(19)日本国特許庁(JP)　(12)公表特許公報(A)　(11)公表番号
特表2025-519584
(P2025-519584A)
(43)公表日　令和7年6月26日(2025.6.26)

(51)国際特許分類		FI			テーマコード（参考）
C07D 471/04 (2006.01)		C07D	471/04	116	4C086
C07D 519/00 (2006.01)		C07D	471/04	CSP	
A61K 31/519 (2006.01)		C07D	519/00	311	
A61K 31/538 (2006.01)		A61K	31/519		
A61K 31/551 (2006.01)		A61K	31/538		

審査請求　未請求　予備審査請求　未請求　（全354頁）　最終頁に続く

(21)出願番号　特願2024-572472(P2024-572472)
(86)(22)出願日　令和5年6月8日(2023.6.8)
(85)翻訳文提出日　令和7年1月30日(2025.1.30)
(86)国際出願番号　PCT/US2023/068132
(87)国際公開番号　WO2023/240188
(87)国際公開日　令和5年12月14日(2023.12.14)
(31)優先権主張番号　63/351,132
(32)優先日　令和4年6月10日(2022.6.10)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(31)優先権主張番号　63/482,726
(32)優先日　令和5年2月1日(2023.2.1)
(33)優先権主張国・地域又は機関
米国(US)
(81)指定国・地域　AP(BW,CV,GH,GM,KE,LR,LS,MW,MZ
最終頁に続く

(71)出願人　391015708
ブリストル－マイヤーズ スクイブ カンパニー
ＢＲＩＳＴＯＬ－ＭＹＥＲＳ ＳＱＵＩＢＢ ＣＯＭＰＡＮＹ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州 プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード
(74)代理人　100145403
弁理士　山尾 憲人
(74)代理人　100126778
弁理士　品川 永敏
(74)代理人　100156155
弁理士　水原 正弘
(74)代理人　100162684
最終頁に続く

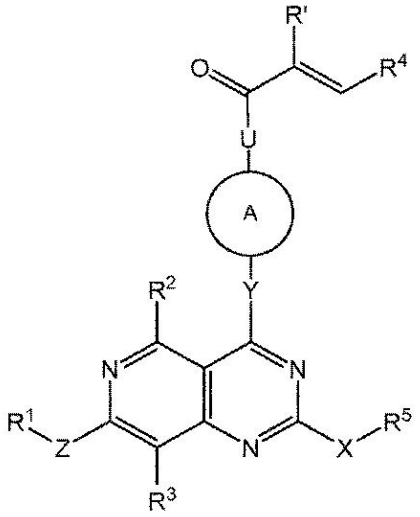
(54)【発明の名称】　ＫＲＡＳ阻害剤としてのピリド［４，３－Ｄ］ピリミジン誘導体

(57)【要約】
本開示は、ＫＲＡＳ阻害剤を提供する。本化合物を使用して癌を治療する方法も提供される。

10

20

【特許請求の範囲】
【請求項１】
式（Ｉ）：
【化１】



(I)

（式中、
Ｕは、結合又はＮＨであり；
Ｚは、結合、Ｏ、ＮＲ^{e}又はＣＲ^{e}Ｒ^{f}であり、Ｒ^{e}及びＲ^{f}は、独立して、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{1}は、アリール又はヘテロアリールであり、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルキニル、アミノ、アミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{4}$シクロアルキル、ハロ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換され；
Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、独立して、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、ハロ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_{2}$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）$_{2}$及びヒドロキシから選択され；
Ｙは、結合、Ｏ、ＮＲ^{g}（ＣＲ^{e}Ｒ^{f}）$_{m}$、ＮＲ^{f}又はＣＲ^{e}Ｒ^{f}であり、ｍは、１、２又は３であり、Ｒ^{e}、Ｒ^{f}及びＲ^{g}は、独立して、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ａは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１又は２つのヘテロ原子を任意選択的に含有する４員～１０員の窒素含有単環式又は二環式架橋、縮合又はスピロ環式飽和、不飽和又は部分不飽和環系であり、前記環系は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシアルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、シアノＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ハロ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、アミノ、アミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換され；
Ｒ’は、ハロであり；
Ｒ^{4}は、アリール又はヘテロアリール環であり；前記環は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、シアノＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ハロ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの置換基で任意選択的に置換され；
Ｘは、Ｏ又はＮＲ^{16}であり、Ｒ^{16}は、水素又はＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルであり；
Ｒ^{5}は、水素、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、アリール、アリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、カルボキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロア

ルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）アミノＣ２～Ｃ６アルキル、ハロＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルＣ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル、ＮＲ^{a}Ｒ^{b}－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ６アルキル）、ＮＲ^{a}Ｒ^{b}Ｃ１～Ｃ６アルキルから選択され、前記アリール、前記アリールＣ１～Ｃ６アルキルのアリール部分、前記Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、前記Ｃ３～Ｃ６シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキルのシクロアルキル部分、前記ヘテロアリール、前記ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキルのヘテロアリール部分、前記ヘテロシクリル、前記ヘテロシクリルＣ１～Ｃ６アルキルのヘテロシクリル部分は、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）アミノ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）アミノＣ１～Ｃ３アルキル、アミノ、アミノＣ１～Ｃ３アルキル、アジドＣ１～Ｃ６アルキル、カルボキシ、シアノ、ジ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）アミノ、ジ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）アミノＣ１～Ｃ３アルキル、ハロ、ハロＣ１～Ｃ３アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ３アルキル、ヘテロアリールＣ１～Ｃ３アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルＣ１～Ｃ３アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ１～Ｃ３アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２、３又は４つの基で任意選択的に置換され；前記ヘテロアリールＣ１～Ｃ３アルキルのヘテロアリール部分、前記ヘテロシクリル及び前記ヘテロシクリルＣ１～Ｃ３アルキルのヘテロシクリル部分は、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、ハロ、ハロＣ１～Ｃ３アルキル及び（ＮＲ^{x}Ｒ^{y}）Ｃ１～Ｃ３アルキルから独立して選択される１、２又は３つの基でさらに任意選択的に置換されるか；又は

Ｒ^{5}及びＲ^{16}は、それらが結合される窒素原子と一緒に、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルコキシアルキル、Ｃ１～Ｃ３アルキル、アミノ、アミノＣ１～Ｃ３アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシＣ１～Ｃ３アルキルから独立して選択される１、２、３又は４つの基から独立して選択される１、２、３、４又は５つの基で任意選択的に置換される複素環式基を形成し；

Ｒ^{a}及びＲ^{b}の一方は、水素及びＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、及び他方は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシカルボニル、Ｃ１～Ｃ３アルキルカルボニル、アリールＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキルから選択され；及び

Ｒ^{x}及びＲ^{y}の一方は、水素であり、及び他方は、－Ｃ（Ｏ）Ｃ１～Ｃ６アルキルヘテロシクリルから選択され、前記ヘテロシシルは、オキソ基で任意選択的に置換される）

の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２】

Ｕは、結合又はＮＨであり；

Ｚは、結合、Ｏ、ＮＲ^{e}又はＣＲ^{e}Ｒ^{f}であり、Ｒ^{e}及びＲ^{f}は、独立して、水素又はＣ１～Ｃ３アルキルであり；

Ｒ^{1}は、アリール又はヘテロアリールであり、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、アミノ、アミノＣ１～Ｃ３アルキル、シアノ、Ｃ３～Ｃ４シクロアルキル、ハロ、ハロＣ１～Ｃ３アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシＣ１～Ｃ３アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換され；

Ｒ^{2}及びＲ^{3}は、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、シアノ、ハロ、ハロＣ１～Ｃ３アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ２、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）$_{2}$及びヒドロキシから選択され；

Ｙは、結合、Ｏ、ＮＲ^{g}（ＣＲ^{e}Ｒ^{f}）$_{m}$、ＮＲ^{f}又はＣＲ^{e}Ｒ^{f}であり、ｍは、１、２又は３であり、Ｒ^{e}、Ｒ^{f}及びＲ^{g}は、独立して、水素又はＣ１～Ｃ３アルキルであり；

Ａは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１又は２つのヘテロ原子を任意選択的に含有する４員～１０員の窒素含有単環式又は二環式架橋、縮合又はスピロ環式飽和、不飽和又は部分不飽和環系であり、前記環系は、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルコキシアルキル、Ｃ１～Ｃ３アルキル、シアノ、シアノＣ１～Ｃ３アルキル、ハロ、ハロＣ

１～Ｃ３アルキル、アミノ、アミノＣ１～Ｃ３アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ１～Ｃ３アルキル及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換され；
Ｒ’は、ハロであり；
Ｒ４は、アリール又はヘテロアリール環であり；前記環は、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルキル、シアノ、シアノＣ１～Ｃ３アルキル、ハロ、ハロＣ１～Ｃ３アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ３アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの置換基で任意選択的に置換され；
Ｘは、Ｏ又はＮＲ１６であり、Ｒ１６は、水素又はＣ１～Ｃ３アルキルであり；
Ｒ５は、水素、Ｃ１～Ｃ６アルコキシＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ１～Ｃ６アルキル、アリール、アリールＣ１～Ｃ６アルキル、カルボキシＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキル、ジ（Ｃ１～Ｃ３アルキル）アミノＣ２～Ｃ６アルキル、ハロＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルＣ１～Ｃ６アルキル、ヒドロキシＣ１～Ｃ６アルキル、ＮＲａＲｂ－Ｃ（Ｏ）－Ｃ１～Ｃ６アルキル）、ＮＲａＲｂＣ１～Ｃ６アルキルから選択され、前記アリール、前記アリールＣ１～Ｃ６アルキルのアリール部分、前記Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル、前記Ｃ３～Ｃ６シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキルのシクロアルキル部分、前記ヘテロアリール、前記ヘテロアリールＣ１～Ｃ６アルキルのヘテロアリール部分、前記ヘテロシクリル、前記ヘテロシクリルＣ１～Ｃ６アルキルのヘテロシクリル部分は、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）アミノ、（Ｃ１～Ｃ６アルキル）アミノＣ１～Ｃ３アルキル、アミノ、アミノＣ１～Ｃ３アルキル、カルボキシ、シアノ、ジ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）アミノ、ジ（Ｃ１～Ｃ６アルキル）アミノＣ１～Ｃ３アルキル、ハロ、ハロＣ１～Ｃ３アルコキシ、ハロＣ１～Ｃ３アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルＣ１～Ｃ３アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ１～Ｃ３アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２、３又は４つの基で任意選択的に置換され；前記ヘテロシクリル及び前記ヘテロシクリルＣ１～Ｃ３アルキルのヘテロシクリル部分は、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、ハロ及びハロＣ１～Ｃ３アルキルから独立して選択される１、２又は３つの基でさらに任意選択的に置換されるか；又は
Ｒ５及びＲ１６は、それらが結合される窒素原子と一緒に、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルコキシアルキル、Ｃ１～Ｃ３アルキル、アミノ、アミノＣ１～Ｃ３アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシＣ１～Ｃ３アルキルから独立して選択される１、２、３又は４つの基から独立して選択される１、２、３、４又は５つの基で任意選択的に置換される複素環式基を形成し；及び
Ｒａ及びＲｂの一方は、水素及びＣ１～Ｃ３アルキルから選択され、及び他方は、水素、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルコキシカルボニル、Ｃ１～Ｃ３アルキルカルボニル、アリールＣ１～Ｃ６アルキル、Ｃ３～Ｃ６シクロアルキル及びＣ３～Ｃ６シクロアルキルＣ１～Ｃ６アルキルから選択される、請求項１に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

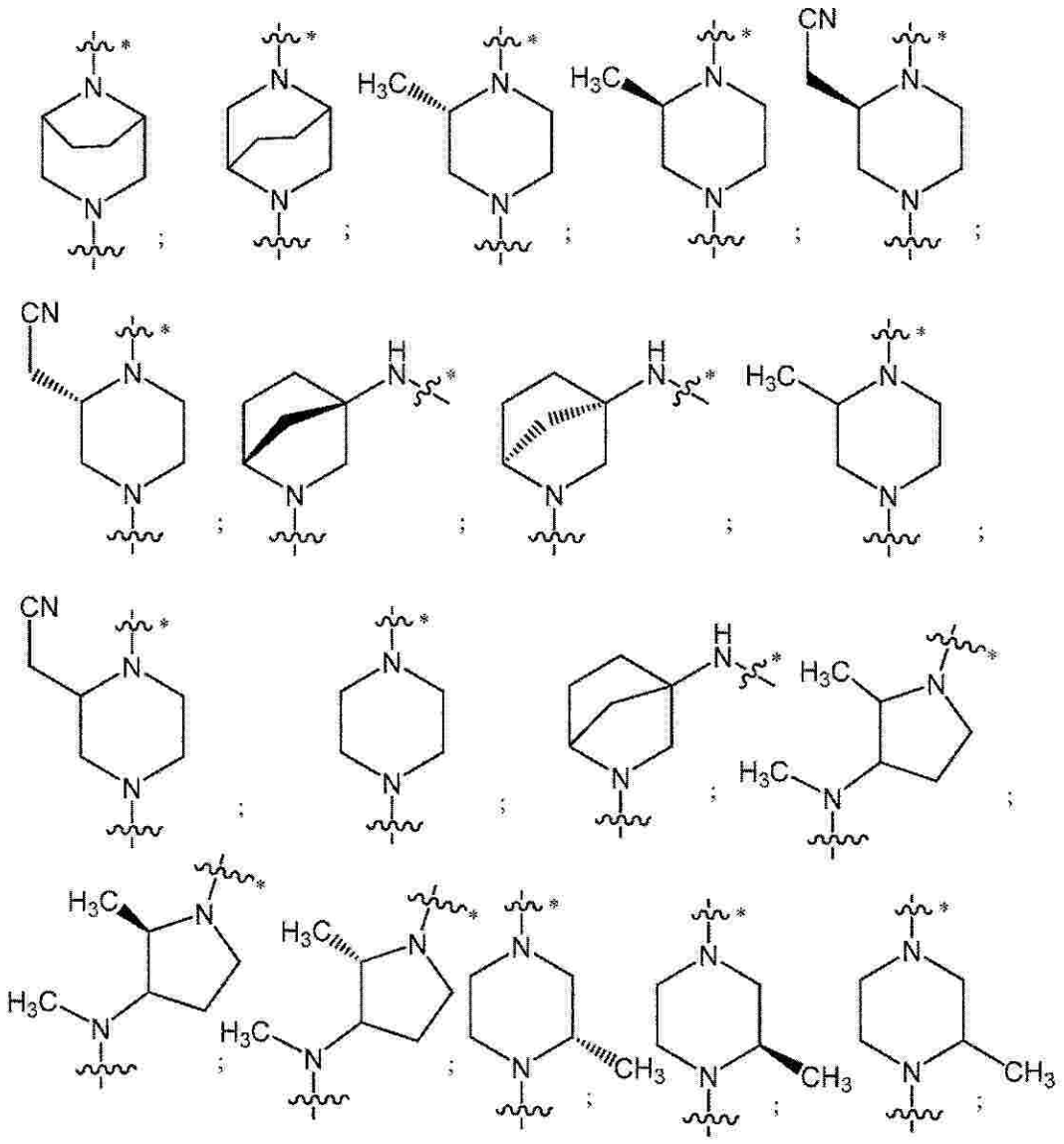
【請求項３】
Ｕは、結合又はＮＨであり；
Ｚは、結合、Ｏ、ＮＲｅ又はＣＲｅＲｆであり、Ｒｅ及びＲｆは、独立して、水素又はＣ１～Ｃ３アルキルであり；
Ｒ１は、アリール又はヘテロアリールであり、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、Ｃ２～Ｃ４アルケニル、Ｃ２～Ｃ４アルキニル、アミノ、アミノＣ１～Ｃ３アルキル、シアノ、Ｃ３～Ｃ４シクロアルキル、ハロ、ハロＣ１～Ｃ３アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシＣ１～Ｃ３アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換され；
Ｒ２及びＲ３は、独立して、水素、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルキル、シアノ

、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、－C（O）NH_2、－C（O）NH（C_1～C_3アルキル）、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$及びヒドロキシから選択され；
Yは、結合、O、NR^g（CR^eR^f）$_m$、NR^f又はCR^eR^fであり、mは、1、2又は3であり、R^e、R^f及びR^gは、独立して、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
Aは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1又は2つのヘテロ原子を任意選択的に含有する4員～10員の窒素含有単環式又は二環式架橋、縮合又はスピロ環式飽和、不飽和又は部分不飽和環系であり、前記環系は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシアルキル、C_1～C_3アルキル、シアノ、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1～C_3アルキル及びオキソから独立して選択される1、2又は3つの基で任意選択的に置換され；
R’は、ハロであり；
R^4は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2又は3つのヘテロ原子を任意選択的に含有する5員又は6員の芳香環であり；前記環は、C_2～C_4アルケニル、C_1～C_3アルキル、シアノ、シアノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルコキシ、ハロC_1～C_3アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される1、2又は3つの置換基で任意選択的に置換され；
Xは、O又はNR^{16}であり、R^{16}は、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
R^5は、水素、C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アリール、アリールC_1～C_6アルキル、カルボキシC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキル、ジ（C_1～C_3アルキル）アミノC_2～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、NR^aR^b－C（O）－C_1～C_6アルキル）、$NR^aR^bC_1$～C_6アルキルから選択され、前記アリール、前記アリールC_1～C_6アルキルのアリール部分、前記C_3～C_6シクロアルキル、前記C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキルのシクロアルキル部分、前記ヘテロアリール、前記ヘテロアリールC_1～C_6アルキルのヘテロアリール部分、前記ヘテロシクリル、前記ヘテロシクリルC_1～C_6アルキルのヘテロシクリル部分は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、（C_1～C_6アルキル）アミノ、（C_1～C_6アルキル）アミノC_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、カルボキシ、シアノ、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルコキシ、ハロC_1～C_3アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1～C_3アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される1、2、3又は4つの基で任意選択的に置換され；前記ヘテロシクリル及び前記ヘテロシクリルC_1～C_3アルキルのヘテロシクリル部分は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、ハロ及びハロC_1～C_3アルキルから独立して選択される1、2又は3つの基でさらに任意選択的に置換されるか；又は
R^5及びR^{16}は、それらが結合される窒素原子と一緒に、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシアルキル、C_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される1、2、3又は4つの基から独立して選択される1、2、3、4又は5つの基で任意選択的に置換される複素環式基を形成し；及び
R^a及びR^bの一方は、水素及びC_1～C_3アルキルから選択され、及び他方は、水素、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルコキシカルボニル、C_1～C_3アルキルカルボニル、アリールC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキルから選択される、請求項1に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

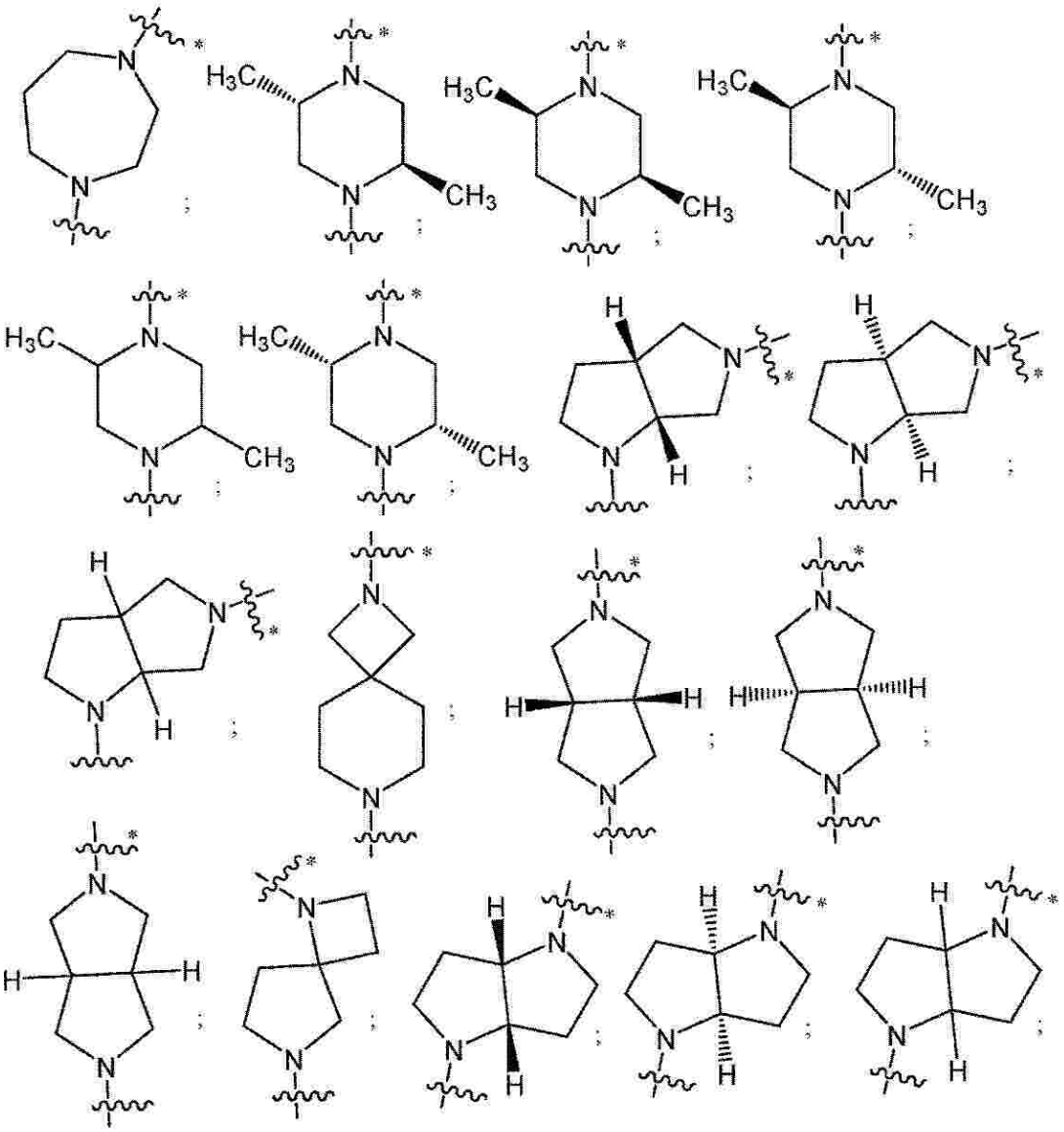
【請求項4】

R^4は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される1、2又は3つのヘテロ原子を任意選択的に含有する5員又は6員の芳香環である、請求項1～3のいずれか一項に記載の

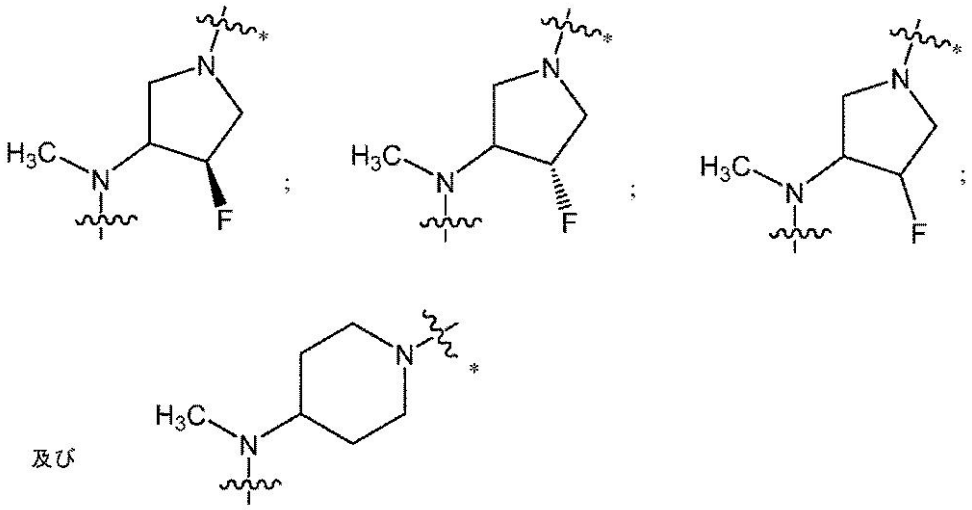
化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項５】
Ｙは、結合である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項６】
Ｙは、ＮＲ^{f}である、請求項１～４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項７】
Ｙは、ＮＣＨ$_{3}$である、請求項１～６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項８】
Ａは、１又は２つの窒素原子を任意選択的に含有する４員～９員の単環式又は二環式架橋、スピロ環式又は縮合飽和環系である、請求項１～７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項９】
Ａ－Ｕは、
【化２】



【化３】



【化４】



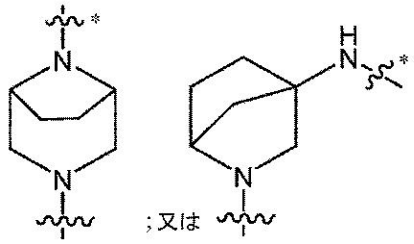
及び

であり、式中、

【化５】

は、カルボニル基への結合点を表し；及び
【化６】

は、Ｙへの結合点を表す、請求項１～８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１０】
Ａ－Ｕは、
【化７】

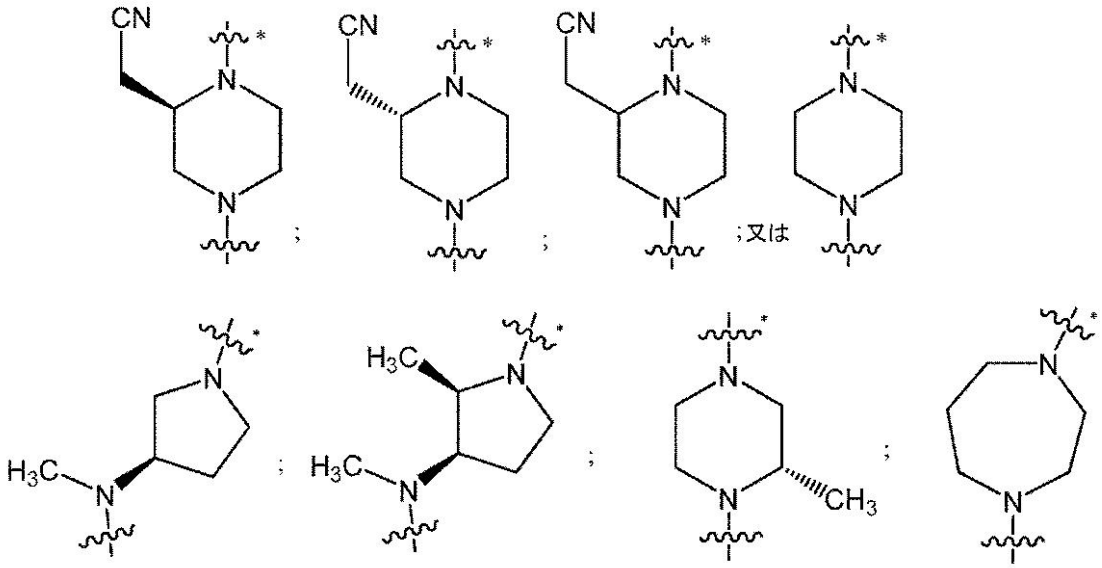


であり、式中、
【化８】

は、カルボニル基への結合点を表し；及び
【化９】

は、Ｙへの結合点を表す、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項１１】
Ａ－Ｕは、

【化１０】



であり、式中、

【化１１】

は、カルボニル基への結合点を表し；及び

【化１２】

は、Ｙへの結合点を表す、請求項１～９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１２】

Ｒ^{2}は、水素又はメトキシである、請求項１～１１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１３】

Ｒ^{3}は、ハロである、請求項１～１２のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１４】

Ｒ^{4}は、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル、チアジアゾリル及びトリアゾリルから選択され、各環は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ハロ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換される、請求項１～１３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１５】

Ｒ^{4}は、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル及びチアゾリルから選択され、各環は、メチル又はハロで任意選択的に置換される、請求項１～１４のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

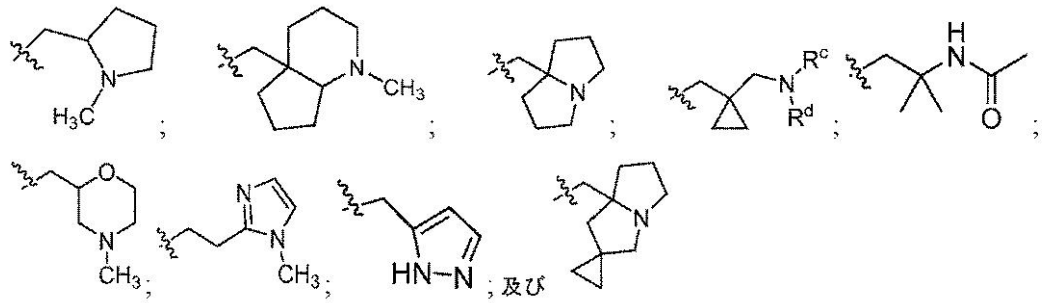
【請求項１６】

Ｘは、Ｏである、請求項１～１５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１７】

Ｒ^{5}は、

【化１３】



から選択され、各環は、Ｃ１～Ｃ３アルコキシ、Ｃ１～Ｃ３アルコキシＣ１～Ｃ３アルキル、Ｃ１～Ｃ３アルキル、ベンジル、ハロ、ハロＣ１～Ｃ３アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ１～Ｃ３アルキル及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

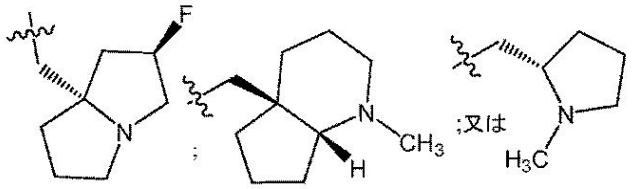
【請求項１８】

Ｒ５は、－（Ｃ１～Ｃ３アルキル）－Ｒ６であり、Ｒ６は、３員～５員の単環式環系、８員若しくは９員の二環式縮合飽和環系又は１０員の三環式飽和環系であり、各環系は、１つの窒素原子を任意選択的に含有し、各環系は、Ｃ１～Ｃ３アルキル、ハロ及び（４員～６員ヘテロシクリル）Ｃ１～Ｃ３アルキルから独立して選択される１又は２つの基で任意選択的に置換され；前記（４員～６員ヘテロシクリル）Ｃ１～Ｃ３アルキルのヘテロシクリル部分は、ハロ基でさらに任意選択的に置換される、請求項１～１６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項１９】

Ｒ５は、

【化１４】



であり；及び

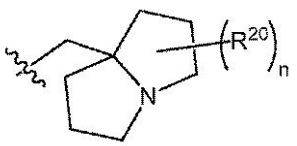
【化１５】

は、Ｘへの結合点を表す、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２０】

Ｒ５は、

【化１６】



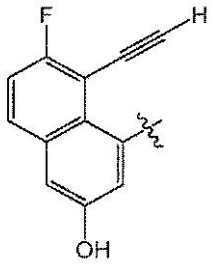
であり、式中、ｎは、０、１又は２であり；

各Ｒ２０は、ハロであり；及び

【化１７】

は、Ｘへの結合点を表す、請求項１～１８のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２１】
Ｚは、結合である、請求項１～２０のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２２】
R^1は、１、２又は３つの窒素原子を含有する単環式ヘテロアリール環であり、前記環は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２３】
R^1は、窒素及び硫黄から選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含有する二環式ヘテロアリール環であり、前記環は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換される、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２４】
R^1は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換されるフェニル環である、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物。
【請求項２５】
R^1は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換されるC_6～C_{10}アリールである、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２６】
R^1は、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルキニル、ハロ及びヒドロキシから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で置換されるナフチルである、請求項１～２１若しくは２５のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２７】
R^1は、ナフチルであり、前記ナフチルは、C_2～C_4アルキニル、ハロ及びヒドロキシから独立して選択される１、２又は３つの基で置換される、請求項１～２１、２５若しくは２６のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項２８】
R^1は、

【化１８】



であり、式中、

【化１９】

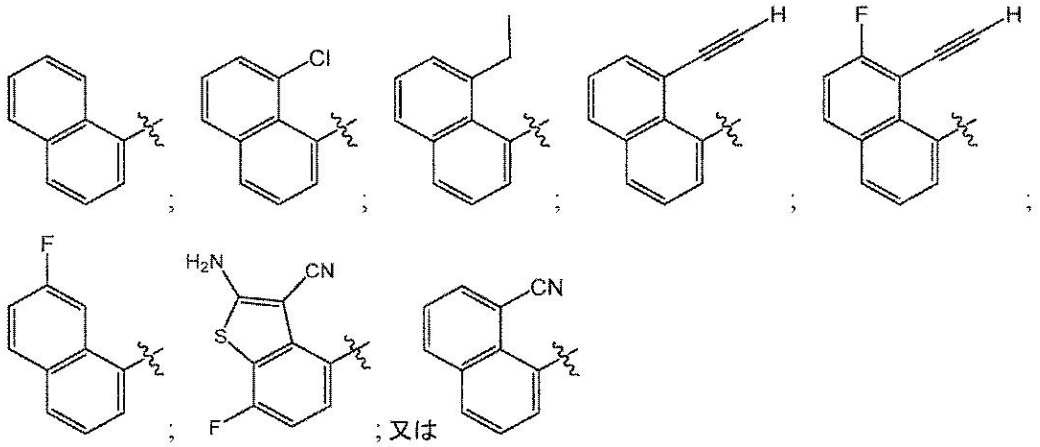


は、親分子部分への結合点を示す、請求項１～２１若しくは２５～２７のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項２９】

Ｒ^{1}は、

【化２０】



であり、式中、

【化２１】



は、親分子部分への結合点を示す、請求項１～２１のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３０】

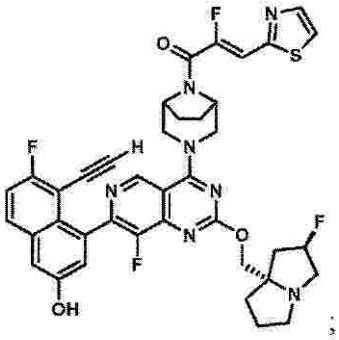
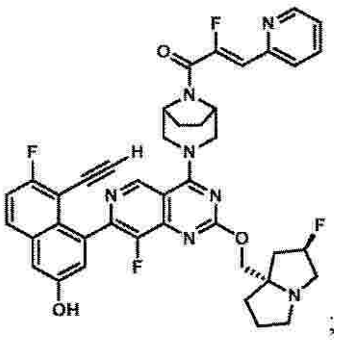
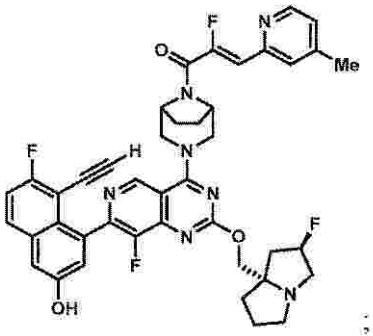
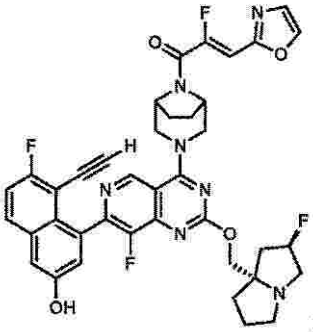
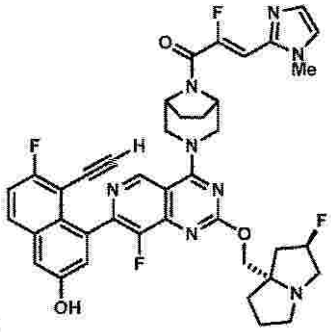
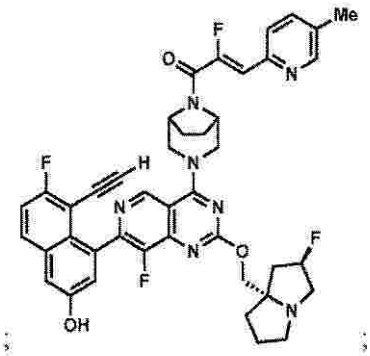
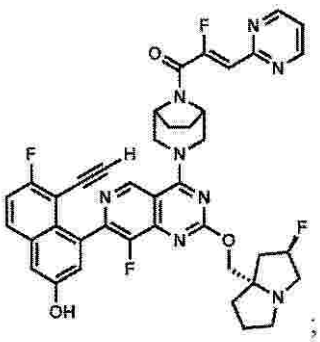
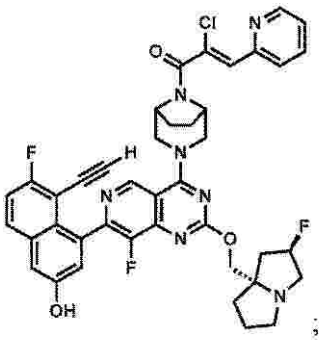
Ｒ’は、フルオロである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３１】

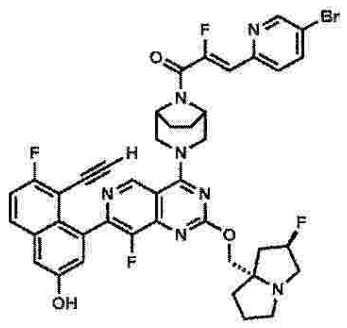
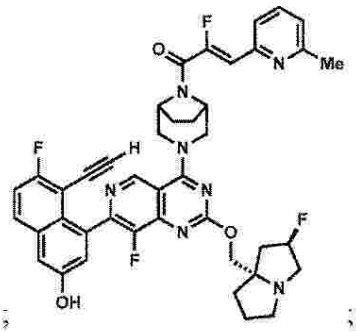
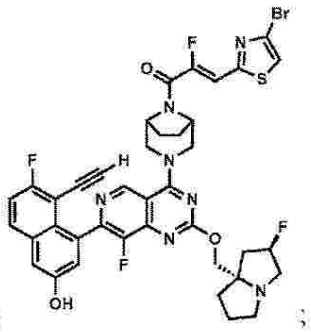
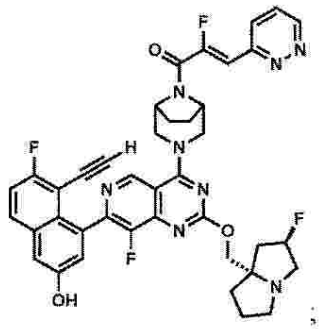
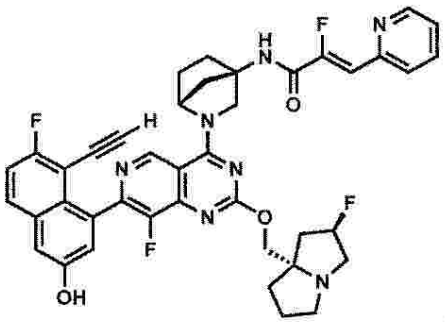
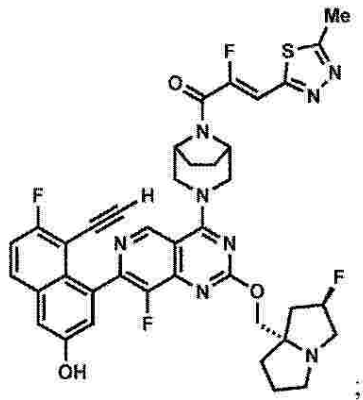
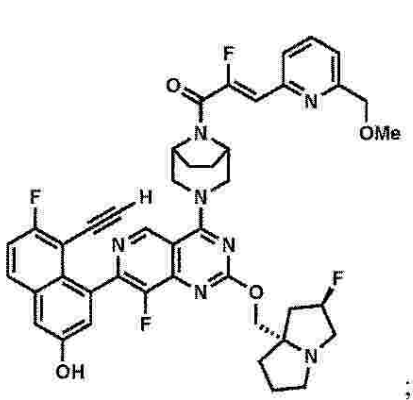
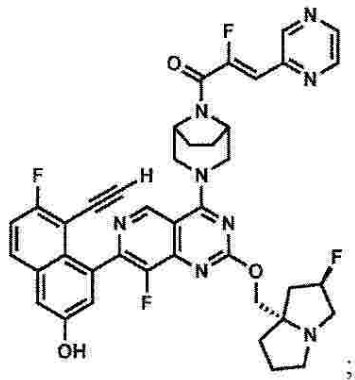
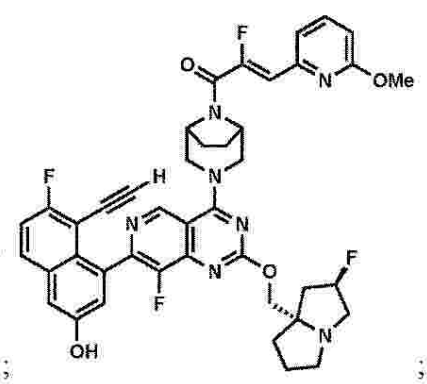
Ｒ’は、クロロである、請求項１～２９のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３２】

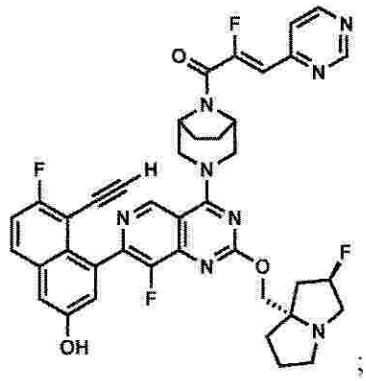
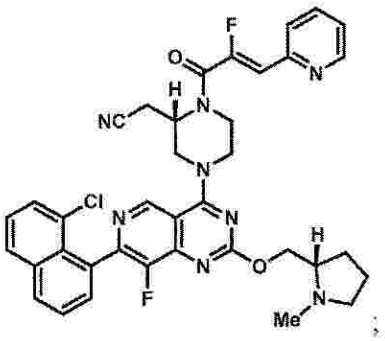
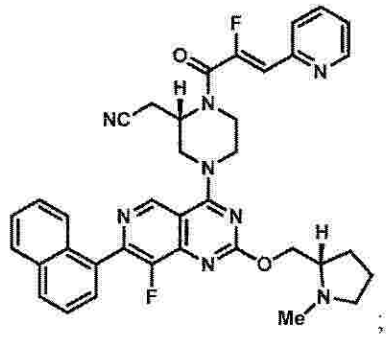
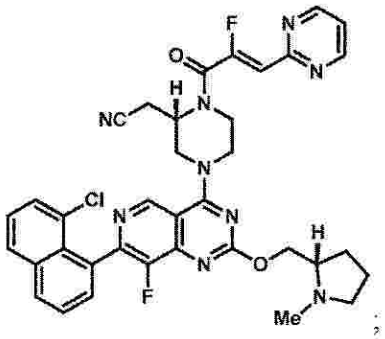
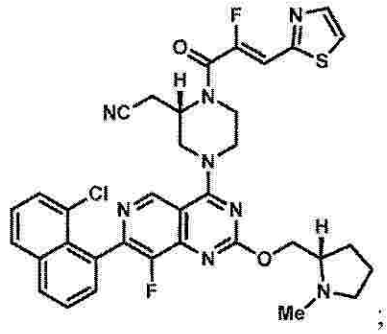
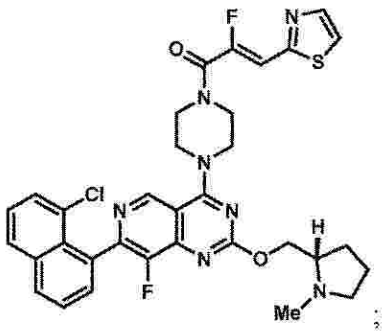
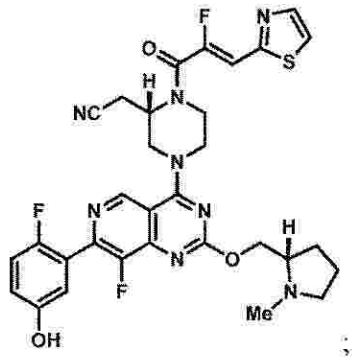
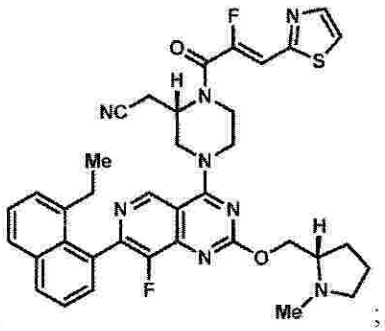
【化２２】


;

;

;

;

;

;

;

;

【化２３】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

【化２４】


;

;

;

;

;

;

;

;

10

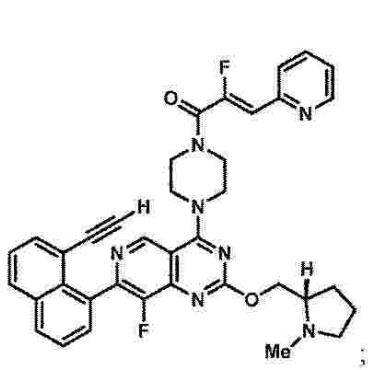
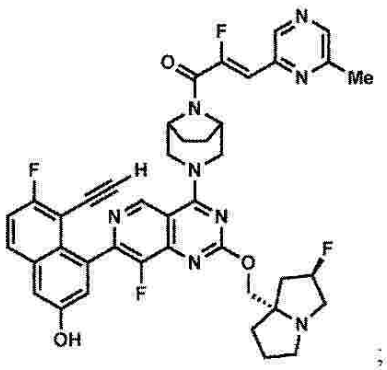
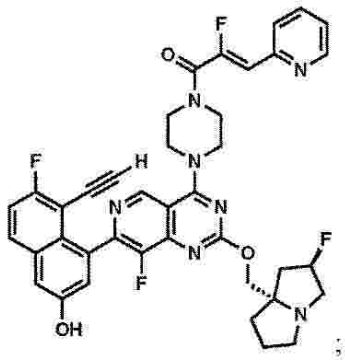
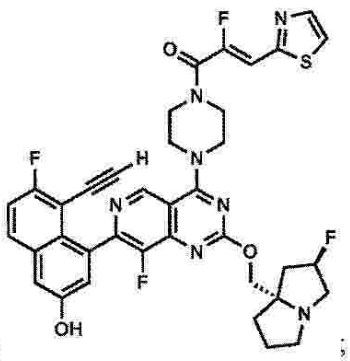
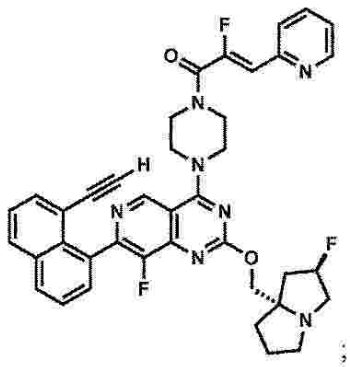
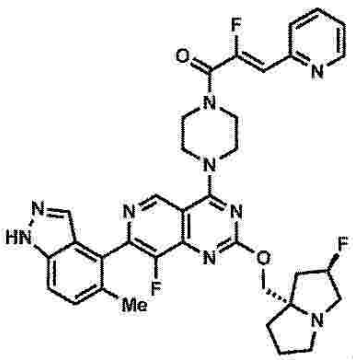
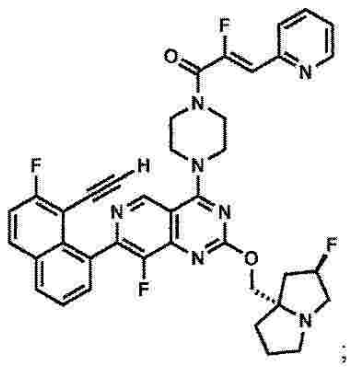
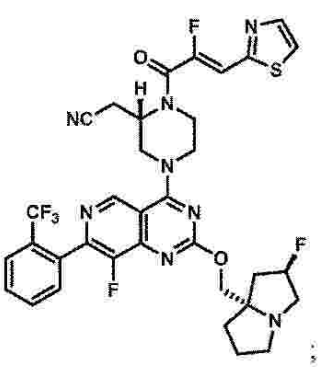
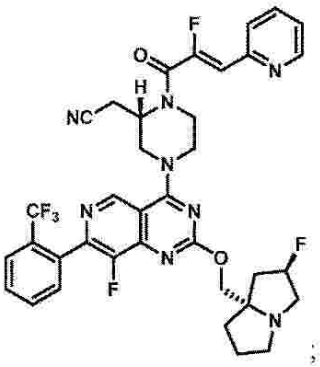
20

30

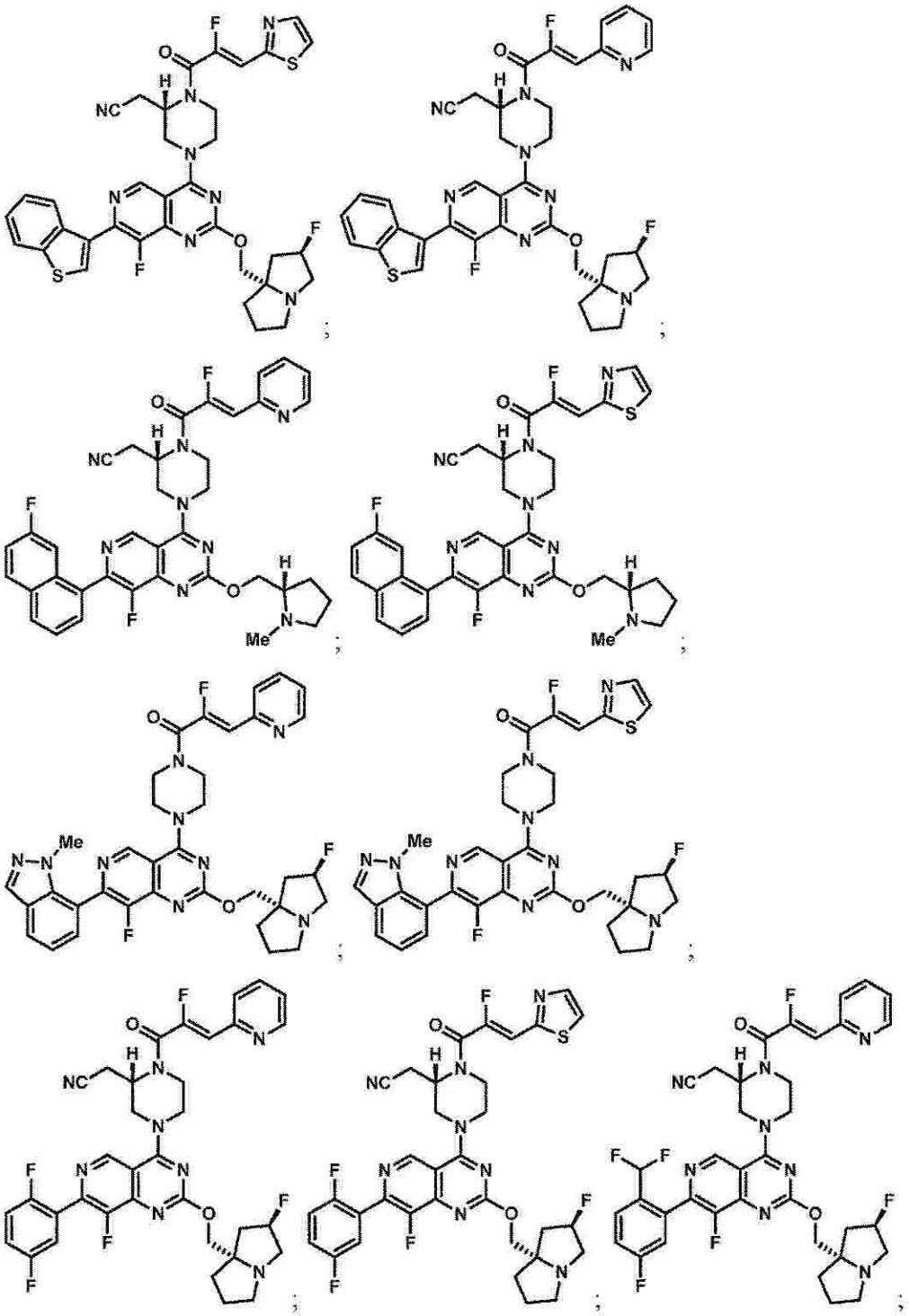
40

50

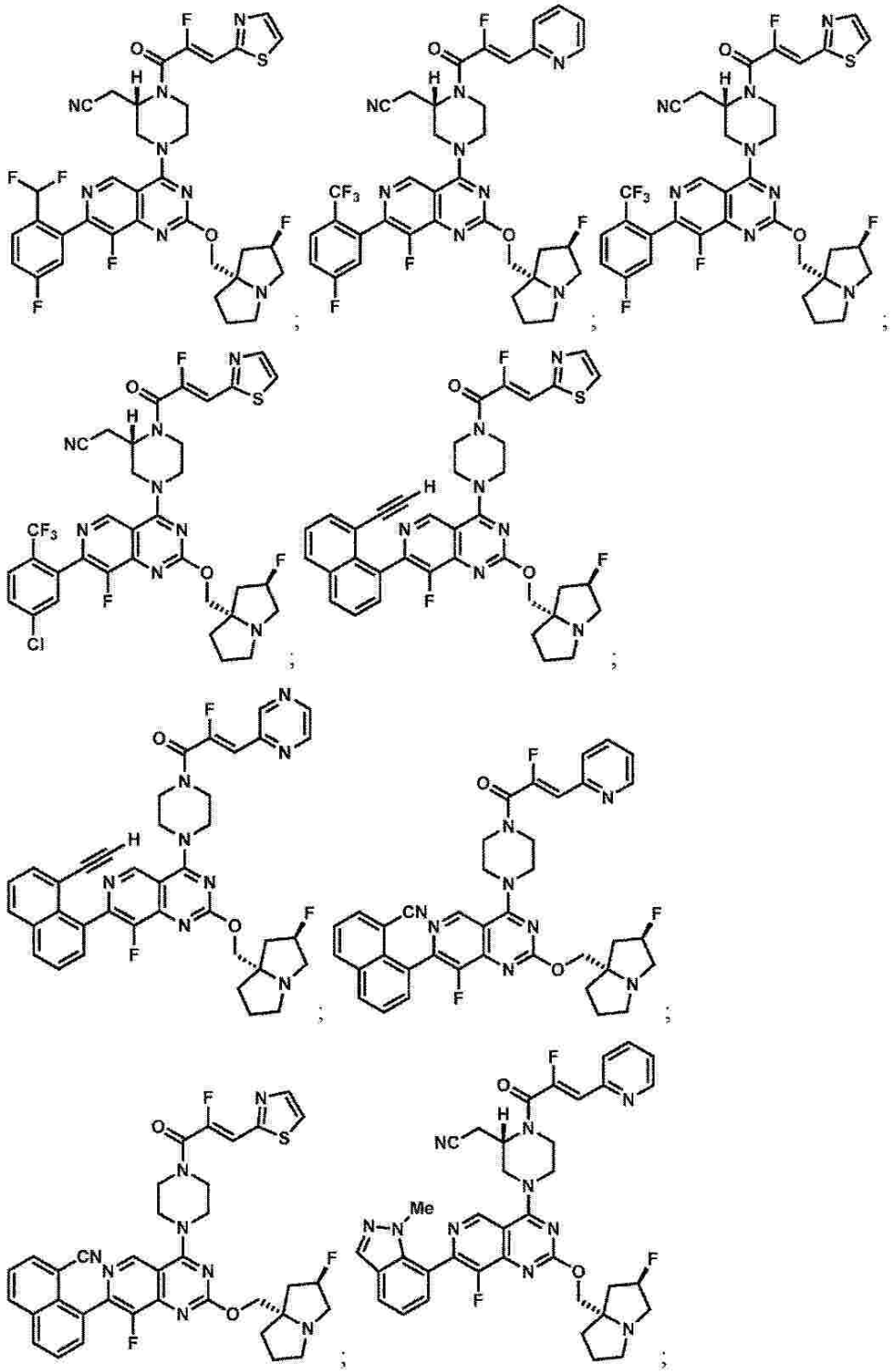
【化２５】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

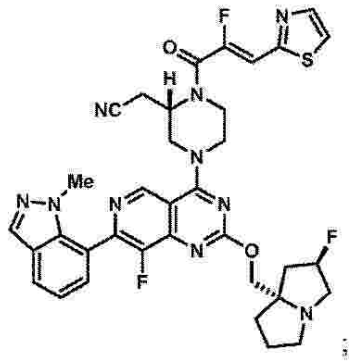
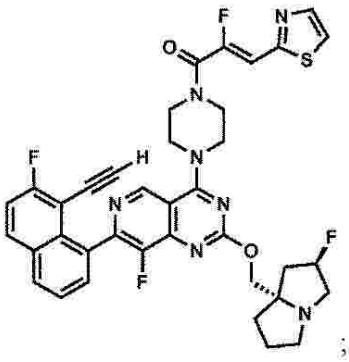
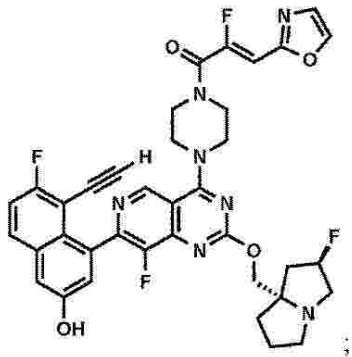
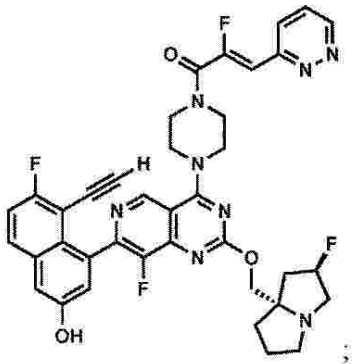
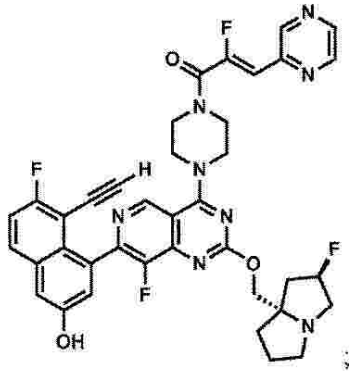
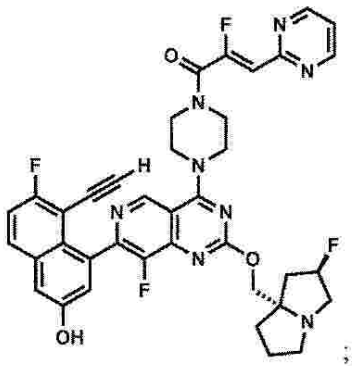
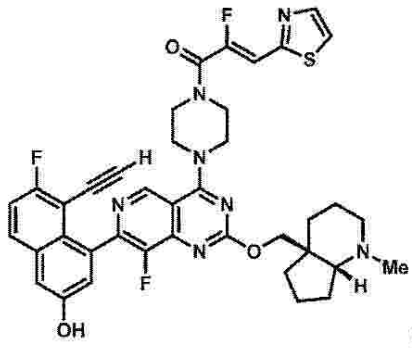
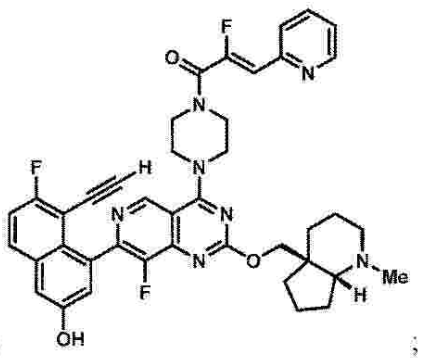
【化２６】



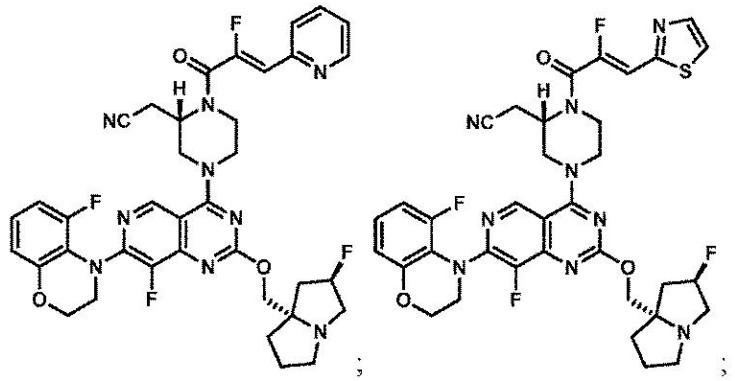
【化２７】

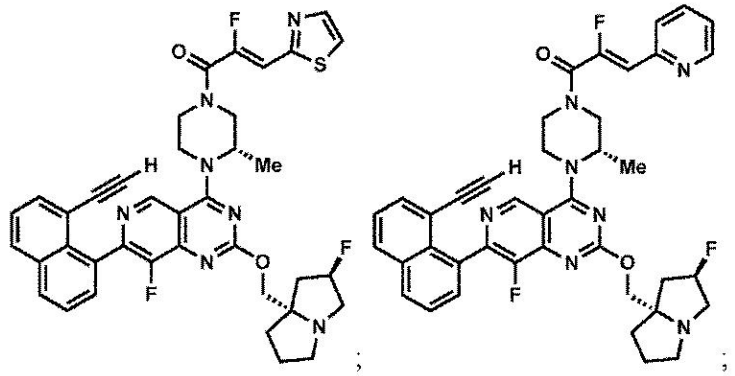


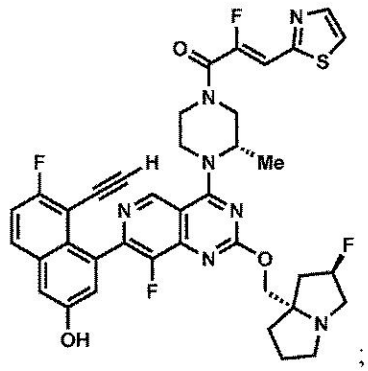
【化２８】


;

;

;

;

;

;

;

;

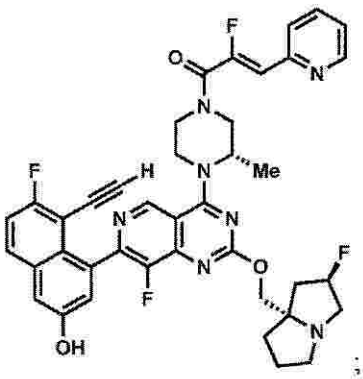
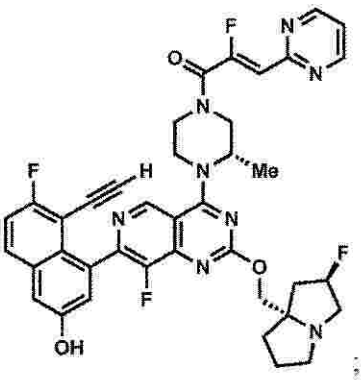
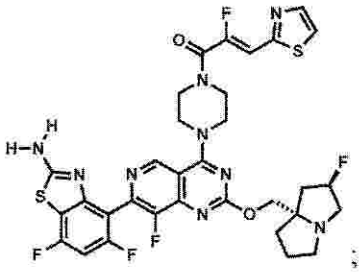
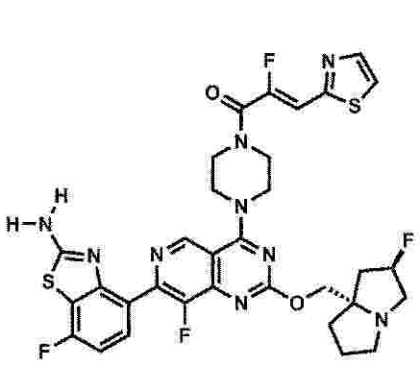
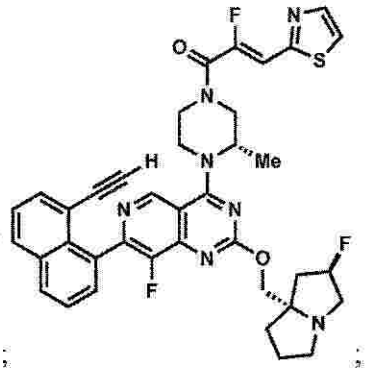
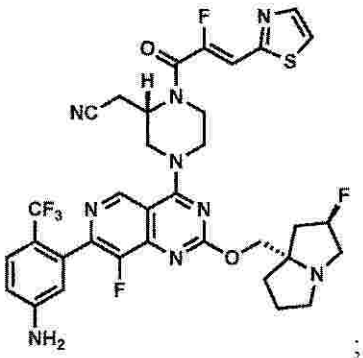
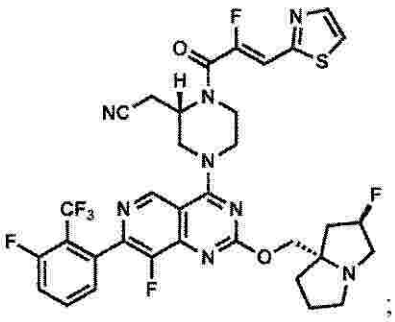
【化２９】


;

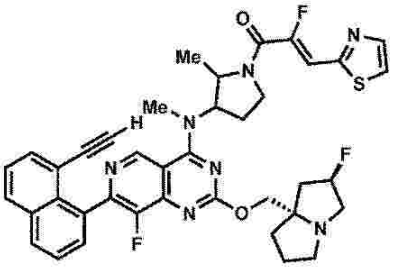
;

;

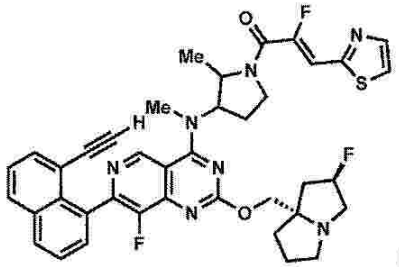
;

;

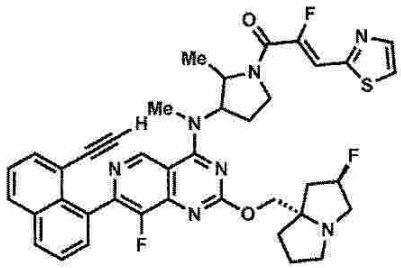
【化３０】

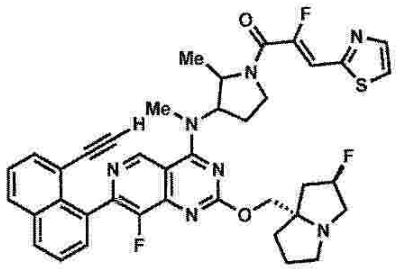

;

;

;

;

;

;

;

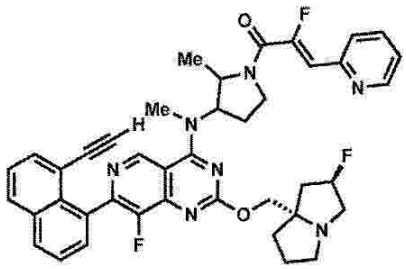
【化３１】


;

トランス異性体1;

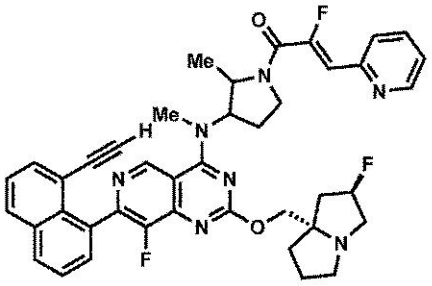

トランス異性体2;


シス異性体1;

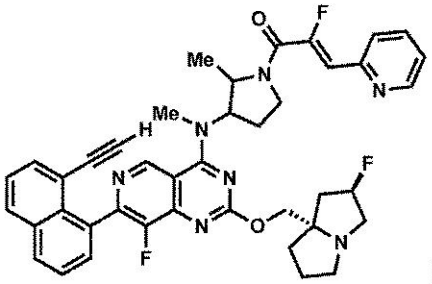

シス異性体2;


シス異性体1;

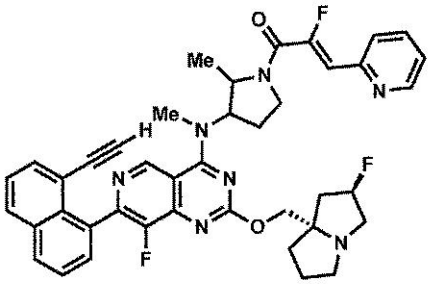
【化３２】



シス異性体2;

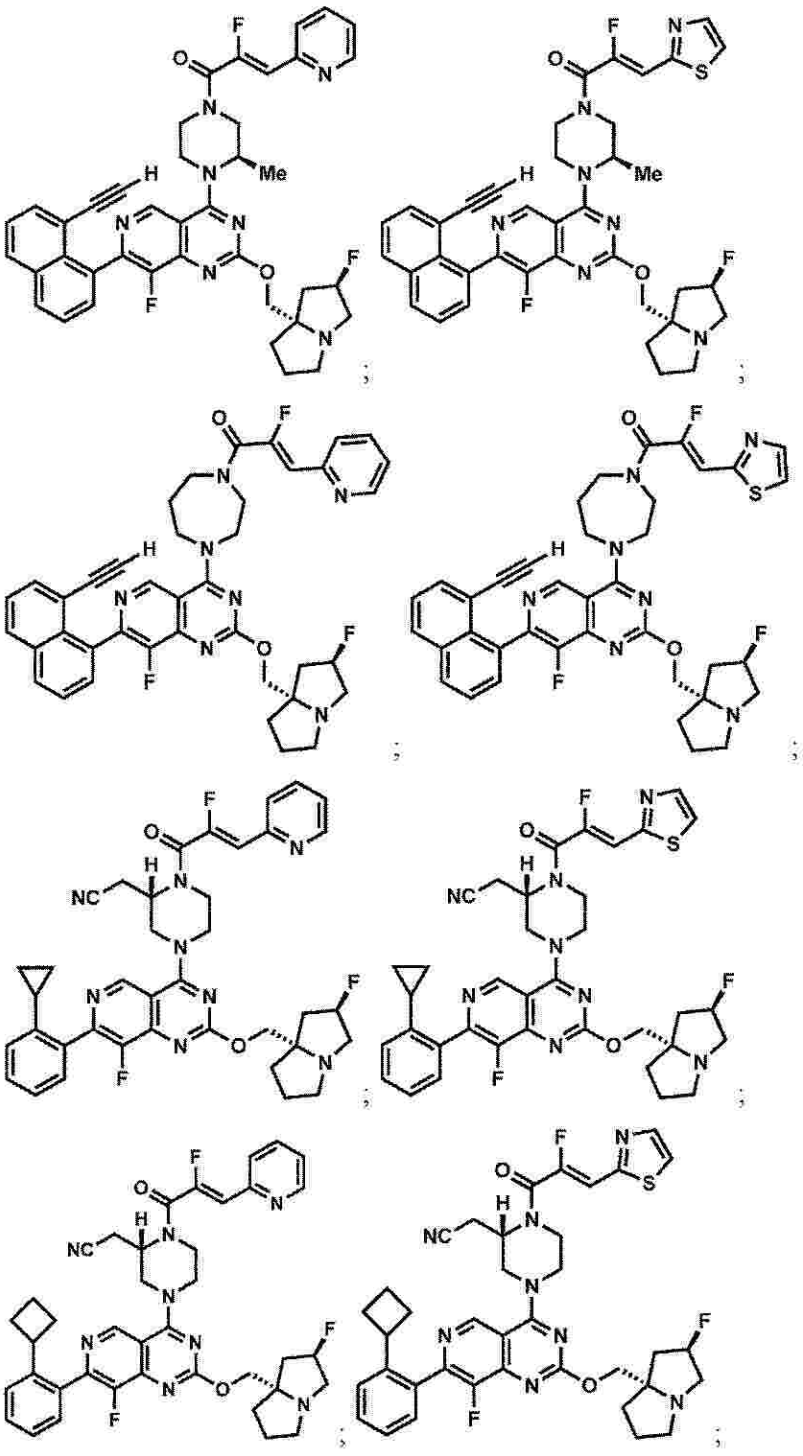


トランス異性体1;

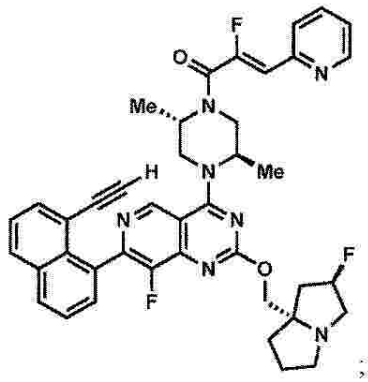
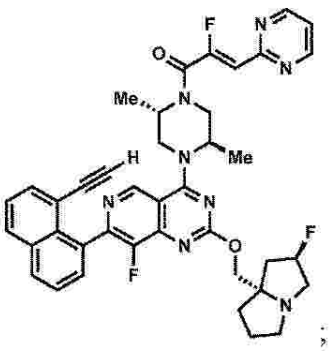
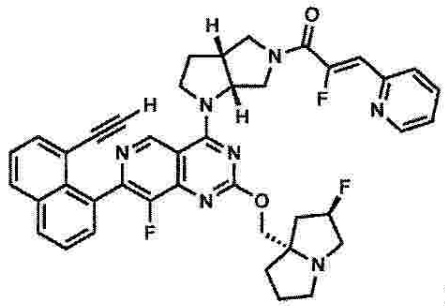
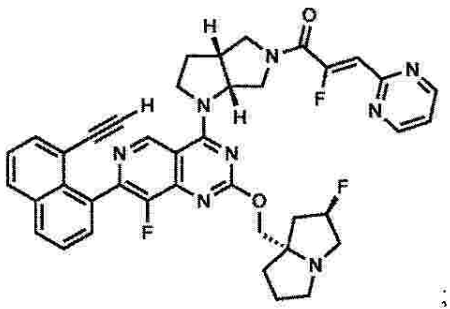
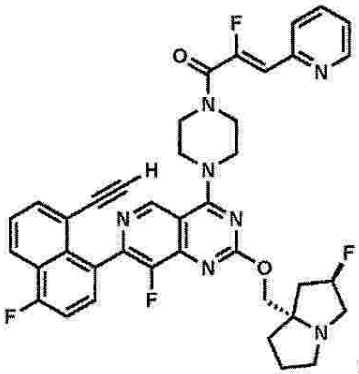
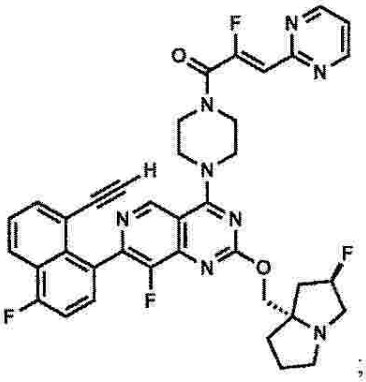
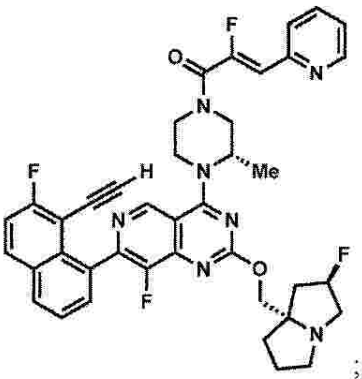
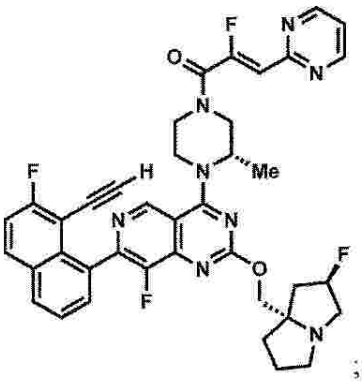


トランス異性体2;

【化３３】

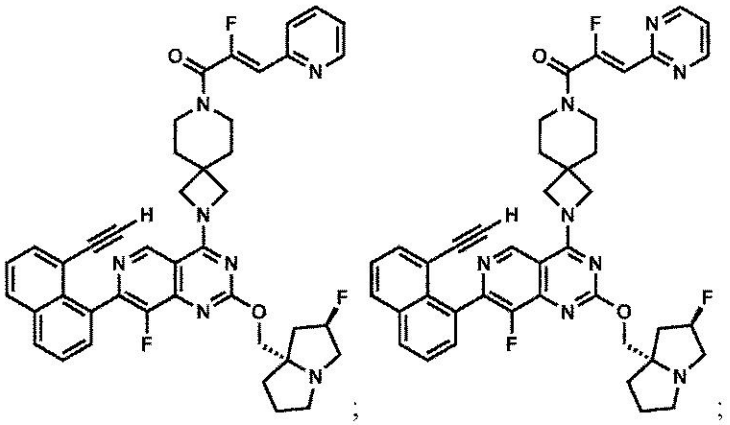


【化３４】

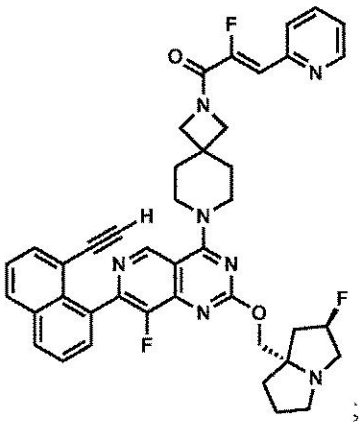

;

;

;

;

;

;

;

;

10 20 30 40 50

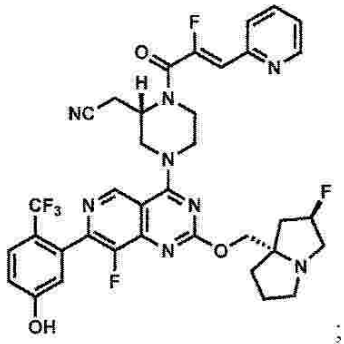
【化３５】

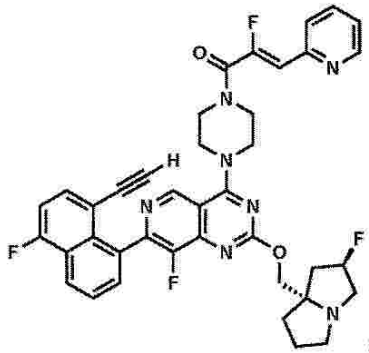
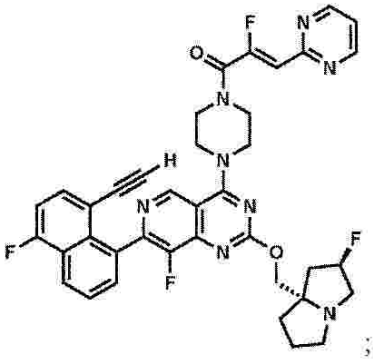
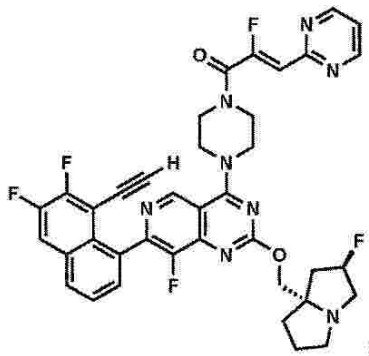
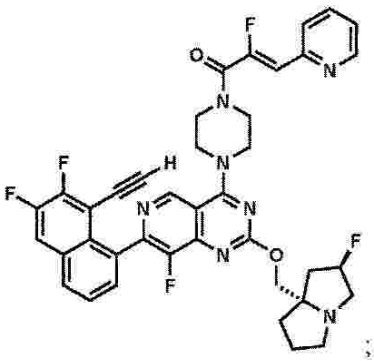
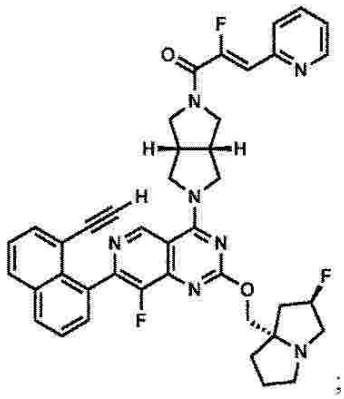
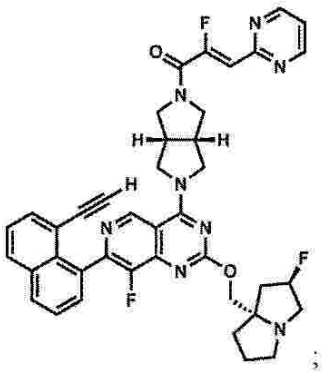

;

;

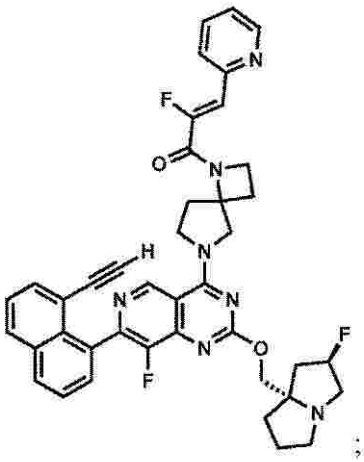
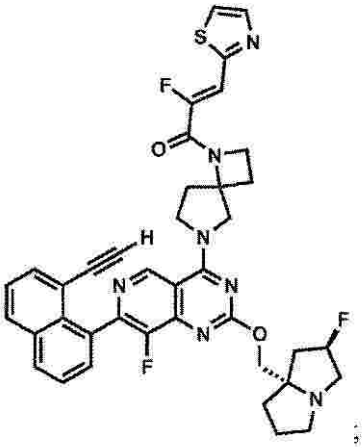
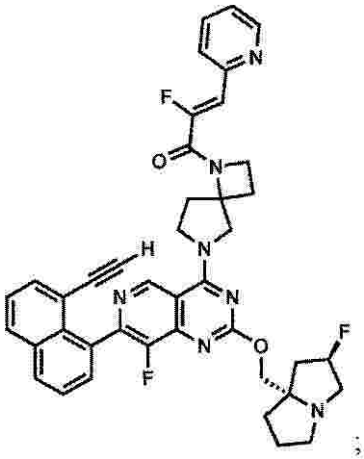
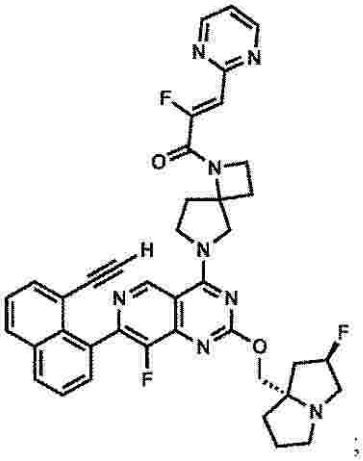
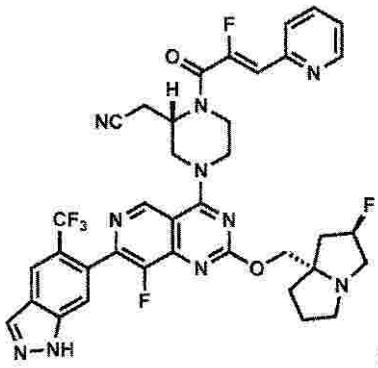
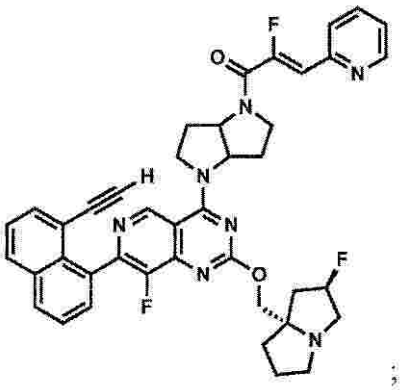

;

【化３６】

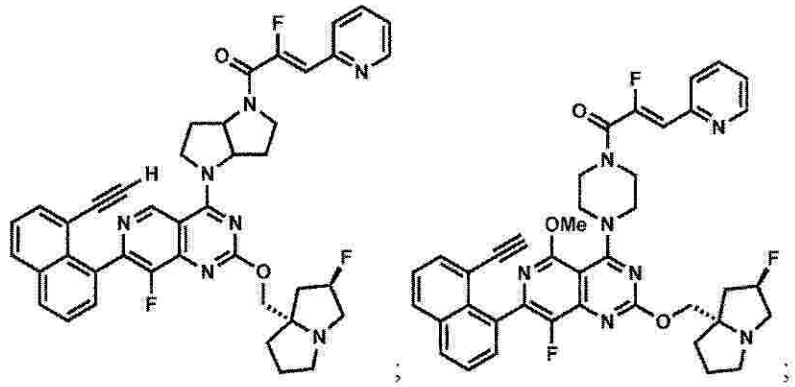

;

;

;

;

;

;

;

;

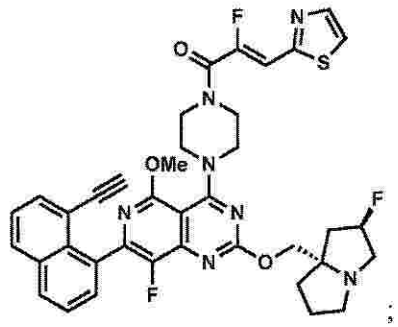
【化３７】

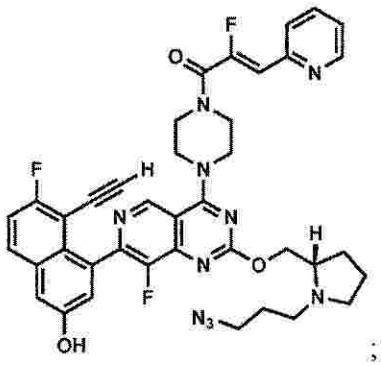

;

;

;

;

;

;

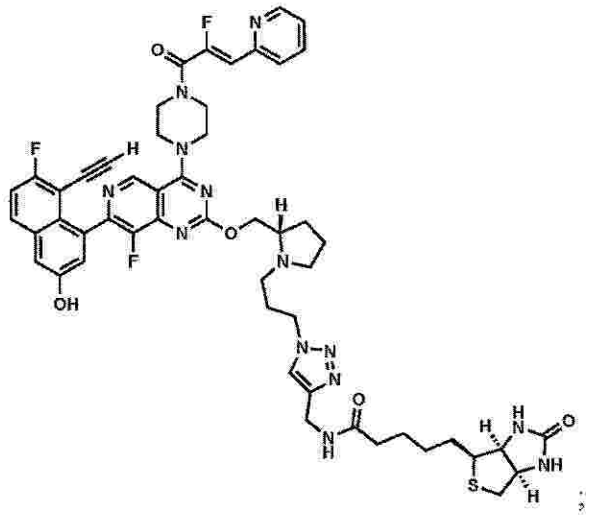
【化３８】


;

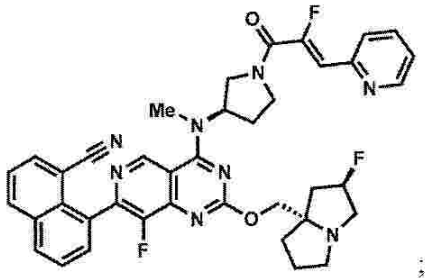
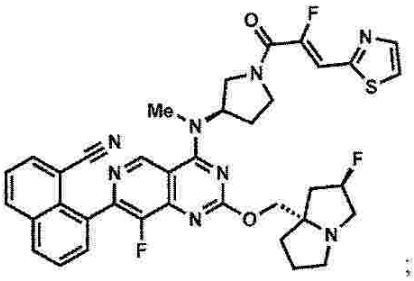
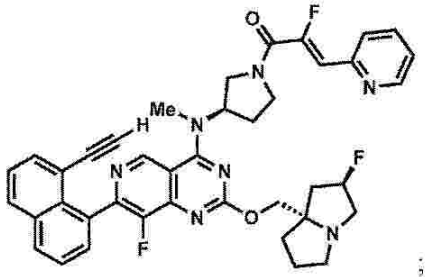
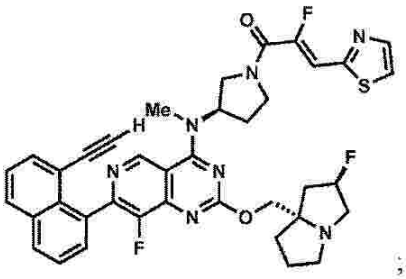
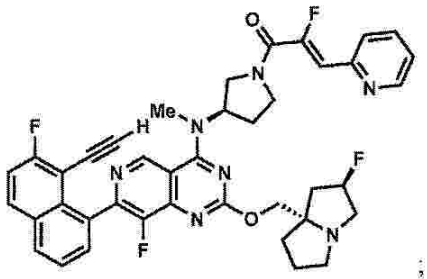
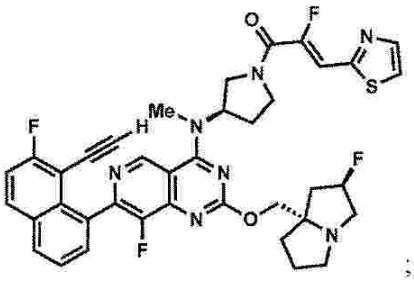
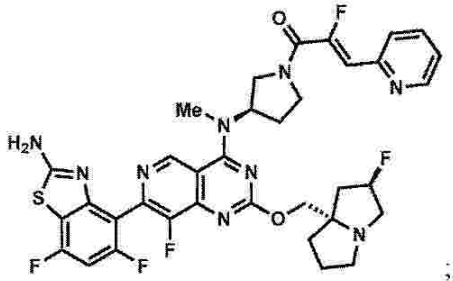
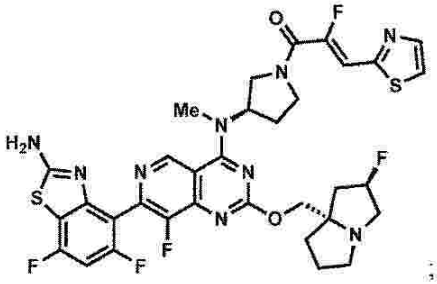
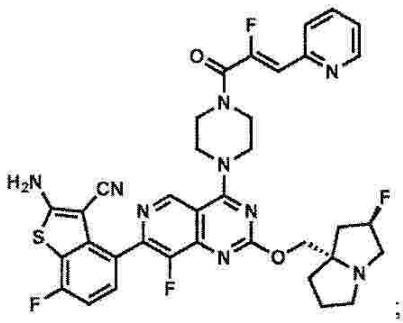
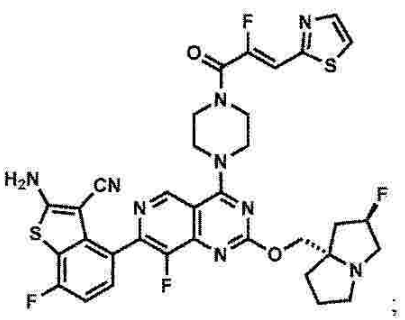
;


;

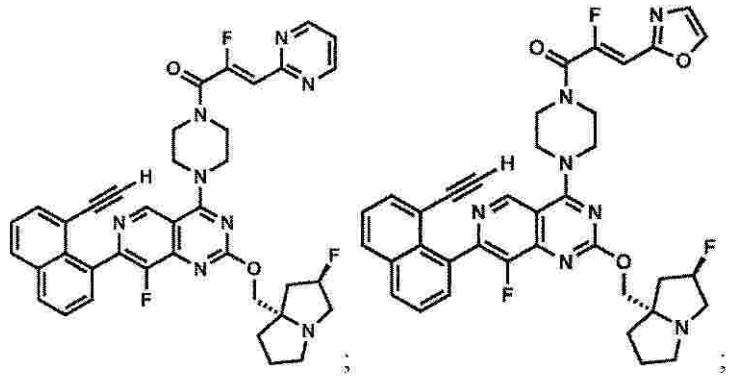

;

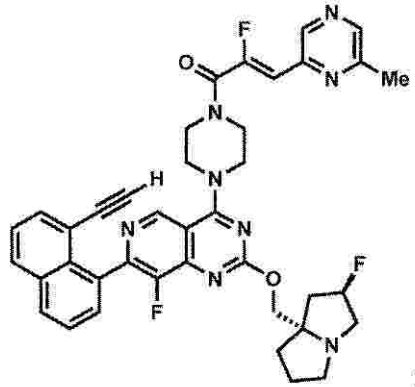
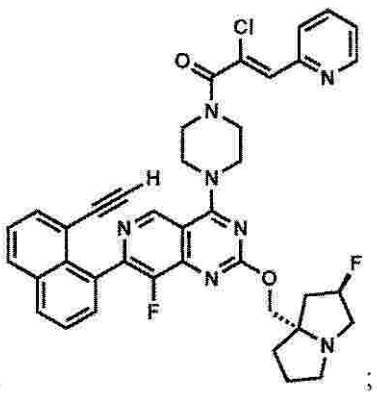
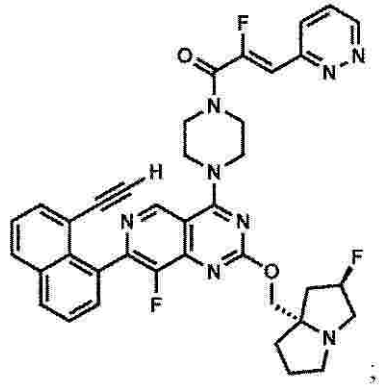
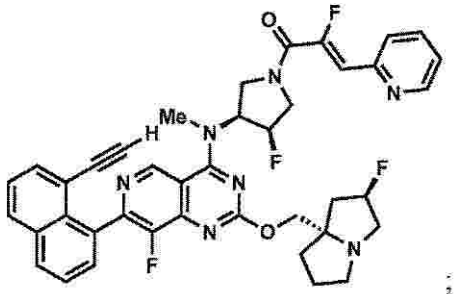
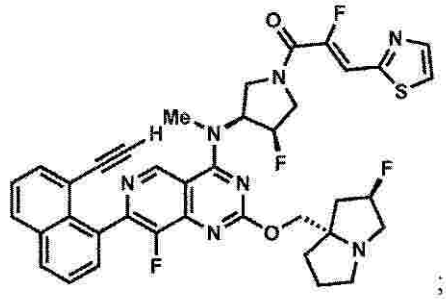
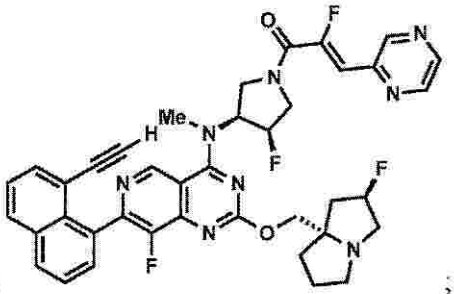

;

【化３９】

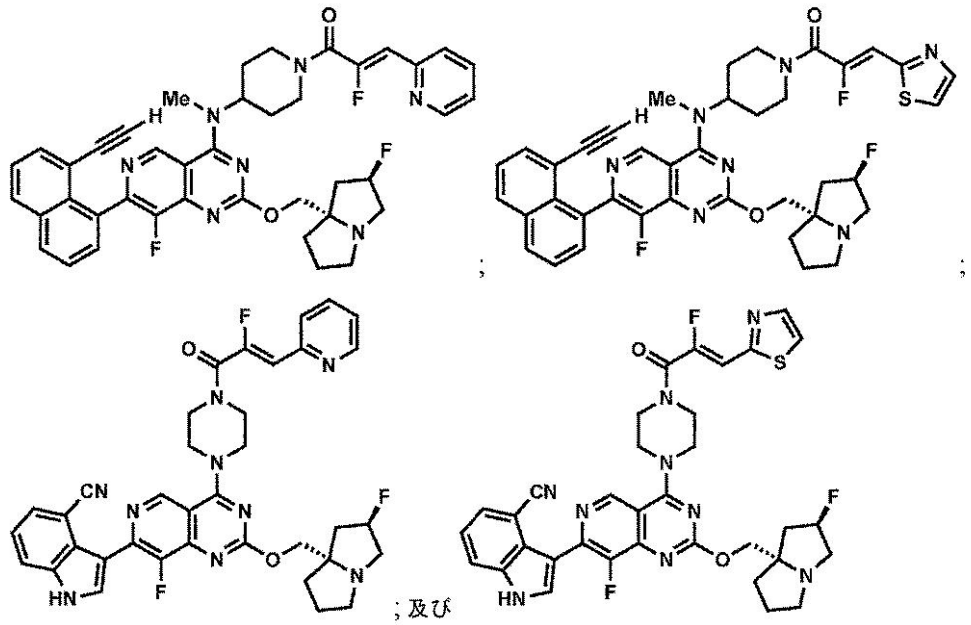

;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

【化４０】


;

;

;

;

;

;

;

;

【化４１】



からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。

【請求項３３】

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロ

テトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－クロロ－３－（ピリミジン－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロプロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロプロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリルアミド；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロ

キシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－４－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロ

パ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン、
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
８－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ

－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（２－アミノ－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ

－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（２－アミノ－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（３－ヒドロキシフェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オントランス異性体１；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オントランス異性体２；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オンシス異性体；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オンシス異性体２；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オンシス異性体１；

（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オンシス異性体２；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オントランス異性体１；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オントランス異性体２；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（

２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＲ）－１－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－５（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＲ）－１－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－５（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－

イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（７－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリ

ジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン、
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル

）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
Ｎ－（（１－（３－（（Ｓ）－２－（（（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－５－（（３ａＳ，４Ｓ，６ａＲ）－２－オキソヘキサヒドロ－１Ｈ－チエノ［３，４－ｄ］イミダゾール－４－イル）ペンタンアミド；
８－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－３－（（７－（２－アミノ－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート；
２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピ

リド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル；
２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－２－クロロ－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピ

ペリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
３－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル；及び
３－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル
からなる群から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩。
【請求項３４】
請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物。
【請求項３５】
請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む経口剤形。
【請求項３６】
ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ突然変異を発現する癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む方法。
【請求項３７】
ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ突然変異を発現する癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む方法。
【請求項３８】
ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害に感受性の癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含む方法。
【請求項３９】
癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、前記癌は、肺癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌又は子宮癌である、方法。
【請求項４０】
癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、請求項１～３３のいずれか一項に記載の化合物又はその薬学的に許容される塩を前記対象に投与することを含み、前記癌は、非小細胞肺癌である、方法。
【発明の詳細な説明】
【技術分野】
【０００１】
関連出願の相互参照
本願は、２０２３年２月１日に出願された米国仮特許出願第６３／４８２，７２６号明細書及び２０２２年６月１０日に出願された米国仮特許出願第６３／３５１，１３２号明細書の優先権の利益を主張し、これらの仮特許出願は、それぞれその全体が参照により本明細書に援用される。
【０００２】
本開示は、ＫＲＡＳ阻害剤を提供する。この阻害剤を使用して癌を治療する方法も提供される。
【背景技術】

【０００３】
ＫＲＡＳ癌遺伝子は、多くの細胞シグナル伝達プロセスに関与するＧＴＰａｓｅのＲＡＳファミリーのメンバーである。ＫＲＡＳ突然変異は、膵臓癌の９０％程度を含め、全腫瘍の最大３０％に存在する機能獲得型変異である。ＫＲＡＳは、不活性（ＧＤＰ結合）状態と活性（ＧＴＰ結合）状態との間の分子スイッチサイクリングとして機能し、複数のチロシンキナーゼから受容された上流の細胞シグナルを下流のエフェクターに形質導入して、細胞増殖を含む多様なプロセスを調節する。ＫＲＡＳ一次アミノ酸配列のコドン１２及び１３でのミスセンス突然変異をもたらす単一のヌクレオチド置換は、肺腺癌におけるＫＲＡＳドライバー突然変異の約４０％を占め、Ｇ１２Ｃトランスバージョンは、最もよく見られる活性化突然変異である。ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ突然変異は、肺腺癌の約１３％及び結腸直腸腺癌の約３％に起こり、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、卵巣癌、膵臓癌及び子宮癌にも存在する。

【０００４】
ＫＲＡＳを標的化するためのいくつかの試みが失敗したにもかかわらず、グアニンヌクレオチド交換因子などのエフェクターを破壊し、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃを標的とする化合物を含む、ＫＲＡＳ活性を阻害する化合物が非常に望ましい。明らかに、ＫＲＡＳの阻害剤、特にＫＲＡＳ　Ｇ１２ＣなどのＫＲＡＳ突然変異体を活性化する阻害剤を開発するための関心及び試みが依然として継続している。

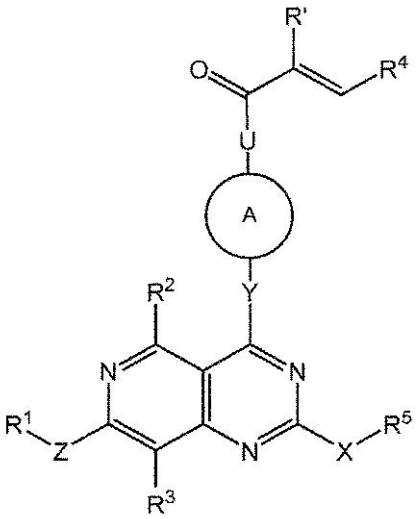
【発明の概要】

【課題を解決するための手段】

【０００５】
本開示は、部分的には、他のＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害剤と異なり、本開示の化合物が、活性なＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ$^{(ON)}$型のＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃタンパク質を標的とするという発見に基づく。Ｇ１２Ｃ^{ON}型のＫＲＡＳ、Ｇ１２Ｃを阻害することにより、特許請求される化合物は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害に対する癌の耐性を低下させ、且つ／又は臨床での効力の増加を示すことが予想される。理論に拘束されるものではないが、Ｇ１２Ｃ^{ON}型のＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの阻害は、式（Ｉ）のピリドピリミジン環の４位における置換基の結果であり得る。

【０００６】
第１の態様では、本開示は、式（Ｉ）：

【化１】



(I)

（式中、
Ｕは、結合又はＮＨであり；
Ｚは、結合、Ｏ、ＮＲ^{e}又はＣＲ^{e}Ｒ^{f}であり、Ｒ^{e}及びＲ^{f}は、独立して、水素又はＣ

$_1$～C_3アルキルであり；
R^1は、アリール又はヘテロアリールであり、前記アリール及び前記ヘテロアリールは、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換され；
R^2及びR^3は、独立して、水素、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、シアノ、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ$_2$、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_3アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）$_2$及びヒドロキシから選択され；
Ｙは、結合、Ｏ、NR^g（CR^eR^f）$_m$、NR^f又はCR^eR^fであり、ｍは、１、２又は３であり、R^e、R^f及びR^gは、独立して、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
Ａは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１又は２つのヘテロ原子を任意選択的に含有する４員～１０員の窒素含有単環式又は二環式架橋、縮合又はスピロ環式飽和、不飽和又は部分不飽和環系であり、前記環系は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシアルキル、C_1～C_3アルキル、シアノ、シアノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1～C_3アルキル及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換され；
Ｒ’は、ハロであり；
R^4は、アリール又はヘテロアリール環であり；環は、C_2～C_4アルケニル、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシC_1～C_6アルキル、C_1～C_3アルキル、シアノ、シアノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルコキシ、ハロC_1～C_3アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの置換基で任意選択的に置換され；
Ｘは、Ｏ又はNR^{16}であり、R^{16}は、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
R^5は、水素、C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アリール、アリールC_1～C_6アルキル、カルボキシC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキル、ジ（C_1～C_3アルキル）アミノC_2～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、NR^aR^b－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキル）、$NR^aR^bC_1$～C_6アルキルから選択され、アリール、アリールC_1～C_6アルキルのアリール部分、C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキルのシクロアルキル部分、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキルのヘテロアリール部分、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_6アルキルのヘテロシクリル部分は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、（C_1～C_6アルキル）アミノ、（C_1～C_6アルキル）アミノC_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、アジドC_1～C_6アルキル、カルボキシ、シアノ、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルコキシ、ハロC_1～C_3アルキル、ヘテロアリールC_1～C_3アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1～C_3アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２、３又は４つの基で任意選択的に置換され；ヘテロアリールC_1～C_3アルキルのヘテロアリール部分、ヘテロシクリル及びヘテロシクリルC_1～C_3アルキルのヘテロシクリル部分は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル及び（NR^xR^y）C_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２又は３つの基でさらに任意選択的に置換されるか；又は
R^5及びR^{16}は、それらが結合される窒素原子と一緒に、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシアルキル、C_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３又は４つの基から独立して選択される１、２、３、４又は５つの基で任意選択的に置換される複

素環式基を形成し；
R^a及びR^bの一方は、水素及びC_1～C_3アルキルから選択され、及び他方は、水素、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルコキシカルボニル、C_1～C_3アルキルカルボニル、アリールC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキルから選択され；及び
R^x及びR^yの一方は、水素であり、及び他方は、－C（O）C_1～C_6アルキルヘテロシクリルから選択され、ヘテロシシルは、オキソ基で任意選択的に置換される）
の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。
【０００７】
いくつかの態様では、本開示は、式（Ｉ）（式中、
Ｕは、結合又はＮＨであり；
Ｚは、結合、Ｏ、NR^e又はCR^eR^fであり、R^e及びR^fは、独立して、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
R^1は、アリール又はヘテロアリールであり、アリール及びヘテロアリールは、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換され；
R^2及びR^3は、独立して、水素、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、シアノ、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、－C（O）NH_2、－C（O）NH（C_1～C_3アルキル）、－C（O）N（C_1～C_3アルキル）$_2$及びヒドロキシから選択され；
Ｙは、結合、Ｏ、$NR^g(CR^eR^f)_m$、NR^f又はCR^eR^fであり、ｍは、１、２又は３であり、R^e、R^f及びR^gは、独立して、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
Ａは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１又は２つのヘテロ原子を任意選択的に含有する４員～１０員の窒素含有単環式又は二環式架橋、縮合又はスピロ環式飽和、不飽和又は部分不飽和環系であり、前記環系は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシアルキル、C_1～C_3アルキル、シアノ、シアノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1～C_3アルキル及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換され；
Ｒ’は、ハロであり；
R^4は、アリール又はヘテロアリール環であり；環は、C_2～C_4アルケニル、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシC_1～C_6アルキル、C_1～C_3アルキル、シアノ、シアノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルコキシ、ハロC_1～C_3アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの置換基で任意選択的に置換され；
Ｘは、Ｏ又はNR^{16}であり、R^{16}は、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
R^5は、水素、C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アリール、アリールC_1～C_6アルキル、カルボキシC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキル、ジ（C_1～C_3アルキル）アミノC_2～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、NR^aR^b－C（O）－C_1～C_6アルキル）、$NR^aR^bC_1$～C_6アルキルから選択され、アリール、アリールC_1～C_6アルキルのアリール部分、C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキルのシクロアルキル部分、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキルのヘテロアリール部分、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_6アルキルのヘテロシクリル部分は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、（C_1～C_6アルキル）アミノ、（C_1～C_6アルキル）アミノC_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、カルボキシ、シアノ、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノC_1～C_3アルキル、

ハロ、ハロC_1～C_3アルコキシ、ハロC_1～C_3アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1～C_3アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２、３又は４つの基で任意選択的に置換され；ヘテロシクリル及びヘテロシクリルC_1～C_3アルキルのヘテロシクリル部分は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、ハロ及びハロC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２又は３つの基でさらに任意選択的に置換されるか；又は
R^5及びR^{16}は、それらが結合される窒素原子と一緒に、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシアルキル、C_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３又は４つの基から独立して選択される１、２、３、４又は５つの基で任意選択的に置換される複素環式基を形成し；及び
R^a及びR^bの一方は、水素及びC_1～C_3アルキルから選択され、及び他方は、水素、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルコキシカルボニル、C_1～C_3アルキルカルボニル、アリールC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキルから選択される）
の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【０００８】

いくつかの態様では、本開示は、式（Ｉ）（式中、
Ｕは、結合又はＮＨであり；
Ｚは、結合、Ｏ、NR^e又はCR^eR^fであり、R^e及びR^fは、独立して、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
R^1は、アリール又はヘテロアリールであり、アリール及びヘテロアリールは、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換され；
R^2及びR^3は、独立して、水素、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、シアノ、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、－Ｃ（Ｏ）NH_2、－Ｃ（Ｏ）ＮＨ（C_1～C_3アルキル）、－Ｃ（Ｏ）Ｎ（C_1～C_3アルキル）$_2$及びヒドロキシから選択され；
Ｙは、結合、Ｏ、NR^g（CR^eR^f）$_m$、NR^f又はCR^eR^fであり、ｍは、１、２又は３であり、R^e、R^f及びR^gは、独立して、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
Ａは、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１又は２つのヘテロ原子を任意選択的に含有する４員～１０員の窒素含有単環式又は二環式架橋、縮合又はスピロ環式飽和、不飽和又は部分不飽和環系であり、前記環系は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシアルキル、C_1～C_3アルキル、シアノ、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1～C_3アルキル及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換され；
Ｒ’は、ハロであり；
R^4は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１、２又は３つのヘテロ原子を任意選択的に含有する５員又は６員の芳香環であり；前記環は、C_2～C_4アルケニル、C_1～C_3アルキル、シアノ、シアノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルコキシ、ハロC_1～C_3アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの置換基で任意選択的に置換され；
Ｘは、Ｏ又はNR^{16}であり、R^{16}は、水素又はC_1～C_3アルキルであり；
R^5は、水素、C_1～C_6アルコキシC_1～C_6アルキル、C_1～C_6アルキル、アリール、アリールC_1～C_6アルキル、カルボキシC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキル、ジ（C_1～C_3アルキル）アミノC_2～C_6アルキル、ハロC_1～C_6アルキル、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_6アルキル、ヒドロキシC_1～C_6アルキル、NR^aR^b－Ｃ（Ｏ）－C_1～C_6アルキル）、$NR^aR^b$$C_1$～$C_6$ア

ルキルから選択され、アリール、アリールC_1～C_6アルキルのアリール部分、C_3～C_6シクロアルキル、C_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキルのシクロアルキル部分、ヘテロアリール、ヘテロアリールC_1～C_6アルキルのヘテロアリール部分、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_6アルキルのヘテロシクリル部分は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、（C_1～C_6アルキル）アミノ、（C_1～C_6アルキル）アミノC_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、カルボキシ、シアノ、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノ、ジ（C_1～C_6アルキル）アミノC_1～C_3アルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルコキシ、ハロC_1～C_3アルキル、ヘテロシクリル、ヘテロシクリルC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシC_1～C_3アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２、３又は４つの基で任意選択的に置換され；ヘテロシクリル及びヘテロシクリルC_1～C_3アルキルのヘテロシクリル部分は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、ハロ及びハロC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２又は３つの基でさらに任意選択的に置換されるか；又は

R^5及びR^{16}は、それらが結合される窒素原子と一緒に、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルコキシアルキル、C_1～C_3アルキル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３又は４つの基から独立して選択される１、２、３、４又は５つの基で任意選択的に置換される複素環式基を形成し；及び

R^a及びR^bの一方は、水素及びC_1～C_3アルキルから選択され、及び他方は、水素、C_1～C_3アルキル、C_1～C_3アルコキシカルボニル、C_1～C_3アルキルカルボニル、アリールC_1～C_6アルキル、C_3～C_6シクロアルキル及びC_3～C_6シクロアルキルC_1～C_6アルキルから選択される）

の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【０００９】

いくつかの態様では、R^4は、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１、２又は３つのヘテロ原子を任意選択的に含有する５員又は６員の芳香環である。

【００１０】

いくつかの態様では、Ｙは、結合である。

【００１１】

いくつかの態様では、Ｙは、NR^fである。特定の態様では、Ｙは、NCH_3である。

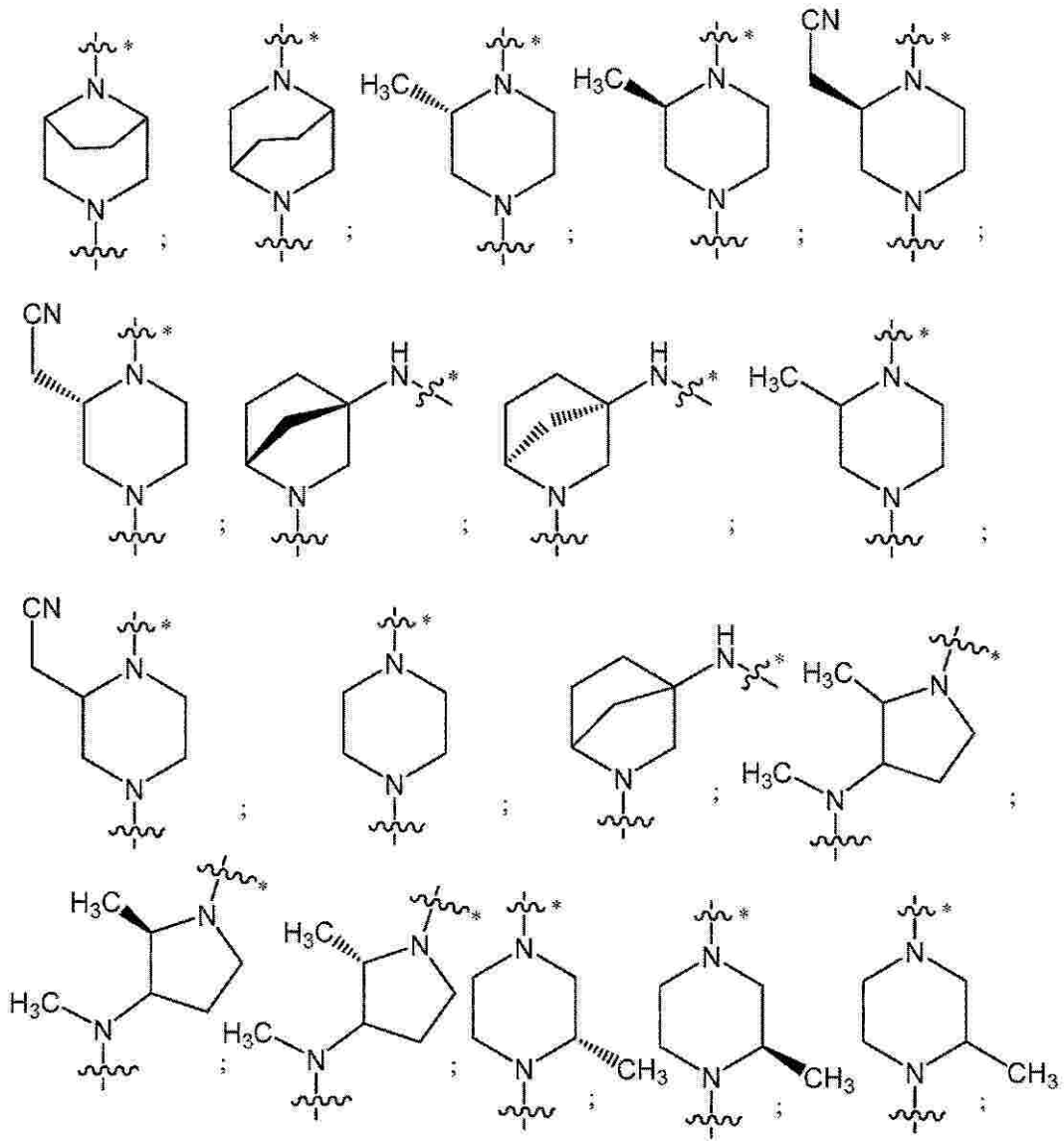
【００１２】

いくつかの態様では、Ａは、１又は２つの窒素原子を任意選択的に含有する４員～９員の単環式又は二環式架橋、スピロ環式又は縮合飽和環系である。

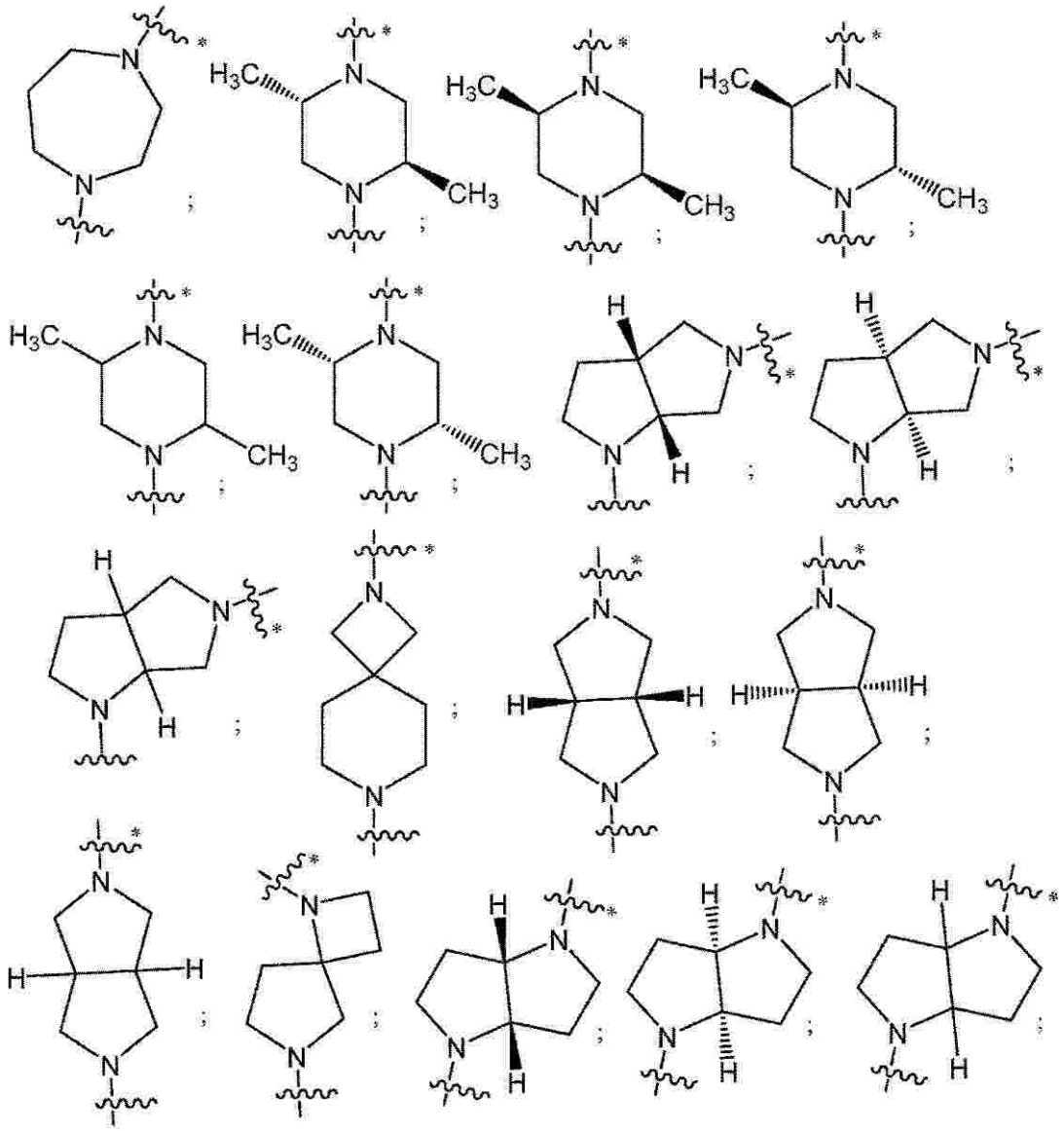
【００１３】

いくつかの態様では、Ａ－Ｕは、

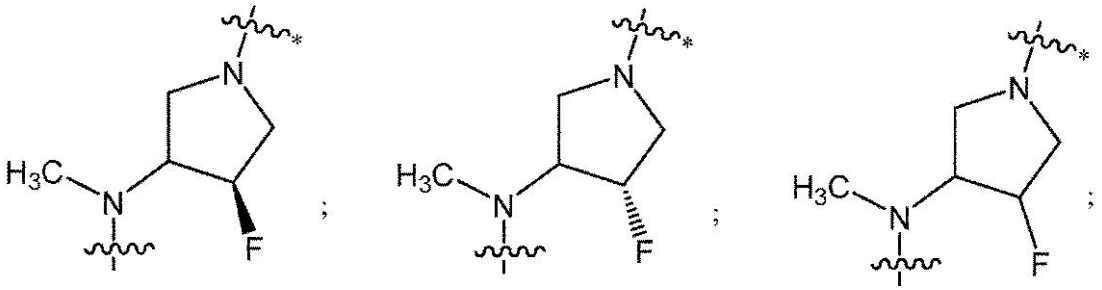
【化２】



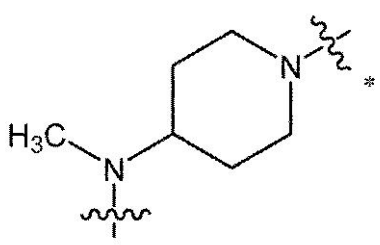
【化３】



【化４】

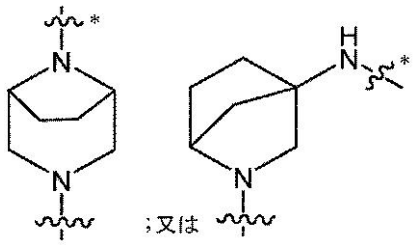


及び



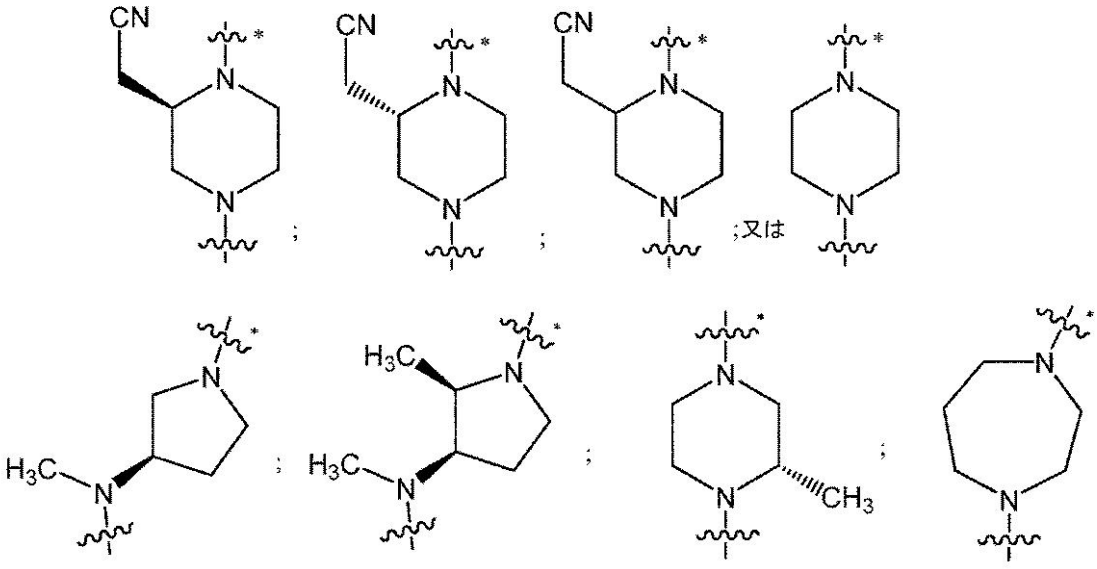
であり、式中、
【化５】

は、カルボニル基への結合点を表し；及び
【化６】

は、Ｙへの結合点を表す。
【００１４】
いくつかの態様では、Ａ－Ｕは、
【化７】


であり、式中、
【化８】


は、カルボニル基への結合点を表し；及び
【化９】

は、Ｙへの結合点を表す。
【００１５】
いくつかの態様では、Ａ－Ｕは、
【化１０】


であり、式中、

【化１１】



は、カルボニル基への結合点を表し；及び

【化１２】

は、Ｙへの結合点を表す。

【００１６】

いくつかの態様では、Ｒ^{2}は、水素又はメトキシである。

【００１７】

いくつかの態様では、Ｒ^{3}は、ハロである。

【００１８】

いくつかの態様では、Ｒ^{4}は、イミダゾリル、イソチアゾリル、イソオキサゾリル、オキサゾリル、フェニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラゾリル、チアゾリル及びトリアゾリルから選択され、各環は、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ハロ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ニトロ及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換される。いくつかの態様では、Ｒ^{4}は、イミダゾリル、オキサゾリル、ピラジニル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル、チアジアゾリル及びチアゾリルから選択され、各環は、メチル又はハロで任意選択的に置換される。

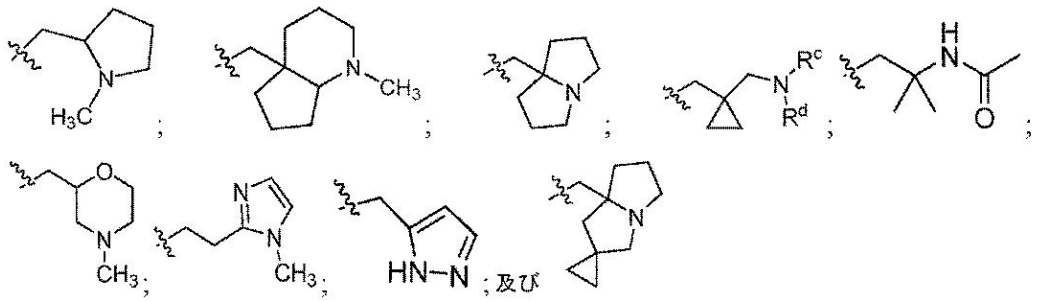
【００１９】

いくつかの態様では、Ｘは、Ｏである。

【００２０】

いくつかの態様では、Ｒ^{5}は、

【化１３】



から選択され、各環は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ベンジル、ハロ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ、ヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル及びオキソから独立して選択される１、２又は３つの基で任意選択的に置換される。

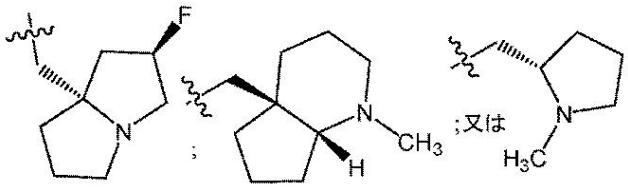
【００２１】

いくつかの態様では、Ｒ^{5}は、－（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）－Ｒ^{6}であり、Ｒ^{6}は、３員～５員の単環式環系、８員若しくは９員の二環式縮合飽和環系又は１０員の三環式飽和環系であり、各環系は、１つの窒素原子を任意選択的に含有し、各環系は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ハロ及び（４員～６員ヘテロシクリル）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルから独立して選択される１又は２つの基で任意選択的に置換され；（４員～６員ヘテロシクリル）Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルのヘテロシクリル部分は、ハロ基でさらに任意選択的に置換される。

【００２２】

いくつかの態様では、Ｒ^{5}は、

【化１４】



であり、式中、

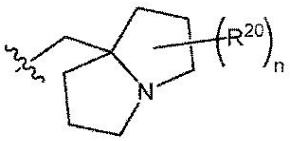
【化１５】

は、Ｘへの結合点を表す。

【００２３】

いくつかの態様では、Ｒ^{5}は、

【化１６】



であり、式中、

ｎは、０、１又は２であり；

各Ｒ^{20}は、ハロであり；及び

【化１７】

は、Ｘへの結合点を表す。

【００２４】

いくつかの態様では、Ｚは、結合である。

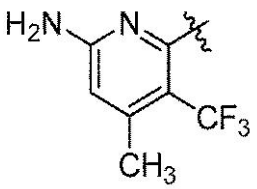
【００２５】

いくつかの態様では、Ｒ^{1}は、１、２又は３つの窒素原子を含有する単環式ヘテロアリール環であり、環は、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{4}$アルケニル、Ｃ２～Ｃ$_{4}$アルキニル、アミノ、アミノＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、シアノ、Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{4}$シクロアルキル、ハロ、ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換される。

【００２６】

いくつかの態様では、Ｒ^{1}は、

【化１８】



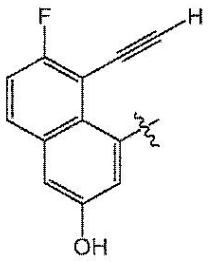
であり、式中、

【化１９】



は、親分子部分への結合点を示す。

【００２７】
いくつかの態様では、R^1は、窒素及び硫黄から選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含有する二環式ヘテロアリール環であり、環は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、Ｃ２～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換される。
【００２８】
いくつかの態様では、R^1は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換されるフェニル環である。
【００２９】
いくつかの態様では、R^1は、C_1～C_3アルコキシ、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルケニル、C_2～C_4アルキニル、アミノ、アミノC_1～C_3アルキル、シアノ、C_3～C_4シクロアルキル、ハロ、ハロC_1～C_3アルキル、ヒドロキシ及びヒドロキシC_1～C_3アルキルから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で任意選択的に置換されるC_6～C_{10}アリールである。いくつかの態様では、R^1は、C_1～C_3アルキル、C_2～C_4アルキニル、ハロ及びヒドロキシから独立して選択される１、２、３、４又は５つの置換基で置換されるナフチルである。いくつかの態様では、R^1は、ナフチルであり、ナフチルは、C_2～C_4アルキニル、ハロ及びヒドロキシから独立して選択される１、２又は３つの基で置換される。
【００３０】
いくつかの態様では、R^1は、
【化２０】

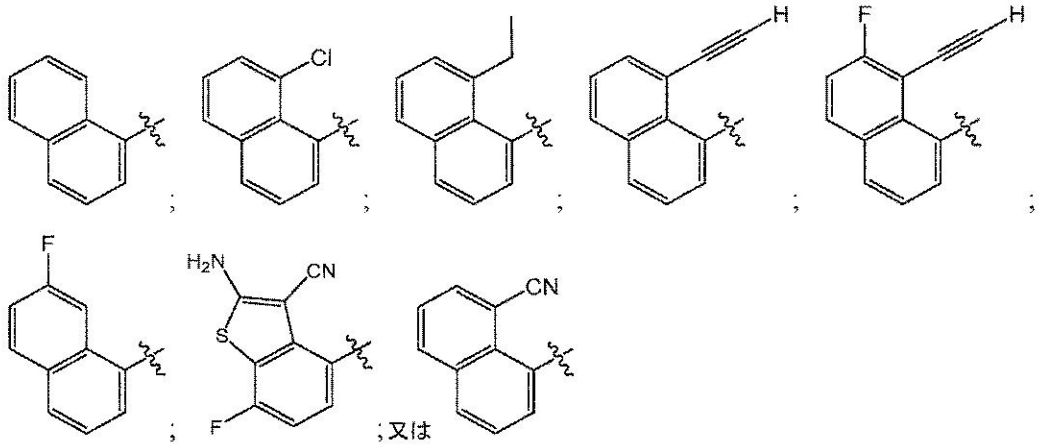


であり、式中、
【化２１】



は、親分子部分への結合点を示す。
【００３１】
いくつかの態様では、R^1は、

【化２２】



であり、式中、

【化２３】



は、親分子部分への結合点を示す。

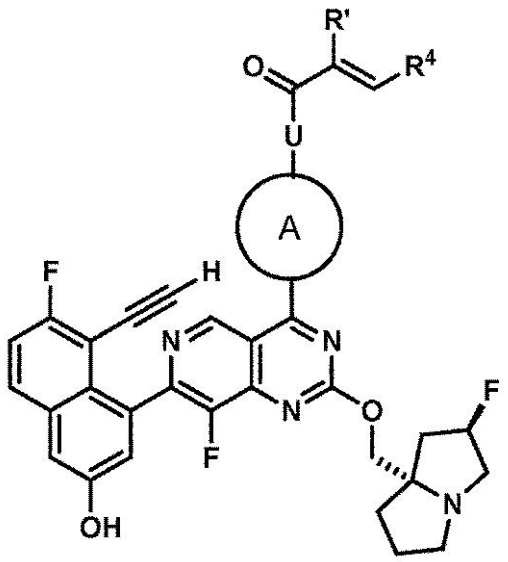
【００３２】

いくつかの態様では、Ｒ’は、フルオロである。いくつかの態様では、Ｒ’は、クロロである。

【００３３】

いくつかの態様では、本開示は、式（ＩＣ）：

【化２４】



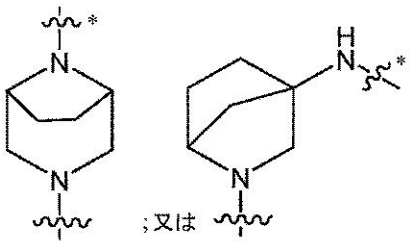
（ＩＣ）

の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供し、式中、

Ｒ’は、クロロ又はフルオロであり；

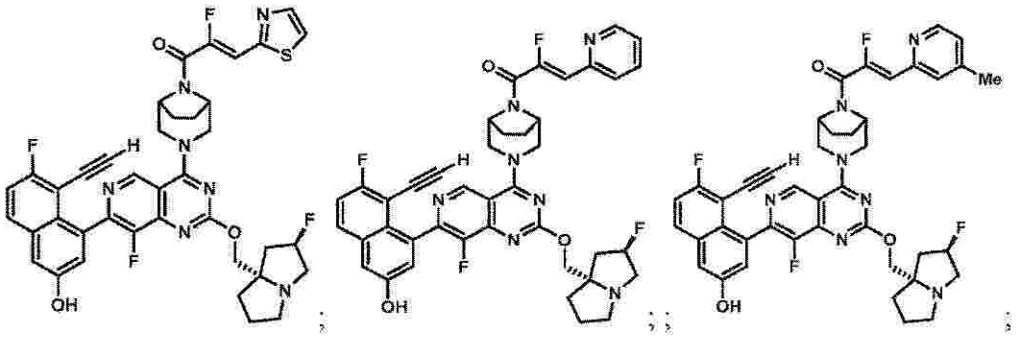
Ａ－Ｕは、

【化２５】



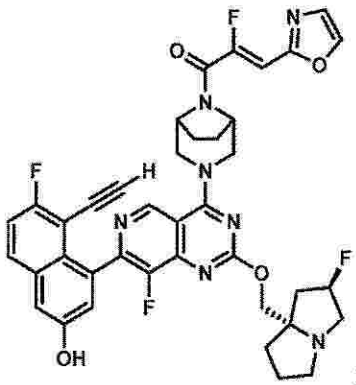
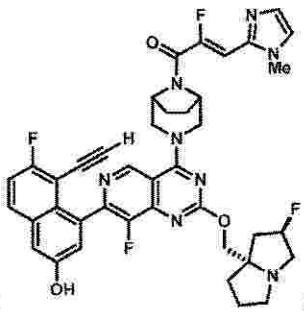
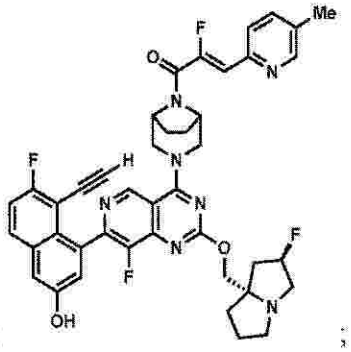
であり；及び
R^4は、イミダゾリル、オキサゾリル、ピリダジニル、ピリジニル、ピリミジニル及びチアゾリルから選択され；各環は、ハロ又はメチル基で任意選択的に置換される。
【００３４】
いくつかの態様では、本開示は、

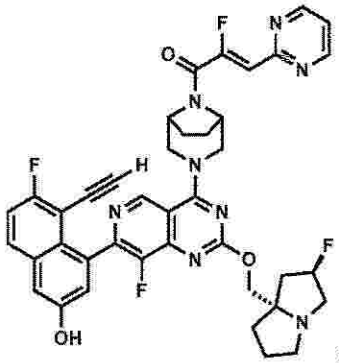
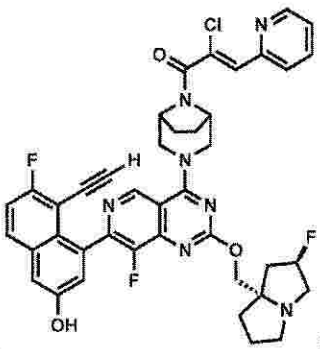
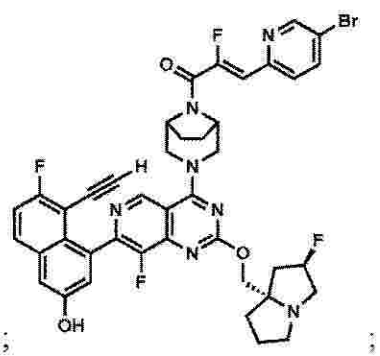
【化２６】

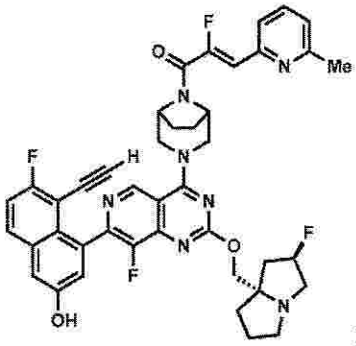
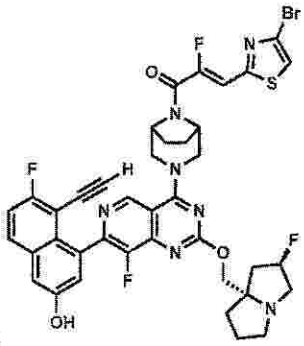
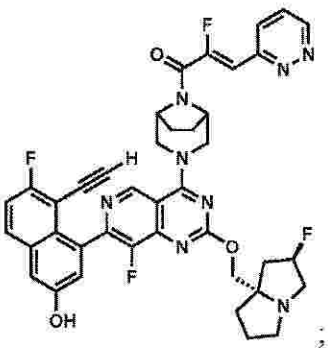

;

; ;

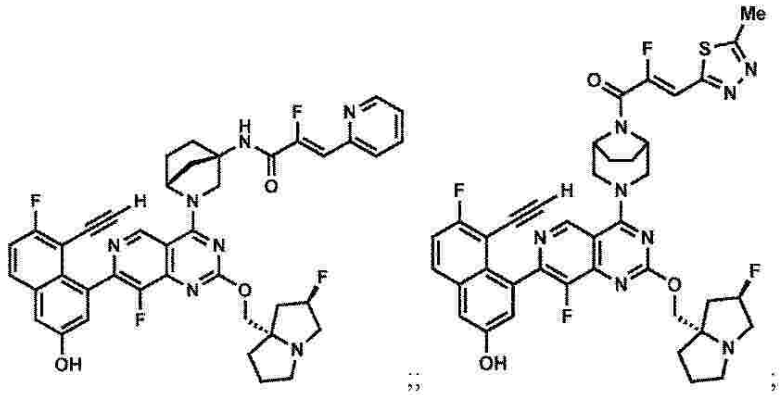
;

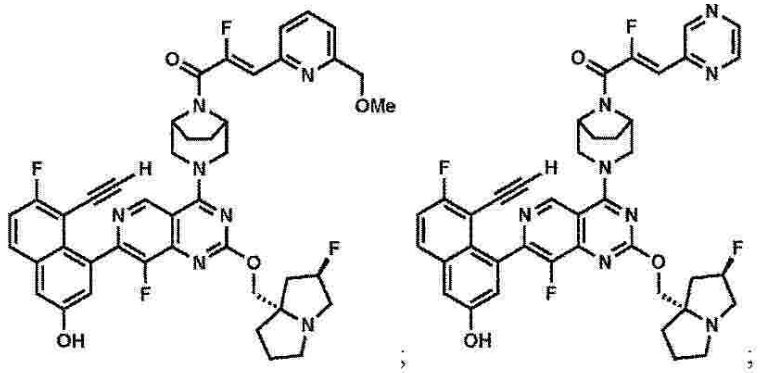

;

;

;

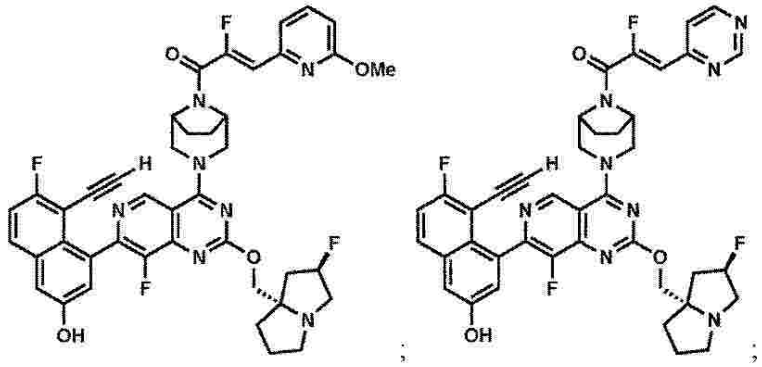

;

;

;

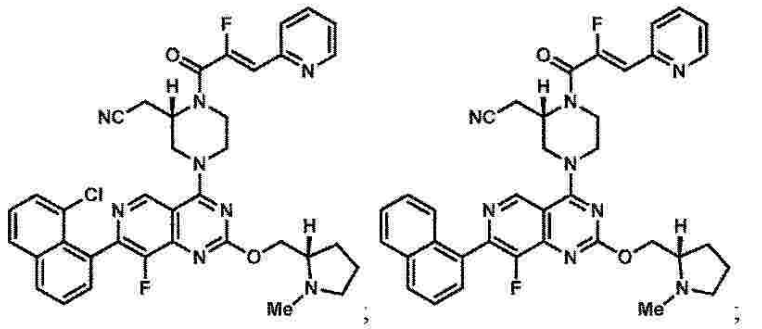

;

;

;

【化２７】

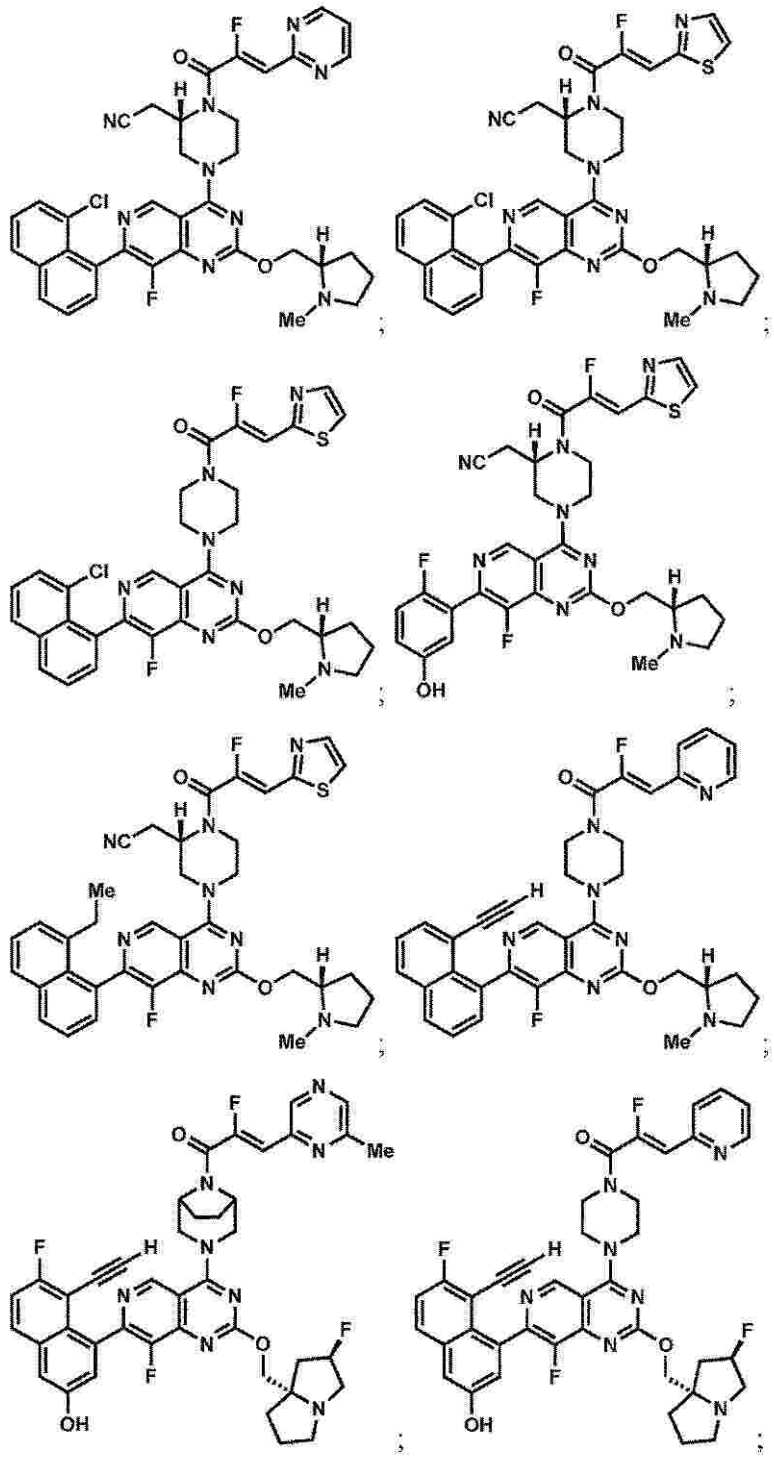

;


;

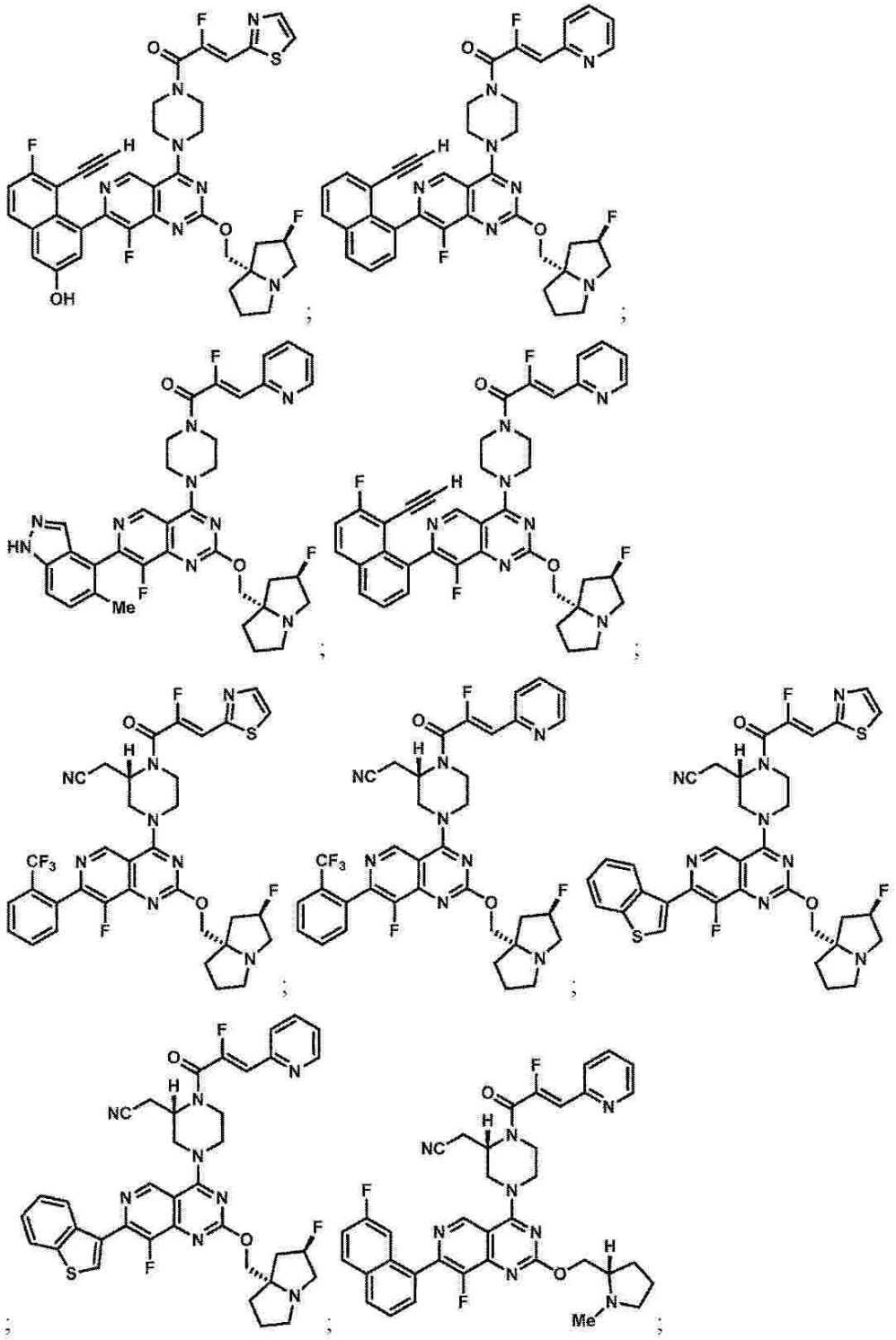

;


;

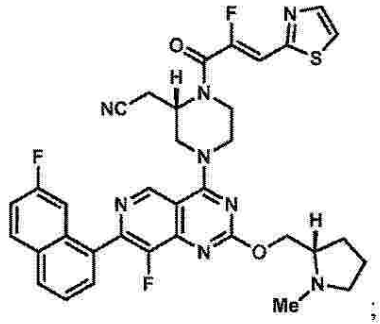
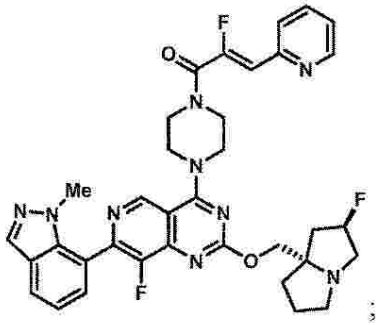
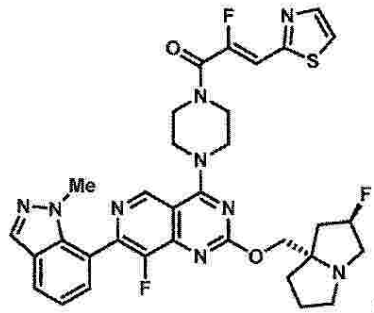
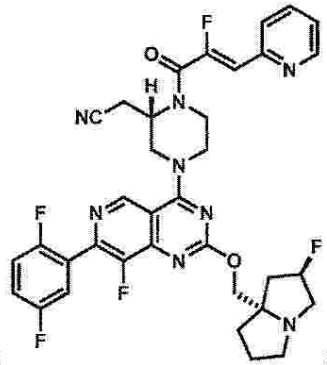
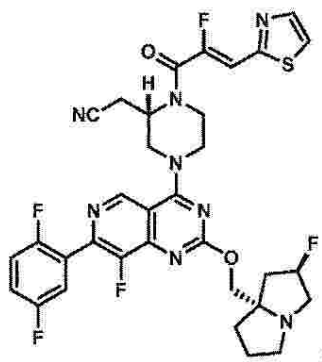
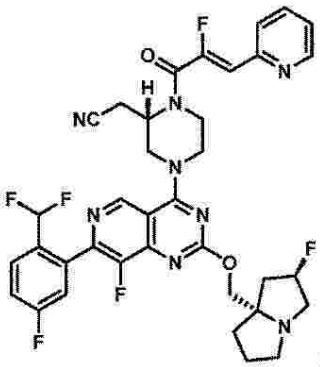
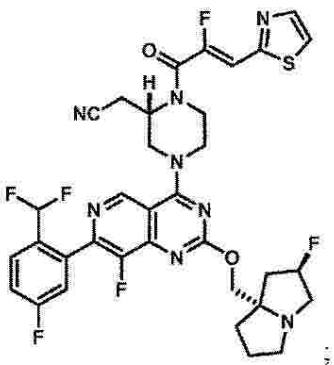
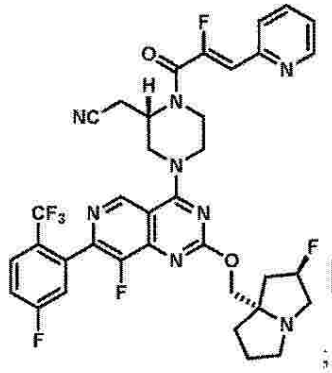
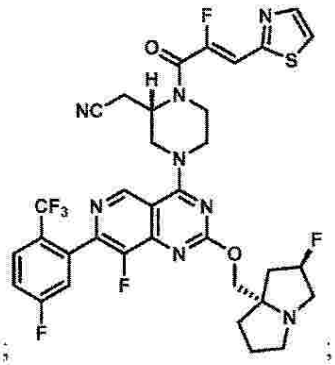
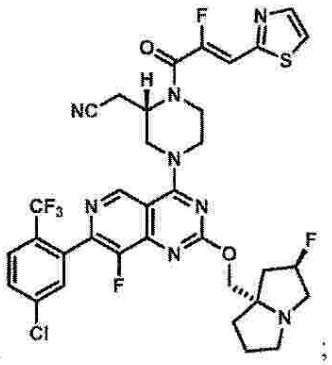
【化２８】



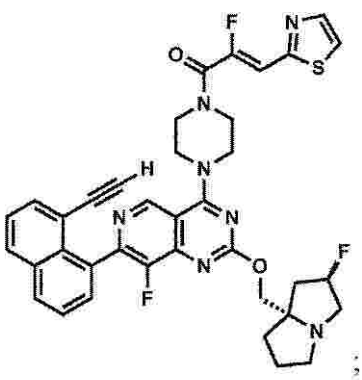
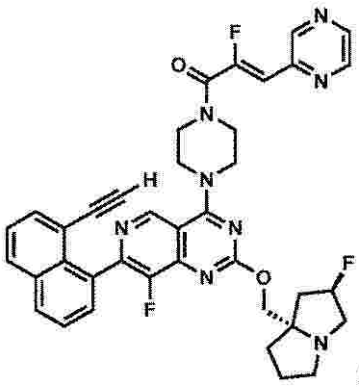
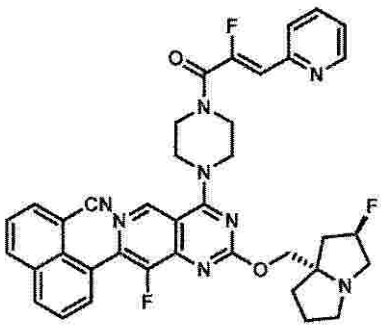
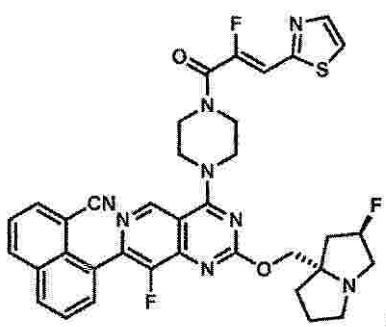
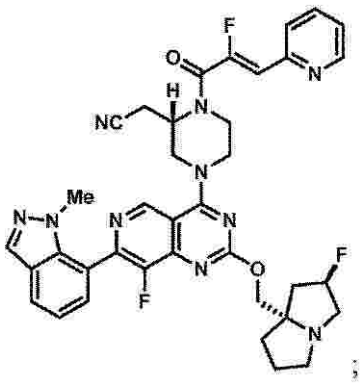
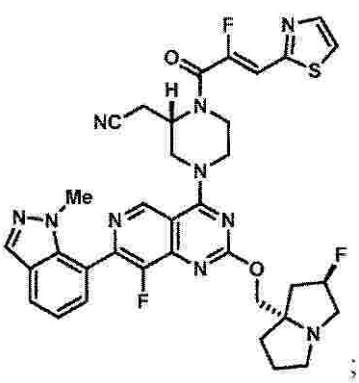
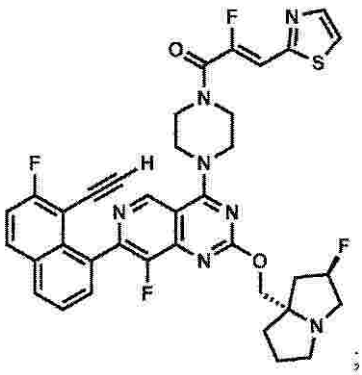
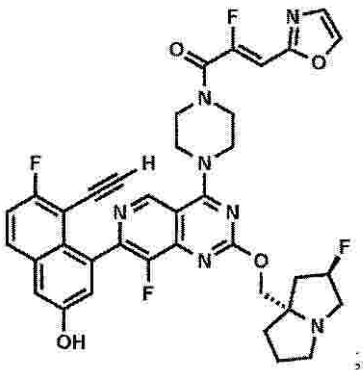
【化２９】



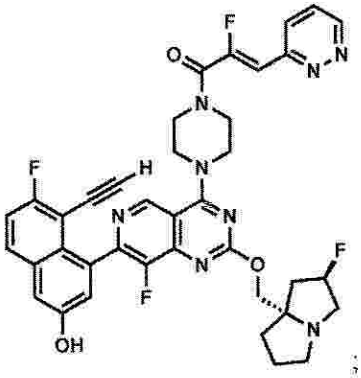
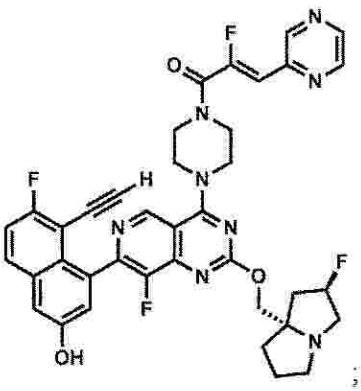
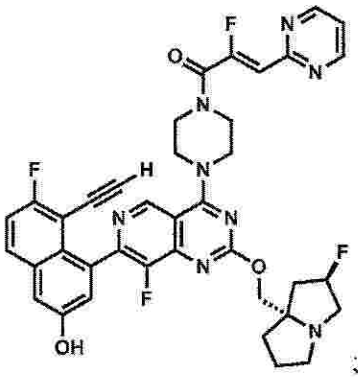
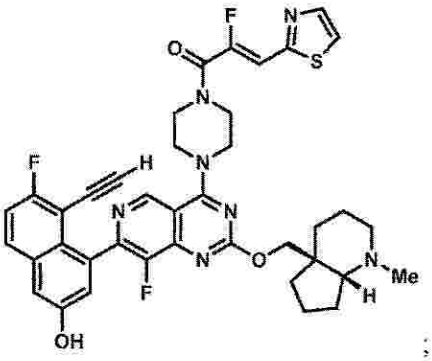
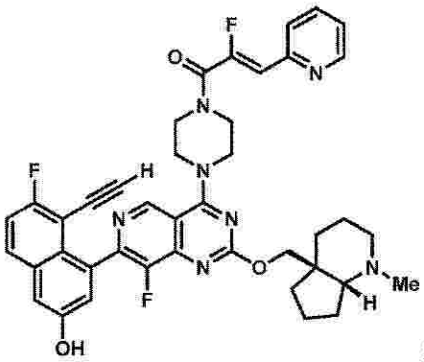
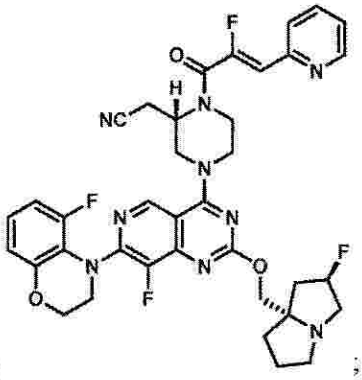
【化３０】


;

;

;

;

;

;

;

;

;

;

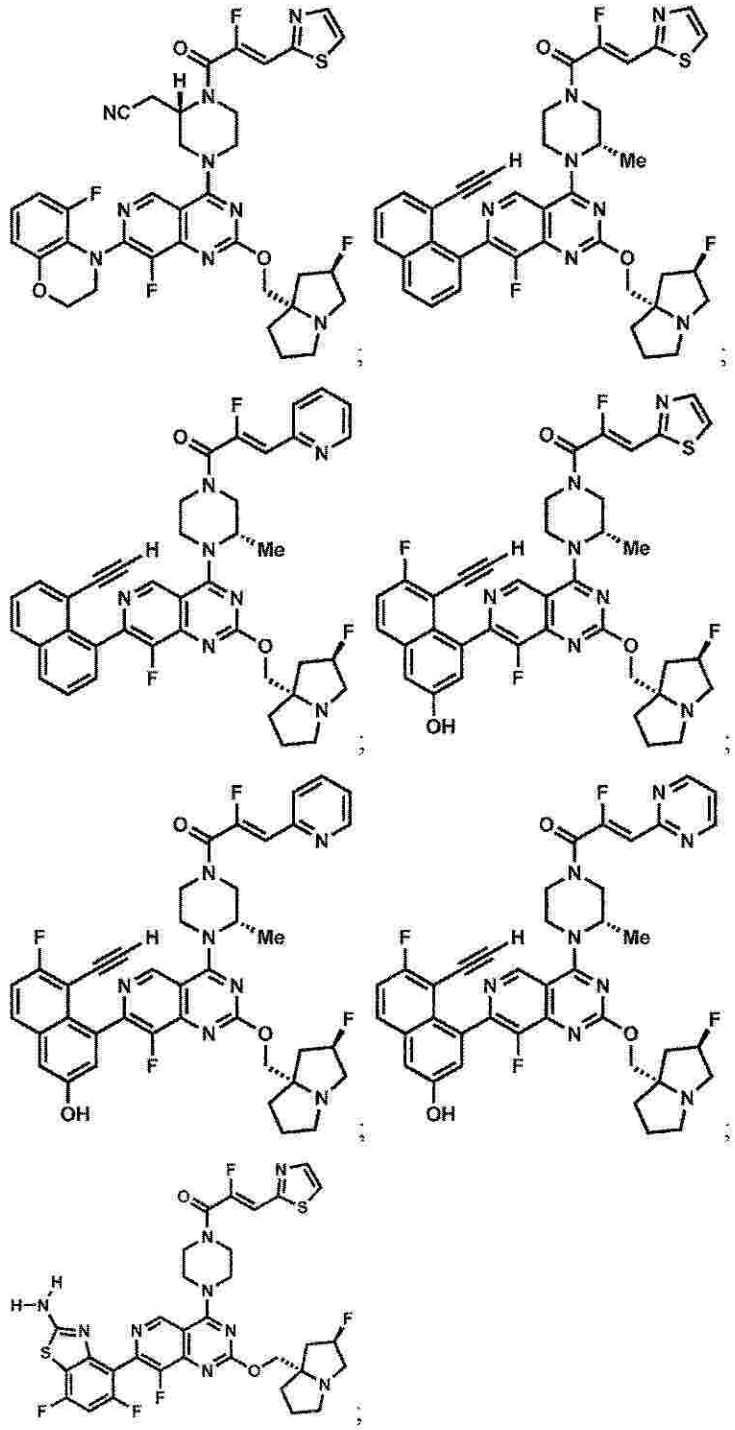
【化３１】


;

;

;

;

;

;

;

;

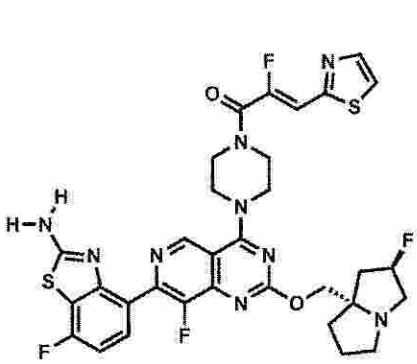
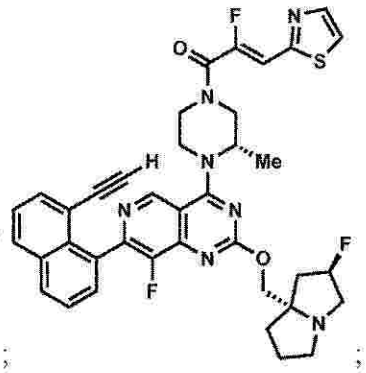
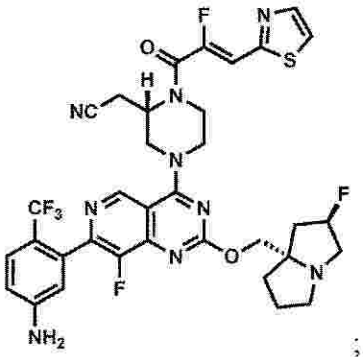
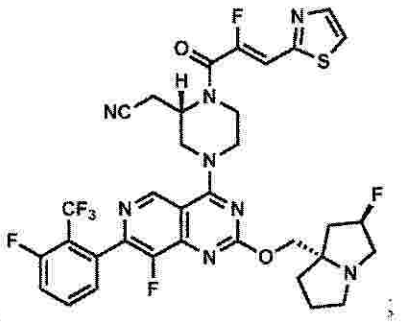
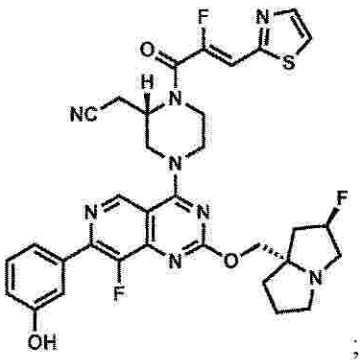
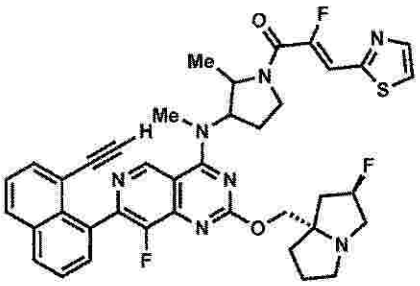
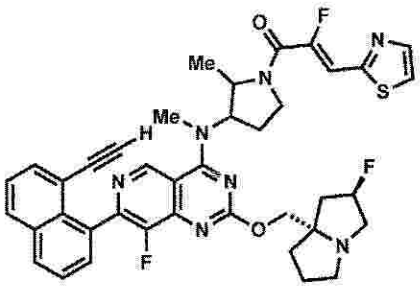
【化３２】


;

;

;

;

;

;

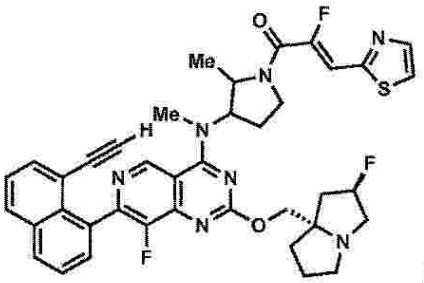
【化３３】



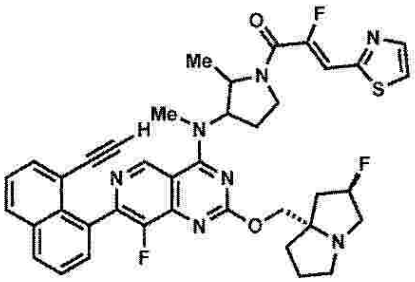
【化３４】


;

;

;

;

;

トランス異性体1;

トランス異性体2;

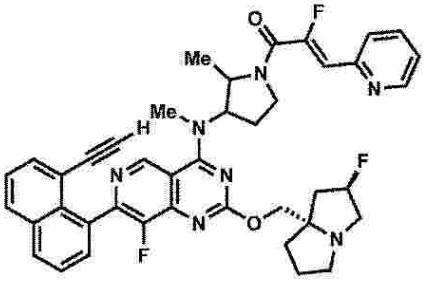
【化３５】



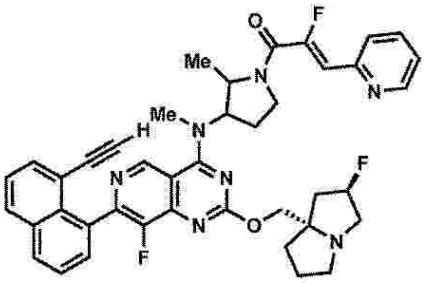
シス異性体1;



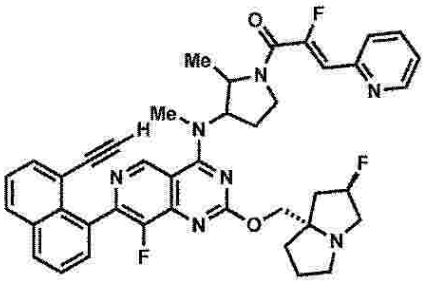
シス異性体2;



シス異性体1;

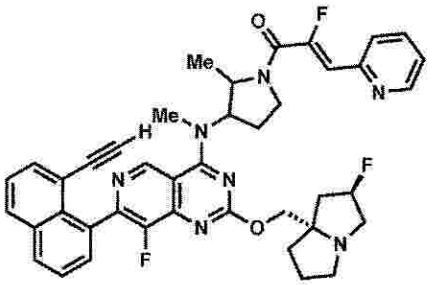


シス異性体2;

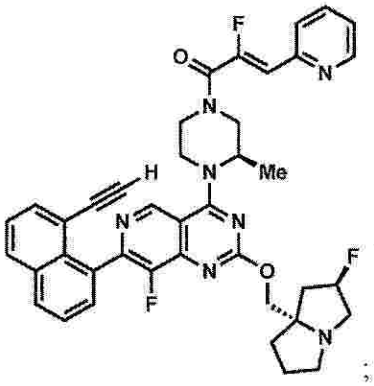
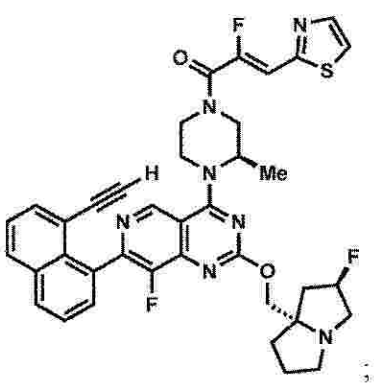


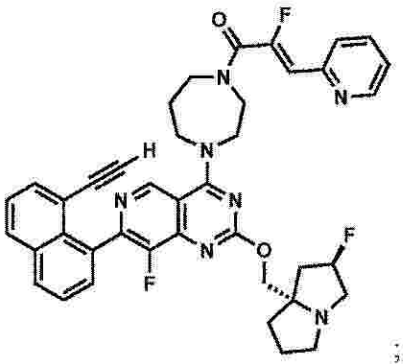
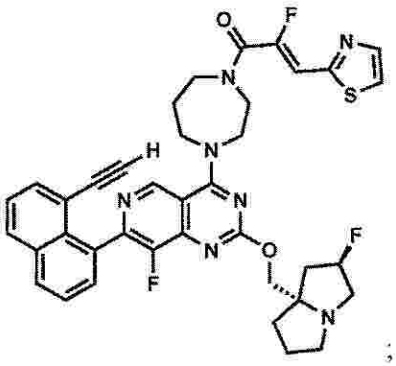
トランス異性体1;

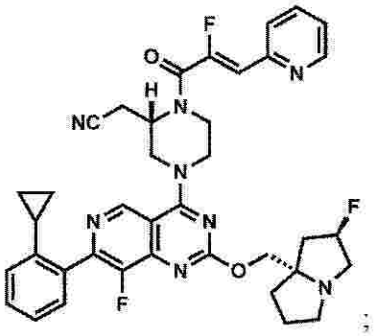
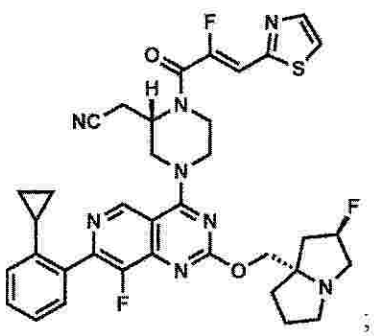
【化３６】



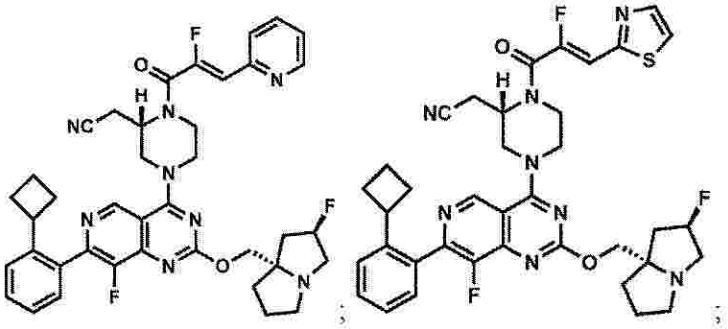
トランス異性体2:

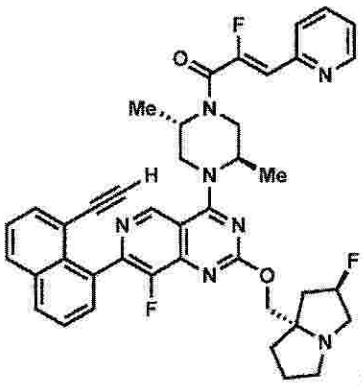
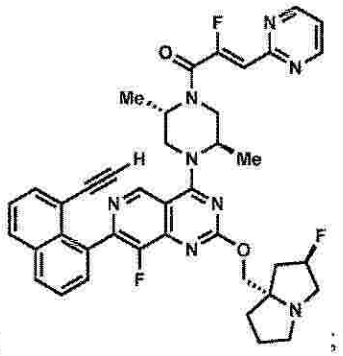
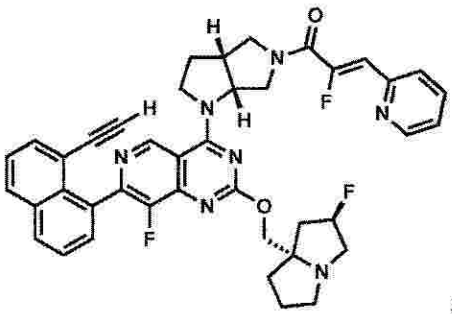
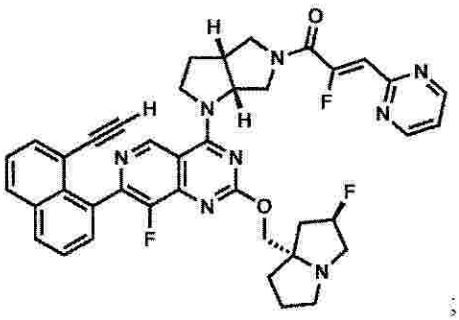
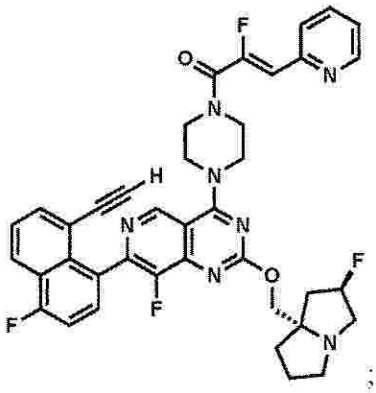
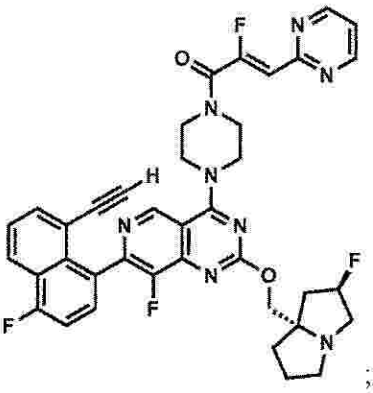

;

;


;

;


;

;

【化３７】


;

;

;

;

;

;

;

;

10

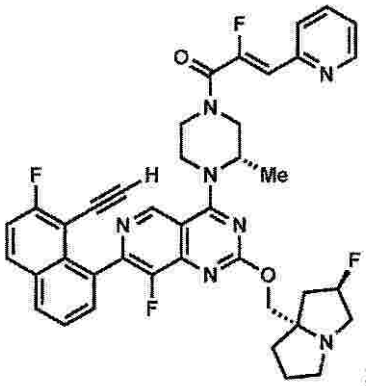
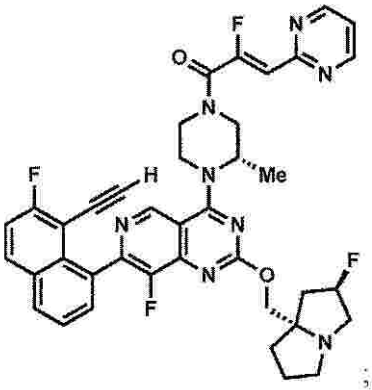
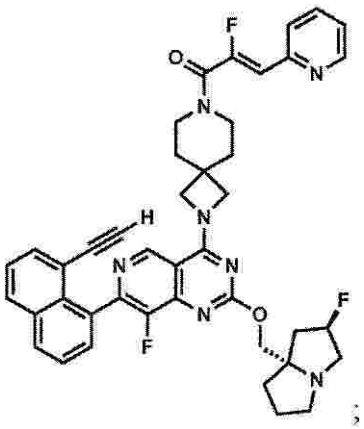
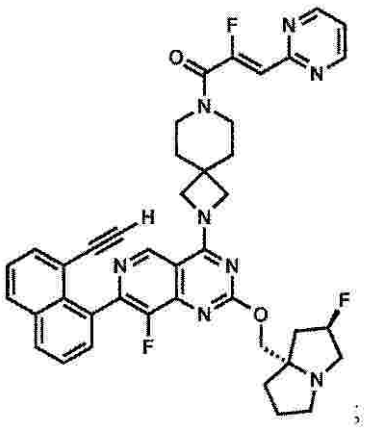
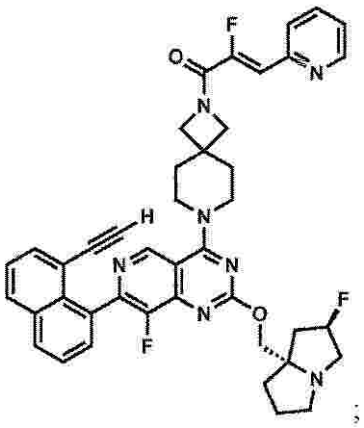
20

30

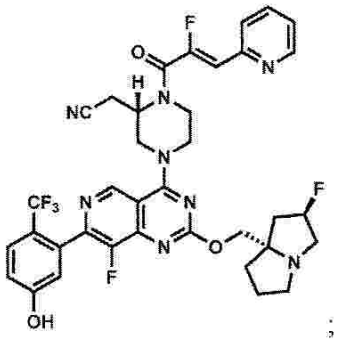
40

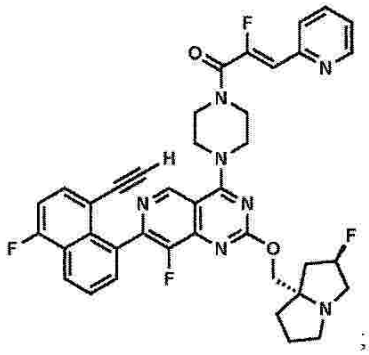
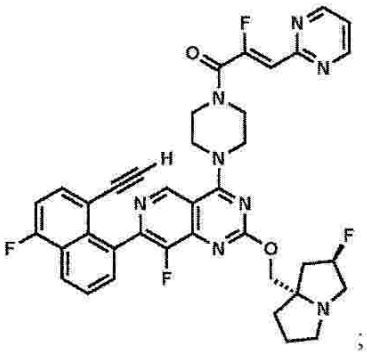
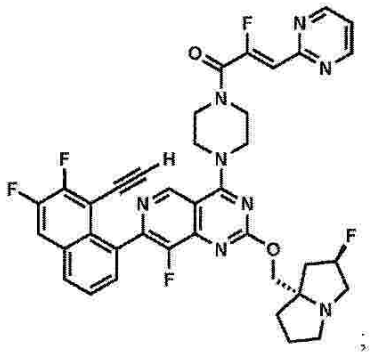
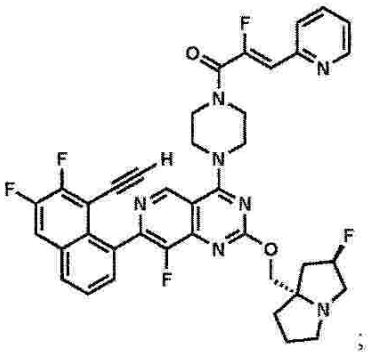
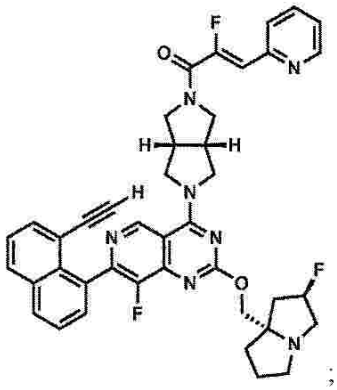
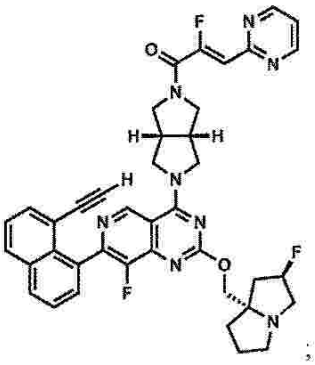
50

【化３８】

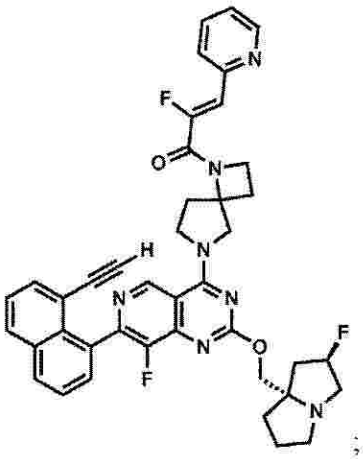
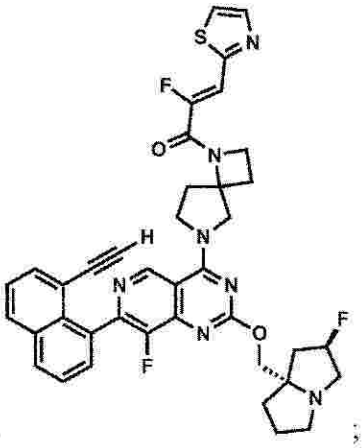
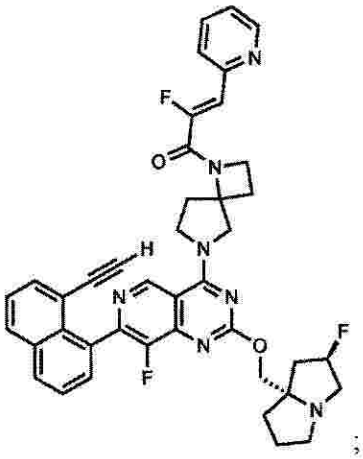
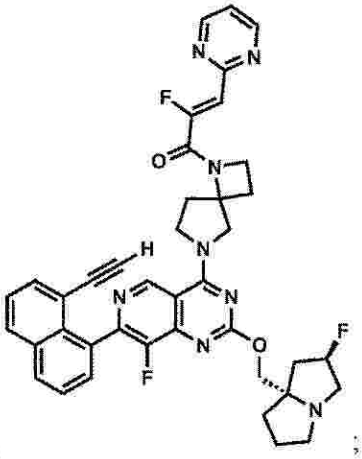
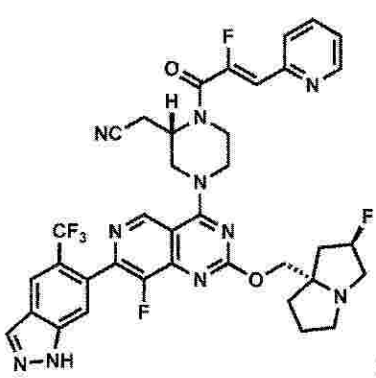
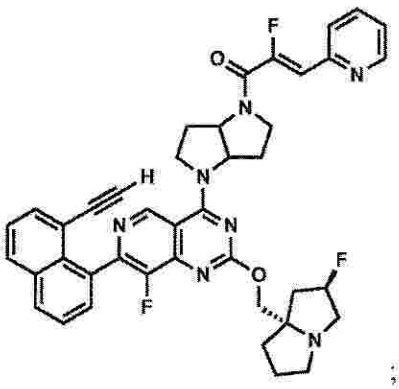

;

;

;

;

;

【化３９】

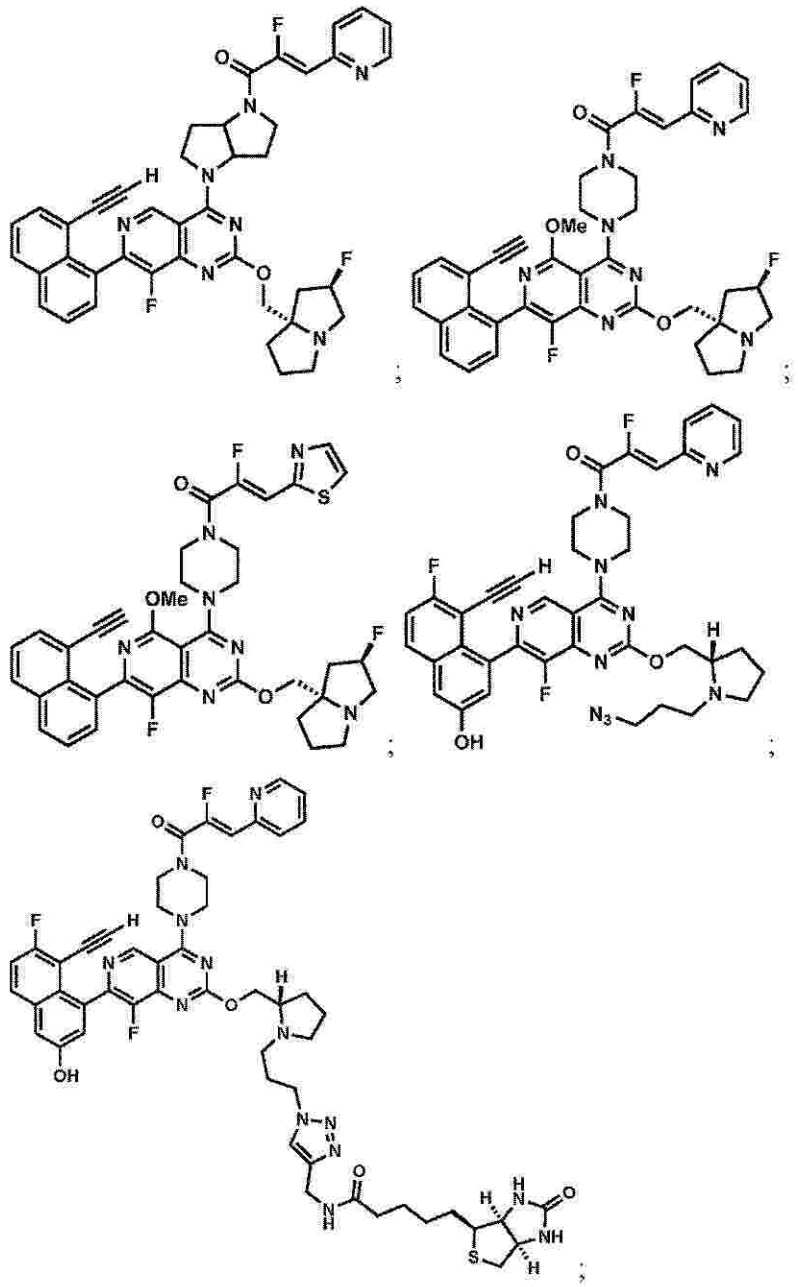

;

;

;

;

;

;

;

;

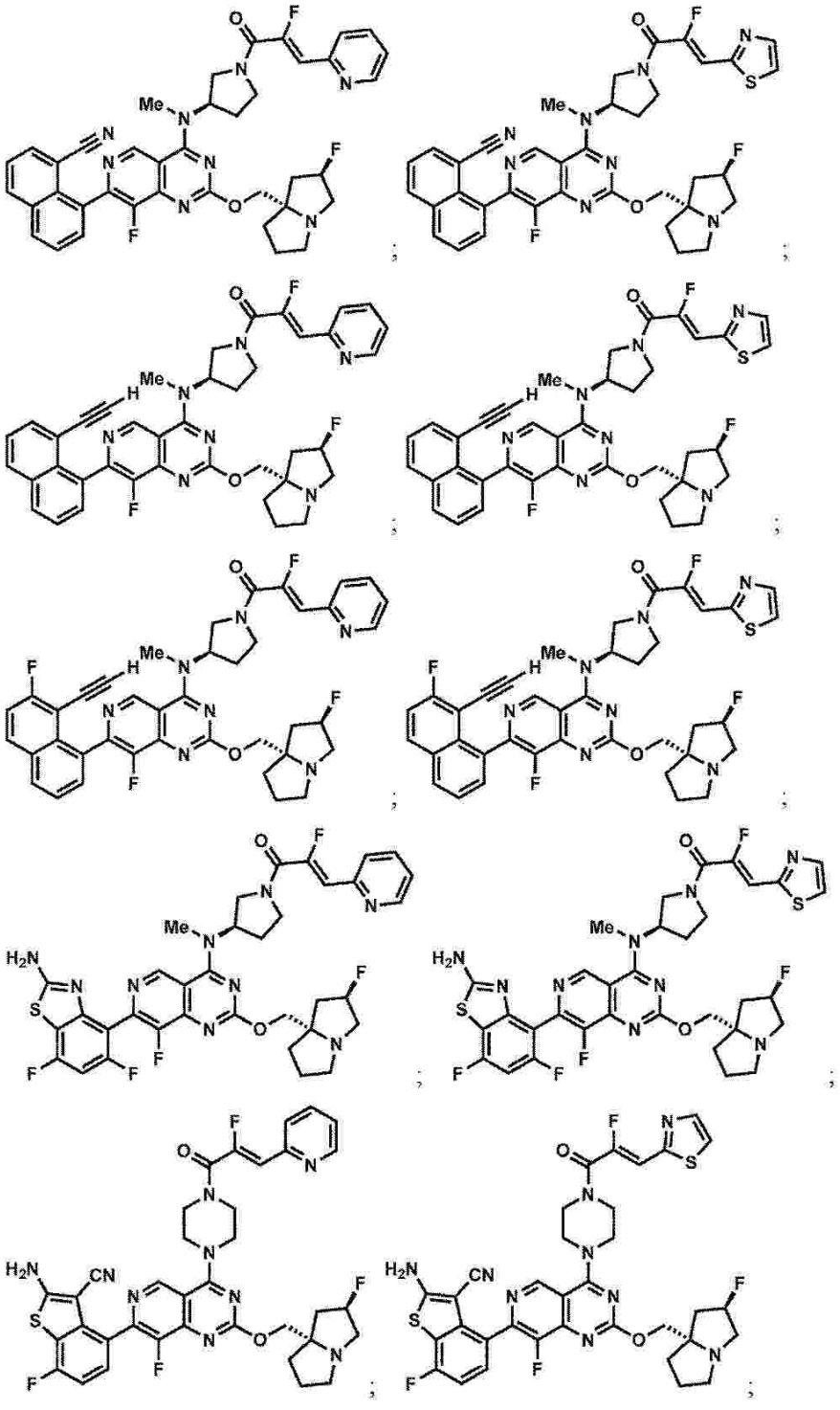
【化４０】


;

;

;

;

;

;

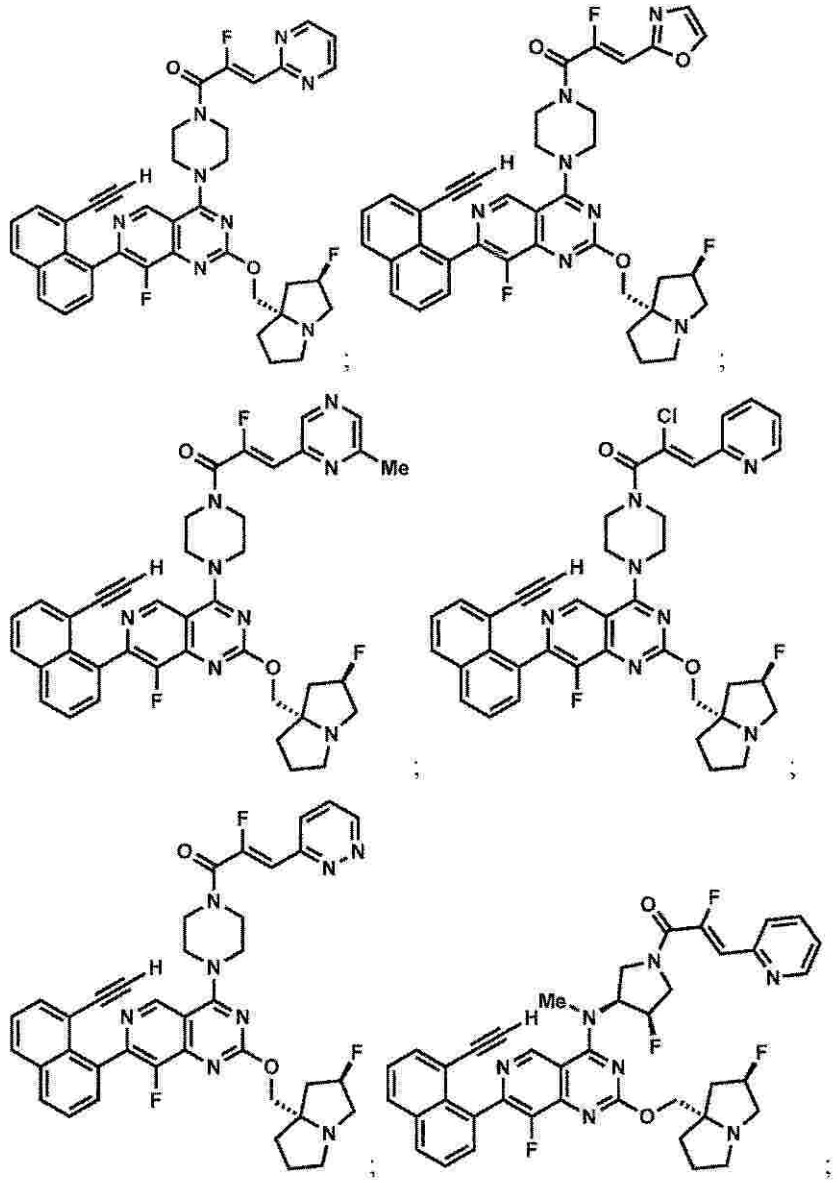
【化４１】



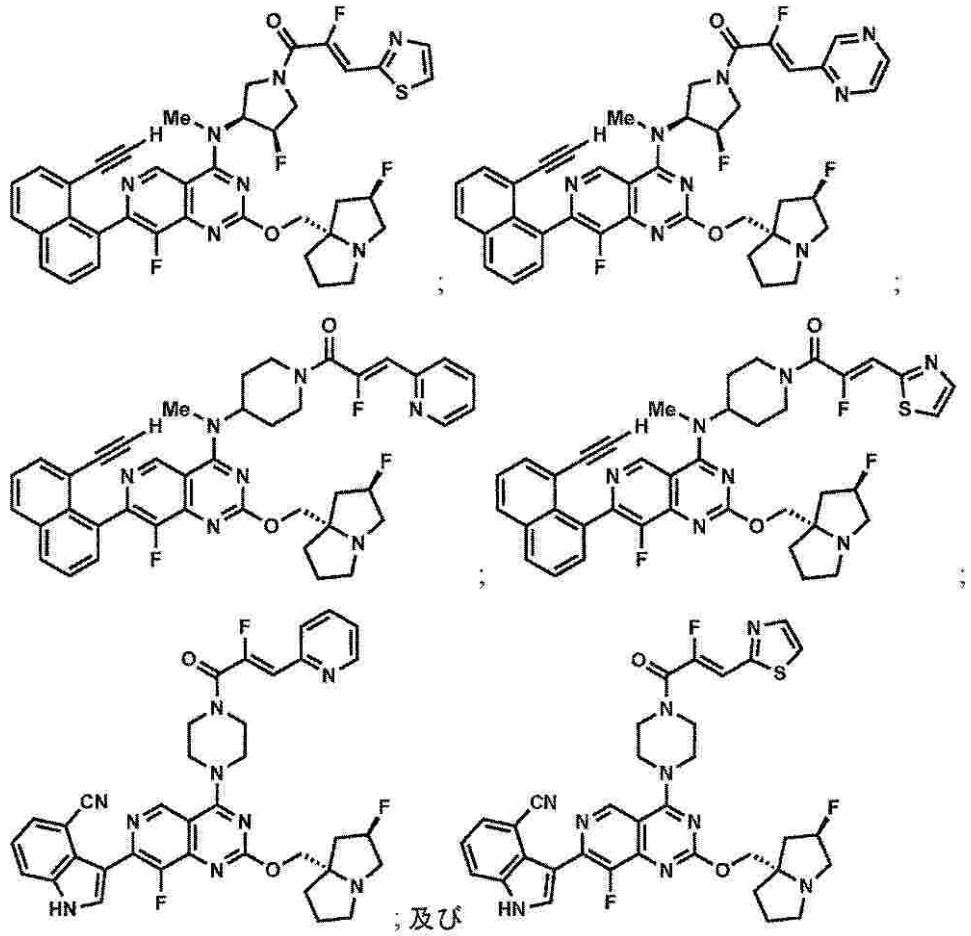
【化４２】



【化４３】



【化４４】



から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【００３５】

いくつかの態様では、本開示は、

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル

）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－クロロ－３－（ピリミジン－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロプロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロプロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリルアミド；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル

）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－４－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－２－（（

（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－

（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイ

ル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
８－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（２－アミノ－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（２－アミノ－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（３－ヒドロキシフェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オントランス異性体１；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オントランス異性体２；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オンシス異性体；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２

－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オンシス異性体２；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オンシス異性体１；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オンシス異性体２；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オントランス異性体１；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オントランス異性体２；
（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル

）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＲ）－１－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－５（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＲ）－１－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－５（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）

－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（７－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピ

ペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン、
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジ

ン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
Ｎ－（（１－（３－（（Ｓ）－２－（（（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－５－（（３ａＳ，４Ｓ，６ａＲ）－２－オキソヘキサヒドロ－１Ｈ－チエノ［３，４－ｄ］イミダゾール－４－イル）ペンタンアミド；
８－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
８－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル；
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－３－（（７－（２－アミノ－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリ

ジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート；
２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル；
２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－２－クロロ－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン

－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
（Ｚ）－１－（４－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン；
３－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル；及び
３－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル
から選択される化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【００３６】
いくつかの態様では、本開示は、先の態様のいずれかの化合物のアトロプ異性体を提供する。特定の態様では、化合物は、本明細書に記載されるような安定したアトロプ異性体である。

【００３７】
いくつかの態様では、本開示は、先の態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む医薬組成物を提供する。

【００３８】
いくつかの態様では、本開示は、先の態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩と、１つ以上の薬学的に許容される賦形剤とを含む経口剤形を提供する。

【００３９】
いくつかの態様では、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ、Ｇ１２Ｄ及び／又はＧ１２Ｖ突然変異を発現する癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、先の態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【００４０】
いくつかの態様では、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ突然変異を発現する癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、先の態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【００４１】
いくつかの態様では、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ阻害に感受性の癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、先の態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含む方法を提供する。

【００４２】
いくつかの態様では、本開示は、癌の治療を、それを必要としている対象において行う方法であって、先の態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、癌は、肺癌、大腸癌、膵臓癌、乳癌、膀胱癌、子宮頸癌、卵巣癌、胃癌又は子宮癌である、方法を提供する。

【００４３】
いくつかの態様では、本開示は、癌の治療を、それを必要としている対象において行う

方法であって、先の態様のいずれかの化合物又はその薬学的に許容される塩を対象に投与することを含み、癌は、非小細胞肺癌である、方法を提供する。

【００４４】

本方法のいくつかの態様では、化合物は、先の態様のいずれかの化合物のアトロプ異性体である。特定の態様では、化合物は、本明細書に記載されるような安定したアトロプ異性体である。

【００４５】

別の態様では、本開示は、細胞内におけるＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ活性を阻害する方法であって、細胞を、治療有効量の、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物と接触させることを含む方法を提供する。一態様では、接触は、インビトロである。一態様では、接触は、インビボである。

【００４６】

いくつかの態様では、本開示は、細胞増殖をインビトロ又はインビボで阻害する方法であって、細胞を、治療有効量の、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物と接触させることを含む方法を提供する。

【００４７】

別の態様では、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの阻害に使用するための、式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩を提供する。

【００４８】

別の態様では、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ関連疾患又は障害の治療に使用するための、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩若しくはその医薬組成物を提供する。

【００４９】

別の態様では、本開示は、癌の治療のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。いくつかの態様では、癌は、肺癌である。いくつかの態様では、癌は、非小細胞肺癌である。

【００５０】

別の態様では、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの活性の阻害のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【００５１】

別の態様では、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ関連疾患又は障害の治療のための薬剤の製造における、本明細書で定義される式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩の使用を提供する。

【発明を実施するための形態】

【００５２】

別段の指示がない限り、原子価が満たされていない任意の原子は、原子価を満たすのに十分な水素原子を有すると仮定される。

【００５３】

単数形「１つの（ａ）」、「１つの（ａｎ）」及び「その」は、文脈が特に指示しない限り、複数の指示対象を含む。

【００５４】

本明細書で使用される場合、「又は」という用語は、論理和（すなわち及び／又は）であり、「いずれか」、「そうでない場合」、「代わりに」及び同様の効果の語などで明示的に示されていない限り、排他的論理和を示さない。

【００５５】

本明細書で使用される場合、「又はその薬学的に許容される塩」という語句は、少なくとも１つの化合物若しくは化合物の少なくとも１つの塩又はそれらの組み合わせを指す。例えば、「式（Ｉ）の化合物又はその薬学的に許容される塩」には、式（Ｉ）の化合物、式（Ｉ）の２つの化合物、式（Ｉ）の化合物の薬学的に許容される塩、式（Ｉ）の化合物

及び式（Ｉ）の化合物の１つ以上の薬学的に許容される塩並びに式（Ｉ）の化合物の２つ以上の薬学的に許容される塩が含まれるが、これらに限定されない。

【００５６】

「Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルケニル」という用語は、本明細書で使用される場合、２～４つの炭素原子及び１つの二重結合を含む直鎖又は分枝鎖炭化水素から誘導される基を指す。

【００５７】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、酸素原子を介して親分子部分に結合されたＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基を指す。

【００５８】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を介して親分子部分に結合されたＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ基を指す。

【００５９】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシカルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたＣ$_1$～Ｃ$_3$アルコキシ基を指す。

【００６０】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、１～３つの炭素原子を含む直鎖又は分枝鎖飽和炭化水素から誘導される基を指す。

【００６１】

「Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキルカルボニル」という用語は、本明細書で使用される場合、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基を指す。

【００６２】

「Ｃ$_2$～Ｃ$_4$アルキニル」という用語は、本明細書で使用される場合、２～４つの炭素原子及び１つの三重結合を含む直鎖又は分枝鎖炭化水素から誘導される基を指す。

【００６３】

「アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、－ＮＨ$_2$を指す。

【００６４】

「アミノＣ$_1$～Ｃ$_3$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｃ$_1$～Ｃ$_3$アルキル基を介して親分子部分に結合されたアミノ基を指す。

【００６５】

「アリール」という用語は、本明細書で使用される場合、フェニル基又は環の一方若しくは両方がフェニル基である二環式縮合環系を指す。二環式縮合環系は、４員～６員の芳香族又は非芳香族炭素環式環に縮合したフェニル基からなる。本開示のアリール基は、基の任意の置換可能な炭素原子を介して親分子部分に結合することができる。アリール基の代表的な例としては、インダニル、インデニル、ナフチル、フェニル及びテトラヒドロナフチルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００６６】

「アリールＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を介して親分子部分に結合されたアリール基を指す。

【００６７】

「アジド」という用語は、本明細書で使用される場合、－Ｎ$_3$を指す。

【００６８】

「アジドＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｃ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を介して親分子部分に結合されたアジド基を指す。

【００６９】

「カルボキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、－ＣＯ$_2$Ｈを指す。

【００７０】

「カルボキシＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、１、２又は３つのカルボキシ基で置換されるＣ$_1$～Ｃ$_6$アルキル基を指す。

【００７１】

「Ｃ（Ｏ）－Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキルヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、カルボニル基を介して親分子部分に結合されたヘテロアリールＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基を指す。

【００７２】

「シアノ」という用語は、本明細書で使用される場合、－ＣＮを指す。

【００７３】

「Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{4}$シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、３又は４つの炭素原子及び０個のヘテロ原子を有する飽和単環式炭化水素環系を指す。

【００７４】

「Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、３～６つの炭素原子及び０個のヘテロ原子を有する飽和単環式炭化水素環系を指す。

【００７５】

「Ｃ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基を介して親分子部分に結合されたＣ$_{3}$～Ｃ$_{6}$シクロアルキルを指す。

【００７６】

「ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル）アミノ」という用語は、本明細書で使用される場合、－ＮＲ^{z}Ｒ$^{z'}$（ここで、Ｒ^{z}及びＲ$^{z'}$は、同じであるか又は異なるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基である）を指す。

【００７７】

「ジ（Ｃ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル）アミノＣ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、－（Ｃ$_{2}$～Ｃ$_{6}$アルキル）ＮＲ^{z}Ｒ$^{z'}$（ここで、Ｒ^{z}及びＲ$^{z'}$は、同じであるか又は異なるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基である）を指す。

【００７８】

「ハロ」及び「ハロゲン」という用語は、本明細書で使用される場合、Ｆ、Ｃｌ、Ｂｒ又はＩを指す。

【００７９】

「ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、１、２又は３つのハロゲン原子で置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルコキシ基を指す。

【００８０】

「ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、１、２又は３つのハロゲン原子で置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{3}$アルキル基を指す。

【００８１】

「ハロＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、１～６つのハロゲン原子で置換されるＣ$_{1}$～Ｃ$_{6}$アルキル基を指す。

【００８２】

「ヘテロアリール」という用語は、本明細書で使用される場合、少なくとも１つの原子がＮ、Ｏ及びＳから選択され、残りの原子が炭素である芳香族５員又は６員環を指す。「ヘテロアリール」という用語は、ヘテロアリール環が、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される０、１又は２つのさらなるヘテロ原子を含有する４員～６員の芳香環又は非芳香環に縮合している二環式系；及び二環式系が、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される０、１又は２つのさらなるヘテロ原子を含有する４員～６員の芳香環又は非芳香環に縮合している三環式系も含む。ヘテロアリール基は、基における任意の置換可能な炭素又は窒素原子を介して親分子部分に結合している。ヘテロアリール基の代表的な例としては、アロキサジン、ベンゾ［１，２－ｄ：４，５－ｄ’］ビスチアゾール、ベンゾオキサジアゾリル、ベンゾオキサゾリル、ベンゾフラニル、ベンゾチエニル、フラニル、イミダゾリル、インダゾリル、インドリル、イソオキサゾリル、イソキノリニル、イソチアゾリル、ナフチリジニル、オキサジアゾリル、オキサゾリル、プリン、ピリジニル、ピリダジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピラゾリル、ピロリル、キノリニル、チアゾリル、チエノピリジニル、チエニル、トリアゾリル、チアジアゾリル及びトリアジニルが挙げられるが、これらに限定されない。

【００８３】
「ヘテロアリール」という用語が二環系を含む態様では、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される少なくとも１つの原子を有する芳香族５員又は６員環は、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される０、１又は２つの追加のヘテロ原子を含有する４員～６員芳香環又は非芳香環に縮合される。「ヘテロアリール」という用語が三環系を含む態様では、前の文で定義された二環系は、Ｎ、Ｏ及びＳから選択される０、１又は２つの追加のヘテロ原子を含有する４員～６員芳香環又は非芳香環に縮合される。
【００８４】
「ヘテロアリール$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキル基を介して親分子部分に結合されたヘテロアリール基を指す。
【００８５】
「ヘテロアリール$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル基を介して親分子部分に結合されたヘテロアリール基を指す。
【００８６】
「ヘテロシクリル」という用語は、本明細書で使用される場合、窒素、酸素及び硫黄から独立して選択される１、２又は３つのヘテロ原子を含む５員、６員、７員、８員、９員、１０員、１１員又は１２員の飽和又は部分不飽和環を指す。「ヘテロシクリル」という用語は、ヘテロシクリル環が１、２又は３つの４員～６員芳香族若しくは非芳香族炭素環式環又は単環式ヘテロシクリル基に縮合している基も含む。「ヘテロシクリル」という用語は、スピロ炭素を介してヘテロシクリル基に結合された１つ以上のスピロ環式基でさらに置換されている、上記の単環式又は多環式ヘテロシクリル基も含む。ヘテロシクリル基の例としては、ジヒドロ－１’Ｈ，３’Ｈ，５’Ｈ－ジスピロ［シクロプロパン－１，２’－ピロリジン－６’，１’’－シクロプロパン］、ヘキサヒドロ－２Ｈ－１，４－ジオキサ－２ａ１－アザシクロペンタ［ｃｄ］ペンタレニル、ヘキサヒドロピロリジニル、インドリニル、モルホリニル、オクタヒドロインドリジニル、オクタヒドロキノリジニル、ピペラジニル、ピペリジニル、ピロリジニル、テトラヒドロフラニル、テトラヒドロピラニル及びチオモルホリニルが挙げられるが、これらに限定されない。
【００８７】
「ヘテロシクリル$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル基を介して親分子部分に結合されたヘテロシクリル基を指す。
【００８８】
「ヒドロキシ」という用語は、本明細書で使用される場合、－ＯＨを指す。
【００８９】
「ヒドロキシ$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキル基を介して親分子部分に結合されたヒドロキシ基を指す。
【００９０】
「ヒドロキシ$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル基を介して親分子部分に結合されたヒドロキシ基を指す。
【００９１】
「$ＮＲ^{a}Ｒ^{b}$－Ｃ（Ｏ）」という用語は、本明細書で使用される場合、カルボニル基を介して親分子部分に結合された$ＮＲ^{a}Ｒ^{b}$基を指す。
【００９２】
「$ＮＲ^{a}Ｒ^{b}$－Ｃ（Ｏ）－$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル基を介して親分子部分に結合された$ＮＲ^{a}Ｒ^{b}$－Ｃ（Ｏ）－基を指す。
【００９３】
「$ＮＲ^{a}Ｒ^{b}Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、$Ｃ_{1}$～$Ｃ_{6}$アルキル基を介して親分子部分に結合された$ＮＲ^{a}Ｒ^{b}$基を指す。
【００９４】
「$ＮＲ^{x}Ｒ^{y}Ｃ_{1}$～$Ｃ_{3}$アルキル」という用語は、本明細書で使用される場合、$Ｃ_{1}$～

C_3アルキル基を介して親分子部分に結合されたNR^xR^y基を指す。

【００９５】

「ニトロ」という用語は、本明細書で使用される場合、－NO_2を指す。

【００９６】

「オキソ」という用語は、本明細書で使用される場合、＝Ｏを指す。

【００９７】

本開示は、本化合物中に存在する原子の全ての同位体を含むことが意図される。同位体には、同じ原子番号を有するが、質量数が異なる原子が含まれる。一般的な例として、限定なしに、水素の同位体には重水素及びトリチウムが含まれる。炭素の同位体には^{13}C及び^{14}Cが含まれる。同位体で標識された本開示の化合物は、一般に、本来用いられる非標識試薬の代わりに適切な同位体で標識された試薬を使用して、当業者に公知の従来技法によるか、又は本明細書に記載されるものと類似したプロセスにより調製することができる。かかる化合物には、種々の潜在的使用、例えば生物学的活性を決定する際の標準物質及び試薬としての使用があり得る。安定した同位体の場合、かかる化合物は、生物学的、薬理学的又は薬物動態学的特性を有利に変更する可能性を有し得る。

【００９８】

本明細書に記載される主題のさらなる態様は、リガンド結合アッセイの開発のための、又はインビボ吸着、代謝、分布、受容体結合若しくは占有又は化合物配置の監視のための放射性標識リガンドとしての開示される化合物の使用である。例えば、本明細書に記載される化合物は、放射性アイソトープを使用して調製することができ、得られる放射性標識化合物は、結合アッセイを開発するために又は代謝研究のために使用することができる。代わりに且つ同じ目的のために、本明細書に記載される化合物は、当業者に公知の方法を使用した触媒トリチウム化によって放射性標識形態に変換することができる。

【００９９】

本開示の特定の化合物は、立体異性体として存在する。立体化学が指定されないとき、本開示は、ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃを阻害する能力を有するあらゆる立体化学異性体形態又はその混合物を包含することを理解されたい。化合物の個々の立体異性体は、キラル中心を含む市販の出発材料から合成的に調製するか、又はエナンチオマー生成物の混合物の調製、それに続く分離、例えばジアステレオマー混合物への変換、それに続く分離又は再結晶、クロマトグラフ法又はキラルクロマトグラフィーカラムでのエナンチオマーの直接の分離などにより調製することができる。特定の立体化学の出発化合物は市販されているか、又は当技術分野で公知の技法により作製して分割することができる。

【０１００】

本開示の特定の化合物は、アトロプ異性体として存在する。「アトロプ異性体」という用語は、分子中の単結合の周りの回転が分子の他の部分との立体相互作用の結果として防止されるか又は大幅に遅らされ、単結合の両端の置換基が非対称である場合に生じる立体配座立体異性体を指す（すなわち光学活性が不斉炭素中心又は立体中心を必要とせずに生じる）。単結合の周りの回転障壁が十分に高く、立体配座間の相互変換が十分に遅い場合、異性体種の分離及び単離が可能であり得る。アトロプ異性体は、単一の不斉原子を有さないエナンチオマー（又はエピマー）である。

【０１０１】

アトロプ異性体は、相互変換に対する障壁が、アトロプ異性体が室温で少なくとも１週間、ほとんど又は全く相互変換を起こさないことを可能にするのに十分に高い場合、安定であると見なすことができる。いくつかの態様では、アトロプ異性体は、室温で少なくとも１年間、ほとんど又は全く相互変換を起こさない。いくつかの態様では、本開示のアトロプ異性化合物は、アトロプ異性化合物が実質的に純粋な形態であり、一般に固体状態である場合、室温で１週間、その反対のアトロプ異性体への約５％を超える相互変換を起こさない。いくつかの態様では、本開示のアトロプ異性化合物は、室温（約２５℃）で１年間、その反対のアトロプ異性体への約５％を超える相互変換を起こさない。いくつかの態様では、本開示のアトロプ異性化合物は、少なくとも１週間０℃に保持される水性医薬製

剤中で約５％以下の相互変換を起こすのに十分に安定である。本化学物質、医薬組成物及び方法は、ラセミ混合物、ジアステレオマー混合物、エピマー混合物、単一のアトロプ異性体の光学的に純粋な形態及び中間混合物を含む、全てのそのような可能なアトロプ異性体を含むことが意図される。

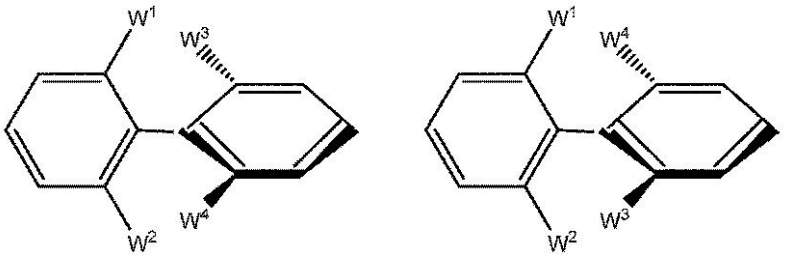
【０１０２】

アトロプ異性体の熱ラセミ化に対するエネルギー障壁は、キラル軸を形成する１つ以上の結合の自由回転に対する立体障害によって決定され得る。特定のビアリール化合物は、Ｃ２対称性が欠如している環間結合の周りの回転が制限される場合、アトロプ異性を示す。異性化（エナンチオマー化）に対する自由エネルギー障壁は、回転に対する環間結合の安定性の尺度である。光学及び熱励起は、電子的及び立体的要因に応じて、そのような異性体のラセミ化を促進し得る。

【０１０３】

オルト置換ビアリール化合物は、このタイプの立体配座の回転異性を示し得る。そのようなビアリールは、エナンチオマーのキラルアトロプ異性体であり、アリール環間のsp^2-sp^2炭素－炭素の環間結合は、自由回転を防止するのに十分に高いエネルギー障壁を有し、置換基$W^1 \neq W^2$及び$W^3 \neq W^4$が分子を非対称にする。

【化４５】



【０１０４】

W^1：W^3、W^1：W^4及び／又はW^2：W^4、W^2：W^3の間の立体相互作用は、平面配座をエネルギー最大とするのに十分に大きい。その際、２つの非平面の軸方向キラルエナンチオマーは、それらの相互変換が十分に遅く、そのためそれらが互いを含まずに単離され得る場合、アトロプ異性体として存在する。上に示される図中の太線及び破線は、回転エネルギー障壁のために立体的に制限される、部分又は分子の部分を示す。太字部分は、紙面の上に垂直に存在し、破線部分は、紙面の下に垂直に存在する。分子の「平坦な」部分（示される２つのビアリールのそれぞれの左側の環）は、紙面にある。

【０１０５】

本開示の医薬化合物は、１つ以上の薬学的に許容される塩を含み得る。「薬学的に許容される塩」は、親化合物の所望の生物学的活性を保持し、且ついかなる望ましくない毒物学的効果も付与しない塩を指す（例えば、Ｂｅｒｇｅ，Ｓ．Ｍ．ｅｔ　ａｌ．，Ｊ．Ｐｈａｒｍ．Ｓｃｉ．，６６：１－１９（１９７７）を参照）。塩は、本明細書に記載される化合物の最終的な単離及び精製中に得ることができるか、又は化合物の遊離塩基官能基を適切な酸と別途反応させるか若しくは化合物の酸性基を適切な塩基と反応させることによって得ることができる。酸付加塩には、塩酸、硝酸、リン酸、硫酸、臭化水素酸、ヨウ化水素酸、リンなどの非毒性無機酸並びに脂肪族モノ－及びジカルボン酸、フェニル置換アルカン酸、ヒドロキシアルカン酸、芳香族酸、脂肪族及び芳香族スルホン酸などの非毒性有機酸から誘導されるものが含まれる。塩基付加塩には、ナトリウム、カリウム、マグネシウム、カルシウムなどのアルカリ土類金属及びＮ，Ｎ’－ジベンジルエチレンジアミン、Ｎ－メチルグルカミン、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、プロカインなどの非毒性有機アミンから誘導されるものが含まれる。

【０１０６】

医薬組成物

別の態様では、本開示は、薬学的に許容される担体とともに製剤化された、本開示内に

記載される化合物の１つ又は組み合わせを含有する組成物、例えば医薬組成物を提供する。本開示の医薬組成物は、組み合わせ療法において、すなわち本明細書に記載される他の薬剤と組み合わせて投与することもできる。

【０１０７】

本明細書で使用される場合、「薬学的に許容される担体」は、生理的に適合性のあるあらゆる溶媒、分散媒、コーティング、抗菌剤及び抗真菌剤、等張剤及び吸収遅延剤などを含む。いくつかの態様では、担体は、静脈内、筋肉内、皮下、非経口、脊髄又は表皮投与（例えば、注射又は注入による）に適している。投与の経路に応じて、活性化合物は、化合物を不活性化することができる酸及び他の自然条件の作用から化合物を保護するために物質にコーティングすることができる。

【０１０８】

本開示の医薬組成物は、１つ以上の投与経路を介して、当技術分野で公知の種々の方法の１つ以上を使用して投与することができる。当業者によって理解されるように、投与経路及び／又は投与様式は、所望の結果に応じて変化することになる。いくつかの態様では、本開示の化合物の投与経路は、例えば注射又は注入による、静脈内、筋肉内、皮内、腹腔内、皮下、脊髄又は他の非経口投与経路を含む。「非経口投与」という語句は、本明細書で使用される場合、経腸及び局所投与以外の、通常は注射による投与様式を意味し、静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、関節包下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び胸骨内の注射及び注入を含むが、これらに限定されない。

【０１０９】

滅菌注射用溶液は、必要量の活性化合物を、必要に応じて上に列挙した成分の１つ又は組み合わせとともに適切な溶媒に組み込み、続いて滅菌精密濾過することによって調製することができる。一般に、分散体は、活性化合物を、塩基性分散媒及び上に列挙したものからの必要な他の成分を含有する滅菌ビヒクルに組み込むことによって調製される。滅菌注射用溶液の調製のための滅菌粉末の場合、いくつかの調製方法は、減圧乾燥及びフリーズドライ（凍結乾燥）であり、これにより、有効成分及び任意の追加の所望の成分の粉末が、予め滅菌濾過されたその溶液から得られる。

【０１１０】

本開示の医薬組成物に用いることができる適切な水性及び非水性担体の例としては、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、ポリエチレングリコールなど）並びにそれらの適切な混合物、植物油及び注射可能な有機エステルが挙げられる。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティング材料の使用、分散体の場合には必要な粒径の維持及び界面活性剤の使用によって維持することができる。

【０１１１】

薬学的に許容される担体は、滅菌水溶液又は分散体及び滅菌注射用溶液又は分散体の即時調製のための滅菌粉末を含む。薬学的に活性な物質のためのそのような媒体及び薬剤の使用は、当技術分野で公知である。任意の従来の媒体又は薬剤が活性化合物と不適合である場合を除いて、本開示の医薬組成物におけるその使用が企図される。補助活性化合物も組成物に組み込むことができる。

【０１１２】

治療用組成物は、典型的には、製造及び貯蔵の条件下で無菌且つ安定でなければならない。組成物は、高薬物濃度に適した秩序構造を有する溶液又は液体として製剤化することができる。担体は、例えば、水、エタノール、ポリオール（例えば、グリセロール、プロピレングリコール、液体ポリエチレングリコールなど）及びそれらの適切な混合物を含有する溶媒又は分散媒であり得る。適切な流動性は、例えば、レシチンなどのコーティングの使用、分散体の場合には必要な粒径の維持及び界面活性剤の使用によって維持することができる。多くの場合、等張剤、例えば糖、多価アルコール、例えばマンニトール、ソルビトール又は塩化ナトリウムを組成物に含めることが望ましい。注射用組成物の持続的な吸収は、吸収を遅延させる薬剤、例えばモノステアリン酸塩及びゼラチンを組成物に含め

ることによってもたらすことができる。

【０１１３】

代わりに、本開示の化合物は、非経口経路、例えば局所、表皮又は粘膜投与経路、例えば鼻腔内、経口、膣内、直腸、舌下又は局所的に投与することができる。

【０１１４】

本明細書で企図される任意の医薬組成物は、例えば、任意の許容される且つ適切な経口製剤を介して経口送達され得る。例示的な経口製剤としては、例えば、錠剤、トローチ剤、ロゼンジ剤、水性及び油性懸濁剤、分散性粉末又は顆粒剤、エマルジョン、硬カプセル剤及び軟カプセル剤、液体カプセル剤、シロップ剤及びエリキシル剤が挙げられるが、これらに限定されない。経口投与を意図した医薬組成物は、経口投与を意図した医薬組成物を製造するための当技術分野で公知の任意の方法に従って調製することができる。医薬的に口当たりのよい製剤を提供するために、本開示による医薬組成物は、甘味剤、香味剤、着色剤、粘滑剤、抗酸化剤及び保存剤から選択される少なくとも１つの薬剤を含有し得る。

【０１１５】

錠剤は、例えば、式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物及び／又は少なくとも１つのその薬学的に許容される塩を、錠剤の製造に適した少なくとも１つの非毒性の薬学的に許容される賦形剤と混合することによって調製することができる。

【０１１６】

水性懸濁剤は、例えば、式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物及び／又は少なくとも１つのその薬学的に許容される塩を例えば懸濁化剤、例えばカルボキシメチルセルロースナトリウム、メチルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、アルギン酸ナトリウム、アルギン酸、ポリビニルピロリドン、トラガカントゴム及びアラビアゴムなど；分散剤又は湿潤剤、例えば天然に存在するホスファチド、例えばレシチンなど；アルキレンオキシドと脂肪酸との縮合生成物、例えばポリオキシエチレンステアレートなど；エチレンオキシドと長鎖脂肪族アルコールとの縮合生成物、例えばヘプタデカチレン－オキシセタノールなど；エチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトールから誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリオキシエチレンソルビトールモノオレエートなど；エチレンオキシドと、脂肪酸及びヘキシトール無水物から誘導される部分エステルとの縮合生成物、例えばポリエチレンソルビタンモノオレエートなどを含むが、これらに限定されない水性懸濁剤の製造に適した少なくとも１つの賦形剤と混合することによって調製することができる。水性懸濁剤は、少なくとも１つの防腐剤、例えばｐ－ヒドロキシ安息香酸エチル及びｐ－ヒドロキシ安息香酸ｎ－プロピルなど；少なくとも１つの着色剤；少なくとも１つの香味剤；及び／又は限定されないが、例えばスクロース、サッカリン及びアスパルテームを含む少なくとも１つの甘味剤も含有し得る。

【０１１７】

油性懸濁剤は、例えば、式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物及び／又は少なくとも１つのその薬学的に許容される塩を植物油、例えば落花生油、ゴマ油及びヤシ油；又は例えば流動パラフィンなどの鉱油などのいずれかに懸濁することによって調製することができる。油性懸濁剤は、少なくとも１つの増粘剤、例えば蜜蝋、硬パラフィン及びセチルアルコールなども含有し得る。口当たりのよい油性懸濁剤を提供するために、本明細書で既に上に記載した甘味剤の少なくとも１つ及び／又は少なくとも１つの香味剤を油性懸濁剤に添加することができる。油性懸濁剤は、例えば、抗酸化剤、例えばブチル化ヒドロキシアニソール及びアルファ－トコフェロールを含むが、これらに限定されない少なくとも１つの防腐剤をさらに含有し得る。

【０１１８】

分散性粉末及び顆粒剤は、例えば、式（Ｉ）の少なくとも１つの化合物及び／又はその少なくとも１つの薬学的に許容される塩を少なくとも１つの分散剤及び／又は湿潤剤、少なくとも１つの懸濁化剤及び／又は少なくとも１つの防腐剤と混合することによって調製することができる。適切な分散剤、湿潤剤及び懸濁化剤は、既に上に記載されている。例

示的な防腐剤には、例えば、抗酸化剤、例えばアスコルビン酸が含まれるが、これらに限定されない。さらに、分散性粉末及び顆粒剤は、例えば、甘味剤、香味剤及び着色剤を含むが、これらに限定されない少なくとも１つの賦形剤を含有し得る。

【０１１９】

活性化合物は、化合物を急速放出から保護する担体、例えばインプラント、経皮パッチ及びマイクロカプセル化送達系を含む制御放出製剤を用いて調製することができる。エチレン酢酸ビニル、ポリ無水物、ポリグリコール酸、コラーゲン、ポリオルトエステル及びポリ乳酸などの生分解性生体適合性ポリマーを使用することができる。そのような製剤を調製するための多くの方法は、特許取得済みであるか、当業者に一般に知られている。例えば、Ｒｏｂｉｎｓｏｎ，Ｊ．Ｒ．，ｅｄ．，Ｓｕｓｔａｉｎｅｄ ａｎｄ Ｃｏｎｔｒｏｌｌｅｄ Ｒｅｌｅａｓｅ Ｄｒｕｇ Ｄｅｌｉｖｅｒｙ Ｓｙｓｔｅｍｓ，Ｍａｒｃｅｌ Ｄｅｋｋｅｒ，Ｉｎｃ．，Ｎｅｗ Ｙｏｒｋ（１９７８）を参照されたい。

【０１２０】

治療用組成物は、当技術分野で公知の医療機器を用いて投与することができる。例えば、一態様では、本開示の治療組成物は、米国特許第５，３９９，１６３号明細書、同第５，３８３，８５１号明細書、同第５，３１２，３３５号明細書、同第５，０６４，４１３号明細書、同第４，９４１，８８０号明細書、同第４，７９０，８２４号明細書又は同第４，５９６，５５６号明細書に開示されている機器などの無針皮下注射機器を用いて投与することができる。本開示で有用な周知のインプラント及びモジュールの例としては、以下が挙げられる：制御された速度で薬剤を分配するための植込み型微小注入ポンプを開示している米国特許第４，４８７，６０３号明細書；皮膚を通して薬剤を投与するための治療用機器を開示している米国特許第４，４８６，１９４号明細書；正確な注入速度で薬剤を送達するための薬剤注入ポンプを開示している米国特許第４，４４７，２３３号明細書；連続薬物送達のための可変流量植込み型注入装置を開示している米国特許第４，４４７，２２４号明細書；マルチチャンバコンパートメントを有する浸透圧薬物送達システムを開示している米国特許第４，４３９，１９６号明細書；及び浸透圧薬物送達システムを開示している米国特許第４，４７５，１９６号明細書。これらの特許は、参照により本明細書に援用される。他の多くのそのようなインプラント、送達システム及びモジュールは、当業者に知られている。

【０１２１】

特定の態様では、本開示の化合物は、非経口的に、すなわち静脈内、筋肉内、動脈内、髄腔内、関節包内、眼窩内、心臓内、皮内、腹腔内、経気管、皮下、表皮下、関節内、関節包下、くも膜下、脊髄内、硬膜外及び胸骨内の注射及び／又は注入を含むが、これらに限定されない注射によって投与することができる。

【０１２２】

いくつかの態様では、本開示の化合物は、経口投与、すなわちゼラチンカプセル剤、錠剤、硬カプセル剤若しくは軟カプセル剤又は液体カプセル剤を介して投与することができる。

【０１２３】

ＫＲＡＳ阻害剤の使用／治療方法

本明細書に記載される治療剤の投与は、治療有効量の治療剤の投与を含み得る。「治療有効量」という用語は、本明細書で使用される場合、本明細書に記載されるＫＲＡＳ阻害剤を含む組成物の投与によって治療可能な病態を治療するための治療剤の量を指すが、これに限定されない。この量は、検出可能な治療上の効果又は改善につながる効果を呈するのに十分な量である。効果としては、例として且つ限定なしに、本明細書に挙げられる病態の治療を挙げることができる。ある対象に対する正確な有効量は、対象の体の大きさ及び健康状態、治療下の病態の性質及び程度、治療を行う医師の助言及び投与に選択される治療薬又は治療薬の組み合わせに依存することになる。

【０１２４】

本明細書に記載される化合物の投与のために、投与量は、宿主体重の約０．０００１～

１００ｍｇ／ｋｇ、より一般的には０．０１～４０ｍｇ／ｋｇの範囲である。例示的な治療レジメンは、１日１回、週２回、週３回、毎週１回、２週間に１回、３週間に１回、４週間に１回、１ヶ月に１回、３ヶ月に１回又は３～６ヶ月に１回の投与を必要とする。

【０１２５】

開示される化合物は、足場非依存性の細胞増殖を強力に阻害し、したがって腫瘍転移を阻害する可能性を有する。したがって、別の態様では、本開示は、腫瘍転移を阻害する方法であって、有効量の、本明細書に開示される化合物のいずれかと、薬学的に許容される担体とを含む医薬組成物を、それを必要とする対象に投与することを含む方法を提供する。

【０１２６】

ＫＲＡＳ突然変異を含むが、これらに限定されないＲａｓ突然変異は、血液悪性腫瘍（例えば、血液、骨髄及び／又はリンパ節を冒す癌）でも同定されている。したがって、特定の態様は、血液悪性腫瘍の治療を必要とする患者への開示される化合物（例えば、医薬組成物の形態で）の投与に関する。そのような悪性腫瘍としては、白血病及びリンパ腫が挙げられるが、これらに限定されない。例えば、本開示の化合物は、急性リンパ芽球性白血病（ＡＬＬ）、急性骨髄性白血病（ＡＭＬ）、慢性リンパ性白血病（ＣＬＬ）、小リンパ球性リンパ腫（ＳＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、急性単球性白血病（ＡＭｏＬ）及び／又は他の白血病などの疾患の治療に使用することができる。他の態様では、化合物は、ホジキンリンパ腫又は非ホジキンリンパ腫の全てのサブタイプなどのリンパ腫の治療に有用である。

【０１２７】

腫瘍又は癌がＫＲＡＳ突然変異を含むかどうかの決定は、ＫＲＡＳタンパク質をコードするヌクレオチド配列を評価するか、ＫＲＡＳタンパク質のアミノ酸配列を評価するか、又は推定ＫＲＡＳ突然変異タンパク質の特性を評価することによって行うことができる。野生型ヒトＫＲＡＳタンパク質の配列は、当技術分野で公知である。

【０１２８】

ＫＲＡＳ突然変異を検出する方法は、当業者に知られている。これらの方法としては、ポリメラーゼ連鎖反応－制限酵素断片長多型（ＰＣＲ－ＲＦＬＰ）アッセイ、ポリメラーゼ連鎖反応－一本鎖立体配座多型（ＰＣＲ－ＳＳＣＰ）アッセイ、リアルタイムＰＣＲアッセイ、ＰＣＲシーケンシング、突然変異対立遺伝子特異的ＰＣＲ増幅（ＭＡＳＡ）アッセイ、直接シーケンシング、プライマー伸長反応、電気泳動、オリゴヌクレオチドライゲーションアッセイ、ハイブリダイゼーションアッセイ、ＴａｑＭａｎアッセイ、ＳＮＰ遺伝子型決定アッセイ、高分解能融解アッセイ及びマイクロアレイ分析が挙げられるが、これらに限定されない。いくつかの態様では、試料は、リアルタイムＰＣＲによるものを含む、ＫＲＡＳ突然変異について評価される。リアルタイムＰＣＲでは、ＫＲＡＳ突然変異に特異的な蛍光プローブが使用される。突然変異が存在する場合、プローブが結合し、蛍光が検出される。いくつかの態様では、ＫＲＡＳ突然変異は、例えば、ＫＲＡＳ遺伝子中の特定の領域（例えば、エクソン２及び／又はエクソン３）の直接シーケンシング法を使用して同定される。この技術は、シーケンシングされた領域における全ての可能な突然変異を同定するであろう。

【０１２９】

ＫＲＡＳタンパク質における突然変異を検出する方法は、当業者に知られている。これらの方法としては、突然変異タンパク質に特異的な結合剤（例えば、抗体）、タンパク質電気泳動及びウエスタンブロッティング並びにペプチドの直接シーケンシングを使用するＫＲＡＳ突然変異体の検出が挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３０】

腫瘍又は癌がＫＲＡＳ突然変異を含むかどうかを決定する方法は、様々な試料を使用することができる。いくつかの態様では、試料は、腫瘍又は癌を有する対象から採取される。いくつかの態様では、試料は、癌又は腫瘍を有する対象から採取される。いくつかの態様では、試料は、新鮮な腫瘍／癌試料である。いくつかの態様では、試料は、凍結された

腫瘍／癌試料である。いくつかの態様では、試料は、ホルマリン固定パラフィン包埋試料である。いくつかの態様では、試料は、処理されて細胞溶解物になる。いくつかの態様では、試料を処理してＤＮＡ又はＲＮＡにする。本開示は、哺乳動物の過剰増殖性障害を治療する方法であって、前記哺乳動物に治療有効量の本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、水和物若しくは誘導体を投与することを含む方法にも関する。いくつかの態様では、前記方法は、急性骨髄性白血病、青年期の癌、小児副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連癌（例えば、リンパ腫及びカポジ肉腫）、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定形奇形腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨肉腫、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性疾患、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、肝外非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、胚芽腫、ＣＮＳ癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼の癌、骨線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝臓癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、口唇癌及び口腔癌、肝臓癌、上皮内小葉癌（ＬＣＩＳ）、肺癌、リンパ腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、中線管癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、多発性骨髄腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、骨の悪性線維性組織球腫及び骨肉腫、鼻腔及び副鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、口腔癌、口唇癌及び口腔癌、口腔咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、移行細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌、胃（ｓｔｏｍａｃｈ）（胃（ｇａｓｔｒｉｃ））癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、Ｔ細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行細胞癌、絨毛性腫瘍、小児の異常癌、尿道癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌又はウイルス誘発癌などの癌の治療に関する。いくつかの態様では、前記方法は、皮膚の良性過形成（例えば、乾癬）、再狭窄又は前立腺の良性過形成（例えば、前立腺肥大（ＢＰＨ））などの非癌性過剰増殖性疾患の治療に関する。

【０１３１】

特定の態様では、本開示は、肺癌の治療方法であって、有効量の上記の化合物のいずれか（又はそれを含む医薬組成物）を、それを必要とする対象に投与することを含む方法に関する。特定の態様では、肺癌は、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、例えば腺癌、扁平上皮細胞肺癌又は大細胞肺癌である。他の態様では、肺癌は、小細胞肺癌である。開示される化合物で治療可能な他の肺癌としては、腺管腫瘍、カルチノイド腫瘍及び未分化癌が挙げられるが、これらに限定されない。本開示の化合物又は前記化合物の薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体、水和物若しくは誘導体で治療可能な対象としては、本開示の方法によれば、例えば、急性骨髄性白血病、急性骨髄性白血病、青年期の癌、小児副腎皮質癌、ＡＩＤＳ関連癌（例えば、リンパ腫及びカポジ肉腫）、肛門癌、虫垂癌、星状細胞腫、非定形奇形腫、基底細胞癌、胆管癌、膀胱癌、骨肉腫、脳幹グリオーマ、脳腫瘍、乳癌、気管支腫瘍、バーキットリンパ腫、カルチノイド腫瘍、非定型奇形腫、胚芽腫、胚細胞腫瘍、原発性リンパ腫、子宮頸癌、小児癌、脊索腫、心臓腫瘍、慢性リンパ球性白血病（ＣＬＬ）、慢性骨髄性白血病（ＣＭＬ）、慢性骨髄増殖性疾患、結腸癌、大腸癌、頭蓋咽頭腫、皮膚Ｔ細胞リンパ腫、肝外非浸潤性乳管癌（ＤＣＩＳ）、胚芽腫、ＣＮＳ癌、子宮内膜癌、上衣腫、食道癌、鼻腔神経芽細胞腫、ユーイング肉腫、頭蓋外胚細胞腫瘍、性腺外胚細胞腫瘍、眼の癌、骨線維性組織球腫、胆嚢癌、胃癌、消化管カルチノイド腫瘍、消化管間質腫瘍（ＧＩＳＴ）、胚細胞腫瘍、妊娠性絨毛腫瘍、有毛細胞白血病、頭頸部癌、心臓癌、肝臓癌、ホジキンリンパ腫、下咽頭癌、眼内黒色腫、膵島細胞腫瘍、膵神経内分泌腫瘍、腎臓癌、喉頭癌、口唇癌及び口腔癌、肝臓癌、上皮

内小葉癌（ＬＣＩＳ）、肺癌、リンパ腫、原発不明転移性扁平上皮性頸部癌、中線管癌、口腔癌、多発性内分泌腫瘍症候群、多発性骨髄腫／形質細胞腫、菌状息肉腫、骨髄異形成症候群、骨髄異形成／骨髄増殖性腫瘍、多発性骨髄腫、メルケル細胞癌、悪性中皮腫、骨の悪性線維性組織球腫及び骨肉腫、鼻腔及び副鼻腔癌、上咽頭癌、神経芽細胞腫、非ホジキンリンパ腫、非小細胞肺癌（ＮＳＣＬＣ）、口腔癌、口唇癌及び口腔癌、口腔咽頭癌、卵巣癌、膵臓癌、乳頭腫症、傍神経節腫、副鼻腔及び鼻腔癌、副甲状腺癌、陰茎癌、咽頭癌、胸膜肺芽腫、原発性中枢神経系（ＣＮＳ）リンパ腫、前立腺癌、直腸癌、移行細胞癌、網膜芽細胞腫、横紋筋肉腫、唾液腺癌、皮膚癌、胃癌、小細胞肺癌、小腸癌、軟組織肉腫、Ｔ細胞リンパ腫、精巣癌、咽喉癌、胸腺腫及び胸腺癌、甲状腺癌、腎盂及び尿管の移行細胞癌、絨毛性腫瘍、小児の異常癌、尿道癌、子宮肉腫、膣癌、外陰癌又はウイルス誘発癌に罹患していると診断された対象が挙げられる。いくつかの態様では、本開示の化合物で治療される対象としては、皮膚の良性過形成（例えば、乾癬）、再狭窄又は前立腺の良性過形成（例えば、良性前立腺肥大（ＢＰＨ））などの非癌性過剰増殖性疾患に罹患していると診断された対象が挙げられる。本開示は、タンパク質を有効量の本開示の化合物と接触させることにより、突然変異ＫＲＡＳタンパク質の活性を調節する方法をさらに提供する。調節は、タンパク質活性を阻害又は活性化することであり得る。いくつかの態様では、本開示は、突然変異ＫＲＡＳタンパク質を有効量の本開示の化合物と溶液中で接触させることにより、タンパク質の活性を阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、目的のタンパク質を発現する細胞、組織、器官を接触させることにより、突然変異ＫＲＡＳタンパク質の活性を阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、げっ歯類及び哺乳動物（例えば、ヒト）を含むが、これらに限定されない対象に有効量の本開示の化合物を投与することにより、対象におけるタンパク質の活性を阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、調節のパーセンテージは、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％を超える。いくつかの態様では、阻害のパーセンテージは、２５％、３０％、４０％、５０％、６０％、７０％、８０％又は９０％を超える。いくつかの態様では、本開示は、細胞内のＫＲＡＳ突然変異体の活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記細胞とを接触させることにより、前記細胞内のＫＲＡＳ活性を阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、組織内の突然変異ＫＲＡＳの活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記組織とを接触させることにより、前記組織内の突然変異ＫＲＡＳを阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、生物におけるＫＲＡＳの活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記生物とを接触させることにより、前記生物におけるＫＲＡＳを阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、動物におけるＫＲＡＳの活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記動物とを接触させることにより、前記動物におけるＫＲＡＳの活性を阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、哺乳動物におけるＫＲＡＳの活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記哺乳動物とを接触させることにより、前記哺乳動物におけるものを含むＫＲＡＳを阻害する方法を提供する。いくつかの態様では、本開示は、ヒトにおけるＫＲＡＳの活性を阻害するのに十分な量の本開示の化合物と、前記ヒトとを接触させることにより、前記ヒトにおけるＫＲＡＳの活性を阻害する方法を提供する。本開示は、ＫＲＡＳ活性によって媒介される疾患の治療を、そのような治療を必要とする対象において行う方法を提供する。本開示は、他の経路若しくは同じ経路の他の成分を調節することが知られている薬剤或いは重複する組の標的酵素が、本開示の化合物又はその薬学的に許容される塩、エステル、プロドラッグ、溶媒和物、互変異性体、水和物若しくは誘導体と組み合わせて使用される、組み合わせ療法の方法も提供する。一態様では、そのような療法としては、本開示の１つ以上の化合物と、化学療法剤、治療抗体及び放射線治療との組み合わせが挙げられるが、これらに限定されない。

【０１３２】

現在、多くの化学療法薬が当技術分野で知られており、本開示の化合物と組み合わせて使用することができる。いくつかの態様では、化学療法薬は、有糸分裂阻害剤、アルキル

化剤、代謝拮抗剤、挿入抗生物質、成長因子阻害剤、細胞周期阻害剤、酵素、トポイソメラーゼ阻害剤、生物学的応答調節剤、抗ホルモン剤、血管新生阻害剤及び抗アンドロゲン剤からなる群から選択される。

【０１３３】

本明細書に記載される化合物は、治療される病態に応じて、本明細書に開示される薬剤又は他の好適な薬剤と組み合わせて使用され得る。したがって、いくつかの態様では、本開示の１つ以上の化合物は、上記の他の薬剤と同時投与されることになる。組み合わせ療法で使用される場合、本明細書に記載される化合物は、第２の薬剤と同時に又は別々に投与される。この併用投与は、同じ剤形の２種の薬剤の同時投与、別々の剤形の同時投与及び別々の投与を含み得る。すなわち、本明細書に記載される化合物及び上記の薬剤のいずれかを同じ剤形に一緒に製剤化し、同時に投与することができる。代わりに、本開示の化合物及び上記の薬剤のいずれかを同時に投与することができ、両方の薬剤は、別々の製剤中に存在する。別の代替例では、本開示の化合物に引き続いて、上記の薬剤のいずれかを投与し得るか又はその逆も同様である。別々の投与プロトコルのいくつかの態様では、本開示の化合物及び上記の任意の薬剤は、数分間の間隔、又は数時間の間隔、又は数日の間隔で投与される。

【０１３４】

化合物は、以下に記載されるものを含み、且つ当業者の技術の範囲内の変形形態を含む、当技術分野で公知の方法によって作製することができる。いくつかの試薬及び中間体は、当技術分野で公知である。他の試薬及び中間体は、容易に入手可能な物質を使用して、当技術分野で公知の方法によって作製することができる。化合物の合成を説明するために使用される任意の変数（例えば、番号付けされた「Ｒ」置換基）は、化合物の作製方法を例示することを意図するに過ぎず、特許請求の範囲又は本明細書の他の節で使用される変数と混同されるべきではない。以下の方法は、例示目的のためのものであり、本開示の範囲を限定することを意図するものではない。

【実施例】

【０１３５】

合成

本明細書に記載される態様は、以下の実施例でさらに規定される。実施例は、例示として示されるに過ぎないことを理解されたい。上記の説明考察及び実施例から、当業者であれば、本明細書に記載される態様の本質的な特徴を確認することができ、その趣旨及び範囲から逸脱することなく、様々な変更及び修正を行ってそれらを様々な使用及び条件に適合させることができる。結果として、本明細書に記載される態様は、本明細書の以下に記載される例示的な実施例によって限定されず、むしろ本明細書に添付される特許請求の範囲によって規定される。

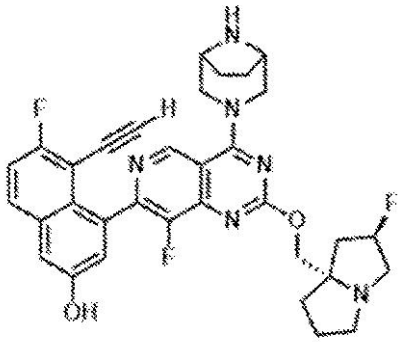
【０１３６】

略語

以下の略語は、以下の実施例の節及び本明細書の他の箇所で使用される：ＡＡは酢酸アンモニウム；ＤＭＦはＮ，Ｎ－ジメチルホルムアミド；ＤＭＳＯはジメチルスルホキシド；Ｅｔはエチル；ＥｔＯＡｃは酢酸エチル；ｈは時間；ＭｅＣＮ又はＣＡＮはアセトニトリル、ＭｅＯＨはメタノール；ＴＦＡはトリフルオロ酢酸；及びＴＨＦはテトラヒドロフラン。

【０１３７】

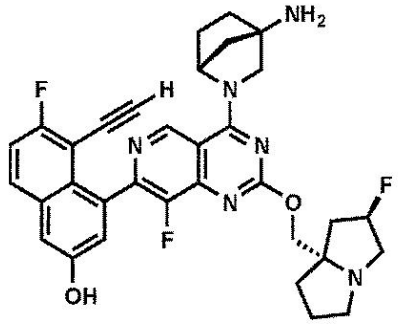
【化４６】



中間体１
（４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール）
この化合物を、国際公開第２０２１／０４１６７１号パンフレットに記載されている合成手順に従って調製した。

【０１３８】

【化４７】

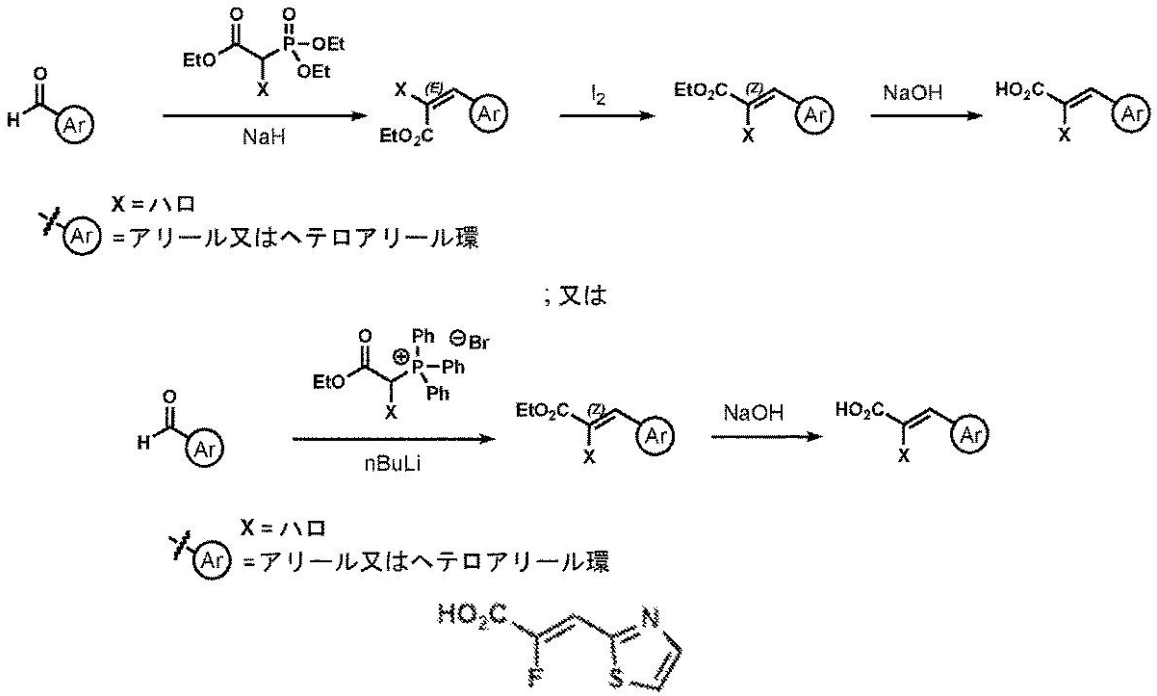


中間体２
４－（４－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール
この化合物を、適切な出発材料に置き換えて、中間体１について記載されるものと類似の手順によって調製した。

【０１３９】

ヘテロアリール中間体の調製

【化４８】



中間体３
（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸
工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリレートの調製
エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（１．１ｇ、４．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、０．１８ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、チアゾール－２－カルバルデヒド（０．５１ｇ、４．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→６０％のアセトン／ヘキサン）により精製し、エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリレート（^{1}Ｈ　ＮＭＲにより判定して１０：１のＥ／Ｚ、６２０ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ、６８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_8H_9FNO_2S$についての計算値２０２．０；実測値２０２．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．９４（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３４（ｄ，Ｊ＝２２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．
【０１４０】
工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリレートの調製
エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリレート（６２０ｍｇ、３．１ｍｍｏｌ）をトルエン（１５ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（３９ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で７日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリレート（５０９ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ、８２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　C_8H_9

ＦＮＯ$_2$Ｓについての計算値２０２．０；実測値２０２．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．９６（ｄｄ，Ｊ＝３．２，２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄｄ，Ｊ＝３３．３，０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

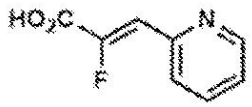
【０１４１】

工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリレート（５１０ｍｇ、２．５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、２．５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１．５ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、２．５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。１０分後、白色の固体が沈殿した。固体を濾過により回収し、ＭｅＣＮで洗浄した。固体を減圧下で乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（３３７ｍｇ、１．９ｍｍｏｌ、７７％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_6$Ｈ$_5$ＦＮＯ$_2$Ｓについての計算値１７４．０；実測値１７３．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．０４（ｓ，２Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝３４．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１４２】

【化４９】



中間体４

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（１．５ｇ、６．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３１ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、０．２５ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、ピコリンアルデヒド（０．６６ｇ、６．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレート（^{1}Ｈ　ＮＭＲにより判定して３：１のＥ／Ｚ混合物、９１０ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ、７５％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{10}$Ｈ$_{11}$ＦＮＯ$_2$についての計算値１９６．１；実測値１９６．１；Ｅ異性体を報告した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５９（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．９，７．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．５６（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄｄ，Ｊ＝７．６，４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝２０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１４３】

工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレート（４２０ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）をトルエン（１０ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（２７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で７日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレート（２４０ｍｇ、１．２ｍｍｏ

ｌ、５８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{10}H_{11}FNO_2$についての計算値１９６．１；実測値１９６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝５．０，１．８，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８８（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，１．２，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，７．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄｄｄ，Ｊ＝７．８，５．０，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１４（ｄ，Ｊ＝３４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

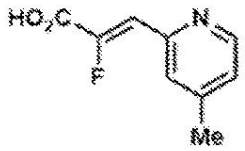
【０１４４】

工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレート（４１５ｍｇ、２．１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、２．１ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（２．０ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、２．１ｍＬ、２．１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。１０分後、白色の固体が沈殿した。固体を濾過により回収し、Et_2Oで洗浄した。固体を減圧下で乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（２３５ｍｇ、１．４ｍｍｏｌ、６６％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_8H_7FNO_2$についての計算値１６８．０；実測値１６７．８。^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ ８．６６（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，１．８，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，７．５，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，１．１，０．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄｄ，Ｊ＝７．５，４．８，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝３５．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１４５】

【化５０】



中間体５

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、２－ホルミル－４－ピコリン（１２５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（１０ｍＬ）及び$EtOAc$（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層を$EtOAc$（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：４２．５ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：９５：５のH_2O：ＭｅＣＮ：０．０５％のＴＦＡ→５：９５のH_2O：ＭｅＣＮ：０．０５％のＴＦＡ；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）アクリレート（３２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１５％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{11}H_{13}FNO_2$についての計算値２１０．２；実測値２０９．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．５１（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７０（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３５．０Ｈｚ，１Ｈ），

７．０７（ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．４０（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１４６】

工程２：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）アクリレート（３２ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．１５ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１．０ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．１５ｍＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸（２７ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、定量的収率を仮定した；１当量のＮａＣｌを含有する）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_8FNO_2$についての計算値１８２．１；実測値１８２．１。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｓ，１Ｈ），７．２４（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝３５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．３６（ｓ，３Ｈ）．

【０１４７】

【化５１】



中間体６

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、オキサゾール－２－カルバルデヒド（１００ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリレート（１ＨＮＭＲにより判定して６：１のＥ／Ｚ、１６５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ、８６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_8H_9FNO_3$についての計算値１８６．０；実測値１８６．０；Ｅ異性体を報告した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．６９（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），６．６２（ｄ，Ｊ＝１７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３２（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１４８】

工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリレートの調製

エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリレート（１６５ｍｇ、０．８９ｍｍｏｌ）をトルエン（２ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（１１ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で７日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリレート（２２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、１３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_8H_9FNO_3$についての計算値１８６．０；実測値１８５．９　^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７７（ｓ，１Ｈ），７．３２（ｓ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝３１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

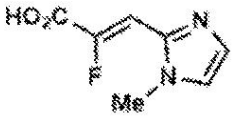
【０１４９】

工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリレート（２２ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．１２ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を４時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（０．３ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．１２ｍＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリル酸（１８ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、定量的収率を仮定した；１当量のＮａＣｌを含有する）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_6H_5FNO_3$についての計算値１５８．０；実測値１５７．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．３０（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝３２．２Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１５０】

【化５２】



中間体７

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、１－メチルイミダゾール－２－カルバルデヒド（１１４ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：４２．５ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：９５：５のH_2O：ＭｅＣＮ：１０ｍＭのＡＡ→１００％の５：９５のH_2O：ＭｅＣＮ：１０ｎＭのＡＡ；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリレート（１６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_{12}FN_2O_2$についての計算値１９９．１；実測値１９８．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．２２（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝０．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝３０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），３．７１（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

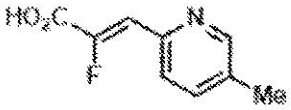
【０１５１】

工程２：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリレート（１６ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．０８ｍＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（０．３ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．０８ｍＬ、０．０８ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリル酸（１３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、定量的収率を仮定した；１当量のＮａＣｌを含有する）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_7H_8FN_2O_2$についての計算値１７１．０；実測値１７０．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｓ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝３１．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７２（ｓ，３Ｈ）．

【０１５２】

【化５３】



中間体８

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、５－メチルピコリンアルデヒド（１２５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、３０ｍｍ×１００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：４２．５ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：９５：５のH_2O：ＭｅＣＮ：０．０５％のＴＦＡ→１００％の５：９５のH_2O：ＭｅＣＮ：０．０５％のＴＦＡ；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）アクリレート（１２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{11}H_{13}FNO_2$についての計算値２１０．２；実測値２１０．１ ^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣＬ$_3$）δ ８．４９（ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．５５（ｄｄ，Ｊ＝８．２，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝３５．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），１．３７（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１５３】

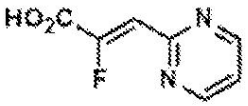
工程２：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）アクリレート（１２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．０６ｍＬ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１．０ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．０６ｍＬ、０．０６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、（Ｚ）－２－フ

ルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸（１０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ、定量的収率を仮定した；１当量のＮａＣｌを含有する）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_8FNO_2$についての計算値１８２．１；実測値１８１．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．５１（ｓ，１Ｈ），７．７４－７．６９（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝３５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ）．

【０１５４】

【化５４】



中間体９

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（１．６ｇ、６．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５０ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、０．２６ｇ、６．６ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、ピリミジン－２－カルバルデヒド（０．７１ｇ、６．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→９０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリレート（１ＨＮＭＲにより判定して５：１のＥ／Ｚ、５９２ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ、４６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_{10}FN_2O_2$についての計算値１９７．２；実測値１９７．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝１７．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１５５】

工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリレート（５９２ｍｇ、３．０ｍｍｏｌ）をトルエン（１５ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（３８ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で７日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリレート（２５３ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ、４３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_{10}FN_2O_2$についての計算値１９７．２；実測値１９６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．８３（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．２１（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝３０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１５６】

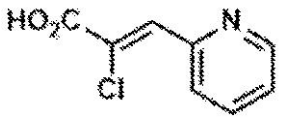
工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリレート（２５３ｍｇ、１．３ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、１．３ｍＬ、１．３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２

時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１．０ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、２．５ｍＬ、２．５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。１０分後、白色の固体が沈殿した。固体を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（１９０ｍｇ、１．１ｍｍｏｌ、８８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_7H_6FN_2O_2$についての計算値１６９．１；実測値１６８．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．９０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝３１．５Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１５７】

【化５５】



中間体１０

（Ｚ）－２－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｚ）－２－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレートの調製

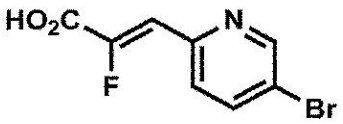
エチル２－クロロ－２－（ジエトキシホスホリル）アセテート（３００ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５．８ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４６ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、ピコリンアルデヒド（１２４ｍｇ、１．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１５ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｚ）－２－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレート（７９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ、３２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{10}H_{11}ClNO_2$についての計算値２１２．０；実測値２１１．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．６２（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，１．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｔ，Ｊ＝８．０，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，７．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，４．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１５８】

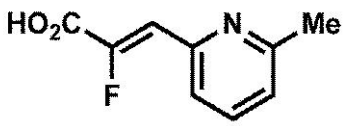
工程２：（Ｚ）－２－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリレート（７９ｍｇ、０．３７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．３７ｍＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１．０ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．３７ｍＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。１０分後、溶液を直接濃縮して、（Ｚ）－２－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（６０ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、８８％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_8H_7ClNO_2$についての計算値１８４．０；実測値１８３．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ ８．７２（ｄｄｄ，Ｊ＝４．８，１．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０８（ｄｔ，Ｊ＝８．０，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９６（ｄｄｄ，Ｊ＝８．０，７．６，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９３（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｄｄｄ，Ｊ＝７．６，４．８，１．０Ｈｚ，１Ｈ）．

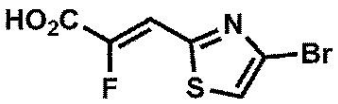
【０１５９】
【化５６】



中間体１１
（Ｚ）－３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－２－フルオロアクリル酸
工程１：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－ブロモピリジン－２－イル）アクリレートの調製
（２－エトキシ－１－フルオロ－２－オキソエチル）トリフェニルホスホニウムブロミド（２．４ｇ、５．４ｍｍｏｌ、米国特許第９，３４５，７９１号明細書に記載される合成手順に従って調製された）をＴＨＦ（３０ｍＬ）中において０℃で撹拌した。混合物にｎＢｕＬｉ溶液（ヘキサン中１．６Ｍ、（３．４ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。混合物を１０分間撹拌し、次に５－ブロモピコリンアルデヒド（１．０ｇ、５．４ｍｍｏｌ）を固体として加えた。反応混合物を２時間かけて室温に温めた。反応混合物を濃縮し、残渣をカラムクロマトグラフィー（５→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により直接精製して、表題生成物をＥ／Ｚ異性体の混合物として得た。続いて、これらの異性体をＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：４２．５ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により分離して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－ブロモピリジン－２－イル）アクリレート（５５０ｍｇ、２．０ｍｍｏｌ、３４％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{10}H_{10}BrFNO_2$についての計算値２７４．０；実測値２７３．６；ＮＭＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７３（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．
【０１６０】
工程２：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－ブロモピリジン－３－イル）アクリル酸の調製
エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－ブロモピリジン－３－イル）アクリレート（２５０ｍｇ、０．９１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１０ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、９１０μＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。混合物を２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水（５ｍＬ）で希釈した。塩酸の水溶液（１．０Ｍ、９１０μＬ、０．９１ｍｍｏｌ）を添加すると、沈殿物が形成された。固体を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－ブロモピリジン－３－イル）アクリル酸（２１７ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ、９７％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_8H_6BrFNO_2$についての計算値２４６．０；実測値２４５．７；ＮＭＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．７９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９６（ｄ，Ｊ＝３４．６Ｈｚ，１Ｈ）．
【０１６１】
【化５７】



中間体１２
（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸
工程１：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）アクリレートの調製
エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、６－メチルピリジン－２－カルバルデヒド（１２５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、５μｍの粒子；勾配：５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（０．０５％のＴＦＡを含む）→９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（０．０５％のＴＦＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）アクリレート（３１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ、１４％の収率）を得た；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{11}H_{13}FNO_2$についての計算値２１０．１；実測値２０９．７；ＮＭＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．７１（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５６（ｓ，３Ｈ），１．３６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．
【０１６２】
工程２：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸の調製
エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－４－イル）アクリレート（３１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１．５ｍＬ）に溶解させ、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、１５０μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。混合物を２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、水（１ｍＬ）で希釈し、塩酸溶液（１．０Ｍ、１５０μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。この溶液を凍結乾燥させ、粗製材料をさらに精製することなく使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_9H_9FNO_2$についての計算値１８２．１；実測値１８２．１；ＮＭＲ：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．８０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．９４（ｄ，Ｊ＝３５．４Ｈｚ，１Ｈ），２．５０（ｓ，３Ｈ）．
【０１６３】
【化５８】



中間体１３
（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリル酸
工程１：エチル（Ｅ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレートの調製
エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、４－ブロモチアゾール－２－カルバルデヒド（１９８ｍｇ

、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｅ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレート（１Ｈ　ＮＭＲにより判定して５：１のＥ／Ｚ、１６８ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、６０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_8H_8BrFNO_2S$についての計算値２７９．９；実測値２７９．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．４１（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝２１．７Ｈｚ，２Ｈ），４．４３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４１（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１６４】

工程２：エチル（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレートの調製

（Ｅ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレート（１６８ｍｇ、０．６ｍｍｏｌ）をトルエン（２ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（１５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で７日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレート（１４８ｍｇ、０．５３ｍｍｏｌ、８８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_8H_8BrFNO_2S$についての計算値２７９．９；実測値２７９．９；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．４４（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝３３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

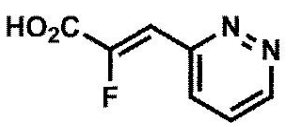
【０１６５】

工程３：（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリル酸の調製

（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレート（１４２ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．５１ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．５１ｍＬ、０．５１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレートを白色の固体（定量的収率を仮定した）として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_6H_4BrFNO_2S$についての計算値２５１．９；実測値２５１．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．１３（ｓ，１Ｈ），７．２８（ｄ，Ｊ＝３３．７Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１６６】

【化５９】



中間体１４

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。

反応混合物を１０分間撹拌し、ピリダジン－３－カルバルデヒド（１１０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）アクリレート（１Ｈ　ＮＭＲにより判定して３：１のＥ／Ｚ、１６８ｍｇ、０．６０ｍｍｏｌ、６０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_{10}N_2O_2$についての計算値１９７．１；実測値１９６．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１１（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．１５（ｄ，Ｊ＝１９．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２６（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１６７】

工程２：エチル（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレートの調製

エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）アクリレート（９８ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）をトルエン（２ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（１２ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で７日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレート（５８ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ、５９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_{10}N_2O_2$についての計算値１９７．１；；実測値１９６．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１２（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄｄ，Ｊ＝８．７，４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝３４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

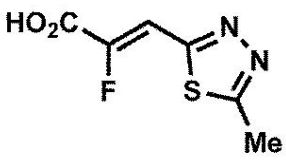
【０１６８】

工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリレート（５５ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．２８ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．２８ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）アクリル酸を白色の固体（定量的収率を仮定した）として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_7H_6FN_2O_2$についての計算値１６９．０；実測値１６８．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２１（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄｄ，Ｊ＝８．６，４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝３４．７Ｈｚ，１Ｈ）．

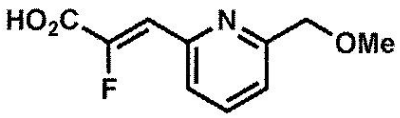
【０１６９】

【化６０】



中間体１５
（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリル酸
工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリレートの調製
エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－カルバルデヒド（１３２ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程に移した（^{1}Ｈにより判定して６：１のＥ／Ｚ、定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_8H_{10}FN_2O_2S$についての計算値２１７．０；実測値２１６．８；Ｅ異性体を報告した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．３６（ｄ，Ｊ＝２１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．７９（ｓ，３Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．
【０１７０】
工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリレートの調製
エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリレート（２２３ｍｇを仮定した、１．０ｍｍｏｌ）をトルエン（２ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（１７ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で７日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリレート（６３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、２工程で２９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_8H_{10}FN_2O_2S$についての計算値２１７．０；実測値２１６．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　７．５２（ｄ，Ｊ＝３２．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．８５（ｓ，３Ｈ），１．３９（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．
【０１７１】
工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリル酸の調製
エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリレート（６３ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．２９ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．２９ｍＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。黄色の沈殿物が形成され、これを濾過により回収した。固体をエーテル（２×２ｍＬ）で研和し、減圧下で乾燥させて、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリル酸（３５ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、６３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_6H_6FN_2OS_2$についての計算値１８９．０；実測値１８８．８；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．３８（ｄ，Ｊ＝３３．３Ｈｚ，１Ｈ），２．８０（ｓ，３Ｈ）．
【０１７２】

【化６１】



中間体１６
（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）アクリル酸
工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）アクリレートの調製
エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、６－（メトキシメチル）ピコリンアルデヒド（１５６ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（１０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×２０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）アクリレート（１Ｈ　ＮＭＲにより判定して３：１のＥ／Ｚ、１２０ｍｇ、０．５０ｍｍｏｌ、４９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{12}H_{15}FNO_3$についての計算値２４０．１；実測値２４０．０；Ｅ異性体を報告した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．６８（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝２０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．５５（ｓ，２Ｈ），４．２４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），１．２３（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

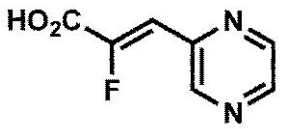
【０１７３】
工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）アクリレートの調製
エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）アクリレート（１２０ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）をトルエン（１０ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（６ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で６日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（５９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ、４９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{12}H_{15}FNO_3$についての計算値２４０．１；実測値２２３．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　７．７９（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７４（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１２（ｄ，Ｊ＝３５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５６（ｓ，２Ｈ），４．３３（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），１．３５（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１７４】
工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）アクリル酸の調製
エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）アクリレート（５９ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．２５ｍＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。追加の水（１ｍＬ）を加え、水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．２８ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、所望の生成

物、塩化ナトリウム付加物を白色の固体（定量的収率を仮定した）として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{10}H_{11}FNO_3$についての計算値２１２．１；実測値２１１．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．８９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８７（ｄ，Ｊ＝３５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ）．

【０１７５】

【化６２】



中間体１７

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（１．７ｇ、７．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、２８０ｍｇ、７．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、ピラジン－２－カルバルデヒド（７５０ｍｇ、７．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（５０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（１Ｈ　ＮＭＲにより判定して６：１のＥ／Ｚ、９３０ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ、６８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_{10}FN_2O_2$についての計算値１９７．１；；実測値１９７．０；Ｅ異性体を報告した：^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７８（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｄｄ，Ｊ＝２．５，１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．４９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝１９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１７６】

工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリレート（９３０ｍｇ、４．８ｍｍｏｌ）をトルエン（５０ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（２４０ｍｇ、０．９５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で６日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（７１０ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ、７６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_{10}FN_2O_2$についての計算値１９７．１；実測値１９７．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１０（ｄ，Ｊ＝１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．５，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１７７】

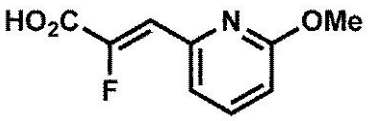
工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリレート（７１０ｍｇ、３．６ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、３．６ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。得られた水溶液を０℃に冷却した。

ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、３．６ｍＬ、３．６ｍｍｏｌ）を滴下して加え、沈殿物が形成された。１０分間撹拌した後、沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物（５７０ｍｇ、３．４ｍｍｏｌ、９４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_7H_6FN_2O_2$についての計算値１６９．０；実測値１６９．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．９８（ｄ，Ｊ＝１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．１Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５（ｄ，Ｊ＝３４．９Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１７８】

【化６３】



中間体１８

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、６－メトキシピコリンアルデヒド（１４０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（１Ｈ　ＮＭＲにより判定して６：１のＥ／Ｚ、１７０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ、７２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{11}H_{13}FNO_3$についての計算値２２６．１；実測値２２５．９。

【０１７９】

工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）アクリレートの調製

エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）アクリレート（１７０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）をトルエン（５ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（１９０ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で７日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（７５ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ、４５％の収率）を得た。；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{11}H_{13}FNO_3$についての計算値２２６．１；実測値２２６．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣＬ$_3$）δ　７．６０（ｄｄ，Ｊ＝８．２，７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝３４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．７０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３５（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），３．９３（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

【０１８０】

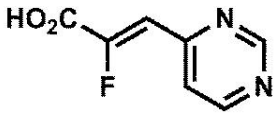
工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）アクリレート（７１ｍｇ、０．３２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．３２ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。得られた水溶液を０

℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．３２ｍＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、沈殿物が形成された。１０分間撹拌した後、沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物（４２ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、６７％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_9FNO_3$についての計算値１９８．０；実測値１９８．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１（ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８９（ｄ，Ｊ＝３４．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ）．

【０１８１】

【化６４】



中間体１９

（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－４－イル）アクリル酸

工程１：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－４－イル）アクリレートの調製

エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（１．１ｇ、４．６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１１ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、１８５ｍｇ、４．６ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、ピリミジン－４－カルバルデヒド（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（２０ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１５％のアセトン／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（４０ｍｇ、０．２ｍｍｏｌ、９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_9H_{10}FN_2O_2$についての計算値１９７．１；実測値１９７．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．２７（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），８．８２（ｄ，Ｊ＝５．４Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝５．３，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｄ，Ｊ＝３３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３９（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），１．４０（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

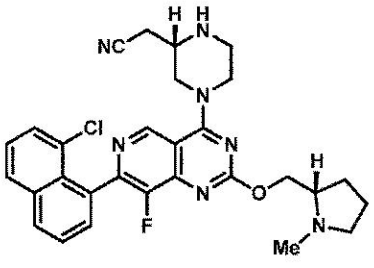
【０１８２】

工程２：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－４－イル）アクリル酸の調製

エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－４－イル）アクリレート（２０ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．１ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。得られた水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．１ｍＬ、０．１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、所望の生成物、塩化ナトリウム付加物を得た（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_7H_6FN_2O_2$についての計算値１６９．０；実測値１６９．０。

【０１８３】

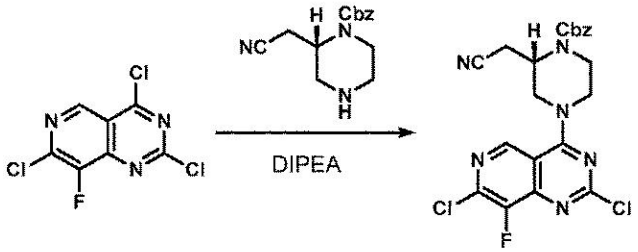
【化６５】



中間体２０

２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化６６】

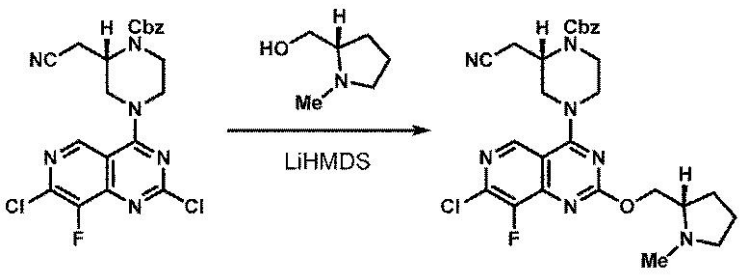


工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１．２ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２４ｍＬ）中で懸濁させ、溶液を－４０℃に冷却した。ＤＩＰＥＡ（１．２ｍＬ、７．１ｍｍｏｌ）、続いてＤＣＭ（１０ｍＬ）中の溶液としてのベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を３０分間撹拌し、室温に温め、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により直接精製して、所望の生成物（２．２ｇ、４．６４ｍｍｏｌ、９７％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{21}H_{18}Cl_2FN_6O_2$についての計算値４７５．１；実測値４７４．８；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．９３（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３３（ｍ，５Ｈ），５．２０（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），５．１７（ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．１２（ｍ，２Ｈ），３．９２－３．８０（ｍ，１Ｈ），３．７９－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．０５－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．６８（ｄｄ，Ｊ＝１７．０，５．０Ｈｚ，１Ｈ）．

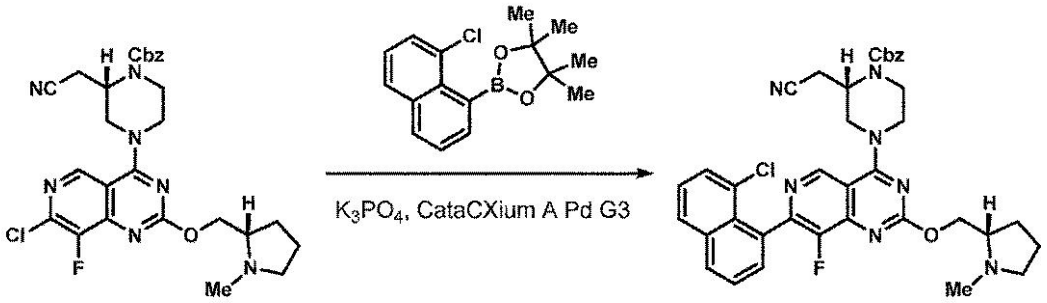
【０１８４】

【化６７】



工程２：ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチ

ルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
（Ｓ）－（１－メチルピロリジン－２－イル）メタノール（１００ｍｇ、０．８８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（７．４ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．８８ｍＬ、０．８８ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を１０分間撹拌した。ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．７４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解させ、溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、次にカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（３５０ｍｇ、０．６３ｍｍｏｌ、８５％の収率）を白色のフォームとして得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{27}H_{30}ClFN_7O_3$についての計算値５５４．２；実測値５５４．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．７９（ｓ，１Ｈ），７．４１－７．３３（ｍ，５Ｈ），５．２２－５．１６（ｍ，２Ｈ），４．６６（ｂｒ ｓ，１Ｈ），４．５５（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３８（ｄｄ，Ｊ＝１０．８，６．１Ｈｚ，２Ｈ），４．３３－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１１（ｍ，１Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．１１（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），３．００－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６５（ｍ，２Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．３３－２．２５（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．００（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７２（ｍ，３Ｈ）．
【０１８５】
【化６８】

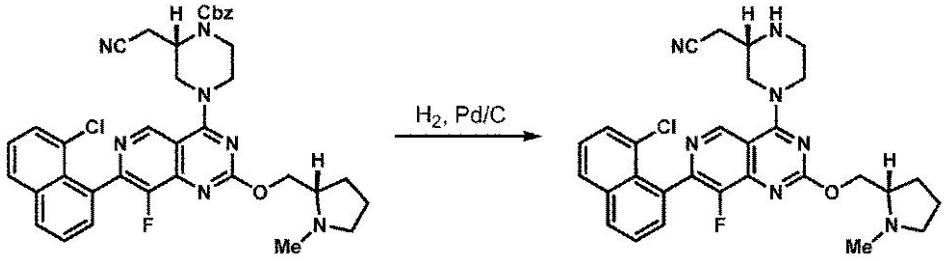


工程３：ベンジル（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、２－（８－クロロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（８４ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物［ｃａｔａＣＸｉｕｍＲＴＭ Ａ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３］（７ｍｇ、９．６μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（２．９ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、０．３ｍＬ、０．５８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で２時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（８０

ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ、６１％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{37}H_{36}ClFN_7O_3$についての計算値６８０．３；実測値６８０．４。

【０１８６】

【化６９】

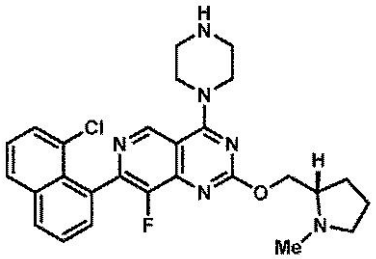


工程４：２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製

ベンジル（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（８０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２．４ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、６３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガス（バルーン）を反応混合物に通して５分間バブリングし、反応混合物を水素雰囲気下に保持した。３０分後、反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のパッドに通して濾過し、濃縮した。所望の生成物及び脱ハロゲン化生成物（２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル）の未定量の混合物を含有する粗残渣をさらに精製することなく次の工程に直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{31}ClFN_7O$についての計算値５４６．２；実測値５４６．１。

【０１８７】

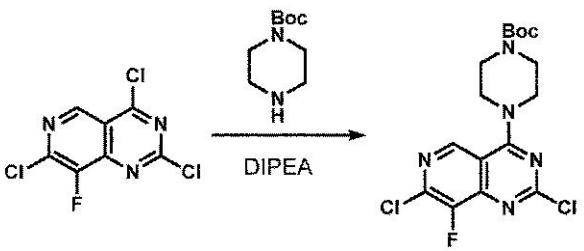
【化７０】



中間体２１

（Ｓ）－７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

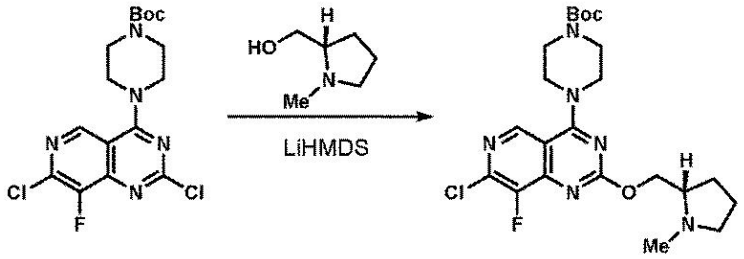
【化７１】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１ｇ、４．０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２０ｍＬ）中で懸濁させ、溶液を－４０℃に冷却した。ＤＩＰＥＡ（１．０ｍＬ、５．９ｍｍｏｌ）を加え、続いてＤＣＭ（５ｍＬ）中の溶液としてのｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（０．７４ｇ、４．０ｍｍｏｌ）を加えた。３０分後、反応混合物を室温に温め、部分的に濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→５０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（１．４ｇ、３．６ｍｍｏｌ、９０％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{16}H_{19}Cl_2FN_5O_2$についての計算値４０２．１；実測値４０１．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．８７（ｓ，１Ｈ），４．０９－４．０２（ｍ，４Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，４Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．

【０１８８】

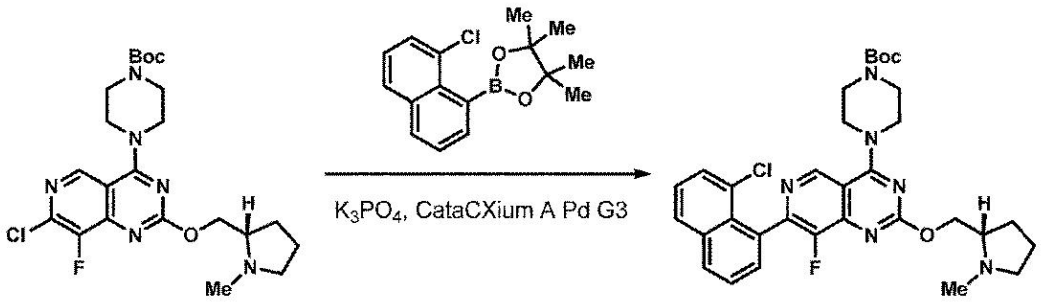
【化７２】



工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
（Ｓ）－（１－メチルピロリジン－２－イル）メタノール（０．６ｇ、５．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１７．４ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、５．２ｍＬ、５．２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を１０分間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．４ｇ、３．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）中で懸濁させ、溶液に滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１．５ｇ、３．１ｍｍｏｌ、９０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{22}H_{31}ClFN_6O_3$についての計算値４８１．２；実測値４８１．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．７５（ｓ，１Ｈ），４．５３（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３４（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．６０（ｍ，４Ｈ），３．１２－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．７４－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｓ，３Ｈ），２．２８（ｔｄ，Ｊ＝９．５，６．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０９－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．

【０１８９】

【化７３】

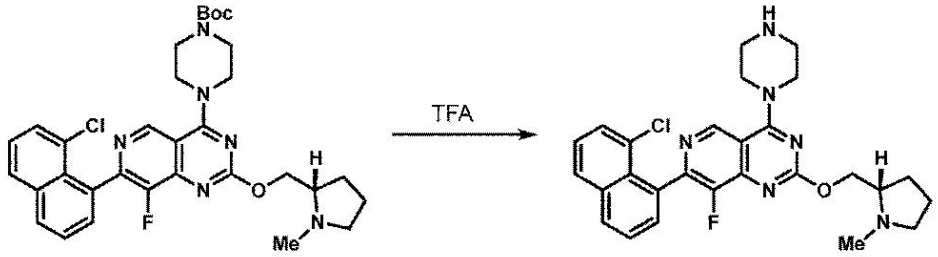


工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１４５ｍｇ、０．３０ｍｍｏｌ）、２－（８－クロロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（１０５ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物［ｃａｔａＣＸｉｕｍＲＴＭ Ａ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３］（２２ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（５ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、０．４５ｍＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で２時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（８４ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ、４５％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{32}$Ｈ$_{37}$ＣｌＦＮ$_6$Ｏ$_3$についての計算値６０７．３；実測値６０７．２。

【０１９０】

【化７４】

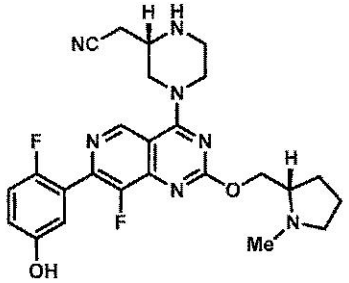


工程４：（Ｓ）－７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１ｍＬ）に溶解させ、ＴＦＡ（０．２５ｍＬ、３．２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で１．５時間撹拌した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{29}$ＣｌＦＮ$_6$Ｏについての計算値５０７．２ 実測値５０７．１。

【０１９１】

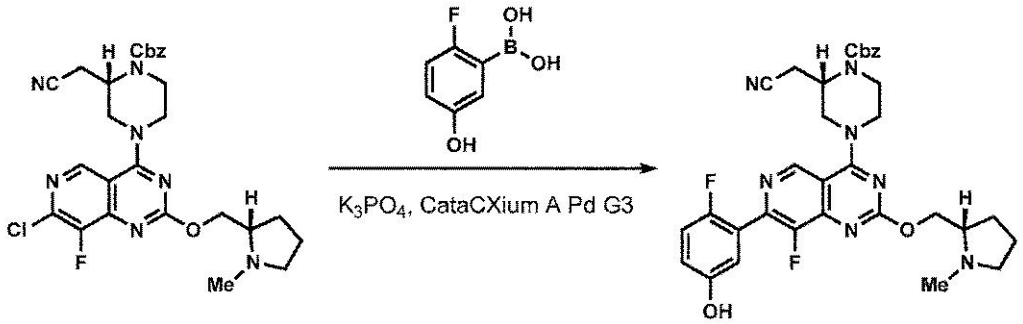
【化７５】



中間体２２

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－メチルピペラジン－２－イル）アセトニトリル

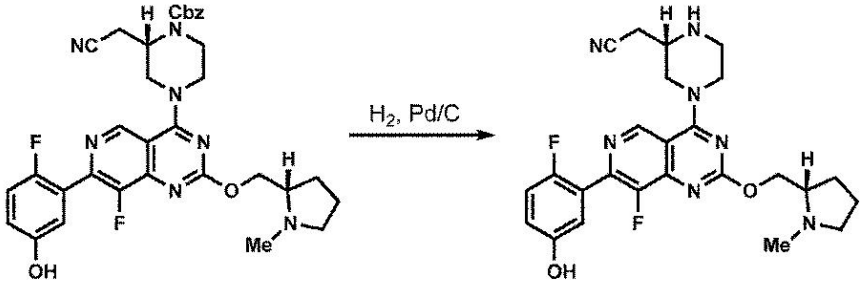
【化７６】



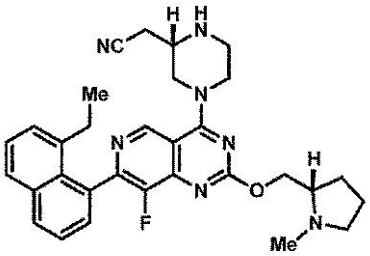
工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３２ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物［ｃａｔａＣＸｉｕｍ ＲＴＭ Ａ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３］（４．２ｍｇ、５．８μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．９ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、０．１ｍＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で４時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに８０→１００％のＥｔＯＡｃ→５％のＥｔ$_3$Ｎとともに２０％のＭｅＯＨ／ＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（３０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ、８２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{33}$Ｈ$_{34}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_4$についての計算値６３０．３；実測値６３０．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣＬ$_3$）δ ８．９３（ｓ，１Ｈ），７．４３－７．３０（ｍ，６Ｈ），７．０５－６．８６（ｍ，３Ｈ），５．１９（ｓ，２Ｈ），４．７１－４．５６（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．９６（ｍ，１Ｈ），３．７０－３．５４（ｍ，２Ｈ），３．５０－３．３９（ｍ，１Ｈ），３．３６－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７２（ｍ，１Ｈ），２．７０－２．６１（ｍ，４Ｈ），２．５４－２．４４（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０８（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８３（ｍ，３Ｈ）．

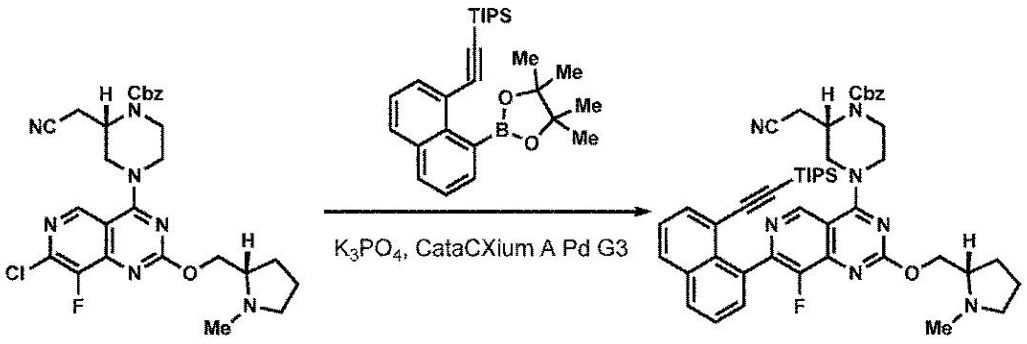
【０１９２】
【化７７】



工程２：２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製
ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１．０ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、２５ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下に保持した。３０分後、反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のパッドに通して濾過し、直接濃縮して、所望の生成物を得た（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{25}H_{28}F_2N_7O_2$についての計算値４９６．２；実測値４９６．３。
【０１９３】
【化７８】



中間体２３
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
【化７９】

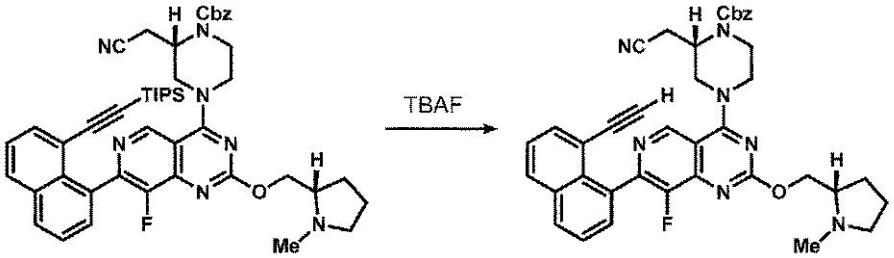


工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリ

ル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
　ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３２ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（［この材料は、国際公開第２０２２０３１６７８Ａ１号パンフレットに詳述される手順に従って調製された］３８ｍｇ、０．０８７ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（４．２ｍｇ、５．８μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．９ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、９０μｌ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で４時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（３５ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、７３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　Ｃ$_{48}$Ｈ$_{56}$ＦＮ$_7$Ｏ$_3$Ｓｉについての計算値８２６．４；実測値８２６．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１３－９．０２（ｍ，１Ｈ），７．９９－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６２－７．４４（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，５Ｈ），５．２７－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．７６－４．６９（ｍ，１Ｈ），４．６４－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．１８（ｍ，３Ｈ），４．０４－３．５６（ｍ，２Ｈ），３．１０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．８９－２．５５（ｍ，３Ｈ），２．５１－２．４６（ｍ，３Ｈ），２．３３－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．１０－２．０１（ｍ，１Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，４Ｈ），０．９５－０．８２（ｍ，１８Ｈ），０．６１－０．４９（ｍ，３Ｈ）．

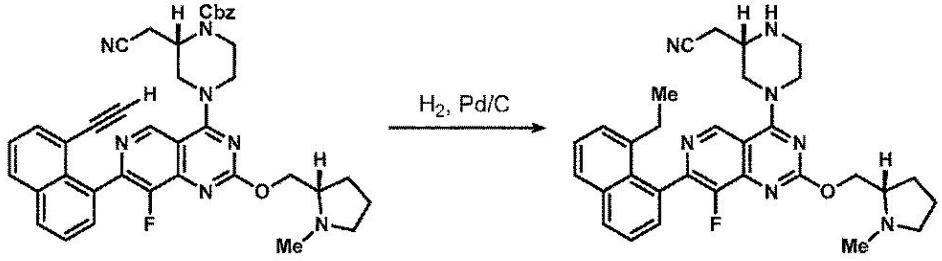
【０１９４】

【化８０】

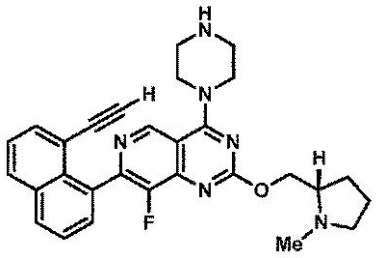


工程２：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
　ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（０．８ｍＬ）に溶解させ、フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、４０μＬ、０．０４ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温で１０分間撹拌した。溶液を直接濃縮し、粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{39}$Ｈ$_{37}$ＦＮ$_7$Ｏ$_3$についての計算値６７０．３；実測値６７０．５。

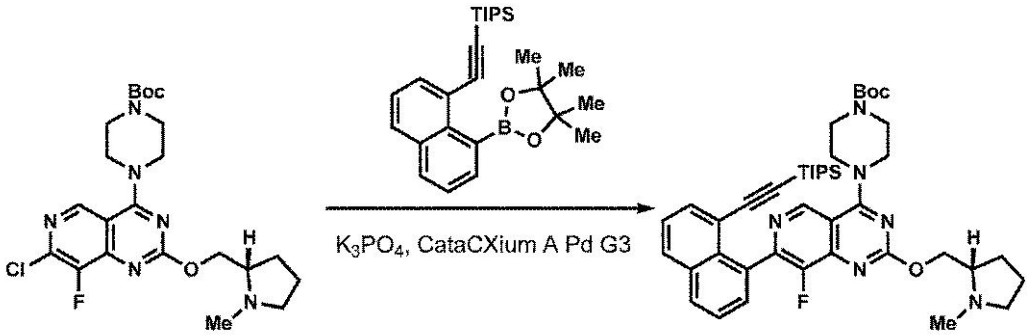
【０１９５】
【化８１】



工程３：２－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製
ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２８ｍｇを仮定した、０．０４２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．８ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、２２ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{35}FN_7O$についての計算値５４０．３；実測値５４０．４。
【０１９６】
【化８２】



中間体２４
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
【化８３】

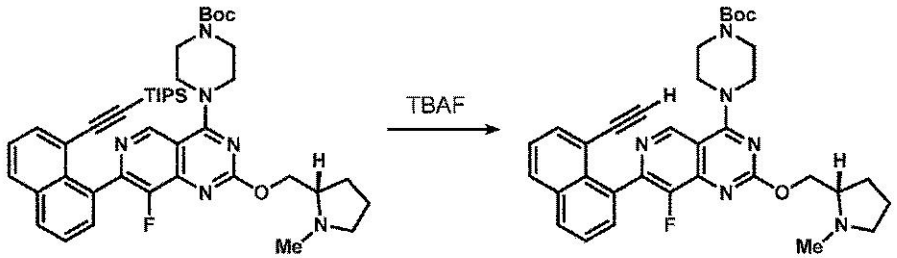


工程１：（Ｓ）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（

１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７０ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（９５ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３］（１１ｍｇ、１５μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（１．５ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、２２０μｌ、０．４４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で４時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１００ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、９１％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{43}$Ｈ$_{58}$ＦＮ$_6$Ｏ$_3$Ｓｉについての計算値７５３．４；実測値７５３．４。

【０１９７】

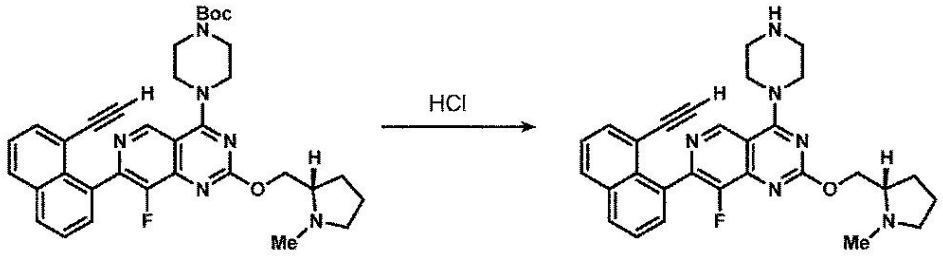
【化８４】



工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１３３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．３ｍＬ）に溶解させ、フッ化テトラ－ｎ－ブチルアンモニウム溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１６０μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温で１０分間撹拌した。溶液を直接濃縮し、粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{34}$Ｈ$_{38}$ＦＮ$_6$Ｏ$_3$についての計算値５９７．３；実測値５９７．４。

【０１９８】

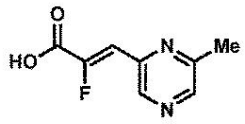
【化８５】



工程３：（Ｓ）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３００μＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、４２μＬ、０．１６８ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を１時間撹拌した。反応混合物をＮａＯＨ溶液（１．０Ｍ、１７０μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）でクエンチし、溶液を濃縮した。この材料をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{29}H_{30}FN_6O$についての計算値４９７．２；実測値４９７．３。

【０１９９】

【化８６】



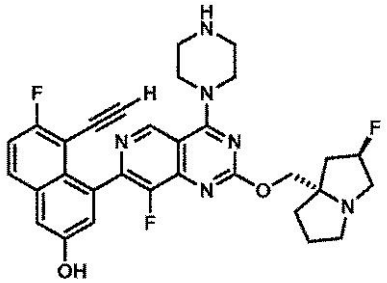
中間体２４Ａ
（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）アクリル酸
工程１：エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）アクリレートの調製
エチル２－（ジエトキシホスホリル）－２－フルオロアセテート（２５０ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却した。水素化ナトリウム（鉱油中の６０％の分散体、４１ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を固体として少量ずつ加えた。反応混合物を１０分間撹拌し、６－メチルピラジン－２－カルバルデヒド（１２５ｍｇ、１．０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。飽和塩化アンモニウム水溶液（５ｍＬ）の添加によって混合物をクエンチした。溶液を水（５ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈した。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５ｍＬ）でさらに抽出した。合わせた有機層を硫酸マグネシウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（^{1}Ｈ　ＮＭＲにより判定して＞１５：１のＥ／Ｚ、１２０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ、５５％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{10}H_{12}FN_2O_2$についての計算値２１１．１；実測値２１０．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．５６（ｓ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝１９．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），１．２４（ｔ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２００】

工程２：エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）アクリレートの調製
エチル（Ｅ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）アクリレート（１２０ｍｇ、０．５６ｍｍｏｌ）をトルエン（７ｍＬ）に溶解させ、ヨウ素（１４ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で５日間加熱した。溶液を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（７３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ、６２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{10}H_{12}FN_2O_2$についての計算値２１１．１；実測値２１０．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．９２（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｓ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝３５．６Ｈｚ，１Ｈ），４．３７（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，２Ｈ），２．５８（ｓ，３Ｈ），１．３８（ｔ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，３Ｈ）．

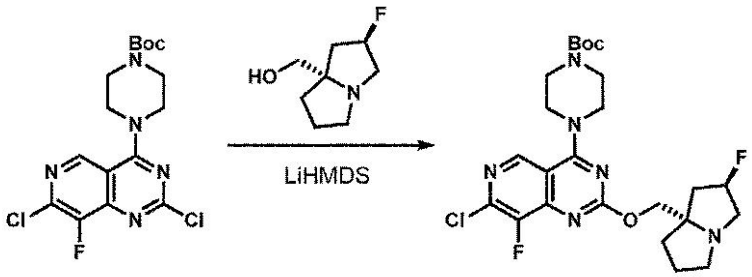
【０２０１】
工程３：（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）アクリル酸の調製
エチル（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）アクリレート（７３ｍｇ、０．３５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（３ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．３５ｍＬ、３．５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を２時間撹拌した。溶液を濃縮してメタノールを除去した。得られた水溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（１．０Ｍ、０．３５ｍＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を滴下して加え、沈殿物が形成された。１０分間撹拌した後、沈殿物を濾過により回収し、減圧下で乾燥させて、所望の生成物（３４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ、５４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_8H_8FN_2O_2$についての計算値１８３．０；実測値１８２．８；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．７９（ｓ，１Ｈ），８．５２（ｓ，１Ｈ），６．９８（ｄ，Ｊ＝３５．０Ｈｚ，１Ｈ），２．５２（ｓ，３Ｈ）．

【０２０２】
【化８７】



中間体２５
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール

【化８８】

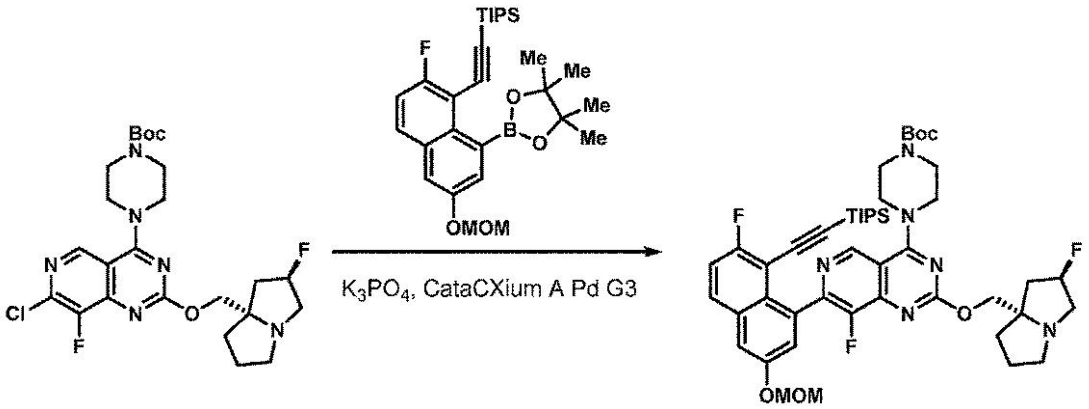


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール、ＨＣｌ塩（１．９ｇ、９．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（７０ｍＬ）中で懸濁させた。混合物を０℃に冷却し、ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２２ｍＬ、２２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。全ての固体が溶液になったら（５分）、ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３．５ｇ、８．７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液として加えた。反応混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。反応混合物を部分

的に濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（３．０ｇ、５．７ｍｍｏｌ、６６％の収率）を白色のフォームとして得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{24}$Ｈ$_{32}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$についての計算値５２５．２；実測値５２５．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．７４（ｓ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．８９（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．５９（ｍ，４Ｈ），３．３１－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．１８（ｍ，１Ｈ），２．１４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１４．７，４．１Ｈｚ，１Ｈ），１．９９－１．８０（ｍ，４Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ）．

【０２０３】

【化８９】

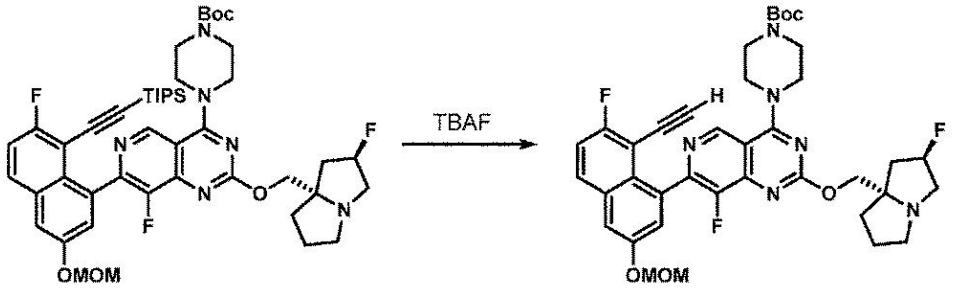


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）、（（２－フルオロ－６－（メトキシメトキシ）－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（４４０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物［ＣａｔａＣＸｉｕｍＲＴＭ　ＡＰｄ　Ｇ３］（２１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換し；このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（２．９ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、８６０μＬ、１．７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中において１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（４５０ｍｇ、０．５１ｍｍｏｌ、９０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{47}$Ｈ$_{62}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_5$Ｓｉについての計算値８７５．４；実測値８７５．８。

【０２０４】

【化９０】

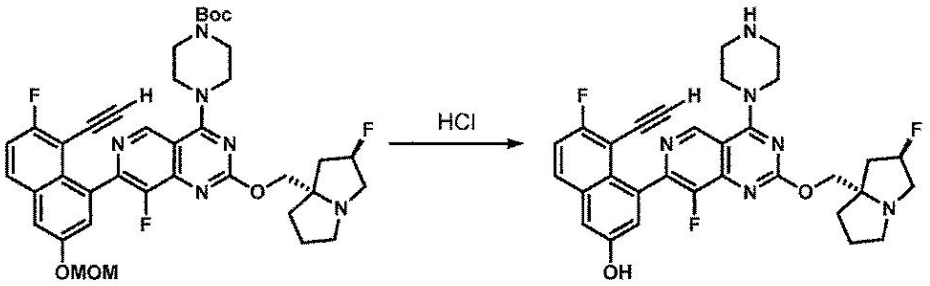


工程３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５００ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５．７ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．７ｍＬ、０．７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を５分間撹拌した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を得た（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{38}$Ｈ$_{41}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_5$についての計算値７１９．３；実測値７１９．６。

【０２０５】

【化９１】



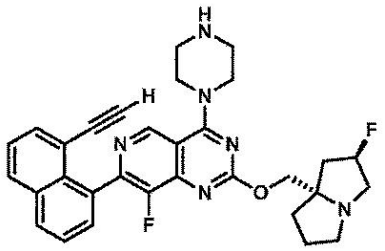
工程４：５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オールの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４１０ｍｇ、０．５７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（５．７ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、１．４ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。２時間後、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、５．７ｍＬ、５．７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を濃縮して、揮発性有機物を除去した。得られた水溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、塩化ナトリウムとともに所望の生成物を得た。この材料は、さらに精製することなく次の工程で直接使用するのに十分な純度であった（定量的収率を仮定した）。Ｌ

Ｃ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{30}F_3N_6O_2$についての計算値５７５．２；実測値５７５．４。

【０２０６】

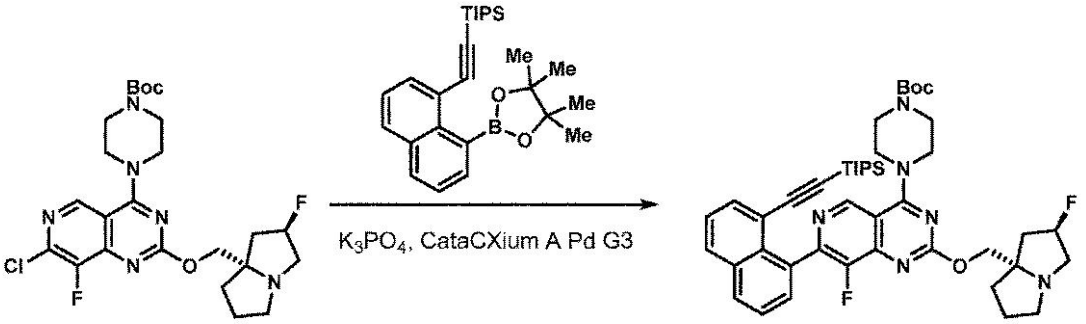
【化９２】



中間体２６

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

【化９３】



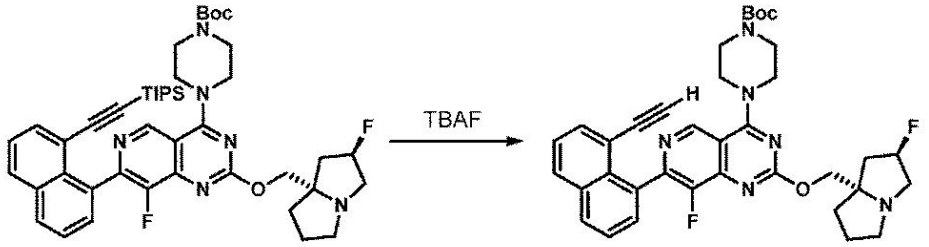
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４５ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（４１ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（３．１ｍｇ、４．３μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（９００μＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１３０μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（５７ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ、８３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{45}H_{59}F_2N_6O_3Si$についての計算値７９７．４；実測値７９７．６；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０５（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｄｄ，Ｊ＝７．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．７

Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３３－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．２０－４．１０（ｍ，１Ｈ），３．９２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．６Ｈｚ，４Ｈ），３．７６－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．２８－３．１４（ｍ，２Ｈ），２．９７（ｔｄ，Ｊ＝９．１，５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．３４－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．２４（ｓ，９Ｈ），０．８７（ｄｄ，Ｊ＝１０．２，７．５Ｈｚ，１８Ｈ），０．６１－０．４９（ｍ，３Ｈ）．

【０２０７】

【化９４】

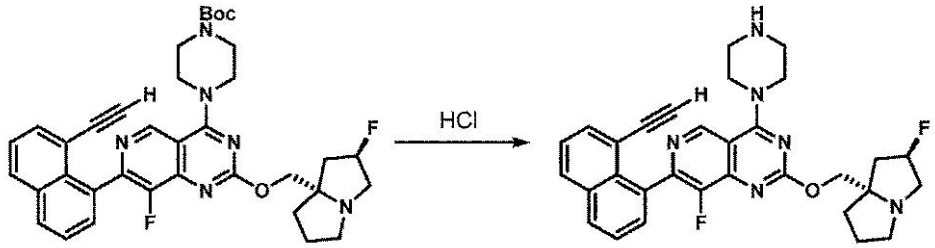


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）及び溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、９０μＬ、０．０９ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。５分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（４２ｍｇ、０．０６６ｍｍｏｌ、９５％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{36}$Ｈ$_{39}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$についての計算値６４１．３；実測値６４１．３。

【０２０８】

【化９５】



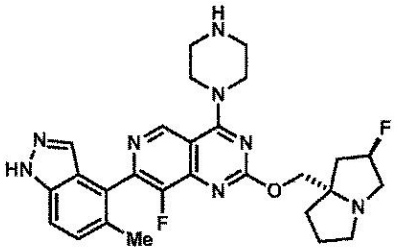
工程３：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（６００μＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、１６０μｌ、０．６２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。２時間後、ＮａＯＨ溶液（１．０Ｍ、０．６２ｍＬ、０．６２ｍｍｏｌ）の添加により反応混合物をクエンチし、反応混合

物を濃縮した。残渣をトルエンから共沸させ、さらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{31}F_2N_6O$についての計算値５４１．２；実測値５４１．３。

【０２０９】

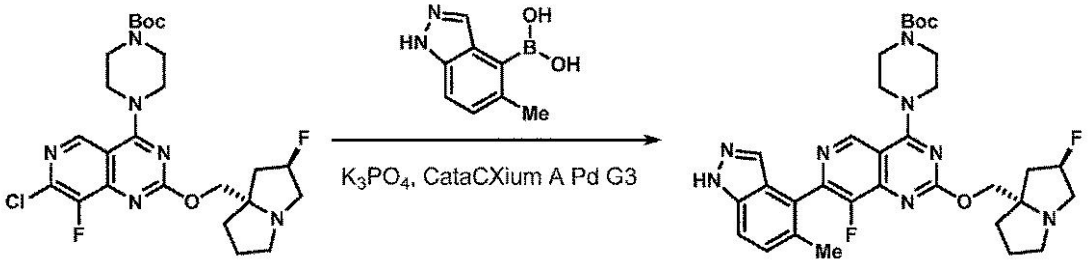
【化９６】



中間体２７

８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

【化９７】

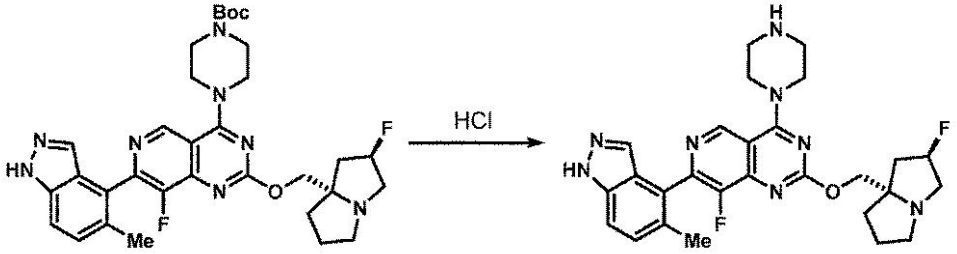


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ボロン酸（１６．７６ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（６．９ｍｇ、９．５μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（９５０μＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１９０μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（９ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、１５％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{39}F_2N_8O_3$についての計算値６２１．３；実測値６２１．３。

【０２１０】

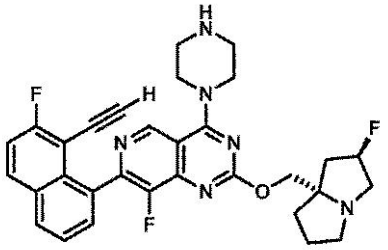
【化９８】



工程２：８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製
ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（９ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（７５０μＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、３６μｌ、０．１５ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。２時間後、反応混合物を濃縮し、粗製材料（ＨＣｌ塩として）をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{27}H_{31}F_2N_8O$についての計算値５２１．３；実測値５２１．２。

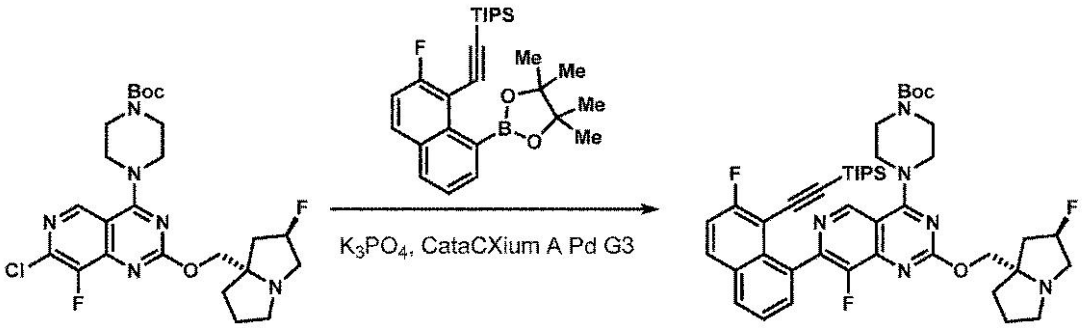
【０２１１】

【化９９】



中間体２８
７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

【化１００】

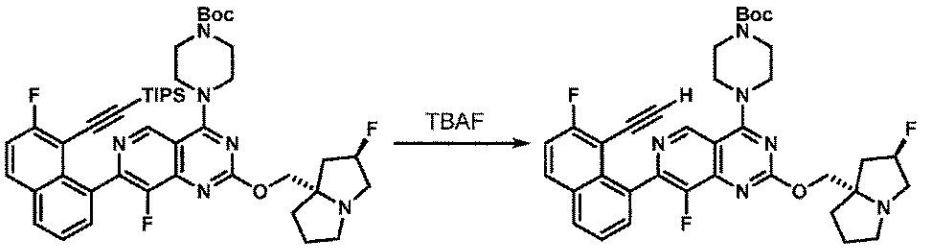


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４

，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１７１ｍｇ、０．３３ｍｍｏｌ）、（（２－フルオロ－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（９８ｍｇ、０．２２ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（１５．８ｍｇ、２２μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（２．２ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、４３０μＬ、０．６５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（４３ｍｇ、０．０５３ｍｍｏｌ、２４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{45}$Ｈ$_{58}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_3$Ｓｉについての計算値８１５．４；実測値８１５．９。

【０２１２】

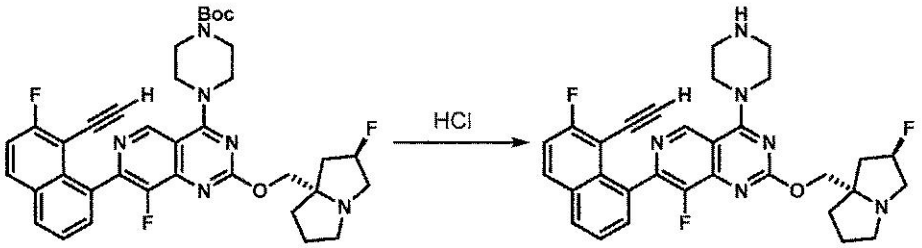
【化１０１】



工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３９ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．０ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、５７μＬ、０．０５７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。５分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２６ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ、８２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{36}$Ｈ$_{38}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_3$についての計算値６５９．３；実測値６５９．８。

【０２１３】

【化１０２】

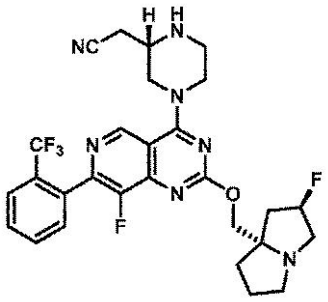


工程３：７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２７ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（５００μＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、１００μｌ、０．４１ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。２時間後、１－メチルイミダゾール（０．０３９ｍＬ、０．４９ｍｍｏｌ）を加え、溶液を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{30}F_3N_6O$についての計算値５５９．２；実測値５５９．４。

【０２１４】

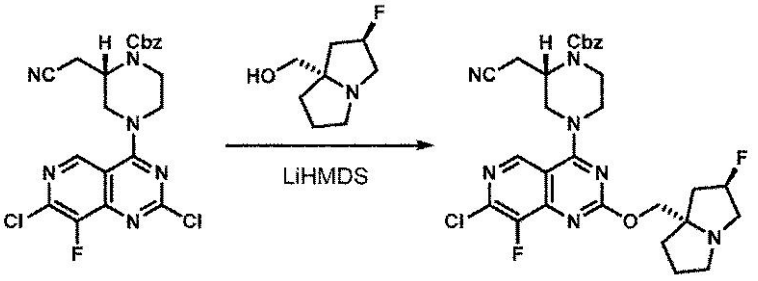
【化１０３】



中間体２９

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化１０４】

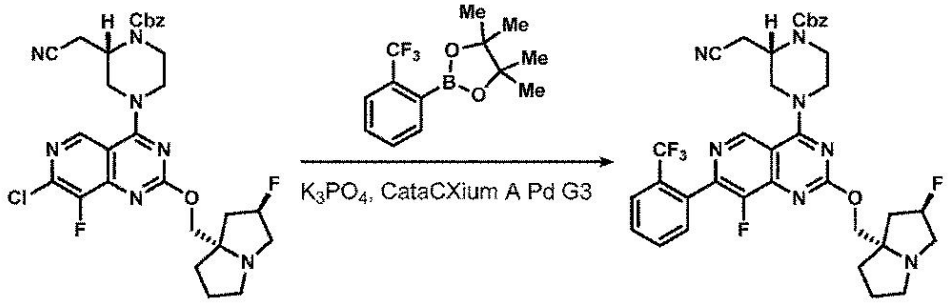


工程１：ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリ

ド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール、ＨＣｌ塩（６８０ｍｇ、３．５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１６ｍＬ）中で懸濁させた。混合物を０℃に冷却し、ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、７．３ｍＬ、７．３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。全ての固体が溶液になったら（５分）、ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．５ｇ、３．２ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）中の溶液として加えた。反応混合物を室温に温めてから、４時間にわたって３５℃まで徐々に温めた。反応混合物を部分的に濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１．６ｇ、２．６ｍｍｏｌ、８３％の収率）を白色のフォームとして得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{29}$Ｈ$_{31}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_3$についての計算値５９８．２；実測値５９８．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．７８（ｓ，１Ｈ），７．３７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，５Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝５５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２０－５．１７（ｍ，２Ｈ），４．６９－４．６１（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２４（ｍ，２Ｈ），４．２２－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．６１－３．４４（ｍ，１Ｈ），３．３０－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．１３（ｍ，１Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９１－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７２－２．６４（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．８０（ｍ，３Ｈ）．

【０２１５】

【化１０５】

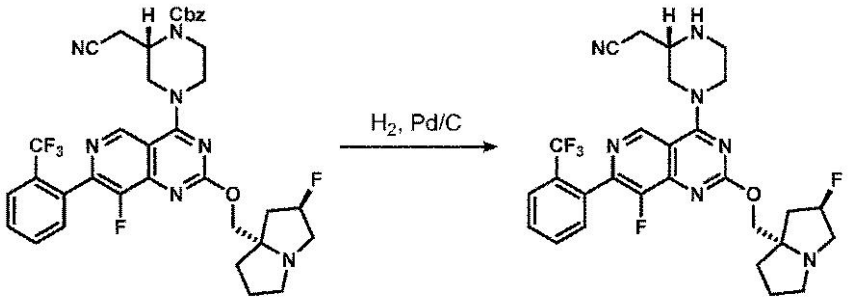


工程２：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、４，４，５，５－テトラメチル－２－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）－１，３，２－ジオキサボロラン（４５．５ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３］（３．０ｍｇ、４μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．８ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１７０μＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとも

に２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（５８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、９８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{36}H_{34}F_5N_7O_3$についての計算値７０８．３；実測値７０８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０３（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４５（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，５Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），４．７４－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１６（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６３－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．２８－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．７８－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．０９（ｍ，３Ｈ），２．００－１．８１（ｍ，３Ｈ）．

【０２１６】

【化１０６】

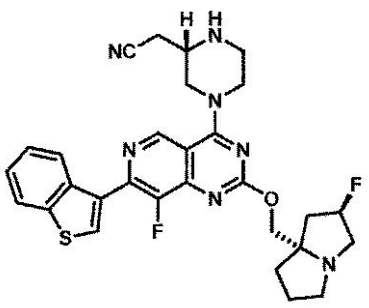


工程３：２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製

ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５８ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．８ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、１８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{29}F_5N_7O$についての計算値５７４．３；実測値５７４．２。

【０２１７】

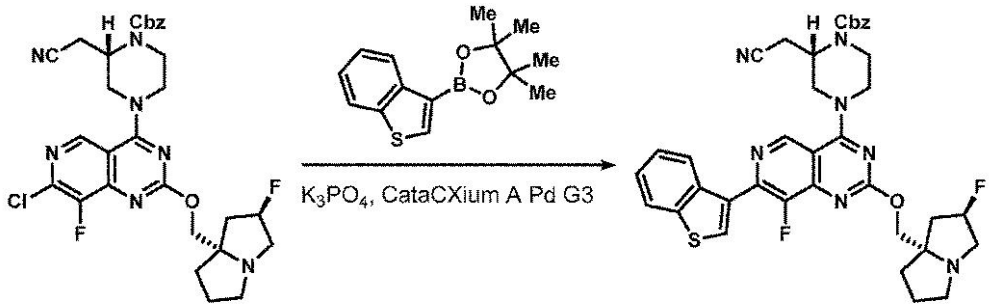
【化１０７】



中間体３０

２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化１０８】

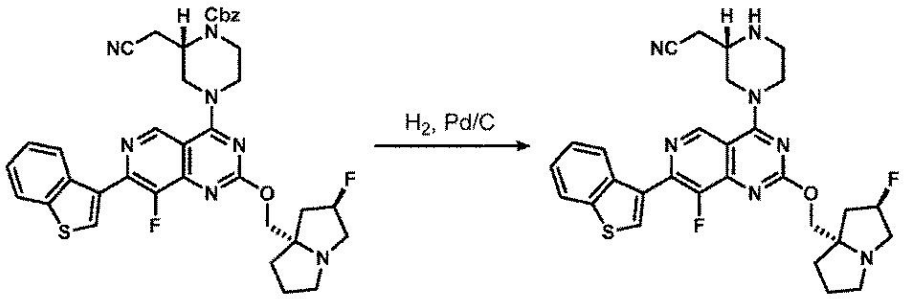


工程１：ベンジル（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、２－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（４３．５ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（３．０ｍｇ、４μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．８ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１７０μＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（５７ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、９８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{37}$Ｈ$_{36}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_3$Ｓについての計算値６９６．２；実測値６９６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．４８（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１２（ｄ，Ｊ＝１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９５－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．４７－７．３５（ｍ，７Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２２－５．１９（ｍ，２Ｈ），４．７４－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．４９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４０－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．３９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３２（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．１８（ｍ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９４－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４７（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．７３（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，５．６Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．１１（ｍ，２Ｈ），２．０１－１．８３（ｍ，３Ｈ）．

【０２１８】

【化１０９】

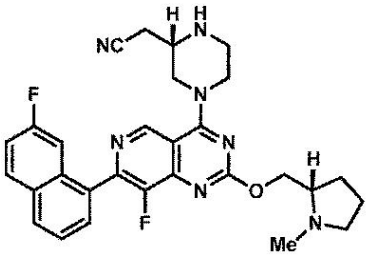


工程２：２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製

ベンジル（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５７ｍｇ、０．０８２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．８ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、１７ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{29}H_{30}F_2N_7OS$についての計算値５６２．２；実測値５６２．３。

【０２１９】

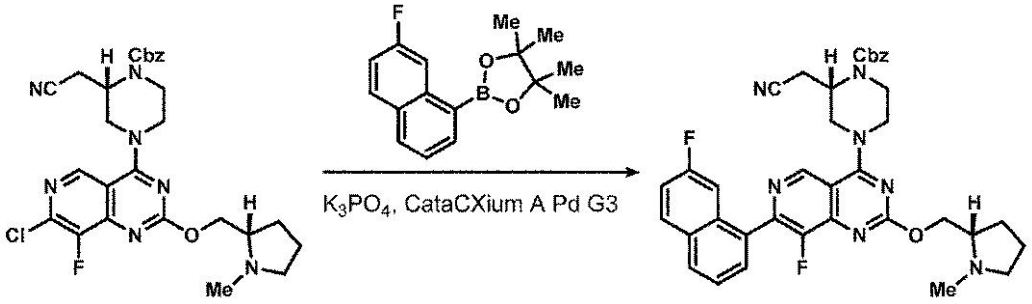
【化１１０】



中間体３１

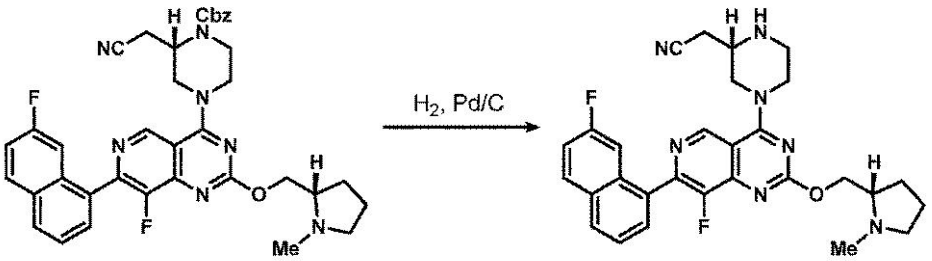
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化１１１】



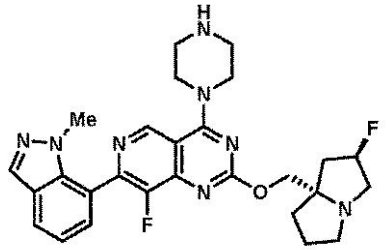
工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メト

キシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５２ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）、２－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（３．４ｍｇ、５μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．９ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１４０μＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（６１ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ、９８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{37}$Ｈ$_{36}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_3$についての計算値６６４．３；実測値６６４．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．０２－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．８９（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，５Ｈ），７．３４－７．２８（ｍ，１Ｈ），５．２９－５．１６（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝６６．２Ｈｚ，２Ｈ），４．８６－４．５９（ｍ，３Ｈ），４．４９－４．４３（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１１－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．５０（ｍ，２Ｈ），３．１３－３．０４（ｍ，３Ｈ），３．００－２．８３（ｍ，２Ｈ），２．４５－２．３３（ｍ，２Ｈ），２．２８－２．１７（ｍ，１Ｈ），２．１３－２．０９（ｍ，１Ｈ）．
【０２２０】
【化１１２】

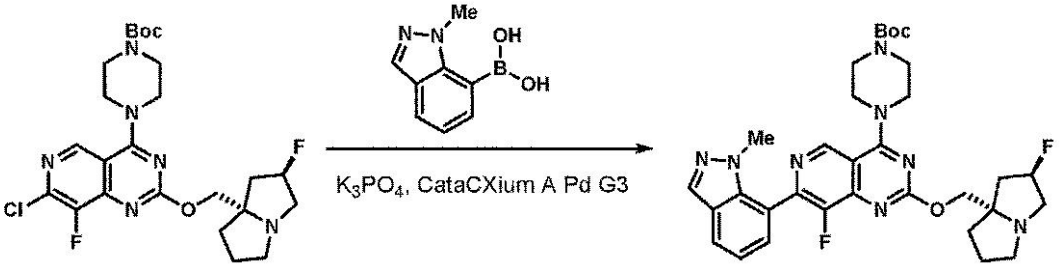


工程２：２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製
ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（６１ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、２０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{30}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏについての計算値５３０．２

；実測値５３０．２。
【０２２１】
【化１１３】

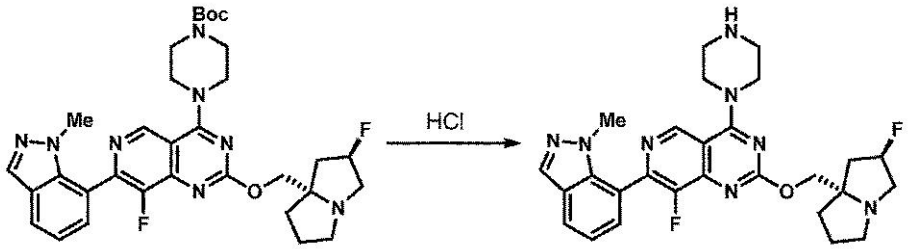


中間体３２
８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
【化１１４】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）、（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ボロン酸（３８ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（１０．４ｍｇ、１４μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（１．４ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、２９０μＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２９ｍｇ、０．０５ｍｍｏｌ、３３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{32}$Ｈ$_{39}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_3$についての計算値６２１．３；実測値６２１．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１０（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｓ，１Ｈ），７．８５（ｄｄ，Ｊ＝８．０，１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝１．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４３（ｄ，Ｊ＝５１．９Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．７７（ｓ，３Ｈ），３．７３－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６８－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．５２－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．６６－２．０２（ｍ，６Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．
【０２２２】

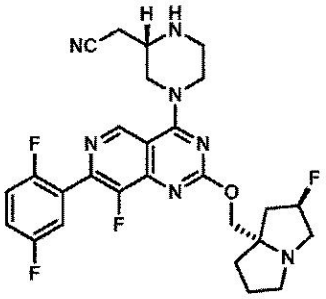
【化１１５】



工程２：８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製
ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２９ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、１２０μｌ、０．４７ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。２時間後、溶液を濃縮し、粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{27}H_{31}F_2N_8O$についての計算値５２１．３；実測値５２１．３。

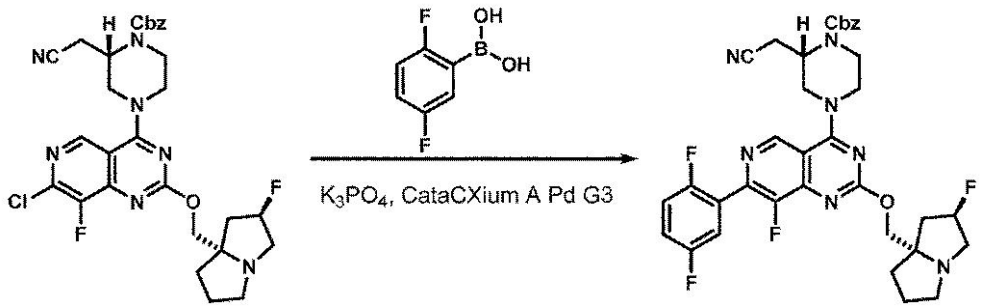
【０２２３】

【化１１６】



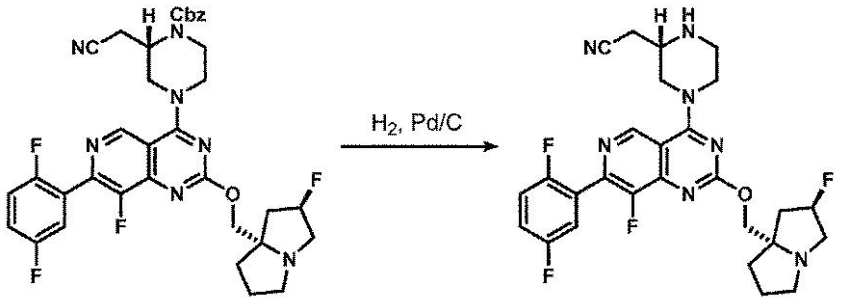
中間体３３
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化１１７】



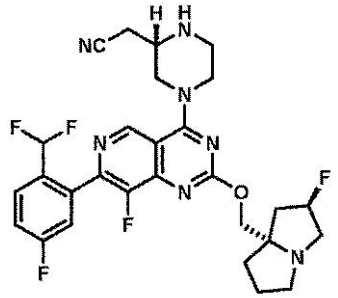
工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イ

ル）ピペラジン－１－カルボキシレート
　ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、（２，５－ジフルオロフェニル）ボロン酸（２１ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（２．４ｍｇ、３μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．７ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１００μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（４１ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ、９１％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{35}H_{34}F_4N_7O_3$についての計算値６７６．３；実測値６７６．５；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０６（ｓ，１Ｈ），７．３８（ｓ，６Ｈ），７．２０－７．１３（ｍ，２Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２０（ｓ，２Ｈ），４．７４－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．４０－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９４－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７４－３．６５（ｍ，１Ｈ），３．６２－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．１５（ｍ，３Ｈ），２．９７（ｔｄ，Ｊ＝９．２，５．８Ｈｚ，１Ｈ），２．９３－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７１（ｄｄ，Ｊ＝１６．７，５．２Ｈｚ，１Ｈ），２．２７－２．０８（ｍ，３Ｈ），２．００－１．８２（ｍ，３Ｈ）．
【０２２４】
【化１１８】

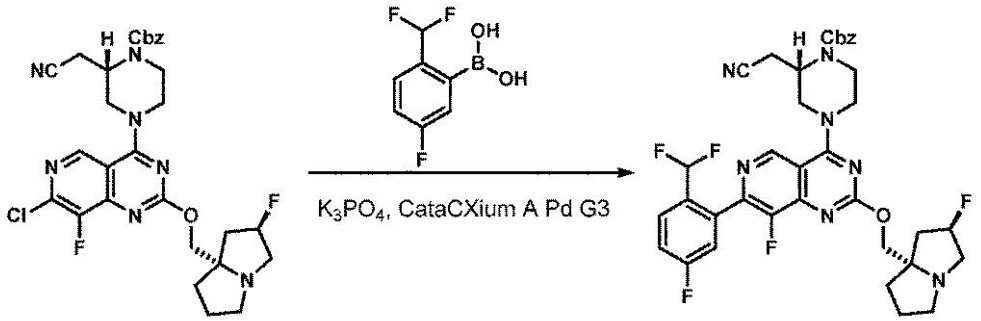


工程２：２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製
　ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、１３ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{27}H_{28}F_4N_7O$についての計算値５４２．２；実測値５４２．３。

【０２２５】
【化１１９】



中間体３４
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
【化１２０】

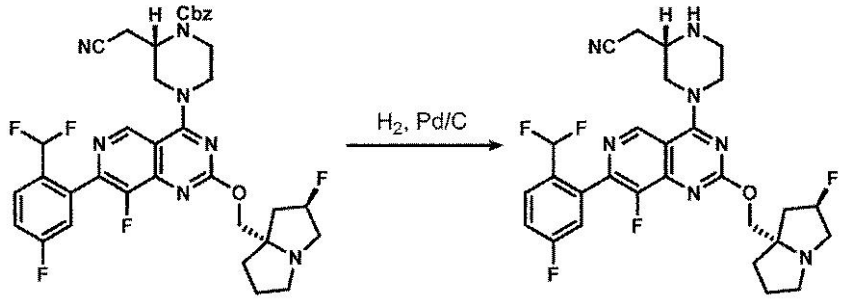


工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）ボロン酸（２５ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（２．４ｍｇ、３μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．７ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１００μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（４５ｍｇ、０．０６４ｍｍｏｌ、９５％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{36}$Ｈ$_{35}$Ｆ$_5$Ｎ$_7$Ｏ$_3$についての計算値７０８．３；実測値７０８．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０５（ｓ，１Ｈ），７．８４（ｄｄ，Ｊ＝８．５，５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，５Ｈ），７．３３－７．２７（ｍ，２Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝５５．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ

，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２１－５．１９（ｍ，２Ｈ），４．７２－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４５（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２２（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１５（ｍ，１Ｈ），３．９８－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７１（ｔｄ，Ｊ＝１１．６，３．９Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．４６（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．７７－２．６６（ｍ，１Ｈ），２．２８－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，３Ｈ）．

【０２２６】

【化１２１】

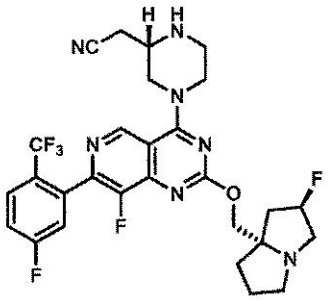


工程２：２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製

ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{29}F_5N_7O$についての計算値５７４．２；実測値５７４．３。

【０２２７】

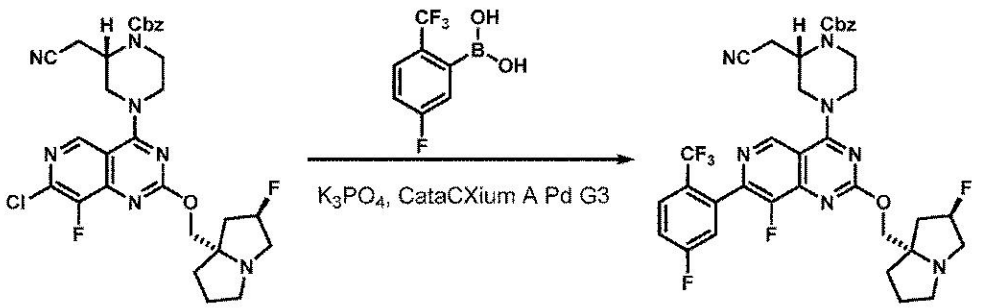
【化１２２】



中間体３５

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化１２３】

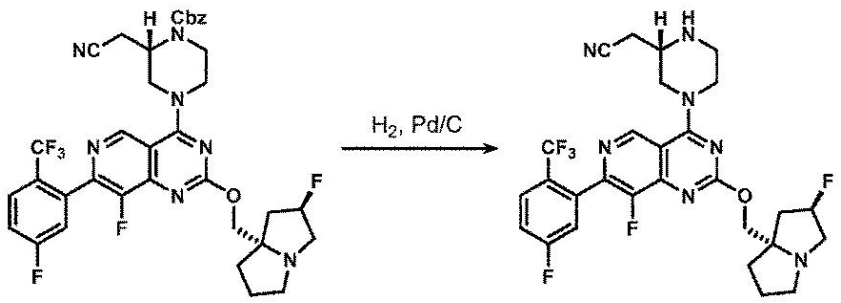


工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製）

ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（２７．８ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（２．４ｍｇ、３μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．７ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１００μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（４５ｍｇ、０．０６２ｍｍｏｌ、９３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{36}$Ｈ$_{34}$Ｆ$_6$Ｎ$_7$Ｏ$_3$についての計算値７２６．３；実測値７２６．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０２（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．８，５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３３（ｍ，５Ｈ），７．３２－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．２０（ｄｄ，Ｊ＝８．５，２．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），４．７６－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．３４（ｍ，２Ｈ），４．３０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２１（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８２（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．６５－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．７２（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１６．７，５．３Ｈｚ，１Ｈ），２．２９－２．０８（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８３（ｍ，３Ｈ）．

【０２２８】

【化１２４】

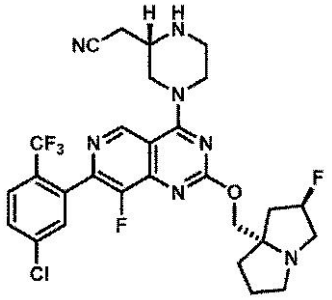


工程２：２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製

ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（１．１ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、１２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{28}F_6N_7O$についての計算値５９２．２；実測値５９２．３。

【０２２９】

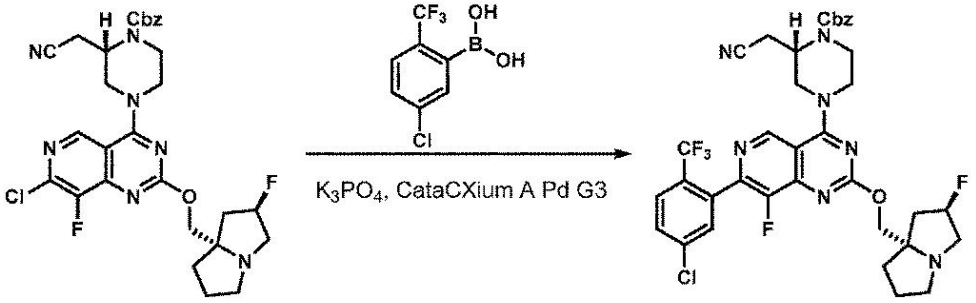
【化１２５】



中間体３６

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化１２６】



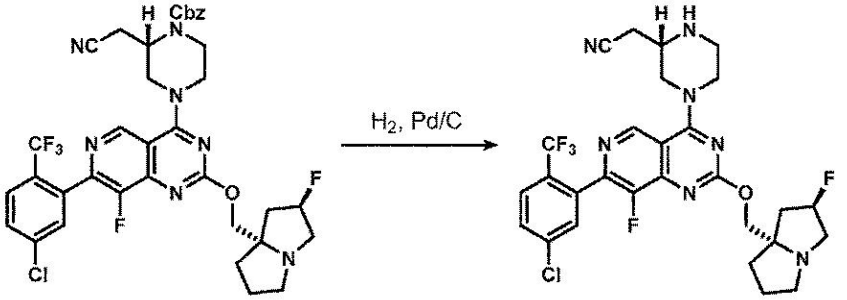
工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート）の調製

ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４０ｍｇ、０．０６７ｍｍｏｌ）、（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ボロン酸（３０ｍｇ、０．１３４ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマ

ンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（２．４ｍｇ、３μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．７ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１００μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、４８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{36}$Ｈ$_{34}$ＣｌＦ$_5$Ｎ$_7$Ｏ$_3$についての計算値７４２．２；実測値７４２．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０２（ｓ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５８（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４７（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，５Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２１（ｓ，２Ｈ），４．７４－４．６２（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．３４（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．１４（ｍ，３Ｈ），３．９９－３．７９（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．６４－３．４１（ｍ，１Ｈ），３．３２－３．１４（ｍ，３Ｈ），３．０５－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．７６－２．６７（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．０８（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．７７（ｍ，３Ｈ）．

【０２３０】

【化１２７】

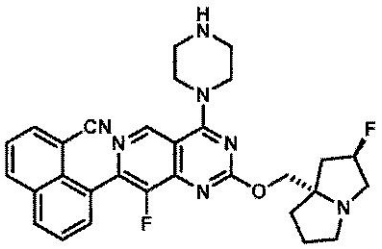


工程２：２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製

ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（０．５５ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、６ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{28}$Ｈ$_{28}$ＣｌＦ$_5$Ｎ$_7$Ｏについての計算値６０８．２；実測値６０８．１。

【０２３１】

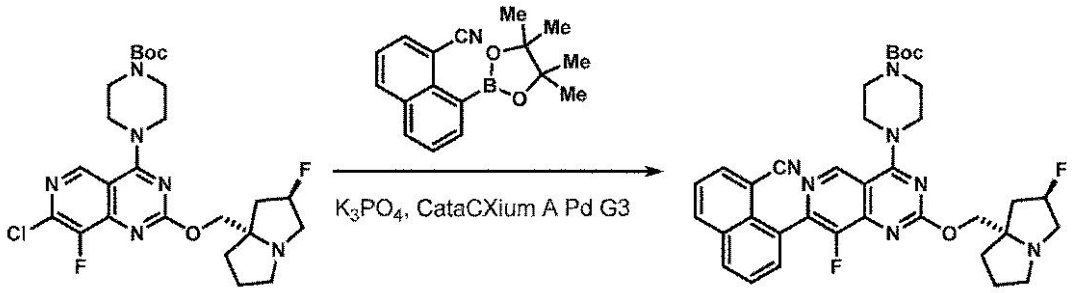
【化１２８】



中間体３７

８－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル

【化１２９】

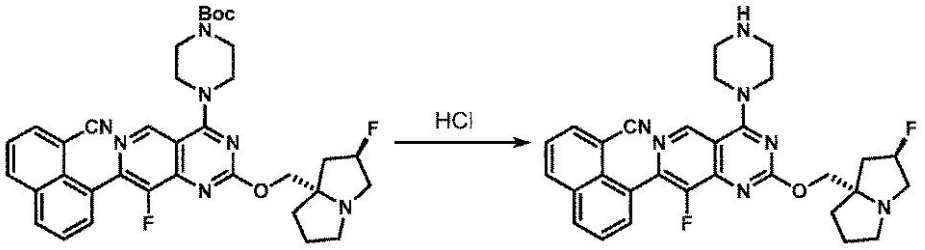


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－ナフトニトリル（３５ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（６．９ｍｇ、９．５μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したＴＨＦ（０．９５ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１９０μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中６５℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ３Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１４ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、２３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{35}H_{38}F_2N_7O_3$についての計算値６４２．３；実測値６４２．２。

【０２３２】

【化１３０】

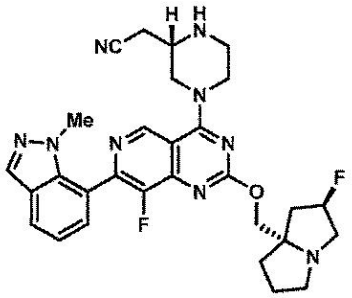


工程２：８－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリルの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１４．１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、５５μｌ、０．２２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。２時間後、溶液を濃縮し、粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{30}F_2N_7O$についての計算値５４２．２；実測値５４２．５。

【０２３３】

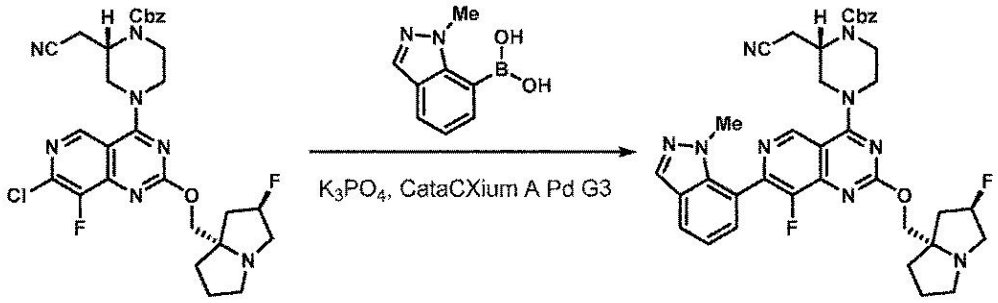
【化１３１】



中間体３８

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化１３２】

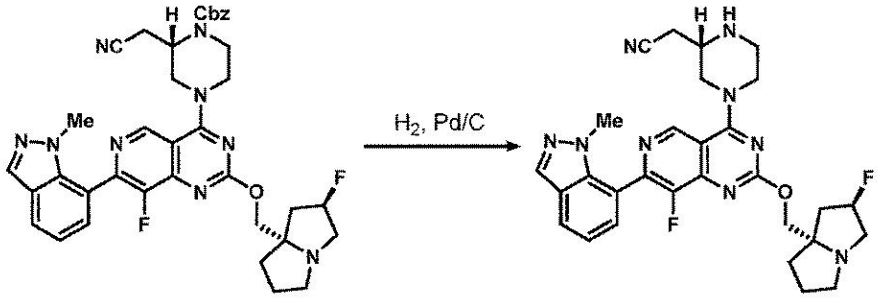


工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリ

ミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７５ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）、（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ボロン酸（３３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（９．１ｍｇ、１３μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（１．３ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、２５０μＬ、０．２０ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（５９ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ、６８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{37}$Ｈ$_{38}$Ｆ$_2$Ｎ$_9$Ｏ$_3$についての計算値６９４．３；実測値６４９．６。

【０２３４】

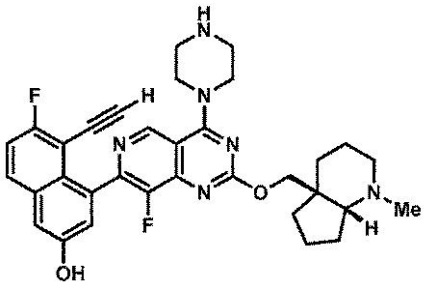
【化１３３】



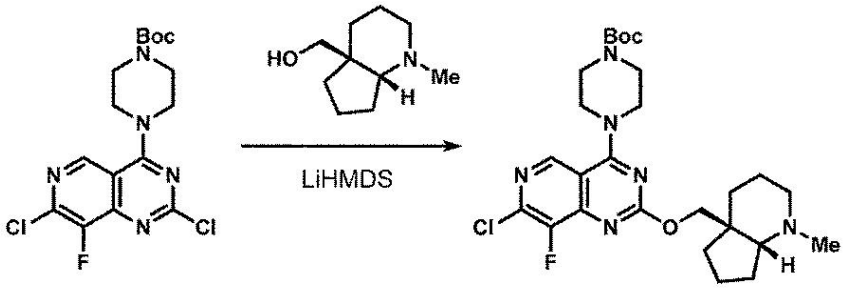
工程２：２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製
ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５９ｍｇ、０．０８５ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（３．０ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、９ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{29}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_2$Ｎ$_9$Ｏについての計算値５６０．３；実測値５６０．６。

【０２３５】

【化１３４】

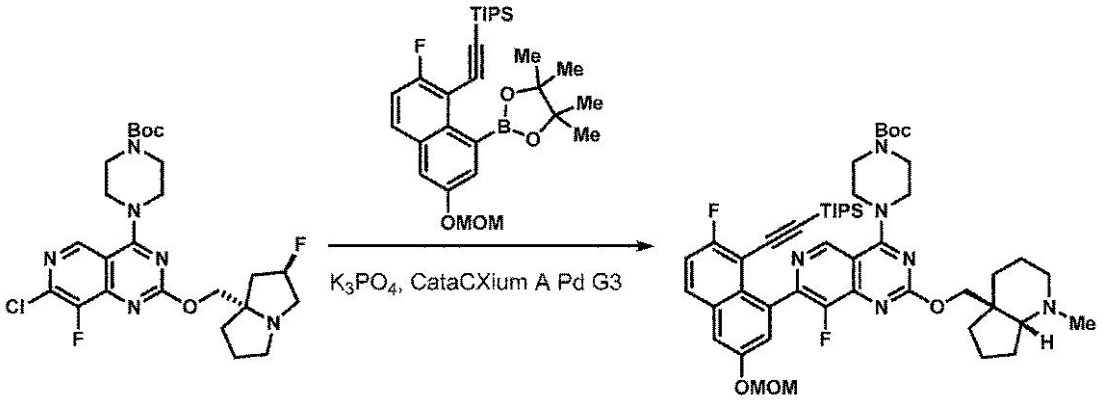


中間体３９
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール
【化１３５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メタノール（国際公開第２０２２／１９２７９４号パンフレットに記載される手順に従って調製された、１２６ｍｇ、０．７５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２．５ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、７２０μＬ、０．７２１ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を１０分間撹拌した。ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．５ｍｍｏｌ）を固体として加えた。混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。反応混合物を部分的に濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２４０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ、９１％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{26}H_{37}ClFN_6O_3$についての計算値５３５．３；実測値５３５．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．７４（ｓ，１Ｈ），４．４８（ｄ，Ｊ＝１０．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，４Ｈ），２．７１（ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），２．５８（ｄｄｄ，Ｊ＝１１．２，７．２，４．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３２－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．８９－１．６０（ｍ，１０Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．
【０２３６】

【化１３６】

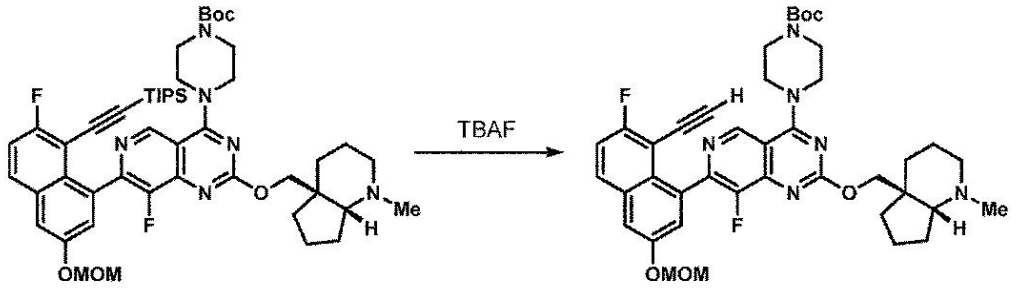


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２４０ｍｇ、０．４４９ｍｍｏｌ）、（（２－フルオロ－６－（メトキシメトキシ）－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（４４０ｍｇ、０．８６ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物［ｃａｔａＣＸｉｕｍ（登録商標）Ａ　Ｐｄ　Ｇ３］（１６ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換し；このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（２．２ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、６７０μＬ、１．３ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中において１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を得た（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{49}H_{67}F_2N_6O_5Si$についての計算値８８５．５；実測値８８５．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０４（ｄ，Ｊ＝１．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５１（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３３（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２３（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０３－３．９６（ｍ，２Ｈ），３．９４－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．６９－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．５１（ｓ，３Ｈ），２．６６（ｔ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．２３（ｍ，４Ｈ），１．９１－１．６０（ｍ，８Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），０．８９－０．８５（ｍ，１８Ｈ），０．６０－０．５１（ｍ，３Ｈ）．

【０２３７】

【化１３７】

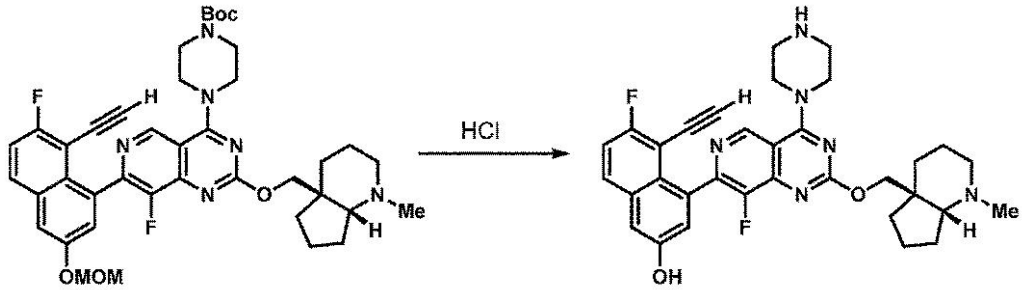


工程３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３６０ｍｇ、０．４０７ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４．１ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．６ｍＬ、０．６ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を５分間撹拌した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２５０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ、２工程で８４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{40}$Ｈ$_{47}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_5$についての計算値７２９．４；実測値７２９．７；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．９９（ｓ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．６Ｈｚ，１Ｈ），７．５４（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３７（ｔ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４９（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．７Ｈｚ，１Ｈ），４．３０（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－３．９６（ｍ，４Ｈ），３．７０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，４Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），２．８１（ｄ，Ｊ＝６．５Ｈｚ，１Ｈ），２．７０（ｔ，Ｊ＝６．０Ｈｚ，１Ｈ），２．３１－２．２８（ｍ，１Ｈ），２．２７（ｓ，３Ｈ），１．９０－１．６４（ｍ，１１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．

【０２３８】

【化１３８】

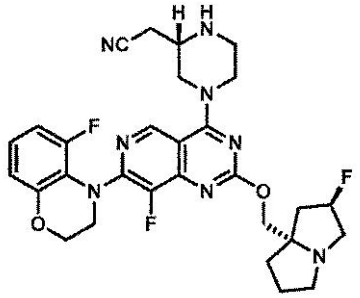


工程４：５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オールの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１．４ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、０．３４ｍＬ、１．３７ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。２時間後、水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、１．３７ｍＬ、１．３７ｍｍｏｌ）を加え、溶液を濃縮して、揮発性有機物を除去した。得られた水溶液を凍結させ、直接凍結乾燥させて、塩化ナトリウムとともに所望の生成物を得た。この材料は、さらに精製することなく次の工程で直接使用するのに十分な純度であった（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{33}H_{35}F_2N_6O_2$についての計算値５８５．３；実測値５８５．５。

【０２３９】

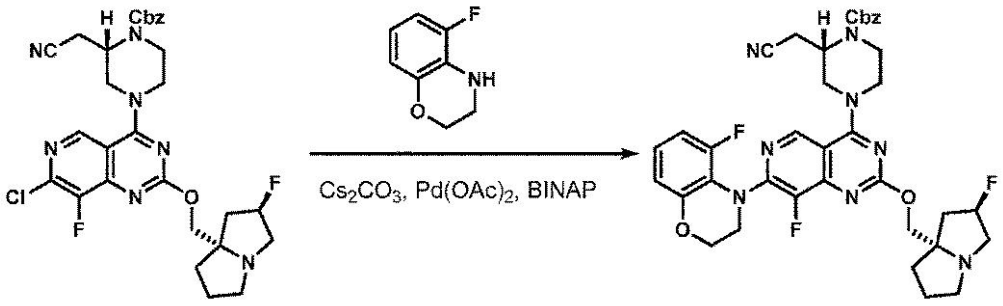
【化１３９】



中間体４０

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

【化１４０】



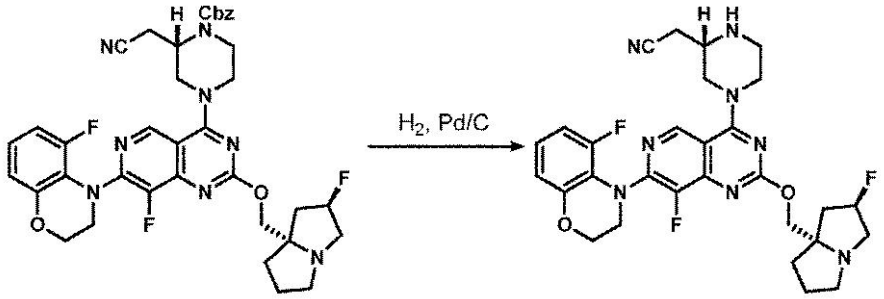
工程１：ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０８４ｍｍｏｌ）、５－フルオロ－３，４－ジヒドロ－２Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン（２６ｍｇ、０．１７ｍｍｏｌ）、炭酸セシウム（８２ｍｇ、０．２５ｍｍｏｌ）、ＢＩＮＡＰ（１０．４ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）及び酢酸

パラジウム（ＩＩ）（１．９ｍｇ、８μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（２．０ｍＬ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１６時間加熱した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のパッドに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１５．８ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、収率２６％）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{37}$Ｈ$_{38}$Ｆ$_3$Ｎ$_8$Ｏ$_4$についての計算値７１５．３；実測値７１５．２。

【０２４０】

【化１４１】

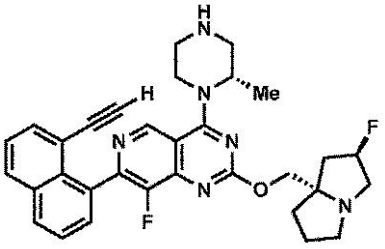


工程２：２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製

ベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）をＭｅＯＨ（２．０ｍＬ）に溶解させ、パラジウム炭素（１０重量％、２ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ）を加えた。水素ガスを溶液に通して５分間バブリングし、次に反応混合物を水素雰囲気（バルーン）下で１．５時間保持した。反応混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のプラグに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{29}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_3$Ｎ$_8$Ｏ$_2$についての計算値５８１．３；実測値５８１．５。

【０２４１】

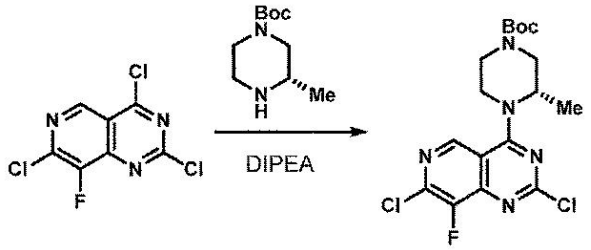
【化１４２】



中間体４１

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

【化１４３】

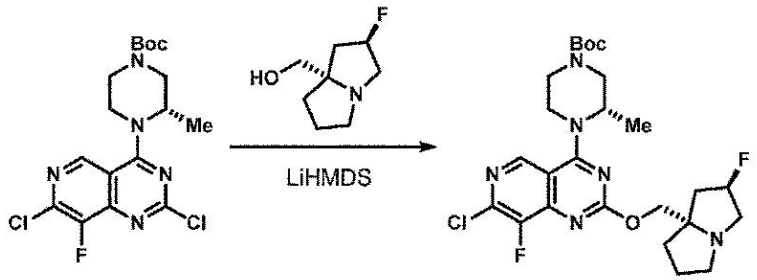


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２．５ｇ、９．９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１００ｍＬ）に溶解させ、溶液を－４０℃に冷却した。ＤＩＰＥＡ（２．６ｍＬ、１５ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２．０ｇ、９．９ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、１時間撹拌した。溶液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→６０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（３．７ｇ、８．８ｍｍｏｌ、８９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{17}H_{21}Cl_2FN_5O_2$についての計算値４１６．１；実測値４１６．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．８５（ｓ，１Ｈ），４．９４－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４２（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．０７－３．９５（ｍ，１Ｈ），３．７８－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．０７（ｍ，２Ｈ），１．５４（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）．

【０２４２】

【化１４４】



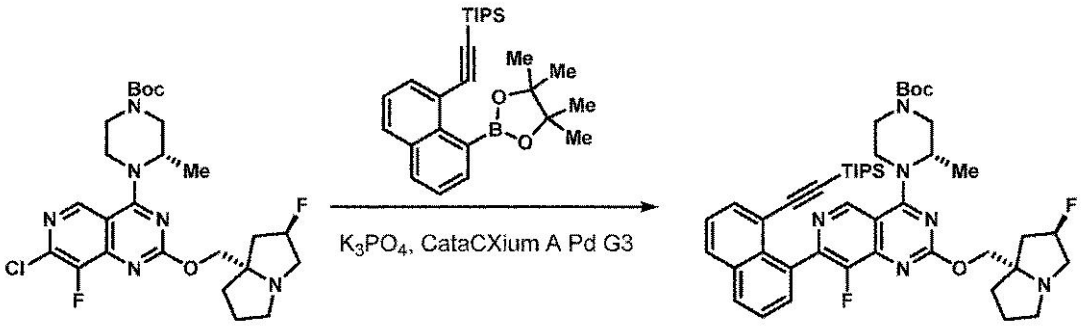
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（１．６１ｇ、１０．１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４５ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１０．６ｍＬ、１０．６ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた混合物を１０分間撹拌した。ＴＨＦ（５０ｍＬ）中の溶液としてのｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３．７ｇ、８．８ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、１６時間撹拌した。溶液を部分的に濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（４．５５ｇ、８．４ｍｍｏｌ、９６％の収率）を黄色のフォームとして得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{25}H_{34}ClF_2N_6O_3$についての計算値５３９．２；実測値５３９．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．７０（ｓ，１Ｈ

），０．００（ｄ，Ｊ＝５２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．７８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．６７－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．２８－２．９４（ｍ，６Ｈ），２．２９－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．８２（ｍ，３Ｈ），１．４９（ｓ，９Ｈ），１．４６（ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２４３】

【化１４５】

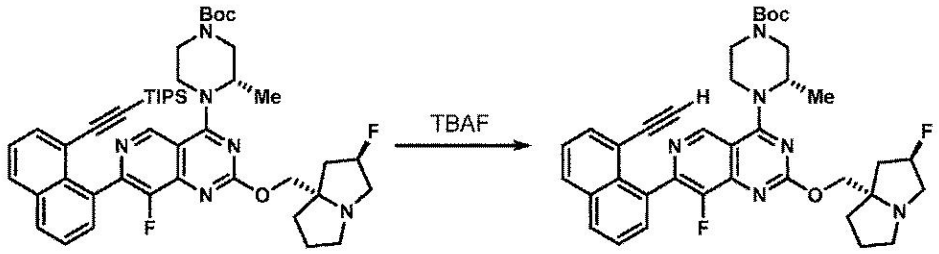


工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（４５ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（５４ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（３．０ｍｇ、４．２μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（４００μＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１２５μＬ、０．２５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（６６ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ、９７％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{46}H_{61}F_2N_6O_3Si$についての計算値８１１．４；実測値８１１．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　９．０７－８．９６（ｍ，１Ｈ），７．９９－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．８４－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．２０（ｍ，１Ｈ），５．０５－４．６７（ｍ，１Ｈ），４．５５－３．７０（ｍ，６Ｈ），３．５８－２．９５（ｍ，６Ｈ），２．３４－２．０９（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．５５－１．４９（ｍ，１２Ｈ），０．９１－０．８３（ｍ，１８Ｈ），０．６０－０．４８（ｍ，３Ｈ）．

【０２４４】

【化１４６】

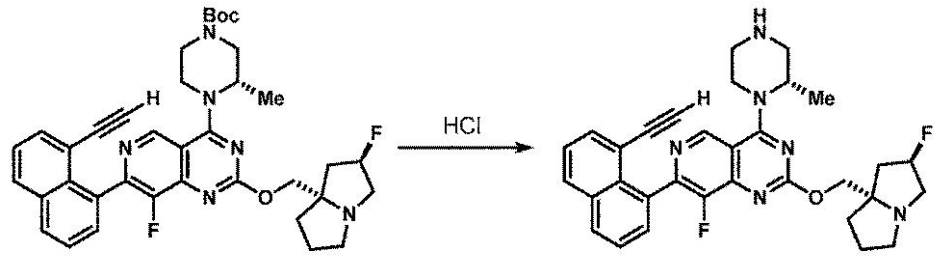


工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（６６ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（８００μＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１２０μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。５分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（５３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ、９９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{37}$Ｈ$_{41}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$についての計算値６５５．３；実測値６５５．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．０１－８．９３（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３１－４．２５（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．３０－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．３５－２．９４（ｍ，６Ｈ），２．３０－２．１３（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８７（ｍ，４Ｈ），１．５１－１．４６（ｍ，１２Ｈ）．

【０２４５】

【化１４７】



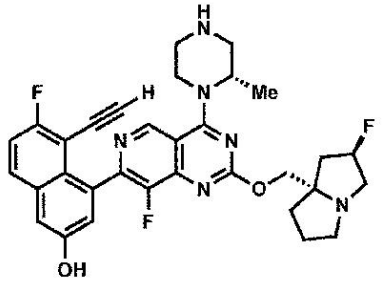
工程５：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（５９ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（９００μＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、２

３０μＬ、０．９０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。２時間後、１－メチルイミダゾール（１００μＬ）を加え、反応混合物を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{32}H_{33}F_2N_6O$についての計算値５５５．３；実測値５５５．２。

【０２４６】

【化１４８】



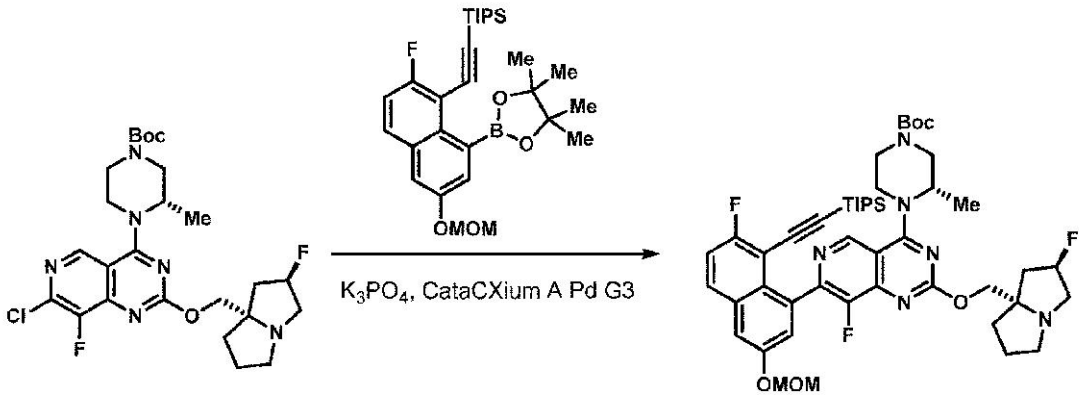
10

中間体４２

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール

20

【化１４９】



30

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１００ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）、（（２－フルオロ－６－（メトキシメトキシ）－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（１４０ｍｇ、０．２８ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（６．８ｍｇ、９．３μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（９００μＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、２７０μＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を加え、

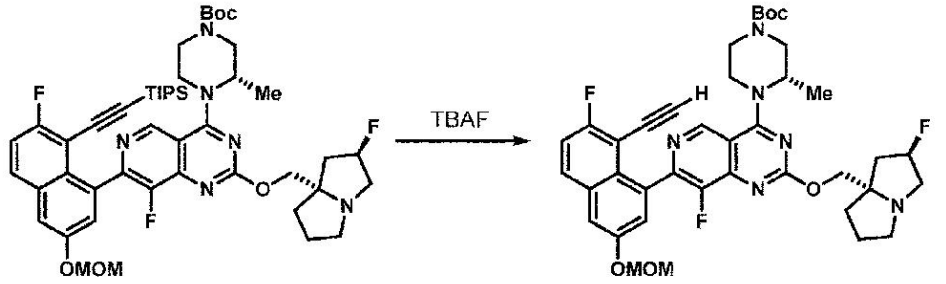
40

50

反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１６０ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、９７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{48}$Ｈ$_{64}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_5$Ｓｉについての計算値８８９．５；実測値８８９．５。

【０２４７】

【化１５０】

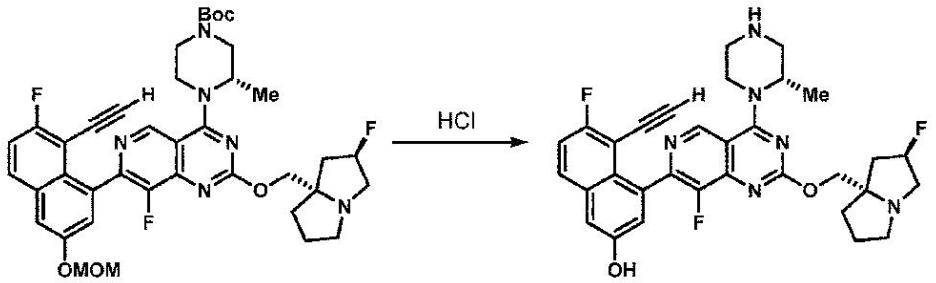


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１６０ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１．８ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１８０μＬ、０．１８ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。５分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１２８ｍｇ、０．１７５ｍｍｏｌ、９７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{39}$Ｈ$_{44}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_5$についての計算値７３３．３；実測値７３３．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．９９－８．９１（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．５２（ｍ，１Ｈ），７．３９－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２６（ｍ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．３２－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１５（ｍ，１Ｈ），４．００－３．８９（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．５２（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．０４（ｍ，５Ｈ），３．０２－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．８４（ｍ，５Ｈ），１．５２－１．４５（ｍ，１２Ｈ）．

【０２４８】

【化１５１】

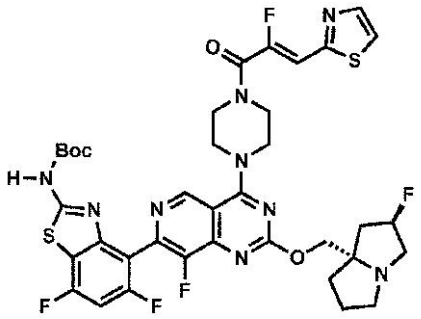


工程３：５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オールの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．１６４ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１．６ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、４１０μＬ、１．６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。２時間後、１－メチルイミダゾール（２００μＬ）を加え、反応混合物を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{32}F_3N_6O_2$についての計算値５８９．２；実測値５８９．２。

【０２４９】

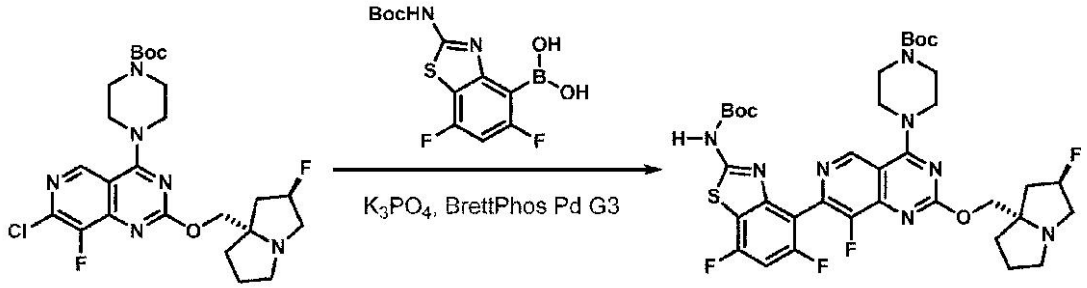
【化１５２】



中間体４３

ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート

【化１５３】

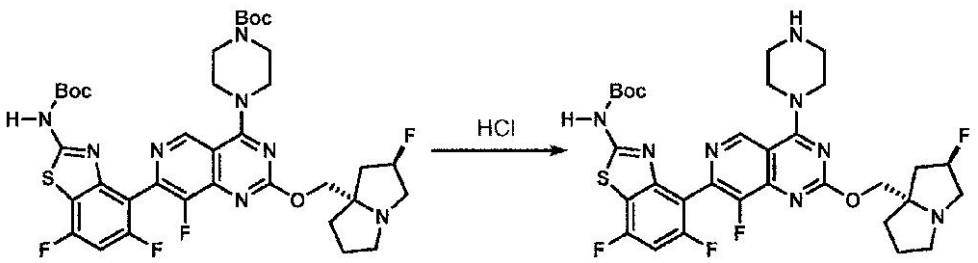


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２０ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）、（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）ボロン酸（１９ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）［市販］及び［（２－ジ－シクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネートメタンスルホネート［ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３］（３．５ｍｇ、０．００３８ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（４００μＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、６０μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（１６ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、５４％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{36}$Ｈ$_{43}$Ｆ$_4$Ｎ$_8$Ｏ$_5$Ｓについての計算値７７５．３；実測値７７５．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９３（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，４Ｈ），３．２８－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．

【０２５０】

【化１５４】

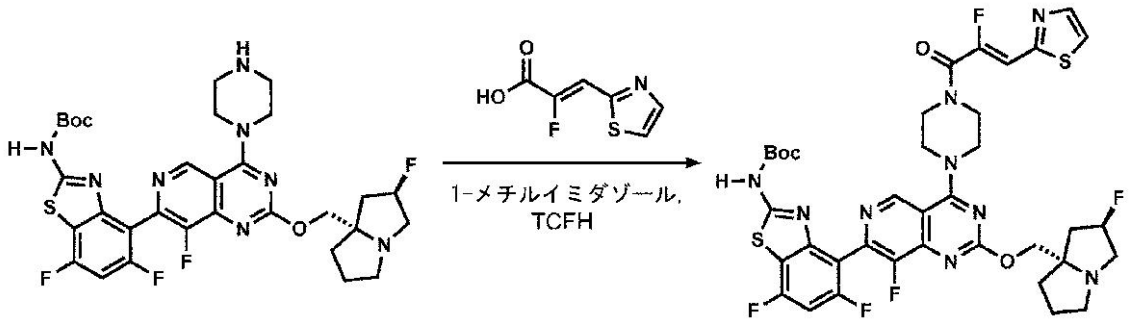


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メト

キシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１６ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１．０ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、５０μＬ、０．２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。１－メチルイミダゾール（５０μＬ）を加え、溶液を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{35}F_4N_8O_3S$についての計算値６７５．２；実測値６７５．２。

【０２５１】

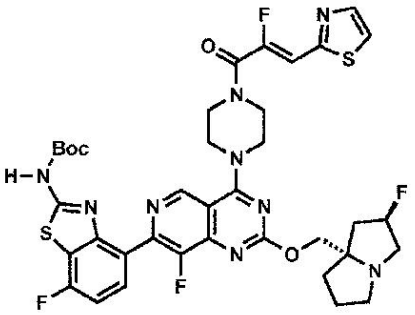
【化１５５】



工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート（１３ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１０ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＭｅＣＮ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（９μＬ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３６ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{37}H_{37}F_5N_9O_4S_2$についての計算値８３０．２；実測値８３０．３。

【０２５２】

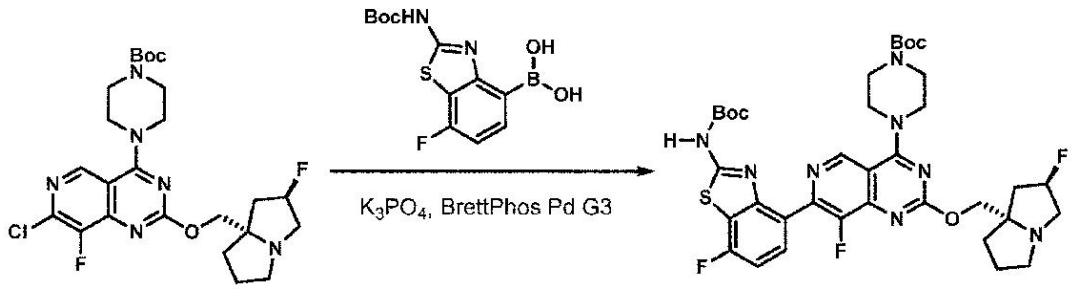
【化１５６】



中間体４４

ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート

【化１５７】



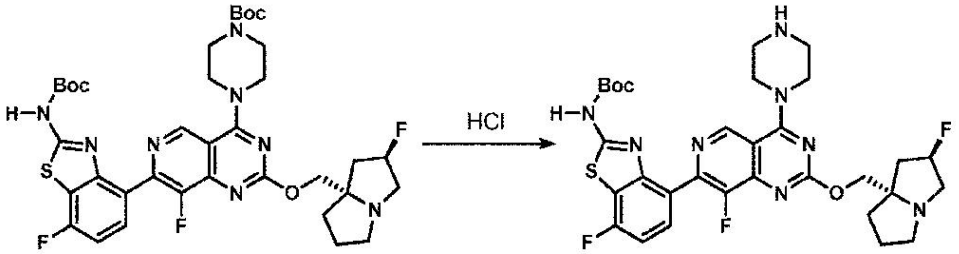
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０５７ｍｍｏｌ）、（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）ボロン酸（２７ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）［市販］及び［（２－ジシクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネートメタンスルホネート［ＢｒｅｔｔＰｈｏｓ　Ｐｄ　Ｇ３］（５．２ｍｇ、０．００５７ｍｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（６００μＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、８６μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、５８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{36}$Ｈ$_{44}$Ｆ$_3$Ｎ$_8$Ｏ$_5$Ｓについての計算値７５７．３；実測値７５７．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．０８（ｓ，１Ｈ），８．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．９５（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１

０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．００－３．９３（ｍ，４Ｈ），３．６９－３．６３（ｍ，４Ｈ），３．２８－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．２３－３．１９（ｍ，１Ｈ），３．１７（ｓ，１Ｈ），３．０３－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．９９－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．

【０２５３】

【化１５８】

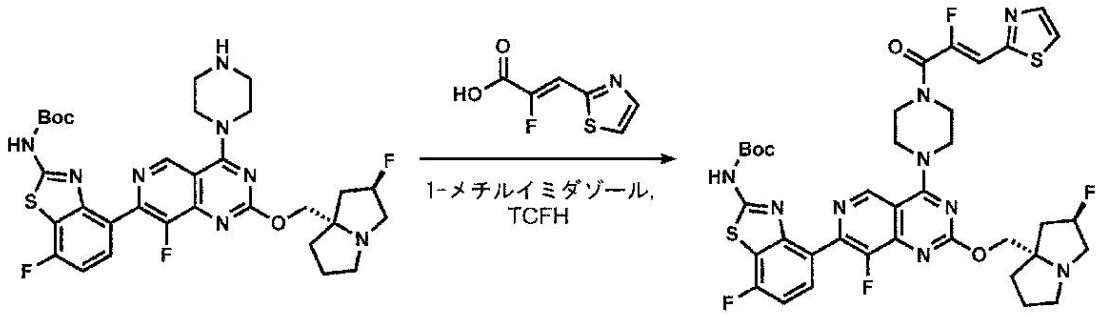


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（７－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（１．６ｍＬ）に溶解させ、ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、８３μＬ、０．３３ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温で２時間撹拌した。１－メチルイミダゾール（５０μＬ）を加え、溶液を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{36}F_3N_8O_3S$についての計算値６５７．３；実測値６５７．２。

【０２５４】

【化１５９】



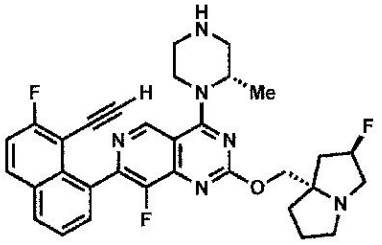
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（７－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（７－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート（２１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１７ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＭｅＣＮ（６５０μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾ

ール（１５μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２７ｍｇ、０．０９６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{37}H_{38}F_4N_9O_4S_2$についての計算値８１２．２；実測値８１２．２。

【０２５５】

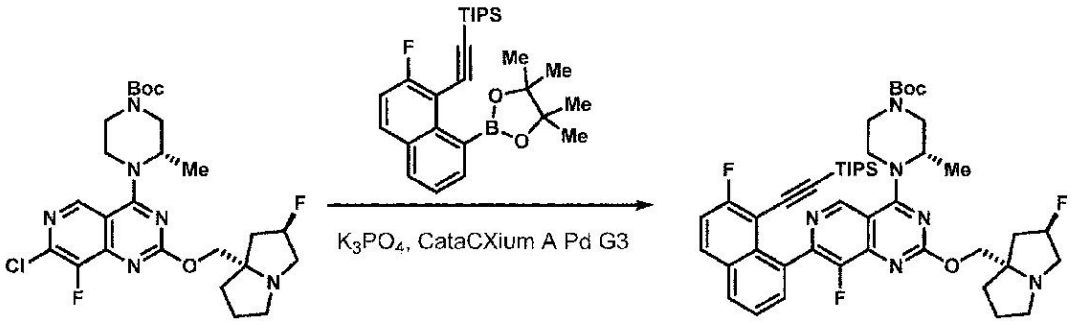
【化１６０】



中間体４５

７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

【化１６１】



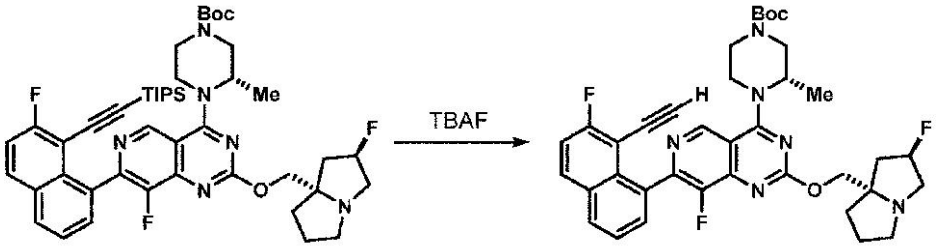
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２５ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、（（２－フルオロ－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（３１．５ｍｇ、０．０７０ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（１．７ｍｇ、２．１μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（４００μＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、７０μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（３０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ、７８％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（Ｅ

ＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{46}H_{60}F_3N_6O_3Si$についての計算値８２９．４；実測値８２９．５；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．０５－８．９７（ｍ，１Ｈ），７．９６－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．３１（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．１９（ｍ，１Ｈ），５．０６－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｓ，１Ｈ），４．３２－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６５－３．４８（ｍ，１Ｈ），３．４４－２．９１（ｍ，６Ｈ），２．３４－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．４９（ｍ，１２Ｈ），０．８９－０．８５（ｍ，１８Ｈ），０．６１－０．５０（ｍ，３Ｈ）．

【０２５６】

【化１６２】

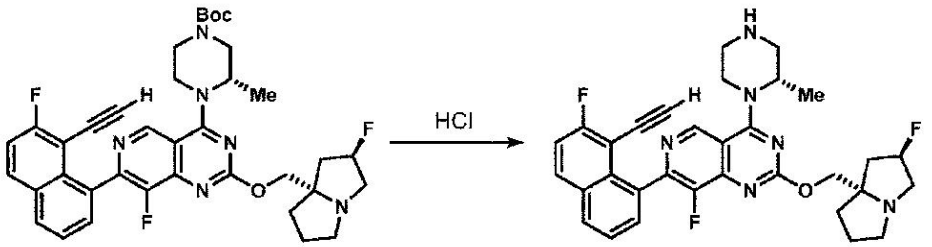


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４００μＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、５４μＬ、０．５４ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。５分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２４ｍｇ、０．０ｍｍｏｌ、９９％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{37}H_{40}F_3N_6O_3$についての計算値６７３．３；実測値６７３．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．００－８．９４（ｍ，１Ｈ），７．９９－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．６６－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．３７－７．３０（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．７６（ｍ，１Ｈ），４．５２－３．８６（ｍ，５Ｈ），３．７３－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．３４－２．８３（ｍ，７Ｈ），２．３５－２．１０（ｍ，３Ｈ），２．００－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．４９（ｍ，１２Ｈ）．

【０２５７】

【化１６３】



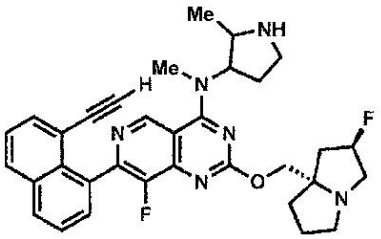
工程３：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，

７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレート（２４ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３５０μＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、８９μＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。２時間後、１－メチルイミダゾール（５０μＬ）を加え、反応混合物を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{32}F_3N_6O$についての計算値５７３．３；測定値５７３．２。

【０２５８】

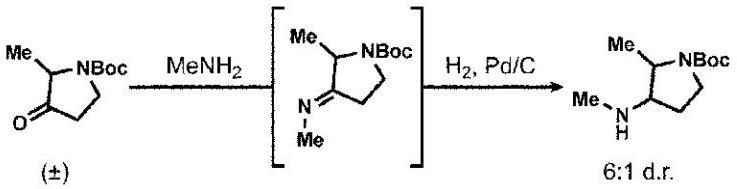
【化１６４】



中間体４６

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－メチルピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

【化１６５】

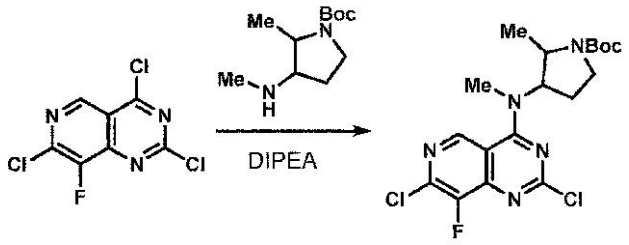


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－３－オキソピロリジン－１－カルボキシレート（１ｇ、５．０２ｍｍｏｌ）をメチルアミン溶液（ＥｔＯＨ中３３重量％、１９ｍｌ、１５１ｍｍｏｌ）に溶解させ、反応混合物を室温で２０時間撹拌した。溶液を濃縮し、粗残渣をＭｅＯＨ（５０ｍＬ）中で再懸濁させた。パラジウム炭素（１０重量％、０．５ｇ、０．４７ｍｍｏｌ）を加え、水素ガス（１気圧、バルーン）を５分間にわたって溶液に通してスパージした。反応混合物を２０時間にわたって水素雰囲気下で撹拌した。黒色懸濁液を追加のＭｅＯＨで溶離しながら珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のパッドに通して濾過し、濾液を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。

【０２５９】

【化１６６】

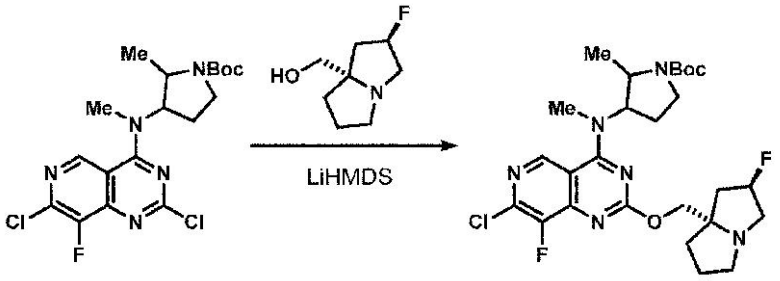


工程２：２，７－ジクロロ－８－フルオロ－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－メチルピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの調製

２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１．２ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２４ｍＬ）中で懸濁させ、混合物を－５℃（ウェットアイス／アセトン）に冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．８３ｍＬ、４．７５ｍｍｏｌ）を加えた後、ｔｅｒｔ－ブチル２－メチル－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（１．０ｇ、４．７５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{18}H_{23}Cl_2FN_5O_2$についての計算値４３０．１；実測値４３０．１。

【０２６０】

【化１６７】



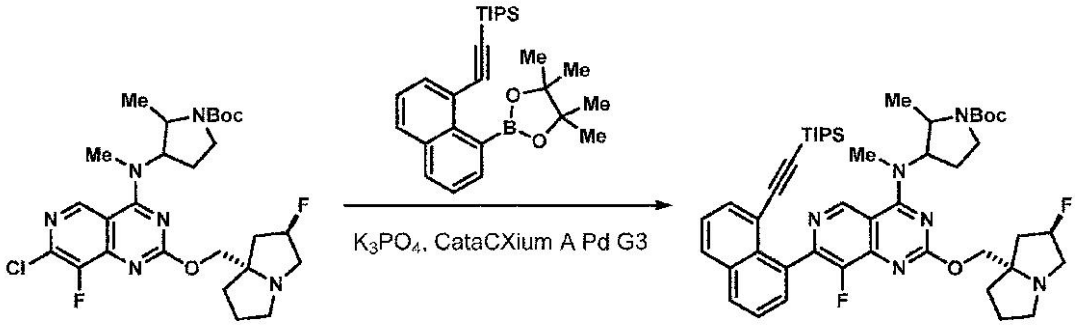
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル３－（（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート（２ｇ、４．６５ｍｍｏｌ）及び（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（０．９６ｇ、６．０４ｍｍｏｌ）を組み合わせて、ＴＨＦ（２３ｍＬ）に溶解させた。溶液を０℃に冷却し、ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１１．６ｍＬ、１１．６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、２４時間撹拌した。溶液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（１．１ｇ、２．０ｍｍｏｌ、４３％の収率）をジアステレオマー（Ｃｉｓジアステレオマーが報告された）の６：６：１：１のｃｉｓ：ｃｉｓ：ｔｒａｎｓ：ｔｒａｎｓ混合物として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{26}H_{36}ClF_2N_6O_3$についての計算値５５３．２；実測値５５３．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．９１（ｓ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝５５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．９１（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．１３（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．５０（ｓ，３Ｈ），３．４５－３．３２（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１１（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．９２（ｍ

，１Ｈ），２．５１－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．７９（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．４７（ｍ，９Ｈ），１．０３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２６１】

【化１６８】

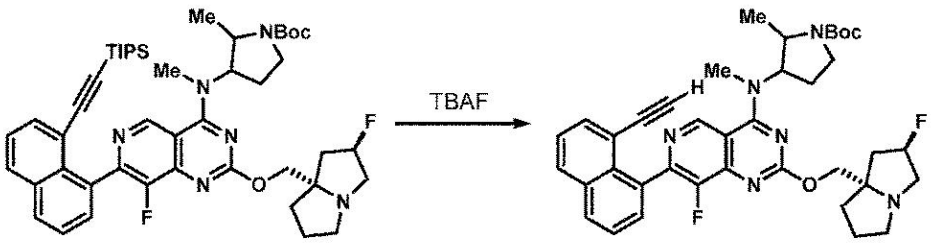


工程４：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（２９５ｍｇ、０．４５ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（３．３ｍｇ、４．５μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（２．２ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、６８０μＬ、１．３６ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{47}$Ｈ$_{63}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$Ｓｉについての計算値８２５．５；実測値８２５．４。

【０２６２】

【化１６９】

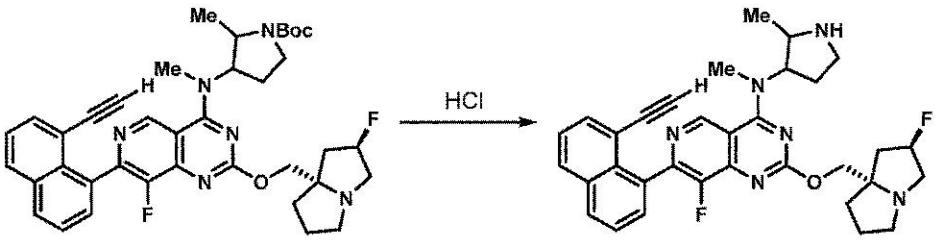


工程５：ｔｅｒｔ－ブチル３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル３－（（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート（３７０ｍｇ、０．４４８ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（４．５ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、５４０μＬ、０．５４０ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。５分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（２７０ｍｇ、０．４０４ｍｍｏｌ、２工程で９０％の収率）をジアステレオマー（ｃｉｓジアステレオマーが報告された）の６：６：１：１のｃｉｓ：ｃｉｓ：ｔｒａｎｓ：ｔｒａｎｓ混合物として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{38}$Ｈ$_{43}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$についての計算値６６９．３；実測値６６９．４；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１９－９．１５（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝５４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．６６－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．６６－３．６０（ｍ，１Ｈ），３．５９－３．５４（ｍ，３Ｈ），３．４３－３．３８（ｍ，１Ｈ），３．２９－３．２０（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．１５（ｍ，１Ｈ），３．００－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．５７－２．５３（ｍ，１Ｈ），２．４３－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．０９（ｍ，４Ｈ），１．９８－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．４８（ｍ，９Ｈ），１．１０－１．０５（ｍ，３Ｈ）．

【０２６３】

【化１７０】

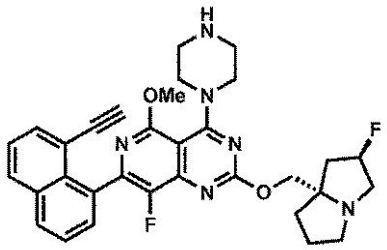


工程５：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－メチルピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－カルボキシレート（２７０ｍｇ、０．４０４ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（４．０ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、１．０ｍＬ、４．０ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。２時間後、１－メチルイミダゾール（５００μＬ）を加え、反応混合物を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{33}$Ｈ$_{35}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏについての計算値５６９．３；実測値５６９．３。

【０２６４】

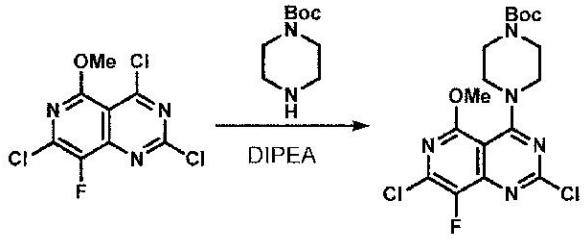
【化１７１】



中間体４７

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

【化１７２】

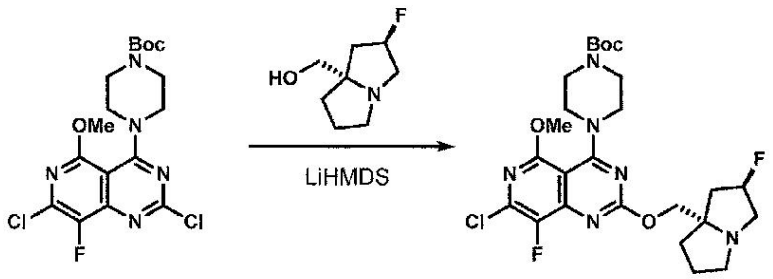


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロ－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

２，４，７－トリクロロ－８－フルオロ－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、１．７７０ｍｍｏｌ）［ＣＮ１１５３０４６２３号明細書を参照］をＤＣＭ（９．０ｍＬ）に溶解させ、溶液を－１０℃（ウェットアイス／アセトン）に冷却した。ＤＩＰＥＡ（０．４６ｍＬ、２．７ｍｍｏｌ）、続いてｔｅｒｔ－ブチルピペラジン－１－カルボキシレート（３３０ｍｇ、１．７７ｍｍｏｌ）を固体として滴下して加えた。反応混合物を室温に温め、５分間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{17}H_{21}Cl_2FN_5O_3$についての計算値４３２．１；実測値４３２．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　４．０９（ｓ，３Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，４Ｈ），３．６１－３．５６（ｍ，４Ｈ），１．４８（ｓ，９Ｈ）．

【０２６５】

【化１７３】

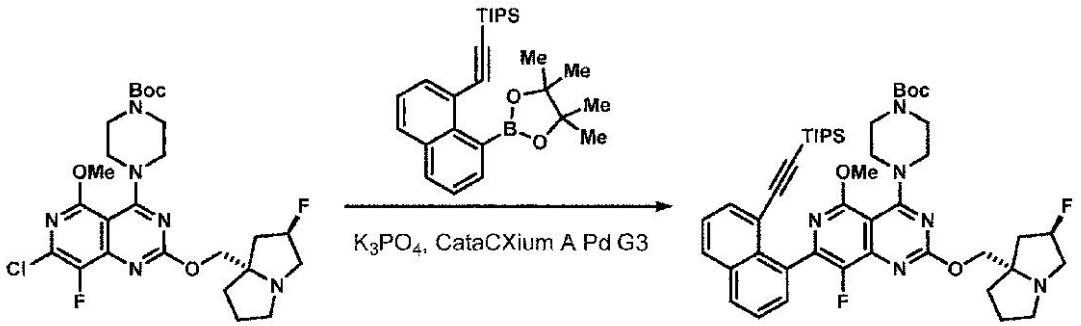


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロ－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７３５ｍｇ、１．７０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（８．５ｍＬ）中で懸濁させ、（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール（４０６ｍｇ、２．５５ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃に冷却し、ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、３．７ｍＬ、３．７ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。添加後、反応混合物を室温に温め、２４時間撹拌した。溶液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（８５０ｍｇ、１．５３ｍｍｏｌ、９０％の収率）を淡黄色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{25}H_{34}ClF_2N_6O_3$についての計算値５５５．２；実測値５５５．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ５．２３（ｄ，Ｊ＝５３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０４（ｓ，３Ｈ），３．６３－３．５８（ｍ，４Ｈ），３．５７－３．５２（ｍ，４Ｈ），３．２５－３．０７（ｍ，３Ｈ），２．９４（ｓ，１Ｈ），２．２７－２．０７（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．４７（ｓ，９Ｈ）．

【０２６６】

【化１７４】



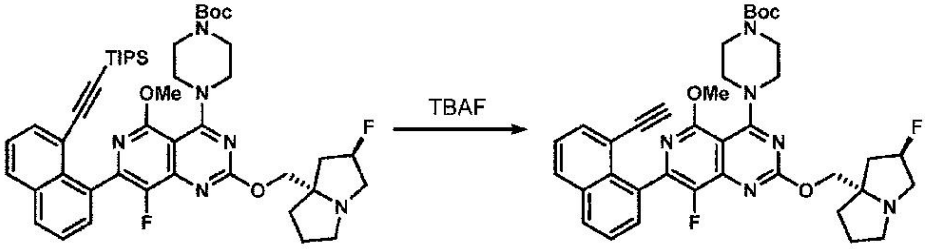
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシ－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０９０ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（３９ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ Ａ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ．３］（３．３ｍｇ、４．５μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（０．４５ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、１３０μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（７４ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ、９９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{46}H_{61}F_2N_6O_4Si$についての計算値８２７．４；実測値８２７．９；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．９５－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４７－７．

４３（ｍ，１Ｈ），５．２４（ｄ，Ｊ＝５４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２４（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，０．８Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｔ，Ｊ＝９．８Ｈｚ，１Ｈ），４．００（ｓ，３Ｈ），３．７３－３．６２（ｍ，４Ｈ），３．６２－３．５１（ｍ，４Ｈ），３．２１（ｓ，３Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．３３－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．９８－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ），０．８８－０．８５（ｍ，１８Ｈ），０．５８（ｓｐｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０２６７】

【化１７５】

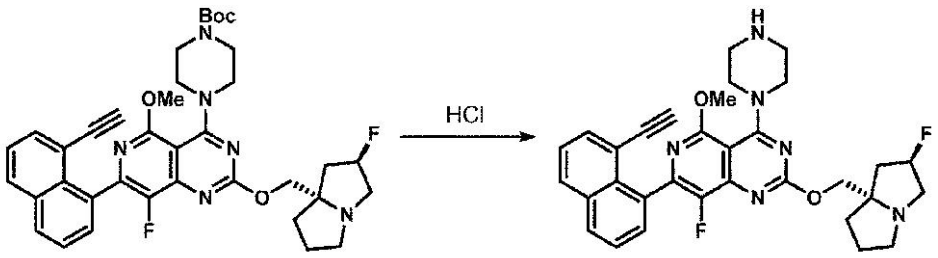


工程４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシ－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（７４ｍｇ、０．０８９ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（０．９ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、８９μＬ、０．０８９ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。５分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（５４ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ、９０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{37}$Ｈ$_{41}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_4$についての計算値６７１．３；実測値６７１．６；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ７．９９－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｄｄ，Ｊ＝８．１，７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２５（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．１１（ｍ，１Ｈ），３．９９（ｓ，３Ｈ），３．７０－３．６４（ｍ，４Ｈ），３．６４－３．５９（ｍ，４Ｈ），３．２８－３．１２（ｍ，３Ｈ），３．００－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．１１（ｍ，３Ｈ），１．９０（ｓ，３Ｈ），１．５０（ｓ，９Ｈ）．

【０２６８】

【化１７６】



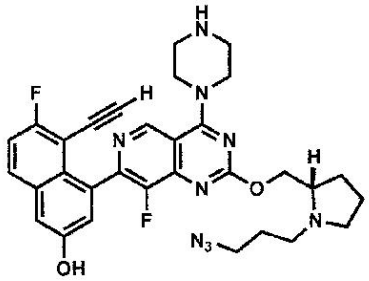
工程５：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキ

シ）－５－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５４ｍｇ、０．０８１ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（０．８ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、２００μＬ、０．８ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。１．５時間後、１－メチルイミダゾール（１００μＬ）を加え、溶液を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{33}F_2N_6O_2$についての計算値５７１．３；実測値５７１．４。

【０２６９】

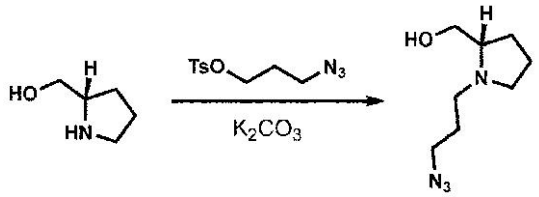
【化１７７】



中間体４８

（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール

【化１７８】

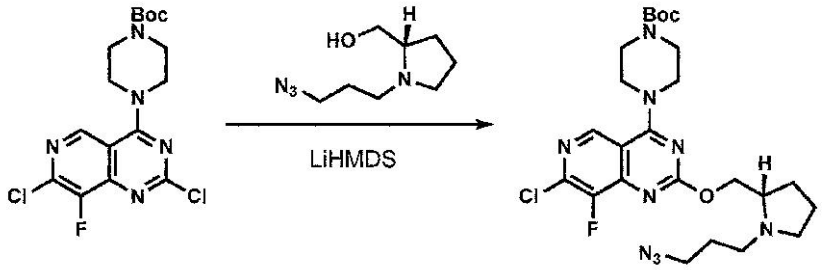


工程１：（Ｓ）－（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メタノールの調製

（Ｓ）－ピロリジン－２－イルメタノール（３５０ｍｇ、３．４６ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（３．５ｍｋＬ）に溶解させ、炭酸カリウム（１．４ｇ、１０．４ｍｍｏｌ）を加えた後、３－アジドプロピル４－メチルベンゼンスルホネート（９７２ｍｇ、３．８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を室温で２０時間撹拌した。混合物を珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のパッドに通して濾過し、濃縮した。粗残渣をＥｔＯＡｃ（１００ｍＬ）中で振盪し、ＨＣｌ（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わされた水層をＮａＯＨ溶液（３Ｍ、５０ｍＬ）で中和し、溶液を凍結乾燥させた。ＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を粗残渣に加え、溶液を濾過し、濃縮して、所望の生成物（４５０ｍｇ、２．４ｍｍｏｌ、７１％の収率）を得た。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　３．６５－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．４１－３．３０（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．１１（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．６１－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．５８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．３９－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２７－２．１８（ｍ，１Ｈ），１．９２－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．８１－１．６８（ｍ，５Ｈ）．

【０２７０】

【化１７９】

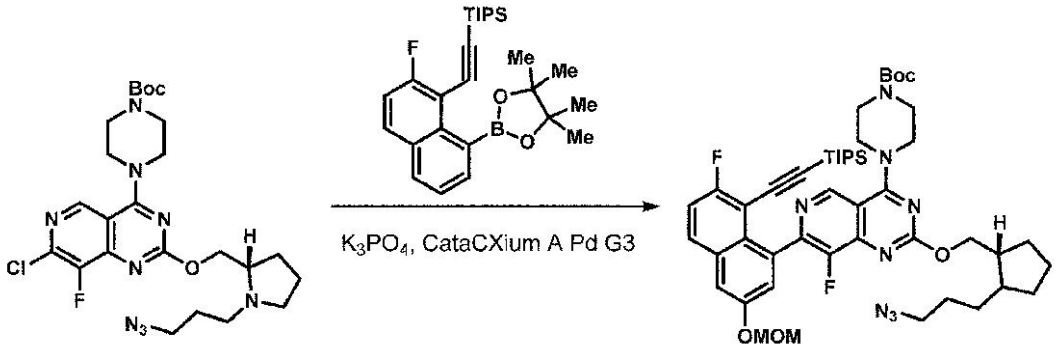


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－クロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．９９４ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（５．０ｍＬ）中で懸濁させ、（Ｓ）－（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メタノール（１８３ｍｇ、０．９９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を０℃に冷却し、ＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２．２ｍＬ、２．２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。添加後、反応混合物を室温に温め、２４時間撹拌した。溶液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（３４０ｍｇ、０．６２ｍｍｏｌ、６２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ $C_{24}H_{34}ClFN_9O_3$についての計算値５５０．２；実測値５５０．３。

【０２７１】

【化１８０】



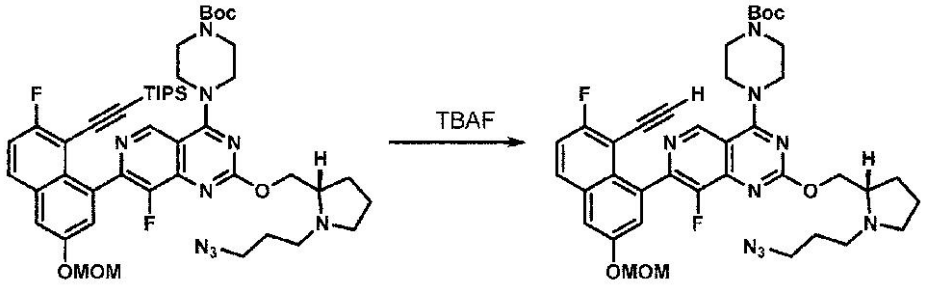
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－クロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３４０ｍｇ、０．６１８ｍｍｏｌ）、（（２－フルオロ－６－（メトキシメトキシ）－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（４７５ｍｇ、０．９２７ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物、［ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ．３］（４．５ｍｇ、６．２μｍｏｌ）をマイクロ波バイアル中で固体として合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。このプロセスを３回行った。脱気したジオキサン（３．１ｍＬ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、９３０

μＬ、１．８５ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物をマイクロ波中１００℃で１．５時間加熱した。反応混合物を直接濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに２０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{47}$Ｈ$_{64}$Ｆ$_2$Ｎ$_9$Ｏ$_5$Ｓｉについての計算値９００．５；実測値９００．５。

【０２７２】

【化１８１】

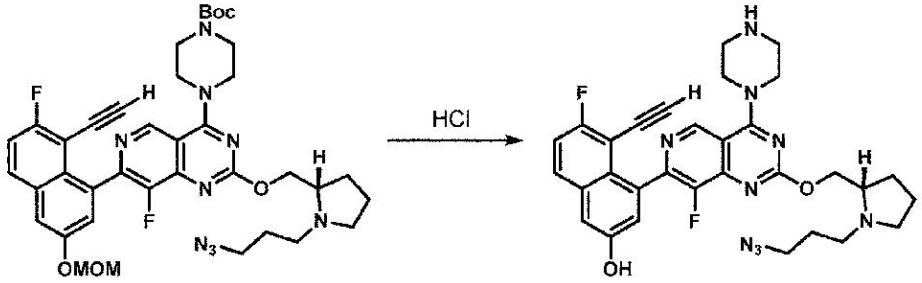


工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロ－７－（７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（５５０ｍｇ、０．６１ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（６．１ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、６１０μＬ、０．６１ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。５分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（４００ｍｇ、０．５４ｍｍｏｌ、８８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{38}$Ｈ$_{44}$Ｆ$_2$Ｎ$_9$Ｏ$_5$についての計算値７４４．３；実測値７４４．３。

【０２７３】

【化１８２】



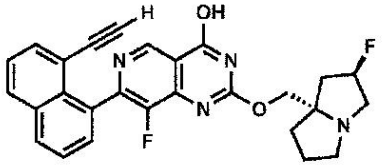
工程５：（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オールの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－（メトキシメトキシ）ナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（４００ｍｇ、０．５３８ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（５．４ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、１．３

ｍＬ、５．４ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。１時間後、１－メチルイミダゾール（１ｍＬ）を加え、溶液を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{32}F_2N_9O_2$についての計算値６００．３；実測値６００．２。

【０２７４】

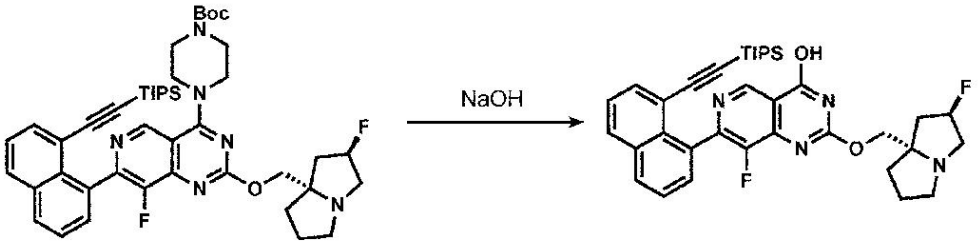
【化１８３】



中間体４９

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール

【化１８４】

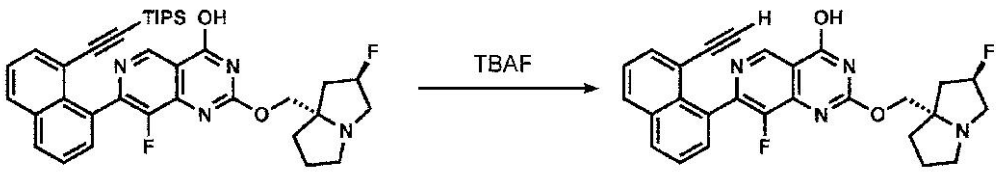


工程１：８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オールの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１．２ｇ、１．５０５ｍｍｏｌ）をエタノール（１０ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。水酸化ナトリウム水溶液（１．０Ｍ、４．５ｍＬ、４．５ｍｍｏｌ）を加えた後、ＭｅＯＨ（１滴、約２０μＬ）を加えた。得られた反応混合物を７０℃で３時間加熱した。反応混合物を氷冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（５０ｍＬ）を加えた。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣（９００ｍｇ）をさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{36}H_{43}F_2N_4O_2Si$についての計算値６２９．３；実測値６２９．０。

【０２７５】

【化１８５】



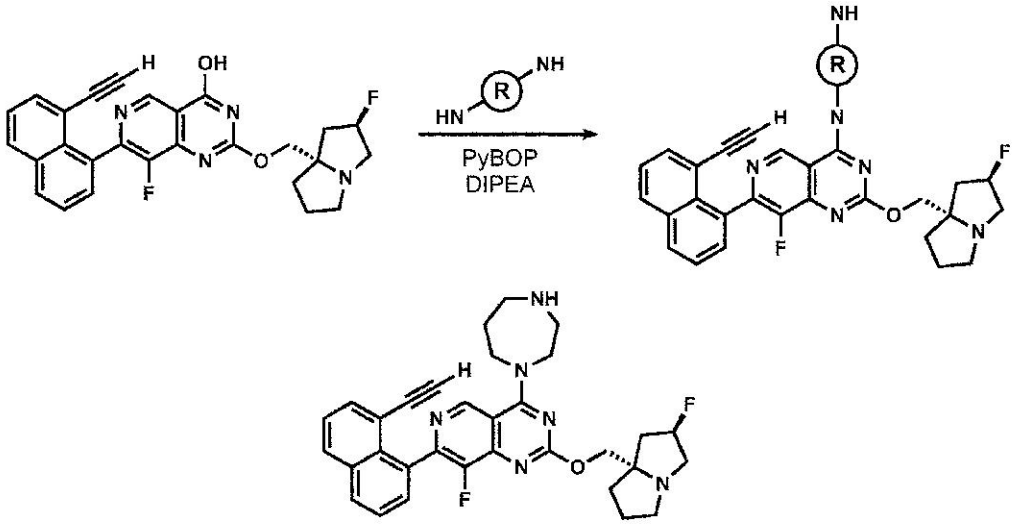
工程２：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，

７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オールの調製
８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（９００ｍｇ、１．４３ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２０ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、２．９ｍＬ、２．９ｍｍｏｌ）を滴下して加え、得られた反応混合物を０℃で２時間撹拌した。完了後、反応混合物をＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）と水（５０ｍＬ）とに分けた。層を分離し、水性層をＥｔＯＡｃ（２×３０ｍＬ）でさらに抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物（４００ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、２工程で５６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ Ｃ$_{27}$Ｈ$_{23}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{4}$Ｏ$_{2}$についての計算値４７３．２；実測値４７３．０。

【０２７６】

以下の２つの中間体の調製のための一般的スキーム：

【化１８６】

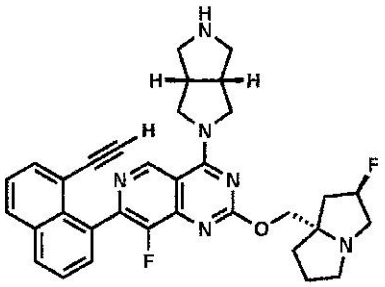


中間体５０
４－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（１００ｍｇ、０．２１２ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（５ｍＬ）に溶解させ、１，４－ジアゼパン（２１ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ）を加えた後、ＤＩＰＥＡ（０．１１ｍＬ、０．６４ｍｍｏｌ）及びＰｙＢＯＰ（２２０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。得られた反応混合物を６０℃で１時間加熱した。溶液を濃縮し、粗残渣を逆相カラムクロマトグラフィー［Ｒｅｄｉｓｅｐ ４０ｇｍ Ｃ１８、２０～４０ミクロン、希釈剤としてのＴＨＦ：水：ＡＣＮ（５０：２０：３０）及び溶離剤としての１０ｍＭの重炭酸アンモニウム中７２％のメタノール］により直接精製して、所望の生成物（１４ｍｇ、１２％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ Ｃ$_{32}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{6}$Ｏについての計算値５５５．３；実測値５５５．２；^{1}Ｈ ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ ９．１０（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．６０Ｈｚ，１Ｈ），４．０７－４．０２（ｍ，６Ｈ），３．７１（ｄ，Ｊ＝１．２０Ｈｚ，１Ｈ），３．３５－３．０２（ｍ，

６Ｈ），２．８７－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．０５－１．７７（ｍ，８Ｈ）．

【０２７７】

【化１８７】



中間体５１

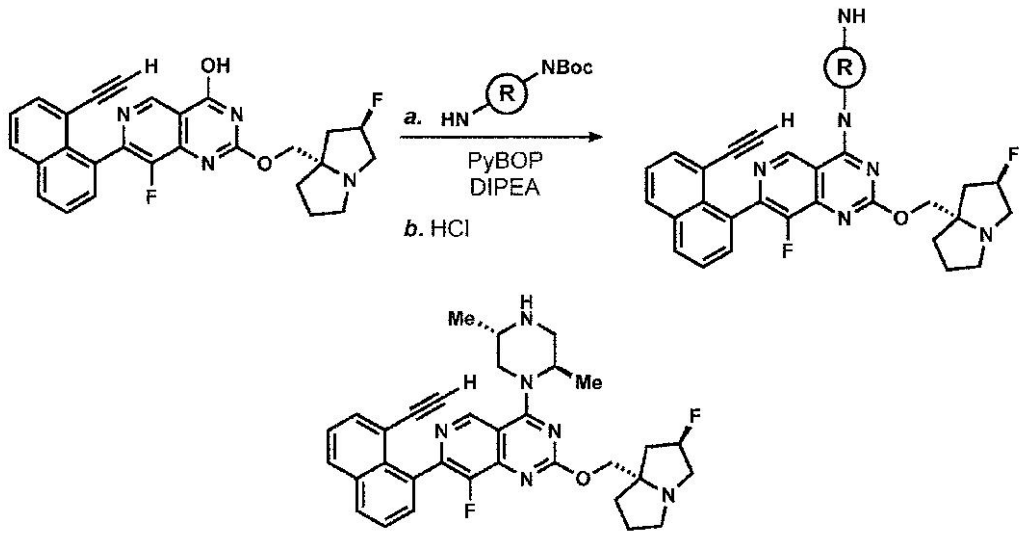
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

この中間体を、１，４－ジアゼパンの代わりに（３ａｓ，６ａｓ）－オクタヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロールを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{33}H_{33}F_2N_6O$についての計算値５６７．３；実測値５６７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｔ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，２Ｈ），７．７５－７．６９（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，２Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝５３．６０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－３．７８（ｍ，４Ｈ），３．６１（ｓ，１Ｈ），３．１１－３．０２（ｍ，５Ｈ），２．７１－２．７０（ｍ，３Ｈ），２．１４－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．７８－１．７６（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．３１（ｍ，３Ｈ），０．９３－０．８８（ｍ，２Ｈ）．

【０２７８】

以下の中間体の調製のための一般的スキーム：

【化１８８】



中間体５２

４－（（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの調製

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－オール（１６０ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（８ｍＬ）に溶解させ、ＤＩＰＥＡ（０．１８ｍＬ、１．０２ｍｍｏｌ）及びｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（７２ｍｇ、０．３４ｍｍｏｌ）を加えた後、ＰｙＢＯＰ（３５０ｍｇ、０．６８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を６０℃で１時間加熱した。溶液を濃縮し、粗残渣をｎ－ペンタン（２×２０ｍＬ）で研和し、乾燥させて、所望の生成物（２００ｍｇ）を茶色の固体として得て、これをさらに精製することなく次の工程で直接使用した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{38}H_{43}F_2N_6O_3$についての計算値６６９．３；実測値６６９．２。

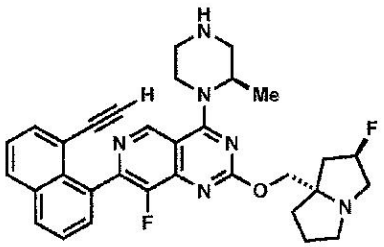
【０２７９】

工程２：４－（（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．２９９ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（４ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、０．７５ｍＬ、３．０ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を室温に温めた。２時間後、反応混合物を濃縮し、粗残渣を逆相カラムクロマトグラフィー［Ｒｅｄｉｓｅｐ　５０ｇｍ　Ｃ１８、２０～４０ミクロン、希釈剤としてのＴＨＦ：水：ＡＣＮ（５０：２０：３０）及び溶離剤としての５ｍＭのギ酸アンモニウム中２０％のＡＣＮ］により精製して、所望の生成物をそのギ酸塩として得た。材料をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と$NaHCO_3$の飽和水溶液（１０ｍＬ）とに分けた。層を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を凍結乾燥させて、所望の生成物（１８ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、２工程で９％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{33}H_{35}F_2N_6O$についての計算値５６９．３；実測値５６９．３；^{1}Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．０４－８．９８（ｍ，１Ｈ），８．２０－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．８６－７．７０（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５６（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５６．００Ｈｚ，１Ｈ），４．１２－３．５９（ｍ，４Ｈ），３．１０－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．３５－１．７２（ｍ，９Ｈ），１．４４－０．８８（ｍ，９Ｈ）．

【０２８０】

【化１８９】

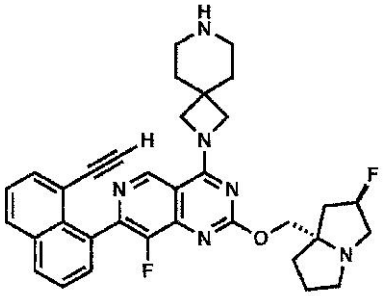


中間体５３

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
この中間体を、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－メチルピペラジン－１－カルボキシレートを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{33}F_2N_6O$についての計算値５５５．３；実測値５５５．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．０４－８．９７（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｔ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５６．００Ｈｚ，１Ｈ），４．１１－３．８７（ｍ，１Ｈ），３．７１－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．４９－３．４２（ｍ，１Ｈ），３．３１－３．００（ｍ，７Ｈ），２．９９－２．８４（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．７７（ｍ，２Ｈ），１．６０－１．４７（ｍ，３Ｈ），１．３５－１．２９（ｍ，４Ｈ），０．９６－０．９２（ｍ，６Ｈ）．

【０２８１】

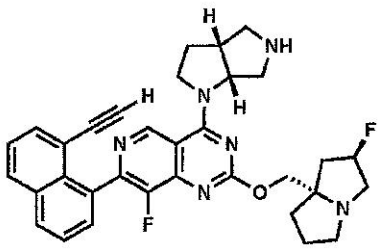
【化１９０】



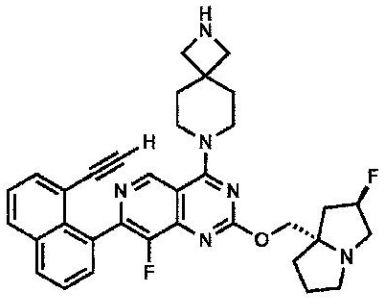
中間体５４
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
この中間体を、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－カルボキシレートを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{34}H_{35}F_2N_6O$についての計算値５８１．３；実測値５８１．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　８．９５（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄｔ，Ｊ＝０．８０，１１．０７Ｈｚ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝７．６０，Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．４０Ｈｚ，１Ｈ），４．５０（ｓ，２Ｈ），４．１１－３．９８（ｍ，５Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．３１－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８３－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．６９－２．５５（ｍ，５Ｈ），２．１２－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０４－２．０３（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．７３（ｍ，１０Ｈ）．

【０２８２】

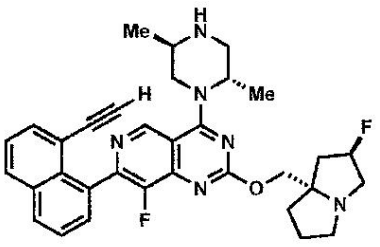
【化１９１】



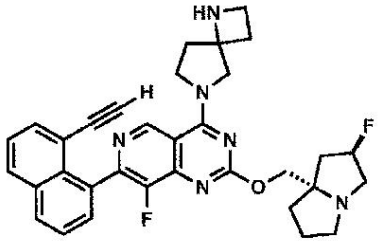
中間体５５
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（３ａＲ，６ａＲ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
この中間体を、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（３ａＲ，６ａＲ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－５（１Ｈ）－カルボキシレートを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{33}H_{33}F_2N_6O$についての計算値５６７．３；実測値５６７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．２１－９．１８（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｔ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５８（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５６．００Ｈｚ，１Ｈ），４．９－５．０（ｍ，１Ｈ），４．１７－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．７５－３．６６（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．８３（ｍ，８Ｈ），２．０７－１．７８（ｍ，８Ｈ），１．３５－１．２４（ｍ，２Ｈ）．
【０２８３】
【化１９２】



中間体５６
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
この中間体を、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－カルボキシレートを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{34}H_{35}F_2N_6O$についての計算値５８１．３；実測値５８１．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．００（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５５（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５６．００Ｈｚ，１Ｈ），４．０５－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．８４（ｓ，２Ｈ），３．７０（ｓ，１Ｈ），３．３６－３．３３（ｍ，２Ｈ），３．０８－３．００（ｍ，４Ｈ），２．１３－１．９４（ｍ，１０Ｈ），１．３４－１．２４（ｍ，３Ｈ），０．８８－０．８７（ｍ，３Ｈ）．
【０２８４】
【化１９３】



中間体５７
４－（（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
この中間体を、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレート及びＰｙＢＯＰの代わりにＢＯＰを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{33}H_{35}F_{2}N_{6}O$についての計算値５６９．３；実測値５６９．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．０８（ｄ，Ｊ＝２１．２０Ｈｚ，１Ｈ），８．１６（ｔ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．６２（ｍ，２Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝５２．００Ｈｚ，１Ｈ），４．６３（ｍ，１Ｈ），４．０７－４．１８（ｍ，３Ｈ），３．７３－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．４３－３．５８（ｍ，３Ｈ），２．５２－３．０５（ｍ，５Ｈ），１．８０－２．１５（ｍ，７Ｈ），１．５０（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，２５．２０Ｈｚ，３Ｈ），１．２６（ｄｄ，Ｊ＝６．８０，２５．６０Ｈｚ，３Ｈ）．
【０２８５】
【化１９４】

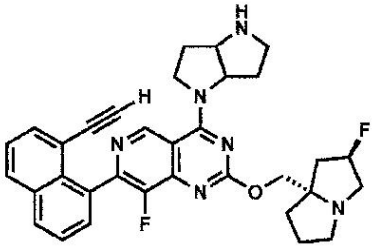


中間体５８
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
異性体１及び異性体２
これらの中間体を、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－カルボキシレートを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。さらに、これらの工程によって提供される初期材料を分取ＳＦＣ（カラム：ＣｈｉｒａｌｃｅｌＡＤ－Ｈ、４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍの粒子；流量：１００ｍＬ／分；カラム温度：４０℃；アイソクラティック：５５％のCO_{2}：４５％の１：１のＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ（０．２％のアンモニアを含む）によってさらに精製した。
【０２８６】
異性体１：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{33}H_{33}F_{2}N_{6}O$についての計算値５６７．３；実測値５６７．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_{6}）：δ　９．２５－９．２０（ｍ，１Ｈ），８．１６－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５４（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５２．４０Ｈｚ，１Ｈ），４．９３（ｓ，１Ｈ），４．１４－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．８８－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．０２－２．８０（ｍ，５Ｈ），２．２５－２．０１（ｍ，１３Ｈ）．
【０２８７】
異性体２：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{33}H_{33}F_{2}N_{6}O$につい

ての計算値５６７．３；実測値５６７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）：δ　９．２５－９．２０（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｔ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，２Ｈ），７．７１－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６０－７．５６（ｍ，２Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．６０Ｈｚ，１Ｈ），４．８０（ｓ，１Ｈ），４．１３－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．８１－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．８０（ｍ，５Ｈ），２．０５－１．７７（ｍ，１３Ｈ）．

【０２８８】

【化１９５】



中間体５９

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

異性体１及び異性体２

これらの中間体を、ｔｅｒｔ－ブチル（２Ｓ，５Ｒ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－カルボキシレートの代わりにｔｅｒｔ－ブチル－ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－カルボキシレートを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。さらに、これらの工程によって提供される初期材料を分取ＳＦＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＡＤ－Ｈ、４．６ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍの粒子；流量：１００ｍＬ／分；カラム温度：４０℃；アイソクラティック：５５％のＣＯ$_2$：４５％の１：１のＭｅＣＮ／ＭｅＯＨ（０．２％のアンモニアを含む））により精製して、２つの異性体を得た。

【０２８９】

異性体１：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{33}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏについての計算値５６７．３；実測値５６７．０。

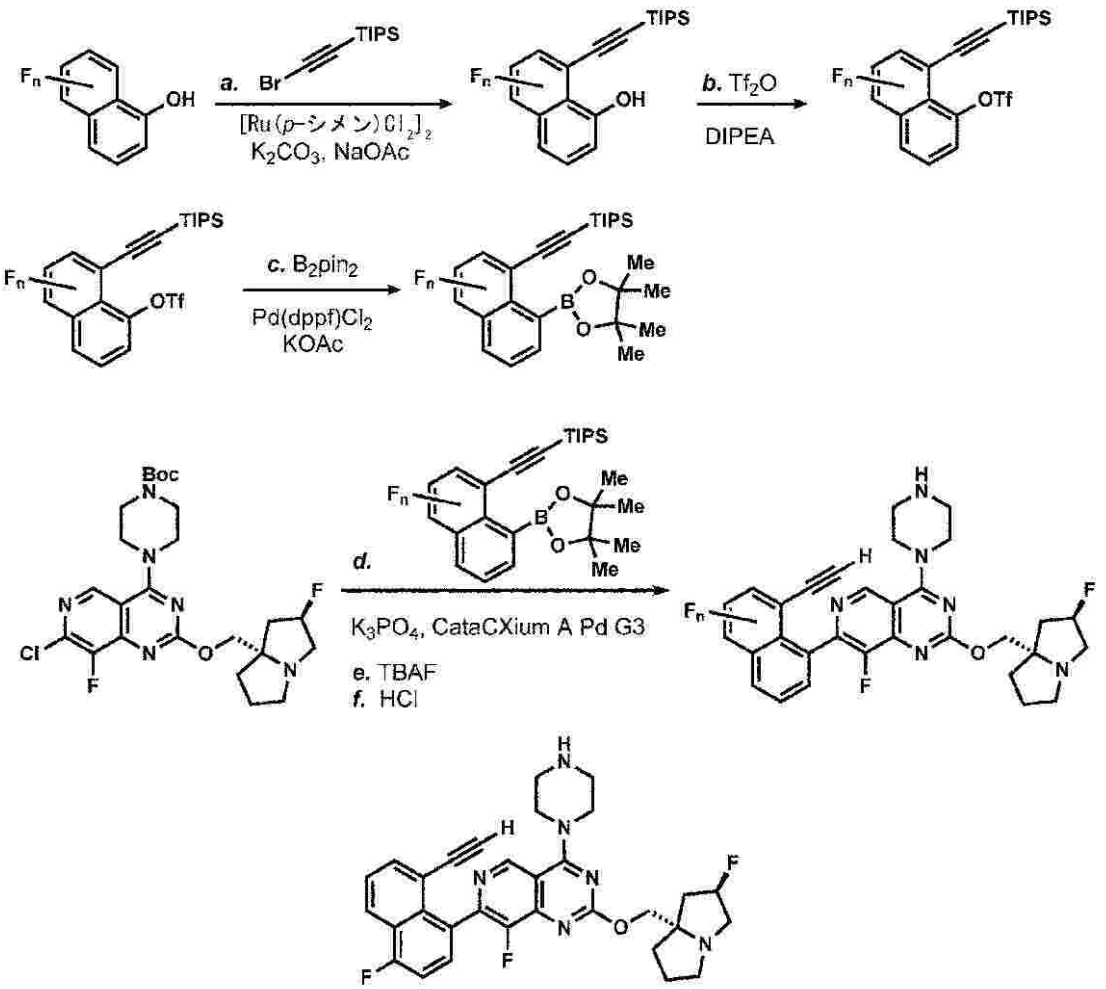
【０２９０】

異性体２：ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{33}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏについての計算値５６７．３；実測値５６７．２。

【０２９１】

以下の中間体の調製のための一般的スキーム：

【化１９６】



中間体６０

７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン

工程１：４－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－オールの調製

４－フルオロナフタレン－１－オール（１ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）及び（ブロモメチル）トリイソプロピルシラン（１．９３ｇ、７．４０ｍｍｏｌ）をＤＣＥ（１５ｍＬ）に溶解させた。炭酸カリウム（０．８５ｇ、６．１７ｍｍｏｌ）、酢酸ナトリウム（０．１０ｇ、１．２３ｍｍｏｌ）及びジクロロ（ｐ－シメン）ルテニウム（ＩＩ）二量体（０．９４ｇ、１．５４２ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を４０℃で１６時間加熱した。反応混合物を追加のＤＣＭ（２×５０ｍＬ）で溶離しながら珪藻土（Ｃｅｌｉｔｅ（登録商標））のパッドに通して濾過した。組み合わされた濾液を減圧下で濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（１．５ｇ、４．３８ｍｍｏｌ、７１％の収率）を得た。；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_{6}$）：δ　１０．０３（ｓ，１Ｈ），７．９６（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｄｄ，Ｊ＝１．２０，７．２０Ｈｚ，１Ｈ），７．５２（ｄｄ，Ｊ＝７．２０，８．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｄｄ，Ｊ＝８．４０，１０．４０Ｈｚ，１Ｈ），６．８３（ｄｄ，Ｊ＝４．８０，８．４０Ｈｚ，１Ｈ），１．１４（ｓ，２１Ｈ）．

【０２９２】

工程２：４－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－

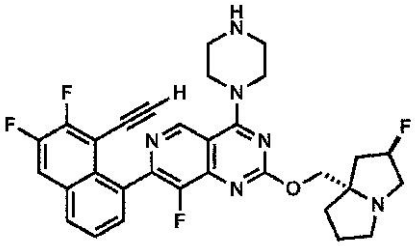
イルトリフルオロメタンスルホネートの調製
　４－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－オール（５００ｍｇ、１．４６０ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（１０ｍＬ）に溶解させ、ＤＩＰＥＡ（０．７６５ｍＬ、４．３８ｍｍｏｌ）を加えた。溶液を－４０℃に冷却し、トリフルオロメタンスルホン酸無水物（０．３７０ｍＬ、２．１９０ｍｍｏｌ）をこの温度で滴下して加えた。反応混合物を－２０℃に温め、１時間撹拌した。反応混合物を冷水（２０ｍＬ）でクエンチし、ＤＣＭ（３０ｍＬ）を加えた。層を分離し、水性層をＤＣＭ（２×３０ｍＬ）でさらに抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（５００ｍｇ、１．０１ｍｍｏｌ、６９％の収率）を無色のゲルとして得た；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　８．２２（ｄ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝１．２０，７．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．７８－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５８（ｔ，Ｊ＝８．８０Ｈｚ，１Ｈ），１．２０－１．１２（ｍ，２１Ｈ）．

【０２９３】
工程３：（（５－フルオロ－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシランの調製
　４－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イルトリフルオロメタンスルホネート（５００ｍｇ、１．０５４ｍｍｏｌ）をジオキサン（１０ｍＬ）に溶解させ、B_2pin_2（４００ｍｇ、１．５６ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（３１０ｍｇ、３．１６ｍｍｏｌ）を加えた。窒素を５分間にわたって溶液に通してスパージし、Ｐｄ（ｄｐｐｆ）Cl_2（７７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を１００℃で２４時間加熱した。冷水（５０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（５０ｍＬ）を加え、層を分離した。水性相をＥｔＯＡｃ（２×５０ｍＬ）でさらに抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーによって精製した（酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。有機層を無水硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濾液を減圧下で濃縮して、粗生成物を得た。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５→１０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（４００ｍｇ、０．８１３ｍｍｏｌ、７７％の収率）を得た。

【０２９４】
工程４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（４－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製：
　ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．４７６ｍｍｏｌ）及び（（５－フルオロ－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（５３９ｍｇ、０．７１４ｍｍｏｌ）を組み合わせて、ジオキサン（５ｍＬ）に溶解させた。リン酸カリウム水溶液（２．０Ｍ、０．９５ｍＬ、１．９０５ｍｍｏｌ）を加え、窒素を５分間にわたって溶液に通してスパージした。ＣａｔａＣＸｉｕｍ　ＡＰｄ　Ｇ３（３５ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で１時間加熱した。冷水（１０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）を加え、層を分離した。水性相をＥｔＯＡｃ（２５ｍＬ）でさらに抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィーにより精製して、所望の生成物（４００ｍｇ、０．３１４ｍｍｏｌ、６６％の収率）をオフホワイト色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{45}H_{58}F_3N_6O_3Si$についての計算値８１５．４；実測値８１５．２。

【０２９５】
工程５：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル４－（８－フルオロ－７－（４－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３５０ｍｇ、０．２７５ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（１０ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．２８ｍＬ、０．２８ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１時間撹拌した。冷水（２０ｍＬ）及びＥｔＯＡｃ　５０ｍＬ）を加え、層を分離した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣を中性アルミナ上でのカラムクロマトグラフィー（３５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（２００ｍｇ、０．１８ｍｍｏｌ、６６％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{36}H_{38}F_3N_6O_3$についての計算値６５９．３；実測値６５９．２。
【０２９６】
工程６：７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジンの調製
ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ）をＭｅＣＮ（５ｍＬ）に溶解させ、溶液を０℃に冷却した。ＨＣｌ溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、０．０７６ｍＬ、０．３０ｍｍｏｌ）を滴下して加え、反応混合物を２時間撹拌した。反応混合物を濃縮し、粗残渣を分取ＨＰＬＣによって精製し、０℃で１，４－ジオキサン（０．０７６ｍＬ、０．３０４ｍｍｏｌ）中４ＮのＨＣｌを加えた。反応混合物をこの温度で２時間撹拌した。完了後、反応混合物を減圧下で濃縮した。残渣を分取ＨＰＬＣ［希釈剤：ＴＨＦ：ＡＣＮ：水（１０：６０：３０）；カラム：Ｘ－Ｓｅｌｅｃｔ　Ｃ１８（１５０×１９）ｍｍ、５ミクロン；温度：周囲；移動相Ａ：５ＭＭのギ酸アンモニウム；移動相Ｂ：アセトニトリル；流量：１５ｍＬ／分］により精製して、所望の生成物をそのギ酸塩として得た。この材料をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）と飽和$NaHCO_3$水溶液（１０ｍＬ）とに分けた。層を分離し、有機相を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。残渣を凍結乾燥させて、所望の生成物（３０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ、１６％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{30}F_3N_6O$についての計算値５５９．２；実測値５５９．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：１Ｈ－ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：δ　９．０４（ｓ，１Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｓ，１Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｔ，Ｊ＝６．００Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．４０Ｈｚ，１Ｈ），４．０１－４．１５（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．９３（ｍ，４Ｈ），３．８２（ｓ，１Ｈ），２．８４－３．０８（ｍ，９Ｈ），２．０１－２．１４（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．８３（ｍ，３Ｈ）．
【０２９７】

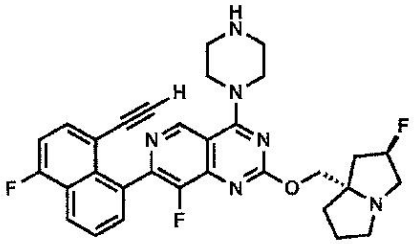
【化１９７】



中間体６１
７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
この中間体を、４－フルオロナフタレン－１－オールの代わりに６，７－ジフルオロナフタレン－１－オールを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{29}F_4N_6O$についての計算値５７７．２；実測値５７７．２；^{1}H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．０５（ｓ，１Ｈ），８．２８－８．１６（ｍ，４Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．２０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．００Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｓ，１Ｈ），４．１６－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，４Ｈ），３．１０－２．８４（ｍ，８Ｈ），２．１５－１．７８（ｍ，５Ｈ）．

【０２９８】

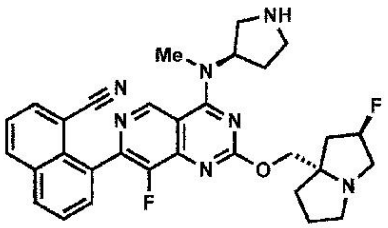
【化１９８】



中間体６２
７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン
この中間体を、４－フルオロナフタレン－１－オールの代わりに５－フルオロナフタレン－１－オールを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{30}F_3N_6O$についての計算値５５９．２；実測値５５９．２；^{1}H　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．０５（ｓ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝６．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．８４（ｔ，Ｊ＝０．８０Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．７２（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｑ，Ｊ＝８．００Ｈｚ，１Ｈ），５．２２（ｄ，Ｊ＝５２Ｈｚ，１Ｈ），４．１５－４．０６（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８８（ｍ，５Ｈ），３．１１－２．９９（ｍ，８Ｈ），２．８４（ｄ，Ｊ＝６．４０Ｈｚ，１Ｈ），２．１４－２．０１（ｍ，２Ｈ），１．８３－０．７８（ｍ，３Ｈ）．

【０２９９】

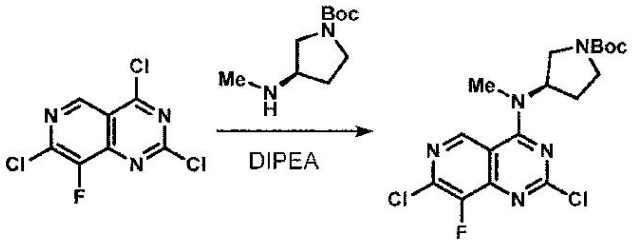
【化１９９】



中間体６３

８－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（メチル（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）アミノ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル

【化２００】

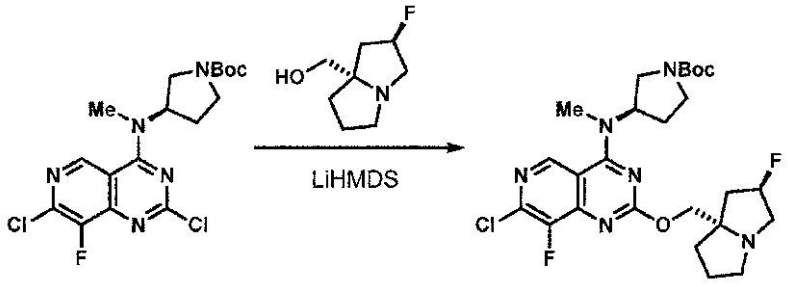


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３２０ｍｇ、１．２６８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液を０℃で冷却し、それにＤＩＰＥＡ（０．４８７ｍＬ、２．７９ｍｍｏｌ）、続いてＤＣＭ（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（メチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２５４ｍｇ、１．２６８ｍｍｏｌ）の溶液を加えた。撹拌を０℃で１時間続けた。混合物を室温に温め、濃縮した。得られた残渣をフラッシュカラムクロマトグラフィー（５→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサンの勾配）により精製して、所望の生成物（４５３ｍｇ、１．０８８ｍｍｏｌ、８６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{17}H_{20}Cl_2FN_5O_2$についての計算値４１６．１；実測値４１６．１；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．０２（ｓ，１Ｈ），５．４５（ｂｒ ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），３．８６（ｂｒ ｔ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．７６－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４８－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），２．４２－２．３２（ｍ，１Ｈ），２．２４－２．１５（ｍ，１Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．

【０３００】

【化２０１】

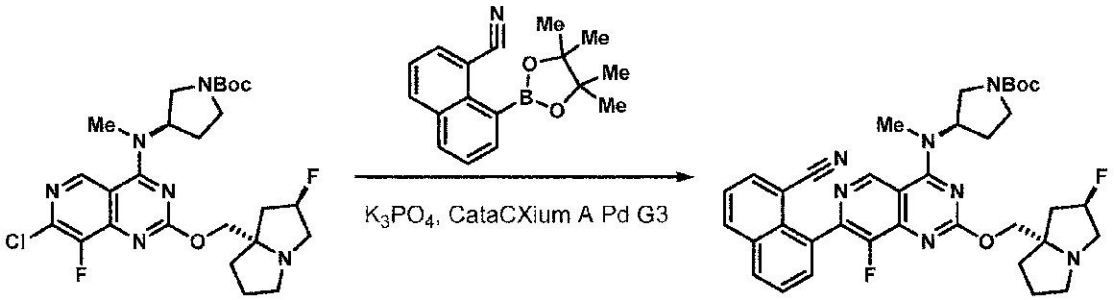


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレー

ト
無水ＴＨＦ（５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．７２ｍｍｏｌ）及び（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール、ＨＣｌ（１５５ｍｇ、０．７９ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＨＭＤＳ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、１．８０ｍＬ、１．８０ｍｍｏｌ）を、シリンジを介して滴下して加えた。混合物を１８時間撹拌し、部分的に濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃの勾配）により精製して、所望の生成物（２５６ｍｇ、０．４７５ｍｍｏｌ、６６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{25}$Ｈ$_{33}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$についての計算値５３９．２；実測値５３９．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ８．８８（ｓ，１Ｈ），５．４１－５．２０（ｍ，２Ｈ），４．３５－４．２７（ｍ，１Ｈ），４．２５（ｓ，１Ｈ），３．８４（ｄｄ，Ｊ＝１１．５，８．１Ｈｚ，１Ｈ），３．７４－３．５６（ｍ，１Ｈ），３．５１－３．４０（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．３４－３．１６（ｍ，３Ｈ），３．００（ｂｒ ｄ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），２．３８－２．０８（ｍ，５Ｈ），２．０２－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．

【０３０１】

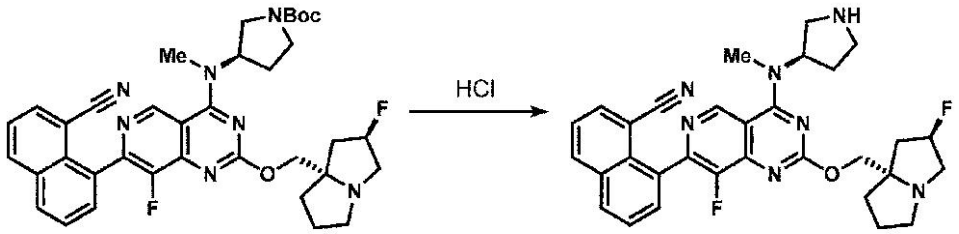
【化２０２】



工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３０ｍｇ、０．０５６ｍｍｏｌ）、８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１－ナフトニトリル（２３．３０ｍｇ、０．０８３ｍｍｏｌ）及びリン酸三カリウムの溶液（水中１．５Ｍ、０．１１ｍＬ、０．１６７ｍｍｏｌ）の混合物を圧力バイアル中において、脱気したジオキサン（１．５ｍＬ）中で撹拌した。メタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（ｃａｔａＣＸｉｕｍ Ａ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ３）（４．０５ｍｇ、５．５７μｍｏｌ）を加え、バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で（３回）置換した。混合物を８０℃で３時間加熱し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（２１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ、５８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{36}$Ｈ$_{39}$Ｆ$_2$Ｎ$_7$Ｏ$_3$についての計算値６５６．３；実測値６５６．３。

【０３０２】

【化２０３】

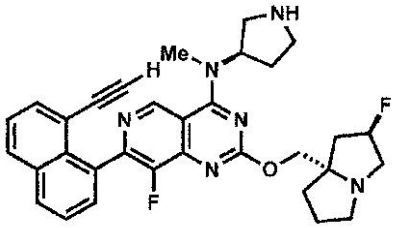


工程４：８－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（メチル（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）アミノ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリルの調製

アセトニトリル（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－（８－シアノナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌの溶液（ジオキサン中４Ｍ　０．０８０ｍＬ、０．３２０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、次に１－メチルイミダゾール（０．０３８ｍＬ、０．４８０ｍｍｏｌ）の添加によって塩基性にした。溶液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{31}F_2N_7O$についての計算値５５６．２；実測値５５６．２。

【０３０３】

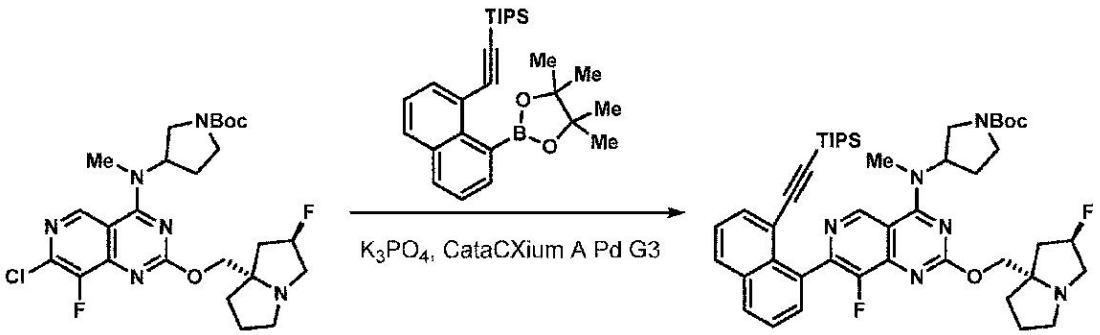
【化２０４】



中間体６４

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

【化２０５】



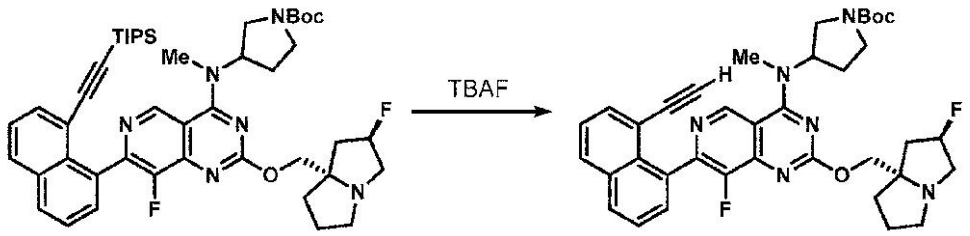
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－

（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０９３ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（６０．５ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）及びリン酸三カリウムの溶液（水中１．５Ｍ、０．１９ｍＬ、０．２７８ｍｍｏｌ）の混合物を圧力バイアル中において、脱気したジオキサン（１．５ｍＬ）中で撹拌した。メタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ３）（４．８ｍｇ、９．２８μｍｏｌ）を加え、バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で（３回）置換した。混合物を８０℃で３時間加熱し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（６２ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、８２．０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{46}$Ｈ$_{60}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$Ｓｉについての計算値８１１．４；実測値８１１．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．０１－７．９７（ｍ，１Ｈ），７．９５（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６１－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｓ，３Ｈ），４．６５－４．４０（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．８６（ｍ，１Ｈ），３．８４－３．５１（ｍ，３Ｈ），３．３８－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．３６（ｍ，３Ｈ），２．３０－２．０５（ｍ，３Ｈ），１．８０－１．５５（ｍ，５Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），１．１９－１．１１（ｍ，２Ｈ），０．９３－０．８３（ｍ，１８Ｈ），０．５８（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３０４】

【化２０６】



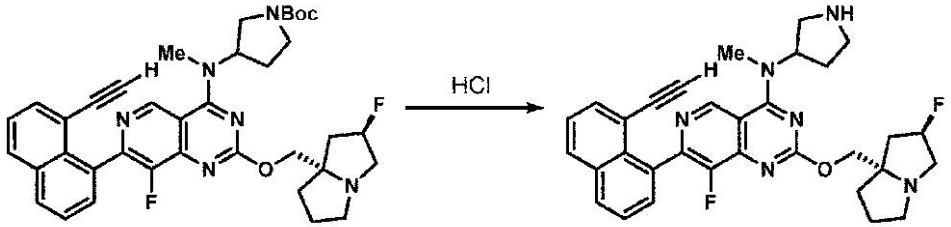
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ＴＨＦ（３ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２８５ｍｇ、０．３５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、０．４２２ｍＬ、０．４２２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（１９９ｍｇ、０．３０４ｍｍｏｌ、８６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{37}$Ｈ$_{40}$Ｆ$_2$

N_6O_3についての計算値６５５．３；実測値６５５．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９２（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４４－５．１５（ｍ，２Ｈ），４．４５－４．２３（ｍ，２Ｈ），３．９３－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７６－３．５３（ｍ，１Ｈ），３．４３（ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，４Ｈ），３．３６－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．０７－２．９３（ｍ，１Ｈ），２．６０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），２．４２－２．１０（ｍ，６Ｈ），２．０２－１．８８（ｍ，３Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．

【０３０５】

【化２０７】

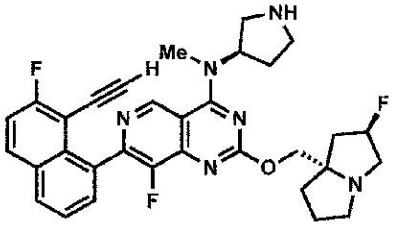


工程３：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの調製

アセトニトリル（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（１４０ｍｇ、０．２１４ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌの溶液（ジオキサン中４Ｍ　０．５４ｍＬ、２．１４０ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、次に１－メチルイミダゾール（０．２６ｍＬ、３．２１０ｍｍｏｌ）の添加によって塩基性にした。溶液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{32}H_{32}F_2N_6O$についての計算値５５５．３；実測値５５５．４。

【０３０６】

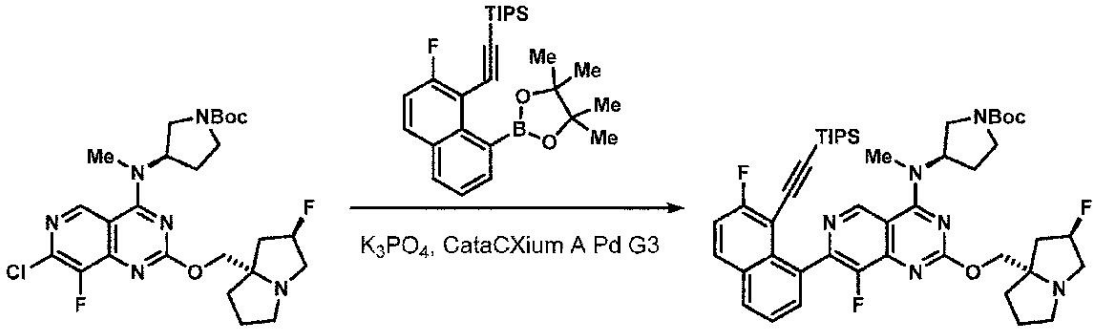
【化２０８】



中間体６５

７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

【化２０９】

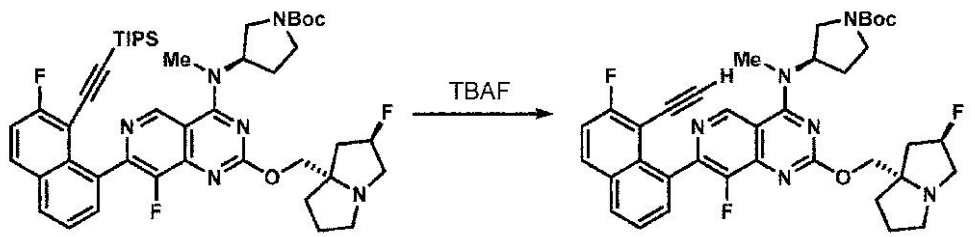


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３１．８ｍｇ、０．０５９ｍｍｏｌ）、（（２－フルオロ－８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）トリイソプロピルシラン（４０ｍｇ、０．０８８ｍｍｏｌ）及びリン酸三カリウムの溶液（水中１．５Ｍ、０．１２ｍＬ、０．１７７ｍｍｏｌ）の混合物を圧力バイアル中において、脱気したジオキサン（１．５ｍＬ）中で撹拌した。メタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（ｃａｔａＣＸｉｕｍ Ａ Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ Ｇｅｎ３）（４．３ｍｇ、５．８９μｍｏｌ）を加え、バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で（３回）置換した。混合物を８０℃で３時間加熱し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（６２ｍｇ、０．０７６ｍｍｏｌ、８２．０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ Ｃ$_{46}$Ｈ$_{59}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_3$Ｓｉについての計算値８２９．７；実測値８２９．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ ９．３０－９．１５（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．６６－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｓ，１Ｈ），５．６３－５．３６（ｍ，３Ｈ），３．９５－３．６６（ｍ，３Ｈ），３．６０－３．４６（ｍ，２Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．４４－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．７２－２．２３（ｍ，８Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），０．９９－０．８３（ｍ，１８Ｈ），０．６５－０．４９（ｍ，３Ｈ）．

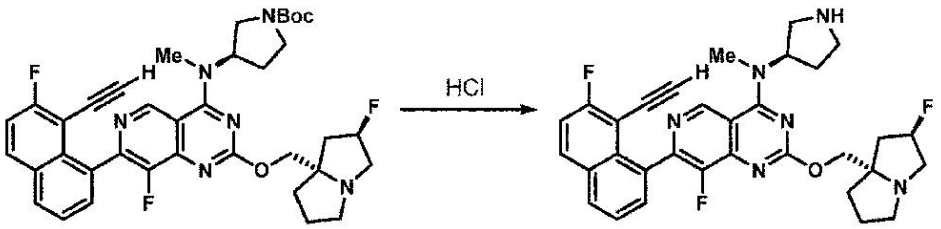
【０３０７】

【化２１０】

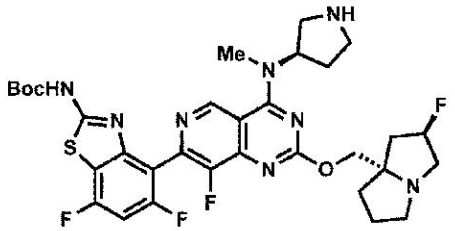


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ

－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製
ＴＨＦ（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（８－フルオロ－７－（７－フルオロ－８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０６０ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＴＢＡＦ（ＴＨＦ中１Ｍ、０．０７２ｍＬ、０．０７２ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を３０分間撹拌した。混合物を濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（２２ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、５４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ $C_{37}H_{39}F_3N_6O_3$についての計算値６７３．３；実測値６７３．３。
【０３０８】
【化２１１】

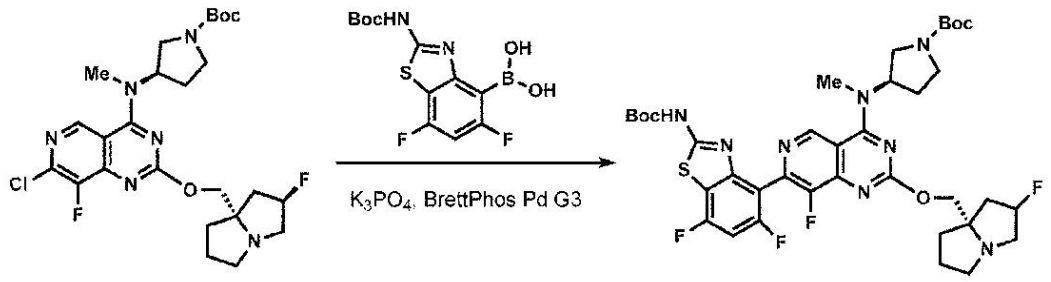


工程３：７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの調製
アセトニトリル（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（２２ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌの溶液（ジオキサン中４Ｍ、０．０８２ｍＬ、０．３２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、次に１－メチルイミダゾール（０．０３９ｍＬ、０．４９１ｍｍｏｌ）の添加によって塩基性にした。溶液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$ $C_{32}H_{31}F_3N_6O$についての計算値５７３．３；実測値５７３．４。
【０３０９】
【化２１２】

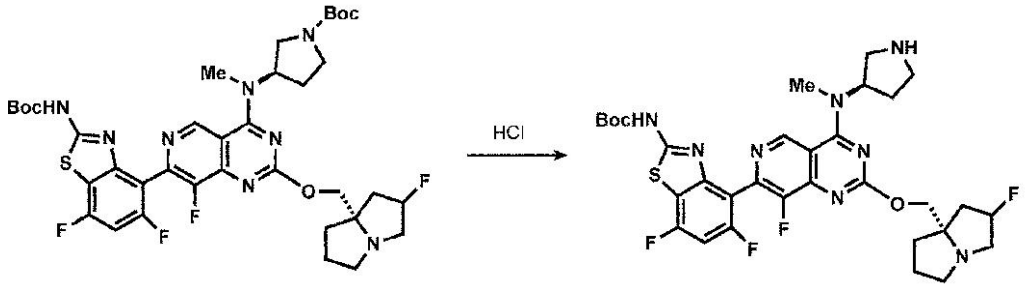


中間体６６
ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（メチル（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）アミノ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７

－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート
【化２１３】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製
ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３３ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）、（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）ボロン酸（２０ｍｇ、０．０６１ｍｍｏｌ）及びリン酸三カリウムの溶液（水中１．５Ｍ、０．１２ｍＬ、０．１８２ｍｍｏｌ）の混合物を圧力バイアル中において、脱気したジオキサン（１．０ｍＬ）中で撹拌した。［（２－ジ－シクロヘキシルホスフィノ－３，６－ジメトキシ－２’，４’，６’－トリイソプロピル－１，１’－ビフェニル）－２－（２’－アミノ－１，１’－ビフェニル）］パラジウム（ＩＩ）メタンスルホネートメタンスルホネート（ＢＲＥＴＴＰＨＯＳ　ＰＤ　Ｇ３）（５．５ｍｇ、６．０６μｍｏｌ）を加え、バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で（３回）置換した。混合物を８５℃で３時間加熱し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（３４ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ、７１％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{44}F_4N_8O_5S$についての計算値７８９．３；実測値７８９．６。
【０３１０】
【化２１４】

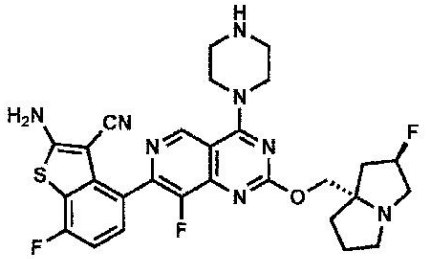


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（メチル（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）アミノ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート
アセトニトリル（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ）－３－（（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピ

ロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（３４ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌの溶液（ジオキサン中４Ｍ、０．１０８ｍＬ、０．４３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、１－メチルイミダゾール（０．０５２ｍＬ、０．６４６ｍｍｏｌ）の添加によって塩基性にした。溶液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{37}H_{44}F_4N_8O_5S$についての計算値６８９．３；実測値６８９．４。

【０３１１】

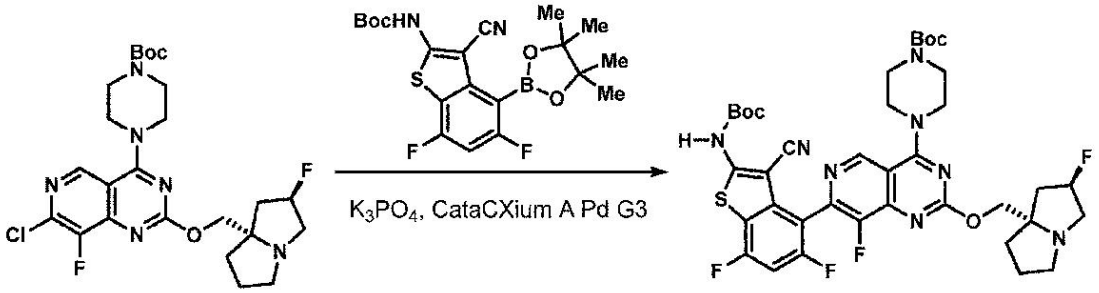
【化２１５】



中間体６７

２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

【化２１６】



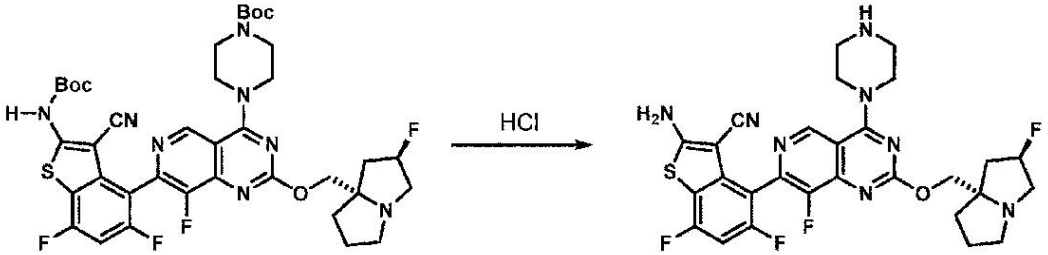
工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－シアノ－７－フルオロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（Ｒ）－３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（５０ｍｇ、０．０９５ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル（３－シアノ－７－フルオロ－４－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－２－イル）カルバメート（６７ｍｇ、０．１６２ｍｍｏｌ）及びリン酸三カリウムの溶液（水中１．５Ｍ、０．１９ｍＬ、０．２８６ｍｍｏｌ）の混合物を圧力バイアル中において、脱気したジオキサン（２ｍＬ）中で撹拌した。メタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（ｃａｔａＣＸｉｕｍ　ＡＰａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ３）（６．９ｍｇ、９．５２μｍｏｌ）を加え、バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で（３回）置換した。混合物を８０℃で２時間加熱し、濃縮し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ

、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：９５％の５：９５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）／５％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３６．８ｍｇ、０．４７０ｍｍｏｌ、４９．５％の収率）を黄色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{38}$Ｈ$_{43}$Ｆ$_3$Ｎ$_8$Ｏ$_5$Ｓについての計算値７８１．３；実測値７８１．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１２（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．５７（ｍ，１Ｈ），７．４２（ｔ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，０．５Ｈ），７．１９（ｔ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，０．５Ｈ），５．６８－５．３９（ｍ，１Ｈ），５．１２－４．６０（ｍ，２Ｈ），４．２８－３．４４（ｍ，１１Ｈ），３．３５－３．１０（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．２１（ｍ，７Ｈ），１．５８（ｓ，９Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）．

【０３１２】

【化２１７】

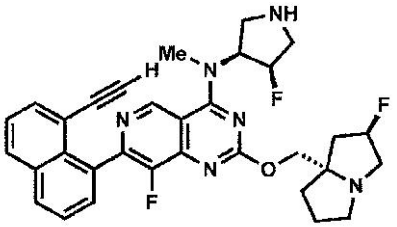


工程２：２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリルの調製

アセトニトリル（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（７－（２－（（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）アミノ）－３－シアノ－７－フルオロベンゾ［ｂ］チオフェン－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１３ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌの溶液（ジオキサン中４Ｍ、０．０４２ｍＬ、０．１６６ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、次に１－メチルイミダゾール（０．０２０ｍＬ、０．２５０ｍｍｏｌ）の添加によって塩基性にした。溶液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{28}$Ｈ$_{27}$Ｆ$_3$Ｎ$_8$ＯＳについての計算値５８１．２；実測値５８１．３。

【０３１３】

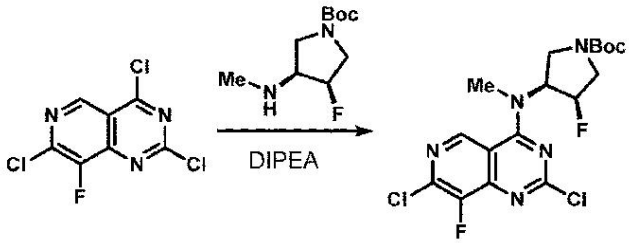
【化２１８】



中間体６８

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチルピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

【化２１９】

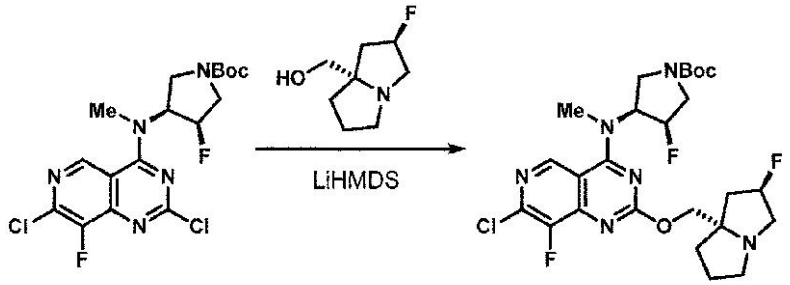


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３７５ｍｇ、１．４８４ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。この溶液にＤＩＰＥＡ（０．５７０ｍＬ、３．２７ｍｍｏｌ）を加えた後、２ｍＬのＣＨ２Ｃｌ２中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（メチルアミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの溶液（国際公開第２０２２／１７３７２２号パンフレットに記載されるように調製された、３２４ｍｇ、１．４８４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を室温に温め、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により直接精製して、所望の生成物（４１５ｍｇ、０．９５６ｍｍｏｌ、６４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　Ｃ１７Ｈ１９Ｃｌ２Ｆ２Ｎ５Ｏ２についての計算値４３４．１；実測値４３４．１；１Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ３）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），５．７１－５．４１（ｍ，１Ｈ），５．４０－５．１５（ｍ，１Ｈ），４．０１－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６７（ｓ，３Ｈ），１．５３（ｓ，９Ｈ）．

【０３１４】

【化２２０】



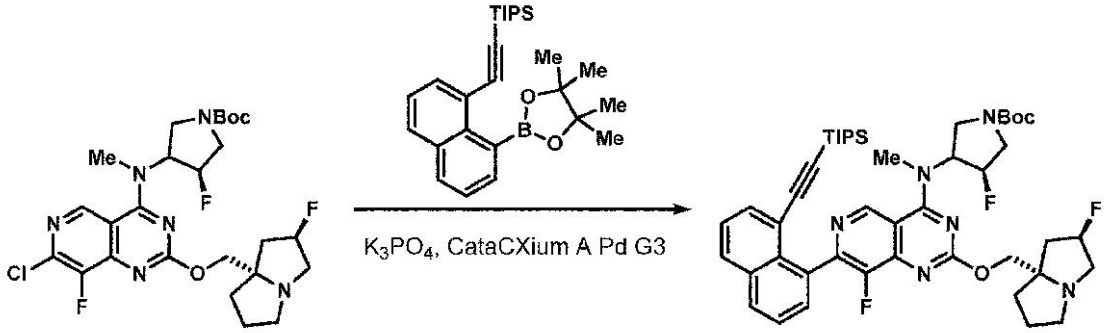
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレートの調製

無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート（４１５ｍｇ、０．９５６ｍｍｏｌ）及び（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール、ＨＣｌ（２０６ｍｇ、１．０５１ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ、２．３８９ｍＬ、２．３８９ｍｍｏｌ）を、室温でシリンジを介して滴下して加えた。混合物を１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ３Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃの勾配）により直接精製して、所望の生成物（２７１ｍｇ、０．４８７ｍｍｏｌ、５１％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］＋　Ｃ２５Ｈ３２ＣｌＦ３Ｎ６Ｏ３についての計算

値５５７．２；実測値５５７．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．００（ｓ，１Ｈ），５．７０－５．０３（ｍ，３Ｈ），４．５８－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９８－３．６９（ｍ，４Ｈ），３．６１（ｓ，３Ｈ），３．５５－２．８３（ｍ，４Ｈ），２．５６－２．１７（ｍ，３Ｈ），２．１１－１．８７（ｍ，３Ｈ），１．５２（ｓ，９Ｈ）．

【０３１５】

【化２２１】

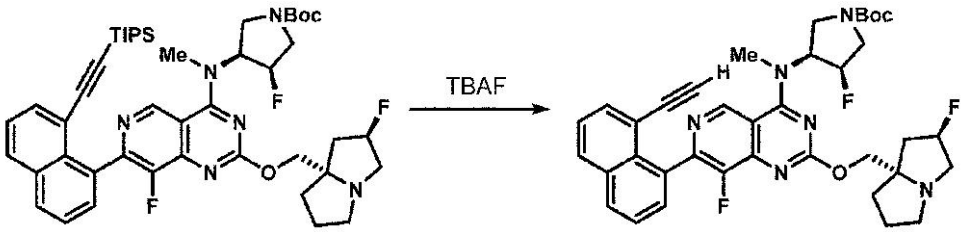


工程３：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレート（１２０ｍｇ、０．２１５ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（１４０ｍｇ、０．３２３ｍｍｏｌ）及びリン酸三カリウムの溶液（水中１．５Ｍ、０．４３ｍＬ、０．６４６ｍｍｏｌ）の混合物を圧力バイアル中において、脱気したジオキサン（５ｍＬ）中で撹拌した。メタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ３）（１５．７ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で（３回）置換した。混合物を８０℃で３時間加熱し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（１４９ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ、８３％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{46}$Ｈ$_{59}$Ｆ$_3$Ｎ$_6$Ｏ$_3$Ｓｉについての計算値８２９．４；実測値８２９．７；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．４２－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．０４－７．９０（ｍ，２Ｈ），７．８８－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５７（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．２Ｈｚ，１Ｈ），５．８５－５．１２（ｍ，４Ｈ），４．６０－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．０５－３．７５（ｍ，４Ｈ），３．６７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．１Ｈｚ，３Ｈ），３．５５－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９２－１．６３（ｓ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ），０．９６－０．８１（ｍ，１８Ｈ），０．７０－０．５４（ｍ，３Ｈ）．

【０３１６】

【化２２２】

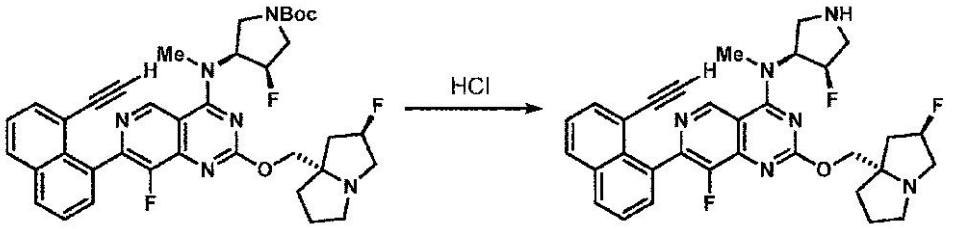


工程４：ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル（３Ｒ，４Ｓ）－３－フルオロ－４－（（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－カルボキシレート（１４９ｍｇ、０．１８０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（２ｍＬ）に溶解させた。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．２１６ｍＬ、０．２１６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。３０分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のEt_3N／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（９７ｍｇ、０．１４４ｍｍｏｌ、８０％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{37}H_{39}F_3N_6O_3$についての計算値６７３．３；実測値６７３．７；^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ９．３４－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．０６－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．８１－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．６６－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．０５－５．０５（ｍ，４Ｈ），４．７３－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．０９（ｍ，１Ｈ），４．０４－３．７４（ｍ，４Ｈ），３．６９（ｄ，Ｊ＝６．６Ｈｚ，３Ｈ），３．５５－２．９３（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．５９（ｍ，３Ｈ），１．５４（ｓ，９Ｈ）．

【０３１７】

【化２２３】



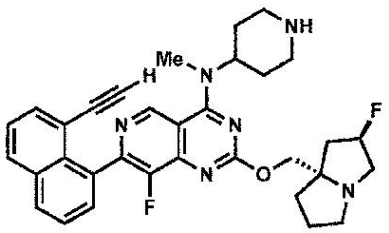
工程５：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチルピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミンの調製

アセトニトリル（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）アゼチジン－１－カルボキシレート（９６ｍｇ、０．１４３ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌの溶液（ジオキサン中４Ｍ、０．３５７ｍＬ、１．４２７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、次に１－メチルイミダゾール（０．１７１ｍＬ、２．１４０ｍｍｏｌ）の添加によって塩基性にした。溶液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ

／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{32}H_{31}F_3N_6O$についての計算値５７３．３；実測値５７３．４。

【０３１８】

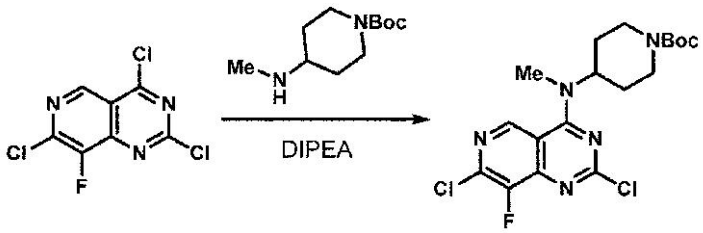
【化２２４】



中間体６９

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン

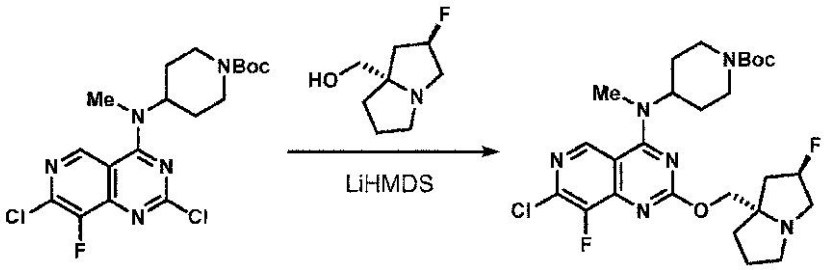
【化２２５】



工程１：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製　ＤＣＭ（１５ｍＬ）中の２，４，７－トリクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５００ｍｇ、１．９８１ｍｍｏｌ）の溶液を０℃に冷却した。この溶液にＤＩＰＥＡ（０．７６１ｍＬ、４．３６ｍｍｏｌ）を加えた後、２ｍＬのCH_2Cl_2中のｔｅｒｔ－ブチル４－（メチルアミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの溶液（４２４ｍｇ、１．９８１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を０℃で１時間撹拌した。混合物を室温に温め、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により直接精製して、所望の生成物（７５８ｍｇ、１．７６２ｍｍｏｌ、８９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{18}H_{22}Cl_2FN_5O_2$についての計算値４３０．１；実測値４３４．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．９９（ｓ，１Ｈ），４．９２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），４．３４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，２Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），２．９２（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，２Ｈ），１．９２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．７Ｈｚ，２Ｈ），１．８２（ｑｄ，Ｊ＝１２．３，４．４Ｈｚ，２Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．

【０３１９】

【化２２６】

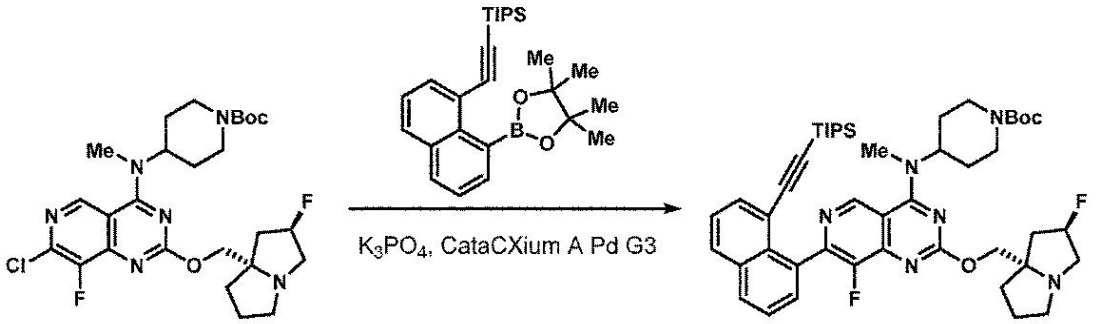


工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

無水ＴＨＦ（１５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（２，７－ジクロロ－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（７５８ｍｇ、１．７６２ｍｍｏｌ）及び（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メタノール、ＨＣｌ（３７９ｍｇ、１．９３８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＬｉＨＭＤＳ（ＴＨＦ中１Ｍ、４．４ｍＬ、４．４０ｍｍｏｌ）を、室温でシリンジを介して滴下して加えた。混合物を１８時間撹拌し、濃縮し、フラッシュカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃの勾配）により直接精製して、所望の生成物（６０６ｍｇ、１．０９６ｍｍｏｌ、６２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{26}$Ｈ$_{35}$ＣｌＦ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$についての計算値５５３．２；実測値５５３．５；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　８．８６（ｓ，１Ｈ），５．３２（ｓ，１Ｈ），４．９７－４．７５（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．２１（ｍ，４Ｈ），４．１４（ｑ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０２－３．４８（ｍ，２Ｈ），３．３２（ｓ，３Ｈ），２．９５（ｓ，４Ｈ），２．５１－２．１５（ｍ，３Ｈ），２．１６－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．６３（ｍ，５Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ）．

【０３２０】

【化２２７】



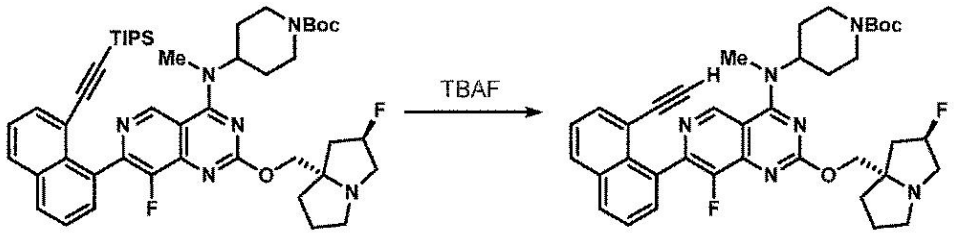
工程３：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．２７１ｍｍｏｌ）、トリイソプロピル（（８－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）ナフタレン－１－イル）エチニル）シラン（１７７ｍｇ、０．４０７ｍｍｏｌ）及びリン酸三カリウムの溶液（水中１．５Ｍ、０．５４ｍＬ、０．８１４ｍｍｏｌ）の混合物を圧力バイアル中において、脱気したジオキサン（５ｍＬ）中で撹拌した。メタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（ｃａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐａｌｌａｄａｃｙｃｌｅ　Ｇｅｎ３）（１９．８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を加え、バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で（３回）置換した。混合物を８０℃で３時間加熱し、濃縮し、カラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_3$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により直接精製して、所望の生成物（１７３ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ、７７％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{47}$Ｈ$_{62}$Ｆ$_2$Ｎ$_6$Ｏ$_3$Ｓｉについての計算値

８２５．５；実測値８２５．９；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１７（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０１－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．９４（ｄｄ，Ｊ＝８．３，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６０－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．４８－５．１３（ｍ，２Ｈ），４．９４－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．３３（ｍ，５Ｈ），３．３４（ｄ，Ｊ＝３．８Ｈｚ，３Ｈ），３．２２－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．３９－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．０４－１．７８（ｍ，８Ｈ），１．５１（ｓ，９Ｈ），０．９２－０．８０（ｍ，１８Ｈ），０．５８（ｑｕｉｎ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３２１】

【化２２８】

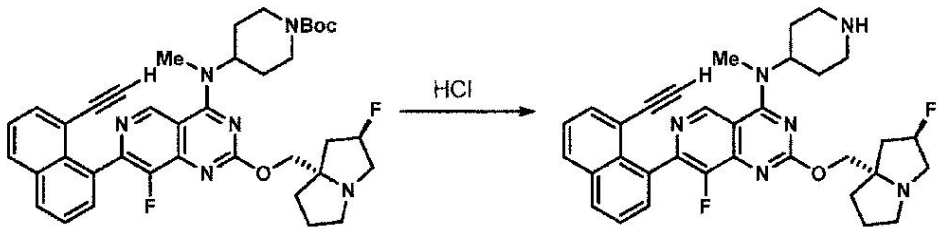


工程４：ｔｅｒｔ－ブチル４－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（８－（（トリイソプロピルシリル）エチニル）ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（１７３ｍｇ、０．２１０ｍｍｏｌ）をＴＨＦ（３ｍＬ）に溶解させた。ＴＢＡＦ溶液（ＴＨＦ中１．０Ｍ、０．２５２ｍＬ、０．２５２ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。３０分後、反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５％のＥｔ$_{3}$Ｎ／ヘキサンとともに５０→１００％のＥｔＯＡｃ）により精製して、所望の生成物（９３ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ、６６％の収率）を得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　Ｃ$_{38}$Ｈ$_{42}$Ｆ$_{2}$Ｎ$_{6}$Ｏ$_{3}$についての計算値６６９．３；実測値６６９．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_{3}$）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．９３（ｍ，２Ｈ），７．７７（ｄｄ，Ｊ＝７．２，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．６７－７．５６（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４２（ｍ，１Ｈ），５．５９－５．２４（ｍ，１Ｈ），５．０６－４．７３（ｍ，２Ｈ），４．６５－４．２１（ｍ，５Ｈ），３．３９（ｓ，３Ｈ），３．３３（ｓ，１Ｈ），３．１０－２．８９（ｍ，３Ｈ），２．７０（ｓ，１Ｈ），２．２２－２．１０（ｍ，２Ｈ），２．０３－１．６０（ｍ，８Ｈ），１．５５－１．４８（ｍ，９Ｈ）．

【０３２２】

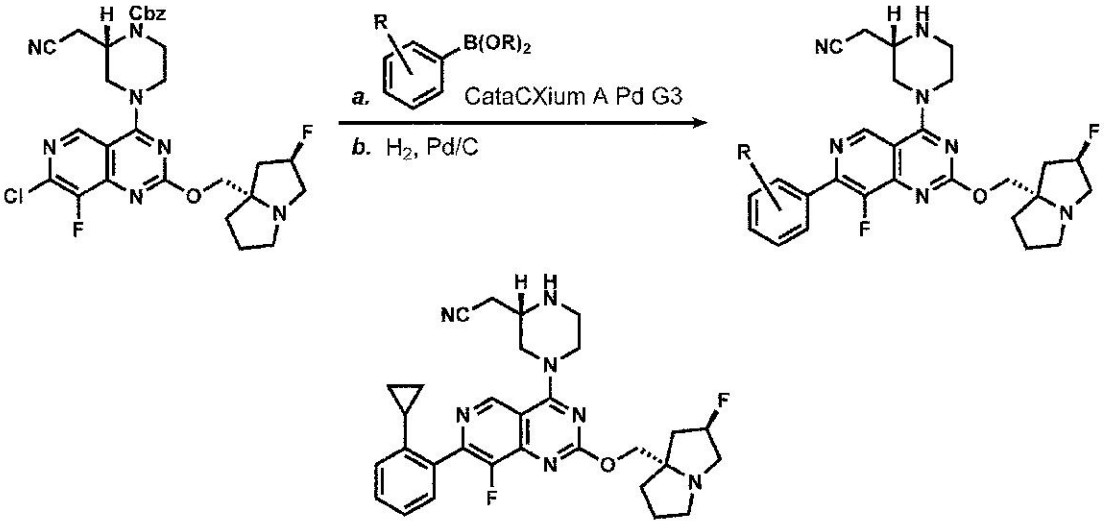
【化２２９】



工程５：７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４

－アミンの調製
アセトニトリル（２ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル４－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－カルボキシレート（９３ｍｇ、０．１３９ｍｍｏｌ）の溶液にＨＣｌの溶液（ジオキサン中４Ｍ、０．３４８ｍＬ、１．３９１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌し、次に１－メチルイミダゾール（０．１６６ｍＬ、２．０８６ｍｍｏｌ）の添加によって塩基性にした。溶液を濃縮し、さらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{33}H_{34}F_2N_6O$についての計算値５６９．７；実測値５６９．５。

【０３２３】
以下の中間体の調製のための一般的スキーム：
【化２３０】



中間体７０
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
工程１：（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレートの調製
ジオキサン（３ｍＬ）中のベンジル（Ｓ）－４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－（シアノメチル）ピペラジン－１－カルボキシレート（３００ｍｇ、０．５０２ｍｍｏｌ）の撹拌溶液に（２－シクロプロピルフェニル）ボロン酸（１６３ｍｇ、１．００３ｍｍｏｌ）及びリン酸カリウム溶液（２．０Ｍ、１．０ｍＬ、２．００７ｍｍｏｌ）を加えた。窒素を５分間にわたって溶液に通してスパージし、ＣａｔａＣＸｉｕｍ　Ａ　Ｐｄ　Ｇ３（３６．５ｍｇ、０．０５０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物をマイクロ波反応器中において１００℃で２時間加熱した。完了後、反応混合物を冷水（５０ｍＬ）でクエンチし、酢酸エチル（３×５０ｍＬ）で抽出した。組み合わされた有機層を硫酸ナトリウムで乾燥させ、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（３５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精

製して、所望の生成物（２００ｇ、０．２２９ｍｍｏｌ、４５．７％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{38}H_{40}F_2N_7O_3$についての計算値６８０．３；実測値６８０．２。

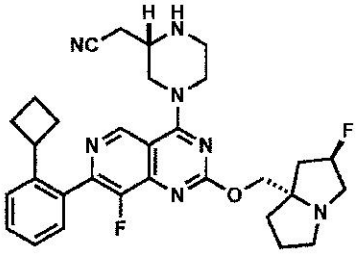
【０３２４】

工程２：２－（（Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルの調製

エタノール（５ｍＬ）中のベンジル（Ｓ）－２－（シアノメチル）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（２００ｍｇ、０．２９４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にＰｄ／Ｃ（１５７ｍｇ、０．１４７ｍｍｏｌ）を室温で加えた。得られた懸濁液を水素雰囲気（バルーン）下で２時間撹拌した。反応混合物をＤＣＭ／ＭｅＯＨ（１：１、２０ｍＬ）パッドで溶離しながら珪藻土のパッドに通して濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣を逆相カラムクロマトグラフィー［希釈剤としてのＴＨＦ：水：ＡＣＮ（５０：２０：３０）及び溶離剤としての１０ｍＭの重炭酸アンモニウム中７５％のＡＣＮ］により精製して、所望の生成物（８０ｍｇ、０．１４２ｍｍｏｌ、４８％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{30}H_{34}F_2N_7O$についての計算値５４６．３；実測値５４６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，３Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．２０Ｈｚ，１Ｈ），４．４５（ｄｄ，Ｊ＝１１．６０，Ｈｚ，２Ｈ），３．９５（ｍ，２Ｈ），３．３１（ｍ，１Ｈ），３．０２－３．１０（ｍ，６Ｈ），２．７４－２．７７（ｍ，５Ｈ），２．０５－２．０６（ｍ，３Ｈ），１．７９－１．８２（ｍ，４Ｈ），０．７８（ｄｄ，Ｊ＝２．００，４．４０Ｈｚ，２Ｈ），０．６３（ｄｄ，Ｊ＝２．００，５．００Ｈｚ，２Ｈ）．

【０３２５】

【化２３１】

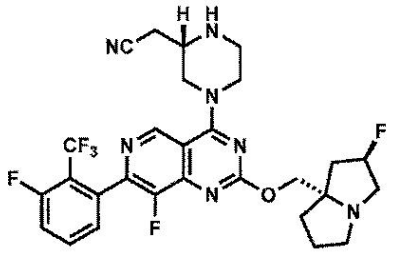


中間体７１

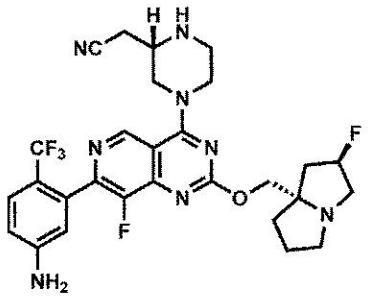
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

この中間体を、（２－シクロプロピルフェニル）ボロン酸の代わりに（２－シクロブチルフェニル）ボロン酸を用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{31}H_{36}F_2N_7O$についての計算値５６０．３；実測値５６０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）：９．１１（ｓ，１Ｈ），７．５０－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．３５－７．２９（ｍ，２Ｈ），５．３０－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．４５－４．４３（ｍ，２Ｈ），４．１７－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．６０（ｍ，１Ｈ），３．３９（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０２（ｍ，６Ｈ），２．８８－２．７４（ｍ，５Ｈ），２．０５－１．９３（ｍ，７Ｈ），１．８１－１．６８（

ｍ，５Ｈ）．
【０３２６】
【化２３２】



中間体７２
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
この中間体を、（２－シクロプロピルフェニル）ボロン酸の代わりに３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸を用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{28}F_6N_7O$についての計算値５９２．２；実測値５９２．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．１１（ｓ，１Ｈ），７．８７－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．７０（ｔ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６０Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．６０Ｈｚ，１Ｈ），４．４４（ｄ，Ｊ＝１２．００Ｈｚ，１Ｈ），４．３３（ｄ，Ｊ＝１３．２０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１０．４０Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｄ，Ｊ＝１０．４０Ｈｚ，１Ｈ），３．４０（ｍ，１Ｈ），３．０７－３．１７（ｍ，６Ｈ），２．７４－２．８２（ｍ，５Ｈ），２．０５－２．１４（ｍ，３Ｈ），１．７７－１．８５（ｍ，３Ｈ）．
【０３２７】
【化２３３】

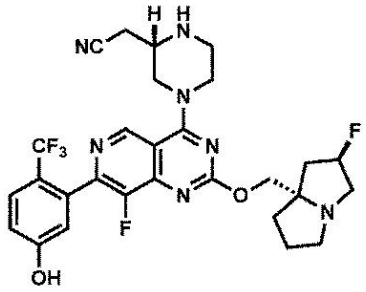


中間体７３
２－（（Ｓ）－４－（７－（５－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
この中間体を、（２－シクロプロピルフェニル）ボロン酸の代わりに５－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェニルボロン酸を用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{29}F_5N_8O$についての計算値５８９．２；実測値５８９．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（４００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）：δ　９．０７（ｓ，１Ｈ），７．４７（ｄ，Ｊ＝８．４０Ｈｚ，１Ｈ），６．７５（ｄｄ，Ｊ＝２．００，８．６０Ｈｚ，１Ｈ），６．５７（ｄ，Ｊ＝２．００Ｈｚ，１Ｈ），５．９９（ｓ，２Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．６０Ｈｚ，１Ｈ），４．４３（ｄ，Ｊ＝１１

．６０Ｈｚ，１Ｈ），４．３１（ｄ，Ｊ＝１１．６０Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｍ，２Ｈ），３．３９－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．１６－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．８７－２．７４（ｍ，５Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．７７（ｍ，３Ｈ）．

【０３２８】

【化２３４】



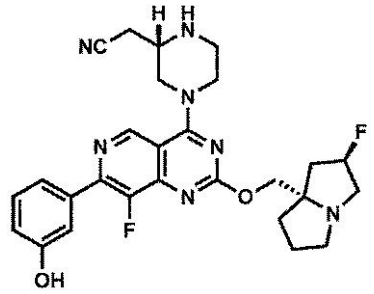
中間体７４

２－（（Ｓ）－４－（７－（５－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

この中間体を、（２－シクロプロピルフェニル）ボロン酸の代わりに３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－４－（トリフルオロメチル）フェノールを用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{29}F_5N_7O_2$についての計算値５９０．２；実測値５９０．２。

【０３２９】

【化２３５】



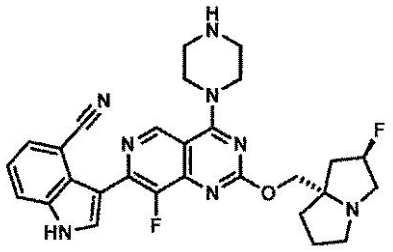
中間体７５

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（３－ヒドロキシフェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

この中間体を、（２－シクロプロピルフェニル）ボロン酸の代わりに（３－ヒドロキシフェニル）ボロン酸を用いて、上記の一般的な手順に従って調製した。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{27}H_{30}F_2N_7O_2$についての計算値５２２．２；実測値５２２．２。

【０３３０】

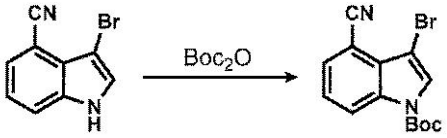
【化２３６】



中間体７６

３－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル

【化２３７】

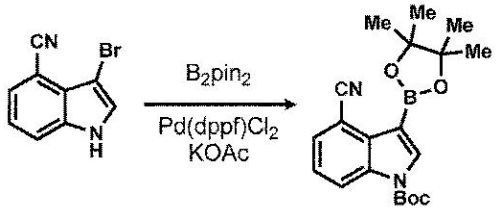


工程１：ｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－４－シアノ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートの調製

ＤＣＭ（１０ｍＬ）中の３－ブロモ－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル（２００ｍｇ、０．９０５ｍｍｏｌ）、Ｅｔ３Ｎ（０．２６５ｍＬ、１．９０ｍｍｏｌ）及び二炭酸ジ－ｔｅｒｔ－ブチル（０．２３１ｍＬ、０．９９５ｍｍｏｌ）の溶液を４０℃で２時間加熱した。反応混合物を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→３５％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（２７０ｍｇ、０．８４ｍｍｏｌ、９３％の収率）を白色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $C_{14}H_{14}BrN_2O_2$についての計算値３２１．０；実測値３２１．０；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ ８．５０（ｂｒ ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８１（ｓ，１Ｈ），７．６７（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ）．

【０３３１】

【化２３８】



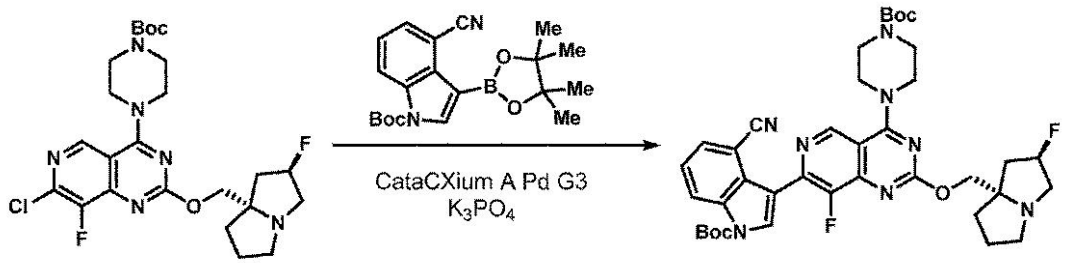
工程２：ｔｅｒｔ－ブチル４－シアノ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートの調製

ジオキサン（１０ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－ブロモ－４－シアノ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（２５０ｍｇ、０．７７８ｍｍｏｌ）、ビス（ピナコラト）ジボロン（２９６ｍｇ、１．１６８ｍｍｏｌ）及び酢酸カリウム（２２９ｍｇ、２．３３５ｍｍｏｌ）の懸濁液に１，１’－ビス（ジフェニルホスフィノ）フェロセンジクロロパラジウム（ＩＩ）（２８．５ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）を加えた。反応バイアルを密閉し、次に９０℃で１２時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（２０ｍＬ）で希釈し、濾過した。濾液を濃縮し、粗残渣をカラムクロマトグラフィー（５→４０％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（１０５ｍｇ、０．２９ｍｍｏｌ、３７％の収

率）を透明な油として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{20}H_{26}BN_2O_4$についての計算値３６９．２；実測値３６９．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，$CDCl_3$）δ　８．４８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１０（ｓ，１Ｈ），７．６５（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｔ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），１．７０（ｓ，９Ｈ），１．４５（ｓ，１２Ｈ）．

【０３３２】

【化２３９】

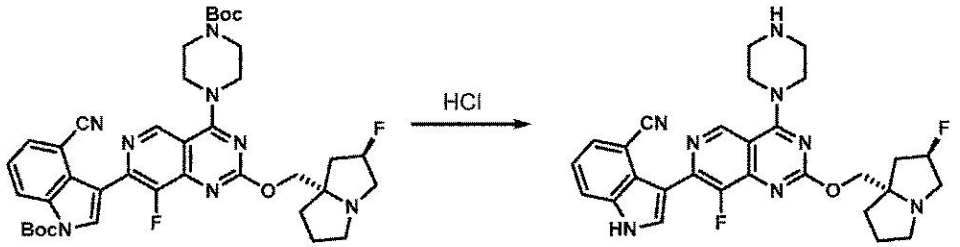


工程３：ｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－シアノ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレートの調製

ｔｅｒｔ－ブチル４－（７－クロロ－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－カルボキシレート（１５０ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）、ｔｅｒｔ－ブチル４－シアノ－３－（４，４，５，５－テトラメチル－１，３，２－ジオキサボロラン－２－イル）－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（１０５ｍｇ、０．２８６ｍｍｏｌ）及びメタンスルホナト（ジアダマンチル－ｎ－ブチルホスフィノ）－２’－アミノ－１，１’－ビフェニル－２－イル）パラジウム（ＩＩ）ジクロロメタン付加物（１０．４０ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）を密閉可能な反応バイアル中で固体として組み合わせた。バイアルを密閉した。雰囲気を排気し、窒素で置換した。脱気したジオキサン（２ｍｌ）及びリン酸カリウム溶液（水中２．０Ｍ、０．４３ｍｌ、０．８５７ｍｍｏｌ）を加え、反応混合物を１００℃で２時間加熱した。反応混合物をＥｔＯＡｃ（１０ｍＬ）で希釈し、濾過し、濃縮した。粗残渣をカラムクロマトグラフィー（０→１００％のＥｔＯＡｃ／ヘキサン）により精製して、所望の生成物（９０ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ、４４％の収率）を白色のワックスとして得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{38}H_{45}F_2N_8O_5$についての計算値７３１．８；実測値７３１．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，CD_3OD）δ　９．１７（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），８．２２（ｓ，１Ｈ），７．７４（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝５２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８４－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．２３（ｍ，２Ｈ），４．１６－４．０７（ｍ，３Ｈ），３．７７－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．３１－３．１７（ｍ，４Ｈ），３．０６－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．３４（ｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），２．３０－２．１９（ｍ，２Ｈ），２．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），１．９５－１．８７（ｍ，１Ｈ），１．７５（ｓ，９Ｈ），１．５４－１．５１（ｍ，９Ｈ）．

【０３３３】

【化２４０】



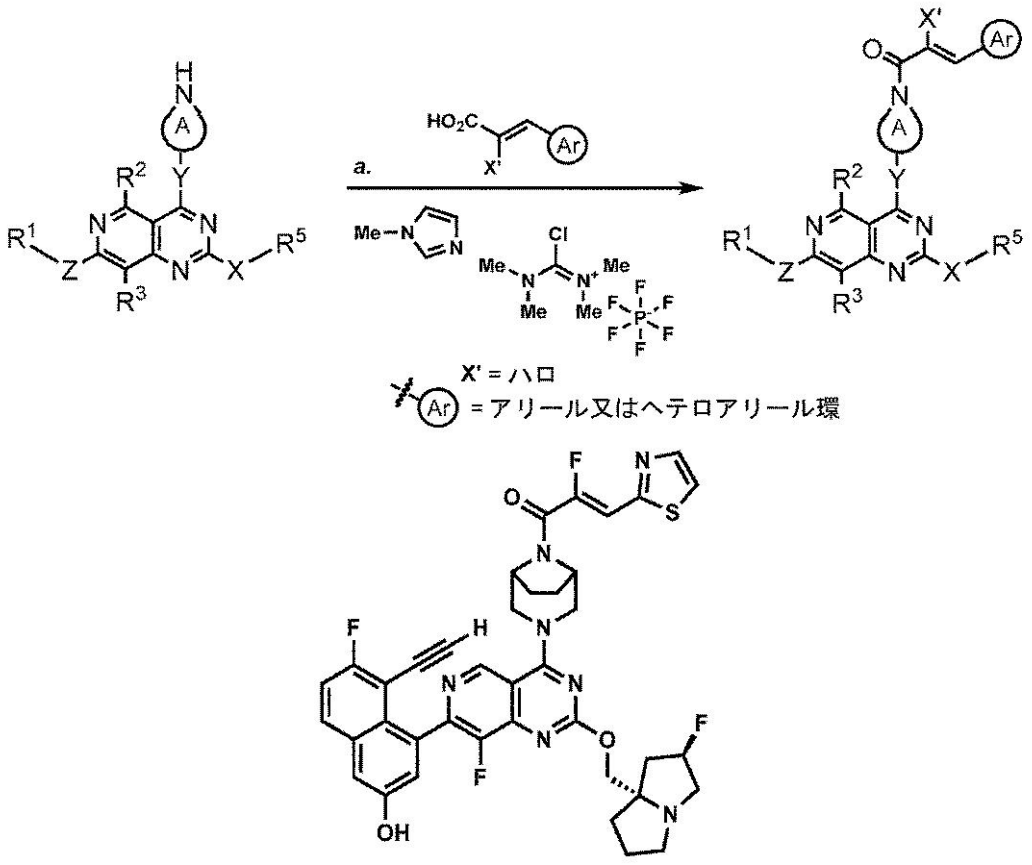
工程４：３－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリルの調製

ジオキサン（１ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル３－（４－（４－（ｔｅｒｔ－ブトキシカルボニル）ピペラジン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－４－シアノ－１Ｈ－インドール－１－カルボキシレート（８５ｍｇ、０．１１６ｍｍｏｌ）の室温の溶液にＨＣｌの溶液（ジオキサン中４．０Ｍ、０．３ｍＬ、１．２００ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。７時間後、反応混合物を濃縮した。粗残渣をさらに精製することなく次の工程で直接使用した（定量的収率を仮定した）。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{28}H_{29}F_2N_8O$についての計算値５３１．６；実測値５３１．３。

【０３３４】

ＫＲＡＳ阻害剤の調製

【化２４１】



実施例１

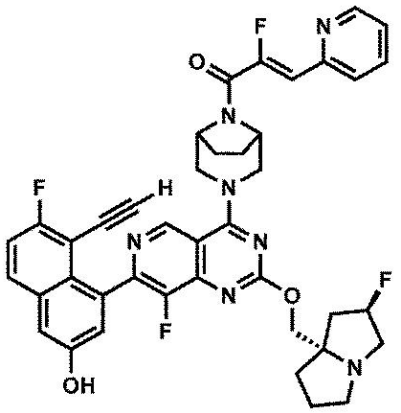
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロ

キシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（中間体１、８．６ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１２．４ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（７００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１１μＬ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２０ｍｇ、０．０７２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（８．９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、８２％の収率）を褐色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$　$C_{39}H_{34}F_4N_7O_3S$についての計算値７５６．２；実測値７５６．０；^1H ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．３３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．０１（ｍ，２Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．６Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝３３．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），５．３７－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１Ｈ），３．９０－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９０（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，５Ｈ）．

【０３３５】

【化２４２】



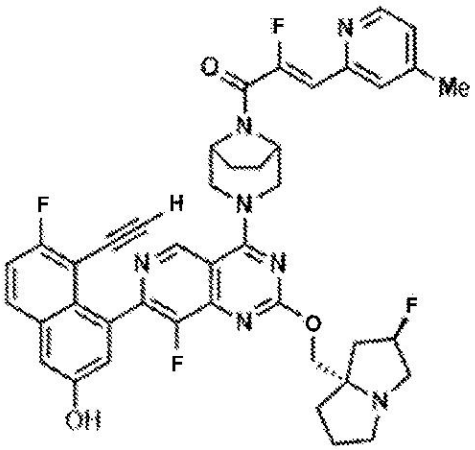
実施例２

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル

）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（中間体１Ａ、５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（５．６ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５μＬ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７６％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．９ｍｇ、７．８７μｍｏｌ、９５％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{41}H_{36}F_4N_7O_3$についての計算値７５０．２；実測値７５０．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．２０（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１３（ｍ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝３７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５９－４．４６（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９４（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．１７－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．８８－１．７０（ｍ，５Ｈ）．

【０３３６】

【化２４３】



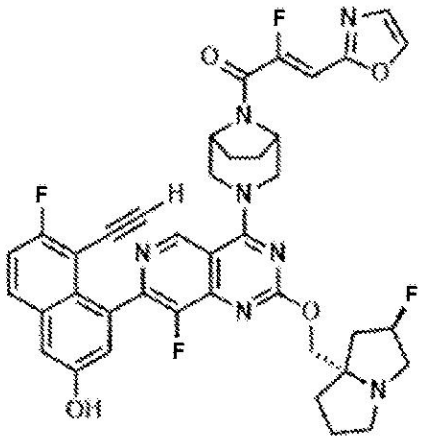
実施例３

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（中間体１Ａ、５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（４－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸（６．０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５μＬ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７２％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２８％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．６ｍｇ、４．７１μｍｏｌ、５７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{42}Ｈ_{38}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_3$についての計算値７６４．３；実測値７６４．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１０．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ）９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５１（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝３８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．１７（ｍ，１Ｈ），４．８３（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．７０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０５（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２１－１．９３（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．６８（ｍ，５Ｈ）．

【０３３７】

【化２４４】



実施例４

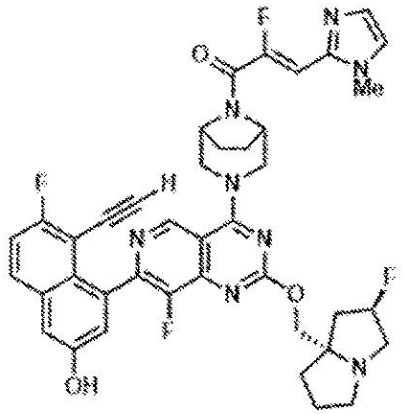
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－

イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリル酸（５．２ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５μＬ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２２％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．１ｍｇ、５．５４μｍｏｌ、６７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{39}Ｈ_{34}Ｆ_{4}Ｎ_{7}Ｏ_{4}$についての計算値７４０．３；実測値７４０．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．２１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．３１－８．２８（ｍ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝３４．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３７－５．１９（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．０Ｈｚ，１Ｈ），４．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８９－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０２（ｍ，３Ｈ）２．８７－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９１（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．７３（ｍ，５Ｈ）．

【０３３８】

【化２４５】



実施例５

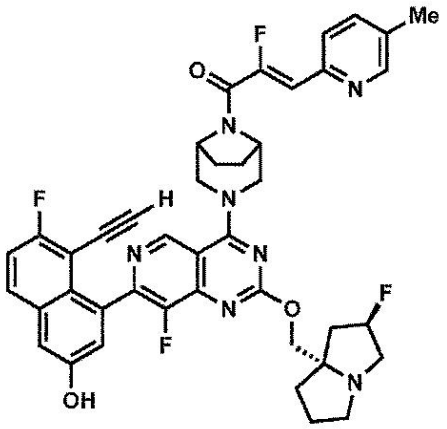
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イ

ル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（１－メチル－１Ｈ－イミダゾール－２－イル）アクリル酸（５．７ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５μＬ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８２％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／１８％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．１ｍｇ、５．４５μｍｏｌ、６５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{37}F_4N_8O_3$についての計算値７５３．３；実測値７５３．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ：（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝３４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．３７－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１０．４，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．７４（ｓ，３Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９２（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．７２（ｍ，６Ｈ）．

【０３３９】

【化２４６】



実施例６

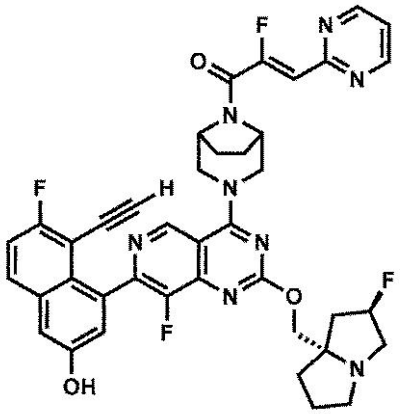
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸

（６．０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５μＬ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２２％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．１ｍｇ、５．３７μｍｏｌ、６４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{42}Ｈ_{38}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_3$についての計算値７６４．３；実測値７６４．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１０．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．５０（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，２Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝３８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２３－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０２（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．６９（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．９２－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．３３（ｓ，３Ｈ），２．２２－１．９２（ｍ，５Ｈ），１．９０－１．７４（ｍ，５Ｈ）．

【０３４０】

【化２４７】



実施例７

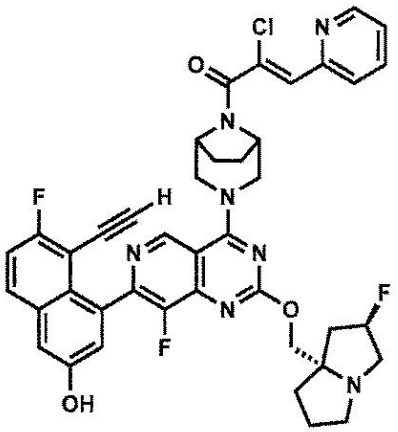
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（５．７ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５μＬ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．３

ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８５％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／１５％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．８ｍｇ、５．０６μｍｏｌ、６１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{35}F_4N_8O_3$についての計算値７５１．３；実測値７５１．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．１，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．７９（ｄ，Ｊ＝３４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４３－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８２（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．５４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．６Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８７－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９２（ｍ，５Ｈ），１．９０－１．７４（ｍ，５Ｈ）．

【０３４１】

【化２４８】



実施例８

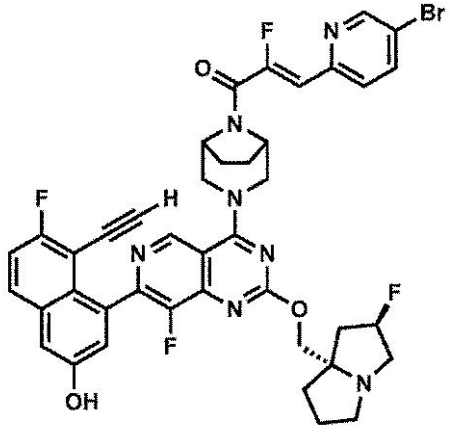
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－クロロ－３－（ピリジン－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．６ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４μＬ、０．０５０ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７．０ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（５０μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相

ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．５ｍｇ、７．１８μｍｏｌ、８６％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{41}Ｈ_{36}ＣｌＦ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{3}$についての計算値７６６．３；実測値７６６．２；$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．１８（ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．７０－８．６７（ｍ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．００－７．８９（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４３－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．３１（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），５．４６－５．２６（ｍ，１Ｈ），４．８２－４．４５（ｍ，４Ｈ），４．３６－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８８－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．２３－３．０８（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．８５（ｍ，１Ｈ），２．３２－１．９２（ｍ，６Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，４Ｈ）．

【０３４２】

【化２４９】



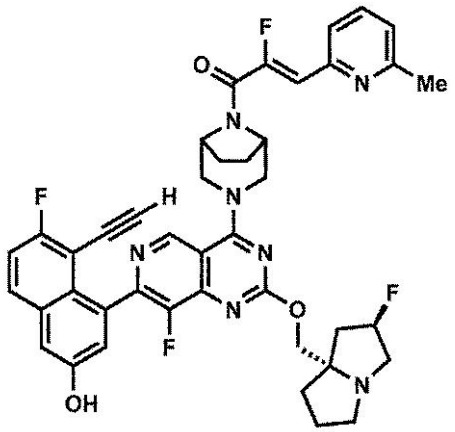
実施例９

（Ｚ）－３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロプロパ－２－エン－１－オン　４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（７．０ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－３－（５－ブロモピリジン－２－イル）－２－フルオロアクリル酸（５．７ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（９μＬ、０．１１７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（６．５ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．４ｍｇ、６．５μｍｏｌ、５

６％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　Ｃ$_{41}$Ｈ$_{35}$ＢｒＦ$_{4}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$についての計算値８２８．２；実測値８２８．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），８．７９（ｄ，Ｊ＝１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄｄ，Ｊ＝８．４，２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝３７．２Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．６９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．２２－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．９２（ｍ，５Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，５Ｈ）．

【０３４３】

【化２５０】



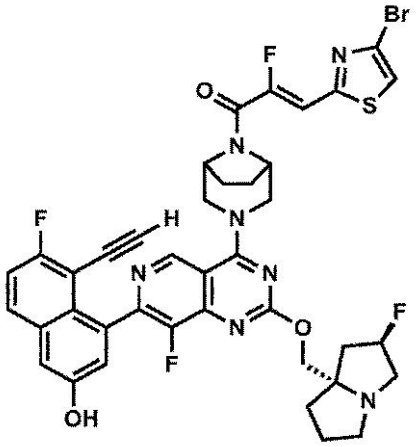
実施例１０

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（５－メチルピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン　４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸（３．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_{2}$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．３ｍｇ、６．９μｍｏｌ、８３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　Ｃ$_{42}$Ｈ$_{38}$Ｆ$_{4}$Ｎ$_{7}$Ｏ$_{3}$についての計算値７６４．３；実測値７６４．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１

Ｈ），８．００－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｄｄ，Ｊ＝７．９，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２５（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．７６（ｄ，Ｊ＝３８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３７－５．１８（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．７７（ｍ，２Ｈ），４．６８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．５２（ｄ，Ｊ＝１２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１４（ｄｄ，Ｊ＝１０．５，２．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．０３（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４９（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．１５－１．９１（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，５Ｈ）．

【０３４４】

【化２５１】



実施例１１

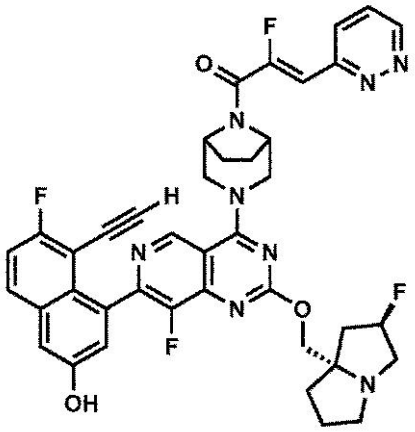
（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロプロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－３－（４－ブロモチアゾール－２－イル）－２－フルオロアクリル酸（４．２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７０％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／３０％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．７ｍｇ、６．９μｍｏｌ、８３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $Ｃ_{39}Ｈ_{33}ＢｒＦ_{4}Ｎ_{7}Ｏ_{3}Ｓ$についての計算値８３４．１；実測値８３３．９；$^{1}Ｈ$ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　９．０８（ｓ，１Ｈ），８．１１（ｓ，１

Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝３６．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４１－５．２１（ｍ，１Ｈ），４．８６－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．６４（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．２３－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．１３－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．９４－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９１（ｍ，５Ｈ），１．９０－１．７４（ｍ，５Ｈ）．

【０３４５】

【化２５２】



実施例１２

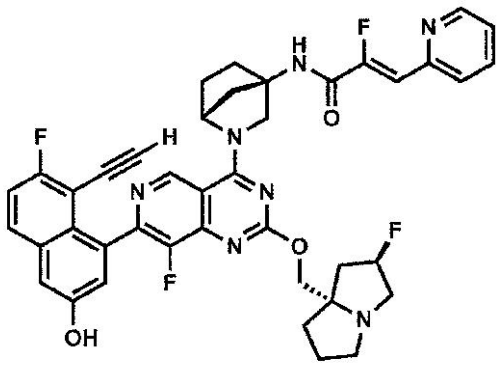
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピリジン－２－イル）アクリル酸（２．８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８４％の５：９５のＭｅＣＮ：Ｈ　$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１６％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．７ｍｇ、６．３μｍｏｌ、７５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{40}Ｈ_{35}Ｆ_4Ｎ_8Ｏ_3$についての計算値７５１．３；実測値７５１．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ６）δ　１０．１８（ｓ，１Ｈ），９．２３－９．１８（ｍ，１Ｈ），９．０９－９．０４（ｍ，１Ｈ），８．０７（ｄｄ，Ｊ＝８．７，１．５Ｈｚ，１Ｈ），８．００－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｓ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），７

．０６（ｄ，Ｊ＝３７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．２０（ｍ，１Ｈ），４．８８－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．７４－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），４．０６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．９３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．８６－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９２（ｍ，５Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，５Ｈ）．

【０３４６】

【化２５３】

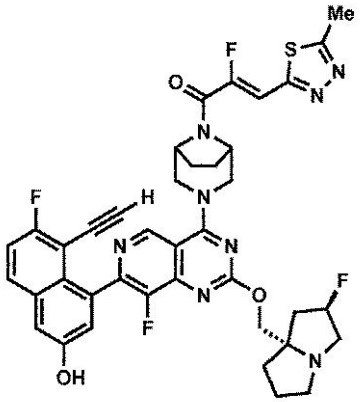


実施例１３

（Ｚ）－Ｎ－（（１Ｒ，４Ｒ）－２－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－４－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリルアミド

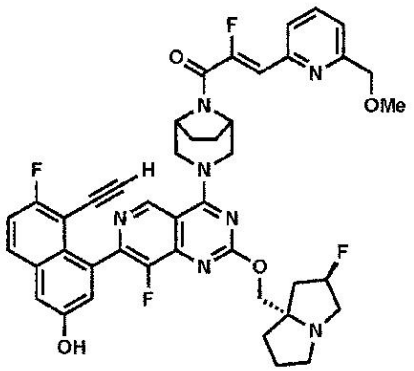
４－（４－（（１Ｒ，４Ｒ）－４－アミノ－２－アザビシクロ［２．２．１］ヘプタン－２－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（３ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（２．５ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（３００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２μＬ、０．０３０ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．２ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（５０μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１．２ｍｇ、１．６μｍｏｌ、３２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{41}Ｈ_{36}Ｆ_{4}Ｎ_{7}Ｏ_{3}$についての計算値７５０．３；実測値７５０．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．２１－１０．１２（ｍ，１Ｈ），９．２８－９．２２（ｍ，１Ｈ），９．１８－８．９９（ｍ，１Ｈ），８．７１－８．６０（ｍ，１Ｈ），８．０１－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．９３－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１２（ｍ，１Ｈ），６．９５（ｄ，Ｊ＝３６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４７－５．２３（ｍ，１Ｈ），５．０９－４．８９（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２８－４．００（ｍ，３Ｈ），２．３２－１．９２（ｍ，１０Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ）．

【０３４７】
【化２５４】



実施例１４
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（５－メチル－１，３，４－チアジアゾール－２－イル）アクリル酸（３．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．０ｍｇ、３．９μｍｏｌ、４７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{39}Ｈ_{35}Ｆ_{4}Ｎ_{8}Ｏ_{3}Ｓ$についての計算値７７１．２；実測値７７１．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．５，６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３０（ｄ，Ｊ＝３５．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．８７－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．７５－４．６３（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１２（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．８１（ｓ，３Ｈ），２．２０－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，５Ｈ）．
【０３４８】

【化２５５】



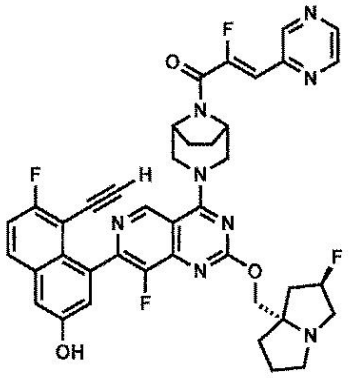
実施例１５

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－（メトキシメチル）ピリジン－２－イル）アクリル酸、塩化ナトリウム付加物（５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２２％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．３ｍｇ、５．４μｍｏｌ、６５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[Ｍ＋Ｈ]^+$　$Ｃ_{43}Ｈ_{39}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_4$についての計算値７９４．４；実測値７９４．４；$^1Ｈ$　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１０．２１（ｂｒｓ，１Ｈ），９．０７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝９．０，６．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９１（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３（ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝３７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝５３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．８６－４．７８（ｍ，２Ｈ），４．７２－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．４６（ｍ，３Ｈ），４．２４－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｂｒｓ，１Ｈ），３．８７－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．２２－３．０４（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．７８（ｍ，５Ｈ）．

【０３４９】

【化２５６】



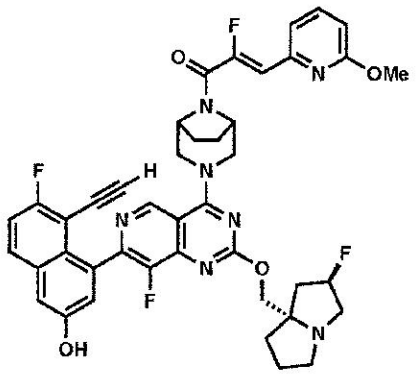
実施例１６

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（２５．０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリル酸（２１ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２０μＬ、０．２５０ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３５ｍｇ、０．１２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３１．２ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、６５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{40}Ｈ_{35}Ｆ_{4}Ｎ_{8}Ｏ_{3}$についての計算値７５１．３；実測値７５１．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０８（ｓ，１Ｈ），８．９９（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．７５（ｄｄ，Ｊ＝２．４，１．６Ｈｚ，１Ｈ），８．６２（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．９０（ｄ，Ｊ＝３７．７Ｈｚ，１Ｈ），－０．０１（ｄ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８９－４．８０（ｍ，２Ｈ），４．７３－４．６６（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４７（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．１３（ｍ，１Ｈ），４．１２－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．９３（ｓ，１Ｈ），３．８８－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９８（ｍ，４Ｈ），１．９０－１．７７（ｍ，５Ｈ）．

【０３５０】

【化２５７】



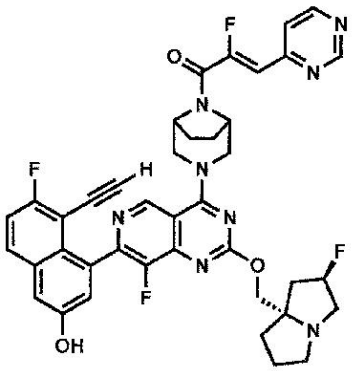
実施例１７

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メトキシピリジン－２－イル）アクリル酸（３．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７０％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／３０％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．３ｍｇ、５．５μｍｏｌ、６６％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$ $Ｃ_{42}Ｈ_{38}Ｆ_{4}Ｎ_{7}Ｏ_{4}$についての計算値７８０．３；実測値７８０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．２２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．０６（ｓ，１Ｈ），８．００－７．９２（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３７（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），６．７４（ｄ，Ｊ＝３７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．８１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．７２－４．６５（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．１５（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），３．８９（ｓ，１Ｈ），３．８７（ｓ，３Ｈ），３．８４－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９７（ｍ，４Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，５Ｈ）．

【０３５１】

【化２５８】



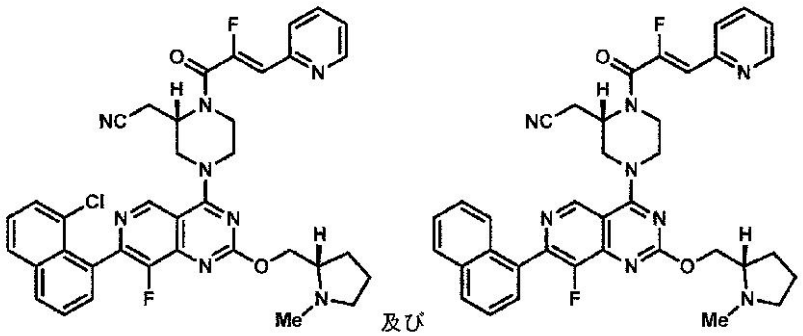
実施例１８

（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－４－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（５．０ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－４－イル）アクリル酸（７．０ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２μＬ、０．０２５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８３％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１７％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（０．７ｍｇ、０．９μｍｏｌ、１１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{40}Ｈ_{35}Ｆ_4Ｎ_8Ｏ_3$についての計算値７５１．３；実測値７５１．２。

【０３５２】

【化２５９】



及び

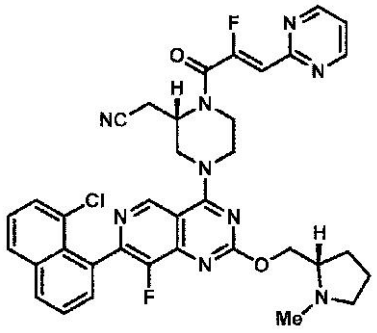
実施例１９Ａ及び１９Ｂ

２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジ

ン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル、及び
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
未定量量の２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル、（６５ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（６０ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を含有する２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルを固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．２ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５７μＬ、０．７１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１００ｍｇ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）、続いて分取ＳＦＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＨ、２１ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍの粒子；流量：８５ｍＬ／分；カラム温度：４０℃；アイソクラティック：７０％のCO_2：３０％のｉＰｒＯＨ（０．１％のＮＨ４ＯＨを含む））により直接精製して、両方の表題の化合物を得た。化合物１９Ａ：２４ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ、２９％の収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{34}ClF_2N_8O_2$についての計算値６９５．２；実測値６９５．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（６００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．２６－９．０７（ｍ，１Ｈ），８．６８（ｂｒｄ，Ｊ＝４．４Ｈｚ，１Ｈ），８．０５－７．３８（ｍ，９Ｈ），７．０３－６．５４（ｍ，２Ｈ），５．０６－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．８０－４．６８（ｍ，１Ｈ），４．６０－３．５５（ｍ，５Ｈ），３．３７－３．２４（ｍ，１Ｈ），３．１５－２．８７（ｍ，３Ｈ），２．６２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．５１－２．４０（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０８（ｍ，１Ｈ），１．９８－１．７６（ｍ，４Ｈ）．化合物１９Ｂ：１３．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、１７％の収率。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{35}F_2N_8O_2$についての計算値６６１．３；実測値６６１．３。

【０３５３】

【化２６０】



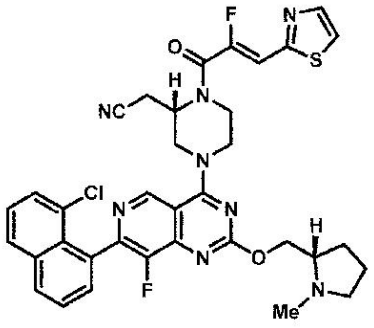
実施例２０

２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリロ

イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
　２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（７ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（３．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（９μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（６．１ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８４％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／１６％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．９ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ、６４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{36}H_{33}ClF_2N_9O_2$についての計算値６９６．２；実測値６９６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３１－９．１５（ｍ，１Ｈ），８．９３－８．８４（ｍ，２Ｈ），８．１６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１５．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７８－７．４１（ｍ，６Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝３５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．３６（ｍ，３Ｈ），４．３０－４．１０（ｍ，３Ｈ），４．０１－３．９３（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７６（ｍ，１Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３３（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５８（ｍ，３Ｈ）．

【０３５４】

【化２６１】

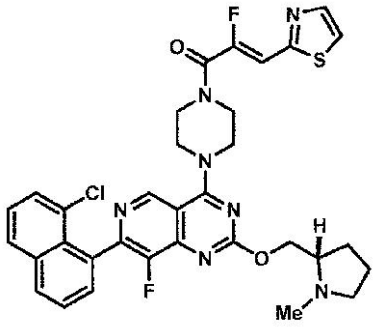


実施例２１Ａ及び２１Ｂ
２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル、及び
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
　未定量量の２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（ナフタレン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル、（３５ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（３３ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を含有する２－（（Ｓ）－４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）

ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリルを固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．６ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（３１μＬ、０．３９ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（５４ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）、続いて分取ＳＦＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＨ、２１ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍの粒子；流量：８５ｍＬ／分；カラム温度：４０℃；アイソクラティック：７０％のCO_2：３０％のｉＰｒＯＨ（０．１％のNH_4OHを含む））により直接精製して、両方の表題の化合物を得た。化合物２１Ａ：７．２ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ、１６％の収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{35}H_{32}ClF_2N_8O_2S$についての計算値７０１．２；実測値７０１．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３１－９．１２（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｓ，４Ｈ），７．７７－７．４８（ｍ，５Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３８．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．３９（ｍ，３Ｈ），４．３１－４．１０（ｍ，３Ｈ），３．８７－３．７７（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０７（ｍ，１Ｈ），２．９８－２．８９（ｍ，１Ｈ），２．６３－２．５６（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．３２（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１３（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９０（ｍ，１Ｈ），１．７２－１．６２（ｍ，３Ｈ）．化合物２１Ｂ：３．１ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ、７％の収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{35}H_{33}F_2N_8O_2S$についての計算値６６７．２；実測値６６７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３０（ｓ，１Ｈ），８．１３－７．９９（ｍ，４Ｈ），７．７２－７．６６（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５６（ｍ，１Ｈ），７．５５－７．４８（ｍ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝３８．３Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．３４（ｍ，４Ｈ），４．２６－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．１８－３．０７（ｍ，２Ｈ），２．１０－１．９６（ｍ，１Ｈ），１．８５－１．６３（ｍ，３Ｈ）．

【０３５５】

【化２６２】



実施例２２

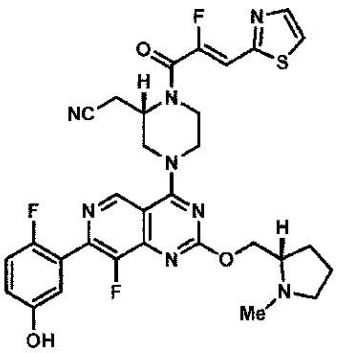
（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

（Ｓ）－７－（８－クロロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、０．０１ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（３．４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせ

て、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（８μＬ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（５．５ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．３ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ、８０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{33}H_{31}ClF_2N_7O_2S$についての計算値６６２．２；実測値６６２．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３０－９．１２（ｍ，１Ｈ），８．２６－７．９６（ｍ，４Ｈ），７．８０－７．４７（ｍ，４Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３７．８Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２１（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．１２（ｍ，４Ｈ），４．０３－３．８６（ｍ，４Ｈ），２．９９－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．６４－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．３３（ｍ，３Ｈ），２．２２－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．５８（ｍ，３Ｈ）．

【０３５６】

【化２６３】



実施例２３

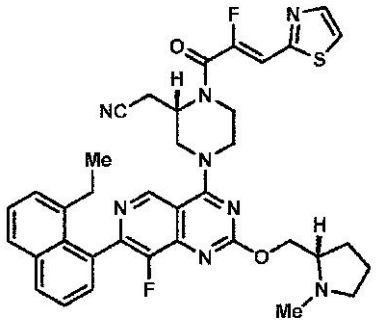
２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

（２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（２－フルオロ－５－ヒドロキシフェニル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（２４ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（２５ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２３μＬ、０．２９ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４１ｍｇ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化ナトリウム溶液（１．０Ｍ、０．２ｍＬ）を加え、混合物をさらに５分間撹拌した。溶液を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：９１％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／９％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１２．３ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ、３８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{31}H_{30}F_3N_8O_3S$についての計

算値６５１．２；実測値６５１．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．６８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．１８（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝３７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．０４－７．００（ｍ，１Ｈ），６．９４－６．９０（ｍ，１Ｈ），４．９８－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４０（ｍ，３Ｈ），４．３２－４．２２（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．０４（ｍ，２Ｈ），３．８７－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０４（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９４（ｍ，１Ｈ），２．６７－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３９（ｓ，３Ｈ），２．２７－２．１６（ｍ，１Ｈ），２．０１－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７４－１．６１（ｍ，３Ｈ）．

【０３５７】

【化２６４】



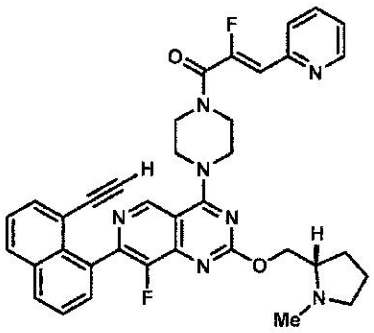
実施例２４

２－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（２４ｍｇ、０．０４４ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（２１ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．９ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２３μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３７ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．０ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ、３工程で７％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{37}$Ｈ$_{37}$Ｆ$_2$Ｎ$_8$Ｏ$_2$Ｓについての計算値６９５．３；実測値６９５．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．１３－７．９０（ｍ，３Ｈ），７．６３－７．３７（ｍ，５Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．２８（ｍ，４Ｈ），４．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８５（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３５８】

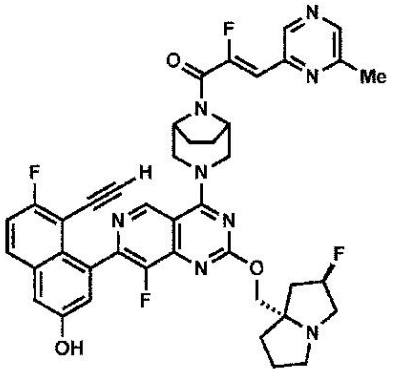
【化２６５】



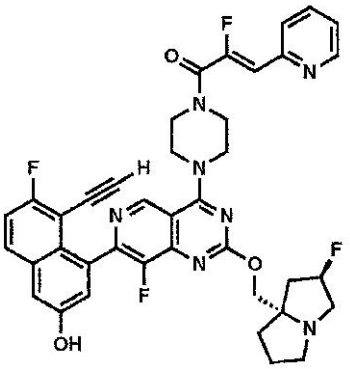
実施例２５
（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
（Ｓ）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（６ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．３ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（６μＬ、０．０７２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．１ｍｇ、０．００４、４０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{34}F_2N_7O_2$についての計算値；実測値６９５．５；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．１３－７．９０（ｍ，３Ｈ），７．６３－７．３７（ｍ，５Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．２８（ｍ，４Ｈ），４．１１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），３．１５－３．０７（ｍ，２Ｈ），３．０６－２．９６（ｍ，１Ｈ），２．７９－２．６８（ｍ，１Ｈ），２．４２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），２．３８－２．２０（ｍ，３Ｈ），２．０３－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７５－１．６２（ｍ，３Ｈ），１．６１－１．５０（ｍ，１Ｈ），０．９３（ｔ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，２Ｈ），０．８５（ｑ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，３Ｈ）．

【０３５９】

【化２６６】



実施例２６
（Ｚ）－１－（（１Ｒ，５Ｓ）－３－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－８－イル）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
４－（４－（（１Ｒ，５Ｓ）－３，８－ジアザビシクロ［３．２．１］オクタン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（１０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）アクリル酸（６ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１３μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．３ｍｇ、０．０３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１１．３ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、８９％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{41}H_{36}F_4N_8O_3$についての計算値７６５．３；実測値７６５．２。
【０３６０】
【化２６７】

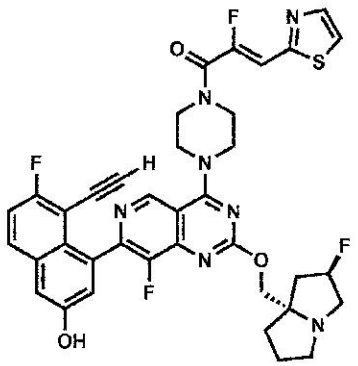


実施例２７
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（２０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１７ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（３５０μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１７μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した

。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１５．６ｍｇ、０．０２１ｍｍｏｌ、６１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{39}Ｈ_{34}Ｆ_{4}Ｎ_{7}Ｏ_{3}$についての計算値７２４．３；実測値７２４．２；$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．１７（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄｄ，Ｊ＝４．４，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．３，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１８－４．０３（ｍ，７Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．０６（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０３６１】

【化２６８】



実施例２８

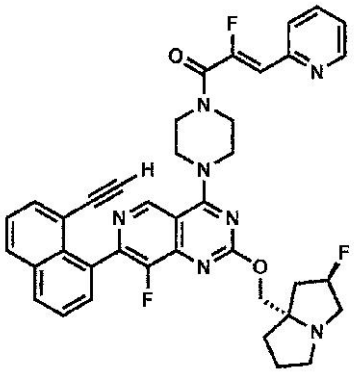
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（２０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１８ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（３５０μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１７μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２９ｍｇ、０．１０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１１ｍｇ、０．０１

５ｍｍｏｌ、４３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{37}H_{32}F_4N_7O_3S$についての計算値７３０．２；実測値７３０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．１７（ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９４（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０４（ｍ，７Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．９６－３．８６（ｍ，４Ｈ），３．１６－３．０２（ｍ，２Ｈ），２．９５－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０３６２】

【化２６９】

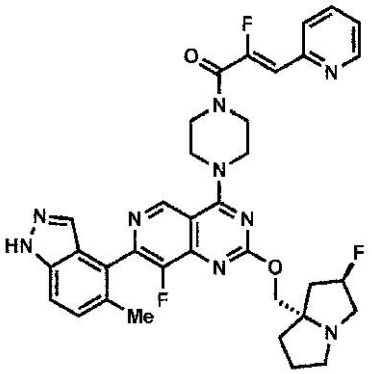


実施例２９

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

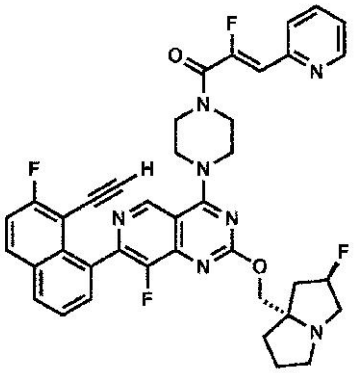
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（３３ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（２０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６１０μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２９μＬ、０．３７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３４ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７２％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２８％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２３ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ、５３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{39}H_{35}F_3N_7O_2$についての計算値６９０．３；実測値６９０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．６８－８．６１（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０８（ｍ，５Ｈ），４．００－３．８２（ｍ，４Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．１１（ｍ，１Ｈ），２．０７－２．０４（ｍ，１Ｈ），２．０３－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０３６３】
【化２７０】



実施例３０
（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－４－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン、ＨＣｌ塩（７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．５ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１１μＬ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７．６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８６％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１４％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．９ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、６５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{35}Ｈ_{35}Ｆ_{3}Ｎ_{9}Ｏ_{2}$についての計算値６７０．３；実測値６７０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１３．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２７（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．５９（ｍ，１Ｈ），７．９４－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｓ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３４（ｍ，２Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．３４－４．１０（ｍ，７Ｈ），４．０３－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．８９－３．８１（ｍ，２Ｈ），３．２８－３．１７（ｍ，３Ｈ），３．０１－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．２８（ｓ，３Ｈ），２．２５－２．０８（ｍ，２Ｈ），１．９６－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．７８（ｍ，２Ｈ）．
【０３６４】

【化２７１】



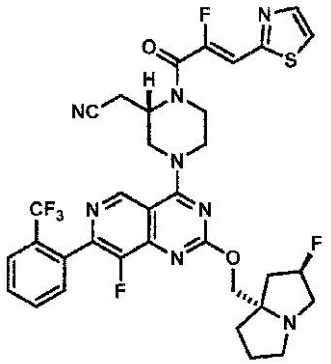
実施例３１

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１８ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（２２ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２６μＬ、０．３２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３６ｍｇ、０．１３ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７４％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２６％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１６．１ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ、７０％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{39}H_{34}F_4N_7O_2$についての計算値７０８．３；実測値７０８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２６－８．１８（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８２－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．４４－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝５４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．０７（ｍ，８Ｈ），４．０５（ｓ，１Ｈ），４．０２－３．８９（ｍ，３Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），３．００－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０３６５】

【化２７２】



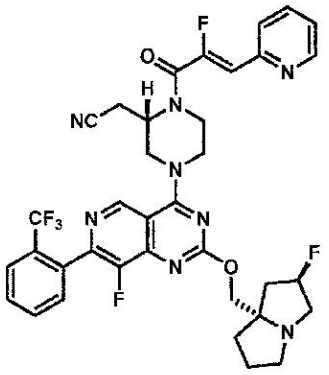
実施例３２

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（６０ｍｇ、０．１０５ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（７３ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（２．０ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（６７μＬ、０．８４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１２０ｍｇ、０．４２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７６％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（６９ｍｇ、０．０９２ｍｍｏｌ、８８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{34}H_{31}F_6N_8O_2S$についての計算値７２９．２；実測値７２９．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．８０－７．７３（ｍ，１Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝３７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０７（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．１４－３．０６（ｍ，６Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．１０（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．０３（ｍ，１Ｈ），２．０２－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０３６６】

【化２７３】



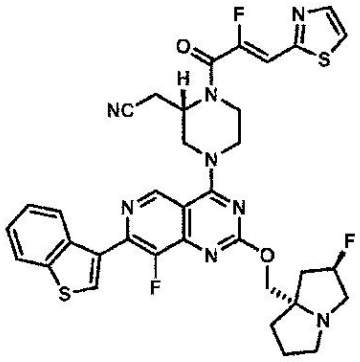
実施例３３

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（２２ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．４ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１８μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７６％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１９ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、６８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{36}H_{33}F_6N_8O_2$についての計算値７２３．３；実測値７２３．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８６－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７４（ｍ，２Ｈ），７．５９（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝５５．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４９－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．０３（ｍ，３Ｈ），３．８７－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．１５（ｍ，３Ｈ），３．１５－３．０３（ｍ，３Ｈ），２．９２－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．２２－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０３６７】

【化２７４】



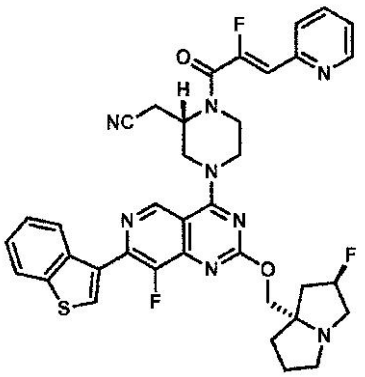
実施例３４

２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（２２ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１４ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．４ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１９μＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７０％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／３０％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１０．４ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、３６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{35}Ｈ_{32}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2Ｓ$についての計算値７１７．２；実測値７１７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），８．３９（ｄｄ，Ｊ＝６．４，３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３７（ｓ，１Ｈ），８．１４－８．０９（ｍ，１Ｈ），８．０５－８．０２（ｍ，１Ｈ），８．０２－８．００（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４４（ｍ，２Ｈ），４．２６－４．０７（ｍ，３Ｈ），３．８７－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．３０－３．１８（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０３（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０３６８】

【化２７５】



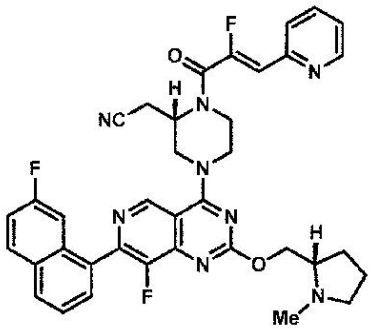
実施例３５

２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（７－（ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（２２ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１３ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．４ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１９μＬ、０．２４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２２ｍｇ、０．０８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７１％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２９％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１３．４ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、４８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{34}F_3N_8O_2S$についての計算値７１１．３；実測値７１７．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２８（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．３９（ｄｄ，Ｊ＝６．０，３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．３６（ｓ，１Ｈ），８．１３－８．０９（ｍ，１Ｈ），７．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．４６（ｍ，２Ｈ），４．１９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０８（ｍ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．６８（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．００（ｍ，６Ｈ），２．８８－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０３６９】

【化２７６】



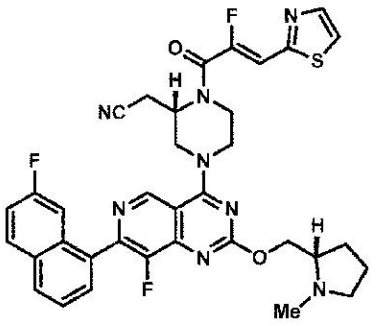
実施例３６

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１９ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．７５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２９μＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７７％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２３％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１４ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、５８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{34}F_3N_8O_2$についての計算値６７９．３；実測値６９７．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１９－８．１３（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４８－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，１Ｈ），６．６８（ｄ，Ｊ＝３７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７６（ｍ，３Ｈ），３．１３－３．０９（ｍ，１Ｈ），２．９９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．６６－２．５５（ｍ，２Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１４（ｍ，１Ｈ），１．９９－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．７１－１．６０（ｍ，３Ｈ）．

【０３７０】

【化２７７】



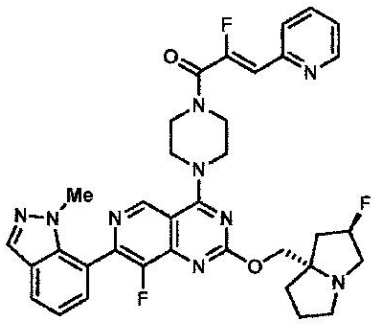
実施例３７

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（７－フルオロナフタレン－１－イル）－２－（（（Ｓ）－１－メチルピロリジン－２－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１９ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１２ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．７５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２９μＬ、０．３６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２０ｍｇ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７７％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２３％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１５．６ｍｇ、０．０２ｍｍｏｌ、６４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{35}H_{32}F_3N_8O_2S$についての計算値６８５．３；実測値６８５．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．２１－８．１２（ｍ，２Ｈ），８．０５－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．６９－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５４－７．４９（ｍ，１Ｈ），７．４９－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０１－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．４８（ｍ，２Ｈ），４．４４（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７（ｄｄ，Ｊ＝１０．７，６．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０９（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０９（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．９３（ｍ，２Ｈ），２．６６－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．３７（ｓ，３Ｈ），２．２３－２．１５（ｍ，１Ｈ），２．００－１．９３（ｍ，１Ｈ），１．７３－１．６０（ｍ，３Ｈ）．

【０３７１】

【化２７８】



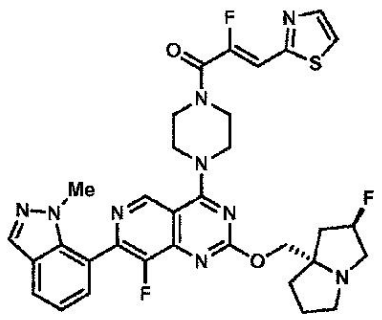
実施例３８

（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１２ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（７．７ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１８μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８１％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／１９％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（８．２ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、５３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{35}H_{35}F_3N_9O_2$についての計算値６７０．３；実測値６７０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２５（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝６．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．２，５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２８（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３３（ｄ，Ｊ＝５３．７Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．０７（ｍ，７Ｈ），４．００－３．８３（ｍ，４Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０６（ｍ，１Ｈ），２．９４－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．２５－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．９５－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０３７２】

【化２７９】



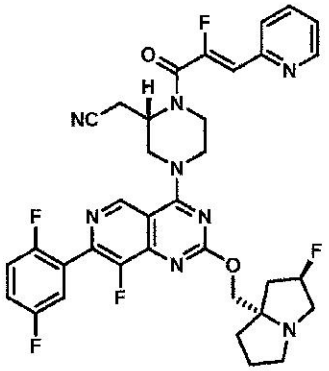
実施例３９

（Ｚ）－２－フルオロ－１－（４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１２ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（８ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１８μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１３ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１１ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、７０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{33}H_{33}F_3N_9O_2S$についての計算値６７６．２；実測値６７６．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２５（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０４－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．９６－７．９１（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４６（ｍ，１Ｈ），７．３１－７．２５（ｍ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝５４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．０６（ｍ，７Ｈ），４．００－３．８４（ｍ，４Ｈ），３．６４（ｓ，３Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９１－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０３７３】

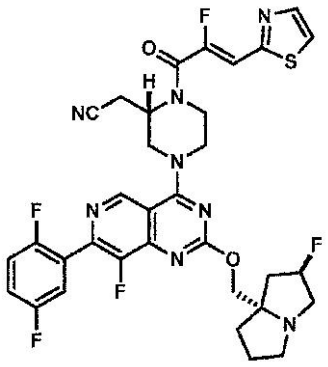
【化２８０】



実施例４０
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（９．３ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１３μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１６ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７７％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２３％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１１．３ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、５８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{35}Ｈ_{32}Ｆ_5Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値６９１．３；実測値６９１．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．５６－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，１Ｈ），０．００（ｄ，Ｊ＝３８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．８０（ｍ，１Ｈ），４．５９－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１４－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．１６－３．０１（ｍ，５Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０３７４】

【化２８１】

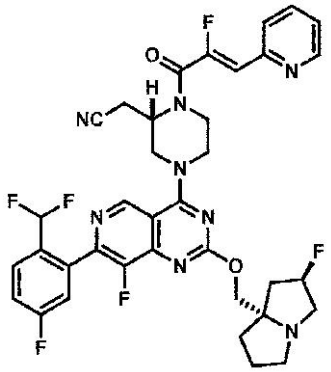


実施例４１
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
２－（（Ｓ）－４－（７－（２，５－ジフルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセ

トニトリル（１５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（９．６ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１３μＬ、０．１７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１６ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（．８ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、５６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{33}H_{30}F_5N_8O_2S$についての計算値６９７．２；実測値６９７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．５７－７．５０（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３８．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０４（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，５Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．００（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０３７５】

【化２８２】



実施例４２

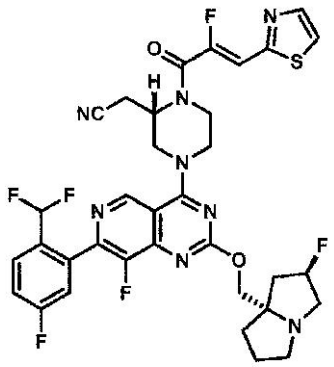
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（８．７ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．３ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１３μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７３％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２７％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１

０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１１．９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、６２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{36}H_{33}F_6N_8O_2$についての計算値７２３．３；実測値７２３．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．６６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．３Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．８７（ｍ，２Ｈ），７．８２－７．７４（ｍ，１Ｈ），７．６０－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝６．９，５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝５５．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３９．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．２１－４．０５（ｍ，３Ｈ），３．８７－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．２０（ｍ，１Ｈ），３．１６－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７０（ｍ，３Ｈ）．

【０３７６】

【化２８３】



実施例４３

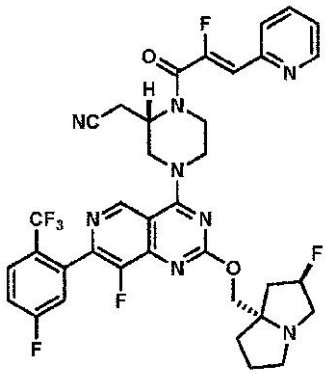
２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（７－（２－（ジフルオロメチル）－５－フルオロフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１５ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（９．１ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．３ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１３μＬ、０．１６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７２％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２８％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（８．２ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ、４３％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{34}H_{31}F_6N_8O_2S$についての計算値７２９．２；実測値７２９．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．９４－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．６１－７．４９（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３７．３Ｈｚ，１Ｈ），７．０３（ｔ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．００－４．８４（ｍ，１Ｈ），４

．５１（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．２５－４．０５（ｍ，４Ｈ），３．８７－３．６７（ｍ，２Ｈ），３．２７－３．２１（ｍ，１Ｈ），３．１２－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．６９（ｍ，３Ｈ）．

【０３７７】

【化２８４】



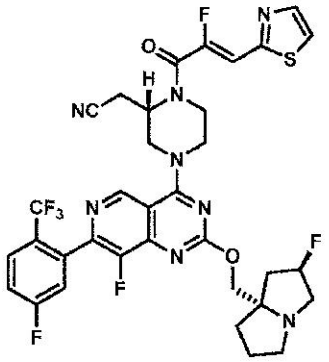
実施例４４

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（８．５ｍｇ、０．０５２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．３ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１２μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１４ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７３％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２７％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１４．１ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、７２％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{36}Ｈ_{32}Ｆ_7Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値７４１．３；実測値７４１．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０３（ｄｄ，Ｊ＝８．９，５．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９３－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝６．９，５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．６０－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．６５（ｍ，２Ｈ），３．２４－３．１８（ｍ，１Ｈ），３．２０－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ，３Ｈ）．

【０３７８】

【化２８５】



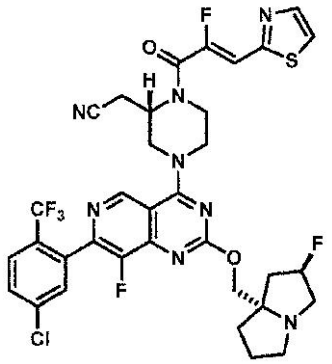
実施例４５

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（８．７ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．３ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１２μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１４ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７２％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２８％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１３．７ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、６８％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{34}Ｈ_{30}Ｆ_7Ｎ_8Ｏ_2Ｓ$についての計算値７４７．２；実測値７４７．１；$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．０８－７．９８（ｍ，３Ｈ），７．６９－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５８－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１３．０Ｈｚ，１Ｈ），４．４６－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，６Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ，３Ｈ）．

【０３７９】

【化２８６】



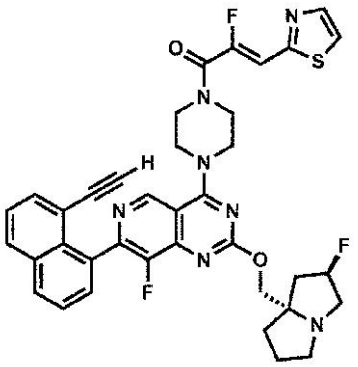
実施例４６

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－クロロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１５ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（８．５ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．２ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１２μＬ、０．１５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１４ｍｇ、０．０４９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：６８％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／３２％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（６ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、３０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{34}Ｈ_{30}ＣｌＦ_6Ｎ_8Ｏ_2Ｓ$についての計算値７６３．２；実測値７６３．０；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．０５－８．００（ｍ，Ｊ＝６．３Ｈｚ，２Ｈ），８．００－７．９６（ｍ，１Ｈ），７．８６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｓ，１Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝３６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５７－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．１７（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．２５－２．９６（ｍ，６Ｈ），２．８６－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０３８０】

【化２８７】



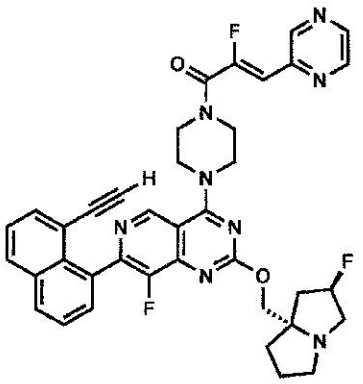
実施例４７

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（６．４ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（９３０μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（９μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１０ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７４％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２６％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、９２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{32}F_3N_7O_2S$についての計算値６９６．２；実測値６９６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．３Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．７４－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－３．９１（ｍ，９Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．９Ｈｚ，３Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１４－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０３８１】

【化２８８】



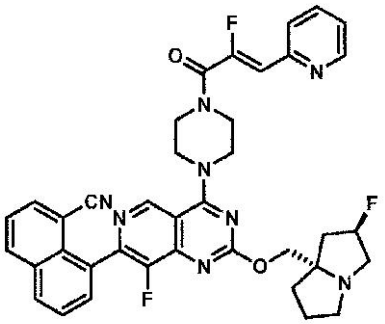
実施例４８

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（６ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－２－イル）アクリル酸（３．７ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５５０μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５μＬ、０．０６７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（６．２ｍｇ、０．０２２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２２％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．９ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ、７７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{38}Ｈ_{34}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値６９１．３；実測値６９１．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６１（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．１４（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１１．８，８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．７５－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５１（ｍ，２Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝３８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－３．９７（ｍ，９Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．１１－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．０７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，１Ｈ），２．０４－１．９７（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７１（ｍ，３Ｈ）．

【０３８２】

【化２８９】



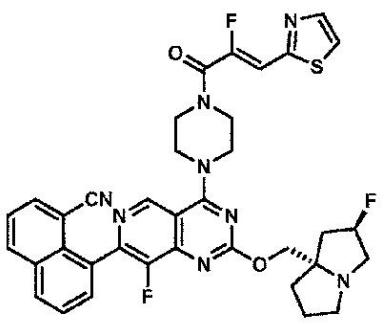
実施例４９

８－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル

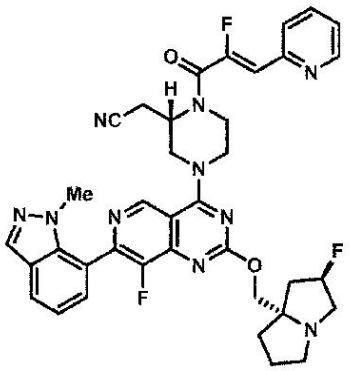
８－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル（５ｍｇ、９．２μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（３．１ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０９２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（５．２ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７６％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、７４％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{38}H_{34}F_3N_8O_2$についての計算値６９１．３；実測値６９１．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．６４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．４６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．２７（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９１－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８６－７．８２（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．６５（ｄ，Ｊ＝３８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－４．０６（ｍ，７Ｈ），４．０３－３．８２（ｍ，２Ｈ），３．２１－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０３８３】

【化２９０】



実施例５０
８－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル
８－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル（５ｍｇ、９．２μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（３．２ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０９２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（５．２ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．３ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ、８１％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[Ｍ＋Ｈ]^+$　$Ｃ_{36}Ｈ_{32}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2Ｓ$についての計算値６９７．２；実測値６９７．０；$^1Ｈ$　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．４６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０４－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．８７－７．８１（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．７０（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０７（ｍ，７Ｈ），４．０２－３．８６（ｍ，２Ｈ），３．２０－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１８－２．００（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７３（ｍ，３Ｈ）．
【０３８４】
【化２９１】

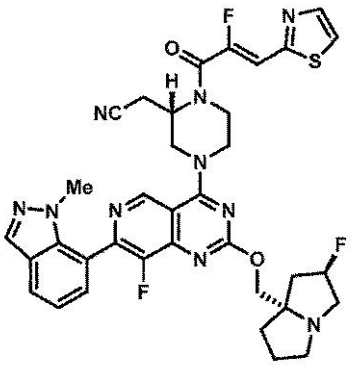


実施例５１
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（２４ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ

－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１４ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（３４μＬ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２４ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１６．９ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、５６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{37}H_{36}F_3N_{10}O_2$についての計算値７０９．３；実測値７０９．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３６（ｍ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．０７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，３Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ，３Ｈ）．

【０３８５】

【化２９２】



実施例５２

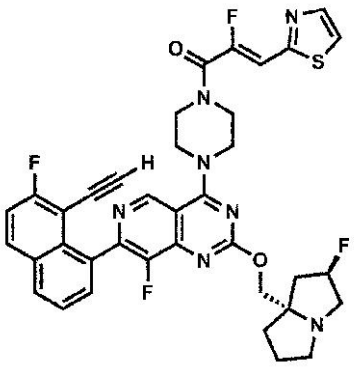
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（１－メチル－１Ｈ－インダゾール－７－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（２４ｍｇ、０．０４３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１５ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．０ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（３４μＬ、０．４３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２４ｍｇ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ

×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２０．５ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、６７％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{35}Ｈ_{34}Ｆ_3Ｎ_{10}Ｏ_2Ｓ$についての計算値７１５．０；実測値７１５．３；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．１９（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．９４（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝６．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２９（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．９７（ｓ，１Ｈ），４．６０－４．５３（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０６（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．６５（ｓ，３Ｈ），３．１８－３．０３（ｍ，６Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７１（ｍ，３Ｈ）．

【０３８６】

【化２９３】



実施例５３

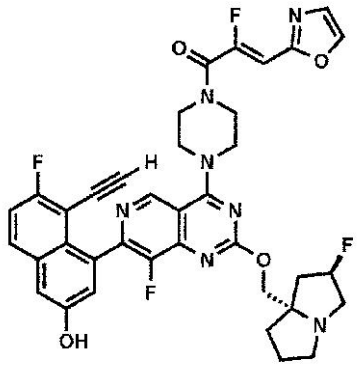
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（６．２ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０９ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１０ｍｇ、０．０３６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７３％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２７％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ、３６％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{37}Ｈ_{31}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_2Ｓ$についての計算値７１４．２；実測値７１４．３。^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．２６－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．

７３－７．６４（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５８（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３７．３Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２５－４．０７（ｍ，８Ｈ），４．０５（ｓ，１Ｈ），４．０２－３．８６（ｍ，４Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．２３－２．００（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．６８（ｍ，３Ｈ）．

【０３８７】

【化２９４】



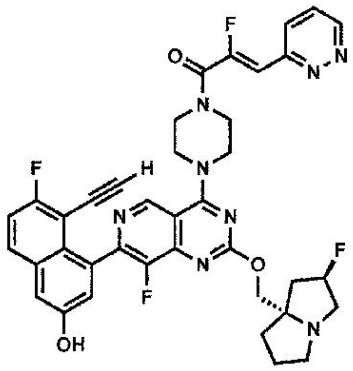
実施例５４

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（５ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリル酸（５．５ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（３００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５．６μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８４％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１６％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．６ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ、９０％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{37}Ｈ_{32}Ｆ_{4}Ｎ_{7}Ｏ_{4}$についての計算値７１４．２；実測値７１４．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．２７（ｓ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝８．９，６．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４９－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝３５．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝５３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０６（ｍ，８Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．９０（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．９１－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．０８（ｍ，２Ｈ），２．０５－２．００（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７２（ｍ，３Ｈ）．

【０３８８】

【化２９５】



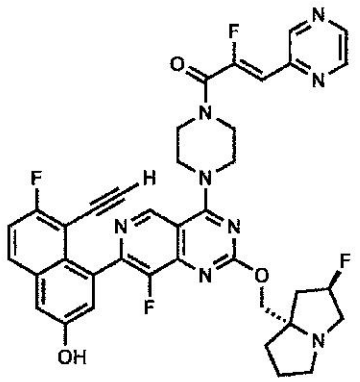
実施例５５

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（５ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）アクリル酸（５．９ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（３００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５．６μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８７％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１３％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（６ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ、９２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{38}Ｈ_{33}Ｆ_4Ｎ_8Ｏ_3$についての計算値７２５．３；実測値７２５．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１０．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２０（ｄｄ，Ｊ＝４．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．０５（ｄｄ，Ｊ＝８．８，１．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄｄ，Ｊ＝８．５，４．８Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｓ，１Ｈ），６．９２（ｄ，Ｊ＝３８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝５５．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２６－４．００（ｍ，１０Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．９０（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，２Ｈ），２．９４－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．２０－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９９（ｍ，１Ｈ），１．８９－１．７１（ｍ，３Ｈ）．

【０３８９】

【化２９６】



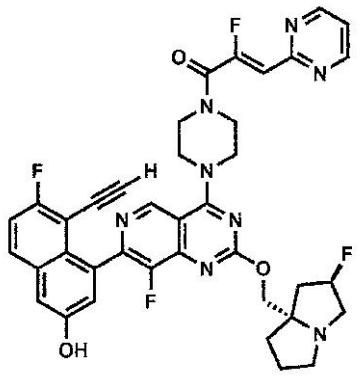
実施例５６

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（５ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリル酸（５．９ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（３００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５．６μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（６．１ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ、９５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{38}Ｈ_{33}Ｆ_4Ｎ_8Ｏ_3$についての計算値７２５．３；実測値７２５．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１０．１８（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．９７（ｓ，１Ｈ），８．７３（ｄ，Ｊ＝１．４Ｈｚ，１Ｈ），８．６１（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），７．２２－７．１８（ｍ，１Ｈ），６．７５（ｄ，Ｊ＝３８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０３（ｍ，９Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．９５－３．８９（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０３（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．２２－２．０９（ｍ，２Ｈ），２．０６－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０３９０】

【化２９７】



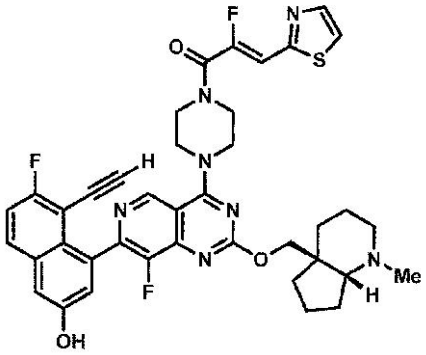
実施例５７

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（５ｍｇ、０．００８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（５．９ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（３００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５．６μＬ、０．０７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．８ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８６％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１４％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．２ｍｇ、０．００７ｍｍｏｌ、８２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{38}Ｈ_{33}Ｆ_4Ｎ_8Ｏ_3$についての計算値７２５．３；実測値７２５．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　１０．１９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１０（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９７（ｄｄ，Ｊ＝９．２，５．７Ｈｚ，１Ｈ），７．５０－７．４３（ｍ，２Ｈ），７．３９（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１９（ｓ，１Ｈ），６．６３－６．６３（ｍ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝３５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－３．９９（ｍ，９Ｈ），３．９７（ｓ，１Ｈ），３．１３－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０４－２．９９（ｍ，１Ｈ），２．８７－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．１５－２．０９（ｍ，１Ｈ），２．０８－２．０５（ｍ，１Ｈ），２．０４－１．９８（ｍ，１Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０３９１】

【化２９８】



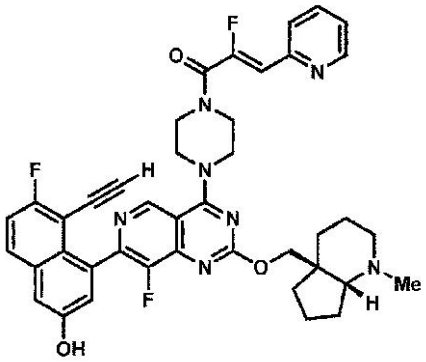
実施例５８

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（４０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（４７ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．４ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４４μＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７７ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８２％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１８％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２９．４ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、５８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[Ｍ＋Ｈ]^{+}$　$Ｃ_{39}Ｈ_{37}Ｆ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{3}Ｓ$についての計算値７４０．３；実測値７４０．２；$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．１７（ｂｒｓ，１Ｈ），９．１１（ｓ，１Ｈ），８．０３－７．９４（ｍ，３Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４０（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．２Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３７．６Ｈｚ，１Ｈ），４．５４－４．４４（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０７（ｍ，５Ｈ），４．０２－３．８２（ｍ，５Ｈ），３．２７－３．１０（ｍ，２Ｈ），２．４１－２．１０（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．８２（ｍ，１Ｈ），１．７７－１．１９（ｍ，１０Ｈ）．

【０３９２】

【化２９９】



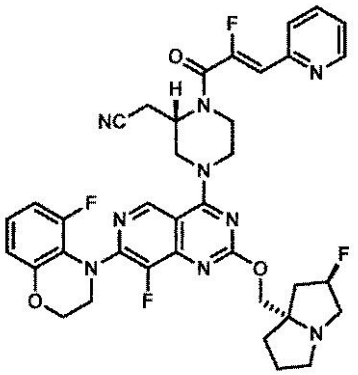
実施例５９

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（４ａＳ，７ａＲ）－１－メチルオクタヒドロ－４ａＨ－シクロペンタ［ｂ］ピリジン－４ａ－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（４０ｍｇ、０．０６８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４６ｍｇ、０．２７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１．４ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４４μＬ、０．５５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７７ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウムの飽和水溶液（１００μＬ）を加え、反応混合物をさらに５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８２％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１８％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２９．６ｍｇ、０．０４ｍｍｏｌ、５８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{41}Ｈ_{39}Ｆ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{3}$についての計算値７３４．３；実測値７３４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１０．１７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１２（ｓ，１Ｈ），８．６７－８．６３（ｍ，１Ｈ），７．９８（ｄｄ，Ｊ＝９．１，６．０Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４６（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４１－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝２．４Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．８Ｈｚ，１Ｈ），４．６７－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２５－４．０５（ｍ，５Ｈ），４．０２－３．７９（ｍ，５Ｈ），３．５８－３．３９（ｍ，４Ｈ），２．４０－２．１２（ｍ，１Ｈ），１．８８－１．３３（ｍ，１０Ｈ）．

【０３９３】

【化３００】



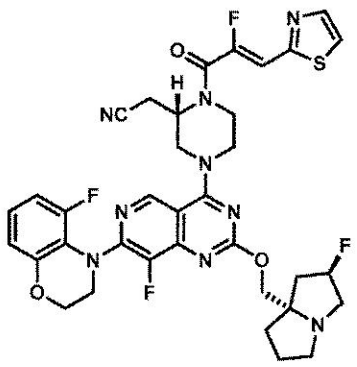
実施例６０

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（５ｍｇ、８．６μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（２．９ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１．８ｍｇ、２μｍｏｌ、２９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{37}Ｈ_{36}Ｆ_{4}Ｎ_{9}Ｏ_{3}$についての計算値７３０．３；実測値７３０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　８．８７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．４Ｈｚ，１Ｈ），７．４０－７．３５（ｍ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．７８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），６．７６－６．７０（ｍ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝３７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．７７（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．３８－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．３０－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１６（ｍ，１Ｈ），４．１５－３．８７（ｍ，６Ｈ），３．７９－３．５４（ｍ，４Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７６（ｍ，３Ｈ）．

【０３９４】

【化３０１】



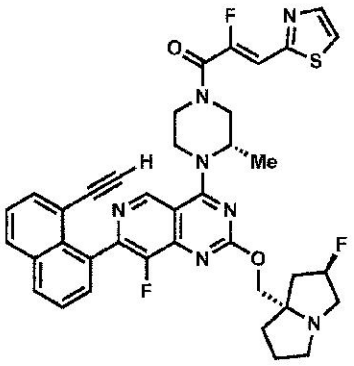
実施例６１

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（５－フルオロ－２，３－ジヒドロ－４Ｈ－ベンゾ［ｂ］［１，４］オキサジン－４－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（５ｍｇ、８．６μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（３．０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（４．８ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。反応混合物を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／３０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．３ｍｇ、３μｍｏｌ、３６％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{35}H_{34}F_4N_9O_3S$についての計算値７３６．２；実測値７３６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．８７（ｓ，１Ｈ），８．０４－７．９９（ｍ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，２Ｈ），７．０８（ｄ，Ｊ＝３７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．０３－６．９７（ｍ，１Ｈ），６．８０－６．７１（ｍ，２Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９２－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．４３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９－４．２３（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１５－４．１０（ｍ，２Ｈ），４．０７－４．０２（ｍ，２Ｈ），４．０２－３．９７（ｍ，１Ｈ），３．９７－３．９１（ｍ，２Ｈ），３．７８－３．６０（ｍ，３Ｈ），３．１３－３．０３（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１２－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．７８（ｍ，３Ｈ）．

【０３９５】

【化３０２】



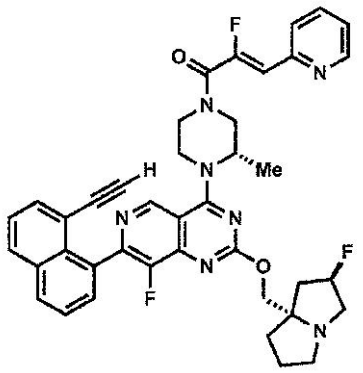
実施例６２

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（２３ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２２μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７２％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２８％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１７ｍｇ、０．０２４ｍｍｏｌ、５２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{38}H_{35}F_3N_7O_2S$についての計算値７１０．３；実測値７１０．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１０－９．０１（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０７－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．０９（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２５－３．９１（ｍ，５Ｈ），３．８５－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．１２－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．１５－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．３９（ｍ，３Ｈ）．

【０３９６】

【化３０３】



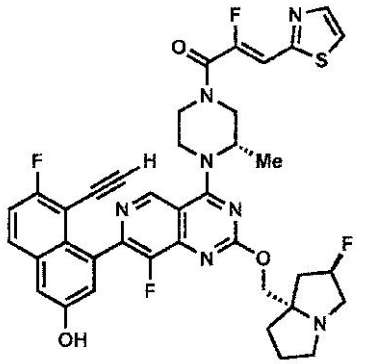
実施例６３

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２５ｍｇ、０．０４５ｍｍｏｌ及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（２２ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２２μＬ、０．２７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３８ｍｇ、０．１４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７３％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２７％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２０．４ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、６４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$についての計算値７０４．３；実測値７０４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１３－８．９５（ｍ，１Ｈ），８．７０－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．２４－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．９６－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７４－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．７，５．０Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝３８．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２８－３．９３（ｍ，５Ｈ），３．８３－３．６４（ｍ，３Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．３８（ｍ，３Ｈ）．

【０３９７】

【化３０４】



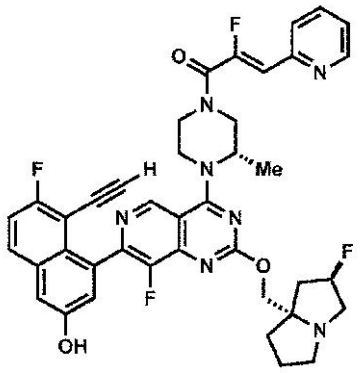
実施例６４

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（２５ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（２２ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２０μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３６ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７７％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２３％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１７．４ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、５５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{38}Ｈ_{34}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_3Ｓ$についての計算値７４４．２；実測値７４４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１１－９．００（ｍ，１Ｈ），８．０６－７．９４（ｍ，３Ｈ），７．４９－７．３８（ｍ，２Ｈ），７．２２－７．１７（ｍ，１Ｈ），７．１５－７．０２（ｍ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．１Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２６－３．７８（ｍ，８Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７１（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．３７（ｍ，３Ｈ）．

【０３９８】

【化３０５】



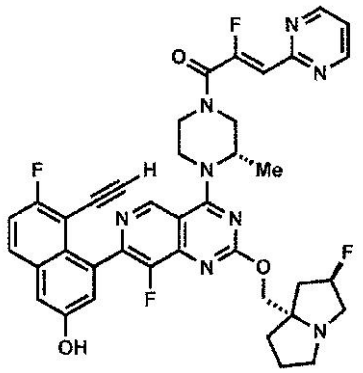
実施例６５

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（２５ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（２１ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２０μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３６ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７７％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２３％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１７．１ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、５４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{40}Ｈ_{36}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_3$についての計算値７３８．３；実測値７３８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１０－８．９９（ｍ，１Ｈ），８．６８－８．６１（ｍ，１Ｈ），８．０３－７．９５（ｍ，１Ｈ），７．９２－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．５０－７．４４（ｍ，１Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，２Ｈ），７．２４－７．１４（ｍ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝３８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５２－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２７－３．７６（ｍ，６Ｈ），３．１４－２．９８（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．３８（ｍ，３Ｈ）．

【０３９９】

【化３０６】



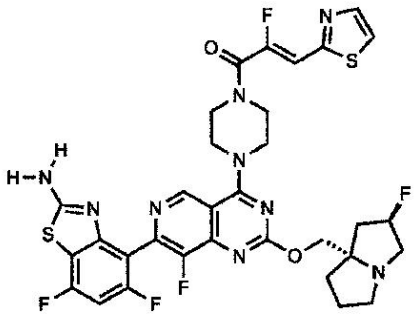
実施例６６

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

５－エチニル－６－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ナフタレン－２－オール（２５ｍｇ、０．０４２ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（２１ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２０μＬ、０．２６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３６ｍｇ、０．１２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２２％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．８ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ、１２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{39}H_{35}F_4N_8O_3$についての計算値７３９．３；実測値７３９．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２－９．００（ｍ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），８．０３－７．９３（ｍ，１Ｈ），７．５１－７．３８（ｍ，３Ｈ），７．２５－７．１６（ｍ，１Ｈ），６．６０（ｄ，Ｊ＝３５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．１１－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．１９－４．０１（ｍ，３Ｈ），４．００－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．８５－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７２（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．３５（ｍ，３Ｈ）．

【０４００】

【化３０７】



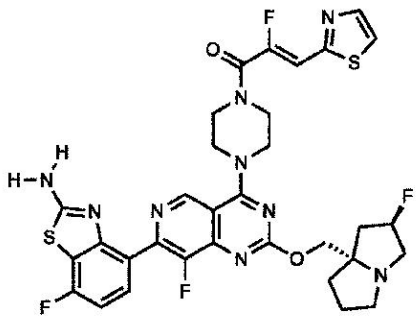
実施例６７

（Ｚ）－１－（４－（７－（２－アミノ－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート（１６ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（２００μＬ）及びＴＦＡ（２００μＬ）に溶解させた。反応混合物を室温で４時間撹拌し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２２％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．２ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ、２９％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{32}H_{29}F_5N_9O_2S_2$についての計算値７３０．２；実測値７３０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．０７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），８．０３－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．１５（ｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０３（ｍ，６Ｈ），４．０１－３．８１（ｍ，４Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０４０１】

【化３０８】



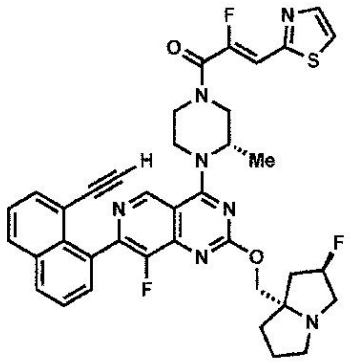
実施例６８

（Ｚ）－１－（４－（７－（２－アミノ－７－フルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピ

ロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
　ｔｅｒｔ－ブチル（７－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート（２６ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）をＤＣＭ（３００μＬ）及びＴＦＡ（３００μＬ）に溶解させた。反応混合物を室温で４時間撹拌し、分取ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、ビスＴＦＡ塩として所望の生成物（２７ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、９０％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{32}H_{30}F_4N_9O_2S_2$についての計算値７１２．２；実測値７１２．２。

【０４０２】

【化３０９】



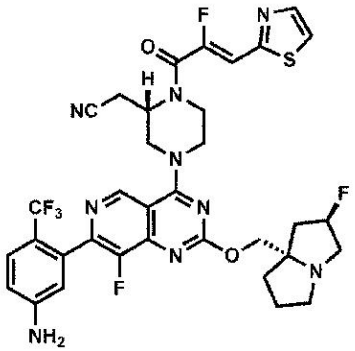
実施例６９

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
　７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２０ｍｇ、０．０３５ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１８ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（７００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１７μＬ、０．３５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２９ｍｇ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／３０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、３５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{38}H_{34}F_4N_7O_2S$についての計算値７２８．２；実測値７２８．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（

５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．１２－９．００（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．１６（ｍ，２Ｈ），８．０７－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．１７－７．０１（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．１８（ｍ，１Ｈ），５．０９－４．８２（ｍ，１Ｈ），４．４９－３．７３（ｍ，９Ｈ），３．１３－２．９８（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７８（ｍ，３Ｈ），１．５４－１．３６（ｍ，３Ｈ）．

【０４０３】

【化３１０】



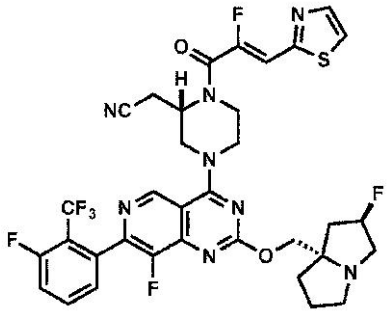
実施例７０

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

２－（（Ｓ）－４－（７－（５－アミノ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（３ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（５ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）／２２％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１２ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ、９４％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{34}$Ｈ$_{32}$Ｆ$_6$Ｎ$_9$Ｏ$_2$Ｓについての計算値７４４．２；実測値７４４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．４８（ｄ，Ｊ＝８．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３８．１Ｈｚ，１Ｈ），６．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．５８－６．５４（ｍ，１Ｈ），６．００（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．５Ｈｚ，１Ｈ），４．９４－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８４－３．７９（ｍ，４Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，５Ｈ），２．８５－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０４０４】

【化３１１】



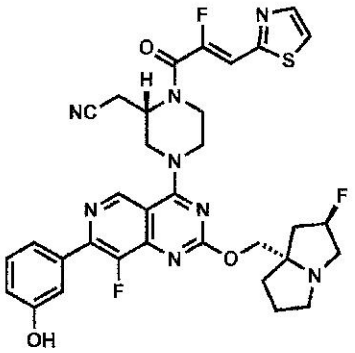
実施例７１

２－（（Ｓ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）－４－（８－フルオロ－７－（３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－７－（３－フルオロ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（９ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７μＬ、０．０８５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１４ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／３０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（８．９ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、７０％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{34}H_{30}F_7N_8O_2S$についての計算値７４４．２；実測値７４４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１９（ｓ，１Ｈ），８．０７－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．４３（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９３－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．５０（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．１８－４．１４（ｍ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．６１（ｍ，４Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，５Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０４０５】

【化３１２】



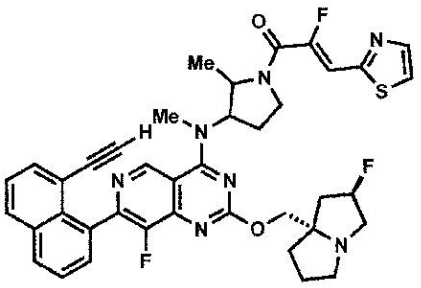
実施例７２

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（３－ヒドロキシフェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

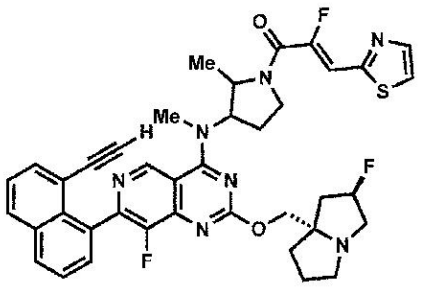
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（３－ヒドロキシフェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１０ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１０ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７．６μＬ、０．０９６ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８３％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／１７％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．２ｍｇ、６．１２μｍｏｌ、３２％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{33}H_{32}F_3N_8O_3S$についての計算値６７７．２；実測値６７７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２０（ｓ，１Ｈ），８．１０－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．５１－７．４５（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｔ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３７．９Ｈｚ，１Ｈ），６．９５－６．８８（ｍ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝５４．４Ｈｚ，１Ｈ），４．９５－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．５５－４．４８（ｍ，１Ｈ），４．４７－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．１８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．１０（ｄ，Ｊ＝１０．３Ｈｚ，１Ｈ），３．８７－３．６７（ｍ，４Ｈ），３．１３－３．０２（ｍ，５Ｈ），２．９０－２．８１（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７７（ｍ，３Ｈ）．

【０４０６】

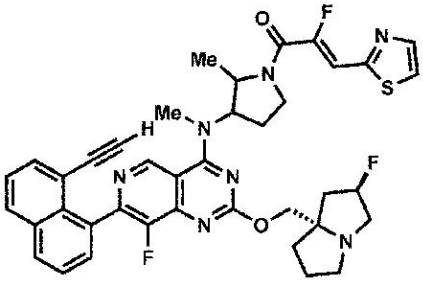
【化３１３】



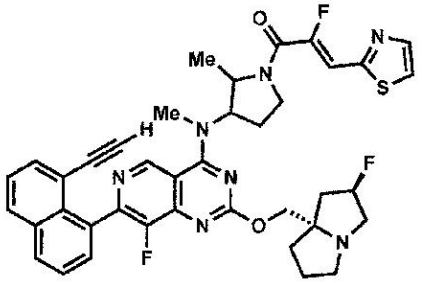
実施例73、トランス異性体1



実施例73、トランス異性体2



実施例73、シス異性体1



実施例73、シス異性体2

（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－メチルピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９５ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（５８ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＭｅＣＮ（８００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４０μＬ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９４ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８３％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／１７％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、２つの単離体：第１の単離体（７０．３ｍｇ、０．０９７ｍｍｏｌ、５８％の収率）をシス異性体の混合物として、第２の単離体（７．３ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、６．０％の収率）をトランス異性体の混合物として得た。

【０４０７】

トランス異性体の混合物を分取ＳＦＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ、３０ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍの粒子；流量：１００ｍＬ／分；カラム温度：４０℃；アイソクラティック：６０％のCO_2：４０％のＭｅＯＨ（２０ｍＭのアンモニアを含む））によりさらに精製して、両方の表題のトランス異性体を得た。

【０４０８】

トランス異性体１（最初に溶出する）：１．８ｍｇ、０．００２ｍｍｏｌ、４５％の回収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$についての計算値７２４．３；実測値７２４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6

）δ　９．２８－９．１４（ｍ，１Ｈ），８．１９－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０４－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝３６．９Ｈｚ，１Ｈ），５．３４（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１８－５．０３（ｍ，１Ｈ），４．４３－３．９２（ｍ，３Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．８０－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２５（ｍ，２Ｈ），２．１６－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．４７－１．３５（ｍ，３Ｈ）．

【０４０９】

トランス異性体２（２番目に溶出する）：１．２ｍｇ、０．００１５ｍｍｏｌ、３２％の回収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$についての計算値７２４．３；実測値７２４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２５－９．１７（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０４－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝３６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝５４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．０３（ｍ，３Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，３Ｈ）．

【０４１０】

シス異性体の混合物を分取ＳＦＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ、３０ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍの粒子；流量：１００ｍＬ／分；カラム温度：４０℃；アイソクラティック：８０％のCO_2：２０％のＭｅＯＨ（２０ｍＭのアンモニアを含む））によりさらに精製して、両方の表題のシス異性体を得た。

【０４１１】

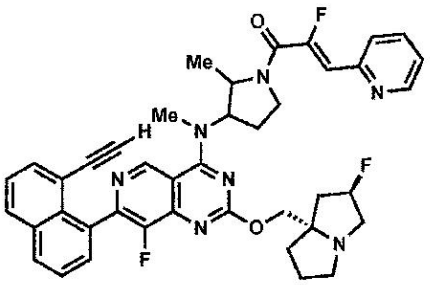
シス異性体１（最初に溶出する）：１９．８ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ、５６％の回収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$についての計算値７２４．３；実測値７２４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．１８－８．１２（ｍ，２Ｈ），８．０４－８．００（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝３６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－４．７９（ｍ，３Ｈ），４．６９－４．５５（ｍ，２Ｈ），４．２３－４．０３（ｍ，２Ｈ），３．９８－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．１２－２．９６（ｍ，３Ｈ），２．６７－２．５５（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９１（ｍ，３Ｈ），１．８５－１．６８（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．３５（ｍ，３Ｈ）．

【０４１２】

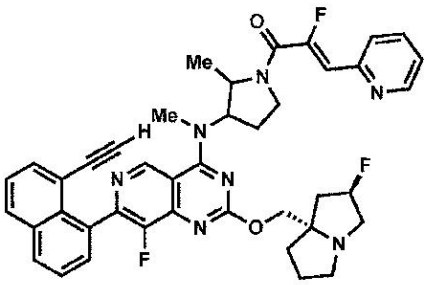
シス異性体２（２番目に溶出する）：１０．９ｍｇ、０．０１５ｍｍｏｌ、３１％の回収率。；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{39}H_{37}F_3N_7O_2S$についての計算値７２４．３；実測値７２４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．１７－８．１２（ｍ，２Ｈ），８．０４－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．２２（ｄ，Ｊ＝３６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３５－４．７９（ｍ，３Ｈ），４．７０－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．０１（ｍ，２Ｈ），４．０１－３．８７（ｍ，２Ｈ），３．６２（ｂｒ　ｓ，３Ｈ），３．１５－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．６６－２．５４（ｍ，１Ｈ），２．４２－２．３３（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９２（ｍ，３Ｈ），１．８５０１．６８（ｍ，３Ｈ）．

【０４１３】

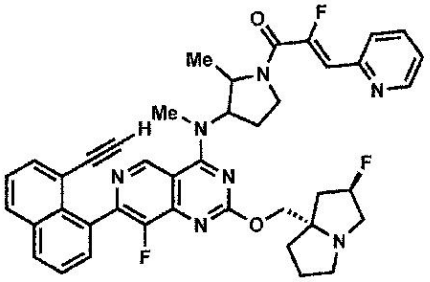
【化３１４】



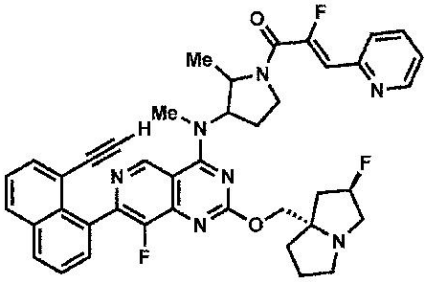
実施例74 シス異性体1



実施例74 シス異性体2



実施例74 トランス異性体1



実施例74 トランス異性体2

（Ｚ）－１－（３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－２－メチルピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（２－メチルピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９５ｍｇ、０．１６７ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（５６ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＭｅＣＮ（８００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４０μＬ、０．５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９４ｍｇ、０．３３４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、２つの単離体：第１の単離体（９８．６ｍｇ、０．１３７ｍｍｏｌ、８２％の収率）をシス異性体の混合物として、第２の単離体（１２．１ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、１０％の収率）をトランス異性体の混合物として得た。

【０４１４】

シス異性体の混合物を分取ＳＦＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｐａｋ　ＩＨ、２１ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍの粒子；流量：７５ｍＬ／分；カラム温度：４０℃；アイソクラティック：８０％のCO_2：２０％のＭｅＯＨ（２０ｍＭのアンモニアを含む））によりさらに精製して、両方の表題のシス異性体を得た。

【０４１５】

シス異性体１（最初に溶出する）：３５．３ｍｇ、０．０４８ｍｍｏｌ、７１％の回収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$についての計算値７１８．３；実測値７１８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．２７－９．２２（ｍ，１Ｈ），８．６４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．

１４（ｄｄ，Ｊ＝１０．９，８．８Ｈｚ，２Ｈ），７．９３－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝３７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．４７－４．７７（ｍ，３Ｈ），４．２６－３．９４（ｍ，３Ｈ），３．９１－３．７３（ｍ，２Ｈ），３．６１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．６Ｈｚ，３Ｈ），３．２０－２．７９（ｍ，４Ｈ），２．４３－２．３１（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．５９（ｍ，７Ｈ），１．２２－１．０７（ｍ，３Ｈ）．

【０４１６】

シス異性体２（２番目に溶出する）：３８．３ｍｇ、０．０５１ｍｍｏｌ、７５％の回収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$についての計算値７１８．３；実測値７１８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２５－９．１７（ｍ，１Ｈ），８．１８－８．１０（ｍ，２Ｈ），８．０４－７．９８（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．１９（ｄ，Ｊ＝３６．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２６（ｄ，Ｊ＝５４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－５．０４（ｍ，１Ｈ），４．４１－４．０３（ｍ，３Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．７９－３．７２（ｍ，１Ｈ），３．４５（ｓ，３Ｈ），３．１９－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．４６－２．２４（ｍ，２Ｈ），２．１８－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．４８－１．３６（ｍ，３Ｈ）．

【０４１７】

トランス異性体の混合物を分取ＳＦＣ（カラム：Ｃｈｉｒａｌｃｅｌ　ＯＤ－Ｈ、３０ｍｍ×２５０ｍｍ、５μｍの粒子；流量：１００ｍＬ／分；カラム温度：４０℃；アイソクラティック：８０％のCO_2：２０％のＭｅＯＨ（２０ｍＭのアンモニアを含む））によりさらに精製して、両方の表題のトランス異性体を得た。

【０４１８】

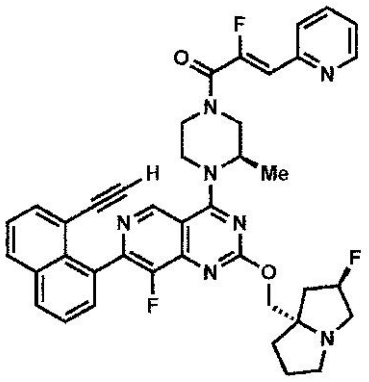
トランス異性体１（最初に溶出する）：３．９ｍｇ、０．００５６ｍｍｏｌ、６３％の回収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$についての計算値７１８．３；実測値７１８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３２－９．１５（ｍ，１Ｈ），８．７１－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１１．３，８．４Ｈｚ，２Ｈ），７．９４－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．７７（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４４－７．３４（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝３７．９Ｈｚ，１Ｈ），５．４７－５．２４（ｍ，１Ｈ），５．２１－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．４３－４．００（ｍ，４Ｈ），３．９７－３．８３（ｍ，２Ｈ），３．８３－３．７３（ｍ，１Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），３．２０－２．８３（ｍ，３Ｈ），２．４３－２．０３（ｍ，５Ｈ），１．９４－１．８１（ｍ，３Ｈ），１．５０－１．４２（ｍ，３Ｈ）．

【０４１９】

トランス異性体２（２番目に溶出する）：３．３ｍｇ、０．００４９ｍｍｏｌ、５４％の回収率；ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$についての計算値７１８．３；実測値７１８．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３０－９．１８（ｍ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１９－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．９４－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．３１（ｍ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝５０．７Ｈｚ，１Ｈ），５．２１－５．０５（ｍ，１Ｈ），４．４２－４．０１（ｍ，３Ｈ），３．９７－３．８５（ｍ，３Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），３．２４－３．０２（ｍ，２Ｈ），３．０１－２．８４（ｍ，１Ｈ），２．１６（ｂｒ　ｓ，６Ｈ），２．００－１．８４（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．４２（ｍ，３Ｈ）．

【０４２０】

【化３１５】



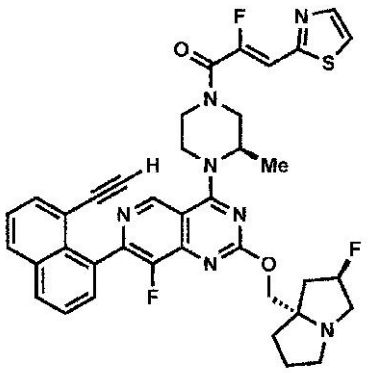
実施例７５

（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（７．５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（６．８ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（６．５μＬ、０．０８１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．６ｍｇ、０．００４ｍｍｏｌ、２７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$についての計算値７０４．３；実測値７０４．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．０９－９．０１（ｍ，１Ｈ），８．６８－８．６２（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１１．８，８．５Ｈｚ，２Ｈ），７．９２－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝６．８，４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝３８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．０３（ｍ，４Ｈ），３．９５－３．８０（ｍ，２Ｈ），３．７４－３．６９（ｍ，１Ｈ），３．１０－３．０２（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８４－１．７３（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．３８（ｍ，３Ｈ）．

【０４２１】

【化３１６】



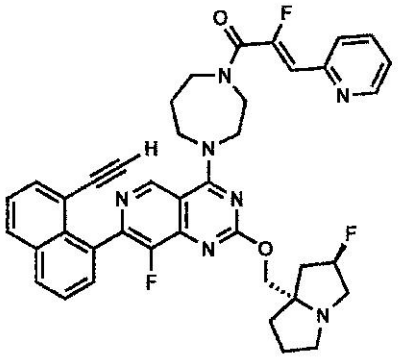
実施例７６

（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｒ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（７．５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（７．０ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（６．５μＬ、０．０８１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．２ｍｇ、０．００５ｍｍｏｌ、３３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{38}Ｈ_{35}Ｆ_3Ｎ_7Ｏ_2Ｓ$についての計算値７１０．３；実測値７１０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１０－８．９９（ｍ，１Ｈ），８．２３－８．１１（ｍ，２Ｈ），８．０５－７．９５（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．１６－７．０３（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．１９（ｍ，１Ｈ），５．０８－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５０－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２６－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．８５－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７３－３．６７（ｍ，１Ｈ），３．１２－３．００（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１３－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．３９（ｍ，３Ｈ）．

【０４２２】

【化３１７】

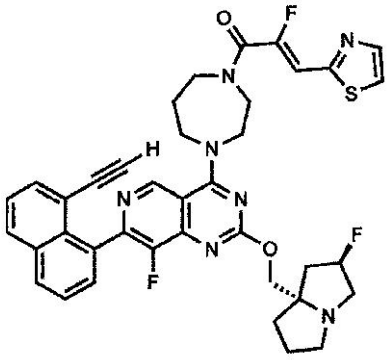


実施例７７

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン　４－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（６ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（５．４ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５．２μＬ、０．０６５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．１ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、５４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{37}F_3N_7O_2$についての計算値７０４．３；実測値７０４．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２１－９．０６（ｍ，１Ｈ），８．６６－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｔ，Ｊ＝９．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９０－７．８０（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．６６－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３５（ｄｄ，Ｊ＝７．３，４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．５１－６．２７（ｍ，１Ｈ），５．３５－５．０７（ｍ，１Ｈ），４．４３－３．９９（ｍ，７Ｈ），３．９３－３．８５（ｍ，１Ｈ），３．７７－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．１１－２．９６（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３１－１．９３（ｍ，４Ｈ），１．８８－１．６１（ｍ，４Ｈ）．

【０４２３】

【化３１８】

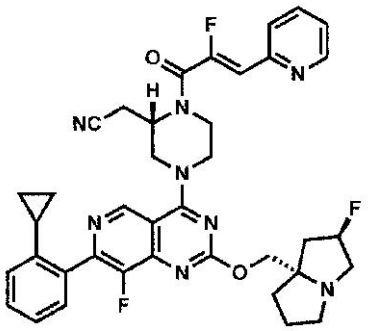


実施例７８

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，４－ジアゼパン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン　４－（１，４－ジアゼパン－１－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（６ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（５．６ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５．２μＬ、０．０６５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．１ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．２ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ、２９％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{38}H_{35}F_3N_7O_2S$についての計算値７１０．３；実測値７１０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２６－９．０１（ｍ，１Ｈ），８．１９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．８Ｈｚ，２Ｈ），８．０２－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．００－６．７７（ｍ，１Ｈ），５．３６－５．１２（ｍ，１Ｈ），４．４１－３．９５（ｍ，８Ｈ），３．８９－３．８３（ｍ，１Ｈ），３．７５－３．６１（ｍ，１Ｈ），３．１１－２．９４（ｍ，４Ｈ），２．８４－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．２９－１．９１（ｍ，４Ｈ），１．８７－１．６２（ｍ，４Ｈ）．

【０４２４】

【化３１９】

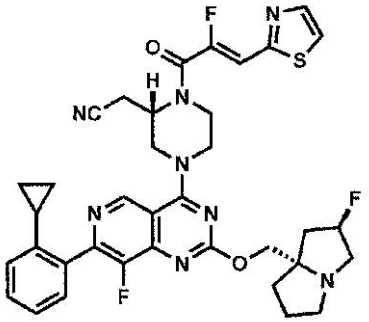


実施例７９

２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル　２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（９．２ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（８．８μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７４％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２６％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（９．５ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、７５％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{38}H_{38}F_3N_8O_2$についての計算値６９５．３；実測値６９５．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．６９－８．６２（ｍ，１Ｈ），７．９５－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．３６（ｍ，２Ｈ），７．３６－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．０４（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．８５（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４１（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．０１（ｍ，１Ｈ），３．８８－３．７０（ｍ，２Ｈ），３．１９－３．１６（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，５Ｈ），２．８７－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ，４Ｈ），０．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），０．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４２５】

【化３２０】



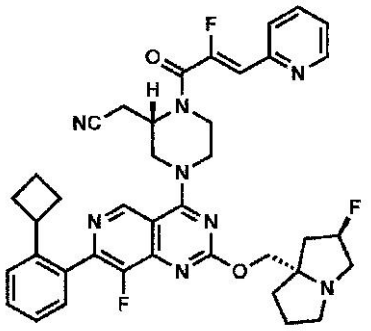
実施例８０

２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロプロピルフェニル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（９．５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（８．８μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１５ｍｇ、０．０５５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７３％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２７％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（９．１ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、７１％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{36}H_{36}F_3N_8O_2S$についての計算値７０１．３；実測値７０１．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２２（ｓ，１Ｈ），８．０６－７．９９（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３８（ｍ，１Ｈ），７．３５－７．２６（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３９．４Ｈｚ，１Ｈ），７．０５－７．０３（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５８－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．０４（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．１８－３．１７（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，５Ｈ），２．８６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，４Ｈ），０．７７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，２Ｈ），０．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，２Ｈ）．

【０４２６】

【化３２１】



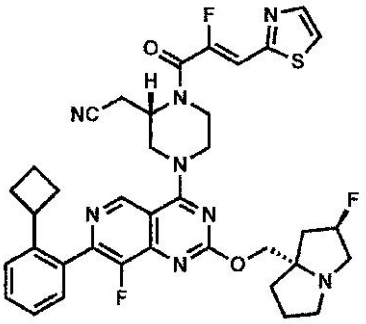
実施例８１

２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（９．０ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（８．８μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：６９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／３１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１１．９ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、９４％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{39}H_{40}F_3N_8O_2$についての計算値７０９．３；実測値７０９．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３．７Ｈｚ，１Ｈ），７．９２－７．８８（ｍ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．５２－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．４０－７．２９（ｍ，３Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．１Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５５．０Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．８３（ｍ，１Ｈ），４．５６－４．４９（ｍ，１Ｈ），４．４８－４．４０（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２１－４．０５（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．６３－３．５９（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．００（ｍ，５Ｈ），２．８８－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１８－１．９２（ｍ，７Ｈ），１．８７－１．６１（ｍ，６Ｈ）．

【０４２７】

【化３２２】

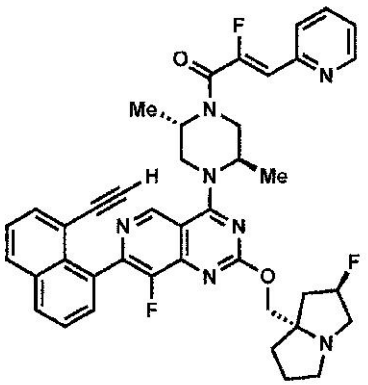


実施例８２

２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル　２－（（２Ｓ）－４－（７－（２－シクロブチルフェニル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（８．８μＬ、０．１１ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１５ｍｇ、０．０５４ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：６８％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／３２％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１２ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ、９４％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{38}F_3N_8O_2S$についての計算値７１５．３；実測値７１５．４；^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝６．４，２．５Ｈｚ，２Ｈ），７．５３－７．４６（ｍ，２Ｈ），７．３８－７．２９（ｍ，２Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３９．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９６－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５２（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．４８－４．３９（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．４Ｈｚ，１Ｈ），４．０８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．５Ｈｚ，１Ｈ），４．２４－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．８６－３．７４（ｍ，２Ｈ），３．６５－３．５８（ｍ，１Ｈ），３．１４－３．０２（ｍ，５Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９２（ｍ，７Ｈ），１．８８－１．６３（ｍ，６Ｈ）．

【０４２８】

【化３２３】



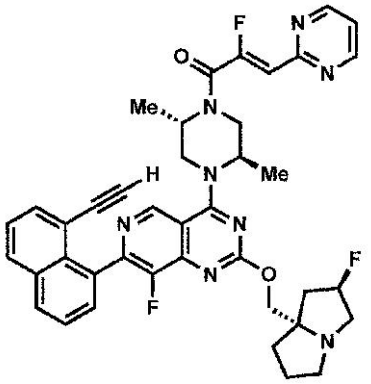
実施例８３

（Ｚ）－１－（（２Ｓ，５Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（７．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（６．６ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（６．３μＬ、０．０７９ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：６９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／３１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．３ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ、２４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{41}H_{39}F_3N_7O_2$についての計算値７１８．３；実測値７１８．２；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１１－８．９９（ｍ，１Ｈ），８．６９－８．６１（ｍ，１Ｈ），８．２３－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．９６－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．７４－６．５３（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．５Ｈｚ，１Ｈ），５．０８－４．４５（ｍ，２Ｈ），４．４４－４．３３（ｍ，１Ｈ），４．２４－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．９７－３．８０（ｍ，３Ｈ），３．２０－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．５１－１．２５（ｍ，６Ｈ）．

【０４２９】

【化３２４】



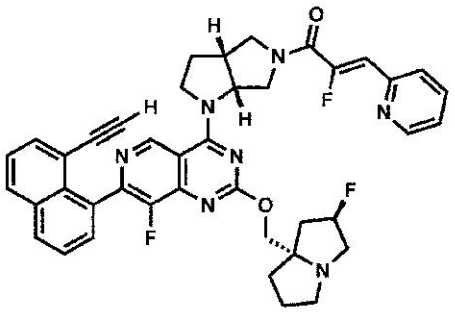
実施例８４

（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

４－（（２Ｒ，５Ｓ）－２，５－ジメチルピペラジン－１－イル）－７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（７．５ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（６．７ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（６．３μＬ、０．０７９ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７６％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．５ｍｇ、０．００３ｍｍｏｌ、２６％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{40}Ｈ_{38}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値７１９．３；実測値７１９．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１２－８．９９（ｍ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），８．２１－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．７６－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５５（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７１－６．４９（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），５．０９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．７６－４．３６（ｍ，２Ｈ），４．１６（ｂｒｄ，Ｊ＝１０．１Ｈｚ，１Ｈ），４．０７（ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，１Ｈ），３．９９－３．９１（ｍ，１Ｈ），３．８９－３．７２（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），２．８３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），２．１８－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，３Ｈ），１．４９－１．２５（ｍ，６Ｈ）．

【０４３０】

【化３２５】



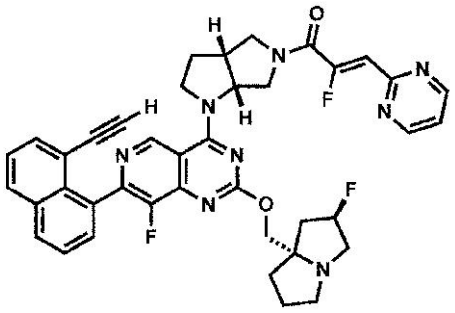
実施例８５

（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＲ）－１－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－５（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（３ａＲ，６ａＲ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１１ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（９．３μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７８％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２２％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１０．９ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、７２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$についての計算値７１６．３；実測値７１６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２９－９．１７（ｍ，１Ｈ），８．７０－８．５４（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），７．９２－７．６８（ｍ，４Ｈ），７．６０－７．３２（ｍ，３Ｈ），６．８６－６．６６（ｍ，１Ｈ），５．３９－５．１４（ｍ，１Ｈ），５．０５－４．９０（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．２６（ｍ，１Ｈ），４．２６－３．９９（ｍ，５Ｈ），３．９３－３．６３（ｍ，３Ｈ），３．１４－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．９０－２．７５（ｍ，１Ｈ），２．３０－１．９７（ｍ，５Ｈ），１．８５－１．６２（ｍ，３Ｈ）．

【０４３１】

【化３２６】



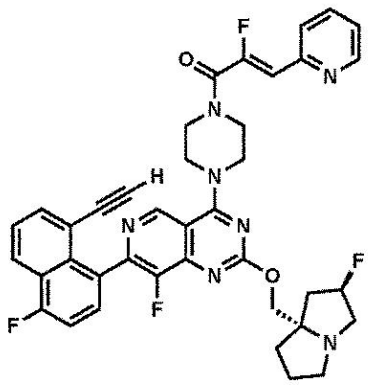
実施例８６

（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＲ）－１－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－５（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（３ａＲ，６ａＲ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１１ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（９．７ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（９．３μＬ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１６ｍｇ、０．０５８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１０．９ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、７２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{40}Ｈ_{36}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値７１７．３；実測値７１７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２７－９．１７（ｍ，１Ｈ），８．９４－８．８０（ｍ，２Ｈ），８．１４（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．７５－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），７．４７－７．３８（ｍ，１Ｈ），６．８４－６．６１（ｍ，１Ｈ），５．３７－５．１８（ｍ，１Ｈ），５．０４－４．９３（ｍ，１Ｈ），４．４６－４．３５（ｍ，２Ｈ），４．２０－４．００（ｍ，５Ｈ），３．８８－３．７８（ｍ，２Ｈ），３．１４－２．９５（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．３０－２．００（ｍ，５Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，３Ｈ）．

【０４３２】

【化３２７】



実施例８７

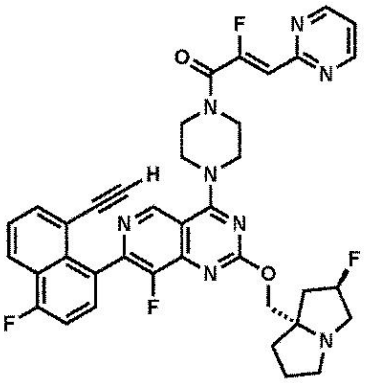
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル

）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．９５μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．５ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．３μＬ、０．０５４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７．５ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７１％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２９％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．６ｍｇ、６．５０μｍｏｌ、７３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{39}H_{34}F_4N_7O_2$についての計算値７０８．３；実測値７０８．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９４－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８５－７．７７（ｍ，２Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．６１（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５３（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．１，５．２Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３９．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２０－３．８６（ｍ，９Ｈ），３．８２（ｓ，１Ｈ），３．１３－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８３－１．７２（ｍ，３Ｈ）．

【０４３３】

【化３２８】



実施例８８

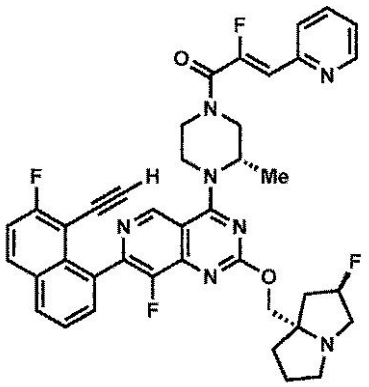
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－４－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．９５μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（４．５ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４０μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．３μＬ、０．０５４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７．５ｍｇ、０．０２７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流

量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．３ｍｇ、６．０μｍｏｌ、６７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{38}Ｈ_{33}Ｆ_4Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値７０９．３；実測値７０９．３；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ ９．１１（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），８．２６（ｄ，Ｊ＝８．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６９（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６５－７．６０（ｍ，１Ｈ），７．５６（ｂｒｄｄ，Ｊ＝９．８，８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝３４．９Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．３Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－３．８３（ｍ，１０Ｈ），３．８１（ｓ，１Ｈ），３．１４－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０４３４】

【化３２９】



実施例８９

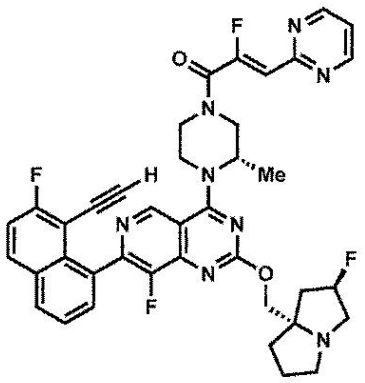
（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（７．９ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（７００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７．５μＬ、０．０９４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１３ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（６．１ｍｇ、８．４μｍｏｌ、５３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{40}Ｈ_{36}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７２２．３；実測値７２２．４；^{1}Ｈ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ ９．１２－９．００（ｍ，１Ｈ），８．７１－８．５７（ｍ，１Ｈ），８．３１－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．９９－７．８５（ｍ，１Ｈ

），７．８４－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．５６（ｍ，３Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，１Ｈ），６．７２－６．５４（ｍ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．７Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－４．８４（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．３１（ｍ，１Ｈ），４．２６－３．９９（ｍ，７Ｈ），３．９０（ｓ，１Ｈ），３．１３－３．００（ｍ，３Ｈ），２．８７－２．７７（ｍ，１Ｈ），２．１９－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５３－１．３５（ｍ，３Ｈ）．

【０４３５】

【化３３０】



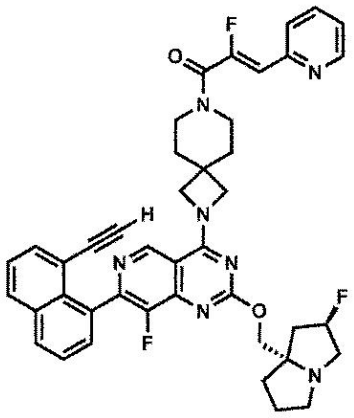
実施例９０

（Ｚ）－１－（（Ｓ）－４－（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－３－メチルピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（Ｓ）－２－メチルピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（７．９ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（７００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（７．５μＬ、０．０９４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１３ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７６％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．６ｍｇ、７．７μｍｏｌ、４９％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $Ｃ_{39}Ｈ_{35}Ｆ_4Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値７２３．３；実測値７２３．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１２－９．０１（ｍ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），８．３１－８．１６（ｍ，２Ｈ），７．７３－７．５７（ｍ，３Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７４－６．５２（ｍ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．２Ｈｚ，１Ｈ），５．１０－４．８６（ｍ，１Ｈ），４．５１－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．２１－４．０１（ｍ，５Ｈ），３．９７－３．７５（ｍ，２Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．８８－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．６９（ｍ，３Ｈ），１．５２－１．３８（ｍ，３Ｈ）．

【０４３６】

【化３３１】



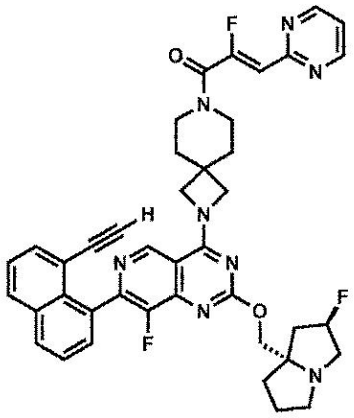
実施例９１

（Ｚ）－１－（２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．６μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．３ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７４％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２６％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．４ｍｇ、４．６μｍｏｌ、５４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{42}Ｈ_{39}Ｆ_3Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７３０．３；実測値７３０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．９６（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．８７（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｓ，２Ｈ），７．５９－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝６．７，４．９Ｈｚ，２Ｈ），６．５１（ｄ，Ｊ＝３９．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．７４－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．１３（ｂｒ　ｓ，４Ｈ），３．７４－３．５８（ｍ，６Ｈ），３．０１－２．９１（ｍ，１Ｈ），２．３５－２．０２（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，８Ｈ）．

【０４３７】

【化３３２】



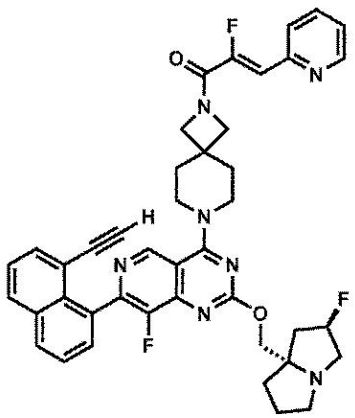
実施例９２

（Ｚ）－１－（２－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－７－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．６μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（４．３ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７４％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２６％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（３．２ｍｇ、４．３μｍｏｌ、５０％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{41}Ｈ_{38}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値７３１．３；実測値７３１．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　８．９４（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８５－８．８１（ｍ，２Ｈ），８．２０－８．０５（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｔｄ，Ｊ＝４．９，１．６Ｈｚ，１Ｈ），６．４７（ｄ，Ｊ＝３５．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３８（ｄ，Ｊ＝５３．３Ｈｚ，１Ｈ），４．７６－４．５４（ｍ，２Ｈ），４．３７－４．１７（ｍ，４Ｈ），３．５６－３．３３（ｍ，７Ｈ），３．０９－２．９２（ｍ，１Ｈ），２．３１－１．８１（ｍ，１１Ｈ）．

【０４３８】

【化３３３】



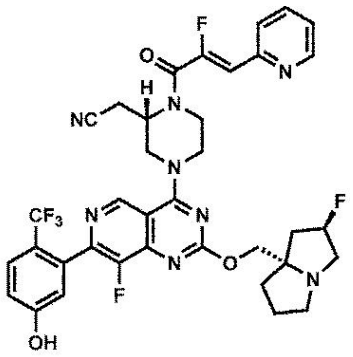
実施例９３

（Ｚ）－１－（７－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，７－ジアザスピロ［３．５］ノナン－２－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．６μｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．３ｍｇ、３．１０μｍｏｌ、３６％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{42}Ｈ_{39}Ｆ_3Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７３０．３；実測値７３０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．０２（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，８．０Ｈｚ，２Ｈ），７．８８（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７３－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝７．４，４．８，０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．８５（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝５３．２Ｈｚ，１Ｈ），４．３９－３．８２（ｍ，１０Ｈ），３．２１－３．１０（ｍ，３Ｈ），３．０２－２．８６（ｍ，１Ｈ），２．３１－１．８１（ｍ，１１Ｈ）．

【０４３９】

【化３３４】



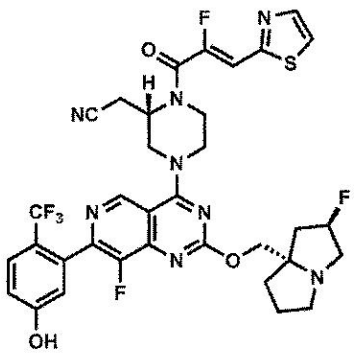
実施例９４

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（５ｍｇ、８．４８μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．２ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（３．５μＬ、０．０４２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７．１ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１．９ｍｇ、２．５μｍｏｌ、２９％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{34}H_{31}F_6N_8O_3S$についての計算値７３９．２；実測値７３９．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．６２（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．５Ｈｚ，１Ｈ），７．９０（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．３Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．２，４．５Ｈｚ，１Ｈ），７．０６（ｄｄ，Ｊ＝９．１，１．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝２．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３９．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝５６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．９９－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．２７－４．０４（ｍ，３Ｈ），４．０１－３．６７（ｍ，３Ｈ），３．２１－３．０５（ｍ，５Ｈ），２．９４－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７６（ｍ，３Ｈ）．

【０４４０】

【化３３５】



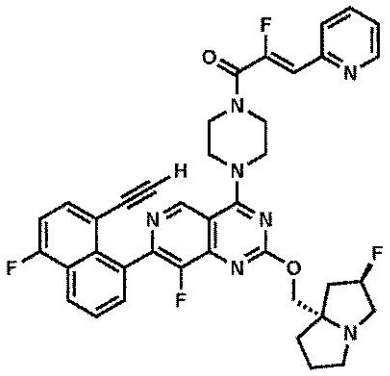
実施例９５

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル

２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－ヒドロキシ－２－（トリフルオロメチル）フェニル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（５ｍｇ、８．４８μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（３．５μＬ、０．０４２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７．１ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１．８ｍｇ、２．３０３μｍｏｌ、２７％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{34}H_{31}F_6N_8O_3S$についての計算値７４５．２；実測値７４５．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１０．６３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１８（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｄｄ，Ｊ＝６．９，２．７Ｈｚ，２Ｈ），７．７１（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．０９－７．０４（ｍ，１Ｈ），６．８６（ｄ，Ｊ＝２．０Ｈｚ，１Ｈ），５．３６（ｄ，Ｊ＝５２．７Ｈｚ，１Ｈ），４．９８－４．７９（ｍ，１Ｈ），４．６１－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．２４７－４．０４（ｍ，３Ｈ），３．８９－３．６９（ｍ，３Ｈ），３．２５－３．０８（ｍ，５Ｈ），３．０２－２．９０（ｍ，１Ｈ），２．３１－２．０３（ｍ，３Ｈ），２．００－１．９２（ｍ，１Ｈ），１．９０－１．７９（ｍ，２Ｈ）．

【０４４１】

【化３３６】



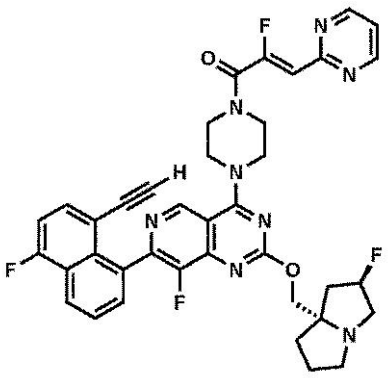
実施例９６

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（６．０μＬ、０．０７５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．１ｍｇ、５．８μｍｏｌ、４６％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{39}Ｈ_{34}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７０８．３；実測値７０８．６；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ９．１４（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，１Ｈ），８．３２－８．２６（ｍ，１Ｈ），７．８９（ｔｄ，Ｊ＝７．７，１．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８５－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，１Ｈ），７．３８（ｄｄ，Ｊ＝７．１，５．１Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝５２．４Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－３．９１（ｍ，１０Ｈ），３．７１（ｓ，１Ｈ），３．２３－３．０９（ｍ，３Ｈ），３．００－２．８３（ｍ，１Ｈ），２．２６－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０４４２】

【化３３７】



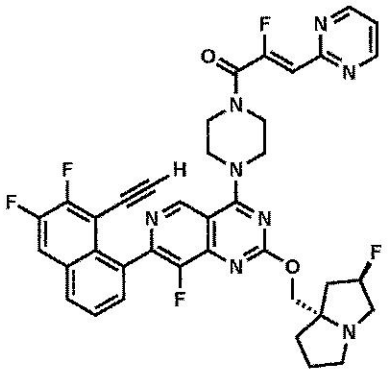
実施例９７

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－５－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（７ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（６．３ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（６００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（６．０μＬ、０．０７５ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０３８ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．１ｍｇ、２．８μｍｏｌ、２２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{38}H_{33}F_4N_8O_2$についての計算値７０９．３；実測値７０９．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝８．７Ｈｚ，１Ｈ），７．８３（ｄｄ，Ｊ＝８．３，７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．７７－７．７１（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４１（ｍ，２Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝３５．１Ｈｚ，１Ｈ），５．３５（ｄ，Ｊ＝５４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．３１－３．９３（ｍ，９Ｈ），３．８８－３．８１（ｍ，１Ｈ），３．７０（ｓ，１Ｈ），３．２１－３．０９（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．８８（ｍ，１Ｈ），２．２９－２．０１（ｍ，３Ｈ），１．９７－１．８１（ｍ，３Ｈ）．

【０４４３】

【化３３８】



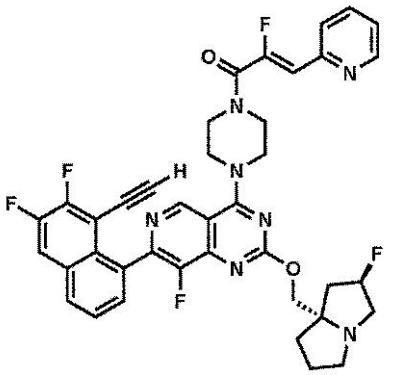
実施例９８

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．６７μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７．３ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．０ｍｇ、５．４μｍｏｌ、６２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{38}Ｈ_{32}Ｆ_5Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値７２７．３；実測値７２７．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１２（ｓ，１Ｈ），８．８９（ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，２Ｈ），８．３０－８．２３（ｍ，１Ｈ），８．１６（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝７．５Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４４（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６３（ｄ，Ｊ＝３５．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５３．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２５（ｓ，１Ｈ），４．２０－３．８５（ｍ，１０Ｈ），３．１８－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．８８－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．１７－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９４－１．６９（ｍ，３Ｈ）．

【０４４４】

【化３３９】



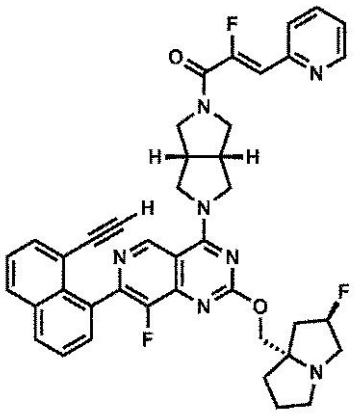
実施例９９

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニル－６，７－ジフルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．６７μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（７．３ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７２％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２８％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．５ｍｇ、６．１μｍｏｌ、７１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{39}Ｈ_{33}Ｆ_5Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７２６．３；実測値７２６．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．２７（ｂｒ　ｄｄ，Ｊ＝１０．６，９．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１７（ｄ，Ｊ＝８．８Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．７Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．６６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．４Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｄｄｄ，Ｊ＝７．５，４．８，０．８Ｈｚ，１Ｈ），６．６６（ｄ，Ｊ＝３８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２９（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），４．２６（ｓ，１Ｈ），４．２０－３．８８（ｍ，１０Ｈ），３．１５－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．２２－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０４４５】

【化３４０】



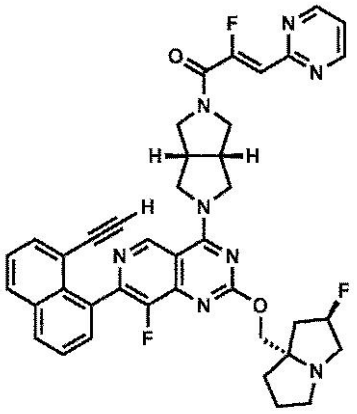
実施例１００

（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．８μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１．９ｍｇ、２．６μｍｏｌ、３０％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{41}H_{37}F_3N_7O_2$についての計算値７１６．３；実測値７１６．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１８－８．０８（ｍ，２Ｈ），７．９１－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．４，５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｄ，Ｊ＝３７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．２２（ｍ，１Ｈ），４．４０－３．５４（ｍ，１１Ｈ），３．２３－３．０８（ｍ，６Ｈ），２．３３－１．７３（ｍ，６Ｈ）．

【０４４６】

【化３４１】



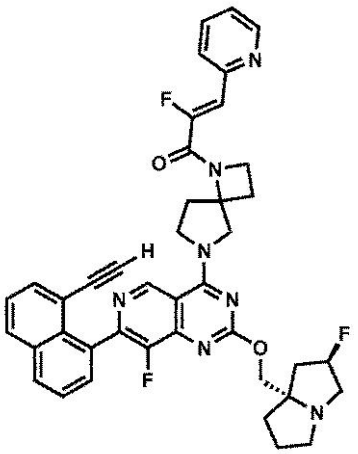
実施例１０１

（Ｚ）－１－（（３ａＲ，６ａＳ）－５－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（（３ａＲ，６ａＳ）－ヘキサヒドロピロロ［３，４－ｃ］ピロール－２（１Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５ｍｇ、８．８μｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１．３ｍｇ、１．７μｍｏｌ、２０％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{40}Ｈ_{36}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値７１７．３；実測値７１７．２；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．１８－８．１０（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．５７（ｄ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，２Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝３４．４Ｈｚ，１Ｈ），５．４０（ｄ，Ｊ＝５７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．５３－３．６３（ｍ，１０Ｈ），３．２５－３．０３（ｍ，７Ｈ），２．４１－１．８４（ｍ，６Ｈ）．

【０４４７】

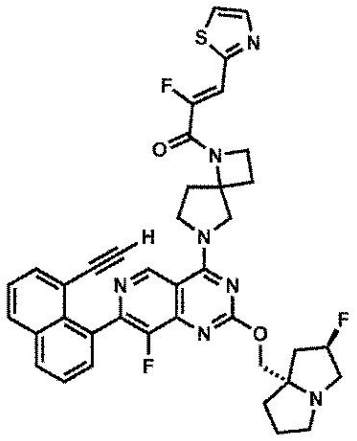
【化３４２】



実施例１０２
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（中間体５８異性体１、５ｍｇ、８．８μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．９ｍｇ、４．１μｍｏｌ、４６％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{41}Ｈ_{37}Ｆ_3Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７１６．３；実測値７１６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２７－９．２１（ｍ，１Ｈ），８．６４（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），７．９０－７．８３（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，３Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．３６（ｄｄ，Ｊ＝７．３，４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８２－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，２Ｈ），４．３１－４．１７（ｍ，１Ｈ），４．１６－４．００（ｍ，３Ｈ），３．７８－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．１１－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．８９－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６８－２．５７（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．２７（ｍ，３Ｈ），２．１９－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８６－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０４４８】

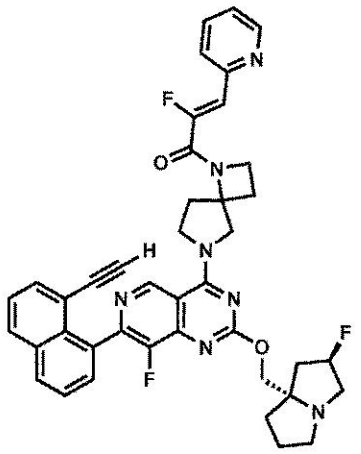
【化３４３】



実施例１０３
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（中間体５８異性体１、５ｍｇ、８．８μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（４．６ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７４％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２６％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．０ｍｇ、５．５μｍｏｌ、６３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{39}H_{35}F_3N_7O_2S$についての計算値７２２．３；実測値７２２．３；^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２６－９．２０（ｍ，１Ｈ），８．１４（ｔ，Ｊ＝９．４Ｈｚ，２Ｈ），８．０４－７．９６（ｍ，２Ｈ），７．７４－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６１－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝３６．３Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５３．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．５５（ｍ，１Ｈ），４．４７（ｂｒ　ｓ，２Ｈ），４．３４－３．９８（ｍ，４Ｈ），３．７９－３．５７（ｍ，１Ｈ），３．１３－２．９９（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，２Ｈ），２．６９－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４９－２．４２（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．２９（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．９６（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７１（ｍ，３Ｈ）．

【０４４９】

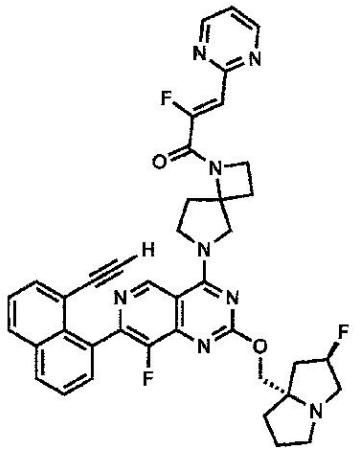
【化３４４】



実施例１０４
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（中間体５８異性体１、５ｍｇ、８．８μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．７ｍｇ、７．８μｍｏｌ、８８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{41}Ｈ_{37}Ｆ_3Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７１６．３；実測値７１６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．３１－９．１４（ｍ，１Ｈ），８．６３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１４（ｔ，Ｊ＝９．３Ｈｚ，２Ｈ），７．８７（ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６５（ｍ，４Ｈ），７．６２－７．５３（ｍ，３Ｈ），７．３７（ｄｄ，Ｊ＝６．９，４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．８１（ｄ，Ｊ＝３７．４Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．５３－４．３８（ｍ，２Ｈ），４．３４－３．９１（ｍ，４Ｈ），３．８１－３．６３（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．１４（ｍ，１Ｈ），３．１７－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５９（ｍ，１Ｈ），２．４７－２．３９（ｍ，１Ｈ），２．３６－２．２６（ｍ，１Ｈ），２．１７－２．００（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

【０４５０】

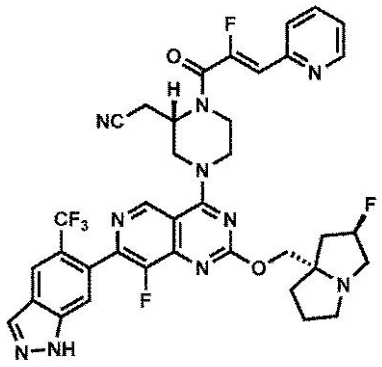
【化３４５】



実施例１０５
（Ｚ）－１－（６－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（２，６－ジアザスピロ［３．４］オクタン－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（中間体５８異性体１、５ｍｇ、８．８μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．６ｍｇ、３．６μｍｏｌ、４１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{36}F_3N_8O_2$についての計算値７１７．３；実測値７１７．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２７－９．２１（ｍ，１Ｈ），８．８７（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，２Ｈ），８．１４（ｔ，Ｊ＝９．５Ｈｚ，２Ｈ），７．７５－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４３（ｔ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），６．７８（ｄ，Ｊ＝３４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．６Ｈｚ，１Ｈ），４．８１－４．５２（ｍ，１Ｈ），４．４５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．９Ｈｚ，２Ｈ），４．３６－３．９７（ｍ，４Ｈ），３．８０－３．５５（ｍ，１Ｈ），３．１５－３．００（ｍ，３Ｈ），２．９３－２．７７（ｍ，２Ｈ），２．６７－２．５８（ｍ，１Ｈ），２．４８－２．４０（ｍ，２Ｈ），２．３８－２．３０（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．８７－１．７５（ｍ，３Ｈ）．

【０４５１】

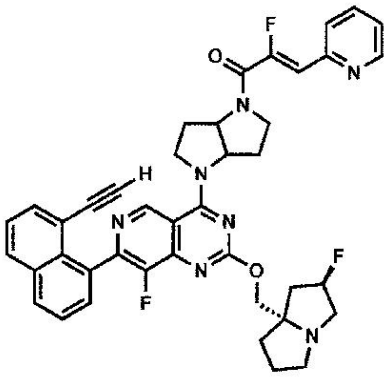
【化３４６】



実施例１０６
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－メチル－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル
２－（（Ｓ）－４－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－７－（５－（トリフルオロメチル）－１Ｈ－インダゾール－６－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－２－イル）アセトニトリル（６．５ｍｇ、０．０１１ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（５．３ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（５．１μＬ、０．０６４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（８．９ｍｇ、０．０３２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２．６ｍｇ、３．４μｍｏｌ、３２％の収率）をオフホワイトの固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{37}H_{33}F_6N_{10}O_2$についての計算値７６３．３；実測値７６３．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１３．６７（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．２Ｈｚ，１Ｈ），８．４５（ｓ，１Ｈ），８．３８（ｓ，１Ｈ），７．９０（ｔ，Ｊ＝７．６Ｈｚ，１Ｈ），７．８０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．７２（ｓ，１Ｈ），７．３９（ｄｄ，Ｊ＝７．１，５．３Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝３８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２７（ｄ，Ｊ＝５４．１Ｈｚ，１Ｈ），４．９７－４．８１（ｍ，１Ｈ），４．５３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１２．９Ｈｚ，１Ｈ），４．４９－４．３８（ｍ，１Ｈ），４．１６（ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．０９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．６Ｈｚ，１Ｈ），４．２７－４．０３（ｍ，１Ｈ），３．８７－３．７１（ｍ，２Ｈ），３．１５－３．０１（ｍ，６Ｈ），２．８６－２．７９（ｍ，１Ｈ），２．１６－１．９５（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７４（ｍ，３Ｈ）．

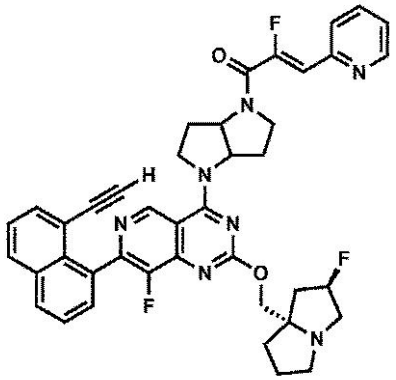
【０４５２】

【化３４７】



実施例１０７
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（中間体５９、異性体１、５ｍｇ、８．８２μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．７ｍｇ、７．８μｍｏｌ、８８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{41}Ｈ_{37}Ｆ_{3}Ｎ_{7}Ｏ_{2}$についての計算値７１６．３；実測値７１６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　９．３２－９．１７（ｍ，１Ｈ），８．７１－８．５８（ｍ，１Ｈ），８．２１－８．０９（ｍ，２Ｈ），７．９４－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７５－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６２－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４３－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．８４（ｄ，Ｊ＝３６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５４．０Ｈｚ，１Ｈ），５．１９－４．７３（ｍ，１Ｈ），４．２５－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．８３－３．６１（ｍ，２Ｈ），３．１２－３．０１（ｍ，４Ｈ），２．８６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．４１－２．１５（ｍ，４Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，３Ｈ）．
【０４５３】

【化３４８】



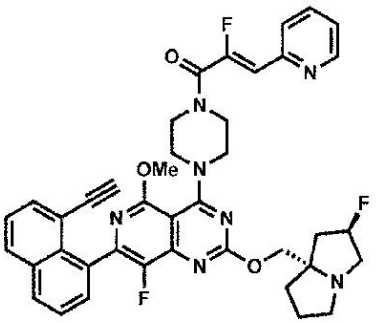
実施例１０８

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ヘキサヒドロピロロ［３，２－ｂ］ピロール－１（２Ｈ）－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（中間体５９、異性体２、５ｍｇ、８．８２μｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．４ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（４００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（４．１μＬ、０．０５２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（５．７ｍｇ、７．８μｍｏｌ、８８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{41}Ｈ_{37}Ｆ_3Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７１６．３；実測値７１６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２８－９．１７（ｍ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．１９－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．８３－７．７８（ｍ，１Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４２－７．３３（ｍ，１Ｈ），６．８３（ｄ，Ｊ＝３７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５６．５Ｈｚ，１Ｈ），５．１７－４．７１（ｍ，１Ｈ），４．２８－３．９５（ｍ，５Ｈ），３．８１－３．６４（ｍ，２Ｈ），３．１２－２．９９（ｍ，４Ｈ），２．９１－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．３９－２．１９（ｍ，４Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７２（ｍ，３Ｈ）．

【０４５４】

【化３４９】



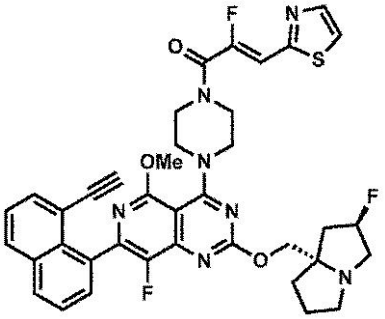
実施例１０９

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２２ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１９ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（７００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１８μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：６５％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／３５％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１８．８ｍｇ、０．０２６ｍｍｏｌ、６８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{37}F_3N_7O_3$についての計算値７２０．３；実測値７２０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．６８－８．６１（ｍ，１Ｈ），８．１７－８．１１（ｍ，２Ｈ），７．９３－７．８６（ｍ，１Ｈ），７．８１－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７６－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．７１－７．６８（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５９－７．５４（ｍ，１Ｈ），７．４１－７．３５（ｍ，１Ｈ），６．６１（ｄ，Ｊ＝３８．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３２（ｄ，Ｊ＝５３．８Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．０２（ｍ，２Ｈ），３．９２（ｓ，３Ｈ），３．８８－３．７３（ｍ，９Ｈ），３．２８－３．０４（ｍ，３Ｈ），２．９６－２．８２（ｍ，１Ｈ），２．２７－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，３Ｈ）．

【０４５５】

【化３５０】



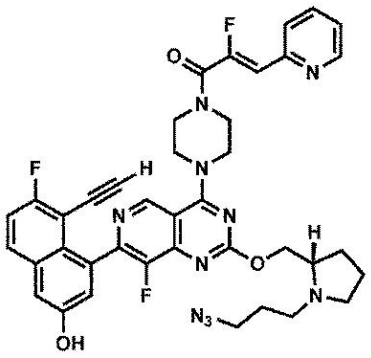
実施例１１０

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－５－メトキシ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（２２ｍｇ、０．０３９ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（２０ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（７００μＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１８μＬ、０．２３ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３３ｍｇ、０．１２ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：６５％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／３５％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１６．７ｍｇ、０．０２３ｍｍｏｌ、６０％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{38}H_{35}F_3N_7O_3S$についての計算値７２６．２；実測値７２６．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　８．１６－８．１１（ｍ，２Ｈ），８．０３－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．７５－７．７２（ｍ，１Ｈ），７．７２－７．６７（ｍ，１Ｈ），７．６７－７．６４（ｍ，１Ｈ），７．５７（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．０７（ｄ，Ｊ＝３７．８Ｈｚ，１Ｈ），５．３０（ｄ，Ｊ＝５５．１Ｈｚ，１Ｈ），４．２８－４．０１（ｍ，２Ｈ），３．９１（ｓ，３Ｈ），３．９０－３．７１（ｍ，９Ｈ），３．２３－３．０１（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．７８（ｍ，１Ｈ），２．２１－１．９９（ｍ，３Ｈ），１．９１－１．７１（ｍ，３Ｈ）．

【０４５６】

【化３５１】



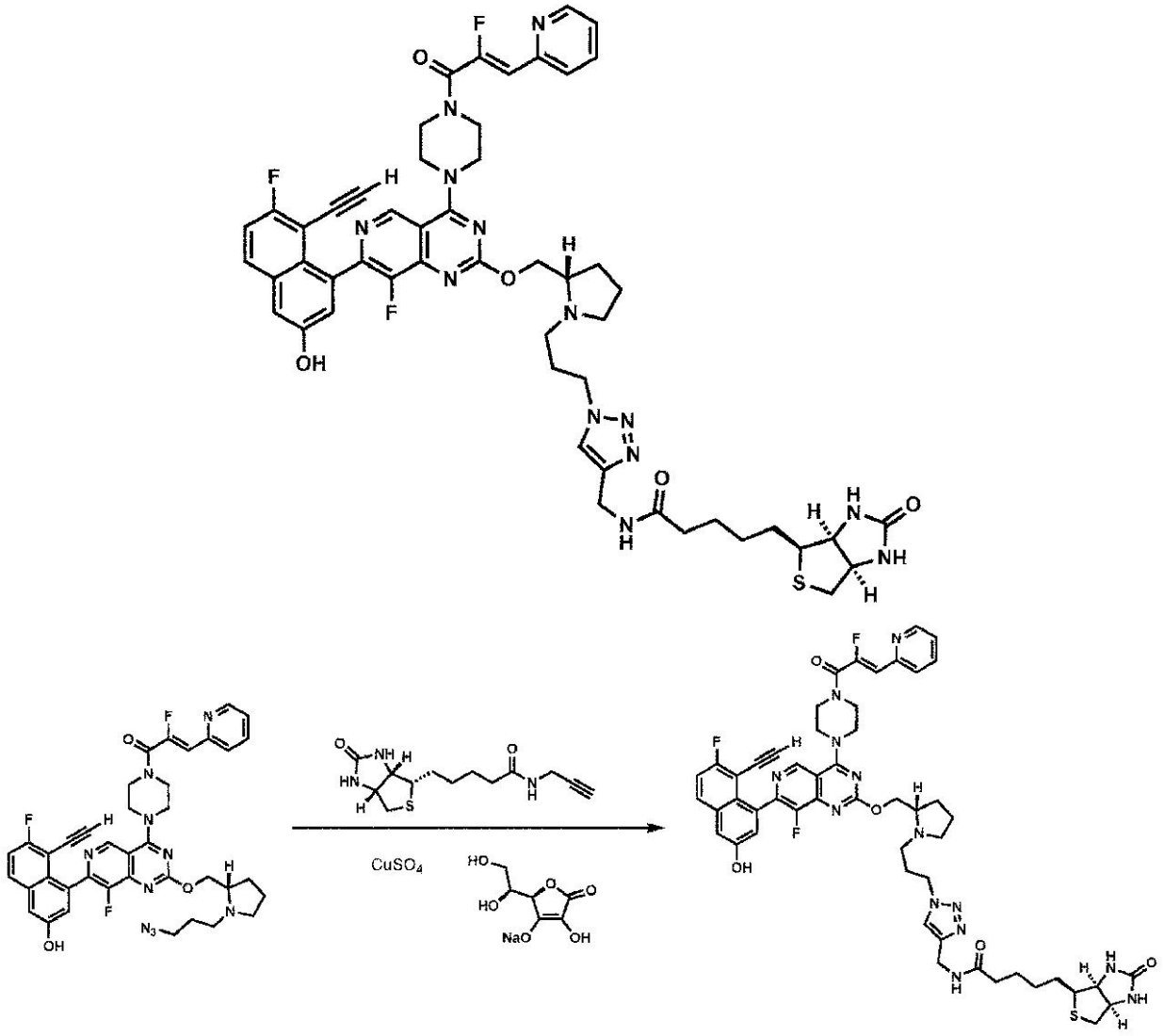
実施例１１１

（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

（Ｓ）－４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－８－フルオロ－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－５－エチニル－６－フルオロナフタレン－２－オール（３２０ｍｇ、０．５３４ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１７８ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（５．３ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２１０μＬ、２．６７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（３００ｍｇ、１．０７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。水酸化アンモニウム溶液（１００μＬ）及び水酸化ナトリウム溶液（１００μＬ）を加え、混合物を５分間撹拌した。溶液を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：１００％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１６０ｍｇ、０．２１ｍｍｏｌ、４０％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{39}H_{36}F_3N_{10}O_3$についての計算値７４９．３；実測値７４９．３。

【０４５７】

【化３５２】



実施例１１２

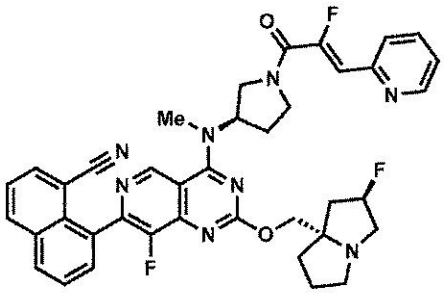
Ｎ－（（１－（３－（（Ｓ）－２－（（（７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－２－イル）オキシ）メチル）ピロリジン－１－イル）プロピル）－１Ｈ－１，２，３－トリアゾール－４－イル）メチル）－５－（（３ａＳ，４Ｓ，６ａＲ）－２－オキソヘキサヒドロ－１Ｈ－チエノ［３，４－ｄ］イミダゾール－４－イル）ペンタンアミド

（Ｓ，Ｚ）－１－（４－（２－（（１－（３－アジドプロピル）ピロリジン－２－イル）メトキシ）－７－（８－エチニル－７－フルオロ－３－ヒドロキシナフタレン－１－イル）－８－フルオロピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン（３０ｍｇ、０．０４０ｍｍｏｌ）及び５－（（３ａＳ，４Ｓ，６ａＲ）－２－オキソヘキサヒドロ－１Ｈ－チエノ［３，４－ｄ］イミダゾール－４－イル）－Ｎ－（プロパ－２－イン－１－イル）ペンタンアミド（３３．８ｍｇ、０．１２０ｍｍｏｌ）を組み合わせて、ＭｅＯＨ（４００μＬ）に溶解させた。硫酸銅（ＩＩ）溶液（水中５０ｍｇ、４０μＬ、８．０μｍｏｌ）、続いてアスコルビン酸ナトリウム（１２ｍｇ、０．０６ｍｍｏｌ）を滴下して加えた。反応混合物を室温で３０分間撹拌した。飽和水酸化アンモニウム水溶液（１００μＬ）を加え、混合物を１０分間撹拌した。溶液を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄ

ｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８６％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１４％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（１４ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、３３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{52}Ｈ_{55}Ｆ_{3}Ｎ_{13}Ｏ_{5}Ｓ$についての計算値１０３０．４；実測値１０３０．４。

【０４５８】

【化３５３】



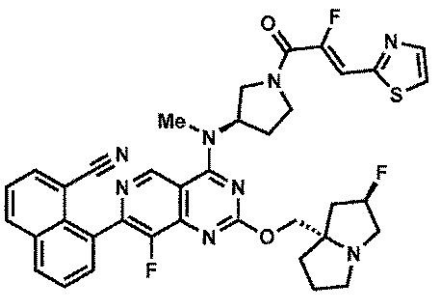
実施例１１３

８－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の８－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（メチル（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）アミノ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル（８ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（４．８１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０１７ｍＬ、０．２１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（８．０８ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８２％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１８％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（４．５ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、４３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{39}Ｈ_{35}Ｆ_{3}Ｎ_{8}Ｏ_{2}$についての計算値７０５．３；実測値７０５．３；$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．９８－７．６５（ｍ，５Ｈ），７．３８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，１Ｈ），６．８０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．３９－５．１４（ｍ，３Ｈ），４．３３－３．７４（ｍ，５Ｈ），３．７０－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．１３－２．７２（ｍ，３Ｈ），２．４５－２．２３（ｍ，１Ｈ），２．２０－１．６６（ｍ，７Ｈ）．

【０４５９】

【化３５４】



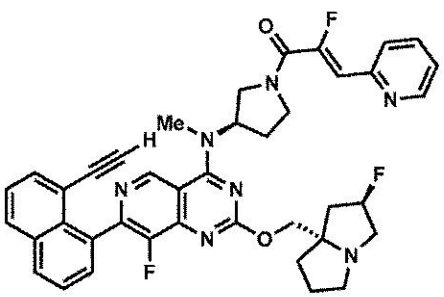
実施例１１４

８－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル

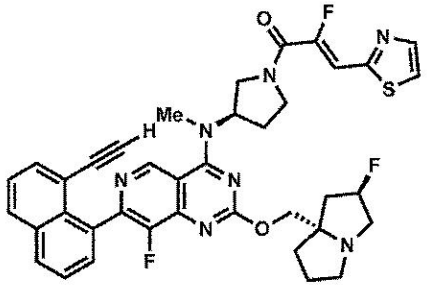
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の８－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（メチル（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）アミノ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１－ナフトニトリル（８ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（４．９９ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０１７ｍＬ、０．２１６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（８．０８ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７９％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２１％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（６．６ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、６２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{37}Ｈ_{33}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2Ｓ$についての計算値７１１．２；実測値７１１．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２９（ｓ，１Ｈ），８．４７（ｄ，Ｊ＝８．３Ｈｚ，１Ｈ），８．３０（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝９．１Ｈｚ，２Ｈ），７．８８－７．７８（ｍ，２Ｈ），７．７５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝３６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５０－５．０８（ｍ，３Ｈ），４．３５－４．２４（ｍ，１Ｈ），４．２２－４．０５（ｍ，２Ｈ），４．０３－３．７６（ｍ，２Ｈ），３．７０－３．５２（ｍ，１Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．１２－２．９６（ｍ，２Ｈ），２．８７－２．７３（ｍ，１Ｈ），２．４５－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１７－１．９４（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．６６（ｍ，３Ｈ）．

【０４６０】

【化３５５】



実施例１１５
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１１．４５ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０４１ｍＬ、０．５１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１９．２２ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７６％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（８．８ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、３７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[Ｍ＋Ｈ]^+$ $Ｃ_{40}Ｈ_{36}Ｆ_3Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７０４．３；実測値７０４．４；$^1Ｈ$ ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），８．５６（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｄｄ，Ｊ＝１１．７，８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８５－７．７６（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６６（ｍ，１Ｈ），７．６５－７．５８（ｍ，２Ｈ），７．５６－７．４４（ｍ，２Ｈ），７．３３－７．２４（ｍ，１Ｈ），６．７３（ｍ，ｄ，Ｊ＝３７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．３２－４．９８（ｍ，２Ｈ），４．３７－３．３９（ｍ，７Ｈ），３．３７（ｓ，３Ｈ），３．３５－３．２３（ｍ，１Ｈ），３．０４－２．５１（ｍ，３Ｈ），２．３６－２．１７（ｍ，２Ｈ），２．１２－１．８５（ｍ，３Ｈ），１．８１－１．４９（ｍ，３Ｈ）．
【０４６１】
【化３５６】

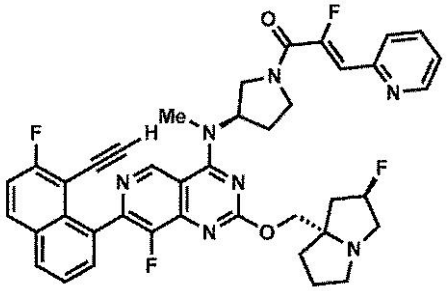


実施例１１６
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（１９ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フル

オロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１１．９ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０４１ｍＬ、０．５１４ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１９．２ｍｇ、０．０６９ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（１４ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ、５８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{38}H_{34}F_3N_7O_2S$についての計算値７１０．３；実測値７１０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１９（ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１１．６，８．２Ｈｚ，２Ｈ），８．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１１．０Ｈｚ，２Ｈ），７．７６－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．５０（ｍ，２Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ１Ｈ），５．４２－５．１０（ｍ，２Ｈ），４．２９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－３．５０（ｍ，６Ｈ），３．４６（ｓ，３Ｈ），３．４３－３．３０（ｍ，１Ｈ），３．２０－２．９１（ｍ，２Ｈ），２．７９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．５Ｈｚ，１Ｈ），２．４６－２．２２（ｍ，２Ｈ），２．２０－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８９－１．６０（ｍ，３Ｈ）．

【０４６２】

【化３５７】



実施例１１７

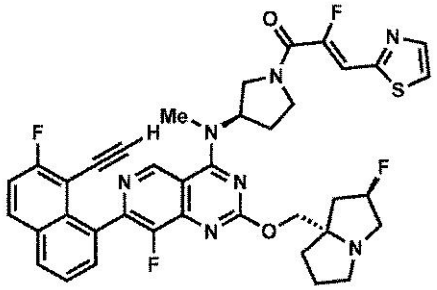
（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（５．３ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０１９ｍＬ、０．２３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（８．８ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７６％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２４％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（７．４ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、６５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{35}F_4$

Ｎ$_7$Ｏ$_2$についての計算値７２２．３；実測値７２２．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２０（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．０Ｈｚ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．２Ｈｚ，１Ｈ），８．２７－８．１２（ｍ，２Ｈ），７．９６－７．８４（ｍ，１Ｈ），７．８４－７．７５（ｍ，１Ｈ），７．７３－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．３８（ｓ，１Ｈ），６．８２（ｄ，Ｊ＝３８．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３８－５．１１（ｍ，２Ｈ），４．２８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），４．１９－３．５１（ｍ，６Ｈ），３．４７（ｓ，３Ｈ），３．４１－４．３０（ｍ，１Ｈ），３．１４－２．７１（ｍ，３Ｈ），２．４４－２．２３（ｍ，２Ｈ），２．２０－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．６１（ｍ，３Ｈ）．

【０４６３】

【化３５８】



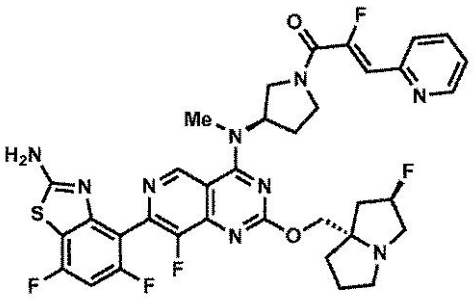
実施例１１８

（Ｚ）－１－（（Ｒ）－３－（（７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中の７－（８－エチニル－７－フルオロナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（５．４ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０１９ｍＬ、０．２３６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（８．８ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（６．２ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、５４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{38}$Ｈ$_{33}$Ｆ$_4$Ｎ$_7$Ｏ$_2$Ｓについての計算値７２８．２；実測値７２８．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　９．２３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝６．７Ｈｚ，１Ｈ），８．２９－８．１５（ｍ，２Ｈ），８．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．８Ｈｚ，２Ｈ），７．７６－７．６５（ｍ，２Ｈ），７．６１（ｔ，Ｊ＝９．０Ｈｚ，１Ｈ），７．２１（ｄ，Ｊ＝３６．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５７－５．２２（ｍ，２Ｈ），４．５２－４．２１（ｍ，２Ｈ），４．１７－３．５２（ｍ，５Ｈ），３．４９（ｓ，３Ｈ），３．３８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１６．３Ｈｚ，１Ｈ），３．２０－２．６７（ｍ，３Ｈ），２．４８－１．６８（ｍ，８Ｈ）．

【０４６４】

【化３５９】



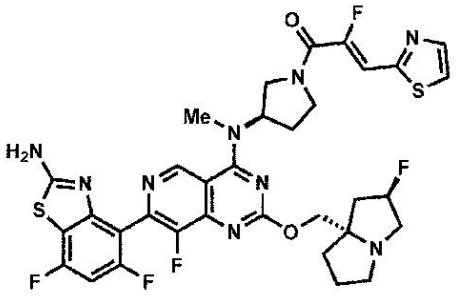
実施例１１９

（Ｚ）－１－（（３Ｒ）－３－（（７－（２－アミノ－５，７－ジフルオロベンゾ［ｄ］チアゾール－４－イル）－８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（メチル（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）アミノ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート（１４ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（６．８ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０２４ｍＬ、０．３０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１．４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌した。溶媒を濃縮した。得られた暗色の残渣及びトリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）をCH_2Cl_2（０．５ｍＬ）中で３０分間撹拌した。溶媒を濃縮し、アセトニトリルに溶解させ、１－メチルイミダゾール（０．０１４ｍＬ、０．１８０ｍｍｏｌ）で塩基性にし、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８１％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／１９％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（６．４ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、４９％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：$[M+H]^+$　$C_{35}H_{32}F_5N_9O_2S$についての計算値７３８．２；実測値７３８．３；^1H　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２１（ｓ，１Ｈ），８．６０（ｓ，１Ｈ），８．０２（ｓ，２Ｈ），７．８８－７．７９（ｍ，１Ｈ），７．７４（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．３７－７．２７（ｍ，１Ｈ），７．１０（ｂｒｔ，Ｊ＝９．９Ｈｚ，１Ｈ），６．７７（ｄ，Ｊ＝３５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．３５－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．３０－３．９０（ｍ，４Ｈ），３．８２－３．４４（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｓ，１Ｈ），３．３３（ｓ，３Ｈ），３．０８－２．８９（ｍ，２Ｈ），２．８３－２．６２（ｍ，１Ｈ），２．３８－２．１３（ｍ，２Ｈ），２．１３－１．５８（ｍ，６Ｈ）．

【０４６５】

【化３６０】



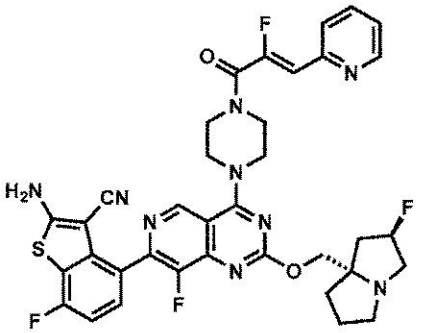
実施例１２０

ｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－４－（（（Ｒ）－１－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピロリジン－３－イル）（メチル）アミノ）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート

ＤＭＦ（０．５ｍＬ）中のｔｅｒｔ－ブチル（５，７－ジフルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（メチル（（Ｒ）－ピロリジン－３－イル）アミノ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｄ］チアゾール－２－イル）カルバメート（１４ｍｇ、０．０２０ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（７．０ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０２４ｍＬ、０．３０５ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１１．４ｍｇ、０．０４１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１時間撹拌した。溶媒を濃縮した。得られた暗色の残渣及びトリフルオロ酢酸（０．１ｍＬ）をCH_2Cl_2（０．５ｍＬ）中で３０分間撹拌した。溶媒を濃縮し、アセトニトリルに溶解させ、１－メチルイミダゾール（０．０１４ｍＬ、０．１８０ｍｍｏｌ）で塩基性にし、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（７．４ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、５５％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{33}H_{30}F_5N_9O_2S_2$についての計算値７４４．２；実測値７４４．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．２６（ｓ，１Ｈ），８．０６（ｓ，２Ｈ），８．０１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１０．２Ｈｚ，２Ｈ），７．２０（ｄ，Ｊ＝３６．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１８－７．０９（ｍ，１Ｈ），５．４７－５．１１（ｍ，２Ｈ），４．４７－３．９２（ｍ，５Ｈ），３．８７－３．５１（ｍ，２Ｈ），３．３８（ｓ，３Ｈ），３．１２－２．７３（ｍ，３Ｈ），２．４２－２．２１（ｍ，２Ｈ），２．１４－１．６１（ｍ，６Ｈ）．

【０４６６】

【化３６１】



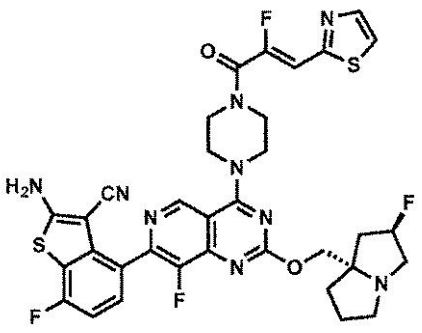
実施例１２１

２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル

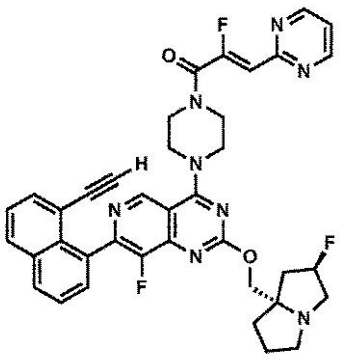
アセトニトリル（１ｍＬ）中の２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル（９ｍｇ、０．０１６ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（５．２ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０１９ｍＬ、０．２３３ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（８．７ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８０％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（４．７ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、４０％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{36}H_{31}F_4N_9O_2S$についての計算値７３０．２；実測値７３０．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｂｓ，２Ｈ），７．９４－７．８５（ｍ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．４４－７．２７（ｍ，２Ｈ），７．１６（ｔ，Ｊ＝８．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝３８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４２－５．０８（ｍ，２Ｈ），４．１４（ｓ，６Ｈ），３．９１（ｓ，４Ｈ），３．４３－３．０１（ｍ，２Ｈ），２．９２－２．７６（ｍ，１Ｈ），２．２３－１．９７（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．６８（ｍ，３Ｈ）．

【０４６７】

【化３６２】



実施例１２２
２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の２－アミノ－７－フルオロ－４－（８－フルオロ－２－（（（７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）ベンゾ［ｂ］チオフェン－３－カルボニトリル（１０ｍｇ、０．０１７ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（６．０ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０２１ｍＬ、０．２５８ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（９．７ｍｇ、０．０３４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８２％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１８％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（７．３ｍｇ、０．０１０ｍｍｏｌ、５８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{34}Ｈ_{29}Ｆ_4Ｎ_9Ｏ_2Ｓ_2$についての計算値７３６．２；実測値７３６．２；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１８（ｓ，１Ｈ），８．０９（ｓ，２Ｈ），８．０４－７．９１（ｍ，２Ｈ），７．４１（ｄｄ，Ｊ＝８．４，５．３Ｈｚ，１Ｈ），７．２０－７．１２（ｍ，１Ｈ），７．１１（ｄ，Ｊ＝３７．６Ｈｚ，１Ｈ），５．４４－５．１２（ｍ，２Ｈ），４．２６－３．６９（ｍ，１０Ｈ），３．３２－２．９９（ｍ，２Ｈ），２．９３－２．６９（ｍ，１Ｈ），２．２７－１．９３（ｍ，３Ｈ），１．９０－１．６８（ｍ，３Ｈ）．
【０４６８】
【化３６３】

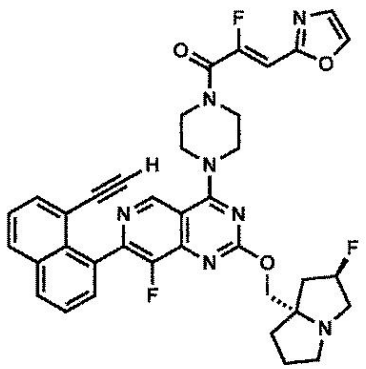


実施例１２３
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（５０ｍｇ、０．０９ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリミジン－２－イル）アクリル酸（３１ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解させた。１

－メチルイミダゾール（１１１μＬ、１．４ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（５２ｍｇ、０．１９ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８１％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１９％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（２２ｍｇ、０．０３１ｍｍｏｌ、３４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{38}Ｈ_{33}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値６９１．３；実測値６９１．４；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１３（ｓ，１Ｈ），８．９０（ｄ，Ｊ＝４．７Ｈｚ，２Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．０，８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．７７－７．６８（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４５（ｔ，Ｊ＝４．９Ｈｚ，１Ｈ），６．６４（ｄ，Ｊ＝３５．２Ｈｚ，１Ｈ），５．２８（ｄ，Ｊ＝５１．３Ｈｚ，１Ｈ），４．２９－４．０９（ｍ，５Ｈ），４．０９－３．７６（ｍ，６Ｈ），３．７２（ｓ，１Ｈ），３．１２－３．０５（ｍ，２Ｈ），３．０３（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），２．８６－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．１５－１．９８（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７３（ｍ，３Ｈ）．

【０４６９】

【化３６４】



実施例１２４

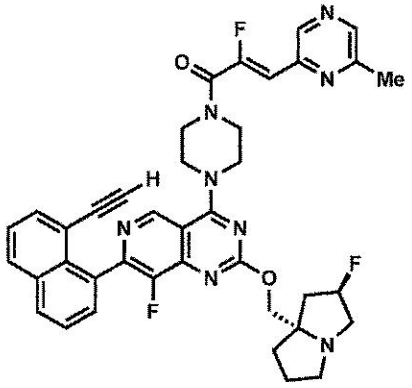
（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（オキサゾール－２－イル）アクリル酸（８．３ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（１ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（２２μＬ、０．２７７ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１０．４ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（８．４ｍｇ、０．０１２ｍｍｏｌ、６７％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{37}Ｈ_{32}Ｆ_3Ｎ_7Ｏ_3$についての計算値６８０．３；実測値６８０．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ

－ｄ$_6$）δ　９．１６－９．０８（ｍ，１Ｈ），８．３０－８．２４（ｍ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．７９－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．４８－７．４２（ｍ，１Ｈ），６．７２（ｄ，Ｊ＝３５．７，１Ｈ），５．４８－５．１１（ｍ，２Ｈ），４．２８－３．６１（ｍ，１１Ｈ），３．１３－２．９８（ｍ，２Ｈ），２．８８－２．７０（ｍ，１Ｈ），２．１９－２．０３（ｍ，３Ｈ），１．８８－１．７６（ｍ，３Ｈ）．

【０４７０】

【化３６５】

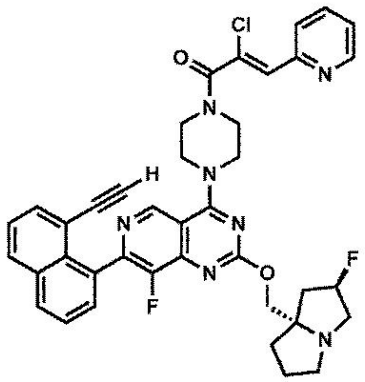


実施例１２５

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン　ＤＭＦ（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（６－メチルピラジン－２－イル）アクリル酸（６．７ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０２２ｍＬ、０．２７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１０．４ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７４％の５：９５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）／２６％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：Ｈ$_2$Ｏ（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（９．３ｍｇ、０．０１３ｍｍｏｌ、７１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　Ｃ$_{39}$Ｈ$_{35}$Ｆ$_3$Ｎ$_8$Ｏ$_2$についての計算値７０５．３；実測値７０５．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－ｄ$_6$）δ　８．９７（ｓ，１Ｈ），８．６３（ｓ，１Ｈ），８．３５（ｓ，１Ｈ），８．００（ｄｄ，Ｊ＝１２．３，８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．６４－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．５０－７．３１（ｍ，２Ｈ），６．５５（ｄ，Ｊ＝３８．５，１Ｈ），５．４５－５．２２（ｍ，１Ｈ），５．２７－４．９７（ｍ，２Ｈ），４．１０－３．７６（ｍ，１０Ｈ），３．５５（ｓ，１Ｈ），３．０２（ｓ　３Ｈ），２．９６－２．７８（ｍ，２Ｈ），２．７３－２．６０（ｍ，１Ｈ），２．０５－１．８０（ｍ，３Ｈ），１．７３－１．５１（ｍ，３Ｈ）．

【０４７１】

【化３６６】



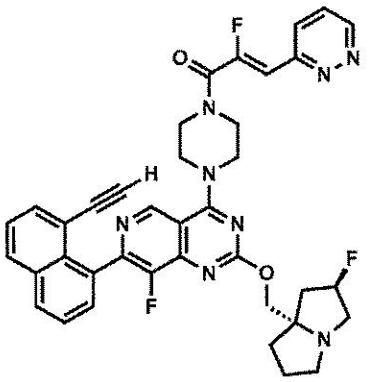
実施例１２６

（Ｚ）－２－クロロ－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

ＤＭＦ（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－クロロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（９．７ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０２２ｍＬ、０．２７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１０．４ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７２％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２８％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（１３．１ｍｇ、０．０１９ｍｍｏｌ、１００％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{39}Ｈ_{34}ＣｌＦ_2Ｎ_7Ｏ_2$についての計算値７０６．２；実測値７０６．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．１４（ｓ，１Ｈ），８．６８（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．７，８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９６－７．８９（ｍ，２Ｈ），７．７７－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６３－７．５３（ｍ，２Ｈ），７．４６－７．３７（ｍ，１Ｈ），７．２３（ｓ，１Ｈ），５．５４－５．０８（ｍ，２Ｈ），４．３６－３．７２（ｍ，９Ｈ），３．７２－３．６４（ｍ，１Ｈ），３．４６－３．０６（ｍ，３Ｈ），２．９９－２．８０（ｍ，１Ｈ），２．３９－１．９６（ｍ，４Ｈ），１．８７－１．６８（ｍ，２Ｈ）．

【０４７２】

【化３６７】



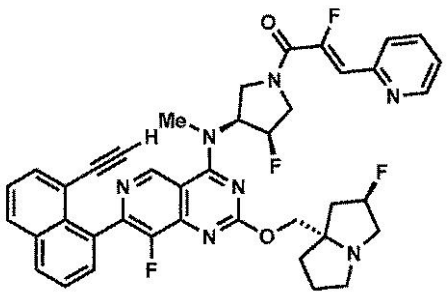
実施例１２７

（Ｚ）－１－（４－（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）ピペラジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリダジン－３－イル）プロパ－２－エン－１－オン

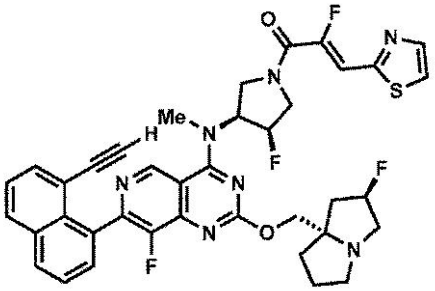
ＤＭＦ（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン（１０ｍｇ、０．０１８ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルロロ－３－（ピリダジン－３－イル）アクリル酸（６．２ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０２２ｍＬ、０．２７７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（１０．４ｍｇ、０．０３７ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：９５％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／５％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（６．１ｍｇ、０．００９ｍｍｏｌ、４８％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{38}Ｈ_{33}Ｆ_3Ｎ_8Ｏ_2$についての計算値６９１．３；実測値６９１．１；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＣＤＣｌ$_3$）δ　９．１５（ｄｄ，Ｊ＝５．０，１．７Ｈｚ，１Ｈ），９．０９（ｓ，１Ｈ），８．０５－７．９３（ｍ，３Ｈ），７．７７（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６６－７．５９（ｍ，２Ｈ），７．５６（ｄｄ，Ｊ＝８．６，５．０Ｈｚ，１Ｈ），７．４８（ｔ，Ｊ＝７．７Ｈｚ，１Ｈ），７．１３（ｄ，Ｊ＝３７．７Ｈｚ，１Ｈ），５．６４－５．４０（ｍ，１Ｈ），５．１８－４．９７（ｍ，１Ｈ），４．７９－４．５４（ｍ，１Ｈ），４．２７－３．９９（ｍ，１０Ｈ），３．６４－３．４３（ｍ，１Ｈ），３．３７－３．１９（ｍ，１Ｈ），２．９３－２．１７（ｍ，７Ｈ）．

【０４７３】

【化３６８】



実施例１２８
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
アセトニトリル（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチルピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２７ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１５．７６ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０５６ｍＬ、０．７０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２６．５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７１％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２９％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（２０．５ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、６０．２％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{40}H_{35}F_4N_7O_2$についての計算値７２２．３；実測値７２２．３；^{1}Ｈ　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３２－９．１８（ｍ，１Ｈ），８．６７（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝４．１Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．９７－７．８７（ｍ，１Ｈ），７．８１（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．７６－７．６６（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５４（ｍ，２Ｈ），７．４０（ｂｒ　ｔ，Ｊ＝６．４Ｈｚ，１Ｈ），６．８８（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．９０－５．６１（ｍ，１Ｈ），５．５１－５．０５（ｍ，２Ｈ），４．７１－４．３６（ｍ，１Ｈ），４．３３－４．０１（ｍ，４Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８３－３．５２（ｍ，３Ｈ），３．３８（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝２．８Ｈｚ，２Ｈ），３．１０－２．７５（ｍ，３Ｈ），２．３０－１．４２（ｍ，６Ｈ）．
【０４７４】
【化３６９】

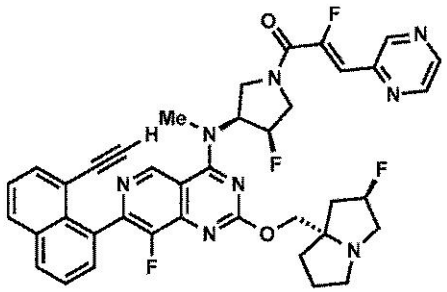


実施例１２９
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン
アセトニトリル（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキ

シ）－Ｎ－メチルピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２７ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１６．３３ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０５６ｍＬ、０．７０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２６．５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７０％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／３０％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（２１ｍｇ、０．０２９ｍｍｏｌ、６１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$Ｃ_{38}Ｈ_{33}Ｆ_4Ｎ_7Ｏ_2Ｓ$についての計算値７２８．２；実測値７２８．３；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_6$）δ　９．２５（ｄ，Ｊ＝１４．７Ｈｚ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．２Ｈｚ，２Ｈ），８．０３（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，２Ｈ），７．８０－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．４８（ｍ，２Ｈ），７．２６（ｄ，Ｊ＝３５．５Ｈｚ，１Ｈ），６．０２－５．５３（ｍ，１Ｈ），５．４６－４．９６（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．３２（ｍ，１Ｈ），４．３６－４．００（ｍ，３Ｈ），３．９１（ｓ，１Ｈ），３．８４－３．７８（ｍ，１Ｈ），３．７２－３．２７（ｍ，２Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，３Ｈ），３．１０－２．６６（ｍ，３Ｈ），２．３８－１．６４（ｍ，６Ｈ）．

【０４７５】

【化３７０】



実施例１３０

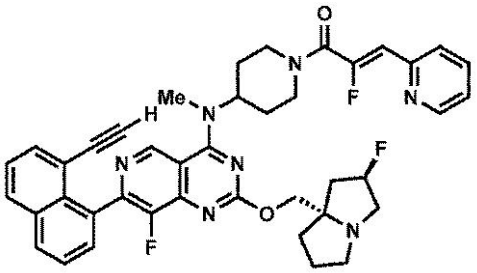
（Ｚ）－１－（（３Ｓ，４Ｒ）－３－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）－４－フルオロピロリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

アセトニトリル（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－Ｎ－（（３Ｓ，４Ｒ）－４－フルオロピロリジン－３－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチルピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２７ｍｇ、０．０４７ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピラジン－２－イル）アクリル酸（１５．８５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０５６ｍＬ、０．７０７ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２６．５ｍｇ、０．０９４ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７７％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／２３％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_2Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（２２ｍｇ、０．０３０ｍｍｏｌ

、６３４％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{39}H_{34}F_4N_8O_2$についての計算値７２３．３；実測値７２３．３；１ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．３１－９．１８（ｍ，１Ｈ），８．９９（ｓ，１Ｈ），８．７５（ｓ，１Ｈ），８．６２（ｓ，１Ｈ），８．１５（ｄｄ，Ｊ＝１２．２，８．２Ｈｚ，２Ｈ），７．８０－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６５－７．４４（ｍ，２Ｈ），６．９７（ｄ，Ｊ＝３７．３，１Ｈ），５．９７－５．５８（ｍ，１Ｈ），５．５１－４．９２（ｍ，２Ｈ），４．６７－４．３７（ｍ，１Ｈ），４．３２－３．９４（ｍ，２Ｈ），３．８２（ｓ，１Ｈ），３．７６－３．４２（ｍ，４Ｈ），３．３５（ｓ，３Ｈ），２．５５（ｓ，３Ｈ），２．３３－１．６２（ｍ，６Ｈ）．

【０４７６】

【化３７１】



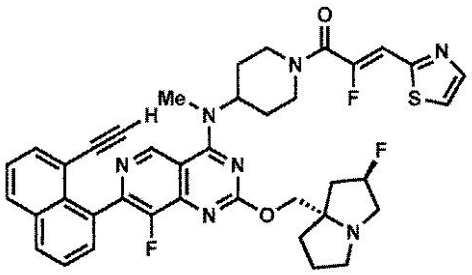
実施例１３１

（Ｚ）－１－（４－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

　アセトニトリル（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２６ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１５．３ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０５５ｍＬ、０．６８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２５．７ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７５％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２５％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（１９．８ｍｇ、０．０２８ｍｍｏｌ、６０．３％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$C_{41}H_{38}F_3N_7O_2$についての計算値７１８．３；実測値７１８．３；１ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　９．１７（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｄ，Ｊ＝４．８Ｈｚ，１Ｈ），８．２３－８．０７（ｍ，２Ｈ），７．８９（ｔｄ，Ｊ＝７．８，１．８Ｈｚ，１Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝８．０Ｈｚ，１Ｈ），７．７１（ｄｄ，Ｊ＝１６．２，７．７Ｈｚ，２Ｈ），７．６２－７．５１（ｍ，２Ｈ），７．３７（ｄｄｄ，Ｊ＝７．５，４．８，１．１Ｈｚ，１Ｈ），６．５９（ｄ，Ｊ＝３９．２，１Ｈ），５．５３－５．１５（ｍ，１Ｈ），５．０８－４．７８（ｍ，１Ｈ），４．６３－４．３５（ｍ，１Ｈ），４．３３－３．９９（ｍ，３Ｈ），３．７６（ｓ，１Ｈ），３．４８－３．３２（ｍ，３Ｈ），３．１７（ｄ，Ｊ＝５．２Ｈｚ，３Ｈ），３．０８－２．５７（ｍ，３Ｈ），２．３３－１．５５（ｍ，１０Ｈ）．

【０４７７】

【化３７２】



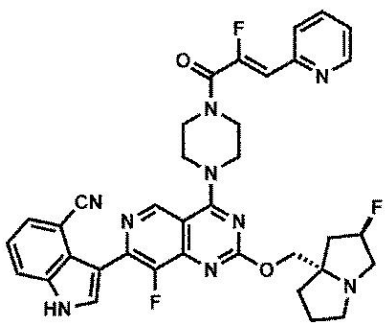
実施例１３２

（Ｚ）－１－（４－（（７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－イル）（メチル）アミノ）ピペリジン－１－イル）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）プロパ－２－エン－１－オン

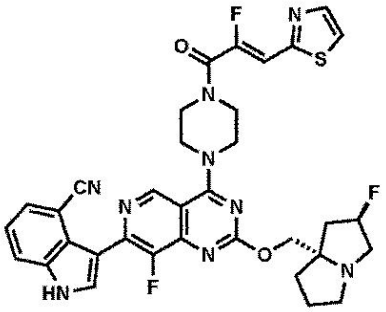
アセトニトリル（１ｍＬ）中の７－（８－エチニルナフタレン－１－イル）－８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－Ｎ－メチル－Ｎ－（ピペリジン－４－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－４－アミン（２６ｍｇ、０．０４６ｍｍｏｌ）、（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリル酸（１５．８ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）及び１－メチルイミダゾール（０．０５５ｍＬ、０．６８６ｍｍｏｌ）の撹拌溶液にクロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２５．７ｍｇ、０．０９１ｍｍｏｌ）を加えた。混合物を１５分間撹拌し、逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：７２％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）／２８％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により精製して、所望の生成物（１７．９ｍｇ、０．０２５ｍｍｏｌ、５４．１％の収率）を得た。ＬＣ／ＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$　$C_{39}H_{36}F_3N_7O_2S$についての計算値７２４．３；実測値７２４．３；^{1}ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ９．１８（ｓ，１Ｈ），８．２２－８．０６（ｍ，２Ｈ），８．０３－７．９４（ｍ，２Ｈ），７．７９－７．６７（ｍ，２Ｈ），７．６４－７．５２（ｍ，２Ｈ），７．０６（ｄ，Ｊ＝３８．３Ｈｚ　１Ｈ），５．４９－５．１４（ｍ，１Ｈ），４．８７（ｓ，１Ｈ），４．６０－４．３０（ｍ，１Ｈ），４．２９－３．９６（ｍ，３Ｈ），３．７６（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝１．７Ｈｚ，１Ｈ），３．６４－３．２８（ｍ，３Ｈ），３．１８（ｄ，Ｊ＝５．１Ｈｚ，３Ｈ），２．９９－２．５４（ｍ，３Ｈ），２．４０－１．４４（ｍ，１０Ｈ）．

【０４７８】

【化３７３】



実施例１３３
３－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル
３－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル（２０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１４μＬ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。溶液を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：１００％の５：９５のＭｅＣＮ：H_2O（０．１％のＴＦＡを含む）／０％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（０．１％のＴＦＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：H_2O（０．１％のＴＦＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物、茶色の固体をビスＴＦＡ塩（１３．２ｍｇ、０．０１４ｍｍｏｌ、４４％の収率）として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^+$ $C_{36}H_{33}F_3N_9O_2$についての計算値６８０．３；実測値６８０．２；１ＨＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－d_6）δ　１２．３６（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．２３（ｓ，１Ｈ），８．６５（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝５．０Ｈｚ，１Ｈ），８．０９（ｄ，Ｊ＝２．５Ｈｚ，１Ｈ），７．８９（ｂｒ　ｄ，Ｊ＝８．１Ｈｚ，２Ｈ），７．７９（ｄ，Ｊ＝７．９Ｈｚ，１Ｈ），７．６３（ｄ，Ｊ＝７．１Ｈｚ，１Ｈ），７．４２－７．３４（ｍ，２Ｈ），６．６７（ｄ，Ｊ＝３８．６Ｈｚ，１Ｈ），５．５８（ｄ，Ｊ＝５２．３Ｈｚ，１Ｈ），４．６８－４．５８（ｍ，２Ｈ），４．２４－４．１０（ｍ，４Ｈ），４．０３－３．９３（ｍ，２Ｈ），３．８８－３．７１（ｍ，５Ｈ），３．２４－３．１７（ｍ，２Ｈ），２．３９－１．９７（ｍ，５Ｈ）．
【０４７９】
【化３７４】



実施例１３４
３－（８－フルオロ－４－（４－（（Ｚ）－２－フルオロ－３－（チアゾール－２－イル）アクリロイル）ピペラジン－１－イル）－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル
３－（８－フルオロ－２－（（（２Ｒ，７ａＳ）－２－フルオロテトラヒドロ－１Ｈ－ピロリジン－７ａ（５Ｈ）－イル）メトキシ）－４－（ピペラジン－１－イル）ピリド［４，３－ｄ］ピリミジン－７－イル）－１Ｈ－インドール－４－カルボニトリル（２０ｍｇ、０．０３３ｍｍｏｌ）及び（Ｚ）－２－フルオロ－３－（ピリジン－２－イル）アクリル酸（１７ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を固体として組み合わせて、ＤＭＦ（０．５ｍＬ）に溶解させた。１－メチルイミダゾール（１４μＬ、０．２ｍｍｏｌ）を加えた後、クロ

ロ－Ｎ，Ｎ，Ｎ’，Ｎ’－テトラメチルホルムアミジニウムヘキサフルオロホスフェート（２８ｍｇ、０．１ｍｍｏｌ）を加えた。反応混合物を５分間撹拌した。溶液を逆相ＨＰＬＣ（カラム：Ｘｂｒｉｄｇｅ　Ｃ１８、１９ｍｍ×２００ｍｍ、５μｍの粒子；流量：２０ｍＬ／分；カラム温度：２５℃；勾配：８７％の５：９５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）／１３％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）→１００％の９５：５のＭｅＣＮ：$Ｈ_{2}Ｏ$（１０ｍＭのＡＡを含む）；λ＝２２０ｎｍ）により直接精製して、所望の生成物（４．１ｍｇ、０．００６ｍｍｏｌ、２１％の収率）を茶色の固体として得た。ＬＣＭＳ（ＥＳＩ）ｍ／ｚ：［Ｍ＋Ｈ］$^{+}$　$Ｃ_{34}Ｈ_{31}Ｆ_{3}Ｎ_{9}Ｏ_{2}Ｓ$についての計算値６８６．３；実測値６８６．２；$^{1}Ｈ$　ＮＭＲ（５００ＭＨｚ，ＤＭＳＯ－$ｄ_{6}$）δ　１２．２９（ｂｒ　ｓ，１Ｈ），９．１６（ｓ，１Ｈ），８．０８（ｄ，Ｊ＝２．３Ｈｚ，１Ｈ），８．０３－７．９７（ｍ，２Ｈ），７．８８（ｄ，Ｊ＝８．２Ｈｚ，１Ｈ），７．６２（ｄ，Ｊ＝７．２Ｈｚ，１Ｈ），７．３５（ｔ，Ｊ＝７．８Ｈｚ，１Ｈ），７．１０（ｄ，Ｊ＝３７．５Ｈｚ，１Ｈ），５．３１（ｄ，Ｊ＝５４．９Ｈｚ，１Ｈ），４．２２－４．０５（ｍ，６Ｈ），４．０３－３．８０（ｍ，４Ｈ），３．１８－３．０２（ｍ，３Ｈ），２．９０－２．８０（ｍ，１Ｈ），１．９６（ｓ，６Ｈ）．

【０４８０】

生物学的活性

$ＫＲＡＳ^{Ｇ１２Ｃ}$　ＲＡＦ破壊アッセイ

これは、Ｇ１２Ｃ$^{（ＯＮ）}$、すなわちＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃの活性型に対する化合物の活性を測定する機能アッセイである。組換えＧＭＰＰＮＰ負荷ＫＲＡＳ　Ｇ１２Ｃ（５ｎＭ）をアッセイ緩衝液（５０ｍＭのトリスｐＨ７．５、１００ｍＭのＮａＣｌ、１ｍＭの$ＭｇＣｌ_{2}$、１ｍＭのＤＴＴ、１００ｕｇ／ｍｌのＢＳＡ）中、室温で２０分間、化合物で処理した。組換えＧＳＴ－ＲＡＦ１　ＲＢＤ（９ｎＭ）を加え、反応混合物を２０分間インキュベートした。ＳＡ－Ｔｂ（０．２５ｎＭ）を加え、反応混合物を３時間インキュベートした。ＨＴＲＦシグナルを測定し（ＰｅｒｋｉｎＥｌｍｅｒ　Ｅｎｖｉｓｉｏｎ）、シグナル比（$λ_{ｅｍ}５２０$／$λ_{ｅｍ}４９５$）を計算し、用量反応曲線から$ＩＣ_{５０}$値を計算した。

【０４８１】

本明細書に記載される化合物の$ＩＣ_{５０}$値を表１に示す。

【０４８２】

【表１】

表 1

実施例番号	*KRASG12C RAF 破壊アッセイ* (IC_{50})
1	27 nM
2	32 nM
3	19 nM
4	260 nM
5	79 nM
6	45 nM
7	16 nM
8	1300 nM
9	350 nM
10	24 nM
11	450 nM
12	11 nM
13	38 nM
14	22 nM
15	60 nM
16	180 nM
17	2600 nM
18	25 nM
19A	59 nM
19B	270 nM
20	89 nM
21A	67 nM
21B	330 nM
22	1900 nM
23	180 nM
24	110 nM
25	290 nM
26	170 nM

【０４８３】

【表２】

27	3 nM
28	4 nM
29	100 nM
30	470 nM
31	64 nM
32	76 nM
33	75 nM
34	400 nM
35	430 nM
36	150 nM
37	130 nM
38	4700 nM
39	5100 nM
40	880 nM
41	760 nM
42	760 nM
43	1100 nM
44	360 nM
45	460 nM
46	390 nM
47	100 nM
48	780 nM
49	800 nM
50	840 nM
51	360 nM
52	430 nM
53	44 nM
54	5 nM
55	2 nM
56	6 nM
57	4 nM
58	2 nM
59	2 nM
60	180 nM
61	300 nM
62	300 nM
63	180 nM
64	7 nM
65	4.5nM
66	<2 nM
67	41 nM
68	220 nM
69	300 nM
70	26 nM
71	40 nM
72	440 nM
73 トランス異性体 1	1600 nM
73 トランス異性体 2	5700 nM

【０４８４】

【表３】

73 シス異性体 1	110 nM
73 シス異性体 2	1800 nM
74 トランス異性体 1	2.5 nM
74 トランス異性体 2	110 nM
74 シス異性体 1	1000 nM
74 シス異性体 2	910 nM
75	57 nM
76	590 nM
77	120 nM
78	120 nM
79	65 nM
80	30 nM
81	57 nM
82	62 nM
83	2600 nM
84	3500 nM
85	110 nM
86	110 nM
87	1600 nM
88	1000 nM
89	37 nM
90	110 nM
91	5000 nM
92	24000 nM
93	3300 nM
94	34 nM
95	14 nM
96	110 nM
97	550 nM
98	91 nM
99	70 nM
100	5300 nM
101	12000 nM
102	87 nM
103	620 nM
104	16000 nM
105	9700 nM
106	1600 nM
107	5600 nM
108	4300 nM
109	240 nM
110	180 nM
111	11 nM
112	<2 nM
113	156 nM
114	719 nM
115	14 nM
116	27 nM

【０４８５】

【表４】

117	9 nM
118	30 nM
119	5 nM
120	30 nM
121	8 nM
122	6 nM
123	187 nM
124	540 nM
125	480 nM
126	47000 nM
127	10 nM
128	30 nM
129	200 nM
130	60 nM
131	4200 nM
132	16800 nM
133	890 nM
134	970 nM

【０４８６】
詳細な説明の節は、特許請求の範囲を解釈するために使用され、概要及び要約の節は、使用されないことが意図されることを理解されたい。概要及び要約の節は、本発明者らによって企図されるとおりの１つ以上の、但し全てではない本開示の例示的な態様を示し得るものであり、したがって決して本開示及び添付の特許請求の範囲を限定することを意図されない。
【０４８７】
本開示は、指定される機能及びそれらの関係の実施を例示する機能的構成要素を用いて上述されている。これらの機能的構成要素の境界は、説明に好都合であるように本明細書で任意に規定されている。指定される機能及びそれらの関係が適切に実施される限り、代替の境界を規定することができる。
【０４８８】
本明細書で引用される参考文献の全ては、その全体が参照により本明細書に援用される。
【０４８９】
具体的な態様の前述の説明は、本開示の一般的性質をこのように完全に明らかにすることになるため、他の者は、過度の実験を行うことなく、本開示の一般的概念から逸脱することなく、当技術分野の技能の範囲内にある知識を適用することにより、かかる具体的な態様を容易に改良し、且つ／又は様々な適用に適合させることができる。したがって、かかる適合形態及び改良形態は、本明細書に提供される教示及び指針に基づいて、開示される態様の均等物の意味及び範囲に含まれることが意図される。本明細書における表現法又は用語法は、説明を目的とするものであり、限定を目的とするのではないことを理解されたく、したがって、本明細書の用語法又は表現法は、当業者により教示及び指針を踏まえて解釈されるべきである。
【０４９０】
本開示の広さ及び範囲は、上記の例示的な態様のいずれかにより限定されてはならず、以下の特許請求の範囲及びその均等物のみに従って規定されるべきである。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/US2023/068132

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07D519/00 C07D471/04 A61P35/00 A61K31/519 A61K31/551
ADD.

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07D A61P A61K

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

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)
EPO-Internal, EMBASE, WPI Data

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	CN 113 999 226 A (KECHOW PHARMA INC) 1 February 2022 (2022-02-01) claims 1, 21-23	1-40
X	WO 2020/146613 A1 (MIRATI THERAPEUTICS INC [US]; ARRAY BIOPHARMA INC [US]) 16 July 2020 (2020-07-16) claims 1, 76, 78; examples 1-247	1-40
X,P	WO 2023/081840 A1 (FRONTIER MEDICINES CORP [US]) 11 May 2023 (2023-05-11) claims 1, 107, 111, 112	1-40

☐ Further documents are listed in the continuation of Box C.

☒ See patent family annex.

* Special categories of cited documents :

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier application or patent but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance;; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
8 August 2023	17/08/2023

Name and mailing address of the ISA/	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Fax: (+31-70) 340-3016	Moriggi, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/US2023/068132

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
CN 113999226 A	01-02-2022	NONE	
WO 2020146613 A1	16-07-2020	EP 3908283 A1	17-11-2021
		EP 4087573 A1	16-11-2022
		JP 2022517222 A	07-03-2022
		JP 2023509956 A	10-03-2023
		US 2020331911 A1	22-10-2020
		WO 2020146613 A1	16-07-2020
		WO 2021141628 A1	15-07-2021
WO 2023081840 A1	11-05-2023	NONE	

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (April 2005)

フロントページの続き

(51)国際特許分類			FI		テーマコード（参考）
A61P	*35/00*	*(2006.01)*	A61K	31/551	
A61P	*1/00*	*(2006.01)*	A61P	35/00	
A61P	*11/00*	*(2006.01)*	A61P	1/00	
A61P	*13/10*	*(2006.01)*	A61P	11/00	
A61P	*15/00*	*(2006.01)*	A61P	13/10	
			A61P	15/00	

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

弁理士　呉 英燦

(72)発明者　コンデイクス，マシュー レオ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者　チヴィエッロ，リタ リー
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者　ブロンソン，ジョアン ジュウェット
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者　パーカー，マイケル エフ
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

(72)発明者　フィンク，ブライアン エドワード
アメリカ合衆国０８５４３ニュージャージー州プリンストン、ルート２０６アンド・プロビンス・ライン・ロード、ブリストル－マイヤーズ・スクイブ・カンパニー内

Ｆターム（参考）　4C086　AA01 AA02 AA03 CB09 MA01 MA04 MA52 NA14 ZA59 ZA66
ZA81 ZB26