01(s, 1H) 8.70(s, 1H) 8.44-8.41(m, 1H) 7.94-7.90(m, 2H) 7.35-7.21(m, 5H) 6.67(d, J=4.4Hz, 1H) 3.80(s, 3H) 3.62(s, 3H) 2.93(s, 3H); MS(ESI) m/z: 517.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0411】

##### 実施例40:

一般的方法Fを使用して、4-ビフェニルイソシアネート(0.100g、0.512mmol、1.00当量)及び実施例A3(0.162g、0.512mmol、1.00当量)を反応させ、桃色の固体として1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(4-ビフェニル)尿素(0.1884g、72%の収率)を得た。次のステップで直接用いた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.22(s, 1H) 8.98(s, 1H) 8.68(b r s, 1H) 8.54-8.51(m, 1H) 8.10(s, 1H) 7.66-7.56(m, 7H) 7.46-7.42(m, 2H) 7.36-7.30(m, 3H) 3.69(s, 3H) 2.63(s, 3H); MS(ESI) m/z: 512.3 (M+H<sup>+</sup>), 534.0 (M+Na<sup>+</sup>)。

#### 【0412】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(4-ビフェニル)尿素及びMeNH<sub>2</sub>·HClを反応させ、淡黄色の固体として1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(4-ビフェニル)尿素(59.9mg)を得た。それをHCl塩(56.7mg)に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.30(s, 1H) 8.71(b r s, 1H) 8.67(b r s, 1H) 8.48(dd, 1H、J=2.0及び8.0Hz) 7.92(s, 1H) 7.657.56(m, 7H) 7.46-7.41(m, 2H) 7.34-7.26(m, 3H) 3.64(b r s, 3H) 2.94(b r s, 3H); MS(ESI) m/z: 495.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0413】

##### 実施例41:

一般的方法Dを使用して、トリエチルアミン(0.077g、0.76mmol)及びジフェニルリン酸アリールアジド(0.077g、0.28mmol)の存在下、実施例B17(0.061g、0.25mmol)及び実施例A37(0.14g、0.51mmol)を反応させ、ヒドロクロリド塩(0.063g、49%の収率)として1-(3-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.62、b r s, 1H 9.46、s, 1H 9.24(s, 1H) 8.67(s, 1H) 7.89(s, 1H) 7.45(d, J=8.0Hz, 1H) 7.36-7.31(m, 4H) 7.17-7.12(m, 1H) 6.15(s, 1H) 4.38(t, J=6.4Hz, 2H) 3.58(s, 3H) 3.55-3.51(m, 2H) 2.84(s, 3H) 2.83(s, 3H) 1.24(s, 9H); MS(ESI) m/z: 504.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0414】

##### 実施例42:

一般的方法Fを使用して、実施例A1(72mg、0.25mmol)及び1-イソシ

10

20

30

40

50

アナト-3-メチルベンゼン (0.049 mL、0.38 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-メトリル尿素 (57 mg、52%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.01 (br s, 1つのH) 8.69 (s, 1H) 8.57 (d, J=2.5 Hz, 1H) 8.45 (m, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.34-7.27 (m, 4H) 7.22-7.14 (m, 3H) 6.81 (d, J=7.1 Hz, 1H) 3.58 (s, 3H) 2.29 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 419.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0415】

##### 実施例43:

一般的方法Cを使用して、TROCカルバメートとしての実施例B18 (0.250 g、1.78 mmol、1.00当量) 及び実施例A3 (0.211 g、0.665 mmol、1.00当量) を反応させ、油状物として1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.180 g、56%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) : δ 9.64 (br s, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.62 (m, 1H) 8.35 (br s, 1H) 8.06 (s, 1H) 7.49 (m, 1H) 7.26 (m, 1H) 6.17 (s, 1H) 3.77 (s, 3H) 2.69 (s, 3H) 1.32 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 483.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0416】

実施例A1と同様の手順を用いて、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.180 g、0.373 mmol、1.00当量) をMCPBA (70.00重量%、0.276 g、1.12 mmol、3.00当量) で酸化し、次にMeNH<sub>2</sub>·HCl (0.019 g、0.28 mmol、2.00当量) で処理し、オフホワイトの固体として1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.0346 g、53%の収率) を得た。このようにして得られた遊離塩基を、淡黄色の固体であるヒドロクロリド (32.3 mg) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.45 (s, 1H) 8.840 (s, 1H) 8.69 (br s, 1H) 8.42 (dd, J=8.0、2.0 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.90 (br s, 1H) 7.39-7.29 (m, 2H) 6.09 (s, 1H) 3.64 (br s, 3H) 2.93 (br s, 3H) 1.26 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 466.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0417】

##### 実施例44:

一般的方法Dを使用して、実施例B25 (0.1 g、0.39 mmol) 及び実施例A2 (0.234 g、0.78 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-(3-シアノフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。更にそれをヒドロクロリド塩 (52 mg、24%の収率) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.18 (s, 1H) 9.10 (br s, 1H) 8.79 (s, 1H) 8.34 (d, J=8.0 Hz, 1H) 8.05 (m, 1H) 7.90 (m, 3H) 7.73 (t, J=8.5 Hz, 1H) 7.30 (d, J=8.5 Hz, 1H) 6.40 (s, 1H) 4.31 (q, J=8 Hz, 2H) 2.90 (m, 1H) 1.22 (m, 9H); MS (ESI) m/z : 552.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0418】

実施例 45 :

一般手順 D を使用して、ビフェニル-3-カルボン酸 (0.100 g、0.504 mmol、1.00 当量) 及び実施例 A3 (0.239 g、0.757 mmol、1.50 当量) を反応させ、泡状物として 1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-ビフェニル) 尿素 (0.110 g、43% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) : δ 9.23 (s, 1H) 8.97 (s, 1H) 8.69 (dd, J=8.0, 2.4 Hz) 8.64 (br s, 1H) 8.09 (s, 1H) 7.93 (m, 1H) 7.68-7.65 (m, 2H) 7.50-7.46 (m, 3H) 7.43-7.36 (m, 3H) 7.30-7.24 (m, 2H) 3.76 (s, 3H) 2.67 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 512.0 (M+H<sup>+</sup>)。 10

【0419】

実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-ビフェニル) 尿素 (0.110 g、0.215 mmol、1.00 当量) を MCPBA (70.00 重量%、0.159 g、0.645 mmol、3.00 当量) で酸化し、次に MeNH<sub>2</sub>·HCl (0.00870 g、0.129 mmol、2.00 当量) で処理し、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-ビフェニル) 尿素 (0.0227 g、71% の収率) を得た。これを、オフホワイトの固体である HCl 塩 (0.021 g) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.29 (br s, 1H) 8.71 (br s, 1H) 8.69 (br s, 1H) 8.44 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.64-7.61 (m, 2H) 7.50-7.46 (m, 2H) 7.40-7.36 (m, 3H) 7.31-7.26 (m, 3H) 3.64 (br s, 3H) 2.93 (br s, 3H); MS (ESI) m/z : 495.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20

【0420】実施例 46 :

一般的方法 F を使用して、実施例 A1 (80 mg、0.28 mmol) 及び 4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (93 mg、0.42 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (62 mg、44% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.52 (s, 1H) 8.71 (d, J=2.3 Hz, 1H) 8.68 (s, 1H) 8.37 (dd, J=8.2、1.9 Hz, 1H) 8.14 (d, J=2.2 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.65-7.58 (m, 2H) 7.36-7.26 (m, 4H) 3.58 (s, 3H); MS (ESI) m/z : 507.0 (M+H<sup>+</sup>)。 30

【0421】実施例 47 :

6-tert-ブチル-1H-チエノ [3,2-d] [1,3] オキサジン-2,4-ジオン (0.075 g、0.33 mmol、1.0 当量、国際公開第 99/32111 号に開示される方法に従って調製) 及び実施例 A12 (0.100 g、0.33 mmol、1.0 当量) を DMSO (3.3 ml) に添加し、70℃ で 16 時間、110℃ で 24 時間加熱しながら攪拌した。反応完了後の反応液を室温に冷却し、塩水で希釈し、EtOAc (3×) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2×) で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、真空内で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (10% の EtOAc/ヘキサン-100% の EtOAc) で精製し、クリーム状の黄色の固形物として 1-(5-tert-ブチルチオフェン-3-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イ 40 50

ル) フェニル) 尿素 (0.060 g、38%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  9.18 (s, 1H) 8.67 (brs, 1H) 8.49 (m, 1H) 8.42 (m, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.82 (brs, 1H) 7.28–7.25 (m, 2H) 7.02 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H) 6.82 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H) 3.639 (brs, 3H) 2.93 (d,  $J=4.1$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 481.2 ( $M+H^+$ )。

#### 【0422】

##### 実施例 48:

一般的方法 B を使用して、1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-アミンのカルバメート (1.01 g、3.24 mmol) 及び実施例 A12 (0.97 g、3.24 mmol) を反応させ、オフホワイトの固体 (1.41 g (79%) の収率) として 1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  9.16 (s, 1H) 9.08 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.37 (dd,  $J=8.0$  Hz, 1.6 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.85 (brs, 1H) 7.64–7.54 (m, 5H) 7.32–7.20 (m, 2H) 6.87 (s, 1H) 3.60–3.57 (m, 3H) 2.89 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 556.3 ( $M+H^+$ )。

#### 【0423】

##### 実施例 49:

一般的方法 D を使用して、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.041 g、0.24 mmol) 及び実施例 A52 (0.085 g、0.27 mmol) を、トリエチルアミン (0.046 g、0.45 mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.093 g、0.34 mmol) の存在下で反応させ、白色固体 (0.068 g、61%の収率) として 1-(5-(2-アミノ-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) 尿素を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  8.92 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.37–8.35 (m, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.29–7.26 (m, 4H) 6.01 (s, 1H) 5.80–5.76 (m, 1H) 3.62 (s, 3H) 1.54 (d,  $J=6.8$  Hz, 6H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 493.2 ( $M+H^+$ )。

#### 【0424】

##### 実施例 50:

一般的方法 D を使用して、実施例 B24 (0.150 g、0.403 mmol) 及び実施例 A2 (0.271 g、0.906 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-(4-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾール-5-イル) 尿素を得た。更にそれをメシラート塩 (184 mg、63%の収率) に変えた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  9.06 (brs, 1H) 8.96 (s, 1H) 8.78 (s, 1H) 8.39 (d,  $J=9$  Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.59 (m, 1H) 7.42 (m, 2H) 7.29 (m, 2H) 6.39 (s, 1H) 4.31 (q,  $J=7$  Hz, 2H) 2.90 (m, 1H) 2.37 (s, 6H) 1.24 (m, 9H); MS (ESI,  $m/z$ : 545.3 ( $M+H^+$ )。

#### 【0425】

##### 実施例 51:

一般的方法 D を使用して、実施例 B25 (0.150 g、0.588 mmol) 及び実施例 A1 (0.2 g、0.705 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-

10

20

30

40

50

メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-(3-シアノフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。更にそれをメシラート塩 (78 mg、51%の収率) に変えた。<sup>1</sup>H NMR、400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub> δ 9.00 (br s, 1H) 8.96 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.39 (d, J=8 Hz, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.93-7.85 (m, 3H) 7.75 (m, 1H) 7.29 (d, J=8 Hz, 2H) 6.41 (s, 1H) 3.50 (s, 3H) 2.90 (m, 1H) 2.37 (s, 6H) 1.24 (d, J=7 Hz, 6H); MS (ESI, m/z: 538.3 (M+H<sup>+</sup>))。

【0426】

10

#### 実施例 52:

一般的方法 D を使用して、1-(3-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾル-5-カルボン酸 (0.10 g、0.403 mmol) 及び実施例 A2 (0.241 g、0.806 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-(3-フルオロフェニル)-3-イソプロピル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。更にそれをメシラート塩 (70 mg、63%の収率) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.06 (br s, 1H) 8.96 (s, 1H) 8.78 (s, 1H) 8.39 (d, J=9 Hz, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.59 (m, 1H) 7.42 (m, 2H) 7.29 (m, 2H) 6.39 (s, 1H) 4.31 (q, J=7 Hz, 2H) 2.90 (m, 1H) 2.37 (s, 6H) 1.24 (m, 9H); MS (ESI, m/z: 545.3 (M+H<sup>+</sup>))。

20

【0427】

#### 実施例 53:

22℃の THF (15 ml) 中の実施例 A45 (0.460 g、1.5 mmol、1.0 当量) 及び (Boc)<sub>2</sub>O (0.70 g、3.2 mmol、2.200 当量) の攪拌溶液に、DMA P (0.040 g、0.30 mmol、0.20 当量) を添加した。混合液を 1 時間還流加熱した。反応完了後の反応液を室温に冷却し、濃縮して残余物を得、それをフラッシュカラムクロマトグラフィ (ヘキサン中の 0-35% の EtOAc) で精製し、高真空下で固化化する油状物であるビス-tert-ブチル 3-(8-エチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニルカルバメート (0.54 g、70%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): δ 8.89 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.74 (dd, J=1.2、1.6 及び 8.0 Hz (1H) 7.68 (t, J=2.4 Hz, 1H) 7.48 (t, J=7.6 Hz, 1H) 7.26 (ddd, J=1.2、2.0 及び 8.0 Hz, 1H) 4.54 (q, J=6.8 Hz, 2H) 2.67 (s, 3H) 1.48 (s, 18H) 1.35 (t, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 513.3 (M+H<sup>+</sup>), 535.2 (M+Na<sup>+</sup>)。

30

【0428】

実施例 A1 と同様の手順を使用して、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (11 ml) 中のビス-tert-ブチル 3-(8-エチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニルカルバメート (0.540 g、1.1 mmol) 及び 1, 4-ジオキサン (11 ml、5.3 mmol) 中の MCPBA (70.00 重量%、0.31 g、1.3 mmol) 及び 0.5 M の NH<sub>3</sub> を反応させ、もろい泡状物として所望の生成物 (0.50 g、99%の収率) を得た。それを次の反応において直接用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): δ 8.66 (s, 1H) 7.94 (s, 1H) 7.70 (m, 1H) 7.65 (m, 1H) 7.44 (m, 1H) 7.19 (m, 1H) 6.65 (br s, 2H) 4.42 (q, J=6.8 Hz) 1.47 (s, 18H) 1.27 (t, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 482.2 (M+H<sup>+</sup>)。

40

50

## 【0429】

22℃のMeOH(5.00ml)中のビス-tert-ブチル3-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニルカルバメート(0.500g、1.04mmol、1.00当量)の攪拌溶液に、3MHCl(5.00ml、15.0mmol、14.4当量)を添加した。3日後、反応完了後の反応液をMeOH及び過剰なHClを除去するために濃縮し、水性残余物を、MeCN/H<sub>2</sub>Oで希釈し、凍結させ、凍結乾燥させ、2-アミノ-6-(3-アミノフェニル)-8-エチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン ヒドロクロリド(0.330g、100%の収率)を得た。それを次の反応において直接用いた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.79(s, 1H) 8.02(s, 1H) 7.52(t, J=2.0Hz, 1H) 7.64(dt, J=1.2及び8.0Hz (1H) 7.56(t, J=7.6Hz, 1H) 7.39(ddd, J=1.2、2.0及び8.0Hz (1H) 4.33(q, J=7.2Hz, 2H) 1.23(t, J=7.2Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 282.3 (M+H<sup>+</sup>)。 10

## 【0430】

一般的方法Cを使用して、実施例B26のTROCCカルバメート(0.304g、0.711mmol)及び2-アミノ-6-(3-アミノフェニル)-8-エチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン塩酸塩(0.226g、0.711mmol)を反応させ、黄色がかった固体として不純な生成物(0.300g)を得た。これを、0℃でCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>によって粉末にした。固体を濾過して回収し、氷冷CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で洗浄し、フィルタ上で乾燥させ、オフホワイトの固体として所望の生成物(0.1584、40%の収率)を得た。固体をMsOHで処理し、ビスメシラート塩として1-(3-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-(キノリン-6-イル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素(0.1793g)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.19(s, 1H) 9.15(ddd, J=1.2及び4.4Hz (1H) 8.87(d, J=8.8Hz, 1H) 8.73-8.71(m, 2H) 8.38(d, J=2.0Hz, 1H) 8.27(d, J=8.8Hz, 1H) 8.19(ddd, J=2.0及び8.8Hz (1H) 7.91(s, 1H) 7.88(ddd, J=4.4及び8.4Hz (1H) 7.74(ddd, J=2.0及び4.0Hz (1H) 7.41(m, 1H) 7.31(t, J=8.0Hz, 1H) 7.22(m, 1H) 6.44(s, 1H) 4.31(q, J=6.8Hz, 2H) 2.96(七重項, J=、6.8Hz, 1H) 2.36(s, 6H) 1.28(d, J=6.8Hz, 6H) 1.21(t, J=6.8Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 560.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20 30

## 【0431】

## 実施例54:

一般的方法Aを使用して、実施例A22(197mg、0.697mmol)及び実施例B18の2,2,2-トリクロロエチルカルバメート(200mg、0.634mmol)を反応させ、ヒドロクロリド塩として1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(98mg、34%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.25(s, 9H) 1.26-1.30(d, 3H) 4.39(q, 2H) 6.06(s, 1H) 7.40-7.43(m, 2H) 7.98-8.00(m, 1H) 8.34(s, 1H) 8.49-8.51(m, 1H) 8.78-8.80(m, 1H) 9.07(s, 1H) 9.28(s, 1H) 10.6(s, 1H); MS(ESI) m/z: 450.2 (M+H<sup>+</sup>)。 40

## 【0432】

## 実施例55:

一般的方法Aを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(0.083g、0.26mmol)及び実施例A52(0.082g、0.26mmol)を反応させ、オフ 50

ホワイトの固体 (0.051 mg、40%の収率) として 1-(5-(2-アミノ-8-イソプロピル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.37 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.34 (dd, J=7.6 Hz, 1.6 Hz, 1H), 7.82 (s, 1H) 7.35-7.27 (m, 4H) 6.09 (s, 1H) 5.82-5.76 (m, 1H) 1.55 (d, J=7.2 Hz, 6H) 1.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 480.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0433】

##### 実施例 56:

一般的方法 B を使用して、プロプ-1-エン-2-イル 3-tert-ブチルフェニルカルバメート (0.18 g、0.75 mmol) 及び実施例 A12 (0.090 g、0.30 mmol) を反応させ、黄色の固体として 1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.057 g、40%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.07 (s, 1H) 8.68 (s, 1H) 8.52 (s, 1H) 8.42 (dd, J=7.6、2.4 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.32-7.19 (m, 4H) 7.03 (d, J=4.4 Hz, 1H) 3.67 (m, 3H) 3.32 (s, 3H) 1.28 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 475.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0434】

##### 実施例 57:

0℃の DMF (2.50 ml) 中の実施例 43 から得た 1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.125 g、0.251 mmol、1.00 当量) の攪拌溶液に、unsym-ジメチルエチレンジアミン (0.138 ml、1.25 mmol、5.00 当量) を添加した。1 時間後、反応完了後の反応液を塩水 (5 ml) で希釈し、一晚攪拌した。固体を濾過して回収し、よく H<sub>2</sub>O で洗浄し、フィルタ上で乾燥させ、薄い色のピンクの固体として所望の粗生成物 (76 mg) を得た。粗生成物を、逆相クロマトグラフィ (5-40%の MeCN (重量/0.1% TFA) / H<sub>2</sub>O (重量/0.1% TFA) により精製し、凍結乾燥後、TFA 塩として 1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素 (37.3 mg、0.059 mmol) を得た。このようにして得られた TFA 塩を、MP-カーボネート樹脂及び認定 0.1 N HCl (1.0 当量) で処理し、凍結させ、凍結乾燥させ、HCl 塩を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.44 (s, 1H) 9.56 (brs, 1H) 8.85 (brs, 1H) 8.76 (brs, 1H) 8.41 (dd, J=2.0 及び 7.6 Hz (1H) 8.01 (brs, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.37-7.28 (m, 2H) 6.05 (s, 1H) 3.73 (m, 2H) 3.58 (brs, 3H) 3.41 (brs, 2H) 2.85 (brs, 6H) 1.24 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 523.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0435】

##### 実施例 58:

一般的方法 A を使用して、実施例 A24 (400 mg、1.28 mmol) 及び実施例 B18 の TROC カルバメート (421 mg、1.28 mmol) を反応させ、泡状物として 1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素 (242 mg) を得た。泡状物を、メタンスルホン酸

(47 mg、0.492 mmol) で処理し、メタンスルホン酸塩 (248 mg、87% の収率) として単離した。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.20 – 1.28 (m, 3H) 1.22 (s, 9H) 2.28 (s, 3H) 2.94 (s, 3H) 4.15 – 4.18 (q, 2H) 6.04 (s, 1H) 6.51 (s, 1H) 7.31 – 7.33 (m, 2H) 7.98 (s, 1H) 8.37 – 8.39 (m, 1H) 8.55 (s, 1H) 8.77 (s, 1H) 10.3 (s, 1H) 酸性プロトン喪失; MS (ESI) m/z : 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0436】

##### 実施例 59 :

一般的方法 A を使用して、実施例 A14 (54 mg、0.18 mmol) 及び実施例 B18 の TROCカルバメート (57 mg、0.18 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)尿素 (45 mg、54% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.30 (s, 1H) 8.68 (s, 1H) 8.63 (s, 1H) 7.90 (d, J=8.6 Hz, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.32 (s, 2H) 7.19 (d, J=12.2 Hz, 1H) 6.03 (s, 1H) 3.56 (s, 3H) 2.10 (s, 3H) 1.24 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 466.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0437】

##### 実施例 60 :

一般的方法 A を使用して、実施例 A1 (54 mg、0.18 mmol) 及び実施例 B18 の TROCカルバメート (57 mg、0.18 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.37 (s, 1H) 8.77 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.68 (s, 1H) 8.42 (dd, J=8.0, 2.0 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.38 – 7.28 (m, 4H) 6.09 (s, 1H) 3.58 (s, 3H) 1.27 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 452.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0438】

##### 実施例 61 :

実施例 A1 と同様の手順を使用して、実施例 A3 (1.00 g、3.16 mmol) 及び unsym-ジメチルエチレンジアミン (1.74 ml、15.8 mmol) を反応させ、黄褐色の固体として 6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (0.8640 g、77% の収率) を得た。それを次の反応においてそのまま用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.62 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.71 (brt, 1H) 7.10 (dd, J=2.0 及び 9.2 Hz (1H) 7.00 (dd, J=8.4 及び 11.2 Hz (1H) 6.76 (ddd, J=2.0, 4.40 及び 8.40 Hz (1H) 5.14 (brs, 2H) 3.58 (brs, 3H) 3.47 (q, J=6.4 Hz, 2H) 2.47 (brm, 2H) 2.20 (s, 6H); MS (ESI) m/z : 357.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0439】

一般的方法 F を用いて、6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチルピリド[2,3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (0.1000 g、0.281 mmol、1.00 当量) 及び α, α, α-トリフルオロ-m-トリルイソシアネート (0.0589 ml、0.421 mmol、1.50 当量) を反応させ、粗生成物を得た。その粗残余物を逆相クロマトグラフィにより精製し、1-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキ

10

20

30

40

50

ソー7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-フルオロフェニル) -3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (63 mg) のHCl塩として単離した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.62 (brs, 1H) 9.59 (s, 1H) 8.78 (brs, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.40 (m, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.99 (brs, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.51-7.49 (m, 2H) 7.33-7.25 (m, 3H) 3.75-3.70 (m, 2H) 3.62 (brs, 3H) 3.32 (brs, 2H) 2.83 (brs, 6H) MS (ESI) m/z : 544.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0440】

##### 実施例62:

一般的方法Aを用いて、実施例B3 (0.3000 g, 1.1 mmol、1.0当量) 及び実施例61からの6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル) -2-(2-(ジメチルアミノ) エチルアミノ) -8-メチルピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H) -オン (0.0796 g, 0.223 mmol、1.00当量) を反応させ、目的の粗生成物を得、さらにその粗生成物を逆相クロマトグラフィにより精製し、凍結乾燥の後、TFA塩 (34.2 mg) を得た。このようにして得られたTFA塩を、所望の生成物である1-(1-(3-(2-アミノ-2-オキソエチル) フェニル) -3-ト-ブチル-1H-ピラゾル-5-イル) -3-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ) エチルアミノ) -8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) -2-フルオロフェニル) 尿素 (30 mg) のHClに変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.87 (brs, 1H) 9.05 (s, 1H) 8.97 (s, 1H) 8.77 (brs, 1H) 8.45 (m, 1H) 8.05 (brs, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.55 (brs, 1H) 7.50-7.44 (m, 2H) 7.39-7.25 (m, 4H) 6.94 (brs, 1H) 6.40 (s, 1H) 3.76 (brm, 2H) 3.66 (brs, 3H) 3.48 (s, 2H) 3.34 (brm, 2H) 2.85 (brs, 6H) 1.28 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 655.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0441】

##### 実施例63:

一般的方法Cを使用して、実施例B27 (400 mg, 1.7 mmol) を、1-(6-メチルピリジン-3-イル) -3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾル-5-アミン (435 mg, 43%の収率) のビス (2, 2, 2-トリクロロエチル) カルバメートに変えた。MS (ESI) m/z : 592.7 / 594.8 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0442】

アセトニトリル (5 mL) 中の1-(6-メチルピリジン-3-イル) -3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾル-5-アミンのビス (2, 2, 2-トリクロロエチル) カルバメート (433 mg, 0.7 mmol) 及びトリクロロエタノール (1 mL, 10 mmol) の溶液を、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (9 mg, 0.07 mmol) で処理した。得られる反応混合液を7時間室温で攪拌した。反応混合液を酢酸エチル (30 mL) で希釈し、水及び塩水で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、真空内で濃縮し、クロマトグラフィを使って、白い泡状物として2, 2, 2-トリクロロエチル 1-(6-メチルピリジン-3-イル) -3-(トリフルオロメチル) -1H-ピラゾル-5-イルカルバメート (270 mg, 89%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.56 (brs, 1H) 8.61 (d, J=2.5 Hz, 1H) 7.87 (dd, J=8.3, 2.8 Hz, 1H) 7.47 (d, J=8.3 Hz, 1H) 6.95 (s, 1H) 4.89 (s, 2H) 2.56 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 417.0 / 419.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0443】

一般的方法Aを使用して、実施例A1 (69 mg, 0.24 mmol) 及び2, 2, 2-トリクロロエチル 1-(6-メチルピリジン-3-イル) -3-(トリフルオロメチル)

10

20

30

40

50

ル) - 1H-ピラゾル-5-イルカルバメート (98 mg、0.23 mmol) を反応させ、不純な所望の生成物を得た。その残余物をクロマト精製し、沸騰CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で粉末にし、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-(6-メチルピリジン-3-イル)-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素 (35 mg、27%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.21 (br s, 1H) 9.02 (m, 1H) 8.70 (d, J = 2.4 Hz, 1H) 8.65 (s, 1H) 8.37 (dd, J = 8.0, 1.2 Hz, 1H) 7.96 (dd, J = 8.0, 2.6 Hz, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.51 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.31-7.22 (m, 4H) 6.89 (s, 1H) 3.55 (s, 3H) 2.58 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 554.0 (M+H<sup>+</sup>)。

10

## 【0444】

## 実施例64：

一般的方法Aを使用して、1-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル)尿素塩酸塩 (210 mg、45%の収率) を、実施例B20のTrocarカルバメート (0.355 g、0.995 mmol、1.00当量) 及び実施例61の6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチルピリド[2, 3-d]ピリミジン-7(8H)-オン (0.300 g、0.995 mmol、1.00当量) から調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.40 (s, 1H) 9.43 (br s, 1H) 8.82 (d, J = 2.4 Hz, 1H) 8.75 (br s, 1H) 8.39 (dd, J = 2.0 及び 7.6 Hz, 1H) 7.99 (br s, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.37-7.28 (m, 2H) 6.01 (s, 1H) 3.73 (br m, 2H) 3.63 (br s, 3H) 3.32 (br m, 2H) 2.89 (七重項, J = 6.8 Hz, 1H) 2.85 (br s, 6H) 1.18 (d, J = 6.8 Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z : 509.2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

## 【0445】

## 実施例65：

修飾された一般的方法Bを使用して、実施例B19のカルバメート (0.3 g、1.36 mmol) 及び実施例A3 (0.43 g、1.36 mmol) を、1-メチルピロリジン (触媒量) の存在下、マイクロ波照射を使って、120℃で1.5時間加熱し、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.3 g、47%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.95 (s, 1H) 8.72 (br s, 1H) 8.54 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 8.48-8.46 (m, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.29-7.26 (m, 2H) 3.66 (s, 3H) 2.60 (s, 3H) 1.47 (s, 9H) ; (ESI) m/z : 482.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

40

## 【0446】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.3 g、0.63 mmol) 及びメチルアミン (1.3 mlの1M溶液、1.3 mmol) を反応させ、白色固体 (0.135 g、66%の収率) として1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.73-8.70 (m, 1H) 8.65 (s, 1H) 8.48 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 8

50

. 41-8.39 (m, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.81 (br s, 2H) 7.38 (s, 1H) 7.24-7.22 (m, 2H) 3.61-3.57 (m, 3H) 2.90 (d, J=4.0 Hz, 1H) 2.60 (s, 3H) 1.46 (s, 9H); (ESI) m/z: 465.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0447】

実施例66:

一般的方法Bを使用して、B2のカルバメート(0.045g、0.19mmol)及び実施例A14(0.057g、0.19mmol)を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素(0.076g、84%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.85 (s, 1H) 8.71 (m, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.92 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.28 (s, 2H) 7.14 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.04 (s, 1H) 3.58 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 2.05 (s, 3H) 1.16 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 479.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0448】

実施例67:

一般的方法Fを使用して、実施例A3(500mg、1.58mmol)及び1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(311mg、1.66mmol)を、ピリジン(500mg、6.32mmol)の存在下で反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(440mg、55%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.60 (s, 3H) 3.65 (s, 3H) 7.29-7.34 (m, 3H) 7.50-7.51 (m, 2H) 8.04-8.08 (m, 2H) 8.43-8.46 (m, 1H) 8.69 (s, 1H) 8.95 (s, 1H) 9.42 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 504.0 (M+H<sup>+</sup>).

【0449】

実施例A1と同様の手順を使用して、THF(1.93mL、3.85mmol)中で1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(436mg、0.866mmol)及び2.00Nメチルアミンを反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(141mg、75%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.89 (s, 3H) 3.53-3.61 (m, 3H) 7.24-7.31 (m, 3H) 7.49-7.51 (m, 2H) 7.65-7.75 (br. m, 1H) 7.79 (m, 1H) 8.03 (s, 1H) 8.37-8.39 (m, 1H) 8.65-8.73 (m, 2H) 9.40 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 487.0 (M+H<sup>+</sup>).

【0450】

実施例68:

一般的方法Cを用いて、2,2,2-トリクロロエチル-(2-フェニル)フェニルカルバメート(0.10g、0.29mmol)及び実施例A38(87mg、0.29mmol)を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-フェニル)フェニル尿素を得た。生成物をMsOHで処理し、1-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-フェニル)フェニル尿素メシラート塩(

10

20

30

40

50

33 mg、19%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (m, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.41 (m, 1H) 8.18 (s, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.84 (m, 1H) 7.1–7.5 (m, 11H) 6.29 (brs, 1H) 2.89 (brs, 3H) 2.27 (s, 3H) 2.05 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 494.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0451】

##### 実施例69:

一般的方法Bを使用して、実施例B1のカルバメート(0.081 g、0.27 mmol)及び実施例A38(0.081 g、0.27 mmol)を反応させ、メタンスルホン酸塩(0.105 g、72%の収率)として1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.00 (s, 1H) 8.87 (s, 1H) 8.52 (s, 1H) 8.40 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.55–7.48 (m, 4H) 7.43–7.39 (m, 1H) 7.27–7.25 (m, 2H) 6.40 (brs, 1H) 6.38 (s, 1H) 3.53 (s, 3H) 2.98 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 1.25 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 540.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0452】

##### 実施例70:

一般的方法Bを使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミンのカルバメート(0.081 g、0.28 mmol)及び実施例A38(0.085 g、0.28 mmol)を反応させ、メタンスルホン酸塩(0.095 g、64%の収率)として1-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.00 (s, 1H) 8.89 (s, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.40 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.55–7.49 (m, 4H) 7.43–7.40 (m, 1H) 7.27–7.25 (m, 2H) 6.40 (brs, 1H) 6.34 (s, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.93 (s, 3H) 2.90–2.83 (m, 1H) 2.28 (s, 3H) 1.20 (d, J=6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 526.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0453】

##### 実施例71:

一般的方法Bを使用して、プロプ-1-エン-2-イル3-tert-ブチルフェニルカルバメート(0.18 g、0.75 mmol)及び実施例A38(0.090 g、0.30 mmol)を反応させ、淡い黄色の固体として1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(0.103 g、72%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.05 (s, 1H) 8.50 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.45 (s, 1H) 8.40 (dd, J=6.8, 2.0 Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.44 (t, J=2.0 Hz, 1H) 7.28–7.24 (m, 3H) 7.20 (t, J=8.0 Hz, 1H) 7.03–7.00 (m, 2H) 6.16 (s, 1H) 3.53 (s, 3H) 2.86 (d, J=5.2 Hz, 3H) 1.26 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 474.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0454】

##### 実施例72:

一般的方法Aを使用して、実施例B20のTROCCカルバメート(0.250 g、0.83 mmol)及び実施例A12(0.248 g、0.83 mmol)を反応させ、1-

(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)尿素(180mg、48%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.33(s, 1H) 8.75(b r s, 1H) 8.64(b r s, 1H) 8.38(b r d, J=8Hz, 1H) 7.90(s, 1H) 7.80(b r s, 1H) 7.36-7.25(m, 2H) 6.04(s, 1H) 3.61(b r s, 3H) 2.89(b r s, 3H) 1.23(s, 6H); MS(ESI) m/z: 452.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0455】

実施例73:

一般的方法Aを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(0.170g、0.54mmol)及び実施例A38(0.160g、0.54mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(81mg、32%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32(s, 1H) 8.72(b r s, 1H) 8.43(s, 1H) 8.38(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) 7.85(s, 1H) 7.35-7.23(m, 2H) 7.03(m, 1H) 6.15(b r s, 1H) 6.06(s, 1H) 3.51(s, 3H) 2.85(d, J=5Hz, 3H) 1.22(s, 9H); MS(ESI) m/z: 465.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0456】

実施例74:

一般的方法Bを使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミンのカルバメート(0.100g、0.35mmol)及び実施例A4(0.110g、0.35mmol)を反応させ、1-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(130mg、68%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR、400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 8.95(s, 1H) 8.86(s, 1H) 8.66(b r s, 1H) 8.38(b r d, J=8.0Hz, 1H) 7.83(b r s, 1H) 7.78(b r s, 1H) 7.50(m, 4H) 7.40(m, 1H) 7.30-7.20(m, 2H) 6.34(b r s, 1H) 4.40(b r s, 2H) 2.85(m, 4H) 1.22(m, 9H); MS(ESI, m/z: 541.3 (M+H<sup>+</sup>)。

【0457】

実施例75:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.125g、0.668mmol)及び実施例A2(0.2g、0.668mmol)を酢酸エチル中で反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-エチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(188mg、58%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.46(s, 1H) 8.72(s, 1H) 8.70(b r d, J=8Hz, 1H) 8.42(dd, J=8.0, 2.0Hz, 1H) 8.08(s, 1H) 7.57(m, 2H) 7.35(m, 5H) 4.37(q, J=6Hz, 2H) 1.25(t, J=6Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 487.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0458】

実施例76:

一般的方法Bを使用して、プロプ-1-エン-2-イル3-tert-ブチルフェニルカルバメート(0.100g、0.43mmol)及び実施例A4(0.134g、0.43mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(5-(8-

10

20

30

40

50

エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(50mg、24%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.04(s, 1H) 8.65(b r s, 1H) 8.50(d, J=2.4Hz, 1H) 8.35(b r d, J=8.0Hz, 1H) 7.86(s, 1H) 7.78(b r s, 1H) 7.41(m, 1H) 7.30-7.20(m, 3H) 7.07(b r d, J=8Hz, 1H) 4.37(b r s, 2H) 2.89(d, J=5Hz, 3H) 1.25(s, 12H); MS(ESI) m/z: 489.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0459】**実施例77:

一般的方法Aを使用して、実施例B21のTROCCカルバメート(0.100g、0.25mmol)及び実施例A4(0.078g、0.25mmol)を反応させ、1-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素(98mg、70%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.16(s, 1H) 9.08(s, 1H) 8.68(b r s, 1H) 8.35(b r d, J=8.0Hz, 1H) 7.83(s, 1H) 7.78(b r s, 1H) 7.63-7.50(m, 5H) 7.30-7.20(m, 2H) 6.87(b r s, 1H) 4.33(b r s, 2H) 3.54(s, 3H) 2.88(d, J=5Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 567.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0460】**実施例78:

一般的方法Dを使用して、実施例B16(0.050g、0.25mmol)及び実施例A12(0.099g、0.33mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(33mg、26%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要ロトマー): δ 8.83(s, 1H) 8.79(d, J=2.0Hz, 1H) 8.64(s, 1H) 8.41(dd, J=2.0及び8.4Hz, 1H) 7.86(s, 1H) 7.79(m, 1H) 7.27(m, 2H) 6.08(s, 1H) 3.93(q, J=7.2Hz, 2H) 3.61(s, 3H) 2.89(b r d, J=4.0Hz, 3H) 1.26(t, J=7.2Hz, 3H) 1.18(s, 9H); MS(ESI) m/z: 493.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0461】**実施例79:

一般的方法Fを使用して、実施例A3(150mg、0.474mmol)及び1-クロロ-4-イソシアナト-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(110mg、0.498mmol)をピリジン(150mg、1.90mmol)の存在下で反応させ、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.055g、22%の収率)を得た。MS(ESI) m/z: 538.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0462】**

実施例A1と同様の手順を使用して、THF(4.00mL、8.0mmol)中の1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(55mg、0.100mmol)及び2.00Nメチルアミンを反応させ、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8

ージヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (36 mg、67%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 2.90 (s, 3H) 3.53-3.61 (m, 3H) 7.26-7.31 (m, 2H) 7.58-7.59 (m, 2H) 7.60-7.75 (br. m, 1H) 7.88 (s, 1H) 8.10 (s, 1H) 8.33-8.35 (m, 1H) 8.64-8.77 (m, 2H) 9.49 (s, 1H) ; MS (ESI) m/z : 521.0 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0463】

##### 実施例 80 :

実施例 57 の手順を使用して、実施例 43 の 1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.150 g、0.311 mmol、1.00 当量) 及び L-アラニノール (48.4 μL、0.622 mmol、2.00 当量) を反応させ、オフホワイトの固体として (S)-1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (72 mg、46%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.34 (s, 1H) 8.73 (br s, 1H) 8.65 (br s, 1H) 8.39 (dd, J=2.4 及び 8.0 Hz (1H) 7.87 (s, 1H) 7.60-7.57 (m, 1H) 7.35-7.25 (m, 2H) 6.06 (s, 1H) 4.70 (t, J=6.0 Hz, 1H) 4.09 (br s, 1H) 3.58-3.49 (m, 4H) 3.35 (br s, 1H) 1.23 (s, 9H) 1.17-1.15 (m, 3H) ; MS (ESI) m/z : 510.2 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0464】

##### 実施例 81 :

一般的方法 B を使用して、実施例 B21 のカルバメート (0.071 g、0.23 mmol) 及び実施例 A38 (0.068 g、0.23 mmol) を反応させ、メタンスルホン酸塩として 1-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素 (0.076 g、60%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.18 (s, 1H) 9.11 (s, 1H) 8.50 (s, 1H) 8.38-8.36 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.64-7.56 (m, 6H) 7.29-7.26 (m, 2H) 6.88 (s, 1H) 6.35 (br s, 1H) 3.53 (s, 3H) 2.91 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) ; (ESI) m/z : 552.2 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0465】

##### 実施例 82 :

一般的方法 D を使用して、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-カルボン酸 (0.051 g、0.28 mmol) 及び実施例 A38 (0.1 g、0.34 mmol) を反応させ、メタンスルホン酸塩 (0.089 g、67%の収率) として 1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.94 (s, 1H) 8.85 (d, J=2.4 Hz, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.41 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.30-7.27 (m, 2H) 6.42 (br s, 1H) 6.08 (s, 1H) 3.60 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 2.93 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 1.18 (s, 9H) ; (ESI) m/z : 478.3 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0466】

##### 実施例 83 :

10

20

30

40

50

一般的方法Cを使用して、実施例B20のカルバメート（2.70g、21.4mmol、1.00当量）及び実施例A3（0.525g、1.66mmol、1.00当量）を反応させ、淡黄色の泡状物として1-（2-フルオロ-5-（8-メチル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-3-（3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル）尿素（0.344g、44%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 10.35（s, 1H）8.93（s, 1H）8.79（d, J=2.0Hz, 1H）8.44（dd, J=2.00及び8.0Hz, 1H）8.07（s, 1H）7.40-7.31（m, 2H）6.02（s, 1H）3.66（s, 3H）2.89（七重項, J=、6.8Hz, 1H）2.60（s, 3H）1.18（d, J=6.8Hz, 6H）；MS（ESI）m/z：469.0（M+H<sup>+</sup>）。

10

#### 【0467】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-（2-フルオロ-5-（8-メチル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-3-（3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル）尿素（0.150g、0.322mmol、1.00当量）を酸化し、L-アラニノール（41.4μL、0.533mmol、2.00当量）と反応させ、オフホワイトの固体として（S）-1-（2-フルオロ-5-（2-（1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ）-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-3-（3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル）尿素（67mg、51%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 10.34（s, 1H）8.73（br s, 1H）8.65（br s, 1H）8.39（dd, J=2.4及び8.0Hz, 1H）7.87（s, 1H）7.60-7.57（m, 1H）7.35-7.25（m, 2H）6.06（s, 1H）4.70（t, J=6.0Hz, 1H）4.09（br s, 1H）3.58-3.49（m, 4H）3.35（br s, 1H）2.89（m, 1H）1.23（s, 9H）1.17-1.15（m, 9H）；MS（ESI）m/z：496.3（M+H<sup>+</sup>）。

20

#### 【0468】

#### 実施例84：

ピバロニトリル（2.75g、33.1mmol）、水（20mL）、ジオキサン（20mL）、硫化水素ナトリウム水和物（14.7g、198mmol）及びジエチルアミン塩酸塩（21.8g、198mmol）を混合し、混合液を48時間55℃で攪拌した。水（150mL）及びEtOAc（60mL）を添加し、有機層を分離し、水性層をEtOAc（1×60mL）で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空内で濃縮し、オフホワイトの固体（3.00g、89%の収率）として2,2-ジメチルプロパンチオアミドを得た。

30

#### 【0469】

エチル3-ブロモ-2-オキソプロパノエート（1.95g、10mmol）及び2,2-ジメチルプロパンチオアミド（1.17g、10mmol）をエタノール（20mL）に添加し、溶液を48時間室温で攪拌した。溶媒を除去し、残余物に飽和NaHCO<sub>3</sub>溶液を添加し、生成物をEtOAc（2×30mL）で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィ精製し、無色の液体（1.16g、55%の収率）として、エチル2-tert-ブチルチアゾル-5-カルボキシレート（1.16g、55%）を得た。MS（ESI）m/z：214.0（M+H<sup>+</sup>）。

40

#### 【0470】

THF（10mL）中のエチル2-tert-ブチルチアゾル-5-カルボキシレート（1.16g、5.44mmol）の溶液に、水（5mL）中の水酸化リチウム（0.45g、10.9mmol）を添加し、混合液を室温で16時間攪拌した。溶媒を真空下で除去し、濃い液体を水（5mL）で希釈し、2MのHCl溶液によって、pH4～5に酸

50

性化した。生成物を沈殿させ、濾過し、水（ $2 \times 5 \text{ mL}$ ）で洗浄し、乾燥させ、白色固体（ $0.55 \text{ g}$ 、 $55\%$ の収率）として2-tert-ブチルチアゾル-5-カルボン酸を得た。 $^1\text{H}$  NMR（ $400 \text{ MHz}$ ， $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta 8.32$ （s，1H）（ $1.39$ （s，9H）；MS（ESI） $m/z$ ： $186.0$ （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

#### 【0471】

ジオキサン（ $10 \text{ mL}$ ）中の2-tert-ブチルチアゾル-5-カルボン酸（ $0.46 \text{ g}$ 、 $2.52 \text{ mmol}$ ）の溶液に、トリエチルアミン（ $0.76 \text{ g}$ 、 $7.55 \text{ mmol}$ ）、ジフェニルホスホリルアジド（ $1.04 \text{ g}$ 、 $3.77 \text{ mmol}$ ）及びトリクロロエタノール（ $1.13 \text{ g}$ 、 $7.55 \text{ mmol}$ ）を添加し混合液を3時間 $90^\circ\text{C}$ で加熱した。飽和 $\text{NaHCO}_3$ 溶液（ $30 \text{ mL}$ ）を添加し、生成物を $\text{EtOAc}$ （ $2 \times 30 \text{ mL}$ ）で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、真空内濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィにより精製し、糊のような塊（ $0.55 \text{ g}$ 、 $66\%$ の収率）として、2, 2, 2-トリクロロエチル 2-tert-ブチルチアゾル-5-イルカルバメートを得た。 $^1\text{H}$  NMR（ $400 \text{ MHz}$ ， $\text{アセトン}-d_6$ ）： $\delta 8.44$ （s，1H） $4.94$ （s，2H） $1.38$ （s，9H）；MS（ESI） $m/z$ ： $333.0$ （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

#### 【0472】

一般的方法Cを使用して、2, 2, 2-トリクロロエチル 2-tert-ブチルチアゾル-5-イルカルバメート（ $0.081 \text{ g}$ 、 $0.24 \text{ mmol}$ ）及び実施例A12（ $0.73 \text{ g}$ 、 $0.24 \text{ mmol}$ ）を反応させ、オフホワイトの固体（ $0.025 \text{ g}$ 、 $21\%$ の収率）として1-（2-tert-ブチルチアゾル-5-イル）-3-（2-フルオロ-5-（8-メチル-2-（メチルアミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素を得た。 $^1\text{H}$  NMR（ $400 \text{ MHz}$ ， $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta 9.88$ （s，1H） $8.64$ （s，1H） $8.44$ （d， $J=8.4 \text{ Hz}$ ，1H） $7.87$ （s，1H） $7.88$ （br s，1H） $7.26-7.22$ （m，2H） $7.04$ （s，1H） $3.60$ （s，3H） $2.89$ （d， $J=4.4 \text{ Hz}$ ，3H） $1.35$ （s，9H）；MS（ESI） $m/z$ ： $482.2$ （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

#### 【0473】

##### 実施例85：

一般的方法Bを使用して、実施例B22のカルバメート（ $0.10 \text{ g}$ 、 $0.40 \text{ mmol}$ ）及び実施例A4（ $0.10 \text{ g}$ 、 $0.32 \text{ mmol}$ ）を反応させ、1-（5-（8-エチル-2-（メチルアミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（1-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾル-5-イル）尿素（ $0.12 \text{ g}$ 、 $61\%$ の収率）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（ $400 \text{ MHz}$ ， $\text{DMSO}-d_6$ ，主要回転異性体）： $\delta 9.27$ （s，1H） $8.94$ （br s，1H） $8.64$ （s，1H） $8.36$ （dd， $J=2.0$ ， $8.0 \text{ Hz}$ ，1H） $7.85$ （s，1H） $7.79$ （m，1H） $7.2-7.4$ （m，2H） $6.61$ （s，1H） $4.35$ （q， $J=5.6 \text{ Hz}$ ，2H） $3.77$ （s，3H） $2.88$ （d， $J=4.4 \text{ Hz}$ ，3H） $1.23$ （t， $J=6.8 \text{ Hz}$ ，3H）；MS（ESI） $m/z$ ： $505.2$ （ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

#### 【0474】

##### 実施例86：

一般的方法Bを使用して、B15のカルバメート（ $0.05 \text{ g}$ 、 $0.21 \text{ mmol}$ ）及び実施例A12（ $0.063 \text{ g}$ 、 $0.21 \text{ mmol}$ ）を反応させ、1-（5-（8-エチル-2-（メチルアミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（1-メチル-3-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾル-5-イル）尿素（ $55 \text{ mg}$ 、 $55\%$ の収率）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（ $400 \text{ MHz}$ ， $\text{DMSO}-d_6$ ，主要回転異性体）： $\delta 11.0$ （s，1H） $8.91$ （br s，1H） $8.64$ （s，1H） $8.33$ （dd， $J=1.6$ 及び $6.4 \text{ Hz}$ （1H） $7.90$ （s，1H） $7.83$ （m，1H） $7.2-7.4$ （m，2H） $6.5$

2 (s, 1H) 3.61 (brs, 3H) 2.90 (brd,  $J=4.8$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 478.0 ( $M+H^+$ ).

【0475】

実施例 87:

一般的方法 B を使用して、プロパー 1-エン-2-イル 3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イルカルバメート (0.12 g, 0.51 mmol) 及び実施例 A 24 (0.16 g, 0.51 mmol) を反応させ、メシラート塩 (130 mg、47% の収率) として 1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.98 (s, 1H) 8.87 (brs, 1H) 8.57 (dd,  $J=2.0$  及び 8.0 Hz (1H) 7.88 (s, 1H) 7.2-7.4 (m, 2H) 6.55 (brs, 1H) 6.09 (s, 1H) 4.18 (m, 2H) 3.61 (s, 3H) 2.96 (brs, 3H) 2.30 (s, 3H) 1.22 (t,  $J=6.4$  Hz, 3H) 1.18 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 492.3 ( $M+H^+$ ).

10

【0476】

実施例 88:

一般的方法 B を使用して、プロパー 1-エン-2-イル 3-tert-ブチルフェニルカルバメート (0.545 g, 2.34 mmol) 及び実施例 A 3 (0.592 g, 0.187 mmol) を反応させ、淡黄色の固体として 1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.574 g、62% の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 475.2 ( $M+H^+$ ).

20

【0477】

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.200 g, 0.407 mmol) 及び N, N-ジメチルエチレンジアミン (0.181 mL, 1.65 mmol) を反応させ、淡黄色の固体として 1-(3-tert-ブチルフェニル)-3-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素 (0.150 g、86% の収率) を得た。それを、HCl (ジオキサン中 4.0 M の HCl、1.0 当量) と反応させ、対応する HCl 塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.28 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 8.64 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H) 8.39 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H) 8.04 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.43 (s, 1H) 7.28-7.24 (m, 3H) 7.18 (t,  $J=8.0$  Hz, 1H) 6.99 (tt,  $J=7.6, 0.8$  Hz, 1H) 3.74 (広く、2H) 3.63 (s, 3H) 3.30 (広く、2H) 2.81 (d,  $J=4.8$  Hz, 6H) 1.25 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 532.3 ( $M+H^+$ ).

30

40

【0478】

実施例 89:

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、実施例 67 (55 mg, 0.100 mmol) からの 1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素及び 2-アミノ-1-プロパノール (249 mg, 3.31 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル) 尿素 (489 mg、22% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DM

50

SO-d<sub>6</sub>) δ 1.15 (s, 3H) 3.37-3.56 (m, 4H) 3.90-4.15 (m, 1H) 4.69 (s, 1H) 7.22-7.55 (m, 6H) 7.84 (s, 1H) 8.02 (s, 1H) 8.36-8.38 (m, 1H) 8.63 (br s, 2H) 9.38 (s, 1H) OH喪失; MS (ESI) m/z: 531.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0479】

##### 実施例90:

一般的方法Cを使用して、実施例B23のTROCカルバメート(150mg、0.421mmol)及び実施例A12(132mg、0.442mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-イソプロピル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(13mg、6%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.18 (s, 9H) 1.31 (d, J=6.5, 6H) 2.89 (s, 3H) 3.50-3.61 (m, 3H) 4.33 (He p, J=6.3, 1H) 6.03 (s, 1H) 7.24-7.26 (m, 2H) 7.65-7.84 (m, 2H) 8.37-8.39 (m, 1H) 8.62-8.76 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 507.2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

#### 【0480】

##### 実施例91:

一般的方法Dを使用して、実施例B16(0.060g、0.31mmol)及び実施例A4(0.096g、0.31mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-エチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(57mg、37%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 8.82 (s, 1H) 8.78 (m, 1H) 8.64 (s, 1H) 8.39 (dd, J=2.0及び8.4Hz, 1H) 7.85 (s, 1H) 7.78 (m, 1H) 7.27 (m, 2H) 6.08 (s, 1H) 4.30 (m, 2H) 3.93 (q, J=7.2Hz, 2H) 2.89 (br d, J=4.0Hz, 3H) 1.25 (m, 6H) 1.19 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 507.2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

#### 【0481】

##### 実施例92:

一般的方法Fを使用して、実施例A38(88mg、0.29mmol)及び1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(63mg、0.34mmol)を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(123mg、87%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.40 (s, 1H) 8.63 (s, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.37 (dd, J=8.2, 2.2Hz, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.51 (m, 2H) 7.32-7.22 (m, 3H) 7.03 (q, J=4.8Hz, 1H) 6.15 (s, 1H) 3.52 (s, 3H) 2.85 (d, J=5.0Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 486.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

40

#### 【0482】

##### 実施例93:

一般手順Bを使用して、実施例B11(0.125g、0.362mmol)及び実施例A12(0.104g、0.347mmol)を反応させ、粗生成物である1-(3-(1-(tert-ブチルジメチルシリルオキシ)-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。TB AF (THF中1.0M、1.0mL、1.0mmol)を上記の濾過液に添加し、混合液を2日間30℃で攪拌した。溶媒を減圧下で

50

除去し、残余物を $\text{H}_2\text{O}$  (15 mL) でクエンチし、 $\text{EtOAc}$  (2×25 mL) で抽出した。合わせた有機層を塩水 (15 mL) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、真空内で濃縮し、クロマトグラフィで精製し、白色固体として1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-(1-ヒドロキシ-2-メチルプロパン-2-イル)-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素 (0.096 g、52%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  8.98 (d,  $J=1.2$  Hz, 1H) 8.88 (s, 1H) 8.655 (s, 1H) 8.40 (dd,  $J=8.0, 1.2$  Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.82 (d,  $J=4.4$  Hz, 1H) 7.56-7.49 (m, 4H) 7.44-7.39 (m, 1H) 7.28-7.21 (m, 2H) 6.39 (s, 1H) 4.59 (t,  $J=5.2$  Hz, 1H) 3.61 (s, 2H) 3.54 (s, 1H) 3.41 (d,  $J=5.2$  Hz, 2H) 2.90 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H) 1.19 (s, 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 557.3 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

**【0483】**実施例94:

一般的方法Dを使用して、トリエチルアミン (0.07 g、0.68 mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.12 g、0.45 mmol) の存在下、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-カルボン酸 (0.041 g、0.23 mmol) 及び実施例A49 (0.081 g、0.25 mmol) を反応させ、白色固体 (0.86 g、75%の収率) として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ):  $\delta$  8.91 (s, 1H) 8.81 (d,  $J=2.4$  Hz, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.36-8.34 (m, 1H) 7.79-7.76 (m, 2H) 7.26-7.23 (m, 2H) 6.08 (s, 1H) 5.77-5.74 (m, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.88 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H) 1.58-1.51 (m, 6H) 1.18 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 507.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

**【0484】**実施例95:

一般的方法Dを使用して、4-メチルピリミジン-5-カルボン酸 (300 mg、2.17 mmol) 及び実施例A3 (687 mg、2.17 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(4-メチルピリミジン-5-イル) 尿素 (305 mg、31%の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 452.0 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。実施例A1と同様の手順を使用して、THF (2.3 mL、4.53 mmol) 中の1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(4-メチルピリミジン-5-イル) 尿素 (300 mg、0.664 mmol) 及び2.0Nメチルアミンを反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(4-メチルピリミジン-5-イル) 尿素 (75 mg、38%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ )  $\delta$  2.45 (s, 3H) 2.88 (s, 3H) 3.50-3.57 (m, 3H) 7.23-7.29 (m, 2H) 7.67-7.79 (m, 1H) 7.82 (s, 1H) 8.39-8.42 (m, 1H) 8.60 (s, 3H) 8.68 (s, 2H) 9.13 (m, 1H); MS (ESI)  $m/z$ : 435.2 ( $\text{M}+\text{H}^+$ )。

**【0485】**実施例96:

一般的方法Aを使用して、実施例B18のTROCカルバメート(0.5g、1.58mmol)及び実施例A10(0.523g、1.58mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(440mg、56%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.3 (br s, 1H)、8.9 (s, 1H) 8.70 (br s, 1H) 7.94 (d, J=9Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.20 (d, J=12Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 3.64 (s, 3H) 2.61 (s, 3H), 2.07 (s, 3H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 497.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0486】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(1.70g、3.426mmol)及びメチルアミン(2ml、4mmol、THF中2.0M)を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(92mg、42%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.28 (br s, 1H) 8.67 (br s, 1H) 8.61 (s, 1H) 7.89 (d, J=9Hz, 1H) 7.82 (br s, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.17 (d, J=12Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 3.58 (s, 3H) 2.90 (d, J=5Hz, 3H) 2.08 (s, 3H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 480.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0487】

##### 実施例97:

一般的方法Aを使用して、実施例B21のTROCカルバメート(0.2g、0.5mmol)及び実施例A39(0.156g、0.5mmol)を反応させ、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素(210mg、75%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.12 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.90 (d, J=9.5Hz, 1H) 7.6 (m, 6H) 7.13 (d, J=12Hz, 1H) 6.83 (s, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.90 (d, J=5Hz, 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI, m/z: 567.3 (M+H<sup>+</sup>)。 30

#### 【0488】

##### 実施例98:

修飾された一般的方法Bを使用して、実施例B21のカルバメート(0.071g、0.23mmol)及び実施例A38(0.068g、0.23)を、マイクロ波照射を使って、1時間130℃で加熱し、メタンスルホン酸塩(0.048g、45%の収率)として1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.72 (s, 1H) 8.54 (br s, 2H) 8.41 (dd, J=8.4Hz, 2.4Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.40 (s, 1H) 7.29-7.19 (m, 2H) 6.42 (br s, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.94 (s, 3H) 2.27 (s, 3H) 1.47 (s, 9H); (ESI) m/z: 464.2 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0489】

実施例 99 :

一般的方法 A を使用して、実施例 B 1 のカルバメート (0.45 g、1.5 mmol) 及び実施例 A 10 (0.4 g、1.21 mmol) を反応させ、白色固体 (0.25 g、36% の収率) として 1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.94 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.90 (s, 1H) 8.83 (s, 1H) 7.98 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.54-7.47 (m, 4H) 7.43-7.39 (m, 1H) 7.15 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.34 (s, 1H) 3.64 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 2.06 (s, 3H) 1.22 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 482.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

【0490】

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、THF (1 mL) 中で 1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.25、0.43 mmol)、MCPBA (0.081 g、0.47 mmol) 及び 2 M のメチルアミンを反応させ、白色固体 (0.17 g、72% の収率) として 1-(3-tert-ブチル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.81 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.83-7.78 (m, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.54-7.47 (m, 4H) 7.43-7.38 (m, 1H) 7.11 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.34 (s, 1H) 3.59 (s, 3H) 2.90 (d, J=4.4 Hz, 1H) 2.05 (s, 3H) 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 555.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20

【0491】実施例 100 :

一般的方法 B を使用して、実施例 B 15 (0.15 g、0.64 mmol) 及び実施例 A 39 (0.20 g、0.64 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル) イソキサゾル-5-イル) 尿素 (0.19 g、60% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>、主要回転異性体): δ 11.0 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.20 (s, 1H) 6.46 (s, 1H) 3.59 (brs, 3H) 2.90 (brd, J=4.4 Hz, 3H) 2.09 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 492.3 (M+H<sup>+</sup>)。 40

【0492】実施例 101 :

一般的方法 F を使用して、1-クロロ-4-イソシアナト-2-(トリフルオロメチル) ベンゼン (0.16 g、0.55 mmol) 及び実施例 A 39 (0.113 g、0.51 mmol) を酢酸エチル中で反応させ、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (150 mg、55% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.44 (s, 1H) 8.6 (s, 1H) 8.1 (d, J=2.5 Hz) 7.87 (d, J=9 Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.59 (d, J=9.0 Hz 50

z, 1H) 7.53 (dd, J=9.0, 2.5 Hz, 1H) 7.15 (d, J=12 Hz, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.90 (d, J=5 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI, m/z: 535.0 (M+H<sup>+</sup>)).

#### 【0493】

##### 実施例102:

一般手順Cを使用して、実施例B18のTROCカルバメート(0.212 g、0.672 mmol、1.00当量)及び実施例A26(0.2100 g、0.672 mmol、1.00当量)を反応させ、所望の粗生成物を得た。その生成物を逆相クロマトグラフィ(5-42%のMeCN(重量/0.1%のTFA)/H<sub>2</sub>O(重量/0.1%のTFA))により精製し、TFA塩を得た。このようにして得られたTFA塩をMPカーボネート樹脂で処理して遊離塩基を得、次に2重量%のMsOH/THFで処理し、MsOH塩として1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(60 mg、16%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.32 (s, 1H) 8.71 (d, J=2.00 Hz, 1H) 8.50 (s, 1H) J=8.8 Hz, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.20 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.51 (s, 1H) 6.00 (s, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.96 (br s, 3H) 2.31 (s, 3H) 2.09 (s, 3H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0494】

##### 実施例103:

一般手順Dを使用して、3-(tert-ブチル)1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.111 g、0.611 mmol、1.00当量)及び実施例A26(0.210 g、0.672 mmol、1.10当量)を反応させ、所望の生成物を得た。遊離塩基をTHFでスラリー化し、2%のMsOH/THF溶液(1.44 g、1.00当量)で処理し、濃い懸濁液を室温で一晩攪拌した。固体を濾過して回収し、THF及びEtOAcで洗浄し、高真空下で乾燥させ、MsOH塩として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(150 mg、42%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.93 (s, 1H) 8.79 (br s, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.97 (d, J=8.4 Hz) 7.80 (s, 1H) 7.18 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.50 (s, 1H) 6.05 (s, 1H) 3.59 (s, 3H) 3.53 (s, 3H) 2.96 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.17 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 492.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0495】

##### 実施例104:

一般的方法Bを使用して、実施例B2のカルバメート(0.171 g、0.720 mmol)及び実施例A39(0.150 g、0.48 mmol)を反応させ、白色固体として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.105 g、44%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.87 (s, 1H) 8.73 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.80 (m, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.14 (d, J=12.4, 1H) 6.04 (s, 1H) 3.59-3.57 (m, 6H) 2.90 (d, J=4.4 Hz, 3H) 2.06 (s, 3H) 1.16 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 493.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0496】

実施例 105:

修飾された方法 B を使用して、THF 中の実施例 B19 のカルバメート (0.061 g、0.27 mmol) 及び実施例 A59 からの 6-(3-アミノ-4-フルオロフェニル)-8-イソプロピル-2-(メチルチオ)ピリド [2, 3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (0.094 g、0.27 mmol) を、マイクロ波照射を使って 1 時間 130 °C で攪拌した。溶媒を除去し、粗残余物をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、オフホワイトの固体 (68 mg、49% の収率) として 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>): δ 8.89 (s, 1 H) 8.58 (dd, J=8.0 Hz, 2.4 Hz, 1 H) 8.21 (br s, 1 H) 7.99 (br s, 1 H) 7.96 (s, 1 H) 7.89 (s, 1 H) 7.39-7.35 (m, 2 H) 7.17 (dd, J=11.2 Hz, 8.4 Hz, 1 H) 5.94-5.89 (m, 1 H) 2.65 (s, 3 H) 1.66 (d, J=6.8 Hz, 6 H) 1.54 (m, 9 H); MS (ESI) m/z: 507.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

**【0497】**

実施例 A1 と同様の手順を使用して、THF (1 mL) 中で 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.065 g、0.13 mmol) 及び 2 M のメチルアミンを反応させ、白色固体 (39 mg、62%) として 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.68 (s, 1 H) 8.62 (s, 1 H) 8.48 (d, J=2.0 Hz, 1 H) 8.34 (d, J=7.6 Hz, 1 H) 7.80 (s, 1 H) 7.79 (s, 1 H) 7.78-7.74 (m, 1 H) 7.38 (s, 1 H) 7.22-7.20 (m, 2 H) 5.77-5.74 (m, 1 H) 2.89 (d, J=4.4 Hz, 3 H) 1.59-1.55 (m, 6 H) 1.46 (m, 9 H); MS (ESI) m/z: 493.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20

**【0498】**実施例 106:

一般的方法 D を使用して、6-フェニルピリミジン-4-カルボン酸 (250 mg、1.25 mmol) 及び実施例 A3 を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(6-フェニルピリミジン-4-イル) 尿素 (265 mg、41% の収率) を得た。それを精製なしで用いた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.59 (s, 3 H) 3.66 (s, 3 H) 7.36-7.38 (m, 2 H) 7.53-7.55 (m, 3 H) 8.03-8.12 (m, 4 H) 8.50-8.52 (m, 1 H) 8.88 (s, 1 H) 8.95 (s, 1 H) 10.2 (br s, 2 H); MS (ESI) m/z: 514.0 (M+H<sup>+</sup>)。 30

**【0499】**

実施例 A1 と同様の手順を使用して、THF (3.87 mL、7.73 mmol) 中の 1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(6-フェニルピリミジン-4-イル) 尿素 (265 mg、0.516 mmol) 及び 2.00 N メチルアミンを反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(6-フェニルピリミジン-4-イル) 尿素 (139 mg、54% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.89 (m, 3 H) 3.54-3.62 (m, 3 H) 7.29-7.35 (m, 2 H) 7.53-7.55 (m, 3 H) 7.7 50

0-7.82 (m, 1H) 7.91 (s, 1H) 8.03-8.06 (m, 2H) 8.13 (s, 1H) 8.44-8.46 (s, 1H) 8.60-8.75 (m, 1H) 8.98 (s, 1H) 10.1 (brs, 1H) 10.2 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 497.2 (M+H<sup>+</sup>)。

# 【0500】

## 実施例107:

DMF (1 mL) 中の実施例65で得た1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.1g, 0.2 mmol)の溶液に、N1, N1-ジメチルエタン-1,2-ジアミン(0.054g, 0.61 mmol)を添加し、溶液を室温で2時間攪拌した。反応混合液を逆相クロマトグラフィにより精製し、TFA塩として生成物を得た。このように得られたTFA塩(0.2g)をTHF(5 mL)に懸濁させ、MPカーボネート樹脂(0.2g)を添加し、スラリーを2、3時間、軌道を描くように振盪した。溶液を分離し、濃縮し、ヒドロクロリド塩(45 mg, 42%の収率)として1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.70-8.69 (m, 2H) 8.49 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.38-8.36 (m, 1H) 7.95-7.93 (brs, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.35 (s, 1H) 7.21-7.18 (m, 2H) 3.67-3.52 (m, 7H) 2.79 (s, 3H) 2.78 (s, 3H) 1.42 (s, 9H); (ESI) m/z: 522.2 (M+H<sup>+</sup>)。

# 【0501】

## 実施例108:

一般的方法Bを使用して、実施例B15(0.060g, 0.25 mmol)及び実施例A30(0.083g, 0.25 mmol)を反応させ、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾル-5-イル)尿素(0.060g, 47%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.0 (s, 1H) 8.80 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 7.80 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.18 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.99 (q, J=5.2 Hz, 2H) 6.45 (s, 1H) 6.23 (s, 1H) 4.14 (q, J=6.8 Hz, 1H) 2.85 (d, J=4.8 Hz, 1H) 2.08 (s, 3H) 1.20 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 505.2 (M+H<sup>+</sup>)。

# 【0502】

## 実施例109:

修飾された一般的方法Bを使用して、実施例B19のカルバメート(0.17g, 0.76 mmol)、実施例A10(0.25g, 0.76 mmol)及びN-メチルピロリジン(触媒量)を、THF中で、マイクロ波照射を使って1時間、120℃で攪拌した。溶媒を除去し、粗残余物をシリカゲルクロマトグラフィで精製し、オフホワイトの固体(0.192g, 51%の収率)として1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (s, 1H) 8.65 (s, 1H) 8.44 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.00 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.14 (d, J=8.4 Hz, 1H) 3.64 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 2.06 (s, 3H) 1.45 (s, 9H); (ESI) m/z: 496.3 (M+H<sup>+</sup>)。

## 【0503】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.192g、0.39mmol)及びTHF中の2Mのメチルアミン(1mL、5当量)を反応させ、オフホワイトの固体(0.174g、94%の収率)として1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.63(s, 1H) 8.60(s, 1H) 8.40(d, J=1.6Hz, 1H) 7.94(d, J=8.8Hz, 1H) 7.80-7.77(m, 2H) 7.66(s, 1H) 7.36(s, 1H) 7.10(d, J=8.4Hz, 1H) 3.59-3.51(m, 3H) 2.90(d, J=4.4Hz, 1H) 2.05(s, 3H) 1.45(s, 9H); (ESI) m/z: 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

## 【0504】

## 実施例110:

一般的方法Bを使用して、実施例B15及び実施例A30(0.083g、0.25mmol)を反応させ、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾル-5-イル)尿素(60mg、47%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.0(s, 1H) 8.80(s, 1H) 8.39(s, 1H) 7.80(d, J=8.4Hz, 1H) 7.66(s, 1H) 7.18(d, J=12.0Hz, 1H) 6.99(q, J=5.2Hz, 1H) 6.45(s, 1H) 6.23(s, 1H) 4.13(q, J=7.2Hz, 2H) 2.85(d, J=4.8Hz, 3H) 2.08(s, 3H) 1.20(t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 505.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20

## 【0505】

## 実施例111:

実施例102と同様の手順を使用して、実施例A34(1.61g、4.85mmol)を、3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(1.16g、2ステップで73%)に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.36(s, 1H) 7.58(s, 1H) 6.94-6.92(brm, 1H) 6.83(d, J=12.0Hz, 1H) 6.57(d, J=9.6Hz, 1H) 4.87(brs, 2H) 4.12(q, J=6.8Hz, 2H) 2.84(d, J=4.8Hz, 3H) 1.94(s, 3H) 1.185(t, J=7.2Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 327.2 (M+H)。 30

## 【0506】

一般手順Cを使用して、B18のTROCCカルバメート(0.212g、0.672mmol、1.00当量)及び3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-エチル-7-(メチルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(0.210g、0.672mmol、1.00当量)を反応させ、所望の生成物を得、それをMsOHで処理し、メシラート塩として1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(96mg、24%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.31(s, 1H) 8.70(brs, 1H) 8.50(s, 1H) 7.92(d, J=8.4Hz, 1H) 7.79(s, 1H) 7.20(d, J=11.6Hz, 1H) 6.526(s, 1H) 5.99(s, 1H) 4.16(q, J=7.6Hz, 2H) 2.95(s, 3H) 2.29(s, 3H) 2.08(s, 3H) 1.23-1.19(m, 1 40 50

2 H) ; MS (ESI) m/z : 493. 2 (M+H)。

【0507】

実施例 112 :

一般的方法 D を使用して、実施例 B17 (0.061 g、0.25 mmol) 及び実施例 A39 (0.088 g、0.28 mmol) を、トリエチルアミン (0.077 g、0.76 mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.11 g、0.38 mmol) の存在下、反応させ、ヒドロクロリド塩 (70 mg、50% の収率) として 1-(3-tert-ブチル-1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.50 (s, 1H) 9.26 (s, 1H) 8.87 (s, 1H) 8.59 (s, 1H) 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.82-7.80 (m, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.15 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.11 (s, 1H) 4.31 (t, J=6.4 Hz, 2H) 3.59 (s, 3H) 3.51-3.46 (m, 2H) 2.89 (s, 3H) 2.79 (s, 3H) 2.78 (s, 3H) 2.06 (s, 3H) 1.19 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 550. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0508】

実施例 113 :

修飾された一般的方法 G を使用して、5-tert-ブチルイソキサゾル-3-アミンのカルバメート (60 mg、0.27 mmol)、実施例 A39 (84 mg、0.27 mmol) 及び N-メチルピロリジン (2.3 mg、0.027 mmol) を THF (1 mL) に添加し、一晚 60 °C で加熱した。反応混合液をアセトニトリルで希釈し、濾過した。その濾過した固体を、アセトニトリルで洗浄し、真空内で乾燥させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾル-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (53 mg、41% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.78 (s, 1H) 8.74 (br s, 1H) 8.60 (br s, 1H) 7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81 (m, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.16 (d, J=12.3 Hz, 1H) 6.43 (s, 1H) 3.59-3.52 (m, 3H) 2.90 (d, J=4.5 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.25 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 480. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

30

【0509】

実施例 114 :

一般的方法 B を使用して、実施例 B15 (0.065 g、0.28 mmol) 及び実施例 A10 (0.091 g、0.28 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾル-5-イル)尿素 (0.090 g、64% の収率) を得た。MS (ESI) m/z : 509. 0 (M+H<sup>+</sup>)。実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾル-5-イル)尿素 (0.090 g、0.18 mmol) を、mCPBA (70 重量%、0.052 g、0.21 mmol)、次に N, N-ジメチルエチレンジアミン (0.039 g、0.44 mmol) で処理し、1-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾル-5-イル)尿素 (0.071 g、73% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体) : δ 8.69 (br s, 1H) 8.60 (br s, 1H) 7.83 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.7

40

50

6 (m, 1H) 7. 67 (s, 1H) 7. 17 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 6. 41 (s, 1H) 5. 74 (s, 1H) 3. 58 (br s, 3H) 3. 48 (q,  $J=6.4$  Hz, 2H) 2. 53 (m, 2H) 2. 24 (s, 6H) 2. 08 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 523. 2 ( $M+H^+$ ).

## 【0510】

## 実施例 115:

実施例 A1 と同様の手順を使用して、実施例 109 からの 1- (1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (8-メチル-2- (メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0. 081 g、0. 16 mmol) 及び (R)-1-フェニルエタナミン (0. 058 g、0. 48 mmol) を THF (1 mL) 中で反応させ、白色固体 (0. 048 g、53% の収率) として (R)-1- (1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (8-メチル-7-オキソ-2- (1-フェニルエチルアミノ)-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8. 62 (s, 1H) 8. 60 (s, 1H) 8. 48 (d,  $J=7.2$  Hz, 1H) 8. 39 (br s, 1H) 7. 90 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 7. 76 (s, 1H) 7. 62 (s, 1H) 7. 43-7. 35 (m, 3H) 7. 31-7. 27 (m, 2H) 7. 18 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H) 7. 08 (d,  $J=12.8$  Hz, 1H) 5. 12 (t,  $J=7.2$  Hz, 1H) 3. 54-3. 46 (m, 3H) 2. 01 (s, 3H) 1. 44 (s, 9H); (ESI)  $m/z$ : 569. 3 ( $M+H^+$ ).

## 【0511】

## 実施例 116:

THF (1 mL) 中の実施例 109 で得た 1- (1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (8-メチル-2- (メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0. 075 g、0. 15 mmol) の溶液に、 $N^1$ -ジメチルエタン-1, 2-ジアミン (0. 04 g、0. 44 mmol) を添加し、室温で 4 時間攪拌を続けた。溶媒を真空下で除去し、粗生成物をシリカゲルクロマトグラフィにより精製し、ヒドロクロリド塩 (0. 058 g、74% の収率) として 1- (1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3- (5- (2- (2- (ジメチルアミノ) エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9. 61 (br s, 1H) 8. 67-8. 64 (m, 2H) 8. 42 (s, 1H) 7. 95-7. 88 (m, 2H) 7. 71 (s, 1H) 7. 68 (s, 1H) 7. 32 (s, 1H) 7. 07 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 3. 68-3. 65 (m, 2H) 3. 57 (s, 3H) 3. 28-3. 26 (m, 2H) 2. 79 (s, 3H) 2. 78 (s, 3H) 2. 00 (s, 3H) 1. 40 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 536. 2 ( $M+H^+$ ).

## 【0512】

## 実施例 117:

一般的方法 B を使用して、5-tert-ブチルイソキサゾル-3-アミンのカルバメート (0. 10 g、0. 45 mmol) 及び実施例 A12 (0. 13 g、0. 45 mmol) を反応させ、1- (5-tert-ブチルイソキサゾル-3-イル)-3- (2-フルオロ-5- (8-メチル-2- (メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (36 mg、17% の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 主要回転異性体):  $\delta$  9. 84 (s, 1H) 8. 81 (br s, 1H) 8. 65 (s, 1H) 8. 40 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 7. 88 (s, 1H) 7. 2-7. 4 (m, 2H) 6. 49 (s, 1H) 3. 61 (br s, 3H) 2. 90 (br d,  $J=4.8$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 4

66. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0513】

実施例118：

実施例A1と同様の手順を使用して、実施例109からの1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.075g、0.15mmol)及び(S)-1-フェニルエタナミン(0.053g、0.44mmol)をTHF(1mL)中で反応させ、白色固体(0.048g、58%の収率)として(S)-1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(1-フェニルエチルアミノ)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.62(s, 1H) 8.60(s, 1H) 8.48(d, J=8.0Hz, 1H) 8.39(brs, 1H) 7.90(d, J=8.4Hz, 1H) 7.76(s, 1H) 7.62(s, 1H) 7.44-7.35(m, 3H) 7.31-7.27(m, 2H) 7.18(t, J=7.2Hz, 1H) 7.09(d, J=12.4Hz, 1H) 5.12(t, J=6.8Hz, 1H) 3.55-3.46(m, 3H) 2.01(s, 3H) 1.44(s, 9H); (ESI) m/z: 569.3 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0514】

実施例119：

一般的方法Cを使用して、5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-アミン(250mg、1.54mmol)及び実施例A12(295mg、0.984mmol)を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)尿素(15mg、2.3%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.89(s, 3H) 3.54-3.61(m, 3H) 7.26-7.32(m, 2H) 7.70-7.85(m, 1H) 7.89(s, 1H) 8.33-8.35(m, 1H) 8.46(s, 1H) 8.56(s, 1H) 8.65(s, 1H) 8.71(s, 1H) 8.91(s, 1H) 9.71(s, 1H); MS (ESI) m/z: 488.3 (M+H<sup>+</sup>)。

20

30

【0515】

実施例120：

実施例57と同様の手順を使用して、実施例43からの1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.150g、0.311mmol、1.00当量)及びL-(+)-α-メチルベンジルアミン(0.0846ml、0.656mmol、3.00当量)を反応させ、白色固体として(S)-1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-2-(1-フェニルエチルアミノ)-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(36mg、30%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.34(s, 1H) 8.73(brs, 1H) 8.65(brs, 1H) 8.51(d, J=7.6Hz, 1H) 8.37(d, J=7.6Hz, 1H) 7.85(s, 1H) 7.44-7.38(m, 2H) 7.31-7.25(m, 4H) 7.20-7.16(m, 1H) 6.06(s, 1H) 5.16-5.09(m, 1H) 3.48(s, 3H) 1.48(d, J=7.2Hz, 3H) 1.23(s, 9H); MS (ESI) m/z: 556.3 (M+H<sup>+</sup>)。

40

【0516】

実施例121：

実施例57と同様の手順を使用して、実施例43からの1-(3-tert-ブチルイソキサ

50

ゾル－５－イル）－３－（２－フルオロ－５－（８－メチル－２－（メチルスルフィニル）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）尿素（０．１５０ｇ、０．３１１ｍｍｏｌ、１．００当量）及び（Ｒ）－（＋）－α－メチルベンジルアミン（０．０８４６ｍｌ、０．６５６ｍｍｏｌ、３．００当量）を反応させ、白色固体として（Ｒ）－１－（３－tert－ブチルイソキサゾル－５－イル）－３－（２－フルオロ－５－（８－メチル－７－オキソ－２－（１－フェニルエチルアミノ）－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）尿素（５１ｍｇ、４２％の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 10．３４（s，１H）８．７３（br s，１H）８．６５（br s，１H）８．５１（d，J＝７．６Hz，１H）８．３７（d，J＝７．６Hz，１H）７．８５（s，１H） 7．４４ 7．３８（m，２H）７．３１－７．２５（m，４H）７．２０－７．１６（m，１H）６．０６（s，１H）５．１６－５．０９（m，１H）３．４８（s，３H） 1．４８（d，J＝７．２Hz，３H）１．２３（s，９H）；MS（ESI）m/z： 556．３（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【０５１７】

##### 実施例１２２：

一般手順Gを使用して、B31のカルバメート（２１２ｍｇ、０．８１ｍｍｏｌ）及び実施例A10（２６０ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）を反応させ、１－（３－シクロペンチル－１－メチル－１H－ピラゾル－５－イル）－３－（２－フルオロ－４－メチル－５－（８－メチル－２－（メチルチオ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）尿素（２８５ｍｇ、６８％の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8．９０（s，１H）８．８９（s，１H） 8．７６（d，J＝２．２Hz，１H）７．９７（d，J＝８．４Hz，１H）７．８８（s，１H） 7．１８（d，J＝１２．４Hz，１H）５．９８（s，１H）３．６４（s，３H） 3．５７（s，３H）２．８３（m，１H）２．６１（s，３H）２．０７（s，３H） 1．９０－１．８０（m，２H）１．６６－１．４６（m，６H）；MS（ESI）m/z： 522．２（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【０５１８】

実施例A1と同様の手順を使用して、１－（３－シクロペンチル－１－メチル－１H－ピラゾル－５－イル）－３－（２－フルオロ－４－メチル－５－（８－メチル－２－（メチルチオ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）尿素（２８３ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ）及びTHF中のメチルアミン（２．０M、１．０mL、２．０ｍｍｏｌ）を反応させ、１－（３－シクロペンチル－１－メチル－１H－ピラゾル－５－イル）－３－（２－フルオロ－４－メチル－５－（８－メチル－２－（メチルアミノ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）尿素（３４ｍｇ、４６％）を得た。<sup>1</sup>H NMR（４００MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8．８７（s，１H）８．７１（d，J＝２．０Hz，１H） 8．６０（br s，１H）７．９２（d，J＝８．４Hz，１H）７．８１（m，１H） 7．６６（s，１H） 7．１４（d，J＝１２．８Hz，１H）５．９８（s，１H） 3．５９（br s，３H） 3．５７（s，３H） 2．９１－２．８５（m，４H） 2．０６（s，３H） 1．８６（m，２H） 1．６４－１．５０（m，６H）；MS（ESI）m/z： 505．２（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【０５１９】

##### 実施例１２３：

一般的方法Bを使用し、５－tert－ブチルイソキサゾル－３－アミンのカルバメート（０．１５ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）及び実施例A3（０．２１ｇ、０．６７ｍｍｏｌ）を反応させ、１－（５－tert－ブチルイソキサゾル－３－イル）－３－（２－フルオロ－５－（８－メチル－２－（メチルチオ）－７－オキソ－７，８－ジヒドロピリド〔２，３－ｄ〕ピリミジン－６－イル）フェニル）尿素（０．１５ｇ、４６％の収率）を得た。MS（ESI）m/z： 483．２（M+H<sup>+</sup>）。実施例A1と同様の手順を使用して、１－

(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.15g、0.31mmol)をmCPBA(70重量%、0.092g、0.37mmol)、次にN,N-ジメチルエチレンジアミン(0.070g、0.78mmol)で処理し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(0.15g、92%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>、主要ロトマー): δ 9.88(b r s, 1H) 8.85(b r s, 1H) 8.65(s, 1H) 8.40(dd, J=2.4, 8.0Hz, 1H) 7.88(s, 1H) 7.76(m, 1H) 7.2-7.4(m, 2H) 6.49(s, 1H) 3.59(b r s, 3H) 3.46(m, 4H) 2.19(s, 6H) 1.27(s, 9H); MS(ESI) m/z: 523.2(M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0520】

##### 実施例124:

実施例136と同様の手順を使用して、実施例109からの1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.071g、0.14mmol)及び(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキサラン-4-イル)メタンアミン(0.055g、0.42mmol)をTHF(1mL)中で反応させ、白色固体(0.047g、63%の収率、2ステップ)として1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(5-(2-(2, 3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.76(s, 1H) 8.63(s, 1H) 8.48(s, 1H) 7.96(d, J=8.4Hz, 1H) 7.79(s, 1H) 7.68(s, 1H) 7.54(b r s, 1H) 7.33(s, 1H) 7.12(d, J=12.4Hz, 1H) 4.82(b r s, 1H) 4.60(t, J=6.8Hz, 1H) 3.78-3.74(m, 1H) 3.59-3.52(m, 5H) 2.01(s, 3H) 1.44(s, 9H); (ESI) m/z: 539.2(M+H<sup>+</sup>)。 20 30

#### 【0521】

##### 実施例125:

一般的方法Bを使用して、実施例B15(0.070g、0.30mmol)及び実施例A26(0.093g、0.30mmol)を反応させ、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素(80mg、55%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 11.0(s, 1H) 8.83(s, 1H) 8.41(s, 1H) 7.83(d, J=8.4Hz, 1H) 7.69(s, 1H) 7.21(d(J=12.0Hz, 1H) 7.06(q, J=4.8Hz, 1H) 6.48(s, 1H) 6.19(s, 1H) 3.52(s, 3H) 2.87(d, J=4.4Hz, 3H) 2.11(s, 3H); MS(ESI) m/z: 491.2(M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0522】

##### 実施例126:

一般的方法Bを使用し、実施例B15(0.0378g、0.160mmol)及び実施例A7(0.0455g、0.123mmol)を反応させ、白色固体として1-(5-(7-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素(0.018g、27 50

％の収率)を得た。それをMSOH(1.0当量)と反応させ、対応するメシラート塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.9(s, 1H) 9.31(m, 1H) 8.81(s, 1H) 8.41(s, 1H) 7.77(d, J=8.4Hz, 1H) 7.70(s, 1H) 7.29(m, 1H) 7.16(d, J=12.0Hz, 1H) 6.39(s, 1H) 6.31(s, 1H) 3.65(q, J=5.2Hz, 2H) 3.47(s, 3H) 3.23(m, 2H) 2.79(d, J=2.0Hz, 6H) 2.24(s, 3H) 2.04(s, 3H); MS(ESI) m/z: 548.3(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0523】

##### 実施例127:

一般的方法Bを使用して、B2のカルバメート(0.0463g、0.195mmol)及び実施例A6(0.0482g、0.130mmol)を反応させ、白色固体として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(0.046g、64%の収率)を得た。それをHCl(ジオキサン中の4.0MのHCl、1.0当量)と反応させ、対応するHCl塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.78(s, 1H) 9.61(s, 1H) 9.16(s, 1H) 8.89(s, 1H) 8.68(s, 1H) 8.02(s, 1H) 7.94(d, J=8.0Hz, 1H) 7.73(s, 1H) 7.16(d, J=12.4Hz, 1H) 6.06(m, 1H) 3.97(m, 3H) 3.54(m, 3H) 3.32(m, 2H) 2.82(d, J=4.4Hz, 6H) 2.06(s, 3H) 1.17(s, 9H); MS(ESI) m/z: 550.2(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0524】

##### 実施例128:

一般的方法Aを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(208mg、0.658mmol)及び実施例A40(120mg、0.470mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(35mg、18%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.22(s, 9H) 6.07(s, 1H) 7.20-7.22(m, 1H) 7.31-7.35(m, 1H) 7.42-7.45(m, 1H) 8.15(s, 1H) 8.43-8.46(m, 2H) 8.80(b r s, 1H) 8.91(b r s, 1H) 10.3(b r s, 1H) 12.2(b r s, 1H); MS(ESI) m/z: 422.2(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0525】

##### 実施例129:

一般的方法Aを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(0.256g、0.81mmol)及び実施例A6(0.300g、0.81mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ)エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素を得た。更にそれをメシラート塩(27mg、6%の収率)に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.36(s, 1H) 9.62(b r s, 1H) 8.74(s, 1H) 8.64(s, 1H) 7.97(b r s, 1H) 7.85(d, J=9Hz) 7.70(s, 1H) 7.34(d, J=12Hz, 1H) 5.94(s, 1H) 3.68(b r s, 2H) 3.28(b r s, 2H) 2.90(b r s, 6H) 2.23(s, 3H) 2.03(s, 3H) 1.16(s, 9H); MS(ESI, m/z: 537.3(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0526】

##### 実施例130:

一般的方法Bを使用して、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート（0.029 g、0.130 mmol）及び実施例A6（0.032 g、0.086 mmol）を反応させ、白色固体として1-（5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル）-3-（5-（2-（2-（ジメチルアミノ）エチルアミノ）-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）尿素（0.011 g、24%の収率）を得た。それをMSOH（1.0当量）と反応させ、対応するメシラート塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 9.80（s, 1H）9.34（m, 1H）8.77（s, 1H）8.69（s, 1H）7.99（m, 1H）7.92（d, J=8.0 Hz, 1H）7.74（s, 1H）7.18（d, J=12.0 Hz, 1H）6.42（s, 1H）3.70（q, J=6.0 Hz, 2H）3.61（m, 2H）2.84（s, 6H）2.31（s, 3H）2.07（s, 3H）1.33（s, 3H）1.25（s, 9H）；MS（ESI）m/z：537.3（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【0527】

##### 実施例131：

THF（1 mL）中の実施例122で得た1-（3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-3-（2-フルオロ-4-メチル-5-（8-メチル-2-（メチルスルフィニル）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素（80 mg、0.15 mmol）溶液を、N,N-ジメチルエチレンジアミン（0.080 mL、0.74 mmol）で処理した。反応液を室温で1時間攪拌し、EtOAc（15 mL）で希釈し、2MのNa<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>水溶液（2×10 mL）、水（10 mL）及び塩水（10 mL）で洗浄し、有機相を乾燥させ（Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>）、真空内で濃縮し、逆相シリカゲルクロマトグラフィを行い、1-（3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル）-3-（5-（2-（2-（ジメチルアミノ）エチルアミノ）-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）尿素（33 mg、39%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.87（s, 1H）8.72（d, J=2.0 Hz, 1H）8.65及び8.60（br s, 1H）7.91（d, J=8.6 Hz, 1H）7.75及び7.59（m, 1H）7.66（s, 1H）7.14（d, J=8.4 Hz, 1H）5.98（s, 1H）3.59-3.43（m, 8H）2.86（m, 1H）2.21（br s, 6H）2.49（m, 溶媒で不明瞭化している2H）2.06（s, 3H）1.87（m, 2H）1.66-1.48（m, 6H）；MS（ESI）m/z：562.3（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【0528】

##### 実施例132：

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナト-3-（トリフルオロメチル）ベンゼン（0.120 g、0.648 mmol）及び実施例A6（0.240 g、0.648 mmol）を酢酸エチル中で反応させ、1-（5-（2-（2-（ジメチルアミノ）エチルアミノ）-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）-3-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（106 mg、28%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 9.34（s, 1H）8.65（m, 1H）8.65（m, 1H）8.59（m, 1H）8.02（s, 1H）7.91（d, J=9 Hz, 1H）7.74（m, 1H）7.67（s, 1H）7.49（m, 4H）7.29（d, J=6.5 Hz, 1H）7.15（d, J=12 Hz, 1H）3.45-3.6（m, 4H）2.18（s, 6H）2.07（s, 3H）1.97（s, 3H）；MS（ESI, m/z：558.3（M+H<sup>+</sup>）。

#### 【0529】

##### 実施例133：

一般的方法Eを使用して、実施例109からの1-（1-tert-ブチル-1H-ピ

10

20

30

40

50

ラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチル  
スルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6  
-イル) フェニル) 尿素 (0.081 g、0.16 mmol) 及びプロパン-2-アミン  
(0.029 g、0.49 mmol) を THF (1 mL) 中で反応させ、白色固体 (0.  
042 g、50% の収率) として 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イ  
ル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(イソプロピルアミノ)-8-メチル-7-オキ  
ソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェ  
ニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.63 (s, 1  
H) 8.60 (s, 1H) 8.40 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8  
.4 Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.  
10 (d, J=12.4 Hz, 1H) 4.16-4.13 (m, 1H) 3.56-3.5  
4 (m, 3H) 2.05 (s, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.20 (d, J=6.0 H  
z, 6H)、(ESI) m/z : 507.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0530】

##### 実施例 134 :

一般的方法 B を使用して、5-tert-ブチルイソキサゾル-3-アミンのカルバメート (0.050 g、0.22 mmol) 及び実施例 A26 (0.070 g、0.22 mmol) を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾル-3-イル)-3-(2-フル  
オロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジ  
ヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (66 mg、62% の収率) 20  
を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.78 (s, 1H) 8.  
73 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.66  
(s, 1H) 7.14 (d, J=12.0 Hz, 1H) 7.03 (q, J=4.8 Hz,  
1H) 6.43 (s, 1H) 6.17 (s, 1H) 3.50 (s, 3H) 2.85 (d,  
J=4.4 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.28 (s, 9H) ; MS (ESI) m  
/z : 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0531】

##### 実施例 135 :

実施例 93 と同様の手順を使用して、実施例 B12 (0.119 g) 及び実施例 A12  
(0.086 g、0.289 mmol) を反応させ、淡黄色の固体として 1-(2-フル 30  
オロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド  
[2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-(1-ヒドロキシ-2-  
メチルプロパン-2-イル)-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素 (0.04  
3 g、32% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.5  
7 (s, 1H) 8.29 (dd, J=7.6、2.0 Hz, 1H) 7.85 (s, 1H)  
7.40-7.35 (m, 1H) 7.18 (dd, J=10.4、8.4 Hz, 1H) 6  
.17 (s, 1H) 3.75-3.68 (m, 6H) 3.53 (s, 2H) 3.03 (s  
, 3H) 1.25 (s, 6H) ; MS (ESI) m/z : 495.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0532】

##### 実施例 136 :

THF (1 mL) 中の、実施例 65 で得た 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾ  
ル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)  
-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 40  
尿素 (0.082 g、0.16 mmol) の溶液に、2, 2-ジメチル-1, 3-ジオ  
キソラン-4-イル) メタンアミン (0.065 g、0.48 mmol) を添加した。室  
温で 20 時間攪拌した後に、溶媒を除去し、粗残余物をシリカゲルクロマトグラフィで精  
製し、白色固体として 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-  
(5-(2-(2, 2-ジメチル-1, 3-ジオキソラン-4-イル) メチルアミノ)-  
8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)  
-2-フルオロフェニル) 尿素 (64 mg) を得た。 50

## 【0533】

この中間体を、室温で2時間、THF及び2MのHCl（5mL、4：1）中で撹拌した。反応混合液を1mLまで濃縮し、溶液のpHが約8となるまで2N NaOHを添加した。得られる固体をフィルターで濾過し、水で洗浄し、乾燥させ、白色固体（53mg、61%の収率、2ステップ）として1-（1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル）-3-（5-（2-（2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ）-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-2-フルオロフェニル）尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.70（br s, 2H）8.65（s, 1H）8.49（d, J=2.0Hz, 1H）8.40（d, J=8.0Hz, 1H）7.85（s, 1H）7.81（s, 1H）7.70-7.67（m, 1H）7.38（s, 1H）7.24（s, 1H）7.22（s, 1H）4.79（d, J=4.8Hz, 1H）4.58（t, J=5.6Hz, 1H）3.73-3.48（m, 5H）3.38-3.33（m, 3H）1.47（s, 9H）；（ESI）m/z：525.3（M+H<sup>+</sup>）。

10

## 【0534】

## 実施例137：

一般的方法Gを使用して、2-アミノ-5-tert-ブチル-1,3,4-チア・ジアゾール（0.5000g、3.2mmol）及び実施例A10（0.342g、1.04mmol）を反応させ、白色固体として1-（5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-3-（2-フルオロ-4-メチル-5-（8-メチル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素（0.345g、65%の収率）を得た。それを次の反応においてそのまま用いた。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, CDCl<sub>3</sub>）：δ 8.67（s, 1H）7.94（d, J=7.6Hz）7.67（s, 1H）6.96（d, J=11.2Hz）3.91（s, 3H）2.69（s, 3H）2.15（s, 3H）1.45（s, 9H）；MS（ESI）m/z：514.2（M+H）。

20

## 【0535】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-（5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-3-（2-フルオロ-4-メチル-5-（8-メチル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素（0.345g、0.672mmol）及び2.00MのMeNH<sub>2</sub>/THF（3.36mL、6.72mmol）を反応させ、白色固体として1-（5-tert-ブチル-1,3,4-チアジアゾル-2-イル）-3-（2-フルオロ-4-メチル-5-（8-メチル-2-（メチルアミノ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素（0.311g、93%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 7.822-7.75（m, 3H）7.69（s, 1H）7.39-7.37（m, 1H）7.34-7.30（m, 1H）7.16（d, J=12.0Hz, 1H）2.90（br d, J=4.8Hz, 3H）2.35（s, 3H）2.09（s, 3H）1.34（s, 9H）；MS（ESI）m/z：497.0（M+H）。

30

40

## 【0536】

## 実施例138：

一般的方法Bを使用して、実施例B19のカルバメート（0.080g、0.36mmol）及び実施例A7（0.088g、0.24mmol）を反応させ、白色固体として1-（1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル）-3-（5-（7-（2-（ジメチルアミノ）エチルアミノ）-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）尿素（0.0469g、37%の収率）を得た。それをMsOH（1.0当量）と反応させ、対応するメシレート塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 9.38（s, 1H）8.66（s, 1H）8.44-8.43（m, 2H）7.94（d, J=8.4H

50

z, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.37 (s, 1H) 7.27 (t, J=5.6 Hz, 1H) 7.11 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.34 (s, 1H) 3.68 (q, J=5.6 Hz, 2H) 3.50 (s, 3H) 3.27 (t, J=5.6 Hz, 2H) 2.83 (s, 6H) 2.30 (s, 3H) 2.05 (s, 3H) 1.45 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 535.2 (M+H<sup>+</sup>).

#### 【0537】

##### 実施例139:

一般的方法Bを使用して、実施例B15 (100 mg、0.381 mmol)、実施例A16 (116 mg、0.346 mmol)を反応させ、油状物として1-(2,4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素 (65 mg、37%の収率)を得た。それを次の反応で精製なしで用いた。

#### 【0538】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(2,4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素 (65 mg、0.130 mmol) 及び THF 中の 2.0 N メチルアミン (0.63 mL、1.3 mmol) を反応させ、1-(2,4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素 (8 mg、13%の収率)を得た。MS (ESI) m/z: 496.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0539】

##### 実施例140:

一般的方法Bを使用して、実施例B15 (120 mg、0.457 mmol) 及び実施例A17 (100 mg、0.286 mmol)を反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素 (75 mg、50%の収率)を得た。それをそれ以上精製しないで用いた。MS (ESI) m/z: 529.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0540】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素 (75 mg、0.140 mmol) 及び THF (0.71 mL) 中の 2.0 N メチルアミンを反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)イソキサゾール-5-イル)尿素 (15 mg、21%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 2.89 (s, 3H) 3.51-3.58 (m, 3H) 6.48 (s, 1H) 7.61 (d (J=11 Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.88-7.90 (m, 1H) 8.04 (d (J=9.5 Hz, 1H) 8.61-8.69 (m, 1H) 9.01 (s, 1H) 11.0 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 512.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0541】

##### 実施例141:

エタノール：水：ジオキサン (1:1:1、9 mL) の溶液に、エチル 1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾール-4-カルボキシレート (750 mg、2.84 mmol) 及び水酸化リチウム水和物 (357 mg、8.51 mmol) を添加した。混合液を3時間40℃で、更に室温で一晩攪拌した。混合液を水 (25 mL) 及び 1 N HCl (10 mL) で希釈し、酢酸エチル (2×25 mL) で抽出した。

合わせた有機相を塩水（20 mL）で洗浄し、乾燥させ（ $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ）、減圧下で蒸発させ、固体として1-tert-ブチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（646 mg、94%の収率）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（300 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ） $\delta$  1.63（s, 9H）7.92（s, 1H）；MS（ESI） $m/z$ ：259.0（ $\text{M}+\text{Na}^+$ ）。一般的方法Dを使用して、1-tert-ブチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-カルボン酸（200 mg、0.847 mmol）及び実施例A3（268 mg、0.847 mmol）を反応させ、1-（1-tert-ブチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（2-フルオロ-5-（8-メチル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素（247 mg、53%の収率）を得た。

10

#### 【0542】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-（1-tert-ブチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（2-フルオロ-5-（8-メチル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素（247 mg、0.449 mmol）及びTHF中の2.0 Nメチルアミン（2.25 mL、4.49 mmol）を反応させ、1-（1-tert-ブチル-5-（トリフルオロメチル）-1H-ピラゾール-4-イル）-3-（2-フルオロ-5-（8-メチル-2-（メチルアミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素（152 mg、63%の収率）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（300 MHz, アセトン- $d_6$ ） $\delta$  1.64（s, 9H）2.82（s, 3H）3.06（m, 3H）6.80-6.95（m, 1H）7.14-7.19（m, 1H）7.38-7.42（m, 1H）7.85（s, 1H）8.06（s, 1H）8.11（brs, 1H）8.50（brs, 1H）8.57-8.59（m, 1H）8.60-8.63（m, 1H）；MS（ESI） $m/z$ ：533.3（ $\text{M}+\text{H}^+$ ）。

20

#### 【0543】

##### 実施例142：

22℃のTHF（5 mL）中の4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルイソシアネート（0.0750 g、0.401 mmol、1.00当量）の攪拌溶液に、実施例A25（0.125 g、0.401 mmol、1.00当量）を添加した。反応液が均一になり、次に固体が沈殿した。懸濁液を室温で一晩攪拌した。反応液を0-5℃で充分冷却した。固体を濾過して回収し、氷冷THFでよく洗浄し、フィルタ上で乾燥させ、このようにして得られた遊離塩基を、THF中の $\text{MsOH}$ （2重量%、1.64 g、0.342 mmol、1.0当量）で処理し、ほぼ白い固体のメシラート塩として1-（2-フルオロ-4-メチル-5-（1-メチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）-3-（3-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（182 mg、76%の収率）を得た。 $^1\text{H}$  NMR（400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ）： $\delta$  9.34（s, 1H）8.65（brs, 1H）8.51（s, 1H）8.05（s, 1H）7.96（d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H）7.82（s, 1H）7.51-7.44（m, 2H）7.30（d,  $J=7.6\text{ Hz}$ , 1H）7.18（d,  $J=12.4\text{ Hz}$ , 1H）6.51（s, 1H）3.54（s, 3H）2.96（s, 3H）2.30（s, 3H）2.08（s, 3H）；MS（ESI） $m/z$ ：500.3（ $\text{M}+\text{H}$ ）。

30

40

#### 【0544】

##### 実施例143：

実施例142と同様の手順を使用して、4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニルイソシアネート（0.1000 g、0.451 mmol、1.00当量）及び実施例A26（0.141 g、0.451 mmol、1.00当量）を反応させ、ほぼ白い固体として1-（4-クロロ-3-（トリフルオロメチル）フェニル）-3-（2-フルオロ-4-メチル-5-（1-メチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1, 2-ジヒド

50

ロー1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素メシラート (168 mg、59%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 9.47 (s, 1H) 8.65 (br s, 1H) 8.48 (s, 1H) 8.12 (d, J=2.4 Hz, 1H) 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.59 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.51 (dd, J=2.4 及び 8.8 Hz (1H) 7.18 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.43 (s, 1H) 3.53 (s, 3H) 2.94 (s, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 534.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0545】

##### 実施例 144:

3-(トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (0.075 g、0.40 mmol、1.0 当量) 及び実施例 A10 (0.13 g、0.40 mmol、1.0 当量) を、THF (5 ml) に添加し、室温で一晩攪拌した。得られる懸濁液を 0-5℃ に冷却し、固体を濾過して回収した。固体を、氷冷 THF によって穏やかに洗浄し、フィルタ上で乾燥させ、白色固体として 1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (92 mg、44%の収率) を得た。それを次の反応においてそのまま用いた。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, アセトン-d<sub>6</sub>) δ 8.89 (s, 1H) 8.78 (br s, 1H) 8.16-8.08 (m, 2H) 7.88 (s, 1H) 7.63 (br d, J=8.0 Hz, 1H) 7.51 (dd, J=8.0 16.4 Hz, 1H) 7.33-7.31 (m, 1H) 7.09 (d (J=12.4 Hz, 1H) 3.76 (s, 3H) 2.67 (s, 3H) 2.17 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 518.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0546】

実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (0.092 g、0.18 mmol) 及び 2.00 M の MeNH<sub>2</sub>/THF (0.89 ml、1.8 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (28 mg、31%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 8.78 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.12-8.09 (m, 2H) 8.04 (s, 1H) 7.68 s, 1H) 7.64 (br d, J=10.0 Hz, 1H) 7.50 (dd, J=7.6 及び 16.0 Hz (1H) 7.31 (br d, J=7.6 Hz, 1H) 7.06 (d (J=、12.4 Hz, 1H) 6.82 (br s, 1H) 3.59 (s, 3H) 3.08 (br d, J=4.4 Hz, 3H) 2.16 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 501.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0547】

##### 実施例 145:

一般的方法 E を使用して、実施例 109 からの 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.081 g、0.16 mmol) 及びシクロプロパンアミン (0.027 g、0.48 mmol) を、THF (1 mL) 中で反応させ、白色固体 (0.051 g、64%の収率) として 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(5-(2-(シクロプロピルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.64 (s, 1H) 8.60 (br s, 1H) 8.40 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.06-8

10

20

30

40

50

． 0 4 (m, 1H) 7. 9 4 (d, J=8. 8 Hz, 1H) 7. 7 7 (s, 1H) 7. 6 6 (s, 1H) 7. 3 6 (s, 1H) 7. 1 0 (d, J=12. 4 Hz, 1H) 3. 6 1 - 3. 5 4 (m, 3H) 2. 7 8 - 2. 8 3 (m, 1H) 2. 0 5 (s, 3H) 1. 4 5 (s, 9H) 0. 7 2 5 (br s, 2H) 0. 5 5 - 0. 5 3 (m, 2H); (ESI) m/z: 505. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0548】

##### 実施例146:

一般的方法Eを使用して、実施例109からの1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0. 081 g、0. 16 mmol)及び(S)-2-アミノプロパン-1-オール(0. 036 g、0. 48 mmol)を、THF(1 mL)中で反応させ、白色固体(0. 062 g、75%の収率)として(S)-1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8. 64 (s, 1H) 8. 60 (s, 1H) 8. 40 (d, J=1. 6 Hz, 1H) 7. 94 (d, J=8. 4 Hz, 1H) 7. 77 (s, 1H) 7. 64 (s, 1H) 7. 59 (d, J=8. 0 Hz, 1H) 7. 36 (s, 1H) 7. 10 (d, J=12. 4 Hz, 1H) 4. 72 (t, J=5. 6 Hz, 1H) 4. 10 - 4. 06 (m, 1H) 3. 65 - 3. 53 (m, 3H) 2. 05 (s, 3H) 1. 45 (s, 9H) 1. 17 (d, J=6. 4 Hz, 3H); (ESI) m/z: 523. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0549】

##### 実施例147:

一般的方法Eを使用して、実施例109からの1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルスルフィニル)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0. 085 g、0. 17 mmol)及び(R)-2-アミノプロパン-1-オール(0. 037 g、0. 50 mmol)をTHF(1 mL)中で反応させ、白色固体(0. 055 g、63%の収率)として(R)-1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8. 64 (s, 1H) 8. 60 (s, 1H) 8. 40 (d, J=2. 0 Hz, 1H) 7. 94 (d, J=8. 8 Hz, 1H) 7. 77 (s, 1H) 7. 64 (s, 1H) 7. 59 (d, J=8. 0 Hz, 1H) 7. 36 (s, 1H) 7. 10 (d, J=12. 4 Hz, 1H) 4. 72 (t, J=5. 6 Hz, 1H) 4. 10 - 4. 06 (m, 1H) 3. 56 - 3. 53 (m, 3H) 2. 05 (s, 3H) 1. 45 (s, 9H) 1. 17 (d, J=6. 4 Hz, 3H); (ESI) m/z: 523. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0550】

##### 実施例148:

一般的方法Bを使用して、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート(0. 07 g、0. 31 mmol)及び実施例A17(0. 11 g、0. 31 mmol)を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(48 mg、30%の収率)を得た。MS (ESI) m/z: 517. 0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0551】

10

20

30

40

50

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.048 g、0.093 mmol)をmCPBA(70重量%、0.027 g、0.11 mmol)、次にN-メチルアミン(THF中2.0 M、0.19 mL、0.37 mmol)で処理し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(30 mg、65%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>、主要ロトマー): δ 9.86 (brs, 1H) 8.92 (brs, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.15 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.89 (m, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.58 (d, J=10.8 Hz, 1H) 6.44 (s, 1H) 3.59 (brs, 3H) 2.90 (brd, J=4.8 Hz, 3H) 1.25 (s, 9H); MS(ESI) m/z: 500.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0552】

##### 実施例 149:

一般的方法 B を用いて、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート(0.07 g、0.31 mmol)及び実施例 A 41(0.11 g、0.31 mmol)を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(97 mg、61%の収率)を得た。MS(ESI) m/z: 511.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0553】

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(0.097 g、0.19 mmol)をmCPBA(70重量%、0.056 g、0.23 mmol)、次にN-メチルアミン(THF中2.0 M、0.38 mL、0.76 mmol)で処理し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(59 mg、63%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>、主要ロトマー): δ 9.79 (s, 1H) 8.74 (brs, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.80 (m, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.16 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.44 (s, 1H) 4.35 (m, 2H) 2.89 (brd, J=4.4 Hz, 3H) 2.06 (s, 3H) 1.25 (s, 9H) 1.19 (m, 3H); MS(ESI) m/z: 494.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0554】

##### 実施例 150:

一般的方法 B を使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミンのカルバメート(0.061 g、0.21 mmol)及び実施例 A 50(0.07 g、0.21 mmol)を反応させ、オフホワイトの固体(53 mg、45%の収率)として1-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.67-8.60 (m, 1H) 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81-7.79 (m, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.54-7.47 (m, 4H) 7.43-7.38 (m, 1H) 7.11 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.30 (s, 1H) 4.36-4.32 (m, 2H) 2.89-2.80 (m, 4H) 2.04 (s, 3H) 1.2

3-1.17 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 555.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0555】

実施例151:

一般的方法Dを使用して、実施例B30 (0.051g、0.3mmol) 及び実施例A50 (0.1g、0.3mmol) を、トリエチルアミン (0.092g、0.91mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.13g、0.45mmol) の存在下で反応させ、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 (65mg、44%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.63 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 8.40 (d, J=2.0Hz, 1H) 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.80-7.77 (m, 2H) 7.65 (s, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.10 (d, J=12.0Hz, 1H) 4.36-4.32 (m, 2H) 2.89 (d, J=4.4Hz, 1H) 2.04 (s, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.24-1.20 (m, 3H); MS (ESI) m/z: 493.2 (M+H<sup>+</sup>).

10

【0556】

実施例152:

一般的方法Aを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート (0.3g、0.95mmol) 及び実施例A17 (0.3g、0.86mmol) を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (175mg、40%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.38 (brs, 1H) 8.92 (s, 1H) 8.90 (m, 1H) 8.17 (d (J=, 8.5Hz, 1H) 8.00 (s, 1H) 7.63 (d, J=12Hz, 1H) 6.03 (s, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.50 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 517.0 (M+H<sup>+</sup>).

20

【0557】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素及びメチルアミンを反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (88mg、50%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.5 (brs, 1H) 9.00 (brs, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.11 (d, J=9Hz, 1H) 7.88 (brs, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.57 (d, J=12Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 3.58 (s, 3H) 2.89 (d, J=5Hz, 3H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 500.3 (M+H<sup>+</sup>).

30

【0558】

実施例153:

一般的方法Aを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート (0.3g、0.95mmol) 及び実施例A41 (0.3g、0.67mmol) を、N-メチルピロリジン (0.080g、0.95mmol) の存在下で反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 (320mg、72%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.3 (brs, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.71 (brs, 1H) 7.94 (d, J=9Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.20 (d, J=12Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 3.64 (s, 3H) 4.38 (q, J=6Hz

40

50

、2H) 2.61 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.24 (t (J=6 Hz) 3H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 511.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0559】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(0.16g、0.315mmol)及びメチルアミンを反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(62mg、20%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.3 (br s, 1H) 8.67 (br s, 1H) 8.61 (br s, 1H) 7.88 (d, J=9 Hz, 1H) 7.80 (br s, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.16 (d, J=12 Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 5.73 (s, 1H) 4.34 (br, 2H) 2.89 (d, J=6 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.21 (br, 12H); MS (ESI) m/z: 494.2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0560】

実施例154:

一般手順Cを使用して、実施例B20のTROCCカルバメート(0.150g、0.497mmol、1.00当量)及び実施例A10(0.164g、0.497mmol、1.00当量)を反応させ、淡黄色の固体として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル)尿素(0.203g、85%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.30 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) 8.72 (br s, 1H) 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.21 (d, J=12.4 Hz, 1H) 5.96 (s, 1H) 3.64 (s, 3H) 2.87 (七重項, J=7.2 Hz, 1H) 2.61 (s, 3H) 2.09 (s, 3H) 1.16 (d, J=6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 483.0 (M+H<sup>+</sup>)。

20

【0561】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル)尿素(0.203g、0.421mmol、1.00当量)及び2.00MのMeNH<sub>2</sub>/THF(2.10ml、4.21mmol、10.00当量)を反応させ、淡黄色の粉末として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル)尿素(41mg、21%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.28 (s, 1H) 8.67 (br s, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.88 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.81 (br q, J=4.0 Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.17 (d, J=12.8 Hz, 1H) 5.96 (s, 1H) 3.59 (s, 3H) 2.90 (d, J=4.8 Hz, 3H) 2.89 (七重項, J=7.2 Hz, 1H) 2.08 (s, 3H) 1.16 (d, J=7.2 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 466.0 (M+H<sup>+</sup>)。

30

40

【0562】

実施例155:

一般的方法Bを使用し、5-tert-ブチルイソキサゾル-3-アミンのカルバメート(0.07g、0.31mmol)及び実施例A16(0.10g、0.31mmol)を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾル-3-イル)-3-(2,4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[

50

2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (80 mg、50%の収率) を得た。  
MS (ESI) m/z: 501.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0563】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(2, 4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.080 g、0.16 mmol) をmCPBA (70重量%、0.047 g、0.19 mmol)、次にN-メチルアミン (THF中2.0 M、0.32 mL、0.64 mmol) で処理し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(2, 4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (58 mg、75%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 9.81 (s, 1H) 8.78 (br s, 1H) 8.63 (s, 1H) 8.13 (t, J=8.4 Hz, 1H) 7.89 (m, 1H) 7.84 (s, 1H) 7.40 (dd, J=10.0 及び 11.2 Hz, 1H) 6.45 (s, 1H) 3.59 (s, 3H) 2.99 (br d, J=4.8 Hz, 3H) 1.28 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 484.2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

#### 【0564】

##### 実施例156:

一般的方法Dを使用して、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.061 g、0.33 mmol) 及び実施例A50 (0.1 g、0.33 mmol) をトリエチルアミン (0.1 g、1 mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.14 g、0.5 mmol) の存在下で反応させ、白色固体 (140 mg、83%の収率) として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.86 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 8.59 (s, 1H) 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81-7.79 (m, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.14 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.04 (s, 1H) 4.35-4.32 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 2.89 (d, J=4.4 Hz, 1H) 2.05 (s, 3H) 1.23-1.16 (m, 12H); MS (ESI) m/z: 507.2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

30

#### 【0565】

##### 実施例157:

一般的方法Dを使用して、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.21 g、1.2 mmol)、実施例A17 (0.4 g、1.2 mmol) をトリエチルアミン (0.35 g、3.5 mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.48 g、1.7 mmol) の存在下で反応させ、白色固体 (0.49 g、80%の収率) として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.97 (br s, 2H) 8.92 (s, 1H) 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.60 (d, J=11.2 Hz, 1H) 6.04 (s, 1H) 3.64 (s, 3H) 3.58 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 1.16 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 530.2 (M+H<sup>+</sup>)。

40

#### 【0566】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d] ピリミジン-6-イ

50

ル) フェニル) 尿素 (0.2、0.38 mmol) 及び THF 中の 2 M のメチルアミン (3 当量) を反応させ、C-18 クロマトグラフィで精製し、白色固体 (0.045 g、23% の収率) として 1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.95 (br s, 2H) 8.61 (s, 1H) 8.17 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.87 (br s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.55 (d, J=10.8 Hz, 1H) 6.04 (s, 1H) 3.58-3.51 (m, 6H) 2.90 (s, 3H) 1.16 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 513.3 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0567】

##### 実施例 158:

一般手順 B を使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミンのカルバメート (0.075 g、0.26 mmol、1.0 当量) 及び実施例 A26 (0.082 g、0.26 mmol、1.0 当量) を反応させ、わずかに不純な所望の生成物を得た。これを MeCN/H<sub>2</sub>O 中にスラリー化し、0-5℃で充分冷却し、固体を濾過して回収し、冷却した H<sub>2</sub>O でリンスした。固体を、高真空下で乾燥させ、得られた遊離塩基を、熱い最少量の THF (70℃) 中に溶解させ、2% の MsOH/THF (0.82 g、0.17 mmol、1.00 当量) で処理し、オフホワイトの固体として 1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル) 尿素メシラート (92 mg、56% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.95 (br s, 1H) 8.85 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.56-7.48 (m, 4H) 7.44-7.40 (m, 1H) 7.15 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.45 (br s, 1H) 6.31 (s, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 2.85 (七重項, J=6.8 Hz, 1H) 2.29 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.19 (d, J=7.6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 540.3 (M+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0568】

##### 実施例 159:

一般手順 D を使用して、3-(tert-ブチル)-1-メチル-1H-ピラゾル-5-カルボン酸 (0.125 g、0.686 mmol、1.00 当量) 及び実施例 A30 (0.210 g、0.672 mmol、1.10 当量) を反応させ、所望の生成物を得、それを 2% の MsOH/THF (0.67 g、0.14 mmol、1.00 当量) で処理し、白色固体として 1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素メシラート (70 mg、17% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.92 (s, 1H) 8.79 (br s, 1H) 8.50 (s, 1H) 7.97 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.18 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.53 (br s, 1H) 6.05 (s, 1H) 4.17 (q, J=7.2 Hz, 2H) 3.59 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.21 (t, 7.2 Hz J=, 3H) 1.16 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 506.2 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0569】

##### 実施例 160:

一般的方法 A を使用して、実施例 B18 の TROC カルバメート (0.66 g、1.9 mmol) 及び実施例 A42 (0.68 g、2.09 mmol) を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロ 50

ピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)尿素(440mg、44%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 10.3(s, 1H) 8.88(s, 1H) 8.70(brs, 1H) 7.94(d, J=9Hz, 1H) 7.85(s, 1H) 7.20(d, J=12Hz, 1H) 6.00(s, 1H) 5.75(m, 1H) 2.61(s, 3H) 2.07(s, 3H) 1.55(d, J=6Hz, 6H) 1.21(s, 9H); MS(ESI) m/z: 525.3(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0570】

実施例A1と同様の手順において、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)尿素(0.1g、0.2mmol)及びメチルアミンを反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)尿素(45mg、50%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.78(brs, 1H) 8.57(brs, 1H) 7.85(d, J=9Hz, 1H) 7.75(brs, 1H) 7.62(s, 1H) 7.15(d, J=12Hz, 1H) 6.00(s, 1H) 5.74(m, 1H) 2.89(d, J=5Hz, 3H) 2.07(s, 3H) 1.56(d, J=6Hz, 6H) 1.21(s, 9H); MS(ESI) m/z: 508.3(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0571】

#### 実施例161:

一般的方法Dを使用して、1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-カルボン酸(150mg、0.892mmol)及び実施例A16(298mg、0.892mmol)を反応させ、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2, 4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(80mg、95%の収率)を得た。

#### 【0572】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2, 4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(80mg、0.160mmol)及びTHF中の2.00Nメチルアミン(0.9mL、1.80mmol)を反応させ、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2, 4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(31mg、36%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.53(s, 9H) 2.90(s, 3H) 3.52-3.59(m, 3H) 7.31-7.38(m, 2H) 7.78-7.90(m, 3H) 8.12-8.16(m, 1H) 8.48(s, 1H) 8.63-8.70(m, 1H) 8.65(s, 1H); MS(ESI) m/z: 483.3(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0573】

#### 実施例162:

実施例141と同様の手順を使用して、エチル1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-カルボキシレート(500mg、2.38mmol)、実施例A3(260mg、0.823mmol)及びTHF中の2.0Nメチルアミン(2.0mL、3.96mmol)を反応させ、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(106mg)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.50

(s, 9H) 2.30 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 3.53–3.60 (m, 3H) 7.20–7.24 (m, 2H) 7.44 (s, 1H) 7.60–7.81 (m, 1H) 7.84 (s, 1H) 8.16 (s, 1H) 8.39–8.41 (m, 1H) 8.54–8.72 (m, 1H) 8.63 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0574】****実施例163:**

一般的方法Aを使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミンのTROCカルバメート(0.25g、0.66mmol)及び実施例A10(0.22g、0.66mmol)を反応させ、オフホワイトの固体(0.24g、65%の収率)として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.96 (s, 1H) 8.90 (s, 1H) 8.87 (s, 1H) 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.87 (s, 1H) 7.55–7.48 (m, 4H) 7.43–7.39 (m, 1H) 7.16 (d, J=12.4Hz, 1H) 6.30 (s, 1H) 3.65 (s, 3H) 2.87–2.80 (m, 1H) 2.61 (s, 3H) 2.06 (s, 3H) 1.18 (d, J=7.2Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 558.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0575】**

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素(0.24、0.43mmol)及びTHF中の2Mのメチルアミン(3当量)を反応させ、白色固体(0.12g、52%の収率)として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.90 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.68–8.60 (m, 1H) 7.92 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.82–7.79 (m, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.55–7.47 (m, 4H) 7.43–7.39 (m, 1H) 7.12 (d, J=12.4Hz, 1H) 6.30 (s, 1H) 3.59–3.52 (m, 3H) 2.91–2.80 (m, 4H) 2.05 (s, 3H) 1.18 (d, J=7.2Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 541.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0576】****実施例164:**

一般手順Dを使用して、5-イソプロピルイソキサゾル-3-カルボン酸(0.0750g、0.483mmol、1.00当量)及び実施例A10(0.192g、0.580mmol、1.20当量)を反応させ、オフホワイトの固体として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(5-イソプロピルイソキサゾル-3-イル)尿素(63.5mg、27%の収率)を得た。それを次の反応においてそのまま用いた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.79 (s, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.79 (br s, 1H) 7.97 (d, J=8.4Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.20 (d, J=12.4Hz, 1H) 6.44 (s, 1H), 3.65 (s, 3H) 2.99 (七重項, J=7.2Hz, 1H) 2.62 (s, 3H) 2.08 (s, 3H) 1.20 (d, J=6.8Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 483.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0577】**

実施例A1と同様の手順に従い、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル

10

20

30

40

50

－2－（メチルチオ）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）フェニル）－3－（5－イソプロピルイソキサゾール－3－イル）尿素（0.0635 g、0.13 mmol）及び2.0 MのMeNH<sub>2</sub>/THF（0.66 ml、1.3 mmol）を反応させ、淡黄色の固体として1－（2－フルオロ－4－メチル－5－（8－メチル－2－（メチルアミノ）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）フェニル）－3－（5－イソプロピルイソキサゾール－3－イル）尿素（38 mg、62%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 9.77（s，1H）8.75（br s，1H）8.60（s，1H）7.92（d，J=8.4 Hz，1H）7.80（br q，J=4.4 Hz，1H）7.68（s，1H）7.16（d，J=12.4 Hz，1H）6.45（s，1H）3.60（s，3H）2.99（七重項，J=6.8 Hz，1H）2.90（br d，J=4.4 Hz，3H）2.07（s，3H）1.20（d，J=6.8 Hz，6H）；MS（ESI）m/z：466.2（M+H<sup>+</sup>）。

【0578】

実施例165：

一般手順Dを使用して、5－イソプロピルイソキサゾール－3－カルボン酸（0.0750 g、0.483 mmol、1.00当量）及び実施例A17（0.203 g、0.580 mmol、1.20当量）を反応させ、オフホワイトの固体として1－（4－クロロ－2－フルオロ－5－（8－メチル－2－（メチルチオ）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）フェニル）－3－（5－イソプロピルイソキサゾール－3－イル）尿素（0.113 g、47%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 9.87（s，1H）8.97（br s，1H）8.93（s，1H）8.20（d，J=8.8 Hz，1H）8.00（s，1H）7.63（d，J=10.8 Hz，1H）6.54（s，1H）3.65（s，3H）3.00（七重項，J=6.8 Hz，1H）2.62（s，3H）1.20（d，J=7.2 Hz，6H）；MS（ESI）m/z：503.0（M+H<sup>+</sup>），505.0（M+2+H<sup>+</sup>）。

【0579】

実施例A1と同様の手順を使用して、1－（4－クロロ－2－フルオロ－5－（8－メチル－2－（メチルチオ）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）フェニル）－3－（5－イソプロピルイソキサゾール－3－イル）尿素（0.113 g、0.225 mmol）及び2.0 MのMeNH<sub>2</sub>/THF（1.12 ml、2.25 mmol）を反応させ、かすかに黄色の固体として1－（4－クロロ－2－フルオロ－5－（8－メチル－2－（メチルアミノ）－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）フェニル）－3－（5－イソプロピルイソキサゾール－3－イル）尿素（52 mg、48%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 9.85（s，1H）8.94（br s，1H）8.62（s，1H）8.15（d，J=8.8 Hz，1H）7.88（br q，J=4.8 Hz，1H）7.77（s，1H）7.58（d，J=10.8 Hz，1H）6.46（s，1H）3.59（s，3H）3.00（七重項，J=6.8 Hz，1H）2.91（d，J=4.8 Hz，3H）1.20（d，J=6.8 Hz，6H）；MS（ESI）m/z：486.2（M+H<sup>+</sup>），488.3（M+2+H<sup>+</sup>）。

【0580】

実施例166：

一般的方法Aを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート（0.066 g、0.21 mmol）及び実施例A43（0.076 g、0.20 mmol）を反応させ、オフホワイトの固体として1－（3－tert－ブチルイソキサゾール－5－イル）－3－（5－（2－（3－（ジメチルアミノ）プロピルアミノ）－8－メチル－7－オキソ－7，8－ジヒドロピリド〔2，3－d〕ピリミジン－6－イル）－2－フルオロ－4－メチルフェニル）尿素（0.022 g、20%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz，DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 10.3（s，1H）9.21（m，1H）8.68－8.64（m

10

20

30

40

50

, 2H) 7.98 (m, 1H) 7.90 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.18 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 3.63–3.51 (m, 3H) 3.44 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H) 3.14–2.98 (m, 2H) 2.77 (s, 6H) 2.28 (s, 3H) 2.08 (s, 3H) 1.99–1.86 (m, 2H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 551.2 ( $M+H^+$ ).

#### 【0581】

##### 実施例167:

実施例A11 (0.125 g、0.394 mmol、1.00当量) 及びアニリン (0.108 ml、1.18 mmol、3.00当量) をNMP (4 ml) に添加し、220 °Cで7時間、電子レンジで加熱した。約半分反応完了した反応液を $H_2O$  (40 ml) で希釈し、EtOAc (3×20 ml) で抽出した。合わせた有機相を $H_2O$  (2×)、塩水 (1×) で洗浄し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、真空内で濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィ (50: 50 EtOAc/ヘキサン–100%のEtOAc) で精製し、オフホワイトの固体として3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-7-(フェニルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (51 mg、17%の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  9.40 (s, 1H) 8.52 (s, 1H) 7.70–7.64 (m, 3H) 7.31–7.27 (m, 2H) 6.95–6.93 (m, 1H) 6.86 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H) 6.68 (s, 1H) 6.59 (d,  $J=9.2$  Hz, 1H) 4.91 (brs, 2H) 3.52 (s, 3H) 1.96 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 375.2 ( $M+H^+$ ).

#### 【0582】

一般手順Aを使用して、実施例B18のTROCカルバメート (0.0431 g、0.136 mmol) 及び3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-7-(フェニルアミノ)-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン (0.0511 g、0.136 mmol) を反応させ、所望の生成物を得た。このようにして得られた遊離塩基を、オフホワイトの固体であるメシレート塩、すなわち1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-2-オキソ-7-(フェニルアミノ)-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素メシレート (19 mg、21%の収率) に変えた。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$ ):  $\delta$  10.30 (s, 1H) 9.55 (s, 1H) 8.69 (brs, 1H) 8.56 (s, 1H) 7.92 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.63 (dd,  $J=1.2$  及び  $8.4$  Hz (2H) 7.34–7.29 (m, 2H) 7.19 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 6.98の9 dd、 $J=7.2$  及び  $13.6$  Hz (1H) 6.71 (s, 1H) 6.01 (s, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.30 (s, 3H) 2.10 (s, 3H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 541.3 ( $M+H^+$ ).

#### 【0583】

##### 実施例168:

実施例A11 (0.250 g、0.787 mmol、1.00当量)、フェニルホウ酸 (0.115 g、0.944 mmol、1.20当量) 及び2Mの $K_2CO_3$  (1.06 ml、2.12 mmol、2.70当量) をDME (0.90 ml) に添加し、Arによってガスを除去した。 $Pd(PPh_3)_4$  (0.0455 g、0.0393 mol、0.05当量) を次に添加し、混合液を90 °Cで加熱しながら攪拌した。16時間後、反応完了後の反応液を室温に冷却し、EtOAcによって十分希釈し、セライトで濾過し、更にEtOAcで洗浄した。合わせた濾過液を、塩水 (2×) で洗浄し、乾燥させ ( $MgSO_4$ )、濾過し、濃い橙色固体となるまで蒸発させ、これを、冷却したEtOAcによって粉末にした。固体生成物を濾過して回収し、穏やかに氷冷EtOAcで洗浄し、フィルタ上で乾燥させ、金色の固体として所望の生成物 (0.112 g、40%の収率) を得た。それを次の反応においてそのまま用いた。 $^1H$  NMR (400 MHz,  $DMSO-d_6$

) :  $\delta$  8.96 (s, 1H) 8.26–8.23 (m, 2H) 7.93–7.91 (m, 2H) 7.55–7.45 (m, 3H) 6.89 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 6.63 (d,  $J=9.6$  Hz, 1H) 4.96 (br s, 2H) 3.75 (s, 3H) 1.98 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 360.0 ( $M+H^+$ )。

**【0584】**

一般手順Aを使用して、実施例B18のTROCカルバメート(0.100g、0.317mmol、1.00当量)及び3-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-1-メチル-7-フェニル-1,6-ナフチリジン-2(1H)-オン(0.114g、0.317mmol、1.00当量)を反応させ、所望の生成物を得た。このようにして得られた遊離塩基を、白色固体であるメシラート塩、すなわち1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-2-オキソ-7-フェニル-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素メシラート(53mg、27%の収率)に変えた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  10.32 (s, 1H) 9.04 (s, 1H) 8.72 (br s, 1H) 8.26–8.23 (m, 2H) 8.03–7.96 (m, 3H) 7.58–7.49 (m, 3H) 7.23 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H) 6.01 (s, 1H) 3.78 (s, 3H) 2.29 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 526.2 ( $M+H^+$ )。

**【0585】****実施例169:**

一般的方法Dを使用して、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(0.051g、0.28mmol)及び実施例A51(0.096g、0.28mmol)をトリエチルアミン(0.085g、0.84mmol)及びジフェニルリン酸アリールアジド(0.12g、0.42mmol)の存在下で反応させ、白色固体(0.095g、65%の収率)として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.87 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 8.57 (s, 1H) 7.92 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.76–7.73 (m, 1H) 7.60 (s, 1H) 7.14 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 6.04 (s, 1H) 5.74 (br s, 1H) 3.58 (s, 3H) 2.88 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H) 2.05 (s, 3H) 1.57–1.49 (m, 6H) 1.16 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 521.3 ( $M+H^+$ )。

**【0586】****実施例170:**

一般的方法Dを使用して、実施例B30(0.041g、0.24mmol)及び実施例A51(0.083g、0.24mmol)をトリエチルアミン(0.074g、0.73mmol)及びジフェニルリン酸アリールアジド(0.1g、0.37mmol)の存在下で反応させ、白色固体(0.055g、45%の収率)として1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.59 (s, 1H) 8.52 (s, 1H) 8.36 (s, 1H) 7.88 (d,  $J=8.0$  Hz, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.71–7.68 (m, 1H) 7.55 (s, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.05 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 5.69–5.66 (m, 1H) 2.84 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H) 1.99 (s, 3H) 1.52–1.51 (m, 6H) 1.40 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 507.2 ( $M+H^+$ )。

**【0587】**

実施例 171:

一般手順Bを使用して、実施例B21のカルバメート(0.100g、0.321mmol、1.00当量)及び実施例A44(0.100g、0.321mmol、1.00当量)を反応させ、淡黄色の固体として1-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素(0.1231g、68%の収率)を得た。それを次の反応においてそのまま用いた。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.12(s, 1H) 8.91(s, 1H) 8.72(s, 1H) 7.89(s, 1H) 7.65-7.55(m, 5H) 7.38(b r s, 1H) 7.25(b r d, J=8.8Hz, 1H) 7.18(d, J=8.4Hz, 1H) 6.86(s, 1H) 3.67(s, 3H) 2.63(s, 3H) 2.08(s, 3H); MS(ESI) m/z: 566.2 (M+H<sup>+</sup>)。

10

**【0588】**

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素(0.1231g、0.218mmol)及び2.0MのMeNH<sub>2</sub>/THF(1.088ml、2.177mmol)を反応させ、白色固体として1-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-フェニル-3-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-5-イル)尿素(93mg、78%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.08(s, 1H) 8.69(s, 1H) 8.59(s, 1H) 7.81(b r q, J=4.4Hz, 1H) 7.66(s, 1H) 7.63-7.52(m, 5H) 7.30(d, J=2.0Hz, 1H) 7.21(dd, J=2.0及び8.4Hz, 1H) 7.13(d, J=8.4Hz, 1H) 6.85(s, 1H) 3.59(s, 3H) 2.90(b r d, J=4.8Hz, 3H) 2.05(s, 3H); MS(ESI) m/z: 549.3 (M+H<sup>+</sup>)。

20

**【0589】**実施例 172:

一般的方法Cを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(150mg、0.475mmol)及び実施例A27(142mg、0.475mmol)を反応させ、1-(5-(7-アミノ-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)尿素(105mg、48%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.31(s, 1H) 8.67(s, 1H) 8.33(s, 1H) 7.88(d(J=8.5Hz, 1H) 7.66(s, 1H) 7.16(d, J=12.3Hz, 1H) 6.54(s, 2H) 6.26(s, 1H) 6.01(s, 1H) 3.47(s, 3H) 2.08(s, 3H) 1.21(s, 9H); MS(ESI) m/z: 465.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

**【0590】**実施例 173:

一般的方法Dを使用して、実施例B30(150mg、0.892mmol)、トリエチルアミン(104mg、1.03mmol)及び実施例A17(313mg、0.892mmol)を反応させ、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(143mg、31%の収率)を得た。実施例A1と同様の手順を使用して、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(143mg、0.277mmol)及び2.0N

40

50

を反応させ、逆相クロマトグラフィ（Biotage C18-25カラム、0-100%のアセトニトリル／水、750mL）で精製し、10%の炭酸カリウム溶液（2mL）で処理し、沈殿させた。固体を濾過して回収し、水（2×5mL）で洗浄し、高真空ラインにて乾燥させ、1-（1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル）-3-（4-クロロ-2-フルオロ-5-（8-メチル-2-（メチルアミノ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）尿素（59mg、42%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 1.45（s, 9H）2.90（s, 3H）3.51-3.59（m, 3H）7.38（s, 1H）7.52（d, J=10.9Hz, 1H）7.75（s, 1H）7.78（s, 1H）7.86（br s, 1H）8.20（d, J=8.9Hz, 1H）8.62-8.69（m, 2H）8.70-8.72（m, 1H）；MS（ESI）m/z：499.2（M+H<sup>+</sup>）。

10

## 【0591】

## 実施例174：

一般的方法Dを使用して、トリエチルアミン（0.074g、0.75mmol）及びジフェニルリン酸アリアルアジド（0.1g、0.37mmol）の存在下、実施例B30（0.041g、0.24mmol）及び実施例A26（0.076g、0.24mmol）を反応させ、白色固体（0.055g、47%の収率）として1-（1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル）-3-（2-フルオロ-4-メチル-5-（1-メチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.63（s, 1H）8.38（s, 2H）7.94（d, J=8.8Hz, 1H）7.78（s, 1H）7.65（s, 1H）7.36（s, 1H）7.10（d, J=12.4Hz, 1H）7.04-7.00（m, 1H）6.17（s, 1H）3.50（s, 3H）2.85（d, J=4.8Hz, 3H）2.05（s, 3H）1.45（s, 9H）；MS（ESI）m/z：478.3（M+H<sup>+</sup>）。

20

## 【0592】

## 実施例175：

一般的方法Dを使用して、実施例B30（0.027g、0.161mmol）及び実施例A53（0.0925g、0.24mmol）を反応させ、1-（1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル）-3-（5-（7-（3-（ジメチルアミノ）プロピルアミノ）-1-メチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロ-4-メチルフェニル）尿素（0.029g、33%の収率）を得た。それをMsOH（2.0当量）と反応させ、対応するビスメシラート塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.49（s, 1H）8.00（d, J=8.4Hz, 1H）7.76（s, 2H）7.38（s, 1H）7.33（t, J=8.4Hz, 1H）7.17-7.10（m, 1H）6.46（s, 1H）3.53（s, 3H）3.43（m, 2H）3.18-3.09（m, 2H）2.79（s, 6H）2.35（s, 6H）2.06（s, 3H）1.96-1.89（m, 2H）1.45（s, 9H）；MS（ESI）m/z：549.3（M+H<sup>+</sup>）。

30

40

## 【0593】

## 実施例176：

一般的方法Cを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート（0.66g、1.9mmol）及び実施例A42（0.68g、2.09mmol）を反応させ、1-（3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル）-3-（2-フルオロ-5-（8-イソプロピル-2-（メチルチオ）-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル）-4-メチルフェニル）尿素（0.44g、44%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 10.3（s, 1H）8.88（s, 1H）8.70（br s, 1H）7.94（d, J=9Hz, 1H）7.85（s, 1H）7.20（d, J=12Hz, 1H）6.00（s, 1H）5.75（m, 1H）2.

50

6.1 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.55 (d, J = 6 Hz, 6H) 1.21 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 525.3 (M+H<sup>+</sup>).

【0594】

実施例 A 1 と同様の手順を使用し、MC PBA による中間体硫化物の酸化、次に過剰な (S) -アラニノールによる反応で、(S) -1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(1-ヒドロキシプロパン-2-イルアミノ)-8-イソプロピル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル) 尿素 (33% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.75 (s, 1H) 8.58 (s, 1H) 7.86 (d, J = 9 Hz, 1H) 7.61 (s, 1H) 7.55 (m, 1H) 7.15 (d, J = 12 Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 5.71 (brs, 1H) 4.75 (brs, 1H) 4.03 (m, 1H) 3.50 (m, 1H) 3.35 (m, 1H) 2.07 (s, 3H) 1.55 (d, J = 6 Hz, 6H) 1.21 (s, 9H) 1.16 (d, J = 6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 525.3 (M+H<sup>+</sup>).

【0595】

実施例 177:

一般的方法 B を使用して、実施例 B 2 のカルバメート (120 mg、0.506 mmol) 及び実施例 A 28 (168 mg、0.506 mmol) を反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (128 mg、49% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.16 (s, 9H) 2.85 (s, 3H) 3.49 (s, 3H) 3.56 (s, 3H) 6.05 (s, 1H) 6.16 (s, 1H) 7.09-7.11 (m, 1H) 7.53-7.56 (m, 1H) 7.72 (s, 1H) 8.15-8.17 (m, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.93-8.94 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 512.3 (M+H<sup>+</sup>).

【0596】

実施例 178:

一般的方法 C を使用して、実施例 B 18 の TROC カルバメート (0.080 g、0.25 mmol) 及び実施例 A 28 (85 mg、0.25 mmol) を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (0.050 g、40% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.4 (s, 1H) 8.86 (brs, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.12 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.58 (d, J = 10.4 Hz, 1H) 7.11 (q, J = 4.8 Hz, 1H) 6.17 (s, 1H) 6.03 (s, 1H) 3.50 (s, 3H) 2.86 (d, J = 4.8 Hz, 3H) 1.21 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 499.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0597】

実施例 179:

一般的方法 B を使用して、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート (70 mg、0.31 mmol) 及び実施例 A 29 (99 mg、0.31 mmol) を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素 (0.15 g、100% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.91 (brs, 1H) 8.89 (brs, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.11 (m, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.38 (dd, J = 9.6 及び 10.8 Hz, 1H) 7.13 (q, J = 4.8 Hz, 1H) 6.46 (s, 1H) 6.17 (brs, 1H) 3.50 (s, 3H) 2.85 (d, J = 4.8 Hz, 3H) 1.26 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 483.3

(M+H<sup>+</sup>)。

【0598】

実施例180：

一般的方法Dを使用して、1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸(150mg、1.19mmol)及び実施例A3(376mg、1.19mmol)を、中間体の1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(487mg、93%の収率)に変えた。これを次に、THF中の2.0Nメチルアミン(5.5mL、11.1mmol)を用いて、実施例A1と同様の手順を使用して更に、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)尿素(48mg、9%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.93(s, 3H) 3.59(m, 3H) 3.74(s, 3H) 6.27(s, 1H) 7.27-7.30(m, 2H) 7.41(s, 1H) 7.92(s, 1H) 8.20(b r s, 1H) 8.36-8.38(m, 1H) 8.75(s, 1H) 9.20(s, 1H) 9.73(s, 1H); MS(ESI) m/z: 423.3 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0599】

実施例181：

一般的方法Dを使用して、実施例B32(150mg、0.585mmol)及び実施例A57(165mg、0.585mmol)を反応させ、クロマトグラフィ(Biotage Si-25カラム、50-100%の酢酸エチル)で精製し、オフホワイトの泡状物(81mg、25%の収率)として1-(2-tert-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-イル)-3-(3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.37(s, 9H) 2.90(s, 3H) 3.52-3.59(m, 3H) 7.21-7.31(m, 2H) 7.43-7.57(m, 4H) 7.70-7.88(m, 5H) 8.11(s, 1H) 8.62-8.70(m, 1H) 9.07(s, 1H) 9.19(s, 1H); MS(ESI) m/z: 535.2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

30

【0600】

実施例182：

一般的方法Gを使用して、実施例B32(150mg、0.585mmol)及び実施例A10(193mg、0.585mmol)を反応させ、中間体である硫化物(224mg、65%の収率)を得た。実施例A1と同様の手順を使用して、その硫化物及びTHF中の2.0Nメチルアミン(1.917mL、3.83mmol)を反応させ、1-(2-tert-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(150mg、69%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.35(s, 9H) 2.05(s, 3H) 2.90(s, 3H) 3.52-3.59(m, 3H) 7.11(d, J=12.4Hz, 1H) 7.51-7.91(m, 8H) 8.54(s, 1H) 8.59-8.64(m, 1H) 8.93(s, 1H) 9.02(s, 1H); MS(ESI) m/z: 567.3 (M+H<sup>+</sup>)。

40

【0601】

実施例183：

一般的方法Dを使用して、実施例B32(61mg、0.237mmol)及び実施例A26(74mg、0.237mmol)を反応させ、1-(2-tert-ブチル-4-フェニルピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3

50

ーイル) フェニル) 尿素 (69 mg、51%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.35 (s, 9H) 2.05 (s, 3H) 2.84 (s, 3H) 3.49 (s, 3H) 6.16 (s, 1H) 7.03–7.04 (m, 1H) 7.09–7.12 (m, 1H) 7.51–7.57 (m, 3H) 7.64 (s, 1H) 7.71–7.74 (m, 2H) 7.89 (d, J=8.5 Hz, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.92 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) ; MS (ESI) m/z : 566.2 (M+Na<sup>+</sup>) 。

#### 【0602】

##### 実施例 184 :

一般的方法 F を使用して、実施例 A39 (0.100 g、0.319 mmol) を酢酸エチル中の 1-イソシアナトナフタレン (0.054 g (0.319 mmol) と室温で 14 時間反応させ、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(ナフタレン-1-イル) 尿素 (0.052 g、33%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.12 (s, 1H) 9.00 (brs, 1H) 8.60 (s, 1H) 8.15 (d, J=8 Hz, 1H) 8.03 (d, J=9 Hz, 1H) 8.00 (d, J=8 Hz, 1H) 7.91 (d, J=9 Hz, 1H) 7.80 (m, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.63–7.4 (m, 4H) 7.16 (d, J=12 Hz, 1H) 5.75 (s, 1H) 3.60 (brs, 3H) 2.90 (d, J=5 Hz, 3H) 2.08 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 483.3 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0603】

##### 実施例 185 :

実施例 186 と同様の手順を使用して、(R)-1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(1-ヒドロキシ-3-メチルブタン-2-イルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル) 尿素を、B18 のカルバメート、実施例 A10 及び R(-) 2-アミノ-3-メチル-1-ブタノールから調製した。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.67 (s, 1H) 8.61 (m, 1H) 7.88 (d, J=9 Hz, 1H) 7.64 (m, 1H) 7.57 (d, J=9 Hz, 1H) 7.16 (d, J=12 Hz, 1H) 6.10 (s, 1H) 4.59 (m, 1H) 3.97 (m, 1H) 3.56 (s, 3H) 3.52 (m, 2H) 2.08 (s, 3H) 1.98 (m, 1H) 1.22 (s, 9H) 0.91 (m, 6H) ; MS (ESI) m/z : 552.2 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0604】

##### 実施例 186 :

一般的方法 C を使用して、実施例 B18 の TROC カルバメート (0.5 g、1.58 mmol) 及び実施例 A10 (0.52 g、1.58 mmol) を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.44 g、56%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.3 (brs, 1H) 8.9 (s, 1H) 8.70 (brs, 1H) 7.94 (d, J=9 Hz, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.20 (d, J=12 Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 3.64 (s, 3H) 2.61 (s, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.21 (s, 9H) 、LC-MS (ES、m/z、M+H) 497.2 。

#### 【0605】

実施例 A1 と同様の手順を用いて、硫化物を MCPBA で酸化し、過剰な S(+)-2-アミノ-3-メチル-1-ブタノールと反応させ、(S)-1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-(1-ヒドロキシ-3-メ

10

20

30

40

50

チルブタン-2-イルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル) 尿素 (47%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.67 (s, 1H) 8.61 (m, 1H) 7.88 (d, J=9 Hz, 1H) 7.64 (m, 1H) 7.57 (d, J=9 Hz, 1H) 7.16 (d, J=12 Hz, 1H) 6.10 (s, 1H) 4.59 (m, 1H) 3.97 (m, 1H), 3.56 (s, 3H) 3.52 (m, 2H) 2.08 (s, 3H) 1.98 (m, 1H) 1.22 (s, 9H) 0.91 (m, 6H); MS (ESI) m/z : 552.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0606】

##### 実施例 187 :

一般的方法 C を使用して、実施例 B18 の TROC カルバメート (0.091 g、0.29 mmol) 及び実施例 A33 (0.1 g、0.29 mmol) を反応させ、白色固体 (0.051 g、35%の収率) として 1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.56 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.11 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.57 (d, J=10.8 Hz, 1H) 7.07-7.04 (m, 1H) 6.23 (s, 1H) 6.02 (s, 1H) 4.13 (q, J=7.2 Hz, 1H) 2.86 (d, J=4.8 Hz, 3H) 1.21-1.17 (m, 12H); MS (ESI) m/z : 513.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0607】

##### 実施例 188 :

一般的方法 C を使用して、実施例 B18 の TROC カルバメート (0.091 g、0.29 mmol) 及び実施例 A31 (0.09 g、0.28 mmol) を反応させ、白色固体 (0.12 g、87%の収率) として 1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.3 (s, 1H) 8.66 (s, 1H) 8.34 (s, 1H) 7.87 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.16 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.49 (s, 1H) 6.33 (s, 1H) 6.01 (s, 1H) 4.09 (q, J=7.2 Hz, 1H) 2.07 (s, 3H) 1.21-1.18 (m, 12H); MS (ESI) m/z : 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0608】

##### 実施例 189 :

一般的方法 B を使用し、5-tert-ブチルイソキサゾル-3-アミンのカルバメート (70 mg、0.31 mmol) 及び実施例 A47 (108 mg、0.31 mmol) を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾル-3-イル)-3-(4-エチル-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.085 g、53%の収率) を得た。MS (ESI) m/z : 511.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0609】

実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾル-3-イル)-3-(4-エチル-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.085 g、0.17 mmol) を mCPBA (70 重量%、0.049 g、0.20 mmol)、次に N-メチルアミン (THF 中 2.0 M、0.34 mL、0.67 mmol) で処理し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾル-3-イル)-3-(4-エチル-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (72 mg、8

10

20

30

40

50

8%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 9.79 (s, 1H) 8.76 (br s, 1H) 8.60 (s, 1H) 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81 (q, J=4.4 Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.18 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.43 (s, 1H) 3.59 (s, 3H) 2.91 (d, J=4.4 Hz, 3H) 2.38 (q, J=7.6 Hz, 2H) 1.25 (s, 9H) 1.02 (t, J=7.6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 494.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0610】

##### 実施例190:

一般的方法Cを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(212 mg、0.672 mmol)及び実施例A44(150 mg、0.480 mmol)を反応させ、逆相クロマトグラフィ(Biotage Si-25カラム、25-85%の酢酸エチル/ヘキサン)で精製し、中間体の硫化物1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(68 mg、29%の収率)を得た。

#### 【0611】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(56 mg、0.117 mmol)及びTHF中の2.0Nメチルアミン(0.71 mL、1.421 mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(29 mg、44%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.46 (s, 9H) 2.04 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.52-3.60 (m, 3H) 5.74 (s, 1H) 7.08-7.10 (m, 1H) 7.22-7.25 (m, 1H) 7.33-7.36 (m, 2H) 7.65 (s, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.68-7.82 (m, 1H) 8.25 (s, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H); MS (ESI) m/z: 462.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0612】

##### 実施例191:

一般的方法Dを使用して、実施例B30(150 mg、0.585 mmol)及び実施例A44(165 mg、0.585 mmol)を反応させ、中間体の硫化物1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(56 mg、24%の収率)を得た。実施例A1と同様の手順を使用して、硫化物(56 mg、0.117 mmol)を、THF中の2.0Nメチルアミン(0.59 mL、1.173 mmol)と反応させ、所望の生成物1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(43 mg、80%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.22 (s, 9H) 2.06 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 3.53-3.60 (m, 3H) 6.01 (s, 1H) 7.14-7.16 (d, 1H) 7.27-7.29 (d, 1H) 7.34 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.68-7.81 (m, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H) 8.74 (s, 1H) 10.06 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 461.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0613】

##### 実施例192:

一般的方法Fを使用して、ピリジン(52 μL、0.64 mmol)の存在下、1-イ

10

20

30

40

50

ソシアナト-3-メチルベンゼン (42 mg、0.32 mmol) 及び実施例 A39 (100 mg、0.32 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-メトリル尿素 (91 mg、64% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 8.94 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.47 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.81 (q, J=4.8 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.28 (br s, 1H) 7.14 (m, 2H) 6.77 (d, J=7.2 Hz, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.91 (d, J=4.8 Hz, 3H) 2.24 (s, 3H) 2.06 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 447.0 (M+H<sup>+</sup>)。 10

**【0614】**実施例 193:

一般的方法 F を使用して、ピリジン (52 μL、0.64 mmol) の存在下、1-クロロ-3-イソシアナトベンゼン (49 mg、0.32 mmol) 及び実施例 A39 (100 mg、0.32 mmol) を反応させ、1-(3-クロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (123 mg、83% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 9.20 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.55 (d, J=1.6 Hz, 1H) 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81 (q, J=4.4 Hz, 1H) 7.71 (t, J=2.0 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.28 (t, J=8.0 Hz, 1H) 7.17 (m, 2H) 7.00 (m, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.91 (d, J=4.4 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 467.0 (M+H<sup>+</sup>)。 20

**【0615】**実施例 194:

一般的方法 F を使用して、ピリジン (52 μL、0.64 mmol) の存在下、1-ブロモ-3-イソシアナトベンゼン (63 mg、0.32 mmol) 及び実施例 A39 (100 mg、0.32 mmol) を反応させ、1-(3-ブロモフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (115 mg、71% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 9.19 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.91 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.86 (m, 1H) 7.81 (q, J=4.4 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.1-7.3 (m, 4H) 3.60 (s, 3H) 2.91 (d, J=4.4 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 511.0 (M+H<sup>+</sup>)。 30

**【0616】**実施例 195:

ピリジン (52 μL、0.64 mmol) の存在下で、一般的方法 F 使用し、1-フルオロ-3-イソシアナトベンゼン (44 mg、0.32 mmol) 及び実施例 A39 (100 mg、0.32 mmol) を反応させ、1-(3-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (92 mg、64% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 9.23 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.55 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81 (q, J=4.4 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.46 (dt, J=2.0 及び 11.6 Hz (1H) 7.28 (m, 1H) 7.15 (d, J=12.4 Hz, 1H) 7.04 (m, 1H) 6.77 (dt, J=2.4 及び 8.4 Hz (1H) 3.60 (s, 3H) 2.91 (d, J=4.4 Hz, 3 40 50

H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 451.0 (M+H<sup>+</sup>).

【0617】

実施例196:

ピリジン (41 μL, 0.51 mmol) の存在下で、一般的方法Fを使用し、1-クロロ-3-イソシアナト-2-メチルベンゼン (43 mg, 0.26 mmol) 及び実施例A39 (80 mg, 0.32 mmol) を反応させ、1-(3-クロロ-2-メチルフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (98 mg, 80%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 8.95 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.60 (s, 1H) 8.48 (s, 1H) 7.96 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.81 (q, J=4.4 Hz, 1H) 7.74 (m, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.12 (m, 3H) 3.59 (s, 3H) 2.90 (d, J=4.4 Hz, 3H) 2.28 (s, 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 481.0 (M+H<sup>+</sup>).

10

【0618】

実施例197:

ピリジン (41 μL, 0.51 mmol) の存在下で、一般的方法Fを使用し、1, 2-ジクロロ-3-イソシアナトベンゼン (48 mg, 0.26 mmol) 及び実施例A39 (80 mg, 0.32 mmol) を反応させ、1-(2, 3-ジクロロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (100 mg, 78%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 9.39 (br s, 1H) 8.89 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 8.10 (dd, J=3.2 及び 6.8 Hz (1H) 7.94 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81 (q, J=4.4 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.27 (m, 2H) 7.16 (d, J=12.0 Hz, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.90 (d, J=4.4 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 501.0 (M+H<sup>+</sup>).

20

【0619】

実施例198:

ピリジン (36 μL, 0.48 mmol) の存在下で、一般的方法Fを使用し、1-クロロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (49 mg, 0.22 mmol) 及び実施例A39 (70 mg, 0.22 mmol) を反応させ、1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (100 mg, 84%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 9.49 (br s, 1H) 9.04 (s, 1H) 8.61 (br s, 1H) 8.57 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.96 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81 (q, J=4.8 Hz, 1H) 7.70 (m, 2H), 7.35 (dd, J=1.6 及び 8.4 Hz (1H) 7.17 (d, J=12.4 Hz, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.90 (d, J=4.8 Hz, 3H) 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 535.0 (M+H<sup>+</sup>).

30

40

【0620】

実施例199:

一般的方法Bを使用して、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート (0.075 g, 0.334 mmol) 及び実施例A28 (0.111 g, 0.334 mmol) を反応させ、白色固体として1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (0.042 g, 25%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.86 (s, 1H) 8.91 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.15 (d, J=8.4 Hz

50

, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.57 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H) 7.11 (m, 1H) 6.45 (s, 1H) 3.50 (s, 3H) 2.86 (d,  $J=5.2$  Hz, 3H) 1.25 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 499.0 ( $M+H^+$ ).

#### 【0621】

##### 実施例200:

一般的方法Dを使用して、DPPA (58  $\mu$ L、0.27 mmol) 及び  $Et_3N$  (38  $\mu$ L、0.27 mmol) の存在下、2-メチル-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (50 mg、0.25 mmol) 及び実施例A39 (92 mg、0.29 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-メチル-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (83 mg、66%の収率)を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 主要回転異性体):  $\delta$  9.15 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H) 8.61 (br s, 1H) 8.54 (s, 1H) 8.35 (d,  $J=1.6$  Hz, 1H) 7.99 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.81 (q,  $J=4.4$  Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.38 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.24 (m, 1H) 7.16 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.90 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 515.0 ( $M+H^+$ ).

#### 【0622】

##### 実施例201:

一般的方法Fを使用し、3-(トリフルオロメチル)フェニルイソシアネート (45 mg、0.24 mmol) 及び実施例A28 (80 mg、0.24 mmol) をピリジン (39  $\mu$ L、0.48 mmol) の存在下で反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (55 mg、44%の収率)を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.53 (br s, 1H) 8.85 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.14 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H) 8.02 (br s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.55 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H) 7.50 (m, 2H) 7.31 (m, 1H) 7.11 (q,  $J=4.4$  Hz, 1H) 6.17 (s, 1H), 3.50 (s, 3H) 2.86 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 520.0 ( $M+H^+$ ).

#### 【0623】

##### 実施例202:

一般的方法Dを使用して、DPPA (55  $\mu$ L、0.25 mmol) 及び  $Et_3N$  (36  $\mu$ L、0.25 mmol) の存在下、3-ブロモ-2-メチル安息香酸 (50 mg、0.23 mmol) 及び実施例A39 (87 mg、0.28 mmol) を反応させ、1-(3-ブロモ-2-メチルフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (105 mg、86%の収率)を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 主要回転異性体):  $\delta$  8.94 (d,  $J=2.0$  Hz, 1H) 8.60 (br s, 1H) 8.49 (s, 1H) 7.95 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H) 7.81 (q,  $J=4.4$  Hz, 1H) 7.76 (br d,  $J=7.2$  Hz, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.29 (m, 1H) 7.15 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 7.06 (t,  $J=8.4$  Hz, 1H) 3.59 (s, 3H) 2.90 (d,  $J=4.4$  Hz, 3H) 2.32 (s, 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 525.0 ( $M+H^+$ ).

#### 【0624】

##### 実施例203:

ピリジン (38  $\mu$ L、0.47 mmol) の存在下で、一般的方法Fを使用し、3-クロロ-2-メチルフェニルイソシアネート (39 mg、0.23 mmol) 及び実施例A

10

20

30

40

50

12 (70 mg、0.23 mmol) を反応させ、1-(2-クロロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (75 mg、69%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体): δ 9.03 (d, J = 2.0 Hz, 1H) 8.65 (brs, 1H) 8.55 (s, 1H) 8.43 (m, 1H) 7.86 (s, 1H), 7.82 (m, 1H) 7.78 (dd, J = 2.8 及び 6.8 Hz, 1H) 7.27 (m, 2H) 7.15 (m, 2H) 3.61 (s, 3H) 2.90 (d, J = 4.4 Hz, 3H) 2.30 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 467.0 (M+H<sup>+</sup>)。

【0625】

10

実施例 204:

一般的方法 B を使用して、4-ブロモナフタレン-1-アミンのカルバメート (0.061 g、0.2 mmol) 及び実施例 A14 (0.06 g、0.2 mmol) を反応させ、オフホワイトの固体 (35 mg、32%の収率) として 1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-ブロモナフタレン-1-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.24 (s, 1H) 9.06 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.24-8.21 (m, 1H) 8.15-8.13 (m, 1H) 8.01 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.81 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.74-7.68 (m, 3H) 7.31 (brs, 2H) 7.18 (d, J = 12.4 Hz, 1H) 3.54 (s, 3H) 2.08 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 547.0 (M+H<sup>+</sup>)。

20

【0626】

実施例 205:

DME (8 mL) 中の、2-ブロモ-4-メチルベンゼンアミン (0.301 g、1.618 mmol)、フェニルホウ酸 (0.296 g、2.427 mmol) 及びテトラキストリフェニルホスフィンパラジウム (0) (0.187 g、0.162 mmol) のガス除去した溶液に、2 M の炭酸ナトリウム溶液 (3 mL、6 mmol) を添加し、混合液を 80 °C で 16 時間攪拌した。水 (30 mL) を添加し、生成物を EtOAc (2 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、シリカゲルクロマトグラフィで精製し、濃いシロップ (0.22 g、75%の収率) として 2-フェニル-4-メチルベンゼンアミンを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 7.47-7.41 (m, 4H) 7.36-7.32 (m, 1H) 6.99-6.96 (m, 2H) 6.71 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 2.28 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 184.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

【0627】

EtOAc (10 mL) 及び NaHCO<sub>3</sub> (10 mL) 中の 2-フェニル-4-メチルベンゼンアミン (0.29 g、1.583 mmol) の二相溶液に、プロプ-1-エン-2-イルカルボノクロリデート (0.259 mL、2.374 mmol) を添加し、混合液を室温で 16 時間攪拌した。層を分離させ、水性層を EtOAc (1 × 30 mL) で抽出した。合わせた有機相を塩水で洗浄し、乾燥させ (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濃縮し、オフホワイトの固体 (0.33 g、78%の収率) として プロプ-1-エン-2-イル 2-フェニル-4-メチルフェニルカルバメートを得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, CDCl<sub>3</sub>): δ 8.00 (brs, 1H) 7.50-7.46 (m, 2H) 7.42-7.35 (m, 3H) 7.18 (dd, J = 8.4 Hz, 1.6 Hz, 1H) 7.05 (s, 1H) 6.67 (brs, 1H) 4.72 (s, 1H) 4.68 (s, 1H) 2.34 (s, 3H) 1.94 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 290.0 (M+Na<sup>+</sup>)。

40

【0628】

一般的方法 C を使用して、プロプ-1-エン-2-イル 2-フェニル-4-メチルフェニルカルバメート (0.061 g、0.23 mmol) 及び実施例 A26 (0.071 g

50

、0.23 mmol) を反応させ、白色固体 (0.034 g、28% の収率) として 1- (2-フェニル-4-メチルフェニル)-3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, MeOH-d<sub>4</sub>) : δ 8.35 (s, 1H) 7.79 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.57 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.45-7.41 (m, 2H) 7.37-7.33 (m, 3H) 7.14 (dd, J=8.0 Hz, 2.0 Hz, 1H) 7.06 (d, J=2.0 Hz, 1H) 6.99 (d, J=11.6 Hz, 1H) 6.29 (s, 1H) 3.63 (s, 3H) 2.97 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.12 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 522.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0629】

##### 実施例 206 :

一般的方法 D を使用して、トリエチルアミン (0.073 g、0.72 mmol) 及びジフェニルリン酸アリアルアジド (0.13 g、0.48 mmol) の存在下、[1, 1'-ビフェニル]-2-カルボキシル酸、2'-メチル (0.051 g、0.24 mmol) 及び実施例 A26 (0.075 g、0.24 mmol) を反応させ、白色固体 (83 mg、66%) として 1- [2- (2'-メチルフェニル)] -3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.87 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.89 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.76 (s, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.34-7.26 (m, 4H) 7.14-7.02 (m, 5H) 6.16 (s, 1H) 3.50 (s, 3H) 2.84 (d, J=4.8 Hz, 3H) 2.04 (s, 3H) 2.01 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 522.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0630】

##### 実施例 207 :

一般的方法 B を使用して、2-アミノビフェニルのカルバメート (0.071 g、0.28 mmol) 及び実施例 A26 (0.088 g、0.28 mmol) を反応させ、白色固体 (0.107 g、75% の収率) として 1- (2-フェニルフェニル)-3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.82 (s, 1H) 8.39 (s, 1H) 8.11 (s, 1H) 7.34 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.51-7.47 (m, 2H) 7.42-7.37 (m, 3H) 7.30-7.26 (m, 1H) 7.19 (dd, J=8.0 Hz, 1.6 Hz, 1H) 7.13-7.02 (m, 3H) 6.16 (s, 1H) 3.50 (s, 3H) 2.84 (d, J=4.8 Hz, 3H) 2.05 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 508.0 (M+H<sup>+</sup>)。 30

#### 【0631】

##### 実施例 208 :

エチル 5-クロロ-2-ヨードベンゾアート (0.621 g、2.00 mmol)、Pd (PPh<sub>3</sub>)<sub>4</sub> (0.116 mg、0.1 mmol)、ジメトキシエタン (20 mL)、フェニルホウ酸 (0.268 g、2.2 mmol)、K<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> (0.829 g、6.0 mmol) 及び水 (5 mL) のガス除去した混合液を、6 時間還流加熱した。溶媒を減圧下で除去し、残余物を飽和 NH<sub>4</sub>Cl (15 mL) で希釈し、EtOAc (2×30 mL) で抽出した。合わせた有機層を乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濃縮し、粗生成物をクロマトグラフィにより精製し、無色油状物としてエチル 5-クロロ-2-フェニルベンゾアート (0.473 g、91%) を得た。MS (ESI) m/z : 261.0 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0632】

エチル 5-クロロ-2-フェニルベンゾアート (0.473 g、1.81 mmol) を 50

水酸化リチウム一水和物で加水分解し、5-クロロ-2-フェニル安息香酸 (0.336 g、80%の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$ : 233.0 ( $M+H^+$ )

【0633】

一般的方法Dを使用して、3-クロロ-6-フェニル安息香酸 (0.084 g、0.36 mmol) 及び実施例A27を反応させ、白色固体として1-(3-クロロ-6-フェニルフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素 (0.117 g、60%) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.00 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.24 (s, 1H) 8.03 (s, 1H) 7.94 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.53-7.50 (m, 2H) 7.45-7.37 (m, 3H) 7.20-7.03 (m, 4H) 6.17 (s, 1H) 3.51 (s, 3H) 2.86 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H) 2.06 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 542.0 ( $M+H^+$ )。 10

【0634】

実施例209:

一般的方法Bを使用して、4-クロロナフタレン-1-アミンのカルバメート (0.061 g、0.23 mmol) 及び実施例A14 (0.07 g、0.23 mmol) を反応させ、オフホワイトの固体 (25 mg、21%の収率) として1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(4-クロロナフタレン-1-イル)尿素を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.25 (s, 1H) 9.17 (s, 1H) 8.56 (s, 1H) 8.27-8.24 (m, 1H) 8.18-8.16 (m, 1H) 8.01 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.97 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.72-7.63 (m, 3H) 7.58 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.26 (brs, 2H) 7.13 (d,  $J=12.4$  Hz, 1H) 3.49 (s, 3H) 2.03 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 503.0 ( $M+H^+$ )。 20

【0635】

実施例210:

一般的方法Bを使用して、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート (60 mg、0.27 mmol) 及び実施例A33 (93 mg、0.27 mmol) を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)尿素 (0.045 g、33%の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.86 (s, 1H) 8.91 (brs, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.15 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.56 (d,  $J=11.2$  Hz, 1H) 7.06 (q,  $J=4.8$  Hz, 1H) 6.45 (s, 1H) 6.24 (brs, 1H) 4.14 (q,  $J=6.8$  Hz, 2H) 2.86 (d,  $J=4.8$  Hz, 3H) 1.26 (s, 9H) 1.20 (t,  $J=6.8$  Hz, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 513.3 ( $M+H^+$ )。 30

【0636】

実施例211:

一般的方法Dを使用して、実施例B33 (200 mg、0.806 mmol) 及び実施例A3 (255 mg、0.806 mmol) を反応させ、中間体の硫化物 (132 mg、29%の収率) を得た。実施例A1と同様の手順を使用して、上記硫化物及びTHF中の2.0Nメチルアミン (1.2 mL、2.35 mmol) を反応させ、1-(2-tert-ブチル-4-(トリフルオロメチル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (79 mg、61%の収率) を得た。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.35 (s, 9H) 2.90 (s, 3H) 3.53-3.60 (m, 3H) 7.29-7.33 (m, 2H) 7.70-7. 50

8.0 (br m, 1H) 7.87 (s, 1H) 8.37–8.39 (m, 1H) 8.63–8.70 (m, 1H) 8.89 (s, 1H) 9.33 (s, 1H) 9.38 (s, 1H) ; MS (ESI) m/z : 545.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0637】****実施例 212 :**

一般的方法 F を使用して、実施例 A3 (0.173 g、0.547 mmol) 及び 1-ナフチルイソシアネート (0.086 ml、0.602 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(ナフタレン-1-イル) 尿素 (246 mg、94% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.20 (s, 1H) 9.16 (s, 1H) 8.96 (s, 1H) 8.57 (m, 1H) 8.17 (d, J = 8.3 Hz, 1H) 8.09 (s, 1H) 8.05 (d, J = 6.8 Hz, 1H) 7.93 (d, J = 7.8 Hz, 1H) 7.65–7.52 (m, 3H) 7.46 (t, J = 7.8 Hz, 1H) 7.38–7.32 (m, 2H) 3.67 (s, 3H) 2.61 (s, 3H)。

**【0638】**

実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(ナフタレン-1-イル) 尿素 (244 mg、0.503 mmol)、mCPBA (136 mg、0.553 mmol) 及び N, N-ジメチルエチレンジアミン (0.11 mL、1.01 mmol) を反応させ、1-(5-(2-(2-(ジメチルアミノ) エチルアミノ)-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル) 尿素 (110 mg、100% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.13 (s, 1H) 9.05 (d, J = 1.9 Hz, 1H) 8.67 及び 8.61 (s, 1H) 8.45 (d, J = 8.5 Hz, 1H) 8.12 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 8.00 (d, J = 8.2 Hz, 1H) 7.88 (d, J = 7.7 Hz, 1H) 7.83 (s, 1H) 7.71 (t, J = 5.6 Hz, 1H) 7.60–7.47 (m, 3H) 7.41 (t, J = 7.9 Hz, 1H) 7.25 (d, J = 8.2 Hz, 2H) 3.55 及び 3.50 (s, 3H) 3.41 (q, J = 6.5 Hz, 2H) 2.41 (m, 2H) 2.14 及び 2.11 (s, 6H) ; MS (ESI) m/z : 526.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0639】****実施例 213 :**

一般的方法 G を使用して、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート (1.340 g、5.97 mmol) 及び実施例 A30 (1.50 g、4.60 mmol) を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素 (1.99 g、88% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.79 (s, 1H) (8.74 (s, 1H、8.40 (s, 1H) 7.91 (d, J = 8 Hz, 1H) 7.66 (s, 1H) 7.15 (d, J = 13 Hz, 1H) 7.00 (m, 1H) 6.44 (s, 1H) 6.23 (s, 1H) 4.15 (m, 2H) 2.86 (d, J = 5 Hz, 3H) 2.07 (s, 3H) 1.26 (s, 9H) 1.20 (t, J = 6 Hz, 3H) : MS (ESI) m/z : 493.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0640】****実施例 214 :**

一般的方法 B を使用して、2-フェニルアニリンのカルバメート (0.089 g、0.353 mmol) 及び実施例 A54 (0.100 g、0.353 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(2-フェニルフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-

10

20

30

40

50

(1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (0. 128 g、76%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8. 92 (s, 1H) 8. 87 (s, 1H) 8. 60 (d, J=5. 6 Hz, 1H) 8. 14 (s, 1H) 8. 03-7. 97 (m, 2H) 7. 81 (d, J=8. 4 Hz, 1H) 7. 53-7. 48 (m, 3H) 7. 43-7. 37 (m, 3H) 7. 29 (t, J=8. 8 Hz, 1H) 7. 21-7. 12 (m, 3H) 3. 65 (s, 3H) 2. 07 (s, 3H) ; MS (ESI) m/z : 479. 2 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0641】

##### 実施例 215 :

一般的方法 B を使用して、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート (80 mg、0. 36 mmol) 及び実施例 A48 (122 mg、0. 36 mmol) を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-シアノ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0. 046 g、25%の収率) を得た。MS (ESI) m/z : 508. 2 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0642】

実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-シアノ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0. 046 g、0. 091 mmol) を mCPBA (70 重量%、0. 027 g、0. 11 mmol) 及び次に N-メチルアミン (THF 中 2. 0 M、0. 18 mL、0. 36 mmol) で処理し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-シアノ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (15 mg、34%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10. 0 (s, 1H) 9. 24 (br s, 1H) 8. 67 (s, 1H) 8. 41 (d, J=7. 6 Hz, 1H) 7. 98 (d, J=11. 2 Hz, 1H) 7. 94 (s, 1H) 7. 88 (m, 1H) 6. 49 (s, 1H) 3. 61 (s, 3H) 2. 92 (d, J=4. 8 Hz, 3H) 1. 26 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 491. 2 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0643】

##### 実施例 216 :

一般的方法 D を使用して、実施例 B34 (200 mg、0. 646 mmol) 及び実施例 A3 (205 mg、0. 646 mmol) を反応させ、中間体の硫化物 (215 mg、53%の収率) を得た。実施例 A1 と同様の手順を使用して、上記硫化物及び THF 中の 2. 00 N メチルアミン (1. 35 mL、2. 70 mmol) を反応させ、1-(2-tert-ブチル-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル) ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (22 mg、13%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1. 38 (s, 9H) 2. 90 (s, 3H) 3. 53-3. 60 (m, 3H) 3. 83 (s, 3H) 6. 55 (s, 1H) 7. 23-7. 29 (m, 3H) 7. 41 (m, 1H) 7. 56-7. 61 (m, 2H) 7. 85 (s, 1H) 7. 98 (s, 1H) 8. 38-8. 40 (m, 1H) 8. 63-8. 70 (m, 2H) 9. 01-9. 05 (br s, 2H) ; MS (ESI) m/z : 606. 2 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0644】

##### 実施例 217 :

一般的方法 F を使用して、実施例 A30 (70 mg、0. 21 mmol) 及び 1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル) ベンゼン (0. 035 mL、0. 25 mmol) を反応させ、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3

10

20

30

40

50

ー（3-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（43 mg、39%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 9.37（s, 1H）8.58（d, J=1.5 Hz, 1H）8.41（s, 1H）8.02（s, 1H）7.90（d, J=8.4 Hz, 1H）7.67（s, 1H）7.52-7.45（m, 2H）7.30（br d, J=6.2 Hz, 1H）7.14（d, J=12.2 Hz, 1H）7.00（q, J=4.8 Hz, 1H）6.24（s, 1H）4.15（q, J=7.0 Hz, 2H）2.86（d, J=4.8 Hz, 3H）2.07（s, 3H）1.21（t, J=7.0 Hz, 3H）；MS（ESI）m/z：514.2（M+H<sup>+</sup>）。

【0645】

実施例 218：

一般的方法Bを使用して、2-フェニルアニリンのカルバメート（0.107 g、0.422 mmol）及び実施例A56（0.100 g、0.281 mmol）を反応させ、白色固体として1-（5-（7-（2-（ジメチルアミノ）エチルアミノ）-1-メチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）-2-フルオロフェニル）-3-（2-フェニルフェニル）尿素（0.276 g、18%）を得た。それをMsOH（2.0当量）と反応させ、対応するビスメチレート塩に変えた。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.54（s, 1H）8.36（dd, J=7.6、2.0 Hz, 1H）7.94（s, 1H）7.82（dd, J=8.4、0.8 Hz, 1H）7.50-7.46（m, 2H）7.41-7.32（m, 5H）7.27（dd, J=7.6, 1.6 Hz, 1H）7.22-7.13（m, 2H）6.72（s, 1H）3.90（t, J=6.0 Hz, 2H）3.70（s, 3H）3.50（t, J=6.0 Hz, 2H）3.01（s, 6H）2.72（s, 6H）；MS（ESI）m/z：551.2（M+H<sup>+</sup>）。

【0646】

実施例 219：

一般的方法Bを使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-アミンのカルバメート（0.100 g、0.350 mmol）及び実施例A28（0.111 g、0.334 mmol）を反応させ、白色固体として1-（4-クロロ-2-フルオロ-5-（1-メチル-7-（メチルアミノ）-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル）フェニル）-3-（3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾル-5-イル）尿素（0.075 g、40%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>）：δ 8.36（s, 1H）8.13（d, J=8.4 Hz, 1H）7.74（s, 1H）7.57-7.52（m, 2H）7.49-7.45（m, 3H）7.29（d, J=10.8 Hz, 1H）6.39（s, 1H）6.29（s, 1H）3.62（s, 3H）2.97-2.91（m, 4H）1.27（d, J=6.8 Hz, 6H）；MS（ESI）m/z：560.2（M+H<sup>+</sup>）。

【0647】

実施例 220：

一般的方法Dを使用して、DPPA（57 μL、0.26 mmol）及びEt<sub>3</sub>N（37 μL、0.26 mmol）の存在下、2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）安息香酸（50 mg、0.24 mmol）及び実施例A39（75 mg、0.24 mmol）を反応させ、1-（2-フルオロ-4-メチル-5-（8-メチル-2-（メチルアミノ）-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル）フェニル）-3-（2-フルオロ-5-（トリフルオロメチル）フェニル）尿素（90 mg、76%の収率）を得た。<sup>1</sup>H NMR（400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主要回転異性体）：δ 9.33（d, J=2.4 Hz, 1H）9.12（br s, 1H）8.61（s, 1H）8.59（dd, J=2.4及び7.6 Hz, 1H）7.97（d, J=8.4 Hz, 1H）7.81（q, J=4.4 Hz, 1H）7.69（s, 1H）7.48（m, 1H）7.37（m, 1H）7.16（d, J=12.4 Hz, 1H）3.60（s, 3H）3.54（s, 3H）2.91（d, J=4.4 Hz, 3H）2.08（s, 3H）；

MS (ESI)  $m/z$ : 519.0 ( $M+H^+$ )。

【0648】

実施例221:

実施例137の調製において記載されていると同様の方法において、プロブ-1-エン-2-イル5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イルカルバメート (100 mg、0.414 mmol、1.00当量) 及び実施例A17 (145 mg、0.414 mmol、1.00当量) を、THF (4 ml) 中のN-メチルピロリジン (0.043 ml、0.041 mmol、0.10当量) の存在下で反応させた。次にmCPBA (44.3 mg、0.180 mmol、1.20当量) で更に酸化し、THF中の2.0Mのメチルアミン (0.749 ml、1.498 mmol、10.00当量) で置換し、白色固体として1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (14 mg、6.5%の全収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.98 (brs, 1H) 8.66 (brs, 1H) 8.58 (brs, 1H) 8.05 (d, 1H, J=8.0 Hz) 7.85 (brq, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.56 (d, 1H, J=10.8 Hz) 3.55 (brs, 3H) 2.86 (brd, 3H) 1.30 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 517.0 ( $M+H$ )。

10

【0649】

実施例222:

一般的方法Bを使用して、実施例B19のカルバメート (3.00 g、13.44 mmol) 及び実施例A28 (3.00 g、9.02 mmol) を反応させ、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素 (1.85 g、41%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.72 (s, 1H) 8.63 (brs, 1H) 8.40 (s, 1H) 8.18 (d, J=9 Hz, 1H) 7.79 (s, 1H) 7.73 (s, 1H) 7.50 (d, J=11 Hz, 1H) 7.39 (s, 1H) 7.10 (m, 1H) 6.17 (s, 1H) 3.50 (s, 3H) 2.85 (d, J=5 Hz, 3H) 1.46 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 498.0 ( $M+H^+$ )。

20

30

【0650】

実施例223:

一般的方法Bを使用して、5-tert-ブチルイソキサゾル-3-アミンのカルバメート (50 mg、0.223 mmol) 及び実施例A46 (72 mg、0.223 mmol) を反応させ、1-(5-tert-ブチルイソキサゾル-3-イル)-3-(4-エチル-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド[2, 3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.058 g、53%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主な異性体): δ 9.90 (s, 1H) 8.99 (s, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.22 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.87 (q, J=4.8 Hz, 1H) 7.80 (s, 1H) 7.48 (d, J=11.6 Hz, 1H) 6.47 (s, 1H) 4.08 (s, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.91 (d, J=4.8 Hz, 3H) 1.26 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 490.2 ( $M+H^+$ )。

40

【0651】

実施例224:

22℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub> (17 ml) 中の3-tert-ブチル-1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾル-5-アミン塩酸塩 (0.500 g、1.685 mmol、1.00当量) 及びピリジン (0.412 ml、5.05 mmol、3.00当量) の攪拌懸濁液に、Troc-Cl (0.244 ml、1.769 mmol、1.05当量) を添加した。反応液を室温で一晩攪拌した。反応完了後の反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で希釈し、3M HCl

50

1 (2×) で洗浄した。混合水性相を  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1×) によって抽出した。合わせた有機相を  $\text{H}_2\text{O}$  (2×)、塩水 (1×) で洗浄し、乾燥 ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) させ、濾過し、蒸発させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (100% のヘキサン-30% の  $\text{EtOAc}$  / ヘキサン) により精製し、油状物として 2, 2, 2-トリクロロエチル 3-tert-ブチル-1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾル-5-イルカルバメート (0.67 g、91% の収率) を得た。

#### 【0652】

$\text{EtOAc}$  (30 ml) 中の 2, 2, 2-トリクロロエチル 3-tert-ブチル-1-(3-ニトロフェニル)-1H-ピラゾル-5-イルカルバメート (0.67 g、1.538 mmol、1.00 当量) を、10% の  $\text{Pd/C}$  (0.327 g、0.154 mmol、0.10 eq、50% の  $\text{H}_2\text{O}$ ) で 22℃ で一晩、 $\text{H}_2$  (3.5 気圧) 下で振盪した。反応完了後の水素化処理物を  $\text{Ac}_2\text{O}$  (3 ml) で処理し、室温で攪拌した。45 分後に、混合液をセライトで濾過し、 $\text{EtOAc}$  で洗浄した。濾過液を、ほぼ当量の飽和  $\text{NaHCO}_3$  で処理し、室温で 3 時間、激しく攪拌した。層を分離させ、有機層を飽和  $\text{NaHCO}_3$  (2×) で洗浄した。。合わせた水性層を  $\text{EtOAc}$  (1×) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (1×) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{MgSO}_4$ )、濾過し、蒸発させ、白色固体として 2, 2, 2-トリクロロエチル 1-(3-アセト・アミドフェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾル-5-イルカルバメート (0.50 g、73% の収率) を得た。それを次の反応において直接用いた。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.10 (s, 1H) 9.95 (br s, 1H) 7.74 (br s, 1H) 7.54-7.51 (m, 1H) 7.37-7.31 (m, 1H) 7.08 (d,  $J=7.6$  Hz, 1H) 6.26 (s, 1H) 4.84 (s, 2H) 2.03 (s, 3H) 1.26 (s, 9H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 447.0 ( $M+H$ ) (449.0) ( $M+2+H$ ) 。

#### 【0653】

一般的方法 C を使用して、2, 2, 2-トリクロロエチル 1-(3-アセトアミドフェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾル-5-イルカルバメート (0.100 g、0.223 mmol、1.00 当量) 及び実施例 A39 (0.070 g、0.223 mmol、1.00 当量) を反応させ、オフホワイトの固体として 1-(1-(3-アセトアミドフェニル)-3-tert-ブチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (20 mg、15% の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.17 (s, 2H) 8.92 (s, 1H) 8.85 (s, 1H) 8.61 (br s, 1H) 7.95 (d,  $J=8.4$  Hz, 1H) 7.82 (br q, 1H) 7.68 (d,  $J=8.0$  Hz, 2H) 7.44 (dd,  $J=7.6$  及び 16.4 Hz (1H) 7.16-7.11 (m, 2H) 6.35 (s, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.90 (br d, 3H) 2.05 (br s, 3H) 1.23 (s, 9H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 612.3 ( $M+H$ ) 。

#### 【0654】

##### 実施例 225 :

一般的方法 D を使用して、トリエチルアミン (0.12 g、1.2 mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.25 g、0.91 mmol) の存在下、実施例 B30 (0.051 g、0.3 mmol) 及び実施例 A30 (0.1 g、0.3 mmol) を反応させ、白色固体 (41 mg、27% の収率) として 1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  8.64 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 7.94 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.36 (s, 1H) 7.10 (d,  $J=12.0$  Hz, 1H) 7.01-6.97 (m, 1H) 6.23 (s, 1H) 4.14

(q,  $J = 6.8 \text{ Hz}$  (2H) 2.85 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 3H) 2.05 (s, 3H) 1.45 (s, 9H) 1.20 (t,  $J = 6.8 \text{ Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 492.3 ( $M + H^+$ )).

**【0655】**実施例 226:

一般的方法 F を使用して、実施例 A22 (0.060 g、0.21 mmol) 及び 1-ナフチルイソシアネート (0.033 mL、0.23 mmol) を反応させ、1-(5-(1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)尿素 (72 mg、75%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  9.14 (s, 1H) 9.08 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H) 8.92 (s, 1H) 8.54-8.51 (m, 2H) 8.13-8.11 (m, 2H) 7.99 (d,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H) 7.88 (d,  $J = 7.4 \text{ Hz}$ , 1H) 7.60-7.47 (m, 4H) 7.42 (t,  $J = 7.8 \text{ Hz}$ , 1H) 7.31 (d,  $J = 9.0 \text{ Hz}$ , 2H) 4.26 (q,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 2H) 1.19 (t,  $J = 7.0 \text{ Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 453.3 ( $M + H^+$ )).

10

**【0656】**実施例 227:

一般的方法 D を使用して、DPPA (60  $\mu\text{L}$ 、0.28 mmol) 及び  $\text{Et}_3\text{N}$  (40  $\mu\text{L}$ 、0.28 mmol) の存在下、2,3-ジフルオロ安息香酸 (40 mg、0.25 mmol) 及び実施例 A39 (80 mg、0.25 mmol) を反応させ、1-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (90 mg、76%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 主要回転異性体):  $\delta$  9.16 (brs, 1H) 9.02 (brs, 1H) 8.61 (brs, 1H) 7.9-8.0 (m, 2H) 7.80 (m, 1H) 7.69 (s, 1H) 7.16 (d,  $J = 12.4 \text{ Hz}$ , 1H) 7.10 (m, 1H) 7.00 (m, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.91 (d,  $J = 4.4 \text{ Hz}$ , 3H) 2.07 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 469.0 ( $M + H^+$ )).

20

**【0657】**

30

実施例 228:

一般的方法 C を使用して、4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)アニリンのTRO Cカルバメート (0.10 g、0.24 mmol) 及び実施例 A12 (72 mg、0.24 mmol) (0.10 mL、0.54 mmol) を反応させ、1-(4-ブロモ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.027 g、20%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 主要回転異性体):  $\delta$  9.52 (s, 1H) 8.70 (d,  $J = 2.0 \text{ Hz}$ , 1H) 8.66 (s, 1H) 8.35 (dd,  $J = 1.6$  及び  $7.6 \text{ Hz}$  (1H) 8.11 (d,  $J = 2.4 \text{ Hz}$ , 1H) 7.90 (s, 1H) 7.73 (m, 1H) 7.76 (d,  $J = 9.2 \text{ Hz}$ , 1H) 7.51 (dd,  $J = 2.8$  及び  $8.8 \text{ Hz}$ , 1H) 7.30 (m, 2H) 3.62 (s, 3H) 2.91 (d,  $J = 4.8 \text{ Hz}$ , 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 566.0 ( $M + H^+$ )).

40

**【0658】**実施例 229:

一般的方法を用いて、C、実施例 A1 (127 mg、0.444 mmol) 及び 2,2,2-トリクロロエチルキノリン-8-イルカルバメート (142 mg、0.444 mmol) を 120  $^{\circ}\text{C}$  で反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(キノリン-8-イル)尿素 (18 mg、8%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (300

50

0 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  3.55 (s, 3H) 7.29–7.31 (m, 2H) 7.51–7.64 (m, 3H) 7.50–8.00 (brs, 2H) 7.94 (s, 1H) 8.37–8.40 (m, 1H) 8.45–8.48 (m, 1H) 8.54–8.56 (m, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.92–8.93 (m, 1H) 9.82 (s, 1H) 10.20 (s, 1H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 456.0 ( $M+H^+$ )。

#### 【0659】

##### 実施例230：

一般的方法Cを使用して、実施例B20のTROCCカルバメート (0.10 g、0.33 mmol) 及び実施例A17 (116 mg、0.33 mmol) を反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル) 尿素 (0.087 g、52%の収率) を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 503.0 ( $M+H^+$ )。

#### 【0660】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル) 尿素 (0.087 g、0.17 mmol) をmCPBA (70重量%、0.051 g、0.21 mmol)、次にN-メチルアミン (THF中2.0M、0.35 mL、0.69 mmol) で処理し、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル) 尿素 (65 mg、77%の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 主要回転異性体) :  $\delta$  10.4 (brs, 1H) 8.93 (brs, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.11 (d,  $J=8.8$  Hz, 1H) 7.88 (m, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.59 (d,  $J=10.8$  Hz, 1H) 5.99 (s, 1H) 3.59 (s, 3H) 2.90 (m, 4H) 1.16 (d,  $J=7.2$  Hz, 6H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 486.0 ( $M+H^+$ )。

#### 【0661】

##### 実施例231：

一般的方法Fを使用して、実施例A1 (0.150 g、0.526 mmol) 及び1-イソシアナトナフタレン (0.100 g、0.591 mmol) を反応させ、1-(5-(2-アミノ-8-メチル-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル) 尿素 (0.11 g、40%の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.16 (s, 1H) 9.10 (brs, 1H) 8.66 (s, 1H) 8.51 (m, 1H) 8.18 (d,  $J=9$  Hz, 1H) 8.05 (brd,  $J=8$  Hz, 1H) 7.93 (brd,  $J=8$  Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.65–7.45 (m, 4H) 7.31 (m, 4H) 3.56 (s, 3H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 455.0 ( $M+H^+$ )。

#### 【0662】

##### 実施例232：

一般的方法Bを使用して、3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-アミンのカルバメート (0.100 g、0.350 mmol) 及び実施例A30 (0.100 g、0.306 mmol) を反応させ、1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-フェニル-1H-ピラゾール-5-イル) 尿素 (0.14 g、72%の収率) を得た。 $^1H$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  8.89 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 7.91 (d,  $J=9$  Hz, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.50 (m, 4H) 7.41 (m

, 1H) 7.10 (d,  $J=12\text{ Hz}$ , 1H) 7.00 (m, 1H) 6.31 (s, 1H) 6.24 (s, 1H) 4.14 (q,  $J=6\text{ Hz}$ , 2H) 2.85 (4H m) 2.06 (s, 3H) 1.20 (t,  $J=6\text{ Hz}$ , 3H) 1.18 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 554.2 ( $M+H^+$ ).

**【0663】**実施例233:

0℃の $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (13ml) 中の、実施例B28 (0.200g、1.314mmol、1.00当量) 及びピリジン (0.213ml、2.63mmol、2.00当量) の攪拌溶液に、イソプロペニルクロロホルメート (0.158ml、1.446mmol、1.10当量) を添加した。0℃で45分経過後、反応完了後の反応液を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  で希釈し、3M  $\text{HCl}$  (2×) で洗浄し、合わせた水性層を $\text{CH}_2\text{Cl}_2$  (1×) で抽出した。合わせた有機相を $\text{H}_2\text{O}$  (1×)、塩水 (1×) で洗浄し、乾燥させ ( $\text{Na}_2\text{SO}_4$ )、濾過し、蒸発させ、油状物として粗生成物であるプロブー1-エン-2-イル3-シクロペンチルイソキサゾルー5-イルカルバメート (0.41g、132%の収率) を得た。それを次の反応においてそのまま用いた。MS (ESI)  $m/z$ : 237.0 ( $M+H$ )。 10

**【0664】**

プロブー1-エン-2-イル3-シクロペンチルイソキサゾルー5-イルカルバメート (0.310g、1.312mmol)、実施例A39 (0.411g、1.312mmol) 及び1-メチルピロリジン (0.027ml、0.262mmol) をTHF (13ml) に添加し、一晩60℃で加熱攪拌した。反応完了後の反応液を室温に冷却し、サンプルットにアプライし、乾燥させた。粗生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (10-75%の $\text{EtOAc}$ /ヘキサン)、更に逆相クロマトグラフィ (10-60%の $\text{MeCN}$  (重量/0.1% $\text{TFA}$ )/ $\text{H}_2\text{O}$  (重量/0.1% $\text{TFA}$ )) により精製し、凍結乾燥し、オフホワイトの固体として1-(3-シクロペンチルイソキサゾルー5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (75mg、12%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H) 8.68 (brs, 1H) 8.61 (brs, 1H) 7.88 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H) 7.83 (brq, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.17 (d,  $J=12.0\text{ Hz}$ , 1H) 5.93 (s, 1H) 3.60 (brs, 3H) 3.03-2.95 (m, 1H) 2.90 (brs, 3H) 2.08 (s, 3H) 1.96-1.90 (m, 2H) 1.69-1.54 (m, 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 492.3 ( $M+H$ )。 20 30

**【0665】**実施例234:

実施例233の調製において記載されていると同様の方法で、実施例B29 (0.200g、1.203mmol、1.00当量) 及び実施例A39 (0.377g、1.203mmol) を反応させ、オフホワイトの固体として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(3-(1-メチルシクロペンチル)イソキサゾルー5-イル)尿素 (107mg、18%の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400MHz,  $\text{DMSO}-d_6$ ) :  $\delta$  10.30 (s, 1H) 8.68 (brs, 1H) 8.61 (s, 1H) 7.89 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H) 7.85 (brq, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.17 (d,  $J=12.4\text{ Hz}$ , 1H) 5.97 (s, 1H) 3.60 (brs, 3H) 2.95 (brs, 3H) 2.08 (s, 3H) 1.95-1.91 (m, 2H) 1.70-1.52 (m, 6H) 1.23 (s, 3H); MS (ESI)  $m/z$ : 506.2 ( $M+H$ )。 40

**【0666】**実施例235:

5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート (100 mg、0.446 mmol)、実施例 A31 (139 mg、0.446 mmol) 及び 1-メチルピロリジン (9.27  $\mu$ l、0.089 mmol) を、THF (5 ml) に添加し、密封したねじ蓋付きバイアル中で、60℃に加熱しながら 24 時間攪拌した。反応完了後の反応液を室温に冷却し、濃縮乾燥し、粗生成物を逆相クロマトグラフィ (5-45%の MeCN (重量/0.1% TFA) / H<sub>2</sub>O (重量/0.1% TFA)) により精製した。純粋な生成物を含んでいる画分をプールし、飽和 NaHCO<sub>3</sub> で中和した。これを EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機相を塩水 (2×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、固体残留物となるまで蒸発させ、これを MeCN/H<sub>2</sub>O 中に溶解/懸濁させ、凍結、凍結乾燥させ、ベージュ色の固体として 1-(5-(7-アミノ-1-エチル-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル) 尿素 (108 mg、50.6% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  9.79 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.35 (s, 1H) 7.91 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.15 (d, J=12.0 Hz, 1H) 6.49 (br s, 2H) 6.44 (s, 1H) 6.34 (s, 1H) 4.09 (q, J=6.8 Hz, 2H) 2.07 (s, 3H) 1.25 (s, 9H) 1.20 (t, J=6.8 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 479.2 (M+H)。

10

## 【0667】

## 実施例 236 :

20

一般的方法 B を使用して、5-tert-ブチルイソキサゾール-3-アミンのカルバメート (108 mg、0.480 mmol) 及び実施例 A44 (150 mg、0.480 mmol) を反応させ、中間体の硫化物 1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (35 mg、15% の収率) を得た。実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (158 mg、0.330 mmol) 及び THF 中のメチルアミノ 2.0 N 溶液 (1.7 mL) を反応させ、クロマトグラフィ (Biota ge Si-25 カラム、60-100% の酢酸エチル/ヘキサン) で精製し、1-(5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (49 mg、32% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) :  $\delta$  1.26 (s, 9H) 2.06 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 3.53-3.60 (m, 3H) 6.46 (s, 1H) 7.14-7.16 (m, 1H) 7.26-7.28 (m, 1H) 7.32 (s, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.65-7.80 (br m, 1H) 8.60-8.65 (m, 1H) 8.72 (s, 1H) 9.47 (s, 1H) ; MS (ESI) m/z : 462.0 (M+H<sup>+</sup>)。

30

## 【0668】

40

## 実施例 237 :

一般的方法 D を使用して、DPPA (46  $\mu$ L、0.21 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (30  $\mu$ L、0.21 mmol) の存在下、実施例 B40 (50 mg、0.19 mmol) 及び実施例 A12 (56 mg、0.19 mmol) を反応させ、1-(2-tert-ブチル-4-モルホリノピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。これを HCl 水溶液 (0.100 M) で処理し、1-(2-tert-ブチル-4-モルホリノピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 HCl 塩 (14 mg、13% の収率

50

を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ , 主な異性体):  $\delta$  9.17 (s, 1H) 8.90 (br s, 1H) 8.65 (br s, 1H) 8.32 (s, 1H) 8.30 (dd,  $J=2.0$  及び  $8.0\text{ Hz}$  (1H) 7.88 (br s, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.27 (m, 2H) 4.00 (m, 4H) 3.73 (m, 4H) 3.60 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 1.36 (s, 9H); MS (ESI)  $m/z$ : 562.3 ( $M+H^+$ )。

#### 【0669】

##### 実施例 238:

一般的方法Dを使用して、トリエチルアミン (0.1 g, 0.97 mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.14 g, 0.5 mmol) の存在下、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.061 g, 0.33 mmol) 及び実施例 A63 (0.116 g, 0.33 mmol) を反応させ、白色固体 (0.045 g, 25% の収率) として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(4-クロロ-5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.96-8.95 (m, 2H) 8.61 (s, 1H) 8.17 (d,  $J=8.8\text{ Hz}$ , 1H) 7.88-7.86 (m, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.56 (d,  $J=7.2\text{ Hz}$ , 1H) 6.05 (s, 1H) 4.36-4.31 (m, 2H) 3.59 (s, 3H) 2.89 (d,  $J=4.4\text{ Hz}$ , 3H) 1.24-1.17 (m, 12H); MS (ESI)  $m/z$ : 527.2 ( $M+H^+$ )。

#### 【0670】

##### 実施例 239:

一般的方法Dを使用して、トリエチルアミン (0.1 g, 0.97 mmol) 及びジフェニルリン酸アリールアジド (0.14 g, 0.5 mmol) の存在下、3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-カルボン酸 (0.055 g, 0.33 mmol) 及び実施例 A63 (0.114 g, 0.33 mmol) を反応させ、白色固体 (0.037 g, 22% の収率) として1-(4-クロロ-5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-イソプロピル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) 尿素を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  8.98 (s, 1H) 8.96 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.16 (d,  $J=8.4\text{ Hz}$ , 1H) 7.88-7.86 (m, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.57 (d,  $J=10.8\text{ Hz}$ , 1H) 6.01 (s, 1H) 4.36-4.31 (m, 2H) 3.58 (s, 3H) 2.90 (d,  $J=4.4\text{ Hz}$ , 3H) 2.77-2.70 (m, 1H) 1.22 (t,  $J=6.8\text{ Hz}$ , 3H) 1.12 (d,  $J=6.0\text{ Hz}$ , 6H); MS (ESI)  $m/z$ : 513.0 ( $M+H^+$ )。

#### 【0671】

##### 実施例 240:

一般的方法Dを使用して、実施例 B45 (100 mg, 0.549 mmol) トリエチルアミン (64 mg, 0.631 mmol)、実施例 A38 (164 mg, 0.549 mmol) 及びジフェニルホスホリルアジド (174 mg, 0.631 mmol) を反応させ、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾール-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (81 mg, 30% の収率) を得た。これをモノメシラート塩 (91 mg) に変えた。 $^1\text{H}$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ):  $\delta$  1.53 (s, 9H) 2.31 (s, 3H) 2.33 (s, 3H) 2.97 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 6.53 (s, 1H) 7.20-7.29 (m, 2H) 7.45 (s, 1H) 7.98 (s, 1H) 8.18-8.35 (br s, 1H) 8.21 (s, 1H) 8.42 (d, 1H) 8.58 (s, 1H) 8.63 (br s, 1H

); MS (ESI) m/z: 478.3 (M+H<sup>+</sup>).

【0672】

実施例 241:

一般的方法 D を使用して、実施例 B46 (124 mg、0.525 mmol) トリエチルアミン (61 mg、0.604 mmol)、実施例 A38 (157 mg、0.525 mmol) 及びジフェニルホスホリルアジド (166 mg、0.604 mmol) を反応させ、1-(1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素 (62 mg、22% の収率) を得た。これをモノメシラート塩 (55 mg) に変えた。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.57 (m, 9H) 2.29 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 3.54 (s, 3H) 6.46 (s, 1H) 7.24-7.30 (m, 2H) 7.94 (s, 1H) 7.97 (s, 1H) 8.05 (brs, 1H) 8.39-8.41 (m, 1H) 8.56 (d, 2H) 9.15 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 532.0 (M+H<sup>+</sup>).

【0673】

実施例 242:

一般的方法 F を使用して、実施例 A39 (75 mg、0.239 mmol) 及びシクロペンチルイソシアネート (0.270 ml、2.396 mmol) を反応させ、白色固体として 1-シクロペンチル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (81 mg、80% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.59 (brs, 1H) 8.05 (d, J=2.4 Hz, 1H) 7.94 (d, J=8.81 Hz, 1H) 7.80 (brq, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.05 (d, J=12.8 Hz, 1H) 6.60 (d, J=7.21 Hz, 1H) 3.87 (m (J=6.8 Hz, 1H) 3.59 (brs, 3H) 2.90 (brs, 3H) 2.03 (s, 3H) 1.84-1.75 (m, 2H) 1.64-1.46 (m, 4H) 1.36-1.28 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 425.2 (M+H<sup>+</sup>).

【0674】

実施例 243:

一般的方法 B を使用して、実施例 B2 のカルバメート (114 mg、0.480 mmol) 及び実施例 A44 (150 mg、0.480 mmol) を反応させ、淡黄色の固体 (217 mg、92% の収率) として 1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素を得た。MS (ESI) m/z: 492.3 (M+H<sup>+</sup>).

【0675】

実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (217 mg、0.441 mmol) 及び THF 中の 2.0N メチルアミン (2.2 mL、4.41 mmol) を反応させ、逆相クロマトグラフィ (Biota C18-25 カラム、10-100% のアセトニトリル/水) により精製し、10% の炭酸ナトリウムにより中和し、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(4-メチル-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (60 mg、28% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.15 (s, 9H) 2.06 (s, 3H) 2.90 (s, 3H) 3.53-3.63 (m, 6H) 6.02 (s, 1H) 7.12-7.14 (m, 1H) 7.23-7.26 (m, 1H)

) 7.34 (s, 1H) 7.66–7.80 (m, 2H) 8.42 (s, 1H) 8.58–8.68 (m, 1H) 8.79 (s, 1H); MS (ESI) m/z: 475.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0676】**実施例244:

一般的方法Cを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(0.150g、0.475mmol)及び実施例A64(0.100g、0.317mmol)を反応させ、白色固体として1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(4-クロロ-3-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.055g、36%)を得た。

<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.20 (s, 1H) 8.99 (s, 1H) 8.62 (s, 1H) 7.88 (m, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.56 (t, J=1.4Hz, 1H) 7.44–7.42 (m, 2H) 6.04 (s, 1H) 3.60 (s, 3H) 2.91 (m, 3H) 1.23 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 482.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0677】**実施例245:

一般的方法Dを使用して、DPPA(52μL、0.26mmol)及びEt<sub>3</sub>N(34μL、0.26mmol)の存在下、実施例B41(60mg、0.22mmol)及び実施例A12(65mg、0.22mmol)を反応させ、1-(2-tert-ブチル-4-(3-フルオロフェニル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(68mg、55%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主な異性体): δ 9.08 (s, 1H) 9.01 (brs, 1H) 8.64 (brs, 1H) 8.62 (brs, 1H) 8.34 (dd, J=2.0及び8.0Hz (1H) 7.85 (s, 1H) 7.81 (m, 1H) 7.59 (m, 3H) 7.38 (m, 1H) 7.28 (m, 2H) 3.61 (s, 3H) 2.90 (d, J=4.8Hz, 3H) 1.37 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 571.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0678】**実施例246:

一般的方法Fを使用して、実施例A12(50mg、0.167mmol)及び3,5-ジメチルフェニルイソシアネート(0.025ml、0.175mmol)を反応させ、逆相クロマトグラフィ(MeCN(w/0.1%のTFA)/H<sub>2</sub>O(w/0.1%のTFA))により精製し、白色固体として1-(3,5-ジメチルフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(34mg、46%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.95 (brs, 1H) 8.69 (brs, 1H) 8.57 (brs, 1H) 8.48–8.45 (m, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.83 (brq, 1H) 7.29–7.27 (m, 2H) 7.09–7.05 (m, 2H) 6.64–6.61 (m, 1H) 3.60 (brs, 3H) 2.93 (brs, 3H) 2.24 (s, 3H) 2.22 (s, 3H); MS (ESI) m/z: 447.0。

**【0679】**実施例247:

一般的方法Fを使用して、実施例A12(50mg、0.167mmol)及び3,5-ジクロロフェニルイソシアネート(0.024ml、0.175mmol)を反応させ、固体として1-(3,5-ジクロロフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(70mg、86%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(4

00 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.42 (br s, 1H) 8.75–8.68 (m, 2H) 8.39–8.37 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.84 (br q, 1H) 7.54–7.53 (m, 2H) 7.35–7.27 (m, 2H) 7.21–7.19 (m, 1H) 3.64 (br s, 3H) 2.93 (br s, 3H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 487.0 ( $M+H^+$ ), 489.0 ( $M+2+H^+$ )。

**【0680】**実施例 248 :

一般的方法 D を使用して、実施例 B45 (69 mg、0.378 mmol)、トリエチルアミン (44 mg、0.435 mmol)、実施例 A10 (125 mg、0.378 mmol) 及びジフェニルホスホリルアジド (120 mg、0.435 mmol) を反応させ、クロマトグラフィ (Biotage Si-25 カラム、50–100% の酢酸エチル/ヘキサン–1200 mL) で精製し、黄褐色の固体 (31 mg、16% の収率) として 1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。MS (ESI)  $m/z$  : 510.0 ( $M+H^+$ )。

**【0681】**

実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (31 mg、0.061 mmol)、MCPBA (19 mg、0.079 mmol) 及び THF 中の 2.0 N メチルアミン (0.4 mL) を、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (15 mg、50% の収率) に変えた。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ )  $\delta$  1.60 (s, 9H) 2.20 (s, 3H) 2.35 (s, 3H) 2.95 (s, 3H) 3.60–3.70 (m, 3H) 7.20–7.25 (m, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.70–7.90 (m, 1H) 8.05 (m, 1H) 8.20 (s, 1H) 8.55 (m, 1H) 8.70–8.80 (m, 1H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 493.0 ( $M+H^+$ )。

**【0682】**実施例 249 :

一般的方法 D を使用して、キノリン-5-カルボン酸 (92 mg、0.529 mmol)、トリエチルアミン (64 mg、0.635 mmol)、実施例 A22 (150 mg、0.529 mmol) 及びジフェニルホスホリルアジド (175 mg、0.635 mmol) を反応させ、1-(5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(キノリン-5-イル) 尿素を得た。これを 4N HCl/ジオキサンを使用して二塩化物、すなわち 1-(5-(1-エチル-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(キノリン-5-イル) 尿素ジヒドロクロリド (139 mg、49% の収率) に変えた。 $^1H$  NMR (300 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  1.29 (t, 3H) 4.37 (q, 2H) 7.40–7.43 (m, 2H) 7.86–8.00 (m, 4H) 8.29–8.35 (m, 2H) 8.57 (d, 1H) 8.75–8.80 (m, 1H) 9.14–9.19 (m, 2H) 9.29 (s, 1H) 9.53 (s, 1H) 10.01 (s, 1H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 454.0 ( $M+H^+$ )。

**【0683】**実施例 250 :

一般的方法 D を使用して、実施例 B46 (101 mg、0.428 mmol) トリエチルアミン (52 mg、0.513 mmol)、実施例 A17 (150 mg、0.428 mmol) 及びジフェニルホスホリルアジド (141 mg、0.513 mmol) を反応さ

せ、1-(1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(230mg、92%の収率)を得た。MS(ESI)m/z:584.0(M+Na<sup>+</sup>)。

#### 【0684】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(230mg、0.394mmol)、MCPBA(126mg、0.512mmol)及びTHF中の2.0Nメチルアミン(1.97mL、3.94mmol)を反応させ、1-(1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(127mg、56%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) δ 1.59(s, 9H) 2.92(s, 3H) 3.53-3.62(m, 3H) 7.55-7.65(m, 1H) 7.78(s, 1H) 7.80-7.90(m, 1H) 7.93(s, 1H) 8.15-8.25(m, 1H) 8.45-8.70(m, 2H) 9.25(s, 1H); MS(ESI)m/z:567.0(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0685】

##### 実施例251:

一般的方法Dを使用して、DPPA(55μL、0.26mmol)及びEt<sub>3</sub>N(36μL、0.26mmol)の存在下、実施例B42(60mg、0.23mmol)及び実施例A12(70mg、0.23mmol)を反応させ、1-(2-tert-ブチル-4-(ピリジン-3-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(78mg、60%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主な異性体): δ 9.10(s, 1H) 9.02(b r s, 1H) 8.96(m, 1H) 8.75(b r s, 1H) 8.72(dd, J=2.0及び5.2Hz(1H) 8.65(b r s, 1H) 8.35(dd, J=2.0及び7.6Hz(1H) 8.19(dt, J=1.6及び7.6Hz(1H) 7.86(s, 1H) 7.83(m, 1H) 7.61(m, 1H) 7.29(m, 2H) 3.62(s, 3H) 2.92(d, J=4.0Hz, 3H) 1.40(s, 9H); MS(ESI)m/z:554.2(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0686】

##### 実施例252:

一般的方法Dを使用して、B46(89mg、0.378mmol)、トリエチルアミン(44mg、0.435mmol)、実施例A10(125mg、0.378mmol)及びジフェニルホスホリルアジド(120mg、0.435mmol)を反応させ、1-(1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(124mg、58%の収率)を得た。MS(ESI)m/z:564.0(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0687】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(148mg、0.263mmol)、MCPBA(81mg、0.328mmol)及びTHF中の2.0Nメチルアミン(1.3mL)

を反応させ、1-(1-tert-ブチル-5-(トリフルオロメチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(103mg、71%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(300MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.59(s, 9H) 2.08(s, 3H) 2.92(s, 3H) 3.55-3.62(m, 3H) 7.25-7.30(m, 1H) 7.69(s, 1H) 7.70-7.80(m, 1H) 7.93(s, 1H) 7.95-8.05(m, 1H) 8.51(s, 1H) 8.20-8.25(m, 1H) 9.04(s, 1H); MS(ESI) m/z: 547.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0688】

10

#### 実施例253:

一般的方法Dを使用して、DPPA(43μL、0.20mmol)及びEt<sub>3</sub>N(28μL、0.20mmol)の存在下、実施例B43(50mg、0.18mmol)及び実施例A12(54mg、0.18mmol)を反応させ、1-(2-tert-ブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(78mg、60%の収率)を得た。これを次に、HCl水溶液(0.100M)で処理し、1-(2-tert-ブチル-4-(4-メチルピペラジン-1-イル)ピリミジン-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素HCl塩(27mg、37%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主な異性体): δ 9.92(s, 1H) 8.64(brs, 1H) 8.36(dd, J=1.2及び8.0Hz(1H) 8.33(s, 1H) 7.20(s, 1H) 7.85(s, 1H) 7.81(m, 1H) 7.28(m, 2H)

20

【0689】

#### 実施例254:

一般的方法Fを使用して、実施例A39(50mg、0.160mmol)及び1-イソシアナト-1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン(0.0275mL、0.175mmol)を反応させ、白色固体として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1,2,3,4-テトラヒドロナフタレン-1-イル)尿素(73mg、94%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.69-8.61(m, 1H) 8.15(brs, 1H) 8.01(d, J=8.8Hz, 1H) 7.82(brq, 1H) 7.68(s, 1H) 7.27-7.24(m, 1H) 7.17-7.14(m, 2H) 7.13-7.06(m, 2H) 6.95(d, J=8.41Hz, 1H) 4.81(m, 1H) 3.59(brs, 3H) 2.92(brs, 3H) 2.80-2.65(m, 2H) 2.05(s, 3H) 1.91-1.87(m, 1H) 1.81-1.71(m, 3H); MS(ESI) m/z: 487.3 (M+H<sup>+</sup>)。

30

40

【0690】

#### 実施例255:

一般的方法Dを使用して、実施例B45(78mg、0.428mmol)トリエチルアミン(52mg、0.513mmol)、実施例A17(150mg、0.428mmol)及びジフェニルホスホリルアジド(141mg、0.513mmol)を反応させ、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(80mg、35%の収率)を得た。MS(ESI) m/z: 530.02 (M<sup>+</sup>)。

【0691】

50

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、1- (1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (8-メチル-2- (メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (80 mg、0.151 mmol)、MCPBA (47 mg、0.189 mmol) 及び THF 中の 2.0 N メチルアミ (0.8 mL) ンを反応させ、1- (1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (8-メチル-2- (メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (48 mg、62% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.49 (s, 9H) 2.27 (s, 3H) 2.89 (s, 3H) 3.49-3.56 (m, 3H) 7.39 (s, 1H) 7.49 (d, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.94 (br s, 1H) 8.17 (d, 1H) 8.29 (s, 1H) 8.62-8.74 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z : 513.0 (M+H<sup>+</sup>)。

【0692】

実施例 256 :

一般的方法 D を使用して、実施例 B 45 (84 mg、0.460 mmol) トリエチルアミン (56 mg、0.552 mmol)、実施例 A 30 (150 mg、0.460 mmol) 及び DPPA (152 mg、0.552 mmol) を反応させ、1- (1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素 (52 mg、22% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (300 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 1.17 (t, 3H) 1.49 (s, 9H) 2.03 (s, 3H) 2.26 (s, 3H) 2.83 (s, 3H) 4.11 (q, 2H) 6.23 (s, 1H) 7.05 (br s, 1H) 7.08 (d, 1H) 7.38 (s, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.92 (d, 1H) 8.08 (s, 1H) 8.38 (s, 1H) 8.40 (br s, 1H) ; MS (ESI) m/z : 506.2 (M+H<sup>+</sup>)。

【0693】

実施例 257 :

(R)-アミノインダンヒドロクロリド (81 mg、0.475 mmol) 及びトリホスゲン (56.4 mg、0.19 mmol) をトルエン (5 mL) 中に添加し、110℃ で加熱攪拌した。3 時間後、実施例 A 39 (100 mg、0.319 mmol) を添加し、反応液を 110℃ で一晩加熱した。反応液を室温に冷却し、H<sub>2</sub>O で希釈し、EtOAc (2×) で抽出した。合わせた有機相を飽和 NaHCO<sub>3</sub> (2×)、H<sub>2</sub>O (1×) 及び塩水 (1×) で洗浄し、乾燥させ (MgSO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、粗残余物を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>/ヘキサンによって粉末にした。固体を濾過して回収し、ヘキサンで十分洗浄し、フィルタ上で乾燥させ、薄い色の黄褐色の固体として (R)-1- (2, 3-ジヒドロ-1H-インデン-1-イル)-3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (8-メチル-2- (メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (92 mg、62% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.61 (s, 1H) 8.19 (br s, 1H) 7.99 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.80 (br q, 1H) 7.67 (s, 1H) 7.29-7.16 (m, 4H) 7.07 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.93 (d, J=8 Hz, 1H) 5.17-5.07 (m, 1H) 3.58 (br s, 3H) 2.90 (br s, 3H) 2.87-2.74 (m, 1H) 2.48-2.39 (m, 1H) 2.04 (s, 3H) 1.77-1.67 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z : 473.0 (M+H<sup>+</sup>)。

【0694】

実施例 258 :

実施例 257 と同様の手順を使用して、(S)-アミノインダン HCl (81 mg、0.477 mmol)、トリホスゲン (71.0 mg、0.239 mmol) 及び実施例

10

20

30

40

50

A 3 9 (1 0 0 m g、0. 3 1 9 m m o l) を反応させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ (E t O A c / ヘキサン) で精製し、オフホワイトの固体として (S) - 1 - (2, 3 - ジヒドロ - 1 H - インデン - 1 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 4 - メチル - 5 - (8 - メチル - 2 - (メチルアミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) フェニル) 尿素 (4 1 m g、2 7 % の収率) を得た。<sup>1</sup> H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d <sub>6</sub>) : δ 8. 6 1 (s, 1 H) 8. 1 9 (b r s, 1 H) 7. 9 9 (d, J = 8. 4 H z, 1 H) 7. 8 0 (b r q, 1 H) 7. 6 7 (s, 1 H) 7. 2 9 - 7. 1 6 (m, 4 H) 7. 0 7 (d, J = 1 2. 4 H z, 1 H) 6. 9 3 (d, J = 8 H z, 1 H) 5. 1 7 - 5. 0 7 (m, 1 H) 3. 5 8 (b r s, 3 H) 2. 9 0 (b r s, 3 H) 2. 8 7 - 2. 7 4 (m, 1 H) 2. 4 8 - 2. 3 9 (m, 1 H) 2. 0 4 (s, 3 H) 1. 7 7 - 1. 6 7 (m, 2 H) ; M S (E S I) m / z : 4 7 3. 0 (M + H<sup>+</sup>) 。

10

## 【0 6 9 5】

実施例 2 5 9 :

一般的方法 C を使用して、実施例 B 1 8 の T R O C カルバメート (8 0 m g、0. 2 5 m m o l) 及び実施例 A 3 6 (9 1 m g、0. 2 5 m m o l) を反応させ、1 - (3 - t e r t - ブチルイソキサゾル - 5 - イル) - 3 - (2 - フルオロ - 5 - (7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1 - フェニル - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) 尿素 (3 1 m g、2 5 % の収率) を得た。<sup>1</sup> H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d <sub>6</sub>) : δ 1 0. 4 (s, 1 H) 8. 7 5 (b r s, 1 H) 8. 5 2 (s, 1 H) 8. 4 5 (d d, J = 2. 0 及び 8. 0 H z (1 H) 8. 0 4 (s, 1 H) 7. 2 - 7. 7 (m, 7 H) 7. 0 1 (q, J = 4. 4 H z, 1 H) 6. 0 8 (s, 1 H) 5. 3 2 (s, 1 H) 2. 6 9 (d, J = 4. 4 H z, 2 H) 1. 2 5 (s, 9 H) ; M S (E S I) m / z : 5 2 7. 0 (M + H<sup>+</sup>) 。

20

## 【0 6 9 6】

実施例 2 6 0 :

一般的方法 C を使用して、実施例 B 1 8 の T R O C カルバメート (1 0 0 m g、0. 3 2 m m o l) 及び実施例 A 2 1 (1 2 2 m g、0. 3 2 m m o l) を反応させ、1 - (3 - t e r t - ブチルイソキサゾル - 5 - イル) - 3 - (5 - (8 - シクロペンチル - 2 - (メチルチオ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) 尿素 (1 1 5 m g、6 6 % の収率) を得た。M S (E S I) m / z : 5 5 1. 0 (M + H<sup>+</sup>) 。

30

## 【0 6 9 7】

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、1 - (3 - t e r t - ブチルイソキサゾル - 5 - イル) - 3 - (5 - (8 - シクロペンチル - 2 - (メチルチオ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) 尿素 (1 1 5 m g、0. 2 1 m m o l) を m C P B A (7 0 重量%、6 2 m g、0. 2 5 m m o l)、次に 2 M のメチルアミン (0. 4 2 m L、0. 8 4 m m o l) で処理し、1 - (3 - t e r t - ブチルイソキサゾル - 5 - イル) - 3 - (5 - (8 - シクロペンチル - 2 - (メチルアミノ) - 7 - オキソ - 7, 8 - ジヒドロピリド [2, 3 - d] ピリミジン - 6 - イル) - 2 - フルオロ - 4 - メチルフェニル) 尿素 (9 1 m g、8 2 % の収率) を得た。<sup>1</sup> H N M R (4 0 0 M H z, D M S O - d <sub>6</sub>, 主な異性体) : δ 1 0. 3 (s, 1 H) 8. 6 9 (d, J = 2. 0 H z, 1 H) 8. 6 1 (b r s, 1 H) 7. 8 9 (d, J = 8. 4 H z, 1 H) 7. 7 9 (b r s, 1 H) 7. 6 5 (s, 1 H) 7. 1 8 (d, J = 1 2. 4 H z, 1 H) 6. 0 3 (s, 1 H) 5. 9 4 (m, 1 H) 2. 9 1 (d, J = 4. 8 H z, 3 H) 2. 3 3 (m, 2 H) 2. 0 9 (s, 3 H) 1. 9 8 (m, 2 H) 1. 8 1 (m, 2 H) 1. 6 3 (m, 2 H) 1. 2 4 (s, 9 H) ; M S (E S I) m / z : 5 3 4. 2 (M + H<sup>+</sup>) 。

40

## 【0 6 9 8】

実施例 2 6 1 :

50

一般的方法Cを使用して、実施例B18のTROCカルバメート(100mg、0.32mmol)及び実施例A19(120mg、0.32mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(8-シクロペンチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(105mg、62%の収率)を得た。MS(ESI)m/z:537。(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0699】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(8-シクロペンチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(105mg、0.20mmol)をmCPBA(70重量%、58mg、0.24mmol)、次に2Mのメチルアミン(0.39mL、0.78mmol)で処理し、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(5-(8-シクロペンチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(61mg、60%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主な異性体): δ 10.4(s, 1H) 8.80(d, J=2.0Hz, 1H) 8.68(s, 1H) 8.36(m, 1H) 7.88(s, 1H) 7.85(m, 1H) 7.35(m, 2H) 6.11(s, 1H) 5.97(m, 1H) 2.93(d, J=4.8Hz, 3H) 2.42(m, 2H) 2.03(s, 3H) 1.98(m, 2H) 1.81(m, 2H) 1.65(m, 2H) 1.28(s, 9H); MS(ESI)m/z:520.2(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0700】

##### 実施例262:

一般的方法Dを使用して、トリエチルアミン(0.1g、1mmol)及びDPPA(0.18g、0.67mmol)の存在下、実施例B50(0.061g、0.34mmol)及び実施例A38(0.1g、0.34mmol)を反応させ、白色固体(0.061g、38%の収率)として1-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.66(s, 1H) 8.42(s, 1H) 8.39(s, 1H) 8.35-8.33(m, 1H) 7.79(s, 1H) 7.73(s, 1H) 7.32(s, 1H) 7.18-7.16(m, 2H) 7.03-7.00(m, 1H) 6.11(s, 1H) 4.58-4.51(m, 1H) 3.47(s, 3H) 2.80(d, J=4.8Hz, 3H) 2.00-1.93(m, 2H) 1.85-1.64(m, 4H) 1.59-1.50(m, 2H); MS(ESI)m/z:476.2(M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0701】

##### 実施例263:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナトナフタレン(0.051g、0.3mmol)及び実施例A30(0.1g、0.3mmol)を反応させ、白色固体(0.115g、77%の収率)として1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.16(s, 1H) 9.05(s, 1H) 8.45(s, 1H) 8.19(d, J=8.4Hz, 1H) 8.08-8.04(m, 2H) 7.96(d, J=7.6Hz, 1H) 7.72(s, 1H) 7.67-7.58(m, 3H) 7.47(t, J=8.0Hz, 1H) 7.21(d, J=12.4Hz, 1H) 7.05-7.02(m, 1H) 6.28(s, 1H) 4.21-4.16(m, 2H) 2.89(d, J=4.8Hz, 3H) 2.12(s, 3H) 1.25(t, J=6.8Hz, 3H); MS(ESI)m/z:496.3(M+H<sup>+</sup>)。

## 【0702】

## 実施例264:

一般的方法Cを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(100mg、0.32mmol)及び実施例A59(110mg、0.32mmol)を反応させ、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(90mg、56%の収率)を得た。MS(ESI)  $m/z$ : 511.0 ( $M+H^+$ )。

## 【0703】

実施例A1と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(87mg、0.17mmol)をmCPBA(70重量%、50mg、0.20mmol)、次に2Mのメチルアミン(0.34mL、0.68mmol)で処理し、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(48mg、57%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主な異性体):  $\delta$  10.4 (s, 1H) 8.82 (d, J=2.0Hz, 1H) 8.69 (s, 1H) 8.42 (brd, J=8.0Hz, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.85 (q, J=4.4Hz, 1H), 7.36 (m, 2H) 6.14 (s, 1H) 5.83 (brs, 1H) 2.97 (d, J=4.4Hz, 3H) 1.66 (d, J=6.4Hz, 6H) 1.30 (s, 9H); MS(ESI)  $m/z$ : 494.2 ( $M+H^+$ )。

## 【0704】

## 実施例265:

0℃のCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(5mL)中の実施例A39(0.100g、0.319mmol)の攪拌溶液に、PhMe中の20重量%COCl<sub>2</sub>(0.185mL、0.351mmol)を急速に添加した。0℃で10分後、Et<sub>3</sub>N(0.200mL、1.436mmol)を添加した。反応液を更に10分間0℃で攪拌し、次に8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-アミンジヒドロクロリド(0.068g、0.319mmol)で処理した。反応液を室温で一晩攪拌した。反応液をCH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>で十分に希釈し、塩水(2×)で洗浄し、合わせた水性相を、CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(2×)で逆抽出した。合わせた有機相を塩水(1×)で洗浄し、乾燥させ(Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>)、濾過し、蒸発させ、逆相クロマトグラフィ(MeCN(重量/0.1%TFA)/H<sub>2</sub>O(重量/0.1%TFA))で精製し、このようにして得られたTFA塩をMPカーボネート樹脂の存在下で遊離塩基に変え、白色固体として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(8-メチル-8-アザビシクロ[3.2.1]オクタン-3-イル)尿素(43mg、28%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>):  $\delta$  9.37 (brs, 1H) 8.60 (brs, 1H) 8.40 (brs, 1H) 7.94 (d, J=8.8Hz, 1H) 7.78 (brq, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.09 (d, J=12.4Hz, 1H) 6.86-6.84 (m, 1H) 3.85-3.78 (m, 1H) 3.63-3.51 (brs, 3H) 2.91 (brs, 3H) 2.69 (brs, 3H) 2.32-2.30 (m, 6H) 2.05 (s, 3H) 1.95-1.91 (m, 2H); MS(ESI)  $m/z$ : 480.2 ( $M+H^+$ )。

## 【0705】

## 実施例266:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.055mL、0.401mmol)及び実施例A58(0.131g、0.401m

10

20

30

40

50

mol) 反応させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン)、更に逆相クロマトグラフィ (MeCN (重量/0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (重量/0.1% TFA)) で精製し、このようにして得られた TFA 塩を MP カーボネート樹脂で遊離塩基に変え、淡黄色の固体として 1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (70 mg、34% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.46 (s, 1H) 8.71 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 8.32 (d, J=8.4 Hz, 1H) 8.05 (s, 1H) 7.88 (s, 1H) 7.53-7.49 (m, 3H) 7.33-7.27 (m, 3H) 6.80 (s, 1H) 6.58 (brs, 1H) 2.91 (brs, 3H) 1.53 (d, J=6.8 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 514.0 (M+H<sup>+</sup>)

10

## 【0706】

## 実施例 267:

一般的方法 F を使用して、シクロヘキシルイソシアネート (0.051 ml、0.399 mmol) 及び実施例 A58 (0.130 g、0.399 mmol) を反応させ、逆相クロマトグラフィ (MeCN (重量/0.1% TFA)/H<sub>2</sub>O (重量/0.1% TFA)) によって直接精製し、塩基性化 (2M の Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub>) 及び EtOAc による抽出の後、不純生成物を得た。この不純生成物を、フラッシュカラムクロマトグラフィ (EtOAc/ヘキサン) によって再度精製し、ふわふわした白色固体として 1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (40 mg、22% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.41 (s, 1H) 8.34 (d, J=8.4 Hz, 1H) 8.18 (brs, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.17-7.15 (m, 2H) 6.95 (m, 1H) 6.86 (s, 1H) 6.59 (d, J=7.6 Hz, 1H) 6.43 (brs, 1H) 3.47-3.45 (m, 1H) 2.85 (d, J=4.80 Hz, 3H) 1.80-1.77 (m, 2H) 1.66-1.63 (m, 2H) <1.52 (d, J=6.8 Hz, 6H) 1.34-1.14 (m, 6H); MS (ESI) m/z: 452.2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

## 【0707】

30

## 実施例 268:

実施例 265 と同様の手順を使用して、実施例 A39 (0.100 g、0.319 mmol)、PhMe) 中の 20 重量% COCl<sub>2</sub> (0.185 ml、0.351 mmol) 及び 1-メチルペリジン-4-アミン (0.036 g、0.319 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(1-メチルペリジン-4-イル) 尿素 (63 mg、44% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.37 (brs, 1H) 8.60 (brs, 1H) 8.40 (brs, 1H) 7.94 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.78 (brq, 1H) 7.64 (s, 1H) 7.09 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.86-6.84 (m, 1H) 3.69 (brs, 3H) 3.52-3.42 (m, 1H) 3.22-3.08 (m, 4H) 2.91 (brs, 3H) 2.81 (brs, 3H) 2.040 (s, 3H) 2.02-1.79 (m, 4H); MS (ESI) m/z: 454.2 (M+H<sup>+</sup>)。

40

## 【0708】

## 実施例 269:

一般的方法 F を使用して、1-イソシアナトナフタレン (0.045 g、0.26 mmol) 及び実施例 A24 (0.1 g、0.3 mmol) を反応させ、白色固体 (0.062 g、48% の収率) として 1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-

50

3-(ナフタレン-1-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.23 (s, 1H) 9.14 (s, 1H) 8.56-8.54 (m, 1H) 8.52 (s, 1H) 8.23 (d, J=8.4 Hz, 1H) 8.11 (d, J=7.6 Hz, 1H) 8.09 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.71-7.59 (m, 3H) 7.53 (t, J=8.0 Hz, 1H) 7.36-7.34 (m, 2H) 7.10-7.07 (1H m) 6.29 (s, 1H) 4.23 (q, J=6.8 Hz, 2H) 2.92 (d, J=4.8 Hz, 3H) 1.28 (t, J=7.2 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 482.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0709】

##### 実施例 270:

一般的方法Dを使用して、トリエチルアミン (0.09 g, 0.89 mmol) 及び DPPA (0.16 g, 0.59 mmol) の存在下、実施例 B47 (0.071 g, 0.3 mmol) 及び実施例 A12 (0.1 g, 0.33 mmol, DP-2201) を反応させ、白色固体 (0.075 g, 47% の収率) として 1-(1-(2-(ジメチルアミノ)-2-オキソエチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾル-3-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.29 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 8.53 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.95 (s, 1H) 7.90-7.87 (m, 1H) 7.34-7.29 (m, 2H) 6.15-6.10 (m, 1H) 4.98 (s, 2H) 3.69 (s, 3H) 3.10 (s, 3H) 2.97 (d, J=4.8 Hz, 3H) 2.90-2.85 (m, 4H) 1.20 (d, J=6.4 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 536.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0710】

##### 実施例 271:

一般的方法Dを使用して、DPPA (55 μL, 0.21 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (30 μL, 0.21 mmol) の存在下、実施例 B44 (70 mg, 0.19 mmol) 及び実施例 A4 (60 mg, 0.19 mmol) を反応させ、tert-ブチル 4-(2-tert-ブチル-5-(3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) ウレイド) ピリミジン-4-イル) ピペラジン-1-カルボキシレート (50 mg, 39% の収率) を得た。これを次に HCl (4.0 M, ジオキサン中) で処理し、1-(2-tert-ブチル-4-(ピペラジン-1-イル) ピリミジン-5-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素 HCl 塩 (40 mg, 94% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主な異性体): δ 9.72 (brs, 1H) 9.66 (brs, 1H) 8.82 (brs, 1H) 8.58 (s, 1H) 8.38 (dd, J=1.6 及び 7.6 Hz (1H) 8.11 (brs, 1H) 7.98 (s, 1H) 7.38 (m, 2H) 4.44 (brs, 2H) 4.29 (brm, 4H) 3.35 (brm, 4H) 1.47 (s, 9H) 1.31 (brm, 3H); MS (ESI) m/z: 575.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0711】

##### 実施例 272:

一般的方法Bを使用して、実施例 B31 のカルバメート (0.123 g, 0.493 mmol) 及び実施例 A3 (0.130 g, 0.411 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.068 g, 33%) を得た。MS (ESI) m/z: 508.0 (M+H<sup>+</sup>)。実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-

フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.068g、0.134mmol)及びMeNH<sub>2</sub>(THF中2.0M、1.4mL)を反応させ、白色固体として1-(3-シクロペンチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.013g、20%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.02(s, 1H) 8.89(d, J=2.0Hz, 1H) 8.73(s, 1H) 8.49(d, J=7.6Hz, 1H) 7.95(m, 1H) 7.92(m, 1H) 7.38-7.34(m, 2H) 6.11(s, 1H) 3.70-3.68(m, 6H) 2.99-2.94(m, 4H) 1.99-1.94(m, 2H) 1.73-1.68(m, 2H) 1.67-1.60(m, 4H); MS(ESI) m/z: 491.2(M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0712】

##### 実施例273:

一般的方法Dを使用して、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸(75mg、0.360mmol)、DPPA(0.116ml、0.541mmol)及び実施例A58(129mg、0.396mmol)を反応させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ(10%のEtOAc/ヘキサン~100%のEtOAc)で精製し、白色固体として1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(111mg、58%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.37(s, 1H) 9.17(s, 1H) 8.63-8.61(m, 1H) 8.44(s, 1H) 8.37-8.35(m, 1H) 7.82(s, 1H) 7.53-7.48(m, 1H) 7.41-7.38(1H) 7.29-7.24(m, 2H) 6.96(brm, 1H) 6.44(brs, 1H) 2.86(d, J=4.4Hz, 3H) 1.53(d(J=6.8Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 532.0(M+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0713】

##### 実施例274:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.1mg、0.534mmol)及び実施例A33(0.093mg、0.267mmol)を反応させ、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(0.115mg、81%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.45(s, 1H) 8.17(d, J=9Hz, 1H) 8.05(s, 1H) 7.78(s, 1H) 7.58(d, J=10.5Hz, 1H) 7.52(m, 2H) 7.35(m, 1H) 7.08(brs, 1H) 6.27(s, 1H) 4.18(q, J=6Hz, 2H) 2.89(brs, 3H) 1.24(t, J=6Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 534.0(M+H<sup>+</sup>)。 30 40

#### 【0714】

##### 実施例275:

一般的方法Fを使用して、1-クロロ-4-イソシアナト-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン(0.100g、0.451mmol)及び実施例A24(0.141g、0.451mmol)を反応させ、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(0.172g、7%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR、400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 9.54(s, 1H) 8.72(brs, 1H) 8.49(s, 1H) 8.36(m, 1H) 8.14(brs, 1H) 7.91(s, 1H) 7.64(m, 2H) 7.38-7.26(m, 2H 50

) 7.05 (m, 1H) 6.27 (s, 1H) 4.18 (q, J=6 Hz, 2H) 2.89 (d, J=5.5 Hz, 3H) 1.25 (t, J=6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 534.0 (M+H<sup>+</sup>)。

【0715】

実施例276:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナトベンゼン (0.05 g、0.420 mmol) 及び実施例A33 (0.146 g、0.420 mmol) を反応させ、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-フェニル尿素 (0.180 g、92%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.16 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 8.22 (d, J=9 Hz, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.58 (d, J=10.5 Hz, 1H) 7.46 (s, 1H) 7.44 (s, 1H) 7.30 (m, 2H) 7.08 (m, 1H) 7.00 (s, 1H) 6.27 (s, 1H) 4.18 (q, J=5 Hz, 2H) 2.89 (d, J=5 Hz, 3H) 1.24 (t, J=6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 466.0 (M+H<sup>+</sup>)。

10

【0716】

実施例277:

一般的方法Dを使用して、2,3-ジフルオロ安息香酸 (0.100 g、0.633 mmol) 及び実施例A33 (0.219 g、0.633 mmol) を反応させ、1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)尿素 (0.172 g、54%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.27 (s, 1H) 9.24 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 8.22 (d, J=10 Hz, 1H) 7.96 (m, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.58 (d, J=12 Hz, 1H) 7.18-7.00 (m, 3H) 6.27 (s, 1H) 4.17 (q, J=6 Hz, 2H) 2.90 (d, J=5.5 Hz, 3H) 1.24 (t, J=6 Hz, 3H)。MS (ESI) m/z: 502.0 (M+H<sup>+</sup>)。

20

【0717】

実施例278:

実施例265と同様の手順を使用して、実施例A39 (100 mg、0.319 mmol)、PhMe中の20%のCOCl<sub>2</sub> (0.185 ml、0.351 mmol) 及び4-アミノテトラヒドロピラン (32.3 mg、0.319 mmol) を反応させ、逆相クロマトグラフィ (MeCN (重量/0.1% TFA) / H<sub>2</sub>O (重量/0.1% TFA)) によって直接精製し、ほぼ白い固体として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イル)尿素 (46 mg、33%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.60 (br s, 1H) 8.13 (br s, 1H) 7.92 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.83 (br q, 1H) 7.65 (s, 1H) 7.06 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.64 (d, J=7.2 Hz, 1H) 3.81-3.76 (m, 2H) 3.68-3.57 (m, 1H) 3.59 (br s, 3H) 3.39-3.33 (m, 2H) 2.90 (br s, 3H) 2.04 (s, 3H) 1.79-1.76 (m, 2H) 1.38-1.30 (m, 2H); MS (ESI) m/z: 441.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

40

【0718】

実施例279:

実施例265と同様の手順を使用して、実施例A39 (0.100 g、0.319 mmol)、PhMe中の20%の重量%COCl<sub>2</sub> (0.185 ml、0.351 mmol) 及び1-Cbz-4-アミノピペリジン (0.075 g、0.319 mmol) を反応させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ (EtOAc / ヘキサン) により精製し、白色固

50

体としてベンジル 4- (3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (8-メチル-2- (メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) ウレイド) ピペリジン-1-カルボキシレート (80 mg、44%の収率) を得た。MS (ESI) m/z: 574. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0719】

ベンジル 4- (3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (8-メチル-2- (メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) ウレイド) ピペリジン-1-カルボキシレート (80 mg、0. 139 mmol) を、MeOH (5 mL) 中、10%の Pd/C (50%の H<sub>2</sub>O) (98 mg、0. 046 mmol) 上で水素化した (1 気圧)。3 時間後、反応混合液をセライトで濾過し、MeOH で十分に洗浄した。合わせた濾過液を濃縮乾燥し、粗生成物を、逆相クロマトグラフィ (MeCN (重量/0. 1% TFA) /H<sub>2</sub>O (重量/0. 1% TFA)) により精製し、白色固体として 1- (2-フルオロ-4-メチル-5- (8-メチル-2- (メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) -3- (ピペリジン-4-イル) 尿素のトリフルオロ酢酸塩 (12 mg、15%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8. 54 (br s, 1H) 8. 38 (br m, 1H) 8. 14 (br m, 1H) 8. 03 (br s, 1H) 7. 84-7. 74 (m, 2H) 7. 58 (s, 1H) 7. 02 (d, J=12. 4 Hz, 1H) 6. 70 (d, J=7. 2 Hz, 1H) 3. 63 (m, 1H) 3. 59 (br s, 3H) 3. 15-3. 13 (m, 2H) 2. 97-2. 92 (m, 2H) 2. 90 (br s, 3H) 1. 99 (s, 3H) 1. 93-1. 89 (m, 2H) 1. 50-1. 40 (m, 2H) ; MS (ESI) m/z: 440. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0720】

##### 実施例 280 :

一般的方法 C を使用して、B18 の TROC カルバメート (80 mg、0. 25 mmol) 及び実施例 A58 (83 mg、0. 254 mmol) を反応させ、1- (3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル) -3- (2-フルオロ-5- (1-イソプロピル-7- (メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (43 mg、34%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10. 4 (s, 1H) 8. 82 (d, J=1. 6 Hz, 1H) 8. 51 (br s, 1H) 8. 42 (dd, J=1. 6 及び 7. 6 Hz (1H) 7. 90 (s, 1H) 7. 38 (m, 1H) 7. 06 (q, J=4. 8 Hz, 1H) 6. 52 (br s, 1H) 6. 16 (s, 1H) 2. 94 (d, J=4. 8 Hz, 3H), 1. 62 (d, J=7. 2 Hz, 6H) 1. 32 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z: 493. 2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0721】

##### 実施例 281 :

一般的方法 F を使用して、実施例 A24 (100 mg、0. 320 mmol) 及び α, α-トリフルオロ-*m*-トリルイソシアネート (0. 066 mL、0. 480 mmol) を反応させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ (5%の EtOAc /ヘキサン~100%の EtOAc) により精製し、白色固体として 1- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) -3- (3- (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (8 mg、5%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9. 47 (s, 1H) 8. 68 (br s, 1H) 8. 46 (s, 1H) 8. 40-8. 37 (m, 1H) 7. 88 (s, 1H) 7. 67-7. 62 (m, 3H) 7. 34-7. 24 (m, 2H) 7. 01 (br q, 1H) 6. 23 (s, 1H) 4. 16 (q, J=6. 4 Hz, 2H) 2. 86 (d, J=4. 4 Hz, 3H) 1. 23 (t, J=6. 4 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z: 500. 3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0722】

実施例 282 :

一般的方法 F を使用して、1-イソシアナトベンゼン (0.036 g、0.302 mmol) 及び実施例 A58 (0.1 g、0.302 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニル尿素 (0.94 g、70% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.03 (s, 1H) 8.62 (s, 1H) 8.49 (s, 1H) 8.42 (d, J = 8 Hz, 1H) 7.86 (s, 1H) 7.52 (s, 1H) 7.50 (s, 1H) 7.32 (m, 4H) 7.03 (m, 2H) 6.50 (br s, 1H) 3.40 (s, 1H) 2.91 (d, J = 6 Hz, 3H) 1.60 (d, J = 6 Hz, 6H) ; MS (ESI) m/z : 446.3 (M+H<sup>+</sup>)。 10

## 【0723】

実施例 283 :

一般的方法 B を使用して、実施例 B48 のカルバメート (0.084 g、0.401 mmol) 及び実施例 A12 (0.060 g、0.20 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-イソプロピル-1H-ピラゾル-4-イル)尿素 (0.074 g、82%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.82 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.58 (d, J = 1.6 Hz, 1H) 8.50 (d, J = 8.0 Hz, 1H) 7.96 - 7.79 (m, 3H) 7.46 (s, 1H) 7.34 - 7.31 (m, 2H) 4.50 (m, 1H) 3.71 (s, 3H) 2.99 (m, 3H) 1.45 (d, J = 6.8 Hz, 1H) ; MS (ESI) m/z : 451.2 (M+H<sup>+</sup>)。 20

## 【0724】

実施例 284 :

一般的方法 F を使用して、1-イソシアナトナフタレン (0.05 g、0.29 mmol) 及び実施例 A33 (0.1 g、0.29 mmol) を反応させ、白色固体 (0.121 g、79% の収率) として 1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(ナフタレン-1-イル)尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.26 (br s, 2H) 8.48 (s, 1H) 8.32 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 8.21 (d, J = 8.8 Hz, 1H) 8.05 (dd, J = 7.6 Hz, 0.8 Hz, 1H) 7.98 (d, J = 8.4 Hz, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.71 - 7.58 (m, 4H) 7.51 (t, J = 8.0 Hz, 1H) 7.11 (q, J = 4.8 Hz, 1H) 6.30 (s, 1H) 4.20 (q, J = 6.8 Hz, 2H) 2.92 (d, J = 4.8 Hz, 3H) 1.27 (t, J = 6.8 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 516.0 (M+H<sup>+</sup>)。 30

## 【0725】

実施例 285 :

一般的方法 D を使用して、2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)安息香酸 (75 mg、0.360 mmol)、DPPA (0.116 ml、0.541 mmol) 及び実施例 A24 (124 mg、0.396 mmol) を反応させ、フラッシュカラムクロマトグラフィ (5% の EtOAc / ヘキサン ~ 100% の EtOAc) で精製し、白色固体として 1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (66 mg、35% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.38 (br s, 1H) 9.18 (br s, 1H) 8.64 - 8.62 (m, 1H) 8.47 (s, 1H) 8.44 - 8.41 (m, 1H) 7.89 (s, 1H) 7.53 - 7.48 (m, 1H) 7.41 - 7.38 (m, 1H) 7.33 - 7.26 (m, 2H) 7.01 (br q, 1H) 6.23 (s, 1H) 40

) 4. 17 (q, J = 7. 6 Hz, 2H) 2. 86 (d, J = 4. 4 Hz, 3H) 1. 23 (t, J = 7. 6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 518. 2 (M+H<sup>+</sup>).

【0726】

実施例286:

一般的方法Bを使用して、プロプ-1-エン-2-イル5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イルカルバメート (0. 06 g, 0. 25 mmol) 及び実施例A24 (0. 08 g, 0. 25 mmol) を反応させ、白色固体 (0. 08 g, 64% の収率) として1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11. 16 (s, 1H) 9. 00 (s, 1H) 8. 54 (s, 1H) 8. 45 (d, J = 6. 4 Hz, 1H) 7. 98 (s, 1H) 7. 47-7. 36 (m, 2H) 7. 13-7. 10 (m, 1H) 6. 31 (s, 1H) 4. 28-4. 22 (m, 2H) 2. 94 (d, J = 4. 8 Hz, 3H) 1. 46 (s, 9H) 1. 31 (t, J = 6. 8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 496. 3 (M+H<sup>+</sup>).

【0727】

実施例287:

一般的方法Bを用いて、プロプ-1-エン-2-イル5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イルカルバメート (0. 07 g, 0. 3 mmol) 及び実施例A30 (0. 096 g, 0. 29 mmol) を反応させ、白色固体 (0. 09 g, 60% の収率) として1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11. 12 (s, 1H) 8. 95 (s, 1H) 8. 51 (s, 1H) 7. 96 (d, J = 8. 8 Hz, 1H) 7. 78 (s, 1H) 7. 28 (d, J = 7. 6 Hz, 1H) 7. 10 (d, J = 4. 8 Hz, 1H) 6. 34 (s, 1H) 4. 25 (q, J = 6. 8 Hz, 2H) 2. 96 (d, J = 4. 8 Hz, 3H) 2. 18 (s, 3H) 1. 45 (s, 9H) 1. 31 (t, J = 6. 8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 510. 2 (M+H<sup>+</sup>).

【0728】

実施例288:

一般的方法Dを使用し、トリエチルアミン (0. 06 g, 0. 56 mmol) 及びDPPA (0. 15 g, 0. 56 mmol) の存在下、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-カルボン酸 (0. 051 g, 0. 28 mmol) 及び実施例A58 (0. 09 g, 0. 28 mmol) を反応させ、白色固体 (0. 085 g, 60% の収率) として1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9. 00 (s, 1H) 8. 89 (s, 1H) 8. 51 (s, 1H) 8. 44-8. 42 (m, 1H) 7. 87 (s, 1H) 7. 35-7. 33 (m, 2H) 7. 07-7. 04 (1H m) 6. 52 (br s, 1H) 6. 17 (s, 1H) 3. 69 (s, 3H) 2. 94 (d, J = 4. 8 Hz, 3H) 1. 61 (d, J = 7. 2 Hz, 3H) 1. 28 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 506. 2 (M+H<sup>+</sup>).

【0729】

実施例289:

一般的方法Dを使用して、実施例B50 (0. 041 g, 0. 23 mmol) 及び実施例A12 (0. 069 g, 0. 23 mmol) を反応させ、茶色の固体として1-(1-シクロペンチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジ

10

20

30

40

50

ン-6-イル) フェニル) 尿素 (0.033 g、30%) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.82 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.58 (d, J=1.6 Hz, 1H) 8.50 (d, J=8.0 Hz, 1H) 7.96-7.79 (m, 3H) 7.47 (s, 1H) 7.35-7.32 (m, 2H) 4.70 (m, 1H) 3.71 (s, 3H) 2.99 (m, 3H) 2.14-2.09 (m, 2H) 1.98-1.92 (m, 2H) 1.86-1.82 (m, 2H) 1.71-1.97 (m, 2H); MS (ESI) m/z : 477.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0730】

##### 実施例 290 :

一般的方法 B を使用して、プロパー-1-エン-2-イル 5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イルカルバメート (0.081 g、0.33 mmol) 及び実施例 A49 (0.11 g、0.33 mmol) を反応させ、白色固体 (0.09 g、52% の収率) として 1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 11.17 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 8.73 (s, 1H) 8.42 (br s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.90-7.87 (m, 1H) 7.45-7.37 (m, 2H) 5.89 (br s, 1H) 3.00 (d, J=4.4 Hz, 3H) 1.69 (d, J=6.4 Hz, 6H) 1.47 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 511.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0731】

##### 実施例 291 :

一般的方法 B を使用して、実施例 B19 のカルバメート (70 mg、0.31 mmol) 及び実施例 A36 (80 mg、0.28 mmol) を反応させ、1-(1-tert-ブチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (55 mg、33% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.80 (s, 1H) 8.61 (s, 1H) 8.58 (br s, 1H) 8.53 (dd, J=1.6 及び 7.6 Hz (1H) 8.09 (s, 1H) 7.91 (s, 1H) 7.71 (m, 2H) 7.64 (m, 1H) 7.49 (s, 1H) 7.45 (m, 2H) 7.33 (m, 2H) 7.08 (q, J=4.0 Hz, 1H) 2.78 (d, J=4.0 Hz, 3H) 1.57 (s, 9H); MS (ESI) m/z : 526.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0732】

##### 実施例 292 :

一般的方法 C を使用して、実施例 B20 の TROC カルバメート (80 mg、0.27 mmol) 及び実施例 A36 (96 mg、0.27 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1-フェニル-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル) 尿素 (55 mg、33% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.4 (s, 1H) 8.84 (s, 1H) 8.60 (s, 1H) 8.52 (dd, J=1.6 及び 7.6 Hz (1H) 8.12 (s, 1H) 7.67 (m, 3H) 7.41 (m, 4H) 7.09 (q, J=4.0 Hz, 1H) 6.12 (s, 1H) 5.40 (s, 1H) 2.98 (m, 1H) 2.77 (d, J=4.0 Hz, 1H) 1.28 (d, J=6.8 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 513.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0733】

##### 実施例 293 :

一般的方法 F を使用して、3-(トリフルオロメチル) フェニルイソシアネート (50 mg、0.274 mmol) 及び実施例 A40 (70 mg、0.274 mmol) を反応させ、1-(2-フルオロ-5-(2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジ

ン-3-イル)フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素(69 mg、57%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 12.2 (s, 1H) 9.44 (s, 1H) 8.93 (s, 1H) 8.72 (br s, 1H) 8.44 (m, 2H) 8.16 (s, 1H) 8.05 (br s, 1H) 7.52 (m, 2H) 7.41 (m, 1H) 7.32 (m, 2H) 7.22 (d, J=5.6 Hz, 1H); MS (ESI) m/z: 443.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0734】

##### 実施例294:

一般的方法Cを使用して、実施例B20のTROCCカルバメート(0.145 g、0.482 mmol)及び実施例A26(0.075 g、0.0241 mmol)を反応させ、白色固体として1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル)尿素(0.0612 g、55%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.44 (s, 1H) 8.82 (s, 1H) 8.53 (s, 1H) 8.01 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.81 (s, 1H) 7.31 (d, J=12.4 Hz, 1H) 7.19 (m, 1H) 6.31 (s, 1H) 6.11 (s, 1H) 3.65 (s, 3H) 3.04-2.99 (m, 4H) 2.23 (s, 3H) 1.30 (d, J=7.2 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 465.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0735】

##### 実施例295:

一般的方法Cを使用して、実施例B20のTROCCカルバメート(0.145 g、0.482 mmol)及び実施例A30(0.079 g、0.0241 mmol)を反応させ、白色固体として1-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾル-5-イル)尿素(0.017 g、15%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.31 (s, 1H) 8.68 (s, 1H) 8.41 (s, 1H) 7.88 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.68 (s, 1H) 7.17 (d, J=12.4 Hz, 1H) 7.01 (m, 1H) 6.25 (s, 1H) 5.98 (s, 1H) 4.15 (m, 1H) 2.91-2.86 (m, 4H) 2.09 (s, 3H) 1.24-1.16 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 479.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0736】

##### 実施例296:

一般的方法Cを使用して、実施例B18のTROCCカルバメート(0.152 g、0.483 mmol)及び実施例A62(0.079 g、0.241 mmol)を反応させ、白色固体として1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(4-クロロ-3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(0.0423 g、36%)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.25 (s, 1H) 9.02 (s, 1H) 8.45 (s, 1H) 7.78 (s, 1H) 7.58 (d, J=1.6 Hz, 1H) 7.50-7.41 (m, 2H) 7.10 (m, 1H) 6.28 (s, 1H) 6.08 (s, 1H) 4.18 (m, 2H) 2.90 (d, J=4.8 Hz, 3H) 1.27-1.19 (m, 12H); MS (ESI) m/z: 495.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0737】

##### 実施例297:

CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>(1 mL)中の、実施例96で得た1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(15 mg、0.030 mmol)の懸濁液を、mCPBA(70%、8.

10

20

30

40

50

94 mg、0.036 mmol) で処理した。30 分後に、メタノール (0.050 mL、1.2 mmol) 及びトリエチルアミン (0.020 mL、0.14 mmol) を添加し、得られる混合液を一晩 40 °C で加熱した。反応液を真空内で濃縮し、クロマトグラフィーで精製し、1-(3-tert-ブチルイソキサゾール-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(2-メトキシ-8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-4-メチルフェニル) 尿素を得た (8.6 mg、59% の収率)。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.32 (s, 1H) 8.93 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) 7.93 (d, J=8.3 Hz, 1H) 7.90 (s, 1H) 7.20 (d, J=12.3 Hz, 1H) 6.00 (s, 1H) 4.02 (s, 3H) 3.63 (s, 3H) 2.09 (s, 3H) 1.21 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 481.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0738】

##### 実施例 298 :

一般的方法 F を使用して、実施例 A33 (100 mg、0.288 mmol) 及びシクロヘキシルイソシアネート (0.074 mL、0.577 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(4-クロロ-5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)-3-シクロヘキシル尿素 (37 mg、27% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.39 (s, 1H) 8.29 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.14 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.41 (d, J=11.2 Hz, 1H) 7.30 (brs, 1H) 6.80 (s, 1H) 6.61-6.58 (m, 2H) 6.28 (s, 1H) 4.08 (q, J=6.81 Hz, 2H) 3.40 (brm, 1H) 2.83 (s, 3H) 1.75-1.68 (m, 2H) 1.61-1.55 (m, 2H) 1.46-1.40 (m, 1H) 1.25-1.05 (m, 5H) 1.15 (t, J=7.2 Hz, 3H) ; MS (ESI) m/z : 472.2 (M+H<sup>+</sup>), 474.2 (M+2+H<sup>+</sup>)。 20

#### 【0739】

##### 実施例 299 :

実施例 A11 と同様に、実施例 A41 (125 mg、0.363 mmol)、mCPBA (107 mg、0.436 mmol) 及び THF 中の 2 M の MeNH<sub>2</sub> を反応させ、6-(5-アミノ-4-フルオロ-2-メチルフェニル)-8-エチル-2-(メチルアミノ)ピリド [2,3-d] ピリミジン-7(8H)-オン (67 mg、0.205 mmol) を得た。次に、一般的方法 F に従い、それをシクロヘキシルイソシアネート (0.105 mL、0.822 mmol) と反応させ、白色固体として 1-シクロヘキシル-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素 (11 mg、12% の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.60 (brs, 1H) 8.11-8.09 (m, 1H) 7.94-7.92 (m, 1H) 7.79 (brm, 1H) 7.62 (s, 1H) 7.05 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.54 (d, J=8.0 Hz, 1H) 4.33 (brq, 2H) 3.43-3.37 (m, 1H) 2.88 (d, J=4.0 Hz, 3H) 2.02 (s, 3H) 1.77-1.73 (m, 2H) 1.65-1.60 (m, 2H) 1.52-1.46 (m, 1H) 1.34-1.05 (m, 5H) 1.22 (brt, 3H) ; MS (ESI) m/z : 453.3 (M+H<sup>+</sup>)。 40

#### 【0740】

##### 実施例 300 :

一般的方法 F を使用して、実施例 A26 (0.100 g、0.320 mmol) 及びシクロヘキシルイソシアネート (0.041 mL、0.320 mmol) を反応させ、オフホワイトの固体として 1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジ 50

ン-3-イル) フェニル) 尿素 (77 mg、55%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 8.38 (s, 1H) 8.10 (d, J=2.0 Hz, 1H) 7.93 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.63 (s, 1H) 7.06-7.02 (m, 2H) 6.54 (d, J=7.6 Hz, 1H) 6.17 (s, 1H) 3.50 (s, 3H) 3.46-3.36 (m, 1H) 2.85 (d, J=5.2 Hz, 3H) 2.03 (s, 3H) 1.81-1.75 (m, 2H) 1.73-1.56 (m, 2H) 1.48-1.45 (m, 1H) 1.38-1.09 (m, 5H) ; MS (ESI) m/z : 438.3 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0741】

##### 実施例 301 :

一般的方法 B を使用して、実施例 B39 (125 mg、0.66 mmol) 及び実施例 A26 (114 mg、0.366 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(1-tert-ブチル-1H-インダゾル-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (77 mg、40%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.04 (brs, 1H) 8.41 (s, 1H) 8.09 (dd, J=8.4 及び 14.0 Hz, 1H) 7.77 (d, J=8.4 Hz, 1H) 7.70 (s, 1H) 7.37 (dd, J=7.6 及び 15.6 Hz, 1H) 7.20 (d, J=12.0 Hz, 1H) 7.09-7.05 (m, 2H) 6.19 (s, 1H) 3.52 (s, 3H) 2.86 (d, J=5.2 Hz, 3H) 2.09 (s, 3H) 1.72 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 528.3 (M+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0742】

##### 実施例 302 :

一般的方法 B を使用して、実施例 B39 (125 mg、0.66 mmol)、実施例 A28 (138 mg、0.415 mmol) を反応させ、白色固体として 1-(1-tert-ブチル-1H-インダゾル-3-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素 (47 mg、21%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 10.15 (brs, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.33 (d, J=8.8 Hz, 1H) 8.06 (d, J=7.6 Hz, 1H) 7.78 (dd, J=4.4 及び 8.8 Hz, 1H) 7.62 (d, J=10.4 v Hz, 1H) 7.40-7.36 (m, 1H) 7.13-7.06 (m, 2H) 6.18 (s, 1H) 3.51 (s, 3H) 2.86 (d, J=4.8 Hz, 3H) 1.72 (s, 9H) ; MS (ESI) m/z : 548.3 (M+H<sup>+</sup>), 550.3 (M+2+H<sup>+</sup>) 。

#### 【0743】

##### 実施例 303 :

一般的方法 D を使用して、DPPA (65 μL、0.30 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (42 μL、0.30 mmol) の存在下、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-カルボン酸 (50 mg、0.27 mmol) 及び実施例 A19 (0.10 g、0.27 mmol) を反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(8-シクロペンチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素を得た。

#### 【0744】

実施例 A1 と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(8-シクロペンチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素 (150 mg、0.27 mmol) を mCPBA (70 重量%、74 mg、0.30 mmol)、次に 2 M のメチルアミン (1.4 mL) で処理し、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(8-シクロペ

10

20

30

40

50

ンチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素(67mg、46%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>、主な異性体): δ 9.04(s, 1H) 8.94(d, J=2.4Hz, 1H) 8.76(b r s, 1H) 8.46(b r d, J=7.6Hz, 1H) 7.93(s, 1H) 7.74(b r q, J=4.8Hz, 1H) 7.38(m, 2H) 6.21(s, 1H) 6.04(m, 1H) 3.73(s, 3H) 3.01(d, J=4.8Hz, 3H) 2.49(b r s, 1H) 2.33(b r s, 1H) 2.11(s, 3H) 2.11(b r s, 2H) 1.90(b r s, 2H) 1.74(b r s, 2H) 1.31(s, 9H); MS(ESI) m/z: 533.3 (M+H<sup>+</sup>)。

10

## 【0745】

## 実施例304:

一般的方法Dを使用して、実施例B45(100mg、0.549mmol)、トリエチルアミン(64mg、0.631mmol)、実施例A58(179mg、0.549mmol)及びDPPA(174mg、0.631mmol)を反応させ、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素(101mg、36%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 1.68(d, 6H) 1.69(s, 9H) 2.46(s, 3H) 3.00(d, 3H) 4.16-4.18(h e p, 1H) 6.58(b r s, 1H) 7.11(b r s, 1H) 7.35-7.38(m, 2H) 7.59(s, 1H) 7.92(s, 1H) 8.30(s, 1H) 8.49-8.51(m, 1H) 8.57(s, 1H) 8.69(b r s, 1H); MS(ESI) m/z: 506.2 (M+H<sup>+</sup>)。

20

## 【0746】

## 実施例305:

一般的方法Dを使用して、実施例B49(134mg、0.501mmol)、トリエチルアミン(58mg、0.577mmol)、実施例A13(135mg、0.501mmol)及びDPPA(159mg、0.577mmol)を反応させ、逆相クロマトグラフィ(Bio t a g e C18-25カラム、30-100%のアセトニトリル/水)で精製し、1-(2-フルオロ-5-(8-メチル-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-メチル-4-(1-メチル-1H-インドール-5-イル)ピリミジン-5-イル)尿素(34mg、12%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 2.60(s, 3H) 3.69(s, 3H) 3.83(s, 3H) 6.55(s, 1H) 7.30-7.32(m, 2H) 7.41-7.42(m, 1H) 7.48(d, 1H) 7.60(d, 1H) 7.91(s, 1H) 8.13(s, 1H) 8.47-8.49(m, 1H) 8.58(s, 1H) 9.05(b r s, 1H) 9.10-9.25(m, 2H) 9.11(s, 1H); MS(ESI) m/z: 535.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

## 【0747】

## 実施例306:

一般的方法Dを使用して、2,3-ジフルオロ安息香酸(0.030g、0.190mmol)を、ジオキササン(2ml)中のトリエチルアミン(0.058g、0.569mmol)の存在下、DPPA(0.0104g、0.380mmol)と室温で1時間反応させ、更に80℃で2時間、実施例A49(0.062g、0.190mmol)で処理し、1-(2,3-ジフルオロフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.065g、71%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR、400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>: δ 9.31(b r s, 1H) 9.18(s, 1H) 8.72(s, 1H) 8.47(d, J=7Hz, 1H) 8.07(m, 1H) 7.90(

40

50

s, 1H) 7.86 (m, 1H) 7.36 (d, J=8.5 Hz, 1H) 7.21 (m, 1H) 7.12 (m, 1H) 5.85 (brs, 1H) 2.90 (d, J=5 Hz, 3H) 1.67 (d, J=6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 483.3 (M+H<sup>+</sup>)  
。

**【0748】**実施例307:

一般的方法Gを使用して、2, 2, 2-トリクロロエチル ピリジン-3-イルカルバメート (0.060 g, 0.223 mmol) を、90℃で15時間、ジオキサン (3 ml) 中のN-メチルピロリジン (0.019 g, 0.223 mmol) の存在下、実施例A49 (0.073 g, 0.223 mmol) と反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(ピリジン-3-イル) 尿素 (0.025 g, 25%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.34 (s, 1H) 8.79 (s, 1H) 8.72 (s, 1H) 8.68 (d, J=2.5 Hz, 1H) 8.43 (d, J=8 Hz, 1H) 8.27 (m, 1H) 8.05 (m, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.86 (m, 1H) 7.40 (dd, J=9.5 Hz, 1H) 7.37 (m, 2H) 5.85 (brs, 1H) 2.90 (d, J=5 Hz, 3H) 1.67 (d, J=6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 448.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0749】**実施例308:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナト-3-(トリフルオロメチル) ベンゼン (0.060 g, 0.321 mmol) を、メチレンクロライド (2 ml) 中で実施例A49 (0.060 g, 0.183 mmol) と6時間反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(3-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (0.090 g, 95%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.52 (s, 1H) 8.79 (brs, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.43 (d, J=8 Hz, 1H) 8.17 (s, 1H) 7.92 (s, 1H) 7.86 (m, 1H) 7.62 (m, 2H) 7.37 (m, 2H) 5.85 (brs, 1H) 2.90 (d, J=5 Hz, 3H) 1.67 (d, J=6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 515.2 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0750】**実施例309:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナトベンゼン (0.050 g, 0.420 mmol) を、メチレンクロライド (2 ml) 中で実施例A49 (0.060 g, 0.183 mmol) と6時間反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-フェニル尿素 (0.065 g, 79%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.18 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.68 (brs, 1H) 8.48 (d, J=8 Hz, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.89 (m, 1H) 7.56 (m, 2H) 7.38 (m, 4H) 7.10 (m, 1H) 5.85 (brs, 1H) 2.90 (d, J=5 Hz, 3H) 1.67 (d, J=6 Hz, 6H); MS (ESI) m/z: 447.3 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0751】**実施例310:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナトナフタレン (0.060 g, 0.355 mmol) を、メチレンクロライド (2 ml) 中で実施例A49 (0.060 g, 0.183 mmol) と6時間反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(ナフタレン-1-イル) 尿素 (0.070 g, 42%の収率)

を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.28 (s, 1H) 9.20 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.57 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H) 8.27 (d,  $J=9\text{ Hz}$ , 1H) 8.17 (m, 1H) 8.04 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.77–7.55 (m, 4H) 7.37 (m, 2H) 5.85 (brs, 1H) 2.90 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 3H) 1.67 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 6H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 497.2 (M+H $^+$ )。

#### 【0752】

##### 実施例 311 :

一般的方法 F を使用して、1-クロロ-4-イソシアナト-2-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.06 g、0.271 mmol) を、メチレンクロライド (2 ml) 中で実施例 A49 (0.06 g、0.183 mmol) と 6 時間反応させ、1-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.080 g、80% の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.62 (s, 1H) 8.79 (s, 1H) 8.74 (s, 1H) 8.40 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H) 8.21 (s, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.89 (m, 1H) 7.71 (s, 2H) 7.40 (m, 2H) 5.85 (brs, 1H) 2.90 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 3H) 1.67 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 6H) : MS (ESI)  $m/z$  : 549.0 (M+H $^+$ )。

#### 【0753】

##### 実施例 312 :

一般的方法 F を使用して、1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル)ベンゼン (0.060 g、0.293 mmol) を、メチレンクロライド (2 ml) 中で実施例 A49 (0.06 g、0.183 mmol) と 6 時間反応させ、1-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル)フェニル)尿素 (0.075 g、48.2% の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.51 (s, 1H) 9.31 (s, 1H) 8.76 (m, 2H) 8.50 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H) 7.95 (s, 1H) 7.90 (m, 1H) 7.63 (m, 1H) 7.52 (m, 1H) 7.42 (s, 1H) 7.40 (s, 1H) 5.85 (brs, 1H) 2.90 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 3H) 1.67 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 6H) : MS (ESI)  $m/z$  : 533.0 (M+H $^+$ )。

#### 【0754】

##### 実施例 313 :

一般的方法 F を使用して、3-イソシアナトベンゾニトリル (0.06 g、0.416 mmol) を、メチレンクロライド (2 ml) 中で実施例 A49 (0.06 g、0.183 mmol) と 6 時間反応させ、1-(3-シアノフェニル)-3-(2-フルオロ-5-(8-イソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素 (0.068 g、79% の収率) を得た。 $^1\text{H}$  NMR (400 MHz, DMSO- $d_6$ ) :  $\delta$  9.51 (s, 1H) 8.83 (s, 1H) 8.75 (s, 1H) 8.43 (d,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H) 8.11 (m, 1H) 7.93 (s, 1H) 7.89 (m, 1H) 7.75 (m, 1H) 7.60 (t,  $J=8\text{ Hz}$ , 1H) 7.54 (m, 1H) 7.37 (m, 2H) 5.85 (brs, 1H) 2.90 (d,  $J=5\text{ Hz}$ , 3H) 1.67 (d,  $J=6\text{ Hz}$ , 6H) ; MS (ESI)  $m/z$  : 472.2 (M+H $^+$ )。

#### 【0755】

##### 実施例 314 :

一般的方法 F を使用して、イソシアナトシクロヘキサン (0.050 g、0.399 mmol) を、ピリジン (2 ml) 中で実施例 A49 (0.070 g、0.214 mmol) と 50℃ で 3 時間反応させ、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(8-イ

ソプロピル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.03g、31%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.74(s, 1H) 8.47(d, J=9Hz, 1H) 8.31(brs, 1H) 7.88(s, 2H) 7.27(m, 2H) 6.72(d, J=9Hz, 1H) 5.87(brs, 1H) 3.58(m, 1H) 3.00(d, J=5Hz, 3H) 1.95-1.20(m, 10H) 1.70(d, J=6Hz, 6H); MS(ESI) m/z: 453.3 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0756】

##### 実施例315:

一般的方法Fを使用して、イソシアナトシクロヘキサン(0.050g、0.399mmol)を、ピリジン(2ml)中の実施例A12(0.070g、0.234mmol)と50℃で3時間反応させ、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素(0.045g、45%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.76(s, 1H) 8.50(d, J=9Hz, 1H) 8.31(brs, 1H) 7.88(s, 2H) 7.29(m, 2H) 6.72(d, J=9Hz, 1H) 3.71(s, 3H) 3.58(m, 1H) 3.00(d, J=5Hz, 3H) 1.95-1.20(m, 10H); MS(ESI) m/z: 425.2 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0757】

##### 実施例316:

一般的方法Fを使用して、イソシアナトシクロヘキサン(0.100g、0.799mmol)を、50℃で2時間、ピリジン(2ml)中で実施例A28(0.100g、0.301mmol)と反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-シクロヘキシル尿素(0.082g、60%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.39(s, 1H) 8.32(brs, 1H) 8.17(d, J=9Hz, 1H) 7.70(s, 1H) 7.43(d, J=11.5Hz, 1H) 7.08(m, 1H) 6.62(d, J=8Hz, 1H) 6.15(s, 1H) 3.49(s, 3H) 3.41(m, 1H) 2.86(d, J=5Hz, 3H) 1.85-1.45(m, 5H) 1.35-1.20(m, 5H); MS(ESI) m/z: 458.1 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0758】

##### 実施例317:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナトベンゼン(0.050g、0.420mmol)を、13時間、酢酸エチル(2ml)中で実施例A28(0.070g、0.210mmol)と反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-フェニル尿素(0.080g、84%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.08(s, 1H) 8.68(brs, 1H) 8.40(s, 1H) 8.17(d, J=9Hz, 1H) 7.74(s, 1H) 7.53(d, J=11.5Hz, 1H) 7.41(m, 1H) 7.26(m, 1H) 7.10(m, 1H) 6.96(m, 1H) 6.15(s, 1H) 3.49(s, 3H) 2.86(d, J=5Hz, 3H); MS(ESI) m/z: 452.0 (M+H<sup>+</sup>)。

#### 【0759】

##### 実施例318:

一般的方法Fを使用して、1-イソシアナトナフタレン(0.050g、0.296mmol)を、室温で13時間、酢酸エチル(2ml)中で実施例A28(0.070g、0.210mmol)と反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-

10

20

30

40

50

イル) フェニル) - 3 - (ナフタレン-1-イル) 尿素 (0.07 g、67%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.18 (s, 2H) 8.40 (s, 1H) 8.26 (d, J = 9 Hz, 1H) 8.14 (d, J = 9 Hz, 1H) 7.98 (d, J = 7 Hz, 1H) 7.90 (d, J = 8 Hz, 1H) 7.74 (s, 1H) 7.60 (m, 3H) 7.43 (t, J = 8 Hz, 1H) 7.11 (m, 1H) 7.26 (m, 1H) 6.16 (s, 1H) 3.49 (s, 3H) 2.86 (d, J = 5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 502.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0760】**実施例 319 :

一般的方法 F を使用して、1-クロロ-4-イソシアナト-2-(トリフルオロメチル) ベンゼン (0.070 g、0.316 mmol) を、13 時間、酢酸エチル (2 ml) 中で実施例 A28 (0.070 g、0.210 mmol) と反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-(4-クロロ-3-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (0.104 g、89%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.54 (s, 1H) 8.83 (brs, 1H) 8.43 (s, 1H) 8.12 (m, 2H) 7.77 (s, 1H) 7.65-7.50 (m, 3H) 7.12 (m, 1H) 6.15 (s, 1H) 3.52 (s, 3H) 2.86 (d, J = 5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 555.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0761】**実施例 320 :

一般的方法 F を使用して、1-フルオロ-2-イソシアナト-4-(トリフルオロメチル) ベンゼン (0.070 g、0.341 mmol) を、13 時間、酢酸エチル (2 ml) 中で実施例 A28 (0.070 g、0.210 mmol) と反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素 (0.095 g、84%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.41 (brs, 1H) 9.31 (brs, 1H) 8.57 (dd, J = 7.2 Hz, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.22 (d, J = 9 Hz, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H) 7.51 (m, 1H) 7.40 (m, 1H) 7.10 (m, 1H) 6.15 (s, 1H) 3.51 (s, 3H) 2.86 (d, J = 5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 538.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0762】**実施例 321 :

一般的方法 F を使用して、3-イソシアナトベンゾニトリル (0.050 g、0.347 mmol) を 13 時間、酢酸エチル (2 ml) 中で実施例 A28 (0.070 g、0.210 mmol) と反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル)-3-(3-シアノフェニル) 尿素 (0.090 g、90%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>) : δ 9.42 (s, 1H) 8.86 (brs, 1H) 8.44 (s, 1H) 8.17 (d, J = 9 Hz, 1H) 7.99 (m, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.63 (m, 1H) 7.58 (d, J = 11.5 Hz, 1H) 7.51 (t, J = 7 Hz, 1H) 7.45 (m, 1H) 7.14 (m, 1H) 6.19 (s, 1H) 3.52 (s, 3H) 2.86 (d, J = 5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z : 477.0 (M+H<sup>+</sup>)。

**【0763】**実施例 322 :

一般的方法 D を使用して、2, 3-ジフルオロ安息香酸 (0.071 g、0.449 mmol)、トリエチルアミン (0.091 g、0.898 mmol)、DPPA (0.1

2.4 g、0.449 mmol) 及び実施例 A 28 (0.100 g、0.299 mmol) を反応させ、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(2,3-ジフルオロフェニル)尿素(0.070 g、48%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 9.26 (br s, 1H) 9.22 (br s, 1H) 8.42 (s, 1H) 8.20 (d, J=10 Hz, 1H) 7.94 (m, 1H) 7.77 (s, 1H) 7.57 (d, J=12 Hz, 1H) 7.12 (m, 2H) 7.04 (m, 1H) 6.18 (s, 1H) 3.51 (s, 3H) 2.86 (d, J=5 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 488.0 (M+H<sup>+</sup>)。

【0764】

10

実施例 323:

一般的方法 F を使用して、イソシアナトシクロヘキサン (0.100 g、0.799 mmol) を、50℃で3時間、ピリジン (2 ml) 中で実施例 A 62 (0.100 g、0.304 mmol) と反応させ、1-(4-クロロ-3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-シクロヘキシル尿素 (0.075 g、54%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 8.46 (s, 1H) 8.40 (s, 1H) 7.71 (s, 1H) 7.45 (s, 1H) 7.32 (br s, 2H) 7.04 (m, 1H) 6.24 (s, 1H) 6.11 (d, J=8 Hz, 1H) 6.25 (s, 1H) 6.00 (s, 1H) 4.15 (q, J=6 Hz, 2H) 3.43 (m, 1H) 2.86 (d, J=5 Hz, 3H) 1.85-1.50 (m, 5H) 1.35-1.20 (m, 5H) 1.20 (t, J=6 Hz, 3H); MS (ESI) m/z: 454.1 (M+H<sup>+</sup>)。

20

【0765】

実施例 324:

一般的方法 C を使用して、2,2,2-トリクロロエチル 3-イソプロピルイソキサゾール-5-イルカルバメート (0.077 g、0.255 mmol) を、80℃で4時間、N-メチルピロリジン (0.018 g、0.213 mmol) の存在下、ジオキササン (2 ml) 中の実施例 A 62 (0.070 g、0.213 mmol) と反応させ、1-(4-クロロ-3-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)-3-(3-イソプロピルイソキサゾール-5-イル)尿素 (0.080 g、78%の収率) を得た。<sup>1</sup>H NMR (400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>): δ 10.2 (s, 1H) 9.00 (s, 1H) 8.43 (s, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.54 (d, J=2.5 Hz, 1H) 7.44 (m, 2H) 7.06 (m, 1H) 6.25 (s, 1H) 6.00 (s, 1H) 4.15 (q, J=6 Hz, 2H) 2.90 (m, 1H) 2.87 (d, J=6 Hz, 3H) 1.20 (m, 9H); MS (ESI) m/z: 481.2 (M+H<sup>+</sup>)。

30

【0766】

実施例 325:

一般的方法 D を使用して、DPPA (65 μL、0.30 mmol) 及び Et<sub>3</sub>N (42 μL、0.30 mmol) の存在下、3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イルカルボン酸 (50 mg、0.27 mmol) 及び実施例 A 21 (0.102 g、0.27 mmol) を反応させ、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(8-シクロペンチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素を得た。

40

【0767】

実施例 A 1 と同様の手順を使用して、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル)-3-(5-(8-シクロペンチル-2-(メチルチオ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド [2,3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素 (150 mg、0.27 mmol) を mCPBA (70 重量

50

%, 74 mg、0.30 mmol)、次に2 Mのメチルアミン(1.4 mL)で処理し、1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(5-(8-シクロペンチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素(85 mg、58%の収率)を得た。<sup>1</sup>H NMR(400 MHz, DMSO-d<sub>6</sub>, 主な異性体): δ 9.00 (s, 1H) 8.86 (d, J=2.0 Hz, 1H) 8.71 (brs, 1H) 8.04 (d, J=8.8 Hz, 1H) 7.90 (q, J=4.4 Hz, 1H) 7.75 (s, 1H) 7.26 (d, J=12.4 Hz, 1H) 6.17 (s, 1H) 6.06 (brm, 1H) 3.71 (s, 3H) 3.01 (d, J=4.4 Hz, 3H) 2.42 (brs, 2H) 2.18 (s, 3H) 2.07 (brs, 2H) 1.90 (brs, 2H) 1.72 (brs, 2H) 1.29 (s, 9H); MS (ESI) m/z: 547.2 (M+H<sup>+</sup>)。 10

#### 【0768】

以下の実施例を、反応式1から12、一般的方法AからG、上記の実施例、及び国際公開第2006/071940号に記載されている方法により調製した。

#### 【0769】

1-(3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル)尿素、1-(1-(2-(ジメチルアミノ)エチル)-5-イソプロピル-1H-ピラゾル-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素、1-(2-tert-ブチルオキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素、1-(2-tert-ブチルオキサゾル-5-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素、1-(2-tert-ブチルオキサゾル-5-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)尿素、1-(5-tert-ブチル-4-メチルイソキサゾル-3-イル)-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル)尿素、1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプト-5-エン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素、1-(ビシクロ[2.2.1]ヘプタン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-イソプロピル尿素、(R)-1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-フェニルエチル)尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)フェニル)-3-(1-(ピリジン-3-イル)エチル)尿素、1-(2-フルオロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル)-3-イソプロピル尿素、1-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7,8-ジヒドロピリド[2,3-d]ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル)-3-(5-(トリフルオロメチル)ピリジン-3-イル)尿素、1-(2-フルオロ-5-(8-メ 40 50

チル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素、1-(2-フルオロ-5-(8-(2-ヒドロキシエチル)-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(2-フルオロ-5-(トリフルオロメチル) フェニル) 尿素、1-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-シクロヘキシル尿素、1-シクロヘキシル-3-(2, 4-ジフルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素、1-(4-シアノ-2-フルオロ-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-シクロヘキシル尿素、1-シクロヘキシル-3-(5-(8-エチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(8-(2-ヒドロキシエチル)-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル) 尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(1R, 2R)-2-メチルシクロヘキシル) 尿素、1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(1S, 2S)-2-メチルシクロヘキシル) 尿素及び1-(2-フルオロ-4-メチル-5-(8-メチル-2-(メチルアミノ)-7-オキソ-7, 8-ジヒドロピリド [2, 3-d] ピリミジン-6-イル) フェニル)-3-(1r, 4r)-4-メチルシクロヘキシル) 尿素。

#### 【0770】

以下の実施例を、反応式1から12、一般的調製法AからG、上記の実施例及び国際公開第2006/071940号に記載されている方法により調製した。

#### 【0771】

1-(4-tert-ブチルチオフェン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(4-tert-ブチル-3-メチルチオフェン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(4-tert-ブチル-3-クロロチオフェン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(4-tert-ブチル-3-フルオロチオフェン-2-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(4-tert-ブチル-3-メチルチオフェン-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル) 尿素、1-(1-tert-ブチル-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(1-tert-ブチル-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(1-tert-ブチル-2-メチル-1H-ピロール-3-イル)-3-(2, 4-ジフルオロ-

10

20

30

40

50

5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (1-tert-ブチル-2-メチル-1H-ピロール-3-イル) -3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素、1- (1-tert-ブチル-2-メチル-1H-ピロール-3-イル) -3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) 尿素、1- (1-tert-ブチル-1H-ピロール-3-イル) -3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (1-tert-ブチル-4-クロロ-1H-ピロール-3-イル) -3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (4-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル) -3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (4-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピロール-2-イル) -3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) 尿素、1- (4-tert-ブチル-3-クロロ-1-メチル-1H-ピロール-2-イル) -3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (3-tert-ブチル-1-メチル-1H-ピラゾール-5-イル) -3- (2-フルオロ-5- (1-イソプロピル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -4-メチルフェニル) 尿素、1- (2-tert-ブチルオキサゾール-5-イル) -3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (2-tert-ブチルオキサゾール-5-イル) -3- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (2-tert-ブチルオキサゾール-5-イル) -3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロフェニル) 尿素、1- (2-tert-ブチルオキサゾール-5-イル) -3- (2-フルオロ-5- (1- (2-ヒドロキシエチル) -7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -4-メチルフェニル) 尿素、1- (2-tert-ブチルオキサゾール-5-イル) -3- (4-クロロ-2-フルオロ-5- (1- (2-ヒドロキシエチル) -7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (5-tert-ブチルイソキサゾール-3-イル) -3- (2-フルオロ-5- (1- (2-ヒドロキシエチル) -7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -4-メチルフェニル) 尿素、1- (5-tert-ブチル-4-メチルイソキサゾール-3-イル) -3- (5- (1-エチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) -2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素、1- (4-tert-ブチルフラン-2-イル) -3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (4-tert-ブチル-3-フルオロフラン-2-イル) -3- (2-フルオロ-4-メチル-5- (1-メチル-7- (メチルアミノ) -2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1- (4-tert-ブチル-3-メチルフラン-2-イル) -3- (2-フルオロ-5- (1

10

20

30

40

50

- (2-ヒドロキシエチル) - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ -  
 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) - 4-メチルフェニル) 尿素、1-シクロプロピル -  
 3 - (2-フルオロ - 4-メチル - 5 - (1-メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキ  
 ソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) フェニル) 尿素、1 - (2-  
 フルオロ - 4-メチル - 5 - (1-メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-  
 ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) フェニル) - 3-イソプロピル尿素、(R)  
 - 1 - (2-フルオロ - 4-メチル - 5 - (1-メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-  
 オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) フェニル) - 3 - (1-  
 フェニルエチル) 尿素、1 - (2-フルオロ - 4-メチル - 5 - (1-メチル - 7 - (メ  
 チルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) フェ  
 ニル) - 3 - (1 - (ピリジン - 3-イル) エチル) 尿素、1 - (5 - (1-シクロペ  
 ンチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン  
 - 3-イル) - 2-フルオロ - 4-メチルフェニル) - 3-イソプロピル尿素、1 - (2-  
 フルオロ - 5 - (1 - (3R) - 3-ヒドロキシシクロペンチル) - 7 - (メチルア  
 ミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) - 4-メチ  
 ルフェニル) - 3-イソプロピル尿素、1 - (2-フルオロ - 4-メチル - 5 - (1-メ  
 チル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン -  
 3-イル) フェニル) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3-イル) 尿素、  
 1 - (2-フルオロ - 4-メチル - 5 - (1-メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキ  
 ソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) フェニル) - 3 - (4-メチ  
 ル - 5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3-イル) 尿素、1 - (2, 4-ジフルオ  
 ロ - 5 - (1-メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-  
 ナフチリジン - 3-イル) フェニル) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3  
 - イル) 尿素、1 - (5 - (1-エチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-  
 ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) - 2-フルオロフェニル) - 3 - (5 - (ト  
 リフルオロメチル) ピリジン - 3-イル) 尿素、1 - (2-フルオロ - 4-メチル - 5  
 - (1-メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフ  
 チリジン - 3-イル) フェニル) - 3 - (4-フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル)  
 ピリジン - 3-イル) 尿素、1 - (4-クロロ - 2-フルオロ - 5 - (1-メチル - 7 -  
 (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル)  
 フェニル) - 3 - (5 - (トリフルオロメチル) ピリジン - 3-イル) 尿素、1 - (2-  
 フルオロ - 5 - (1 - (2-ヒドロキシエチル) - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ -  
 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) フェニル) - 3 - (5 - (トリフ  
 ルオロメチル) ピリジン - 3-イル) 尿素、1 - (5 - (7-アミノ - 1-メチル - 2-  
 オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) - 2-フルオロ - 4-メ  
 チルフェニル) - 3 - (3 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素、1 - (2-フルオ  
 ロ - 5 - (1 - (2-ヒドロキシエチル) - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-  
 ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) - 4-メチルフェニル) - 3 - (3 - (ト  
 リフルオロメチル) フェニル) 尿素、1 - (2-フルオロ - 4-メチル - 5 - (1-メ  
 チル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン -  
 3-イル) フェニル) - 3 - (2-フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿  
 素、1 - (2-フルオロ - 5 - (1 - (2-ヒドロキシエチル) - 7 - (メチルアミノ)  
 - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) - 4-メチルフェ  
 ニル) - 3 - (2-フルオロ - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素、1 - (2-  
 フルオロ - 5 - (1 - (2-ヒドロキシエチル) - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ -  
 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフチリジン - 3-イル) フェニル) - 3 - (2-フルオロ  
 - 5 - (トリフルオロメチル) フェニル) 尿素、1 - (1-tert-ブチル - 5 - (ヒ  
 ドロキシメチル) - 1H-ピラゾル - 4-イル) - 3 - (4-クロロ - 2-フルオロ - 5  
 - (1-メチル - 7 - (メチルアミノ) - 2-オキソ - 1, 2-ジヒドロ - 1, 6-ナフ  
 チリジン - 3-イル) フェニル) 尿素、1 - (1-tert-ブチル - 5 - (ヒドロキシ

) 尿素、1-(1-tert-ブチル-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-(1-tert-ブチル-5-(1-ヒドロキシエチル)-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2,4-ジフルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-(1-tert-ブチル-5-エチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-(1-tert-ブチル-5-エチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-(1-tert-ブチル-5-エチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2,4-ジフルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-ピラゾル-4-イル)-3-(2,4-ジフルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(1-イソプロピル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(5-(1-シクロペンチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(1-(3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)フェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(1-(3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1,2-ジヒドロ-1,6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル)尿素、1-シクロヘキシル-3-(2-フルオロ-5-(1-(1-ヒドロキシプロパン-2-イル)-7-(メチルアミノ)-

50

50

ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル) 尿素、1-(3-tert-ブチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-(3R)-3-ヒドロキシシクロペンチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(3-tert-ブチル-4-メチルイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(3-tert-ブチル-4-クロロイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(3-tert-ブチル-4-フルオロイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(3-tert-ブチル-4-フルオロイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(3-tert-ブチル-4-フルオロイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル) 尿素、1-(3-tert-ブチル-4-クロロイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル) 尿素、1-(3-tert-ブチル-4-フルオロイソキサゾル-5-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル) 尿素、1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(4-クロロ-2-フルオロ-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素、1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(2-フルオロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-4-メチルフェニル) 尿素、1-(5-tert-ブチル-1, 3, 4-チアジアゾル-2-イル)-3-(2, 4-ジフルオロ-5-(1-(2-ヒドロキシエチル)-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-イミダゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(1-tert-ブチル-5-クロロ-1H-イミダゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(1-tert-ブチル-5-フルオロ-1H-イミダゾル-4-イル)-3-(2-フルオロ-4-メチル-5-(1-メチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル) フェニル) 尿素、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-イミダゾル-4-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロ-4-メチルフェニル) 尿素、1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-イミダゾル-4-イル)-3-(5-(1-エチル-7-(メチルアミノ)-2-オキソ-1, 2-ジヒドロ-1, 6-ナフチリジン-3-イル)-2-フルオロフェニル) 尿素及び1-(1-tert-ブチル-5-メチル-1H-イミダゾル-4-イル)-3-(2-フルオ

10

20

30

40

50

ロー 5 - (1 - (2 - ヒドロキシエチル) - 7 - (メチルアミノ) - 2 - オキソ - 1, 2 - ジヒドロ - 1, 6 - ナフチリジン - 3 - イル) フェニル) 尿素。

#### 【0772】

B-Raf (V600E) キナーゼアッセイ：

B-Raf (V600E) キナーゼの活性を、ピルビン酸塩キナーゼ／乳酸脱水素酵素系（例えば Schindler ら、Science (2000) 289, 1938-1942）とのカップリング反応からの ADP の生成を基に測定した。このアッセイにおいて、NADH の酸化（即ち  $A_{340nm}$  の減少）を、分光測定により連続的にモニターした。反応混合液（100  $\mu$ l）の組成は、60 mM のトリスバッファ（pH 7.5）（0.13 % のオクチルグルコシド及び 3.5 % の DMSO を含有）中、B-Raf (V600E) キナーゼ（2.1 nM 名目濃度）、脱リン酸化された全長 MEK1（45 nM）、MgCl<sub>2</sub>（13 mM）、ピルビン酸キナーゼ（3.5 ユニット）、乳酸脱水素酵素（5.5 ユニット）、ホスホエノールピルビン酸（1 mM）及び NADH（0.28 mM）であった。試験化合物を 30 °C で 2 時間又は 4 時間、反応混合液と共にインキュベートした。ATP（0.2 mM、最終濃度）を添加して反応を開始した。340 nm の吸光度を、Polarstar Optima プレートリーダー（BMG）を用いて、30 °C で 3 時間にわたり、連続的にモニターした。反応速度は、1.5 時間～2.5 時間の時間枠から算出した。コントロール（すなわち試験化合物なし）の場合との、反応速度の比較により、阻害（%）を算出した。GraphPad Prism ソフトウェアパッケージなどのソフトウェアルーチンを使用し、所定の範囲の阻害剤濃度における阻害値（%）から、IC<sub>50</sub> 値を算出した。

#### 【化100】

スクリーニングに用いる B-Raf(V600E) タンパク質配列：

```
EDRNRMKTLGRRDSSDDWEIPDGGQITVGGQRIGSGSFGTVYKKGKWHGDDVAVKMLNVTAPTQQQLQAFKNEV
GVLKRKTRHVNILFFMGYSTKPKQLAIVTQWCEGSSLYHHLHIIETKFEMIKLIDIAQTAAQGM DYLHAKSI
IHRDLKSNNIIFLHEDLTVKIGDFGLATEKSRWSGSHQFEQLSGSILWMAPEVIRMQDKNPYSFQSDVYAF
GIVLYELMTGQLPYSNINNRDQIIFMVGRGYLSPDL SKVRSNCPKAMKRLMAECLKKRDERPLFPQILA
STELLARSLPKIHR
```

#### 【化101】

スクリーニングに用いる MEK1 タンパク質配列：

```
MELKDDDFEKEISELGAGNGGVVFKVSHKPSGLVMARKLIHLEIKPAIRNQIIRELQVLHECNSPYIVGFYF
AFYSDGEISICMEHMDGGSLDQVLKKAGRIPEQILGKVSIAVIKGLTYLREKHKIMHRDVKPSNIVNSRG
EIKLCDFGVSGQLIDSMANSFVGT RSYMSPERLQGT HYSVQSDIWSMGLSLVEMAVGRYP IPPDAKELEL
MFGCQVEGDAAETPPRPRTPGRLSSYGMDSRPPMAIFELLDYIVNEPPPKLP SGVFSLEFQDFVNKCLIK
NPAERADLKQLMVHAFIKRSDAEVDFAGWLCSTIGLNQ PSTPTHAAGV
```

#### 【0773】

C-Raf キナーゼアッセイ：

C-Raf (V600E) キナーゼの活性を、ピルビン酸塩キナーゼ／乳酸脱水素酵素系（例えば Schindler ら、Science (2000) 289, 1938-1942）とのカップリング反応からの ADP の生成を基に測定した。このアッセイにおいて、NADH の酸化（即ち  $A_{340nm}$  の減少）を、分光測定により連続的にモニターした。反応混合液（100  $\mu$ l）の組成は、60 mM のトリスバッファ（pH 7.5）（0.13 % のオクチルグルコシド及び 3.5 % の DMSO を含有）中、C-Raf キナーゼ（0.28 nM 名目濃度、Upstate から入手可能、カタログ # 14-352）、脱リン酸化された全長 MEK1（27 nM）、MgCl<sub>2</sub>（13 mM）、ピルビン酸キナーゼ（3.5 ユニット）、乳酸脱水素酵素（5.5 ユニット）、ホスホエノールピルビン酸（1 mM）及び NADH（0.28 mM）であった。試験化合物を 30 °C で 2 時間又は 4 時間、反応混合液と共にインキュベートした。ATP（0.2 mM、最終濃度）を添加して反応を開始した。340 nm の吸光度を、Polarstar Optima プレートリーダー（BMG）を用いて、30 °C で 3 時間にわたり、連続的にモニターした。反応速度は、1.0 時間～2.0 時間の時間枠から算出した。コントロール（すなわち試験化合物

なし)の場合との、反応速度の比較により、阻害(%)を算出した。Graph Pad Prismソフトウェアパッケージなどのソフトウェアルーチンを使用し、所定の範囲の阻害剤濃度における阻害値(%)から、 $IC_{50}$ 値を算出した。

【0774】

一般に、本願明細書において開示される化合物1から325は、上記のアッセイ条件において、 $0.2 \sim 2 \mu M$ 濃度でV600E BRAF及びCRACK1キナーゼに対して $> 50\%$ の阻害活性を示した。

【0775】

培養細胞：

A-375細胞はATCC(ロックビル、MD)から得た。簡単に言えば、細胞を4.5 g/Lのグルコース、6 mMのL-グルタミン、10%の認定ウシ胎児血清(Invitrogen社、カールズバッド、CA)を含有するDulbeccoの修飾イーグル培地で、 $37^{\circ}C$ 、5%の $CO_2$ 、95%の湿度条件で増殖させた。細胞を、80%のコンフルエンスに至るまで増殖させ、その時点で継代培養またはアッセイ用に回収した。

【0776】

細胞増殖アッセイ：

試験化合物の連続希釈系列を調製し、96ウェルの透明底の黒いプレート(Corning社製、コーニング、NY)に添加した。5000個の細胞(A375)を更に、各ウェル中の増殖培地中に添加した。プレートを $37^{\circ}C$ 、5%の $CO_2$ 、95%の湿度条件で72時間インキュベートした。インキュベーション期間終了後、Cell Titer Blue(Promega社、マディソン、WI)を各ウェルに添加し、更に4.5時間にわたり、 $37^{\circ}C$ 、5%の $CO_2$ 及び95%の湿度条件でインキュベートした。プレートを544 nMの励起及び612 nMの放出により、BMG Fluostar Optima(BMG社、ダラム、NC)で測定した。データを、Prismソフトウェア(Graphpad、サンディエゴ、CA)を使用して分析し、 $IC_{50}$ 値を算出した。

【0777】

一般に、本願明細書において開示される化合物1から325は、上記のアッセイ条件を利用して、A375細胞に対して $1 \sim 10 \mu M$ 濃度で $> 50\%$ の増殖阻害を示した。

【配列表】

0005265550000001.app

10

20

30

フロントページの続き

|                 |           |                 |         |
|-----------------|-----------|-----------------|---------|
| (51)Int.Cl.     |           | F I             |         |
| A 6 1 P 19/02   | (2006.01) | A 6 1 P 19/02   |         |
| A 6 1 P 11/00   | (2006.01) | A 6 1 P 11/00   |         |
| A 6 1 P 9/00    | (2006.01) | A 6 1 P 9/00    |         |
| A 6 1 P 37/02   | (2006.01) | A 6 1 P 37/02   |         |
| A 6 1 P 35/02   | (2006.01) | A 6 1 P 35/02   |         |
| A 6 1 P 27/02   | (2006.01) | A 6 1 P 27/02   |         |
| A 6 1 P 11/06   | (2006.01) | A 6 1 P 29/00   | 1 0 1   |
| A 6 1 P 31/04   | (2006.01) | A 6 1 P 11/06   |         |
| A 6 1 P 17/06   | (2006.01) | A 6 1 P 31/04   |         |
| A 6 1 P 9/10    | (2006.01) | A 6 1 P 17/06   |         |
| A 6 1 P 19/08   | (2006.01) | A 6 1 P 9/10    |         |
| A 6 1 P 37/06   | (2006.01) | A 6 1 P 19/08   |         |
| A 6 1 P 1/04    | (2006.01) | A 6 1 P 37/06   |         |
| A 6 1 P 1/00    | (2006.01) | A 6 1 P 1/04    |         |
| A 6 1 K 31/519  | (2006.01) | A 6 1 P 1/00    |         |
| A 6 1 K 31/4375 | (2006.01) | C 0 7 D 471/04  | 1 1 8 Z |
|                 |           | A 6 1 K 31/519  |         |
|                 |           | A 6 1 K 31/4375 |         |

- (72)発明者 ダニエル・エル・フリン  
アメリカ合衆国 6 6 0 4 7 カンザス州ローレンス、ブラックジャック・オーク・ドライブ 4 1 6 5 番
- (72)発明者 マイケル・ディ・コーフマン  
アメリカ合衆国 6 6 0 4 7 カンザス州ローレンス、ミューアフィールド・ドライブ 4 7 0 8 番
- (72)発明者 ウィリアム・シー・パット  
アメリカ合衆国 6 6 0 4 9 カンザス州ローレンス、ウィートン・ドライブ 8 0 1 番
- (72)発明者 ピーター・エイ・ペティロ  
アメリカ合衆国 6 6 0 4 6 カンザス州ローレンス、ノース 9 6 0 ロード 1 4 2 4 番

審査官 田村 聖子

(56)参考文献 特表 2 0 1 0 - 5 0 6 9 4 8 (J P, A)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)  
C 0 7 D, A 6 1 K  
C A p l u s / R E G I S T R Y (S T N)